



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE LACTONAS POLICÍCLICAS VÍA COMPLEJOS DE  
TRICARBONILCROMO Y ACETALES DE *BIS*(TRIMETILSILIL)CETENAS”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**EUGENIA JOSEFINA ALDECO PÉREZ**



TUTOR: DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

El siguiente trabajo se llevó a cabo en el *Laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química, UNAM*, bajo la dirección del Dr. Cecilio Alvarez Toledano y en tres estancias de investigación realizadas en el *Laboratoire de Synthèse Organique, UMR 7611* de la *Université Pierre et Marie Curie* en París, Francia; bajo la dirección del Dr. Henri Rudler; financiadas por el proyecto de Cooperación Internacional ECOS-NORD ANUIES/CONACYT M02-P04 y por la *Université Pierre et Marie Curie*.

---

---

## Agradecimientos

Agradezco el apoyo económico brindado para realizar mis estudios de Doctorado a las siguientes instancias:

- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Becas Nacionales. Registro 166343
- Dirección General de Estudios de Posgrado, UNAM, Comité Técnico de Becas
- Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN211706-2

Y durante las tres estancias de investigación al Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Pierre y Marie Curie:

- ECOS NORD ANUIES/CONACyT Proyecto MO2-PO4
- Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
- Dirección General de Estudios de Posgrado, Movilidad Estudiantil
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Becas Mixtas

A los técnicos de Difracción de rayos-X de monocristal Alfredo Toscano (Instituto de Química, UNAM), Jacqueline Vaissermann y Patrick Herson (Université Pierre et Marie Curie), por la resolución de las estructuras presentadas en este trabajo.

A la M. en C. Maria Teresa Apan, encargada de la evaluación citotóxica del Anexo 1 de la tesis, responsable de la sección de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, UNAM.

---

Al Dr. Patrick Chaquin, quien efectuó los cálculos teóricos sobre las lactonas [4.3.0] fusionadas (Laboratoire de Chimie Théorique, Universidad Pierre et Marie Curie).

Al Dr. Cecilio, por dejarme pertenecer a su gran familia académica, por su paciencia y por ser más que tutor, un amigo. Le agradezco la confianza que depositó en mi.

A los miembros del comité tutelar, Dra. Erika Martin Arrieta, Dra. Ángeles Paz Sandoval y al Dr. Henri Rudler por sus sugerencias y dedicación en cada evaluación semestral.

A los Doctores José López, Carmen Ortega, Fernando Ortega, Iván García y Raúl Rosas<sup>†</sup>; por su infinita ayuda en cada momento del desarrollo del proyecto y de mi carrera profesional.

A los estudiantes del Laboratorio de Inorgánica 4: César, Ulises, Mario y Laura.

Durante mis estancias en el extranjero quiero agradecer especialmente al Dr. Henri Rudler por su paciencia y dedicación, a la Dra. Andrée Parlier mi guía en el laboratorio. Al Dr. Bernard Denise<sup>†</sup> y al Dr. Yiming Xu, que me mostraron los secretos en la síntesis de los sililados.

---

## **Dedicatoria**

A mis padres, por el gran esfuerzo realizado todos estos años.

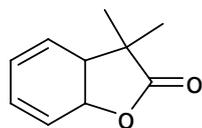
A mi hermana Gina, que ha estado siempre a mi lado.

A mis tías Josefina y Carmen.

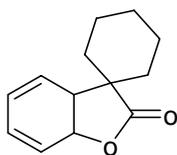
---

## H. Jurado

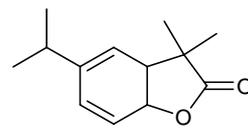
Presidente	Dr. Antonio Campero Celis	UAM-Iztapalapa.
Primer vocal	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM.
Segundo Vocal	Dr. Armando Cabrera Ortiz	Instituto de Química, UNAM.
Tercer Vocal	Dr. Henri Rudler	Universidad Pierre y Marie Curie.
Secretario	Dr. Mariano Martínez Vázquez	Instituto de Química, UNAM
Primer Suplente	Dra. Erika Martin Arrieta	Facultad de Química, UNAM.
Segundo Suplente	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán, UNAM.



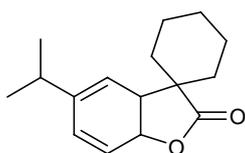
**4a**



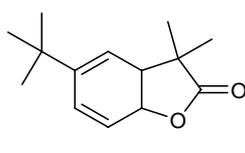
**4b**



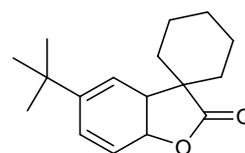
**4c**



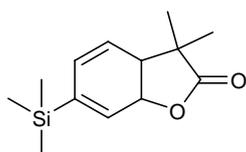
**4d**



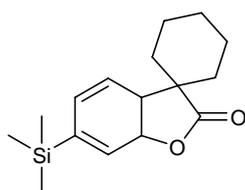
**4e**



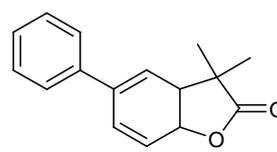
**4f**



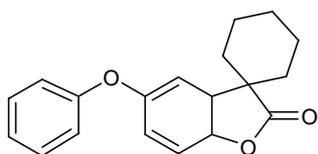
**4g**



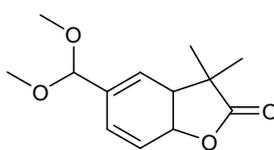
**4h**



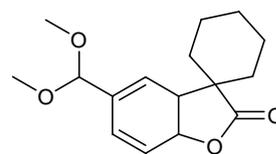
**4i**



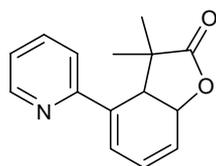
**4j**



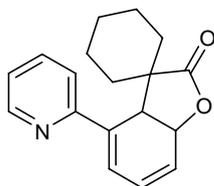
**4k**



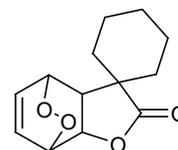
**4l**



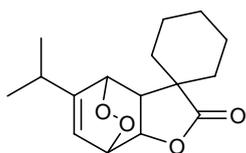
**4m**



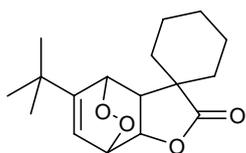
**4n**



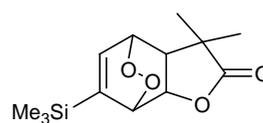
**6a**



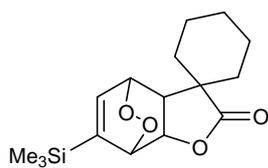
**6b**



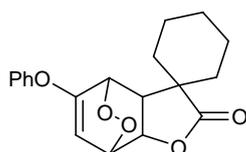
**6c**



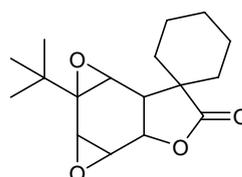
**6d**



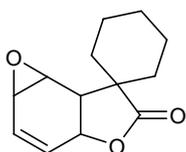
**6e**



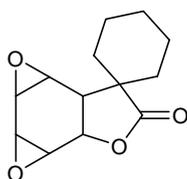
**6f**



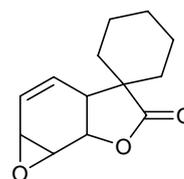
**6c'**



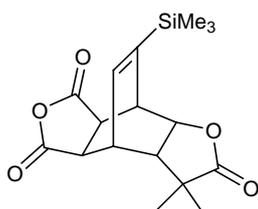
**7b**



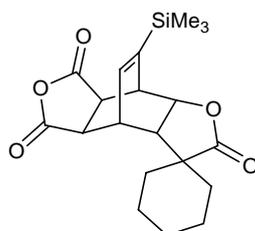
**7b'**



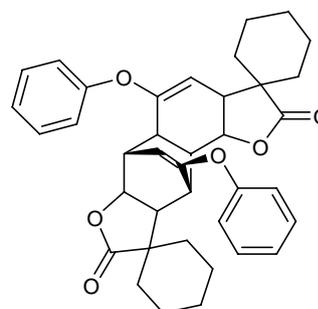
**7b''**



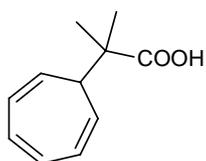
**8a**



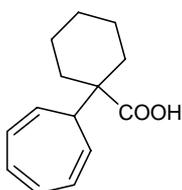
**8b**



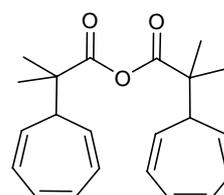
**8c**



**8a**

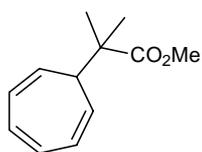


**8b**

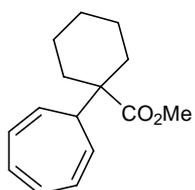


**8c**

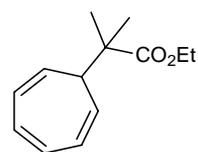
**9a**



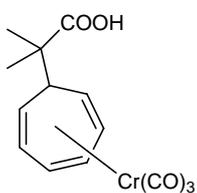
**9b**



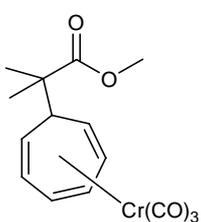
**9a'**



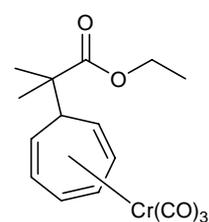
**12a**



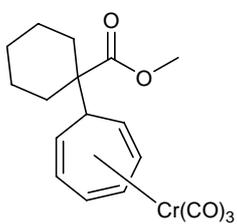
**12b**



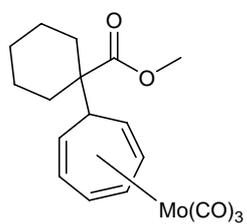
**12c**



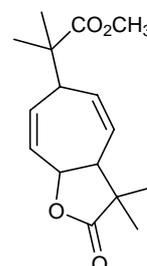
**10a**



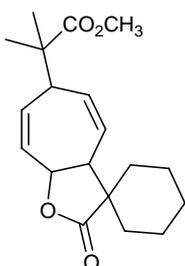
**13a**



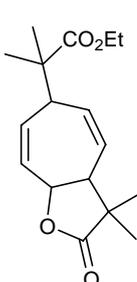
**13b**



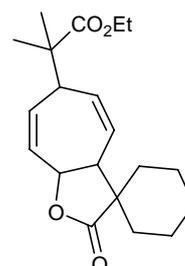
**13c**



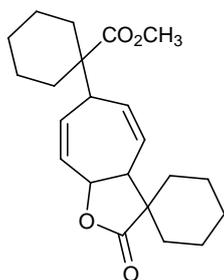
**13b'**



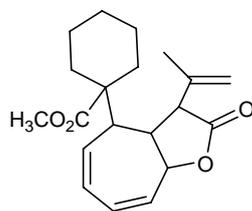
**14a**



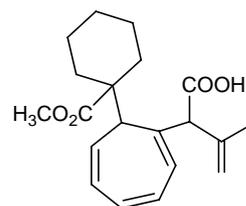
**14b**



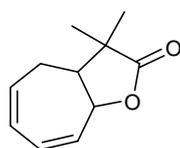
**14c**



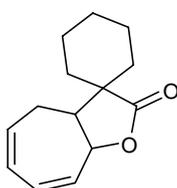
**14d**



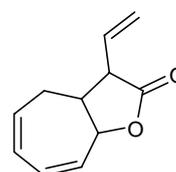
**14e**



**15b**



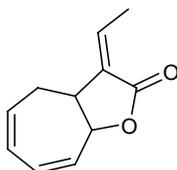
**15b'**



**17a**

**17b**

**17c**



**17d**

# Índice

<b>Resumen</b>	1
<b>Abstract</b>	2
<b>Introducción</b>	3
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Generalidades</b>	
<b>1.1 Lactonas</b>	
1.1.1 Definición	6
1.1.2 Lactonas sesquiterpénicas	6
1.1.3 Métodos generales de síntesis	7
1.1.4 Propiedades	12
<b>1.2 Peróxidos</b>	
1.2.1 Propiedades	14
1.2.2. Síntesis	15
<b>1.3 Complejos arentricarbonilcromo</b>	
1.3.1 Síntesis	18
1.3.2 Propiedades	21
1.3.3 Reactividad	24
<b>1.4 Complejos cicloheptatrientricarbonilcromo</b>	
1.4.1 Propiedades	30
1.4.2 Síntesis	34
1.4.3 Reactividad	35
<b>1.5 Acetales de <i>bis</i>(trimetilsilil)cetenas</b>	
1.5.1 Síntesis	43
1.5.2 Aplicaciones sintéticas	47
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Doble adición nucleofílica a derivados benccentricarbonilcromo:     formación de lactonas bicíclicas [4.3.0] fusionadas</b>	
<b>Objetivo</b>	50
<b>2.1 Antecedentes</b>	
2.1.1 Interés de las lactonas [4.3.0] fusionadas	51
2.1.2 Síntesis de lactonas mediante doble adición nucleofílica a enlaces $\pi$ activados	52
<b>2.2 Resultados y Discusión</b>	
2.2.1 Preparación de reactivos	54
2.2.2 Adición nucleofílica doble a complejos arentricarbonilcromo	56
2.2.3 Cálculos Teóricos	74
2.2.4 Reactividad de las lactonas [4.3.0] fusionadas	
2.2.4.1 Formación de peroxolactonas	77

2.2.4.2 Formación de epóxidolactonas	86
2.2.4.3 Cicloadición de Diels-Alder	89
<b>2.4 Conclusiones</b>	<b>97</b>
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Doble adición nucleofílica a complejos cicloheptatríentricarbonilcromo: formación de lactonas [5.3.0] fusionadas</b>	
<b>Hipótesis</b>	<b>100</b>
<b>3.1 Trabajo previo</b>	
3.1.1 Interés de las lactonas [5.3.0] fusionadas	101
<b>3.2 Resultados y Discusión</b>	
3.2.1 Intentos previos	103
3.2.2 Adición nucleofílica doble a complejos cicloheptatríentricarbonilcromo	109
<b>3.3 Doble adición nucleofílica terminal a cicloheptatríentricarbonilcromo: formación de lactonas [5.3.0] sin sustituyente</b>	
3.3.1 Trabajo previo	134
3.3.2 Resultados y discusión	135
<b>3.4 Conclusiones</b>	<b>141</b>
<b>Anexo 1</b>	
<b>Evaluación de la actividad citotóxica de algunos compuestos sintetizados en este trabajo</b>	
<b>Justificación</b>	<b>143</b>
<b>A.1 Ensayos Preliminares</b>	<b>144</b>
<b>A.2 Determinación del valor de <math>CI_{50}</math></b>	<b>146</b>
<b>A.3 Conclusiones</b>	<b>149</b>
<b>Conclusiones generales</b>	<b>150</b>
<b>Perspectivas</b>	<b>152</b>
<b>Parte experimental</b>	<b>153</b>

## ABREVIATURAS

Å	Ángstrom
Ar	Arilo
Bu <sub>2</sub> O	Butil éter
d	Señal doble
δ	Desplazamiento químico
dd	Señal doble de dobles
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectroscopía de masas
Et	Etilo
Et <sub>2</sub> O	Dietil éter
HMPT	Hexametilfosforamida
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propilo
IR	Espectroscopia de infrarrojo
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amiduro de litio
LiTMP	Tetrametilpiperiduro de litio
m	Señal múltiple
Me	Metilo
NOE	Efecto Nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Effect)
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
Ppm	partes por millón
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
t	Señal triple o triplete
T	Temperatura
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -butóxido de Potasio
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Cloruro de trimetilsilicio
TPP	Tetrafenilporfirina
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
DCI <sup>+</sup>	Ionización química por desorción (Desorption Chemical Ionization)
EI	Impacto electrónico
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo de átomos rápidos (Fast Atom Bombardment)

---

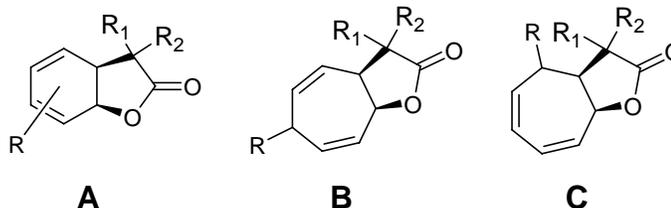
---

## Resumen

La función  $\gamma$ -lactona se encuentra contenida en compuestos naturales y sintéticos, con importante actividad biológica.

El interés general de este trabajo se enfoca en la síntesis de  $\gamma$ -lactonas policíclicas fusionadas, valiéndonos para ello de reactivos tanto orgánicos como organometálicos, considerando la interacción que poseen nucleófilos  $\pi$ , como los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas, con compuestos que contienen enlaces  $\pi$  activados hacia ataques nucleofílicos.

De esta manera, se presenta la síntesis regioselectiva de nuevas  $\gamma$ -lactonas [4.3.0] y [5.3.0] fusionadas (**A**, **B** y **C**), a partir de la reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas y complejos  $\eta^6$ -tricarbonilcromo; realizada en dos pasos consecutivos.



Debido a la presencia del grupo funcional  $\gamma$ -lactona, el dieno contenido en las moléculas del tipo **A** es notablemente inestable: la ruptura del enlace carbono-oxígeno de la lactona, conduce a la formación de los ácidos fenilpropiónicos correspondientes. Con el fin de evitar dicha transformación, se llevó a cabo la síntesis de algunos cicloaductos de Diels-Alder y de productos de oxidación.

Sumado a esto, se observaron resultados satisfactorios en pruebas de actividad citotóxica realizadas a los nuevos compuestos de oxidación de las lactonas **A**, según los valores obtenidos de  $Cl_{50}$  para seis diferentes líneas celulares cancerosas.

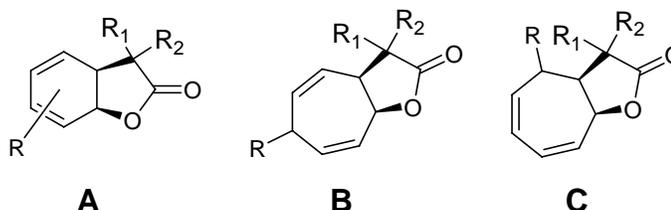
Los complejos de cromo, los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas, las lactonas y sus derivados, fueron caracterizados por los métodos espectroscópicos usuales (IR, RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , EM), y, en algunos casos, se confirmó su estructura mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal.

## Abstract

The  $\gamma$ -lactone function is contained in many natural and synthetic compounds with important biological activity.

The main interest of this work was focused in the synthesis of polycyclic fused  $\gamma$ -lactones, involving both organic and organometallic reagents, considering the interaction of the  $\pi$  nucleophiles with  $\pi$  compounds activated towards nucleophilic attacks.

Therefore the regioselective synthesis of new fused [4.3.0] and [5.3.0]  $\gamma$ -lactones (**A**, **B** and **C**), starting from trimethylsilyl ketene acetals and  $\eta^6$ -tricarbonylchromium complexes. This procedure was carried out in a two step and one-pot synthesis.



Due to the presence of the lactone function, the diene unit is highly unstable, leading very easily to the corresponding phenylpropionic acids upon cleavage of the carbon-oxygen bond of the  $\gamma$ -lactone. In order to avoid this transformation, we have successfully achieved the synthesis of some stable Diels-Alder cycloadducts and also the oxidation carbon-carbon double bonds.

Additionally, some of these new oxidation products showed interesting cytotoxic activities, according to the IC<sub>50</sub> obtained values.

Chromium complexes, ketene acetals, lactones and their derivatives, were characterized by common spectroscopy methods (IR, NMR of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, MS), and, in some cases their structure were confirmed by X-ray diffraction analysis.

## Introducción

La investigación en síntesis orgánica ha sido estimulada por la complejidad que presentan las moléculas polifuncionalizadas que poseen interés biológico o sintético. De ahí la importancia de desarrollar nuevos métodos, con el fin de disminuir el número de pasos y el tiempo de la reacción; así como aumentar el rendimiento y también la selectividad.

La síntesis asistida por metales de transición ha contribuido en gran manera al campo de la transformación de los sistemas orgánicos ya que, la presencia de un fragmento metálico, provoca cambios drásticos en la reactividad original. Es por esto que la química organometálica es una de las ramas más importantes.<sup>1</sup>

Por ejemplo, en los sistemas arentricarbonilcromo, existe una modificación de la reactividad inicial del fragmento de naturaleza orgánica: la sustitución electrofílica aromática del anillo bencénico se invierte hacia reacciones de adición y de sustitución nucleofílica.

En particular, para la síntesis de compuestos orgánicos con grupos carbonilo, se informó<sup>2</sup> que la reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas y complejos orgánicos activados, como los arentricarbonilcromo, conduce a la formación, en altos rendimientos, de ácidos carboxílicos y lactonas, en algunos casos.

---

<sup>1</sup> L. S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, Mill Valley, California, **1994**, 358.

<sup>2</sup> M. Bellassoued, E. Chelain, J. Collot, H. Rudler, J. Vaissermann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1999**, 187.

Estos productos son de gran interés ya que poseen importantes propiedades químicas y son extremadamente útiles como materias primas en la preparación de compuestos farmacológicamente activos.<sup>3</sup>

La obtención de lactonas bicíclicas utilizando exclusivamente sustratos de naturaleza orgánica, implica varios pasos de reacción y proporcionan rendimientos que van de regulares a buenos.<sup>4</sup> De aquí el interés de explorar un método de obtención de lactonas policíclicas, que involucre menos etapas, mejores rendimientos y la posibilidad de seguir funcionalizando los productos obtenidos.

En el presente trabajo de investigación se aborda la síntesis de lactonas policíclicas generadas a partir de la reacción entre complejos  $\eta^6$ -tricarbonilcromo y acetales de *bis*(trimetilsililo), así como su posterior funcionalización.

En el primer capítulo se describen las generalidades sobre las  $\gamma$ -lactonas, peroxolactonas, complejos de tricarbonilcromo y acetales de trimetilsililo.

En el segundo capítulo se discuten los resultados en la síntesis de lactonas [4.3.0] fusionadas, obtenidas de la doble adición nucleofílica de acetales de trimetilsililo a derivados del tipo  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo, así como su reactividad frente a dienófilos.

En el tercer capítulo se presenta la síntesis de lactonas [5.3.0] fusionadas a partir de acetales de trimetilsililo y complejos  $\eta^6$ -cicloheptatrientricarbonilcromo con y sin sustituyente.

<sup>3</sup> a) R. Chamberlain, S. S. C. Koch, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2725; b) K. Lee, Y. Choy, E. Gullen, S. Schlueter-Wirtz, R. F. Schinazi, Y-C. Cheng, C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1320; c) D. Askin, M. A. Walalce, J. P. Vacca, R. A. Reamer, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2771.

<sup>4</sup> M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, S. A. Kerrigan, K. A. Abboud, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 839.

En el anexo 1, se evalúa la actividad citotóxica de diversos compuestos elaborados en este trabajo frente a seis líneas celulares cancerosas.

Por último, se presentan las conclusiones generales y las perspectivas del proyecto.

## Capítulo 1

### 1.1 Lactonas

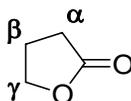
#### 1.1.1 Definición

Las lactonas son ésteres cíclicos derivados de ácidos hidroxicarboxílicos correspondientes (*Esquema 1*), habiendo sido descritas una gran cantidad de ellas con tamaños y grados de insaturación diversos, siendo las más estables y fáciles de obtener las de cinco miembros.



**Esquema 1**

Al respecto, las lactonas, especialmente las  $\gamma$ -lactonas, se encuentran distribuidas ampliamente en la naturaleza, como butenólidas simples, butenólidas sesquiterpénicas, butenólidas esteroidales (cardenolidas), butadienólidas y antibióticos macrólidos. El aroma de los vinos contiene trazas de  $\gamma$ -butirolactona (*Esquema 2*) la cual fue obtenida por Saytzeff en 1874.<sup>1</sup>



**Esquema 2**

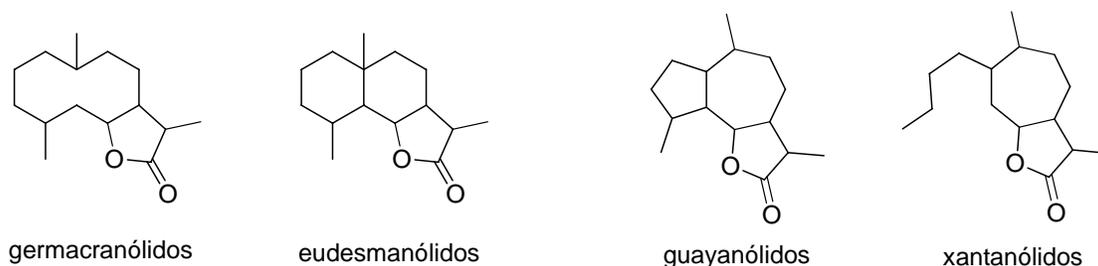
#### 1.1.2 Lactonas sesquiterpénicas

Se conocen más de 3000 compuestos de este grupo los cuales son interesantes desde el punto de vista químico y también porque muchas de ellos poseen actividad antitumoral, citotóxica y antimicrobiana.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. Saytzeff, *Annalen*, **1874**, 171, 261.

<sup>2</sup>[www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/sesqlactone/sesqlactone.html](http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/sesqlactone/sesqlactone.html)

Químicamente, las lactonas sesquiterpénicas, pueden clasificarse, de acuerdo con sus esqueletos carbocíclicos; así, de los germacranólidos pueden derivarse los eudesmanólidos, guayanólidos, xantanólidos, etc. (*Esquema 3*)



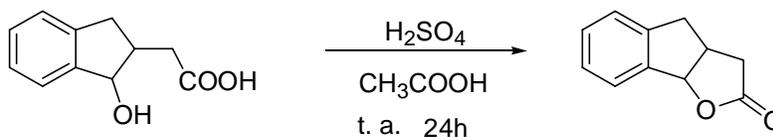
**Esquema 3**

### 1.1.3 Métodos generales de síntesis

Las lactonas de diversos tamaños de anillo se sintetizan a partir de ácidos hidroxicarboxílicos o sus equivalentes sintéticos, como ácidos halogenados y ácidos olefínicos. La facilidad de lactonización, depende del tamaño del ciclo, favoreciéndose la formación de las  $\gamma$ -lactonas debido a la proximidad de los centros de reacción. A continuación se citan algunos ejemplos representativos.

#### Ciclización intramolecular de hidroxiácidos.

La lactonización de ácidos hidroxicarboxílicos en medio ácido y/o activación térmica, es un buen método de preparación de  $\gamma$  y  $\delta$ -lactonas<sup>3</sup> (*Esquema 4*)

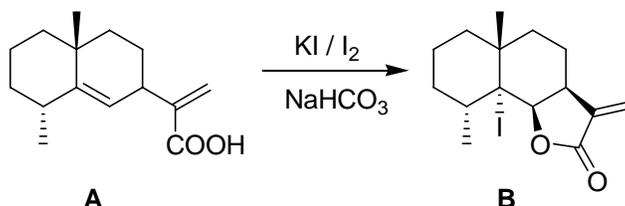


**Esquema 4**

<sup>3</sup> M. A. Ogliaruso, J. F. Wolfe, *Synthesis of lactones and lactams*. J. Wiley, Chichester, 1993, p.260.

Ciclización intramolecular de ácidos insaturados

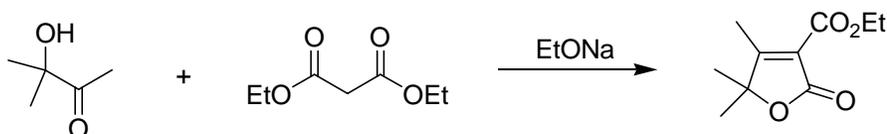
La ciclización de ácidos insaturados se lleva a cabo de manera similar a la de hidroxiácidos. El tratamiento del ácido **A** con yoduro de potasio y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, da la  $\gamma$ -lactona **B** en un rendimiento del 70%<sup>4</sup>. (Esquema 5)



Esquema 5

Condensación de éster malónico

El anión del éster malónico reacciona con hidroxicetonas, generando lactonas insaturadas de cinco miembros.<sup>5</sup> (Esquema 6)



Esquema 6

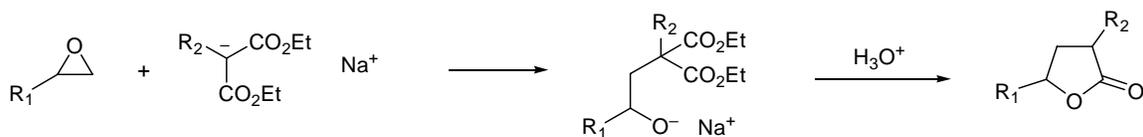
Apertura de epóxidos

El mismo anión del éster malónico también produce la apertura de epóxidos, para generar en un primer paso los hidroxiácidos intermediarios y finalmente la lactona.<sup>6</sup> (Esquema 7)

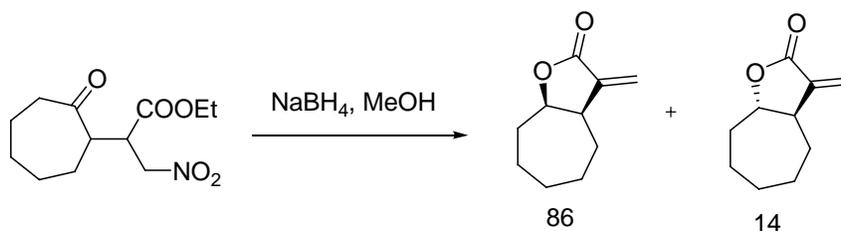
<sup>4</sup> G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3321.

<sup>5</sup> A. Avetisyan, G.E. Tatevosyan, T.A. Mangasarvan, *Zh. Org. Khim.*, **1970**, 6, 962.

<sup>6</sup> S. Patai. *The Chemistry of Acid Derivatives Part 1 Supplement B*, Chichester, John Wiley and Sons, . **1979**, 492-501.

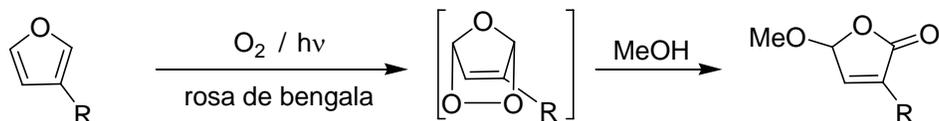
**Esquema 7**Reducción de anhídridos, ésteres o ácidos.

Aunque la reducción de un anhídrido con borohidruro de sodio apareció en 1949, no fue hasta 1969 que dicho método se aplicó en la síntesis de lactonas empleando anhídridos, ésteres o ácidos. La mayoría de los anhídridos no simétricos se reducen en el grupo carbonilo más impedido, independientemente del agente reductor utilizado. En la siguiente reacción, se muestra un éster que produce dos lactonas con una proporción de 86:14 y un rendimiento total del 91%.<sup>7</sup> (*Esquema 8*)

**Esquema 8**Oxidación

Los dioles, las cetonas, éteres y olefinas pueden ser convertidos a lactonas mediante reacciones oxidativas empleando una gran variedad de reactivos ( $O_2$ ,  $MnO_2$ ,  $CrO_3$ ,  $H_2O_2$ ). Un ejemplo es la oxidación de furanos sustituidos.<sup>6</sup> (*Esquema 9*)

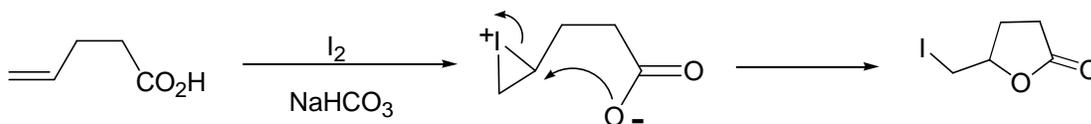
<sup>7</sup> J. W. Patterson, J. E. McMurray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 488.



Esquema 9

### Halolactonización

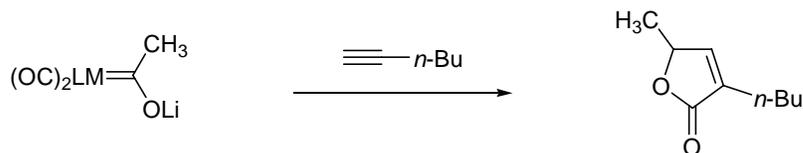
La formación de yodolactonas se lleva a cabo a partir de ácidos insaturados por acción de yodo y una base acuosa. Los ácidos  $\gamma$ -insaturados, producen la formación de yodo- $\gamma$ -lactonas.<sup>8</sup> (Esquema 10)



Esquema 10

### A partir de carbenos

Entre otros métodos de preparación de lactonas se encuentran los que parten de carbenos. En el (Esquema 11), Ecuación 1 se muestra la síntesis de butenolidas a partir de carbenos de cromo y manganeso, la cual involucra la inserción del CO. En la Ecuación 2 se llega a una butenolida fusionada con un rendimiento del 46%, mediante una reacción de reducción inducida por la *N*-metildihidropiridina, seguida de inserciones sucesivas de CO al fragmento orgánico.<sup>9</sup>



Ecuación 1

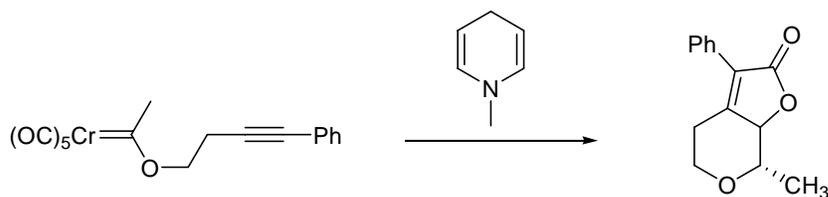
M=Cr, L= (CO)<sub>3</sub>, Rendimiento = 58%<sup>10</sup>

<sup>8</sup> E. Bienvenüe-Götz, J. E. Dubois, D. W. Pearson, D. L. H. Williams, *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 1275.

<sup>9</sup> H. Rudler, A. Parlier, V. Certal, J. Vaissermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3417.

<sup>10</sup> T. R. Hoye, G. M. Rehberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2841.

M=Mn, L= Cp, Rendimiento = 67%<sup>11</sup>

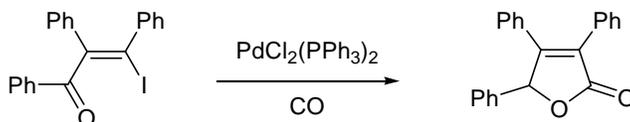


Ecuación 2

### Esquema 11

#### Catálisis con paladio.

Las yodoenonas en presencia de catalizadores de paladio y bajo atmósfera de CO, producen las  $\gamma$ -lactonas correspondientes, en el caso del ejemplo en un rendimiento del 55%.<sup>12</sup> (Esquema 12 )



### Esquema 12

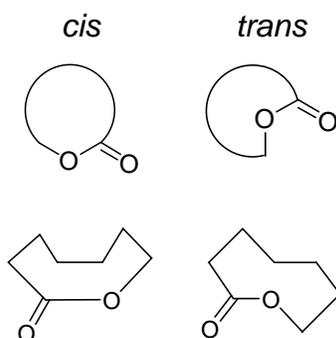
#### 1.1.4 Propiedades

Entre las propiedades más importantes de las lactonas, está el momento dipolar ( $\mu$ ), ya que nos proporciona información acerca de su conformación. Los valores

<sup>11</sup> T. R. Hoye, G. M. Rehberg, *Organometallics*, **1990**, 9, 3014.

<sup>12</sup> C. Copéret, T. Sugihra, G. Wu, I. Shimoyama, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3422.

de  $\mu$  de lactonas simples de cuatro a dieciséis miembros, fueron determinados por Huisgen y Ott. Los  $\mu$  de las lactonas de tres a siete miembros en el anillo van de 3.7 a 4.4 Debye. Los cambios en dicho valor parecen deberse a la transición entre las conformaciones *cis* y *trans* (Esquema 13). Las lactonas pequeñas se encuentran en la conformación *cis*, mientras las de ocho miembros existen en mezclas conteniendo el 25% del conformero *trans*.



**Esquema 13**

El espectro de infrarrojo de las lactonas exhibe bandas de estiramiento del enlace C=O, las cuales son características del tamaño del anillo. Los valores típicos se reportan en la *Tabla 1*. Se aprecia que a mayor tensión en el anillo de la lactona, más energía se necesita para provocar la vibración del carbonilo.

**Tabla 1.** Bandas en IR características de las lactonas

Tipo de lactona	Frecuencia del estiramiento C=O en IR	Tamaño del anillo
$\alpha$ -lactonas	1895 $\text{cm}^{-1}$	3
$\beta$ -lactonas	1840-1810 $\text{cm}^{-1}$	4
$\gamma$ -lactonas	1795-1760 $\text{cm}^{-1}$	5
$\delta$ -lactonas	1750-1735 $\text{cm}^{-1}$	6

$\varepsilon$ -lactonas	$\approx 1740 \text{ cm}^{-1}$	7
-------------------------	--------------------------------	---

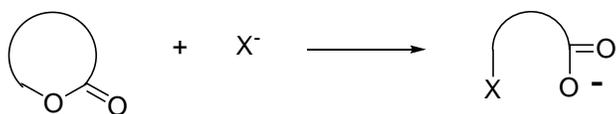
Respecto a sus propiedades químicas puede mencionarse que, las lactonas de cinco a ocho miembros, reaccionan mucho más fácilmente que las lactonas de anillos más grandes por la conformación *cis* de su estructura. La disminución en reactividad en la serie siguiente (*Esquema 14*), se debe a efectos conformacionales y de tensión angular.<sup>6</sup>



$\delta$ -valerolactona >  $\beta$ -propiolactona >  $\gamma$ -butirolactona >  $\varepsilon$ -caprolactona

#### **Esquema 14**

La conformación *cis* de las lactonas pequeñas favorece la facilidad con la que pueden reaccionar con nucleófilos para dar productos derivados de la ruptura del enlace oxígeno-carbono. (*Esquema 15*)



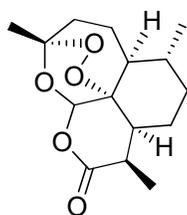
X = Cl, CN, OR, SR, NO<sub>2</sub>, RCO<sub>2</sub>

#### **Esquema 15**

## 1.1 Peróxidos

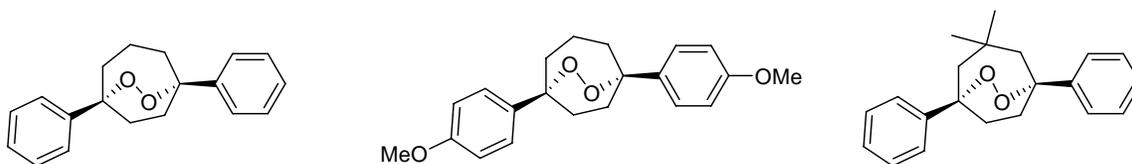
### 1.2.1 Propiedades

A la fecha han sido aislado e identificado un número significativo de peróxidos cíclicos orgánicos presentes en la naturaleza. Muchos de ellos poseen actividad biológica. Un ejemplo es la artemisina (*Esquema 16*), una lactona sesquiterpénica con un grupo *endoperóxido* en su estructura; la cual es un componente del fármaco antipalúdico chino « Qinghaosu» que muestra eficacia en el tratamiento del paludismo cerebral (ocasionado por *Plasmodium falciparum*) y en tratamiento de casos resistentes a la cloroquina.<sup>13, 14</sup>



**Esquema 16**

De acuerdo a estas observaciones, se han sintetizado endoperóxidos sencillos (*Esquema 17*); algunos de estos compuestos muestran actividad contra la malaria evaluada *in vitro* que va de moderada a buena.<sup>15</sup>



**Esquema 17**

### 1.2.2. Síntesis de peroxocompuestos

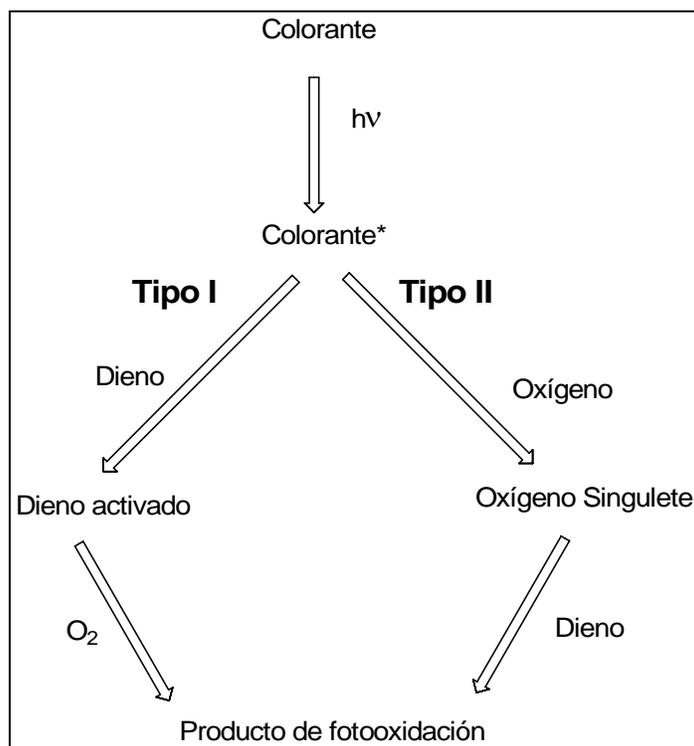
<sup>13</sup> D. L. Kayman, *Science*, 1985, 228, 1049.

<sup>14</sup> G. H. Posner, D. Wang, L. González, X. Tao, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 815.

<sup>15</sup> P. Ploypradith, *Acta Tropica*, **2004**, 89, 329.

La síntesis de los peróxidos, se realiza principalmente por oxidación fotoquímica de un dieno aislado o conjugado con oxígeno singulete.

La fotooxidación comienza con la absorción de un fotón por un colorante (llamado sensibilizador) para producir un estado excitado. La reacción subsecuente se puede clasificar como Tipo I o Tipo II (*Esquema 18*), dependiendo del orden en cual el oxígeno y el dieno aparezcan en la reacción.<sup>16</sup>



**Esquema 18**

La reacción Tipo II es de particular interés, ya que permite la formación del estado singulete del oxígeno, especialmente el  $^1\Delta_g$  que tiene una vida más larga que el estado  $^1\Sigma_g^+$ .<sup>17,18</sup> *Tabla 2*

<sup>16</sup> E. L. Clennan, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1343.

<sup>17</sup> M. C. De Rosa, R. J. Crutchley. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 233-234, 351.

<sup>18</sup> B. Rånby, J. F. Rabek, *Singlet Oxygen*, John Wiley & Sons, Londres, **1978**.

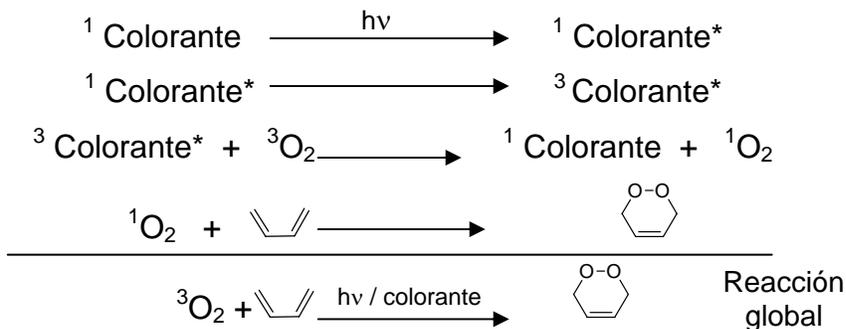
**Tabla 2.** Tres niveles energéticos para el O<sub>2</sub>

Estado	$\pi a^*$	$\pi b^*$	Energía	Tiempo de vida media
$^1\Sigma_g^+$	$\uparrow$	$\downarrow$	155 kJ	7-12 s (fase gas) $10^{-11}$ - $10^{-9}$ s (solución)
$^1\Delta_g$	$\uparrow\downarrow$	—	92 kJ	45min (fase gas) $10^{-6}$ - $10^{-3}$ s (solución)
$^3\Sigma_g^-$	$\uparrow$	$\uparrow$	0	

De esta manera, los dienos reaccionan con el estado singulete, que es más oxidante que en su estado triplete y también es más electrofílico.

La adición 1,3 del oxígeno singulete a los dienos *cis*, se da de manera similar a la cicloadición de Diels-Alder [4+2], donde el oxígeno singulete es el dienófilo.

Considerando la reacción fotoquímica Tipo II, las ecuaciones involucradas se muestran en el (*Esquema 19*).

**Esquema 19**

Los colorantes comúnmente utilizados son el rosa de bengala, eosina, azul de metileno, ftalocianinas y porfirinas. Estos son muy eficientes ya que poseen

estados excitados (triplete) de energía apropiada (alrededor de  $95 \text{ kJmol}^{-1}$ ) y tiempos de vida lo suficientemente largos ( $\sim 1 \mu\text{s}$ ) para sensibilizar al oxígeno.

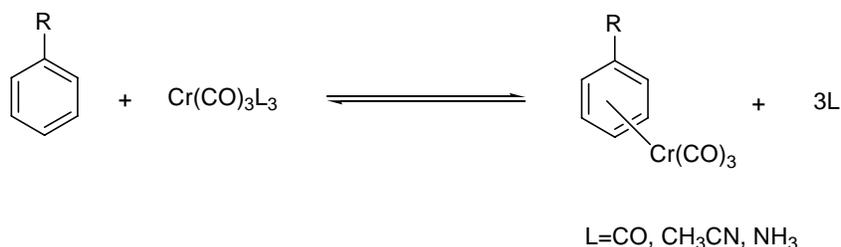
Cada molécula de fotosensibilizador puede producir de  $10^3$  a  $10^5$  moléculas de oxígeno singulete, antes de ser degradada.<sup>18</sup>

## 1.3 Complejos arentricarbonilcromo

En la literatura pueden encontrarse numerosos ejemplos de metales de transición – Cr, Mo, Os, Fe, Ru, V, Mn, W, Rh - que permiten la formación de complejos aromáticos estables.<sup>19</sup> Entre los más importantes tanto desde el punto de vista estructural como de su aplicación en síntesis se encuentran los complejos arentricarbonilcromo, ya que el fragmento metálico activa el sistema  $\pi$  hacia la adición de nucleófilos.

### 1.3.1 Síntesis

Se han descrito varios métodos de preparación de los complejos  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo. Estos consisten en el intercambio de tres ligantes L de un complejo  $\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3$ , por los tres enlaces  $\pi$  del ligante aromático. (*Esquema 20*)



**Esquema 20**

Dichos métodos varían de acuerdo a la fuente del fragmento coordinativamente insaturado  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ , presente en el complejo final, citándose a continuación algunos de ellos.

#### A partir de $\text{Cr}(\text{CO})_6$

<sup>19</sup>E. W. Abel, F. Gordon, A. Stone, G. Wilkinson. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Vol.5, Pergamon, Exeter, **1995**, 480-520.

El primer método fue descrito en 1957 por Fischer y Öfele, quienes colocaron en un tubo sellado una mezcla de *bis*( $\eta^6$ -aren)cromo, hexacarbonilo de cromo y benceno, sometiéndola a calentamiento de 220°C, produciéndose el complejo  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo en un rendimiento del 27%.<sup>20</sup> (*Esquema 21*)



**Esquema 21**

Posteriormente, los arentricarbonilcromo se prepararon calentando el areno libre con  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  en un disolvente de alta temperatura de ebullición, (*Esquema 20*) ( $\text{L} = \text{CO}$ ).<sup>21</sup> El método más popular, descrito por Mahaffy y Pauson,<sup>22</sup> utiliza una mezcla de dibutiléter y THF en proporción 9:1.

Este método permite preparar complejos con sustituyentes electrodonadores ( $-\text{OR}$ ,  $-\text{NR}_2$ , -alquilo,  $-\text{SR}$ ), mientras que para sustituyentes electroattractores ( $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ) la reacción no es favorecida.

#### A partir de $\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3$

El uso de complejos de cromo  $\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3$ , donde L puede ser piridina,<sup>23</sup> amoníaco<sup>24</sup> o acetonitrilo,<sup>25</sup> permite acceder por una reacción de intercambio de ligante, a complejos inaccesibles por los métodos citados anteriormente, al hacer reaccionar en disolución dichos complejos con el compuesto aromático correspondiente.

#### Intercambio de arenos

Este método se realiza en condiciones suaves y no requiere un exceso de ligante. Los tiempos de reacción son lo suficientemente cortos a condición de

<sup>20</sup> E.O. Fischer, K. Öfele., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 2532.

<sup>21</sup> C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, *Inorg. Synth.*, **1978**, 19, 155.

<sup>22</sup> C. A. L. Mahaffy, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 262, 33.

<sup>23</sup> C. Kayran, S. Ozkar, *Z. Naturforsch, B: Chem. Sci.*, **1992**, 47, 1051.

<sup>24</sup> a) J. Vebrel, R. Mercier, J. Belleney, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 235, 197, b) M. D. Rausch, G. A. Moser, E.J. Zaiko, A. L. Lipman, *J. Organomet. Chem.*, **1970**, 23, 185.

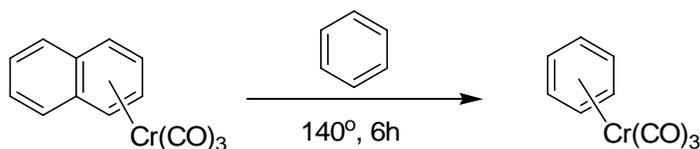
<sup>25</sup> F. Edelmenn. O. Koch. U. Behrens, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 311, 111.

que el complejo  $(\eta^6\text{-Ar}^1)\text{Cr}(\text{CO})_3$  sea mucho más lábil que el complejo  $(\eta^6\text{-Ar}^2)\text{Cr}(\text{CO})_3$  deseado. (Esquema 22)



**Esquema 22**

Tal es el caso de los complejos de naftaleno, donde el intercambio produce el bencentricarbonilcromo en un rendimiento del 50%.<sup>26</sup> (Esquema 23)



**Esquema 23**

De igual manera, los complejos arentricarbonilcromo pueden ser formados a partir compuestos aromáticos en presencia de  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ , utilizando radiación ultravioleta, microondas y *N*-óxido de trimetilamina.<sup>27</sup>

### Descomplejación

El uso en síntesis de este tipo de complejos se lleva a cabo mediante la descomplejación del metal. El areno es liberado fácilmente por métodos de oxidación suaves:

Fotoquímicamente utilizando la luz de día y la radiación ultravioleta<sup>28</sup>

Químicamente con el oxígeno presente en el aire,<sup>29</sup> yodo,<sup>30</sup> tricloruro férrico,<sup>31</sup> sales de cerio (IV),<sup>32</sup> dimetiloxirano.<sup>33</sup>

También se efectúa la descomplejación por adición de un ligante donador  $\sigma$ , como piridina.<sup>34</sup>

<sup>26</sup> E. P. Kündig, C. Perret, S. Spichiger, G. Bernardelli, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 286, 183.

<sup>27</sup> Y. T. Lee; S. Y. Choi, S. I. Lee, Y. K. Chung, T. J. Kang. *Tetrahedron*, 2006, en prensa.

<sup>28</sup> D. A. Brown, D. Cunningham, W. Glass., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1966**, 306.

<sup>29</sup> A. Birch, P. Cross, D. Connor, G. S. Subba Rao, *J. Chem. Soc.*, **1966**, C, 54.

<sup>30</sup> M. Semmelhack, H. T. Hall, M. Yoshifuji, G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1247.

<sup>31</sup> M. Semmelhack, H. T. Hall, R. Farina, M. Yoshifuji, G. Clark, T. Bargar, K. Hirotsu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3535.

<sup>32</sup> R. Card, W. Trahanosky, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2560.

<sup>33</sup> A. Lluch, F. Sanchez-Baeza, F. Camps, A. Messeguer, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5629.

Este último método, permite no sólo la liberación del areno, sino teóricamente, reciclar el cromo en la forma  $[(\text{Py})_3\text{Cr}(\text{CO})_3]$ . Una dilución con éter anhidro, seguida de una filtración, son suficientes para recuperar esta especie, que puede ser utilizada para complejar un nuevo areno.

### 1.3.2 Propiedades

La formación de los complejos arentricarbonilcromo genera una modificación de orden espacial y de orden electrónico en el anillo aromático. Los estudios teóricos realizados al respecto han demostrado que el centro metálico se encuentra enriquecido en densidad de carga negativa resultado de la combinación de los orbitales del sistema  $\pi$ -arénico con los de la entidad  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ . Esta transferencia de carga del ciclo aromático hacia el átomo de cromo confiere propiedades originales a los complejos  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo, desde el punto de vista físico y de reactividad química.

El momento dipolar en el complejo  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo es de  $\approx 5\text{D}$ , y dicho valor se incrementa con el número de sustituyentes electrodonadores y disminuye con los sustituyentes electroattractores, como lo esperado para un momento dipolar dirigido del areno hacia el cromo<sup>35</sup>.

Así en el caso del complejo  $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo, se observa una ligera deformación de los enlaces en el estado sólido.

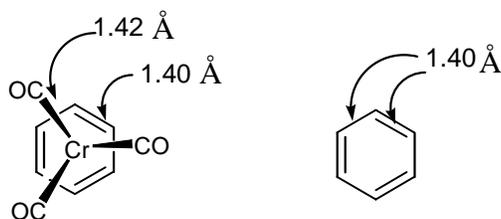
De acuerdo a las observaciones de las estructuras de rayos X, los enlaces no tienen la misma longitud<sup>36</sup>. (*Esquema 24*)

---

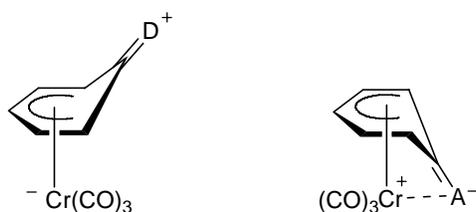
<sup>34</sup> G. Carganico, P. Del Buttero, S. Maiorama, G. Riccardi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 989.

<sup>35</sup> P. Le Maguères, S. V. Lindeman, J. Kochi, *Organometallics*, **2001**, 20, 115.

<sup>36</sup> B. Rees, P. Coppens, *Acta Crystallogr., C*, **1973**, B 29, 2516.

**Esquema 24**

En el caso de los complejos donde el areno se encuentra monosustituido, se ha observado que hay deformaciones en la geometría del ciclo. Se ha encontrado que el átomo de carbono que tiene un sustituyente donador  $\pi$  (D), suele alejarse del átomo de cromo. Se observa el efecto inverso en el caso de los sustituyentes aceptores  $\pi$  (A).<sup>37</sup> (Esquema 25)

**Esquema 25**

### Propiedades espectroscópicas

Los ligantes aromáticos coordinados a la unidad  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ , presentan un espectro de resonancia magnética nuclear tanto de protón como de carbono muy distinto al del ligante libre, así en un anillo bencénico la señal correspondiente a los protones aromáticos del complejo se encuentran desplazados a campo alto de 1 a 3 ppm respecto a los desplazamientos encontrados para el areno libre.

En RMN de  $^{13}\text{C}$  las señales correspondientes a los átomos de carbono del sistema aromático se desplazan de 15 a 30 ppm también a campo alto.<sup>38</sup>

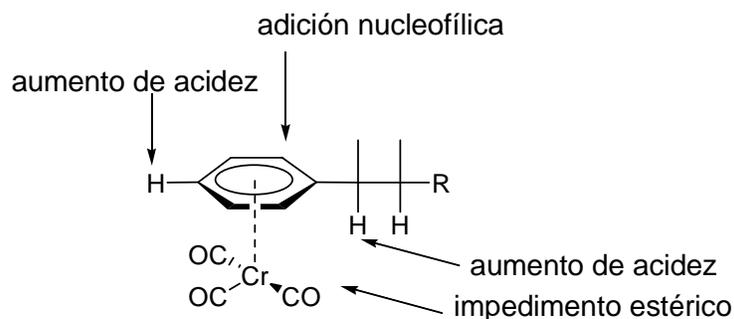
Existen varias hipótesis para explicar el desplazamiento de las señales; la primera debida a la complejación; la segunda implica anisotropía magnética de la entidad  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ . Observando los resultados obtenidos en la RMN  $^{13}\text{C}$ , parece

<sup>37</sup> D. Hunter, L. Shilliday, *Organometallics*, **1992**, 11, 1550.

<sup>38</sup> R. Emmanuel, E. W. Randall., *J. Chem. Soc., Chem. Commun. A*, **1969**, 3002.

probable que los desplazamientos estén relacionados con el cambio de hibridación de los carbonos del ciclo aromático, es decir, con la contribución de los orbitales moleculares  $\pi$  del benceno a sus enlaces con el cromo.<sup>39</sup>

### Propiedades químicas



**Esquema 26**

En el (*Esquema 26*) se resumen cinco cambios principales en la reactividad del areno, cuando se coordina al fragmento  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ .

