



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

**PREPARACIÓN DE NITROCOMPUESTOS COMO
INTERMEDIARIOS CLAVE EN LA SÍNTESIS DE γ -
LACTAMAS.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
LIC. EN INGENIERÍA QUÍMICA

PRESENTA

ELISABETH FLORES MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. IRIS JANET MONTOYA BALBÁS

Cuernavaca, Morelos, Junio del 2023

Esta tesis de licenciatura se desarrolló en el Laboratorio 215 de Síntesis Asimétrica II del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección de la Dra. Iris Janet Montoya Balbás.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

Dedicatoria

Le dedico el resultado de este trabajo a mi familia.

Principalmente a mi hermana Rosita F. M. por su apoyo incondicional para poder culminar esta meta.

Elisa Flores Martínez

Agradecimientos

A mi asesora de Tesis la Dra. Iris J. Montoya Balbás por sus enseñanzas y brindarme su apoyo a lo largo de este proyecto.

A la Dra. Irma Linzaga Elizalde como profesora y por brindarme la confianza de trabajar en su laboratorio.

Al jurado revisor por sus sugerencias y observaciones que ayudaron a mejorar mi trabajo de tesis:

Dr. José Luis Gutiérrez Díaz

Dra. Miriam Navarrete Procopio

Dra. Ave María Cotero Villegas

Dra. Irma Linzaga Elizalde

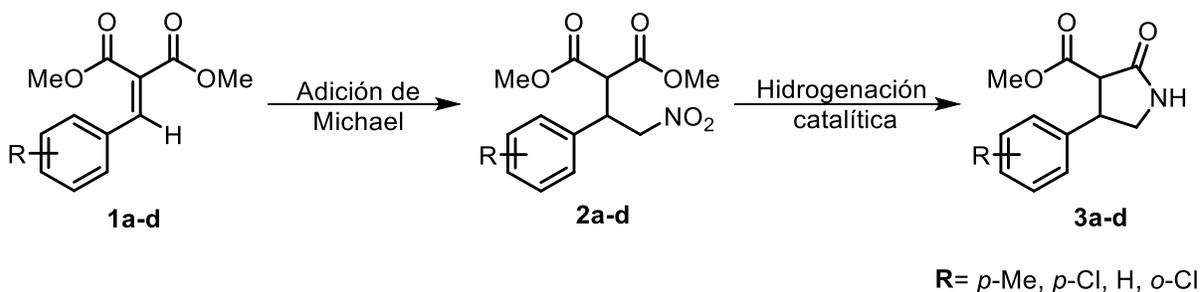
Dra. Iris Janet Montoya Balbás

Al Mtro. Alexis por compartirme sus conocimientos y por el apoyo brindado durante mi estancia de investigación.

Resumen

Este trabajo de investigación está basado principalmente en la preparación de γ -nitroésteres, ya que el interés de dichos compuestos radica principalmente en la actividad farmacológica que estos presentan, además son empleados como intermediarios de otros compuestos con diversas actividades farmacológicas, por ejemplo, antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatorias, anticonvulsivas, entre otras.

Aquí se describe la obtención de diferentes γ -nitroésteres **2a-d** a partir de compuestos α - β -insaturados, posteriormente, los compuestos nitrados fueron empleados en la preparación de las γ -lactamas **3a-d**, **Esquema 1**.



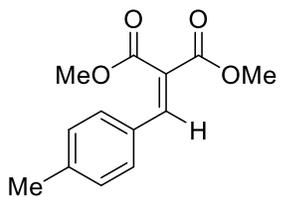
Esquema 1. Preparación de γ -nitroésteres como intermediarios clave para la obtención de γ -lactamas.

Todas las transformaciones químicas realizadas fueron vía reacciones sencillas, específicamente en la preparación de los γ -nitroésteres **2a-d**, se logró optimizar su obtención empleando diversas condiciones de reacción y un equipo de microondas, cumpliendo con algunos requisitos de la química verde.

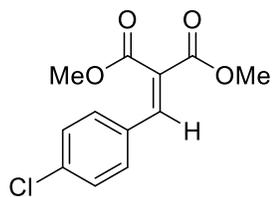
Índice

Resumen.....	I
Índice de compuestos.....	II
Abreviaturas.....	III
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	11
3.1 Objetivo general.....	11
3.2 Objetivos específicos.....	11
4. Resultados y discusión.....	12
4.1 Preparación de los arilidenmalonatos.....	12
4.1.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de arilidenmalonatos.....	14
4.2 Preparación de γ -nitroésteres derivados de los arilidenmalonatos.....	19
4.2.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de γ -nitroésteres.....	23
4.3 Preparación de γ -lactamas empleando γ -nitroésteres como intermediarios clave....	28
4.3.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de γ -lactamas	29
5. Conclusiones.....	35
6. Parte experimental.....	38
6.1 Información general.....	38
6.2 Preparación de los arilidenmalonatos.....	39
6.3 Preparación de γ -nitroésteres.....	42
6.4 Preparación de γ -lactamas.....	49

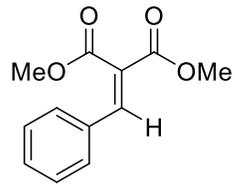
Índice de compuestos



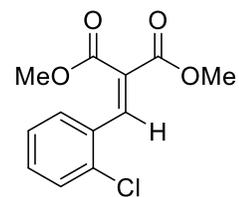
1a



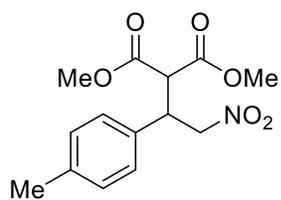
1b



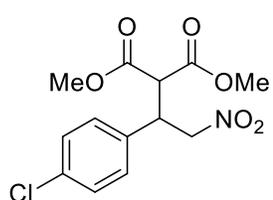
1c



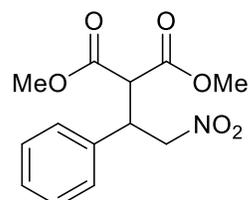
1d



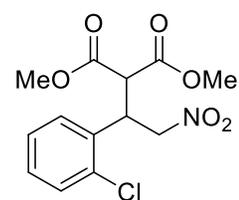
2a



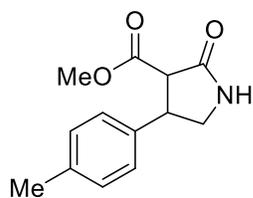
2b



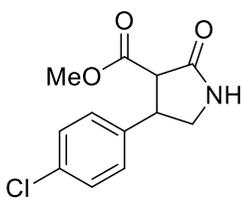
2c



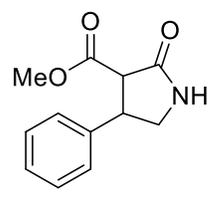
2d



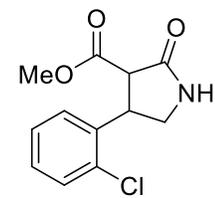
3a



3b



3c



3c

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo	PhMe	Tolueno
Ar	Arilo	p.f.	Punto de fusión
c.c.f	Cromatografía en capa fina	ppm	Partes por millón
CDCl₃	Cloroformo deuterado	RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
CD₃OD	Metanol deuterado	RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
Cl⁺	Ionización química	s	Señal simple
δ	Desplazamiento químico	t.a.	Temperatura ambiente
d	Señal doble	W	Watts
DBU	1,8-Diazobiciclo [5.4.0] undec-7- eno		
ee	Exceso enantiomérico		
eq.	Equivalentes		
FAB⁺	Bombardeo rápido con átomos		
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con Transformada de Fourier		
HMRS	Espectrometría de masas de alta resolución		
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia		
K₂CO₃	Carbonato de potasio		
m	Señal múltiple		
MeNO₂	Nitrometano		
MeOH	Metanol		
MHz	Mega Hertz		
m/z	Relación masa/carga		
Ni/ Ra	Níquel Raney		
Nu	Nucleófilo		
Ph	Fenilo		

1. Introducción

La importancia del grupo funcional nitro (**-NO₂**) radica principalmente en las aplicaciones que este presenta, pues se puede encontrar en diversas estructuras químicas con efectos terapéuticos, por ejemplo, el **1-nitro-2-feniletano (NP)**¹ y el **1-nitro-2-feniletano (NPe)**² el primero empleado como antiespasmódico, estimulante digestivo incluyendo propiedades carminativas y el segundo mostró actividad como un potente vaso relajante en aorta de rata. Mientras que el **nifurtimox**³ se utiliza en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas y la **nitrofurantoína**⁴ administrada en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, además inhibe la proliferación de células cancerígenas en el tratamiento de leucemia en humanos, cáncer de colon, cervix y próstata. El grupo nitro también se encuentra presente en estructuras más complejas como el **nitroCBI**⁵ que presenta actividad anticancerígena, **Figura 1**.

¹ (a) Leal, L.; Bezerra, R.; Elías, F.; Pinto, G.; Caldas, P.; Da Silva, J.; Soares, J.; Da Cunha, P.; Leal, J.; Lahlou, S. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. **2011**, 25, 661-669. (b) Teofilo, T.; Arruda, L.; Rodrigues, J.; Lima, J.; Santos, R.; Pinto, G.; Caldas, P.; Lahlou, S. *CEPP*. **2017**, 44, 787-794.

² Arruda, L.; Teofilo, T.; Souza, F.; Pinto, G.; Lima, J.; Dos Santos, R.; Caldas, P.; Lahlou, S. *European Journal Pharmacology*. **2017**, 807, 182-189.

³ Fuentes, R.; Maturana, M.; De la Cruz, M. *Chil. Infect*. **2012**, 29, 82-86.

⁴ Andrade, J.; Souza, M.; Gomes, M.; Silva, D.; Barros, A.; Rodrigues, M.; Silva, P.; Nascimento, S.; Aguiar, J.; Brondani, D.; Militao, G.; Silva, T. *Pharmacological Reports*. **2016**, 68, 1046-1053.

⁵ Lee, H.; Dickson, B.; Stevenson, R.; Yang, S.; Terce, M. *Tetrahedron*. **2019**, 75, 3001-3007.

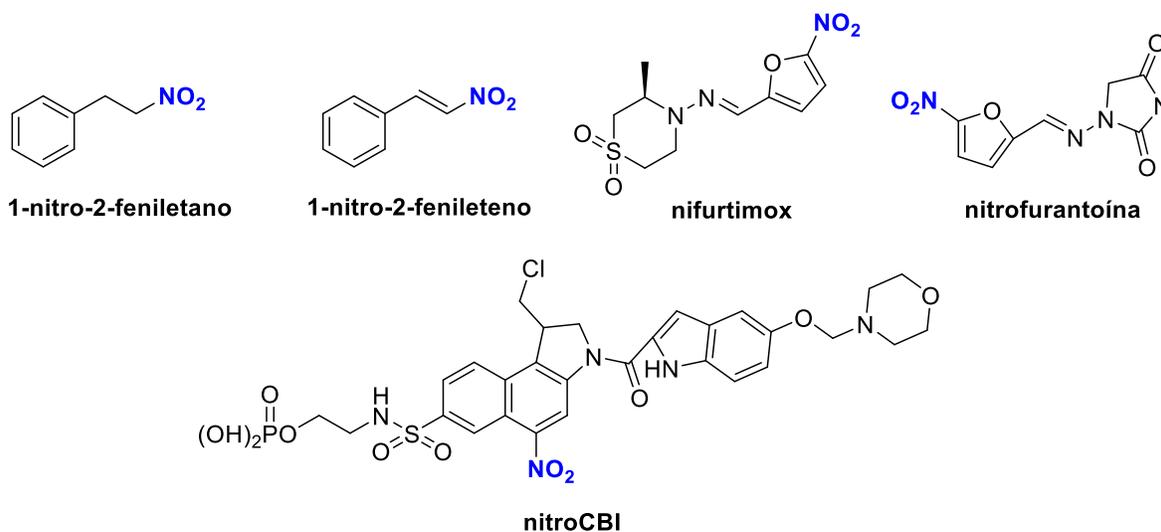


Figura 1. Compuestos nitrados con efectos terapéuticos.

Otra de las aplicaciones de los nitrocompuestos en química orgánica es que son empleados como intermediarios sintéticos clave para la obtención de otras estructuras químicas con interés farmacológico, por ejemplo, γ -lactamas⁶, γ -aminoácidos (GABA)⁷, quinoleína⁸, estos compuestos presentan actividades farmacológicas como antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatorias y anticonvulsivas, principalmente. Otras estructuras químicas que pueden ser obtenidos por medio de un nitrocompuesto como intermediario son, la bestatina⁹ que actúa en el tratamiento del VIH y antiinflamatorio y en combinación con otros antibióticos o anticancerígenos, para el tratamiento del cáncer y las infecciones bacterianas, algunas cumarinas¹⁰ que actúan como antibióticos y antiinflamatorios y pirroles¹¹ que presentan propiedades antimicobacterianas, Figura 2.

⁶ (a) Patra, P.; Kar, G. *Tetrahedron Letters*. **2014**, 55, 326-328. (b) Liu, J.; Chen, D.; Ji, M.; Wu, X.; Zhu, C. *Tetrahedron Letters*. **2020**, 61, 1-3. (c) Hulsboch, J.; Claes, L.; De Vos, D. *Tetrahedron Letters*. **2018**, 59, 1646-1650.

⁷ Raman, B.; Shaik, J. *Int. J. Adv. Res.* **2016**, 12, 2095-2100.

⁸ Gabrielli, S.; Giardinieri, A.; Ballini, R.; Palmieri, A. *Molecules*. **2016**, 21, 1-8.

⁹ Shang, S.; Willems, A.; Chauhan, S.; J. *Pep Sci.* **2018**, 24, 1-6.

¹⁰ Sahoo, S.; Shukla, S.; Nandy, S.; Sahoo, H. *European Journal of Experimental Biology*. **2012**, 2, 899-908.

¹¹ Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A.; Petri, M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 43258-43261.

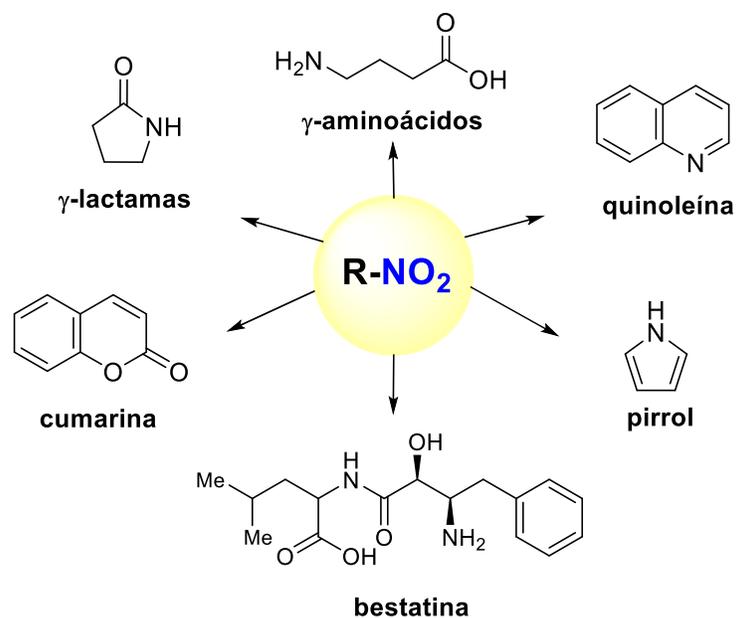


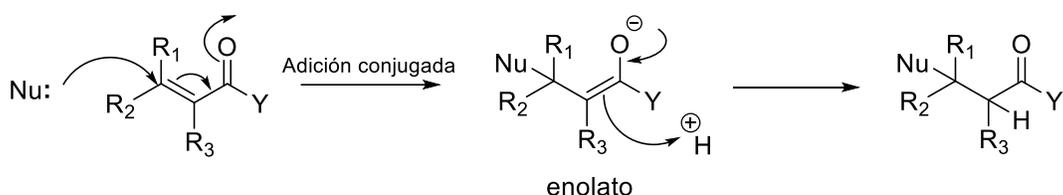
Figura 2. Compuestos con actividad farmacológica que pueden ser obtenidos a partir de nitrocompuestos.

Los nitrocompuestos son tan versátiles que, debido a su naturaleza electrónica, incluso se pueden utilizar como sensores para mejorar la detección de explosivos.¹²

¹² Li, D.; Yu, X. *Journal of Solid State Chemistry*. **2016**, 239, 17-22.

2. Antecedentes

Debido a la importancia que el grupo nitro presenta en diferentes ámbitos de la química, existen algunas reacciones que nos permiten introducirlo en diversas estructuras químicas, tal es el caso de la reacción de Michael¹³ considerada una reacción de adición conjugada y un proceso bien establecido definido para la formación de enlaces C-C.¹⁴ Para que esta se efectúe se requiere de una especie nucleofílica (**Nu**) comúnmente llamado donador de Michael y un compuesto carbonílico α,β -insaturado considerado un aceptor de Michael, **Esquema 2**.



