



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Síntesis de una  $\beta$ -hidroxisulfona precursora del  
Apremilast, fármaco empleado contra la  
psoriasis**

**(Química Orgánica)**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN QUÍMICA**

**Ángel Aznárez d'Aubarede**

**Oviedo, Junio 2023**

# Índice

|  |    |
|--|----|
| 1. Abreviaturas.....   | 2  |
| 2. Resumen .....   | 3  |
| 3. Introducción .....  | 4  |
| 3.1. Importancia de la estereoselectividad en síntesis química.....                  | 4  |
| 3.2. Apremilast .....  | 5  |
| 3.3. $\beta$ -Cetosulfonas .....   | 6  |
| 3.4. Reducción de $\beta$ -cetosulfonas.....   | 8  |
| 3.4.1. Reducción asimétrica.....   | 8  |
| 3.4.2. Reducción no asimétrica empleando hidruros de metales .....                   | 9  |
| 4. Objetivos.....  | 11 |
| 5. Discusión de resultados .....   | 12 |
| 5.1. Análisis retrosintético.....  | 12 |
| 5.2. Síntesis del 4-(2,2-dibromovinil)-2-etoxi-1-metoxibenceno .....                 | 12 |
| 5.3. Síntesis del 4-etinil-2-etoxi-1-metoxibenceno .....                             | 15 |
| 5.4. Síntesis de la 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ona .....      | 17 |
| 5.5. Síntesis del 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ol .....         | 20 |
| 6. Parte experimental.....   | 24 |
| 6.1. Generalidades.....  | 24 |
| 6.1.1. Condiciones de trabajo .....  | 24 |
| 6.1.2. Disolventes.....  | 24 |
| 6.1.3. Técnicas instrumentales .....   | 24 |
| 6.2. Procedimientos Experimentales.....  | 25 |
| 6.2.1. Síntesis del 4-(2,2-dibromovinil)-2-etoxi-1-metoxibenceno (1) .....           | 25 |
| 6.2.2. Síntesis del 4-etinil-2-etoxi-1-metoxibenceno (2).....                        | 25 |
| 6.2.3. Síntesis de la 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ona (3)..... | 26 |
| 6.2.4. Síntesis del 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ol (4).....    | 27 |
| 7. Conclusiones .....  | 29 |
| 8. Bibliografía.....   | 30 |

# 1. Abreviaturas

**ADH:** Enzima alcohol deshidrogenasa

**c:** Cuatriplete

**C<sub>arom</sub>:** Carbonos aromáticos

**d:** Doblete

**dd:** Doble doblete

**DEPT:** Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

**H<sub>arom</sub>:** Hidrógenos aromáticos

**Hz:** Hercio

**m:** Multiplete

**mmol:** Milimol

**NA(P)DH:** Coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

***n*-BuLi:** *n*-Butillitio

**nm:** Nanómetros

**PDE:** Fosfodiesterasa

**P<sub>F</sub>:** Punto de fusión

**ppm:** Partes por millón

**R<sub>f</sub>:** Factor de retención

**s:** Singulete

**t:** Triplete

**TLC:** Cromatografía en capa fina (del inglés, *thin layer chromatography*)

## 2. Resumen

En esta memoria se describe la síntesis del compuesto 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etan-1-ol, precursor del fármaco Apremilast, recetado principalmente para casos de psoriasis .

Para una mejor comprensión del trabajo realizado, la memoria se estructura de la siguiente manera: introducción, objetivos, discusión y resultados, parte experimental, conclusiones y bibliografía.

En la introducción, se desarrollará la información relacionada directamente con el medicamento en cuestión, además de destacar la importancia de sintetizar cualquier tipo de fármaco con centros quirales. También, se centrará en el estudio de uno de los intermedios de reacción, las  $\beta$ -cetosulfonas, de gran importancia en la química orgánica. Por último, se plantearán diferentes vías de síntesis y se expondrán los objetivos de este trabajo.

Posteriormente, se continuará con el apartado de discusión y resultados, donde se mostrarán los resultados obtenidos en la síntesis y la caracterización detallada de los diferentes compuestos. El siguiente apartado será la parte experimental, donde se desarrollan las técnicas analíticas empleadas, equipos y reactivos necesarios, y los procedimientos experimentales para cada etapa de reacción.

Por último, se extraen las conclusiones del trabajo experimental realizado, que irán seguidas por la bibliografía consultada.

### 3. Introducción

El compuesto al que se tiene que llegar, como se presenta en los objetivos, es una  $\beta$ -hidroxisulfona, precursora del medicamento Apremilast. Por ello, en la introducción se hablará de este medicamento y sus aplicaciones. Además, se obtendrá como intermedio una  $\beta$ -cetosulfona, perteneciente a una familia de compuestos muy importantes en química orgánica, por lo que se destacará su papel en síntesis orgánica. Por último, se destacará la importancia de la estereoselectividad en este tipo de síntesis de fármacos y, por tanto, se estudiará con detenimiento la etapa final de reducción del carbonilo, la cual es responsable de la formación de unos enantiómeros u otros.

#### 3.1. Importancia de la estereoselectividad en síntesis química

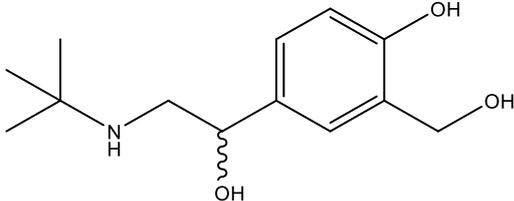
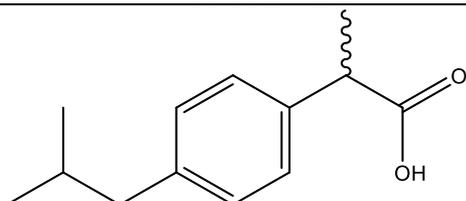
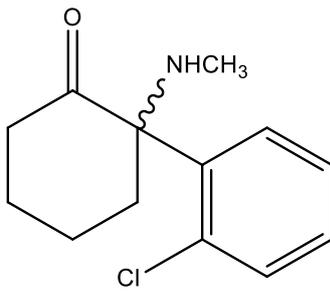
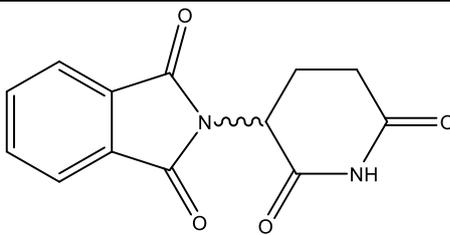
Dado que el Apremilast es un compuesto que se obtiene de manera enantiopura, parece conveniente destacar el papel de la síntesis asimétrica. En farmacología, es fundamental controlar la estereoselectividad de los productos sintetizados. La estereoselectividad se refiere a la formación de unos estereoisómeros frente a otros. Dentro de los diferentes tipos de isómeros ópticos, podemos hablar de: diastereoisómeros, compuestos que no son superponibles ni imágenes especulares uno del otro; y de enantiómeros, compuestos que no son superponibles, pero sí son imágenes especulares entre sí.

En una mezcla racémica, los enantiómeros *R* o *S* se caracterizan por tener propiedades físicas y químicas idénticas, diferenciándose por la interacción de los mismos con un plano de luz polarizada, o bien por interacción con otras moléculas ópticamente activas. Esta interacción puede ocurrir en los organismos vivos con la posibilidad de que cada uno genere una respuesta biológica diferente.

Por esto, en el diseño de fármacos, es muy importante controlar qué enantiómero se quiere obtener porque, como ya se ha expuesto, pueden tener efectos diferentes. Puede darse el caso de que ambos enantiómeros sirvan para el tratamiento de cierta enfermedad y simplemente uno de ellos tenga menos efecto, por lo que no llevar a cabo una reacción enantioselectiva controlada, no supondría un problema grave. Sin embargo, existen casos en los que la formación de un enantiómero supone la cura a ciertos síntomas mientras que el otro podría ser tóxico, o incluso servir para tratar una enfermedad totalmente diferente.

En la Tabla 1,<sup>1</sup> se muestran ejemplos de enantiómeros con respuestas biológicas totalmente diferentes.

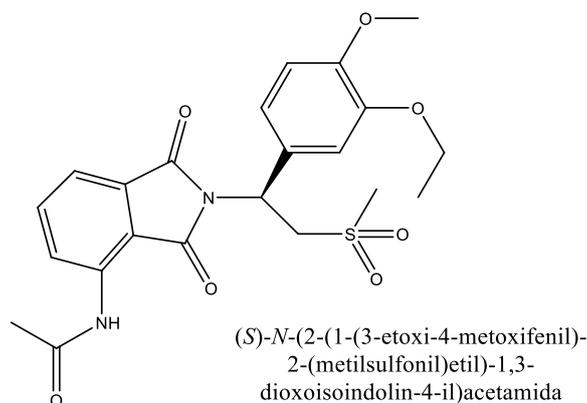
**Tabla 1.** Ejemplos de enantiómeros en una mezcla racémica con diferentes respuestas biológicas.

| Estructura del medicamento  | Enantiómero <i>R</i>  | Enantiómero <i>S</i>  |
|---|---|---|
|  <p>Salbutamol</p>   | Efecto broncodilatador  | Efectos inflamatorios y obstrucción bronquial, reduciendo los beneficios del enantiómero <i>R</i> |
|  <p>Ibuprofeno</p>   | Sin actividad ni efectos aparentes                              | Actividad antiinflamatoria  |
|  <p>Ketamina</p>    | Efectos adversos como alucinaciones o presión sanguínea elevada | Propiedades analgésicas y anestésicas   |
|  <p>Talidomida</p> | Responsable de su efecto hipnótico sedante                      | Propiedades teratogénicas, malformaciones fetales   |

### 3.2. Apremilast

El Apremilast es un medicamento recetado en casos de:<sup>2</sup> artritis psoriásica, provocando dolor e inflamación en la piel; psoriasis moderada, con irritación y formación de escamas en gran parte del cuerpo; y formación de úlceras en la boca, característico en personas que padecen del síndrome de Behcet, trastorno que causa la inflamación de los vasos sanguíneos en el cuerpo.

La estructura química del Apremilast se presenta en la Figura 1:



**Figura 1:** Estructura química del Apremilast

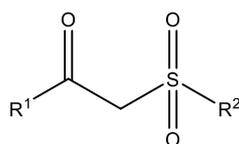
Se trata de una molécula que forma parte de la familia de los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), bloqueando la acción de sustancias naturales del cuerpo responsables de la inflamación. Algunos ejemplos son la histamina, la bradiquinina o las prostaglandinas, las cuales son liberadas por el tejido dañado.