- El grupo  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$  impone una regioquímica. Los reactivos sólo pueden atacar la cara opuesta a dicho fragmento del anillo aromático.
- El poder electroattractor de  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$  es equivalente al del grupo nitro. Las adiciones nucleofílicas pueden realizarse en el ciclo aromático pobre en densidad electrónica.
- El anillo aromático complejado se vuelve electrófilo y puede estabilizar las cargas negativas. La acidez de los hidrógenos presentes en el areno aumenta.
- De la misma manera, la acidez de los hidrógenos en posición bencílica y homobencílica aumenta.
- Se observa una estabilización de cationes en la cadena lateral (cationes bencílicos y homobencílicos).

<sup>39</sup> L. F. Farnel, E. W. Randall, E. Rosemberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 1078.

Las dos últimas propiedades muestran que el grupo  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  estabiliza tanto los cationes como los aniones bencílicos, así como también los radicales en esta posición. La estabilidad de estos complejos se explica por las deformaciones geométricas y por las interacciones que existen entre los orbitales moleculares frontera del  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  y los del grupo bencilo.<sup>40</sup>

### 1.3.3 Reactividad

#### Sustitución nucleofílica aromática

Los compuestos aromáticos halogenados son relativamente inertes hacia las reacciones de sustitución nucleofílica aromática. En el caso de los complejos con  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ , dicho fragmento hace posible este tipo de reacción.

De acuerdo a lo que se ha establecido para los arenos en el caso de las reacciones de adición-eliminación, la reactividad de los complejos  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo es mayor cuando el sustituyente es fluor. El orden de reactividad parece ser  $\text{F} > \text{Cl} > \text{OR} > \text{OAr}$ .

Por otro lado, el complejo  $\eta^6$ -fluorobencentricarbonilcromo es más reactivo frente a los nucleófilos son alcoholatos, amiduros, cianuros o carbaniones estabilizados.

La primera sustitución nucleofílica aromática en un arenocromo fue descrita por Nicholls y Whiting en 1959,<sup>41</sup> quienes adicionaron el metanoato de sodio al complejo  $\eta^6$ -clorobencentricarbonilcromo y obtuvieron el complejo  $\eta^6$ -anisoltricarbonilcromo en un 80% de rendimiento. Esta reacción es una sustitución tipo *ipso*.

<sup>40</sup> C. A. Merlic, J. C. Walsh, D. J. Tantillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3596.

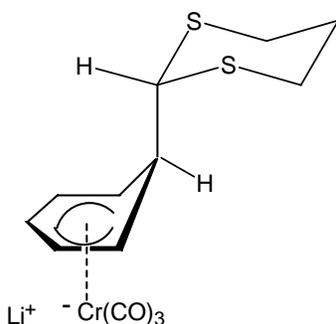
<sup>41</sup> B. Nicholls, C. Whiting. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 551.

### Adición nucleofílica

Los complejos arentricarbonilcromo pueden dar también reacciones de adición nucleofílica, así en 1973 Card y Trahanovsky,<sup>42</sup> hacen reaccionar *t*-BuLi con el complejo etilbencentricarbonilcromo y obtienen, después de oxidación con Ce (IV), dos productos de sustitución resultantes de una adición nucleofílica aromática.

Semmelhack ha estudiado ampliamente esta reacción,<sup>43</sup> donde se observa que después de la adición del nucleófilo se forma un complejo intermediario  $\eta^5$ -ciclohexadienilo, donde el grupo  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$  estabiliza la carga negativa, tal como lo hace el grupo nitro en los complejos de Meisenheimer.<sup>28</sup>

Se ha aislado uno de esos complejos, cuando el nucleófilo es el 2-ditianuro de litio. (*Esquema 27*)



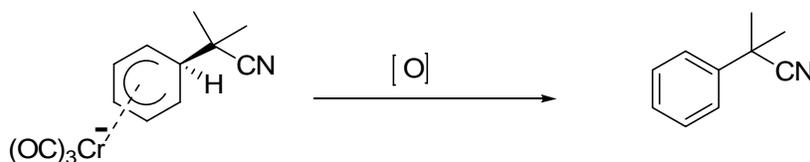
**Esquema 27**

### Adición-Oxidación

Una manera de descomplejar el fragmento metálico es la oxidación. Normalmente se agrega el agente oxidante a baja temperatura, seguida de unas horas de agitación a temperatura ambiente. Semmelhack ha reportado una variedad de oxidantes, los mejores resultados se muestran en el (*Esquema 28*).

<sup>42</sup> R. J. Card, W. S. Trahanovsky, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3823.

<sup>43</sup> M. F. Semmelhack, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol.12, Pergamon, Oxford, **1995**, 979.



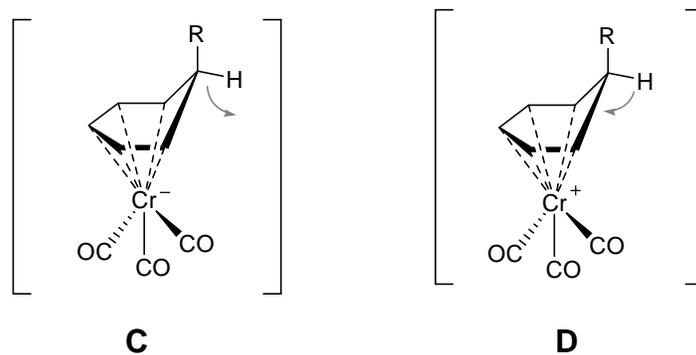
Oxidante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
I <sub>2</sub>	3	94
FeCl <sub>3</sub>	18	81
[Fe(DMF) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> ] [FeCl <sub>4</sub> ]	3	99
Ce(IV)	1/2	71

**Esquema 28**

Se ha demostrado mediante valoración que una cantidad mínima de 2.5 equivalentes de I<sub>2</sub> son necesarios para una oxidación completa.<sup>44</sup>

Para explicar el paso del complejo aniónico al producto aromático, Semmelhack propuso la pérdida de un hidruro (el hidrógeno endo que está en el carbono donde se encuentra el nucleófilo). Otro mecanismo posible es la oxidación del complejo aniónico **C** para dar **D**, una especie a 16 electrones.

En este caso, se propone la pérdida de un protón *endo*, dando lugar a la rearomatización. (*Esquema 29*)

**Esquema 29**

<sup>44</sup> M. F. Semmelhack, H. T. Hall, M. Yoshifuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6387.

### La regioselectividad

La adición de nucleófilos a los arenos sustituidos son comúnmente regioselectivas. Esta regioselectividad corresponde a la esperada en la sustitución nucleofílica aromática (los grupos donadores orientan el ataque en *meta* y los grupos aceptores orientan en *para*).<sup>45,46</sup>

Las adiciones en *orto* son igualmente posibles si el sustituyente es capaz de coordinarse con el nucleófilo (oxazolinas, iminas).

### Adición intramolecular y protonación

Hasta la fecha se han publicado pocos ejemplos de adiciones intramoleculares que permiten la síntesis de compuestos orgánicos complejos con una gran selectividad.<sup>47</sup> Esta adición depende de la longitud de la cadena y de las condiciones de reacción. Semmelhack ha descrito la adición intramolecular de un anión estabilizado por un nitrilo.<sup>48</sup> (*Esquema 30*)

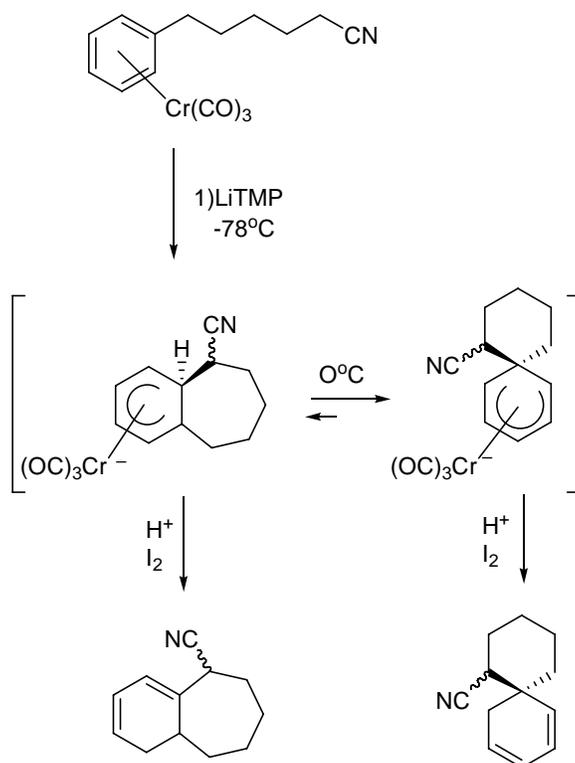
---

<sup>45</sup> a) M. F. Semmelhack, G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1675, b) M. F. Semmelhack, G. Clark, R. Farina, M. Saeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 217.

<sup>46</sup> E. P. Kündig, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1856.

<sup>47</sup> F. Rose-Munch, E. Rose, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 1269.

<sup>48</sup> M. F. Semmelhack, Y. Thebtaranonth, L. Keller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 959.



Esquema 30

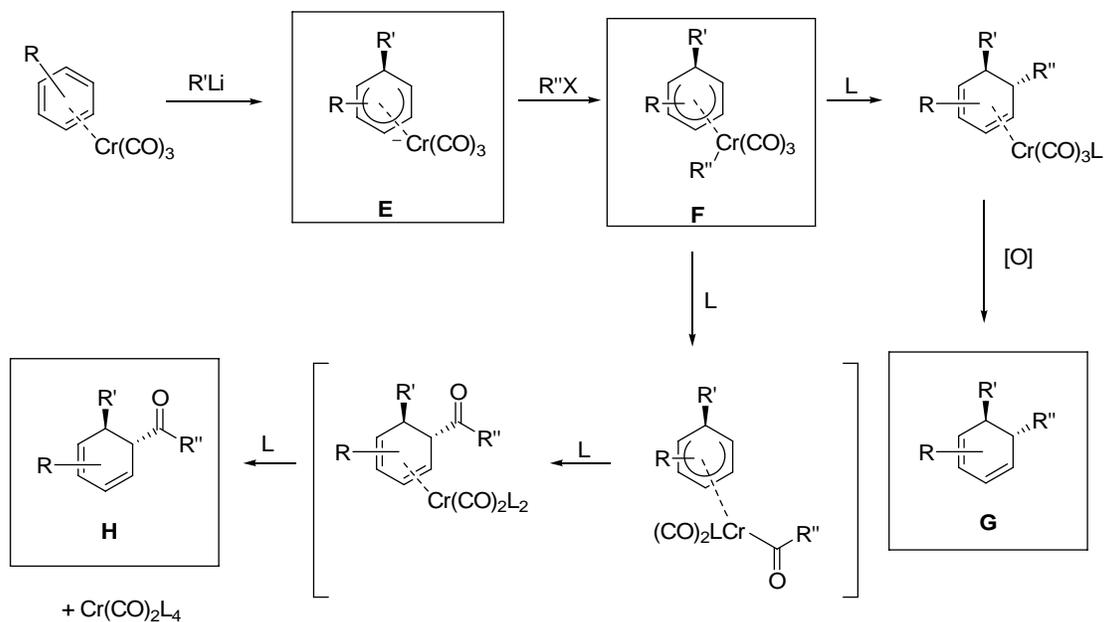
### Adición nucleofílica / Adición electrofílica

La facilidad con la cual el intermediario aniónico, producto de la adición nucleofílica, se protona permite tener la posibilidad de atraparlo con electrófilos.

La adición sucesiva de un nucleófilo y de un átomo de carbono electrofílico a un enlace doble de un complejo arenocromo fue descrita por primera ocasión por Kündig.<sup>49</sup>

Es así como el complejo aniónico **E** formado por adición de un carbanión a un complejo bencentricarbonilcromo puede reaccionar con un halogenuro de alquilo para dar un nuevo intermediario **F** el cual puede conducir a un dieno trisustituído **G** o bien presentar una reacción de carbonilación para dar finalmente **H**. (Esquema 31)

<sup>49</sup> E. P. Kündig, D. P. Simmons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1320.



Esquema 31

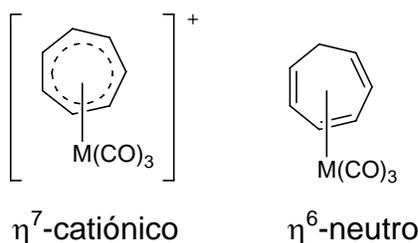
Esta última reacción tiene la ventaja de ser estereoselectiva, resultado del ataque nucleofílico en *exo* respecto al metal, y de la migración *endo* en el ciclo.<sup>50</sup>

<sup>50</sup> E. P. Kündig, V. Desobry, D. P. Simmons, E. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1804.

## 1.4 Complejos cicloheptatrientricarbonilcromo

Aunque los complejos de metales de transición del cicloheptatrieno  $\eta^6$  y cicloheptatrienilo  $\eta^7$  son conocidos desde hace cuatro décadas, su química ha sido poco estudiada en comparación con la de los complejos derivados de arenos.

Particularmente, se encuentran más datos de reactividad de los electrofílicos complejos catiónicos (generalmente como contraión tetrafluoroborato o perclorato), que de los complejos neutros.<sup>51</sup> (*Esquema 32*)



**Esquema 32**

### 1.4.1 Propiedades

El complejo  $[\text{Cr(CO)}_3(\eta^6\text{-C}_7\text{H}_8)]$  se sintetizó por vez primera sometiendo a reflujo el hexacarbonilo de cromo y el 1,3,5-cicloheptatrieno.<sup>52</sup> El sólido puede ser almacenado en presencia del aire por un largo período de tiempo, mientras que en solución se descompone debido a la oxidación.

En RMN de  $^{13}\text{C}$  a temperatura ambiente, sólo se observa una señal para los tres ligantes CO, mientras que a  $-60^\circ\text{C}$  se distinguen dos señales distintas de intensidad relativa 1:2. Dichas observaciones se interpretan en términos de rotación impedida del enlace  $\text{Cr-C}_7\text{H}_8$  ( $\Delta G^\ddagger = 50\text{ kJ mol}^{-1}$ ). Este comportamiento

<sup>51</sup> M. L. H. Green, D. K. P. Ng, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 439.

<sup>52</sup> E. W. Abel, M. A. Bennett, R. Burton, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4559.

contrasta con el de los complejos  $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-areno})]$  los cuales muestran una rotación libre del enlace Cr-areno.<sup>53</sup>

Las mediciones microcalorimétricas de los calores de descomposición térmica de los complejos  $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-L})]$  ( $\text{L}=\text{C}_7\text{H}_8$  o  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) realizadas por el grupo de Adedeji, muestran que el enlace Cr- $\text{C}_7\text{H}_8$  es considerablemente más débil que el enlace Cr- $\text{C}_6\text{H}_6$  (valores de entalpía de enlace  $D(\text{Cr-L}) = 150$  y  $178 \text{ kJmol}^{-1}$  respectivamente). El enlace relativamente débil Cr- $\text{C}_7\text{H}_8$  está de acuerdo con su fácil desplazamiento por una gran variedad de ligantes donadores  $\sigma$  y  $\pi$ .<sup>54, 51</sup>

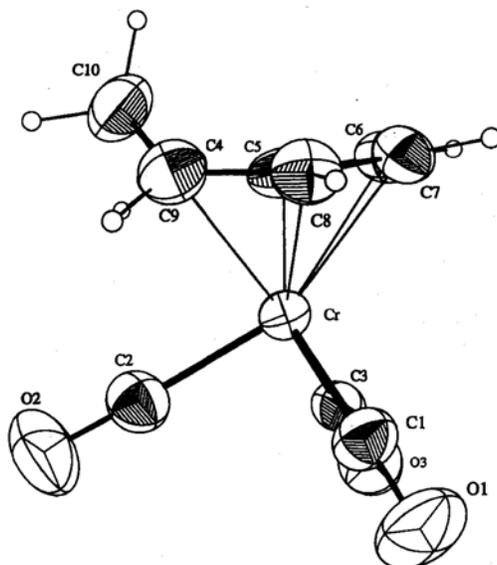
#### Estructura

La estructura del complejo  $[\text{M}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-C}_7\text{H}_8)]$   $\text{M}=\text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$ , muestra que los átomos de carbono que forman parte del trieno son aproximadamente coplanares con los enlaces simples y dobles C-C.<sup>55</sup> El metal adopta una conformación alternada con aproximadamente un plano de simetría que pasa por el centro metálico, uno de los CO metálicos y el grupo metileno, (*Figura 1*). Observando detenidamente la estructura del complejo de cromo, los datos revelan que los átomos C4/C5/C8/C9 se encuentran  $0.002 \text{ \AA}$  arriba del plano, mientras que C6 y C7 se encuentran  $0.17 \text{ \AA}$  y  $0.18 \text{ \AA}$  arriba del plano. El ángulo entre los planos C4/C5/C8/C9 y C5/C6/C7/C8 es de  $171^\circ$ , estando el anillo cicloheptatriénico en una conformación de bote. Una inspección minuciosa de los datos para los tres complejos, revela que los enlaces C-C del *pseudo*-ciclo de seis miembros, tienen tres valores distintos, en lugar de dos. Para los compuestos de Cr, Mo y W, los enlaces C4-C5 y C8-C9 tienen un promedio de  $1.351 \text{ \AA}$ , valor idéntico a la longitud del enlace doble en el cicloheptatrieno libre, observándose un alargamiento del enlace C6-C7, el cual es de  $1.397 \text{ \AA}$ . Esta distancia es mayor al valor correspondiente al cicloheptatrieno libre y las aproximaciones a la longitud de enlace sencillo observada en el *pseudo*-anillo.

<sup>53</sup> C. G. Kreiter, M. Lang, H. Strack, *Chem. Ber.*, **1975**, 108, 1502.

<sup>54</sup> F. A. Adedeji, D. L. S. Brown, J. A. Connor, M. L. Leung, I. M. Paz-Andrade, H. A. Skinner, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 97, 221.

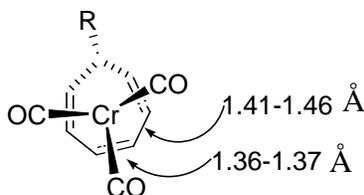
<sup>55</sup> F.J. Hadley, T.M. Gilbert, R.D. Rogers, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 455, 107.

**Figura 1**

Estructura de rayos x del complejo cicloheptatrientricarbonilcromo

La otra observación interesante es que el metal no está perpendicular a la centroide, sino desplazado hacia el enlace  $\pi$  C6-C7. Esto, junto con la conformación de bote, argumenta que el anillo pueda ser descrito como  $\eta^4, \eta^2$ , más que  $\eta^6$ , con el enlace C6-C7 actuando independientemente de los enlaces C4-C5 y C8-C9.<sup>56</sup>

Para el complejo sustituido por el grupo fenilo, el análisis por difracción de rayos X del complejo muestra que los seis átomos del trieno se encuentran en un solo plano y tienen longitudes alternadas de enlace C-C de 1.36-1.37 y 1.41-1.46 Å, respectivamente. (*Esquema 33*)

**Esquema 33**

<sup>56</sup> E. D. Honig, M. Quin-jin, W.T. Robinson, P.G. Willard, D.A. Sweigart. *Organometallics*, **1985**, *4*, 871.

El átomo C7, que soporta el sustituyente se encuentra del lado contrario al fragmento  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ , el cual adopta una conformación alternada respecto al sistema C6 del trieno.

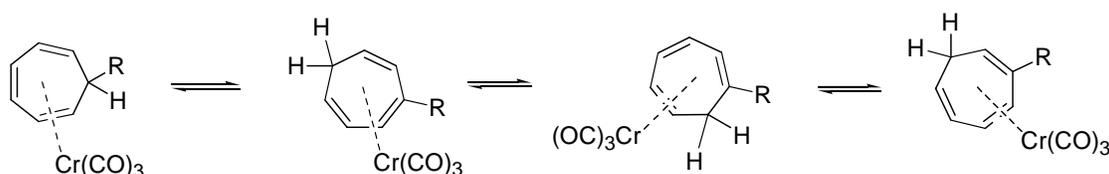
El par de isómeros *exo* y *endo* se distinguen en sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN. En el isómero *endo* el protón H7 es axial y está protegido por el sistema triénico, provocando que la señal se encuentre a campo alto (1-1.5ppm), comparado con el isómero *exo*.<sup>57</sup>

La espectrometría de masas por impacto electrónico se ha utilizado para distinguir entre los isómeros *exo* y *endo*. La pérdida del sustituyente en C7 del ión molecular es mucho más fácil en el isómero *exo*.<sup>58</sup>

El complejo cicloheptatrientricarbonilcromo y los isómeros *exo* de los complejos sustituidos en C7 [ $\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-RC}_7\text{H}_7)$ ] ( $\text{R}=\text{D}$ , Me, Ph, 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ) llevan a cabo transposiciones [1,5] de hidrógeno. Pauson confirmó que sólo los isómeros *exo* son capaces de realizar estos rearrreglos.<sup>59</sup>

Estos arreglos ocurren mucho más rápido que en los trienos libres, lo cual reduce las energías de activación ( $101 \text{ kJmol}^{-1}$  para el ligante libre y  $139 \text{ kJmol}^{-1}$  para el complejo con  $\text{R}=\text{Me}$ ).<sup>60</sup>

Con los complejos sustituidos los arreglos ocurren paso a paso, como se muestra en el (*Esquema 34*).



**Esquema 34**

### 1.4.2 Síntesis de complejos [ $\text{M}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-C}_7\text{H}_8)$ ] y [ $\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-RC}_7\text{H}_7)$ ]

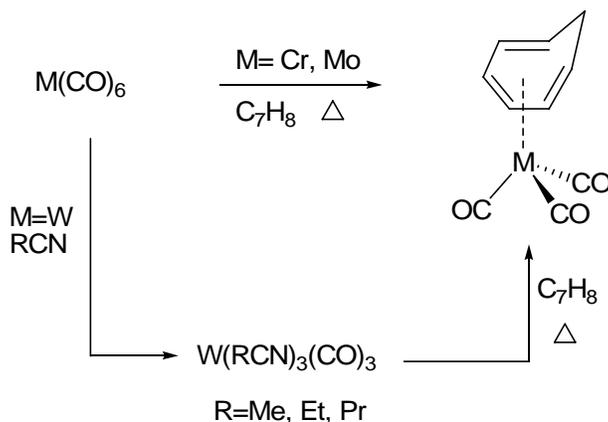
<sup>57</sup> P. L. Pauson, G. H. Smith, J. H. Valentine. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1061.

<sup>58</sup> J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 653.

<sup>59</sup> J. D. Munro, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3479.

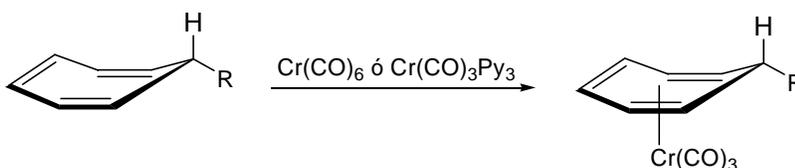
<sup>60</sup> M. I. Foreman, G. R. Knox, P. L. Pauson, K. H. Todd, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1972**, 1141.

El método tradicional de síntesis de complejos cicloheptatrientricarbonilmetálicos, involucra el desplazamiento de los grupos carbonilo del metal deseado, por el ligante cicloheptatrieno, dando  $[M(CO)_3(\eta^6-C_7H_8)]$ , donde M puede ser Cr, Mo o W. Dicho método funciona mejor para cromo y molibdeno, para tungsteno el método más conveniente es partir de los *tris*(alquilnitrilos)  $W(RCN)_3(CO)_3$  (R=Me, Et, Pr). (Esquema 35)



Esquema 35

La reacción de cicloheptatrienos sustituidos en posición siete con  $[Cr(CO)_6]$  ó con  $[Cr(CO)_3Py_3]$  es una ruta de síntesis de los complejos 7-endo-sustituídos.<sup>57</sup> (Esquema 36)

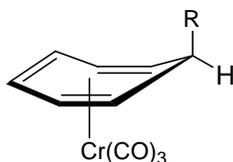


Fuente de $Cr(CO)_3$	Complejo
----------------------	----------

$\text{Cr}(\text{CO})_6$	$\text{R} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (67%), $\text{R} = \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (50%), $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (38%)
$\text{Cr}(\text{CO})_3\text{Py}_3$	$\text{R} = \text{Ph}$ (20%), $\text{R} = \text{CN}$ (70%)

**Esquema 36**

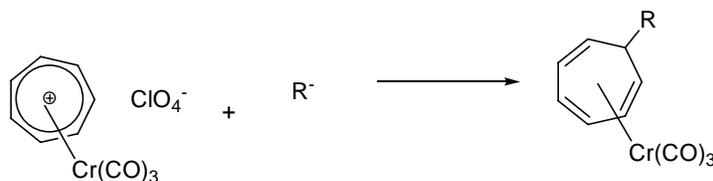
Sin embargo, en algunos casos, se obtiene también el isómero *exo* ( $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{CN}$ ).<sup>61</sup> (*Esquema 37*)

**Esquema 37****1.4.3 Reactividad**Adición nucleofílica

Al igual que los complejos arentricarbonilcromo, los complejos de tricarbonilcromo derivados del cicloheptatrieno, muestran afinidad hacia los nucleófilos.

Los informes de adición nucleofílica a los complejos catiónicos de cicloheptatrieno, se desarrollaron en 1961 y en 1967, donde los aniones utilizados incluyen :  $\text{H}^-$ ,  $\text{MeO}^-$ ,  $\text{SH}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5^-$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{Et})_2^-$ , y  $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{Et})_2^-$ .

Los productos obtenidos son los complejos de cicloheptatrientricarbonilcromo sustituidos.<sup>62,59</sup> (*Esquema 38*)

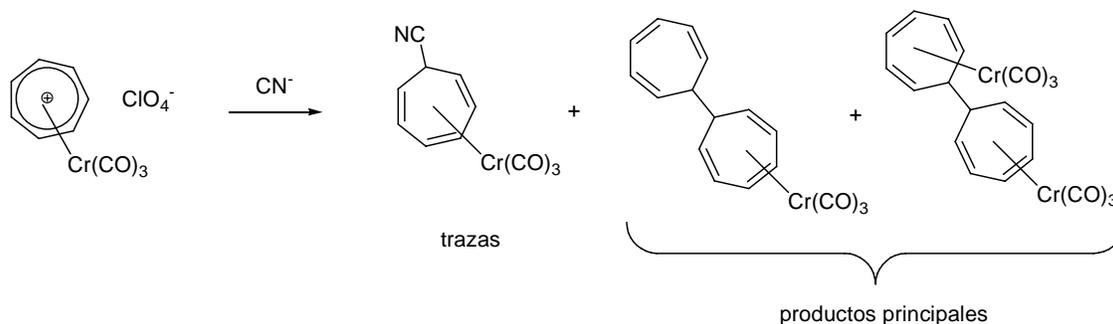
**Esquema 38**

Cuando se adiciona cianuro a las sales de cicloheptatrienilo, se observa su acoplamiento reductivo, dando una mezcla de productos, donde los

<sup>61</sup> P. L. Pauson, K. H. Todd, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 2315.

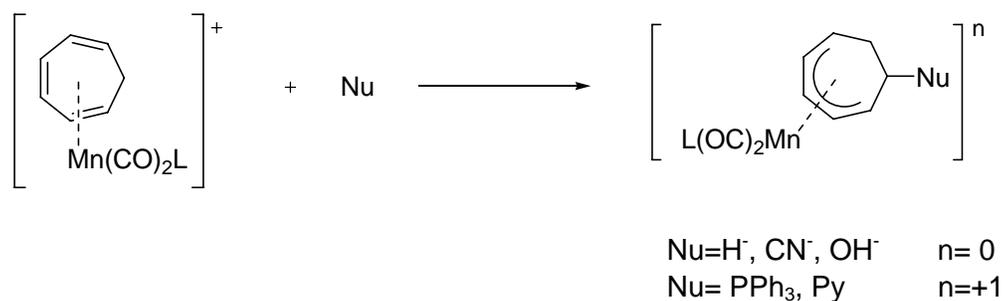
<sup>62</sup> J. D. Munro, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3475.

componentes principales son los complejos de los *bis*(cicloheptatrienilos)<sup>63</sup>. (Esquema 39)



**Esquema 39**

En 1985, se emplearon complejos con manganeso y como nucleófilos trifenilfosfina, piridina, hidruro, cianuro, hidroxilo, etc. En esta reacción se produjeron complejos  $\eta^5$ , en algunas ocasiones con carga y en otras la especie neutra. (Esquema 40)

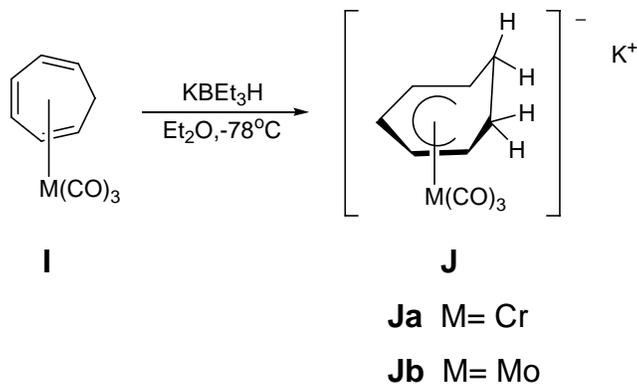


**Esquema 40**

Por su lado, el trabajo del grupo de Sheridan informó<sup>64</sup> sobre la obtención de los cicloheptadienilos **J** a partir del complejo neutro en presencia de hidruro. Cabe mencionar que el complejo de partida **I** se genera a partir del catión correspondiente sometido a una reacción de protonación. (Esquema 41)

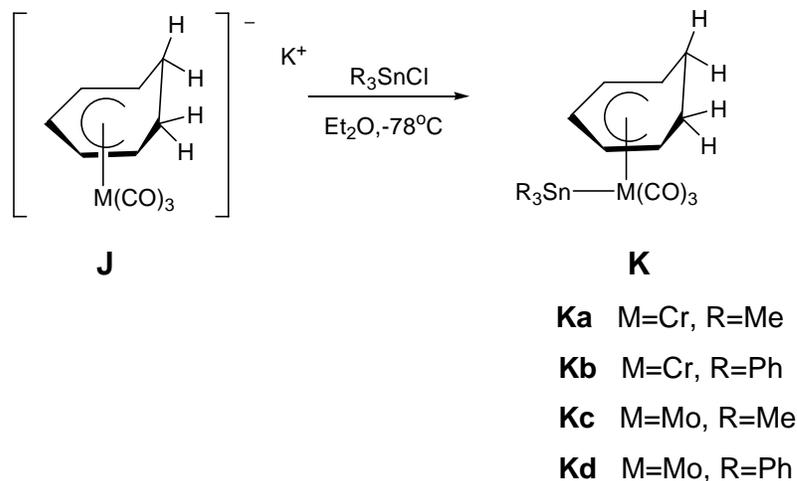
<sup>63</sup> J.D. Munro, P. L. Pauson. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3484.

<sup>64</sup> C. Wang, J.B. Sheridan., *Organometallics*, **1994**, 13, 3639.



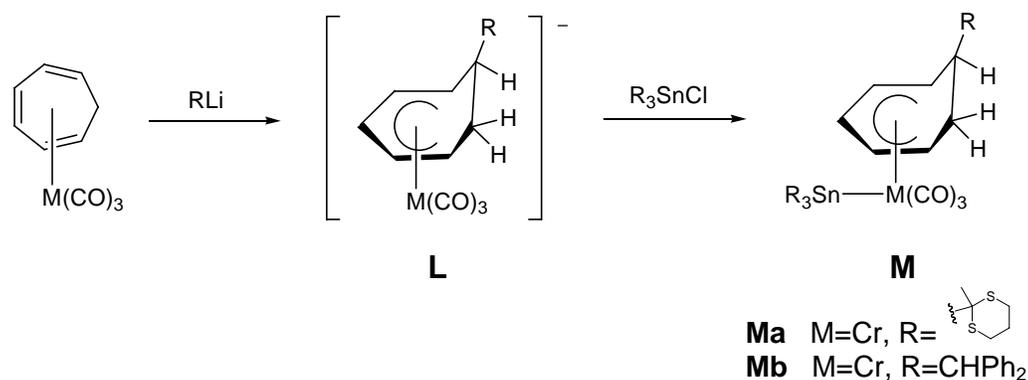
Esquema 41

Los aniones  $\eta^5$  coordinados, se describen como especies particularmente sensibles tanto al aire como a la temperatura y, por lo tanto, difíciles de aislar. Dichos aniones **J**, se hicieron reaccionar con algunos electrófilos, donde se observa la adición al fragmento metálico y formación consecutiva de complejos estables, en el caso del ejemplo observamos el trialquilestanil tricarbonilcicloheptadienilo correspondiente. Este tipo de adición al fragmento metálico es referida como “anormal” por Pauson. (*Esquema 42*)



## Esquema 42

Más tarde, se reporta la adición de reactivos organolitados, nucleófilos por excelencia a complejos neutros, con el fin, nuevamente, de llevar a cabo la síntesis de los compuestos heterodinucleares **M**.<sup>65</sup> (Esquema 43) Este tipo de reactividad explora la adición de un nucleófilo, seguida por la de un electrófilo al mismo sistema; la primera realizándose en el ciclo coordinado al metal y la segunda directamente en el metal, tal como en el caso anterior, pero obteniendo complejos  $\eta^5$ -R sustituidos.



## Esquema 43

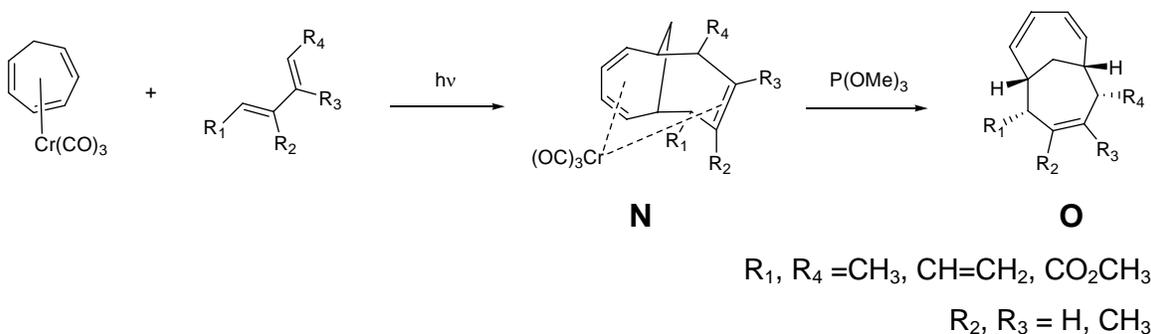
Reacciones de cicloadición

La formación de dos enlaces C-C, en los complejos de cicloheptatrieno, se han estudiado que ocurren mediante una reacción de fotocicloadición.

Se sabe que, en general, las reacciones de cicloadición ( $6\pi+4\pi$ ,  $6\pi+2\pi$ ,  $4\pi+4\pi$ ) proceden con alta estereoselectividad y son más fáciles de llevar a cabo con la participación de un metal de transición. Así, las reacciones fotoquímicas de  $\text{Cr}(\text{C}_7\text{H}_8)(\text{CO})_3$  con 1,3-butadieno y sus derivados (adiciones  $6+4$ ), dan los aductos biciclo [4.4.1]undecano **N** en buenos rendimientos, los cuales son desmetalados por la acción de  $\text{P}(\text{OMe})_3$  y forman el producto **O**.<sup>66</sup> (Esquema 44)

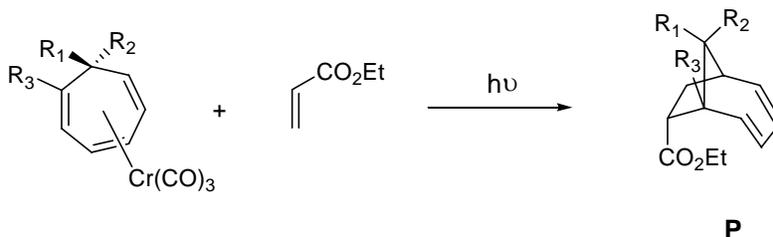
<sup>65</sup> W. Chen, J. B. Sheridan, M. L. Coté, R. A. Lalancette, *Organometallics*, **1996**, 15, 2700.

<sup>66</sup> S. Ozkar, H. Kurs, D. Neugebauer, C. G. Kreiter, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 160, 115.



**Esquema 44**

El equipo de Rigby<sup>67</sup>, estudió también este tipo de reactividad. Los complejos son tanto mono como disustituídos y se presenta su reacción de modo [6+2] frente al acrilato de etilo. Los rendimientos y sustituyentes de los cicloaductos **P** se encuentran en el (*Esquema 45*).



Aducto	Complejo	Rendimiento
<b>Pa</b>	$R_1, R_3 = \text{H}; R_2 = \text{OMe}$	68%
<b>Pb</b>	$R_1 = \text{Me}; R_2, R_3 = \text{H}$	83%
<b>Pc</b>	$R_1, R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OMe}$	81%

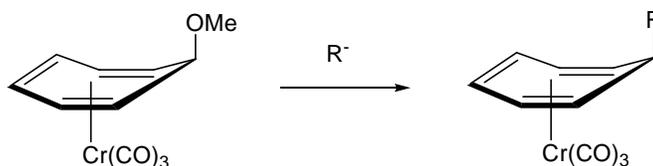
**Esquema 45**

### Reacciones de sustitución nucleofílica

El desplazamiento del grupo metoxilo en posición *exo*, se utiliza para la síntesis de complejos de cicloheptatrieno. Se han obtenido de esta manera, los

<sup>67</sup> J.Rigby, J. A. Henshilwood; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5122.

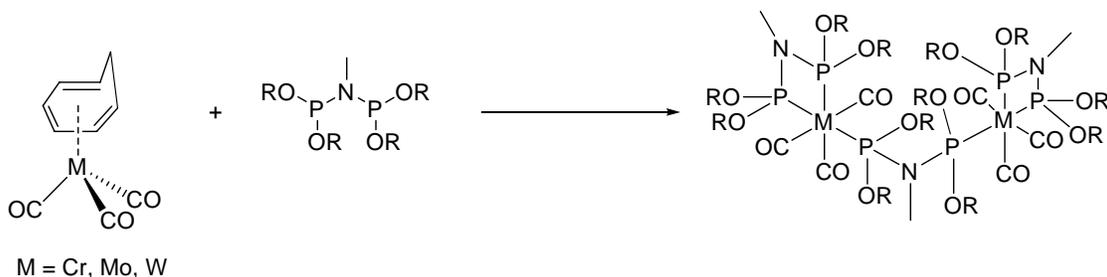
compuestos *exo* sustituidos por R= metilo, propargilo y dietoxicarbonilo, liberando el ión metóxido. (*Esquema 46*)



**Esquema 46**

### Reacciones de intercambio de ligante

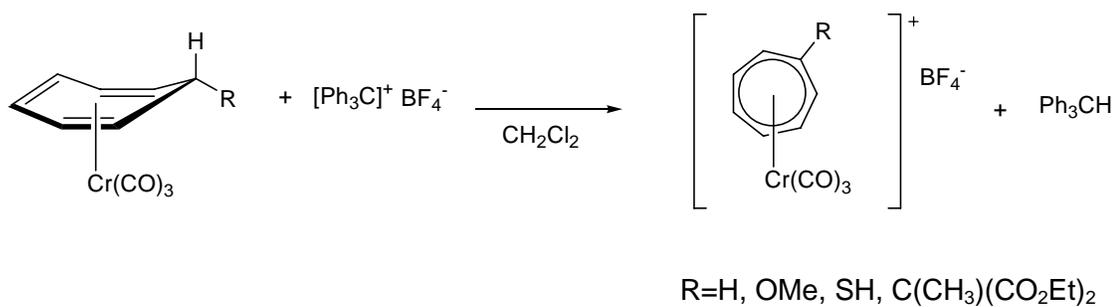
El anillo del cicloheptatrieno en  $M(\eta^6\text{-C}_7\text{H}_8)(\text{CO})_3$  (M= Cr, Mo, W) es relativamente lábil y puede ser desplazado por diferentes ligantes neutros. Por ejemplo, la reacción de estos complejos con ligantes  $\text{MeN}[\text{P}(\text{OR})_2]_2$  (R=Me, Pr, -CH<sub>2</sub>), lleva a la formación de dímeros puenteados y cicloheptatrieno. (*Esquema 47*)



**Esquema 47**

### Abstracción de hidrógeno

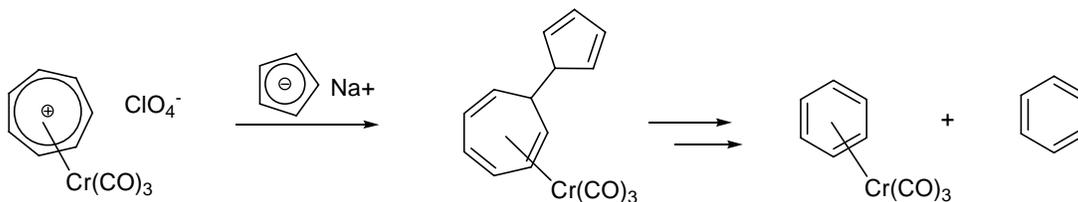
Una reacción de importancia sintética de los complejos cicloheptatrientricarbonilcromo, es la abstracción del ion hidruro utilizando tetrafluoroborato de tritilio, para generar el complejo catiónico. Dicha abstracción de hidruro es específica del hidrógeno *exo*.<sup>62</sup> (*Esquema 48*)



**Esquema 48**

Contracción a complejos bencénicos

El ciclopentadienuro de sodio en exceso, provoca una contracción del anillo de siete miembros en los complejos catiónicos cicloheptatrientricarbonilcromo de cromo y de molibdeno. (Esquema 49) El resultado de este rearrreglo es la producción del complejo arentricarbonilcromo y benceno.<sup>59</sup>



**Esquema 49**

## 1.5 Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas

Uno de los reactivos utilizados en este trabajo tanto en las reacciones con los complejos de arentricarbonilcromo como en los complejos de cicloheptatrientricarbonilcromo, son los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas.

Desde el trabajo reportado por Mukaiyama en 1974<sup>68</sup>, los acetales de trimetilsililo, han sido utilizados ampliamente en síntesis orgánica. Siendo los reactivos organosililados elegidos para llevar a cabo condensaciones aldólicas.

*De manera general, los acetales de trimetilsililo son ricos en electrones y se comportan como excelentes nucleófilos.* A continuación se presenta información sobre su síntesis y reactividad.

---

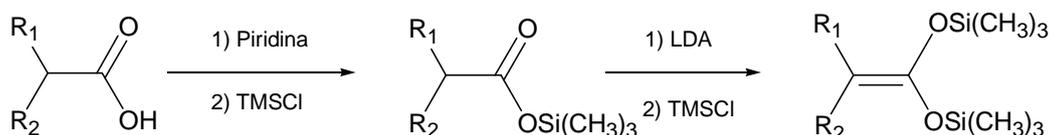
<sup>68</sup> T. Mukaiyama, K. Barno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7503.

### 1.5.1 Síntesis

#### A partir de ácidos saturados

En 1972, Ainsworth<sup>69</sup>, describe dos métodos de preparación de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas.

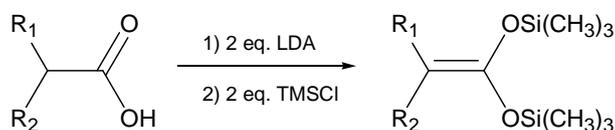
El primer método se efectúa en dos etapas, en un primer paso el éster de silicio se prepara desprotonando el ácido con piridina seguido de un ataque posterior del carboxilato al clorotrimetilsililo (TMSCl). La desprotonación del éster sililado obtenido con una base más fuerte, como el diisopropilamiduro de litio (LDA), seguido del tratamiento con TMSCl, conduce al acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena en buenos rendimientos (del 50% al 90%, dependiendo de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>), (*Esquema 50*).



**Esquema 50**

De la misma manera es posible prepararlos directamente a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes, sin aislar los ésteres de trimetilsililo intermediarios. Este segundo método consiste en hacer reaccionar el dianión del ácido carboxílico con TMSCl. (*Esquema 51*)

Sin embargo, se ha observado que se obtienen mejores rendimientos de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas utilizando el primer método.



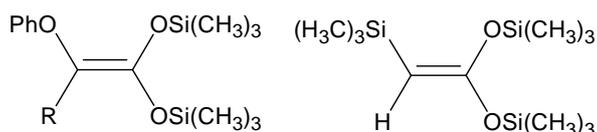
**Esquema 51**

Este método ha sido aplicado por Wissner<sup>70</sup> y por Bellassoued<sup>71</sup> para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas más elaborados, que contienen un heteroátomo en posición  $\alpha$ , (*Esquema 52*).

<sup>69</sup> C. Ainsworth, Y. N. Kuo, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 46, 73.

<sup>70</sup> A. Wissner, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4617.

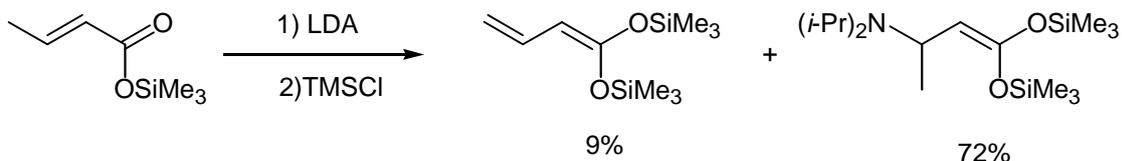
<sup>71</sup> M. Bellassoued, S. Mouelhi, N. Lensen, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5054.



**Esquema 52**

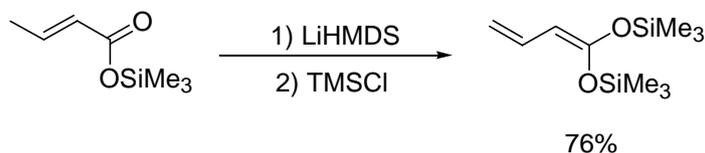
A partir de ácidos insaturados

El 1,1-*bis*-trimetilsilanoxi-buta-1,3-dieno fue sintetizado por primera vez por Brady<sup>72</sup> en 1983. La desprotonación del crotonato de trimetilsililo por el LDA, seguido de tratamiento con TMSCl, permite formar el acetal con un rendimiento de sólo 9%. El autor explica que este resultado se debe a la existencia de una reacción competitiva entre la C- y la O-sililación. También se ha demostrado que se forma mayoritariamente un producto de adición del LDA al éster (adición de Michael).<sup>73, 74</sup> (Esquema 53)



**Esquema 53**

Otro método, propuesto por Bellasoued y Gaudemar consiste en utilizar otra base distinta al LDA. En efecto, el tamaño de la amina tiene un papel importante en la desprotonación. De esta manera, con el LiHMDS el rendimiento aumenta al 76%.<sup>73b</sup> (Esquema 54)



**Esquema 54**

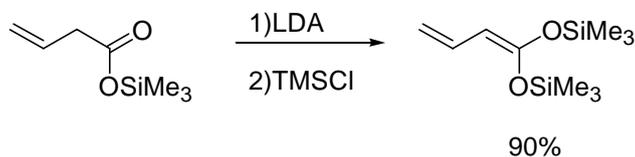
<sup>72</sup> W. Brady, M. O. Agho, *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 501.

<sup>73</sup> a) M. Bellasoued, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 263, C21, b) M. Bellasoued, R.

Ennigrou, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 338, 149.

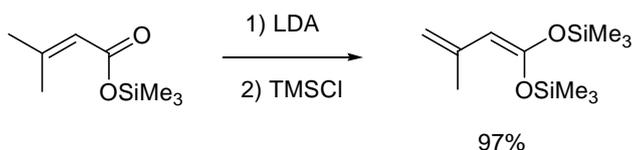
<sup>74</sup> J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2433.

Por otro lado, partiendo del vinilacetato de trimetilsililo, la reacción con LDA conduce al acetal de cetena deseado con un buen rendimiento (*Esquema 55*), evitando una adición tipo Michael.<sup>73</sup>



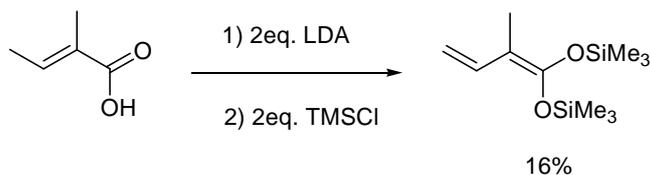
**Esquema 55**

Contrario al éster crotónico, el éster 3-metilbut-2-enoato de trimetilsililo conduce fácilmente al acetal de cetena esperado con un excelente rendimiento.<sup>75</sup> (*Esquema 56*)



**Esquema 56**

Para la obtención del 1,1-bis-trimetilsilanoxi-2-metil-buta-1,3-dieno se ha descrito una síntesis en una etapa a partir del ácido tíglico y de dos equivalentes de LDA.<sup>76</sup> (*Esquema 57*)



**Esquema 57**

<sup>75</sup> M. Bellassoued, R. Ennigrou, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 393, 19.

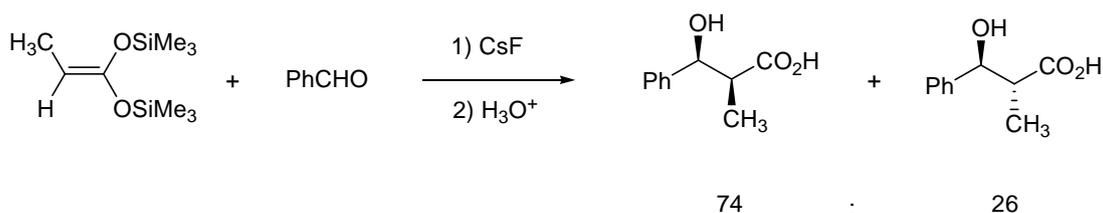
<sup>76</sup> W. R. Hertler, T. V. RajanBabu, D. W. Ovenall, G. S. Reddy, D. Y. Sogah, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 110, 5841.

## 1.5.2 Aplicaciones sintéticas

### Síntesis de $\beta$ -hidroxiácidos

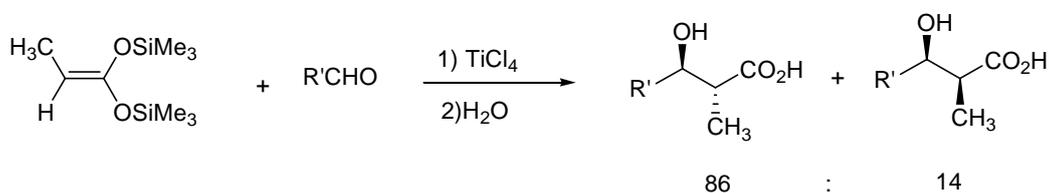
La condensación aldólica ha sido reconocida como uno de los métodos de síntesis más versátiles en química orgánica. Con los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas en presencia de un catalizador, los productos de adición aldólica pueden ser obtenidos con buenos rendimientos.

Existen dos maneras de catalizar una reacción: ya sea activando el electrófilo con un ácido de Lewis que se coordina al grupo carbonilo del aldehído, o bien, generando el enolato, utilizando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), o fluoruro de cesio. La reacción conduce a la formación de un  $\beta$ -hidroxiácido con buen rendimiento (78%) y diastereoselectividad, favoreciéndose el compuesto *syn*.<sup>77</sup> (*Esquema 58*)



**Esquema 58**

En presencia de un ácido de Lewis, el rendimiento es mejor (91%) y se forma principalmente el isómero *anti*.<sup>78</sup> (*Esquema 59*)



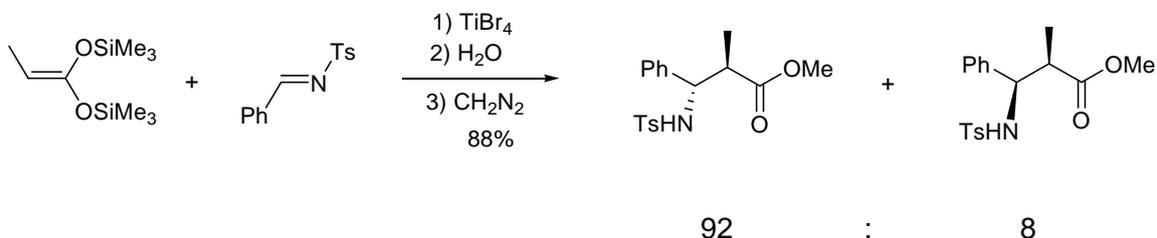
**Esquema 59**

<sup>77</sup> M. Bellassoued, J. E. Dubois, E. Bertounesque, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2623.

<sup>78</sup> a) J. E. Dubois, G. Axiotis, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2143, b) J. E. Dubois, G. Axiotis, E. Bertounesque, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4655.

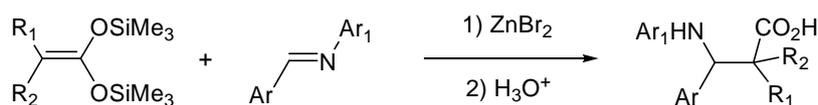
Reacciones con iminas

En presencia de ácidos de Lewis, las aldiminas reaccionan con los acetales de bis(trimetilsilil)cetenas.<sup>79</sup> De este modo, es posible obtener los β-amino-ésteres a partir de *N*-tosil aldiminas.<sup>80</sup> (Esquema 60)



**Esquema 60**

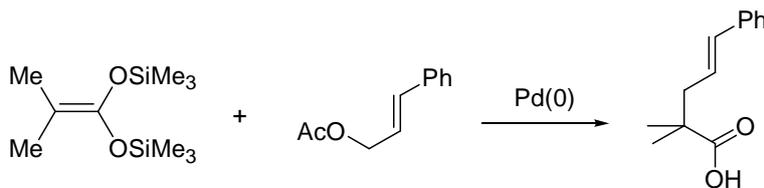
También se pueden obtener los β-aminoácidos a partir de aldiminas aromáticas.<sup>81</sup> (Esquema 61)



**Esquema 61**

Reacción con acetatos alílicos

Los acetales de cetenas reaccionan con los acetatos alílicos catalíticamente en presencia de paladio (0) para dar ácidos γ-insaturados.<sup>82</sup> (Esquema 62)



**Esquema 62**

Adición a piridinas

La piridina activada por el cloroformiato de metilo reacciona con los acetales de bis(trimetilsililo) para dar, después de hidrólisis, una dihidropiridina (Esquema 63).<sup>83</sup>

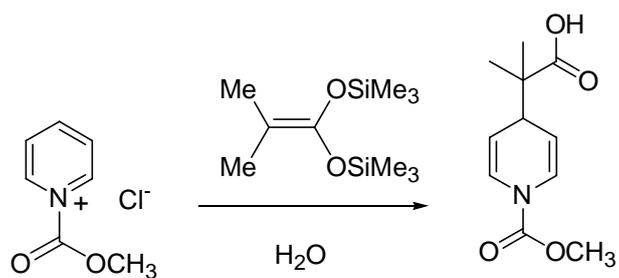
<sup>79</sup> J. E. Dubois, G. Axiotis, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2143.

<sup>80</sup> S. Shimada, K. Saigo, M. Abe, A. Sudo, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, **1992**, 1445.

<sup>81</sup> M. Bellassoued, M. Mladenova, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 725.

<sup>82</sup> H. Rudler, A. Parlier, F. Cantagrel, P. Harris, M. Bellassoued, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2000**, 771.

<sup>83</sup> H. Rudler, B. Denise, A. Parlier, J. C. Daran, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2002**, 940.



**Esquema 63**

## Capítulo 2

### Doble adición nucleofílica a derivados bencentricarbonilcromo:

#### Formación de lactonas bicíclicas [4.3.0] fusionadas.

#### Objetivo

Estudiar las condiciones que favorezcan la formación de las lactonas [4.3.0], partiendo de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas y complejos  $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo; y explicar el por qué de dicho comportamiento.

