



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ANILLACIÓN DE ÁCIDOS β -HIDROXI- γ -ALQUINOICOS
PARA LA SÍNTESIS DE γ Y δ LACTONAS”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MORELIA EUNICE LÓPEZ REYES

TUTOR: DR. CECILIO ALVAREZ TOLEDANO
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE DEL 2014



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM

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.

H. Jurado

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Antoine Baceiredo	Universidad Paul Sabatier, Toulouse-Francia
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química de Inorgánica 4 del Instituto de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Los resultados que aquí se describen han sido informados en la siguiente publicación:

López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365.

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACYT**) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro: 211331).

A la DGAPA-PAPIIT IN207414 y CONACYT 127796 por el apoyo otorgado para el desarrollo de este proyecto de investigación.

Al **Instituto de Química** por proporcionarme el espacio y todos los recursos necesarios para el buen desarrollo de la tesis.

Al **Dr. Cecilio Álvarez Toledano** por ser mi guía durante estos años, por contagiarme de su entusiasmo, brindarme su confianza y amistad.

Al **Dr. José G. López Cortés** y a la **Dra. Carmen Ortega Alfaro** por su colaboración en este proyecto, por sus ideas y enseñanzas, pero sobre todo por su amistad y su tiempo.

Al **Dr. Armando Cabrera** por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

Al **M. en C. Alfredo Rosas Sánchez** por sus invaluable comentarios y sugerencias, que siempre me hicieron reflexionar acerca del desarrollo y análisis de este trabajo, permitiéndome mejorarlo.

A mi comité tutelar **Dr. Francisco Yuste López** y **Dr. José Norberto Farfán** por sus comentarios y sugerencias en cada evaluación semestral.

Al **H. Jurado** por las observaciones y aportaciones para mejorar este trabajo.

Al **Dr. Tsuyoshi Kato** y al **Dr. Antoine Baceiredo** por permitirme formar parte de su grupo de investigación durante mi estancia de doctorado en el Laboratorio de Heteroquímica Fundamental y Aplicada, Toulouse-Francia.

Al **Q. José Roberto Guerrero Reyes**, al **Q. F. B. Jesús Hernández Zumaya** y al **Q. F. B. Ricardo Ballinas Indilí**, por su valiosa colaboración en proyectos relacionados a esta tesis, permitiendo la retroalimentación de la misma.

A la **Dra. María Teresa Ramírez Apan** por su apoyo en la realización de las pruebas de actividad biológica.

Al **Dr. Rubén Alfredo Toscano** por la resolución de las estructuras de Rayos-X.

A los técnicos de IR, EM y RMN del Instituto de Química, UNAM.

A mis amigos y compañeros de Inorgánica IV y del ICN.

A mi familia

Dedicatorias

A Rebeca y Alfredo, porque son la motivación de mi vida, los amo.

A mis padres de quienes soy reflejo, por su apoyo y amor incondicional

A mis hermanos, Roxana y Aquiles por hacerme ver la vida de una forma práctica, más simple...

Índice de Contenido

Abreviaturas y símbolos	<i>i</i>
Abstract	<i>iii</i>
Introducción	1
Hipótesis	3
Objetivo general	3
Nuevos compuestos sintetizados	5
Consideraciones experimentales generales	9

Capítulo 1. Síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos

Objetivos particulares	11
1.1 Antecedentes	12
1.1.1 Reacción aldólica de Mukaiyama	12
1.1.2 Acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	20
1.1.3 Alquinos	26
1.1.4 Síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos	29
1.2 Resultados: Análisis y Discusión	32
1.2.1 Síntesis de materias primas	32
1.2.1.1 Síntesis de cetonas acetilénicas	32
1.2.1.2 Síntesis de acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	34
1.2.2 Estudio de la reacción entre acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena y cetonas acetilénicas	34
1.2.3 Uso de diferentes acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	39
1.2.4. Evaluación del efecto que ejercen diferentes sustituyentes en la cetona acetilénica	42
1.3 Conclusiones	54
1.4 Sección Experimental	55
1.5 Referencias	67

Capítulo 2. Síntesis de lactonas: Anillación de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos

Objetivos particulares	71
1.1 Antecedentes	

Índice de Contenido

1.1.2	Reacción de anillación nucleofílica intramolecular de alquinos promovida por electrófilos	83
1.1.3	Reglas de Baldwin	93
1.2	Resultados: Análisis y Discusión	99
1.2.1	Cicloisomerización	100
1.2.2	Bromolactonización	126
1.3	Conclusiones	140
1.4	Sección Experimental	142
1.5	Referencias	153

Capítulo 3: Síntesis de Alenos

	Objetivo particulares	159
3.1	Antecedentes	160
3.2	Resultados	170
3.3.	Conclusiones	179
3.4	Perspectivas	179
3.5	Sección Experimental	180
3.6	Referencias	183

	Conclusiones generales	187
--	-------------------------------	-----

Anexos

	Anexo 1. Pruebas de actividad citotóxica	189
	Anexo 2. Estancia de investigación en el extranjero	195

Abreviaturas y símbolos

Å	Amstrongs
Ac	Acetilo
A. L	Ácido de Lewis
Ar	Arilo
a	Señal ancha
Bn	Bencilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
cm	Centímetros
°C	Grados Celsius
Cy	Ciclohexilo
c	Señal cuádruple
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
δ	Desplazamiento químico
<i>de</i>	Exceso diasteromérico
<i>dr</i>	Proporción diasteromérica (en inglés diastereomeric excess)
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
EM	Espectrometría de masas
Equiv	Equivalente químico
FAB ⁺	Bombardeo con átomos acelerados (en inglés Fast Atom Bombardment)
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
GS	Grupo saliente
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
I.E.	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamido de Litio
Me	Metilo
m/z	Unidades de masa / carga
MHz	Megahercio

Abreviaturas y símbolos

min	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Ms	Mesilo
M ⁺	Ión molecular
MO	Microondas (MW en ingles microwaves)
n. r	No hay reacción
Ns	2-nitrobencensulfonilo
NOESY	Espectroscopia de Efecto Nuclear de Overhauser (en inglés Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
OTf	Triflato
<i>p</i>	Posición <i>para</i>
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R	Grupo alquilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal sencilla
T	Temperatura
t	Tiempo
t.a	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	Tertbultildimetilsililo
TEMPO	radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Tf	Trifilo (trifluorometansulfonilo)
TMS	Trimetilsililo

ABSTRACT

The β -hydroxy- γ -alkynoic acids are interesting synthetic targets due to the presence of different functional groups on their structure, which could result in a huge range of compounds; by slightly changing the reaction conditions or the reagents used. Their use as synthetic intermediates has been sparsely reported and only some examples related to the synthesis of biologically active compounds, such as: ustiloxin D, cyanobacterin, (+)-phorboxazole, and mevalonate derivatives are reported, probably because a general method for the synthesis of these compounds is not available.

In this work we described a direct method for the synthesis β -hydroxy- γ -alkynoic acids by the nucleophilic addition of *bis*-(trimethylsilyl) ketene acetals to acetylenic ketones in the presence of an appropriated Lewis acid.

A systematic study involving electron withdrawing and electron donor groups in the propargyl ketone reveals a strong dependence of electronic effects on the selectivity of the nucleophilic addition.

The β -hydroxy- γ -alkynoic acids obtained were converted into new highly functional lactones through an intramolecular nucleophilic substitution promoted by electrophiles. In this context, we developed a regioselective methodology, that represents a convenient option to access a variety of highly functionalized enol γ -lactones in good yields, through the cycloisomerization reaction of β -hydroxy- γ -alkynoic acids catalyzed by CuBr (5% mol) in water, under microwave heating in short time. The β -Hydroxy- γ -alkynoic acids also were cyclized using *N*-Bromosuccinimide, with electrophile the corresponding 5-bromo-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-ones were regioselectively obtained.

INTRODUCCIÓN

Los alquinos son uno de los grupos funcionales más importantes en química orgánica, esto es debido a su rigidez, propiedades electrónicas y a los numerosos métodos que existen para su funcionalización.

Entre algunas de las estructuras más atractivas que contienen el grupo alquino, encontramos a los alcoholes propargílicos, en los cuales el grupo hidroxilo en el carbono alfa de la ligadura triple, tiene una fuerte influencia sobre su reactividad. Estos compuestos, han sido ampliamente utilizados como intermediarios para la síntesis de productos con actividad biológica; así mismo, representan una fuente imprescindible para la formación de alenos.

Por otra parte, los ácidos γ -alquinoicos son derivados acetilénicos que en los últimos años han atraído la atención de un importante número de investigadores, siendo hasta el momento la reacción de anillación nucleofílica intramolecular promovida por electrófilos, la más estudiada para estos compuestos.

A pesar de que los ácidos β -hidroxí- γ -alquinoicos son moléculas interesantes, por tener diferentes grupos funcionales en su estructura que combinan tanto las propiedades electrónicas como estructurales que poseen los alcoholes propargílicos y los ácidos γ -alquinoicos, hasta hace poco no existía ningún método general y directo para su síntesis. Por esta razón, su reactividad ha sido poco explorada y su uso como intermediarios sintéticos ha sido escaso y solamente podemos encontrar algunos ejemplos relacionados a la síntesis de compuestos biológicamente activos como: ustiloxina D, cianobacterina, (+)-forboxazol, y derivados del mevalonato.

Interesados en la amplia gama de transformaciones químicas a las que se puede acceder a través de los ácidos β -hidroxí- γ -alquinoicos, este trabajo de tesis consistió en desarrollar un método directo para su síntesis a partir de la adición nucleofílica tipo Mukaiyama de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre cetonas acetilénicas, promovida por un ácido de Lewis. También sometimos a los nuevos ácidos β -hidroxí- γ -alquinoicos a experimentos de anillación nucleofílica intramolecular, usando como electrófilos *N*-bromosuccinimida y cobre, obteniéndose regioselectivamente γ y δ lactonas densamente funcionalizadas. Adicionalmente, algunas de las lactonas sintetizadas presentan actividad citotóxica interesante.

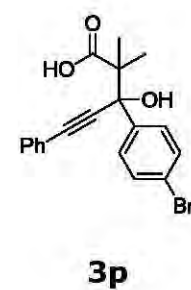
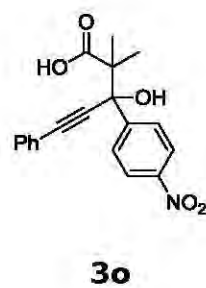
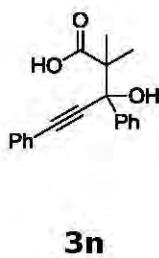
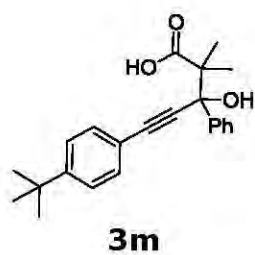
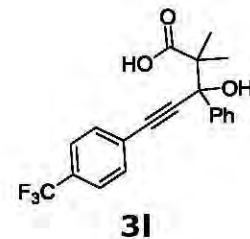
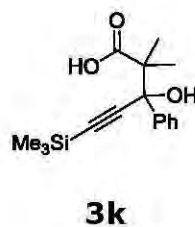
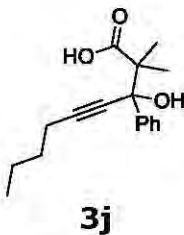
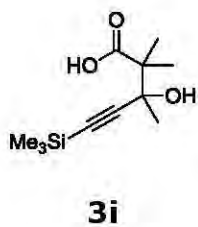
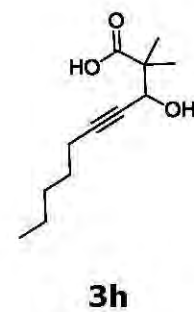
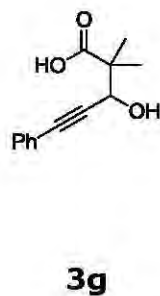
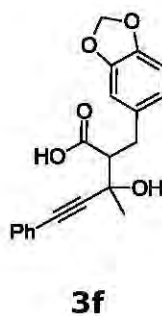
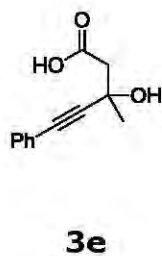
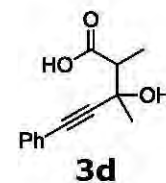
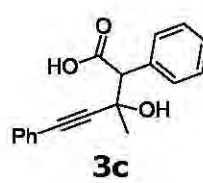
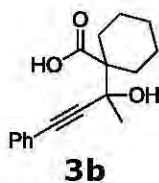
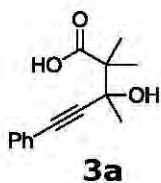
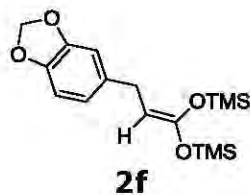
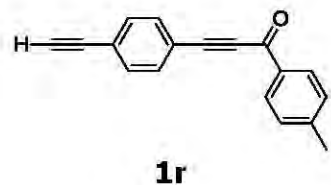
HIPÓTESIS

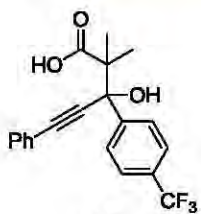
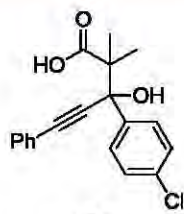
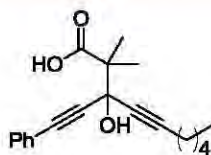
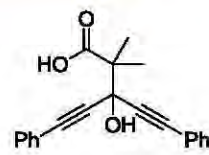
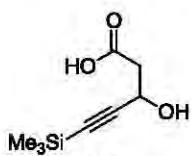
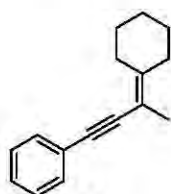
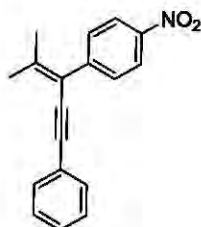
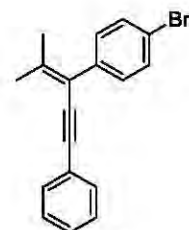
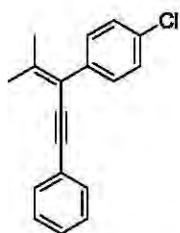
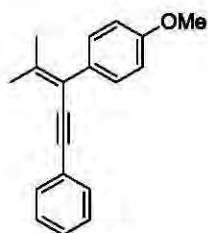
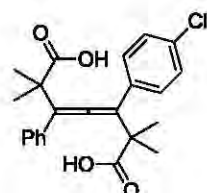
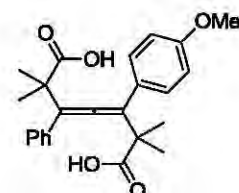
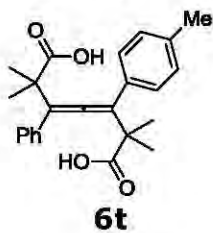
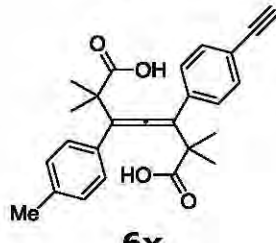
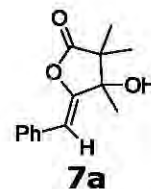
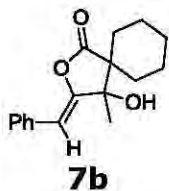
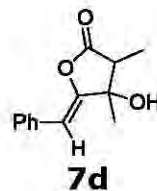
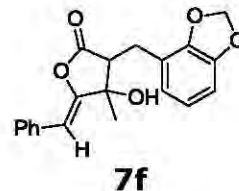
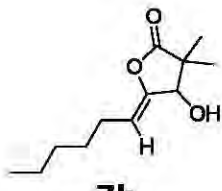
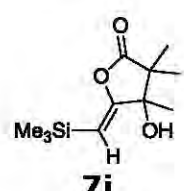
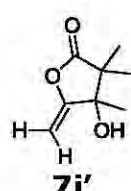
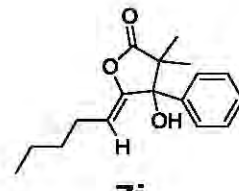
La reacción aldólica de Mukaiyama entre acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y cetonas acetilénicas puede generar ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos, compuestos altamente funcionalizados, que podrían ser anillados a través de una reacción nucleofílica intramolecular promovida por electrófilos, para formar γ o δ lactonas. La regioselectividad de la reacción podría ser modificada dependiendo de los sustituyentes sobre los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos y el electrófilo que se utilice.

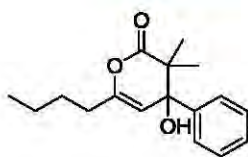
OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un nuevo método general para la síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos a partir de cetonas acetilénicas y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena; asimismo, promover la formación de γ y δ lactonas a partir de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos, mediante una reacción de anillación nucleofílica intramolecular promovida por electrófilos.

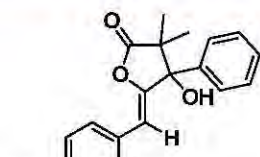
NUEVOS COMPUESTOS SINTETIZADOS



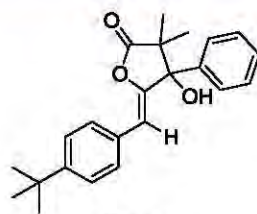
**3q****3r****3v****3w****3x****4b****4o****4p****4r****4s****6r****6s****6t****6x****6y****7a****7b****7c'****7d****7f****7h****7i****7i'****7j**



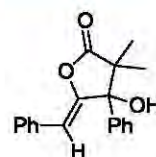
7j'



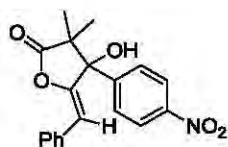
7l



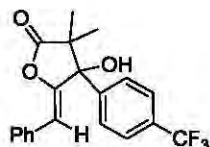
7m



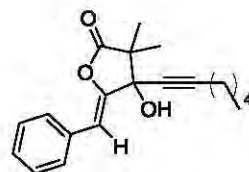
7n



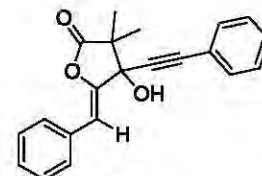
7o



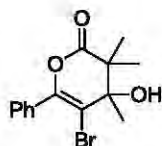
7q



7v



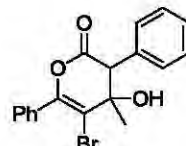
7w



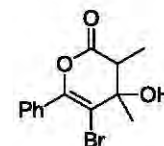
8a



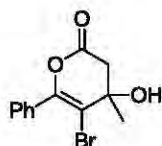
8b



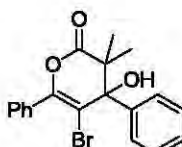
8c



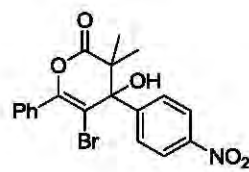
8d



8e



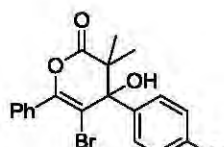
8n



8o



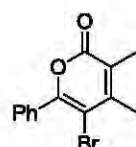
8p



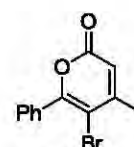
8r



8c'



8d'



8e'

Consideraciones experimentales generales

Equipos, Reactivos y Disolventes utilizados

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de IR, EM y RMN ^1H y ^{13}C . Los experimentos de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, empleando las técnicas de pastilla (KBr) y película, todos los datos obtenidos están expresados en número de onda (ν , cm^{-1}).

Los espectros de masas fueron adquiridos con un equipo JEOL JMSAX505 HA para la técnica de impacto electrónico (IE^+) y para la técnica de bombardeo con átomos acelerados (FAB^+) se empleó un equipo JEOL JMS-SX102A, usando como matriz alcohol nitrobenílico y etilenglicol.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron adquiridos con un equipo Bruker Advance III de 300 MHz, usando como disolventes deuterados CDCl_3 y DMSO-d_6 . Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), respecto al TMS. Para cada tipo de señal son usadas las siguientes abreviaturas: a (ancha), s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doble de dobles), c (cuadruplete), m (multiplete).

Los análisis elementales fueron determinados con un Analizador Elemental External Analytical Inc. CE 440. Los puntos de fusión fueron medidos con un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

Determinación estructural por difracción de rayos-X.

Los monocristales de los diferentes compuestos analizados mediante difracción de rayos-X, fueron obtenidos por evaporación de una mezcla de

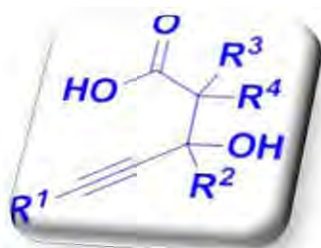
hexano-diclorometano o hexano-acetato de etilo a 6 °C. Los cristales fueron montados sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente y analizados con un difractómetro Bruker SMART APEX CCD, equipado con radiación Mo K α . La estructura se resolvió usando métodos directos.¹ Todos los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación, con parámetros térmicos isotrópicos fijados 1.2 veces el valor del átomo unido. La solución de la estructura y refinamientos fueron hechos usando el programa SHELXTL v 6.10.²

1. Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacovazzo, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435
2. Sheldrick, G. M. *Shelxl-97*, Program for Refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**.

CAPÍTULO 1:

SÍNTESIS DE ÁCIDOS

β -HIDROXI- γ -ALQUINOICOS



➤ Objetivos Particulares

- Estudiar y establecer las mejores condiciones para la síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos a partir de cetonas acetilénicas y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

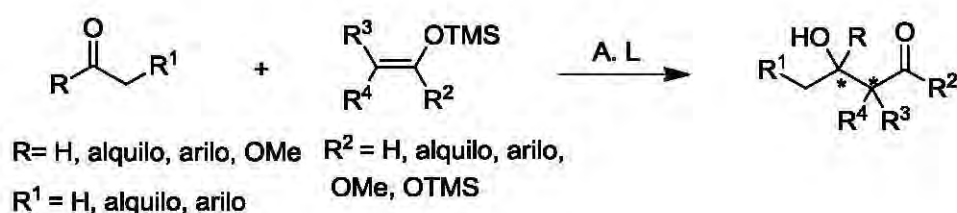
- Generalizar la reacción de adición nucleofílica sobre cetonas acetilénicas, mediante el uso de diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

Evaluar los efectos electrónicos que ejercen diferentes sustituyentes en las cetonas acetilénicas.

1.1 ANTECEDENTES

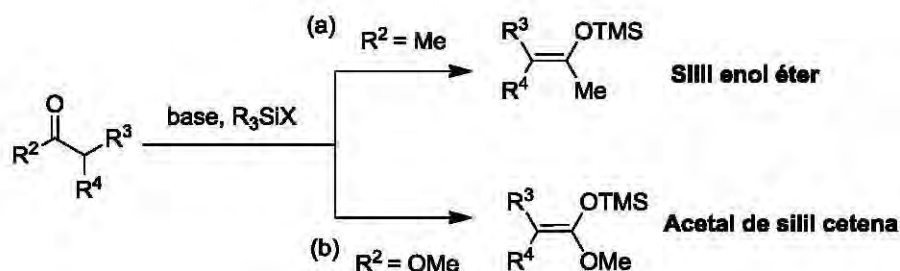
1.1.1 Reacción aldólica de Mukaiyama

La reacción de enolatos de silicio con compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas, promovida por un ácido de Lewis (A. L), es ampliamente conocida como la reacción aldólica de Mukaiyama (Esquema 1.1). El resultado es la formación de compuestos β -hidroxi carbonílicos con presencia de uno o dos estereocentros en un solo paso.¹



Esquema 1.1: Reacción aldólica de Mukaiyama

Los enolatos de silicio pueden ser obtenidos a partir de la desprotonación en posición α de un compuesto carbonílico adecuado con una base fuerte, seguida de la adición de cloruro de trialquilsililo. Los enolatos de silicio derivados de cetonas son comúnmente llamados silil enol éteres, y los que se derivan de ésteres son conocidos como acetales de silil cetena (Esquema 1.2).