El potencial que tienen estos inhibidores sobre la PDE se conoce desde el siglo pasado, siendo su diseño y aplicación de vital importancia, lo que justifica su continua investigación. El Apremilast resultó ser un medicamento caracterizado por su eficacia en el tratamiento y por la disminución de los posibles efectos adversos sobre pacientes, a diferencia de los anteriores medicamentos diseñados con el mismo fin.

El Apremilast es el primer fármaco de esta clase aprobado por la *Food and Drug Administration*<sup>3</sup> (FDA) estadounidense para el tratamiento de la artritis psoriásica y psoriasis cutánea (marzo y septiembre de 2014, respectivamente). Tardó un año después en aprobarse en Europa, por la *European Medicines Agency* (EMA), en enero de 2015. Finalmente, comenzó a comercializarse en España en febrero de 2016.

### 3.3. $\beta$ -Cetosulfonas

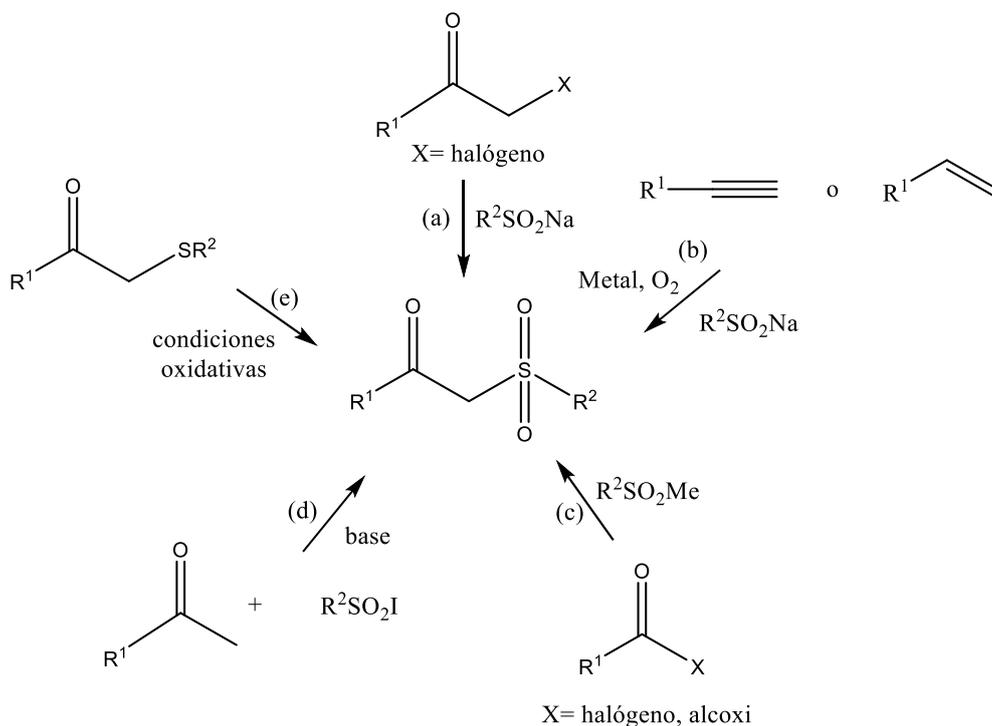
Puesto que un intermedio del Apremilast será obtenido a partir de una  $\beta$ -cetosulfona, a continuación se resaltarán algunas propiedades de interés de estos derivados. Tienen mucha importancia en química orgánica debido al gran abanico de posibilidades que esta estructura proporciona a la hora de sintetizar diferentes compuestos con azufre. Esto se puede justificar observando la estructura química, representada en la Figura 2.



**Figura 2:** Estructura molecular genérica de las  $\beta$ -cetosulfonas

En este tipo de compuestos se destaca la presencia de hidrógenos ácidos en el grupo metileno. Además, el carbonilo es el grupo funcional que otorga a las  $\beta$ -cetosulfonas un gran número de posibilidades de reacción y rutas sintéticas. Entre ellas, su reducción para generar  $\beta$ -hidroxisulfonas, reacción necesaria para alcanzar el objetivo de este trabajo. Estas dos características son las que hacen posible que se puedan incluir a las  $\beta$ -cetosulfonas en muchas reacciones químicas necesarias para la síntesis de diversos compuestos de interés con azufre.

En el Esquema 1,<sup>4</sup> se muestran algunas de las aproximaciones existentes para acceder a las  $\beta$ -cetosulfonas. Entre ellas se encuentran: reacción de sales de sulfinato con  $\alpha$ -halocetonas (a), o bien con alquenos o alquinos en condiciones aeróbicas en presencia de algún metal (b); acilación de metilsulfonas (c); reacción entre enolatos y yoduros de sulfonilo (d); por último, se destaca la oxidación de  $\beta$ -cetosulfuros (e).



**Esquema 1:** Posibilidades de síntesis de  $\beta$ -cetosulfonas

Algunas opciones como la ruta (c), precisan de compuestos de partida muy reactivos (haluros de acilo), que podrían dar problemas de selectividad y de necesidad de un equipamiento más

complejo. Otras, como la opción (e), precisan de compuestos de partida muy caros con vías de síntesis complicadas.

De las posibilidades planteadas, la opción (b) es una de las más eficientes. Se partiría de un alquino terminal y, en presencia de un metal y en condiciones aerobias, se llevaría a cabo la oxidación con una sal de sulfinato. Esta reacción presenta además una gran economía atómica, debido a la eficiencia, en dicho proceso químico, de la conversión hacia el producto deseado en términos de átomos involucrados. También destaca por la simpleza del equipamiento requerido, presente en la mayoría de los laboratorios químicos, y la posibilidad de poder trabajar en medios acuosos u orgánicos.

### **3.4. Reducción de $\beta$ -cetosulfonas**

La última etapa de la síntesis deberá ser una reducción del grupo carbonilo de la  $\beta$ -cetosulfona, con el objetivo de obtener la  $\beta$ -hidroxisulfona objetivo. Existen principalmente dos posibilidades para ello, dependiendo de si se quiere obtener el producto enantioméricamente enriquecido o no: la reducción asimétrica, donde se recogen opciones como una biorreducción con enzimas o una hidrogenación catalítica en presencia de algún metal; o la reducción no asimétrica, donde se destaca el papel de los hidruros metálicos.

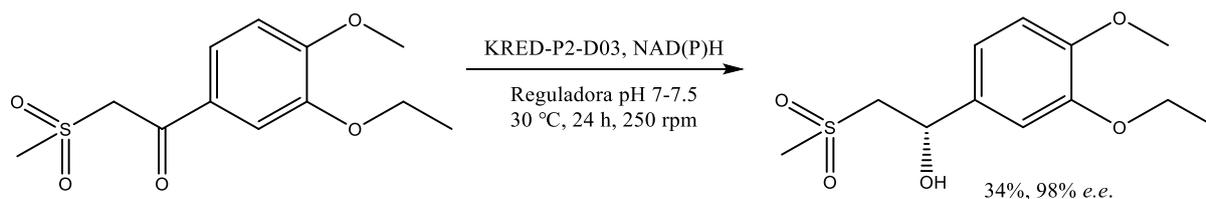
#### **3.4.1. Reducción asimétrica**

##### *3.4.1.1. Biorreducción con enzimas*

Dentro de la familia de las deshidrogenasas, se destacan las conocidas como alcohol deshidrogenasas (ADHs), también llamadas cetorreductasas (KREDs).<sup>5</sup> La reacción se basa en la transferencia de 1 átomo de hidrógeno y 2 electrones desde el cofactor en su forma reducida, NAD(P)H (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), al carbonilo, induciendo su reducción.

El empleo de estas enzimas en la síntesis de fármacos tiene una gran importancia, debido a que posibilita la obtención de los alcoholes de forma enantioselectiva según la ADH que se emplee. Como se mencionó anteriormente, en muchas ocasiones solo es un enantiómero el responsable de los efectos requeridos por el fármaco, pudiendo ser el otro enantiómero incluso tóxico.

En este caso, el enantiómero que sería responsable de los efectos antiinflamatorios del Apremilast sería el enantiómero S. Así, se ha descrito que, gracias al empleo de una ADH comercial, la KRED-P2-D03,<sup>4</sup> se puede obtener el alcohol precursor deseado con muy buenos excesos enantioméricos (Esquema 2).



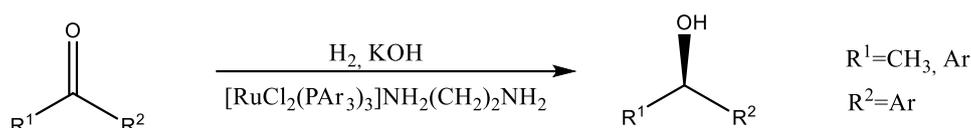
**Esquema 2:** Reducción estereoselectiva de la  $\beta$ -cetosulfona precursora del Apremilast usando una ADH

Hay que destacar las condiciones suaves en las que trabajan las enzimas. En este caso, a una temperatura de 30 °C y a un pH de entre 7 y 7.5, se consigue optimizar el papel de la enzima.

#### 3.4.1.2. Hidrogenación catalítica con metales

La hidrogenación catalítica asimétrica es uno de los métodos más importantes en síntesis orgánica. Se basa en una reacción empleada principalmente para la obtención de importantes productos quirales utilizando hidrógeno gas, destacado por su bajo precio, y pequeñas cantidades de un catalizador. Estos catalizadores deben ser complejos metálicos que contengan ligandos quirales, de tal forma que este también se considera un método destacable por su economía atómica.

Dentro de las opciones posibles, la hidrogenación asimétrica de Noyori podría ser una de las más interesantes (Esquema 3).<sup>6</sup> Se basa en la reducción estereoselectiva de cetonas, aldehídos o iminas, empleando catalizadores de rutenio con ligandos quirales, introducidos por el Prof. Ryoji Noyori. Cabe destacar que, por el estudio de hidrogenaciones asimétricas, se le otorgó el premio Nobel de Química en el año 2001 junto a William S. Knowless.