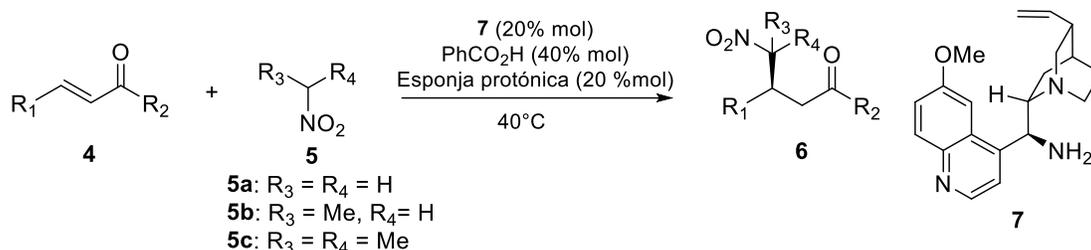
Esquema 2. Reacción general de Michael.

Los nitrocompuestos más utilizados son aquellos que se encuentran nitrados en la posición γ , por lo que diferentes grupos de investigación se han enfocado en la preparación de diversas estructuras con estas características, tal es el caso de Liu y colaboradores¹⁵, quienes proponen la síntesis de una serie de γ -nitrocetonas **6**, a partir de cetonas α,β -insaturadas **4**, nitroalcanos **5**, en presencia de un catalizador **7** y aditivo, **Esquema 3**.

¹³ McMurry, J. (2012). Química Orgánica (8a ed.). México: CENGAGE Learning. 921-924.

¹⁴ Richard, M.; Felten, A; Didierjean, C.; Ruiz, M.; Chapleur, Y.; Pelligrini, N. *Eur J. Org. Chem.* **2014**, 7364-7376.

¹⁵ Liu, S.; Wang, Q.; Ye, L.; Shi, Z.; Zhao, Z.; Yang, X.; Ding, K.; Li, X. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 5115-5120.



Esquema 3. Reacción de Michael para la obtención de γ -nitroacetonas.

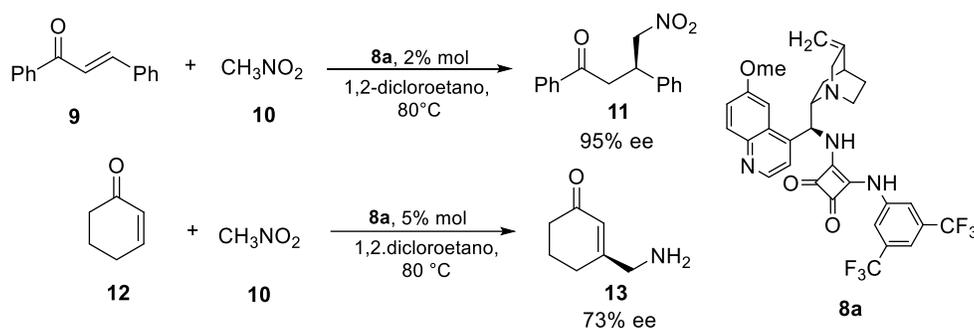
Los productos se obtienen con rendimientos y excesos enantioméricos altos, sin embargo, los tiempos de reacción van desde 8 hasta 168 h de reacción, **Tabla 1**.

Tabla 1. Reacción de Michael para la obtención de γ -nitroacetonas.^a

Prueba	R ₁	R ₂	1	3	Tiempo(h)	Rend. (%) ^b	ee(%) ^c
1	Ph	Me	1a	3aa	48	99	96
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	1b	3ab	48	92	95
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	1c	3ac	48	93	98
4	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	Me	1d	3ad	48	98	98
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me	1g	3ag	48	98	95
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	1h	3ah	48	91	98
7	1-Naftilo	Me	1i	3ai	48	97	93
8	2-Furanil	Me	1k	3ak	96	75	96
9	2-Tiofenil	Me	1l	3al	96	78	95
10	Me	Me	1m	3am	144	99	92
11	<i>n</i> -Bu	Me	1n	3an	144	95	95
12	Ph	Et	1o	3ao	168	75	97
13 ^d	Ph	<i>i</i> -Pr	1p	3ap	168	61	95
14	-C ₃ H ₆ -		1q	3aq	24	98	96
15	-C ₂ H ₄ -		1r	3ar	8	92	81
16 ^e	Ph	Me	1a	3ba	36	93 ^f (47+46)	98(96)
17 ^g	Ph	Me	1a	3ca	24	99	95
18 ^h	Ph	Me	1a	3aa	96	92	97

^aSalvo que se indique lo contrario, la reacción se llevó a cabo con 0,1 mmol de **1**, 20% mol de **4**, 40% mol de ácido benzoico y 20% mol de esponja protónica en 1 mL de nitrometano a 40 °C. ^b Rendimiento aislado tras cromatografía flash sobre gel de sílice. ^c Determinado por HPLC en columna quiral. ^d Con 40% mol de esponja protónica. ^e Con 1 mL de nitroetano como donante. ^f Rendimiento total para ambos diastereoisómeros. La relación diastereomérica (sin/anti) fue 1:1, y el valor de ee del antiastereoisómero se mostró entre paréntesis. ^g Con 1 mL de 2-nitropropano. ^h La reacción se realizó con 0.2 mmol de **1**, 1,8 mmol de nitrometano, 20% mol de **4**, 40% mol de ácido benzoico y 20% mol de esponja protónica en 0.5 mL de tetrahidrofurano a 40 °C.

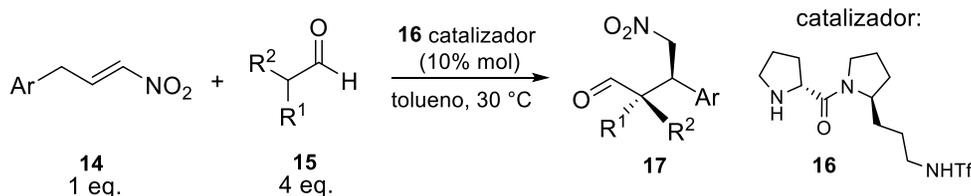
Grayson y su grupo de investigación¹⁶, también realizaron la preparación de γ -nitrocetonas, a partir de cetonas α,β -insaturadas, empleando como fuente del grupo **-NO₂** exclusivamente al nitrometano, en presencia de cinchonas como catalizadores y 1,2-dicloroetano como disolvente a 80°C, **Esquema 4**.



Esquema 4. Preparación de γ -nitrocetonas, empleando cinchonas como catalizador.

Con esta propuesta sintética se realizaron ensayos con cetonas α,β -insaturadas lineales, obteniendo un exceso enantiomérico de 95%, y con cetonas α,β -insaturadas cíclicas más bajo de 73%.

En el Instituto de Tecnología de la India, el grupo de investigación de Gorde¹⁷ realizó la preparación de γ -nitroaldehídos, usando diferentes organocatalizadores vía una reacción de adición 1,4, partiendo de β -nitroestirenos **14** y aldehídos **15**. Obteniendo los mejores resultados con D-Prolina como catalizador con un exceso enantiomérico de hasta 97% y relaciones diastereoméricas de 99:1 para los γ -nitroaldehídos **17** formados, con tiempos de reacción de 48 hasta 72 h, **Esquema 5**.



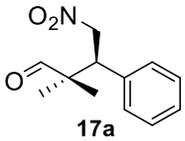
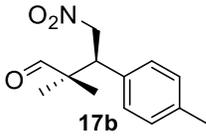
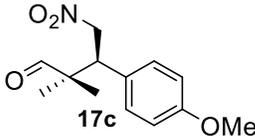
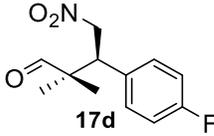
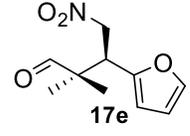
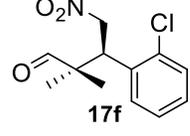
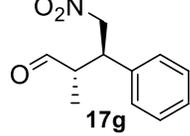
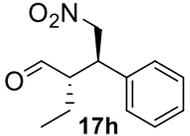
Esquema 5. Preparación de γ -nitroaldehídos, vía una reacción de adición 1,4.

¹⁶ Grayson, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4396-4401.

¹⁷ Gorde, A.; Ramapanicker, R. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1523-1533.

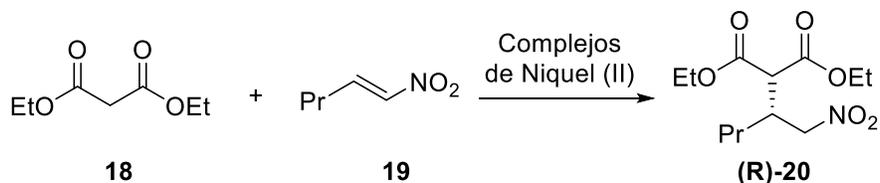
En general los γ -nitroaldehídos fueron obtenidos con rendimientos altos que van del 80 al 95% y excesos enantioméricos por encima del 90%, **Tabla 2**.

Tabla 2. Preparación de γ -nitroaldehídos, vía una reacción de adición 1,4.

Prueba	Sustituyentes	Producto	Tiempo (h)	Rend. ^a	ee (%) ^b	dr ^c
1	Ar = Ph R ₁ = R ₂ = Me	 17a	60	86	97	-
2	Ar = 4-Me-C ₆ H ₄ R ₁ = R ₂ = Me	 17b	60	88	95	-
3	Ar = 4-OMe-C ₆ H ₄ R ₁ = R ₂ = Me	 17c	60	90	95	-
4	Ar = 4-F-C ₆ H ₄ R ₁ = R ₂ = Me	 17d	60	85	96	-
5	Ar = Furil R ₁ = R ₂ = Me	 17e	60	92	96	-
6	Ar=2-Cl-C ₆ H ₄ R ₁ = R ₂ = Me	 17f	72	80	93	-
7	Ar = Ph R ₁ = H, R ₂ = Me	 17g	48	95	95	85:15
8	Ar = Ph R ₁ = H, R ₂ = Et	 17h	48	93	92	91:9

^aRendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^bee determinado por análisis HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak OD-H/IC. ^cLa relación diastereomérica se calcula a partir de los espectros de RMN 1H de la mezcla de reacción.

Reznikov y colaboradores¹⁸ desarrollaron una síntesis asimétrica para la obtención de (*R*)- γ -nitroésteres **20**, partiendo de malonato de etilo **18** y nitroalquenos **19**, empleando sofisticados complejos metálicos de níquel (II), **Esquema 6**.



Esquema 6. Adición asimétrica de malonato de dietilo **18** a 1-nitropent-1-eno **19**.

Los (*R*)- γ -nitroésteres fueron obtenidos con rendimientos que van desde el 24 al 87% y con excesos enantioméricos del 16 hasta el 91%, **Tabla 3**.

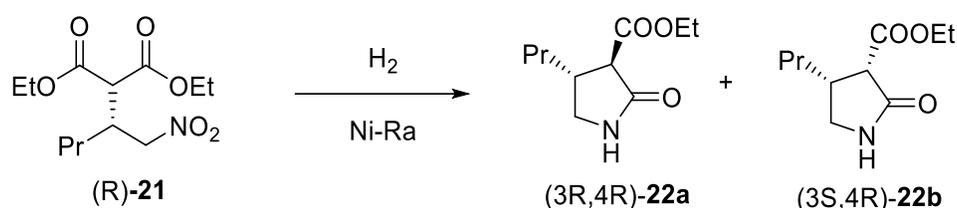
Tabla 3. Preparación de γ -nitroésteres empleando sofisticados complejos metálicos de níquel (II).

Prueba ^(a)	Catalizador	t (h)	Conversión (%) ^(b)	Rend. (%) ^(c)	ee (%) ^(d)
1	[NiBr ₂ (L1) ₂]	72	33	24	91
2	[NiBr ₂ (L3) ₂]	72	50	41	89
3	[NiBr ₂ (L4) ₂]	72	43	32	87
4	[NiBr ₂ (L5) ₂]	72	50	40	90
5	[NiBr ₂ (L7) ₂]	72	99	87	87
6	[NiBr ₂ (L8) ₂]	72	88	65	84
7	[NiBr ₂ (L9) ₂]	72	99	86	85
8	[NiBr ₂ (L10) ₂]	12	85	64	81
9	[NiBr ₂ (L11) ₂]	72	99	82	86
10	[NiBr ₂ (L12) ₂]	72	53	42	16

^(a)Condiciones de reacción: 1.10 mmol de 1-nitropent-1-eno, 1.00 mmol de malonato de dietilo, 0.02 mmol de catalizador Ni(II) en CCl₄ (1mL), 50°C. ^(b)Determinado por RMN. ^(c)Rend. aislado tras cromatografía flash. ^(d)El ee se determinó mediante análisis HPLC utilizando columna Chiralcel AD.

¹⁸ Reznikov, A.; Kapranov, L.; Ivankina, V.; Sibiyakova, A.; Rybakov, V.; Klimochkin, Y. *Helv. Chim. Acta.* **2018**, 101, 1-13.

Como se mencionó en la introducción estos compuestos son intermediarios sintéticos clave para la preparación de otras estructuras de interés farmacológico, en este caso fueron reducidos, vía una hidrogenación catalítica para obtener la mezcla de isómeros *cis* y *trans* de las γ -lactamas correspondientes, con rendimiento del 74%, **Esquema 7**.



Esquema 7. Reducción de (R)- γ -nitroésteres **21** para la obtención de γ -lactamas **22a-b**.

En síntesis orgánica es de suma importancia la optimización de las reacciones químicas¹⁹, en ese sentido, se han desarrollado diversas alternativas, una de ellas es el uso de equipos, por ejemplo, de microondas, que a través del calentamiento dieléctrico proporcionan energía a los procesos y reacciones químicas, acelerando los tiempos de reacción en comparación con sistemas convencionales de calefacción, por lo que se considera como un suministro alternativo de energía. El empleo de esta estrategia inició alrededor de los años 70 en la industria alimenticia, a partir de los años 80 se ha desarrollado su uso en el laboratorio y en los procesos industriales²⁰. Siendo Geydy y Reymon los primeros en realizar una reacción química con irradiación de microondas en 1986.²¹

Las microondas son un conjunto de radiaciones electromagnéticas que corresponde a la parte de baja energía del espectro electromagnético, y longitudes de ondas altas, su utilización se basa principalmente en el calentamiento eficiente y

¹⁹ López, A.; (2016). Reacciones de Diels-Alder polares utilizando azaheterociclos aromáticos como electrófilos. Universidad Nacional del Litoral. 43-59.

²⁰ NOP. (s.f). oc-praktikum. Obtenido de https://www.ocpraktikum.de/nop/es/articulos/pdf/MicrowaveGeneral_es

²¹ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 279-282.

dependerá de la capacidad de absorber la energía de la materia y convertirla en calor, **Figura 3**.

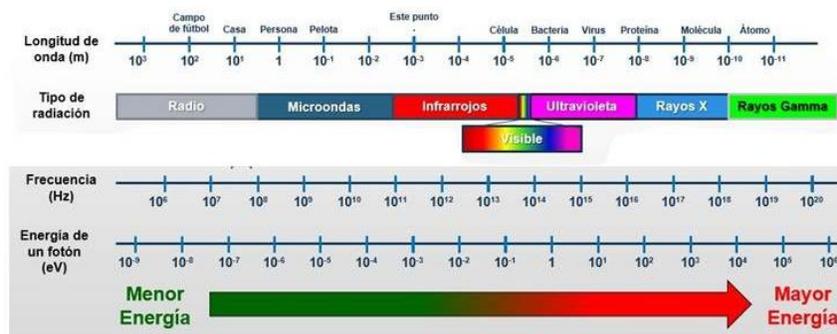


Figura 3. Coursounamadmi. (2020). Espectro electromagnético. Educapedia.

Las ventajas más comunes^{22,23}, del empleo de la radiación de microondas en una reacción química, son las siguientes:

- Proporciona energía suficiente, para avanzar y completar la reacción más rápido en comparación con métodos convencionales de calentamiento.
- Genera calentamiento uniforme a los materiales de reacción en todo el recipiente de reacción, lo que permite una transferencia de calor rápida y uniforme.
- Cumple con dos normas importantes de los principios de la química verde²⁴, la elección de disolventes ecológicos, la eficiencia energética y disminución de residuos. Incluso se conocen reacciones libres de disolventes.

²² Coursounamadmi. (2020). *Espectro electromagnético*. Educapedia.

<https://cursoparalaunam.com/el-espectro-electromagnetico>

²³ a) GUIDOLQUIM. *Técnicas y operaciones avanzadas en el laboratorio químico*. 2014.

<https://www.ub.edu/talq/es/node/291> (Acceso Dic, 2022). b) Kumar, A.; Kuang, Y.; Liang, Z.; Sun, X. *Material Today Nano*. 2020, 11, 1-20.

²⁴ Doria, C. *EDUCACIÓN QUÍMICA*. 2009, 20, 412-420

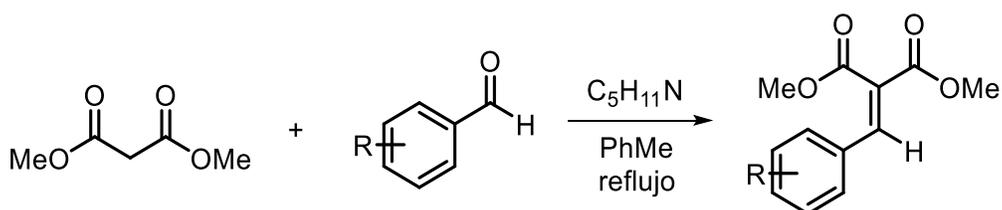
3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Obtener una serie de diferentes γ -lactamas vía una reacción de adición 1,4 de nitrometano a partir de reactivos económicos y accesibles.