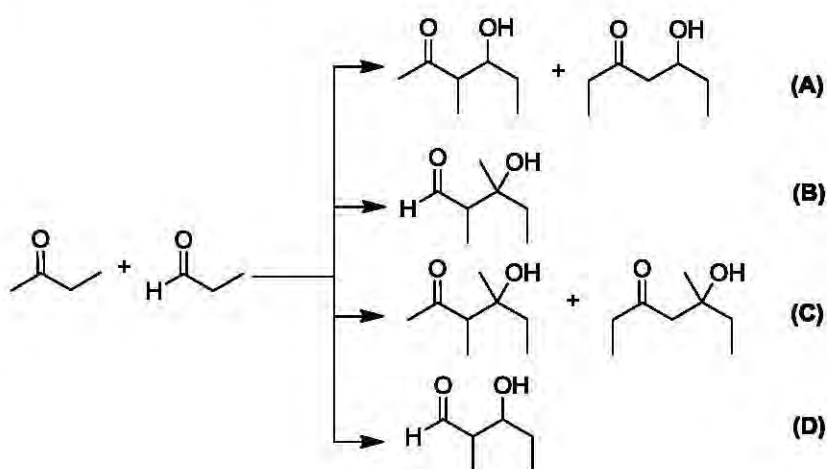


Esquema 1.2: Formación de enolatos de silicio, (a) Silil enol éter, (b) Acetal de silil cetena.

La reacción aldólica clásica² es promovida por ácidos ó bases de Bronsted en disolventes próticos; como consecuencia, frecuentemente hay competencia

de reacciones colaterales como deshidratación, dimerización, polimerización y autocondensación. Sobre todo, la falta de regioselectividad es lo que impone una seria limitación a los métodos convencionales.

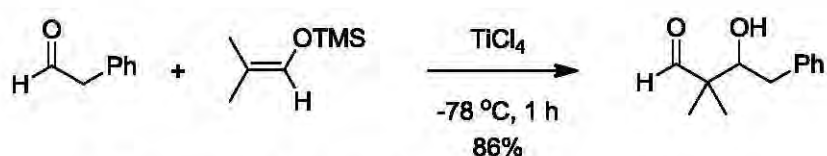
Por ejemplo, la reacción aldólica entre dos compuestos carbonílicos diferentes, conocida como reacción aldólica cruzada, puede llevar a la formación de varios productos de la siguiente manera: en la reacción de la 2-butanona con el propionaldehído, ambos compuestos pueden actuar como nucleófilos a través de átomos de carbono α , así como electrófilos por el grupo carbonilo. En consecuencia, bajo condiciones aldólicas convencionales, existen 4 modos de reacción posibles (Esquema 1.3): (A) adición nucleofílica de la 2-butanona al propionaldehído, (B) adición nucleofílica del propionaldehído a la 2-butanona, estas dos primeras reacciones (A y B) son llamadas reacción aldólica cruzada; mientras que las reacciones C y D, corresponden a reacciones de autoaldolización, (C) adición nucleofílica de la 2-butanona a otra molécula de 2-butanona, (D) adición nucleofílica del propionaldehído a otra molécula de propionaldehído.



Esquema 1.3: Modos posibles de reacción entre la 2-butanona y propionaldehído, bajo condiciones normales de aldolización.

La reacción aldólica de Mukaiyama representa una eficiente solución a estos procesos de competencia no deseados, lo que permite obtener selectivamente solo un producto de reacción aldólica cruzada.

En el primer informe de la reacción aldólica de Mukaiyama en 1973 se empleó una cantidad estequiométrica de TiCl_4 (Esquema 1.4).³ Desde entonces se han hecho numerosas modificaciones utilizando diferentes ácidos de Lewis (algunos compatibles en medio acuoso),⁴ electrófilos⁵ e incluso se han hecho cambios sobre el nucleófilo.⁶ Algunos ejemplos se muestran en la Tabla 1.1. Estas transformaciones que a lo largo de 40 años se continúan investigando, han convertido a la reacción de Mukaiyama en una invaluable y sobresaliente herramienta para la construcción regio y estereoselectiva de moléculas complejas.



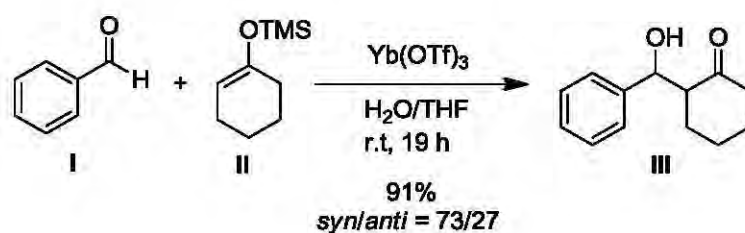
Esquema 1.4: Reacción de Mukaiyama (1973).

Una modificación sobresaliente a la reacción aldólica de Mukaiyama es el uso de agua como disolvente.⁷ Las reacciones orgánicas en agua han sido de gran interés debido a que es un disolvente seguro, barato y en muchas ocasiones las reacciones resultan con mayor selectividad que en disolventes orgánicos. Sin embargo, para esta reacción en un inicio el uso de agua fue considerado imposible, principalmente porque la mayoría de los enolatos de silicio se descomponen en presencia de agua y además varios de los ácidos de Lewis no son estables en este disolvente.

Tabla 1.1: Ejemplos de ácidos de Lewis, electrófilos y nucleófilos empleados en la reacción de Mukaiyama

Ácidos de Lewis	Electrófilos	Nucleófilos
$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 , AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$		

Pero a pesar de estos inconvenientes, se han hecho varios esfuerzos para realizar esta reacción en agua, lo que ha dado fructíferos avances. Uno de estos logros, es el descubrimiento en 1991 de las tierras raras como catalizadores en medio acuoso.⁸ Antes de este hallazgo se creía que todos los ácidos de Lewis se descomponían rápidamente en presencia de pequeñas cantidades de agua. Un ejemplo de este avance, es la reacción entre benzaldehído **I** y el enolato de silicio **II** catalizada por 10% mol de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ en THF/ H_2O 1:4; para producir el aldol **III** en 91% de rendimiento con una selectividad *syn: anti* = 73:27 (Esquema 1.5).⁹

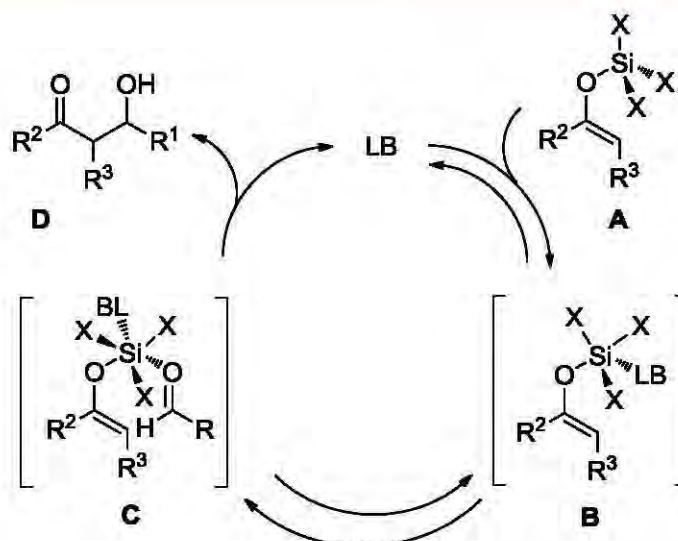


Esquema 1.5: Reacción aldólica de Mukaiyama en disolución acuosa, catalizada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Además de sales de tierras raras como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$, también fue encontrado que metales como: Fe(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II) pueden funcionar como ácidos de Lewis eficientes en medio acuoso.¹⁰

Por otra parte, otro tipo de reacción aldólica en la que se utilizan silil enol éteres es aquella en la que se usan bases de Lewis como catalizadores.¹¹

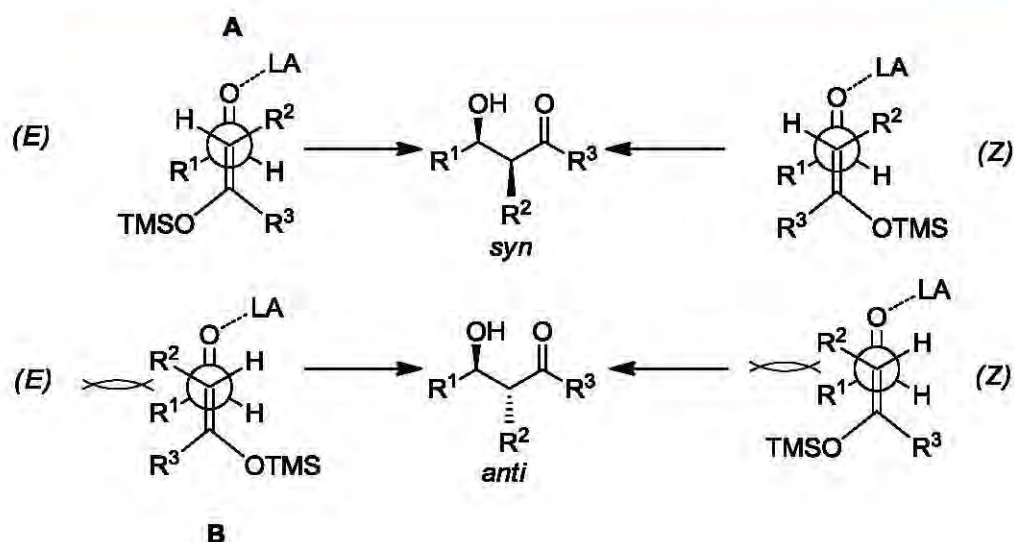
Denmark y su grupo de investigación,¹² hicieron de la catálisis básica una táctica exitosa para la activación de enoxisilanos. Este proceso consiste en la activación del trihalosilil enol éter **A** a través de la interacción del átomo de silicio con la base de Lewis, generando el silicato hipercoordinado **B**. Se sugiere que el enlace entre el átomo de silicio y la base de Lewis provoca una polarización en los enlaces Si-X, confiriendo al átomo de silicio una mayor acidez lo que permite activar al aldehído **C** y obtener el producto de adición aldólica **D** (Esquema 1.6).



Esquema 1.6: Representación general de la reacción aldólica catalizada por una base.

1.1.1.1 Mecanismo de la reacción aldólica de Mukaiyama

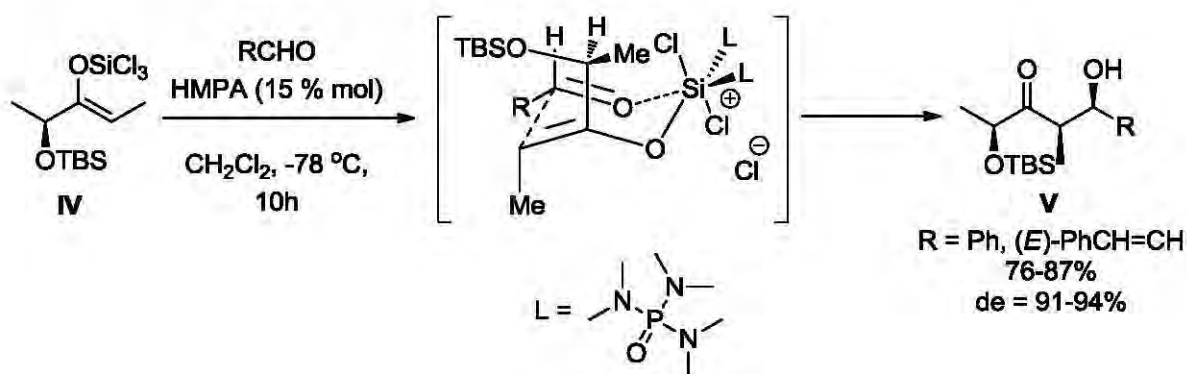
Las variaciones en la reacción de Mukaiyama son diversas, por lo que es difícil explicar la estereoquímica de los productos a través de un solo modelo. En el Esquema 1.7, se muestra el modelo de estado de transición abierto propuesto inicialmente por Noyori y colaboradores.¹³ Para interpretar la diastereoselectividad observada, se deben considerar efectos inductivos, estéricos y sobre todo en este modelo se asume que los oxígenos se encuentran lo más alejados posible entre sí, para evitar repulsiones dipolares. Independientemente de la geometría del enolato usado, el estado de transición **A** (Esquema 1.7) se encuentra más favorecido que **B** por evitar interacciones estéricas entre los sustituyentes R^2 del enolato y R^1 del sustrato, lo cual explica que en la mayoría de los casos el producto principal es el de adición *syn*.¹⁴



Esquema 1.7: Estados de transición abiertos propuestos para la reacción de Mukaiyama.

Otro modelo usado para explicar la estereoquímica de esta reacción, es el estado de transición cerrado (Zimmerman-Traxler).¹⁵ Generalmente, a través del estado de transición cerrado es posible explicar la estereoquímica de los productos aldólicos de las reacciones catalizadas por bases de Lewis.

Por ejemplo, las altas selectividades obtenidas en la reacción entre el Z-enolato quiral **IV** y diferentes aldehídos, fueron explicadas a través de un estado de transición cerrado catiónico tipo silla (Esquema 1.8).¹⁶

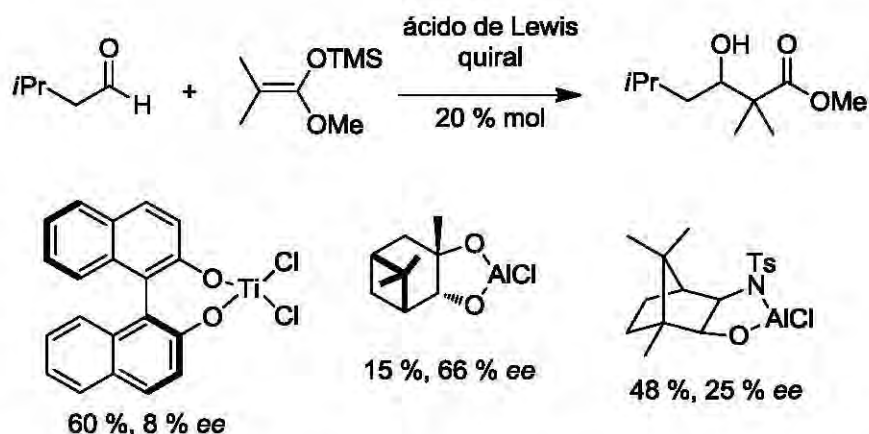


Esquema 1.8: Reacción catalizada por HMPA.

Mientras tanto, cuando la reacción es catalizada por un ácido de Lewis, el estado de transición abierto es el más aceptado. Detalles de estos mecanismos se encuentran bajo estudios teóricos y experimentales.¹⁷

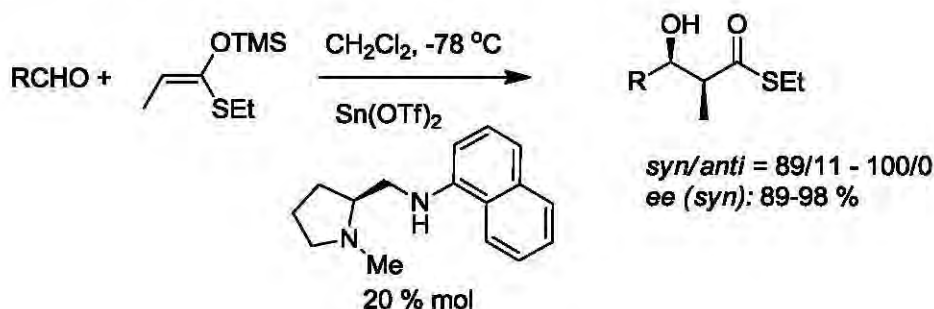
1.1.1.2 Desarrollo de la versión catalítica asimétrica de la reacción de Mukaiyama

En 1986, Reetz y colaboradores¹⁸ dieron a conocer el primer ejemplo de la versión enantioselectiva de la reacción de Mukaiyama, usando ácidos de Lewis quirales (Esquema 1.9). Aunque las enantioselectividades observadas con una cantidad catalítica del ácido de Lewis quiral fueron de bajas a moderadas, estos resultados abrieron un nuevo panorama hacia la síntesis asimétrica.



Esquema 1.9: Reacción de Mukaiyama enantioselectiva con ácidos de Lewis quirales.

Entre 1989 y 1990, Mukaiyama desarrolló una versión asimétrica con enantioselectividades alrededor de 89 a 98% ee, usando una diamina quiral y Sn(II),¹⁹ obteniéndose estereoselectivamente el producto de adición *syn* a partir de un tioacetal Z de cetena (Esquema 1.10).



Esquema 1.10: Reacción de Mukaiyama catalizada por un ácido de Lewis quiral de Sn(II).

La década de los 90's fue un tiempo muy activo en la búsqueda de nuevos catalizadores quirales. En la Figura 1.1 se muestran ejemplos de ácidos de Lewis quirales que han sido utilizados en la reacción de Mukaiyama.²⁰

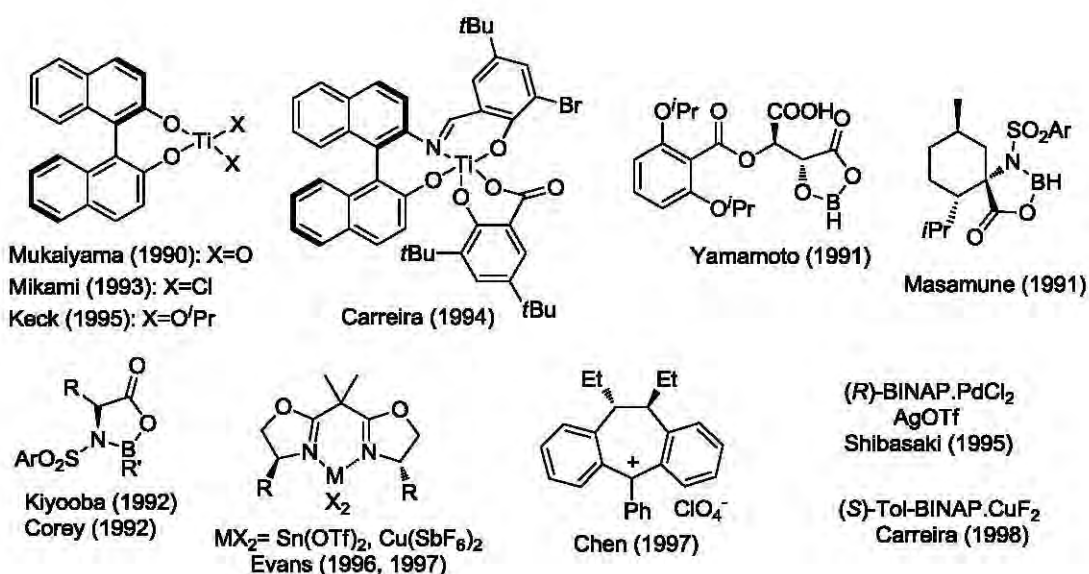
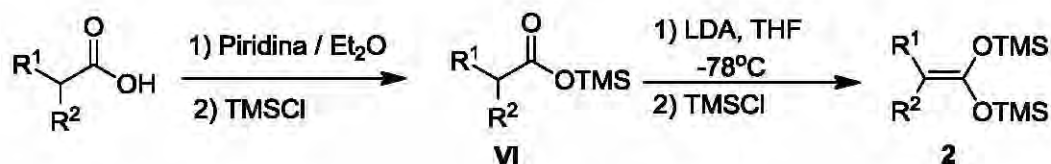


Figura 1.1: Catalizadores quirales para la reacción de Mukaiyama (década de los 90's.)

Aunque se han hecho grandes avances en el desarrollo de metodologías asimétricas de la reacción de Mukaiyama, aún hay aspectos que no han sido resueltos. Por ejemplo, la mayoría de los ejemplos de catálisis asimétrica para esta reacción, se han hecho utilizando aldehídos como aceptores, mientras que las cetonas han sido poco exploradas. Otro aspecto aun no resuelto, es que la mayoría de los catalizadores conducen a la formación del producto de adición *syn* y muy pocos han demostrado ser útiles para la formación del producto de adición *anti*.

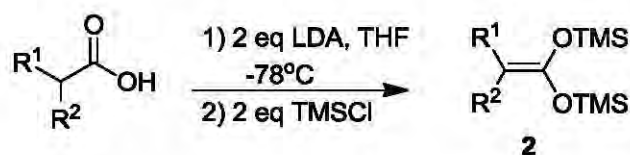
1.1.2 Acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena fueron sintetizados por primera vez en 1972 por Ainsworth.²¹ Originalmente, se describieron dos métodos para su síntesis a partir de ácidos carboxílicos enolizables. El primer método (Esquema 1.11) consta de dos etapas; la primera de ellas es la formación del éster de trimetilsilicio **VI** a partir de la desprotonación del ácido carboxílico con piridina, seguida de la adición de TMSCl. La segunda etapa consiste en la formación del enolato de silicio a partir de la abstracción de hidrógeno en posición alfa al grupo carboxilo usando como base LDA; el ion enolato resultante es estabilizado enseguida por la adición de TMSCl, para formar el correspondiente acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2**.



Esquema 1.11: Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena en dos etapas.

El segundo método consiste en la formación directa del acetal *bis*-(trimetilsilil)cetena a través de la adición de dos equivalentes de LDA sobre el ácido carboxílico (Esquema 1.12).

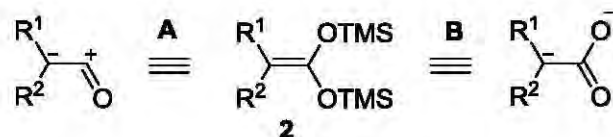


Esquema 1.12: Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena en un solo paso.

Aunque en el primer método se necesitan dos pasos para llegar a la formación del acetal de cetena, se prefiere sobre el segundo por dar mejores rendimientos del producto.

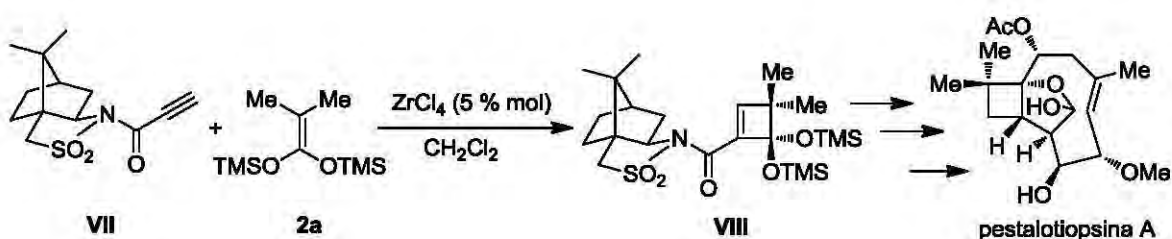
Reactividad

Dependiendo de las condiciones de reacción, los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena **1** pueden comportarse como dipolos 1,2 (ruta **A**) en reacciones de cicloadición o también pueden actuar como 1,3 dinucleófilos (ruta **B**) (Esquema 1.13).



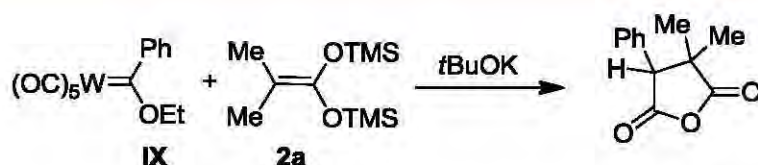
Esquema 1.13: Reactividad de los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena.