**Esquema 3:** Reducción estereoselectiva de cetonas mediante una hidrogenación de Noyori

#### 3.4.2. Reducción no asimétrica empleando hidruros de metales

La polarización del carbonilo, debido a la diferencia de electronegatividad entre el oxígeno y el carbono, hace posible que pueda reaccionar con el ion  $H^-$ , suministrado por algunos hidruros metálicos. Dos de los reactivos que se pueden emplear son el borohidruro de sodio,  $NaBH_4$ , y el hidruro de litio y aluminio,  $LiAlH_4$ . A diferencia de otros hidruros como el  $LiH$  o el  $NaH$ , estos se caracterizan por su mayor solubilidad en disolventes orgánicos.

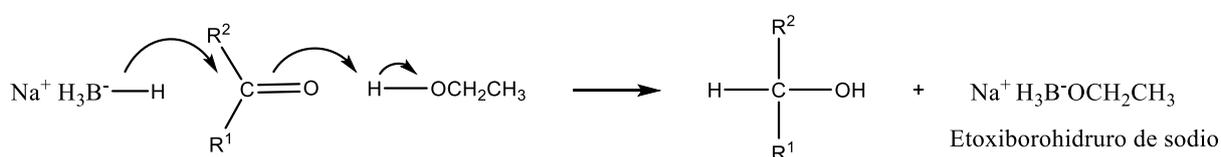
Además, son reactivos muy utilizados en química orgánica debido a su capacidad de reducir carbonilos de numerosas familias de compuestos como cetonas, aldehídos, ésteres o incluso cloruros de acilo o iminas. Respecto a la estereoselectividad de estas reacciones, siempre

darán como resultado mezclas racémicas. Esto se explica por la geometría  $sp^2$  del carbonilo, una geometría plana cuya consecuencia es que se pueda dar el ataque nucleofílico por ambos lados del mismo con igual probabilidad.

#### 3.4.2.1. Reducción con $NaBH_4$

El ion hidruro es una base fuerte que, en presencia de disolventes próticos, se protonaría. Sin embargo, al formar parte del grupo  $BH_4^-$ , disminuye notablemente su reactividad posibilitando el empleo de dichos disolventes, como por ejemplo, el etanol.<sup>7</sup>

Un solo mol de  $NaBH_4$  es capaz de reducir 4 grupos carbonílicos. En una primera adición en etanol, el subproducto etoxiborohidruro de sodio generado, aún contiene otros 3 hidruros que pueden atacar a otras 3 moléculas. A continuación, se muestra el mecanismo de la reacción (Esquema 4):



**Esquema 4:** Mecanismo de reducción no asimétrica empleando  $NaBH_4$

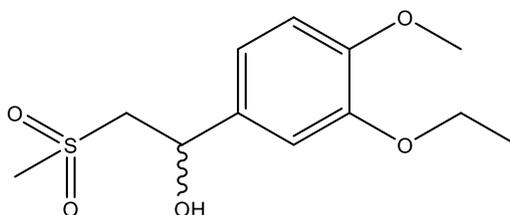
#### 3.4.2.2. Reducción con $LiAlH_4$

En este caso, el enlace hidruro-metal es mucho menos estable, estando los hidruros más polarizados negativamente. Esto hace que el hidruro de litio y aluminio sea un compuesto más básico y nucleofílico, es decir, mucho más reactivo. Esto provoca que solo se pueda adicionar en presencia de disolventes apróticos como el éter de dietilo. Además, por el mismo motivo, se deben de aumentar las precauciones en el laboratorio, el cual también debe estar capacitado para el trabajo con reactivos de este tipo.

El incremento de su reactividad hace que el  $LiAlH_4$  sea capaz también de reducir ésteres, ácidos carboxílicos y amidas. Al igual que con el  $NaBH_4$ , hará falta una segunda etapa de hidrólisis, con el objetivo de hidrolizar el intermedio tetralcoxialuminato de litio y eliminar el exceso de reactivo adicionado.

## 4. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es la síntesis del 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanol, una  $\beta$ -hidroxisulfona, precursora del fármaco Apremilast en su forma racémica. La estructura química de este compuesto se muestra en la Figura 3.



*Figura 3: Estructura química de la molécula objetivo de este trabajo*

Además, se deberá incluir una etapa de reacción que se base en la oxidación de un alquino terminal usando un compuesto metálico en medio acuoso.

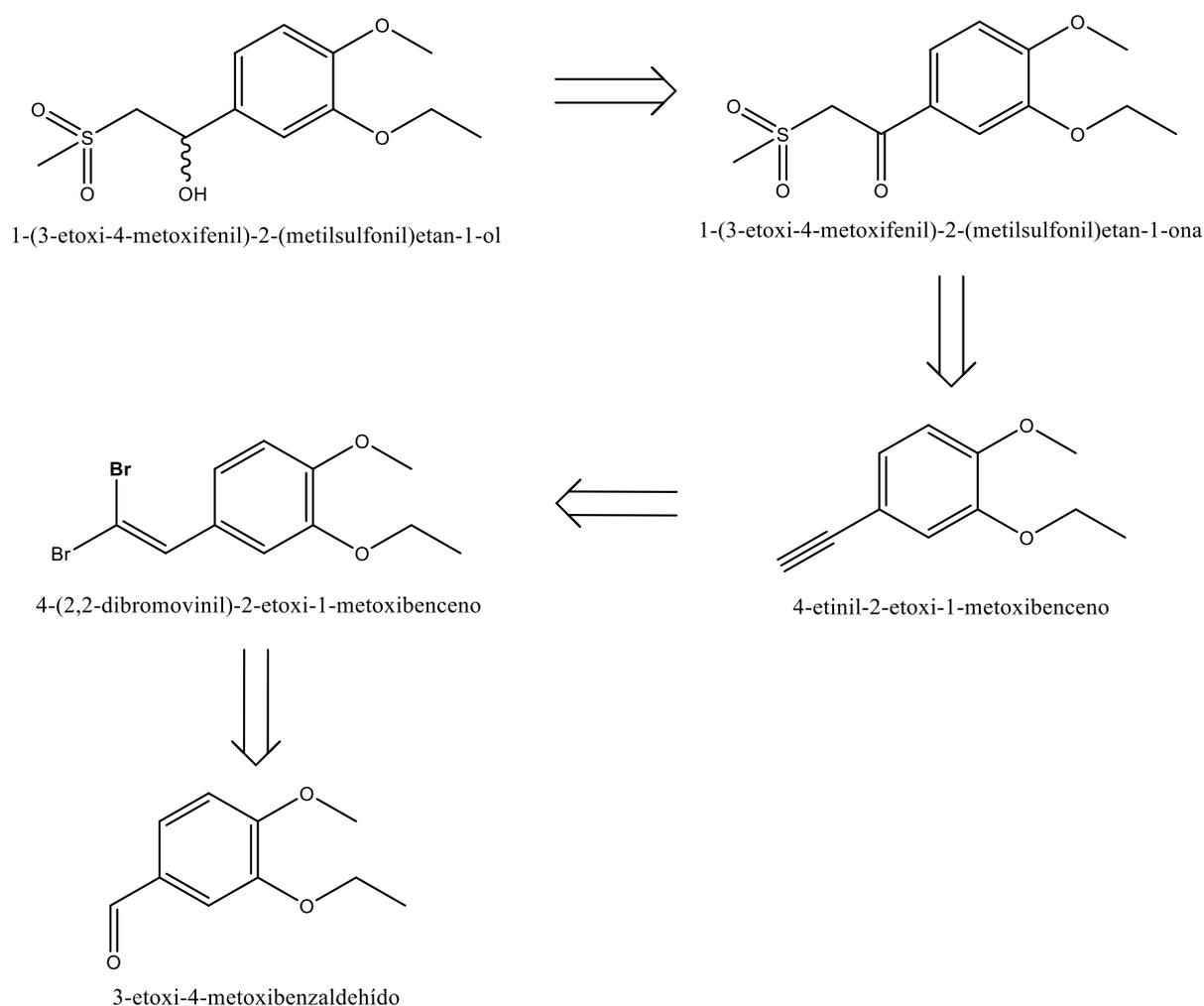
Cabe destacar también como objetivos, el correcto manejo y estudio de las señales espectroscópicas de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, de los espectros obtenidos a lo largo del trabajo experimental.

## 5. Discusión de resultados

### 5.1. Análisis retrosintético

La obtención de una ruta sintética con el menor de pasos posibles es fundamental para asegurar un buen rendimiento en la síntesis de la molécula objetivo. Además, siempre se buscará la opción más económica posible.

Por ello, el esquema retrosintético que se muestra a continuación (Esquema 4) parece una ruta viable para la obtención de la  $\beta$ -hidroxisulfona objetivo:

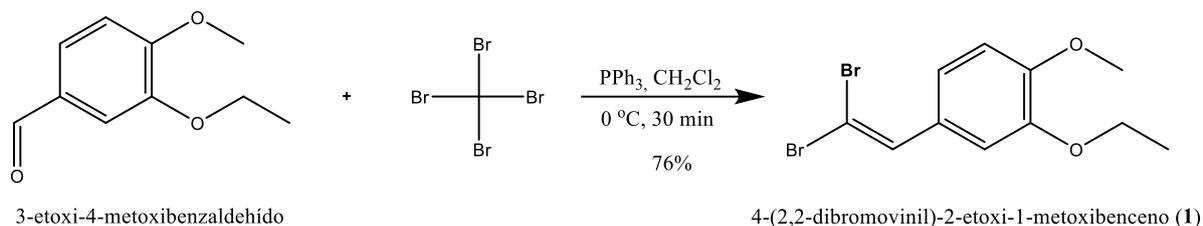


*Esquema 5: Retrosíntesis de la molécula objetivo*

### 5.2. Síntesis del 4-(2,2-dibromovinil)-2-etoxi-1-metoxibenceno

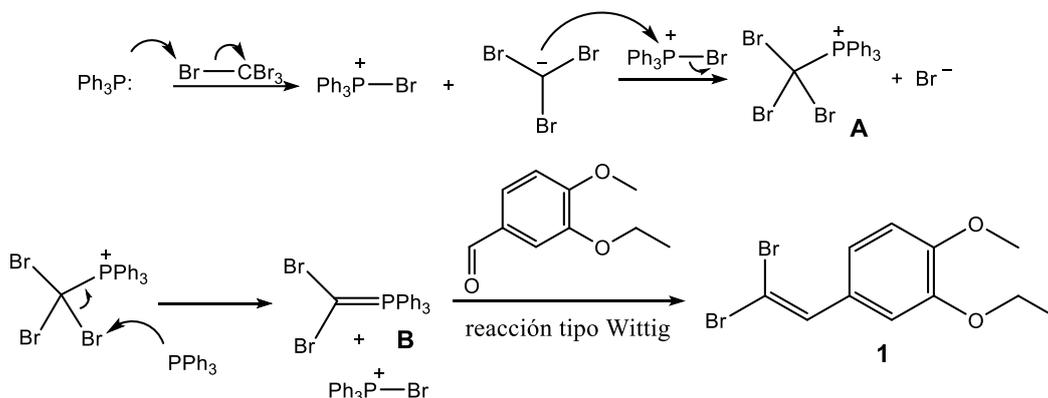
El primer y segundo paso de la ruta sintética consiste en una reacción de Corey-Fuchs partiendo del aldehído correspondiente, con el objetivo de obtener un alquino terminal. Se comienza la síntesis con el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, destacado por su viabilidad comercial y su precio, gracias al cual, en el primer paso de la reacción, se obtendrá el

dibromoalqueno **1** al hacerlo reaccionar con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$  con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente, tal como se muestra en el Esquema 5:



