

Síntesis y asignación de la configuración geométrica de los ácidos (Z,E)-3-iodo-3-metil-propenoicos y los (E)-3-halo-3-fenil-propenoicos

Neudo A. Urdaneta F.*, Julio C. Herrera y Eloy Nouel Rodríguez-Arias

Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar
Apartado Postal 89000, Caracas 1080A, Venezuela

Recibido: 11-10-94 Aceptado: 12-12-94

Resumen

Se estudia la síntesis de los ácidos (Z), (E)-3-iodo-3-metil-propenoicos y (E)-3-halo-3-fenil-propenoicos, mediante la adición de HX y LiX (X = Cl, Br, I) a los ácidos metilpropinoico y fenilpropinoico. En el caso del ácido metilpropinoico, la adición es predominantemente *trans* obteniéndose el isómero Z del ácido 3-iodo-3-metil-propenoico (producto cinético), mientras que en el caso del ácido fenilpropinoico la adición también es *trans* pero ocurre la inversión de la configuración geométrica del doble enlace carbono-carbono del ácido formado, obteniéndose los isómeros (E)-3-halo-3-fenil-propenoico. El isómero E del ácido 3-iodo-3-metil-propenoico (producto termodinámico) se obtiene por isomerización térmica del ácido Z puro. La asignación de las configuraciones se discute en base a datos espectroscópicos y cálculos mecano-cuánticos empleando el método semiempírico AM1.

Palabras claves: Ácidos 3-halo-acrílicos sustituidos.

Synthesis and geometric configuration assignment for (Z, E)-3-iodo-3-methyl-propenoic and (E)-3-halo-3-phenyl-propenoic acids

Abstract

This paper describes the synthesis of (Z), (E)-3-iodo-3-methyl-propenoic and (E)-3-halo-3-phenyl-propenoic acids by addition of HX and LiX (X = Cl, Br, I) to methylpropynoic and phenylpropynoic acids. The addition to methylpropynoic acid is found to be predominantly *trans* to produce the (Z)-3-iodo-3-methyl-propenoic acid (kinetic product), whereas the addition to phenylpropynoic acids, although *trans*, manifests the inversion of the carbon-carbon double bond configuration in the product obtained, to give rise to the (E)-3-halo-3-phenyl-propenoic acid isomers. The (E)-3-iodo-3-methyl-propenoic acid isomer (thermodynamic product) is obtained by thermic isomerization of the pure Z acid. The configuration assignments are discussed based on spectroscopic data and quantum mechanic calculations (AM1 semiempirical method).

Key words: Substituted 3-halo acrylic acids.

* Autor para la correspondencia

Introducción

En un estudio dedicado a la síntesis estereoespecífica de los eninos 2, 4-conjugados, intermediarios valiosos en la obtención de moléculas bioactivas incluyendo el hidropreno (1) y las (\pm) umbelactonas (2), fueron requeridos los ácidos (Z)-3-iodo-3-metil-propenoico (1a), (E)-3-iodo-3-metil-propenoico (1b) y los (E)-3-halo-3-fenil-propenoico (2b, 3b, 4b ; Halo = I (2b), Br (3b), Cl (4b)), geoméricamente puros, como material de partida.

Varios métodos de síntesis han sido propuestos para la obtención de estos ácidos (3,4). Uno de ellos incluye la adición de haluros de hidrógeno HX (X = Cl, Br, I) a un enlace triple carbono-carbono activado (4). En un principio se creía que el producto mayoritario de la reacción de adición era el isómero E (4) al cual se le atribuía el punto de fusión más alto. En una comunicación anterior (5) demostramos que el producto formado en mayor cantidad es el isómero Z, el cual presenta el mayor punto de fusión (ácidos bromados). Otros autores (6) reportaron la reacción estereoespecífica de hidrohaleogénación del ácido propiólico (ácido propinoico) y los propiolatos usando sales de litio del tipo LiX (X = Cl, Br, I) en ácido acético glacial, a 70°C, obteniéndose los ácidos (Z)-3-halo-propenoicos y los (Z)-3-halo-propenoatos.