Siguiendo la ruta **A**, cuando se hacen reaccionar con ésteres o amidas acetilénicas en presencia de un ácido de Lewis apropiado, los acetales de cetena **2** pueden sufrir fácilmente reacciones de cicloadición. Por ejemplo el acetal de cetena **2a** en presencia de una cantidad catalítica de $ZrCl_4$ reacciona con la amida **VII** para producir el ciclobuteno **VIII** a través de una cicloadición [2+2] (Esquema 1.14),²² fragmento importante para la síntesis del producto natural pestalotiopsina A.²³



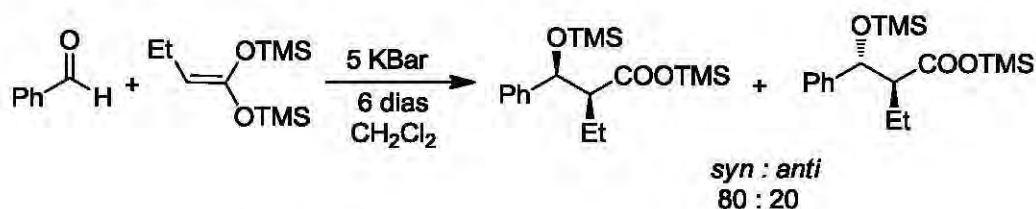
Esquema 1.14: Reacción de cicloadición del acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena **2a**.

Un ejemplo de su comportamiento como 1,3-dinucleófilo es la reacción entre el complejo de tungsteno (carbeno de Fischer **IX**) y el acetal de cetena en presencia de *t*BuOK, para dar el correspondiente anhídrido (Esquema 1.15).²⁴



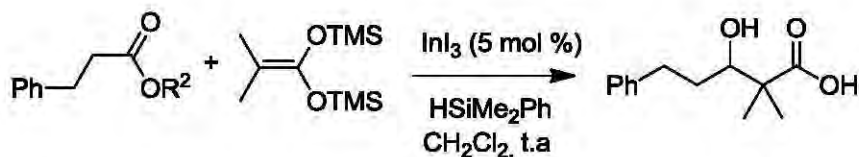
Esquema 1.15: Reacción de adición nucleofílica del acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena **2a**.

Los acetales de cetena **2** también han sido nucleófilos útiles en la reacción aldólica de Mukaiyama.²⁵ En el Esquema 1.16 se muestra un ejemplo que se caracteriza por usar alta presión para inducir la reacción de Mukaiyama, el favoreciendo el aducto de estereoquímica relativa *syn*.²⁶



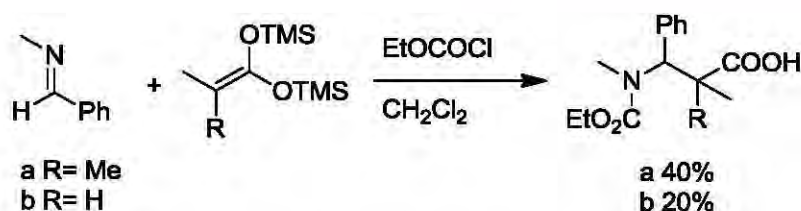
Esquema 1.16: Acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena en la reacción de Mukaiyama.

Baba y colaboradores,²⁷ mostraron una propuesta interesante del uso de ésteres como sustratos, que al ser atacados por el acetal de cetena conducen a la formación de ácidos β -hidroxicarboxílicos en un solo paso, lo cual representa una alternativa al uso de aldehídos. Esta reacción es catalizada por $InCl_3$ en presencia de $HSiMe_2Ph$ (Esquema 1.17).



Esquema 1.17: Acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena en la reacción de Mukaiyama catalizada por $InCl_3/HSiMe_2Ph$.

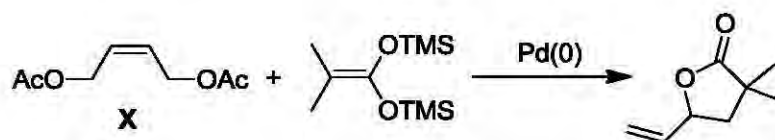
Los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena también han sido utilizados como nucleófilos frente a sales de iminio, en una reacción tipo Mannich, para formar β -amino ácidos (Esquema 1.18).²⁸



Esquema 1.18: Acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena en una reacción tipo Mannich.

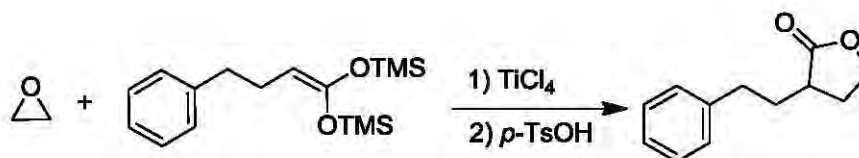
En los últimos años, los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena han resultado una herramienta muy útil en la síntesis de γ y δ lactonas.²⁹

Por ejemplo, se ha aprovechado la capacidad de estos dinucleófilos para formar γ -lactonas en un solo paso a partir de una reacción de sustitución alílica doble sobre el diacetato **X**, catalizada por Pd(0) (Esquema 1.19).³⁰



Esquema 1.19: Acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena en la reacción de sustitución alílica para la síntesis de lactonas.

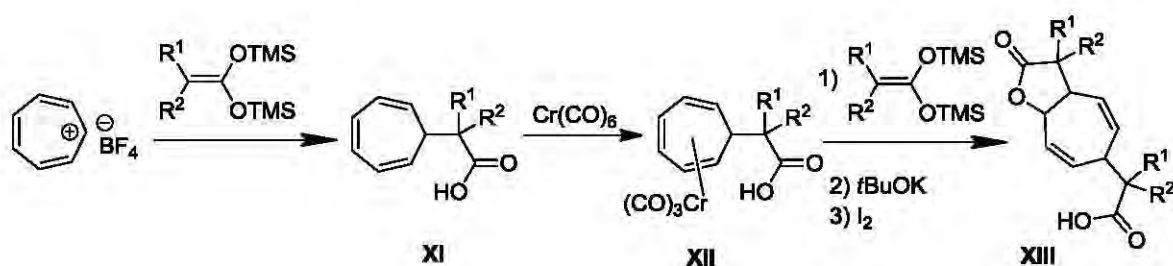
También se pueden obtener directamente γ -lactonas a partir de la adición nucleofílica de los acetales de cetena sobre epóxidos (Esquema 1.20).³¹



Esquema 1.20: Apertura de un epóxido por un acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena para la síntesis de lactonas.

En nuestro grupo de investigación, se ha estudiado ampliamente la reactividad de los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena frente a diferentes sustratos electrofílicos, obteniéndose nuevas γ y δ -lactonas con actividad biológica relevante.

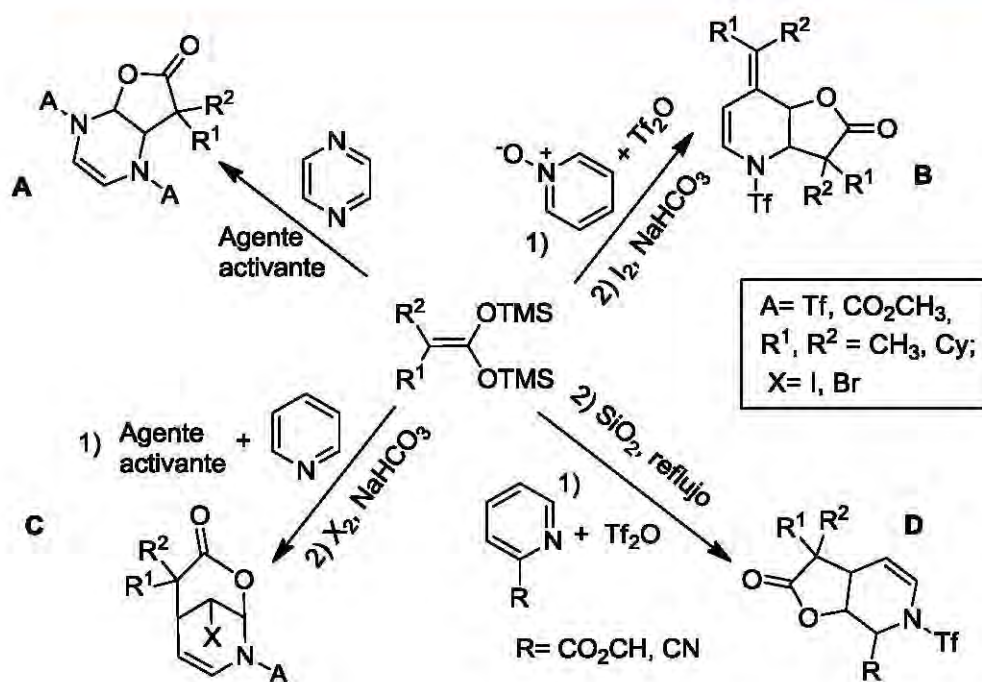
Por ejemplo, a partir del tetrafluoroborato de tropilio y un equivalente de acetal de cetena, se obtiene el ácido carboxílico **XI**, el cual puede ser atacado nuevamente por una molécula de acetal de cetena, si éste es previamente activado por $\text{Cr}(\text{CO})_6$ (**XII**). El resultado final es la lactona **XIII**, que posee un sistema de dos anillos fusionados de 5 y 7 miembros presente en los xantanólidos (Esquema 1.21).³²



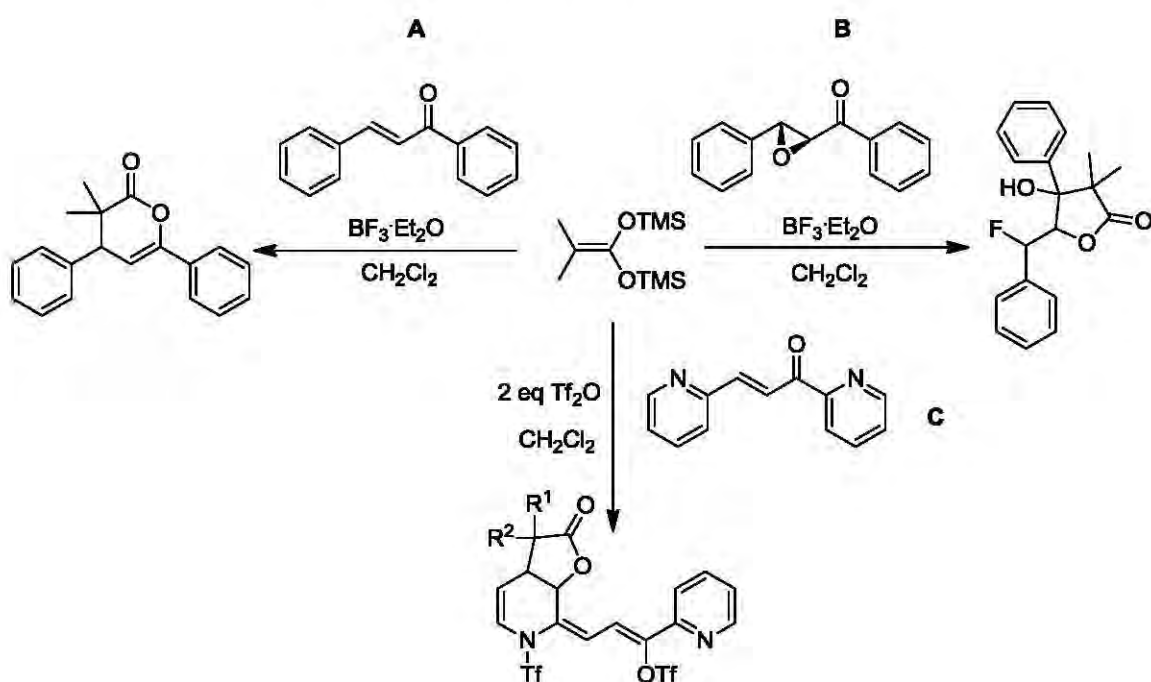
Esquema 1.21: Adición nucleofílica triple de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre derivados de tropilio.

La síntesis de lactonas a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre compuestos aza-aromáticos activados ha sido considerablemente estudiada en: pirazinas (**A**),³³ *N*-óxidos de piridina (**B**),³⁴ piridina (**C**)³⁵ y piridinas sustituidas (**D**)³⁶ (Esquema 1.22).

Otro grupo de sustratos que se están estudiando en nuestro grupo de trabajo son las cetonas α,β -insaturadas (Esquema 1.23). La chalcona **A** puede reaccionar con los acetales de cetena para formar piran-2-onas a través de una reacción tipo Michael catalizada por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.³⁷ En cambio, las chalconas sustituidas por piridinas **C** pueden reaccionar de una manera distinta; si la activación se hace utilizando anhídrido triflico, el resultado es la adición del acetal de cetena sobre la piridina formando una γ -lactona.³⁸ Por otra parte, el α -cetoepóxido **B** al ser activado con $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, reacciona con el acetal de cetena para formar una interesante γ -lactona fluorada.³⁹



Esquema 1.22: Síntesis de lactonas a partir de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y compuestos aza-aromáticos activados.



Esquema 1.23: Reactividad de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena frente a cetonas α,β -insaturadas.

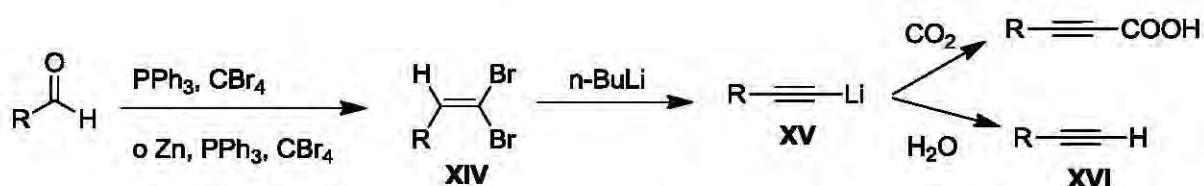
1.1.3 ALQUINOS

Los alquinos son compuestos versátiles que pueden ser convertidos en una variedad de grupos funcionales, esto los hace intermediarios sintéticos valiosos. Además, por sí mismos presentan importantes aplicaciones en el área biológica y en la química de materiales.⁴⁰

Una característica importante de los alquinos es que pueden actuar como electrófilos (activados por un metal de transición) o nucleófilos (después de la desprotonación en el caso de un alquino terminal).

Como consecuencia de la gran utilidad de este grupo funcional, se han explorado numerosos métodos para su preparación. Una herramienta poderosa para su obtención es la homologación de cetonas o aldehídos.⁴¹

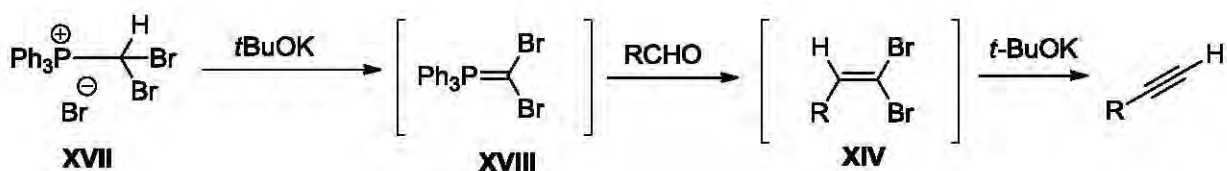
En 1972, Corey y Fuchs presentaron un método simple para formación de alquinos terminales a partir aldehídos.⁴² Esta homologación procede en dos etapas, la primera es la reacción conocida como olefinación de Ramírez⁴³ y conduce a la formación de la dibromo olefina **XIV**. La segunda etapa consiste en el tratamiento de **XIV** con *n*-BuLi, para formar el acetiluro de litio **XV**, que al hidrolizarse forma el alquino terminal **XVI**. Adicionalmente, el acetiluro **XV**, puede reaccionar con una variedad de electrófilos como halogenuros de alquilo, aldehídos, epóxidos o CO₂ (Esquema 1.24).



Esquema 1.24: Reacción de Corey-Fuchs

Varios métodos se han derivado desde que el protocolo de Corey-Fuchs fue presentado en 1972. Una modificación sobresaliente consiste en el uso del dibromometil-trifenilfosfonio **XVII**, permitiendo la conversión de aldehídos en alquinos en un solo paso (Esquema 1.25).⁴⁴ El iluro **XVIII** es generado por la

reacción entre t -BuOK y **XVII**. Después de pocos min, el aldehído es adicionado y la dibromo olefina **XIV** es formada cuantitativamente. Enseguida, se hace una segunda adición de t -BuOK para producir al acetiluro que dará lugar al alquino terminal.

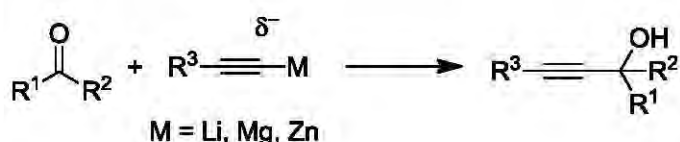


Esquema 1.25: Modificación a la reacción de Corey-Fuchs.

Una ventaja de esta modificación, comparada con el método original, es que la reacción ocurre en una sola etapa, por lo cual se evita el aislamiento de la dibromo olefina **XIV**. Por medio de este procedimiento, se puede acceder a alquinos terminales en rendimientos de moderados a excelentes a partir de aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados.

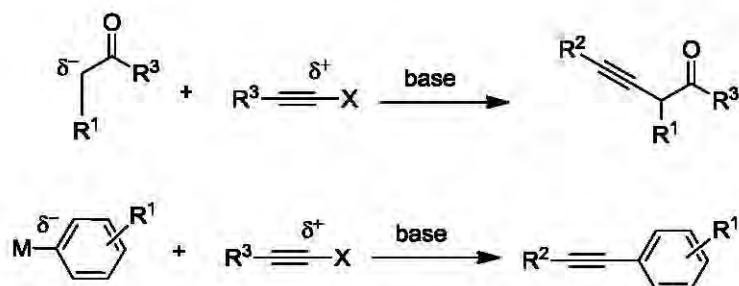
Además de la importancia de tener métodos eficientes y flexibles para la formación de alquinos, también es de gran utilidad contar con métodos que permitan su transferencia hacia otras moléculas.

Un método clásico para transferir un alquino, es la introducción de este en la parte electrofílica de un compuesto. Esto es posible gracias a la alta acidez del enlace C-H de los acetilenos originada por su hibridación sp ; lo cual permite la fácil formación de numerosos acetiluros vía desprotonación. Un ejemplo clásico es la adición de alquinos sobre cetonas o aldehídos para dar alcoholes propargílicos (Esquema 1.26).⁴⁵



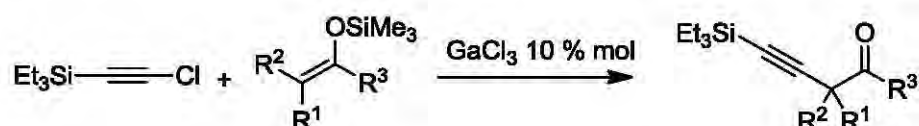
Esquema 1.26: Alquiniación nucleofílica.

Otro método aunque menos utilizado, es la alquilación electrofílica de la posición α de un grupo carbonilo o de un enlace C-metal de un compuesto aromático (Esquema 1.27).⁴⁶

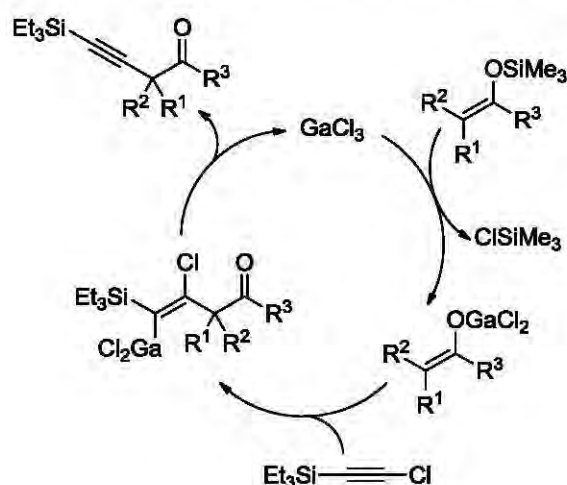


Esquema 1.27: Alquilación electrofílica

Con esta estrategia, es necesario invertir la reactividad normal de los alquinos. Por ejemplo, Yamaguchi y colaboradores reportaron la α -alquilación de carbonilos a partir de una reacción con sililenol éteres catalizada por GaCl_3 (Esquema 1.28).⁴⁷ La reacción procede vía la formación de un enolato de galio, seguida de una adición y β -cloro eliminación (Esquema 1.29).



Esquema 1.28: α -alquilación de carbonilos catalizada por GaCl_3



Esquema 1.29: Mecanismo de la α -alquilación de carbonilos catalizada por GaCl_3 .

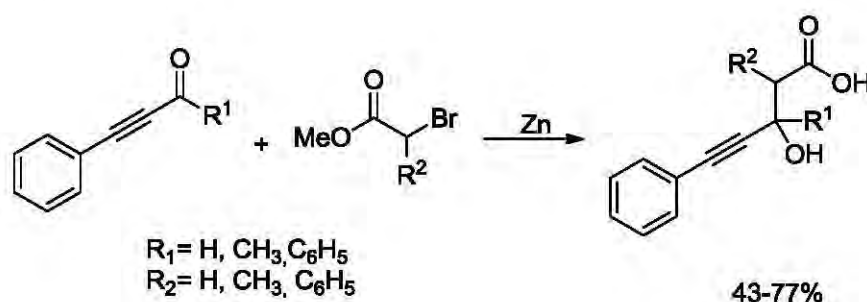
1.1.4 Síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos

A pesar de la riqueza en la química de los alquinos, aún existen moléculas acetilénicas que no son conocidas o han sido poco exploradas, un ejemplo de este tipo de estructuras son los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos (Figura 1.2). Estos compuestos resultan interesantes debido a la amplia gama de transformaciones a la que pueden ser sometidos para conducir a una variedad de productos útiles como: ustiloxina D,⁴⁸ cianobacterina,⁴⁹ forboxazol⁵⁰ y algunos derivados del mevalonato.⁵¹ Sin embargo, en la literatura se encuentran pocos ejemplos de este tipo de compuestos, lo cual podría deberse a la falta de un método general y directo para su síntesis.



Figura 1.2: Estructura general de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos.

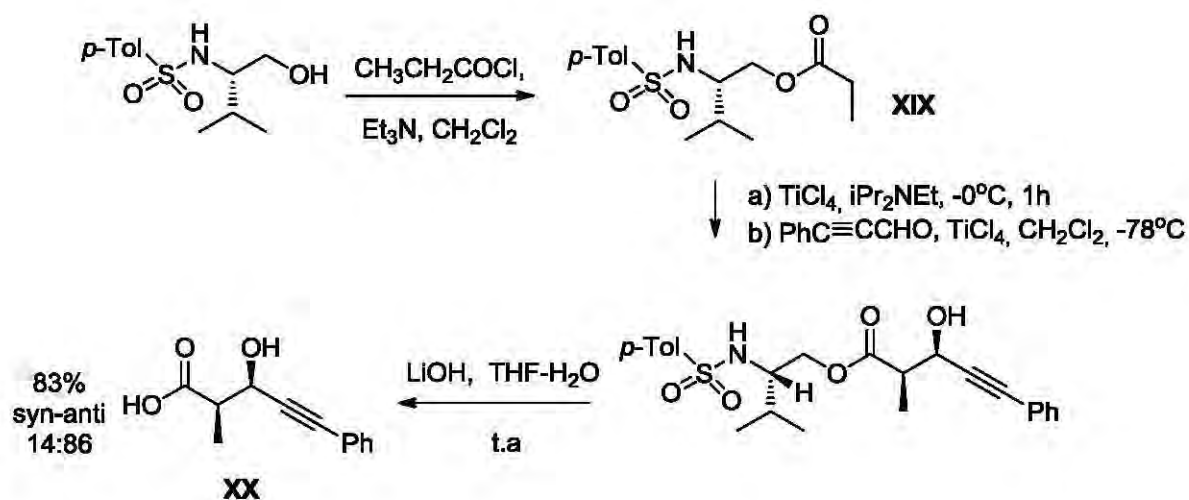
El método más antiguo para la síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos es a través de la reacción de Reformatsky, a partir de α -bromo ésteres y propargil cetonas en presencia de zinc (Esquema 1.30); por medio de esta reacción, se obtienen rendimientos del 43 al 77%.⁵²



Esquema 1.30: Síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos vía una reacción de Reformatsky.