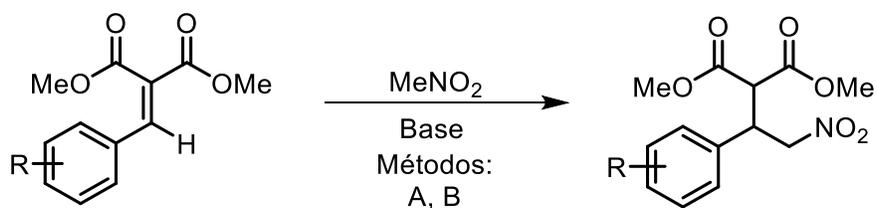
3.2 Objetivos específicos

- I. Sintetizar arilidenmalonatos con diferentes patrones de sustitución en el anillo aromático, a partir de aldehídos aromáticos y malonato de dimetilo mediante una reacción de condensación de Knoevenagel.



R= *p*-Me, *p*-Cl, H, *o*-Cl

- II. Obtener una serie de γ -nitroésteres a partir de arilidenmalonatos mediante la reacción de adición 1,4 utilizando tanto condiciones normales, así como microondas.

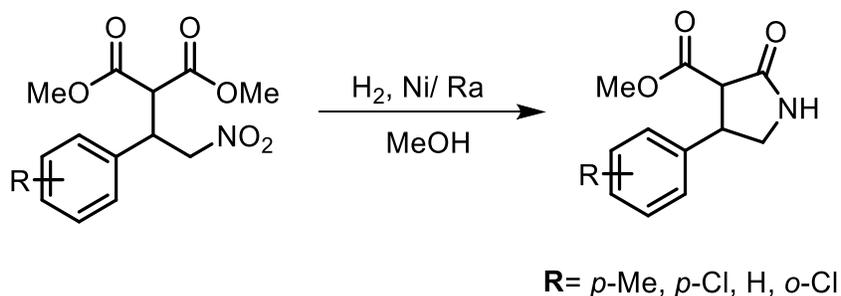


R= *p*-Me, *p*-Cl, H, *o*-Cl

^A Método empleando condiciones normales

^B Método empleando condiciones en microondas

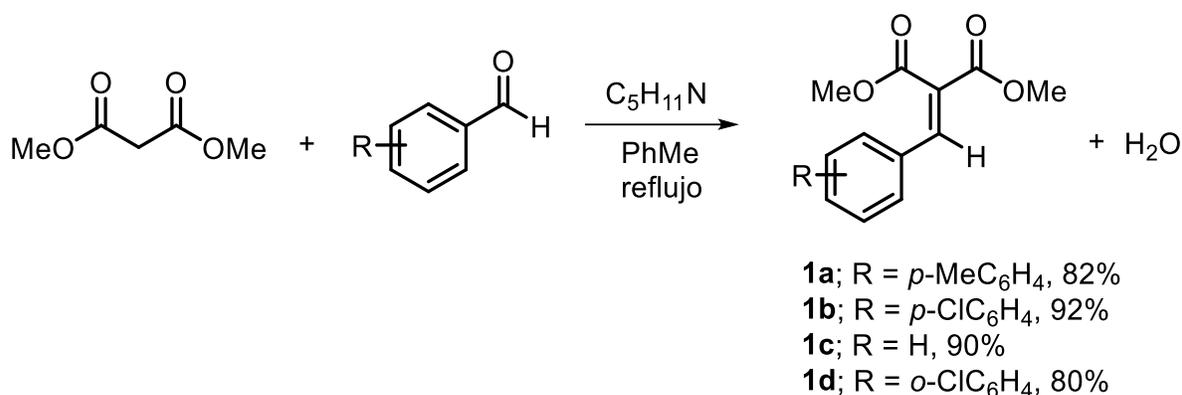
- III. Obtener una serie de γ -lactamas a partir de la reducción del grupo nitro de los γ -nitroésteres.



4. Resultados y discusión

4.1 Preparación de los arilidenmalonatos

Para cumplir con los objetivos de la tesis, la síntesis se inició con la preparación de los arilidenmalonatos **1a-d**, por medio de una reacción de condensación de Knoevenagel utilizando malonato de dimetilo, aldehídos aromáticos como materia prima y empleando piperidina como catalizador, tolueno como disolvente y tiempos de reacción que fueron de 24 a 48 h. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida en un rotaevaporador y posteriormente se procedió a purificar los crudos de reacción, por cromatografía en columna con un sistema de elución 90:10 Hexano-AcOEt. En algunos casos los arilidenmalonatos se obtuvieron en forma de sólidos y en otros como líquidos viscosos los cuales se secaron al vacío. Bajo estas condiciones se lograron obtener los arilidenmalonatos **1a-d**, con rendimientos del 80-90%, **Esquema 8**.



Esquema 8. Preparación de arilidenmalonatos mediante condensación de Knoevenagel.

A continuación, en la **Tabla 4**, se presentan los rendimientos y tiempos de reacción, así como el punto de fusión para los arilidenmalonatos **1a-d**. Todos estos compuestos fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ¹H), resonancia magnética nuclear de ¹³C (RMN ¹³C) y espectrometría de masas de alta resolución (HMRS).

Tabla 4. Preparación de arilidenmalonatos **1a-d**, mediante la reacción de Knoevenagel.

1	R	Tiempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)
a	<i>p</i> -Me	24	82	59-61
b	<i>p</i> -Cl	48	92	-
c	Ph	48	90	-
d	<i>o</i> -Cl	48	80	-

4.1.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de arilidenmalonatos

En general, en los espectros de FT-IR de los compuestos **1a-d** presentaron bandas características generales asignadas a los diferentes grupos funcionales, por ejemplo, se observa una banda alrededor de 2900-3000 cm^{-1} para el enlace **C-H** de metilos. El grupo funcional éster presenta una banda entre 1700-1750 cm^{-1} , además, el enlace **C-O** se muestra como una banda entre 1150-1300 cm^{-1} . El grupo funcional alqueno **C=C-C** presenta una banda alrededor de 1600-1650 cm^{-1} . Para el anillo aromático se presenta una banda desplazada entre 1400-1450 cm^{-1} así como para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se presentan bandas entre 700-750 cm^{-1} . Los grupos funcionales de halogenuros de arilo **C_{Ar}-X**, presentan una banda entre 750-800 cm^{-1} . A continuación se describen las bandas de cada uno de los arilidenmalonatos **1a-d**.

Específicamente en el espectro de infrarrojo del arilidenmalonato **1a** (2-(4-Metilbenciliden) malonato de dimetilo) se observa una banda en 2964 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1735 y 1716 cm^{-1} del grupo carbonilo **C=O**, también se observaron unas bandas de estiramiento en 1216 y 1204 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo alqueno **C=C-C** en sistema conjugado se observó una banda de estiramiento en 1626 cm^{-1} , para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1439 cm^{-1} , además se observa otra banda para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático 712 cm^{-1} , **Figura 4**.

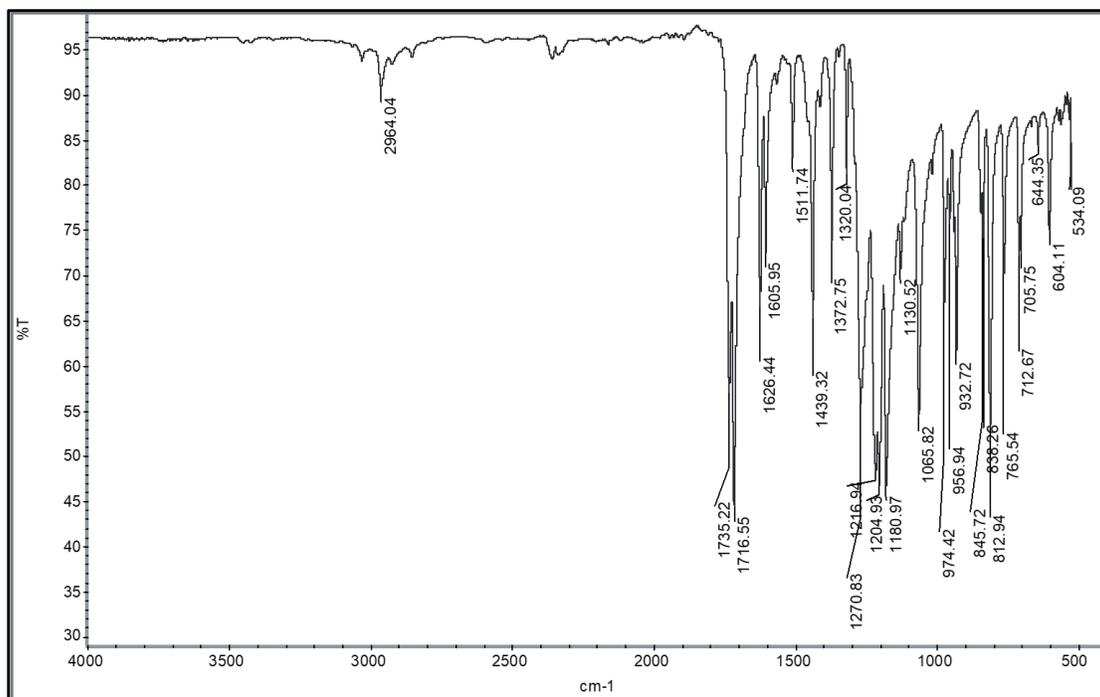


Figura 4. Espectro en FT-IR del arilidenmalonato **1a**.

Específicamente en el espectro de infrarrojo del arilidenmalonato **1b** (2-(4-Clorobenciliden) malonato de dimetilo) se observa una banda en 2962 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1730 cm^{-1} y 1716 cm^{-1} del carbonilo **C=O** , también se observaron unas bandas de estiramiento en 1222 cm^{-1} y 1197 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo alqueno **C=C-C** en sistema conjugado se observó una banda de 1629 cm^{-1} , para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observan las bandas en 1493 cm^{-1} y 727 cm^{-1} para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático y para el enlace del sustituyente **C-Cl** se observó una banda en 762 cm^{-1} , **Figura 5**.

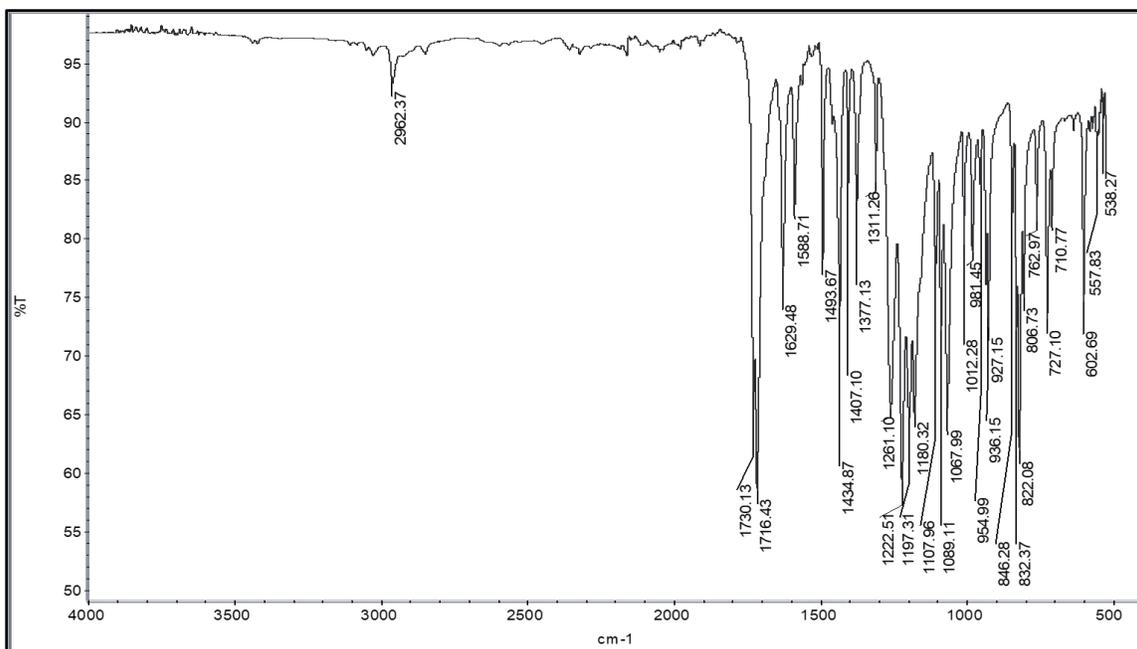


Figura 5. Espectro en FT-IR del arilidenmalonato **1b**.

En el espectro de infrarrojo del arilidenmalonato **1c** (2-Bencilidenmalonato de dimetilo) se observa una banda en 2949 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para el grupo éster se observó una banda de estiramiento en 1717 cm^{-1} del carbonilo **C=O**, también se observaron unas bandas de estiramiento en 1266 y 1200 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo alqueno **C=C-C** en sistema conjugado se observó una banda en 1620 cm^{-1} , para el anillo aromático se observó una banda en 1432 cm^{-1} , además se observa para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático una banda en 767 y 720 cm^{-1} , **Figura 6**.

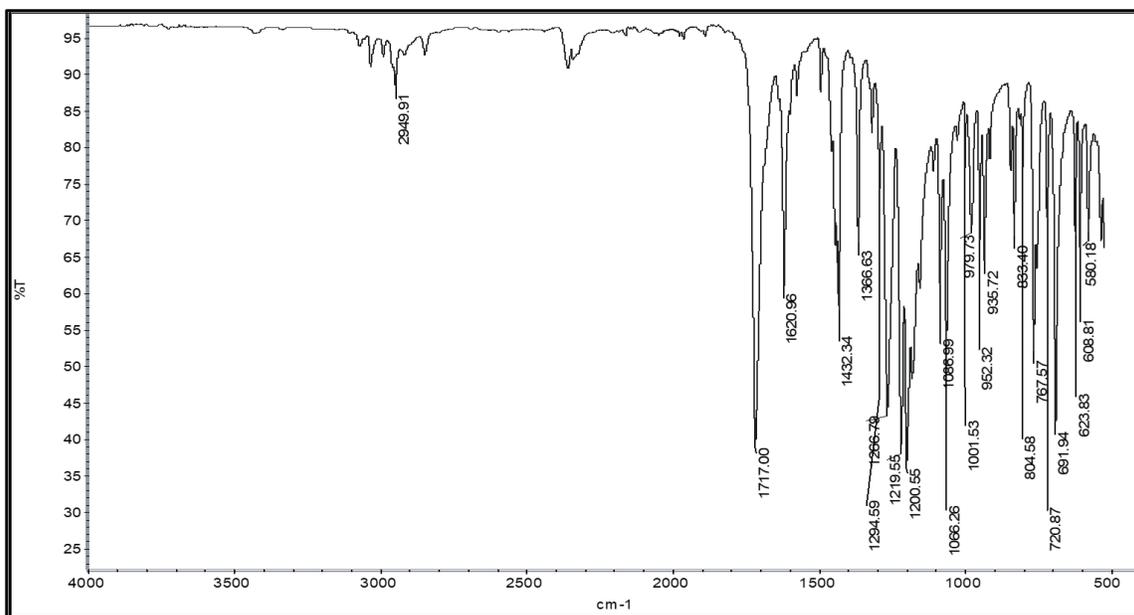


Figura 6. Espectro en FT-IR del arilidenmalonato **1c**.