En este trabajo se reporta la síntesis de los ácidos (Z,E)-3-iodo-3-metil-propenoicos y los ácidos (E)-3-halo-3-fenil-propenoicos (Halo = Cl, Br, I) mediante las reacciones descritas en (4,6). Es importante destacar que los ácidos metilpropinoico y fenilpropinoico no se habían utilizado en las reacciones de adición con sales de litio (6).

Para la asignación de la configuración geométrica de los ácidos sintetizados, se usaron técnicas experimentales de RMN (^1H) y cromatografía gas-líquido con detector de masas. Por otra parte, se llevaron a cabo cálculos mecano-cuánticos (método

semiempírico AM1). Estos últimos aportan medidas del momento dipolar total de la molécula y la geometría óptima de ésta, es decir, la distribución espacial de los grupos unidos a los átomos de carbono del doble enlace (Figura 1).

Materiales y Métodos

Síntesis de los ácidos (Z),(E)-3-iodo-3-metil-propenoicos

El ácido (Z)-3-iodo-3-metil-propenoico se preparó por dos vías sintéticas (Figura 1). La primera, por calentamiento en una ampolla sellada, del ácido metilpropinoico con una solución acuosa concentrada de HI a 100°C durante 14 horas. Luego se enfrió el tubo y se abrió extrayéndose el producto de esta reacción en éter dietílico. Se lavó este extracto con una solución saturada de NaHCO_3 y se descartó la fase acuosa. La fase etérea se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el éter y el residuo se recrystalizó en una mezcla CCl_4 -éter (4:1).

La segunda ruta de preparación consistió en añadir LiI en ácido HOAc (glacial) al ácido metilpropinoico, a 70°C durante 24 horas. El ácido acético se evaporó a presión reducida hasta un 80%. El residuo frío se trató con una solución saturada de NaHCO_3 y luego se extrajo el ácido con éter dietílico. La fase etérea se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. De igual manera se recrystalizó el producto en una mezcla CCl_4 -éter (4:1). El isómero E (1b) se preparó por isomerización térmica de (1a), a 130-140°C por 30 horas en una ampolla sellada.

Síntesis de los ácidos (E)-3-halo-3-fenil-propenoicos

Para la obtención de los ácidos 3-halo-3-fenil-propenoicos se siguieron los mismos métodos descritos para los ácidos 3-iodo-3-metil-propenoicos (Figura 1).