*Esquema 6: Primera etapa de la reacción de Corey-Fuchs*

La reacción de Corey-Fuchs se trata de un caso especial de la reacción de Wittig.<sup>8</sup> Primero, se generan el bromuro de trifenilfosfonio y un anión al hacer reaccionar el tetrabromuro de carbono con la trifenilfosfina. Después, dicho anión ataca a la sal de fosfonio dando lugar a una nueva sal (**A**), que es atacada nucleofílicamente por una segunda molécula de trifenilfosfina para generar el iluro de fósforo **B**, el cual participará en la reacción de Wittig junto con el aldehído correspondiente. Tras esta reacción de Wittig, se obtendría el dibromoalqueno **1** y óxido de trifenilfosfina como co-producto.



*Esquema 7: Mecanismo de la primera etapa reacción de Corey-Fuchs*

Una vez finalizada la reacción, se obtiene un sólido crudo de color rojizo que se purificó mediante una cromatografía en columna con sílica gel como fase estacionaria empleando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (AcOEt) 9:1 (v/v). Tras la purificación, se obtuvo un sólido amarillento.

Esta etapa de la reacción se trata de una síntesis diseñada para generar un intermedio. Por ello, simplemente se caracterizó a través de espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN. Cabe destacar que, en la purificación por columna, el eluyente utilizado aparecía con un cierto carácter translúcido, por lo que, o bien el hexano, o bien el AcOEt empleado, estaba contaminado. Esto influyó en

la aparición de ciertas señales que no se corresponden al producto, como el triplete en 1.25 ppm o el singlete en 3.65 ppm (Anexo 1).

Por lo demás, se pueden observar todas las señales características del dibromoalqueno (Figura 4). Las señales aromáticas y las correspondientes a los grupos metoxi y etoxi se distinguen con claridad y se repetirán en todos los espectros estudiados. Estas son: triplete de 3 hidrógenos a 1.50 ppm, del CH<sub>3</sub> del grupo etoxi; cuatriplete de 2 hidrógenos a 4.14 ppm, del CH<sub>2</sub> del grupo etoxi; singulete de 3 hidrógenos, del CH<sub>3</sub> del resto metoxi a 3.90 ppm; y 3 hidrógenos en la zona aromática entre 6.80 y 7.20 ppm, cuya multiplicidad se corresponde con dos dobletes (de los protones de los carbonos aromáticos en  $\alpha$  a los grupos etoxi y metoxi) y un doblete (del protón del carbono aromático en *para* al grupo etoxi). Se consigue asignar cada hidrógeno aromático con su señal gracias al estudio de las constantes de acoplamiento, que tendrán valores de 8.3 Hz ( $^3J_{HH}$ ) y 1.9 Hz ( $^4J_{HH}$ ). Además, la señal que nos indica la formación correcta del producto, es el singulete de 1 hidrógeno en 7.42 ppm, la cual proviene del hidrógeno del doble enlace.

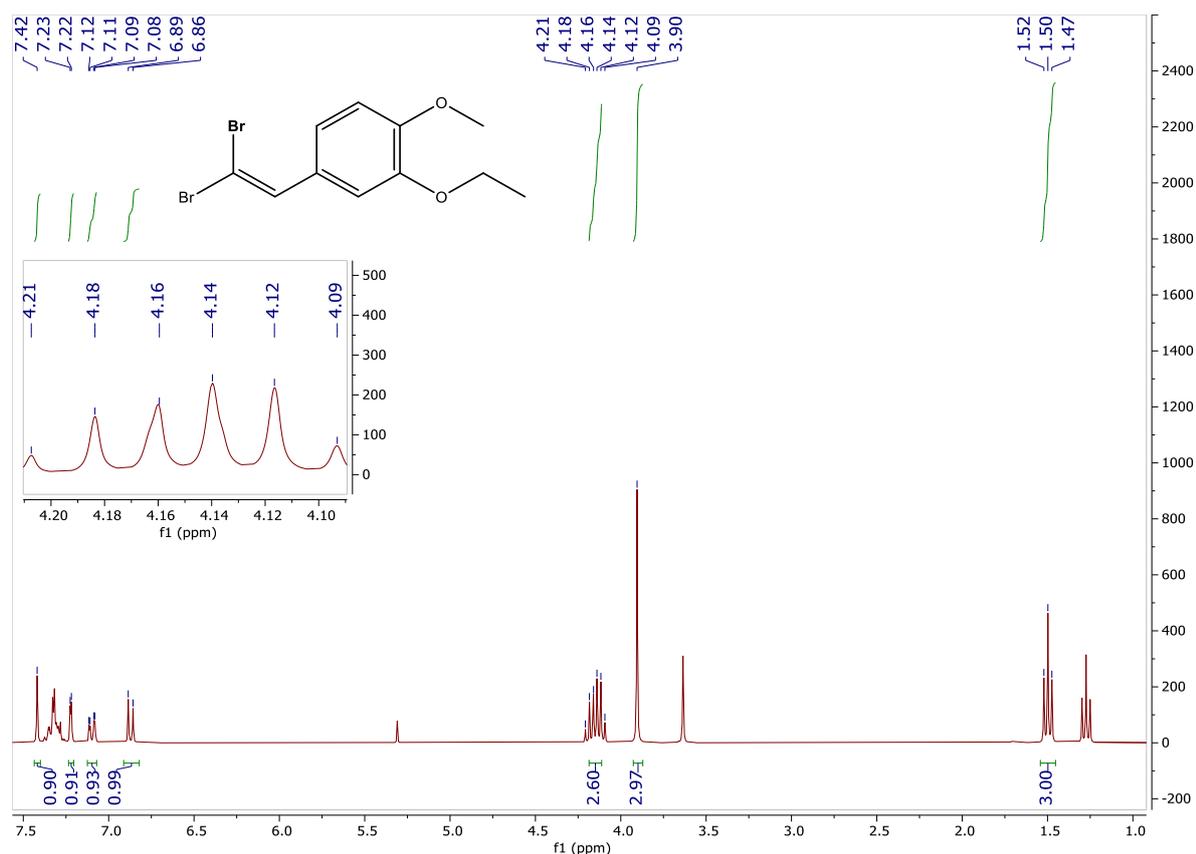
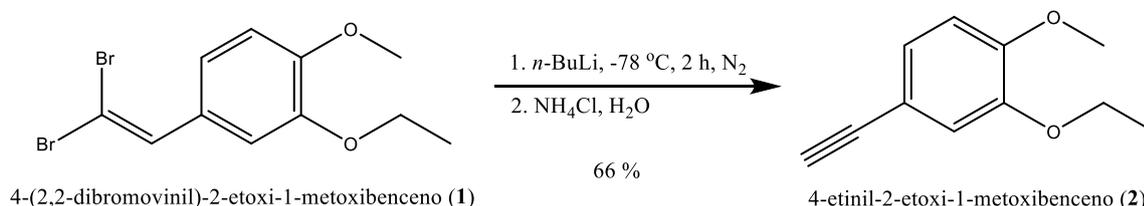


Figura 4: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto 1 en CDCl<sub>3</sub>

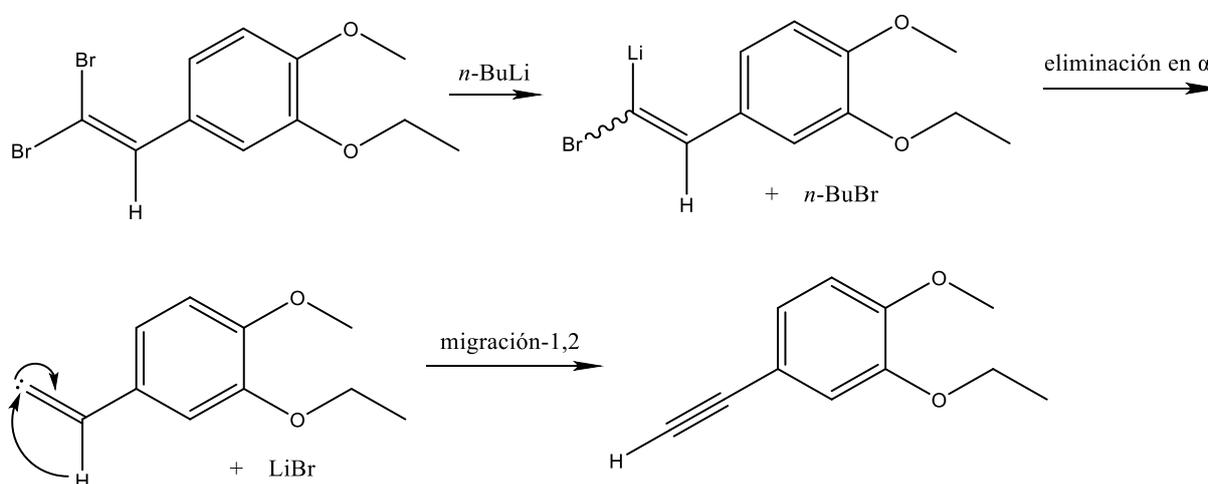
### 5.3. Síntesis del 4-etinil-2-etoxi-1-metoxibenceno

Una vez obtenido el dibromoalqueno, se continúa con el segundo paso de la reacción de Corey-Fuchs para obtener el alquino correspondiente (2). Se basa en el empleo de *n*-BuLi, siguiendo el Esquema 7:



*Esquema 8: Segunda etapa de la reacción de Corey-Fuchs*

Esta segunda etapa de reacción, ocurre a través de un mecanismo que involucra un carbeno (Esquema 8).<sup>9</sup> Este se forma gracias a la sustitución de un átomo de bromo por uno de litio procedente del *n*-BuLi, seguida de una eliminación en  $\alpha$  del otro átomo de bromo dando lugar a un carbeno. Finalmente, ocurre una migración 1,2 del átomo de hidrógeno unido al alqueno para acabar formando el alquino objetivo de esta reacción. Para que esta reacción ocurra, es imprescindible la presencia de buenos grupos salientes, como son los átomos de bromo, y un exceso de *n*-BuLi, para asegurar el avance de la reacción. Es una reacción destacada también por el cambio de hibridación  $sp^2$  a  $sp$  de los carbonos que forman el doble y triple enlace, lo que genera un compuesto con un hidrógeno de mayor acidez.