En el espectro de infrarrojo del arilidenmalonato **1d** (2-(2-Clorobenciliden) malonato de dimetilo) se observa una banda en 2953 cm^{-1} , la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para el grupo éster se observó una banda de estiramiento en 1727 cm^{-1} del carbonilo **C=O**, también se observaron unas bandas de estiramiento en 1220 y 1202 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo alqueno **C=C-C** en sistema conjugado se observó una banda de 1630 cm^{-1} , para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *orto* se observó una banda en 1434 cm^{-1} y otra en 726 cm^{-1} para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático, para el enlace **C-Cl** del sustituyente del anillo aromático se observó una banda en 754 cm^{-1} , **Figura 7.**

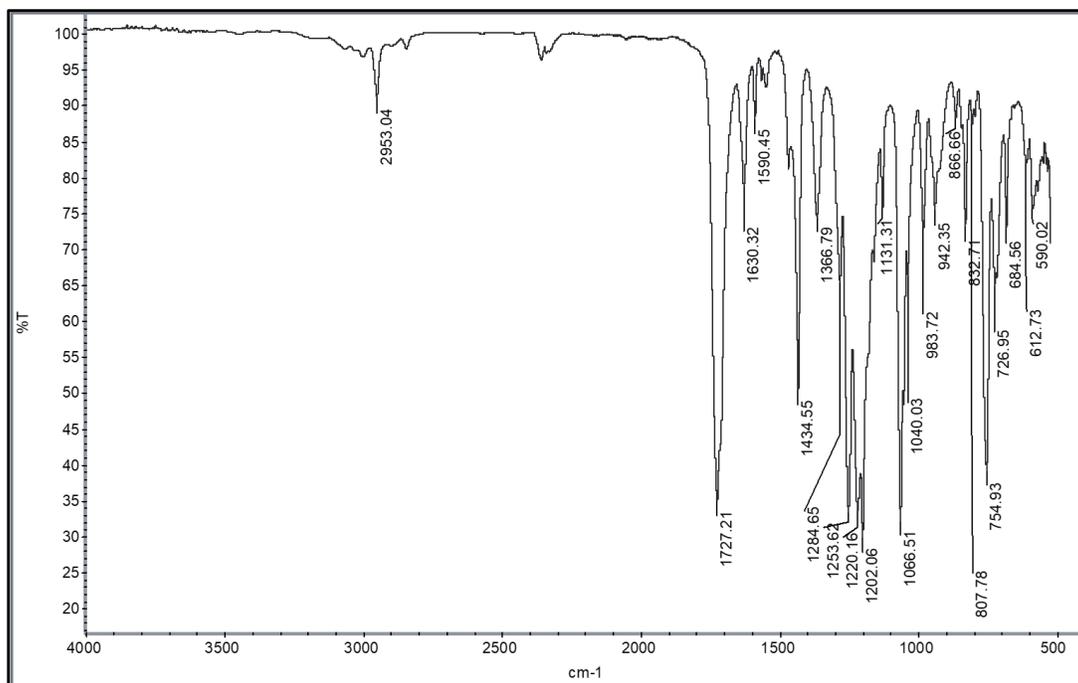


Figura 7. Espectro en FT-IR del arilidenmalonato **1d**.

A continuación, se presentan las bandas de los arilidenmalonatos **1a-d** obtenidos,
Tabla 5.

Tabla 5. Espectroscopía en FT-IR (cm^{-1}) de arilidenmalonatos **1a-d**.

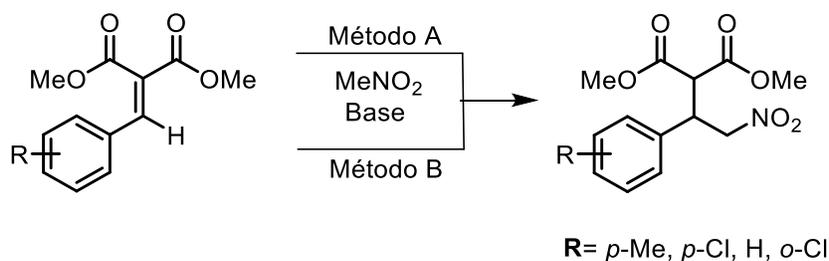
1	C-H	C=O	C-O	C-Ar-R	C=C-C	Ar-C-H	R
a	2964.04	1735.22	1216.94	1439.32	1626.0	712.67	
		1716.55	1204.93				
b	2962.37	1730.13	1222.51	1493.67	1629.48	727.10	762.97
		1716.43	1197.31				
c	2949.91	1717	1266.79	1432.34	1620.96	767.57	
			1200.55			720.87	
d	2953.04	1727.21	1220.16	1434.55	1630.32	726.95	754.93
			1202.06				

4.2 Preparación de γ -nitroésteres derivados de los arilidenmalonatos

Una vez obtenidos los arilidenmalonatos, se prosiguió con la reacción de adición de Michael para la obtención de los γ -nitroésteres. Para la preparación de los γ -nitroésteres se realizaron dos métodos diferentes, empleando nitrometano como fuente de nitración, **Esquema 9**.

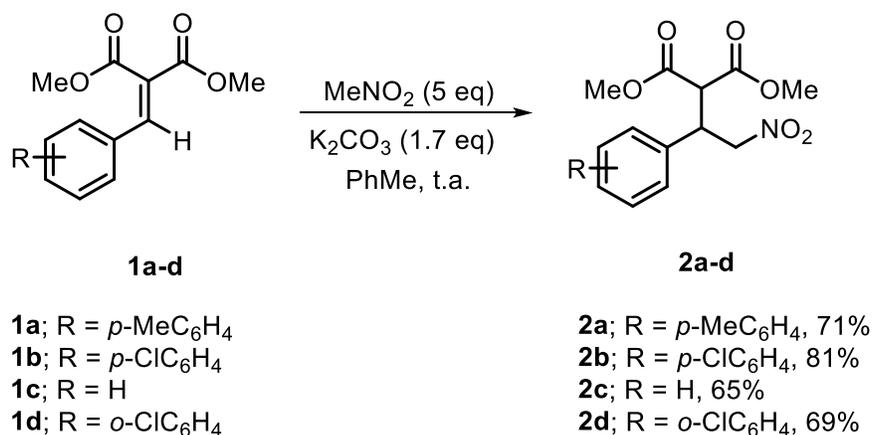
Método A: Condiciones normales, usando carbonato de potasio como base a temperatura ambiente.

Método B: Empleando un equipo de microondas, utilizando DBU como base variando sus equivalentes y la temperatura.



Esquema 9. Esquema general de preparación de γ -nitroésteres.

Para el primer método en condiciones normales se utilizó nitrometano (5 eq.) y carbonato de potasio como base (1.7 eq.) en tolueno en un periodo de 42 a 48 h a temperatura ambiente, posteriormente se aisló el crudo de reacción y se purificó por cromatografía en columna, **Esquema 10**.



Esquema 10. Preparación de γ -nitroésteres mediante adición de Michael a condiciones normales.

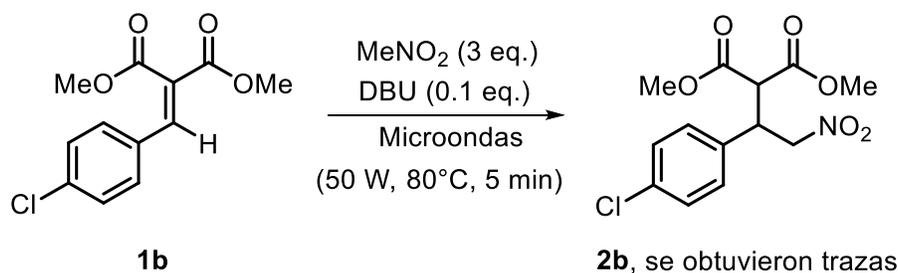
Posterior a la purificación, los compuestos **2a-d** se obtuvieron con rendimientos del 65 al 81%, cabe mencionar que el mayor rendimiento fue para el compuesto **2b**, con sustituyente *p*-cloro, **Tabla 6**.

Tabla 6. Resultados de la preparación de γ -nitroésteres **2a-d** en condiciones normales.

2	R	Tiempo (h)	Rend.%	p.f. (°C)
a*	<i>p</i> -Me	42	71	60-62
b*	<i>p</i> -Cl	48	81	-
c*	H	48	65	47-49
d*	<i>o</i> -Cl	48	69	-

*Condiciones método A) en condiciones normales, MeNO₂ (5 eq), base K₂CO₃ (1.7 eq), tolueno (15 mL) a t.a.

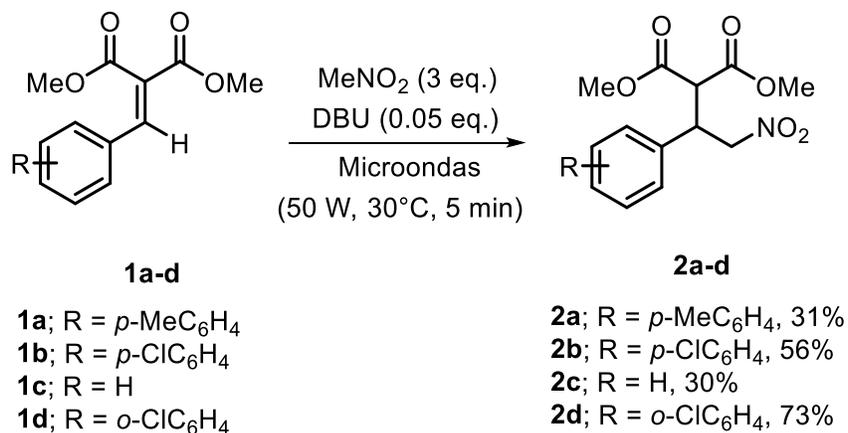
A continuación, se realizaron pruebas para mejorar el tiempo de obtención de los γ -nitroésteres, vía el segundo método anteriormente mencionado, el cual se llevó a cabo en un equipo de microondas utilizando nitrometano (3 eq) y DBU como base (0.1 eq), a 80°C, con 50 W de potencia y tiempos de reacción de 5 minutos, haciendo reaccionar el arilidenmalonato **1b**, se obtuvieron trazas por lo tanto no fue posible aislar ni determinar el rendimiento, **Esquema 11**.



Esquema 11. Prueba preliminar para la obtención del γ -nitroéster **2b** empleando microondas.

Continuando con la optimización del tiempo de reacción, se realizó otro experimento en el equipo de microondas, ahora variando las condiciones del equipo y los equivalentes de los reactivos. Para este caso el nitrometano (3 eq.) y DBU como base (0.05 eq.) y el microondas se programó a 30° C y 50 W de potencia, manteniendo el tiempo de reacción de 5 minutos. Es importante resaltar que con el empleo de microondas las reacciones se realizaron libres de disolvente. Bajo estas condiciones de reacción se hicieron reaccionar a los arilidenmalonatos **1a-d**,

Esquema 12.



Esquema 12. Preparación de γ -nitroésteres **2a-d** empleando microondas.

Los γ -nitroésteres **2a-d** se obtuvieron con rendimientos del 30 al 73%, prevaleciendo el mayor rendimiento de reacción para el compuesto **2d** con sustituyente *o*-Cloro. Como se puede observar, la técnica con microondas reduce los tiempos de reacción considerablemente y en algunos casos también se mejoró el rendimiento. Es

importante mencionar que a nivel laboratorio esta técnica es amigable con el medio ambiente debido a que no se utiliza disolvente lo cual reduce la generación de desechos, **Tabla 7**.

Tabla 7. Resultados de la preparación de γ -nitroésteres del método B, empleando equipo de microondas.

2	R	Rend. (%)	p.f. (°C)	
a	<i>p</i> -Me	---	31 ^b	60-62
b	<i>p</i> -Cl	trazas ^a	56 ^b	-
c	H	---	30 ^b	-
d	<i>o</i> -Cl	---	73 ^b	-

^a Condiciones de reacción: MeNO₂ (3 eq.), base DBU (0.1 eq.), a 80°C, tiempo 5 min a 50 W.

^b MeNO₂ (3 eq.), base DBU (0.05 eq.), a 30°C, tiempo 5 min a 50 W.

Al finalizar las reacciones por el método A, el disolvente se eliminó a presión reducida en un rotaevaporador, sin embargo, para los crudos de reacción obtenidos por método B este paso no fue necesario, por lo que también se puede considerar la optimización del aislamiento del crudo de reacción, lo cual impacta directamente en la eliminación de consumibles, tiempo y el empleo de equipo adicional para tal efecto. Todos los compuestos **2a-d** se purificaron por medio de cromatografía en columna con sistema 70:30 Hexano-AcOEt, y fueron caracterizados por RMN ¹H, RMN ¹³C, FT-IR y HMRS. Los nitroderivados **2a-d** han sido preparados por diferentes grupos de investigación bajo diversas metodologías^{25,26,27}, sin embargo, los productos se obtuvieron en tiempos de reacción superiores a 24 horas y/o empleando catalizadores metálicos y aditivos, en este trabajo se propone la obtención de estos mismos derivados mediante una metodología sencilla empleando materiales de partida accesibles y de bajo costo e incluso con el uso de microondas se logra obtener los productos libres de disolventes.

²⁵ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. AM. CHEM. SOC.* **2004**, 126, 9906-9907.

²⁶ Zhao, W.; Zhang, Y.; Qu, C.; Zhang, L.; Wang, J.; Cui, Y. *Catal Lett.* **2014**, 144, 1681-1688.

²⁷ Hajra, S.; Mohammad S.; Maji, R. *RSC Adv.* **2013**, 3, 10185.

4.2.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de γ -nitroésteres

En general, en los espectros de FT-IR de los compuestos **2a-d** presentaron bandas características generales asignadas a los diferentes grupos funcionales, por ejemplo, se observa una nueva banda entre 1549-1556 cm^{-1} características del grupo nitro **N=O**. Se observa una banda alrededor de 3000 cm^{-1} para el enlace **C-H** de metilos. El grupo funcional del éster presenta una banda entre 1700-1750 cm^{-1} , además, el enlace **C-O** de este se muestra como una banda entre 1150-1250 cm^{-1} . Para el anillo aromático se presenta una banda desplazada entre 1400-1450 cm^{-1} así como para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se presentan bandas entre 700-750 cm^{-1} . Los grupos funcionales de halogenuros de arilo **C_{Ar}-X** como sustituyentes presentan una banda de entre 750-800 cm^{-1} . A continuación se describen las bandas de cada uno de los γ -nitroésteres **2a-d**.

Específicamente en el espectro de infrarrojo del γ -nitroéster **2a** (2-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)malonato de dimetilo) se observa una banda en 2954 cm^{-1} , la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace de **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1717 y 1737 cm^{-1} correspondientes al enlace **C=O**, también se observó una banda de estiramiento en 1237 cm^{-1} para el enlace **C-O**, para el anillo aromático se observó una banda en 1433 cm^{-1} , además para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se identificó una banda en 719 cm^{-1} y para las vibraciones de estiramiento del grupo nitro **N=O** se observó una banda de estiramiento en 1555 cm^{-1} , **Figura 8**.

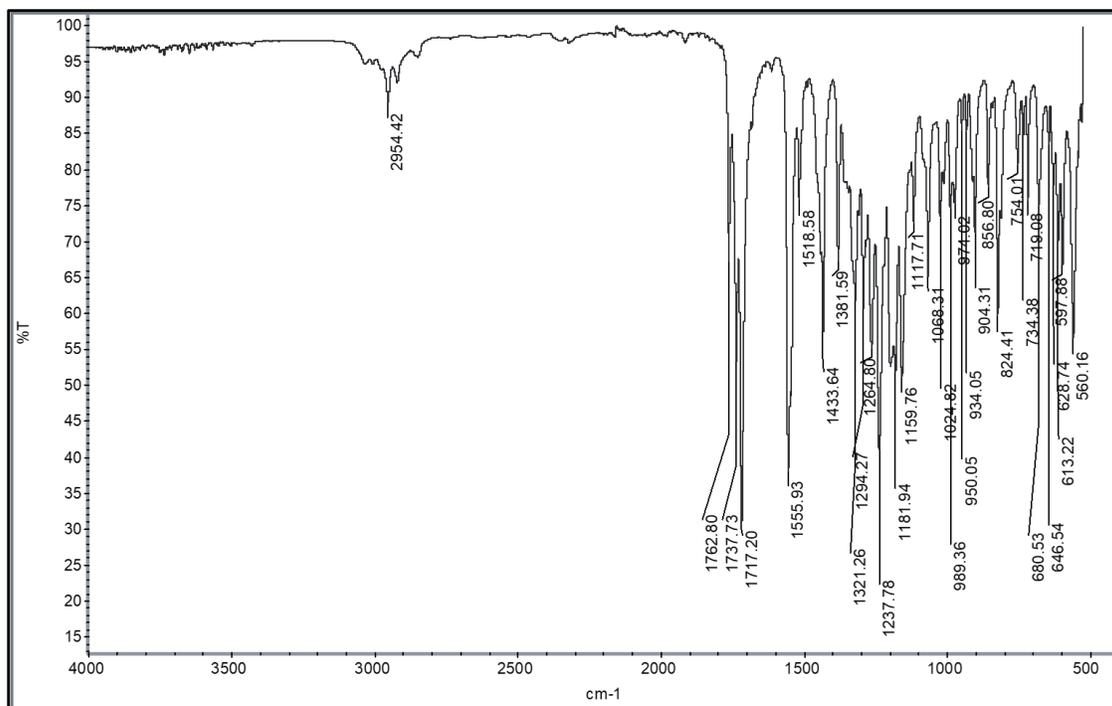


Figura 8. Espectro en FT-IR del γ -nitroéster **2a**.

En el espectro de infrarrojo del γ -nitroéster **2b** (2-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo) se observa una banda en 2957 cm^{-1} , la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1746 y 1726 cm^{-1} del carbonilo **C=O**, también se observó una banda de estiramiento en 1258 cm^{-1} para el enlace **C-O**, para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1431 cm^{-1} , además se observa para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático bandas en 704 y 718 cm^{-1} , para las vibraciones de estiramiento del grupo nitro **N=O** se observó una banda de estiramiento en 1551 cm^{-1} y para el enlace del sustituyente **C-Cl** se observó una banda en 793 cm^{-1} , **Figura 9**.