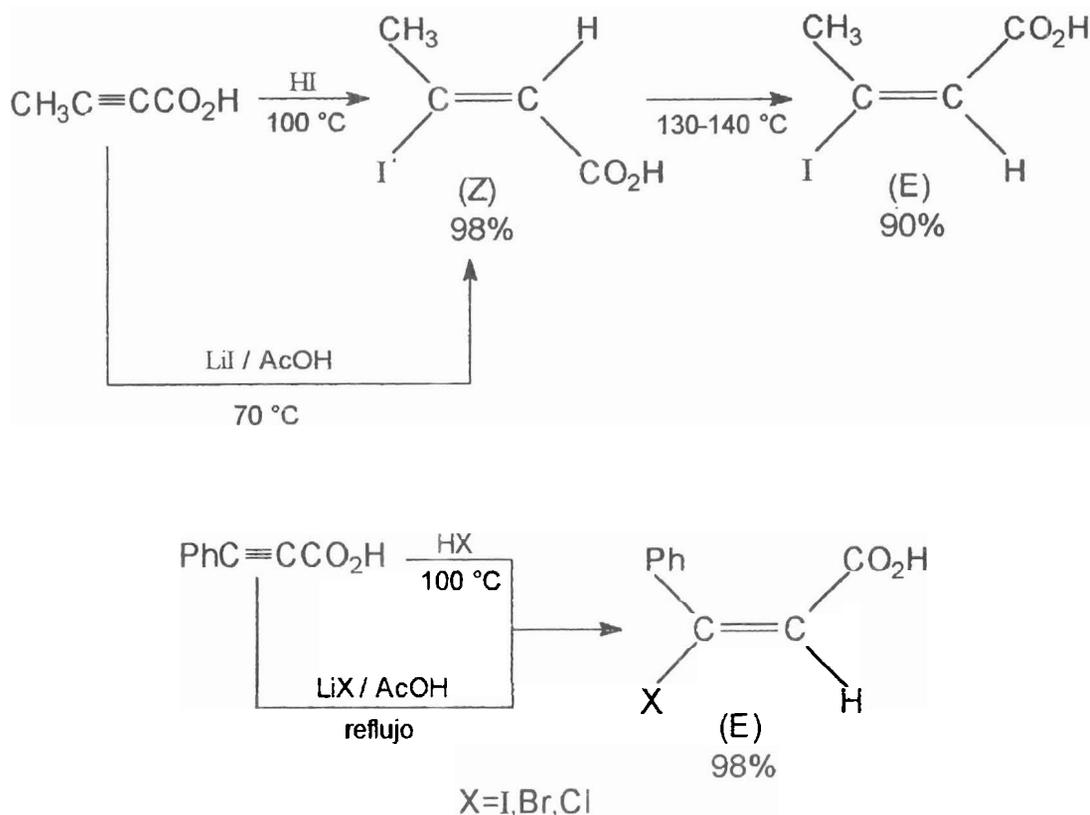


Figura 1. Esquemas de síntesis de los ácidos 3 halo propenoicos.

Caracterización de los compuestos obtenidos

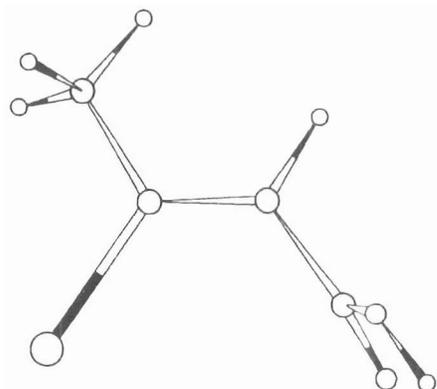
Todos los ácidos sintetizados se caracterizaron por RMN (^1H), cromatografía gas-líquido con detector de masas, IR y UV-visible. Los espectros de RMN se tomaron en un espectrómetro JEOL-JNM-PMX60SI de 60 MHz usando TMS como patrón interno en CDCl_3 . Los espectros IR se corrieron en un espectrofotómetro FT-IR, Nicolet-Magna 550, utilizando pastillas de KBr. Los cromatogramas se obtuvieron en un cromatógrafo gas-líquido HP-5890 (Serie II) equipado con una columna capilar HP-Ultra 1 (25m x 0,2mm x 1,2 μm), de fase estacionaria de metil siliconas, acoplado a un detector de masas HP-5971A. Los espectros de UV-visible se tomaron con un espectrofotómetro

UV-visible Milton Roy modelo 3000 con arreglo de diodos.

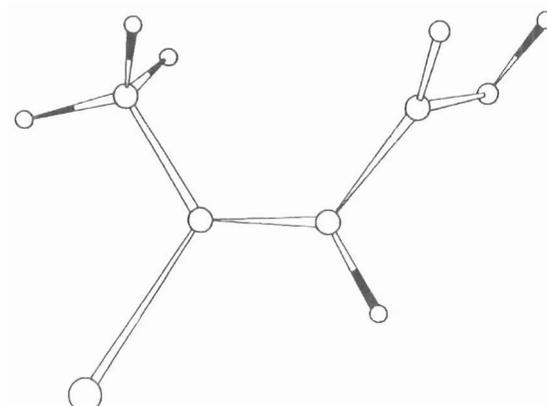
Detalles Computacionales

La geometría óptima de los compuestos sintetizados en este trabajo, se obtuvo usando el método semiempírico **AM1** (Figura 2) (7) Este método está basado en la aproximación de solapamiento diferencial cero (ZDO). El recubrimiento diferencial entre dos funciones de onda ϕ_k y ϕ_l es definido como la probabilidad de conseguir un electrón en un elemento de volumen de los orbitales k y l , y se define como :