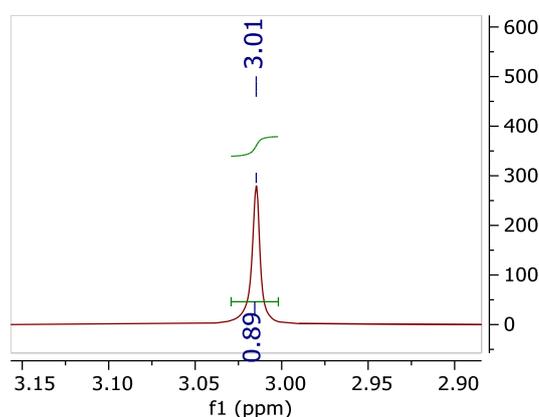


*Esquema 9: Mecanismo de la segunda etapa de la reacción de Corey-Fuchs*

Una vez finalizada la reacción, se observan diferentes impurezas en el crudo y se procede a realizar una purificación mediante cromatografía por columna empleando un eluyente de hexano:AcOEt 9:1 (v/v). En las placas de TLC y gracias al empleo de la disolución reveladora de vainillina, se observa con mucha claridad una mancha roja intensa correspondiente al

producto de interés. Finalmente, se obtiene un sólido blanco con un alto grado de pureza, la cual se pudo confirmar en las espectroscopias de RMN (Anexos 2 a 4).

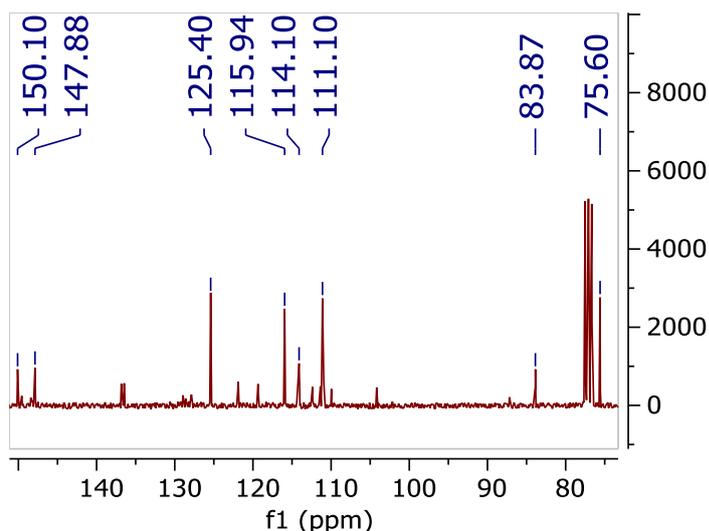
La caracterización del compuesto se llevó a cabo mediante espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, ayudados por el experimento DEPT-135. En dichos experimentos, se pueden observar las señales de los grupos metoxi, etoxi y las aromáticas con facilidad. Lo que realmente indica que se obtuvo el producto en  $^1\text{H}$ -RMN, es la desaparición del singulete del alqueno de **1** en 7.42 ppm, y la aparición del singulete para un hidrógeno en 3.01 ppm (Figura 5), correspondiente al hidrógeno unido al carbono terminal del triple enlace.



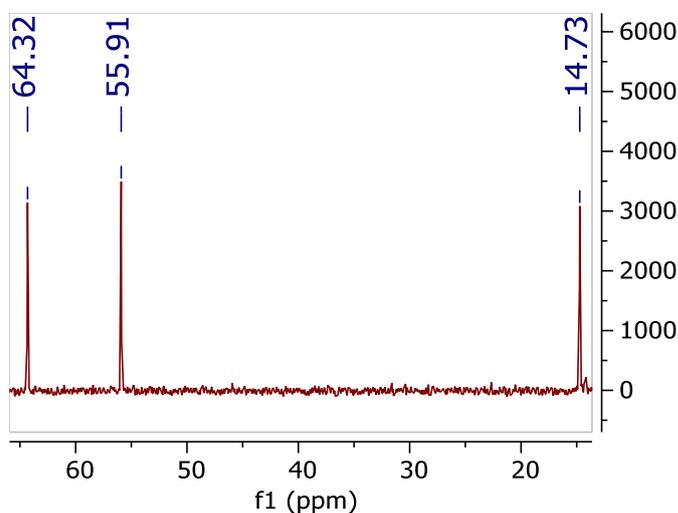
**Figura 5:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **2**, mostrando la señal característica del alquino

Además, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, se pueden observar dos señales en 75.6 y 83.6 ppm, las cuales se corresponden con las señales del triple enlace (Figura 6). Otras señales que se pueden identificar, y que serán similares en los demás productos, son las señales aromáticas (Figura 6) y las señales correspondientes a los grupos etoxi y metoxi (Figura 7). Respecto a las aromáticas, las señales a 150.1 ppm, 147.9 ppm y 114.1 ppm se corresponden con los carbonos cuaternarios, mientras que las señales a 125.4 ppm, 115.9 ppm y 111.1 ppm, se corresponden con los carbonos aromáticos unidos a un hidrógeno. La identificación de estas señales se hace posible gracias al experimento DEPT-135 (Anexo 4).

Respecto a las señales del grupo etoxi, a 64.3 ppm se encuentra el  $\text{CH}_2$  y a 14.7 ppm el  $\text{CH}_3$ . Por último, la señal del  $\text{CH}_3$  del metoxi se encuentra a 55.9 ppm. Esta última señal se puede diferenciar de la del metilo del etoxi debido a que el  $\text{CH}_3$  está unido directamente a un átomo de oxígeno, el cual, debido a su mayor electronegatividad, retira densidad de carga del carbono haciendo que su señal esté más desapantallada.



**Figura 6:** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **2** en  $\text{CDCl}_3$ : señales aromáticas y del triple enlace



**Figura 7:** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **2** en  $\text{CDCl}_3$ : señales de los grupos etoxi y metoxi

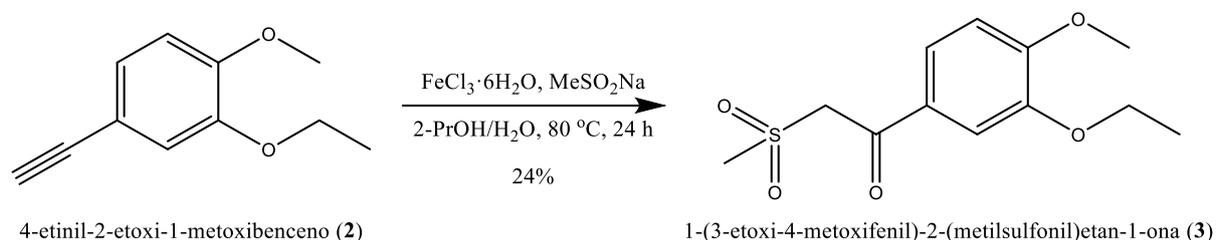
#### 5.4. Síntesis de la 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etan-1-ona

Una vez obtenido de forma pura el alquino, se procedió a realizar la oxosulfonación. Es la etapa más crítica de la ruta sintética, donde se pudo obtener un intermedio de reacción de gran importancia como ya se ha discutido en la introducción, como es una  $\beta$ -cetosulfona.

Las condiciones de reacción fueron un tanto específicas (Esquema 9), ya que tiene que darse en condiciones aerobias y en presencia de algún metal. Por ello, la estrategia utilizada se basó en el empleo de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como catalizador de la reacción en medio acuoso.

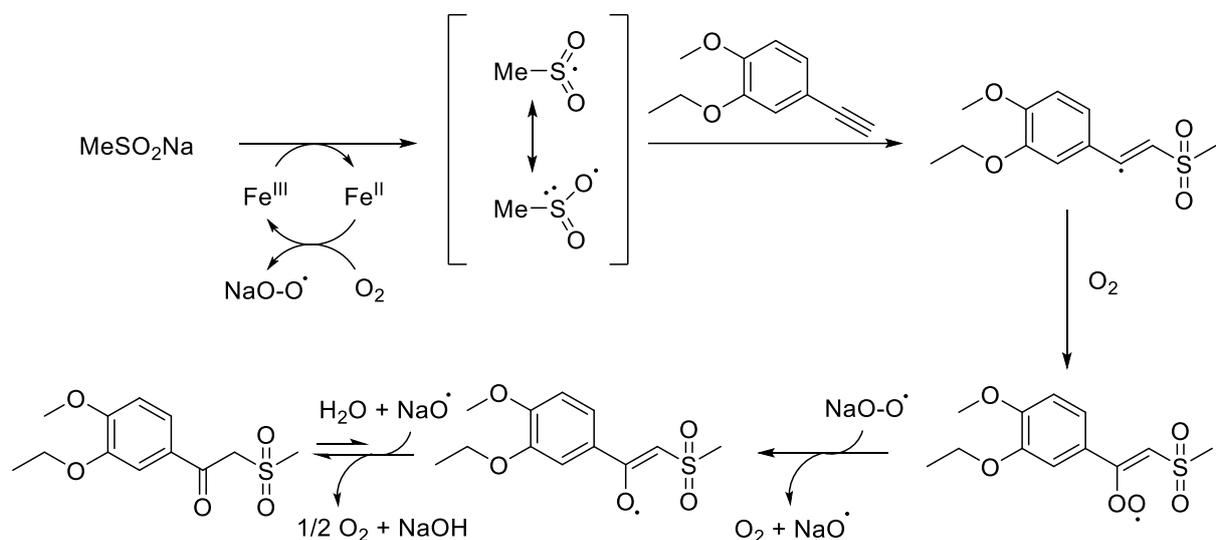
Una vez finalizada la reacción, se observaron ciertas impurezas en el producto obtenido, por lo que se decidió llevar a cabo una purificación mediante cromatografía por columna empleando un eluyente de hexano:AcOEt 2:1 (v/v). El producto de interés es inestable en la sílica gel, empleada como fase estacionaria, por lo que la columna tiene que empaquetarse

con poca cantidad de la misma y realizarse a gran velocidad. Finalmente, se obtiene un sólido anaranjado de gran pureza que puede justificarse con las espectroscopias de RMN realizadas (Anexos 5 a 7).