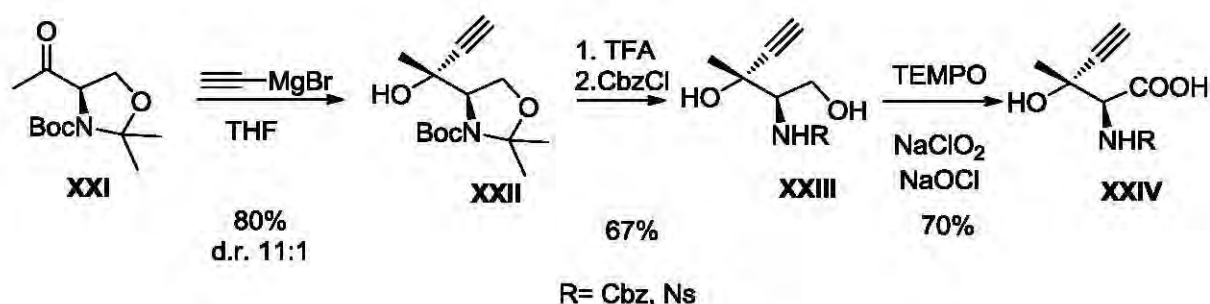
Otra estrategia utilizada, consiste en la adición del enolato del éster **XIX** a una cetona o aldehído usando una sulfonamida como auxiliar quiral para la

formación estereoselectiva del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **XX** (Esquema 1.31).⁵³



Esquema 1.31: Síntesis estereoselectiva del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **XX**.

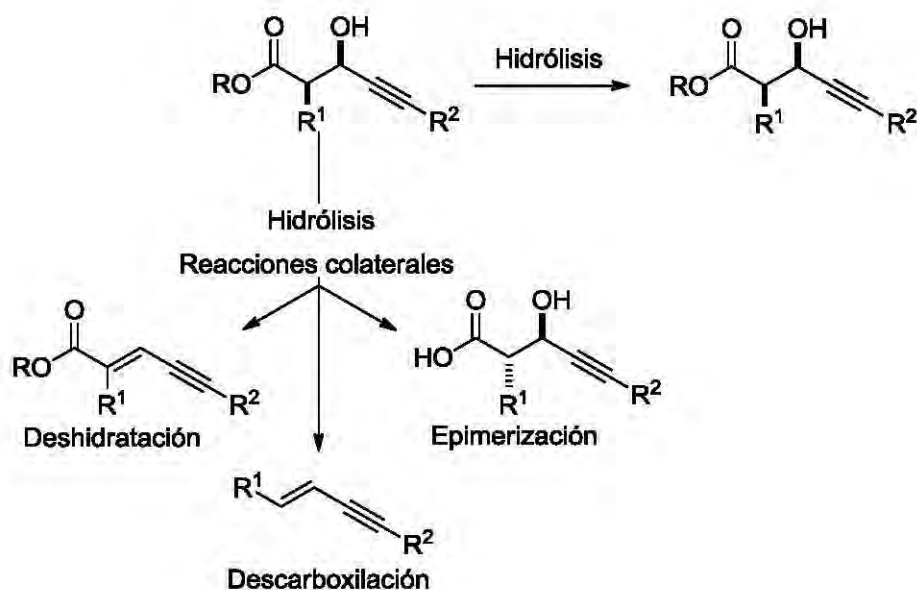
Un ejemplo de la aplicación de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos como intermediarios sintéticos, lo encontramos en la formación del α -amino ácido **XXI**, el cual fue sintetizado estereoselectivamente para su uso como bloque constructor del antimicótico Ustiloxin D.⁴⁸ Inicialmente, se llevó a cabo la adición de bromuro de etilmagnesio al compuesto **XVIII**, lo que condujo al alcohol propargílico **XIX** en una relación diastereomérica 11:1. Por desprotección de **XIX**, se forma el amino alcohol **XX**, que es oxidado a **XXI** (Esquema 1.32).



Esquema 1.32: Síntesis del intermediario **XXI** para la obtención de la ustiloxina D.

Una desventaja de estas metodologías es que siempre es necesario un paso adicional para hidrolizar el éster formado y producir el ácido carboxílico

deseado. Durante la hidrólisis, frecuentemente hay reacciones secundarias de deshidratación o descarboxilación, lo que conduce a la obtención del producto en bajos rendimientos (Esquema 1.33).



Esquema 1.33: Reacciones colaterales durante la formación de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos.

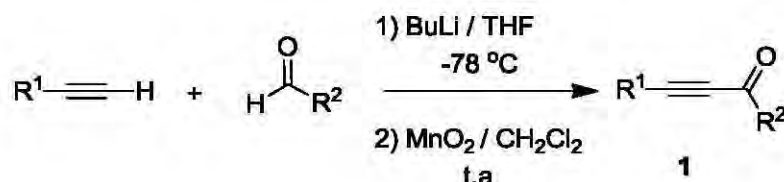
Dado lo anterior, en este capítulo se describen los resultados obtenidos del estudio de la reacción tipo Mukaiyama entre acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y cetonas acetilénicas en presencia de un ácido de Lewis, para la obtención de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos.

1.2 RESULTADOS: Análisis y Discusión

1.2.1 Síntesis de materias primas

1.2.1.1 Síntesis de cetonas acetilénicas

Las cetonas acetilénicas **1** fueron sintetizadas a partir de alquinos terminales y aldehídos. En el primer paso de la reacción, el ion acetiluro (formado a partir de la desprotonación del alquino terminal por el *n*BuLi) se adiciona sobre el carbonilo de un aldehído. Posteriormente, el alcohol propargílico formado es oxidado en presencia de un exceso de MnO₂ (Esquema 1.34).⁵⁴



Esquema 1.34: Síntesis de las cetonas acetilénicas.

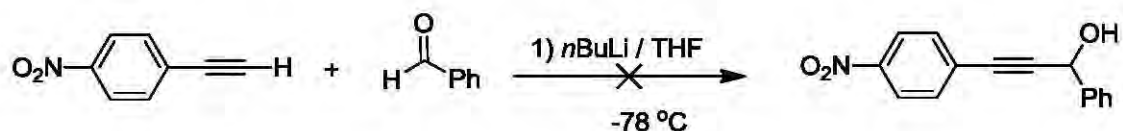
Para construir esta serie de cetonas acetilénicas, se hicieron variaciones sobre los sustituyentes R¹ y R² de las cetonas acetilénicas con grupos alquilo, fenilo y fenilos sustituidos por grupos electrodonadores y electroattractores (Tabla 1.2). También se utilizó el fragmento SiMe₃ en R¹, por ser un sustituyente fácilmente removible, lo que eventualmente podría permitir una funcionalización extra a la molécula.

Tabla 1.2: Síntesis de cetonas acetilénicas.

Entrada	Compuesto	R ¹	R ²	Rendimiento (%)
1	1a	Ph	Me	CD ^a
2	1b	SiMe ₃	Me	CD ^a
3	1c	SiMe ₃	Ph	85
5	1d	Ph	Ph	92
6	1e	Ph	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Cuantitativo
7	1f	Ph	<i>p</i> -BrPh	70
8	1g	Ph	<i>p</i> -CF ₃ Ph	96
9	1h	Ph	<i>p</i> -ClPh	98
10	1i	Ph	<i>p</i> -OMePh	Cuantitativo
11	1j	Ph	<i>p</i> -MePh	90
12	1k	Ph	<i>p</i> -NMe ₂ Ph	Cuantitativo
13	1l	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Ph	95
14	1m	<i>p</i> -CF ₃ Ph	Ph	81
15	1n	<i>p</i> -tBuPh	Ph	95
16	1o	Ph	-C≡C-(CH ₂) ₄ CH ₃	80
17	1p	Ph	-C≡C-Ph	70

^a Comercialmente disponible

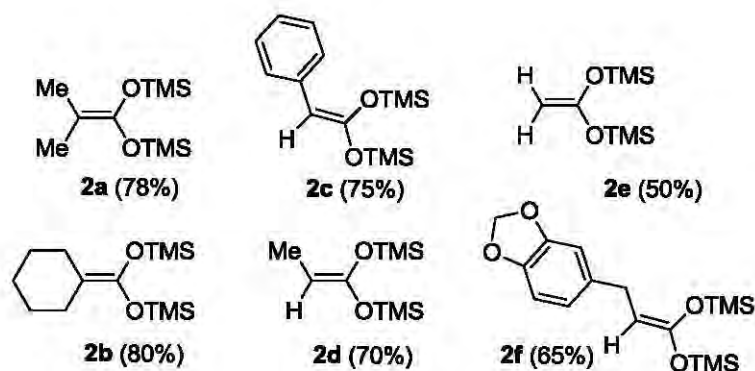
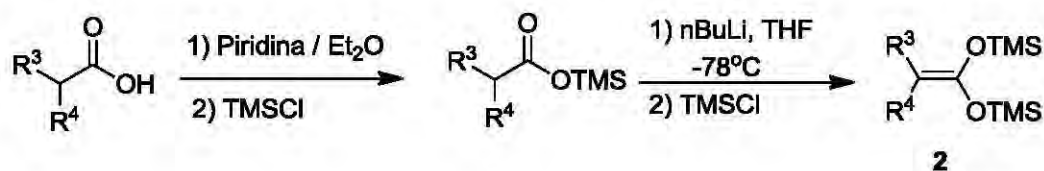
En general, las cetonas acetilénicas fueron obtenidas en buenos rendimientos. Sin embargo, a través de esta metodología no fue posible sintetizar la cetona acetilénica con el sustituyente R¹= *p*-NO₂Ph (Esquema 1.35), recuperándose casi por completo al 1-Etínil-4-nitrobenceno.



Esquema 1.35: Reactividad del 1-Etínil-4-nitrobenceno frente a *n*BuLi.

1.2.1.2 Síntesis de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2** fueron sintetizados de acuerdo a la metodología informada por Ainsworth,²¹ en dos pasos a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes (Esquema 1.36), con rendimientos que van del 50 al 80%.

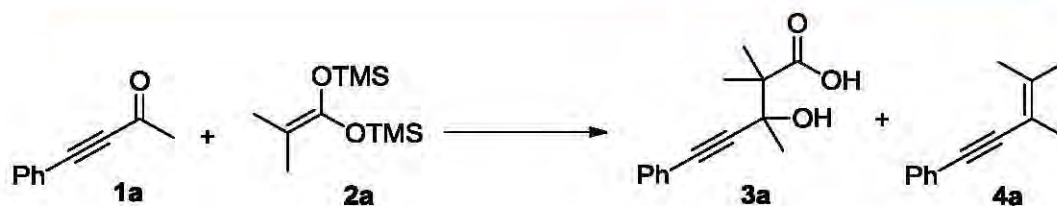


Esquema 1.36: Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

En esta serie, se eligieron tanto acetales de cetena simétricos (**2a**, **2b**, **2e**) como proquirales (**2c**, **2d** y **2f**). El acetal de cetena **2f** fue particularmente sintetizado por tener como sustituyente al fragmento benciliden(3,4-metilendioxo),⁵⁵ que se destaca por encontrarse en varios compuestos con actividad biológica.

1.2.2 Estudio de la reacción entre acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y cetonas acetilénicas

Para comenzar el estudio entre acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena y cetonas acetilénicas, se probó la reactividad de la 4-fenil-3-butin-2-ona **1a** (materia prima comercial) frente al acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a** (Esquema 1.37) en CH₂Cl₂ como disolvente. Sin embargo, al cabo de 24 h no se observa ninguna reacción, recuperándose por completo a la materia prima **1a** (Tabla 1.3, entrada 1).



Esquema 1.37: Reactividad de la 4-fenil-3-buten-2-ona **1a** (materia prima comercial) frente al acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetona **2a**.

Tabla 1.3: Estudio de las condiciones de reacción entre **1a** y **2a**.

Entrada	Agente activante (1 equiv)	t (h)	Disolvente	Proporción 3a : 4a	Rendimiento global (%)
1	Ninguno	24	CH ₂ Cl ₂	-----	n.r
2	BF ₃ ·Et ₂ O	4	CH ₂ Cl ₂	3:2	80
3	InCl ₃	24	CH ₂ Cl ₂	1:0	31
4	Cu(OTf) ₂	24	CH ₂ Cl ₂	1:1	10
5	TiCl ₄	2	CH ₂ Cl ₂	1:0	62
6	BF ₃ ·Et ₂ O	4	Et ₂ O	10:1	96
7	TiCl ₄	2	Et ₂ O	1:0	49
8	TBAF	24	CH ₂ Cl ₂	1:0	10
9	<i>t</i> BuOK	24	CH ₂ Cl ₂	-----	n.r

El resultado anterior muestra que el grupo carbonilo de la cetona **1a** no es lo suficientemente electrofílico, o bien el acetal de cetona no es suficientemente nucleofílico, para permitir que la reacción se efectúe. Por lo tanto, se decidió probar su reactividad en presencia de diferentes agentes activantes.

Primero se utilizaron diferentes ácidos de Lewis con el objetivo de activar al grupo carbonilo. La prueba inicial se realizó con BF₃·Et₂O, un equivalente de este ácido de Lewis fue adicionado sobre la 4-fenil-3-buten-2-ona **1a** disuelta en CH₂Cl₂ a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Mediante un seguimiento por cromatografía de capa fina, al cabo de 4 h se observa que la materia prima **1a** se ha consumido por completo. Después de analizar la mezcla de reacción, se

comprueba que se efectuó la adición nucleofílica del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre la cetona acetilénica a través de una reacción tipo Mukaiyama, formándose regioselectivamente el ácido carboxílico deseado **3a** (Tabla 1.3, entrada 2). Además, se logró aislar al enino **4a**, en una proporción 3:2, siendo este último el producto minoritario.

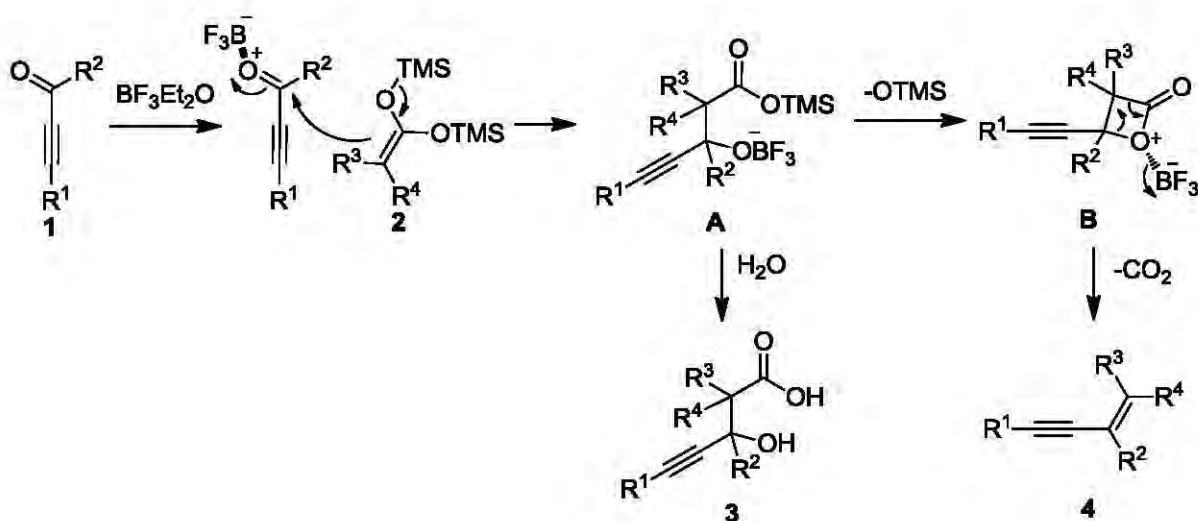
En el caso del InCl_3 y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ donde la interacción del oxígeno con el grupo carbonilo es más débil (comparada con la interacción oxígeno-boro), el sustrato no se encuentra lo suficientemente activado y el ácido **3a** es obtenido en bajo rendimiento (Tabla 1.3, entradas 3 y 4). Cuando el TiCl_4 fue utilizado, se obtuvo exclusivamente al ácido **3a** en 62% de rendimiento (entrada 5). Por lo tanto, se decidió comparar la eficacia del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y del TiCl_4 en un disolvente distinto a CH_2Cl_2 (entradas 6 y 7). El mejor resultado se obtuvo usando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y dietil éter como disolvente, obteniendo como producto mayoritario al ácido **3a** en una proporción 10:1 respecto al enino **4a** con un rendimiento global de 96% (entrada 6).

Como alternativa, también se intentó promover la reacción a partir de la activación del nucleófilo mediante bases de Lewis como TBAF y *t*BuOK, con la finalidad de inducir la ruptura del enlace O-Si en el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a** y permitir con mayor facilidad su adición sobre la cetona **1a**. Sin embargo, con *t*BuOK no se observa reacción, mientras que con TBAF se obtiene el ácido **3a** en solo 10% de rendimiento (entradas 8 y 9).

Finalmente, las mejores condiciones de reacción encontradas para síntesis del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a**, fueron utilizando 1 eq de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en dietil éter como disolvente.

La formación del ácido carboxílico **3a** y del enino **4a** se puede explicar a partir del mecanismo que se muestra en el Esquema 1.38. En este mecanismo se sugiere primero la activación de la cetona acetilénica por el ácido de Lewis. Enseguida se efectúa el ataque nucleofílico del acetal de cetena **2** sobre el grupo carbonilo, generando al aducto **A** que al hidrolizarse forma al ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3**. Por otro lado el mismo aducto **A** puede llevar a la formación de la β -lactona **B**. Es conocido que las β -lactonas sufren fácilmente reacciones de descarboxilación,⁵⁶ así se propone que el enino **4** surge a partir

de la descarboxilación de la β -lactona **B** (intermediario que será retomado más adelante).



Esquema 1.38: Mecanismo propuesto para la formación del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3** y el enino **4**.

A manera de ejemplo, se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 1.3) se observan dos singuletes en 1.37 y 1.45 ppm que corresponden a los hidrógenos de los metilos en posición alfa al grupo carboxilo (H-3a y H-3b), los cuales se diferencian por ser diasterotópicos. En 1.58 ppm se observa un singulete que corresponde a los hidrógenos del metilo en posición propargílica (H-4). Las señales de los hidrógenos del fenilo aparecen como un multiplete en la región de 7.25 a 7.40 ppm. En 7.52 se ve una señal ancha que es asignada al hidrógeno del ácido carboxílico.

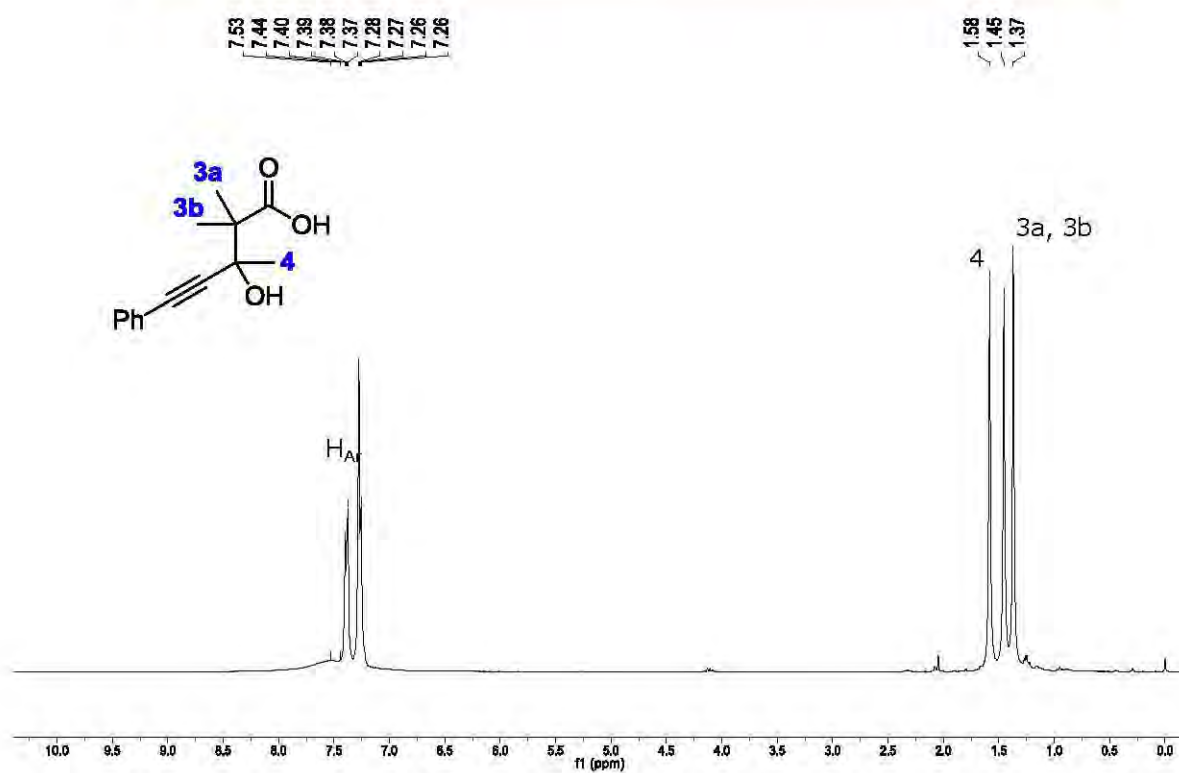


Figura 1.3: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico 3a.

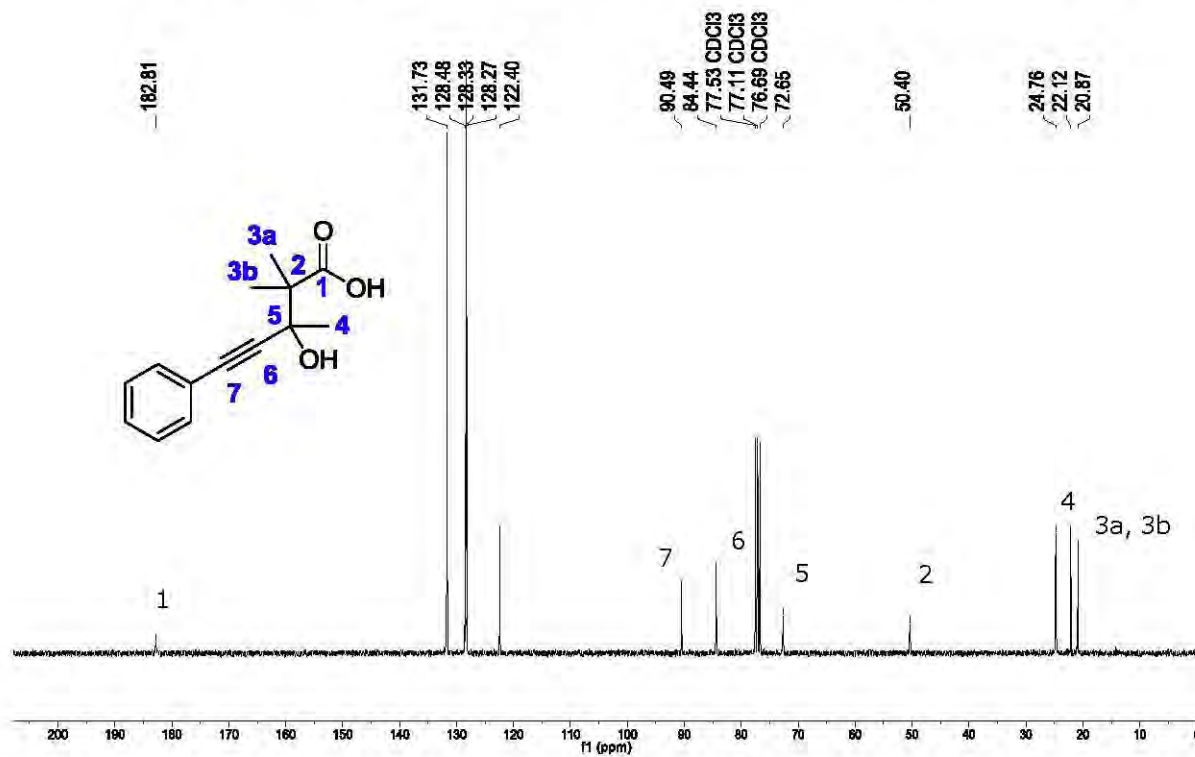


Figura 1.4: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico 3a.