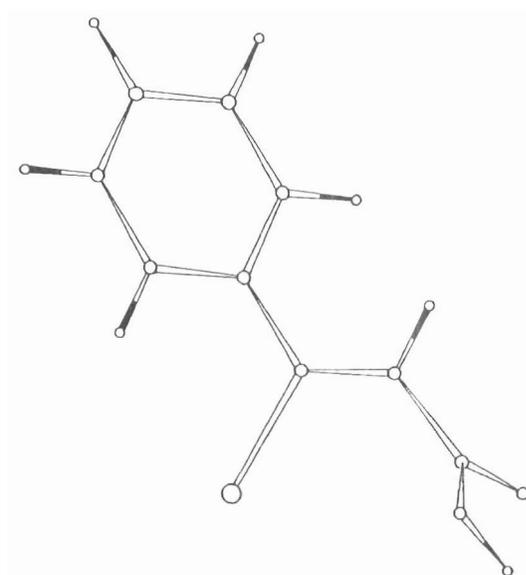
$$\delta_{kl} = \phi_k(1)\phi_l(1) \quad [1]$$



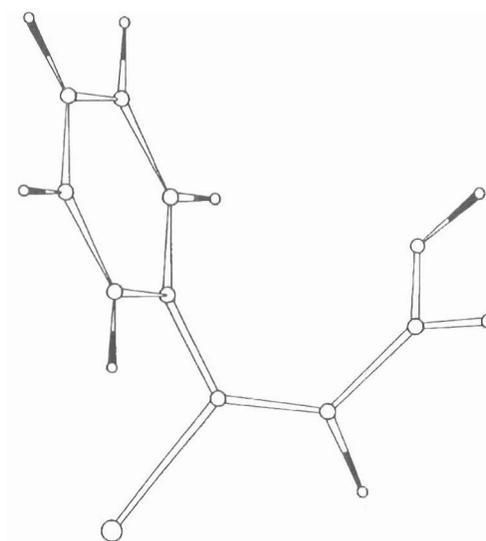
1a



1b



2a



2b

Figura 2. Configuraciones geométricas óptimas de los ácidos (Z)-3-iodo-3-metil-propenoico (1a), (E)-3-iodo-3-metil-propenoico (1b), (Z)-3-iodo-3-fenil-propenoico (2a) y (E)-3-iodo-3-fenil-propenoico (2b), determinadas usando el método semiempírico AM1 .

donde δ_{kl} es la función delta de Dirac. Existen estudios previos que justifican teóricamente la aproximación hecha (8). Pero el propósito fundamental de estos métodos está en las simplificaciones computacionales para el cálculo de moléculas de muchos centros. Con este método se pueden calcular calores de formación, geometrías óptimas, momentos dipolares, barreras de rotación, energías de ionización de moléculas orgánicas y energías de activación de algunas reacciones simples (7).

Resultados y discusión

La adición de HI acuoso o LiI en ácido acético al triple enlace del ácido metilpropinoico produce principalmente el isómero Z (producto cinético). Lo cual indica que la adición ocurre mediante un mecanismo mayoritariamente *trans* (9) (Figura 1). El isómero Z (1a) tiene un punto de fusión mayor que el isómero E (1b) (Tabla 1), esto se justifica por los valores obtenidos usando el método AM1 para el cálculo de los momentos dipolares totales de las moléculas sintetizadas (1a = 2,83 D y 1b = 1,25 D). Es posible transformar el isómero Z al E mediante calentamiento a 130-140°C debido a que el isómero Z es más rico en energía y puede convertirse al isómero E (producto termodinámico) (4, 10).

Otro método para distinguir los isómeros Z y E de los ácidos 3-Iodo-3-metilpropenoicos es el de RMN de protones, donde la señal de resonancia para los hidrógenos del grupo metilo (C_4) permite de manera inequívoca la identificación de estos ácidos. De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 1, al isómero E le corresponde un δ de 3,05 ppm mientras que para el Z es de 2,71 ppm. La diferencia en los desplazamientos químicos es una consecuencia del efecto de desapantallamiento magnético del grupo electroattractor (-COOH), como se ha observado en polienos análogos (11).

En el caso de la adición de LiI/AcOH al ácido fenilpropinoico, se observa que la reacción efectuada a 70°C ocurre muy lentamente, formándose una mezcla de isómeros Z (2a) y E (2b) (Figura 2). A temperaturas superiores a 100°C la adición de HI o de LiI/AcOH procede rápidamente hacia la formación sólo del isómero E (2b), lo que sugiere que la reacción es termoselectiva. Otra alternativa que se presenta, es que en las condiciones de calentamiento prolongado se dé la isomerización del producto de la *trans* adición, esto probablemente ocurre debido a las interacciones estéricas entre los grupos voluminosos (halogeno, fenilo y carboxilo) que se encuentran cercanos en la configuración Z; mientras que en el E-isómero este impedimento está disminuido por la disposición *trans* de los grupos más grandes, esto ha sido verificado por el análisis de RMN de protones. En el isómero Z el protón aislado sobre el (C_2) aparece a campo bajo por el desapantallamiento del grupo fenilo vecino; mientras que para el isómero E este efecto no se presenta, ya que el protón y el fenilo están en posiciones opuestas (Tabla 1).