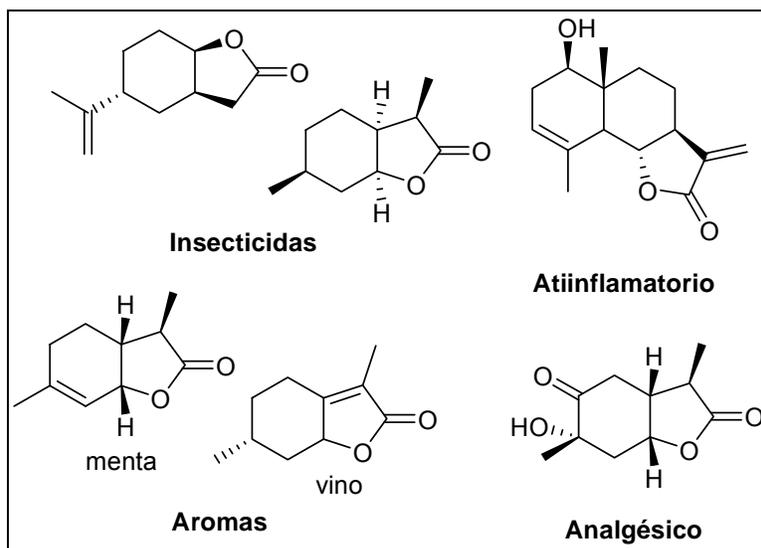
## Capítulo 2

### Doble adición nucleofílica a derivados bencentricarbonilcromo: Formación de lactonas bicíclicas [4.3.0] fusionadas.

#### 2.1 Antecedentes

##### 2.1.1 Interés de las lactonas bicíclicas [4.3.0] fusionadas.

El núcleo [4.3.0] de las lactonas bicíclicas forma parte de una gran variedad de productos naturales que poseen, ya sea actividad biológica (insecticidas,<sup>1</sup> antiinflamatorios,<sup>2</sup> analgésicos<sup>3</sup>) o algunas otras propiedades interesantes (componentes de aromas<sup>4</sup>). (Esquema 64)



Esquema 64

Dado lo cual se ha generado en la literatura el interés en los métodos de síntesis de este tipo de compuestos.

<sup>1</sup> E. Paruch, Z. Ciunic, J. Nawrot. *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 4973.

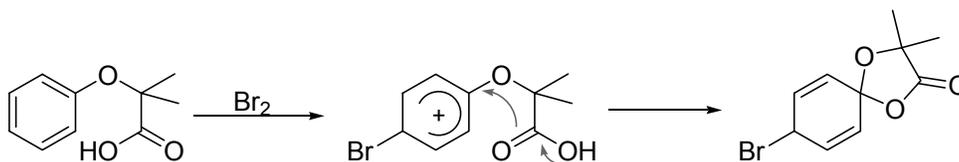
<sup>2</sup> S. Glasl, U. Kastner, et al., *J. Chrom. B*, **1999**, 729, 361.

<sup>3</sup> R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2001**, 487.

<sup>4</sup> a) H. Guth, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 76, 1559, b) J.-M. Gaudin, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4769.

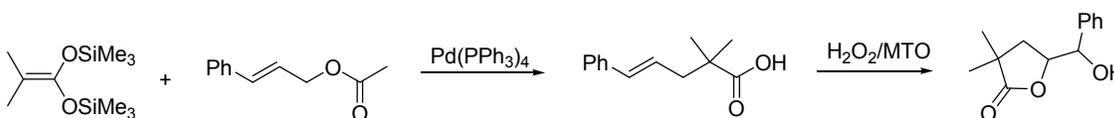
2.1.2 Síntesis de lactonas mediante doble adición nucleofílica a enlaces  $\pi$  activados.

Un ejemplo de ataque nucleofílico a un anillo aromático activado, lo encontramos en el ácido fenoxipropanóico. Corey y su grupo,<sup>5</sup> realizaron la bromación del compuesto obteniendo dos productos : el areno bromado y la *espirolactona* , proveniente del ataque de parte del carboxilato hacia el anillo activado. (*Esquema 65*)

**Esquema 65**

Rudler y su equipo, han demostrado que los acetales de *bis*(trimetilsililo) son nucleófilos dobles, es decir, que pueden llevar a cabo formación de nuevos enlaces C-C y C-O.

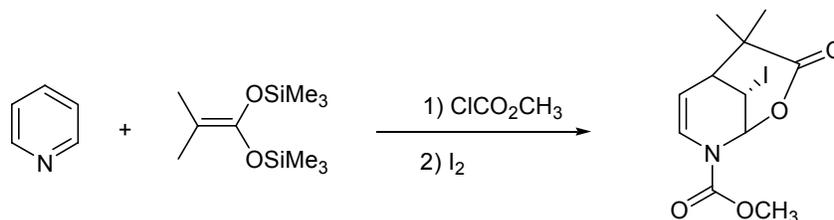
Un ejemplo de ello es el uso de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas en la síntesis de  $\gamma$ -lactonas, donde dichos acetales reaccionan con acetatos arílicos activados en presencia de un catalizador de paladio, para producir los ácidos carboxílicos correspondientes; los cuales se transforman en hidroxil- $\gamma$ -lactonas catalíticamente por el sistema  $H_2O_2$ /Metiloxorenio (MTO).<sup>6</sup> (*Esquema 66*)

**Esquema 66**

<sup>5</sup> E. J. Corey, S. Barcza, G. Klotmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4782.

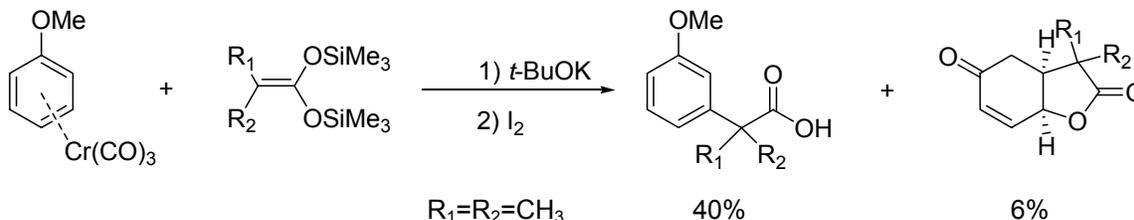
<sup>6</sup> H. Rudler, P. Harris, A. Parlier, F. Cantagrel, B. Denise, M. Bellassoued, J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 624, 186.

Asimismo la reacción entre las piridinas activadas en el átomo de nitrógeno por el grupo carboximetilo, en presencia de un acetal de trimetilsililo y yodo, conducen a la formación de yodolactonas<sup>Error! Marcador no definido.</sup>. (Esquema 67)



Esquema 67

El grupo de Rudler<sup>7</sup> comenzó a trabajar también complejos derivados del bencentricarbonilo de cromo (0) y su reacción con los acetales de *bis*(trimetilsililo), con la finalidad principal de sintetizar ácidos carboxílicos aromáticos, obteniendo en algunos casos, como productos de reacción secundarios, las  $\gamma$ -lactonas.<sup>7,8</sup> (Esquema 68)



Esquema 68

*Es por esta razón que en este trabajo surge la idea de dirigir este novedoso método de síntesis de ácidos carboxílicos aromáticos, hacia la obtención de  $\gamma$ -lactonas bicíclicas. Contribuyendo a la síntesis de este importante tipo de compuestos.*

<sup>7</sup> H. Rudler, V. Comte, M. Bellassoued, E. Garrier, J. Vaissermann, J-C. Daran., *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc*, **2000**, 113.

<sup>8</sup> H. Rudler, V. Comte, E. Garrier, M. Bellassoued, E. Chelain, J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 621, 284.

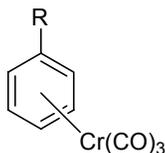
## 2.2 Resultados y Discusión

### 2.2.1 Preparación de reactivos

Los complejos  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo se sintetizaron por el método más utilizado, el cual consiste en someter a reflujo el hexacarbonilo de cromo y un exceso del areno correspondiente, disueltos en una mezcla de disolventes THF/Bu<sub>2</sub>O de 2 a 4 días, bajo atmósfera inerte.<sup>iError! Marcador no definido.</sup> Los rendimientos se reportan en la *Tabla 3*.

Para **1a** (R=H), se logra mejorar el rendimiento aumentando el tiempo de reflujo, al igual que en el caso de **1f** (R=OPh). Asimismo se mejora el rendimiento de **1c** (R=*t*-Bu) obteniéndose 20% (el reportado es de 5%), lo cual es ventajoso, ya que con sustituyentes voluminosos en el anillo aromático (especialmente los alquílicos), los rendimientos no suelen ser buenos.

Sin embargo, los rendimientos obtenidos para **1d**, **1e**, **1h** y **1i**, son menores a los reportados; en especial para **1b**, lo cual puede deberse a la oxidación que presenta el cumeno y/o descomposición del complejo.

**Tabla 3.** Condiciones de reacción y rendimientos de los complejos **1**

Compuesto-Sustituyente

R=-Rendimiento

(%) -Tiempo

(h)-Rendimiento, tiempo literatura

**1a**-H-87-96<sup>a</sup>-64%, 14h<sup>i</sup>Error! Marcador no definido.**1b**-*i*-Pr-6.2-24<sup>b</sup>-69%, 4h<sup>9</sup>**1c**-*t*-Bu-20-96<sup>a</sup>-5%, 6h<sup>i</sup>Error! Marcador no definido.**1d**-SiMe<sub>3</sub>-60-96<sup>c</sup>-91%, 96h<sup>10</sup>**1e**-Ph-30-72<sup>c</sup>-62%, 24h<sup>11</sup>**5f**-OPh-74-96<sup>c</sup>-24%, 5h<sup>12</sup>**1g**-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-86-48<sup>c</sup>-86%, 72h<sup>13</sup>**1h**-2-Py-63-96<sup>c</sup>-84%, 71h<sup>14</sup>Disolventes a)areno, b)diglima, c)THF/Bu<sub>2</sub>O.

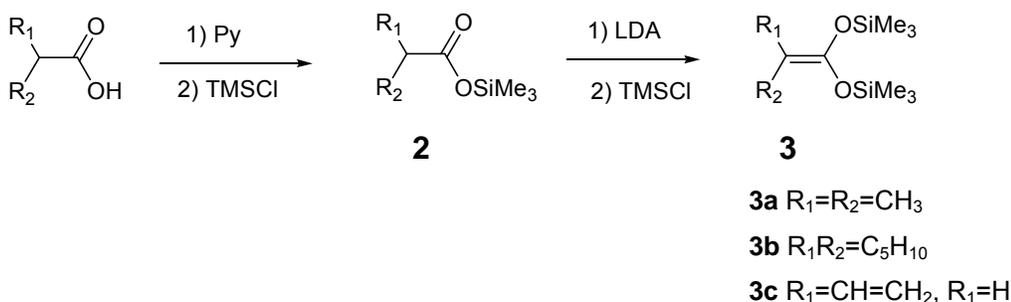
Los valores del desplazamiento químico en RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C.correspondientes los átomos que forman parte del anillo aromático, coinciden completamente con los reportados en la literatura y son una prueba de que los átomos contenidos en el anillo aromático pierden parcialmente su carácter sp<sup>2</sup>; las señales de los átomos de hidrógeno y de carbono que se encuentran enlazados directamente al fragmento metálico, se encuentran a campo más alto, en comparación con los desplazamientos de los arenos libres.

<sup>9</sup> T. F. Jula, D. Seyferth, *Inorg. Chem.*, **1968**, 7, 1245<sup>10</sup> F. Effenberger, K. Schöllkopf, *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 4356<sup>11</sup> I. A. Guzei, C. J. Czerwinski, *Acta Crystallogr.*, **2004**, C60, m625<sup>12</sup> E. Kolehmainen, K. Laihia, J. Korvola, V. S. Kaganovich, M. I. Rybinskaya, Z. A. Kerzina., *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 487, 215<sup>13</sup> S. G. Davies, C. L. Goodfellow., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 393<sup>14</sup> J. P. Djukic, A. Maise, M. Pfeffer, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 567, 65

Por otro lado, los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas se sintetizaron por el método de dos pasos <sup>¡Error! Marcador no definido.</sup>, el cual consiste en:

1. la formación de un éster de trimetilsililo por adición de piridina y clorotrimetilsilano, el cual se purifica y aísla
2. la obtención final del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena a partir de dicho éster, por acción de LDA y clorotrimetilsilano. (*Esquema 69*)

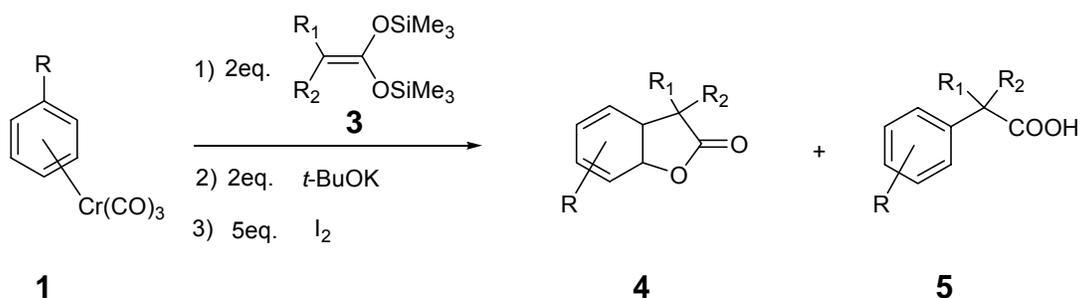
Los rendimientos de ambas reacciones son similares a los encontrados en la literatura (50-94%).



**Esquema 69**

### 2.2.2 Adiciones nucleofílicas dobles a complejos arentricarbonilcromo

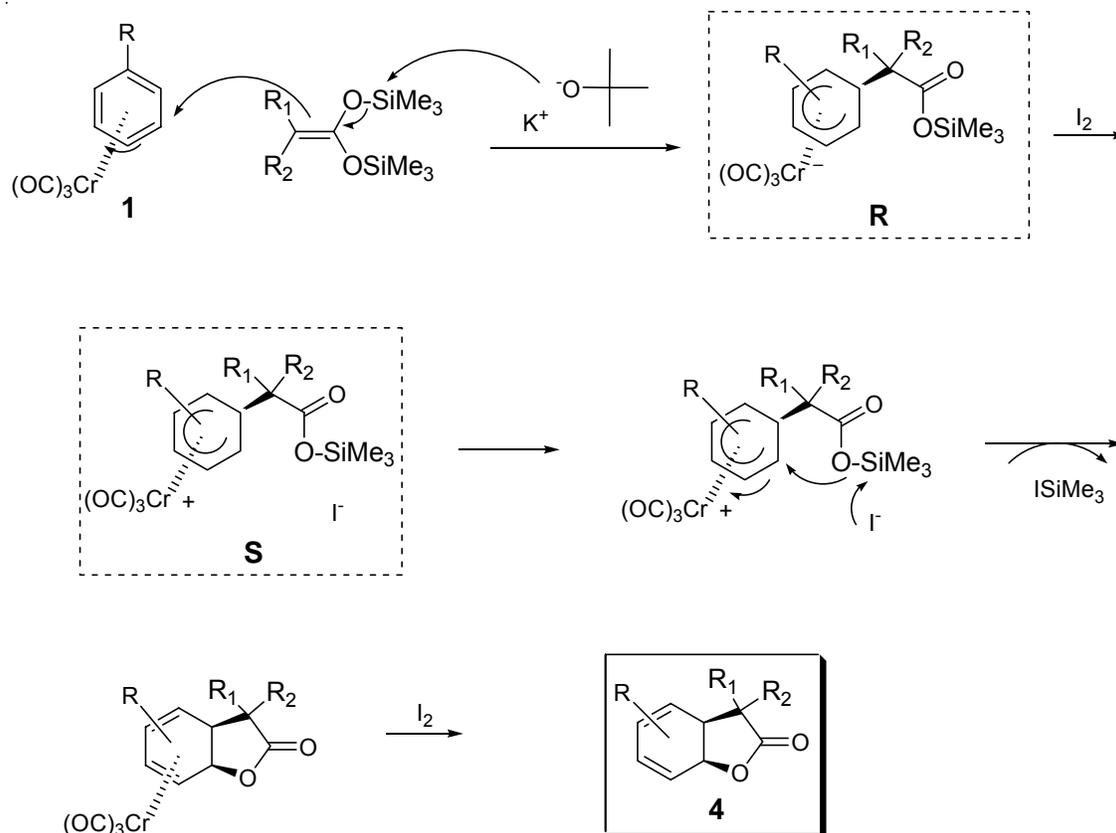
La reacción de adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas **3** a los complejos arentricarbonilcromo **1** se realiza en dos pasos consecutivos: la adición del *ter*-butóxido de potasio y la adición de yodo a la mezcla de reacción. Después de eliminar el exceso de oxidante y extraer la fase orgánica, la mayoría de las lactonas obtenidas **4** se observaron mediante resonancia magnética nuclear de la mezcla de reacción. En algunos casos se aisló y caracterizó el ácido aromático correspondiente **5**, presumible producto de la rearomatización del sistema. (*Esquema 70*)



Esquema 70

El mecanismo de reacción propuesto es similar al que plantea Rudler<sup>7</sup> (Esquema 71). El enolato de potasio, formado a partir del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **3**, realiza un primer ataque nucleofílico al areno coordinado **1** de lado opuesto al fragmento metálico; lo que lleva a la formación de un complejo aniónico  $\eta^5 R$ . Este complejo, se oxida con adición de yodo y se transforma en el complejo catiónico **S**, el cual nuevamente se vuelve susceptible a un segundo ataque nucleofílico, efectuado por el fragmento  $OSiMe_3$  del acetal y promovido por el yoduro presente en el medio.

La adición tiene lugar también por la cara opuesta al fragmento metálico, dando como resultado la lactona diénica coordinada. Finalmente el cromo se oxida, auxiliado por el exceso de yodo liberando de esta manera la lactona [4.3.0] *cis*-fusionada **4**.



Esquema 71

Las lactonas **4** que se aíslan como crudos de reacción (debido a la facilidad que poseen de transformarse en los ácidos **5**), se observan principalmente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Casi todas ellas son aceites de color amarillo o verde (debido a la presencia de trazas de cromo oxidado); exceptuando las lactonas sustituidas por los grupos fenilo, fenoxilo y 2-piridina en el anillo aromático de partida, que se purifican, aíslan y caracterizan sin problema.

En la *Tabla 4*, se encuentran los rendimientos de los compuestos **4** y **5**, posición del ataque nucleofílico y los sustituyentes de los compuestos de partida **1** y **3**.

**Tabla 4.** Rendimientos de las lactonas [4.3.0] fusionadas **4**

Arencromo
1-Sustituyente
R-Producto(s)-
R <sub>1</sub> -
R <sub>2</sub> -Posición del primer ataque-Rendimiento
<b>4</b>
lactona-Rendimiento
<b>5</b>
ácido
<b>1a-H-4a</b> y <b>5a-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub></b> ---15 <sup>a</sup> -31
<b>1a-H-4b</b> y <b>5b-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub></b> ---70 <sup>a</sup> -23
<b>1b-<i>i</i>-Pr-4c</b> y <b>5c-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>meta</i></b> -50 <sup>a, b, d</sup>
<b>1b-<i>i</i>-Pr-4d-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>meta</i></b> -65 <sup>a, b, --</sup>
<b>1c-<i>t</i>-Bu-4e</b> y <b>5e-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>meta</i></b> -36 <sup>a, b, --</sup> -1.4
<b>1c-<i>t</i>-Bu-4f-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>meta</i></b> -71 <sup>a, b, --</sup>
<b>1d-SiMe<sub>3</sub>-4g-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>para</i></b> -24 <sup>a, --</sup>
<b>1d-SiMe<sub>3</sub>-4h</b> y <b>5h-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>para</i></b> -60 <sup>a, --e</sup>
<b>1e-Ph-4i-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>meta</i></b> -28 <sup>c, --</sup>
<b>1f-OPh-4j</b> y <b>5j-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>meta</i></b> -55 <sup>c</sup> -6
<b>1g-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4k</b> y <b>5k-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>meta</i></b> -1.7 <sup>c</sup> -24
<b>1g-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4l</b> y <b>5l-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>meta</i></b> -69 <sup>a, b, --</sup> -1.7
<b>1h-2-Py-4m</b> y <b>5m-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-<i>orto</i></b> -13 <sup>c</sup> -18
<b>1h-2-Py-4n</b> y <b>5n-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-<i>orto</i></b> -2 <sup>c</sup> -trazas

a) se aísla y caracteriza como crudo de reacción

b) se identifica la presencia de dos compuestos (isómeros) mediante RMN

c) se purifica mediante cromatografía en columna

d) conversión total de la lactona al ácido después de 4 días.

e) en otra reacción bajo las mismas condiciones de obtención de la lactona, se obtiene 88% del ácido correspondiente.

La posición en la que ocurre el primer ataque nucleofílico por parte del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, que lleva a la formación del enlace C-C, concuerda con lo

encontrado en la literatura utilizando nucleófilos distintos a los aquí presentados para este tipo de complejos.<sup>15</sup>

Así, se observa que el *primer ataque nucleofílico* ocurre en tres diferentes posiciones, de acuerdo al carácter del sustituyente del complejo **1**:

- *orto* sustituyentes electroattractores (R= 2-Py)
- *meta* sustituyentes electrodonadores (R= *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, OPh, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)
- *para* R= SiMe<sub>3</sub> (voluminoso)

Respecto a los rendimientos, en general se aprecia que para las lactonas formadas a partir del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena con ciclohexilo como sustituyente, éstos son mayores al 50% y superiores a los obtenidos con R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>. Esta última observación nos indica que dichos sustituyentes influyen también en la estabilidad de la lactona.

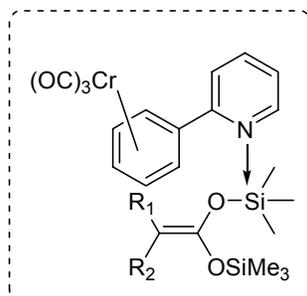
Referente a la formación de lactonas **4**, la presencia de sustituyentes en el areno **1**, estabiliza la lactona sobre la obtención del ácido **5**.

Particularmente, los grupos Ph y OPh, forman lactonas estables, ya que impiden la rearomatización del sistema.

Para **4m** y **4n** (R= 2-Py), los rendimientos son notablemente bajos. Lo cual puede deberse a la coordinación del átomo de nitrógeno de la piridina con el átomo de silicio de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena; formándose entonces intermediarios del tipo **18**. La interacción entre estos dos átomos está ampliamente documentada.<sup>16</sup> (*Esquema 72* )

<sup>15</sup> A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2917.

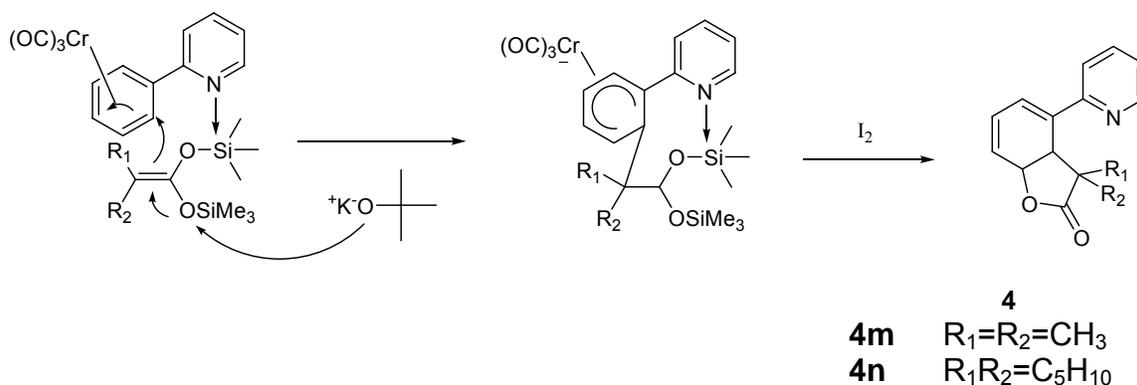
<sup>16</sup> E. Gómez, V. Santes, V de la Luz, N. Farfán, J. Organomet. Chem. **1999**, *590*, 237.



18

**Esquema 72**

Este intermediario favorecería de cierto modo el ataque en posición *orto* y también limitaría el rendimiento de la reacción. (*Esquema 73*)

**Esquema 73**

En relación a la caracterización, en la *Tabla 5* se encuentran algunos valores de desplazamiento químico de RMN <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C para las lactonas obtenidas en este trabajo.

De manera general en RMN de <sup>1</sup>H, las señales de los protones correspondientes a la fusión *cis* de la lactona, se encuentran ubicados alrededor de 5 ppm (H7a) y 3 ppm (H3a). Las constantes de acoplamiento entre dichos átomos son del orden de 10 Hz, propias de una fusión *cis*. La multiplicidad para H7a es una señal doble de dobles, debido al acoplamiento con H3a y con H7; sin embargo hay casos donde sólo se percibe una señal doble o bien simple y ancha.

Las señales de los protones diénicos se encuentran entre 6 y 5 ppm, región de los protones de los dobles enlaces.

En RMN de  $^{13}\text{C}$ , sólo se informan los valores de C7a, propio de la fusión C-O, ubicado de 71 a 77 ppm para esta serie de compuestos.

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para las lactonas **4**

Compuesto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
	-Hdieno-H7a-H3a-C7a	
<b>4a</b>	6.04-5.92, 5.80-5.76, 5.71-5.66-5.33	
	(d, J= 10 Hz)-2.99	
	(dd, J= 10, 4.0 Hz)-76.6	
<b>4b</b>	6.18, 6.05, 5.89, 5.79-5.13	
	(dd, J= 8.8, 4.8 Hz)-3.17	
	(d, J= 8.8 Hz)-72.1	
<b>4c</b>	5.95, 5.78, 5.36-5.34	
	(dd, J= 10, 3.6 Hz)-2.94	
	(dd, J= 10, 4.5 Hz)-74.5	
<b>4d</b>	6.08, 5.88, 5.39-5.07	
	(dd, J= 9, 4.8 Hz)-3.71	
	(dd, J= 9, 9 Hz)-72.7	
<b>4e</b>	6.16-6.13, 5.82, 5.42-5.29	
	(d, J= 9.4 Hz)-2.98-2.86-74.41	
<b>4f</b>	6.04, 5.62, 5.47-5.07	
	(d, J= 8.9 Hz)-3.11-3.07-72.38	
<b>4g</b>	6.13-6.00, 5.72-5.33	
	(dd, J= 10, 3 Hz)-2.97	
	(dd, J= 10, 3 Hz)--	
<b>4h</b>	6.15-6.07, 5.77-5.10	
	(dd, J= 8.9, 4.5 Hz)-3.12	
	(d, J= 8.9 Hz)--	
<b>4i</b>	6.50, 6.24-6.20, 5.83-5.63	
	(d, J= 8.5 Hz)-3.18	
	(d, J= 8.5 Hz)-74.89	
<b>4j</b>	6.11, 5.03-5.18	
	(dd, J= 8.7, 4 Hz)-3.33	
	(dd, J= 8.7, 4 Hz)-71.66	
<b>4k</b>	6.10, 5.89, 5.87-5.83-5.41	

(*S*<sub>Sancho</sub>)-3.35-3.32--

**4l**-6.16, 5.93-5.75-5.12-5.06-3.28

(*S*<sub>Sancho</sub>)-72.37

**4m**-6.50, 6.05, 5.79-5.65

(d, J= 12.2 Hz)-4.27

(d, J= 12.2 Hz)-76.92

**4n**-6.42, 5.98, 5.77-5.58

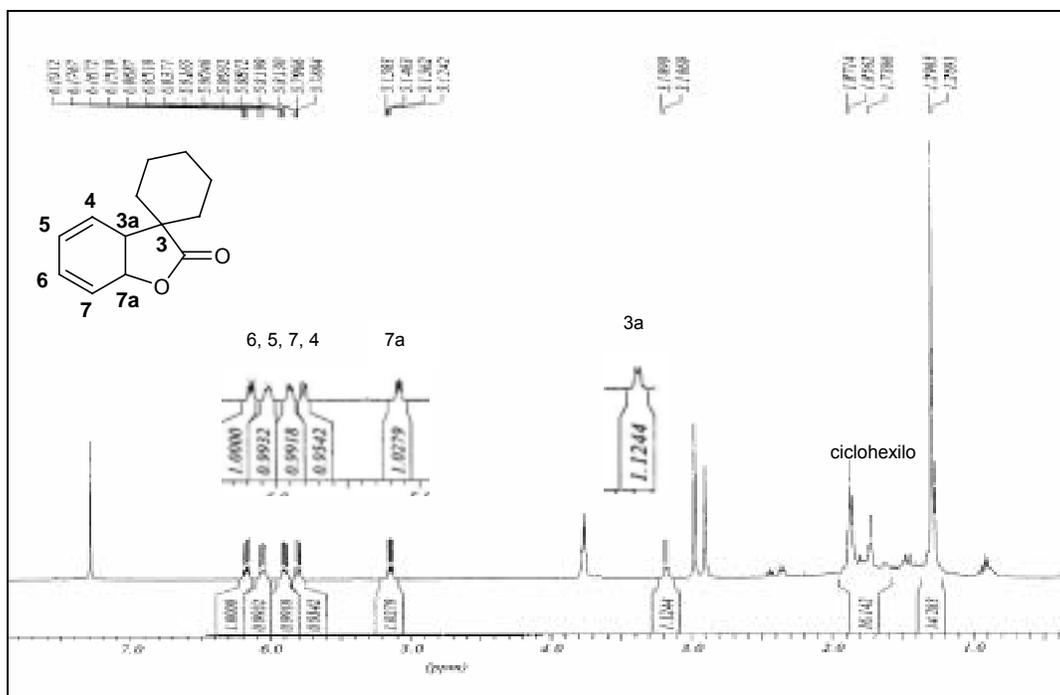
(d, J= 11.8 Hz)-4.14

(d, J=11.8 Hz)-77.16

\*En el caso de la obtención de isómeros sólo se reporta el valor del desplazamiento del átomo C7a del producto mayoritario.

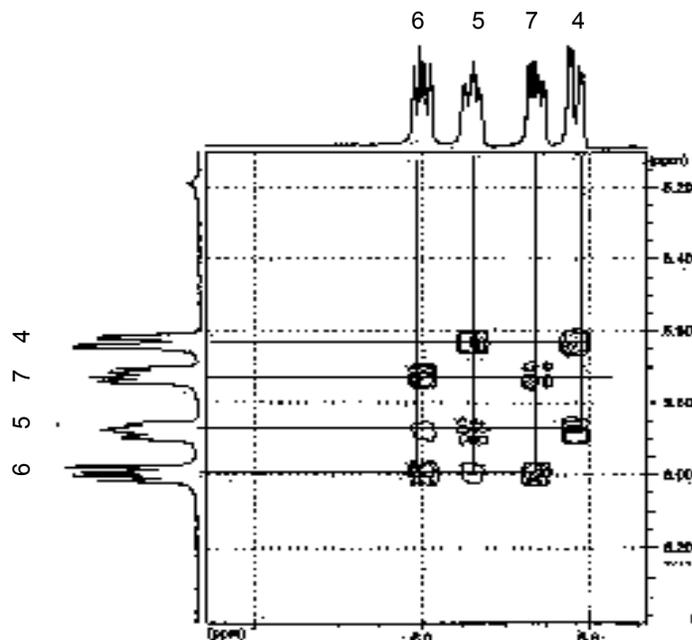
A continuación se describen brevemente los espectros de algunas lactonas obtenidas en esta parte del trabajo.

La lactona **4b**, es una de las más sencillas en cuanto a estructura se refiere. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (*Figura 2*) del crudo de reacción, se observan 4 señales entre 5.7 y 6.1ppm, características de los protones del dieno. La señal en 5.13 ppm (dd) corresponde al átomo de hidrógeno H7a, mientras que la de 3.17 ppm (d), corresponde a H3a.



**Figura 2**  
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción **4b** (CDCl<sub>3</sub>)

Las señales se asignaron de acuerdo al espectro de correlación homonuclear (COSY), donde se puede apreciar la correlación que existe entre las señales de los protones del dieno conjugado (correlaciones de H4 con H5, de H5 con H6 y de H6 con H7). (Figura 3)

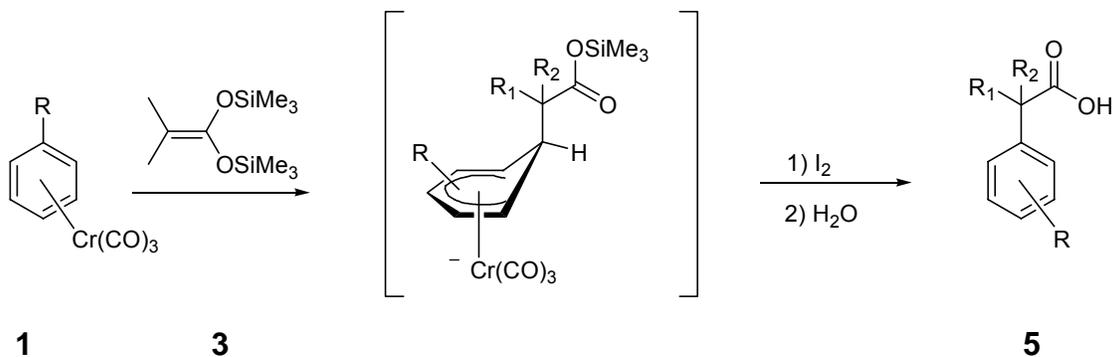
**Figura 3**

Espectro de Correlación homonuclear (H-H) del crudo de reacción **4b**

En  $^{13}\text{C}$ , las señales que nos muestran la indudable presencia de una  $\gamma$ -lactona son las ubicadas en 72.1 y en 180.4 ppm, que corresponden respectivamente al átomo de carbono base de la fusión de la lactona C7a y al del grupo carbonilo.

Como ya se mencionó, la identificación de algunas lactonas del tipo **4** se llevó a cabo directamente del crudo de reacción donde se observa la presencia de dos productos: la lactona bicíclica **4** y el ácido **5**.

La formación de tal ácido fue considerada con anterioridad como producto de la monoación de **3** al complejo de cromo **1**, seguida de una oxidación y aromatización del sistema. (*Esquema 74*)



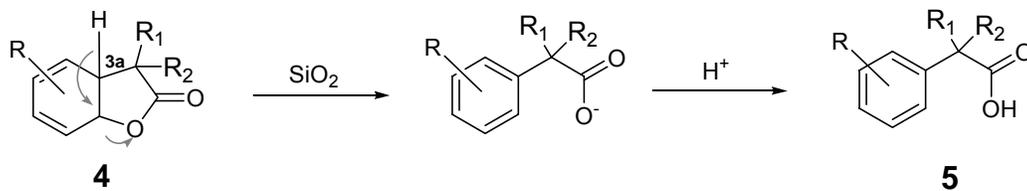
Esquema 74

Sin embargo, de acuerdo a lo observado experimentalmente en este trabajo, los ácidos aromáticos se originan a partir de las lactonas, ya que después del procedimiento de purificación tanto de los crudos de reacción donde se tiene la mezcla lactona+ácido o solamente la lactona, se obtiene exclusivamente como único producto de descomposición los ácidos aromáticos del tipo **5**.

El rendimiento obtenido de dichos ácidos es notablemente mayor cuando se parte de complejo **1a** (donde se cuantifica 31 y 23% de **5a** y de **5b**, respectivamente), lo que sugiere que la presencia del sustituyente en el anillo es un factor importante en la estabilización de la lactona, tal y como se discutió anteriormente.

Para dicha transformación, se propone la salida del protón  $H_{3a}$  promovida por la sílice o por agua con la subsiguiente aromatización del sistema (*Esquema 75*). Adicionalmente, el mecanismo se apoya en los trabajos de Müller,<sup>17</sup> quien logra preparar por otro método, una lactona diénica similar a **4** sumamente estable, sustituida en posición 3a por un grupo fenilo, que no presenta reacción de aromatización.

<sup>17</sup> P. M. Müller, P. M. Pfister. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 771.



Esquema 75

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de reacción de la lactona **4g**, se hace evidente la presencia de trazas del ácido carboxílico **5g** en el intervalo de 7.6 a 7.3 ppm (correspondiente a los protones aromáticos), formado seguramente durante el proceso de extracción posterior al término de la reacción, (Figura 4).

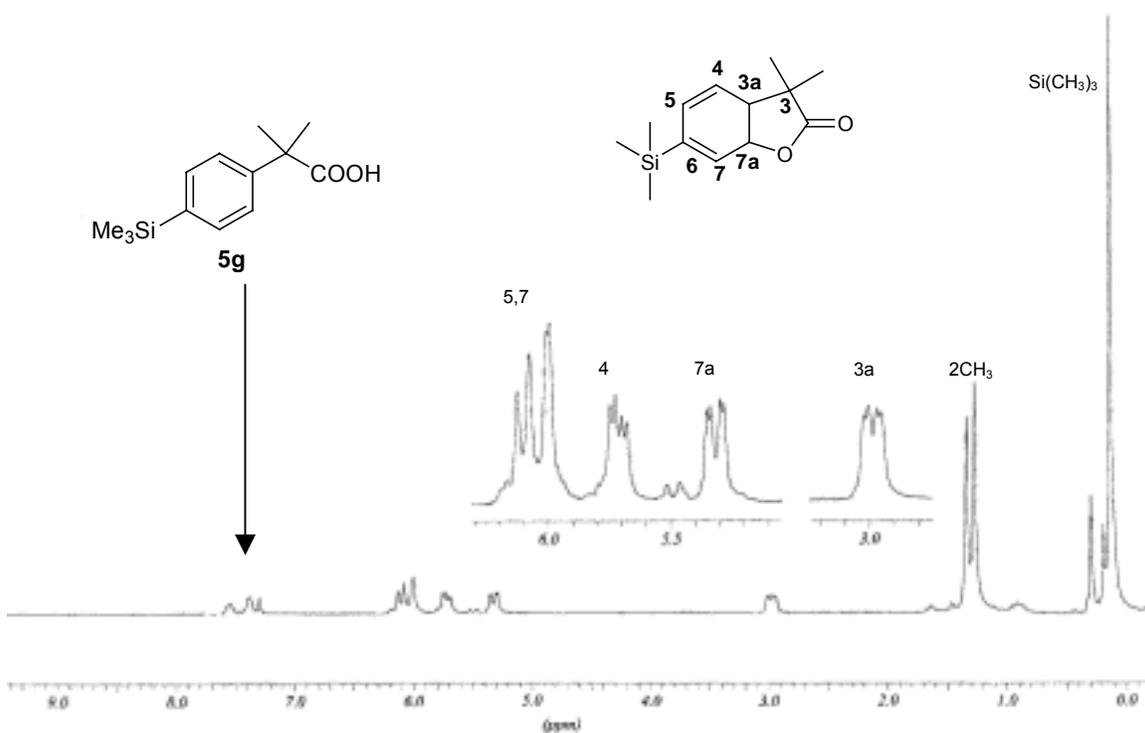


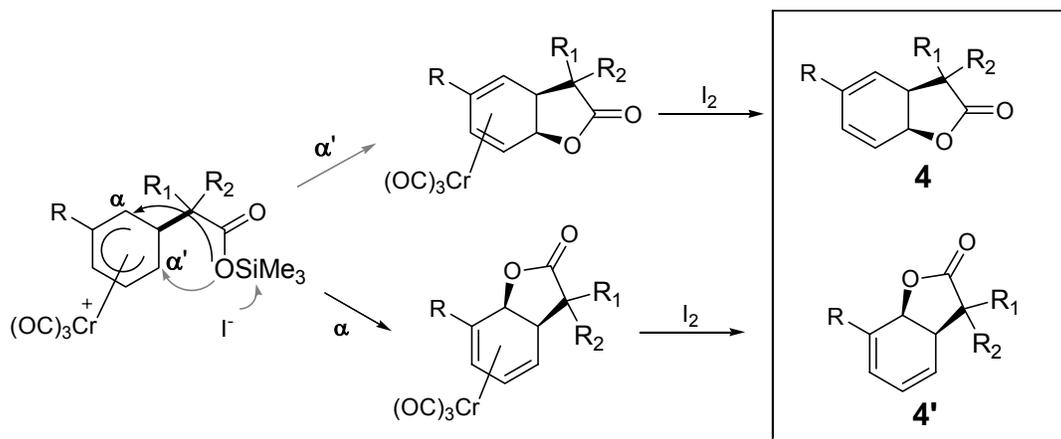
Figura 4

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de reacción **4g** ( $\text{CDCl}_3$ )

En la síntesis de las lactonas **4d** ( $\text{R}=\textit{i}\text{-Pr}$ ,  $\text{R}_1\text{R}_2=\text{C}_5\text{H}_{10}$ ), **4e** ( $\text{R}=\textit{t}\text{-Bu}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ), **4f** ( $\text{R}=\textit{t}\text{-Bu}$ ,  $\text{R}_1\text{R}_2=\text{C}_5\text{H}_{10}$ ); **4i** ( $\text{R}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$ ) y **4l** ( $\text{R}=\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}_1\text{R}_2=\text{C}_5\text{H}_{10}$ ), se obtiene una mezcla de isómeros de posición **4** y **4'**, ya que el segundo ataque por parte del fragmento proveniente del acetal de trimetilsililo,

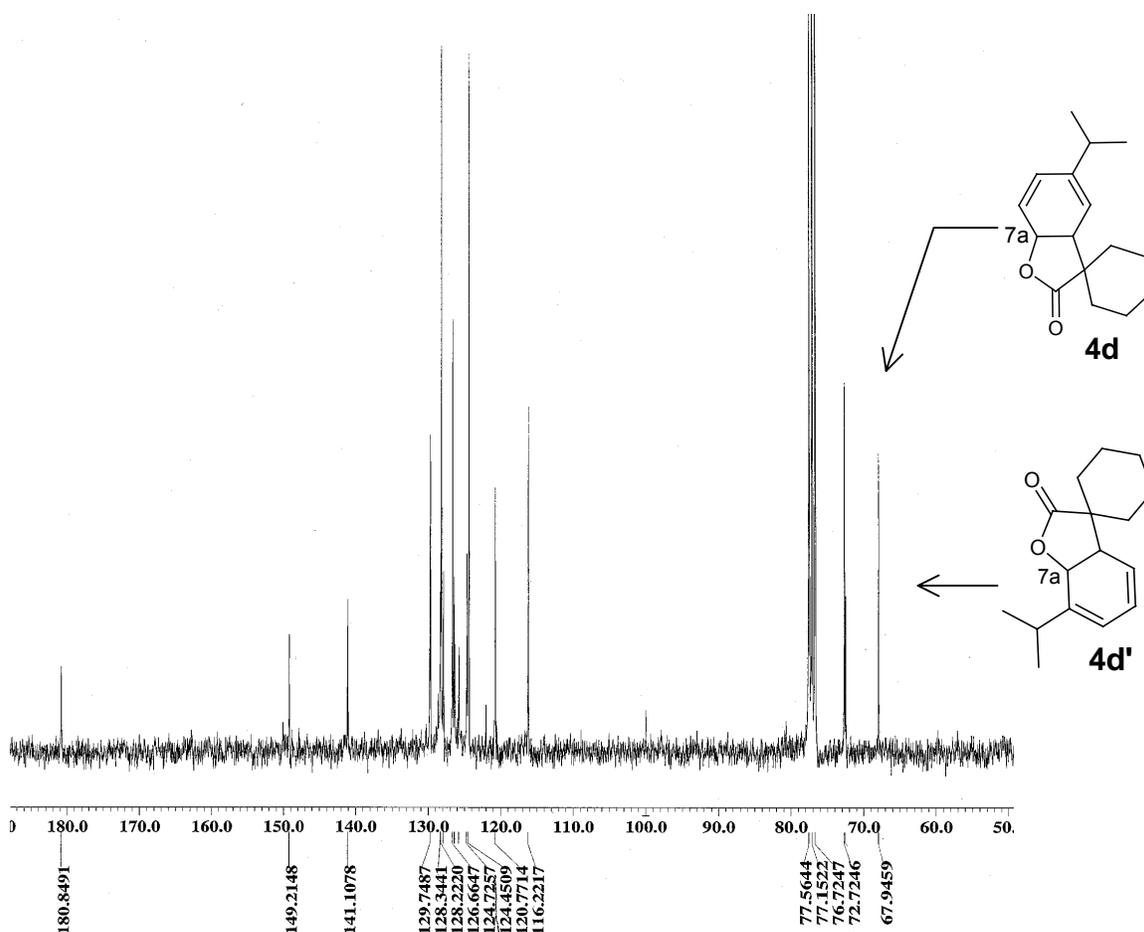
puede realizarse en ambas posiciones terminales del sistema conjugado del complejo  $\eta^5$ :

$\alpha$ , o bien  $\alpha'$  (respecto al recién formado enlace C-C). (Esquema 76)



Esquema 76

El espectro de RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de reacción de las lactonas **4d** y **4d'** muestra claramente la existencia de dos lactonas distintas, particularmente por la señal correspondiente al átomo de carbono correspondiente al cierre de la lactona C7a, al observarse dos señales en 72.7 y 67.9 ppm, con proporción relativa aproximada de 51:49, (Figura 5).

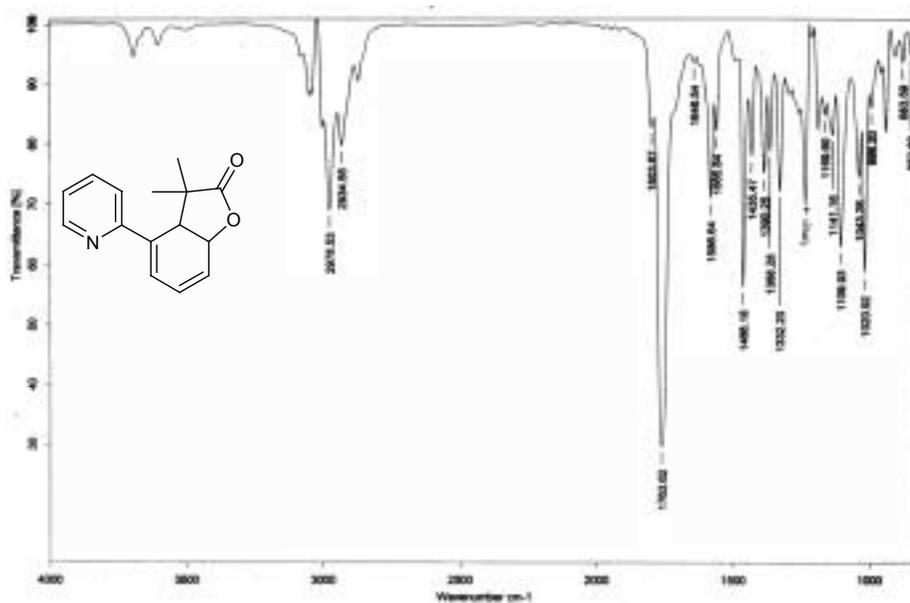


**Figura 5**  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la mezcla de lactonas **4d** y **4d'**

En el caso de las lactonas estables **4i**, **4j** y **4k**, se observó un comportamiento similar.

Se presenta a continuación la caracterización de una de las lactonas sustituidas por piridina **4m**, ya que se obtuvieron cristales adecuados para realizar su análisis mediante difracción de rayos X.

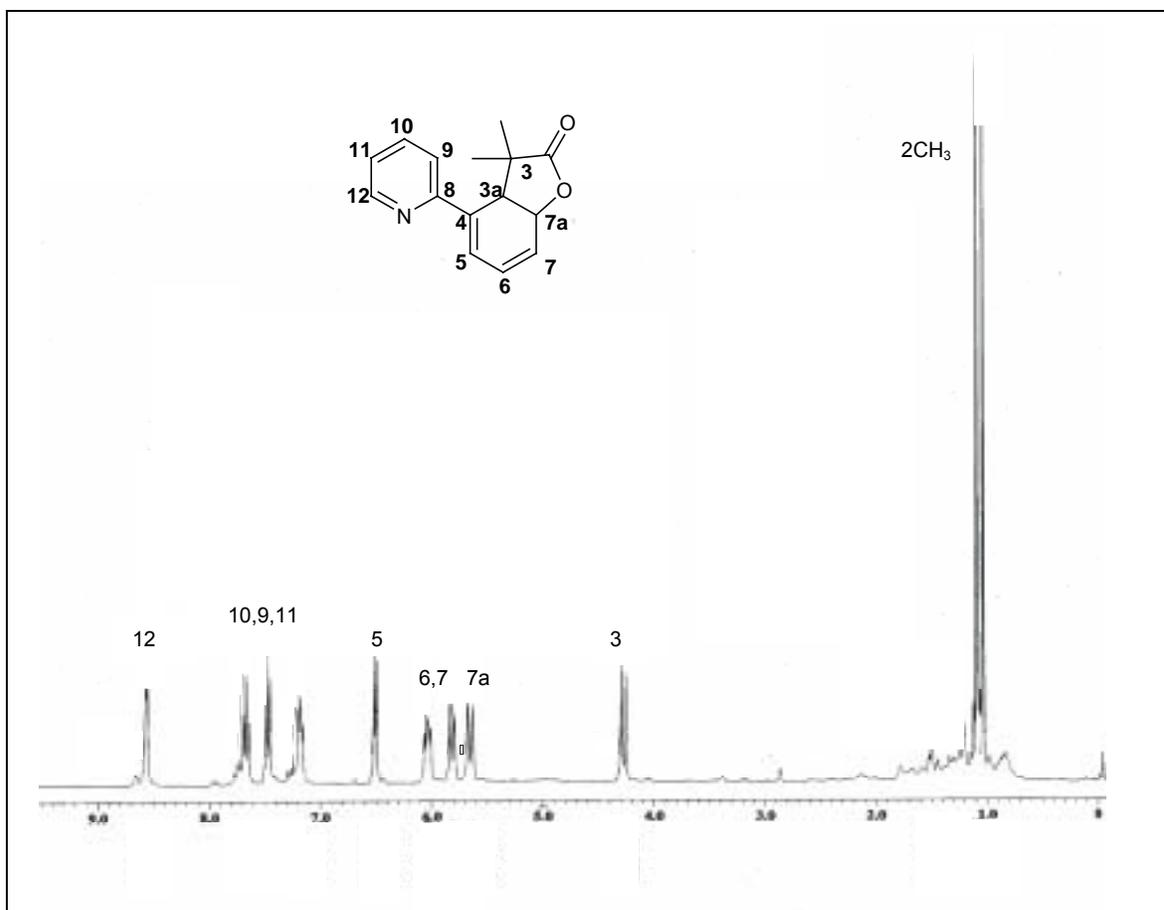
Una prueba inequívoca de la presencia de la lactona, se encuentra en el espectro de infrarrojo: la vibración del enlace C=O de la  $\gamma$ -lactona se localiza en  $\sim 1770\text{cm}^{-1}$  (en el caso de la lactona **4m**, la señal aparece en  $1763\text{cm}^{-1}$ ) y la del enlace C-O sencillo, alrededor de  $1190\text{cm}^{-1}$ . (Figura 6)



**Figura 6**  
Espectro IR de la lactona **4m**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la lactona **4m**, la señal en 5.6ppm (d) corresponde al protón del metino de la lactona. La constante de acoplamiento tiene un valor de 12.2Hz, adecuado para la fusión *cis*.

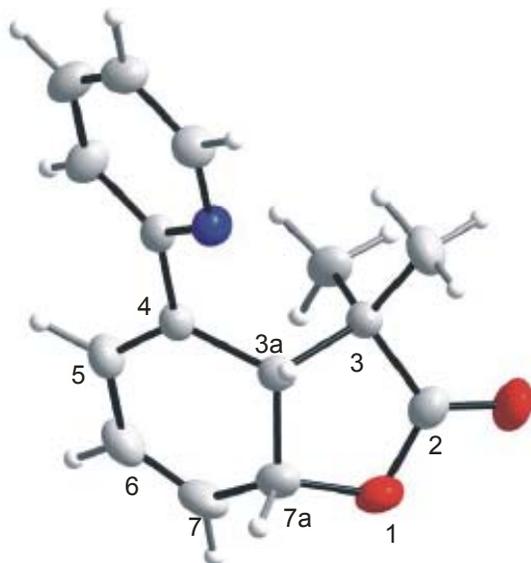
Se observan también las señales debidas al sistema diénico conjugado entre 6.7 y 5.7ppm (H5,6,7). (Figura 7)



**Figura 7**  
Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la lactona **4m**

El compuesto **4m**, cristalizó de una mezcla diclorometano/hexano para su análisis mediante difracción de rayos X, en donde C3a y C7a constituyen la fusión *cis* de la lactona<sup>18</sup>, evidencia de que ambos ataques nucleofílicos se llevaron cabo del mismo lado. Se aprecia también que la formación del enlace C-O tiene lugar en posición *meta* al sustituyente y el nuevo enlace C-C se forma en posición *orto*. (*Figura 8*)

<sup>18</sup> E. Aldeco-Pérez, Y. Xu, H. Rudler, A. Parlier, C. Alvarez. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4553.



**Figura 8**  
Estructura de rayos X de la lactona **4m**

Entre las distancias de enlace representativas para este tipo de sistemas se nombran las correspondientes a la fusión de la lactona C3a-C7a, que para la lactona **4m** el valor es de 1.537 Å, son similares a las reportadas por Rudler<sup>8</sup> y por Hanessian<sup>19</sup> para lactonas del mismo tipo (5,6-*cis* fusionadas), cuyos valores son en promedio de 1.532 Å.

La distancia C7a-O1 de 1.453 Å, es comparable con las encontradas en la literatura de 1.458 y 1.457 Å. Por otro lado, la distancia C=O de 1.195 Å concuerda con la encontrada para una  $\gamma$ -lactona (1.202, 1.193 Å). (Tabla 6)

Por otro lado, las distancias de los dienos no son simétricas (1.310 Å para C6-C7 y 1.342 Å para C4-C5), debido a la presencia del sustituyente en el C4.

<sup>19</sup> a) S. Hanessian, Y. L. Bernani, R. Di Fabio. *Acta Crystallogr.*, 1990, C46, 934; b) S. Hanessian, Y. L. Bernani, R. Di Fabio. *Acta Crystallogr.* 1990, C46, 937.