En el espectro de RMN de ^{13}C , se observan los carbonos de los metilos C-3a y C-3b en 20.8 y 22.1 ppm; mientras que la señal correspondiente al metilo C-4 está en 24.7 ppm; el carbono cuaternario C-2 se encuentra en 50.4 ppm; en 72.6 ppm se observa al carbono base de oxígeno C-5; los carbonos que forman la ligadura triple están dentro en la región característica para este grupo funcional, 84.4 (C-6) y 90.5 (C-7) ppm. Las señales del fenilo son asignadas de la siguiente manera: en 122.4 ppm para el carbono *ipso* del anillo aromático, en 128.2 ppm los carbonos en posición *meta*, en 128.5 ppm el carbono en posición *para* del fenilo, en 131.7 ppm los carbonos en posición *orto* del anillo aromático. Por último, se puede apreciar la señal del carbono carbonílico en 182.6 ppm (Figura 1.4).

En la espectroscopia de infrarrojo, se observan principalmente 3 bandas características que corresponden a las siguientes vibraciones: 3081 (C(O)O-H), 2234 (C \equiv C), 1700 (C=O) cm^{-1} .

En espectrometría de masas, el ion molecular aparece en m/z 273 [M^++1], seguido de un pico en m/z 255 debido a la pérdida del grupo hidroxilo y finalmente en m/z 227 se observa la pérdida del fragmento [COOH] (Figura 1.5).

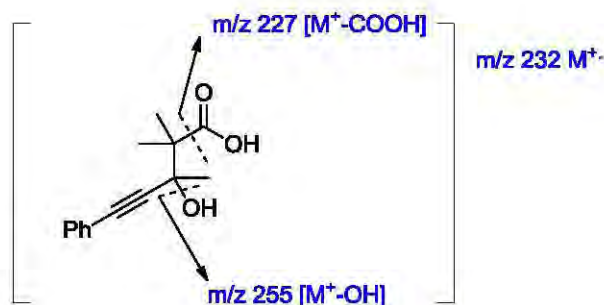
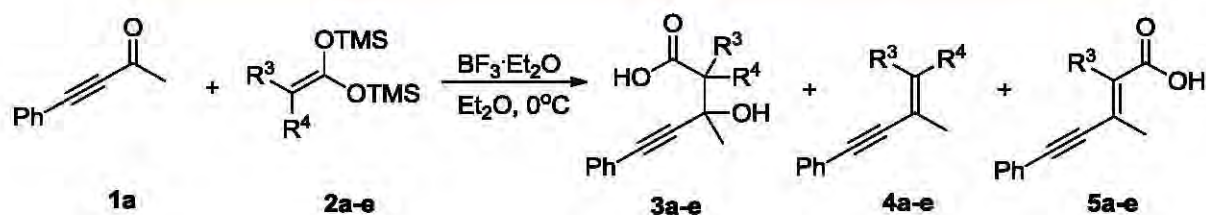


Figura 1.5: Fragmentación del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a** (I.E).

1.2.2 Uso de diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

Retomando las mejores condiciones encontradas para la formación del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a** (Tabla 1.3, entrada 6), la metodología fue extendida probando la reactividad de la cetona acetalénica **1a** frente a diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena (Esquema 1.39, Tabla 1.4).



Esquema 1.39: Reacción entre la 4-fenil-3-buten-2-ona y diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)aceteno.

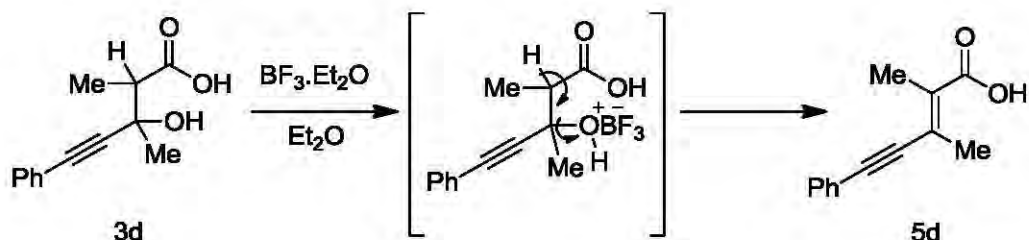
Tabla 1.4: Reacción entre la 4-fenil-3-buten-2-ona y diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)aceteno.

Entrada	Producto	R ³	R ⁴	Proporción 3 : 4 : 5	Rendimiento global (%)	Relación diastereomérica 3
1	a	Me	Me	10:1:0	96	-
2	b	-(CH ₂) ₅ -		2.5:1:0	92	-
3	c	Ph	H	9:0:1	93	2:1
4	d	Me	H	9:1:2	94	2:1
5	e	H	H	2:0:1	72	-
6	f		H	1:0:0	40	2:1

Cuando la reacción se lleva a cabo con el acetal de *bis*-(trimetilsilil)aceteno **2b**, el rendimiento global es bueno; sin embargo, la formación del enino **4b** respecto al ácido carboxílico **3b** se triplica (entrada 2), comparado con la reacción utilizando el acetal de ceteno **2a** (entrada 1). Esto podría ser explicado por el efecto Thorpe-Ingold,⁵⁷ favoreciéndose la formación de la β -lactona **B** cuando el sustituyente es más voluminoso como es el caso del ciclohexilo en el acetal de ceteno **2b**.

De manera general, se puede ver que cuando el acetal de ceteno esta sustituido por al menos un hidrógeno (R³ o R⁴) es posible la formación del nuevo subproducto **5a**, a causa una reacción de deshidratación del alcohol terciario presente en **3** como es el caso de los acetales de ceteno **2c-2e**.

Con la finalidad de probar que el compuesto **5** es el producto de la deshidratación de **3**, se hizo reaccionar al ácido **3d** con un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 1.40) obteniéndose **5d** con un rendimiento de 70%.

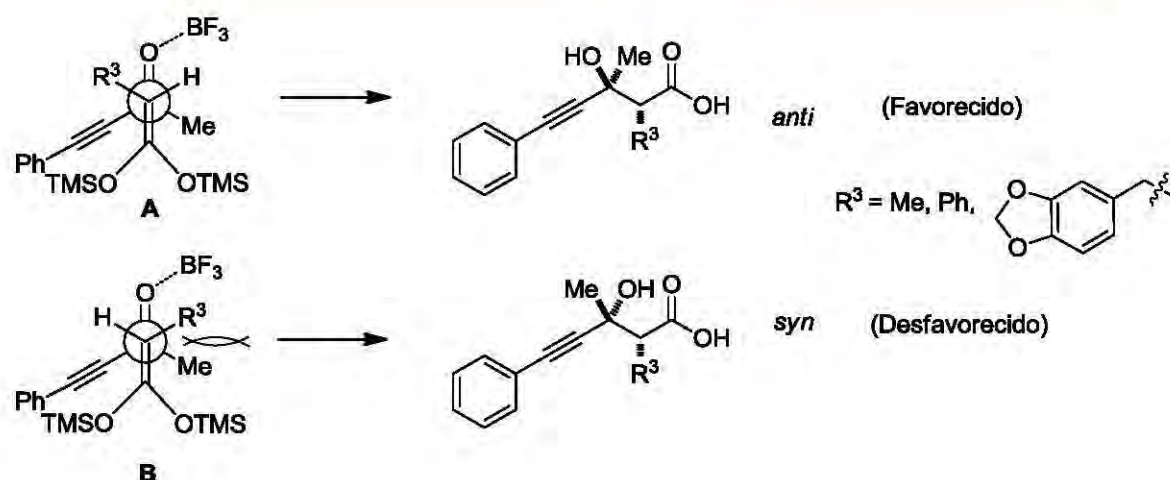


Esquema 1.40: Formación de **5d** por deshidratación del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3d**.

En el caso del acetal de cetena **2f**, se generó al ácido carboxílico **3f** pero con un rendimiento de 40% (entrada 6). Esta reacción se ve desfavorecida probablemente por la interacción no deseada de los oxígenos del sustituyente benciliden(3,4-metilendioxo) del acetal de cetena **2f** con el ácido de Lewis.

Por otra parte, cuando el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena es proquiral como en **2c**, **2d** y **2f**, el ácido carboxílico **3** se forma en una relación diastereomérica 2:1, determinada por RMN de ^1H .

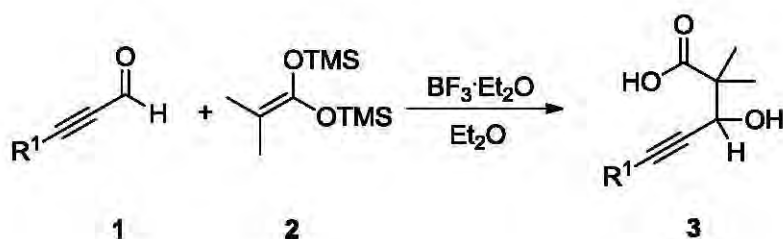
Los diastereoisómeros producto de la reacción entre la cetona acetilénica y los acetales de cetena **2c**, **2d** y **2f** se muestran en el Esquema 1.41. De acuerdo al modelo de estado de transición abierto, el estado de transición **B** que conduce a la formación de los productos de adición *syn*, es el menos favorecido por la interacción estérica entre el sustituyente R^3 del acetal de cetena y el metilo sustituyente de la cetona acetilénica, por esta razón, probablemente el producto mayoritario corresponde al de adición *anti*; sin embargo aún no se tiene ninguna evidencia experimental que lo corrobore.



Esquema 1.41: Estados de transición propuestos para la formación de **3c**, **3d** y **3f**.

1.2.4 Evaluación del efecto que ejercen diferentes sustituyentes en la cetona acetilénica

Con la finalidad de generalizar y evaluar el alcance de la reacción, primero se evaluó la reactividad de dos aldehídos acetilénicos comerciales frente al acetal de cetona **2a** (Esquema 1.42). Debido a las características estéricas y electrónicas de los aldehídos, la reacción procedió exitosamente tanto con sustituyente alquilo como fenilo en la posición terminal del alquino, con tiempos de reacción menores a los anteriormente observados para el sustrato **3a**. De esta manera, se obtuvieron los ácidos carboxílicos correspondientes como únicos productos en rendimientos casi cuantitativos de 98 y 99% respectivamente (Tabla 1.5, entradas 1 y 2).

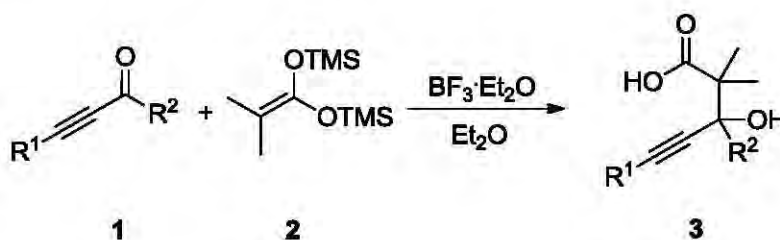


Esquema 1.42: Reacción entre aldehídos acetilénicos y **2a**.

Tabla 1.5: Reacción entre aldehídos acetilénicos y **2a**.

Entrada	R ¹	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	Ph	2	3g	98
2	CH ₃ (CH ₂) ₄	1	3h	99

Después, se evaluó la influencia de los sustituyentes R¹ y R² en las cetonas acetilénicas (Esquema 1.43).

**Esquema 1.43:** Evaluación del sustituyente R¹ de la cetona acetilénica.

Cuando R¹ es un grupo alquilo en la cetona acetilénica la reacción procede exitosamente con un rendimiento de 91% y sin subproducto de descarboxilación (Tabla 1.6, entrada 2). Si comparamos el rendimiento del producto **3j** (Tabla 1.6, entrada 2) con el rendimiento casi cuantitativo del producto **3h** (Tabla 1.5, entrada 2) podemos notar claramente una mayor disponibilidad de los aldehídos hacia la adición nucleofílica. Por lo que será importante analizar más adelante el efecto del sustituyente R² de la cetona.

Mientras tanto, la reacción procede exitosamente con diferentes sustituyentes en R¹ y en ausencia del producto de descarboxilación, aunque con algunas variaciones en los rendimientos (Tabla 1.6). Además de grupos alquilo en R¹, la reacción también es tolerante al sustituyente SiMe₃ (entradas 1 y 3). El producto **3i** (R¹=SiMe₃, R²=Me) se obtuvo con excelente un rendimiento de 98%.

Cuando los sustituyentes en la posición terminal del alquino R¹ son fenilos sustituidos en posición *para* por CF₃ y *t*-Bu, (entradas 4 y 5), el ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3l** (entrada 4) es aislado con un mayor rendimiento

debido al efecto electrotractor del grupo trifluorometilo que se extiende a través del sistema conjugado hasta el grupo carbonilo.

Tabla 1.6: Evaluación del sustituyente R^1 de la cetona acetilénica.

Entrada	R^1	R^2	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	SiMe ₃	Me	2	3i	98
2	CH ₃ (CH ₂) ₃	Ph	4	3j	91
3	SiMe ₃	Ph	4	3k	80
4	<i>p</i> -CF ₃ Ph	Ph	4	3l	90
5	<i>p</i> -tBuPh	Ph	4	3m	70

Para el ácido **3k** (R^1 =SiMe₃, R^2 =Ph) fue posible obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos-X (Figura 1.6). El enlace entre los carbonos C4 y C5 es de 1.202 Å, distancia que corresponde a una ligadura triple C-C. Los ángulos formados por los carbonos *sp* C4 y C5 son C(5)-C(4)-C(3)= 173.0° y C(4)-C(5)-Si(1)= 175.2°, valores menores a 180° por lo que la estructura entre los átomos Si y C3 no es completamente lineal. La distancia carbono-oxígeno del grupo carboxilo se encuentra dentro del valor esperado O(1)-C(1)= 1.227 Å. La estructura cristalina muestra la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares a través del hidrógeno del ácido carboxílico con una distancia de 2.628 Å [O(2)-H(2)...O(1)']; también se observa la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno de grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo carboxilo, la distancia es de 2.733 Å [O(3)-H(3)...O(1)].



Figura 1.6: Proyección tipo ORTEP (elipsoides representados al 50% de probabilidad) del compuesto **3k**.

En la (Tabla 1.7) se muestran los datos cristalográficos, así como ángulos y distancias selectas para el ácido **3k**.

Tabla 1.7: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de **3k**

Datos cristalográficos		Distancia [Å] y ángulos (°)
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ Si	Si(1)-C(5) 1.846(3) Si(1)-C(15) 1.851(4)
Tamaño/color/forma	0.484x0.148x0.064 mm sin color prisma	Si(1)-C(16) 1.863(4) Si(1)-C(14) 1.864(4) O(1)-C(1) 1.227(4) O(2)-C(1) 1.310(4)
Sistema cristalino	Monoclínico	O(3)-C(3) 1.432(4)
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ /n	C(1)-C(2) 1.520(4)
Dimensiones de la celda unitaria (Å, °)	<i>a</i> = 6.079(1) α = 90 <i>b</i> = 27.275(6) β =90.428(4) <i>c</i> = 9.845(2) γ = 90	C(2)-C(6) 1.530(4) C(2)-C(7) 1.547(4) C(2)-C(3) 1.584(4) C(3)-C(4) 1.492(4) C(3)-C(8) 1.520(4) C(4)-C(5) 1.202(4)
Volumen (Å) ³	1616.3	C(5)-C(4)-C(3) 173.0(3)
<i>Z</i>	4	C(4)-C(5)-Si(1) 175.2(3)
Reflexiones colectadas	2852	C(5)-Si(1)-C(16) 107.02(15)
Reflexiones independientes	2867	O(1)-C(1)-O(2) 122.5(3) O(1)-C(1)-C(2) 121.6(3) O(2)-C(1)-C(2) 115.9(3)
Indices finales R [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1=0.0647, <i>wR</i> 2=0.1334	O(3)-C(3)-C(4) 108.6(2) O(3)-C(3)-C(8) 106.2(2)
Gof(F ²)	1.167	O(2)-H(2)...O(1)' 2.628(3)

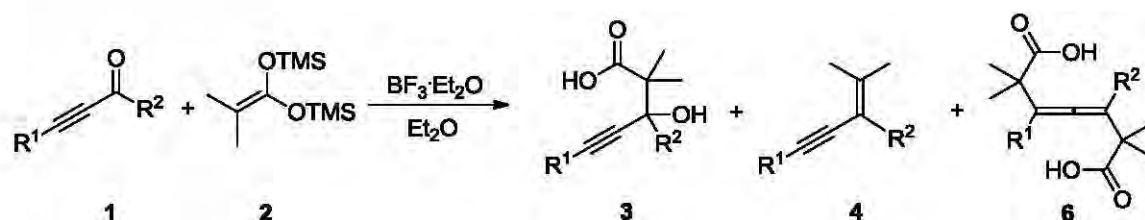
El análisis se continuó con la modificación exclusivamente del grupo sustituyente de la cetona R² (Esquema 1.44, Tabla 1.8).

Para tener un punto de comparación, se fijó al sustituyente R¹ como grupo fenilo y se comenzó sustituyendo a R² también por el grupo fenilo, obteniendo un rendimiento de 70% de rendimiento (entrada 1).

Hasta el momento, la comparación de este último dato con los resultados anteriores, nos permite notar que la donación electrónica del grupo fenilo (efecto mesomérico M⁺) en R² es mayor que la donación electrónica del grupo metilo (efecto inductivo I⁺) hacia el grupo carbonilo. Lo que implica que las

cetonas acetilénicas con sustituyente $R^2=Ph$ son menos electrofílicas y por lo tanto esto se ve reflejado en un menor rendimiento de reacción con estos sustratos. Por ejemplo, para el sustrato **1a** con $R^1=Ph$ y $R^2=Me$ el producto se obtiene con un rendimiento cercano a 90% (Tabla 1.4, entrada 1) y para la cetona en la que $R^1=Ph$ y $R^2=Ph$ (Tabla 1.8, entrada 1) el rendimiento disminuye a 70%. Otro ejemplo se puede ver en las entradas 1 y 3 de la Tabla 1.6, con $R^1=SiMe_3$ y $R^2=Me$ el rendimiento es excelente de 98% en cambio cuando se cambia a $R^2=Ph$ el rendimiento disminuye a 80%.

Al seguir la modificación de R^2 , ahora con fenilos sustituidos en posición *para* por grupos electrodonadores y electroattractores, los resultados muestran que la naturaleza del sustituyente en el fenilo tiene una fuerte influencia en la selectividad de la reacción. En el caso de sustituyentes electroattractores como $R^2=p-NO_2Ph$, $p-BrPh$ y $p-CF_3Ph$, el grupo carbonilo es más electrofílico, por lo que la reacción conduce satisfactoriamente a la formación de los correspondientes ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos con rendimientos de 90-99% en solo una hora. En estos 3 casos solo son observadas trazas de la formación del enino **4** (entradas 2-4).



Esquema 1.44: Evaluación del sustituyente en R^2 de la cetona acetilénica.

En contraste, cuando el fenilo sustituyente en R^2 contiene un átomo de cloro en posición *para* (entrada 5) se observó un cambio radical en la reactividad de la cetona acetilénica. Además del producto esperado **3** y del conocido subproducto de descarboxilación **4**, se obtuvo al aleno **6**, en una proporción 4:1:2 (ácido carboxílico/enino/aleno). Este nuevo producto, que resulta de la adición de dos moléculas de acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre la cetona acetilénica, tiene una atractiva estructura única sin precedente en la literatura (motivo de un estudio particular para este tipo de alenos tratasustituidos,

como se verá en el capítulo 3). Considerando este hecho, se realizó nuevamente la reacción, esta vez utilizando dos equivalentes de acetal de cetena **2** con la finalidad de aumentar la formación del aleno **6**. Con este cambio en la estequiometría de la reacción, la cantidad de aleno aumentó, pero no se logró obtener como único producto (entrada 6).

Tabla 1.8: Evaluación del sustituyente en R² de la cetona acetilénica

Entrada	R ¹	R ²	t (h)	Producto	Proporción 3 : 4 : 6	Rendimiento global (%)
1	Ph	Ph	4	n	1 : 0 : 0	70
2	Ph	<i>p</i> -NO ₂ Ph	1	o	5 : 1 : 0	91
3	Ph	<i>p</i> -BrPh	1	p	4 : 1 : 0	99
4	Ph	<i>p</i> -CF ₃ Ph	1	q	1 : 0 : 0	90
5	Ph	<i>p</i> -ClPh	4	r	4 : 1 : 2	95
6^a	Ph	<i>p</i> -ClPh	4	r	9 : 1 : 13	99
7^a	Ph	<i>p</i> -OMePh	5	s	0 : 1 : 4.5	49
8^a	Ph	<i>p</i> -MePh	16	t	0 : 0 : 1	30
9^a	Ph	<i>p</i> -NMe ₂ Ph	24	u	-	n.r

Condiciones: **1** (1 equiv), **2a** (1.2 equiv) y BF₃·Et₂O (1.0 equiv) en 15 mL de diclorometano a 0°C. ^a Se utilizaron 2 equiv de acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a**.

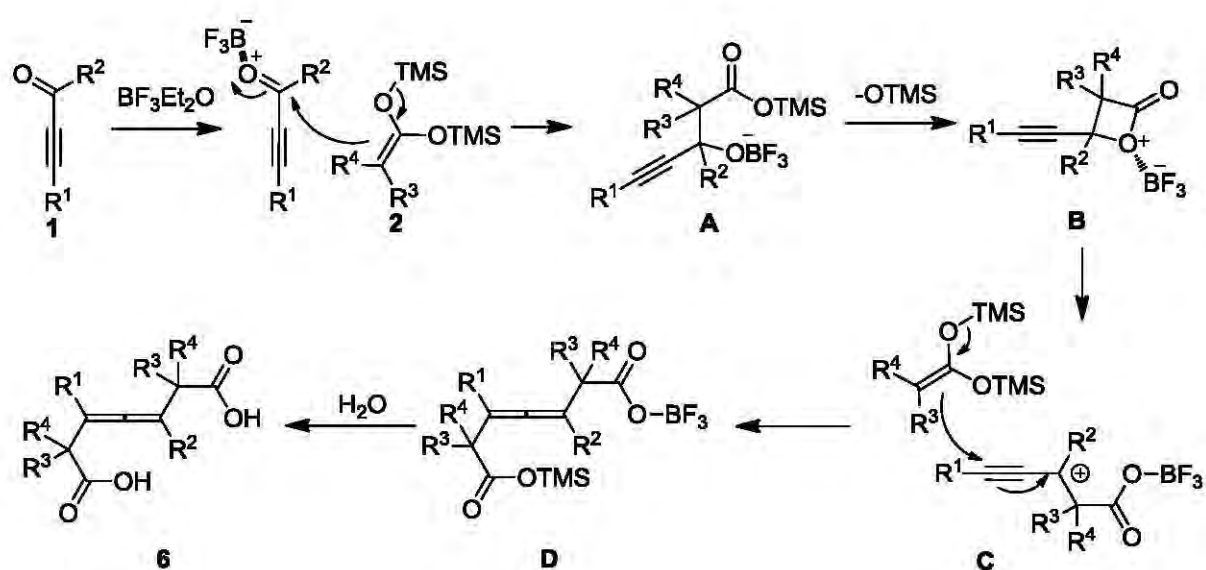
Cuando la reacción se hizo con los sustituyentes electrodonadores metoxi y metilo en posición *para* del grupo fenilo R² (entradas 7 y 8), el producto favorecido fue también el aleno **6**. Los rendimientos fueron de 49 y 30% respectivamente, recuperándose parte de la materia prima. Con estos sustituyentes la reacción fue más lenta y en ninguno de los dos casos se observó en la mezcla de reacción la presencia del correspondiente ácido carboxílico **3**. Cuando el sustituyente es *p*-OMePh también fue obtenido el enino **4s** en una proporción 2:9 enino-aleno (entrada 7).