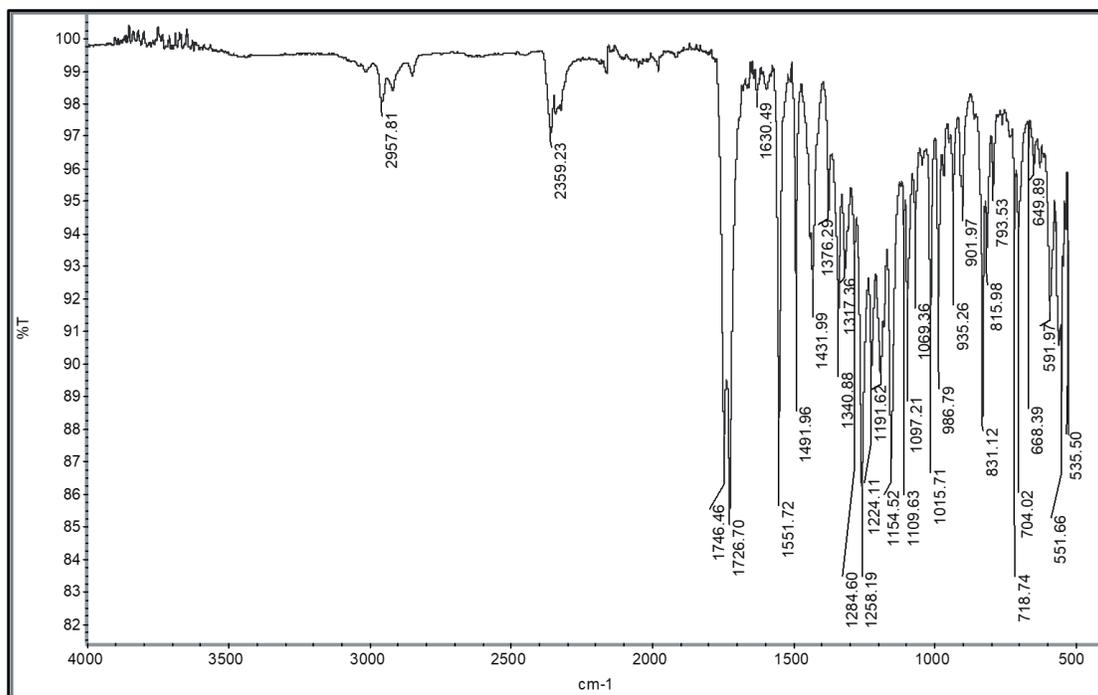


Figura 9. Espectro en FT-IR del γ -nitroéster **2b**.

Mientras que en el espectro de infrarrojo del γ -nitroéster **2c** (2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo) se observó una banda en 2953 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para el grupo éster una banda de estiramiento en 1731 cm^{-1} del carbonilo **C=O**, también se observó una banda de estiramiento en 1241 cm^{-1} para el enlace **C-O**, mientras que para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1436 cm^{-1} , además para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se observó una banda en 706 cm^{-1} y para las vibraciones de estiramiento del grupo nitro **N=O** se observó una banda de estiramiento en 1549 cm^{-1} , **Figura 10**.

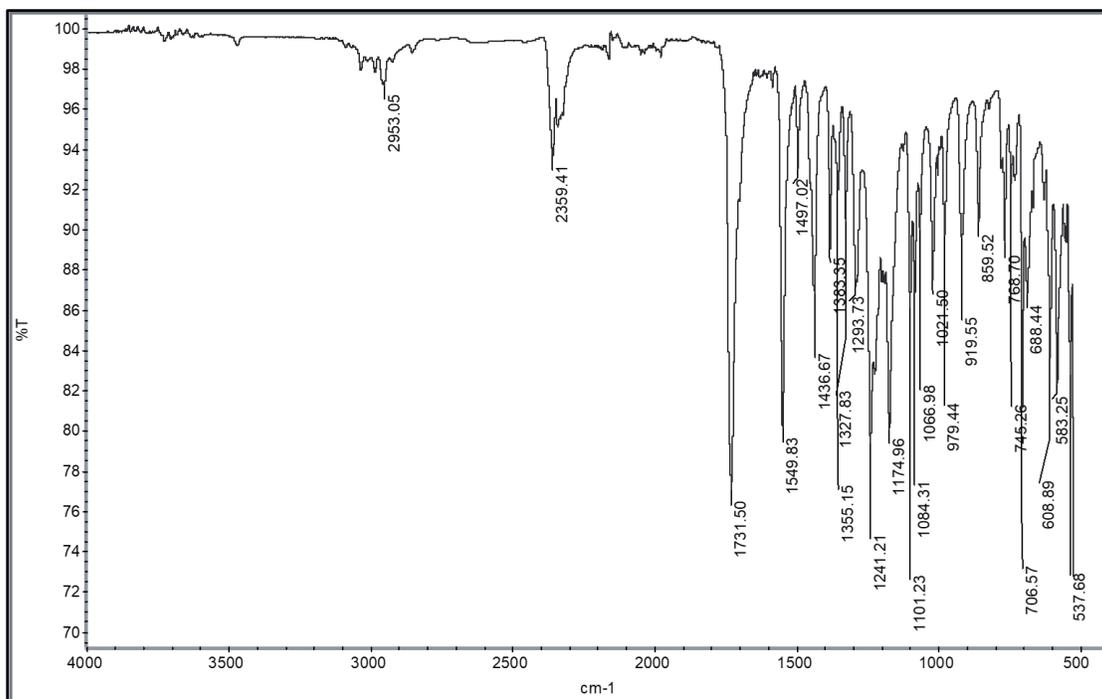


Figura 10. Espectro en FT-IR del γ -nitroéster **2c**.

Para el γ -nitroéster **2d** (2-(1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo) se observó una banda en 2956 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para el grupo éster se identificó una banda de estiramiento en 1732 cm^{-1} del carbonilo **C=O** y otra de estiramiento en 1196 cm^{-1} para el enlace **C-O**, para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *orto* se observó una banda en 1434 cm^{-1} , además para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se apreció una banda en 724 cm^{-1} , para las vibraciones de estiramiento del grupo nitro **N=O** se observó una banda de estiramiento en 1552 cm^{-1} y para el enlace del sustituyente **C-Cl** una banda en 754 cm^{-1} , **Figura 11**.

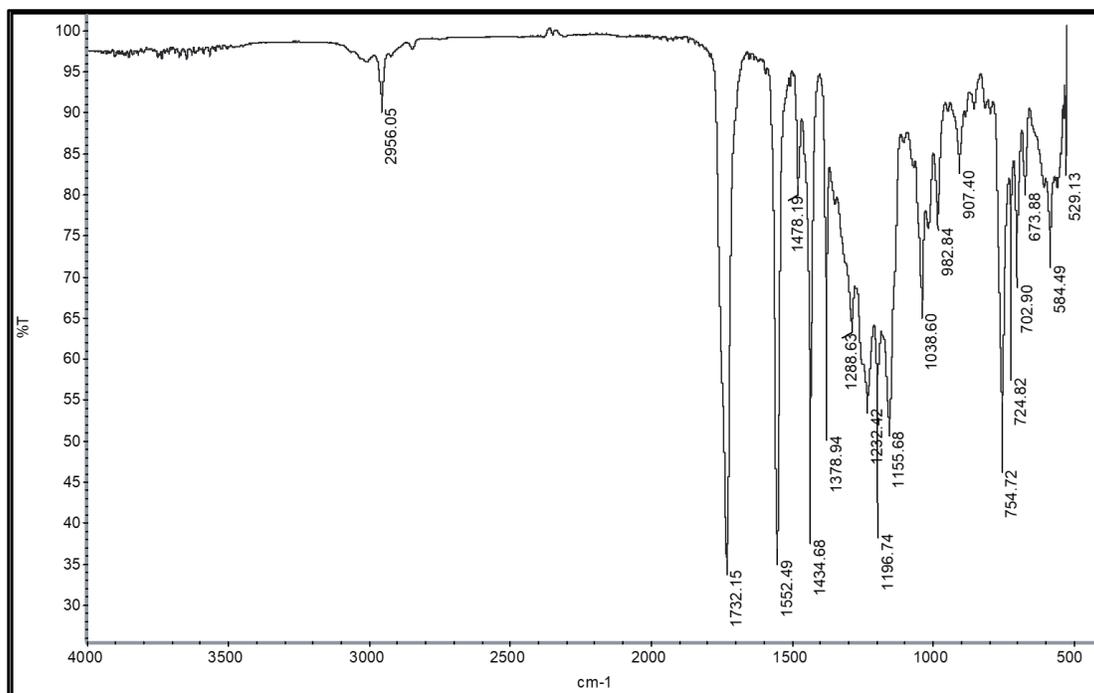


Figura 11. Espectro en FT-IR del γ -nitroéster **2d**.

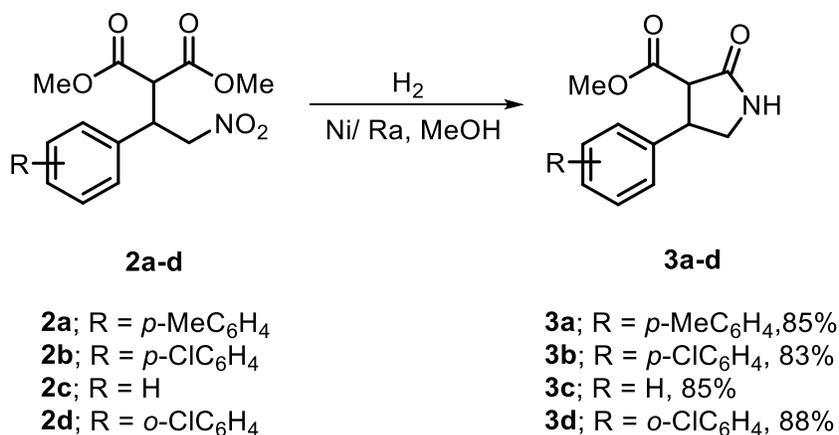
A continuación, se presentan las bandas de los γ -nitroésteres **2a-d** obtenidos, **Tabla 8**.

Tabla 8. Espectroscopía en FT-IR (cm^{-1}) de γ -nitroésteres **2a-d**.

2	C-H	C=O	C-O	C-Ar-R	N=O	Ar-C-H	R
a	2954.42	1717.20	1237.78	1433.64	1555.93	719.08	
		1737.73					
b	2957.81	1746.46	1258.19	1431.99	1551.72	704.02	793.53
		1726.70				718.74	
c	2953.05	1731.50	1241.67	1436.67	1549.83	706.57	
d	2956.05	1732.15	1196.74	1434.68	1552.49	724.82	754.72

4.3 Preparación de γ -lactamas empleando γ -nitroésteres como intermediarios clave.

Una vez obtenidos y caracterizados los γ -nitroésteres **2a-d** se procedió a reducir el grupo nitro **-NO₂** por medio de una hidrogenación catalítica empleando Níquel Raney, a presión atmosférica, a temperatura ambiente y metanol como disolvente, esta reacción permitió generar las aminas correspondientes que reaccionaron con uno de los grupos ésteres para obtener las γ -lactamas vía *in situ*. Al finalizar la hidrogenación y debido al tamaño de partícula del catalizador se llevó a cabo una filtración sobre celita. Posteriormente, el disolvente del crudo de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna con sistema de elución 70:30 Hexano-AcOEt, **Esquema 13**.



Esquema 13. Preparación de γ -lactamas **3a-d** mediante hidrogenación catalítica.

De esta forma se obtuvieron las γ -lactamas **3a-d** con rendimientos altos que van del 83 al 88%, obteniendo con mayor proporción el compuesto **3d** con sustituyente *o*-cloro. La duración de todas las reacciones fue de 22 h, **Tabla 9**.

Tabla 9. Resultado de obtención de γ -lactamas **3a-d** por medio de hidrogenación catalítica.

3	R	Tiempo (h)	Rend. (%)	p.f.(°C)
a	<i>p</i> -Me	22	85	120-123
b	<i>p</i> -Cl	22	83	131-133
c	Ph	22	85	129-133
d	<i>o</i> -Cl	22	88	126-128

Posterior a la purificación y adicionalmente al FT-IR, los compuestos **3a-d** fueron caracterizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C y HMRS.

4.3.1 Caracterización espectroscópica en FT-IR de γ -lactamas

En general, en los espectros de FT-IR de los compuestos **3a-d** presentaron bandas características generales asignadas a los diferentes grupos funcionales, por ejemplo, se presentan dos nuevas bandas de estiramiento para el grupo amino de la lactama para el enlace **N-H** entre $3150\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ y otra entre $2950\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ característica de las lactamas. Se observó una banda entre $2850\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ para el enlace **C-H** de metilos. Los grupos funcionales de ésteres presentaron una banda entre $1700\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ y otra para los enlaces **C-O** entre $1150\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$. El anillo aromático presenta una banda entre $1450\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, además, para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático presentaron bandas entre $700\text{-}750\text{ cm}^{-1}$. Los grupos funcionales de halogenuros de arilo **CAr-X** como sustituyentes presentan una banda entre $750\text{-}800\text{ cm}^{-1}$. A continuación se describen las bandas de cada uno de los γ -nitroésteres **3a-d**.

En el espectro de infrarrojo de la γ -lactama **3a** (2-Oxo-4-(*p*-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo) se observó una banda en 2953 cm^{-1} la cual representa las vibraciones de estiramiento del enlace **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1701 y 1714 cm^{-1} del carbonilo **C=O** y en 1158 y 1196 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo funcional amino **N-H** se

observó una banda de estiramiento en 3187 cm^{-1} , una nueva banda fue observada en 3094 cm^{-1} para la lactama, mientras que para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1519 cm^{-1} y para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático en 822 cm^{-1} , **Figura 12**.

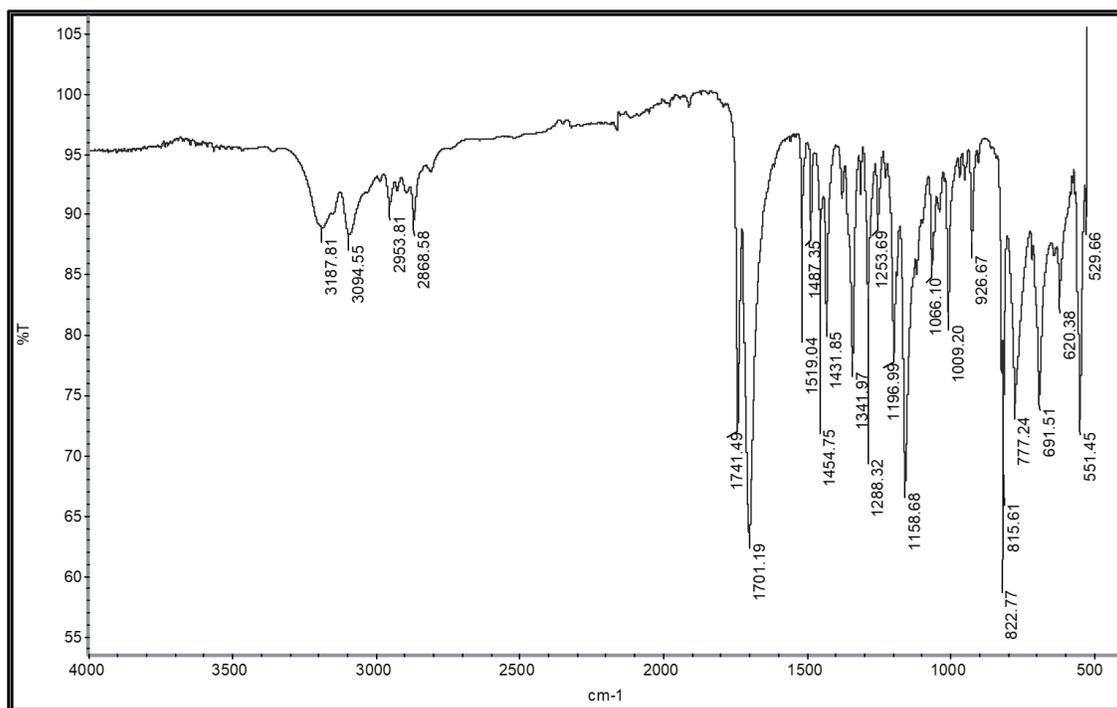


Figura 12. Espectro en FT-IR de la γ -lactama **3a**.

Específicamente en el espectro de infrarrojo de la γ -lactama **3b** (4-(4-Clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo) se observó una banda en 2870 cm^{-1} para las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1716 y 1736 cm^{-1} para el grupo carbonilo **C=O** y también en 1164 y 1194 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo funcional amino **N-H** se observó una banda de estiramiento en 3221 cm^{-1} , mientras que una nueva banda se observó en 2961 cm^{-1} para la lactama, para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1491 cm^{-1} y además para los enlaces **Ar-C-H** anillo aromático en 823 cm^{-1} y para el enlace del sustituyente **C-Cl** se observó una banda en 689 cm^{-1} , **Figura 13**.