**Tabla 6.** Datos cristalográficos para el compuesto **4m**

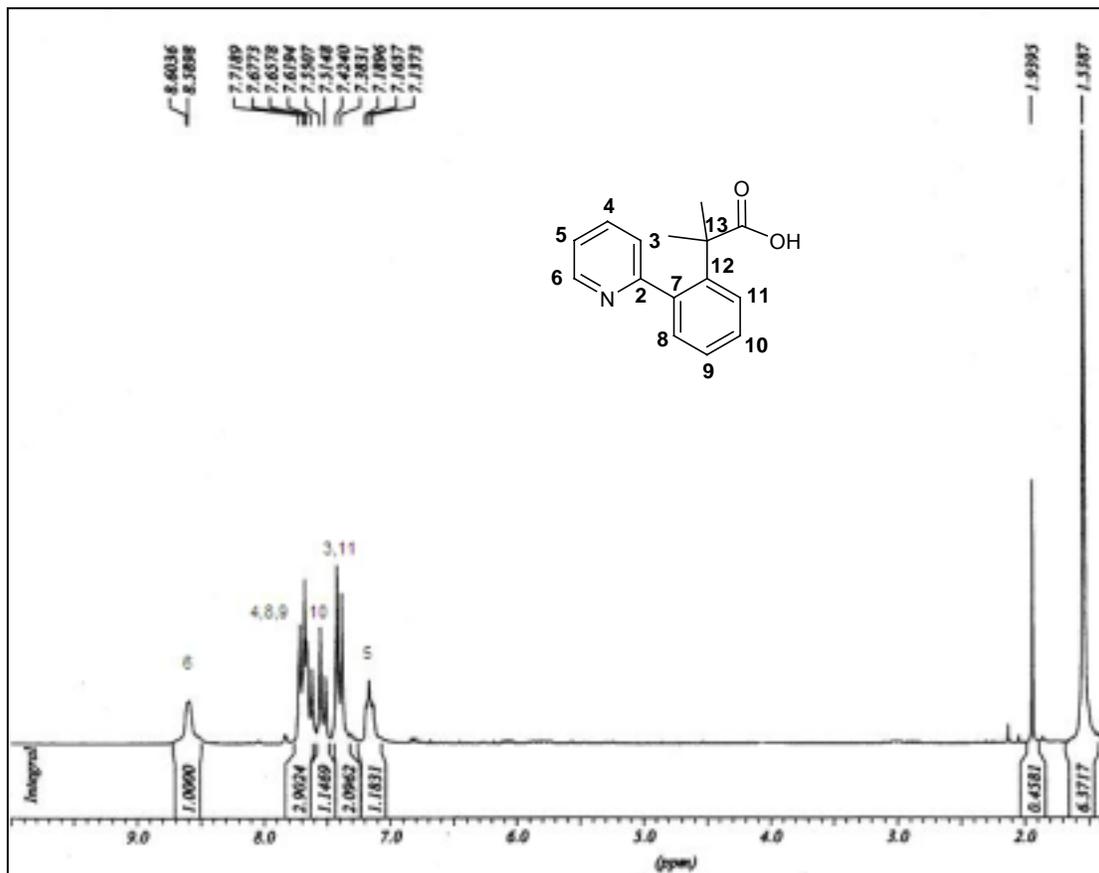
Fórmula-C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
 Forma y color del cristal-Bloque, dorado  
 Tamaño del cristal (mm<sup>3</sup>)-0.10 x 0.10 x 0.10  
 Sistema cristalino-Monoclínico  
 Grupo espacial-P 21/a  
 Parámetros de celda (Å, °)-a 8.4709 (6)  
   b 30.403 (6)  
   c 10.432 (2)-α 89.936 (15)  
   β 110.219 (10)  
   γ 90.029 (10)  
 Volumen (Å<sup>3</sup>)-2521.2 (7)  
 Z-8  
 Reflexiones colectadas-12455  
 Reflexiones independientes-5002  
 Factor de refinamiento R1-0.068  
 Factor de refinamiento wR2-0.072  
 GOO F<sup>2</sup>-1.063

## Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados

O(1)-C(2)-1.345(3)-C(3a)-C(7a)-1.537(3)  
 O(1)-C(7a)-1.453(3)-C(4)-C(5)-1.342(3)  
 C(2)-O(2)-1.195(3)-C(5)-C(6)-1.452(4)  
 C(2)-C(3)-1.513(3)-C(6)-C(7)-1.310(4)  
 C(3)-C(3a)-1.555(3)-C(7)-C(7a)-1.497(4)  
 C(3a)-C(4)-1.502(3)-

O(1)-C(2)-O(2)	120.8(2)	C(3a)-C(4)-C(5)	120.19(19)
O(1)-C(2)-C(3)	111.7(2)	C(4)-C(5)-C(6)	122.1(2)
O(2)-C(2)-C(3)	127.4(2)	C(5)-C(6)-C(7)	121.6(2)
C(2)-C(3)-C(3a)	102.24(17)	C(6)-C(7)-C(7a)	121.0(2)
C(3)-C(3a)-C(4)	115.23(17)	O(1)-C(7a)-C(3a)	105.55(18)
C(3)-C(3a)-C(7a)	103.65(16)	O(1)-C(7a)-C(7)	109.37(19)
C(4)-C(3a)-C(7a)	114.04(18)	C(3a)-C(7a)-C(7)	115.0(2)

Anexo a la obtención de la lactona **4m** en forma pura, se pudo aislar el ácido **5m**, el cual presenta un espectro de RMN <sup>1</sup>H diferente: sólo hay señales en la región de 8.5 a 7.1ppm. La señal a campo más bajo es la correspondiente al protón en posición adyacente al nitrógeno H6 y el grupo de señales para los sistemas insaturados se encuentran de 7 a 8ppm. (*Figura 9*)

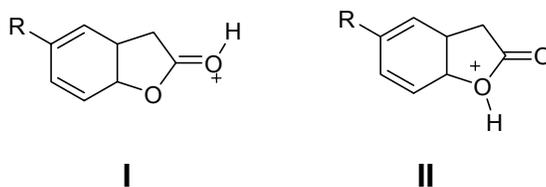


**Figura 9**  
Espectro RMN <sup>1</sup>H del ácido 5m

## 2.2.3 Cálculos teóricos

Con el fin de explicar el posible efecto que tienen los sustituyentes en el proceso de formación de los ácidos aromáticos a partir de la lactonas correspondientes, se realizaron cálculos teóricos de sistemas similares muy sencillos.<sup>20</sup>

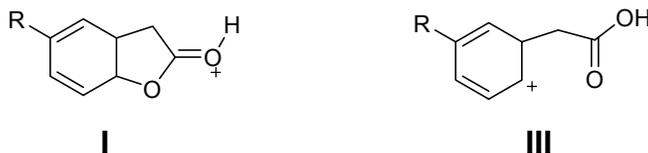
Al calcular los dos sitios probables de protonación, se obtuvieron las estructuras I y II (*Esquema 77*)



*Esquema 77*

La especie I, donde el oxígeno correspondiente al carbonilo de la lactona está protonado, es  $20 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estable que II. Dependiendo de la naturaleza de ambas especies de la naturaleza del sustituyente R.

De esta manera, se calcularon las energías para diferentes sustituyentes (R= -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SiH<sub>3</sub>, -H, -CH<sub>3</sub>, *t*-Bu.) entre la forma cerrada I, y la abierta III que conduce a la aromatización: (*Esquema 78*)



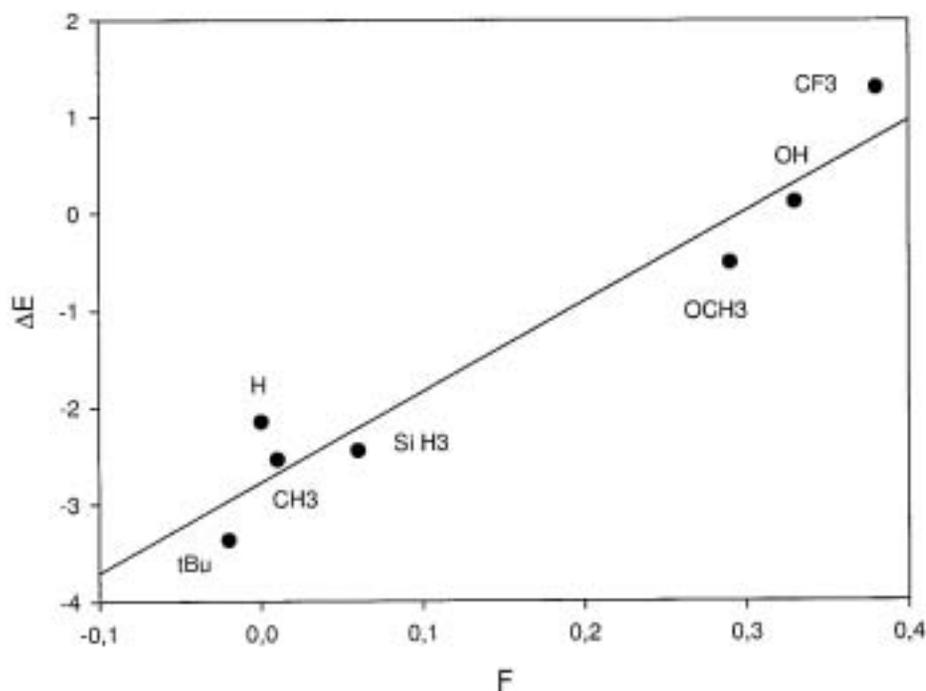
*Esquema 78*

La gráfica de la (*Figura 10*), muestra la correlación que existe entre la diferencia de energías ( $\Delta E = E_{III} - E_I$ ) y la constante de Hansch **F**, la cual mide los efectos electroattractores de naturaleza inductiva.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Los cálculos se llevaron a cabo utilizando la función B3LYP y el conjunto de bases Dunning aug-cc-pvdz con el código GAUSSIAN03. Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2004**.

Encontrándose que para los sustituyentes  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  y  $-\text{OCH}_3$ , la estructura más favorecida es la cerrada I (que a su vez favorece la lactona); mientras que para sustituyentes como  $-\text{SiH}_3$ ,  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$  y  $t\text{-Bu}$ , la estructura abierta es la más estable, lo cual explica la facilidad de dichas lactonas para transformarse en los ácidos correspondientes. En conclusión la tendencia observada de dichos cálculos es que:

- los sustituyentes electroattractores por efectos inductivos favorecen la formación de las lactonas, teniendo un efecto contrario con los sustituyentes electrodonadores.



**Figura 10**

<sup>21</sup> C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.

De acuerdo a lo anterior, se puede esperar, experimentalmente, que el precursor del ácido (III), sea más estable para sustituyentes alquílicos (electrodonadores). Igualmente, que la lactona con  $R=SiMe_3$  sea ligeramente más estable que la de  $R=H$ .

Estas aseveraciones están de acuerdo con lo observado, sin embargo no se puede hacer una generalización debido a que los sustituyentes empleados en el cálculo, difieren de los utilizados experimentalmente.

### 2.2.4 Reactividad de las lactonas 5,6-fusionadas

La presencia del dieno en el sistema de las lactonas bicíclicas **4** y su alta inestabilidad, sugieren su funcionalización posterior, con el fin de lograr estabilizar y caracterizar por completo los compuestos anteriormente mencionados.

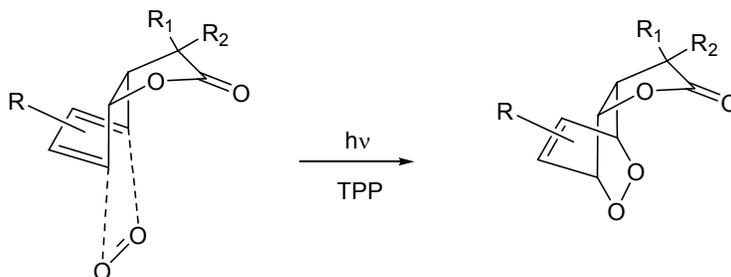
Dos reacciones que presentan los dienos conjugados llamaron nuestra atención: la primera fue la adición de oxígeno singulete y la segunda fue la clásica cicloadición de Diels-Alder. En particular, la primera fue planeada por su posible aplicación posterior de acuerdo a las propiedades que presentan los peróxidos aislados directamente de productos naturales.<sup>¡Error! Marcador no definido.</sup>

#### 2.2.4.1 Formación de peroxolactonas

Como se mencionó en el Capítulo 1, los dienos conjugados reaccionan con oxígeno bajo la influencia de radiación ultravioleta para formar peróxidos en presencia de un fotosensibilizador.

De esta manera, varias de las lactonas [4.3.0] bicíclicas recientemente sintetizadas se sometieron a dicho procedimiento, utilizando como disolvente diclorometano, como fotosensibilizador tetrafenilporfirina y como fuente de radiación una lámpara de luz UV.

Como el oxígeno se encuentra en su estado singulete en estas condiciones, se puede llevar a cabo la reacción de adición 4+2, tal y como lo haría un dienófilo en una reacción Diels-Alder, (*Esquema 79*).

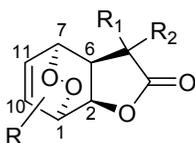


**Esquema 79**

Las nuevas peroxolactonas sintetizadas en esta sección, son sólidos cristalinos estables, y pudieron ser purificados mediante cromatografía en columna y caracterizados mediante los métodos comunes.

Entre las lactonas elegidas para la adición de oxígeno, se encuentra una de las de estructura más sencilla: **6a**, dos de ellas con sustituyente voluminoso ubicado en posición *meta* al primer ataque (y con mezcla de isómeros 4, 4'): **6b** y **6c**; dos que poseen el grupo  $\text{SiMe}_3$  en la posición más alejada al enlace C6: **6d** y **6e** (para comparar la influencia de la posición del sustituyente respecto a la formación del peróxido) y, por último una de las más estables (a la purificación y manipulación): **6f**

En el (*Esquema 80*) se indican las peroxolactonas **6** sintetizadas, así como su rendimientos.



### 6

Compuesto-R-Posición de R-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-Rendimiento

**6a**-H---C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-95%

**6b**-*i*-Pr-C11-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-32%

**6c**-*t*-Bu-C11-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-13%<sup>a</sup>

**6d**-SiMe<sub>3</sub>-C10-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-40%

**6e**-SiMe<sub>3</sub>-C10-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-38%

**6f**-OPh-C11-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-58%

a) Se obtiene como una mezcla de dos productos : la peroxolactona **6c** y un *bis*(epóxido) **6c'**.

\* Los rendimientos de reacción están referidos al crudo de reacción de la lactona de partida, excepto para **6f**, donde el producto de partida fue la lactona pura.

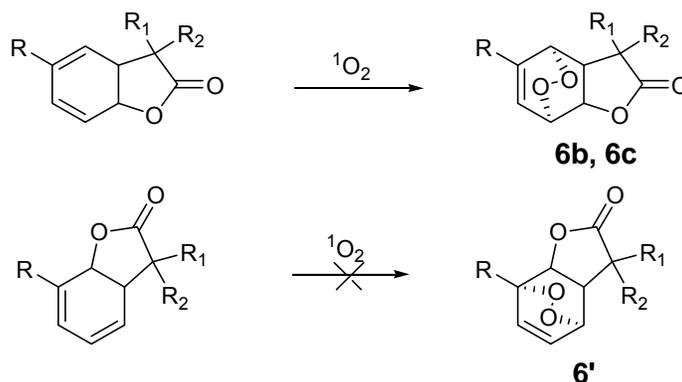
### Esquema 80

El rendimiento de 95% para el peróxido **6a** es bastante alto en comparación a los demás, esto se puede explicar por el poco impedimento estérico que presenta la lactona **4b** frente la adición de  $^1\text{O}_2$  y la estabilidad de la peroxolactona resultante.

Para los compuestos **6d** y **6e**, los rendimientos son muy parecidos, por lo que se puede decir que el volumen del sustituyente del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena de partida no afecta la cantidad de producto obtenida y que su estabilidad es similar.

La peroxolactona **6c** presenta un rendimiento muy bajo ya que se forma al menos un producto adicional, por acción de la radiación UV. (*vide infra*)

Comparando **6b** y **6c** con las otras peroxolactonas, se observa que los rendimientos obtenidos son menores para estos casos, lo cual es normal pues se partió de una mezcla de isómeros y sólo se aprecia la formación de un solo producto **6b** o **6c**; ya que la peroxolactona **6'** con el doble enlace menos sustituido, no se detecta en la reacción. (*Esquema 81*)



Esquema 81

En la *Tabla 7*, se muestran los valores de los desplazamientos químicos más característicos que tienen las peroxolactonas en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

**Tabla 7.** Valores de desplazamiento químico RMN  $^1\text{H}$  para las peroxolactonas **6**

Compuesto-RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	
-H10/H11-H1-H2-H7-H6	
<b>6a</b>	
-6.8	H11
6.60-6.56	H10-5.08
	(d, 5.5 Hz)-4.79
	(dd, J=7, 3Hz)-3.05
	(dd, J= 7, 3 Hz)
<b>6b</b>	
-6.18	H10-4.99*
(dddd, 2H, J=7, 6, 3.4, 1.5 Hz)-4.65	
	(S <sub>ancho</sub> )-4.99*
	-3.09
	(dd, J=7, 3.4 Hz)
<b>6c</b>	
-6.28	H10-5.05
	(t, 10, 1.4 Hz)-5.02
	(t, J=12.7, 7 Hz)-4.87
	(S <sub>ancho</sub> )-3.02
	(dd, J=7, 3.1 Hz)
<b>6d</b>	
-6.75	H11-4.94-4.89-4.37
	(S <sub>ancho</sub> )-2.65
	(dd, J=6.5, 3.2 Hz)
<b>6e</b>	
-6.74	H11-4.92-4.86-4.49
	(t, J=3, 1.0 Hz)-2.82
	(dd, J=6.8, 3 Hz)
<b>6f</b>	
-5.09-5.05	(m, 3H)-4.90
	(sancho)-3.10
	(dd, J= 7.3, 3.5 Hz)

El (o los) protones del doble enlace presente (s) en la molécula, presentan una señal en la zona de 5 a 6 ppm, a veces bien definida.

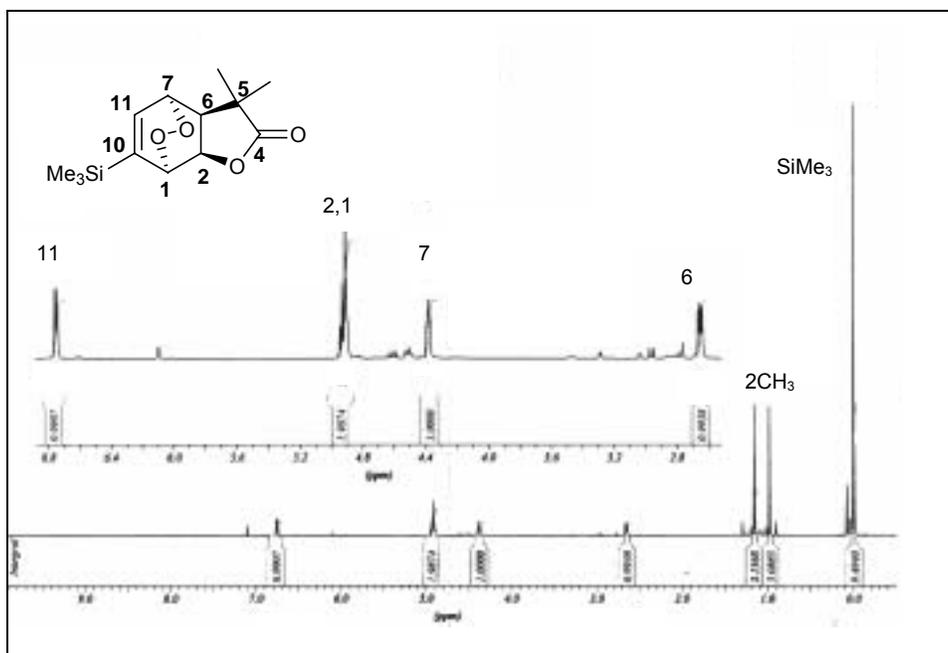
La señal del protón H2 del cierre de la lactona se ubica entre 4.8 y 5.08 ppm, a campo ligeramente más alto que el inicialmente encontrado para el protón de la lactona de partida (valores de 5.07 a 5.6 ppm), provocado por la presencia del grupo peroxo en la molécula.

El protón H6 muestra para todos los casos una señal doble de dobles definida (gracias a sus desplazamientos químicos donde sólo se ubica este protón). Se tiene

que los valores de las constantes de acoplamiento entre H6-H2 y entre H6-H7, son ~ 7 y 3 Hz, respectivamente.

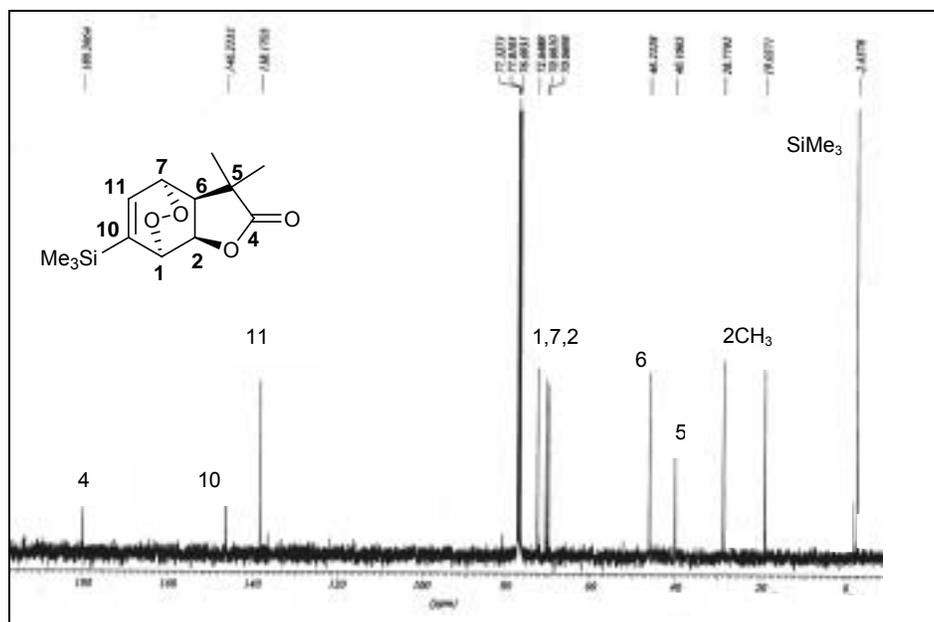
De manera general, en RMN de  $^{13}\text{C}$ , las señales de los átomos de carbono del cierre de la lactona C2, se encuentran de 74 a 70 ppm; mientras C1 y C7 que están directamente enlazados a los átomos de oxígeno del grupo peroxo, tienen también un desplazamiento cercano a las 70 ppm.

A continuación se describen los espectros del peróxido **6e**, del cual también se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (*Figura 11*), se distingue el único protón olefínico de la molécula en 6.6ppm, mientras que el otro par de señales a campo bajo, una en 5ppm y otra en 4.3ppm, corresponden a los H1, H2, H7 (pertenecientes a átomos de carbono unidos a oxígeno).



**Figura 11**  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la peroxolactona **6e**

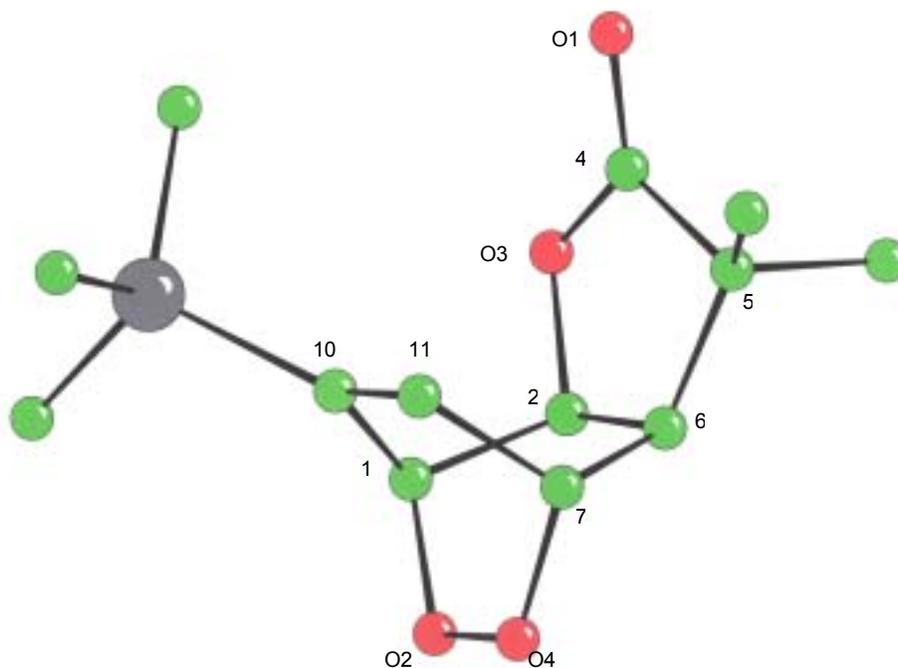
De la misma manera en RMN de  $^{13}\text{C}$ , aparecen las señales de los tres átomos de carbono unidos a oxígeno C1 en 72.6 ppm y alrededor de 70 ppm C2 y C7, el carbonilo de la lactona en  $\sim 180$  ppm, y los carbonos  $\text{sp}^2$  C10 y C11 en 146 y 138 ppm. (*Figura 12*)



**Figura 12**  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la peroxolactona **6e**

Para la asignación correcta de las señales, se llevaron a cabo experimentos de correlación homonuclear H-H y heteronuclear C-H.

En la estructura de rayos X de la molécula tricíclica **6e**, se observa que la adición [4+2] del oxígeno singulete tiene lugar del lado opuesto a la lactona. De acuerdo a esto, el puente peroxo se encuentra *trans* respecto al anillo de la  $\gamma$ -lactona. (Figura 13)

**Figura 13**Estructura de rayos X de la peroxolactona **6e**

La distancia de enlace O-O (*Tabla 8*), nos muestra que el valor se encuentra en 1.491 Å para el peróxido **6e**, el cual es muy similar a los valores reportados en la literatura para *endoperóxidos* cíclicos de seis miembros<sup>22</sup> (distancia promedio de 1.460 Å); al igual que los enlaces C-O (valores reportados de ~ 1.44 Å), para los cuales se encuentran valores de C7-O4 de 1.450 Å y para C1-O2 de 1.448 Å.

Comparando los parámetros del anillo de esta lactona, con los encontrados para **4m**, tenemos que la fusión C2-C6, de 1.535 Å, es prácticamente de la misma dimensión que para **4m**: 1.537 Å, al igual que el doble enlace C10-C11 de 1.332 Å, que coincide con el promedio de los enlaces para el dieno en **4m**, de 1.326 Å.

Sin embargo, la distancia del enlace C=O, es mayor para la peroxolactona (1.201 Å, en **4m** es de 1.195 Å).

<sup>22</sup> a) G. Bernardinelli, C.W. Jefford, G.D. Richardson, J.C. Dossier., *Acta Crystallogr.*, **1991**, C47, 388, b) F.H. Allen, S., Bellard; M.D. Brice, B.A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummelink, B.G. Hummelinkpeters, O. Kennard, W.D.S. Motherwell, J.R. Rodgers, D.G. Watson. *Acta Crystallogr.*, **1979**, B35, 2331.

Los ángulos de enlace entre C1-C2-O3 de 108.5° y de C7-C6-C5 de 116.7°, muestran que la disposición espacial del anillo de cinco miembros no es simétrica.

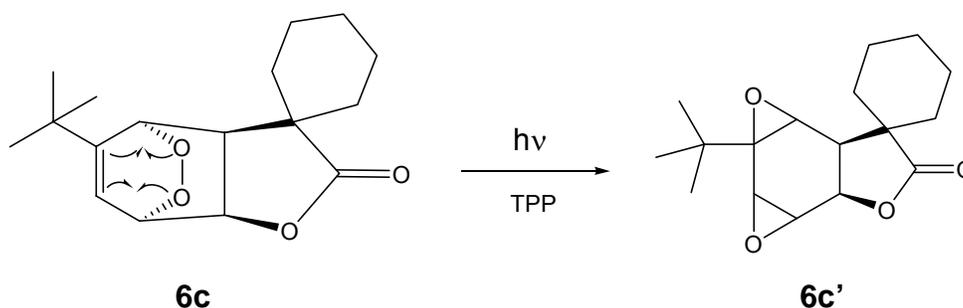
**Tabla 8.** Datos cristalográficos para el compuesto **6e**

Fórmula	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> Si
Forma y color del cristal	Paralelepípedo, incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n
Parámetros de celda (Å, °)	a 11.1920(7)
	b 11.7492(11)
	c 12.2890(8)
	α 90
	β 114.842(6)
	γ 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1466.44
Z	4
Reflexiones colectadas	11954
Reflexiones independientes	4250
Factor de refinamiento R1	0.0388
Factor de refinamiento wR2	0.0445
GOO F <sup>2</sup>	1.103

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados**

C(1)-C(2)-1.528(3)-C(1)-C(10)-1.512(2)
C(1)-O(2)-1.448(2)-C(2)-C(6)-1.535(3)
C(2)-O(3)-1.458(2)-C(3)-C(5)-1.549(3)
C(4)-C(5)-1.510(3)-C(4)-O(1)-1.201(3)
C(4)-O(3)-1.356(2)-C(5)-C(6)-1.534(3)
C(6)-C(7)-1.533(2)-C(7)-C(11)-1.507(3)
C(7)-O(4)-1.450(2)-C(10)-C(11)-1.332(2)
O(2)-O(4)-1.491(2)-Si(1)-C(10)-1.8799(18)
C(2)-C(1)-C(10)-110.53(15)-C(2)-C(1)-O(2)-106.07(15)
C(10)-C(1)-O(2)-110.44(15)-C(1)-C(2)-C(6)-108.84(15)
C(1)-C(2)-O(3)-108.55(15)-C(6)-C(2)-O(3)-106.86(15)
C(5)-C(4)-O(1)-128.6(2)-C(5)-C(4)-O(3)-110.62(16)
O(1)-C(4)-O(3)-120.7(2)-C(3)-C(5)-C(4)-106.05(18)
C(3)-C(5)-C(6)-109.19(18)-C(4)-C(5)-C(6)-103.24(15)
C(3)-C(5)-C(8)-110.2(2)-C(4)-C(5)-C(8)-111.32(18)
C(6)-C(5)-C(8)-116.25(18)-C(2)-C(6)-C(5)-104.18(15)
C(2)-C(6)-C(7)-106.62(14)-C(5)-C(6)-C(7)-116.79(16)
C(6)-C(7)-C(11)-112.68(15)-C(6)-C(7)-O(4)-106.76(15)
C(11)-C(7)-O(4)-107.10(15)-Si(1)-C(10)-C(1)-122.21(13)
Si(1)-C(10)-C(11)-127.86(13)-C(1)-C(10)-C(11)-109.92(15)
C(7)-C(11)-C(10)-114.43(16)-C(1)-O(2)-O(4)-110.26(12)
C(2)-O(3)-C(4)-110.51(15)-C(7)-O(4)-O(2)-109.12(13)

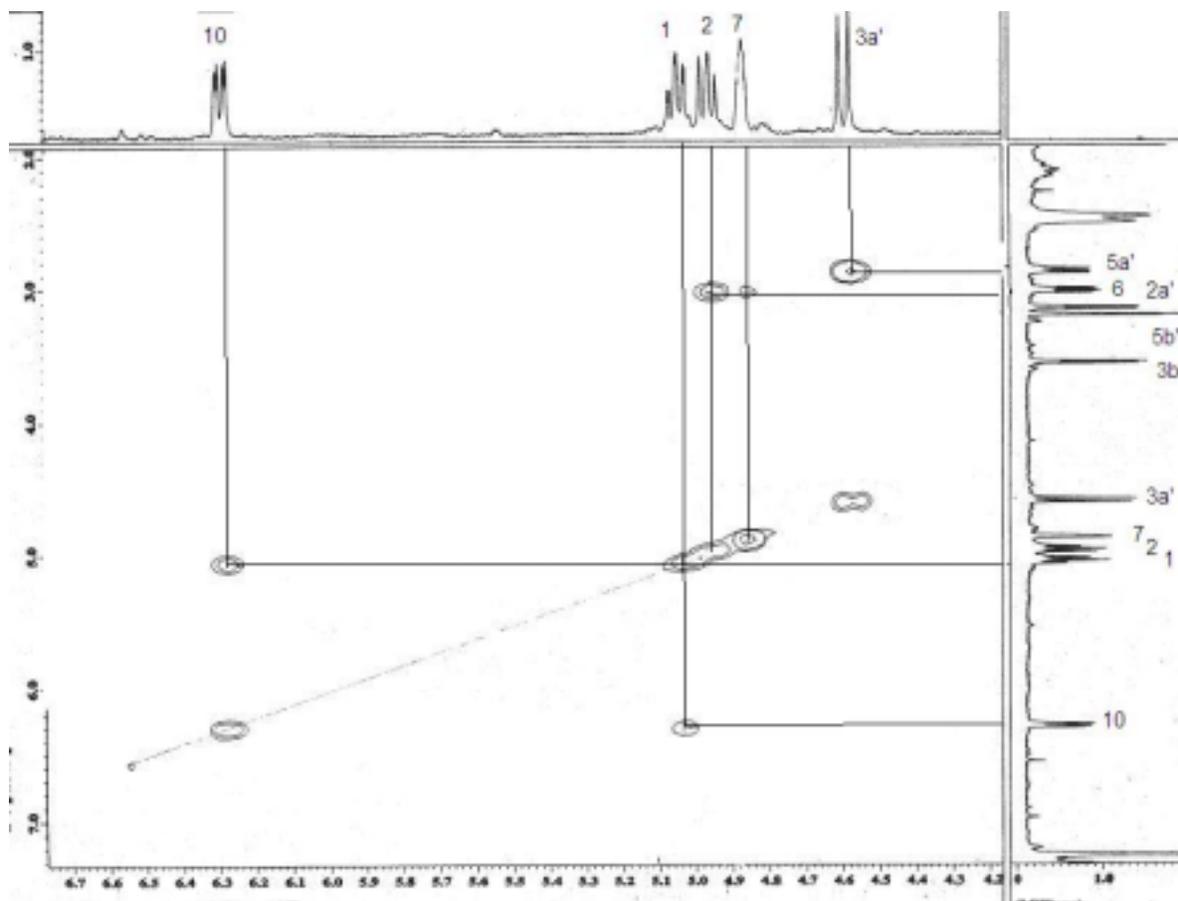
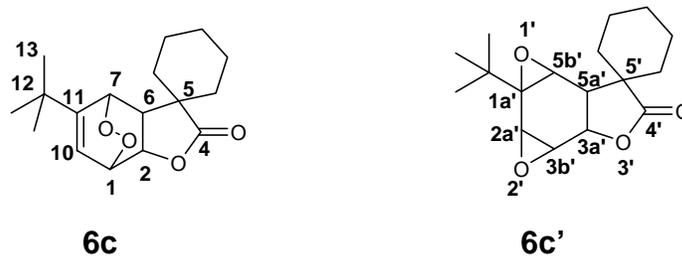
En la mezcla de la reacción cuando  $R=t\text{-Bu}$ ,  $R_1R_2=C_5H_{10}$ , se obtiene otro producto que acompaña a la peroxolactona esperada que, de acuerdo al espectro de correlación homonuclear, corresponde al *bis*(epóxido) **6c'**, que se forma mediante una ruptura homolítica del enlace O-O con formación de dos nuevos enlaces C-O. La formación de los *bis*(epóxidos) a partir de un grupo peroxo ha sido observada anteriormente por Hökelek<sup>23</sup>, y se presenta en epóxidos particularmente inestables. (*Esquema 82*)



**Esquema 82**

Así, en el espectro de correlación homonuclear de protón (*Figura 14*) se observa la presencia de dos sistemas distintos, donde el protón del doble enlace H10 muestra una correlación con el protón H1 de **6c** (unido a C-O de peróxido); el H2 tiene correlación con el H6 (ambos protones correspondientes a la fusión de la lactona,  $J=7$  Hz) además se observa la correlación de H6 con el H7; así se encuentran las correlaciones entre el H3a' y el H5a' (también de la fusión de la lactona) del compuesto **6c'**, que se acoplan con una  $J=8.4$  Hz.

<sup>23</sup> T. Hökelek, M. Celik, M.S. Gültekin, M. Balci. *Acta Crystallogr.*, **2006**, E62, 1991.



**Figura 14**  
Espectro COSY de la mezcla de **6c** y **6c'**.

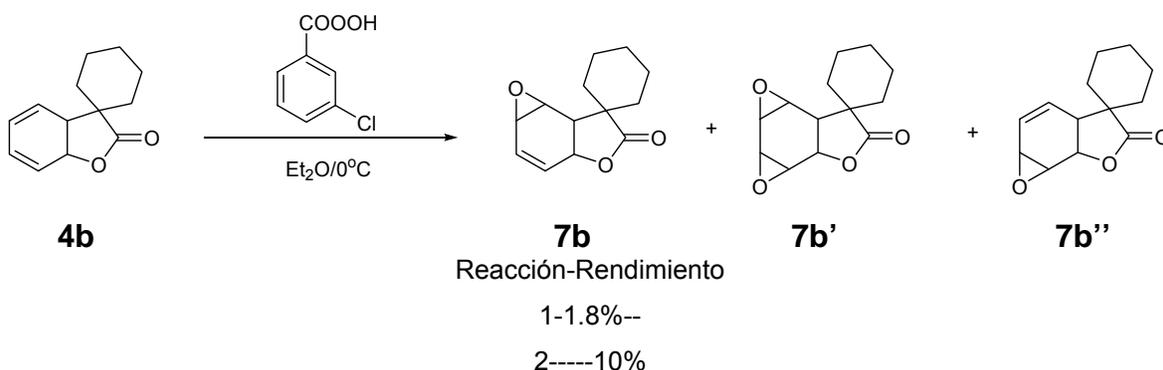
### 2.2.4.3 Formación de epóxido lactonas

Los epóxidos como grupo funcional tienen una gran importancia gracias a su reactividad debida a la facilidad de apertura de su anillo de tres átomos sometido a una elevada tensión. Algunas de las reacciones que llevan a cabo son : Apertura

catalizada por ácidos o por bases (hidroxilación), reacciones con reactivos de Grignard (síntesis de alcoholes primarios), etc.<sup>24</sup>

Al comenzar la síntesis del epóxido derivado de la lactona de estructura sencilla **4b**, con adición del ácido *m*-cloroperbenzóico, se observó que se forman al menos tres productos distintos.

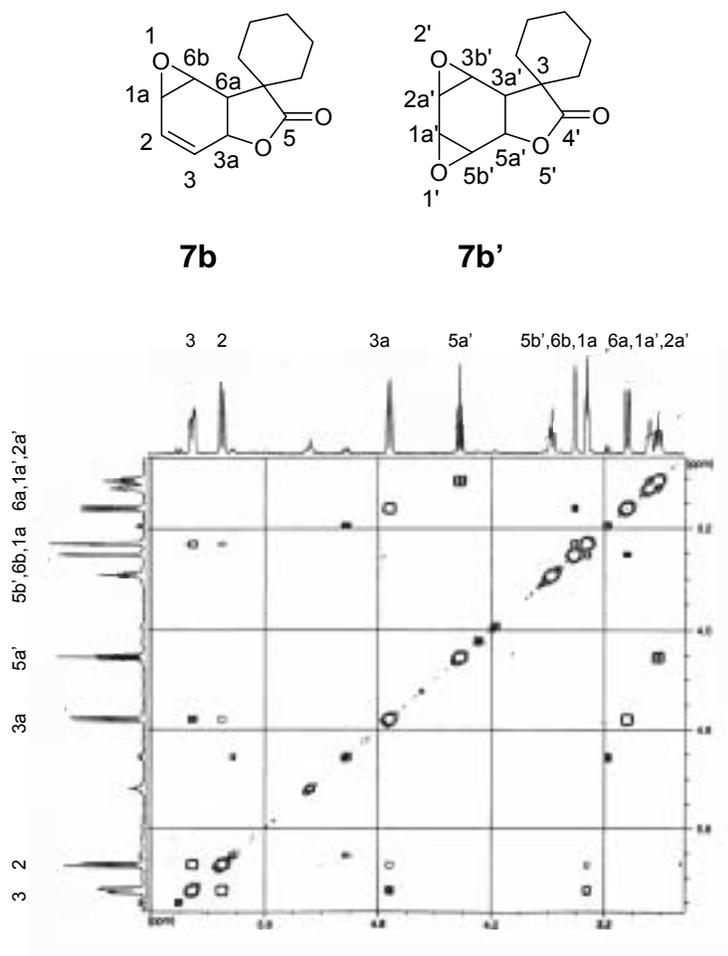
En dos reacciones independientes, se lograron aislar en una, los epóxidos **7b** y **7b'** como mezcla de productos; en la otra, el epóxido **7b''** prácticamente puro. (*Esquema 83*)



**Esquema 83**

En el espectro de correlación homonuclear de la mezcla **7b** + **7b'**, se observan dos grupos de señales, una de ellas correspondiente a un epóxido que contiene en su estructura un doble enlace y otro que no lo tiene, el *bis*(epóxido). Como el compuesto **7b** se encuentra en mayor proporción, las correlaciones son muy claras. En la (*Figura 15*) se aprecian las correlaciones entre H3 con H2 y H3a, así como las del H3a con H6a y H3, así como las de de H6a con H6b y con H3a.

<sup>24</sup> R. T. Morrison, R. N. Boyd. *Química Orgánica*. Quinta edición. Addison Wesley, New York, 1990, p.700-710.



**Figura 15**  
 Espectro de correlación homonuclear de la mezcla **7b + 7b'**

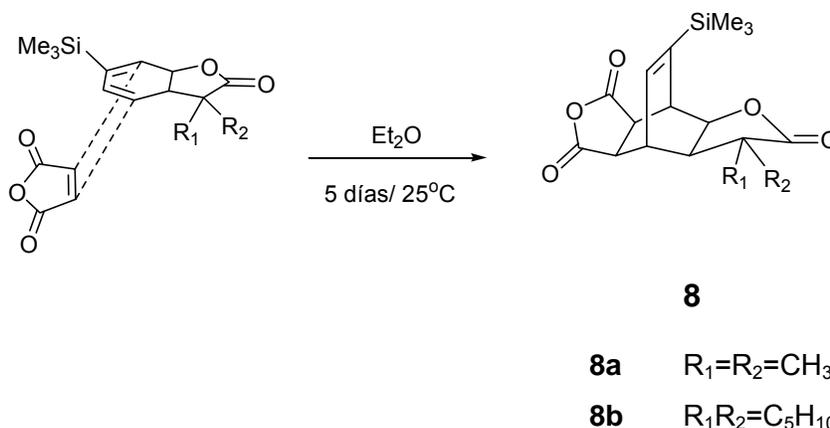
Dado a la escasa selectividad de la reacción de epoxidación en estas condiciones, se decidió ensayar una que promoviera la formación de un solo producto. Es por eso que sugerimos la reacción de Diels- Alder, como una buena opción, la cual se abordará en la siguiente sección.

## 2.2.4.3 Reacciones de cicloadición de Diels-Alder

Otra forma de estabilizar las lactonas [4.3.0] fusionadas, además de la formación de peróxidos y epóxidos fue la reacción de Diels-Alder, utilizando como dienófilo el anhídrido maléico.

Como en la sección anterior, se comenzó a promover la reacción de cicloadición con las lactonas de estructura más sencilla **4a** y **4b**. La consecuencia única de estos intentos, fue la obtención de los ácidos correspondientes **5a** y **5b**.

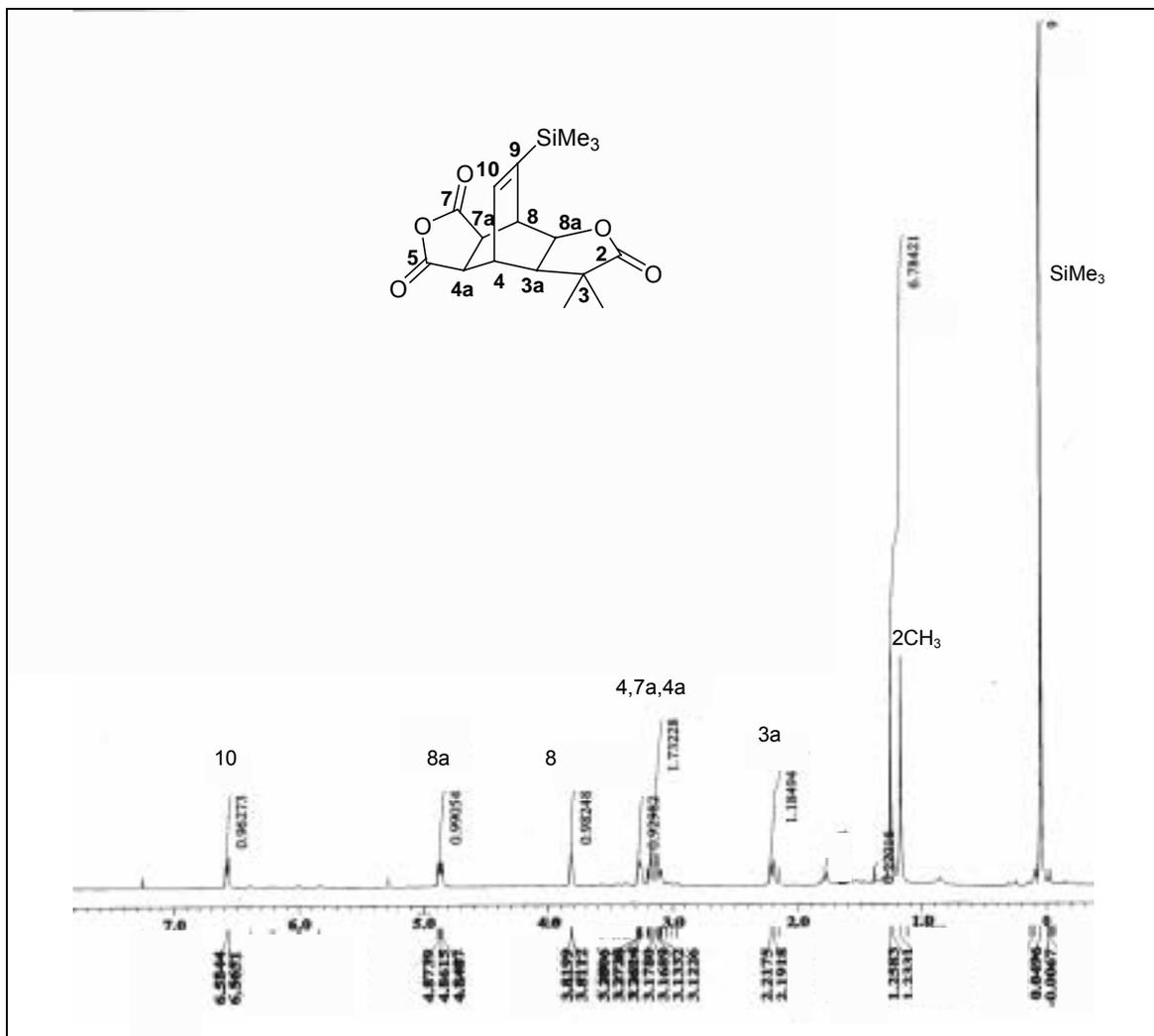
En cambio, al intentar la misma reacción, bajo las mismas condiciones con las lactonas **4g** y **4h** ( $R=SiMe_3$ ), obtenidas como producto único en la mezcla de reacción, se aislaron y caracterizaron dos cicloaductos **8**, producto de la adición de anhídrido maléico. (*Esquema 84*)

*Esquema 84*

Dichos cicloaductos evitan que el sistema diénico se rearomatice, dando lugar a productos estables, fáciles de purificar y permitiendo de esta manera una caracterización completa e indirecta del compuesto de partida.

En el espectro de RMN  $^1H$  de **8a** se observa un solo protón de doble enlace en 6.5 ppm de H10, así como los protones correspondientes al cierre de la lactona en

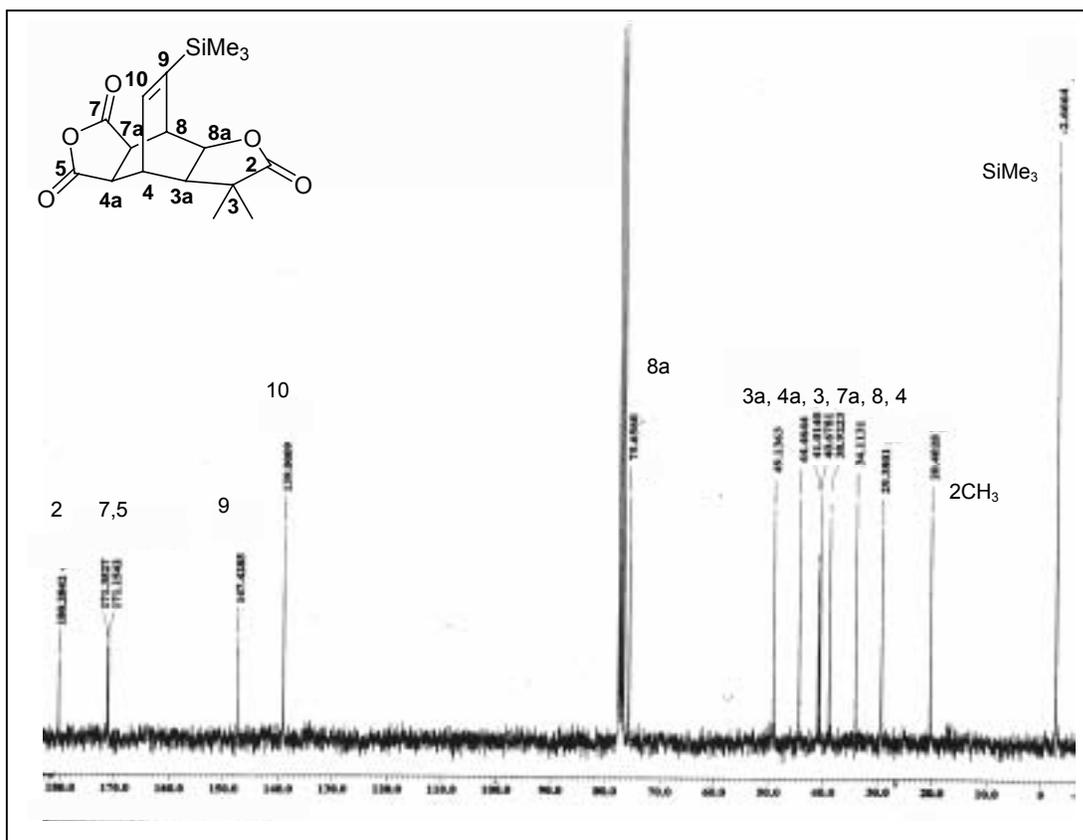
4.8 ppm (dd, H8a) y protones unidos al átomo de carbono cabeza de puente en 3.8 y 3.3 ppm, H4 y H8; respectivamente. (Figura 16)



**Figura 16**  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cicloaducto **8a**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 17), se observa claramente la presencia de tres señales ubicadas a campo bajo las cuales corresponden en primer lugar al carbonilo de una  $\gamma$ -lactona ubicado en  $\sim 180$  ppm y a los carbonilos del anhídrido en 171.3 y 171.1 ppm; las señales de los átomos de carbono  $\text{sp}^2$  están en 147 y 139 ppm (C9 y C10) y la importante señal del cierre de la lactona C8a en 75.6 ppm. Mientras las señales en 44 y en 40 ppm se asignan a C4a y a C7a, muestra

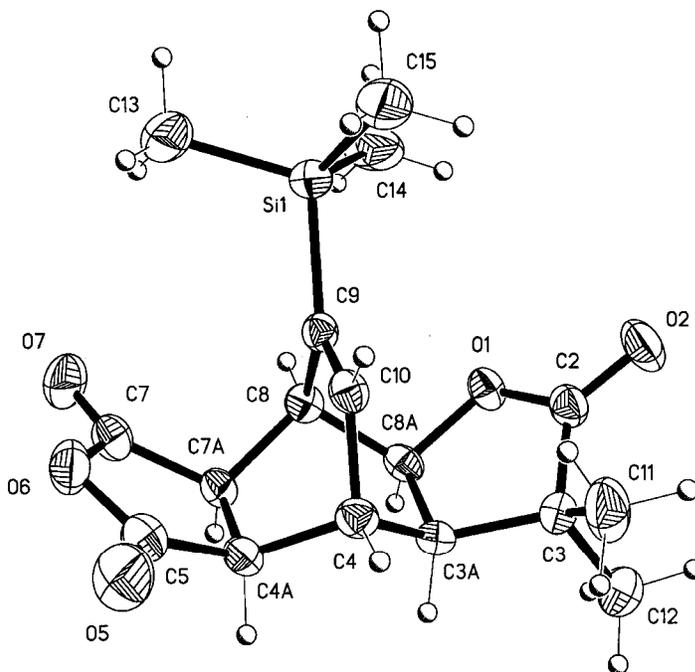
inequívoca de la formación de los dos nuevos enlaces C-C entre el dieno y el dienófilo y existencia de un nuevo ciclo fusionado.



**Figura 17**  
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del producto de cicloadición **8a**

Adicionalmente, se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X (*Figura 18*) en donde se aprecia que la adición del anhídrido se realizó del mismo lado respecto al anillo de la lactona, existiendo dos fusiones 5, 6-*cis* dentro de la misma molécula. La longitud de enlace de las fusiones es de 1.527 Å para C4a-C7a y de 1.543 Å para C3a-C8a. Esta última es más grande a la fusión de la lactona 4m (1.537 Å), debido a la existencia de un sistema tricíclico en la molécula.

En apoyo a la caracterización de la lactona de origen, se puede mencionar que los nuevos enlaces C8a-C8 y C3a-C4 (que originaron el anillo de la  $\gamma$ -lactona), se formaron de manera selectiva, ambos del mismo lado, obteniéndose la fusión *cis*, de acuerdo a la posición de los átomos de hidrógeno.



**Figura 18**  
Estructura de rayos X del producto de cicloadición **8a**

En la *Tabla 9*, se reportan los valores de las longitudes y ángulos de enlace del cicloaducto **8a**.

Igualmente los átomos C4 y C8, con distancias de enlace C8-C7a 1.542 Å, C8-C8a 1.524 Å, C4-C4a 1.549 Å, C4-C3a 1.537 Å y ángulos de enlace cercanos a los 109°, se encuentran como  $sp^3$ , anteriormente formando parte del sistema diénico. La distancia del enlace C9-C10 corresponde a un doble enlace, la longitud encontrada es de 1.330 Å.

La distancia C=O (1.200 Å), es afectada al igual que para la formación de la peroxolactona **6d** (1.201 Å), ya que es mayor a la encontrada para la lactona cis-fusionada **4m** (1.195 Å).

**Tabla 9.** Datos Cristalográficos para el cicloaducto **8a**

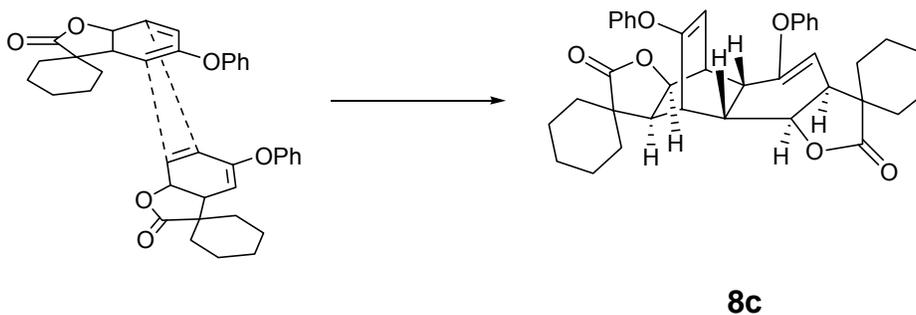
Fórmula-C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Si  
 Forma y color del cristal-Prisma, incoloro  
 Tamaño del cristal (mm<sup>3</sup>)-0.282 x 0.212 x 0.208  
 Sistema cristalino-Ortorrómico  
 Grupo espacial-P 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>  
 Parámetros de celda (Å, °)-a 8.4093 (4)  
 b 12.3086 (6)  
 c 17.1349(9)-α 90  
 β 90  
 γ 90  
 Volumen (Å<sup>3</sup>)-1773.6(2)  
 Z-4  
 Reflexiones colectadas-14528  
 Reflexiones independientes-3112  
 Factor de refinamiento R1-0.0590  
 Factor de refinamiento wR2-0.0742  
 GOO F<sup>2</sup>-1.002

Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados

O(1)-C(2)-1.338(3)-C(4a)-C(7a)-1.527(3)  
 O(1)-C(8a)-1.454(3)-C(5)-O(5)-1.181(3)  
 C(2)-O(2)-1.200(3)-C(5)-O(6)-1.382(3)  
 C(2)-C(3)-1.508(3)-O(6)-C(7)-1.387(3)  
 C(3)-C(3a)-1.549(3)-O(7)-C(7)-1.183(3)  
 C(3a)-C(4)-1.537(3)-C(7)-C(7a)-1.500(3)  
 C(3a)-C(8a)-1.543(3)-C(7a)-C(8)-1.542(3)  
 C(4)-C(10)-1.509(3)-C(8)-C(9)-1.512(3)  
 C(4)-C(4a)-1.549(3)-C(8)-C(8a)-1.524(3)  
 C(4a)-C(5)-1.495(3)-C(9)-C(10)-1.330(3)  
 C(15)-Si(1)-C(13)-109.82(14)-C(10)-C(4)-C(3a)-109.9(2)  
 C(15)-Si(1)-C(14)-110.68(15)-C(10)-C(4)-C(4a)-106.8(2)  
 C(13)-Si(1)-C(14)-109.75(16)-C(3a)-C(4)-C(4a)-105.1(2)  
 C(15)-Si(1)-C(9)-109.51(13)-C(5)-C(4a)-C(7a)-104.8(2)  
 C(13)-Si(1)-C(9)-109.69(12)-C(5)-C(4a)-C(4)-112.9(2)  
 C(14)-Si(1)-C(9)-107.34(12)-C(7a)-C(4a)-C(4)-109.51(19)  
 C(2)-O(1)-C(8a)-111.5(2)-O(5)-C(5)-O(6)-120.8(3)  
 O(2)-C(2)-O(1)-121.2(3)-O(5)-C(5)-C(4a)-129.3(3)  
 O(2)-C(2)-C(3)-127.3(3)-O(6)-C(5)-C(4a)-109.9(2)

O(1)-C(2)-C(3)-111.4(2)-C(5)-O(6)-C(7)-111.1(2)  
 C(2)-C(3)-C(11)-111.3(2)-O(7)-C(7)-O(6)-120.9(3)  
 C(2)-C(3)-C(12)-105.7(2)-O(7)-C(7)-C(7a)-129.4(3)  
 C(11)-C(3)-C(12)-110.2(2)-O(6)-C(7)-(C7a)-109.7(2)  
 C(2)-C(3)-C(3a)-103.2(2)-C(7)-C(7a)-C(4a)-104.5(2)  
 C(11)-C(3)-C(3a)-116.5(2)-C(7)-C(7a)-C(8)-111.2(2)  
 C(12)-C(3)-C(3a)-109.2(2)-C(4a)-C(7a)-C(8)-109.79(19)  
 C(4)-C(3a)-C(8a)-108.3(2)-C(9)-C(8)-C(8a)-108.34(18)  
 C(4)-C(3a)-C(3)-117.4(2)-C(9)-C(8)-C(7a)-109.7(2)  
 C(8a)-C(3a)-C(3)-103.8(2)-C(8a)-C(8)-C(7a)-105.98(19)  
 O(1)-C(8a)-C(8)-108.43(19)-C(10)-C(9)-Si(1)-125.98(18)  
 O(1)-C(8a)-C(3a)-106.51(19)-C(8)-C(9)-Si(1)-122.49(17)  
 C(8)-C(8a)-C(3a)-110.7(2)-C(9)-C(10)-C(4)-117.0(2)  
 C(10)-C(9)-C(8)-111.4(2)-

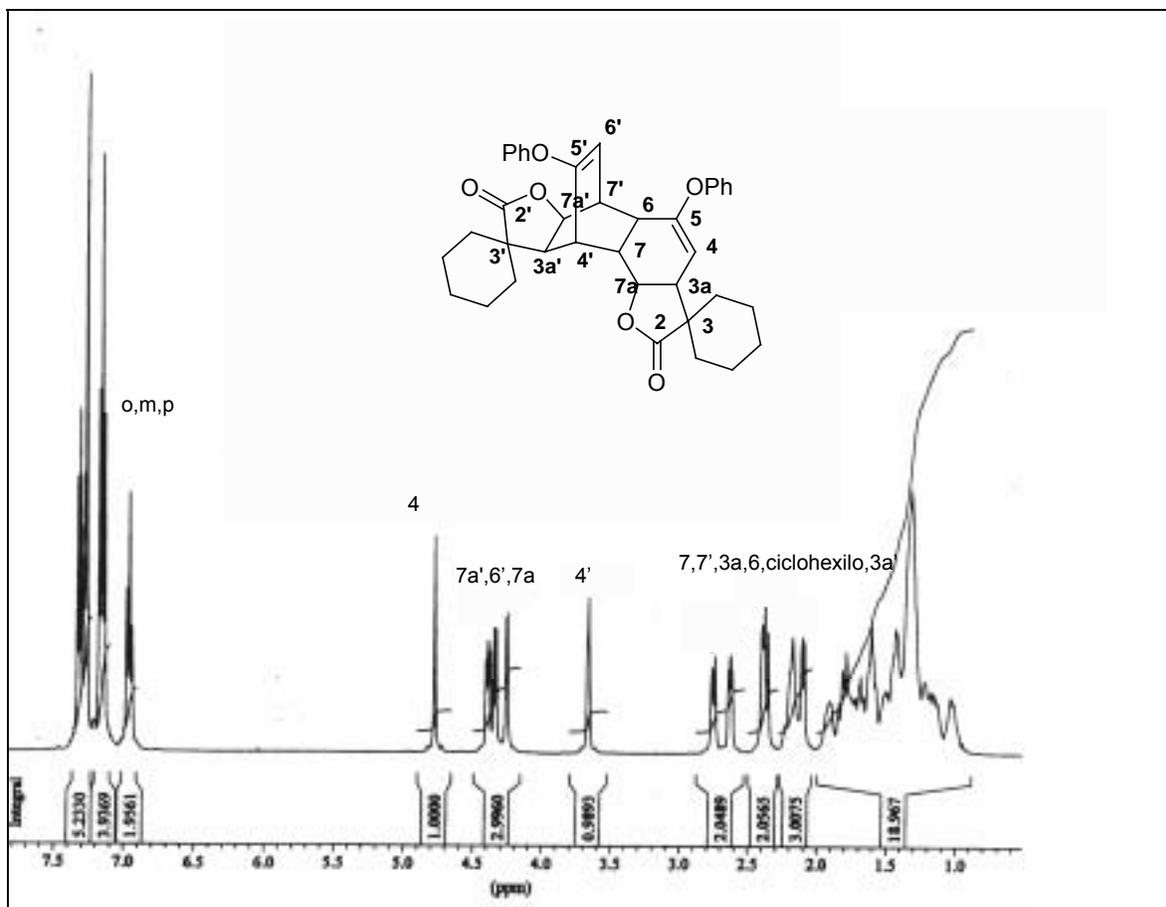
Por otro lado, la lactona **4j** (R=OPh, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), forma también un cicloaducto, donde el dienófilo es otra molécula de lactona. Ambas moléculas reaccionan a temperatura ambiente y sin disolvente para transformarse espontánea y completamente en **8c**, una molécula que posee dos grupos  $\gamma$ -lactona y 5 anillos fusionados en un mismo sistema. Existen varios ejemplos en la literatura donde espontáneamente se efectúan reacciones de cicloadición de Diels-Alder con dos moléculas iguales que llevan a la formación de sistemas policíclicos complejos, en algunos casos de gran utilidad en la síntesis total de productos naturales.<sup>25</sup> (Esquema 85)



En el espectro de RMN <sup>1</sup>H las señales correspondientes a los protones de los dobles enlaces H<sub>4</sub> y H<sub>6</sub>' (además de los aromáticos), se encuentran en 4.77 y

<sup>25</sup> C. Li, R. P. Jonson, J. A. Porco., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5095.