**Esquema 10:** Reacción de oxosulfonación para obtener el compuesto 3

El mecanismo de reacción propuesto se basa en una reacción radicalaria,<sup>10</sup> en la que se destaca el papel del  $\text{O}_2$ , gracias al cual se llega a obtener el grupo carbonilo y se consigue reoxidar el catalizador. El empleo de hierro<sup>11</sup> como catalizador tiene multitud de usos en química orgánica, además, es barato, abundante y tiene menos impacto medioambiental comparado con otros metales. En el Esquema 10 se muestra una propuesta del mecanismo, aunque aún se encuentra en discusión:

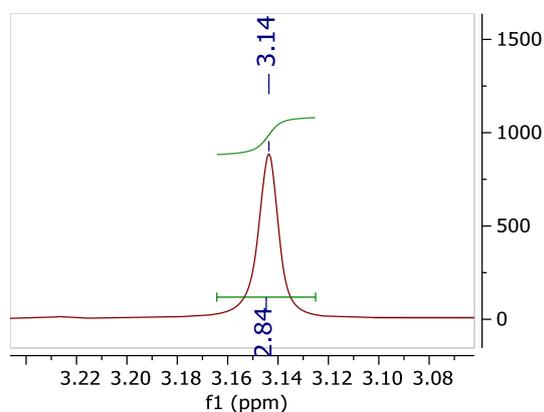


**Esquema 11:** Mecanismo propuesto de la reacción de oxosulfonación

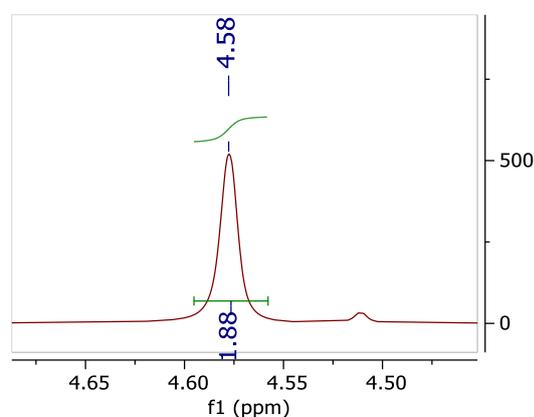
Una vez finalizada la reacción, se obtuvo un sólido de color amarillento y se procedió a realizar su caracterización mediante espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, ayudados por el experimento DEPT-135 (Anexos 5 a 7). Al igual que con los dos productos anteriores, se observaron con claridad las señales procedentes de los grupos metoxi, etoxi y aromáticos.

Lo que indicó que se produjo la conversión del alquino fue la desaparición de la señal a 3.04 ppm descrita anteriormente. En su lugar, se apreció un singulete a 3.14 ppm para 3 H, que se

corresponde con los hidrógenos del metilo unido al azufre (Figura 8), así como otro singulete para 2 H a 4.58 ppm, correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno en alfa al carbonilo y a la sulfona del compuesto (Figura 9).

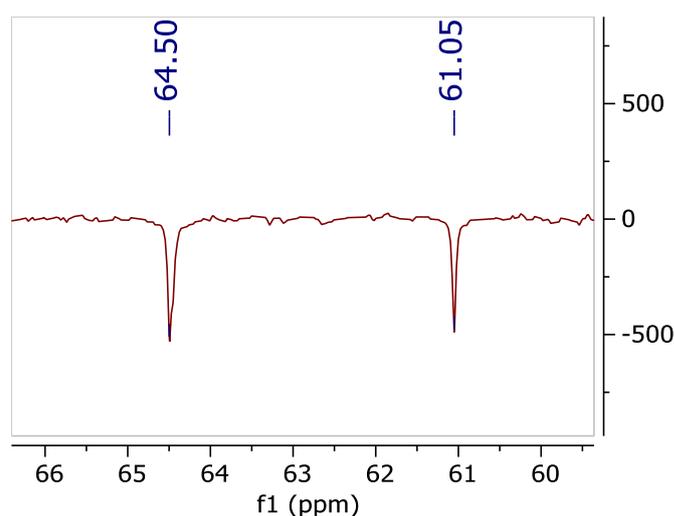


**Figura 8:** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **3**: señal del metilo unido al azufre (3 H)



**Figura 9:** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **3**: señal del grupo metileno en α al carbonilo (2 H)

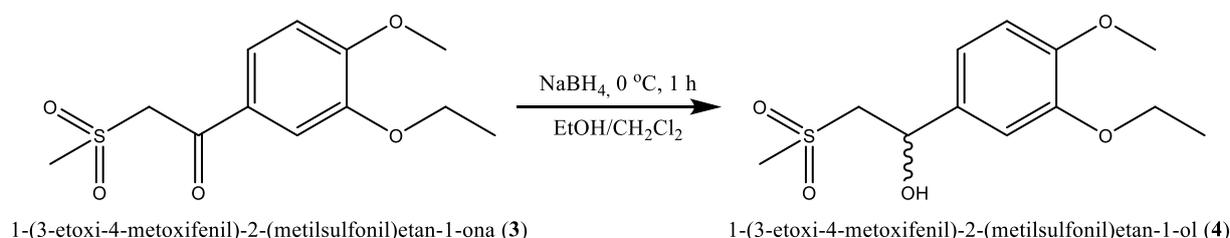
Respecto a las señales obtenidas en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN, se observó a 187.5 ppm la señal que proviene del carbonilo (Anexo 6), que confirmó sin duda el éxito de la reacción. Además, con la ayuda del experimento DEPT-135, se identificó una nueva señal a 61.1 ppm (Figura 10), que se corresponde con la señal del grupo metileno en α al carbonilo, próxima a la señal del grupo metileno del etoxi a 64.5 ppm, similar a la de otros productos.



**Figura 10:** Ampliación del experimento DEPT del compuesto **3**, mostrándose la señal del grupo metileno en α al carbonilo y la señal del grupo metileno del metoxi.

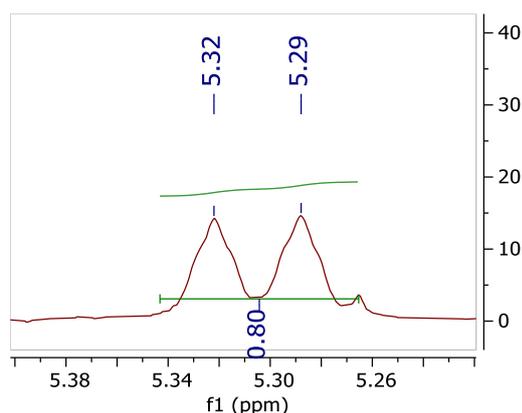
## 5.5. Síntesis del 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etan-1-ol

Para llegar a la molécula objetivo fue necesario llevar a cabo una reducción del grupo carbonilo de la  $\beta$ -cetosulfona, en concreto, una reducción no asimétrica para generar el producto racémico. Como se expone en la introducción, el  $\text{LiAlH}_4$  es muy reactivo y, por ello, se decidió emplear  $\text{NaBH}_4$  en su lugar. Las condiciones de reacción se muestran en el Esquema 11:

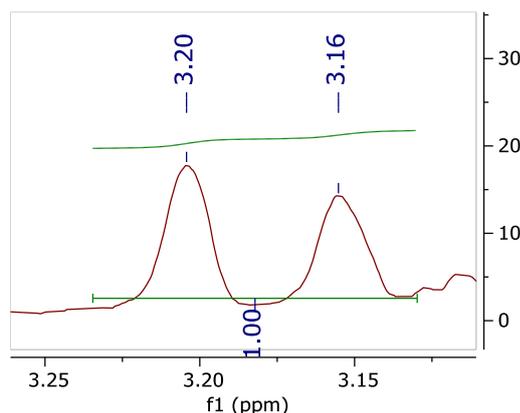


**Esquema 12:** Reacción de reducción no asimétrica para obtener el alcohol 4

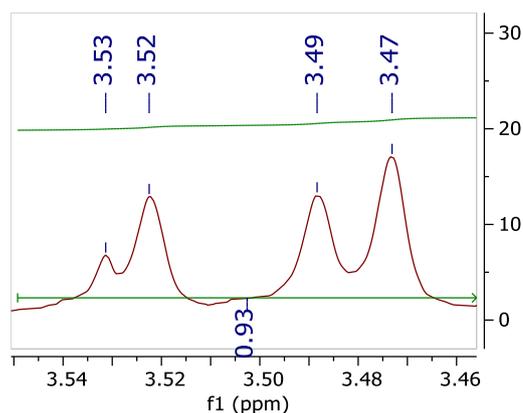
El seguimiento de la reacción con placas de TLC reveló, pasada una hora de reacción, la transformación de la  $\beta$ -cetosulfona hacia la  $\beta$ -hidroxisulfona 4. Además, se pudo intuir el final de la reacción cuando se dejó de observar desprendimiento de un gas ( $\text{H}_2$ ) en el borboteador. Al final del procedimiento experimental, se obtuvo un sólido anaranjado crudo, cuyo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Anexo 8) mostró las señales correspondientes de la  $\beta$ -hidroxisulfona junto a otras impurezas. Las señales más características del producto (Figuras 11 a 13), son las señales a 5.30 ppm (1 H), del hidrógeno del carbono unido al alcohol, y las señales a 3.18 y 3.50 ppm, correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos del grupo metileno unido al azufre.



**Figura 11:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 4: señal del hidrógeno del carbono unido al alcohol



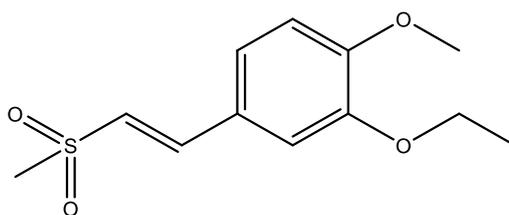
**Figura 12:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 4: señal de uno de los dos hidrógenos del grupo metileno unido al azufre



**Figura 13:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **4**: señal del segundo hidrógeno del grupo metileno unido al azufre

Por la presencia de impurezas, se decidió purificar el crudo mediante una cromatografía por columna, empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt 2:1 (v/v). Se procedió entonces a separar las fracciones de la columna y se observó una mancha por TLC con un  $R_f$  próximo a 0.14, el cual coincidió con el teórico de la  $\beta$ -hidroxisulfona. Una vez extraída dicha fracción, se extrajeron más fracciones para asegurarnos de que no quedaba ningún otro compuesto más en la columna, no observándose nada más al revelar las placas de TLC.