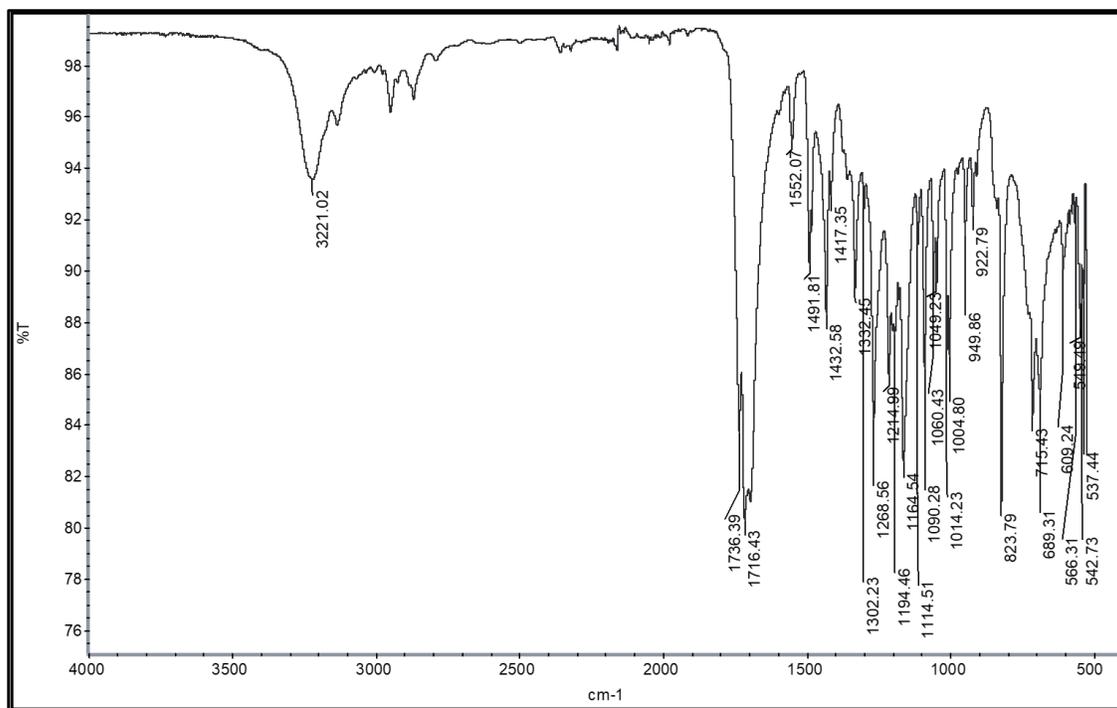


Figura 13. Espectro en FT-IR de la γ -lactama **3b**.

En el espectro de infrarrojo de la γ -lactama **3c** (2-Oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo) se observó una banda en 2953 cm^{-1} para las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupo ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1694 y 1728 cm^{-1} del carbonilo **C=O** y en 1156 y 1169 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo funcional amino **N-H** se observó una banda de estiramiento en 3105 cm^{-1} y una nueva banda para la lactama que se observa en 3206 cm^{-1} , para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1494 cm^{-1} , además se observó para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático una banda en 755 cm^{-1} , **Figura 14**.

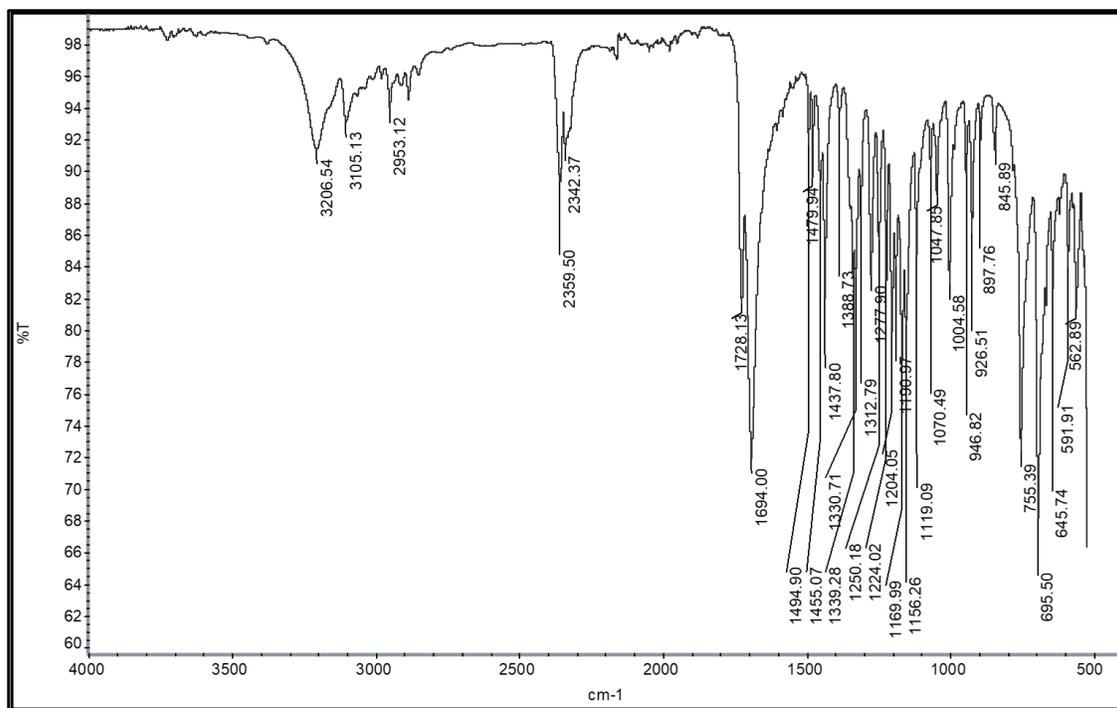


Figura 14, Espectro en FT-IR de la γ -lactama **3c**.

Mientras que en el espectro de infrarrojo de la γ -lactama **3d** (4-(2-Clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo) se observó una banda en 2870 cm^{-1} para las vibraciones de estiramiento del enlace del **C-H** de metilos, para los grupos ésteres se observaron unas bandas de estiramiento en 1701 y 1739 cm^{-1} del carbonilo **C=O**, también se observó una banda de estiramiento en 1157 cm^{-1} para los enlaces **C-O**, para el grupo funcional amino **N-H** se observó una banda de estiramiento en 3216 cm^{-1} , una nueva banda que se observó es para la lactama en 3104 cm^{-1} , para el anillo aromático disustituido **C-Ar-R** en posición *para* se observó una banda en 1485 cm^{-1} , además para los enlaces **Ar-C-H** del anillo aromático se detectaron dos bandas en 760 y 778 cm^{-1} y para el enlace del sustituyente **C-Cl** se observó una banda en 678 cm^{-1} , **Figura 15**.

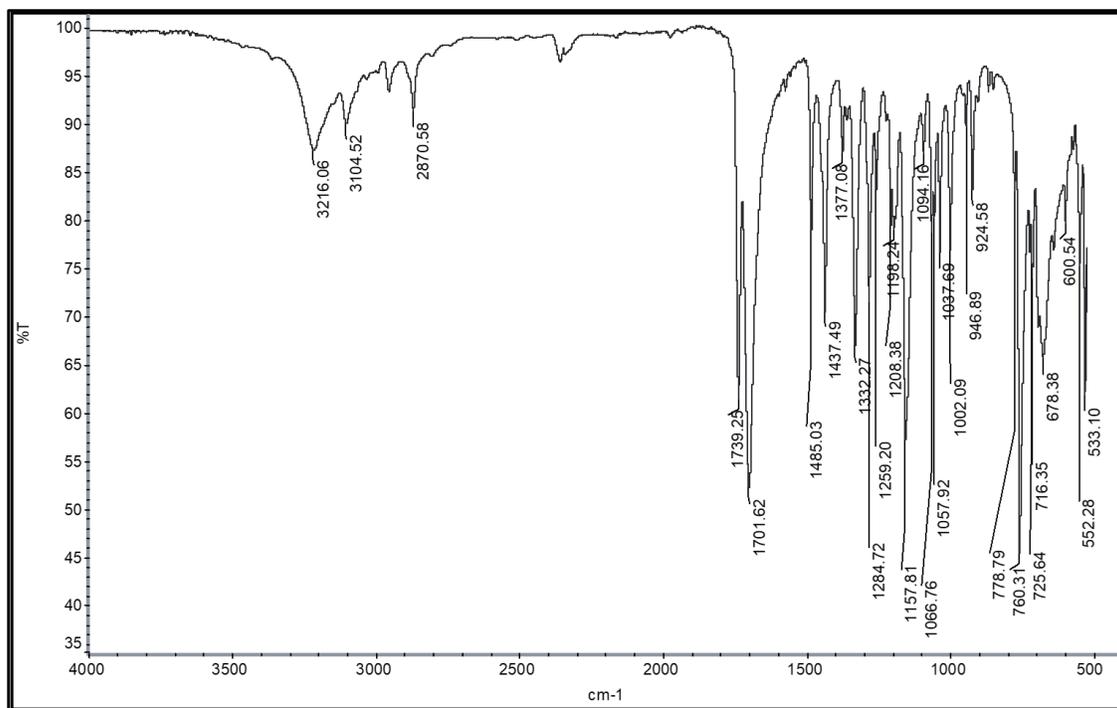


Figura 15. Espectro en FT-IR de la γ -lactama **3d**.

A continuación, se presentan las bandas de las γ -lactamas **3a-d** obtenidas, **Tabla 10**.

Tabla 10. Espectroscopía en FT-IR (cm^{-1}) de γ -lactamas **3a-d**.

3	N-H	C-N-H	C-H	C=O	C-O	C-Ar-R	Ar-C-H	R
a	3187.81	3094.55	2953.81	1701.19	1158.68	1519.04	822.77	
				1714.49	1196.99			
b	3221.02	2961.14	2870.01	1716.43	1164.54	1491.81	823.79	689.31
				1736.39	1194.46			
c	3105.13	3206.54	2953.12	1694.00	1156.26	1494.90	755.39	
				1728.13	1169.99			
d	3216.06	3104.52	2870.58	1701.62	1157.81	1485.03	760.31	678.381
				1739.25			778.79	

Las γ -lactamas **3a-d** se han preparado bajo diferentes propuestas sintéticas empleando diversas metodologías²⁸, sobre todo empleando catalizadores metálicos de estructuras complejas²⁹, aditivos³⁰, resinas³¹, en este trabajo se propone la obtención de estos mismos compuestos mediante una metodología sencilla empleando materiales de partida accesibles.

²⁸ Montoya, I.; Valentín, B; López, E.; Linzaga, I.; Ordoñez, M.; Román, P. *Molecules*. **2015**, 20, 22028-22043

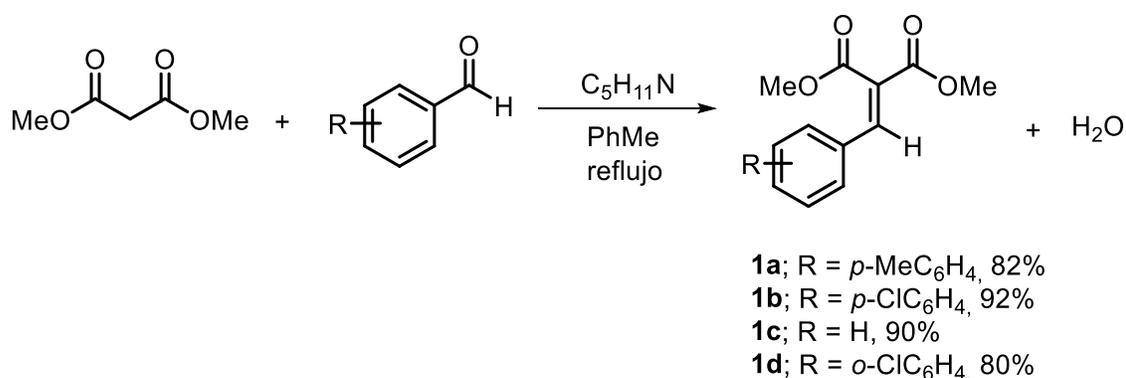
²⁹ Thakur, V.; Nikalje, M.; Sudalai, A. *Tetrahedron Asymetry*. **2003**, 14, 581-586.

³⁰ Paraskar, A.; Sudalai, A. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 4907-4916.

³¹ Langlois, N.; Dahuron, N. Wang, H. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 15117-15126.

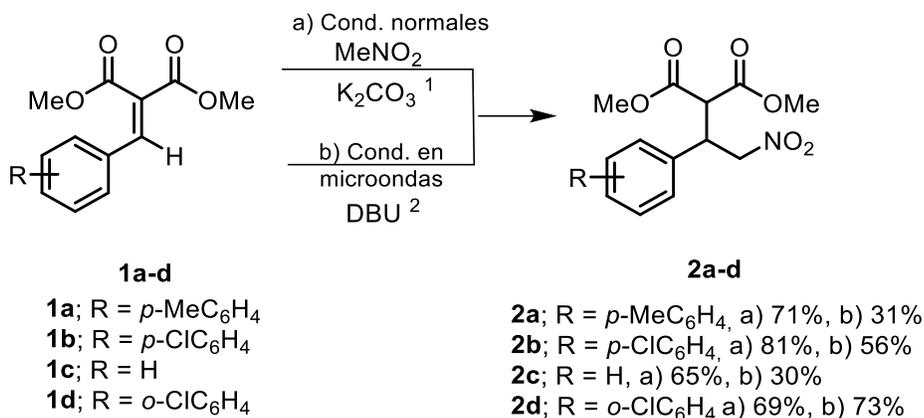
5. Conclusiones

1. A través de una reacción de Knoevenagel se prepararon los arilidenmalonatos, a partir de malonato de dimetilo, aldehídos aromáticos y piperidina como catalizador obteniendo los compuestos **1a-d**, con tiempos de reacción de 24 a 48 h y rendimientos altos del 80 al 92%. Una vez purificados fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C y masas de alta resolución, para poder continuar con la reacción de adición 1,4, **Esquema 14**.



Esquema 14. Obtención de arilidenmalonatos mediante condensación de Knoevenagel.

2. Se obtuvieron cuatro γ -nitroésteres vía una adición 1,4 de nitrometano, a partir de los compuestos **1a-d**, en condiciones normales y con un equipo de microondas. Al realizar esta reacción en el equipo anteriormente mencionado, se redujeron los tiempos de reacción considerablemente de 2880 minutos (48 h) para las condiciones normales hasta 5 min (0.083 h), logrando la reducción de los tiempos de reacción en la preparación de los cuatro γ -nitroésteres **2a-d**. Además, para el compuesto **2d** se incrementó el rendimiento de reacción en un 4%, **Esquema 15, Tabla 11**.



Esquema 15. Obtención de γ -nitroésteres **2a-d** comparando método convencional y por microondas.

¹ En condiciones normales se empleó nitrometano (5 eq.), K₂CO₃ (1.7 eq.) como base y tolueno como disolvente. ² En condiciones a microondas se empleó nitrometano (3 eq.), con pruebas de base de DBU (0.1 y 0.05 eq.) y temperaturas a 80°C y 30°C, a 5 minutos y 50 W.

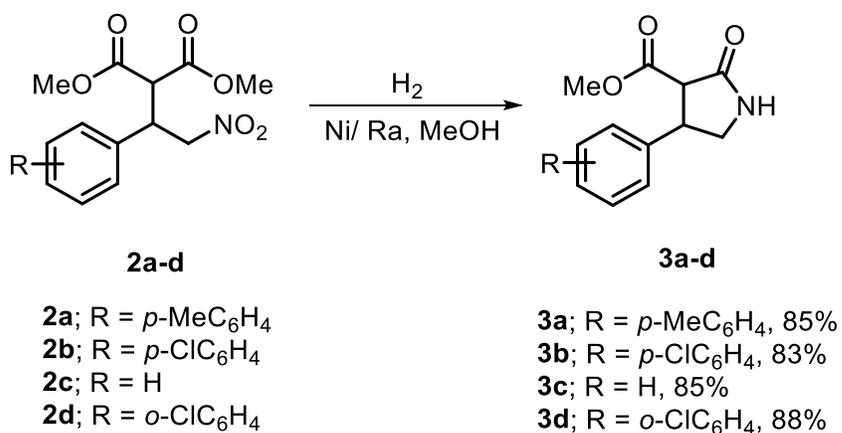
Tabla 11. Comparación de resultados obtenidos de los γ -nitroésteres **2a-d** empleando condiciones normales y por microondas.

γ -nitroéster	R	Condiciones	T(°C)	Base	Eq.	tiempo	Rend. (%)	p.f. (°C)
2a	<i>p</i> -Me	Normales*	t.a.	K ₂ CO ₃	1.7	42 h	71	60-62
		Microondas**	30	DBU	0.05	5 min	31	
2b	<i>p</i> -Cl	Normales *	t.a.	K ₂ CO ₃	1.7	48 h	81	trazas
		Microondas**	80	DBU	0.1	5 min	56	
		Microondas**	30	DBU	0.05	5 min	56	
2c	Ph	Normales *	t.a.	K ₂ CO ₃	1.7	48 h	65	47-49
		Microondas**	30	DBU	0.05	5 min	30	
2d	<i>o</i> -Cl	Normales *	t.a.	K ₂ CO ₃	1.7	48 h	69	
		Microondas**	30	DBU	0.05	5 min	73	

*Empleando nitrometano con 5 equivalentes. **Empleando nitrometano con 3 equivalentes.