4.34 ppm, respectivamente. Las señales de los protones característicos de la fusión de  $\gamma$ -lactona de ambos anillos se localizan en 4.39 ppm (dd) para H7a' y en 4.25 ppm (d) para H7a. Por otro lado, las señales de los protones unidos a los átomos de los nuevos enlaces formados (C-C), ubicados en cabeza de puente (H4' y H7') están en 3.66 y en 2.63 ppm. (Figura 19)



**Figura 19**  
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cicloaducto **8c**

---

En resumen:

✓ Se logró preparar una serie de nuevas lactonas utilizando un método descrito anteriormente para la síntesis de ácidos aromáticos disustituídos.

✓ Se sintetizaron nuevas *endo*-peroxolactonas como producto único de reacción, compuestos que ayudaron a la caracterización total y estabilización de las lactonas [4.3.0] fusionadas.

✓ Se obtuvieron tres epóxidolactonas como resultado de la búsqueda en la funcionalización de los dobles enlaces del dieno contenido en las lactonas [4.3.0] fusionadas.

✓ Se aislaron y caracterizaron 3 cicloaductos Diels-Alder:

- dos de ellos provienen de la reacción con anhídrido maléico
- uno de ellos de la dimerización espontánea de la lactona **4j** (R=OPh, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>).

## 2.4 Conclusiones

### Formación de lactonas [4.3.0] fusionadas

- La entidad orgánica coordinada al fragmento metálico  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ , es susceptible de experimentar dos reacciones de adición nucleofílica consecutivas, al utilizar como dinucleófilos los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas.
- La doble adición nucleofílica, conduce a la formación de dos nuevos enlaces, uno C-C y otro C-O, que constituyen la fusión *cis* observada, gracias a la presencia del fragmento metálico.
- El primer ataque nucleofílico ocurre en tres diferentes posiciones, de acuerdo al carácter del sustituyente presente en el complejo arentricarbonilcromo de partida:
  - orto* para sustituyentes electroattractores
  - meta* para electrodonadores
  - para*  $\text{SiMe}_3$  (voluminosos)
- Es probable que la existencia de una interacción entre el átomo de nitrógeno de la piridina del complejo **1h**, y el átomo de silicio del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, influya tanto en el bajo rendimiento, como en la selectividad de la lactona obtenida (primer ataque nucleofílico en *orto*).
- La formación de regioisómeros **4** y **4'** se observa al utilizar sustituyentes alquílicos, siendo producto del segundo ataque nucleofílico en ambas posiciones terminales del sistema conjugado del complejo.
- El grupo ciclohexilo como sustituyente del acetal de *bis*(trimetilsililo), en comparación con el metilo, provoca un aumento en el rendimiento y la estabilidad de las lactonas.

- Contrario a lo propuesto anteriormente, donde el mecanismo de reacción indica la existencia de una monoación y formación del ácido aromático; se hace evidente que dicho sistema aromático se forma por la apertura de la lactona [4.3.0] fusionada.
- La obtención del ácido aromático **5**, depende de la estabilidad de la lactona, siendo menos estables las derivadas del bencentricarbonilcromo, **4a** y **4b**; y las más estables **4i** y **4j**.
- Los cálculos teóricos muestran una tendencia general:
  - los sustituyentes electroattractores por efectos inductivos favorecen la formación de las lactonas, y los sustituyentes electrodonadores tienen el efecto contrario
  - se puede deducir que la lactona con R=SiMe<sub>3</sub> es ligeramente más estable que la de R=H. Hecho que va de acuerdo a lo encontrado experimentalmente.

#### Reactividad de las lactonas [4.3.0]

- Las reacciones de cicloadición de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, de anhídrido maléico y la formación de epóxidos, estabilizaron satisfactoriamente las lactonas [4.3.0], ayudando a su caracterización y contribuyendo así a la reactividad que presentan las  $\gamma$ -lactonas diénicas.
- Los rendimientos de las peroxolactonas no dependen de los sustituyentes de los acetales de bis(trimetilsilil)cetenas utilizados en este trabajo.

- 
- Para las lactonas con sustituyente R= *i*-Pr, en particular son muy bajos, dada la presencia de isómeros dentro de la mezcla utilizada como producto de partida.
  - En la estructura de rayos X de la peroxolactona **6e** (R=SiMe<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>), se observa que la adición del oxígeno se lleva a cabo del lado opuesto al anillo de la lactona.
  - Se detecta un *bis*(epóxido), originado presumiblemente de la reacción fotoquímica de la peroxolactona **6c**.
  - La presencia de los grupos funcionales  $\gamma$ -lactona y *endo*-peróxido en la misma molécula, sugieren que estos compuestos puedan ser agentes con actividad biológica potencial. Al respecto, se presentan los ensayos de actividad citotóxica en el capítulo 4.
  - Tanto el rendimiento como la selectividad que se observaron en la formación de las epóxidolactonas no son satisfactorios, ya que se obtuvieron tres productos (un *bis*(epóxido) y dos epóxidos sencillos), mismos que fueron caracterizados en la mezcla de reacción (dada la dificultad para separarlos).
  - Se hizo uso de la reacción de cicloadición de Diels-Alder como una herramienta para la estabilización y caracterización de las lactonas [4.3.0] fusionadas, aislandose tres cicloaductos, uno por dimerización espontánea y dos por adición de anhídrido maléico.

## Capítulo 3

### Doble adición nucleofílica a complejos

#### cicloheptatrientricarbonilcromo: Formación de lactonas [5.3.0].

#### 3.1 Trabajo previo

##### 3.1.1 Interés de las lactonas [5.3.0] fusionadas

Los esqueletos de las lactonas [5.3.0] fusionadas, están presentes en una gran variedad de moléculas en la naturaleza, formando parte de estructuras muy complejas.

Los compuestos de la (*Esquema 86*), algunos aislados de plantas y otros obtenidos por síntesis, poseen actividad biológica importante; por ejemplo la aromaticina es antitumoral,<sup>1</sup> la lactusina es un agente antimalárico,<sup>2</sup> la xantatina un bactericida,<sup>3</sup> la repina un agente citotóxico,<sup>4</sup> el guanacastepeno M un potente antibiótico,<sup>5</sup> la aquilicina un antiinflamatorio,<sup>6</sup> la helenalina un

---

<sup>1</sup> P. T. Lansbury, D. G. Hangauer, J. P. Vacca, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3964.

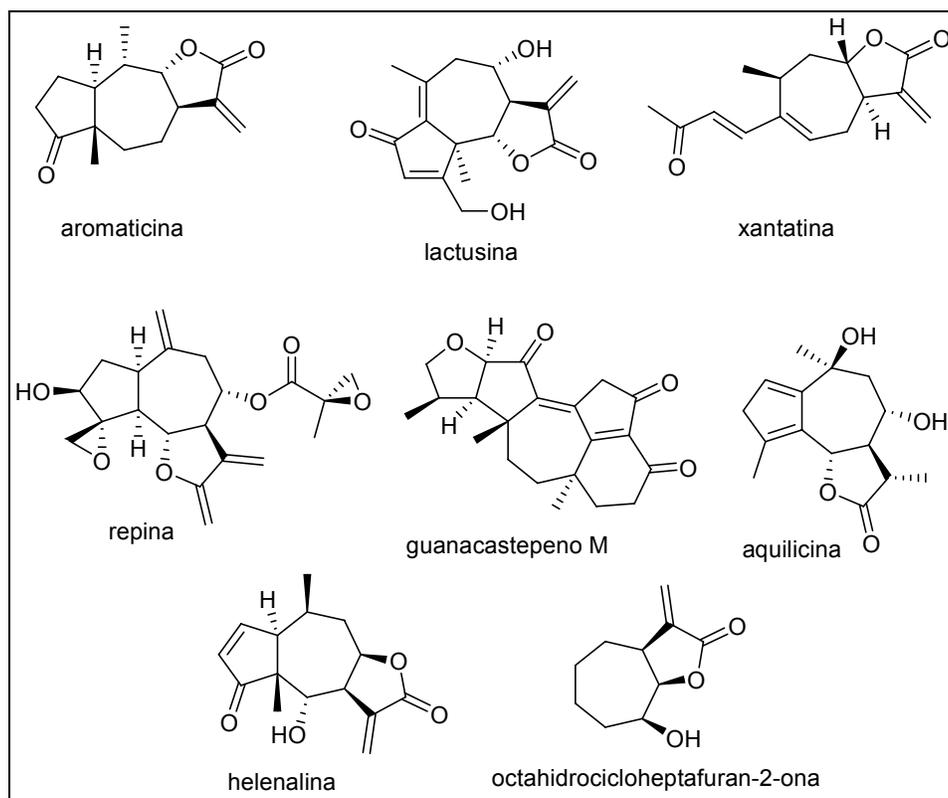
<sup>2</sup> T. A. Bischoff, C. J. Kelley, Y. Karchesy, M. Laurantos, P. Nguyen-Dinh, A. G. Arefi., *J. Ethnopharm.*, **2004**, *95*, 455.

<sup>3</sup> Y. Sato, H. Oketani, T. Yamada., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1997**, *49*, 1042.

<sup>4</sup> M. Bruno, S. Roselli, A. Maggio, R. A. Raccuglia, K. F. Bastow, K. H. Lee. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1042.

<sup>5</sup> A. Srikrishna, D. H. Dethe, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 165.

bactericida y antihelmíntico,<sup>3</sup> y la octahidrocicloheptafuranona (de estructura sencilla) tiene actividad contra la leucemia.<sup>6</sup>



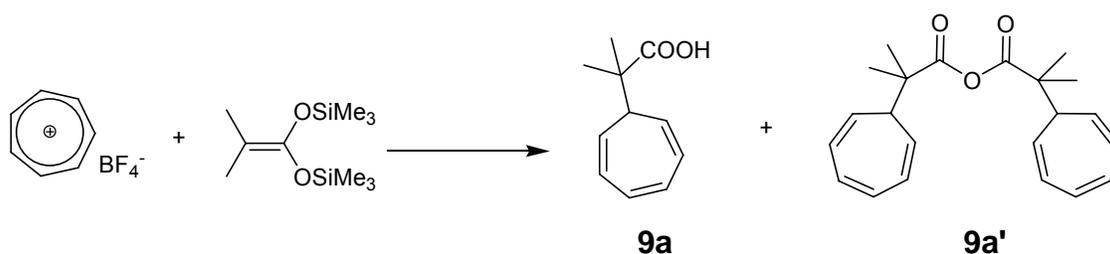
**Esquema 86**

<sup>6</sup> Y. Higuchi, F. Shimona, M. Ando, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 810.

## 3.2 Resultados y Discusión

### 3.2.1 Intentos previos

En un principio se probó una ruta en la cual la fuente del ciclo de 7 miembros sería el tetrafluoroborato de tropilio, una sal activada hacia ataques de tipo nucleofílico. De esta manera, se realizó la adición de un acetal de *bis*(trimetilsililo) al catión tropilio, la cual produjo el ácido sustituido 2, 4, 6-trienilcarboxílico correspondiente **9a** y trazas del anhídrido **9a'**. Ambos productos fueron caracterizados por los métodos espectroscópicos comunes. (*Esquema 87*)

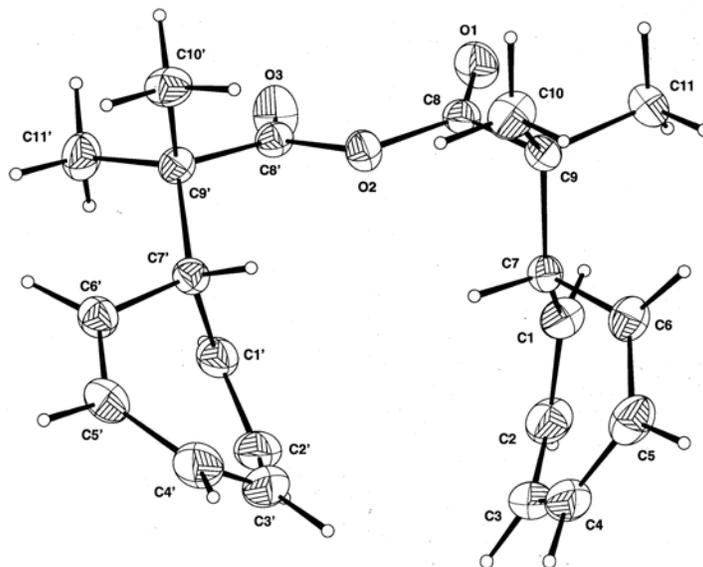


**Esquema 87**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del subproducto **9a'**, se observan las señales correspondientes a los átomos de carbono de los carbonilos en 172.6 ppm, así como tres señales que corresponden a los átomos de carbono del trieno en 131.1, 125.6 y 121.7 ppm.

La estructura de **9a'** fue confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal, donde se observa que los anillos de cicloheptatrieno se encuentran en una conformación de bote y los sustituyentes de cada anillo de siete miembros están en posición axial. El ángulo de enlace C8-C2-C8' de  $123.3^\circ$  corresponde a una hibridación  $\text{sp}^2$  para el oxígeno.

Las longitudes de enlace de ambos grupos carbonilo C8-O2, C8'-O2 son prácticamente iguales (1.48 Å) y corresponden a las de un anhídrido<sup>7</sup>. (Figura 20 y Tabla 10)



**Figura 20**

Estructura de rayos X del anhídrido **9a'**.

**Tabla 10.** Datos cristalográficos para **9a'**

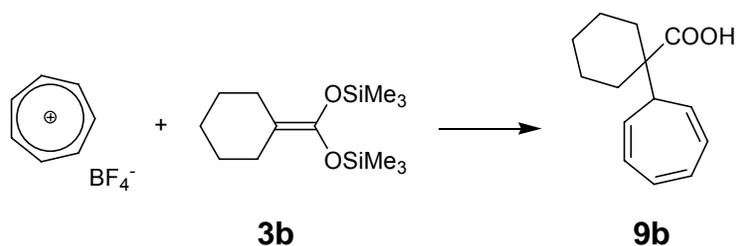
Fórmula	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	
Forma y color del cristal	Cubo, incoloro	
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.30 x 0.40 x 0.40	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /a	
Parámetros de celda (Å, °)	a 12.139 (5) b 10.034 (7) c 16.194 (7)	α 90 β 105.29 (3) γ 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1903 (2)	
Z	4	
Reflexiones colectadas	5050	
Reflexiones independientes	4563	
Factor de refinamiento R1	0.0454	
Factor de refinamiento wR2	0.0544	
GOO F <sup>2</sup>	1.096	

<sup>7</sup> R. E. Marsh, E. Ubell, H. E. Wilcox. *Acta Crystallogr.*, **1962**, 15, 35.

Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados

O(1)-C(8)	1.183(2)	O(2)-C(8)	1.387(2)
O(2)-C(8')	1.380(2)	O(3)-C(8')	1.181(2)
C(8)-C(9)	1.519(2)	C(9)-C(10)	1.533(2)
C(9)-C(11)	1.527(2)	C(8')-C(9')	1.524(2)
C(9')-C(10')	1.536(2)	C(9')-C(11')	1.527(2)
C8-O2-C8'	123.3(1)	C1'-C2'-C3'	124.5(2)
C1-C2-C3	125.2(2)	C3'-C4'-C5'	126.1(2)
C3-C4-C5	125.5(2)	C5'-C6'-C7'	121.0(2)
C5-C6-C7	121.9(2)	C1'-C7'-C9'	113.8(1)
C1-C7-C9	113.8(1)	O2-C8'-O3	123.6(1)
O1-C8-O2	123.9(1)	O3-C8'-C9'	126.4(1)
O2-C8-C9	109.3(1)	C7'-C9'-C10'	109.2(1)
C7-C9-C10	109.9(1)	C7'-C9'-C11'	112.7(1)
C7-C9-C11	112.1(1)	C10'-C9'-C11'	110.2(1)
C10-C9-C11	109.9(1)	C1'-C2'-C3'	124.5(2)

Asimismo, la reacción entre el tetrafluoroborato de tropilio y el 1,1-*bis*(trimetilsiloxi) ciclohexilideno **3b**, condujo exclusivamente a la formación del ácido **9b**. (*Esquema 88*)

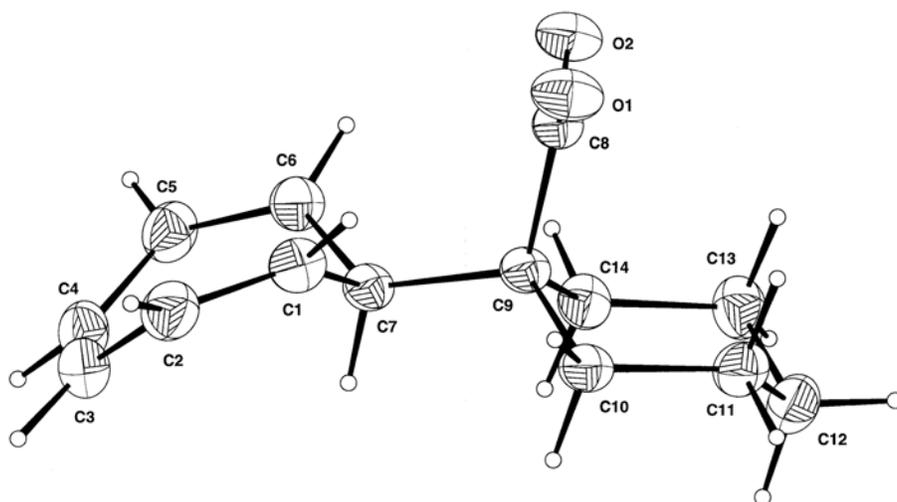


**Esquema 88**

Dicho ácido se caracterizó mediante RMN  $^1\text{H}$ , donde las señales correspondientes a los protones del sistema del trieno se localizan entre 6.7 y 5.5 ppm. En RMN  $^{13}\text{C}$ , el átomo de carbono del ácido se encuentra en 182.7 ppm, mientras que la señal de los átomos de carbono del sistema conjugado están entre 130.9 y 121.5 ppm.

La estructura del ácido **9b** se confirmó mediante difracción de rayos x, donde se aprecia la conformación de bote que presenta el anillo de cicloheptatrieno y que la

adición del éster de silicio se llevó a cabo en el C7. El grupo ciclohexilo contenido en el sustituyente se encuentra en posición axial del cicloheptatrieno y tiene una conformación de silla, según los ángulos de enlace entre C9-C14-C13 (113.2°), C9-C10-C11 (112.7°) y C10-C11-C12(110.6°), C12-C13-C14.(111.6°). (Figura 21 y Tabla 11)



**Figura 21**

Estructura de rayos X del ácido **9b**.

**Tabla 11.** Datos Cristalográficos para el ácido **9b**

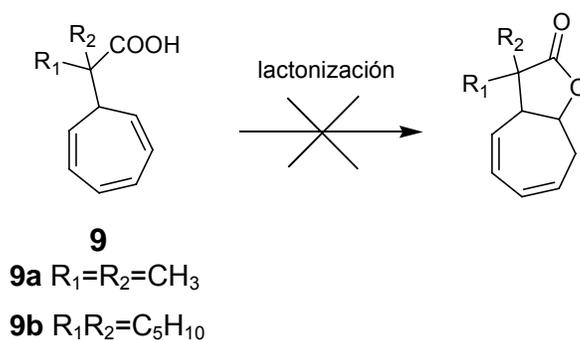
Fórmula	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C 2/c	
Parámetros de celda (Å, °)	a 27.396 (7) b 6.495 (2) c 13.671(4)	α 90 β 96.54 (2) γ 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2417 (1)	
Z	8	
Reflexiones colectadas	2645	
Reflexiones independientes	1602	
Factor de refinamiento R1	0.0891	
Factor de refinamiento wR2	0.0956	

### Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados

O(1)-C(8)	1.238(2)	O(2)-C(8)	1.286(2)
C(1)-C(2)	1.347(3)	C(1)-C(7)	1.504(3)
C(2)-C(3)	1.433(4)	C(3)-C(4)	1.351(4)
C(4)-C(5)	1.436(4)	C(5)-C(6)	1.338(3)
C(6)-C(7)	1.494(2)	C(7)-C(9)	1.558(2)
C(8)-C(9)	1.535(2)	C(9)-C(10)	1.544(2)
C(9)-C(14)	1.537(3)	C(10)-C(11)	1.528(3)
C(11)-C(12)	1.507(4)	C(12)-C(13)	1.518(3)
C(13)-C(14)	1.528(3)		

C(2)-C(1)-C(7)	120.6(2)	C(1)-C(2)-C(3)	125.5(2)
C(2)-C(3)-C(4)	125.0(2)	C(3)-C(4)-C(5)	125.6(2)
C(4)-C(5)-C(6)	125.2(2)	C(5)-C(6)-C(7)	121.3(2)
C(1)-C(7)-C(6)	106.9(1)	C(1)-C(7)-C(9)	114.9(1)
C(6)-C(7)-C(9)	115.1(1)	O(1)-C(8)-O(2)	122.9(1)
O(1)-C(8)-C(9)	120.0(2)	O(2)-C(8)-C(9)	117.0(1)
C(7)-C(9)-C(8)	108.6(1)	C(7)-C(9)-C(10)	109.5(1)
C(8)-C(9)-C(10)	109.4(1)	C(7)-C(9)-C(14)	109.2(1)
C(8)-C(9)-C(14)	110.9(1)	C(10)-C(9)-C(14)	109.2(1)
C(9)-C(10)-C(11)	112.7(2)	C(10)-C(11)-C(12)	110.6(2)
C(11)-C(12)-C(13)	111.1(2)	C(12)-C(13)-C(14)	111.6(2)
C(9)-C(14)-C(13)	113.2(2)		

Posteriormente se intentó lactonizar dichos ácidos mediante diversas técnicas encontradas en la literatura,<sup>8</sup> por ejemplo en presencia de ácido sulfúrico, de yodo, ácido *m*-cloro perbenzóico, etc., sin embargo en ninguno de los casos se obtuvo la lactona esperada. (*Esquema 89*)

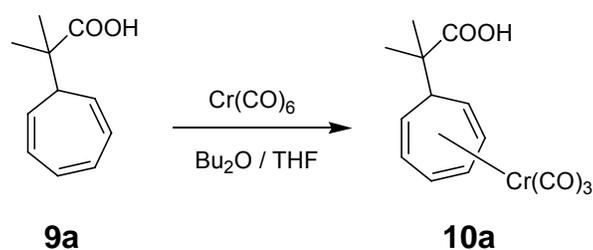


### *Esquema 89*

<sup>8</sup> A. R. Katritzky, O. Meth-Conh, C. W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Vol. 5. Pergamon, Oxford, 1995. p. 164-173.

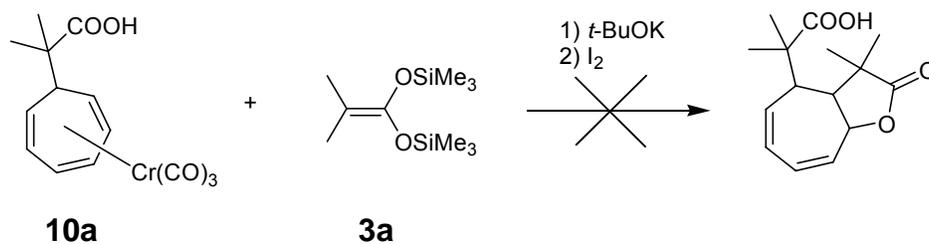
## Lactonización del ácido monosustituído derivado del cicloheptatrieno

Dado que con los métodos anteriores no se logró obtener la lactona esperada en el caso anterior, se recurrió a formar el complejo de cromo del ácido **9a**, tal y como se hizo con los derivados del benceno, con el fin de activar el sistema triénico hacia reactivos de tipo nucleofílico. (*Esquema 90*)



**Esquema 90**

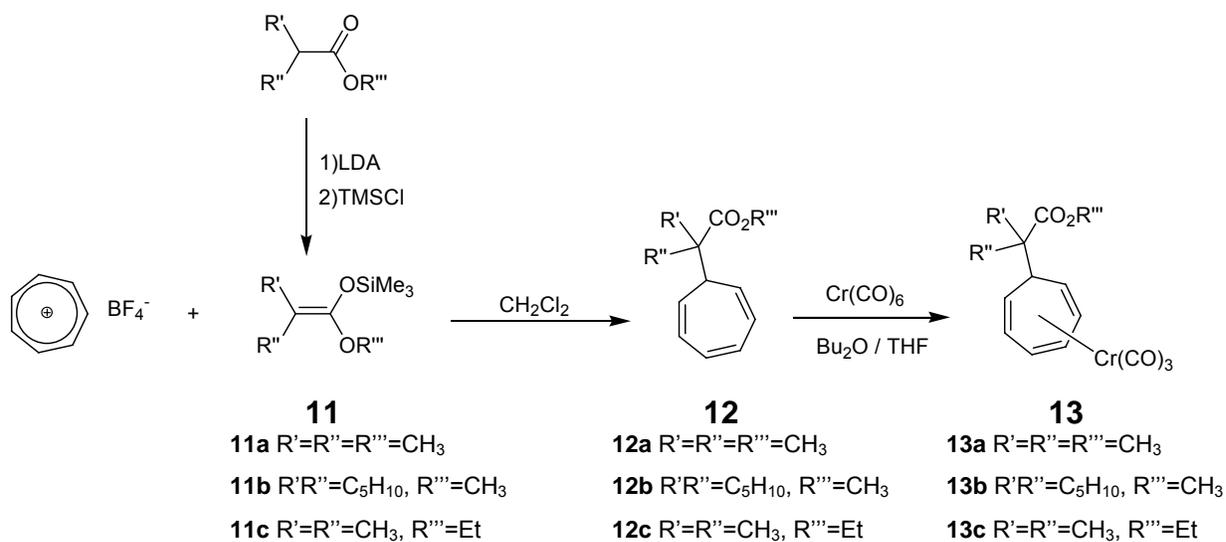
Cuando realizamos la reacción utilizando las mismas condiciones que para la formación de las lactonas [4.3.0] fusionadas (*vide supra*), empleando el complejo de tricarbonylcromo **10a** y el acetal de bis(trimetilsilil)cetena **3a**, desafortunadamente no se aisló la lactona esperada. (*Esquema 91*)



**Esquema 91**

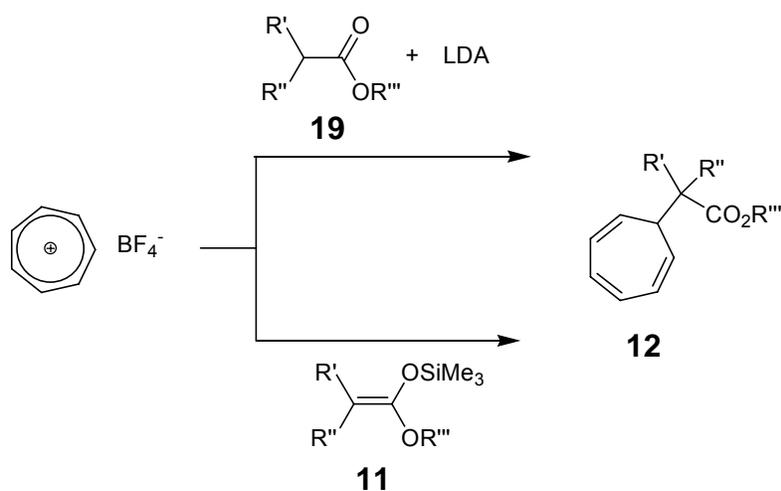
### 3.2.2 Adición nucleofílica doble a complejos cicloheptatrientricarbonilcromo.

Continuando con el estudio de reacciones de adición nucleofílica sobre el tetrafluoroborato de tropilio, se procedió a efectuar la reacción de adición de los acetales de trimetilsililo (**11a**, **11b**, **11c**), obteniéndose en buenos rendimientos los ésteres **12**, derivados del cicloheptatrieno. (*Esquema 92*)



**Esquema 92**

Cabe mencionar que los compuestos del tipo **12**, se pueden obtener directamente a partir de los ésteres de los ácidos carboxílicos **13**. Utilizando como base LDA y adicionando el anión formado al tetrafluoroborato de tropilio. Este procedimiento dio un rendimiento mayor en el caso del éster **12c** (y menor en el caso de **12b**), y aunque implica la síntesis del anión es una buena alternativa si se desea evitar la formación del éster de trimetilsililo **11**. (*Esquema 93*)



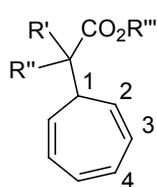
**Esquema 93**

Con el fin de activar el sistema triénico de los ésteres **12a**, **12b**, **12c**, hacia reacciones de adición nucleofílica se efectuó la reacción de éstos con hexacarbonilo de cromo en las mismas condiciones que los complejos arentricarbonilcromo (*vide supra*). (Esquema 92)

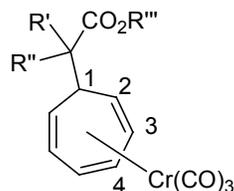
En todos los casos se obtuvieron los complejos derivados cicloheptatrientricarbonilcromo **13** en buenos rendimientos, los cuales fueron caracterizados por los métodos espectroscópicos comunes.

En la *Tabla 12* se muestran los valores de desplazamiento en RMN  $^1\text{H}$  del sistema triénico, tanto de los ésteres **12** como de sus complejos, observándose en estos sistemas el clásico desplazamiento a campo alto de las señales de  $\sim 1$  a 2 ppm, por efecto del fragmento metálico.

**Tabla 12.** Rendimientos y desplazamiento químico de RMN  $^1\text{H}$  de los ésteres **12** y de los complejos **13**.



**12**



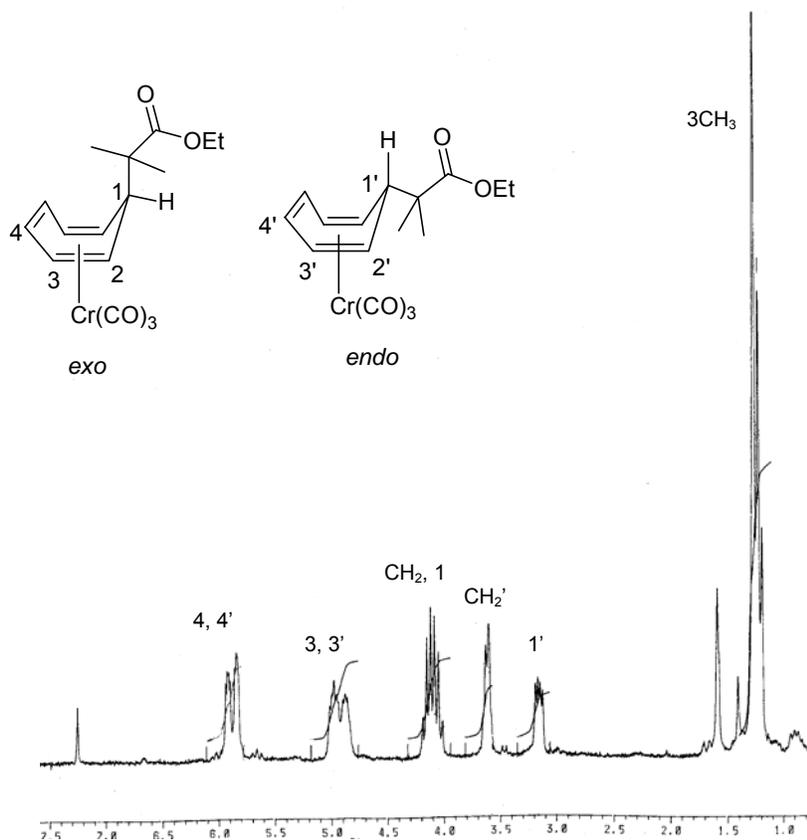
**13**

Compuesto	Rendimiento	Desplazamiento RMN $^1\text{H}$ (ppm)		
		H4	H3	H2
Ésteres de cicloheptatrieno <b>12</b>				
<b>12a</b>	92%	6.73-6.66	6.29-6.23	5.39-5.32
<b>12b</b>	70% <sup>a</sup>	6.72-6.69	6.27-6.21	5.50-5.42
	59% <sup>b</sup>			
<b>12c</b>	64% <sup>a</sup>	6.66	6.20	5.32
	83% <sup>b</sup>			
Complejos derivados de los ésteres de cicloheptatrieno <b>13</b>				
<b>13a</b>	55%	5.83	5.09	3.16
<b>13b</b>	89%	5.85	4.98	3.68
<b>13c</b>	52%	5.68	4.81	3.97

a) Se utilizó el éster de trimetilsililo para sustituir al tropilio.

b) Se utilizó el éster y LDA para sustituir al tropilio.

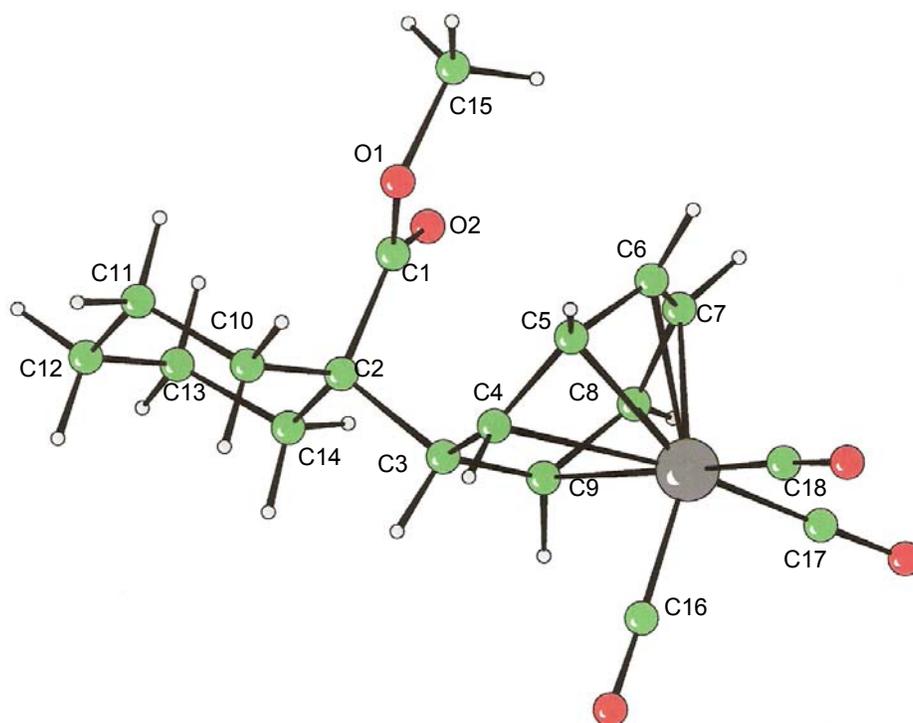
Los complejos **13**, son obtenidos como una mezcla de isómeros *exo* y *endo*. Prueba de ello es el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de complejos (*Figura 22*), donde en  $\sim 6$  ppm y en 5 ppm se observa un par de señales en cada caso, correspondientes a los protones H4, H4' y H3, H3' de los dos isómeros. Por su lado, las señales de H1 y H1' están una en 4.1 ppm (junto con la señal del CH<sub>2</sub>), del isómero *exo* y otra en 3.2 ppm, del isómero *endo*.



**Figura 22**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de complejos **13c**

En el caso particular del complejo **13c**, se lograron obtener cristales adecuados para su análisis mediante difracción de rayos X; donde se puede apreciar que el producto corresponde al isómero *exo* (separado del *endo* mediante cromatografía en columna), en el cual el sustituyente se encuentra en posición axial. (*Figura 23*)



**Figura 23**

Estructura de rayos X del complejo **13c**

De acuerdo a los datos de la *Tabla 13*, las longitudes de enlace del sistema triénico son distintas. C4-C5 tiene un valor de 1.373 Å, C6-C7 de 1.371 Å y C8-C9 de 1.358 Å. Ya que las distancias C4-C5 y C6-C7 son prácticamente iguales y C8-C9 es más corta, se considera que los enlaces C4-C5-C6-C7 forman un sistema diénico  $\eta^4$  coordinado, mientras que C8-C9 actúa de manera independiente,  $\eta^2$  coordinado (propuesto anteriormente por Hadley<sup>Error! Marcador no definido.</sup>).

Adicionalmente, de acuerdo a los ángulos de enlace, se aprecia que la geometría alrededor del cromo es la de un octaedro distorsionado.

**Tabla 13.** Datos cristalográficos para **13c**

Fórmula	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> CrO <sub>5</sub>	
Forma y color del cristal	Barra, rojo	
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.16x0.18x0.50	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Parámetros de celda (Å, °)	a 6.309 (2) b 14.167 (6) c 20.177 (3)	α 93.20 (2) β 99.00 (3) γ 102.86 (3)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1728.9 (10)	
Z	4	
Reflexiones colectadas	6683	
Reflexiones independientes	6074	
Factor de refinamiento R1	0.051	
Factor de refinamiento wR2	0.053	
GOO F <sup>2</sup>	1.117	

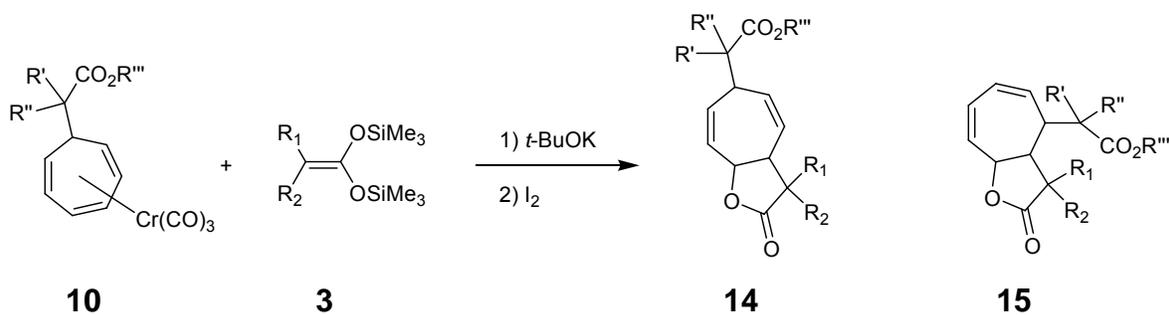
Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados

Cr(1)-C(4)	2.331 (4)	C(1)-C(2)	1.526(6)
Cr(1)-C(5)	2.214 (4)	C(2)-C(3)	1.578(5)
Cr(1)-C(6)	2.198(4)	C(2)-C(10)	1.534(6)
Cr(1)-C(7)	2.202(4)	C(2)-C(14)	1.530(6)
Cr(1)-C(8)	2.209(4)	C(3)-C(4)	1.497(5)
Cr(1)-C(9)	2.340(4)	C(3)-C(9)	1.515(6)
Cr(1)-C(16)	1.828(5)	C(4)-C(5)	1.373(6)
Cr(1)-C(17)	1.849(5)	C(5)-C(6)	1.413(6)
Cr(1)-C(18)	1.832(4)	C(6)-C(7)	1.371(7)
O(1)-C(1)	1.336(5)	C(7)-C(8)	1.420(7)
O(1)-O(15)	1.451(6)	C(8)-C(9)	1.358(6)
O(2)-C(1)	1.188(5)	C(10)-C(11)	1.510(7)
O(3)-C(16)	1.159(6)	C(11)-C(12)	1.521(8)
O(4)-C(17)	1.142 (6)	C(12)-C(13)	1.510(9)
O(5)-C(18)	1.152(5)	C(13)-C(14)	1.520(7)

Cr(1)-C(4)-C(3)	94.3(2)	C(5)-Cr(1)-C(9)	85.04(14)
Cr(1)-C(4)-C(5)	67.8(2)	C(6)-Cr(1)-C(9)	86.24(15)
Cr(1)-C(5)-C(4)	77.1(2)	C(7)-Cr(1)-C(9)	66.69(15)
Cr(1)-C(5)-C(6)	70.7(2)	C(8)-Cr(1)-C(9)	34.58(15)
Cr(1)-C(6)-C(5)	72.0(2)	C(4)-Cr(1)-C(16)	81.95(19)
Cr(1)-C(6)-C(7)	72.0(3)	C(5)-Cr(1)-C(16)	110.40(19)
Cr(1)-C(7)-C(6)	71.7(2)	C(6)-Cr(1)-C(16)	147.6(2)
Cr(1)-C(7)-C(8)	71.5(2)	C(7)-Cr(1)-C(16)	154.44(18)
Cr(1)-C(8)-C(7)	70.9(2)	C(8)-Cr(1)-C(16)	118.45(18)

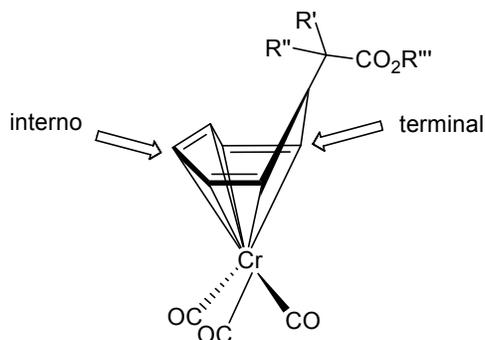
Cr(1)-C(8)-C(9)	78.0(2)	C(4)-Cr(1)-C(17)	164.8(2)
Cr(1)-C(9)-C(3)	93.5(2)	C(5)-Cr(1)-C(17)	156.3(2)
Cr(1)-C(9)-C(8)	67.4(2)	C(6)-Cr(1)-C(17)	120.0(2)
Cr(1)-C(16)-O(3)	177.5(5)	C(7)-Cr(1)-C(17)	93.5(2)
Cr(1)-C(17)-O(4)	178.1(5)	C(8)-Cr(1)-C(17)	85.58(18)
Cr(1)-C(18)-O(5)	177.4(4)	C(4)-Cr(1)-C(18)	109.73(17)
C(4)-Cr(1)-C(5)	35.03(15)	C(5)-Cr(1)-C(18)	89.47(17)
C(4)-Cr(1)-C(6)	66.99(16)	C(6)-Cr(1)-C(18)	92.44(18)
C(5)-Cr(1)-C(6)	37.35(17)	C(7)-Cr(1)-C(18)	115.85(18)
C(4)-Cr(1)-C(7)	86.02(15)	C(8)-Cr(1)-C(18)	150.57(19)
C(5)-Cr(1)-C(7)	68.88(17)	C(9)-Cr(1)-C(16)	87.75(17)
C(6)-Cr(1)-C(7)	36.31(18)	C(9)-Cr(1)-C(17)	102.89(18)
C(4)-Cr(1)-C(8)	84.86(14)	C(16)-Cr(1)-C(17)	92.4(2)
C(5)-Cr(1)-C(8)	89.03(15)	C(9)-Cr(1)-C(18)	172.56(17)
C(6)-Cr(1)-C(8)	69.29(17)	C(16)-Cr(1)-C(18)	89.48(19)
C(7)-Cr(1)-C(8)	37.56(17)	C(17)-Cr(1)-C(18)	84.1(2)
C(4)-Cr(1)-C(9)	63.04(13)		

La reacción de los complejos **13** con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas **3** condujo por una doble adición nucleofílica a las lactonas [5.3.0] deseadas **14** y **15**. Cabe mencionar que las condiciones de lactonización son las mismas a las utilizadas para la síntesis de las lactonas [4.3.0] fusionadas. (*Esquema 94*)



**Esquema 94**

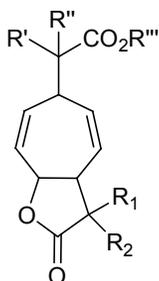
En esta parte del trabajo, se lograron aislar dos tipos distintos de lactonas: las que formalmente corresponden al producto de un ataque *terminal* por parte del enolato al complejo de cicloheptatrieno y las que fueron producto de un ataque *interno*. (Esquema 95)



**Esquema 95**

Lactonas producto de un primer ataque nucleofílico en posición *interna* del sistema triénico coordinado.

Así, en algunos casos, la doble adición da lugar a la formación de las lactonas [5.3.0] no conjugadas. Los rendimientos van del 27 al 64%, considerados como buenos para una molécula compleja como la del (Esquema 96).



<b>14a</b>	$R'=R''=R'''=R_1=R_2=CH_3$	64%
<b>14b</b>	$R'=R''=R'''=CH_3, R_1R_2=C_5H_{10}$	48%
<b>14c</b>	$R'=R''=R_1=R_2=CH_3, R'''=Et$	27%
<b>14d</b>	$R'=R''=CH_3, R'''=Et, R_1R_2=C_5H_{10}$	47%
<b>14e</b>	$R'R''=R_1R_2=C_5H_{10}, R'''=CH_3$	47%

**Esquema 96**

De acuerdo a los sustituyentes presentes en **14d** y **14e** y sus rendimientos, es claro que el volumen del sustituyente en el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena no influye en la cantidad de lactona producida. Del mismo modo, según **14b** y **14e**, tampoco el tamaño del sustituyente del éster tiene influencia significativa. Así, en la reacción de obtención de **14c**, el bajo rendimiento seguramente fue provocado por la manipulación del mismo.

Las nuevas lactonas **14a**, **14b**, **14c**, **14d** y **14e** se obtienen como productos únicos de reacción y fueron caracterizados mediante espectrometría de masas, espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear. Todas las lactonas [5.3.0] fusionadas son sólidos estables y pudieron ser purificados sobre una columna de gel de sílice.

En la *Tabla 14* se reportan los valores del desplazamiento químico RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  para la serie de lactonas **14**.

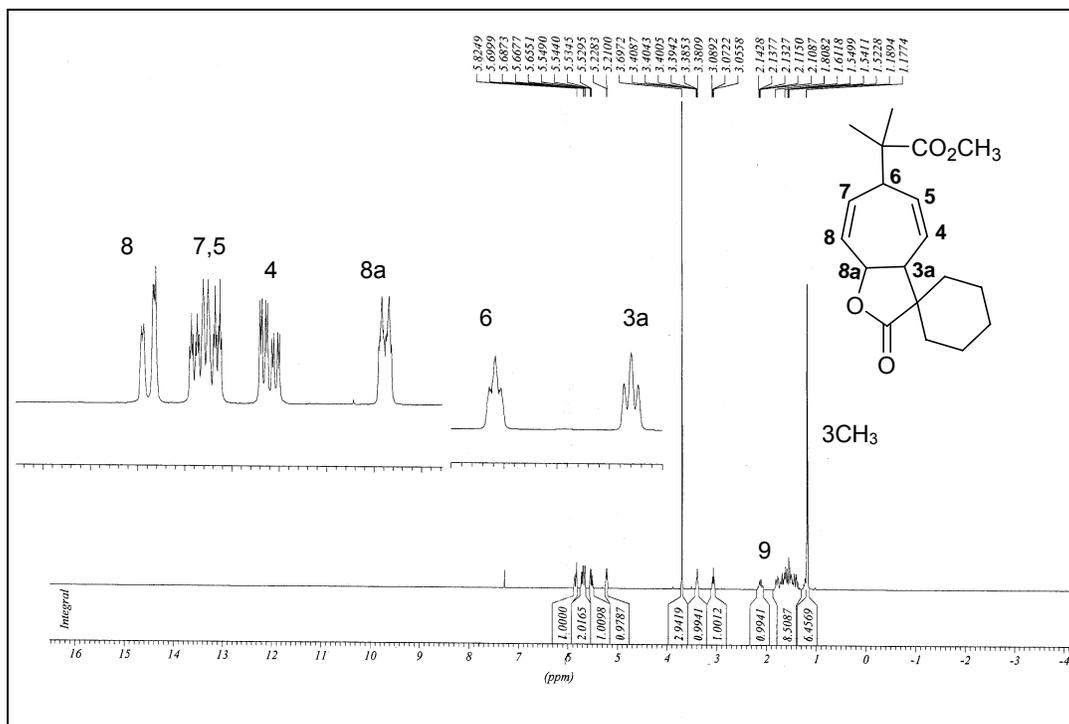
Se aprecia que los protones del dieno, presentan señales en el intervalo de 5.68-5.40 ppm en  $^1\text{H}$  y en  $^{13}\text{C}$  de 132 a 123 ppm. Ambos grupos carbonilos se distinguen en  $^{13}\text{C}$  alrededor de 180 ppm para el de la lactona y en 177 ppm para el del grupo éster.

El protón 8a de la fusión presenta una señal doble en  $\sim 5$  ppm, con una constante de acoplamiento de 7 Hz, correspondiente a la fusión *cis*. En  $^{13}\text{C}$ , el átomo de carbono C8a se localiza en 77 ppm, característica de la fusión C-O y muy cerca de la señal del disolvente.

**Tabla 14.** Valores de desplazamiento químico de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para **14**

RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)					
Compuesto	H8	H7,5	H4	H8a	H3a
<b>14a</b>	5.81	5.68-5.52	5.50	5.28 d (7.3 Hz)	3.09 t (6.5 Hz)
<b>14b</b>	5.82	5.68-5.65	5.53	5.21 d (7.3 Hz)	3.07 t (6.8 Hz)
<b>14c</b>	5.82	5.65	5.45	5.30 d (7.3 Hz)	3.08 S ancho
<b>14d</b>	5.80	5.66	5.47	5.18 d (7.1 Hz)	3.03 t (6.0 Hz)
<b>14e</b>	5.83-5.40			5.19 d (7.3 Hz)	3.00 t (6.2 Hz)
RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)					
	C2	CO éster	C8,C7,C5,C4	C8a	C3a
<b>14a</b>	181.4	176.9	131.7, 130.3 129.2, 123.4	77.6	49.6
<b>14b</b>	180.0	177.1	131.0, 130.9 130.7, 124.0	76.6	49.7
<b>14c</b>	181.9	176.9	132.0, 130.0 129.7, 123.8	78.1	50.1
<b>14d</b>	180.1	176.5	130.9, 124.0	76.6	49.6
<b>14e</b>	180.6	176.0	131.8, 131.0 130.8, 124.6	78.1	49.6

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la lactona **14b**, se observan las señales esperadas de los protones de los dobles enlaces (H8,7,5,4) entre 5.8 y 5.5 ppm, y la señal doble característica correspondiente al metino de la lactona fusionada (H8a) se encuentra en 5.2 ppm. (Figura 24)

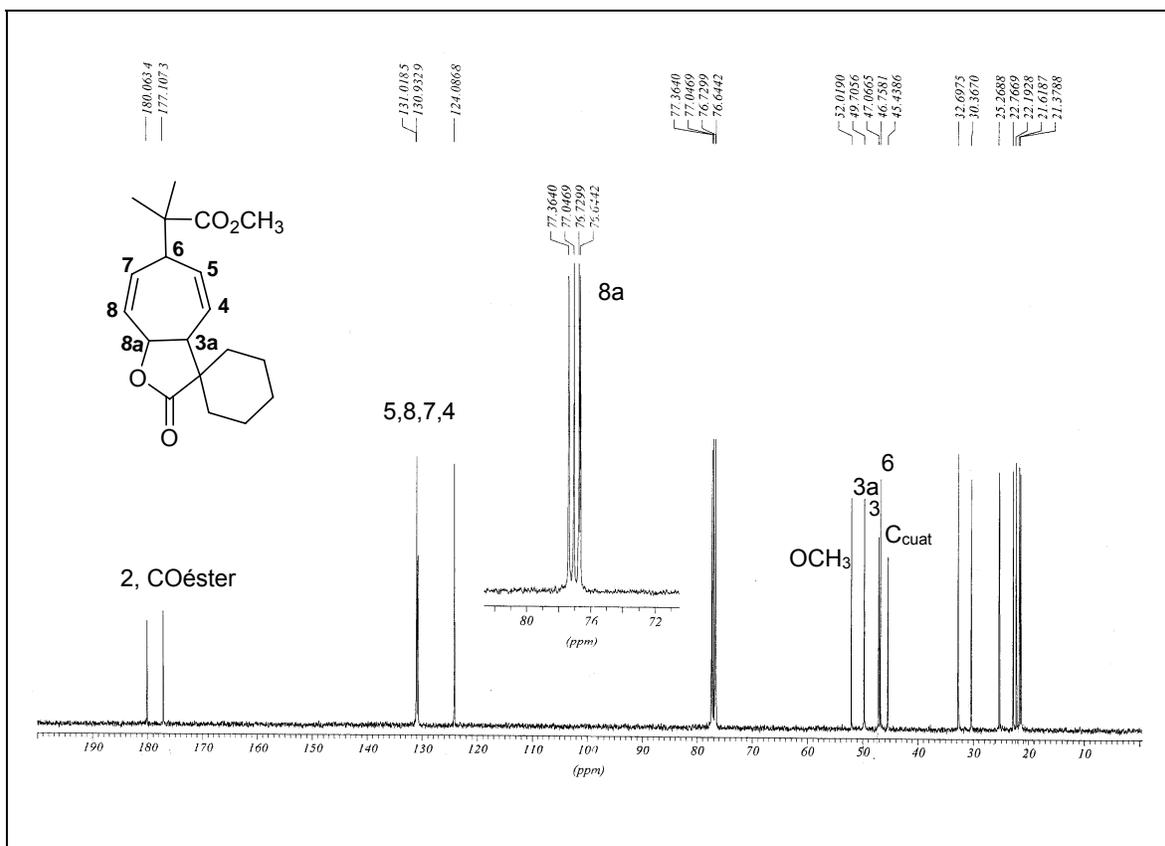


**Figura 24**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la lactona **14b**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **14b** (Figura 25), las señales atribuidas a los carbonilos tanto del éster como de la  $\gamma$ -lactona aparecen a campos bajos en 180 y 177 ppm, los átomos de carbono  $\text{sp}^2$  están entre 130 y 124 ppm y la señal inequívoca del átomo C8a de la fusión de la lactona en 76 ppm.