Los derivados bromados (3b) y clorados (4b) del ácido fenilpropinoico se obtuvieron siguiendo un procedimiento análogo al descrito para los ácidos iodados y en ambos casos se observa únicamente el isómero E.

Los espectros de masa de los ácidos sintetizados se presentan en la Tabla 1. Todos los compuestos presentaron el ion molecular, cuyos valores corresponden con las estructuras propuestas. La presencia de cloro y bromo se verifican adicionalmente por la observación de iones moleculares dobles. En el ácido (E)-3-cloro-3-fenilpropenoico (4b) se apreció un pico $M + 2$ a una $m/z = 184$, con una intensidad que representa el 34% del ion molecular, proporción ésta similar a la abundancia natural del isótopo ^{37}Cl . Para el ácido (E)-3-bromo-3-fenilpropenoico (3b) también se encontró una señal a $M + 2$ ($m/z = 228$) pero con una

donde δ_{kl} es la función delta de Dirac. Existen estudios previos que justifican teóricamente la aproximación hecha (8). Pero el propósito fundamental de estos métodos está en las simplificaciones computacionales para el cálculo de moléculas de muchos centros. Con este método se pueden calcular calores de formación, geometrías óptimas, momentos dipolares, barreras de rotación, energías de ionización de moléculas orgánicas y energías de activación de algunas reacciones simples (7).

Resultados y discusión

La adición de HI acuoso o LiI en ácido acético al triple enlace del ácido metilpropinoico produce principalmente el isómero Z (producto cinético). Lo cual indica que la adición ocurre mediante un mecanismo mayoritariamente *trans* (9) (Figura 1). El isómero Z (1a) tiene un punto de fusión mayor que el isómero E (1b) (Tabla 1), esto se justifica por los valores obtenidos usando el método AM1 para el cálculo de los momentos dipolares totales de las moléculas sintetizadas (1a = 2,83 D y 1b = 1,25 D). Es posible transformar el isómero Z al E mediante calentamiento a 130-140°C debido a que el isómero Z es más rico en energía y puede convertirse al isómero E (producto termodinámico) (4, 10).

Otro método para distinguir los isómeros Z y E de los ácidos 3-iodo-3-metilpropenoicos es el de RMN de protones, donde la señal de resonancia para los hidrógenos del grupo metilo (C_4) permite de manera inequívoca la identificación de estos ácidos. De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 1, al isómero E le corresponde un δ de 3,05 ppm mientras que para el Z es de 2,71 ppm. La diferencia en los desplazamientos químicos es una consecuencia del efecto de desapantallamiento magnético del grupo electroattractor (-COOH), como se ha observado en polienos análogos (11).

En el caso de la adición de LiI/AcOH al ácido fenilpropinoico, se observa que la reacción efectuada a 70°C ocurre muy lentamente, formándose una mezcla de isómeros Z (2a) y E (2b) (Figura 2). A temperaturas superiores a 100°C la adición de HI o de LiI/AcOH procede rápidamente hacia la formación sólo del isómero E (2b), lo que sugiere que la reacción es termoselectiva. Otra alternativa que se presenta, es que en las condiciones de calentamiento prolongado se dé la isomerización del producto de la *trans* adición, esto probablemente ocurre debido a las interacciones estéricas entre los grupos voluminosos (halogeno, fenilo y carboxilo) que se encuentran cercanos en la configuración Z; mientras que en el E-isómero este impedimento está disminuido por la disposición *trans* de los grupos más grandes, esto ha sido verificado por el análisis de RMN de protones. En el isómero Z el protón aislado sobre el (C_2) aparece a campo bajo por el desapantallamiento del grupo fenilo vecino; mientras que para el isómero E este efecto no se presenta, ya que el protón y el fenilo están en posiciones opuestas (Tabla 1).