Como se puede ver, la formación del aleno **6** se favorece cuando se tienen fenilos sustituidos con grupos electrodonadores en posición *para*. Incluso con el sustituyente cloro, aunque es un grupo electroattractor por efecto inductivo, también es un grupo electrodonador por efecto mesomérico, dando lugar para

este sustituyente a la formación en competencia tanto del aleno **6** como del ácido **3**.

Podría esperarse que la reacción con sustituyente bromo en posición *para* del grupo fenilo, hubiera dado el mismo resultado que el cloro. Sin embargo, con Br no se observa en ningún momento la formación del aleno **6**. Esto podría explicarse debido a que el traslape de orbitales *p* del carbono (del fenilo) y del cloro es mayor que el traslape de orbitales *p* del carbono y del bromo, por tener orbitales de tamaño similar (carbono ipso del fenilo y cloro), lo que se refleja en un mayor efecto mesomérico con cloro, en cambio con bromo el efecto que prevalece es el inductivo I^- , formándose solamente el ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3**.

Basándonos en la observaciones anteriores, se propone el siguiente mecanismo para la formación del aleno **6** (Esquema 1.45). Se piensa que el aleno **6** es formado a través de la misma β -lactona **B** intermediaria a partir de la cual también se forma el enino **4**. En este caso, la β -lactona **B** por medio de una apertura conduce a la formación del carbocatión **C** (estabilizado por el grupo electrodonador) que es atacado nuevamente por otra molécula del acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena, para dar el aleno tetrasustituido **D** que al hidrolizarse forma **6**.



Esquema 1.45: Mecanismo propuesto para la formación del aleno **6**.

A continuación, como ejemplo se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN del aleno **6t**.

En el espectro de RMN de ^1H se observa entre 1.37 y 1.39 ppm un multiplete que corresponde a los hidrógenos de los metilos H-1a, H-1b y H-2a, H-2b. En 2.24 ppm se encuentra la señal correspondiente al metilo sustituyente del anillo aromático. Las señales de los hidrógenos aromáticos se observan entre 7.09 y 7.38 ppm. En 12.56 aparece una señal ancha que se asigna a los hidrógenos H-4 y H-5 de los ácidos carboxílicos (Figura 1.7).

En el espectro de RMN de ^{13}C se puede corroborar la formación del aleno por la presencia de la señal característica en 203.56 ppm que corresponde al carbono con hibridación sp C-3, así como los carbonos sp^2 C-2 y C-4 en 114.8 y 114.7 ppm. También se puede comprobar la adición de dos moléculas de acetal de cetena por la presencia de dos señales en 177.8 y 177.7 que corresponden a los carbonos carboxílicos C-1 y C-5; las señales en 44.4 ppm se asignan a los carbonos cuaternarios C-6 y C-7; en 26.1 y 25.7 ppm se pueden ver las señales características de los metilos C-9 y C-10 que aparecen en forma de dobletes por ser diastereotópicos (Figura 1.8).

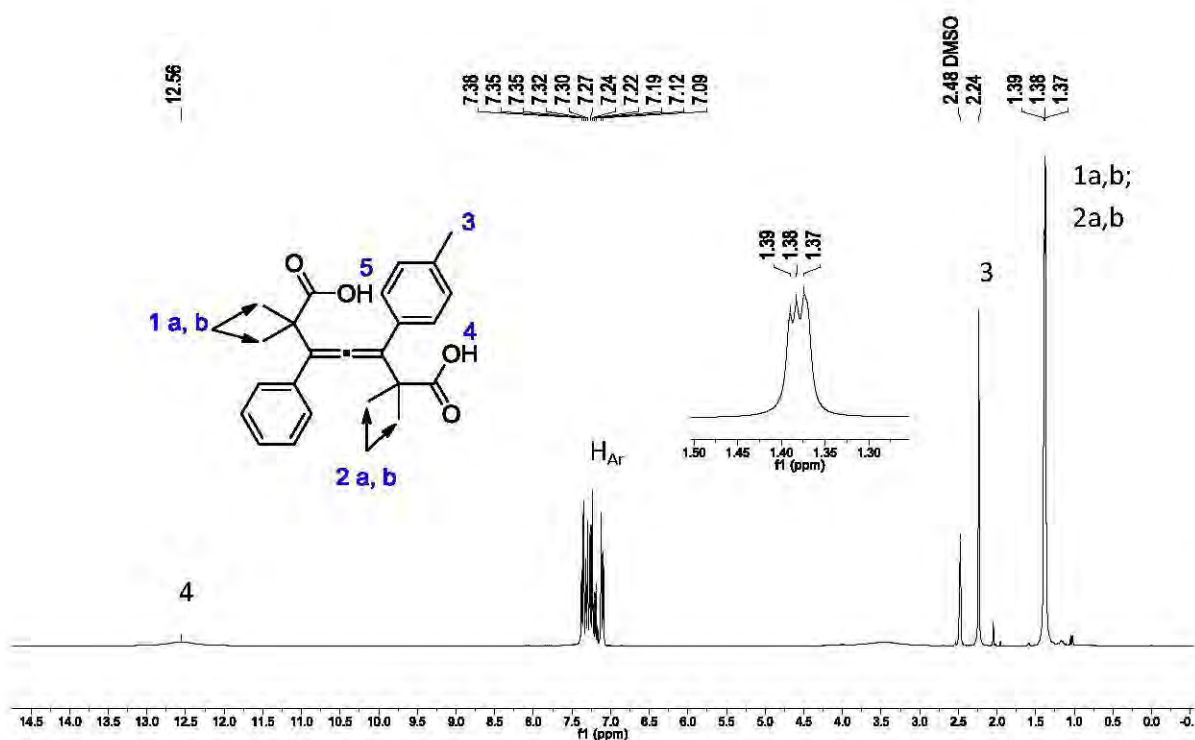


Figura 1.7: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) del compuesto **6t**.

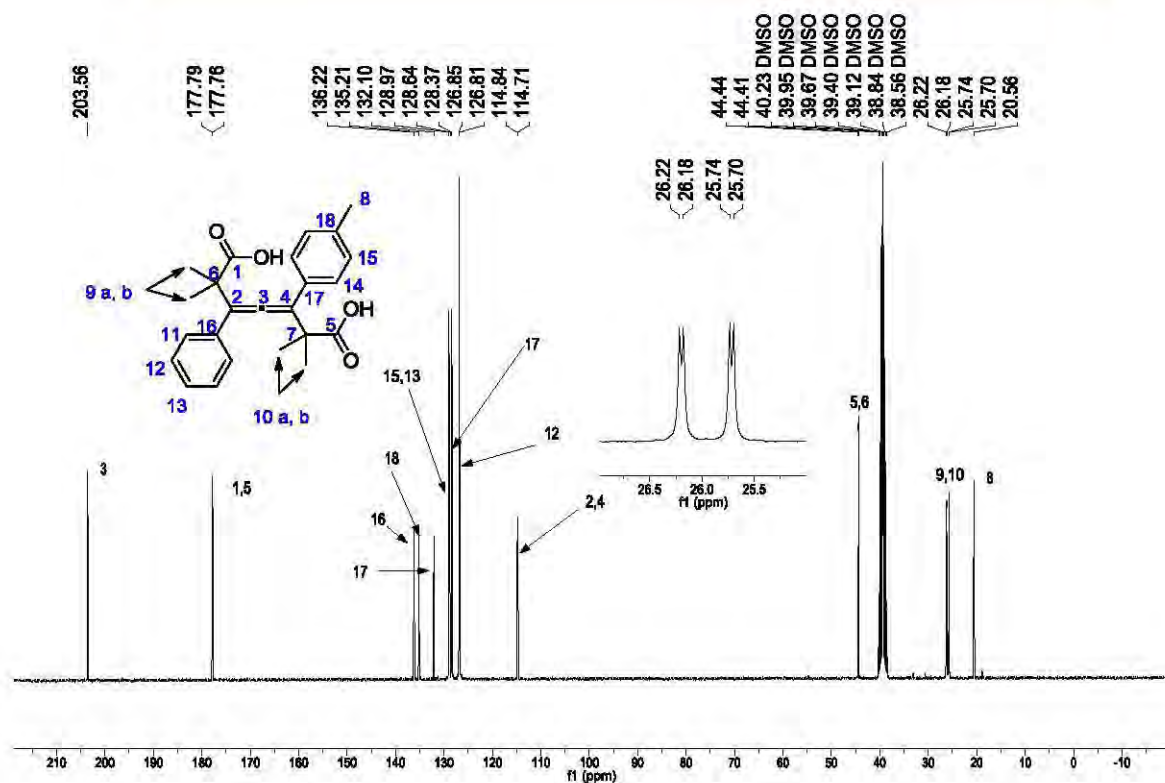


Figura 1.8: RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) del compuesto **6t**.

Asimismo, la estructura propuesta para el aleno **6t** pudo ser plenamente corroborada mediante difracción de rayos-X de monocristal (Figura 1.9). La estructura muestra que el aleno no es completamente lineal, el ángulo entre los carbonos C5-C4-C3 es de 172.8° . Se observa que la presencia del sustituyente metilo (C18) en el anillo aromático provoca una ligera disminución en la longitud de los enlaces C4-C5 (1.300 \AA) y C5-C12 (1.490 \AA), comparado con los enlaces C3-C4 (1.314 \AA), C3-C19 (1.507 \AA). En el empaque cristalino las moléculas se encuentran como dímeros formando puentes de hidrógeno a través de los fragmentos de ácido carboxílico. En la (Tabla 1.9) se muestran los datos cristalográficos, así como ángulos y distancias selectas para el aleno **6t**.

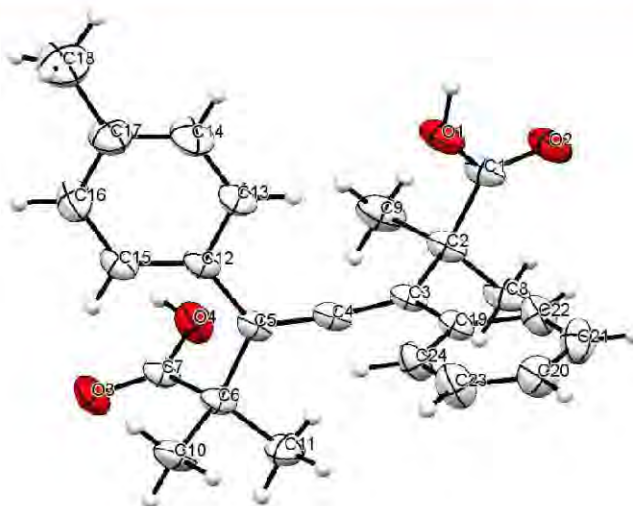
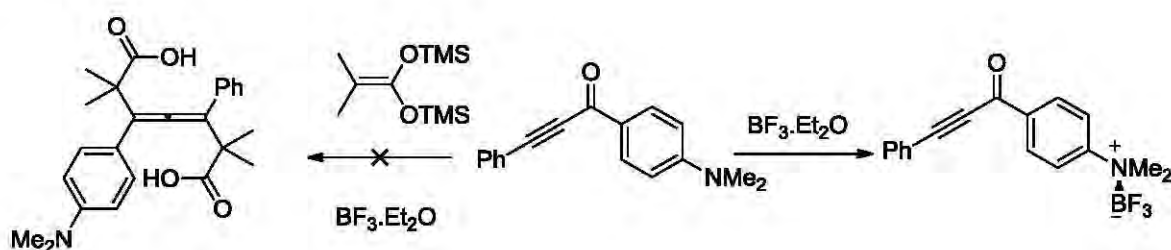


Figura 1.9: Representación tipo ORTEP (elipsoides representados al 30% de probabilidad) del aleno **6t**.

Tabla 1.9: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas del aleno **6t**

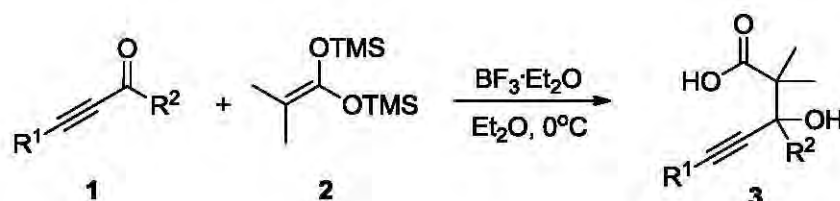
Datos cristalográficos		Distancia [Å] y Ángulos (°)
Fórmula molecular	$C_{24}H_{26}O_4$	O(1)-C(1) 1.276(4)
Tamaño/color/forma	0.464x0.104x0.068 mm sin color aguja	O(2)-C(1) 1.238(4)
Sistema cristalino	Monoclínico	O(3)-C(7) 1.221(4)
Grupo Espacial	$P2_1/c$	O(4)-C(7) 1.297(4)
Dimensiones de la celda unitaria (Å, °)	$a=13.562(2)$ $\alpha=90$ $b=11.964(2)$ $\beta=92.779(2)$ $c=13.353(2)$ $\gamma=90$	C(1)-C(2) 1.519(5)
Volumen (Å ³)	2164.0(5)	C(2)-C(8) 1.522(5)
Z	4	C(2)-C(3) 1.537(4)
Reflexiones colectadas	22698	C(2)-C(9) 1.539(5)
Reflexiones independientes	3967	C(3)-C(4) 1.314(5)
Índices finales	$R1=0.0760$, $R [I>2\sigma(I)]$	C(3)-C(19) 1.507(4)
Gof(F^2)	$wR2=0.1601$ 1.077	C(4)-C(5) 1.300(5)
		C(5)-C(12) 1.490(5)
		C(5)-C(6) 1.546(4)
		C(6)-C(7) 1.513(5)
		C(6)-C(11) 1.541(5)
		C(6)-C(10) 1.542(4)
		C(17)-C(18) 1.521(6)
		O(1)-C(1)-C(2) 115.3(3)
		C(4)-C(3)-C(19) 119.0(3)
		C(4)-C(3)-C(2) 118.9(3)
		C(19)-C(3)-C(2) 122.0(3)
		C(5)-C(4)-C(3) 172.8(3)
		C(4)-C(5)-C(12) 119.0(3)
		C(4)-C(5)-C(6) 119.5(3)
		C(12)-C(5)-C(6) 121.5(3)
		O(4)-C(7)-C(6) 113.7(3)

Para completar el análisis de la influencia del sustituyente R^2 en las cetonas acetilénicas, se utilizó otro sustituyente electrodonador como p -NMe₂Ph (entrada 9, Tabla 1.8), esperando obtener como producto principal al correspondiente aleno **6**; sin embargo este no se formó. Lo que se observa al intentar activar a la cetona acetilénica es la formación de un precipitado rojo, que se atribuye a la coordinación del BF₃·Et₂O con el nitrógeno de la amina sustituyente del fenilo, dejando sin activación al grupo carbonilo lo que provoca que el acetal de cetona no se adicioné (Esquema 1.46). La reacción se intentó nuevamente adicionando un exceso de ácido de Lewis con el objetivo de lograr una activación sobre el grupo carbonilo, pero aun así no se logró obtener producto.



Esquema 1.46: Efecto del sustituyente p -NMe₂Ph en R^2 de la cetona acetilénica.

Finalmente, se sintetizaron dos ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos en los que se tiene un enlace triple adicional que podría permitir transformaciones adicionales sobre la molécula (Esquema 1.47). La reacción con estos sustratos conduce a la formación de varios subproductos que no fueron identificados, obteniéndose a los compuestos en **3v** y **3w** con un rendimiento de 55 y 60% de rendimiento (Tabla 1.10)



Esquema 1.47: Síntesis de **3** con una ligadura triple adicional.

Tabla 1.10: Síntesis de **3** con una ligadura triple adicional.

Entrada	R ¹	R ²	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	Ph	-C \equiv C-(CH ₂) ₄ CH ₃	4	v	60
2	Ph	-C \equiv C-Ph	4	w	55

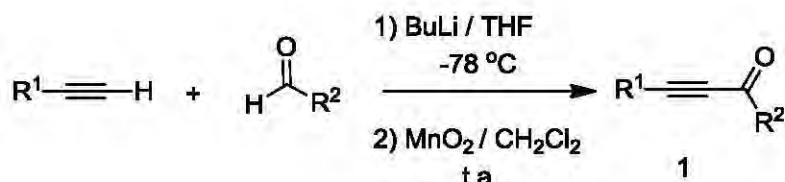
1.3 CONCLUSIONES

- Se desarrolló un método directo para la síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos **3** en buenos rendimientos, a través de una reacción tipo Mukaiyama entre cetonas acetilénicas **1** y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena, catalizada por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.
- Cuando la reacción se lleva a cabo con acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena proquirales (**2c**, **2d** y **2f**) se observa la formación de **3** en una relación diastereomérica 2:1.
- La reacción es tolerante a sustituyentes en el enlace triple (R^1) de tipo alquílicos, SiMe_3 y fenilos sustituidos por grupos donadores y electroattractores. La selectividad de la reacción se ve seriamente afectada cuando el sustituyente directamente unido al grupo carbonilo es $\text{R}_2 = p\text{-OMePh}$, $p\text{-MePh}$, $p\text{-ClPh}$, favoreciéndose la formación del aleno **6**.
- Se propone que tanto el aleno **6** como el enino **4**, tienen como intermediario común para su formación a la β -lactona **B**.

1.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.4.1 Síntesis de materias primas

1.4.1.1 Síntesis de cetonas acetilénicas



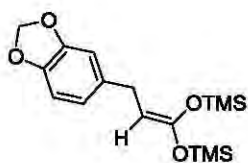
Procedimiento

En un matraz redondo de 50 mL se disolvió fenilacetileno (5.19 mmol, 0.6 mL) en 5 mL de THF anhidro. A -78 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó lentamente *n*BuLi (5.19 mmol, 2M en hexano). Después de 3 min se adicionó gota a gota benzaldehído (4.72 mmol en 2 mL de THF). La reacción se mantuvo durante 2 h a -78 °C y después se calentó a temperatura ambiente; enseguida a la mezcla de reacción se le añadieron 10 mL de una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo, después el disolvente fue evaporado. Para llevar a cabo la oxidación del alcohol propargílico resultante, el crudo de la reacción se redisolvió en diclorometano (40 mL) y a temperatura ambiente se agregaron 8 equivalentes de dióxido de manganeso activado. La reacción se mantuvo en agitación durante 16 h a temperatura ambiente y sin necesidad de atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se filtró el crudo de reacción sobre una columna de sulfato de sodio y el disolvente fue evaporado. El producto se purificó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción 98:2.

Las cetonas acetilénicas sintetizadas fueron completamente caracterizadas y sus datos espectroscópicos coinciden con los informados en la literatura.

Los datos espectroscópicos de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a-2e** corresponden a los informados en la literatura.

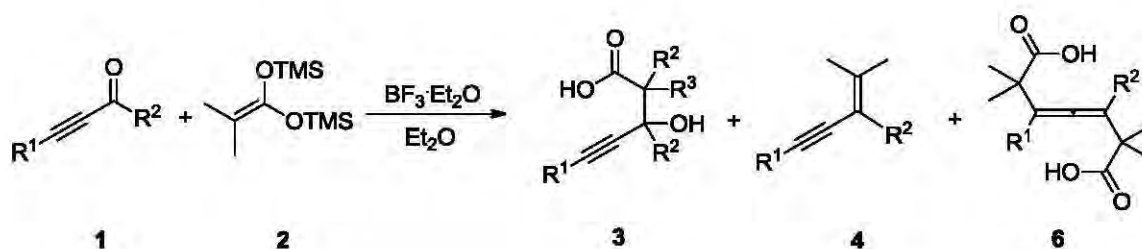
Previamente a la realización de este trabajo, el compuesto **2f** no había sido informado en la literatura. Sus datos espectroscópicos se muestran a continuación:



Obtenido como un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.76-6.68 (m, 3H, H_{Ar}), 5.94 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 3.77 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 3.25 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 0.27 (d, 18H, SiCH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.3

((TMSO) $_2\text{C}=\text{C}$), 147.5 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 108.8 (CH_{Ar}), 107.9 (CH_{Ar}), 100.6 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$), 82.2 ($\text{C}=\text{CH}$), 31.2 (CH_2), 0.59 (SiCH_3), 0.01 (SiCH_3).

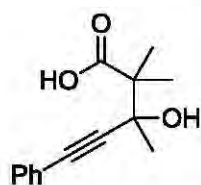
1.4.2 Síntesis de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos



A 0 °C bajo atmósfera de argón se adicionó $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (3.47 mmol) sobre la correspondiente cetona acetilénica **1** (3.47 mmol) disuelta en 20 mL de dietil éter anhidro. Después de 3 min en agitación, se adicionó lentamente el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2** (4.1 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 15 min y en agitación durante 4 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionaron 15 mL de agua y luego la fase orgánica fue extraída con diclorometano (2 x 15 mL) y es secada con Na_2SO_4 anhidro. El correspondiente ácido β -hidroxi- γ -alquinoico se purificó por una columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente en una proporción de 90:10.

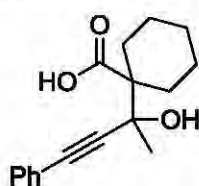
1.4.3 Datos espectroscópicos de los nuevos compuestos 3a-3r, 3v, 3w, 4b, 4o, 4p, 4r, 4s, 6r-6t.