La asignación completa de cada señal se realizó de acuerdo a los espectros de correlación homo y heteronuclear de RMN (H-H y C-H).

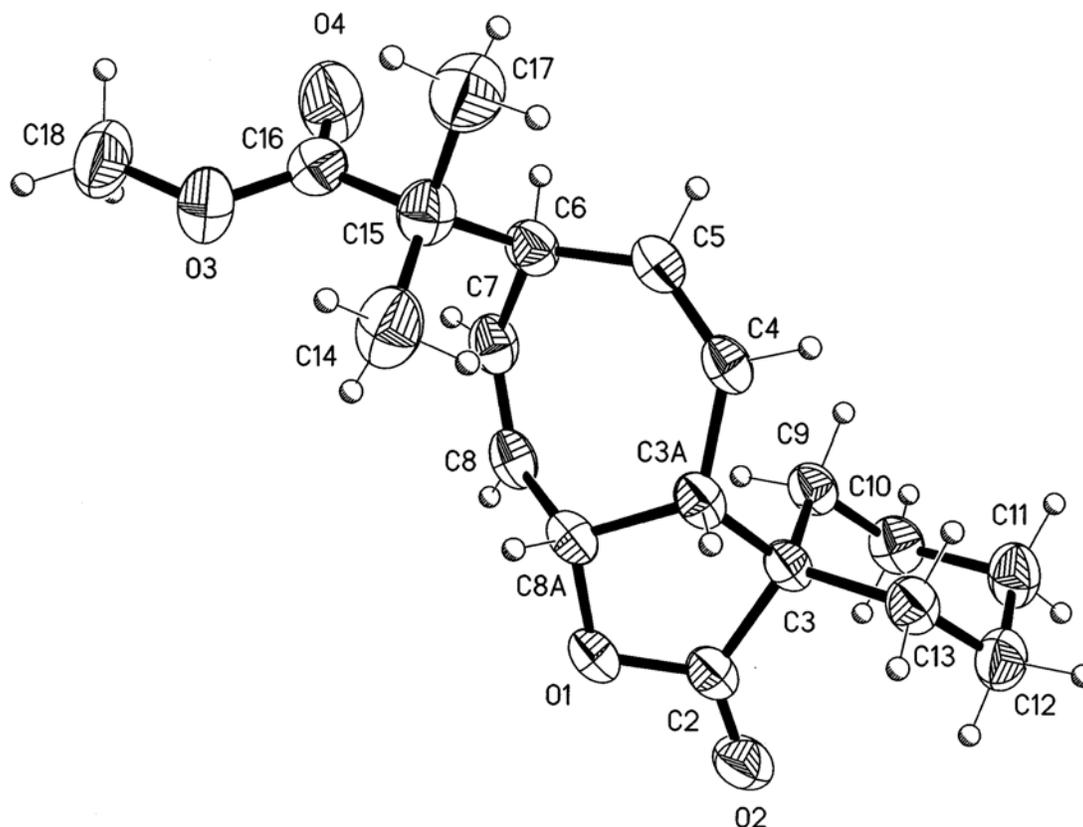


**Figura 25**

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la lactona **14b**

La estructura propuesta para la lactona **14b**, pudo ser confirmada ya que se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. La proyección ORTEP (*Figura 26*) muestra claramente el curso que siguieron las dos adiciones nucleofílicas sucesivas responsables de la formación de un enlace C-C y de un C-O:

ambos enlaces se encuentran del mismo lado, debido a la adición selectiva por la cara opuesta al metal y, aparentemente, en posición *interna* del sistema triénico por la presencia del sustituyente.



**Figura 26**

Proyección ORTEP de **14b**

En la (*Tabla 15*) se registran las distancias y los ángulos de enlace para la lactona **14b**.

El ciclohexilo contenido en la molécula se encuentra en conformación de silla de acuerdo a los ángulos de enlace C3-C9-C10 (113.1°) y C11-C12-C13 (111.2°).

Para la lactona **14b**, el valor de la longitud del enlace de la fusión entre C3a y C8a es de 1.529 Å, el cual es ligeramente menor a los encontrados para lactonas sesquiterpénicas de estructura similar<sup>9</sup> (1.55 Å). Los protones de la fusión de la lactona están del mismo lado que el sustituyente en el C6.

Los dobles enlaces presentes en la molécula son equivalentes, tienen distancias de 1.31 Å (C4-C5 y C7-C8).

<sup>9</sup> M. Vasquez, F. R. Fronczek, L. Quijano, N. H. Fischer. *Acta Crystallogr.*, **1992**, C48, 657.

**Tabla 14. Datos cristalográficos para 14b**

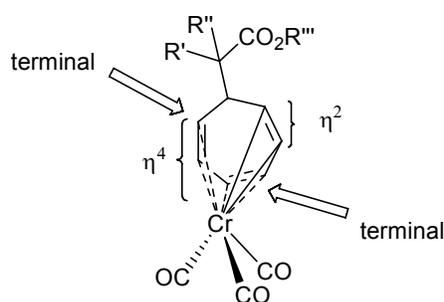
Fórmula	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	
Forma y color del cristal	Platos, incoloros	
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.374 x .0328 x 0.076	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /c	
Parámetros de celda (Å, °)	a 12.831(1) b 6.758(1) c 20.410(2)	α 90 β 104.731(2) γ 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1711.6 (3)	
Z	4	
Reflexiones colectadas	13785	
Reflexiones independientes	3133	
Factor de refinamiento R1	0.0496	
Factor de refinamiento wR2	0.0710	
GOO F <sup>2</sup>	1.026	

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados**

O(1)-C(2)	1.349(2)	C(4)-C(5)	1.316(3)
O(1)-C(8a)	1.455(2)	C(5)-C(6)	1.497(3)
O(2)-C(2)	1.200(2)	C(6)-C(7)	1.502(3)
C(2)-C(3)	1.519(3)	C(6)-C(15)	1.561(3)
C(3)-C(3a)	1.547(2)	C(7)-C(8)	1.317(3)
C(3a)-C(4)	1.494(3)	C(8)-C(8a)	1.493(3)
C(3a)-C(8a)	1.529(2)		

C(2)-O(1)-C(8a)	111.49(14)	C(8)-C(7)-C(6)	129.71(17)
C(16)-O(3)-C(18)	116.36(19)	C(7)-C(8)-C(8a)	127.70(18)
O(2)-C(2)-O(1)	119.82 (17)	O(1)-C(8a)-C(8)	108.94(15)
O(2)-C(2)-C(3)	129.39(18)	O(1)-C(8a)-C(3a)	103.64(14)
O(1)-C(2)-C(3)	110.79(16)	C(8)-C(8a)-C(3a)	119.52(15)
C(2)-C(3)-C(13)	112.13(15)	C(10)-C(9)-C(3)	113.10(15)
C(2)-C(3)-C(3a)	100.96(14)	C(9)-C(10)-C(11)	111.66(16)
C(13)-C(3)-C(3a)	111.89(14)	C(10)-C(11)-C(12)	110.87(16)
C(2)-C(3)-C(9)	109.40(14)	C(11)-C(12)-C(13)	111.24(16)
C(13)-C(3)-C(9)	109.43(14)	C(12)-C(13)-C(3)	114.66(15)
C(3a)-C(3)-C(9)	112.84(14)	C(16)-C(15)-C(14)	112.56(18)
C(4)-C(3a)-C(8a)	119.30(15)	C(16)-C(15)-C(17)	105.50(17)
C(4)-C(3a)-C(3)	115.75(14)	C(14)-C(15)-C(17)	109.88(19)
C(8a)-C(3a)-C(3)	103.88(14)	C(16)-C(15)-C(6)	107.28(16)
C(5)-C(4)-C(3a)	132.18(17)	C(14)-C(15)-C(6)	111.49(17)
C(4)-C(5)-C(6)	132.24(17)	C(17)-C(15)-C(6)	109.93(17)
C(5)-C(6)-C(7)	116.27(16)	O(4)-C(16)-O(3)	122.6(2)
C(5)-C(6)-C(15)	112.61(15)	O(4)-C(16)-C(15)	123.7(2)
C(7)-C(6)-C(15)	112.42(15)	O(3)-C(16)-C(15)	113.65(19)

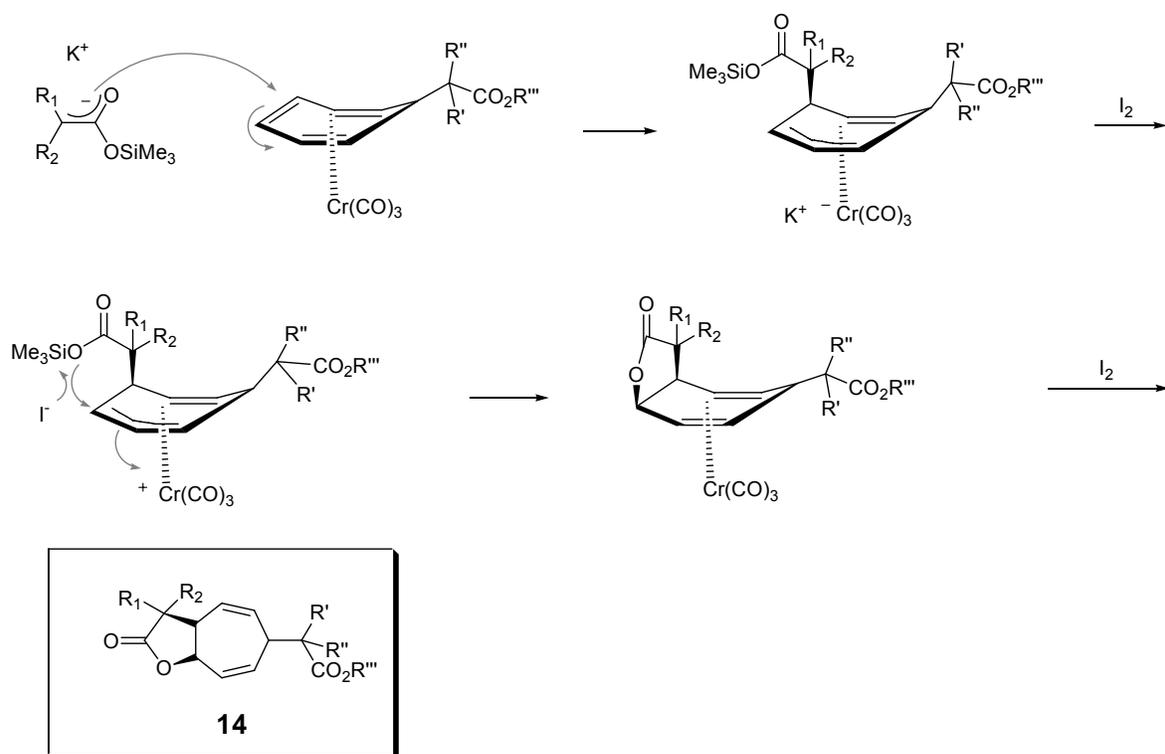
Las adiciones nucleofílicas en sistemas conjugados coordinados, se llevan a cabo generalmente en la posición externa de la conjugación. Sin embargo, en acuerdo a lo encontrado en la estructura de rayos X para el complejo **13c**, el sistema está como un trieno  $\eta^2, \eta^4$ -coordinado; de esta manera el aparente ataque *interno*, no es más que un ataque en posición terminal y menos impedida al sistema  $\eta^4$ . (Esquema 97)



**Esquema 97**

De acuerdo a los productos de reacción observados (únicos en este caso), se propone un mecanismo de reacción similar al de la adición a complejos del tipo arenocromo; donde la adición del enolato tiene lugar en posición terminal del sistema  $\eta^4$  más alejada al sustituyente (debido a impedimento de tipo estérico del grupo éster) y del lado opuesto al fragmento metálico, produciendo un complejo  $\eta^3, \eta^2$ -aniónico. El yodo auxilia entonces la oxidación de dicho complejo y el segundo ataque nucleofílico intramolecular, nuevamente del mismo lado que el primero. El resultado es una lactona diénica coordinativamente insaturada que se libera por acción del exceso de yodo.<sup>10</sup> (Esquema 98)

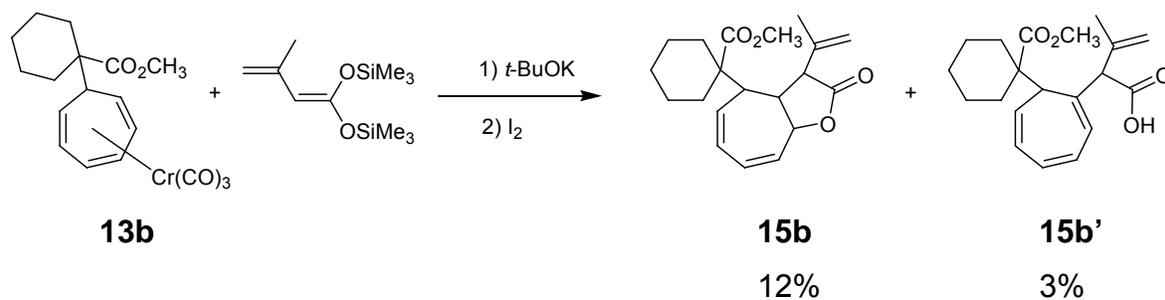
<sup>10</sup> H. Rudler, C. Alvarez, A. Parlier, E. Aldeco-Pérez, B. Denise, Y. Xu, J. Vaissermann., *Tetrahedron. Lett.*, **2004**, 45, 2409. Para mecanismo ver : *Corrigendum. Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4415.



**Esquema 98**

Lactonas producto de un primer ataque nucleofílico en posición terminal.

En el caso de **13b**, el primer ataque nucleofílico se realiza en posición terminal del cicloheptatrieno coordinado. Así se logró aislar la lactona **15b**, además se identificó la formación de un producto secundario, el ácido **15b'**. (*Esquema 99*)

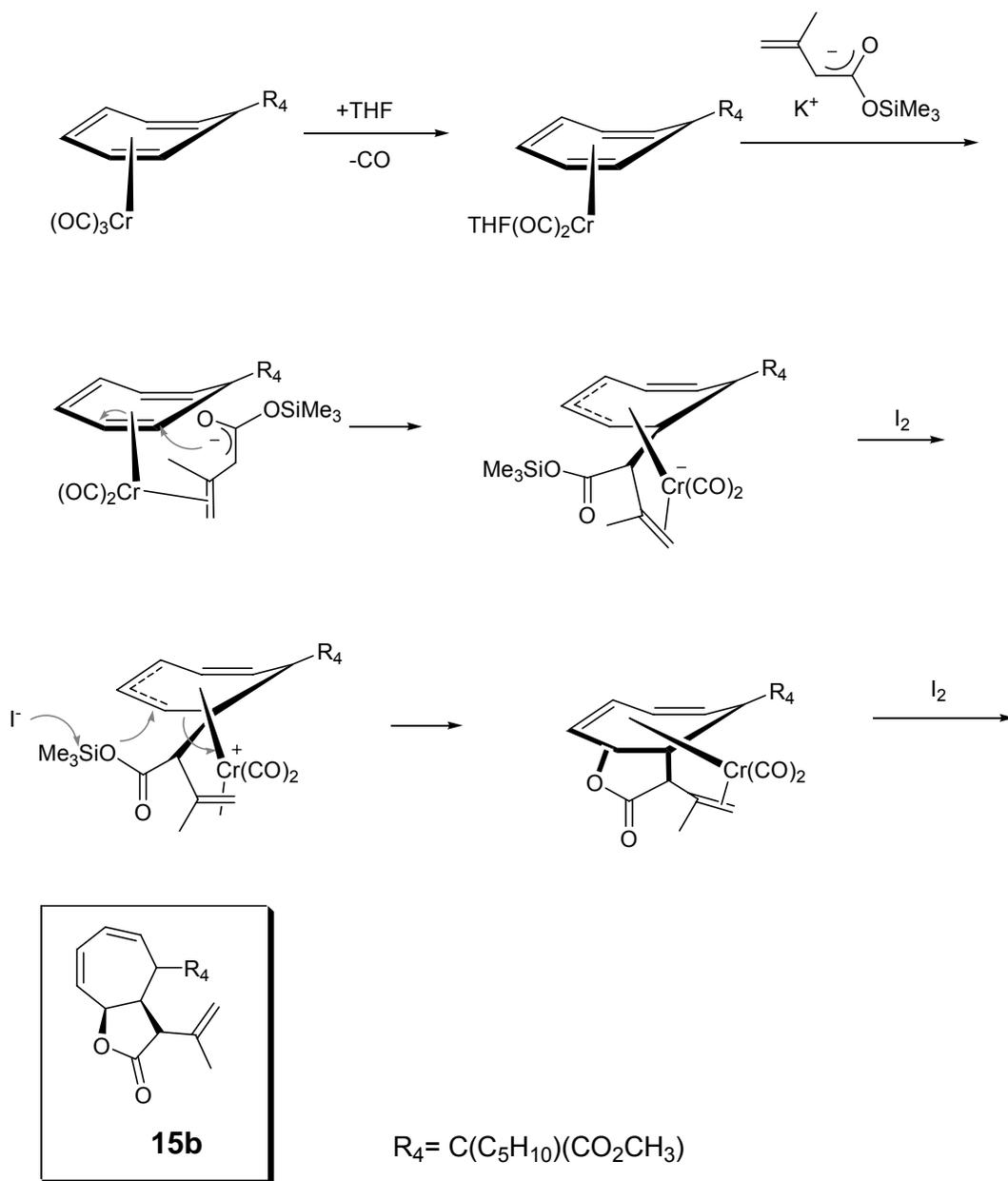


**Esquema 99**

El producto **15b** es una lactona [5.3.0] conjugada y su formación se indujo con el uso del éster de *bis*(trimetilsililo) también conjugado. Se propone un mecanismo alternativo al anterior para la formación regioselectiva de este producto. (*Esquema 100*)

En un primer paso se propone la descarbonilación del complejo cicloheptatrientricarbonilcromo para formar un intermediario coordinativamente insaturado el cual satisface su esfera de coordinación con una molécula de THF, y por una reacción de intercambio de ligante, se efectúa la coordinación del doble enlace presente en el enolato de potasio. Esta coordinación restringe al primer ataque nucleofílico, el cual ahora tendrá lugar en posición terminal aunque se encuentre muy próximo el grupo éster y del mismo lado del fragmento metálico. De esta manera, tendremos el segundo ataque nucleofílico promovido por yodo del mismo lado del primer ataque, así como la oxidación del metal y obtención de la lactona [5.3.0] libre. El intermediario coordinado al doble enlace de un alqueno  $\eta^2$ , así como la descarbonilación sugeridos en el primer paso del mecanismo de reacción, fueron propuestos en una cicloadición de un alqueno conjugado.<sup>!Error!</sup>

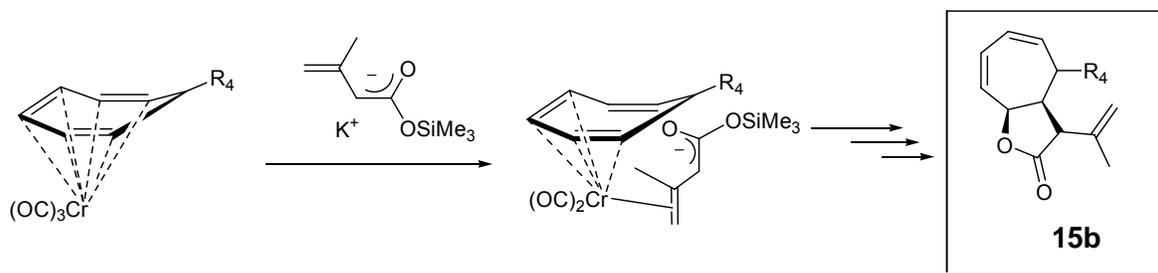
Marcador no definido.



**Esquema 100**

Otra propuesta, que encontramos más viable, es la descoordinación de un doble enlace del trieno (seguramente el que se encuentra  $\eta^2$ ), que permite así la coordinación del enolato del acetal de trimetilsililo. Inmediatamente sucede el primer ataque nucleofílico, seguida de la oxidación del complejo, el segundo

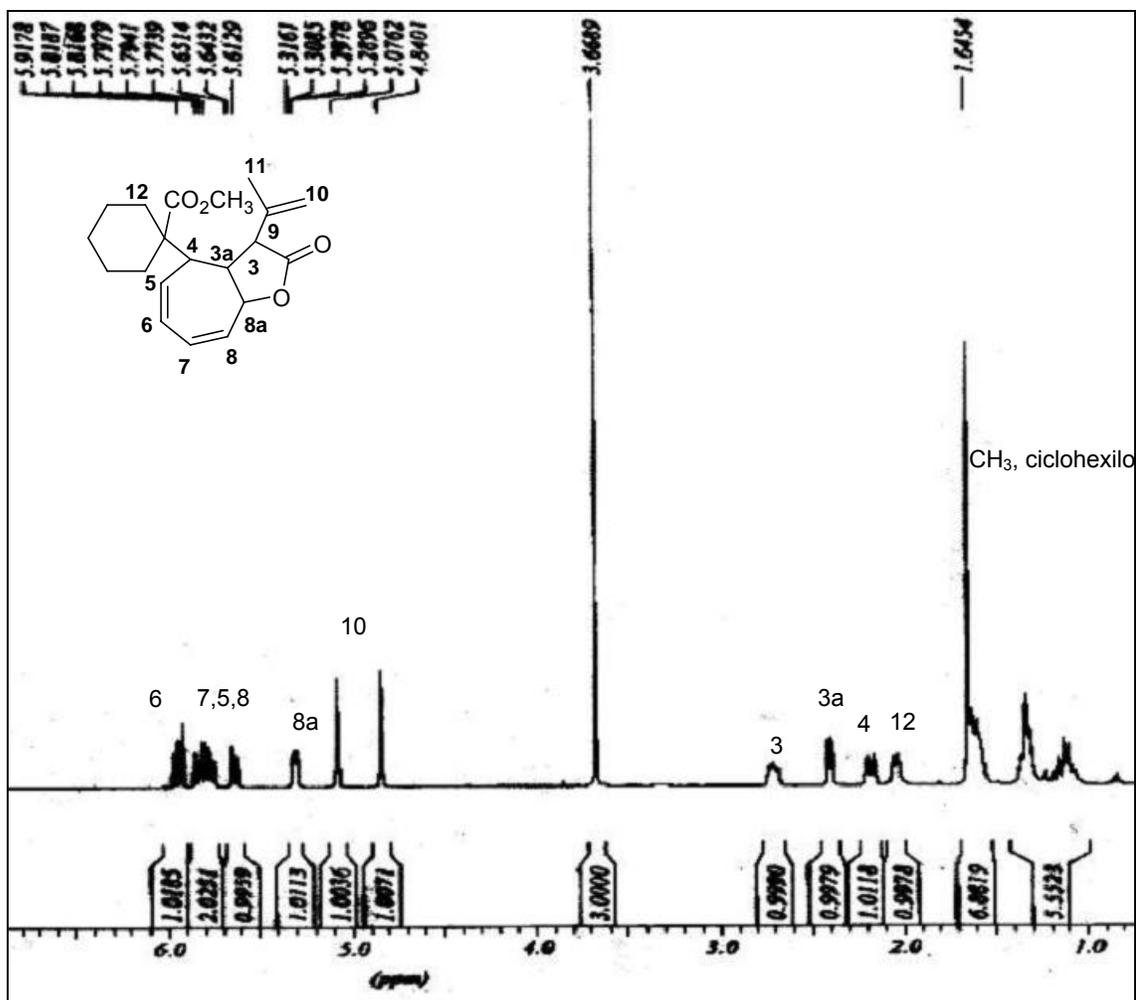
ataque nucleofílico y, finalmente la oxidación del metal; tal y como se propone a partir del segundo paso del mecanismo anterior. (*Esquema 101*)



**Esquema 101**

La lactona **15b**, se caracterizó por los métodos convencionales. Sus espectros de RMN se discuten a continuación.

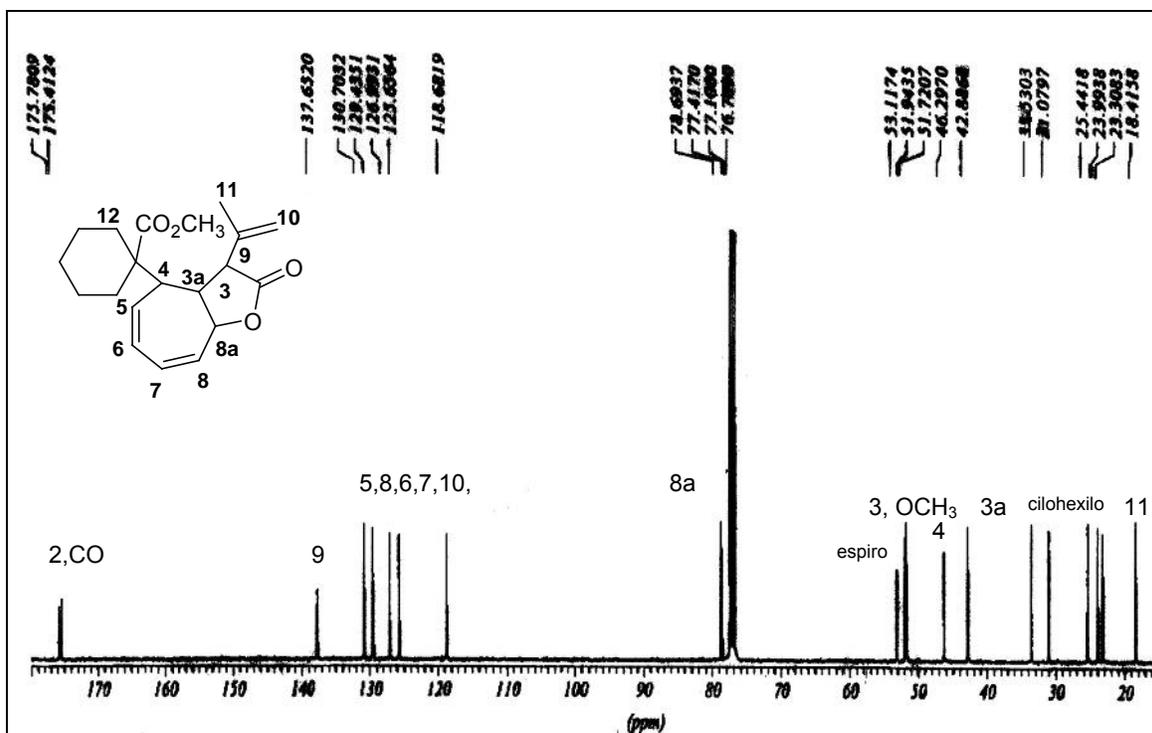
En el espectro de  $^1H$  RMN (*Figura 27*), observamos la presencia de un sistema diénico conjugado de cuatro protones H5, 6, 7 y 8 entre 5.9 y 5.6 ppm y las señales correspondientes a los dos protones del doble enlace terminal H10 en 5.0 y en 4.8 ppm. La señal característica del protón presente en la fusión de la lactona H8a se encuentra en 5.3 ppm y es un doble de dobles, dado el acoplamiento con los protones 8 y 3a.



**Figura 27**

Espectro RMN <sup>1</sup>H de la lactona **15b**

En lo que respecta a la RMN de <sup>13</sup>C, las señales de los carbonos de los dos carbonilos de la molécula (éster y lactona) se localizan en 175.7 y en 175.4 ppm, en el intervalo de 130 a 125 ppm aparecen cuatro señales pertenecientes a los átomos de carbono del sistema diénico conjugado. En 137.6 y en 118.6 ppm se observan las señales correspondientes al doble enlace terminal. Finalmente, la señal propia del átomo de carbono de la fusión de la lactona está en 78.6 ppm. (Figura 28)

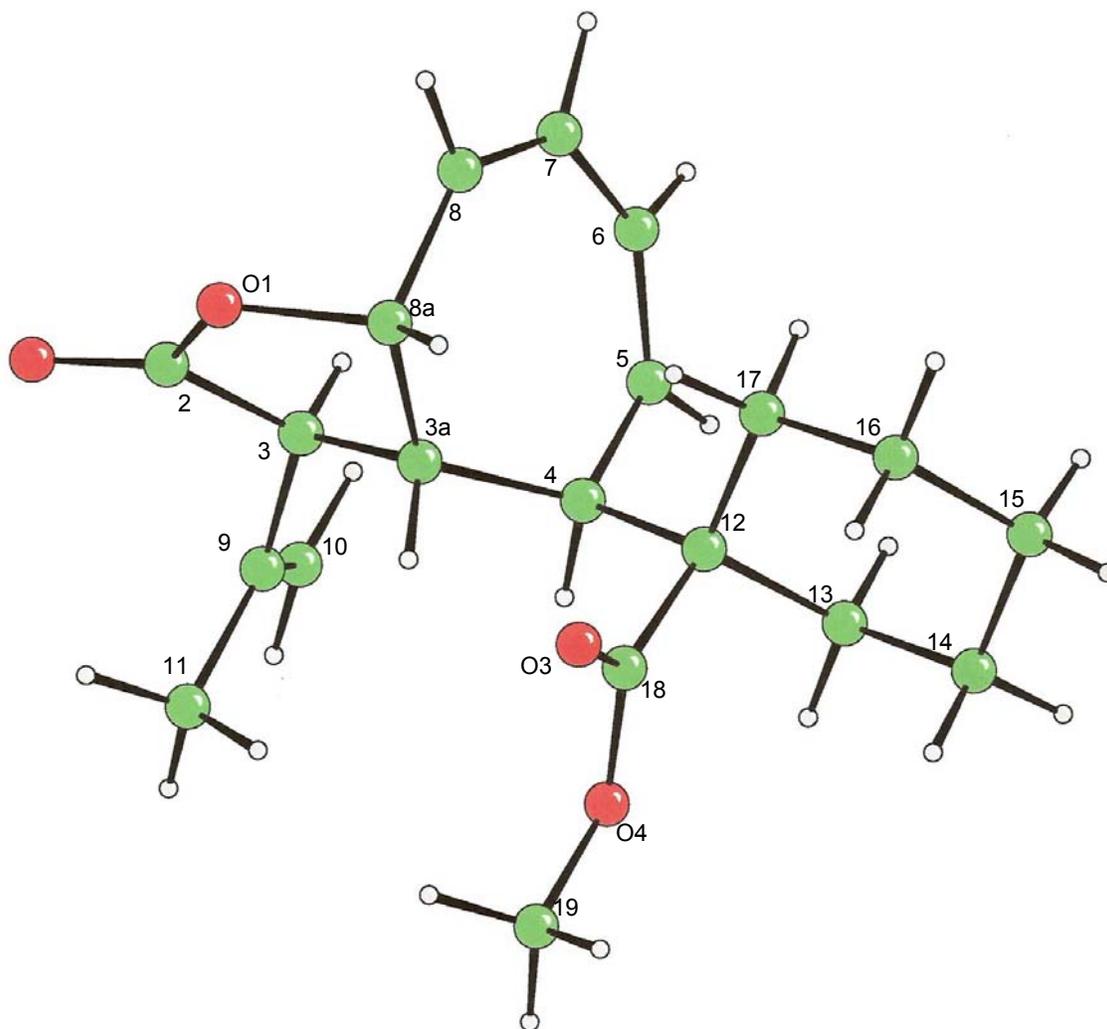


**Figura 28**

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la lactona **15b**

Para dicha lactona, se lograron obtener cristales adecuados para corroborar la estructura propuesta mediante difracción de rayos X. (Figura 29) En la estructura es clara la posición del anillo de 5 miembros de la lactona (adyacente al sustituyente del anillo de cicloheptatrieno), así como la selectividad con la que la adición tuvo lugar:

- lactona *cis*-fusionada, debido a que ambos ataques se llevaron a cabo del mismo lado



**Figura 29**

Estructura de rayos X de la lactona **15b**

La distancia de enlace C3a-C8a es de 1.523 Å, distancia ligeramente más corta, pero muy similar a la encontrada para diversas cis-lactonas bicíclicas<sup>9</sup> (1.552 Å), y casi igual a la encontrada para la lactona **14b** (1.529 Å). (Tabla 15) De acuerdo a los ángulos de enlace C12-C17-C16 y C13-C14-C15 (de 113.4 y 111.1°, respectivamente), el ciclohexano se encuentra en una conformación de silla.

Adicionalmente, los enlaces del dieno conjugado no son equivalentes: C5-C6 tiene una longitud de 1.328 Å, y C7-C8 de 1.318 Å. Este último es más corto y parecido al de **14b**, por la proximidad que tiene al anillo de la  $\gamma$ -lactona.

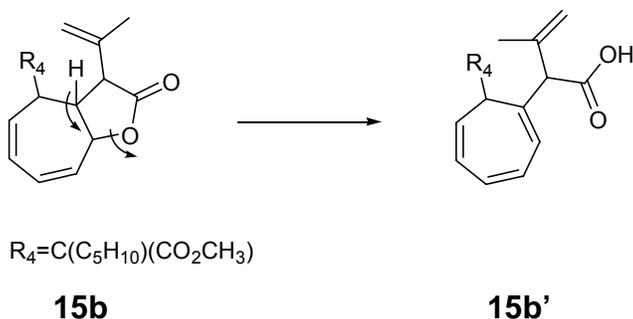
**Tabla 15. Datos cristalográficos para 15b**

Fórmula	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	
Forma y color del cristal	Platos, incoloros	
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.10 x 0.40 x 0.60	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/n	
Parámetros de celda (Å, °)	a 14.288(5) b 9.625(4) c 14.454(4)	α 90 β 116.22(2) γ 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1783.2 (11)	
Z	4	
Reflexiones colectadas	3481	
Reflexiones independientes	3339	
Factor de refinamiento R1	0.056	
Factor de refinamiento wR2	0.068	
GOO F <sup>2</sup>	1.060	

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados**

O(1)-C(2)	1.349(3)	C(3a)-C(8a)	1.523(3)
O(1)-C(8a)	1.472(3)	C(4)-C(5)	1.513(3)
O(2)-C(2)	1.193(3)	C(5)-C(6)	1.328(3)
C(2)-C(3)	1.509(3)	C(6)-C(7)	1.448(4)
C(3)-C(3a)	1.537(3)	C(7)-C(8)	1.318(4)
C(3a)-C(4)	1.527(3)	C(8)-C(8a)	1.496(4)
C(2)-O(1)-C(8a)	110.39(18)	O(1)-C(8a)-C(8)	107.2(2)
C(18)-O(4)-C(19)	117.2(2)	C(3a)-C(8a)-C(8)	118.8(2)
O(1)-C(2)-O(2)	121.8(2)	C(3)-C(9)-C(10)	119.7(3)
O(1)-C(2)-C(3)	109.5(2)	C(3)-C(9)-C(11)	118.0(2)
O(2)-C(2)-C(3)	128.6(3)	C(10)-C(9)-C(11)	122.2(3)
C(2)-C(3)-C(3a)	101.29(19)	C(4)-C(12)-C(13)	107.98(16)
C(2)-C(3)-C(9)	116.02(19)	C(4)-C(12)-C(17)	113.94(19)
C(3a)-C(3)-C(9)	116.90(19)	C(13)-C(12)-C(17)	108.74(17)
C(3)-C(3a)-C(4)	113.83(17)	C(4)-C(12)-C(18)	107.00(16)
C(3)-C(3a)-C(8a)	101.36(18)	C(13)-C(12)-C(18)	109.92(17)
C(4)-C(3a)-C(8a)	121.80(18)	C(17)-C(12)-C(18)	109.22(17)
C(3a)-C(4)-C(5)	113.93(18)	C(12)-C(13)-C(14)	113.3(2)
C(3a)-C(4)-C(12)	115.84(16)	C(13)-C(14)-C(15)	111.1(2)
C(5)-C(4)-C(12)	111.85(16)	C(14)-C(15)-C(16)	111.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)	127.6(2)	C(15)-C(16)-C(17)	112.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)	129.6(2)	C(12)-C(17)-C(16)	113.44(17)
C(6)-C(7)-C(8)	131.2(2)	O(3)-C(18)-O(4)	122.3(2)
C(7)-C(8)-C(8a)	130.0(2)	O(3)-C(18)-C(12)	125.5(2)
O(1)-C(8a)-C(3a)	102.27(18)	O(4)-C(18)-C(12)	112.18(17)

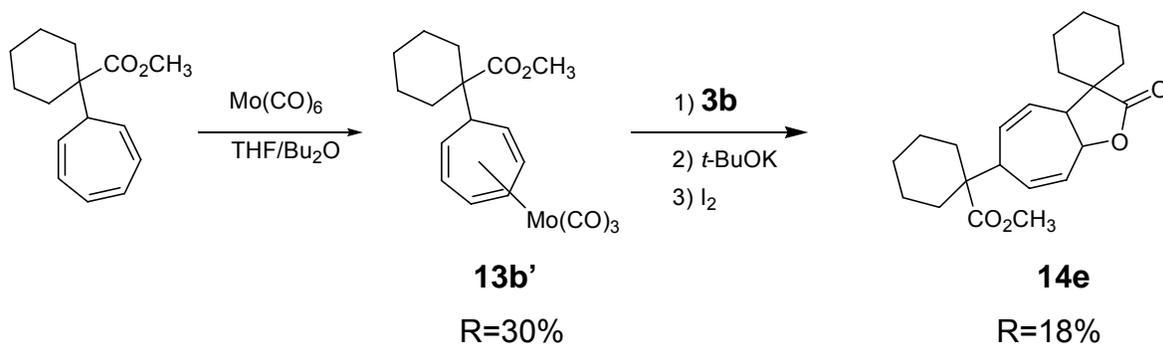
De acuerdo a lo observado para las lactonas [4.3.0] fusionadas derivadas de los complejos arentricarbonilcromo, las trazas del ácido **15b'** se originan a partir de la lactona **15b** por eliminación del átomo de hidrógeno sobre el átomo de carbono 3a. (*Esquema 102*)



**Esquema 102**

Alternativamente a la síntesis mediante complejos de cromo, como un estudio comparativo, se sintetizó el complejo de molibdeno **13b'**, con el cual se realizó la reacción de lactonización (*Esquema 103*), observándose que se obtiene la misma lactona, con un rendimiento menor.

Debido a los resultados obtenidos con el uso de dicho metal, tanto por el bajo rendimiento del complejo **10e**, como de la lactona **14e**, se optó por continuar el uso del cromo en todos los demás casos.



**Esquema 103**

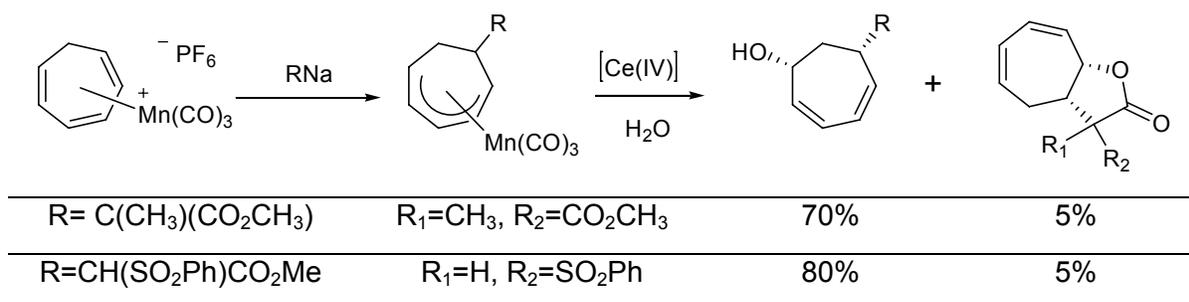
Los bajos rendimientos se explican por la menor estabilidad que tiene el complejo de molibdeno **13b'**, en comparación al de cromo **13b**, reportada y observada en complejos de cicloheptatrientricarbonilmolibdeno, sobre todo en las reacciones de adición nucleofílica. ¡Error! Marcador no definido.

### 3.3 Doble adición nucleofílica terminal a cicloheptatrienilcromo: Formación de lactonas [5.3.0] sin sustituyente.

#### 3.3.1 Trabajo previo

Como se vió en el capítulo 1, la funcionalización del anillo de cicloheptatrieno con nucleófilos, sobre todo cuando se parte de las sales de cicloheptatrienilo, ha sido ampliamente estudiada.

En el afán de conseguir una segunda adición a dicho anillo de 7 miembros, creando ya sea un sistema difuncionalizado, o bien, un sistema bicíclico, se han hecho estudios con el hexafluorofosfato de cicloheptatrienilcromo de manganeso. La primera adición se realiza con enolatos de sodio y la segunda se favorece con el uso de sales de cerio (oxidantes). Cabe mencionar que en estos casos, la  $\gamma$ -lactona bicíclica es un producto secundario de la reacción.<sup>11</sup> (*Esquema 104*)



**Esquema 104**

<sup>11</sup> A. J. Pearson, P. Bruhn, I. C. Richards. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 387.

### 3.3.2 Resultados y Discusión

Al ver el poco éxito de esta síntesis, y los resultados observados con nuestros complejos sustituidos se procedió a realizar la misma reacción sobre el ya conocido complejo cicloheptatrientricarbonilcromo.

El método de síntesis de este complejo mejoró el rendimiento notablemente del 64% reportado en la literatura (14 horas, disolvente diglima). La diferencia consistió en casi duplicar el tiempo de reacción, aumentar la polaridad del disolvente y la temperatura de calentamiento. ¡Error! Marcador no definido. (*Esquema 105*)



#### **16**

90% de rendimiento

24 horas de reflujo

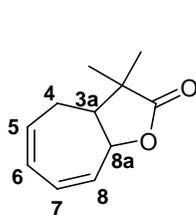
Disolventes THF/Bu<sub>2</sub>O

#### ***Esquema 105***

Las lactonas obtenidas a partir del cicloheptatrientricarbonilcromo **16** por doble ataque nucleofílico de derivados de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas fueron cuatro **17a-d** en rendimientos que van de regulares a buenos.

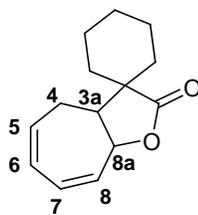
Es de esperarse que el mecanismo de formación de estas lactonas, sea similar al discutido anteriormente, por lo que se espera que los dos nuevos enlaces (C-C, C-O) den lugar a una fusión *cis*.

En el caso de **17d**, este compuesto proviene de **17c**, el cual se isomeriza en el medio de reacción para dar lugar a un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado más estable. (*Esquema 106*)



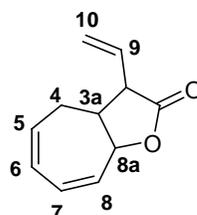
**17a**

73%



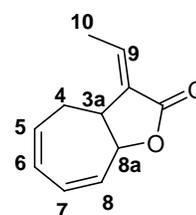
**17b**

73%



**17c**

44%



**17d**

17%

### **Esquema 106**

La caracterización de los productos, se llevó a cabo por los métodos convencionales. En la *Tabla 16* se muestran los valores de desplazamiento químico, tanto de RMN de  $^1\text{H}$ , como de  $^{13}\text{C}$ .

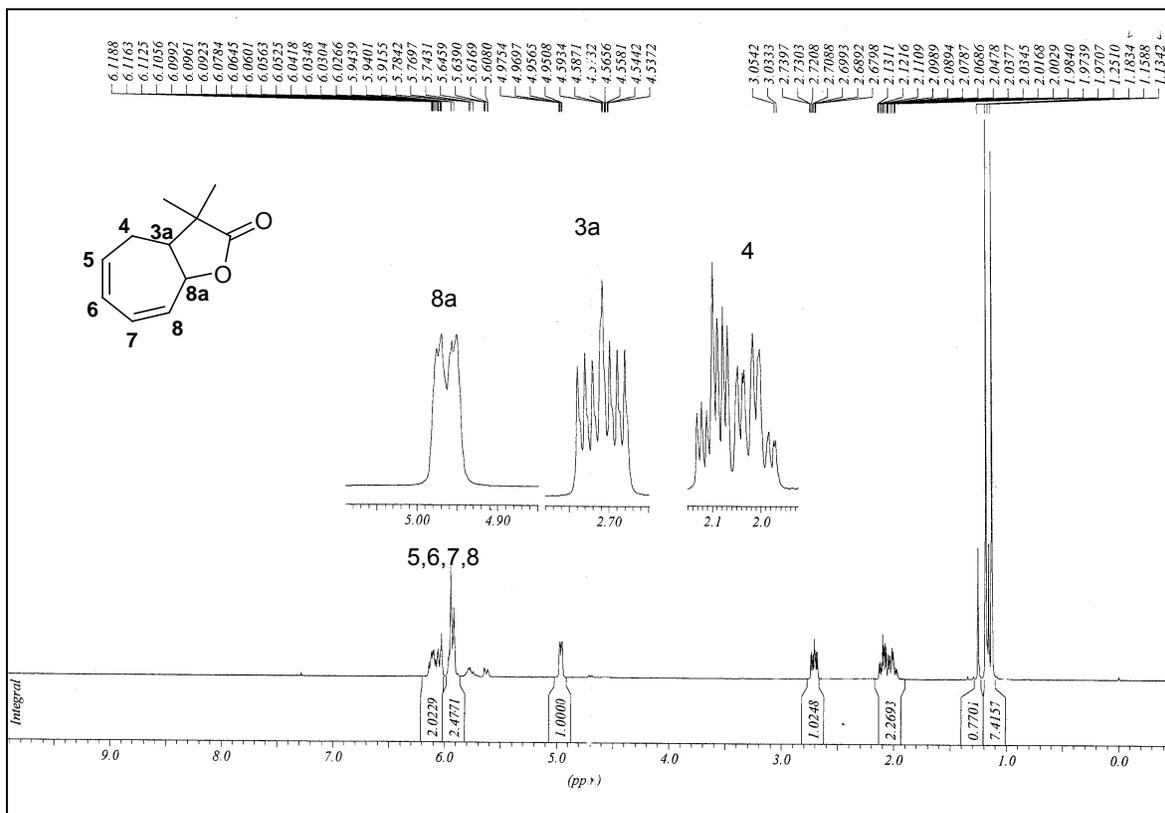
En general, las señales de los protones del cierre de la lactona se encuentran en  $\sim 5$  ppm y el átomo de carbono C8a en  $\sim 78$  ppm. La posición de las señales de los protones de los dobles enlaces en  $\sim 6$  ppm y las de los átomos de carbono correspondientes en  $\sim 130$  ppm. Las señales de los protones en los dobles enlaces adicionales en la estructura H9 y H10 para las lactonas **17c** y **17d**, se encuentran en 5 y en 6.5 ppm, respectivamente.

**Tabla 16.** Desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para las lactonas **17a-d**

RMN $^1\text{H}$ $\delta(\text{ppm})$								
<b>17a</b>	<b>H5,6</b>	<b>H7,8</b>	<b>H8a</b>	<b>H3a</b>	<b>H4</b>			
	6.15-6.10	5.96-5.90	4.97 (dd)	2.70 (ddd)	2.13-2.00			
<b>17b</b>	<b>H5,6,7,8</b>		<b>H8a</b>	<b>H3a</b>	<b>H4</b>			
	6.05-5.85		4.92(td)	2.54	2.1 y 1.89			
<b>17c</b>	<b>H5</b>	<b>H6,7,8</b>	<b>H8a</b>	<b>H3a</b>	<b>H4</b>	<b>H9</b>	<b>H10</b>	
	6.14-6.08	6.02-5.96	5.03(d)	3.16	2.36-2.10	5.78-5.69	5.27-5.20	
<b>17d</b>	<b>H7,6,8,5</b>		<b>H8a</b>	<b>H3a</b>	<b>H4</b>	<b>H9</b>	<b>H10</b>	
	6.26-6.04		5.01-4.98	3.42	2.34-2.20	6.82-6.47	2.08-1.09	
RMN $^{13}\text{C}$ $\delta(\text{ppm})$								
<b>17a</b>	<b>C2</b>	<b>C8</b>	<b>C5</b>	<b>C7</b>	<b>C6</b>	<b>C8a</b>	<b>C3a</b>	<b>C4</b>
	181.3	133.0	131.2	128.5	127.2	78.3	60.3	25.1
<b>17b</b>	<b>C2</b>	<b>C5,6,7,8</b>				<b>C8a</b>	<b>C3a</b>	<b>C4</b>
	180.3	133.8, 130.2, 128.0, 127.9				78.9	55.0	25.6
<b>17c</b>	<b>C2</b>	<b>C5</b>	<b>C8a</b>	<b>C9</b>	<b>C6,7,8</b>		<b>C10</b>	
	176.2	132.5	78.5	131.7	130.7, 128.7, 129.7		119.3	
	<b>C8a</b>	<b>C3a</b>	<b>C4</b>					
	79.4	54.0	29.0					

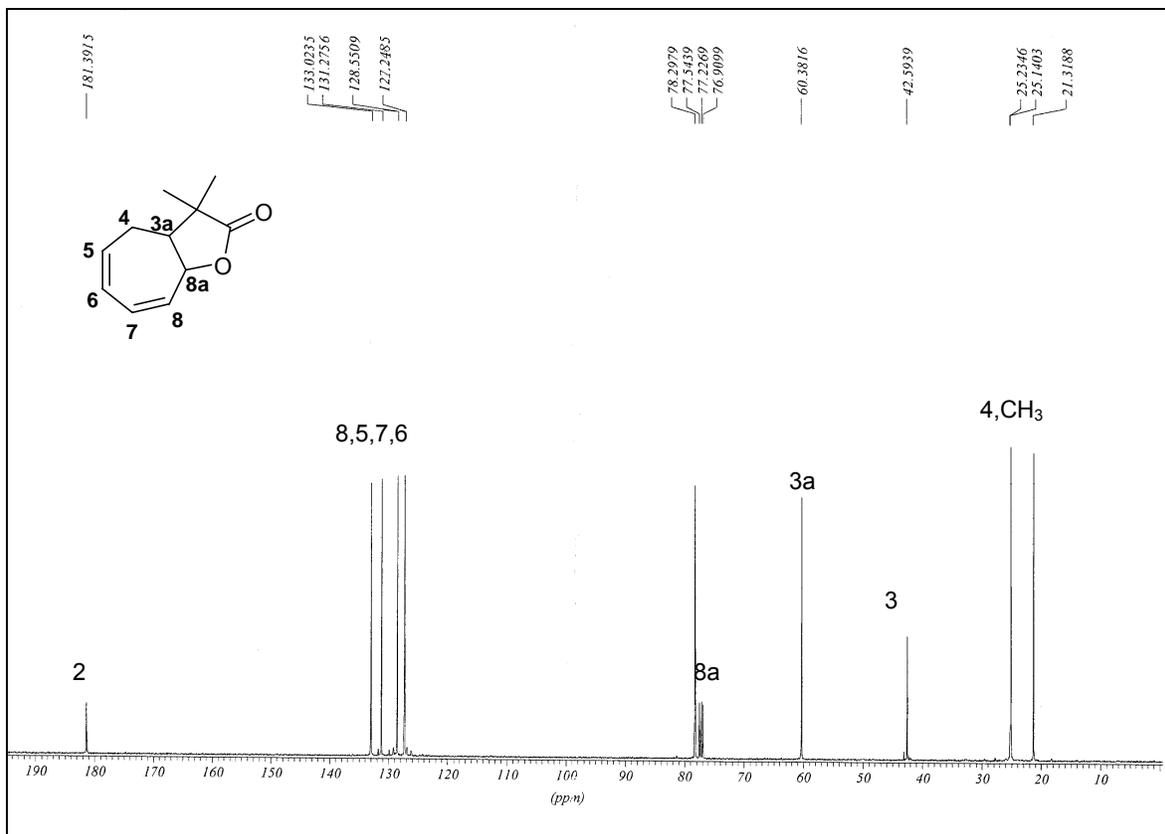
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **17a** se observa la señal del cierre de la lactona en 4.9 ppm como un doble de dobles, debido al acoplamiento de los protones 3a y 8 con constantes de acoplamiento de 7.5 y 2.2 Hz. El valor de la constante  $J_{3a-8a} = 7.5$  Hz, confirma la existencia de la fusión *cis*.

Para H3a, se observa una señal ddd en 2.70 ppm, con tres constantes de acoplamiento: 11.6, 7.5 y 3.7 Hz, ya que dicho protón se acopla con los dos ubicados en posición 4 y el de la fusión. (*Figura 30*)



**Figura 30**  
Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 17a

En RMN de <sup>13</sup>C, las señales características de una γ-lactona, se encuentran presentes: la del grupo carbonilo en 181 ppm y la del cierre de la lactona en 78 ppm. Los cuatro átomos de carbono 5,6,7,8 se ubican en la proximidad de 130 ppm, propias de un sistema de dobles enlaces conjugados. (Figura 31)



**Figura 31**

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **17a**

La asignación completa de las señales se llevó a cabo mediante espectros de correlación homo y heteronuclear (H-H y C-H)

Estas moléculas, obtenidas fácilmente, pueden utilizarse como sintones para la elaboración de moléculas más complejas, que contengan el esqueleto de la lactona bicíclica [5.3.0], haciendo uso del sistema diénico de la molécula.

En resumen

✓ Se logró la síntesis de nuevos ácidos cicloheptatrienil propiónicos y obtención de un anhídrido, mediante la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas al catión tropilio.

✓ Se obtuvieron nuevos ésteres de cicloheptatrieno mediante un método sencillo que consiste de un solo paso y en rendimientos que van del 64 al 92%.

✓ Se realizó exitosamente la síntesis en dos pasos cinco nuevas y estables *cis*-lactonas [5.3.0] fusionadas 6-sustituídas a partir de complejos de cicloheptatrientricarbonilcromo sustituidos y acetales de *bis*(trimetilsililo).

### 3.4 Conclusiones

#### Formación de lactonas [5.3.0] fusionadas a partir de complejos $RC_7H_7Cr(CO)_3$

- *La activación del anillo de cicloheptatrieno mediante la presencia del fragmento tricarbonilcromo condujo a la reacción de doble adición nucleofílica de parte del acetal de bis(trimetilsilil)cetena y, a la formación selectiva de las cis-lactonas bicíclicas [5.3.0] fusionadas.*
- El grupo sustituyente del anillo de cicloheptatrieno, influye en la obtención de los productos deseados: el complejo **10a** (derivado del ácido cicloheptatrienpropiónico) no produce la lactona esperada, mientras que el grupo éster si lo hace.
- Los nuevos complejos de tricarbonilcromo derivados de los ésteres de cicloheptatrieno existen como mezcla de isómeros (*endo* y *exo*). La estructura de uno de los isómeros *exo* (del complejo **13c**), fue confirmada mediante difracción de rayos X.
- Al caracterizar las lactonas **14**, **15** y **17**, se aprecia que todas ellas son producto de un primer ataque nucleofílico en posición terminal.
- El grupo éster en el cicloheptatrieno, influye en la regioquímica de la adición nucleofílica. Los átomos de hidrógeno están del mismo lado que dicho sustituyente, según las estructuras de rayos X.
- Se aísla un ácido **15b'**, presumible producto de la apertura de la lactona **15b**.

### Formación de lactonas [5.3.0] sin sustituyente

- La reacción de doble adición nucleofílica de los acetales de *bis*(trimetilsililo), funciona de igual manera sobre el complejo  $C_7H_8Cr(CO)_3$ , formando nuevas lactonas [5.3.0] fusionadas con un dieno conjugado en su estructura.
- Se observa también que la primera adición nucleofílica por parte del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena se da en posición terminal al trieno coordinado al fragmento metálico.
- Cuando se utiliza el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena conjugado **3c**, se obtienen dos isómeros: las lactonas **17c** y **17d**.