Al final se obtuvieron cuatro diferentes γ -nitroésteres, por el método A) en condiciones normales empleando nitrometano (5 eq.) como base K_2CO_3 (1.7 eq.) y como disolvente tolueno, obteniendo rendimientos del 65-81% en tiempos de reacción de 48 h. Por el método B) en microondas utilizando como base DBU (0.1 eq.) a 80°C variando la base DBU (0.05 eq.) a 30°C, programado a 50 W de potencia en un tiempo de reacción de 5 minutos, se obtuvieron rendimientos del 30-73%.

3. Se prepararon cuatro γ -lactamas mediante la reducción del grupo nitro de los compuestos **2a-d** utilizando Ni-Raney como catalizador, se obtuvieron los compuestos **3a-d**, con tiempo de reacción de 22 h y rendimientos del 83 al 88%, **Esquema 16**.



Esquema 16. Obtención de γ -lactamas mediante hidrogenación catalítica.

6. Parte experimental

6.1 Información general

Para la preparación y purificación de los compuestos descritos se utilizaron reactivos y materiales obtenidos de *Sigma Aldrich*® sin purificación.

Para la caracterización de los compuestos se realiza como técnica física el punto de fusión utilizando el aparato Fisher Johns que han sido descritos sin corrección, como técnica de caracterización se realizó Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y carbono (RMN ^{13}C) en el equipo Varian Mercury Plus 400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C) y Varian Gemini 200 (200 MHz para ^1H , 50 MHz para ^{13}C) usando TMS como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente, la espectrometría de masas (EM) se obtuvo en el espectrómetro de masas de alta resolución JMS-700-JEOL con las técnicas de Ionización Electrónica (EI), y Bombardeo Rápido de Átomos (FAB^+), se obtuvieron los espectros de espectroscopía de absorción infrarroja (FT-IR) en el espectrómetro FT-IR de la marca Perkin Elmer, modelo spectrum one, y las frecuencias de las vibraciones se reportan en cm^{-1} .

La purificación de los compuestos obtenidos se realizó por medio de técnicas de cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílice gel Merck 60 (0.063-0.200 mm) y como fase móvil mezcla de disolventes hexano-acetato de etilo ó diclorometano-metanol dependiendo la polaridad de los compuestos, dando seguimiento con cromatografía en capa fina en placas recubiertas con sílice gel 60 (Merck-F₂₅₄), la visualización de los compuestos se observó con una lámpara ultravioleta a longitudes de onda de 254/365 nm.

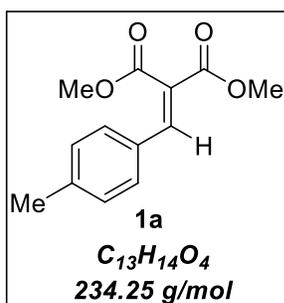
Se utilizó el equipo de microondas marca CEM modelo Discover para la optimización de tiempos de reacción.

6.2 Preparación de los arilidenmalonatos

Procedimiento general:

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética y una trampa de Dean-Stark, se coloca el aldehído (1 eq.) correspondiente, se adiciona el tolueno (25 mL), posteriormente se agrega el malonato de dimetilo (1.13 eq.) y por último se adiciona la piperidina (10 gotas) como catalizador. La mezcla de reacción se lleva a una temperatura de 115 °C de 24 a 48 h. El disolvente se eliminó a presión reducida en un rotavapor y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (90:10), se observa el avance de la reacción y la purificación por cromatografía en capa fina.

Preparación de 2-(4-Metilbenciliden)malonato de dimetilo 1a.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca el 4-tolualdehído (3 g, 24.9 mmol) y se adicionan tolueno (25 mL), una vez con agitación se adiciona el malonato de dimetilo (3.7347 g, 28.2 mmol) y enseguida se agrega la piperidina (10 gotas) como catalizador. Se deja a reflujo con la trampa de Dean Stark con una temperatura de 115 °C y agitación moderada. Después de las 24 h se observa el avance de la reacción por c.c.f., posterior se deja reaccionando hasta las 26 h. Se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, se obtiene un sólido blanco con rendimiento del 82% (4.79 g) y p.f. en un rango de 59-61 °C.

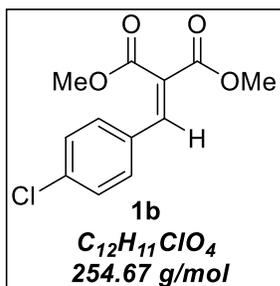
FT-IR (cm^{-1}): 2964, 1735, 1716, 1216, 1204, 1626, 1436, 712.

Masas de alta resolución (CI+) Calculada para $C_{13}H_{14}O_4$, $[M]^+$: m/z 234.0892
Observada $[M]^+$: m/z 234.0889.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 2.37 (s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 7.18-7.33 (m, 4H), 7.75 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 21.49, 52.66, 52.60, 124.31, 129.49, 129.64, 129.90, 141.37, 142.99, 164.64, 167.38.

Preparación de 2-(4-Clorobenciliden)malonato de dimetilo 1b.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca el 4-clorobenzaldehído (3.19 g, 22.6 mmol) y se adiciona tolueno (25 mL), una vez con agitación se adiciona el malonato de dimetilo (3 g, 22.7 mmol) y enseguida se agrega la piperidina (10 gotas) como catalizador. Se deja a reflujo con la trampa de Dean Stark con una temperatura de 115 °C y agitación moderada. Después de las 48 h se finaliza la reacción, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, se obtiene un líquido amarillo viscoso con un rendimiento del 92% (5.32 g).

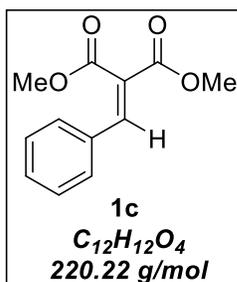
FT-IR (cm^{-1}): 2962, 1730, 1716, 1222, 1197, 1629, 1493, 727, 762.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{12}H_{12}ClO_4$, $[M+H]^+$: m/z 255.0424 Observada $[M+H]^+$: m/z 255.0409.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.36 (s, 4H), 7.72 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 52.77, 52.79, 125.99, 129.19, 130.56, 131.22, 136.79, 141.47, 164.25, 166.83.

Preparación de 2-Bencilidenmalonato de dimetilo 1c.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca el benzaldehído (2.40 g, 22.6 mmol) y se adiciona tolueno (25 mL), una vez con agitación se adiciona el malonato de dimetilo (3 g, 22.7 mmol) y enseguida se agrega la piperidina (10 gotas) como catalizador. Se deja a reflujo con la trampa de Dean Stark con una temperatura de 115 °C y agitación moderada. Después de las 48 h se finaliza la reacción, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, se obtiene un líquido amarillo del 90% (4.48 g).

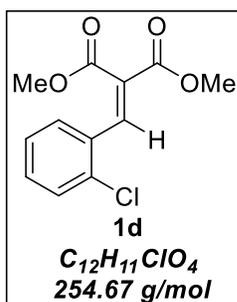
FT-IR (cm^{-1}): 2949, 1717, 1266, 1200, 1620, 1432, 767, 720.

Masas de alta resolución (CI+) Calculada para $C_{12}H_{13}O_4$, $[M+H]^+$: m/z 221.0814
Observada $[M+H]^+$: m/z 221.0799.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ = ppm): 3.85 (s, 6H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.78 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ = ppm): 52.64, 128.85, 129.36, 130.65, 142.92, 164.46, 167.09.

Preparación de 2-(2-Clorobenciliden)malonato de dimetilo 1d.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca el 2-clorotolualdehído (3 g, 21.3 mmol) y se adiciona tolueno (25 mL), una vez con agitación se adiciona el malonato de dimetilo (2.81 g, 21.2 mmol) y enseguida se agrega la piperidina (10 gotas) como catalizador. Se deja a reflujo con la trampa de Dean Stark con una temperatura de 115 °C y agitación moderada. Después de las 48 h se finaliza la reacción, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, se obtiene un líquido traslucido amarillo, con un rendimiento del 80% (4.34 g).

FT-IR (cm^{-1}): 2953, 1727, 1220, 1202, 1630, 1434, 726, 754.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{12}H_{12}ClO_4$, $[M+H]^+$: m/z 255.0424 Observada $[M+H]^+$: m/z 255.0437.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.23-7.45 (m, 4H), 8.07 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 52.58, 52.78, 126.90, 127.99, 129.03, 129.92, 131.30, 131.83, 134.75, 139.97, 164.01, 166.27.

6.3 Preparación de γ -nitroésteres

Procedimiento general:

a) Condiciones método A, condiciones normales

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética, se pesa el arilidenmalonato (1 eq.) correspondiente, se agrega el tolueno (15 mL), seguido de carbonato de potasio (1.7 eq.) y de nitrometano (5 eq). El matraz se mantiene sellado y cubierto. La mezcla de reacción se mantiene en agitación en un periodo de 42 a 48 h, posteriormente se realizan las extracciones comenzando con agua destilada (25 mL) y después con acetato de etilo (3x15 mL), la mezcla de disolventes se elimina en un rotavapor a presión reducida, finalmente el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 75:25.

b) Condiciones del método B, vía microondas con DBU al 10% a 80°C.

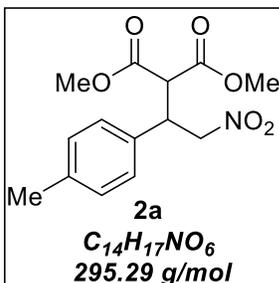
En una ampolleta para microondas provista con una barra de agitación magnética se pesa el arilidenmalonato (0.5 g) y el nitrometano (3 eq), se coloca en un baño de hielo hasta llegar a 0°C y por último se adiciona el DBU (0.1 eq), una vez homogenizada la reacción se lleva a temperatura ambiente. Se coloca la ampolleta en el equipo de microondas programando a 80°C y 50 watts, durante 5 minutos. Una vez finalizada la reacción el crudo de reacción es purificado en cromatografía en columna.

c) Condiciones del método B, vía microondas con DBU al 5% a 30°C.

En una ampolleta para microondas provista con una barra de agitación magnética se pesa el arilidenmalonato (0.5 g) y el nitrometano (3 eq), se coloca en un baño de hielo hasta llegar a 0°C y por último se adiciona el DBU (0.05 eq), una vez homogenizada la reacción se lleva a temperatura ambiente. Se coloca la ampolleta en el equipo de microondas programando a 30°C y 50 watts, durante 5 minutos. Una vez finalizada la reacción el crudo de reacción es purificado en cromatografía en columna.

Condiciones método A

Preparación de 2-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)malonato de dimetilo 2a.



De acuerdo con el procedimiento general **a)** se coloca en el matraz el compuesto **1a** (3 g, 12.8 mmol), se adiciona tolueno (15 mL), posteriormente el carbonato de potasio (3.0089 g, 21.7 mmol) y finalmente el nitrometano (3.90 g, 63.8 mmol). Después de 42 h de reacción se finaliza la reacción, se realizan las extracciones y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna, se obtiene un sólido blanco con rendimiento del 71% (2.72 g) y con p.f. entre 60-62 °C.

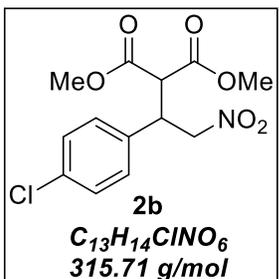
FT-IR (cm^{-1}): 2953, 1731, 1241, 1549, 1436, 706.

Masas de alta resolución (CI+) Calculada para $C_{14}H_{18}NO_6$, $[M+H]^+$: m/z 296.1134
Observada $[M+H]^+$: m/z 296.1145.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 2.30 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.83-3.86 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 21.06, 42.58, 52.80, 52.96, 54.79, 127.64, 129, 68, 132.97, 138.16, 167.26, 167.88.

Preparación de 2-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo 2b.



De acuerdo con el procedimiento general **a)** se coloca en el matraz el compuesto **1b** (3 g, 11.77 mmol), se adiciona tolueno (15 mL), posteriormente el carbonato de potasio (2.77 g, 20.04 mmol) y finalmente el nitrometano (3.60 g, 58.97 mmol). Después de 48 h de reacción se finaliza la reacción, se realizan las extracciones y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna, se obtiene un líquido amarillo claro con rendimiento del 81% (3.01 g).

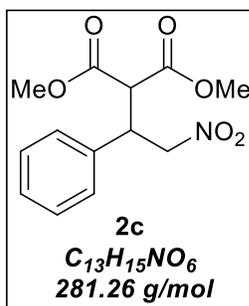
FT-IR (cm^{-1}): 2957, 1746, 1726, 1258, 1431, 1551, 704, 718, 793.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_6$, $[M+H]^+$: m/z 316.0588 Observada $[M+H]^+$: m/z 316.0583.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.59 (s, 3H), 3.77 (m, 3H), 3.82-3.84 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 2H), 7.17-7.3 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 42.29, 52.95, 53.10, 54.48, 129.27, 134.39, 134.60, 167.02, 167.59.

Preparación de 2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo 2c.



De acuerdo con el procedimiento general **a)** se coloca en el matraz compuesto **1c** (3 g, 13.62 mmol), se adiciona tolueno (15 mL), posteriormente el carbonato de potasio (3.20 g, 23.15 mmol) y finalmente el nitrometano (4.15 g, 67.98 mmol). Después de 48 h de reacción se finaliza la reacción, se realizan las extracciones y se evapora el disolvente a presión reducida.

El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna, se obtiene un sólido blanco con rendimiento del 65% (2.49 g) y p.f. de 47-49 °C.

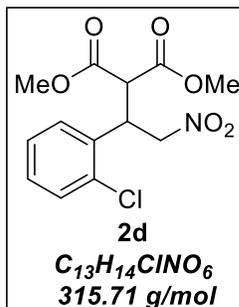
FT-IR (cm^{-1}): 2954, 1717, 1737, 1237, 1433, 1555, 719.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{16}NO_6$, $[M+H]^+$: m/z 282.0977 Observada $[M+H]^+$: m/z 282.1022.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85-3.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.85-4.95 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 42.91, 52.80, 52.98, 54.73, 127.83, 128.40, 129.00, 136.10, 167.21, 167.81.

Preparación de 2-(1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo 2d.



De acuerdo con el procedimiento general **a)** se coloca en el matraz compuesto **1d** (3 g, 11.77 mmol), se adiciona tolueno (15 mL), posteriormente el carbonato de potasio (2.77 g, 20.04) y finalmente el nitrometano (3.60 g, 58.97 mmol). Después de 48 h de reacción se finaliza la reacción, se realizan las extracciones y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna, se obtiene un líquido amarillo claro con rendimiento del 69% (2.49 g).

FT-IR (cm^{-1}): 2956, 1732, 1196, 1434, 1552, 724, 754.

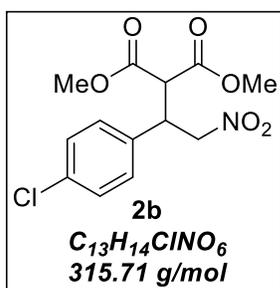
Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_6$, $[M+H]^+$: m/z 315.0588 Observada $[M+H]^+$: m/z 316.0614.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ = ppm): 3.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.11 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.71-4.81 (m, 1H), 4.92-5.18 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ = ppm): 39.48, 53.08, 127.47, 128.73, 129.69, 130.65, 167.37, 167.89.

Condiciones método B, prueba preliminar

Preparación de 2-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo 2b.



De acuerdo con el procedimiento general **b)** se coloca en la ampollita el compuesto **1b** (0.5 g, 1.96 mmol), posteriormente se adiciona el nitrometano (0.36 g, 5.89 mmol) y por último el DBU (0.029 g, 0.19 mmol).

Una vez finalizada la reacción en el microondas el crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo solamente trazas del producto, por lo que no pudo ser cuantificable.

FT-IR (cm^{-1}): 2957, 1746, 1726, 1258, 1431, 1551, 704, 718, 793.

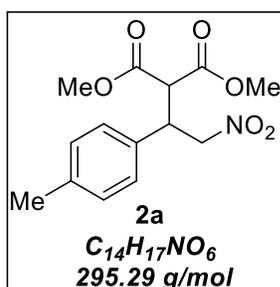
Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_6$, $[M+H]^+$: m/z 316.0588 Observada $[M+H]^+$: m/z 316.0583.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.59 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.22 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 2H), 7.17-7.3 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 42.29, 52.95, 53.10, 54.48, 129.27, 134.39, 134.60, 167.02, 167.59.

Condiciones método B

Preparación de 2-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)malonato de dimetilo 2a.



De acuerdo con el procedimiento general **c**) se coloca en la ampolleta el compuesto **1a** (0.5 g, 2.13 mmol), posteriormente se adiciona el nitrometano (0.39 g, 6.38 mmol) y por último el DBU (0.032 g, 0.21 mmol).

Una vez finalizada la reacción en el microondas el crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo un sólido blanco con rendimiento del 31% (0.195 g) y p.f. entre 60-62 °C.

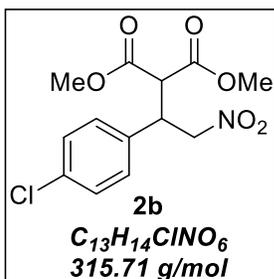
FT-IR (cm^{-1}): 2953, 1731, 1241, 1549, 1436, 706.