Los derivados bromados (3b) y clorados (4b) del ácido fenilpropinoico se obtuvieron siguiendo un procedimiento análogo al descrito para los ácidos iodados y en ambos casos se observa únicamente el isómero E.

Los espectros de masa de los ácidos sintetizados se presentan en la Tabla 1. Todos los compuestos presentaron el ion molecular, cuyos valores corresponden con las estructuras propuestas. La presencia de cloro y bromo se verifican adicionalmente por la observación de iones moleculares dobles. En el ácido (E)-3-cloro-3-fenilpropenoico (4b) se apreció un pico $M + 2$ a una $m/z = 184$, con una intensidad que representa el 34% del ion molecular, proporción ésta similar a la abundancia natural del isótopo ^{37}Cl . Para el ácido (E)-3-bromo-3-fenilpropenoico (3b) también se encontró una señal a $M + 2$ ($m/z = 228$) pero con una

ntensidad equivalente al 97% del pico del ion molecular, proporción que es similar a la abundancia natural del isótopo ^{81}Br . En el caso de los ácidos iodados (1a, 1b, 2b) se observaron señales a una $m/z = 127$, correspondientes a la masa atómica del yodo.

Los ácidos 3-halo-3-fenil-propenoicos presentaron varios fragmentos comunes. Tal es el caso del pico a una $m/z = 147$ ($\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$) que resulta de la pérdida del halógeno (M-X); el ion con una $m/z = 102$ proveniente de la pérdida del halógeno y el grupo carboxílico (M-X-COOH); el ion 77 correspondiente al grupo fenilo; y el ion a $m/z = 69$ ($\text{C}_3\text{O}_2\text{H}$).

En los ácidos 3-iodo-3-metil-propenoicos se encontró el fragmento de $m/z = 85$, proveniente de la pérdida del yodo (M-I), así como el fragmento de $m/z = 167$ derivado de la pérdida del grupo carboxílico (M-COOH). Los isómeros *cis* y *trans* del ácido 3-iodo-3-metil-propenoico mostraron variación en los niveles de abundancias de sus iones moleculares y del ion M-I. Este comportamiento no se observa en los isómeros *cis* y *trans* de los derivados bromados o clorados, los cuales tienen abundancias constantes para esos iones.

Todos los derivados presentaron bandas de absorción en el infrarrojo correspondientes a las vibraciones de estiramiento del doble enlace carbono-oxígeno del grupo carboxilo (alrededor de 1690 cm^{-1}) y del doble enlace carbono-carbono (alrededor de 1600 cm^{-1}).

Los isómeros Z y E de los ácidos 3-iodo-3-metil-propenoicos presentaron bandas de absorción en el UV entre 245-246 nm, correspondientes a la transición electrónica $\pi-\pi^*$; para los isómeros E de los ácidos 3-halo-3-fenil-propenoicos la transición $\pi-\pi^*$ presentó valores entre 260-266 nm.

Conclusiones

La reacción de adición a los ácidos metilpropinoico y fenilpropinoico es mayoritariamente *trans*, pero en el caso del fenilpropinoico ocurre la inversión de la geometría del doble enlace carbono-carbono dando lugar al isómero E.

Combinando los métodos espectroscópicos de RMN(^1H) y espectrometría de masa con los datos aportados por el método semiempírico AM1 se logró determinar la configuración geométrica de todos los compuestos sintetizados.

Agradecimientos

Esta investigación fue parcialmente financiada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT) (Proyecto S1-2091) y por el Decanato de Investigaciones y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar (USB) (Proyecto DI-CB-231-93). Agradecemos al Laboratorio de Química Computacional del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por el tiempo de máquinas cedido para el uso de la computadora IBM RISK-6000.