## Anexo 1

### **Evaluación de la actividad citotóxica de diversos compuestos sintetizados en este trabajo.**

#### **Justificación**

Se sabe que las lactonas bicíclicas poseen actividad citotóxica importante <sup>1</sup>(en células cancerosas de pulmón, ovario, piel y colon). Por lo que se decidió realizar pruebas de este tipo, con el fin de saber si las nuevas moléculas sintetizadas en este trabajo poseen actividad significativa.

---

<sup>1</sup> S.Z. Choi, S. U. Choi, K. R. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **2005**, 28, 1142.

## Anexo 1

### Evaluación de la actividad citotóxica de diversos compuestos sintetizados en este trabajo.

#### A1.1 Ensayos preliminares

Los ensayos preliminares se llevan a cabo para saber si una sustancia inhibe el crecimiento de células cancerosas. Para este estudio se contó con seis líneas celulares: cáncer de colon (HTC-15), cáncer de mama (MCF-7), leucemia (K-562 CML), cáncer de sistema nervioso central (U-251Glio), cáncer de próstata (PC-3) y cáncer de pulmón (SKUL-1).

Las células son expuestas a soluciones de las sustancias a probar y se tratan con el colorante sulforodamida, que se une a las proteínas presentes en las células, ayudando a cuantificar así su cantidad mediante métodos colorimétricos.

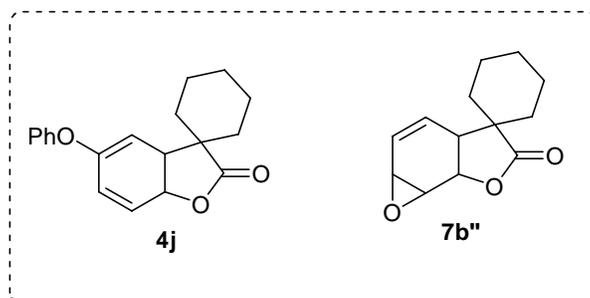
Se realizaron pruebas de crecimiento, llamadas ensayos preliminares, empleando dos valores de concentración. *Tabla 17.*

Se encontró que principalmente las peroxolactonas **6b**, **6d** y **6e**, poseen actividades mayores al 50% de inhibición del crecimiento celular en la mayoría de las líneas celulares; por lo cual se consideran candidatos para otra prueba de actividad citotóxica (*vide infra*). De los valores en esta tabla, se encuentra que **6b** es el compuesto más tóxico.

**Tabla 17.** Ensayo preliminar de evaluación de la citotoxicidad  
% de Inhibición del crecimiento celular para distintos compuestos

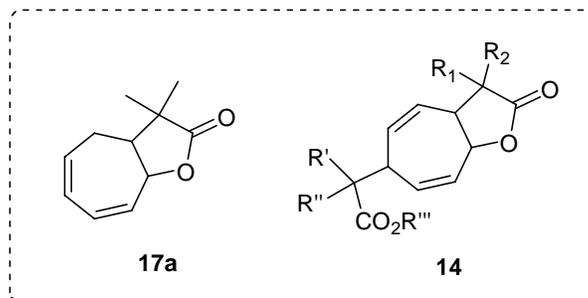
Compuesto	U251 Sistema nervioso	PC-3 Próstata	K562 Leucemia	HCT-15 Colon	MCF-7 Mama	SKUL Pulmón
<b>10mM</b>						
Epóxidolactona [4.3.0]						
<b>7b''</b>	4.9	20	7.2	SA	SA	8.8
Peroxolactonas						
<b>6e</b>	33.5	<b>100</b>	<b>84.9</b>	<b>100</b>	<b>50.2</b>	<b>76.4</b>
<b>6d</b>	27	<b>100</b>	<b>93.4</b>	<b>94</b>	<b>68.3</b>	<b>63</b>
<b>50mM</b>						
Lactona [4.3.0]						
<b>4j</b>	44.49	26.67	<b>63.35</b>	22.94	<b>59.08</b>	-
Lactonas [5.3.0]						
<b>17a</b>	9.28	22.65	20.16	4.74	21.18	-
<b>14a</b>	22.21	25.58	29.25	22.62	40.06	-
<b>14b</b>	22.59	28.29	46.96	35.8	43.8	-
<b>14d</b>	42.81	42.98	<b>62.7</b>	40.99	<b>65.5</b>	36.71
Peroxolactona						
<b>6b</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>98.72</b>	-

La epóxidolactona **7b''** (*Esquema 107*), no presentó actividad contra las células cancerosas, mientras que la lactona **4j** muestra actividad mayor al 50% de inhibición de crecimiento en dos líneas celulares: leucemia y cáncer de mama; sin embargo estos valores no son considerablemente altos para continuar con la evaluación de la actividad biológica.



**Esquema 107**

Todas las lactonas [5.3.0], mostraron actividades bajas, excepto la **14d**, la cual presentó valores cercanos al 40% en cuatro líneas y en dos (leucemia y cáncer de mama), mayor al 50%. (*Esquema 108*)



**14a**  $R_1=R_2=R'=R''=R'''=CH_3$   
**14b**  $R_1R_2=C_5H_{10}$ ,  $R'=R''=R'''=CH_3$   
**14d**  $R_1R_2=C_5H_{10}$ ,  $R'=R''=CH_3$ ,  $R'''=Et$

**Esquema 108**

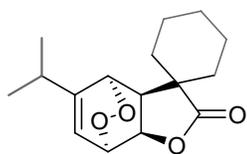
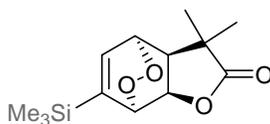
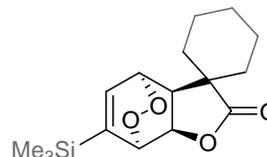
### A1.2 Determinación del valor de $CI_{50}$

Los resultados de elevadas tazas de inhibición llevan a determinar la concentración que inhibe el crecimiento del 50% de las células, parámetro que es llamado  $CI_{50}$ , para la cual se evalúan los compuestos en distintas concentraciones.

De esta manera, se determinaron los valores de  $CI_{50}$  para las peroxolactonas activas; en la *Tabla 18* se comparan con dos agentes quimioterapéuticos utilizados en la actualidad.

**Tabla 18.** Valores de  $CI_{50}$  ( $\mu M$ )

Compuesto	U251 Sistema nervioso	PC-3 Próstata	K562 Leucemia	HCT-15 Colon	MCF-7 Mama	SKUL Pulmón
<b>6b</b>	11.45±0.3	3.55±0.5	9.46±0.3	2.08±0.8	24.49±3.1	15.89±0.66
<b>6d</b>	12.8 ±1.7	9.4 ±1.3	3.4 ±0.8	5.8 ±0.9	5.4 ±0.4	4.6 ±0.1
<b>6e</b>	4.7±0.9	5.5 ±0.7	4.6 ±0.5	3.4 ±0.3	6.0 ±1.0	6.9 ±0.3
<b>Doxorubicina</b>	0.09 ±0.02	0.32 ±0.02	0.28 ±0.01	0.23 ±0.01	0.10 ±0.01	0.28 ±0.01
<b>Cis-platino</b>	9.48 ±1.7	15.90 ±2.1	13.52 ±0.6	13.48 ±0.7	25.80 ±3.7	No determinado

**6b****6d****6e**

Se revelan las siguientes observaciones generales:

- Todos los valores mínimos de  $Cl_{50}$  son menores a los del cis-platino.
- Aún el valor mínimo de todos los  $Cl_{50}$ , están por encima de los pertenecientes a la doxorubicina.

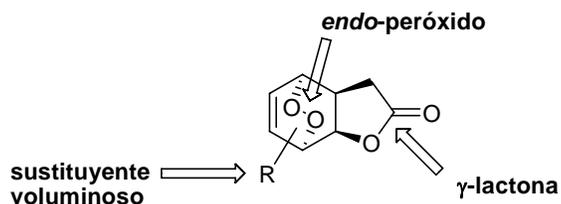
Enseguida se comentarán los resultados encontrados para cada línea cancerosa:

- **6e** presenta un  $Cl_{50} = 4.7 \mu M$  para las células del sistema nervioso central, el más activo de la serie y tiene mayor selectividad, siendo activo sólo para una sola línea cancerosa. Este compuesto posee dos grupos voluminosos: uno en el anillo de la  $\gamma$ -lactona (ciclohexilo) y el otro en uno de los anillos de 5 miembros formado por el grupo peroxo (trimetilsililo).
- En las células cancerosas de próstata, **6b** es el más activo con  $Cl_{50} = 3.55 \mu M$ . Los grupos voluminosos de esta molécula son el ciclohexilo y el isopropilo.
- Para células de leucemia, **6d** con un valor de  $Cl_{50} = 3.4 \mu M$  es el peroxocompuesto con más actividad. El grupo de mayor volumen en esta molécula es el trimetilsililo, mientras los sustituyentes de la lactona son dos metilos.
- En células cancerosas de colon, **6b** tiene mayor actividad  $Cl_{50} = 2.08 \mu M$ .

- Para las células de cáncer de mama el valor de  $CI_{50} = 5.4 \mu\text{M}$  es el menor y corresponde al compuesto **6d**.
- Para cáncer de pulmón, **6d** tiene  $CI_{50} = 4.6 \mu\text{M}$ , siendo el más activo.

De este modo, la peroxolactona **6d**, es la que tiene valores mínimos en tres líneas celulares: leucemia, mama y pulmón; lo cual nos indica que no es una sustancia específica para el tratamiento del cáncer.

Respecto a la relación estructura actividad, los resultados nos sugieren que la actividad citotóxica de las *cis*-lactonas bicíclicas [4.3.0] aparentemente presentará actividad si dentro de su estructura se encuentra contenido también un grupo peroxo (*endo*) y que es preferible que se cuente con un sustituyente voluminoso en el anillo adyacente al de la  $\gamma$ -lactona. (*Esquema 109*)



**Esquema 109**

### A1.3 Conclusiones

- Los valores de  $CI_{50}$  calculados para las peroxolactonas son mejores a los que tiene el *cis*-platino, quimioterapéutico comúnmente utilizado en tratamientos contra el cáncer.
- La lactona [4.3.0] fusionada que posee el grupo epóxido, no presenta actividad frente a este tipo de células.
- Ya que sólo las peroxolactonas [4.3.0] fusionadas presentaron actividad, mientras las lactonas bicíclicas fueron activas, aparentemente el grupo peroxo es el responsable de la actividad, mientras los demás grupos en la molécula se encargan de modularla.
- El compuesto que presentó mayor selectividad fue el **6e**, que actúa contra las células del sistema nervioso central *in vitro*.

## Conclusiones generales

Los complejos  $\eta^6$ -tricarbonilcromo del tipo areno y cicloheptatrieno, son capaces de experimentar dos reacciones de adición nucleofílica frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas. Los productos principales de esta reacción son las  $\gamma$ -lactonas [4.3.0] y [5.3.0] fusionadas.

La síntesis de las  $\gamma$ -lactonas [4.3.0] y [5.3.0] es selectiva ya que sólo fueron identificadas las *cis* lactonas como productos de reacción. La presencia del fragmento metálico en el complejo de partida dirige ambas adiciones nucleofílicas.

Particularmente, para la obtención de lactonas [5.3.0] fusionadas, el método resultó ventajoso frente a los intentos de transformación orgánica convencional.

Las lactonas [4.3.0] fusionadas son precursores de ácidos aromáticos, mediante la apertura del anillo de la  $\gamma$ -lactona.

En la obtención de las lactonas [4.3.0], los sustituyentes presentes en el anillo de partida del complejo  $\eta^6$ -arentricarbonilcromo, son responsables tanto de la regioselectividad como del producto final.

La síntesis de las  $\gamma$ -lactonas [5.3.0] puede dirigirse hacia productos que posean dienos conjugados y dienos no conjugados en su estructura final. Los primeros tendrán lugar si se parte de complejos de cicloheptatrientricarbonilcromo sin sustituyente. Los segundos se logran sustituyendo el cicloheptatrieno antes de elaborar el complejo de cromo.

Tanto las *endo*-peroxo-[4.3.0]-lactonas como los cicloaductos de Diels-Alder y los epóxidos, auxiliaron a la estabilización y caracterización de las  $\gamma$ -lactonas [4.3.0] fusionadas.

En especial, las peroxolactonas presentaron una alta actividad citotóxica (comparada con la del *cis*-platino) y se calcularon sus valores de  $CI_{50}$  para seis líneas celulares cancerosas.

## Perspectivas

### Sobre las lactonas [4.3.0]

- Intentar la estabilización de todas las lactonas, ya sea por oxidación, formación de cicloaductos, o bien, hidrogenación *in situ*; con el fin de cuantificar y, si es posible, caracterizar los isómeros en su caso.
- Extender el estudio, diversificando los sustituyentes, tanto de los acetales de trimetilsililo, como de los anillos de seis y siete miembros.

### Sobre las lactonas [5.3.0]

- Funcionalizar los productos obtenidos, intentando reacciones de oxidación y cicloadición como en el caso de las lactonas [4.3.0].
- Observar la influencia de otros sustituyentes en el anillo de cicloheptatrieno que permitan la formación de las lactonas [5.3.0].

### Sobre las peroxolactonas

- Sintetizar más peroxolactonas para generalizar sobre la relación estructura actividad.

## Parte experimental

Los disolventes empleados se destilaron bajo atmósfera inerte. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico se destilaron sobre sodio y benzofenona y el diclorometano sobre  $P_2O_5$ .

Los reactivos fueron adquiridos de la casa comercial Aldrich.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet-750 utilizando soluciones de  $CH_3Cl$ . Los espectros de RMN se realizaron en los espectrofotómetros Jeol GX 300, Brüker AC-200 o Brüker ARX-400.

Los espectros de masas FAB e IE, se efectuaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX102A y en un JEOL JMS-AX505 HA a 70eV, respectivamente. Los análisis elementales fueron determinados por el Servicio de Microanálisis de la Universidad Pierre y Marie Curie.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un espectrofotómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de  $Mo K\alpha$  (0.71073 Å). Las estructuras de los compuestos fueron resueltas por métodos directos mediante el programa SHELXS-97 y refinadas por mínimos cuadrados (full matrix least-squares F2).<sup>1</sup>

Para la irradiación se utilizaron un microreactor de cuarzo de 40 mL con una lámpara de mercurio (pen-ray) 5.5 W, 115 V, longitud de onda de 254nm y un reactor de vidrio de 500mL con una lámpara Phillips de 200W.

---

<sup>1</sup> G. M. Sheldrick, SHELXS-97. Crystal structure solution. Versión 97-1. Institut Anorg. Chemie, Gotinga, 1997.

## 1. Síntesis de los complejos arentricarbonilcromo

### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

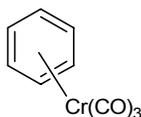
En un matraz se someten a reflujo durante 4 días el hexacarbonilo de cromo y el reactivo aromático a coordinar, utilizando como disolvente una mezcla de 20 mL de THF y 80 mL de butiléter anhidros. Al término del calentamiento, se evapora la mezcla de disolventes a presión reducida y se purifica el complejo deseado en una columna de gel de sílice.

### $\eta^6$ -Bencentricarbonilcromo **1a**

-27 mmol (6 g) de hexacarbonilo de cromo

-112 mmol (10 mL) de benceno

Se obtienen 5 g (87% de rendimiento) de sólido amarillo (punto de fusión 158°C).



**1a**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm: 5.31 (s, 6H, H aromáticos)

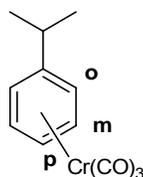
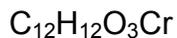
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  ppm: 232.9 (CO); 92.9 (Caromáticos)

### Isopropil- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo **1b**

- 4.5 mmol (1 g) de hexacarbonilo de cromo

- 1.3 mmol (1.9 mL) de cumeno

Se obtienen 72 mg (6.2% de rendimiento) de un sólido amarillo.

**1b**

$$\text{PM} = 256 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 5.31-5.25 (m, 5H, Haromáticos), 2.64-2.59 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (d, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

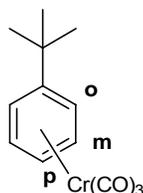
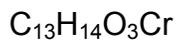
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 233.38 (CO), 120.14 (*Cipso*); 92.95, 91.97 (*Co*, *m*), 91.75 (*Cp*); 32.84, 23.32 ( $(\text{CH}_3)_2$ ).

***ter*-Butil- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo 1c**

- 130 mmol (3 g) de hexacarbonilo de cromo

- 120 mmol (15 mL) de *t*-butilbenceno

Se obtienen 737 mg (20% de rendimiento) de sólido amarillo.

**1c**

$$\text{PM} = 270 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 5.50 (s, 2H, *Ho*), 5.37 (s, 1H, *Hp*), 5.22 (s, 2H, *Hm*), 1.28 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

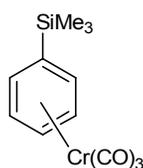
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 233.54 (CO), 123.0 (*Cipso*); 93.40 (*Cp*), 92.55 (*Co*); 90.90 (*Cm*), 34.15 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.09 ( $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**Trimetilsilil- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo 1d**

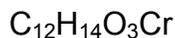
-36 mmol (8 g) de hexacarbonilo de cromo

-36 mmol (5.4 g) de trimetilsililbenceno

Se obtienen 6.1g (60% de rendimiento) de sólido amarillo (punto de fusión 70°C).



**1d**



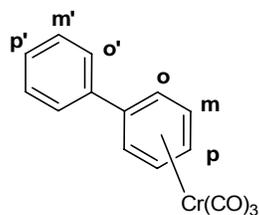
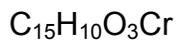
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 5.6-5.45 (m, 3H, *Hm, p*); 5.25-5.18 (m, 2H, *Ho*); 0.34 (s, 9H,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**Fenil- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo 1e**

-32 mmol (7g) de hexacarbonilo de cromo

- 23 mmol (3.5 g) de bifenilo

Se obtienen 2 g (30% de rendimiento) de sólido amarillo.

**1e**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 7.52-7.39 (m, 5H,  $\text{Ho}'$ ,  $m'$ ,  $p'$ ), 5.69 (d, 2H,  $\text{Ho}$ ,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.48 (t, 2H,  $\text{Hm}$ ,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.35 (t, 1H,  $\text{Hp}$ ,  $J=6.2\text{Hz}$ ).

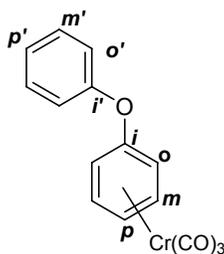
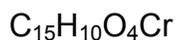
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 233.3 (CO), 136.5 ( $\text{Ci}'$ ), 129.2 ( $\text{Co}'$ ), 129.0 ( $\text{Cm}'$ ), 127.1 ( $\text{Cp}'$ ), 110.5 ( $\text{Ci}$ ), 92.6 ( $\text{Cm}$ ), 92.2 ( $\text{Co}$ ), 91.4 ( $\text{Cp}$ ).

#### Fenoxi- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo **1f**

-41 mmol (9 g) de hexacarbonilo de cromo

-92 mmol (15 mL) de difeniléter

Se obtienen 9 g (74%) de sólido amarillo.

**1f**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 7.49 (d, 2H,  $\text{Hm}'$ ), 7.33 (t, 1H,  $\text{Hp}'$ ), 7.23 (d, 2H,  $\text{Ho}'$ ), 5.58 (t, 2H,  $\text{Hm}$ ), 5.17 (d, 2H,  $\text{Ho}$ ), 4.93 (t, 1H,  $\text{Hp}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  ppm : 233.1 (CO); 153.0, 142.4 ( $\text{Ci}$ ,  $i'$ ), 130.4 ( $\text{Cm}'$ ), 126.1 ( $\text{Cp}'$ ), 121.4 ( $\text{Co}'$ ), 94.5 ( $\text{Cm}$ ), 85.9 ( $\text{Cp}$ ), 80.1 ( $\text{Co}$ ).

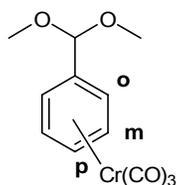
### Dimetilacetal- $\eta^6$ -bencentricarbonilcromo **1g**

- 21.7 mmol (4.7 g) de hexacarbonilo de cromo

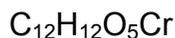
- 19.7 mmol (3 g) de dimetilacetal

\*72 horas a reflujo

Se obtienen 4.8 g (86% de rendimiento) de un sólido anaranjado.



**1g**



PM= 288

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 5.50 – 5.29 (m, 5H,  $\text{Ho}$ ,  $m$ ,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 5.10 (s, 1H,  $\text{Hp}$ ), 3.37 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 232.53 (CO), 107.36 ( $\text{Ci}$ ), 101.34 ( $\text{Cp}$ ), 92.27 ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 92.05 ( $\text{Co}$ ), 91.34 ( $\text{Cm}$ ); 53.40(2Me).

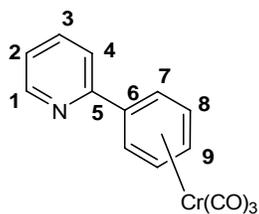
### 2-Piridinbencen- $\eta^6$ -tricarbonilcromo **1h**

- 27 mmol (6 g) de hexacarbonilo de cromo

- 32 mmol (4.5 mL) de 2-fenilpiridina

\*96 horas a reflujo

Se obtienen 5.8 g (63% de rendimiento) de un sólido naranja.



**1h**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm : 8.60 (s, 1H, H1), 7.75 (s, 1H, H4), 7.55 (s, 1H, H3), 7.25 (s, 1H, H2), 6.20 (s, 2H, H7), 5.62–5.43 (m, 3H, H8,9).

## 2. Síntesis de los ésteres de trimetilsililo

### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, de un embudo de adición y un refrigerante, bajo atmósfera inerte, se introducen 80 mL de éter dietílico, el ácido carboxílico correspondiente y el clorotrimetilsilano. Se adiciona gota a gota la piridina y se calienta a reflujo durante 2 horas. Al término de este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita, se evapora el disolvente y se purifica mediante destilación a presión reducida (~12mmHg).

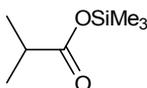
### Isobutirato de trimetilsililo **2a**

-220 mmol (18 mL) de ácido isobutírico

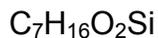
-230 mmol (29 mL) de clorotrimetilsilano

-220 mmol (18 mL) de piridina

Se obtienen 25.43 g (72% de rendimiento) de líquido incoloro, el cual destila a 45°C.



**2a**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm: 2.51 (m, 1H, -CH); 1.14 (m, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.28 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm : 177.9 (CO), 35.3 (CH), 19.1 (2CH<sub>3</sub>), -0.1 (SiMe<sub>3</sub>).

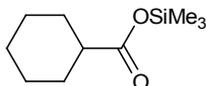
Ciclohexanocarboxilato de trimetilsililo **2b**

-31 g (220 mmol) de ácido ciclohexanocarboxílico

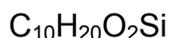
-230 mmol (29 mL) de clorotrimetilsilano

-220 mmol (18 mL) de piridina

El producto es un líquido incoloro que destila a 71°C a presión reducida se obtienen 37.33 g (78% de rendimiento).



**2b**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) ppm δ: 2.25 (m, 1H, CH); 1.18-1.29 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 0.27 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.28 MHz) ppm δ: 176.9 (CO); 44.4 (CH); 29.1, 25.9, 25.5 (C<sup>ciclohexilo</sup>), -0.1 (SiMe<sub>3</sub>).

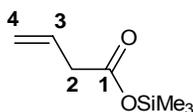
3-Butenoato de trimetilsililo **2c**

- 220 mmol de ácido 3-butenóico

-230 mmol (29 mL) de clorotrimetilsilano

-220 mmol (18 mL) de piridina

De la destilación se obtienen 33 g de líquido incoloro (94% de rendimiento, temperatura de destilación 34°C).



**2c**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  5.75 (m, 1H, H3); 5.01 (m, 1H, H4); 4.95 (m, 1H, H4'); 2.93 (d, 1H, H2); 0.12 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  172.2 (C1); 130.8 (C3); 108.2 (C4); 40.7 (C2) ; -0.1 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

### 3. Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetenas

#### PROCEDIMIENTO GENERAL

En un matraz de tres bocas, equipado de un embudo de adición y de agitación mecánica, bajo atmósfera inerte se colocan 60 mL de THF y la solución de *n*-butillitio. Se lleva a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adiciona la diisopropilamina gota a gota. Se agita durante 15 minutos dicha mezcla y posteriormente se adiciona el éster de trimetilsililo correspondiente y se deja en agitación 30 minutos. Se agrega clorotrimetilsilano y se permite llegar a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente se filtra sobre celita y el compuesto deseado se purifica mediante destilación a presión reducida.

#### 2-Metil-1,1-*bis*(trimetilsililoxi)propeno **3a**

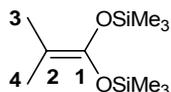
-110 mmol (45 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

-110mmol (15 mL) de diisopropilamina

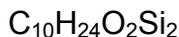
-90 mmol (15 mL) de **2a**

-120 mmol (15 mL) de clorotrimetilsilano

Se obtienen 16.27 g de producto líquido incoloro (78% de rendimiento) con temperatura de destilación de  $88^{\circ}\text{C}$  a presión reducida



**3a**



$$\text{PM} = 232.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm: 1.55 (s, 6H, H3, 4), 0.22 (s, 18H, ( $\text{OSiMe}_3$ )<sub>2</sub>)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  ppm: 144.8 (C1), 88.2 (C2), 17.1 (C3, 4), 0.3 (Si ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>3</sub>).

1,1-Bis (trimetilsililoxi) ciclohexilideno **3b**

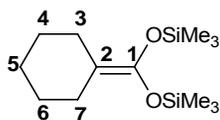
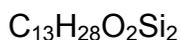
-110 mmol (45 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

-110 mmol (15 mL) de diisopropilamina

- 0.08 mol (16 mL) de **2b**

-120 mmol (15 mL) de clorotrimetilsilano

Se obtienen 16.7 g (80% de rendimiento) de líquido incoloro, de temperatura de destilación 94°C.

**3b**

$$M = 272.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 2.09 (m, 4H, H3, 7); 1.49 (s, 6H, H4, 5, 6); 0.22 (s, 18H, (SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm: 142.5 (C1), 96.9 (C2), 27.5 (C4, 6, 3, 7), 26.9 (C5), 0.3 (OSiMe<sub>3</sub>).

1,1-Bis (trimetilsililoxi) buta-1,3-dieno **3c**

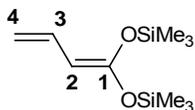
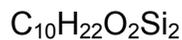
- 107 mmol (43 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

- 89 mmol (12.5 mL) de diisopropilamina

- 77 mmol (12 mL) de **2c**

-102 mmol (13 mL) de clorotrimetilsilano

Se obtienen 8.8 g (50% de rendimiento) de líquido incoloro, punto de ebullición 80°C.

**3c**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 6.59-6.40 (dt, 1H, H3; J<sub>2-3</sub>=10.4Hz, J<sub>3-4</sub>=10.4Hz, J<sub>3-4'</sub>=17.2Hz); 4.88-4.78 (ddd, 1H, H4; J<sub>3-4</sub>=10.4Hz, J<sub>2-4</sub>=2.2Hz, J<sub>4-4'</sub>=0.6Hz); 4.64-4.56 (ddd, 1H, H4', J<sub>3-4'</sub>=17.2 Hz, J<sub>4-4'</sub>=0.6Hz, J<sub>4'-2</sub>= 2.2Hz), 4.49 (d, 1H, H2, J<sub>2-3</sub>=10.47Hz), 0.31 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>), 0.26 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm: 152.9 (C1); 133.0 (C3), 106.6 (C4); 87.0 (C2); 0.1 (SiMe<sub>3</sub>); 0.0 (SiMe<sub>3</sub>).

## **4, 5 - Síntesis de lactonas [4.3.0] fusionadas y ácidos fenilpropiónicos**

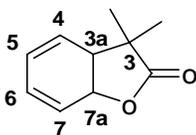
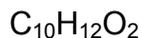
### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

A un matraz redondo de 100 mL bajo atmósfera inerte, conteniendo una solución del complejo arentricarbonilcromo y el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondientes en 10 mL de THF y 6 mL de DMF, a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se adiciona una solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio en THF. Posteriormente se deja subir la temperatura a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas, se agrega entonces una solución de yodo en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se retira el baño de enfriamiento y se permite que la temperatura alcance la ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Finalmente se vierte la mezcla de reacción en 100 mL de solución de bisulfito de sodio al 10%, se extrae con éter dietílico 3 veces y la fase orgánica se lava sucesivamente con 100mL NaOH al 10% y una solución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. Los ácidos reportados fueron obtenidos a partir de la fase acuosa de la extracción con éter dietílico, o bien de la purificación por columna de sílica gel.

### **3,3-Dimetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4a**

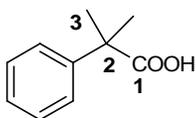
- 5 mmol (1.15 g) de complejo bencentricarbonilcromo
- 10 mmol (2.49 mL) de **3a**
- 10 mmol de una solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio en THF
- 25 mmol (6.3 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF
- \*2 horas de agitación a temperatura ambiente

Se obtienen 128 mg (15% de rendimiento) de un aceite verde de producto crudo y 260 mg (31%) del ácido correspondiente (de la fase acuosa).

**4a**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  ppm 6.04-5.92 (m, 2H, H6, 5), 5.80-5.76 (m, 1H, H7), 5.71-5.66 (m, 1H, H4), 5.33 (d, 1H, H7a,  $J=10$  Hz), 2.99 (dd, 1H, H3a,  $J=10, 4$  Hz), 1.31 y 1.27 (2s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  ppm 181.52 (C2), 126.26, 124.83, 123.74, 121.91 (C4, C5, C6, C7); 76.64 (C7a), 44.47 (C3a), 42.26 (C3), 25.77 ( $\text{CH}_3$ ), 21.67 ( $\text{CH}_3$ ).

**Ácido 2-metil-2-fenilpropanóico 5a****5a**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  ppm 7.35 (m, 5H, Haromáticos), 1.60 (s, 6H, H3)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  ppm 183.62 (C1), 143.93 (Cipso), 128.54 (Corto), 127.04 (Cpara), 125.91 (Cmeta), 46.43 (C2), 26.31 (C3).

**3-Espiro(3-ciclohexil)-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4b**

- 3.2 mmol (700 mg) de complejo bencentricarbonilcromo

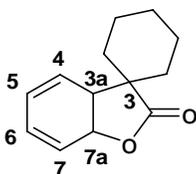
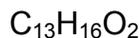
- 6.5 mmol (1.7 mL) de **3b**

-6.5 mmol de solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio en THF

- 16 mmol (4.0 g) de I<sub>2</sub> disuelto en 20 mL de THF

\* Agitación a temperatura ambiente 2 horas.

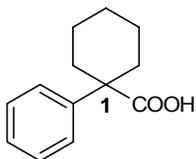
Se obtienen 456 mg de un aceite verde (70% de rendimiento) de producto crudo y 142 mg (23%) del ácido correspondiente (de la fase acuosa).

**4b**

$$PM = 204.26 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 6.18 (dd, 1H, H6, J = 9.35, 5.56 Hz,) ; 6.05 (td, 1H, H5 J = 12.63, 5.56, 3.03 Hz) ; 5.89 (dd, 1H, H7, J = 9.35, 4.8 Hz,) ; 5.79 (dd, 1H, H4, J = 9.6, 3.03 Hz) ; 5.13 (dd, 1H, H7a , J = 8.84, 4.8 Hz) ; 3.17 (d, 1H, H3a J = 8.84 Hz) ; 1.8-1.2 (m, 10H, Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ ppm 180.40 (C2), 127.68 (C6), 125.10 (C4), 123.78 (C5), 120.11 (C7), 72.15 (C7a), 42.40 (C3a); 35.54, 30.20, 25.24, 22.55, 22.13 (Cciclohexilo), 26.85 (C3).

Ácido 1-fenilciclohexancarboxílico **5b****5b**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 7.52 - 7.25 (m, 5H, H aromáticos), 2.5 (m, 2H, H ciclohexilo), 1.7 - 1.3 (m, 10H, H ciclohexilo)

3,3-Dimetil-5-isopropil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4c**

-3.16 mmol (810 mg) de **1b**

- 6.3 mmol (1.46 mL) de **3a**

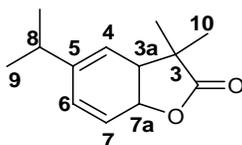
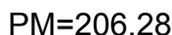
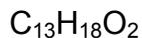
- 6.3 mmol de solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio en THF

- 16 mmol (4.0 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

\*Agitación a temperatura ambiente durante 2 horas

Se obtienen 329 mg de un aceite verde (50% de rendimiento) de producto crudo.

Se observa su conversión total al ácido correspondiente después de 4 días.

**4c**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm : 5.95 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J=10Hz), 5.78 (dd, 1H, H<sub>7</sub>; J=10, 3.6 Hz), 5.36 (d, 1H, H<sub>4</sub>; J=10 Hz), 5.34 (dd, 1H, H<sub>7a</sub>, J=10, 3.6 Hz), 2.94 (dd, 1H, H<sub>3a</sub>,

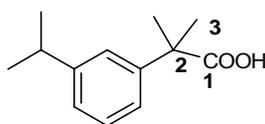
J=10, 4.5 Hz), 2.30-2.28 (m, 1H, H8), 1.29 (s, 3H, H10), 1.25 (s, 3H, H10'), 1.03 (s, 3H, H9), 1.01 (s, 3H, H9').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 181.93 (C2), 141.42 (C5), 128.42 (C6), 122.57 (C7), 115.94 (C4), 74.58 (C7a), 44.31 (C3a), 42.49 (C3), 33.51 ( $\text{CH}_3$ ), 29.76 (C8), 25.74 ( $\text{CH}_3$ ), 22.75 (C10).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2961.93, 2871.64 (=CH); 1770.18 (COlactona)

**EM** (IE, 70eV):  $m/z$  (%) = 206 (7)  $\text{M}^+$ , 191 (7)  $[\text{M}-15]^+$ , 149 (36)  $[\text{M}-57]^+$ , 111(41)  $[\text{M}-95]^+$ , 97 (55)  $[\text{M}-109]^+$ , 71(79)  $[\text{M}-135]^+$ , 57 (100)  $[\text{M}-149]^+$

Ácido 2-(3-isopropilfenil)-2-metil propanóico **5c**



**5c**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 7.14-7.26 (m, 4H, Haromáticos), 2.92-2.87 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.59 (s, 6H, H3, 3'), 1.25 (d, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

3-Espirociclohexil-5-isopropil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4d**

3-Espirociclohexil-7-isopropil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4d'**

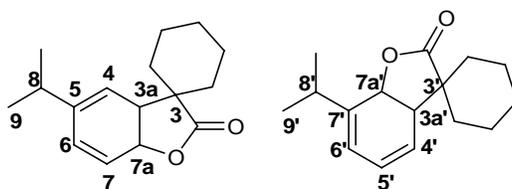
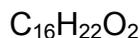
-2.8 mmol (720 mg) de **1b**

-5.6 mmol (1.53 mL) de **3b**

-5.6mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1 M en THF

-14 mmol (3.5 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF

Se obtienen 440 mg (65% de rendimiento) de aceite amarillo.

**4d****4d'**

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 6.08 (d, 1H, H6,  $J=9.8$ Hz), 5.88 (dd, 1H, H7,  $J=9.8$ , 4.8 Hz), 5.39 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H4), 5.07 (dd, 1H, H7a,  $J=9.0$ , 4.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, H3a,  $J=9.0$  Hz), 2.90-3.07 (m, 1H, H8), 1.82-1.60 (m, 4H, Hciclohexilo), 1.55 (s, 3H, H9), 1.24 (s, 3H, H9), 1.02-1.00 (m, 6H, Hciclohexilo).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 180.84 (C2, 2'), 149.21 (C5'), 141.10 (C5), 129.74 (C4'), 128.34 (C4), 128.22 (C6'), 124.72 (C6), 120.77 (C7'), 116.22 (C7), 72.72 (C7a), 67.94 (C7a'), 51.00 (C3'), 46.66 (C3), 42.54 (C3a) 40.01 (C3a'); 32.00, 31.20, 30.06, 29.77, 25.65, 25.28, 22.55, 22.20, 21.27, 21.19 (Cciclohexilo).

**IR  $\nu$**  ( $cm^{-1}$ ) : 2930, 2858 (=CH), 1762 (C=O), 1173 (C-O).

**EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (%) : 246 (60)  $M^+$ , 201 (90)  $[M-45]^+$ , 171 (100)  $[M-75]^+$

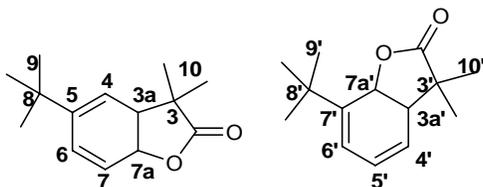
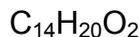
5-*t*-Butil-3,3-dimetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4e

7-*t*-Butil-3,3-dimetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona. 4e'

- 2.2 mmol (620 mg) de **1c**
- 4.5 mmol (1.06 mL) de **3a**
- 4.5 mmol (4.5 mL) de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio
- 11 mmol (2.8 g) de  $I_2$  en 20 mL en THF

\*2 horas de agitación a temperatura ambiente.

Se obtienen 174 mg (R=36%) de aceite amarillo (crudo de reacción, mezcla de isómeros) y 6 mg (1.4%) del ácido correspondiente.

**4e****4e'**

$$PM = 220.31 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 6.16-6.13 (d, 1H, H6,  $J=10$  Hz), 5.82 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H7), 5.42 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H4), 5.29 (d, 1H, H7a,  $J=9.4$  Hz), 2.98-2.86 (m, 1H, H3a), 1.58-1.11 (m, 15H, H9, 10).

\*Se observa la presencia del ácido aromático correspondiente, señales de 7.40-7.16 ppm.

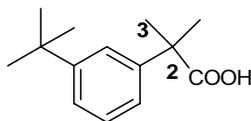
\*Las señales de ambos compuestos, se encuentran traslapadas.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 182.08 (C2), 181.52 (C2'), 151.13 (C7'), 143.79 (C5), 128.09 (C7), 127.21 (C4), 125.45 (C6), 122.75 (C4'), 122.48 (C5'), 114.81 (C6'), 74.41 (C7a), 73.32 (C7a'), 47.47 (C3), 46.47 (C3'), 44.29 (C3a), 43.04 (C3a'), 42.58 (C8), 34.35 (C8'), 31.41 (C10), 29.76 (C9'), 29.34 (C10'), 28.60 (C9).

De acuerdo a las señales ubicadas en 74.41 y en 73.32 ppm, se calculó el % relativo de un isómero respecto a otro, siendo 7 : 3.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2963.49, 2926.19, 2870.51 (=CH); 1771.44 (CO).

**EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (%) : 220 (30)  $M^+$ , 205 (90)  $[M-15]^+$ , 175 (100)  $[M-45]^+$ , 71 (25)  $[M-149]^+$ , 57 (45)  $[M-163]^+$

Ácido 2-(3-*ter*-butilfenil)propanóico 5e5e

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm :7.32-7.20 (m, 4H, H aromáticos), 1.55 y 1.54 (2s, 6H, H<sub>3</sub>), 1.29 y 1.28 (2s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

5-*t*-Butil-3-espirociclohexil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4f7-*t*-Butil-3-espirociclohexil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4f'

- 1.9 mmol (520 mg) de **1c**

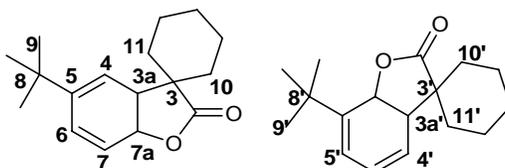
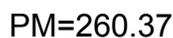
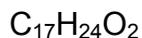
- 3.8 mmol (1 mL) de **3b**

- 3.8 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF

-9.5 mmol (2.4 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

\* 2 horas de agitación a temperatura ambiente.

Se obtienen 350 mg (71% de rendimiento) de aceite verde (crudo de reacción).

4f4f'

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm: 6.04 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H<sub>6</sub>), 5.62 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H<sub>7</sub>), 5.47 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H<sub>4</sub>), 5.07 (d, 1H, H<sub>7a</sub>, J= 8.9 Hz), 3.11-3.07 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.80-1.05 (m, 10H, H<sub>ciclohexilo</sub>).

\*De 7.37-7.24 (m, 2H, H aromáticos) se observa la presencia del ácido aromático en el crudo de reacción.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 180.77 (C2), 148.08 (C5), 143.24 (C7'), 128.58 (C7), 127.99 (C4'), 125.30(C5'), 124.90 (C6), 120.69 (C4), 115.09 (C6'), 73.48(C7a'), 72.38 (C7a), 46.70 (C3), 41.25 (C8), 34.37, 33.89 (C3', 8'); 31.39, 30.05, 29.76, 29.36, 28.57, 28.31, 25.28, 22.52, 22.18 (C3a, 3a', 10, 11, 10', 11', 9, 9', ciclohexilo)

\* De acuerdo a las señales ubicadas en 73.48 y 72.38 ppm, respectivamente, se calculó la proporción relativa de los isómeros, siendo esta de 4 : 6.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2931.20, 2858.52 (=CH); 1764 (CO lactona).

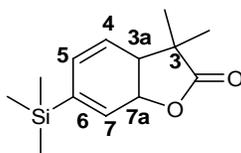
**EM** (IE, 70 eV )  $m/z$  (%): 260 (35)  $\text{M}^+$ ; 245(55)  $[\text{M}-15]^+$ ; =215(100)  $[\text{M}-30]^+$ , 147 (70)  $[\text{M}-113]^+$ ; 57 (75)  $[\text{M}-203]^+$

### 3,3-Dimetil-6-trimetilsilil- -3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4g**

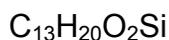
- 5 mmol (1.4 g) de **1d**
- 10 mmol (2.3 mL) de **3a**
- 10 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF
- 25 mmol (6.3 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF

\*agitación a temperatura ambiente durante 12 horas

Se obtienen 284 mg de un aceite verde (24% de rendimiento) de producto crudo.



### **4g**



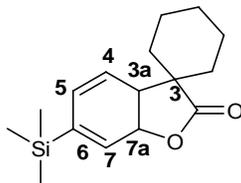
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 6.13-6.00 (m, 2H, H5,7), 5.72 (dd, 1H, H4, J= 9.5, 4.2 Hz); 5.33 (dd ,1H, H7a, J=10, 3 Hz); 2.97 (dd, 1H, H3a, J=10, 3 Hz); 1.34-1.27 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3-Espirociclohexil-6-trimetilsilil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4h**

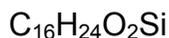
- 3.5 mmol (1 g) de **1d**
- 6.9 mmol (1.9 mL) de **3b**
- 6.9 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF.
- 17 mmol (4.4 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

\*agitación a temperatura ambiente durante 12 horas

Se obtienen 560 mg de un aceite verde (60% de rendimiento) de producto crudo.

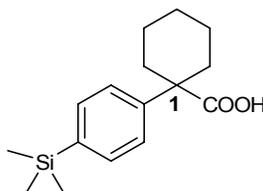


### **4h**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 6.15-6.07(m, 2H, H7,5), 5.77 (dd, 1H, H4, J= 9.7, 2.7 Hz), 5.10 (dd, 1H, H7a, J= 8.9, 4.5 Hz), 3.12 (d, 1H, H3a, J= 8.9 Hz), 1.80-1.20 (m, 10H, Hciclohexilo), 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### Ácido 1-(4-(trimetilsilil)fenil)ciclohexancarboxílico **5h**



### **5h**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 7.61-7.39 (m, 4H, H aromáticos), 2.55-2.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ciclohexano), 1.85-1.20 (m, 8H, H ciclohexilo), 0.28 (s, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ).

3,3-Dimetil-5-fenil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4i**

3,3-Dimetil-7-fenil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4i'**

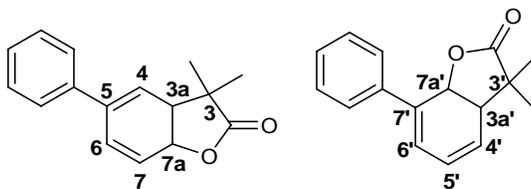
-3.45 mmol (1 g) de **1e**

-6.9 mmol (1.6 mL) **3a**

-6.9 mmol (17.2 mL) de solución de *ter*-butóxido de potasio 0.4M en THF

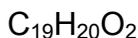
-17.2 mmol (4.3 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF

De la purificación en cromatografía en columna de gel de sílice, son obtenidos 234 mg (28% de rendimiento) de sólido amarillo.



**4i**

**4i'**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 6.50 (d, 1H, H4,  $J=6.3$  Hz), 6.24-6.20 (m, 1H, H7,  $J=3.3$ ), 5.83 (dd, 1H, H6,  $J=9.6, 3.3$  Hz), 5.63 (d, 1H, H7a,  $J=8.5$  Hz), 3.18 (d, 1H, H3a,  $J=8.5$  Hz), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 181.26 (C2, 2'), 138.49 (C5), 132.00 (Ci, i'), 131.00 (C7'), 128.84 (C6'), 128.68 (Caromáticos), 128.05 (C6), 125.80 (Caromáticos), 125.07 (C5'), 124.69 (C4'), 124.38 (C7), 123.50 (C4), 74.89 (C7a), 71.50 (C7a'), 59.67 (C3a'), 46.86 (C3, 3'), 43.07 (C3a); 25.89, 22.75, 22.02, 21.09 ( $(\text{CH}_3)_4$ ).

3-Espirociclohexil-5-fenoxil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona

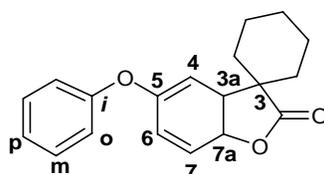
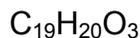
-7.3 mmol (1.7g) de **1f**

-14.7 mmol (4 mL) de **3b**

-14.7 mmol de una solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF

-36.5 mmol (9.2 g) de I<sub>2</sub> en 20mL de THF

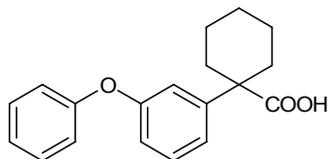
Se obtienen 1.19 g (55% de rendimiento) de un aceite incoloro purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, también se aísla el ácido aromático correspondiente (135 mg, 6% de rendimiento)

**4j**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 7.40-7.30 (m, 2H, 2H<sub>m</sub>); 7.17-7.13 (m;1H, H<sub>p</sub>); 7.01-6.97 (m, 2H, H<sub>o</sub>); 6.11 (m, 2H, H<sub>6,7</sub>); 5.18 (dd, 1H,H<sub>7a</sub>, J= 8.7, 4Hz); 5.03 (m, 1H,H<sub>4</sub>); 3.33 (dd, 1H, H<sub>3a</sub>, J= 8.7, 4Hz); 1.88-1.25 (m, 10H,Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm : 180.21 (CO); 155.13, 149.97 (C<sub>5</sub>, *i*), 129.82 (C<sub>6</sub>), 127.61 (C<sub>p</sub>), 123.72 (C<sub>7</sub>), 118.84 (C<sub>o</sub>, *m*), 102.31 (C<sub>4</sub>), 71.66 (C<sub>7a</sub>), 46.66 (C<sub>3</sub>), 42.62 (C<sub>3a</sub>); 33.45, 30.30, 25.15, 25.44, 21.96 (C<sub>ciclohexilo</sub>).

**HRMS** Calculado 297.1491, encontrado: 297.1487; para composición elemental C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>

Ácido 1-(3-fenoxifenil)ciclohexancarboxílico 5j**5j**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 7.40 – 6.87 (m, 9H, H aromáticos), 2.51 – 2.44 (m, 2H, Cciclohexilo), 1.77 – 1.30 (m, 8H, Hciclohexilo).

3,3-Dimetil-5-dimetoximetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4k

-5 mmol (1.58 g) de **1g**

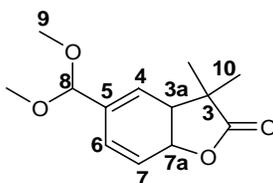
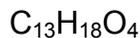
-10 mmol (2.5 mL) de **3a**

-10 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF

-27 mmol (6.9 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

\* 2 horas de agitación a temperatura ambiente.

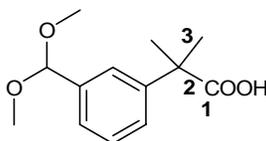
Se obtiene 1 g de producto crudo (84%), del cual al purificarse sólo se recuperan 17 mg de lactona (1.7%) y 293 mg (24%) del ácido aromático correspondiente.

**4k**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 6.10 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H6), 5.89 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H7), 5.87-5.83 (m, 1H, H4), 5.41 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H7a), 4.74 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H8), 3.35-3.32 (m, 7H, H9, 3a), 1.31-1.29 (s, 6H, H10).

Ácido-2-(3-dimetoximetil)fenil)-2-metil-propiónico **5k**

Obtenido de la columna de purificación de la lactona.

**5k**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 7.44 - 7.30 (m, 4H, H aromáticos), 5.42 - 5.40 (2señales, 1H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.37 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 - 1.64 (m, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

3-Espirociclohexil-5-dimetoxidimetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4l**3-Espirociclohexil-7-dimetoxidimetil-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4l'**

-4 mmol (1.2 g) de **1g**

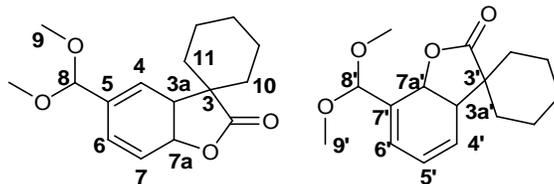
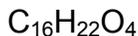
- 8 mmol (2.1 mL) de **3b**

- 8 mmol de *ter*-butóxido de potasio en solución de THF

-20 mmol (5.2 g) de I<sub>2</sub> en 20mL de THF

\*agitación a temperatura ambiente durante 2 horas

Se obtienen 767 mg (69% de rendimiento) de aceite amarillo, como mezcla de isómeros (crudo de reacción) y se aíslan trazas del ácido, el cual sufre oxidación en el sustituyente acetal (19 mg, 1.7% de rendimiento). En la fase acuosa se obtiene el ácido sustituido con el grupo aldehído (100 mg, 12%)

**4l****4l'**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 6.16 (d, 1H, H6,  $J= 9.8\text{Hz}$ ), 5.93-5.75 (m, 2H, H7,4), 5.12-5.06 (m, 1H, H7a), 4.71 (d, 1H, H8,  $J= 3.2\text{ Hz}$ ); 3.28 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H3a); 3.27 y 3.23 (2s, 6H, H9); 1.80-1.21 (m, 10H, H10, 11).

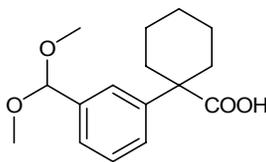
\*7.39-7.30 (m, 1H, H aromáticos) del ácido correspondiente.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 180.34 (C2, 2'); 136.68 (C7'), 132.64 (C5), 128.22 (C6); 126.80 (C4); 122.83 (C5'); 121.60 (C4'); 121.21 (C7), 117.74(C6'), 103.22 (C8'), 102.75 (C8); 72.37 (C7a); 72.26 (C7a'), 53.01 (C9', 3a'), 52.95 (C9); 52.73 (C3a), 46.54 (C3'); 42.38 (C3); 33.65 , 33.54, 30.31, 25.19, 22.49, 22.09 (C ciclohexilo)

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2933.72, 2858.35 (=CH); 1762, 1170 (C=O).

**EM** (IE, 70 eV )  $m/z$  (%) : 278 (2)  $\text{M}^+$ ; 247 (100)  $[\text{M}-31]^+$ ; 232 (18)  $[\text{M}-46]^+$ ; 187 (52)  $[\text{M}-91]^+$  ; 83 (55)  $[\text{M}-195]^+$

Ácido 1(3-dimetoximetil)fenil)ciclohexancarboxílico **5l**



**5l**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm: 7.47 – 7.30 (m, 4H, H aromáticos), 5.39 (s, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.37 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.54-2.48 (m, 2H, H ciclohexilo), 1.80-1.55(m, 8H, H ciclohexilo).

3,3-Dimetil-4-(piridil-2-il)-3a,7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona **4m**

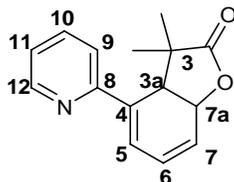
-3.4 mmol (1 g) de **1h**

-6.8 mmol (1.6 mL) de **3a**

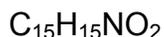
-6.8 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF

-17.2 mmol (4.3g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

Se obtienen 110 mg (13% de rendimiento) de lactona (sólido blanco) y 150 mg (18% de rendimiento) del ácido correspondiente (sólido blanco).



### 4m



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.55 (d, 1H, H12, J = 4.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, H10, J=8, 7.2 Hz), 7.46 (d, 1H, H9, J = 8 Hz), 7.17 (dd, 1H, H11, J=7.2, 4.4 Hz), 6.50 (d, 1H, H5, J = 5.5 Hz), 6.05 (dd, 1H, H6, J=10, 5.5 Hz), 5.79 (d, 1H, H7, J = 10 Hz), 5.65 (d, 1H, H7a, J=12.2 Hz), 4.27 (d, 1H, H3a, J = 12.2 Hz); q 1.07, 1.04 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ ppm: 182.31 (C2), 156.52 (C8), 149.15 (C12), 136.77 (C10), 136.42 (C4), 125.65 (C7), 125.15 (C6), 123.19 (C5), 122.80 (C11), 120.69 (C9), 76.92 (C7a), 42.57 (C3a), 42.46 (C3); 26.49, 21.33 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

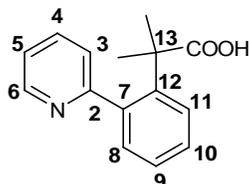
**IR** ν (cm<sup>-1</sup>): 2978, 2934 (=CH), 1763 (C=O lactona), 1190 (C-O).

#### **Análisis elemental:**

Calculado: C: 74.67 %; H: 6.27 %; N: 5.81 %

Encontrado: C: 74.49 %; H: 6.33 %; N: 5.77 %

**EM** (IE, 70 eV) m/z (%) : 240 (16) [M-1]<sup>+</sup>, 211 (12) [M-30]<sup>+</sup>, 196 (100) [M-45]<sup>+</sup>, 182 (22) [M-59]<sup>+</sup>, 155 (34) [M-86]<sup>+</sup>

Ácido 2-metil-2-(3-piridin-2-il-fenil) propiónico 5m**5m**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

PM = 241

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm: 8.60 (d, 1H, H6, J = 4 Hz), 7.62(m, 3H, H4; 8, 9), 7.51 (m, 1H, H10), 7.38 (m, 2H, H3, 11), 7.16 (dd, 1H, H5, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 4 Hz) 1.54 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

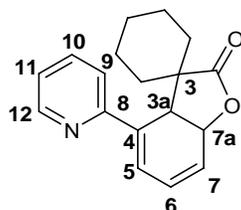
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm: 180.18 (CO), 157.21 (C2) 148.8 (C6), 146.42 (C7), 138.0 (C4) 136.67 (C12), 127.46 (C9, 11), 126.39 (C3, 8), 122.47 (C5), 121.90 (C10), 46.50 (C13), 26.62 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

**IR** ν (cm<sup>-1</sup>) : 3600 (OH), 2973, 2933 (=CH), 1719 (C=O).

3-Espirociclohexil-4-(piridin-2-il)-3a, 7a-dihidro-3H-benzofuran-2-ona 4n

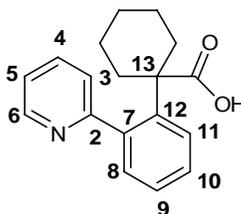
- 5 mmol (1.5 g) de **1h**
- 10 mmol (12.5 mL) de **3b**
- 11 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF
- 25.6 mmol (6.5 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

Se obtienen 28 mg (2% de rendimiento) de sólido blanco.

**4n**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>PM = 281g mol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm: 8.50 (d, 1H, H12, J = 4.5 Hz), 7.63 (dd, 1H, H10, J= 9.3, 7.5 Hz), 7.42 (d, 1H, H9, J= 9.06), 7.17 (dd, 1H, H11, J=7.2, 4.5 Hz), 6.42 (d, 1H, H5, J = 5.6 Hz), 5.98 (dd, 1H, H6, J= 9.4, 5.5 Hz), 5.77 (d, 1H, H7, J= 9.4 Hz), 5.58 (d, 1H, H7a, J= 11.8 Hz), 4.14 (d, 1H, H3a, J = 11.8 Hz), 1.66-1.07 (m, 10H, Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz) δ ppm: 179.96 (CO), 157.17 (C8), 149.20 (C12), 136.86 (C10), 136.08 (C4), 126.42 (C7) 125.01 (C6), 124.49(C5), 122.74 (C11); 120.99(C9), 77.16 (C7a), 43.77(C3a, 3), 21.10-29.24 (Cciclohexilo).