Masas de alta resolución (CI+) Calculada para $C_{14}H_{18}NO_6$, $[M+H]^+$: m/z 296.1134 Observada $[M+H]^+$: m/z 296.1145.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 2.30 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.83-3.86 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 21.06, 42.58, 52.80, 52.96, 54.79, 127.64, 129, 68, 132.97, 138.16, 167.26, 167.88.

Preparación de 2-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo **2b**.



De acuerdo con el procedimiento general **c)** se coloca en la ampollita el compuesto **1b** (0.5 g, 1.96 mmol), posteriormente se adiciona el nitrometano (0.36 g, 5.89 mmol) y por último el DBU (0.029 g, 0.19 mmol).

Una vez finalizada la reacción en el microondas el crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo un líquido amarillo con rendimiento del 56% (0.347 g).

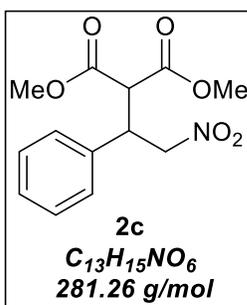
FT-IR (cm^{-1}): 2957, 1746, 1726, 1258, 1431, 1551, 704, 718, 793.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_6$, $[M+H]^+$: m/z 316.0588 Observada $[M+H]^+$: m/z 316.0583.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.59 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.22 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 2H), 7.17-7.3 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 42.29, 52.95, 53.10, 54.48, 129.27, 134.39, 134.60, 167.02, 167.59.

Preparación de 2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo **2c**.



De acuerdo con el procedimiento general **c)** se coloca en la ampollita el compuesto **1c** (0.5 g, 2.27 mmol), posteriormente se adiciona el nitrometano (0.41 g, 6.71 mmol) y por último el DBU (0.034 g, 0.22 mmol).

Una vez finalizada la reacción en el microondas el crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo un sólido blanco con rendimiento del 30% (0.191 g), con p.f. entre 47-49°C.

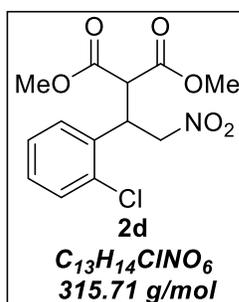
FT-IR (cm^{-1}): 2954, 1717, 1737, 1237, 1433, 1555, 719.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{16}NO_6$, $[M+H]^+$: m/z 282.0977 Observada $[M+H]^+$: m/z 282.1022.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (d, 1H, J = 10 Hz), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.85-4.95 (m, 2H), 7.5 (m, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 42.91, 52.80, 52.98, 54.73, 127.83, 128.40, 129.00, 136.10, 167.21, 167.81.

Preparación de 2-(1-(2-Clorofenil)-2-nitroetil)malonato de dimetilo 2d.



De acuerdo con el procedimiento general **c)** se coloca en la ampollita el compuesto **1d** (0.5 g, 1.96 mmol), posteriormente se adiciona el nitrometano (0.36 g, 5.89 mmol) y por último el DBU (0.029 g, 0.19 mmol).

Una vez finalizada la reacción en el microondas el crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo un líquido amarillo claro con rendimiento del 73% (0.452 g).

FT-IR (cm^{-1}): 2956, 1732, 1196, 1434, 1552, 724, 754.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_6$, $[M+H]^+$: m/z 315.0588 Observada $[M+H]^+$: m/z 316.0614.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ = ppm): 3.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.10-4.14 (d, 1H, J = 8), 4.71-4.81 (m, 1H), 4.92-5.18 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.44 (m, 1H).

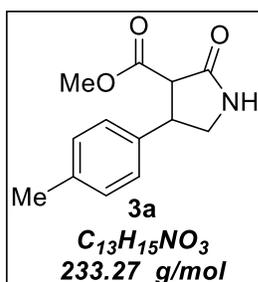
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ = ppm): 39.48, 53.08, 127.47, 128.73, 129.69, 130.65, 167.37, 167.89.

6.4 Preparación de γ -lactamas

Procedimiento general:

Se activó el catalizador Ni/Ra realizando tres lavados con metanol grado reactivo para eliminar el agua contenida. En un matraz de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se pesa el nitroderivado (1 eq.) correspondiente, se adiciona metanol aproximadamente 8 mL para disolver el nitroderivado, posteriormente se adiciona el Niquel Raney ya activado y se sella el matraz perfectamente, por último, se purga el sistema y se realiza la hidrogenación, la reacción se mantuvo durante 20-24 h. El catalizador se eliminó por filtración al vacío sobre celita, cuidando que el catalizador no quede libre de disolvente ya que es pirofórico. Los productos fueron purificados por recristalización en mezcla de disolventes metanol grado reactivo y hexano frío.

Preparación de 2-Oxo-4-(*p*-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo **3a**.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca en el matraz el compuesto **2a** (1.2 g, 4.06 mmol), se deja hidrogenando por 22 h. Se elimina el catalizador y se purifica por recristalización con mezcla de disolventes metanol-hexano. Se obtiene un polvo blanco con rendimiento del 85% (0.80 g) y con p.f. entre 120-123°C.

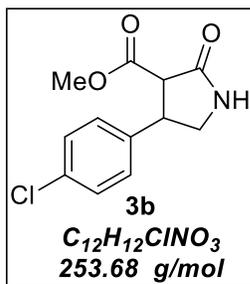
FT-IR (cm^{-1}): 3187, 3094, 2953, 1701, 1714, 1158, 1196, 1519, 822.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{13}H_{16}NO_3$, $[M+H]^+$: m/z 234.1130 Observada $[M+H]^+$: m/z 234.1136.

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz, δ = ppm): 2.18 (s, 3H), 3.25 (t, 1H, J = 8), 3.4 (d, 1H, J = 8), 3.56 (s, 3H), 3.77(m, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.15 (s, 3H), 7.40(s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, δ = ppm): 21.24, 44.25, 48.08, 53.05, 55.53, 127.14, 129.90, 136.88, 137.57, 169.94, 173.13.

Preparación de 4-(4-Clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo **3b**.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca en el matraz el compuesto **2b** (1.2 g, 3.80 mmol), se deja hidrogenando por 22 h. Se elimina el catalizador y se purifica por recristalización con mezcla de disolventes metanol-hexano. Se obtiene un polvo blanco con rendimiento del 83% (0.80 g) y con p.f. entre 131-133°C.

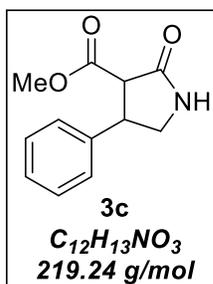
FT-IR (cm^{-1}): 3221, 2961, 2870, 1716, 1736, 1156, 1194, 1491, 823, 689.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{12}H_{13}ClNO_3$, $[M+H]^+$: m/z 254.0584 Observada $[M+H]^+$: m/z 254.0574.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.37-3.40 (m, 1H), 3.52-3.54 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 43.7, 47.5, 53.0, 55.0, 128.4, 129.2, 133.5, 138.1, 169.3, 172.2.

Preparación de 2-Oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo **3c**.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca en el matraz el compuesto **2c** (1.2 g, 4.26 mmol), se deja hidrogenando por 22 h. Se elimina el catalizador y se purifica por recristalización con mezcla de disolventes metanol-hexano. Se obtiene un polvo blanco con rendimiento del 85% (0.79 g) y con p.f. entre 129-133°C.

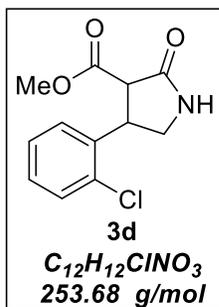
FT-IR (cm^{-1}): 3187, 3206, 2953, 1694, 1728, 1156, 1169, 1494, 755.

Masas de alta resolución (CI+) Calculada para $C_{12}H_{14}NO_3$, $[M+H]^+$: m/z 220.0973 Observada $[M+H]^+$: m/z 220.1000.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.43 (m, 1H), 3.60 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 44.3, 47.8, 52.9, 55.2, 127.0, 127.6, 129.0, 139.7, 169.6, 172.8.

Preparación de 4-(2-Clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo 3d.



De acuerdo con el procedimiento general se coloca en el matraz el compuesto **2d** (1.2 g, 3.80 mmol), se deja hidrogenando por 22 h. Se elimina el catalizador y se purifica por recristalización con mezcla de disolventes metanol-hexano. Se obtiene un polvo blanco con rendimiento del 88% (0.84 g) y con p.f. entre 126-128°C.

FT-IR (cm^{-1}): 3216, 3104, 2870, 1701, 1739, 1157, 1485, 760, 778, 678.

Masas de alta resolución (FAB+) Calculada para $C_{12}H_{13}ClNO_3$, $[M+H]^+$: m/z 254.0584 Observada $[M+H]^+$: m/z 254.0597.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ = ppm): 3.39-3.42 (m, 1H), 3.71 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.78(s, 3H), 3.89-3.94(m, 1H), 4.49-4.55(m, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ = ppm): 41.24, 46.76, 52.95, 53.68, 127.49, 127.91, 128.85, 130.28, 133.90, 137.23, 169.40, 172.54.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Facultad de Ciencias
Químicas e Ingeniería

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS e INGENIERÍA

Programas educativos de calidad reconocidos por CIEES, CACEI y CONACYT
SGI certificado en la norma ISO 9001:2015 e ISO 21001:2018

FORMA T4
NOMBRAMIENTO COMITÉ REVISOR

Cuernavaca, Mor., a 24 de mayo de 2023

DRA. IRMA LINZAGA ELIZALDE
DRA. AVE MARÍA COTERO VILLEGAS
DRA. IRIS JANET MONTOYA BALBÁS
DRA. MIRIAM NAVARRETE PROCOPIO
DR. JOSÉ LUIS GUTIÉRREZ DÍAZ
P R E S E N T E

Me permito comunicarles que han sido designados integrantes del **COMITÉ REVISOR** del trabajo de **TESIS** titulado:

PREPARACIÓN DE NITROCOMPUESTOS COMO INTERMEDIARIOS CLAVE EN LA SÍNTESIS DE γ -LACTAMAS.

Dirigida por la **DRA. IRIS JANET MONTOYA BALBÁS**

Que presenta la **C. ELISABETH FLORES MARTÍNEZ**, del programa educativo de la **Licenciatura en Ingeniería Química**, de la **Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería**.

A T E N T A M E N T E
Por una humanidad culta

DRA. VIRIDIANA AYDEÉ LEÓN HERNÁNDEZ

DIRECTORA

Se anexa firma electrónica

D I C T A M E N

DRA. VIRIDIANA AYDEÉ LEÓN HERNÁNDEZ
DIRECTORA DE LA FCQei
P R E S E N T E

En respuesta a su amable solicitud para emitir DICTÁMEN sobre el trabajo que se menciona, me permito informarle que nuestro voto es:

VOTO	NOMBRE
Aprobatorio	DRA. IRMA LINZAGA ELIZALDE
Aprobatorio	DRA. AVE MARÍA COTERO VILLEGAS
Aprobatorio	DRA. IRIS JANET MONTOYA BALBÁS
Aprobatorio	DRA. MIRIAM NAVARRETE PROCOPIO
Aprobatorio	DR. JOSÉ LUIS GUTIÉRREZ DÍAZ

Se anexan firmas electrónicas de cada revisor, en las cuales se incluye la fecha y hora que se ha emitido el voto aprobatorio.

VALH/fmg

Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209,
Tel. (777) 329 7000, Ext. 7039, fcqei@uaem.mx





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

VIRIDIANA AYDEE LEON HERNANDEZ | Fecha:2023-05-26 10:14:03 | Firmante

GWfqtMxTDP1b42qkw/uUAz8s5P3OBUxWw/RvsUoyyR3W+OJE2EMtjWJW2un1ylwsZQb+x807F9EjnRWQUEdST/b3XYZzvw9DIcuG89QvD2RDaTVmmNGqX/iplfthOEc72PB0nbJIQrkua+3OfuDq7GzkLhSy+ijY/At+kecebhrdG3t4/9mO10cmAuoY8WBDjwBidbZj0tvCVJNaj72TBxh/ghirxvupNEHs80W4RfKVlvV9ZLL++3ZPp6/s71QlGajpBdqZsRK+dQ+i89h50EnSa3d0HJ1Ksgroh9C9FDSjpjO5uE853V7GMxtWnMby/fMI7wctV0SV4xydl8R1g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[i70lsfak2](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/FLWTM2rDazVzIxIEfQEYJZfYcak4XHFV>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

IRIS JANET MONTOYA BALBAS | Fecha:2023-05-27 15:50:43 | Firmante

siHO8FrcJmV2xQh0auArKoPceRbbqT+t1ikXESqOeAi14cF0QzDiknM7XfejWUHO5fQwr0IOICXE7R1D4+ALLa7EfpSgsWtEp1ZZHqTL1BN4OLkpr357RC8vAYjBXioswNrAqXqo7rOx1pCE42rLXhbtzUu2r/8L8stBt1KfW4wuQFVKAFrHbEs8UJupMx1yVyAB8CqKYfEVHRpsq5r0YHDJmVIEXLKARJvVwzoyxtWbUsReLMC0NniDAmh2IGb0IUg0CfpEDXzX0+5DHsLEOZWa07/hmYuo0gRKLIRE2yXMc2iEhvpDWodA6SvkPLFGckK0b6qB/WMMQJ6xYvaQ==

AVE MARIA COTERO VILLEGAS | Fecha:2023-05-27 23:45:54 | Firmante

KoCVk2jjuV7IOGVdtGK6foNoBC7m5H0n3nh2Smo/zqea3oVsl/N/qB/wgl7oo33qpD/EMkXS74h0SGea182n7SXiQiyMzMsTldnhE5nXAbpyOLz57clDjyD9IPjC29jZ+sZdoBWhCEwqlyt+f+QtZ/mA6YZ8DIHC1RYx3Hk3Nqlim+zruclwd3riXk0wQGlcdEg4sUWuV2v69EC2uUly9xNWde1HjCGDuDvkMtrp/t91wRsmldayjR1g1sS+zX+RXDWii/sMpn7wi/ljYze96yW6HrQ1jJXWUBmEiuVz10qAa9ZzuejARWp1naVFE0yIRqnYQxPbVCS0BZb+4Z+BA==

IRMA LINZAGA ELIZALDE | Fecha:2023-05-29 13:35:41 | Firmante

dbqAmLdZrS1Oqw9SVLW86l4iVgqCTN0Hw671bn2FjeQ9IAWDzbNZX+v2KC/x6IPKv14kZXj+5qSA9VbjPr2D8ZVH2u4ZC/mZPsc7oJypQpYhmzY44N+6c9vauvXB1PDoj/RWpvcvObtPVXgZhtBVR7aWhH/S9WuB22cRmyfoo/0j49mqWmAl/ePwA7w8iSQcAZZlJ0HuXXctgEo4t/mCvkzshVKgOIFDwVEb6Vp09eUFGwlvJbAhLXGR1v36+LR4vimop4xhfZFEulsgZ2xMr5uQ4adU9krYeDO0aH/+U2v0MmfVR63Hbp3obohdG2XSaHmf/vTp/hr4Zz7gijXg==

JOSE LUIS GUTIERREZ DIAZ | Fecha:2023-05-29 14:54:00 | Firmante

inCOuryKBLE2MixCSQxsOMHHdGx369kbX6lcNnaS86/Crt7wL8mi60DEFwXzDxFGEyDyVv8klsHDqkJMLbayvzloExMGNE3gGI1zLMXKzJiiRPQnNKUM/XGrKOzKsD5P35x3vFvhSRv9wRtFUhvdWec4TSfJmCoJ3lZ3U88EmTXC7GuTbxqWCuk8XUjjiQZShsuO+LKM69poyVcUJ/VELJrOcS0zke55pFs+ZraUmAQ2/Q7YyxUDWFLG6ADvXKsdRDKgWtCjqz7LjOAmvT5g+jzybfeg+h8YJfInPU3odBrURu9LSX65RawCcmik2Z+DtCjwEJ2X852R4+kb1bj0lSg==

MIRIAM NAVARRETE PROCOPIO | Fecha:2023-05-29 19:28:43 | Firmante

DkED0JuG5gxCCQ6g2p5/42wDToqGHLuNud3LrifHkW/LRkl3c8LU5F8mZqC/NxHlw98yTGRiDYZ/ZA9HfPrmyhqzdB78guRLNWLQMya2rArDrVz4LUOI3GPYwCihYy98S/yc+XYPNHDn65Kv3qV3lZ3nHSz96nYLLSnHi0Pvgshlz0/N9emAG4uNxWS37ZipwOvw4xLS5IOouukK2jGKpEKj+KFZ50XMnB/RJJsH/wpeAHQuCTSiyUv8tGzc+TXkUukrCASwhpWJBZfRqr4Kd7c5qBplgP9q8UJLjtHmSqqsmSiuTXa6DlzpXLUM7q4L0f2iNmfmDLvXWfhdhbw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



yjbHgNxLT

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/BVP2Zal8H0V1rcdiJh8DDzpUiVAXehqo