Referencias Bibliográficas

1. MAVROV M.V., URDANETA N.A., SEREBRYAKOV E.P.: A Stereocontrolled Synthesis of Hydroprene and Its 2Z, 4E-Stereoisomer. *J Bio Org Chem Akad Nauk SSSR* 16:711-714, 1990.
2. CAINE D., FROBESE A.S., UKACHUKWN V.C.: Synthesis of (\pm) Umbelactone. *J Org Chem* 48:740-741, 1983.
3. RAPPE C., NILSON T., CARLSON G., ANDERSSON K.: Favorsky rearrangements V. The rearrangements of some tribromoketones. *Arkiv Kemi* 24:95-103, 1965.
4. LE NOBLE W.J.: The Configuration of Some Substituted -Haloacrylic Acids. *J Am Chem Soc* 83(18):3897-3899, 1961.
5. MAVROV M.V., URDANETA N.A., SEREBRYAKOV E.P.: Configuration Assignment

intensidad equivalente al 97% del pico del ion molecular, proporción que es similar a la abundancia natural del isótopo ^{81}Br . En el caso de los ácidos iodados (1a, 1b, 2b) se observaron señales a una $m/z = 127$, correspondientes a la masa atómica del yodo.

Los ácidos 3-halo-3-fenil-propenoicos presentaron varios fragmentos comunes. Tal es el caso del pico a una $m/z = 147$ ($\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$) que resulta de la pérdida del halógeno (M-X); el ion con una $m/z = 102$ proveniente de la pérdida del halógeno y el grupo carboxílico (M-X-COOH); el ion 77 correspondiente al grupo fenilo; y el ion a $m/z = 69$ ($\text{C}_3\text{O}_2\text{H}$).

En los ácidos 3-yodo-3-metil-propenoicos se encontró el fragmento de $m/z = 85$, proveniente de la pérdida del yodo (M-I), así como el fragmento de $m/z = 167$ derivado de la pérdida del grupo carboxílico (M-COOH). Los isómeros *cis* y *trans* del ácido 3-yodo-3-metil-propenoico mostraron variación en los niveles de abundancias de sus iones moleculares y del ion M-I. Este comportamiento no se observa en los isómeros *cis* y *trans* de los derivados bromados o clorados, los cuales tienen abundancias constantes para esos iones.

Todos los derivados presentaron bandas de absorción en el infrarrojo correspondientes a las vibraciones de estiramiento del doble enlace carbono-oxígeno del grupo carboxilo (alrededor de 1690 cm^{-1}) y del doble enlace carbono-carbono (alrededor de 1600 cm^{-1}).

Los isómeros Z y E de los ácidos 3-yodo-3-metil-propenoicos presentaron bandas de absorción en el UV entre 245-246 nm, correspondientes a la transición electrónica $\pi-\pi^*$; para los isómeros E de los ácidos 3-halo-3-fenil-propenoicos la transición $\pi-\pi^*$ presentó valores entre 260-266 nm.

Conclusiones

La reacción de adición a los ácidos metilpropinoico y fenilpropinoico es mayoritariamente *trans*, pero en el caso del fenilpropinoico ocurre la inversión de la geometría del doble enlace carbono-carbono dando lugar al isómero E.

Combinando los métodos espectroscópicos de RMN(^1H) y espectrometría de masa con los datos aportados por el método semiempírico AM1 se logró determinar la configuración geométrica de todos los compuestos sintetizados.

Agradecimientos

Esta investigación fue parcialmente financiada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT) (Proyecto S1-2091) y por el Decanato de Investigaciones y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar (USB) (Proyecto DI-CB-231-93). Agradecemos al Laboratorio de Química Computacional del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por el tiempo de máquinas cedido para el uso de la computadora IBM RISK-6000.

Referencias Bibliográficas

1. MAVROV M.V., URDANETA N.A., SEREBRYAKOV E.P.: A Stereocontrolled Synthesis of Hydroprene and its 2Z, 4E-Stereoisomer. **J Bio Org Chem Akad Nauk SSSR** 16:711-714, 1990.
2. CAINE D., FROBESE A.S., UKACHUKWN V.C.: Synthesis of (\pm) Umbelactone. **J Org Chem** 48:740-741, 1983.
3. RAPPE C., NILSON T., CARLSON G., ANDERSSON K.: Favorsky rearrangements V. The rearrangements of some tribromoketones. **Arkiv Kemi** 24:95-103, 1965.
4. LE NOBLE W.J.: The Configuration of Some Substituted -Haloacrylic Acids. **J Am Chem Soc** 83(18):3897-3899, 1961.
5. MAVROV M.V., URDANETA N.A., SEREBRYAKOV E.P.: Configuration Assignment