**Ácido 1-(2-piridin-2-il-fenil) ciclohexancarboxílico 5n****5n**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>PM = 281gmol<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm: 8.60 (d, 1H, H6 , J = 8 Hz), 7.74 (m, 3H, H4, 8, 9), 7.61 (m, 1H, H10), 7.45 (m, 2H, H3, 11), 7.19(m, 1H, H5), 1.22-2.47(m, 10H, Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm: 178.66 (CO<sub>2</sub>H),. 157.50 (C2), 148.60 (C6), 145.70 (C7), 137.81(C4) 136.85 (C12), 127.50 (C8, 11), 126.67 (C3, 9), 122.38 (C5), 121.71 (C10), 50.82 (C13), 23.74-34.66 (Cciclohexilo).

### Análisis elemental

Calculado	C 76.84%	H 6.81 %	N 4.98 %
Encontrado	C 76.26%	H 6.83 %	N 4.99 %

## 6. Síntesis de las peroxolactonas [4.3.0] fusionadas

### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

En un reactor se colocan la lactona, la tetrafenilporfirina y diclorometano. Se burbujea oxígeno y se somete a irradiación UV durante 6 horas. Se evapora el disolvente y la mezcla de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice.

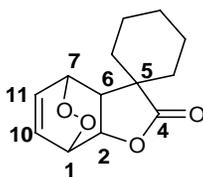
### 5-Espirociclohexil-3,8,9-trioxa-triciclo[5.2.2.0]undec-10-en-4-ona **6a**

-3.3 mmol (710 mg) de lactona **4b**

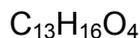
-0.059 mmol (36 mg) de tetrafenilporfirina

-150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Se obtienen 634 mg (95% de rendimiento) de sólido blanco.



**6a**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 6.80 (t, 1H, H11, J= 7.9 Hz), 6.60-6.56 (m, 1H, H10), 5.10 (d, 2H, H2,1, J= 5.5 Hz), 4.79 (dd, 1H, H7, J= 7.0, 3.0 Hz), 3.05 (dd, 1H, H6, J= 7.0, 3.0 Hz), 1.76-1.28 (m, 10H, H ciclohexilo).

**HRMS** Calculado 254.1392; encontrado, 254.1395; para composición elemental C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, más una molécula de NH<sub>4</sub>

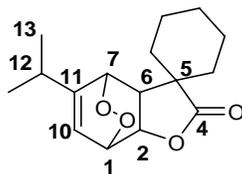
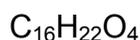
5-Espirociclohexil-11-isopropil-3,8,9-trioxa-triciclo [5.2.2.0] undec-10-en-4-ona **6b**

-2.9 mmol (720 mg) de lactona **4d**

- $5.2 \times 10^{-5}$  mol (30 mg) de tetrafenilporfirina

-35 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Se obtienen 256 mg (32% de rendimiento) de sólido blanco.

**6b**

$$\text{PM} = 278.34 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 6.18 (d, 1H, H10,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 4.99 (dddd, 2H, H1,7,  $J = 7.0, 6.0, 4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 4.65 ( $s_{\text{anchoro}}$ , 1H, H2), 3.09 (dd, 1H, H6,  $J = 7.0, 3.4\text{ Hz}$ ), 2.41 (sep., 1H, H12,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 1.64-1.12 (m, 16H, H13, ciclohexilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 180.23 (C4); 151.21 (C11); 120.58 (C10); 74.28 (C2); 71.30 (C7); 70.23 (C1); 44.80 (C6); 44.37 (C5); 35.70, 31.97, 27.92, 25.10, 23.13, 22.38, 21.91, 19.24 (C12, 13, ciclohexilo)

**EM** (IE, 70 eV )  $m/z$  (%): 278 (2)  $\text{M}^+$ , 246 (45)  $[\text{M}-32]^+$ , 201 (30)  $[\text{M}-77]^+$ , 123(100)  $[\text{M}-155]^+$ , 110 (65)  $[\text{M}-168]^+$ , 95 (49)  $[\text{M}-183]^+$

**IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2939, 2861 (=CH); 1768 (CO lactona), 1189 (CO), 1030 (C-O-O), 925 (O-O).

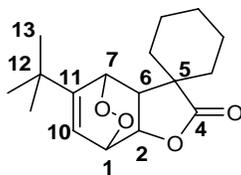
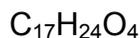
11-*t*-Butil-5-espirociclohexil-3,8,9-trioxa-triciclo [5.2.2.0] undec-10-en-4-ona. **6c**

-2.7 mmol (720 mg) de lactona **4f**

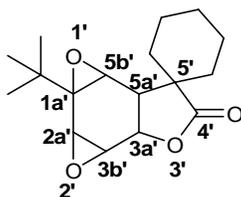
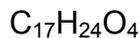
- $4.9 \times 10^{-5}$  mol (30 mg) de tetrafenilporfirina

- 35 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Se obtuvieron 105 mg (13% de rendimiento como mezcla de **6c** + **6c'**) de sólido blanco, correspondiente al peróxido.

**6c**

5-Espirociclohexil-1a,2a,3b,5b-tetrahidro-3aH-1,2,3-trioxa-diciclopropa(e)inden-4-ona.

**6c'****6c'**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm : 6.28 (dd, 1H, H10, J= 6.7, 2.2 Hz), 5.05 (t, 1H, H1, J= 10, 1.4 Hz), 5.02 (t, 1H, H2, J=12.7, 7 Hz), 4.87 (s<sub>ancho</sub>, 1H, H7), 4.59 (d, 1H, H3a', J= 8.4 Hz), 3.56 (d, 1H, H3b', J=3.9 Hz), 3.19 (d, 1H, H5b', J= 2.4 Hz), 3.14 (d, 1H, H2a', J= 3.9 Hz), 3.02 (dd, 1H, H6, J=7.0, 3.1 Hz), 2.87 (dd, 1H, H5a', J=2.4, 8.4 Hz), 2.49-2.45 (m, 4H, Hciclohexilo), 1.80-1.30 (m, 16H, Hciclohexilo); 1.29, 1.18, 1.08 (3s, 18H, 3CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 180.62 (C4), 150.0 (C11), 134.61 (C10), 71.57 (C2), 71.42 (C7), 69.93 (C1), 44.83 (C5), 34.41 (C6); 31.38, 30.34, 25.62, 25.15, 23.65 (Ciclohexilo), 21.44 (3 $\text{CH}_3$ ).

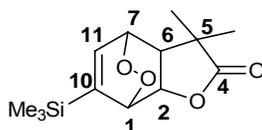
**5,5-Dimetil-10(trimetil-silanil)-3,8,9-trioxa-triciclo[5.2.2.0]-undec-10-en-4-ona 6d**

-1.2 mmol (284 mg) de lactona **4g**

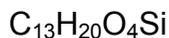
-0.05 mmol (13 mg) de tetrafenilporfirina

-150 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Después de purificación por columna de gel de sílice (eluyente 40%  $\text{Et}_2\text{O}$  / 60% éter de petróleo), se obtienen 129 mg (40% de rendimiento) de cristales blancos.



**6d**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6.75 (d, 1H, H11,  $J = 5.8$  Hz), 4.94-4.89 (m, 2H, H2,1), 4.37 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H7), 2.65 (dd, 1H, H6,  $J = 6.5, 3.2$  Hz), 1.15 ( $s_{\text{ancho}}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.00 (s, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 180.2 (C4), 146.2 (C10), 138.1 (C11), 72.6 (C1), 70.6 (C7), 70.00 (C2), 46.2 (C6), 40.1 (C5), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), -2.6 ( $\text{SiMe}_3$ ).

**HRMS** Calculado 269.1209; encontrado 269.1207, para composición elemental  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}$

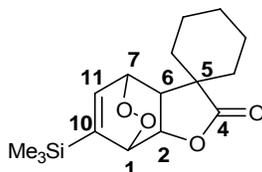
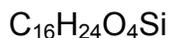
5-Espirociclohexil-10-(trimetil-silanil)-3,8,9-trioxa-triciclo[5.2.2.0]undec-10-en-4-ona. 6e

-1.36 mmol (377 mg) de lactona **4h**

-0.03 mmol (21 mg) de tetrafenilporfirina

-150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Después de purificación por columna de gel de sílice (eluyente 30% Et<sub>2</sub>O / 70% éter de petróleo), se obtienen 159 mg (38% de rendimiento) de cristales blancos.

**6e**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6.74 (dd, 1H, H11, J= 5.8, 1.0 Hz), 4.92-4.86 (m, 2H, H1, 2), 4.49 (t, 1H, H7, J= 3.0, 1.0 Hz), 2.82 (dd, 1H, H6, J= 6.8, 3 Hz), 1.71-1.06 (m, 10H, Hciclohexilo), 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 179.6 (C4), 146.2 (C10), 138.1 (C11), 72.7 (C1), 70.0 (C2, C7), 44.3 (C5), 43.5 (C6); 35.7, 27.9, 25.0, 22.5, 21.8 (C ciclohexilo), -2.6 (Si (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**HRMS** Calculado 309.1522; encontrado 309.1516, para composición molecular C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si

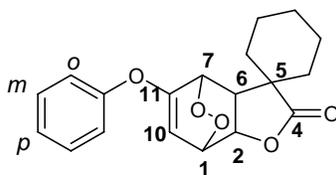
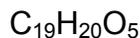
5-Espirociclohexil-11-fenoxi-3, 8,9-trioxa-triciclo [5.2.2.0] undec-10-en-4-ona. 6f

-2.4 mmol (700 mg) de lactona **4j**

-0.02 mmol (20 mg) de tetrafenilporfirina

-150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Después de purificación por columna de gel de sílice (eluyente 30% Et<sub>2</sub>O / 70% Éter de petróleo), se obtienen 460 mg (58% de rendimiento) de sólido blanco.

**6f**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.30-7.25 (m, 1H,  $\text{H}_p$ ), 7.43-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_m$ ), 7.10 (d, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $J = 8.3$  Hz), 5.09-5.05 (m, 3H,  $\text{H}_{1,10,2}$ ), 4.90 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.10 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J = 7.3, 3.5$  Hz), 1.85-1.12 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{ciclohexilo}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 180.2 ( $\text{C}_4$ ), 156.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 153.0 ( $\text{C}_i$ ), 130.1 ( $\text{C}_m$ ), 125.8 ( $\text{C}_o$ ), 120.7 ( $\text{C}_p$ ), 97.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.1 ( $\text{C}_7$ ), 72.0 ( $\text{C}_1$ ), 70.2 ( $\text{C}_2$ ), 44.9 ( $\text{C}_5$ ), 43.6 ( $\text{C}_6$ ); 35.5, 26.9, 24.9, 22.3, 21.8 ( $\text{C}_{\text{ciclohexilo}}$ ).

**HRMS** Calculado 329.1389; encontrado 329.1382; para composición elemental  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5$ .

## 7. Síntesis de las epóxidolactonas [4.3.0] fusionadas

### PROCEDIMIENTO GENERAL

Se disuelve la lactona en 20 mL de éter dietílico y se enfría a 0°C, se agrega con ayuda de una cánula una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzóico en éter y al término de la adición se deja llegar la temperatura a la ambiente durante 12 horas.

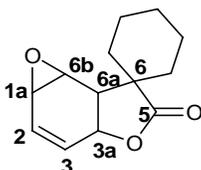
Para finalizar la reacción, se agrega agua y se realizan lavados con solución de NaOH al 10% y la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora el disolvente y la mezcla obtenida se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

### 6-Espirociclohexil-1a,6, 6a, 6b-tetrahidro-3aH-1,4-dioxa-ciclopropa(e)inden-5-ona **7b**

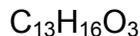
-3.8 mmol (794 mg) de lactona **4b**

-2.5 eq (2.42 g) de ácido *m*-cloroperbenzóico

Se obtienen 15 mg (1.8% de rendimiento) de sólido blanco el cual es una mezcla de los epóxidos **7b** y **7b'**.



**7b**

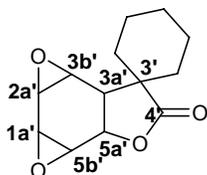


**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 6.09 (dd, 1H, H3, J=10, 4.2); 5.89 (d, 1H, H2, J=10); 4.71 (d, 1H, H3a, J= 10.2 ); 3.41 (t, 1H, H6b, J=4.0 ); 3.32 (t, 1H, H1a, J=4), 3.03 (dd, 1H, H6a, J=10.0, 1.5), 1.80-1.20 (m, 10H, Hciclohexilo).

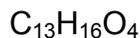
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 179.80 (C5), 131.23 (C2), 125.97 (C3), 70.93 (C3a), 50.09 (C6b), 46.68 (C1a), 43.39 (C6a); 34.89, 30.13, 29.69, 25.08, 21.34, 21.16 (C6, ciclohexilo).

3-Espirociclohexil-1a, 2a, 5a, 5b-tetrahidro-3aH-1,2,5-trioxa-diciclopropa(e)inden-4-ona.

**7b'**



**7b'**



$$\text{PM} = 236.26 \text{ g mol}^{-1}$$

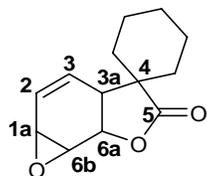
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4.21 (td, 1H, H5a', J=7.0); 3.57 (t, 1H, H5b', J=7.0); 2.88 (m, 1H, H1a', J= 10.0 ); 2.82 (t, 1H, H2a', J=7.0 ); 2.15 (m, 2H, H3b', 3a'), 1.80-1.20 (m, 10H, Hciclohexilo').

4-Espirociclohexil-3a, 4, 6a, 6b-tetrahidro-1aH-1, 6-dioxaciclopropa(e)inden-5-ona. **7b''**

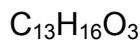
-0.6 mmol (127 mg) de lactona **4b**

-2.5eq (390 mg) de ácido *m*-cloroperbenzóico

Se obtienen 21 mg (10% de rendimiento) de un sólido blanco.



**7b''**



$$\text{PM} = 220 \text{ g mol}^{-1}$$

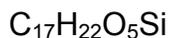
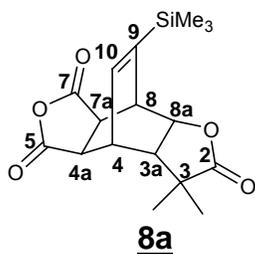
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 6.10 (d, 1H, H2,  $J=7.0\text{Hz}$ ); 5.66 (d, 1H, H3,  $J=10\text{Hz}$ ); 5.02 (d, 1H, H6a,  $J=7.0$ ); 3.62 (m, 1H, H6b); 3.27 (m, 1H, H1a), 2.79 (d, 1H, H3a,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 1.73-1.18 (m, 10H, Hciclohexilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 179.21 (C5), 131.23 (C2), 125.97 (C3), 70.93 (C3a), 50.09 (C6b), 46.68 (C1a), 43.39 (C6a); 34.89, 30.13, 29.69, 25.08, 21.34, 21.16 (C6, ciclohexilo).

## 8. Síntesis de productos de cicloadición de Diels-Alder

### 3,3-Dimetil-(4,8-eteno-9-trimetilsilil-hexahidro)-1,6-dioxa-s-indacen-2,5,7-trienona. 8a

En un matraz se colocan 0.4 mmol (100 mg) de la lactona **4g** y 1.5 mmol (150 mg) de anhídrido maléico en 10 mL de éter dietílico y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 120 horas. Después de evaporar el disolvente y purificar sobre columna de gel de sílice, se obtienen 31.4 mg (23%) del producto de cicloadición **8a** (cristales transparentes, punto de fusión 160°C) y trazas del ácido **8a'**.

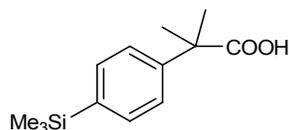
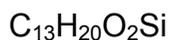


**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm : 6.57 (d, 1H, H10, J=5.8), 4.86 (dd, 1H, H8a, J=7.4, 3.6), 3.81 (s, 1H, H8), 3.28-3.26 (m, 1H, H4), 3.16 (td, 2H, H7a,4a, J=11.5, 8.8, 2.7), 2.20 (d, 1H, H3a, J=7.4), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 9H, (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ ppm: 180.28 (C2); 171.35, 171.15 (C7,5), 147.40 (C9), 139.00 (C10), 75.65 (C8a), 49.13(C3a), 44.46 (C4a), 41.01 (C3), 40.67 (C7a), 38.92 (C8), 34.11 (C4); 29.38, 20.40((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -2.66 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**EM** (IE, 70 eV ) m/z (%) : 319 (100) [M-15]<sup>+</sup>, 203 (18) [M-131]<sup>+</sup>, 135 (30) [M-199]<sup>+</sup>.

**EM-FAB<sup>+</sup>** m/z (%) 335[M-15]<sup>+</sup> (65).

Ácido 2-metil-2(4-(trimetilsilil)fenil)propanóico **8a'****8a'**

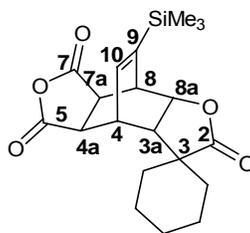
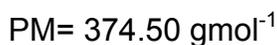
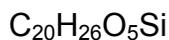
**EM** (IE, 70 eV ) m/z (%) : 236 (18)  $\text{M}^+$ , 221 (95)  $[\text{M}-15]^+$ , 191 (27)  $[\text{M}-45]^+$ , 91 (21)  $[\text{M}-145]^+$ , 80 (100)  $[\text{M}-156]^+$ , 79 (32)  $[\text{M}-157]^+$

3-Espirociclohexil-(4,8-eteno-9-trimetilsilil-hexahidro)-1,6-dioxa-s-indacen-2,5,7-trienona**8b**

-2.4 mmol (680 mg) de lactona **4h**

-2.5 mmol (250 mg) de anhídrido maléico

Se obtienen 90.7 mg (10% de rendimiento) de sólido blanco.

**8b**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm : 6.56 (d, 1H, H10,  $J=6.1$ ), 4.81 (dd, 1H, H8a,  $J=7.0$ , 3.9), 3.81 (s, 1H, H8), 3.34 (s, 1H, H4), 3.17 (s, 2H, H7a, 4a), 2.32 (d, 1H, H3a,  $J=7.0$ ), 1.88-1.23 (m, 10H, Hciclohexilo), 0.04 (s, 9H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$ ).



98.4, 94.9 (C4, 6'); 77.4, 77.3 (C7a, 7a'), 49.6 (C3a'), 46.8 (C3), 45.4 (C3a), 42.1 (C3'), 39.6 (C7'), 38.9 (C7, 4'), 36.1 (C6); 36.2, 31.4, 28.9, 28.1, 25.6, 25.5, 22.5, 22.3, 21.9 (Ciclohexilo).

**EM** (DCI<sup>+</sup>) m/z (%): 593 (100) M<sup>+</sup>, 547 (10) [M-46]<sup>+</sup>, 499 (4)[M-94]<sup>+</sup>, 297 (6) [M-296]<sup>+</sup>, 251 (20) [M-342]<sup>+</sup>

**HRMS** Calculado 593.2903; encontrado 593.2909; para composición elemental C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub>.

## 9. Síntesis de los ácidos derivados del cicloheptatrieno

### PROCEDIMIENTO GENERAL

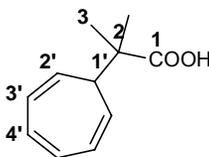
Se sigue el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de los ésteres derivados del cicloheptatrieno. En lugar de la adición de ésteres de silicio (o su anión), se agrega un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

### Ácido 2-(ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metilpropiónico 9a

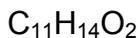
-2.8 mmol (500 mg) de tetrafluoroborato de tropilio

-4.2 mmol (1 mL) de **11a**

Se obtienen dos fracciones, la primera correspondiente al ácido **9a** (350 mg, 71% de rendimiento, sólido blanco punto de fusión 86°C), y la segunda al anhídrido **9a'**.



**9a**



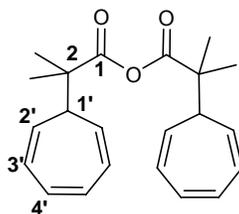
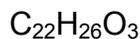
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 6.82 (m, 2H, H<sub>4'</sub>,<sub>5'</sub>), 6.4 (m, 2H, H<sub>3'</sub>,<sub>6'</sub>), 5.5 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.2 (s, 1H, OH), 1.8 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 1.46 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm : 184.2 (C<sub>1</sub>), 131.3 (C<sub>4'</sub>,<sub>5'</sub>), 125.5 (C<sub>3'</sub>,<sub>6'</sub>), 122.7 (C<sub>2'</sub>,<sub>7'</sub>), 47.29 (C<sub>1'</sub>), 43.6 (C<sub>2</sub>), 23.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**HRMS** Calculado 179.1072; encontrado 179.1069 para composición molecular C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>.

Anhídrido del ácido 2-(ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metilpropiónico **9a'**

Son obtenidos 38 mg (3.9% de rendimiento) de sólido blanco (punto de fusión 76°C).

**9a'**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 6.64 (m, 2H, H2'), 6.21-6.15 (m, 2H, H3'), 5.24-5.16 (m, 2H, H4'), 1.65-1.60 (m, 1H, H1'), 1.30 (s; 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm : 172.6 (CO), 131.1 (C4'), 125.6 (C3'), 121.7 (C2'), 46.2 (C1'), 45.1 (C2), 22.1 (2CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental**

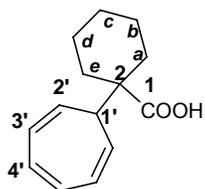
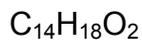
calculado	C 78.10%	H 7.6 %
encontrado	C 78.03%	H 7.82%

Ácido 1-(ciclohepta-2,4,6-trienil)ciclohexanocarboxílico **9b**

-1.4 mmol (250 mg) de tetrafluoroborato de tropilio

-1.8 mmol (500 mg) de **11b**

Se obtienen 150 mg (48.8% de rendimiento) del ácido **9b** (sólido blanco, punto de fusión 130°C).

**9b**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 6.70-6.67 (m, 2H, H4'), 6.25 (d, 2H, H3', J=7.8Hz), 5.50 (dd, 2H, H2', J=7.8Hz, J= 10.5Hz), 2.33-2.29 (m, 2H, H1', e), 1.66-1.26 (m, 9H, He', a-d)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  ppm : 182.7 (C2), 130.9(C4'), 125.0 (C3'), 121.5 (C2'), 47.8 (C1), 47.5 (C1'), 32.2 (Ca,e), 25.8(Cc), 23.1 (Cb,d).

**HRMS** Calculado 219.1381; encontrado 219.1385; para composición elemental  $C_{14}H_{19}O_2$ .

### Análisis elemental

calculado	C 77.06%	H 8.25%
encontrado	C 74.71%	H 8.38%

**10, 13, 16. Síntesis de los complejos cicloheptatrientricarbonilcromo**

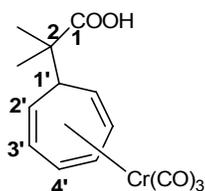
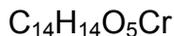
Se utiliza el mismo procedimiento que para la síntesis de los complejos de cromo derivados del benceno.

**[Ácido 2-( $\eta^6$ -ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metilpropionil] tricarbonilcromo 10a**

- 9.1 mmol (2 g) de hexacarbonilo de cromo

- 12.5 mmol (2.2 g) de **9a**

Después de la purificación sobre columna de gel de sílice (eluyente 15% AcOEt/ 85% éter de petróleo) se obtienen 723 mg (25% de rendimiento) de sólido rojo (punto de descomposición 184°C).

**10a**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 5.08 (s, 2H, H4'), 4.94 (s, 2H, H3'), 3.17 (s, 2H, H2'), 1.23-1.15 (m, 7H,  $(\text{CH}_3)_2$ , H1').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm : 230.5 (CO metálicos), 182.4 (CO ácido), 98.2 (C4'), 97.9 (C3'), 54.7 (C2'), 43.6 (C2), 41.2 (C1'), 21.9 ( $(\text{CH}_3)_2$ ).

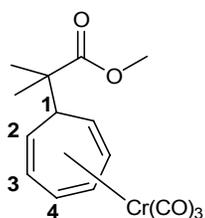
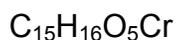
**HRMS** Calculado 314.0246.; encontrado 314.0245; para composición elemental  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Cr}$ .

[Éster metílico del ácido 2-( $\eta^6$ -ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metil-propionil]tricarbonilcromo**13a**

-23 mmol (5.2 g) hexacarbonilo de cromo

-23 mmol (4.5 g) de **12a**

De la purificación (eluyente 70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 30% éter de petróleo), se obtienen 4.16 g (55% de rendimiento) de sólido rojo.

**13a**

$$\text{PM} = 328.12 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  ppm : 5.83 (s, 2H, H<sub>4</sub>); 5.09 (s, 2H, H<sub>3</sub>); 3.69 - 3.61 (m, 4H, H<sup>1</sup> y OCH<sub>3</sub>); 3.16 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 1.27 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  ppm : 230.54 (CO metálicos), 180.00 (CO éster), 98.24 (C<sub>3</sub>), 97.90 (C<sub>4</sub>), 55.09 (C<sub>2</sub>), 52.38 (C<sub>1</sub>), 46.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.01 (OCH<sub>3</sub>), 21.98 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

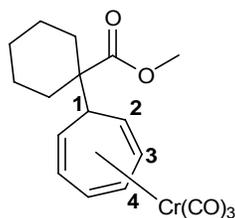
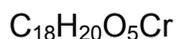
**HMRS** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Cr, 328.0403. Encontrado 328.0408

[Éster metílico del ácido 1-( $\eta^6$ -ciclohepta-2,4,6-trienil)-ciclohexancarboxil] tricarbonilcromo **13b**

-16.4 mmol (3.6 g) de hexacarbonilo de cromo

-13.4 mmol (3.1 g) de **12b**

Se obtienen 4.4 g (89% de rendimiento) de un sólido rojo.

**13b**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 5.85 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H4), 4.98 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H3), 3.68 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H2), 3.47 ( $s_{\text{ancho}}$ , 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H, H1), 1.80-1.05 (m, 10H, Hciclohexilo).

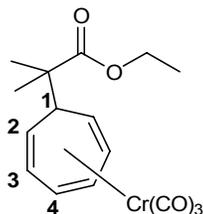
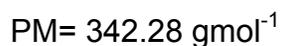
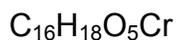
[Éster etílico del ácido 2-( $\eta^6$ -ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metil-propionil] tricarbonilcromo

**13c**

-22 mmol (5 g) de hexacarbonilo de cromo

-24.2 mmol (5 g) de **12c**

De la purificación sobre columna de gel de sílice se obtienen 3.96 g (52% de rendimiento) de un sólido rojo (punto de fusión  $74^\circ\text{C}$ )

**13c**

Se reportan los datos para el isómero “exo”.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 5.89 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H4), 4.93 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H3), 4.17-4.04 (m, 3H, H1 y  $\text{CH}_2$ ), 3.14-3.12 (m, 2H, H2), 1.09 ( $s_{\text{ancho}}$ , 9H, 3 $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm : 230.4 (COmetálicos), 177.0 (COéster), 98.2 (C4), 97.9 (C3), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 (C2), 45.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.7 ( $\text{C}^1$ ), 21.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$  éster).

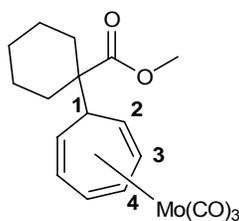
**HRMS** Calculado 342.0559; encontrado 342.0558; para composición elemental  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Cr}$ .

[Éster metílico del ácido 1-( $\eta^6$ -ciclohepta-2,4,6-trienil) ciclohexancarboxil] tricarbonilmolibdeno **13b'**

-9.9 mmol (2.6 g) de hexacarbonilo de molibdeno.

-9 mmol (2.1 g) de **12b**

Se obtienen 1.1 g (30% de rendimiento) de un sólido rojo.



**13b'**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 5.92-5.89 (m, 2H, H4), 5.08-5.04 (m, 2H, H3), 3.83-3.78 (m, 2H, H2), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47-3.40 (m, 1H, H1), 1.71-1.02 (m, 10H, Hciclohexilo).

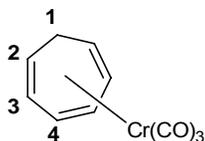
$\eta^6$ -Cicloheptatrientricarbonilcromo **16**

-24.8 mmol (5.47 g) de hexacarbonilo de cromo

- 49.6 mmol (4 mL) de cicloheptatrieno

Se obtienen 5.1 g (90% de rendimiento) de sólido rojo (punto de fusión 100°C).

\*24h disolventes THF/Bu<sub>2</sub>O

**16**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  ppm: 6.1(s, 2H, H<sub>4</sub>); 4.87(s, 2H, H<sub>3</sub>); 3.44-3.36 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 3.06-2.9 (m, 1H, H<sub>1</sub> *exo*), 1.81-1.74 (d, 1H, H<sub>1</sub> *endo*).

## 11. Síntesis de los acetales de trimetilsililo

### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

En un matraz de 3 bocas, equipado de agitación mecánica y de un embudo de adición y bajo atmósfera inerte, se introducen 60 mL de THF y el *n*-butil litio. Se enfría la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agregan sucesivamente la diisopropilamina y a los 15 minutos, el éster del ácido carboxílico correspondiente. Después de media hora a dicha temperatura, se agrega el clorotrimetilsilano y, al término de la adición, se lleva a temperatura ambiente por dos horas y se filtra la mezcla de reacción sobre celita, se evapora el disolvente y se realiza una purificación por destilación a presión reducida.

### (1-Metoxi-2-metil)propeniloxi trimetilsilano 11a

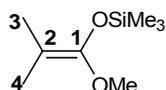
-*n*-butil litio 2.5 M (110 mmol, 45 mL)

-90 mmol (12 mL) de diisopropilamina

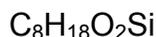
-80 mmol (9.5 mL) de éster metílico del ácido isobutírico

-100 mmol (13 mL) de clorotrimetilsilano

Se obtienen 10.6 g de producto (76% de rendimiento, temperatura de destilación  $78^{\circ}\text{C}$ )



**11a**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  ppm: 3.51 (s, 3H, OMe); 1.58 y 1.53 (2s, 6H, H3, 4); 0.21 (s, 9H, OSiMe<sub>3</sub>)

(Ciclohexilidenmetoxi) trimetilsilano 11b

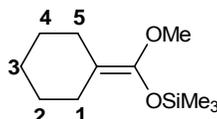
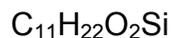
-110 mmol (45 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

-90 mmol (12 mL) de diisopropilamina

-80 mmol (11.4 mL) de éster metílico del ácido ciclohexancarboxílico

-100 mmol (13 mL) de clorotrimetilsilano

De la destilación se obtienen 13.1 g (76% de rendimiento) de un líquido incoloro ( temperatura 55°C).

11b

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.16-2.05 (m, 4H, H1, 5), 1.64-1.49 (m, 6H, H2, 3,4), 0.23 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

(1-Etoxi-2-metil)propeniloxi trimetilsilano 11c

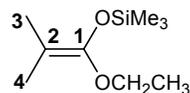
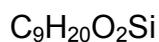
-110 mmol (45 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

-90 mmol (12 mL) de diisopropilamina

-80 mmol (10 mL) del etil éster del ácido isobutírico

-100 mmol (13 mL) de clorotrimetilsilano

Se obtiene un producto líquido con un rendimiento del 65% (9.7 g), purificado mediante destilación a presión reducida (Tebullición de 80°C).

11c

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 3.90 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.56 y 1.52 (2s, 6H, H 3,4), 1.35 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.22 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

## 12. Síntesis de los ésteres derivados del cicloheptatrieno

### *PROCEDIMIENTO GENERAL*

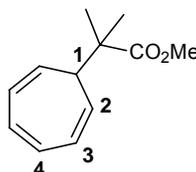
En un matraz se colocan 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el tetrafluoroborato de tropilio. A 0°C, se agrega gota a gota el éster de trimetilsililo y al término de la adición se deja en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente se vierte la mezcla de reacción en agua, se lava la fase orgánica con solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

### Éster metílico del ácido 2-(ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metilproiónico **12a**

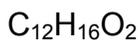
-22.5 mmol (4 g) de tetrafluoroborato de tropilio

-26 mmol (4.5 mL) de **11a**

Se obtienen 3.5 g (92% de rendimiento) de aceite amarillo.



**12a**



Mezcla de isómeros (señales dobles en todos los metilos).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm: 6.73-6.66 (m, 2H, H4), 6.29-6.23 (m, 2H, H3), 5.39-5.32 (m, 2H, H2), 3.71 (s<sub>ancho</sub>, 4H, OCH<sub>3</sub> y H1), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Éster metílico del ácido 1-(ciclohepta-2,4,6-trienil) ciclohexano carboxílico **12b****Método a**

Se utiliza el procedimiento general.

-19 mmol (3.85 g) de tetrafluoroborato de tropilio

- 21 mmol (4.6 g) de **11b**

Obteniéndose de la purificación 3.1 g (70% de rendimiento) de aceite amarillo.

**Método b***Matraz 1*

Se colocan 10 mL de THF y 10.5 mL de *n*-butil litio 1.6 M, a -78°C se adicionan 2.3 mL (16.8 mmol) de diisopropilamina, se deja en agitación por 15 minutos a dicha temperatura.

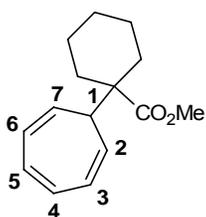
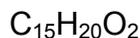
*Matraz 2*

Se disuelven 2.4 mL del éster metílico del ácido ciclohexanocarboxílico en 10 mL de THF.

*Matraz 3*

Se colocan 3 g de tetrafluoroborato de tropilio y 10 mL de THF en agitación y a -78°C.

Mediante cánula, se agrega el contenido del *matraz 1 al 2* y luego de 15 minutos a -78°C, se adiciona el contenido del *matraz 3 al 2*. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del tropilio. Al término de la reacción se evapora el disolvente y se purifica en columna de gel de sílice, se obtienen 2.2 g (59% de rendimiento) de éster.

**12b**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 6.72-6.69 (m, 2H, H4, 5), 6.27-6.21 (m, 2H, H3, 6), 5.50-5.42 (m, 2H, H2, 7), 3.74 (s, 4H, H1,  $\text{OCH}_3$ ), 1.68-1.29 (m, 10H, Hciclohexilo)

Éster etílico del ácido 2-(ciclohepta-2,4,6-trienil)-2-metilpropiónico **12c**

La síntesis de dicho compuesto se realizó también por los dos métodos anteriormente utilizados, con las cantidades siguientes:

**Método a**

-16.3 mmol (3 g) de tetrafluoroborato de tropilio

-18 mmol (3.3 g) de **11c**

-50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

La purificación por columna de gel de sílice, da 2.1 g (64.5% de rendimiento) como un amarillo.

**Método b**

-111 mmol (1 mL) de diisopropilamina

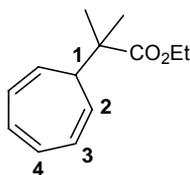
-20 mL de THF

-17 mmol (7.1 mL) de *n*-butil litio 2.5 M

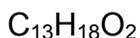
-11 mmol (1.3 g) del éster etílico del ácido isobutírico

-11 mmol (2 g) de tetrafluoroborato de tropilio

Se obtienen 1.9 g (83% de rendimiento) de éster **12c**



**12c**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm : 6.66 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H4), 6.20 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H3), 5.32 ( $s_{\text{ancho}}$ , 2H, H2), 4.18- 4.14 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , H1), 1.25-1.13 (m, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  ppm : 177.1 (CO éster), 130.9 (C4,5), 125.0 (C3,6), 122.6 (C7,2), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.1 (C1), 43.2 (Ccuaternario), 22.9 ( $(\text{CH}_3)_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

**HMRS**    Calculado    para     $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$     207.1385.    Encontrado,    207.1379

## 14. Síntesis de lactonas [5.3.0] fusionadas con sustituyente éster en el cicloheptatrieno

Metil éster del ácido 2-(3,3-dimetil-2-oxo-3,3a, 6, 8a-tetrahidro-2H-ciclohepta [b] furan-6-il)-2-metil propiónico. 14a

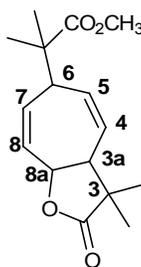
-4 mmol (1.4 g) de **13a**

- 8.5 mmol (1.9 mL) de **3a**

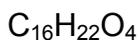
-8.5 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

-21.3 mmol (5.42 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

Se obtienen 0.7 g (64% de rendimiento) de un sólido blanco (punto de fusión 78°C).



**14a**



$$PM=278.34 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm :5.81(d, 1H, H8, J=12.6Hz), 5.68-5.52 (m, 2H, H7,5), 5.50 (ddd, 1H, H4, J=12.8, 5.5, 1.5Hz), 5.28(d, 1H, H8a, J=7.3Hz), 3.66(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (t, 1H, H6, J=5.5Hz), 3.09 (t, 1H, H3a, J=6.5), 1.25, 1.19, 1.17, 1.08 (4s, 12H, 4 CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 181.4 (C2), 176.9 (C=Oéster), 131.7 (C8), 130.3 (C5), 129.2 (C7), 123.4 (C4), 77.6 (C8a), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 49.6 (C3a), 47.5 (C11), 47.2 (C6), 42.4 (C3); 24.0, 22.6, 22.2, 21.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

**EM** (DCI+) m/z (%) : 296 [M+18]<sup>+</sup> (100), 279 (4) [M-1]<sup>+</sup>.

Metil éster del ácido 2-(3-espirociclohexil-2-oxo-3,3a, 6,8a-tetrahidro-2H-ciclohepta[b]furan-6-il)-2-metil propiónico **14b**

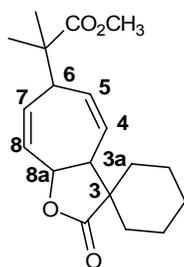
-6 mmol (2 g) de **13a**

-12 mmol (3.3 mL) de **3b**

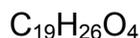
-12 mL de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

-30 mmol (7.6 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

De la purificación sobre cromatografía en columna (eluyente 25% éter dietílico / 75% éter de petróleo); se obtienen 0.9 g (48% de rendimiento) de un sólido blanco (punto de fusión 126°C).



**14b**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 5.82 (d, 1H, H8, J=12.6), 5.68-5.65 (m, 2H, H7,5), 5.53(ddd, 1H, H4, J=12.6, 5.8, 2.0Hz), 5.21 (d, 1H, H8a, J=7.3Hz), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (t, 1H, H6, J=5.8Hz), 3.07 (t, 1H, H3a, J=6.8), 2.18-2.07 (m, 1H, H9), 1.80-1.35 (m, 9H, H ciclohexilo); 1.16, 1.17 (2s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm : 180.0 (C2), 177.1 (CO éster), 131.0 (C5), 130.9 (C8), 130.7 (C7), 124.0 (C4), 76.6 (C8a), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 49.7 (C3a), 47.0 (C3), 46.7 (C6), 45.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me); 32.6, 30.3, 25.2 ((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 22.7, 22.1 (2CH<sub>3</sub>), 21.6, 21.3 (2CH<sub>2</sub>).

Etil éster del ácido 2-(3,3-dimetil-2-oxo-3,3a, 6,8a-tetrahidro-2H-ciclohepta[b]furan-6-il)-2-metil-propiónico **14c**

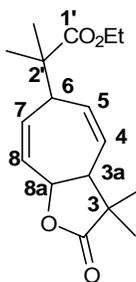
-3 mmol (1 g) de **13c**

-3 mmol (750 mg) de **3a**

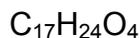
-3.2 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

-8 mmol (2.2 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

De la purificación sobre cromatografía en columna, se obtienen 235 mg ( 27.5% de rendimiento) de un aceite amarillo.



**14c**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ ppm : 5.82 (d, 1H, H8, J=12.5), 5.65 (m, 2H, H5,7), 5.45 (ddd, 1H, H4, J=12.5, 5.7, 1.7Hz), 5.30 (d, 1H, H8a, J=7.3Hz), 4.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.1Hz), 3.33 (m, 1H, H6), 3.08(m, 1H, H3a), 1.27-1.04 (m, 15H, 5CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ ppm : 181.9 (C2), 176.9 (COéster), 132.0 (C4), 130.8 (C5), 129.7 (C7), 123.8 (C8), 78.1 (C8a), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (C3a), 47.8 (C3), 47.5 (C6), 42.9 (C2'); 24.5,23.0, 22.5, 21.8 (4CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub> éster).

**HRMS** Calculado 293.1753; encontrado 293.1714; para composición molecular C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>.

Etil éster del ácido 2-(3-espiro-ciclohexil-2-oxo-3,3a,6,8a-tetrahidro-2H-ciclohepta[b]furan-6-il)-2-metil-propiónico. **14d**

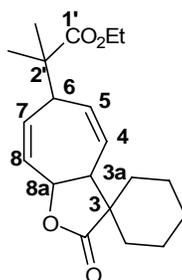
-6 mmol (2 g) de **13c**

-9.9 mmol (2.7 g) de **3b**

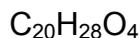
-10 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

-29 mmol (3.81 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

De la purificación sobre cromatografía en columna, se obtienen 0.905 g ( 47% de rendimiento) de un sólido blanco (punto de fusión 110°C).



**14d**



$$PM = 332.43 \text{ g mol}^{-1}$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 5.80 (dd, 1H, H8, J=12.2, 2.5Hz), 5.66 (m, 2H, H5,7), 5.47(ddd, 1H, H4, J=12.7, 6.0, 2.0), 5.18 (d, 1H, H8a, J= 7.1), 4.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.1Hz), 3.37 (t, 1H, H6, J= 6.1Hz), 3.03 (t, 1H, H3a, J=6.0Hz), 1.81-1.32 (m, 10H, Hciclohexilo), 1.21 (t, 3H, CH<sub>3</sub> éster, J=7.1Hz), 1.13-1.12 (2s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 180.1 (C2), 176.5 (CO éster), 130.9 (C4,5,7), 124.0 (C8), 76.6 (C8a), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (C3a), 46.9 (C3), 46.5 (C6), 45.4 (C2'); 32.6, 30.3; 25.2, 22.7 (Cciclohexilo); 22.0, 21.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 21.4 (Cciclohexilo); 14.1 (CH<sub>3</sub> éster)

**Análisis elemental**

Calculado C 72.26 % H 8.49 %

Encontrado C 72.06 % H 8.66 %

Metil éster del ácido (3-espirociclohexil-2-oxo-3,3a,6,8a-tetrahidro-2H-ciclohepta[b]furan-6-il)-ciclohexancarboxílico **14e**

-2.7 mmol (1 g) de **13b**

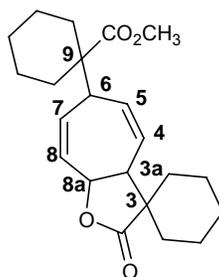
-5.1 mmol (1.4 mL) de **3b**

-5.1 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF.

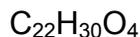
-13.5 mmol (3.4 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

De la purificación sobre cromatografía en columna, se obtienen 418 mg (47% de rendimiento) de un sólido blanco.

\* Partiendo de 2.4 mmol (1g) del complejo análogo de molibdeno **13b'**, se obtienen 144 mg (18% de rendimiento) del mismo producto **14e**.



**14e**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm : 5.83-5.40 (m, 4H, H<sub>4,5,7,8</sub>), 5.19 (d, 1H, H<sub>8a</sub>, J=7.3Hz), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.14-3.11 (t, 1H, H<sub>6</sub>, J=5.5Hz), 3.00 (t, 1H, H<sub>3a</sub>, J=6.2Hz), 2.13-1.15(m, 20H, Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz) δ ppm : 180.69 (C<sub>2</sub>), 176.02 (COéster); 131.84, 131.01, 130.80, 124.63 (C<sub>4,5,7,8</sub>), 78.13 (C<sub>8a</sub>), 52.69 (C<sub>9</sub>), 52.13 (OCH<sub>3</sub>), 49.62 (C<sub>3a</sub>), 47.53 (C<sub>6</sub>), 45.88 (C<sub>3</sub>); 32.95, 31.67, 30.87, 25.98, 23.81, 23.71, 22.09, 21.87 (Cciclohexilo).

Metil éster del ácido 1-(3-isoprenil-2-oxo-3,3a,4,8a-tetrahidro-2H-ciclohepta[b]furan-4-il)-ciclohexancarboxílico **15b**

Se utiliza el mismo procedimiento que para la síntesis de la lactona 9a, con las cantidades siguientes:

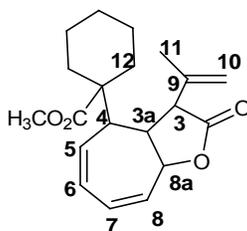
-5.4 mmol (2 g) de **13b**

-10.8 mmol (2.7 mL) de **3c**

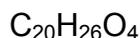
-10 mmol de solución 1M de *ter*-butóxido de potasio

-21.7 mmol (5.5 g) de I<sub>2</sub> en 20 mL de THF

De la purificación en columna de gel de sílice, se obtienen dos productos: 213 mg (12% de rendimiento) de **15b** sólido blanco con punto de fusión de 132°C y 53 mg de ácido **15b'** (3% de rendimiento).

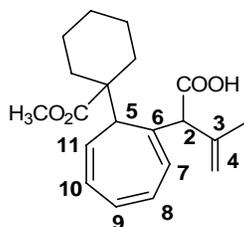
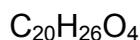


**15b**



**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 5.97-5.91 (m, 1H, H6), 5.85-5.73 (m, 2H, H7,5), 5.63 (dd, 1H, H8, J=3.3,12.1), 5.30 (dd, 1H, H8a, J= 3.3, 7.3), 5.08 (s, 1H, H10), 4.84 (s, 1H, H10'), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.70 (d; 1H, H3, J= 13.6), 2.45-2.40 (m, 1H, H3a), 2.28-2.15 (m, 1H, H4), 2.07-2.01 (m, 1H, H12), 1.68-1.55 (m, 6H, H11,ciclohexilo), 1.38-1.05 (m, 5H, Hciclohexilo).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 175.7 (C2), 175.4 (CO éster), 137.6(C9), 130.7 (C5), 129.4 (C8), 126.9 (C6), 125.6 (C7), 118.6 (C10), 78.6 (C8a), 53.1(Cespiro), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (C3), 46.2(C4), 42.8 (C3a), 33.5, 31.0, 25.4, 23.9, 23.3 (CH<sub>2</sub> ciclohexilo), 18.4 C11).

Ácido 2[7-(1-metoxicarbonilciclohexil)ciclohepta-1,3,5-trienil]-3-metilbut-3-enóico. **15b'****15b'**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6.62-6.55 (dd, 1H, H8,  $J=6.3, 10.6$ ), 6.52-6.47 (dd, 1H, H9,  $J=6.0, 10.6$ ), 6.28 (d, 1H, H7,  $J=6.3$ ), 6.19-6.14 (dd, 1H, H10,  $J=6.0, 9.6$ ), 5.17 (t, 1H, H11,  $J=9.3$ ), 4.76 (s, 1H, H4), 4.63 (s, 1H, H4'), 3.97-3.92 (m, 1H, H2), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.77 (d, 1H, H5,  $J=9.3$ ), 1.70 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.67-1.20 (m, 10H, H ciclohexilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 177.8 (C1), 174.9 (COéster), 141.2 (C6), 137.1 (C3), 129.7 (C11), 128.9 (C8), 125.7 (C9), 121.7 (C10), 120.5 (C7), 115.8 (C4), 52.6 (C2), 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.8 (*Cespiro*), 35.9 (C5); 38.3, 34.5, 30.9, 25.3, 23.6 (C ciclohexilo), 19.8 (C13).

## 17. Síntesis de lactonas [5.3.0] fusionadas sin sustituyente en el cicloheptatrieno

### PROCEDIMIENTO GENERAL

En un matraz de 100 mL se colocan 30 mL de THF, el cicloheptatrientricarbonilcromo y el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. A  $-78^{\circ}\text{C}$  se adiciona la solución de *ter*-butóxido de potasio y se deja llegar la temperatura a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se mantiene la agitación durante 4 horas a dicha temperatura; al término de las cuales se lleva de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agrega entonces el yodo disuelto en THF. Se agita 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se vierte la mezcla de reacción en 100 mL de solución de *bisulfito* de sodio al 10%, se extrae con éter dietílico 3 veces. La fase orgánica se lava sucesivamente con 100 mL NaOH al 10% y una solución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. En todos los casos se purifica la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice.

### 3,3-Dimetil-3,3a, 4,8a-tetrahidro-ciclohepta[b]furan-2-ona 17a

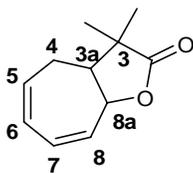
-4.3 mmol (1 g) de **16**

- 8.7 mmol (2 mL) de **3a**

- 8.7 mmol de una solución 1M de *ter*-butóxido de potasio en THF

- 21 mmol (5.4 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF

Se obtienen 0.55 g (73% de rendimiento) de aceite amarillo.



**17a**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : [6.15-6.10 (m, 2H) y 5.96-5.90 (m, 2H)] H5,6,7,8; 4.97 (dd, 1H, H8a,  $J=7.5, 2.2\text{Hz}$ ), 2.70 (ddd, 1H, H3a,  $J=11.6, 7.5, 3.7\text{ Hz}$ ), 2.13-2.00 (m, 2H, H4), 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 181.3 (C2), 133.0 (C8), 131.2 (C5), 128.5 (C7), 127.2 (C6), 78.3 (C8a), 60.38 (C3a), 42.6 (C3), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 (C4), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM** (IE, 70 eV)  $m/z$  (%) : 178(18)  $\text{M}^+$ , 149(37)  $[\text{M}-29]^+$ , 91(70)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$

**IR  $\nu$**  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970.8, 2932.8 (CH), 1773.0 (C=O lactona), 1101.2 (COlactona).

**3-Espirociclohexil-3,3a, 4,8a-tetrahydro-ciclohepta[b]furan-2-ona 17b**

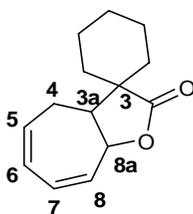
-8.7 mmol (2 g) de **16**

-17.5 mmol (4.7 mL) de **3b**

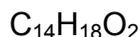
-17.5 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

-43.5 mmol (10.9 g) de  $\text{I}_2$  en 20 mL de THF

Se obtienen 1.4 g (73% de rendimiento) de sólido amarillo (punto de fusión  $<50^\circ\text{C}$ ).



**17b**



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 6.05-5.85 (m, 4H, H5,6,7,8), 4.92 (td, 1H, H8a,  $J_{3a-8a} = 3.7\text{Hz}$ ,  $J_{8a-8}=5.3\text{ Hz}$ ), 2.54 (dd, 1H, H3a ,  $J_{3a-4} = 2.0\text{Hz}$ ,  $J_{3a-8a} = 3.7\text{ Hz}$ ), 2.1 (ddd, 1H, H4',  $J_{4'-5} = 8.5\text{ Hz}$ ), 1.89 (tt, 1H, H4,  $J_{3a-4} = 2.0$ ,  $J_{4-5}=5.3\text{ Hz}$ ), 1.71-1.19 ( m, 10H, Hciclohexilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 180.3 (C2); 133.8, 130.1, 128.0, 127.9 (C5, 6, 7,8); 78.9 (C8a); 55.0 (C3a); 47.3 (C3); 25.6 (C4); 33.4, 29.4, 25.3, 22.6, 22.1 (Ciclohexilo).

**HRMS** Calculado 219.1385; encontrado 219.1384; para composición molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ .

3-Vinil-3,3a, 4,8a-tetrahidro-ciclohepta [b] furan-2-ona **17c** y 3-Etiliden-3,3a, 4,8a-tetrahidro-ciclohepta [b] furan-2-ona **17d**

-6.1 mmol (1.4 g) de **16**

-12.3 mmol (2.83 mL) de **3c**

-12.32 mmol de solución de *ter*-butóxido de potasio 1M en THF

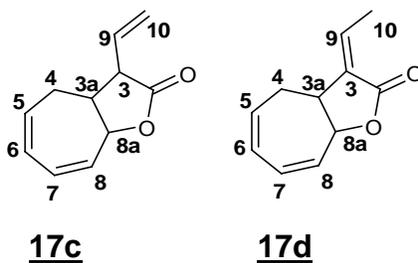
-30.7 mmol (7.82 g) de  $\text{I}_2$  en 20mL de THF

De la purificación se obtienen 0.5 g (44% de rendimiento) de **17c** de aceite amarillo, y 0.2 g (17% de rendimiento) de aceite amarillo **17d**.

**17c** **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 6.14-6.08 (m, 1H, H5), 6.02-5.96 (m, 3H, H6,7,8), 5.78-5.69 (m, 1H, H9), 5.27-5.20 (m, 2H, H10), 5.03 (d, 1H, H8a,  $J_{8a-3a} = 8.0$  Hz), 3.16 (t, 1H, H3a,  $J_{3a-8a} = 8.0$ Hz), 3.0-2.92 (m, 1H, H3), 2.36-2.10 (m, 2H, H4).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 176.2 (C2); 132.5 (C5); 78.9 (C8a), 131.7 (C9); 130.7, 128.7, 127.7 (C6, 7,8), 119.3 (C10), 79.4 (C8a), 54.0 (C3a), 43.6 (C3), 29.0 (C4).

**17d** **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm: 6.82-6.74 (m, 1H, H9), 6.26-6.04 (m, 4H, H7,6,8,5), 5.01-4.98 (m, 1H, H8a), 3.42 (s, 1H, H3a), 2.34-2.20 (m, 2H, H4), 2.08-1.90 (s, 3H, H10).



## Ensayos de actividad citotóxica

Las líneas celulares Cáncer de colon (HTC-15), Cáncer de mama (MCF-7), Leucemia (K-562 CML), Sistema nervioso central (U-251Glio), Cáncer de próstata (PC-3) y Cáncer de pulmón (SKUL-1) se otorgaron por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

La citotoxicidad en las células tumorosas se determinó utilizando el colorante unido a proteína sulforodamida B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir la viabilidad y crecimiento celular, tal como se describe en la referencia de Monks et al., 1991. Las líneas celulares se cultivaron en RPMI-1640 con 10% de suero fetal bovino, 2 mM de L-glutamina, 100 IU/mL de penicilina G, 100  $\mu$ g/mL de sulfato de estreptomycin y 0.25  $\mu$ g/mL de anfotericina B (Gibco). Se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> con 95% de humedad. Para el ensayo, la célula se retiró con 0.1% de una mezcla de tripsina-EDTA para hacer una suspensión unicelular; las células se contaron utilizando un hematocitómetro y diluídas con medio para dar 5x10<sup>4</sup> células/mL (K562, MCF-7), 7.5x10<sup>4</sup> células/mL (U251, PC-3), y 10x10<sup>4</sup> células/mL (HCT-15).

100  $\mu$ g/mL de esta suspensión celular se sembraron en pozos microtiter y se incubaron para permitir su unión a las células. Después de 24h las células se tratan con concentraciones logarítmicas de los productos probados y el control positivo, doxorubicina. Estos son inicialmente disueltos en DMSO (40 mM) y después se diluyen en el medio para producir 5 soluciones de prueba (100, 31, 10, 3.1 y 1  $\mu$ M).

100 $\mu$ L de cada solución de prueba con el compuesto a evaluar, se agregan a cada pozo. Después de 48h, los cultivos se fijan *in situ* agregando 50  $\mu$ L de ácido tricloroacético al 50% (peso/volumen) y se incuban por 60 minutos a 4°C. El supernadante se descarga en las cajas, donde son lavados tres veces con agua y posteriormente se secan. El cultivo fijo con ácido tricloroacético se mantiene en contacto con 100  $\mu$ L de una solución 0.4% (peso/volumen en 1% de ácido acético) de SRB por 30 minutos. La SRB no enlazada se remueve con cuatro lavados con ácido acético al 1% y el pigmento unido a la proteína se extrajo con una solución 10 mM de tris(hidroximetil)aminometano. Las densidades ópticas fueron leídas en una platina espectrofotométrica automatizada en una sola longitud de onda de 515 nm.

El valor de  $CI_{50}$  (concentraciones requeridas para inhibir el crecimiento celular en un 50%) se calculó de acuerdo al protocolo previamente establecido por Monks.<sup>2</sup>Obteniéndose la media y el error estándar de tres experimentos independientes para cada concentración elegida del compuesto estudiado.

---

<sup>2</sup>A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paul, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *Journal of the National Cancer Institute*, **1991**, 38, 11, 757.