Sin embargo, tras eliminar disolventes y realizar las espectroscopías de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 (Anexos 10 a 12), se observó que el compuesto obtenido no se trataba de la  $\beta$ -hidroxisulfona, si no del alqueno **5** (Figura 14).



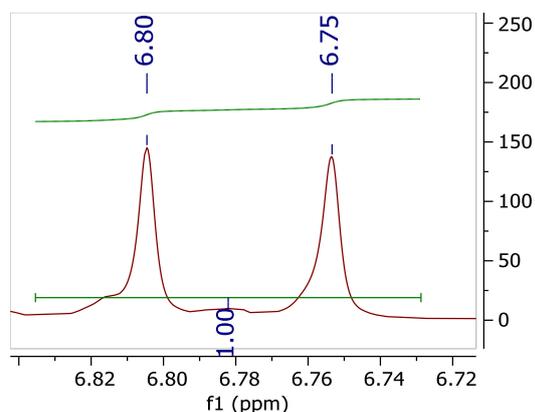
**Figura 14:** Estructura química del compuesto (E)-2-etoxi-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)-1-metoxibenceno

Este alqueno se obtuvo en la reacción por el exceso de  $\text{NaBH}_4$  empleado, que puede actuar como base, catalizando la deshidratación de la  $\beta$ -hidroxisulfona. De hecho, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de la reacción (Anexo 8), ya se podían observar las señales correspondientes a dicho compuesto.

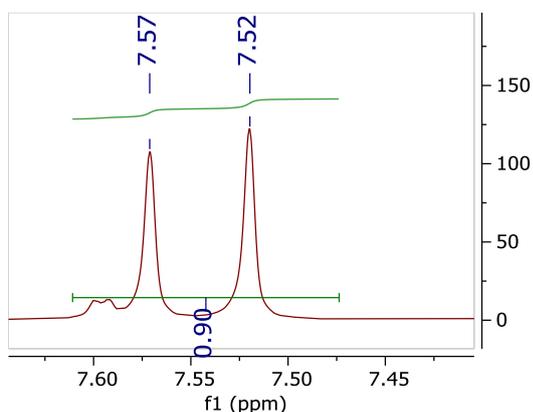
Lo que parece haber ocurrido en la purificación es que, al coincidir el  $R_f$  de este compuesto con el del alcohol, se extrajeron dichas fracciones con la certeza de que se trataba de la molécula objetivo, por lo que el compuesto de interés pudo quedar retenido en la columna. Sin embargo, al haber comprobado la no existencia de otros productos extrayendo un mayor número de tubos en la columna, otra opción podría ser que el carácter ácido de la sílica haya descompuesto el producto de interés.

De todas formas, el alqueno se podría considerar un análogo del apremilast, y destaca por su pureza obtenida, reflejada en los espectros de RMN (Anexos 10 a 12).

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, las señales que indican la formación del alqueno serían los dobletes para 1 hidrógeno a 6.80 y 7.55 ppm (Figuras 15 y 16). Además, estudiando su constante de acoplamiento, próxima a 15 Hz, podemos determinar que dicho alqueno presenta una configuración de tipo *trans*.

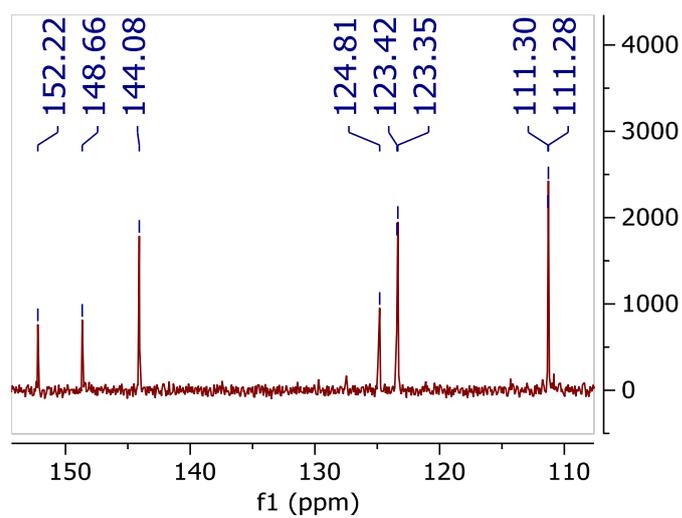


**Figura 15:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 5: señal de uno de los protones del alqueno



**Figura 16:** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 5: señal del otro protón del alqueno

El estudio de las siguientes señales en la espectroscopia de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 17), ayudan a demostrar la obtención del alqueno 5. Gracias al experimento DEPT-135 (Anexo 12), se puede confirmar que las señales a 152.2 ppm, 148.7 ppm y 124.8 ppm se trata de los carbonos cuaternarios. Respecto a los carbonos enlazados a hidrógeno, por comparación con el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la  $\beta$ -cetosulfona 3 (Anexo 6), se observa una nueva señal a 144.1 ppm, que se corresponde con uno de los carbonos pertenecientes al doble enlace. Las dos señales próximas a 111 ppm se mantienen, lo que indica que se tratan probablemente de carbonos aromáticos. Por último, quedan dos señales por asignar a 123.42 ppm y 123.35 ppm, que, debido a su proximidad y su no equivalencia con las señales de otros productos, no se pueden asignar. Una se corresponderá con un carbono aromático y otra con el otro carbono perteneciente al doble enlace.



**Figura 17:** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto 5: señales aromáticas y de doble enlace

## 6. Parte experimental

### 6.1. Generalidades

#### 6.1.1. Condiciones de trabajo

El primer paso de la reacción de Corey-Fuchs fue elaborado a 0 °C, el resto de etapas de este primer paso, a temperatura ambiente y en condiciones normales bajo campana de extracción.

El segundo paso de la reacción de Corey-Fuchs se llevó a cabo en atmósfera de N<sub>2</sub> y a -78 °C utilizando un baño de acetona.

La reacción de oxosulfonación se desarrolló bajo condiciones aerobias durante 24 horas a 80 °C.

#### 6.1.2. Disolventes

En el segundo paso de la reacción de Corey-Fuchs, debido a las condiciones de reacción, se utilizó THF secado sobre sodio. Respecto al resto de disolventes, entre los que se encuentran CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, una mezcla de 2-PrOH/H<sub>2</sub>O, y MeOH, se emplearon en condiciones aerobias, y sin secarse.

#### 6.1.3. Técnicas instrumentales

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo gracias al empleo de la cromatografía en capa fina (TLC), utilizando placas de sílice. Además, se destaca el empleo de la lámpara de luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) y de una disolución reveladora de vainillina.

La purificación de los crudos de reacción se realizó usando una cromatografía flash en columna con gel de sílice como fase estacionaria, y eluyentes como fase móvil en una proporción hexano:AcOEt desde 2:1 hasta 9:1 (v/v).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se registraron a temperatura ambiente en CDCl<sub>3</sub>, utilizando el espectrómetro AV-300 equipado con un cambiador de muestras (300 y 75 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna tetrametilsilano (<sup>1</sup>H-RMN, 0.0 ppm) o CDCl<sub>3</sub> (<sup>13</sup>C-RMN, 77.0 ppm).

Algunas señales que aparecen en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se han comparado con el correspondiente experimento DEPT, para determinar el número de hidrógenos unidos a dicho carbono. En <sup>1</sup>H-RMN, se utilizarán las siguientes abreviaturas para designar la multiplicidad: *s* singulete, *d* doblete, *t* triplete, *c* cuatriplete, *m* multiplete. Además, se muestran los valores de las constantes de acoplamiento (*J*) en unidades de Hz.

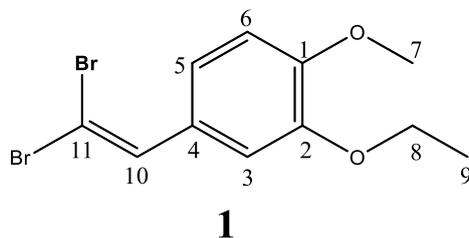
## 6.2. Procedimientos Experimentales

### 6.2.1. Síntesis del 4-(2,2-dibromovinil)-2-etoxi-1-metoxibenceno (1)

El primer paso consiste en la preparación de un dibromoalqueno mediante una reacción de Corey-Fuchs, a partir del aldehído correspondiente.

Primero, se preparó una disolución en frío (0°C) de CBr<sub>4</sub> (13.27 g, 40 mmol), 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (3.604 g, 20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 mL). Después, se le adicionó lentamente y a temperatura ambiente, con ayuda de un embudo de adición, otra disolución de PPh<sub>3</sub> (20.98 g, 80 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La disolución resultante se dejó agitando durante 30 minutos llevando a cabo un seguimiento del avance de reacción mediante cromatografía de capa fina empleando un eluyente de proporción hexano:AcOEt 9:1 (v/v).

Por último, se realizó una extracción líquido-líquido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 mL), lavando con H<sub>2</sub>O (1 × 25 mL) la fase orgánica resultante y dejándola secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, eliminar disolventes en el rotavapor y finalizar el secado en la bomba rotatoria, se purificó el producto crudo mediante cromatografía flash en columna. Para esta cromatografía se empleó como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt 9:1 (v/v), obteniendo un sólido de color amarillento (5.016 g, 76%).



R<sub>f</sub> (Hexano:AcOEt 9:1) = 0.53

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H; H<sub>9</sub>), 3.90 (s, 3H; H<sub>7</sub>), 4.09-4.21 (m, 2H; H<sub>8</sub>), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H; H<sub>6</sub>), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H; H<sub>5</sub>), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H; H<sub>3</sub>), 7.42 (s, 1H; H<sub>10</sub>).

### 6.2.2. Síntesis del 4-etinil-2-etoxi-1-metoxibenceno (2)

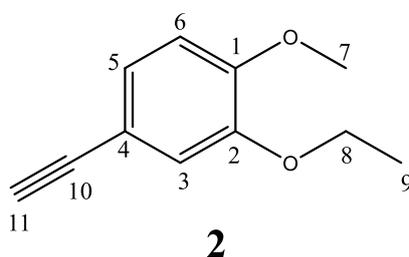
Una vez sintetizado el dibromoalqueno **1**, se procedió a realizar la eliminación con *n*-BuLi, obteniendo así el alquino correspondiente **2**. Se debió tener mucha precaución al tratar con *n*-BuLi debido a que su contacto con el aire generaría violentamente hidróxido de litio.