Compuesto 3a:



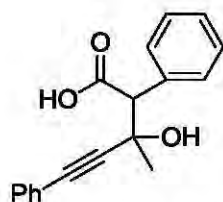
Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 60-62°C. **IR** (película): 3081, 2987, 2234, 1700 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 (s, 1H, COOH), 7.39 (d, 2H, CH), 7.37 (d, 2H, CH), 7.27 (d, 1H, CH), 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 182.8 (C=O), 131.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH), 122.4 (C), 90.5 (C), 84.4 (C), 72.6 (C), 50.4 (C), 24.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 20.8 (CH₃). **EM (FAB⁺) m/z (%)**: 233 (10) [$\text{M}^+ + 1$], 215 (20) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 187 (40) [$\text{M}^+ - \text{COOH}$]. **Masas exactas**: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ calculado 232.1099, observado 232.1097.****

Compuesto 3b:

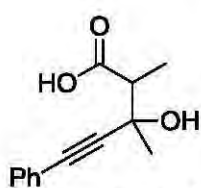


Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 130-131°C. **IR** (KBr): 3417, 2930, 1697 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.40 (m, 2H, CH), 7.30-7.25 (m, 3H, CH), 2.37 (d, 2H, $J=12\text{Hz}$, CH₂), 2.23 (d, 2H, $J=12\text{Hz}$, CH₂), 1.75-1.65 (m, 4H, CH₂), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.46-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.21-1.13 (m, CH₂). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 181.0 (C), 131.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 122.3 (C), 90.4 (C), 85 (C), 73.3 (C), 55.8 (C), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.48 (CH₂), 25.42 (CH₃), 23.5 (CH₂), 23.4 (CH₂). **EM (FAB⁺) m/z (%)**: 273 (2) [$\text{M}^+ + 1$], 255 (40) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 227 (20) [$\text{M}^+ - \text{COOH}$]. **Masas exactas**: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2$: calculado 255.1385, observado 255.1390.****

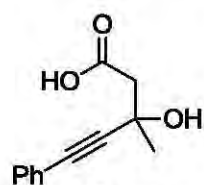
Compuesto 3c:



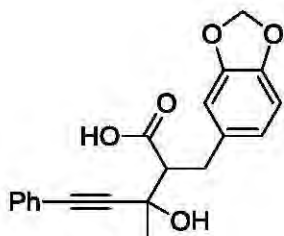
Obtenido como un sólido café, **p.f**= 155-157°C. **IR** (KBr): 3596, 3055, 2990, 2234, 1682, 1222 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33-7.29 (m, 4H, CH), 7.24-7.18 (m, 4H, CH), 7.14-7.07 (2H, m, CH), 3.82 (m, 1H, CH), 1.24 (m, 3H, CH₃). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 178.1 (C), 132.7 (C), 131.7 (CH), 130.0 (CH), 128.59 (CH), 128.54 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 122.2 (C) 91.5 (C), 84.1 (C), 68.5 (C), 60.6 (CH), 26.7 (CH₃). **EM (FAB⁺) m/z (%)**: 281 (3) [$\text{M}^+ + 1$]. **Análisis Elemental** $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: Calculado C, 77.12; H, 5.75 Observado C, 77.13, H, 5.60.****

Compuesto 3d:

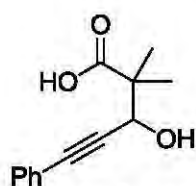
Obtenido como un aceite amarillo. **IR** (Película): 3408, 3082, 2987, 2235, 1709 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41-7.39 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.29-7.26 (m, 2H, CH_{Ar}), 2.79 (c, 1H, $J=9\text{Hz}$, CH), 2.17 (s, 1H, OH), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.43 (d, 3H, $J=9\text{Hz}$, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 179.9 (C), 131.7 (2CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 122.3 (C), 89.5 (C), 84.6 (C), 69.7 (C), 50.0 (CH), 28.4 (CH_3), 13.3 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 218 (10) [M^+], 201 (20) [M^+-OH], 171 (19) [M^+-COOH]. **Masas exactas**: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: calculado 218.0943, observado 218.0950.****

Compuesto 3e:

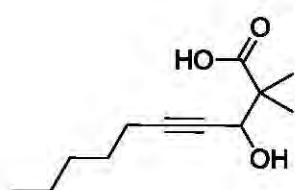
Obtenido como un aceite rojo. **IR** (Película): 3260, 3060, 2986, 2232, 1713 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39 (d, 2H, CH), 7.37 (s, 3H, CH), 7.01 (s, 1H, COOH), 2.88 (d, 1H, $J=15\text{Hz}$, CH_2), 2.75 (d, 1H, $J=15\text{Hz}$, CH_2), 2.65 (s, 1H, OH), 1.64 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.6 (C), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 122.3 (C), 91.0 (C), 83.2 (C), 65.6 (C), 46.6 (CH_2), 29.5 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 204 (10) [M^+], 187 (70) [M^+-OH]. **Masas exactas** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: calculado 204.0786, observado 204.0791.****

Compuesto 3f:

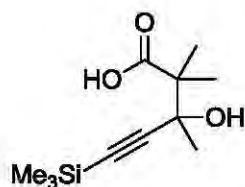
Obtenido como un aceite rojo oscuro. **IR** (Película): 3060, 1708 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83 (a, 1H, COOH), 7.30-7.23 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.17-7.10 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.58-6.47 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.74 (d, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 2.99-2.78 (m, 2H, CH_2), 2.69 (t, 1H, $J=7.43\text{ Hz}$, CH), 2.45 (t, 1H, $J=7.43\text{ Hz}$, CH), 1.53 (d, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 178.9 (C=O), 178.6 (C=O), 147.7 (CAr), 147.6 (CAr), 146.2 (CAr), 146.2 (CAr), 132.5 (CAr), 132.2 (CAr), 131.8 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 122.2 (C), 122.1 (C), 121.8 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 109.2 (CH_{Ar}), 109.2 (CH_{Ar}), 108.4 (CH_{Ar}), 108.3 (CH_{Ar}), 100.93 (CH_2), 100.90 (CH_2), 91.1 (C), 89.9 (C), 85.0 (C), 84.4 (C), 69.4 (C), 68.7 (C), 58.6 (CH), 35.9 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.2 (CH_3), 26.2 (CH_3). **EM (FAB+) m/z (%)**: 338 (12) [M^+]. **Masas exactas** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$: calculado 338.1154, observado 338.1154.****

Compuesto 3g:

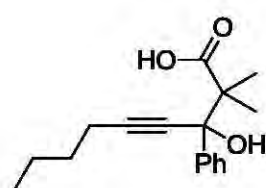
Obtenido como un sólido amarillo, **p.f**= 72-74 °C. **IR** (KBr) ν_{\max} : 3431, 2977, 2221, 1690 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.42 (m, 3H, CH), 7.30 (m, 2H, CH), 7.04 (s, 1H, COOH), 4.77 (s, 1H, CH), 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 182.3 (C), 131.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 122.3 (C), 86.5 (C), 86.4 (C), 68.5 (C), 47.7 (C), 22.7 (CH_3), 19.4 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 218 (5) [M^+], 201 (6) [M^+-OH], 131 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: calculado 218.0943, observado 218.0944.

Compuesto 3h:

Obtenido como un aceite anaranjado. **IR** (Película) ν_{\max} : 3490, 2934, 2229, 1708 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.87 (s, 1H, COOH), 4.52 (s, 1H, CH), 2.32 (t, 2H, CH_2), 1.50 (t, 2H, CH_2), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 0.89 (t, 2H, CH_2). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 182.6 (C), 87.3 (C), 77.6 (C), 68.2 (CH), 47.6 (C), 30.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 22.6 (CH_3), 22.1 (CH_2), 19.2 (CH_3), 18.5 (CH_2), 13.9 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 213 (5) [M^++1], 195 (18) [M^+-OH]. **Masas exactas** $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3$: calculado 213.1491, observado 213.1495.

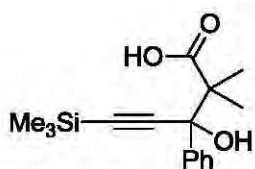
Compuesto 3i:

Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 57-59 °C. **IR** (KBr) ν_{\max} : 3344, 2171, 1716 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 0.105 (s, 9H, SiCH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 182.9 (C), 106.8 (C), 88.7 (CH), 72.1 (C), 50.1 (C), 24.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 20.5 (CH_3), -0.29 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 228 (2) [M^+], 311 (30) [M^+-OH], 141 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$: calculado 211.1154, observado 211.1161.

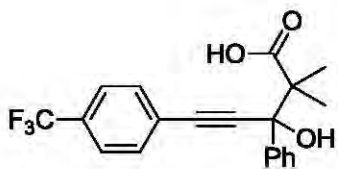
Compuesto (3j):

Obtenido como un sólido amarillo, **p.f**= 65-67 °C. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν_{\max} : 3489, 2929, 2234, 1706, 1664. **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.67 (m, 3H, CH), 7.36 (m, 2H, CH), 2.32 (t, 2H, CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.49 (m, 2H, CH_2), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 183.1 (C), 139.1 (C), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 87.2

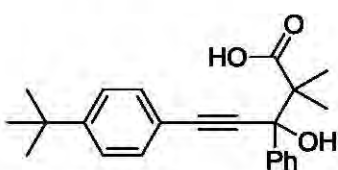
(C), 81.1 (C), 76.4 (C), 51.5 (C), 30.4 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.8 (CH₂), 22.4 (CH₃), 18.2 (CH₂), 13.4 (CH₃). **EM (I.E) m/z (%)**: 273(3) [M⁺-1], 257 (68) [M⁺-OH], 187 (100) [M⁺- C₄H₇O₂]. **Masas exactas** C₁₇H₂₁O₃: calculado 273.1491, observado 273.1490.

Compuesto (3k):

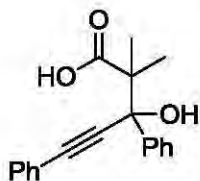
Obtenido como sólido blanco. **IR** (KBr): 2958, 2168, 1669 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 7.62 (dd, 2H, CH_{Ar}), 7.36-730. (m, 3H, CH_{Ar}), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 0.20 (s, 9H, SiCH₃). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 183.07 (C=O), 138.51 (C_{Ar}), 128.33 (CH_{Ar}), 128.02 (CH_{Ar}), 127.58 (CH_{Ar}), 106.40 (C), 91.63 (C), 76.6 (C-OH, traslapada la señal de CDCl₃), 51.80 (C), 22.23 (CH₃), 20.49 (CH₃), -0.17 (SiCH₃). **EM (IE⁺) m/z (%)**: 373 (5) [M⁺-OH].

Compuesto (3l):

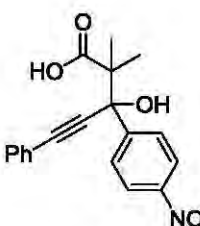
Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película): 3060, 1698, 1323 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 7.83 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.61 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.44 (dd, 2H CH_{Ar}), 7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 183.23 (C=O), 142.84 (C_{Ar}), 131.83 (CH_{Ar}), 130.42 (q, J_{CF}= 31.75 Hz, CF₃-C_{Ar}), 128.98 (CH_{Ar}), 128.49 (CH_{Ar}), 128.42 (CH_{Ar}), 124.40 (c, J_{CF}= 4.5 Hz, CH-o-Ar-CF₃), 124.40 (c, J_{CF}= 275.2 Hz, CF₃), 118.69 (C_{Ar}), 89.49 (C), 76.63 (C-OH, traslapada con la señal de CDCl₃), 51.72 (C), 22.02 (CH₃), 20.47 (CH₃). **EM (IE⁺) m/z (%)**: 345 (30) [M⁺-OH].

Compuesto (3m):

Obtenido como un sólido blanco, **m. p.**= 136-138 °C. **IR** (KBr): 3040, 2967, 2226, 1700 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 7.71 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.41-7.24 (m, 2H, CH_{Ar}), 1.53 (d, 6H, CH₃), 1.28 (s, 9H, CH_{3tBu}). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 183.6 (C=O), 152.0 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 119.2 (C_{Ar}), 89.5 (C), 86.6 (C), 51.8 (C-OH), 45.4 (C), 34.8 (C_{tBu}), 31.1 (CH_{3tBu}), 22.1 (CH₃), 20.5 (CH₃). **EM (IE⁺) m/z (%)**: 350 (3) [M⁺]. **Masas exactas** C₂₃H₂₆O₃: calculado 350.1882, observado 350.1876.

Compuesto (3n):


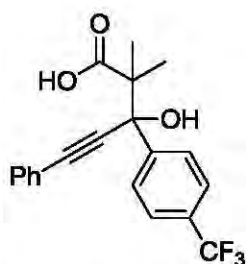
Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 108- 110°C. **IR (KBr):IR (Neat):** 3060, 2226, 1696 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.70 (d, 4H, CH), 7.45 (d, 4H, CH), 7.35-7.28 (m, 2H, CH), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 183.1 (C), 138.7 (C), 131.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 122.2 (C), 90.1 (C), 86.5 (C), 76.9 (C), 51.8 (C), 22.1 (CH_3), 20.5 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 293 (5) [M^+-1], 277 (18) [M^+-OH], 207 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$: calculado 294.1252 , observado 294.1256 .

Compuesto (3o):


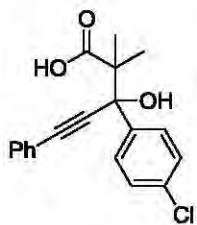
Obtenido como un sólido anaranjado, **p.f**= 112- 114 °C. **IR (KBr):IR** 3411, 3080, 2227, 1700 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 8.20 (d, 2H, CH), 7.89 (d, 2H, CH), 7.46-7.43 (m, 2H CH), 7.35-7.30 (m, 3H, CH) 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 182.9 (C), 147.7 (C), 146.0 (C), 131.8 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 122.6 (CH), 121.6 (C), 88.9 (C), 87.3 (C), 76.5 (C), 51.7 (C), 21.9 (CH_3), 20.5 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 339 (2) [M^+], 339 (20) [M^+-OH], 294 (15) [M^+-COOH], 252 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$: calculado 323.1158, observado 323.1157.

Compuesto (3p):

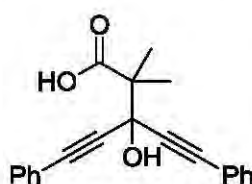

Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 116-118 °C. **IR (KBr):** 3059, 2227, 1697 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.56 (d, 2H, $J=9$, CH), 7.46 (d, 2H, $J=9$, CH), 7.44-7.41 (m, 2H, CH), 7.31-7.25 (m, 3H, CH) 1.27 (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 183.2 (C), 137.9 (C), 131.8.0 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 122.5 (C), 121.9 (C), 89.6 (C), 86.7 (C), 76.5 (C), 51.6 (C), 22.0 (CH_3), 20.4 (CH_3). **EM (FAB $^+$) m/z (%)**: 373 (2) [M^+], 355 (30) [M^+-OH], 287 (50) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}$: calculado 355.0334, observado 355.0342.

Compuesto (3q):

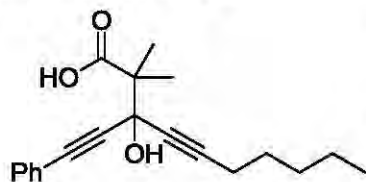
Obtenido como un sólido blanco, **p.f.** = 94-96°C. **IR** (Película): 3060, 2227, 1698 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.83 (d, 2H, $J=9$ Hz, CH), 7.61 (d, 2H, $J=9$ Hz, CH), 7.44 (dd, 2H, CH), 7.33-7.28 (m, 4H, CH), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 183.2 (C), 142.8 (C), 131.8(CH), 130.6 (C), 130.2 (C), 128.9 (CH), 128.4 (2CH), 125.8 (C), 124.4 (C), 122.2 (C), 121.8 (C), 89.5 (C), 86.9 (C), 76.6 (C), 51.7 (C), 22.0 (CH_3), 20.4 (CH_3). **EM (IE^+) m/z (%)**: 362 (1) [M^+], 345 (50) [M^+-OH], 275 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{F}_3$: calculado 345.1102, observado 345.1100.

Compuesto 3r:

Obtenido como un aceite amarillo pálido. **IR** (Película): 3081, 2227, 1698 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.62 (d, 2H, CH), 7.43 (dd, 2H, CH), 7.32-7.27 (m, 5H, CH), 1.27 (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 183.0 (C), 137.5 (C), 134.3(C), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 122.0 (C), 89.8 (C), 86.7 (C), 76.6 (C), 51.8 (C), 22.1 (CH_3), 20.5 (CH_3). **EM (FAB^+) m/z (%)**: 328 (2) [M^+], 311 (20) [M^+-OH], 241 (40) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Cl}$: calculado 311.0839, observado 311.0836.

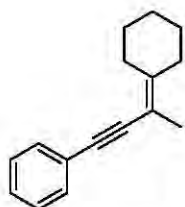
Compuesto 3v:

Obtenido como un aceite anaranjado. **IR** (Película): 3058, 2987, 2228, 1700 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.46-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.29-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 1.58 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 182.2 ($\text{C}=\text{O}$), 131.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.28 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 86.6 (C), 84.7 (C), 69.9 ($\text{C}-\text{OH}$), 60.6 (C), 21.8 (CH_3). **EM (IE^+) m/z (%)**: 318 (10) [M^+]. **Masas exactas** $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$: calculado 318.1256, observado 318.1253.

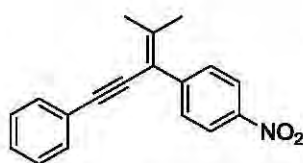
Compuesto 3w:

Obtenido como un aceite amarillo pálido. **IR** (película): 3060, 2933, 2232, 1704 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)** = 7.45-7.42 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.32-7.28 (m, 3H, CH_{Ar}), 2.23 (t, 2H, CH_2), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.38-1.26 (m, 4H, CH_2), 0.88 (t, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3):**

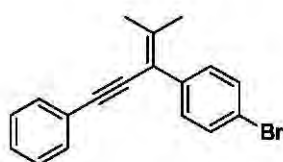
δ (ppm) = 182.1 ($\underline{C=O}$), 131.8 ($\underline{CH_{Ar}}$), 128.7 ($\underline{CH_{Ar}}$), 128.2 ($\underline{C_{Ar}}$), 122.0 (C), 87.18 (C), 86.1 (C), 84.0 (C), 77.7 (C), 69.4 ($\underline{C-OH}$), 51.7 (C), 31.0 ($\underline{CH_2}$), 27.9 ($\underline{CH_2}$), 22.1 ($\underline{CH_3}$), 21.7 ($\underline{CH_2}$), 21.6 ($\underline{CH_2}$), 18.6 ($\underline{CH_3}$), 13.9 ($\underline{CH_3}$). **EM (IE⁺) m/z (%)**: 312 (10) [M⁺]. **Masas exactas** C₂₀H₂₄O₃: calculado 312.1725, observado 212.1721.

Compuesto 4b:

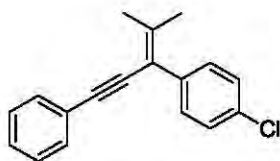
Obtenido como un aceite anaranjado. **IR (Película)**: 2933, 2857, 2202 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 7.38-7.28 (m, 2H, \underline{CH}), 7.27-7.11 (m, 3H, \underline{CH}), 2.41 (t, 2H, $\underline{CH_2}$), 2.12 (t, 2H, $\underline{CH_2}$), 1.78 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 1.52-1.42 (m, 6H, $\underline{CH_2}$). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 148.1 (C), 131.2 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 124.3 (C), 108.4 (C), 91.3 (C), 90.8 (C), 33.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 18.0 (CH₃). **EM (I.E) m/z**: 210 (10) [M⁺]. **Análisis elemental** C₁₆H₁₈: Calculado C, 91.37; H, 8.63. Observado: C, 91.62, H, 8.55.

Compuesto 4o:

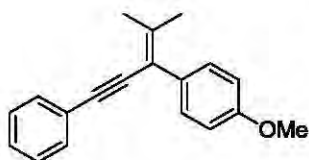
Obtenido como un aceite anaranjado. **IR (Película)**: 2952, 2853, 2199, 1596, 1518, 1345 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 8.21 (d, 2H, $J=9$ Hz, \underline{CH}), 7.53 (d, 1H, $J=9$ Hz, \underline{CH}), 7.43-7.42 (m, 2H, \underline{CH}), 7.40 (d, 1H, $J=3$ Hz, \underline{CH}), 7.31-7.30 (m, 2H, \underline{CH}), 7.29 (d, 1H, $J=3$ Hz, \underline{CH}), 2.24 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 1.88 (s, 3H, $\underline{CH_3}$). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 146.5 (C), 146.2 (C), 145.8 (C), 131.3 (CH), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 123.4 (2CH), 117.6 (C), 93.2 (C), 88.9 (C), 24.4 (CH₂), 21.7 (CH₃). **EM (I.E) m/z (%)**: 277 (100) [M⁺]. **Masas exactas** C₁₈H₁₅O₂N: calculado 277.1103, observado 377.1105

Compuesto 4p:

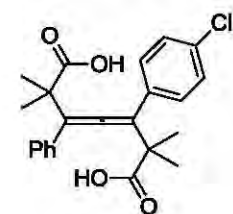
Obtenido como un aceite amarillo pálido. **IR (Película)**: 2926, 2198, 1485, 755 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 7.47 (d, 2H, $J=9$ Hz, \underline{CH}), 7.42-7.39 (m, 3H, \underline{CH}), 7.29-7.25 (m, 2H, \underline{CH}), 7.23 (d, 2H, $J=9$, \underline{CH}), 2.19 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 1.83 (s, 3H, $\underline{CH_3}$). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 143.8 (C), 138.3 (C), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 123.8 (C), 120.8 (C), 118.1 (C), 92.5 (C), 89.7 (C), 24.1 (CH₃), 21.6 (CH₃). **EM (I.E) m/z (%)**: 310 (85) [M⁺], 268 (100) [M⁺-C₃H₆]. **Masas exactas** C₁₈H₁₅Br: calculado 310.0357, observado 310.0354.

Compuesto 4r:

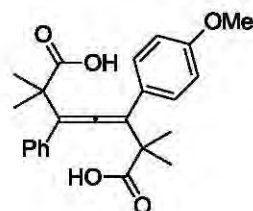
Obtenido como un aceite amarillo. **IR** (Película): 2908, 2726, 2198, 1594, 1486, 1092 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.42-7.39 (m, 5H, CH), 7.31-7.25 (m, 4H, CH), 2.19 (s, 3H, CH_3), 1.83 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 143.8 (C), 137.9 (C), 132.6 (C), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 123.8 (C), 118.0 (C), 92.5 (C), 89.8 (C), 24.1 (CH_3), 21.6 (CH_3). **EM (I.E) m/z (%)**: 266 (100) [M^+]. **Masas exactas** $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}$: calculado 266.0862, observado 266.0864.****

Compuesto 4s:

Obtenido como un aceite anaranjado. **IR** (Película): 2907, 2838, 2196, 1605, 1509, 1247 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41 (dd, 2H, CH), 7.28 (d, 2H, $J=9$ Hz, CH), 7.26-7.24 (m, 3H, CH), 6.87 (d, 2H, $J=9$ Hz, CH), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 1.84 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.3 (C), 142.5 (C), 131.7 (C), 131.1 (CH), 130.2 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 124.0 (CH), 118.4 (C), 113.3 (C), 91.9 (C), 90.4 (C), 55.1 (CH_3), 24.0 (CH_3), 21.5 (CH_3). **EM (I.E) m/z** : 262 (100) [M^+]. **Masas exactas** $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$: calculado 262.1358, observado 262.1361.****

Compuesto 6r:

Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 161- 163°C. **IR** (KBr): 3056, 2984, 1739, 1695 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.61 (s, 2H, COOH), 7.38-7.25 (m, 9H, CH), 1.53 (d, 6H, CH_3), 1.48 (s, 6H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 204.4 (C), 183.88 (C), 183.82 (C), 134.53 (C), 133.42 (C), 133.13 (C), 128.73 (CH), 128.62 (CH) 127.46 (CH), 115.22 (C), 113.99 (C), 45.52 (C), 45.39 (C), 26.25 (CH_3), 26.08 (CH_3), 25.91 (CH_3), 25.77 (CH_3). **EM (FAB $^+$) m/z (%)**: 398 (3) [M^+], 353 (15) [M^+-COOH], 311 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **Masas exactas** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Cl}$: calculado 353.1308, observado 353.1314.****

Compuesto 6s:

Obtenido como un sólido blanco, **p.f**= 200-202°C. **IR** (KBr): 3062, 2980, 1699, 1603 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 7.36-7.26 (m, 3H, CH), 7.19 (t, 4H, CH), 6.86 (d, 2H, CH), 3.69 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 12H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz,****

DMSO): δ (ppm) = 203.3 (C), 178.0 (C), 177.98 (C), 158.2 (C), 135.2 (C), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (C), 126.8 (CH), 114.5 (C), 114.4 (C), 113.8 (CH), 55.0 (CH₃), 44.46 (C), 44.40 (C), 26.18 (CH₃), 26.13 (CH₃), 25.6 (CH₃), 25.5 (CH₃). EM (FAB⁺) m/z (%): 394 (3) [M⁺], 350 (10) [M⁺-COO], 307 (65) [M⁺-C₄H₇O₂]. Masas exactas C₂₃H₂₇O₃: calculado 351.1960, observado 351.1967.