Primero, se preparó una disolución en atmósfera de N<sub>2</sub> del 4-(2,2-dibromovinil)-2-etoxi-1-metoxibenceno (5 g, 15 mmol) con THF seco (14 mL). Una vez disuelto el reactivo, se llevó a cabo la adición lenta de *n*-BuLi (13 ml, 138 mmol), con la ayuda de un embudo de adición, en

atmósfera de N<sub>2</sub> y a -78 °C. Una vez acabada la adición, se dejó reaccionando en esas mismas condiciones durante 1 hora.

Finalizado este tiempo, se adicionó MeOH (12.5 mL) y se volvió a dejar reaccionando durante otra hora, pero a temperatura ambiente esta vez. Por último, se paró la reacción con la adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), lavando la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (1 × 15 mL) y dejándola secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se eliminaron los disolventes con el empleo del rotavapor y la bomba rotatoria.

La purificación se realizó mediante una cromatografía flash en columna empleando un eluyente de mezcla hexano:AcOEt 9:1 (v/v), obteniendo un sólido de color blanco (1.725 g, 66%).



R<sub>f</sub> (Hexano:AcOEt 9:1) = 0.48

P<sub>F</sub> = 87-89 °C

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H; H<sub>9</sub>), 3.01 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 3.89 (s, 3H; H<sub>7</sub>), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H; H<sub>8</sub>), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H; H<sub>6</sub>), 7.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H; H<sub>3</sub>), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H; H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 150.1 (C, C<sub>arom</sub>), 147.9 (C, C<sub>arom</sub>), 125.4 (CH, C<sub>arom</sub>), 115.9 (CH, C<sub>arom</sub>), 114.1 (C, C<sub>arom</sub>), 111.1 (CH, C<sub>arom</sub>), 83.9 (C, C<sub>10</sub>), 75.6 (CH, C<sub>11</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>)

### 6.2.3. Síntesis de la 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etan-1-ona (3)

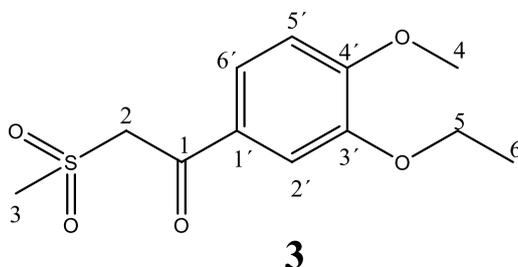
El tercer paso consistió en una oxosulfonación, obteniendo así la β-cetosulfona **3** de interés.

Primero, se preparó una disolución del compuesto **2** (0.5 g, 2.85 mmol) con una mezcla de disolventes 2-PrOH/H<sub>2</sub>O en proporción 1:1 (v/v, 14.25 mL). Después, se adicionó FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.193 g, 0.713 mmol) y NaSO<sub>2</sub>Me (0.441 g, 4.275 mmol), y se dejó agitando la disolución durante 24 horas a 80 °C.

Transcurrido este tiempo, con la adición de H<sub>2</sub>O (20 mL) se paró la reacción y se continuó el procedimiento con una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 × 25 mL), lavando las fases

orgánicas con H<sub>2</sub>O (1 × 15 mL) y dejándolas secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se eliminaron los disolventes con el empleo del rotavapor y la bomba rotatoria.

La purificación del crudo se realizó mediante una cromatografía flash en columna empleando un eluyente de mezcla hexano:AcOEt 2:1 (v/v), obteniendo un sólido anaranjado (0.182 g, 24%).



R<sub>f</sub> (Hexano:AcOEt 2:1) = 0.23

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 1.49 (*t*, J = 7.1 Hz, 3H; H<sub>6</sub>), 3.14 (*s*, 3H; H<sub>3</sub>), 3.95 (*s*, 3H; H<sub>4</sub>), 4.12 (*q*, J = 7.2 Hz, 2H; H<sub>5</sub>), 4.58 (*s*, 2H; H<sub>2</sub>), 6.91 (*d*, J = 8.4 Hz, 1H; H<sub>arom</sub>), 7.51-7.63 (*m*, 2H; H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 187.5 (C, C<sub>1</sub>), 155.0 (C, C<sub>arom</sub>), 148.7 (C, C<sub>arom</sub>), 128.7 (C, C<sub>arom</sub>), 124.9 (CH, C<sub>arom</sub>), 111.6 (CH, C<sub>arom</sub>), 110.4 (CH, C<sub>arom</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 41.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>)

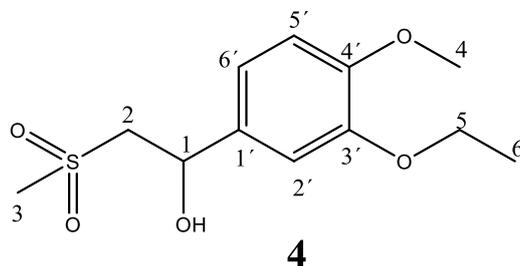
#### 6.2.4. Síntesis del 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etan-1-ol (4)

Por último, se llevó a cabo la reducción de la β-cetosulfona **3** para obtener la β-hidroxisulfona racémica deseada **4**.

Primero, se preparó una disolución de **3** (0.155 g, 0.569 mmol) en MeOH (5.7 mL). Después, se adicionó lentamente a 0 °C el NaBH<sub>4</sub> (0.086 g, 2.277 mmol). Una vez observado que se produjo la reacción, gracias al seguimiento por TLC empleando un eluyente de mezcla hexano:AcOEt 2:1 (v/v), se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con AcOEt (3 × 25 mL), lavando las fases orgánicas con H<sub>2</sub>O (1 × 25 mL) y dejándolas secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se eliminaron disolventes en el rotavapor y la bomba rotatoria. Después, se realizó una espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN del crudo obtenido, donde se pudieron observar las señales provenientes de la β-hidroxisulfona junto a otras impurezas. De esta espectroscopia se obtuvieron las señales de la molécula de interés, descritas más abajo.

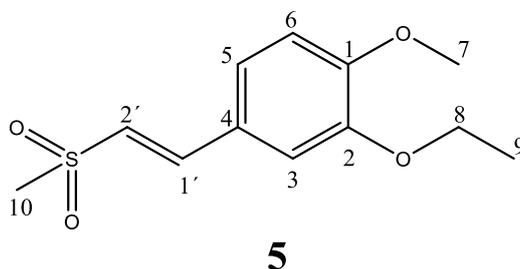
La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía flash en columna empleando un eluyente de mezcla hexano:AcOEt 2:1 (v/v), obteniendo un sólido amarillento (0.037 g, 24%), que resultó ser el producto **5**.

En los anexos se incluirá además un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **4** en su forma pura (Anexo 9), tal como aparece descrito en la bibliografía,<sup>4</sup> debido a la comparación llevada a cabo de estas señales con las obtenidas en el crudo de la reacción.



$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.50 (*t*,  $J = 7.0$  Hz, 3H;  $\text{H}_6$ ), 3.07 (*s*, 3H;  $\text{H}_3$ ), 3.18 (*d*,  $J = 14.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_2$ ), 3.50 (*dd*,  $J = 12.9, 2.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_2$ ), 3.89 (*s*, 3H;  $\text{H}_4$ ), 4.14 (*m*, 2H;  $\text{H}_5$ ), 5.30 (*d*,  $J = 10.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_1$ ), 6.74-6.95 (*m*, 3H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

Como ya se ha comentado anteriormente, se obtuvo como subproducto de la reacción después de realizar la purificación por columna, el compuesto insaturado **5**, que pudo ser caracterizado.



$R_f$  (Hexano:AcOEt 2:1) = 0.14

$P_F = 124-127$  °C

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.50 (*t*,  $J = 7.0$  Hz, 3H;  $\text{H}_9$ ), 3.04 (*s*, 3H;  $\text{H}_{10}$ ), 3.92 (*s*, 3H;  $\text{H}_7$ ), 4.13 (*q*,  $J = 7.0$  Hz, 2H;  $\text{H}_8$ ), 6.77 (*d*,  $J = 15.4$  Hz, 1H;  $\text{H}_2$ ), 6.88-7.13 (*m*, 3H;  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (*d*,  $J = 15.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_1$ )

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 152.2 (C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 148.7 (C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 144.1 (CH,  $\text{C}_2$ ), 124.8 (C,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 123.4 (CH), 123.3 (CH), 111.3 (CH,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 111.3 (CH,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ), 45.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ )

## 7. Conclusiones

- Se ha comprobado el buen funcionamiento de la reacción de Corey-Fuchs, partiendo de reactivos muy económicos con los que se logra obtener el alquino terminal con buenos rendimientos (76% y 66% para ambas etapas de la reacción, respectivamente).
- La etapa de oxidación del alquino terminal en presencia de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como catalizador, se llevó a cabo de forma satisfactoria en condiciones aeróbicas y en un medio acuoso obteniendo la  $\beta$ -cetosulfona deseada con gran pureza, aunque con un rendimiento bajo del 24%.
- A pesar de la problemática con la última purificación realizada, se puede observar que en el crudo de reacción del compuesto **4** residía la molécula objetivo. Por ello, la vía de síntesis propuesta resultó ser adecuada, funcionando las tres primeras etapas de forma satisfactoria, aunque la última de ellas debería ser optimizada.

## 8. Bibliografía

- (1) E. J. Thall, *Chem. Educ.* **1996**, *6*, 481-484.
- (2) Apremilast: MedlinePlus medicinas.  
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614022-es.html> (consultada por última vez el 17 de enero de 2023).
- (3) D. Hernández-Flórez, L. Valor, *Reumatol. Clin.* **2016**, *12*, 303-306.
- (4) M. López-Agudo, N. Ríos-Lombardía, J. Gonzalez-Sabín, I. Lavandera, V. Gotor-Fernández, *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202101313.
- (5) C. Winkler, J. Schrittwieser, W. Kroutil, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 61-63.
- (6) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 40-73
- (7) P. Vollhardt, N. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function. Quinta edición*, WH Freeman, Estados Unidos, **2007**, pp. 296-300.
- (8) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- (9) B. Sahu, R. Muruganantham, I. N. Namboothiri, *J. Org. Chem.* **2007**, *15*, 2477-2489.
- (10) S. Gosh, S. Samanta, A. K. Gosh, S. Neogi, A. Hajra, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4552-4578.
- (11) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.