Compuesto 6t:



(CH₃), 20.5

Obtenido como un sólido blanco, **p.f.** = 162°C. **IR** (KBr): 3060, 2987, 1699 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.54 (s, 1H, COOH), 7.38-7.16 (m, 7H, CH), 7.10 (d, 2H, CH), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.39-1.37 (m, 12H, CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 203.5 (C), 177.8 (C), 177.7 (C), 136.2 (C), 135.2 (C), 132.1 (C), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (2CH), 114.8 (C), 114.7 (C), 44.44 (C), 44.41 (C), 26.2 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 25.6 (CH₃). EM (FAB⁺) m/z (%): 474 (10) [M⁺].**

1.5 REFERENCIAS

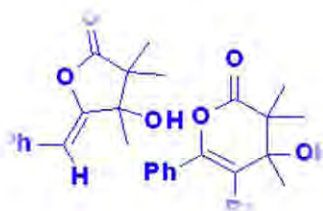
1. Reacción de Mukaiyama revisiones: a) Kan, S. B. J.; Ng, K. K.-H.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097. b) Matsuo, J.-i.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109.
2. Reacción aldólica: a) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203. b) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. c) Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.
3. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
4. Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
5. a) Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644. b) Mori, I.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966. c) Ikeda, K.; Achiwa, K.; Sekiya, M.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4707. d) Osamu, O.; Oyamada, H.; Furuta, T.; Kobayashi, S.; *Heterocycles* **2000**, *52*, 1143. e) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686.
6. a) Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076.; b) Shirokawa, S.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604. c) Curti, C.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8681.
7. Kitanosomo, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3095.
8. a) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15. b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227. c) Kobayashi, S.; Ogawa, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5954.
9. Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.
10. a) Mlynarski, J.; Jankowska, J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521. b) Li, H.-J.; Tian, H.-Y.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 2994. c) Shintaku, H.; Nakajima, K.; Kitano, M.; Ichikuni, N.; Hara, M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1198.
11. a) Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 1345. b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086.
12. Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
13. Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.
14. Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027.
15. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

16. Denmark, S. E.; Pham, S. M.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2201.
17. a) Wong, C. T.; Wong, M. W. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1425. b) Wang, L.; Wong, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3916. c) Lee, J. M.; Helquist, P.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14973.
18. Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721.
19. a) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 297. b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 39. c) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129. d) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455.
20. a) Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 1137. b) Mahrwald, R. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1095. c) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 1352. d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65.
21. Ainsworth, C.; Kuo, Y.; *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73
22. Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Saegusa, H.; Uchida, M.; Samejima, S.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6452. b) Takao, K.; Saegusa, H.; Tsujita, T.; Washizawa, T.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5815.
23. Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2122.
24. Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4087.
25. Minassian, F.; Pelloux-León, N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *J. Chem. Research* **1999**, 166.
26. Bellassoued, M.; Reboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5631.
27. Inamoto, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1168.
28. Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8277.
29. a) Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 284. b) Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7274. c) Xu, Y.; Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Chaquin, P.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4541. d) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3449. e) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamona, L.; Herson, P.; Chaquin, P.; Daran, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5552. f) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A. J. Vaissermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724. g). Bellassoued, M.; Chelain, E.; Collot, J.; Rudler, H. Vaissermann, J. *Chem. Commun.* **1999**, 187. h) Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel,

- F.; Harris, P.; Bellassoued, M. *Chem. Commun.* **2000**, 771. i) Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J.-C. *Chem. Commun.* **2002**, 940.
30. a) Sandoval-Chávez, C.; Rudler, H.; Parlier, A.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5843.
31. Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8957.
32. Rudler, H.; Alvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4553.
33. a) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, 90, 469. b) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714.
34. Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3186.
35. Rudler, H.; Aldeco-Pérez, E.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Chaquin, P.; Herson, P.; Toscano, A.; Ramírez-Apan, M. T. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52, 145.
36. Rivera-Hernandez, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1861.
37. López Reyes, M. E. (2009). Síntesis de lactonas via cetonas α,β -insaturadas. *Tesis de Maestría*, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. D. F., México.
38. Avila Castro, A. (2013). Reactividad de diazachalconas frente a acetales de bis-(trimetilsilil)cetena. *Tesis de Maestría*, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. D. F., México.
39. Alvarado Beltrán, M. I. (2012). Reactividad de α -cetoepoxidos frente a acetales de bis-(trimetilsilil)cetena. *Tesis de Maestría*, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. D. F., México.
40. Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. **2005**, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Wiley-VCH, Weinheim.
41. Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2007.
42. Corey, E. F.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
43. Desai, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745.
44. Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575.
45. Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963.
46. Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4165.
47. Nishimura, Y.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1839
48. Pixu, L.; Evans, C. D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2351.

49. Haga, Y.; Okazaki, M.; Shuto, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2215.
50. Smith, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942.
51. Kudoh, T.; Park, C. S.; Lefurgy, S. T.; Sun, M.; Michels, T.; Leyh, T. S.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1124.
52. Wiley, R. H.; Staples, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3408.
53. Ghosh, A. K.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5621.
54. Zhao, T.; Xu, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 212.
55. Kumar, S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 3296.
56. a) Nava Salgado, V. O.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H. G.; Adam, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3879. b) Morao, I.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 816. c) Merlic, C. A.; Doroh, B. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6056. d) Wang, X.-N.; Zhang, Y.-Y.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1892. e) Cohen, D. T.; Eichman, C. C.; Phillips, E. M.; Zarefsky, E. R.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7309.
57. a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080. b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc. Trans.* **1921**, *119*, 305. c) Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 117. d) Kaneti, J.; Kirby, A. J.; Koedjikov, A. H.; Pojarlieff, I. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1098.

CAPÍTULO 2:



SÍNTESIS DE LACTONAS: ANILLACIÓN DE LOS ÁCIDOS β -HIDROXI- γ -ALQUINOICOS

➤ **Objetivos Particulares**

- Síntesis de lactonas altamente funcionalizadas a partir de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos.
- Estudio de la regioselectividad de la anillación nucleofílica intramolecular de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos promovida por diferentes electrófilos.
- Análisis del efecto de los sustituyentes de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos en la reacción de anillación.

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Lactonas

Descripción

Las lactonas son una clase de heterociclos (ésteres cíclicos) que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Estos heterociclos son comúnmente nombrados de acuerdo al tamaño del anillo usando las letras del alfabeto griego β , γ , δ , ω (Figura 2.1). Así, una lactona de 5 miembros es llamada γ -lactona.

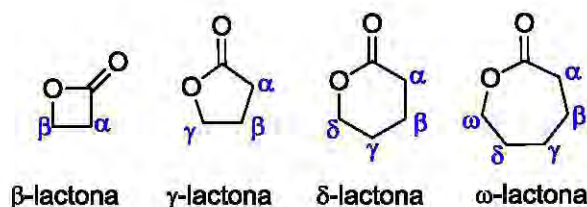


Figura 2.1: Nomenclatura de las lactonas de 4-7 miembros.

También se pueden nombrar agregando el sufijo *-ólido*, por ejemplo 4-butanólido y 5-pentanólido (Figura 2.2).

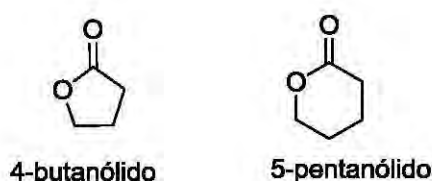

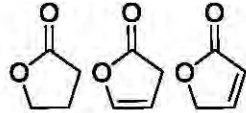
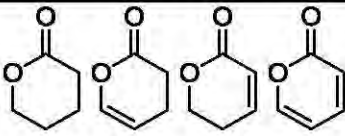


Figura 2.2: Nomenclatura de las lactonas: terminación *ólido*.

Mediante espectroscopia de infrarrojo, las lactonas pueden distinguirse claramente de acuerdo al tamaño de su anillo, debido a que muestran bandas de estiramiento características del grupo carbonilo dependiendo de la tensión en el ciclo.¹ En la Tabla 2.1, se muestran los intervalos de vibración para cada tipo de lactona.

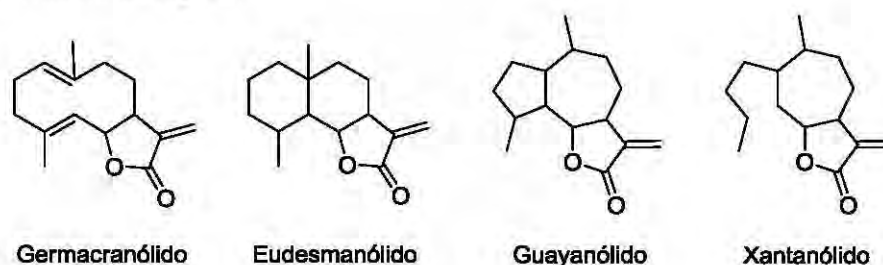
Tabla 2.1: Frecuencia de vibración característica asociada al tamaño de la lactona.

Lactona	Frecuencia de vibración del enlace C=O (cm ⁻¹)	Estructura
β	1840-1810	
γ	1800-1760	 ≈1770; ≈1800; ≈1750
δ	1750-1735	 ≈1735; ≈1760; ≈1720; ≈1730

Actividad biológica y aplicaciones

Las lactonas más estables y abundantes en la naturaleza son las γ y δ lactonas.²

Un grupo sobresaliente de γ -lactonas son las lactonas sesquiterpénicas, las cuales han sido aisladas principalmente de la familia de plantas Asteraceae. Entre las principales propiedades biológicas que muestran son: actividad citotóxica, antibacteriana, antifúngica, anti inflamatoria.³ Las lactonas sesquiterpénicas se dividen principalmente en cuatro grupos: germacranólidos, eudesmanólidos, guayanólidos y xantanólidos como se muestra en la Figura 2.3. Sin embargo, algunas lactonas sesquiterpénicas son altamente tóxicas para los mamíferos y otras al contacto con el humano causan dermatitis alérgica.⁴

**Figura 2.3:** Tipo de lactonas sesquiterpénicas.

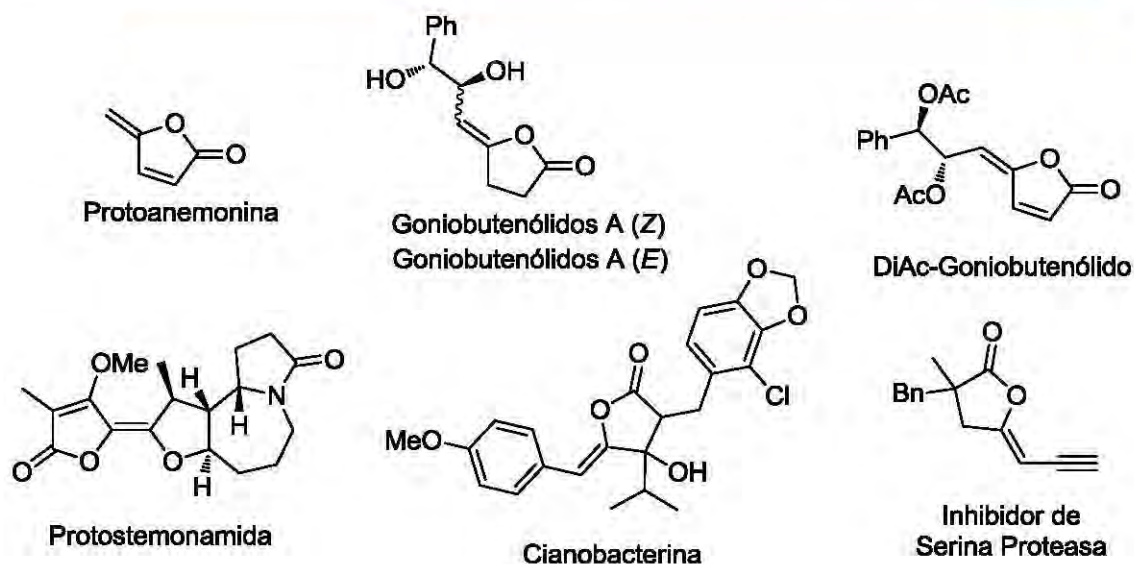
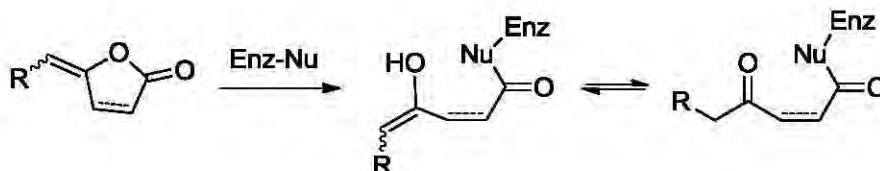


Figura 2.5: Ejemplos de γ -enol lactonas biológicamente activas.

La mayoría de las γ -enol lactonas muestran actividad antibiótica y citotóxica. Su actividad se atribuye a la presencia del fragmento enol éster.¹⁴ Comúnmente, actúan como inhibidores suicidas de varias enzimas que contienen grupos nucleofílicos en su centro activo, de acuerdo al mecanismo que se ilustra en el Esquema 2.1.



Esquema 2.1: Mecanismo de inhibición de enzimas de las γ -enol lactonas.

Otros tipos de γ y δ lactonas se ejemplifican en la Figura 2.6. Por ejemplo, las 2-piranonas¹⁵ **V-VII** exhiben actividad analgésica, fungicida, espasmolítica, leve actividad sedativa y también actúan como relajante musculares.¹⁶ Adicionalmente el compuesto yangonina¹⁷ es utilizado en cosméticos como absorbente de rayos UV.

Por otra parte, también es conocido que algunas lactonas son responsables del aroma y sabor de algunos alimentos. Esta característica ha sido de gran utilidad en la industria alimentaria y de perfumería,¹⁸ por ejemplo, la lactona

de massaia causante del sabor a coco o la lactona del whisky con aroma a nuez.

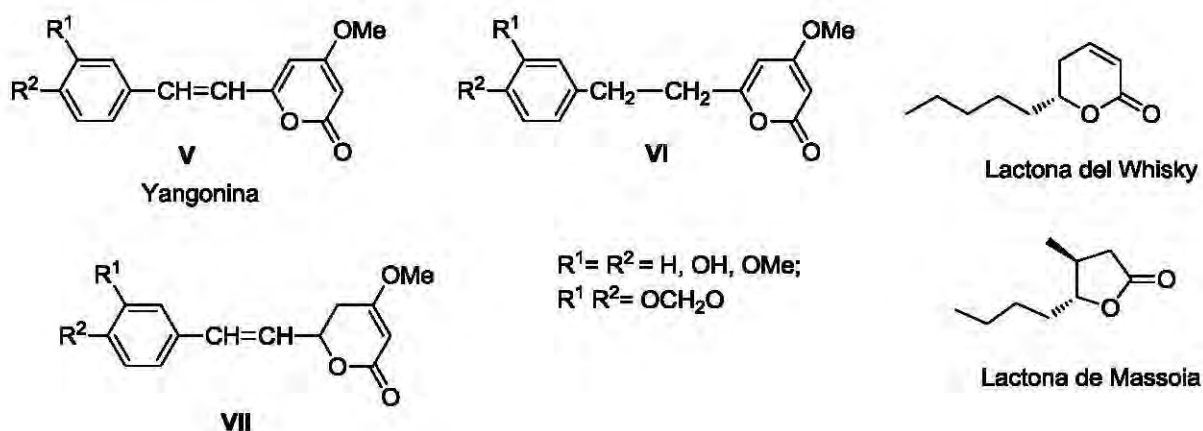


Figura 2.6: Ejemplos de lactonas biológicamente activas.

Las lactonas de tamaño medio (8 y 9 miembros) han sido categorizadas como especies de moléculas orgánicas raras y muy pocas han sido aisladas hasta la fecha (Figura 2.7).¹⁹

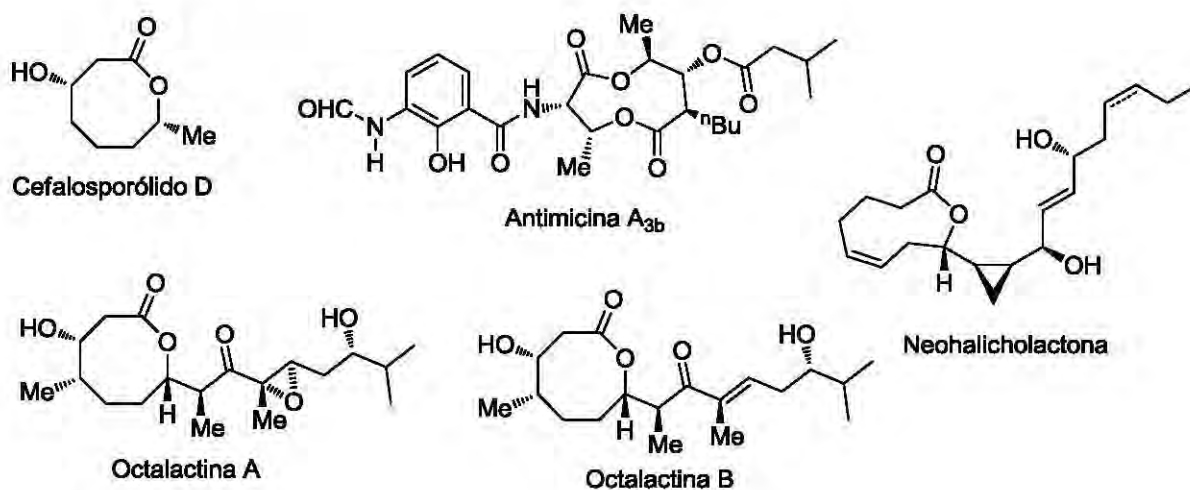


Figura 2.7: Ejemplos de lactonas de 8 y 9 miembros con actividad biológica.

Los macrólidos son un tipo de lactonas que se distinguen por ser anillos de más de 12 miembros. Estos compuestos también exhiben actividades biológicas interesantes sobre todo como antibióticos y agentes

anticancerígenos (Figura 2.8).²⁰ Un gran número de estos compuestos han sido aislados principalmente de plantas, microorganismos e invertebrados marinos.²¹

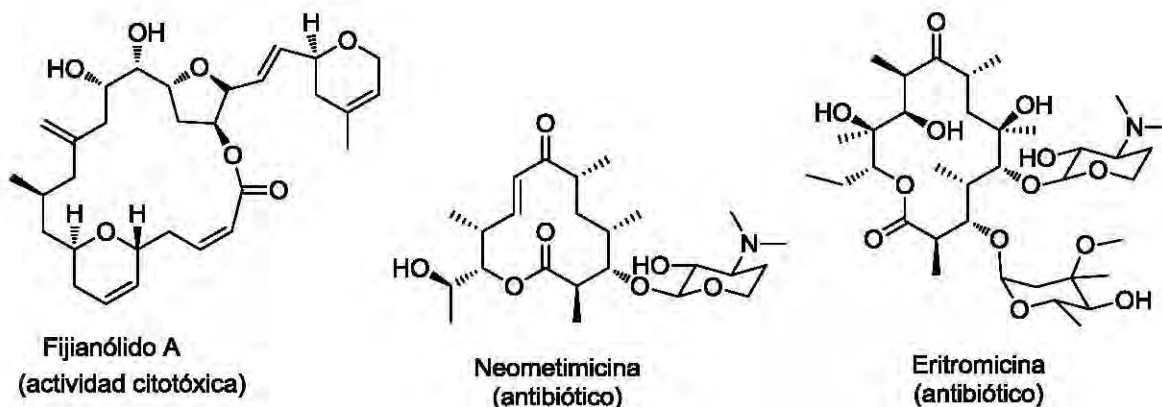


Figura 2.8: Ejemplo de macrólidos con actividad biológica.

Por su tamaño, en el otro extremo están las β -lactonas que a pesar de tener un anillo más tensionado, existen numerosos ejemplos en la naturaleza de β -lactonas bioactivas (Figura 2.9);²² al respecto se ha demostrado que son potentes inhibidores de enzimas.²³ Además en años recientes estos compuestos han sido útiles intermediarios sintéticos.²⁴

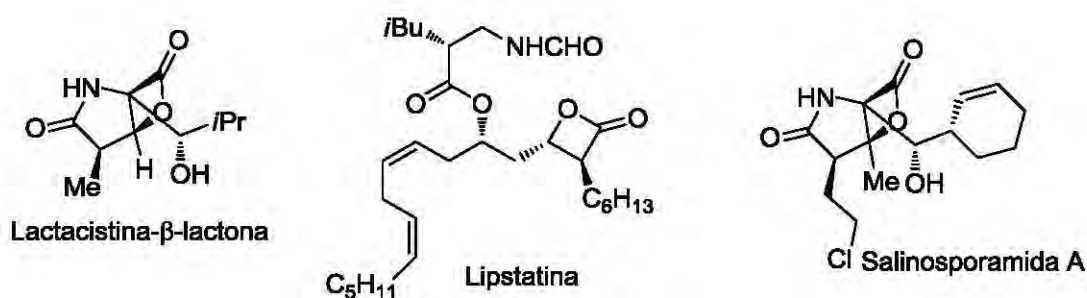
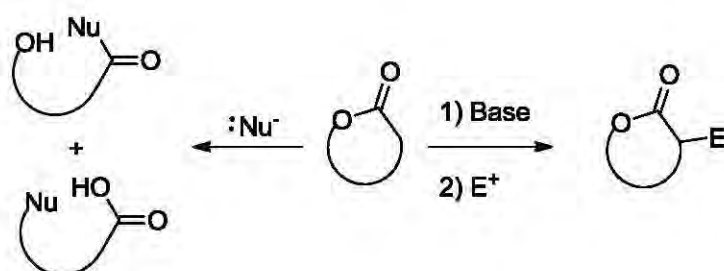


Figura 2.9: Ejemplos de β -lactonas con actividad biológica.

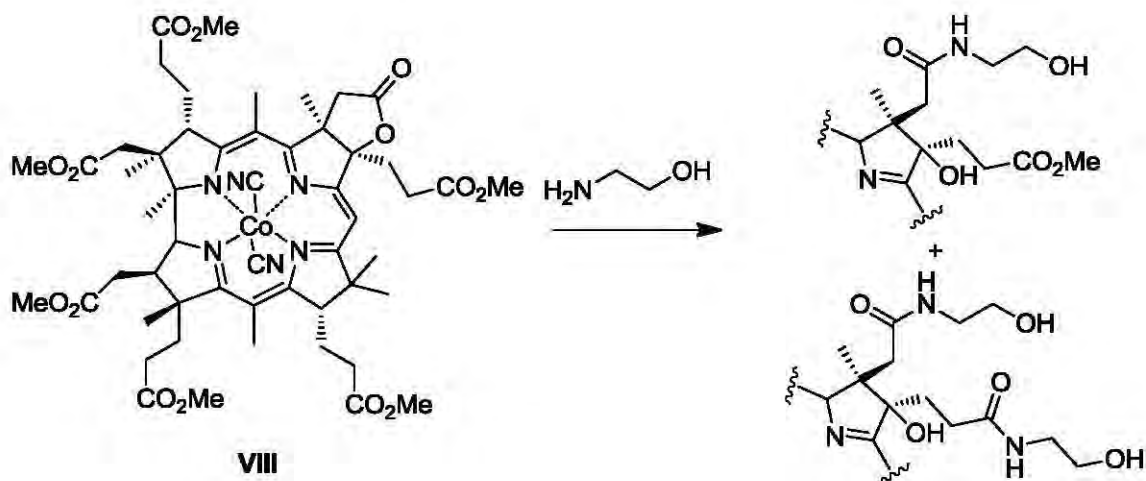
Reactividad

Las lactonas son compuestos que reaccionan exitosamente frente a nucleófilos y electrófilos, permitiendo la funcionalización adicional del anillo o la apertura del mismo (Esquema 2.2). Esto da lugar a intermediarios sintéticos versátiles, que resultan interesantes como bloques constructores de productos con actividad biológica u otros compuestos de interés industrial y farmacéutico.



Esquema 2.2: Reactividad de las lactonas frente a nucleófilos y electrófilos.

Por ejemplo, la reacción de la lactona **VIII** con etanolamina lleva a la formación de los derivados hidrofóbicos de la vitamina B₁₂ (Esquema 2.3).²⁵



Esquema 2.3: Apertura de la lactona **VIII** por el ataque nucleofílico de la etanolamina.

La polimerización de lactonas²⁶ es otro tipo de reacción que también implica su apertura. Generalmente, se lleva a cabo en disolución (THF, dioxano,

tolueno, etc.), emulsión o dispersión.²⁷ Los poliésteres alifáticos tienen una amplia aplicación biomédica (dispositivos empleados en cirugía)²⁸ y farmacológica (liberación controlada de fármacos).²⁹ Los polímeros con aplicación biomédica se derivan del glicólido (GA), lactida (LA), β -butirolactona (β -BL), caprolactona (CL) y 1,5-dioxepan-2-ona (DXO) (Figura 2.10).

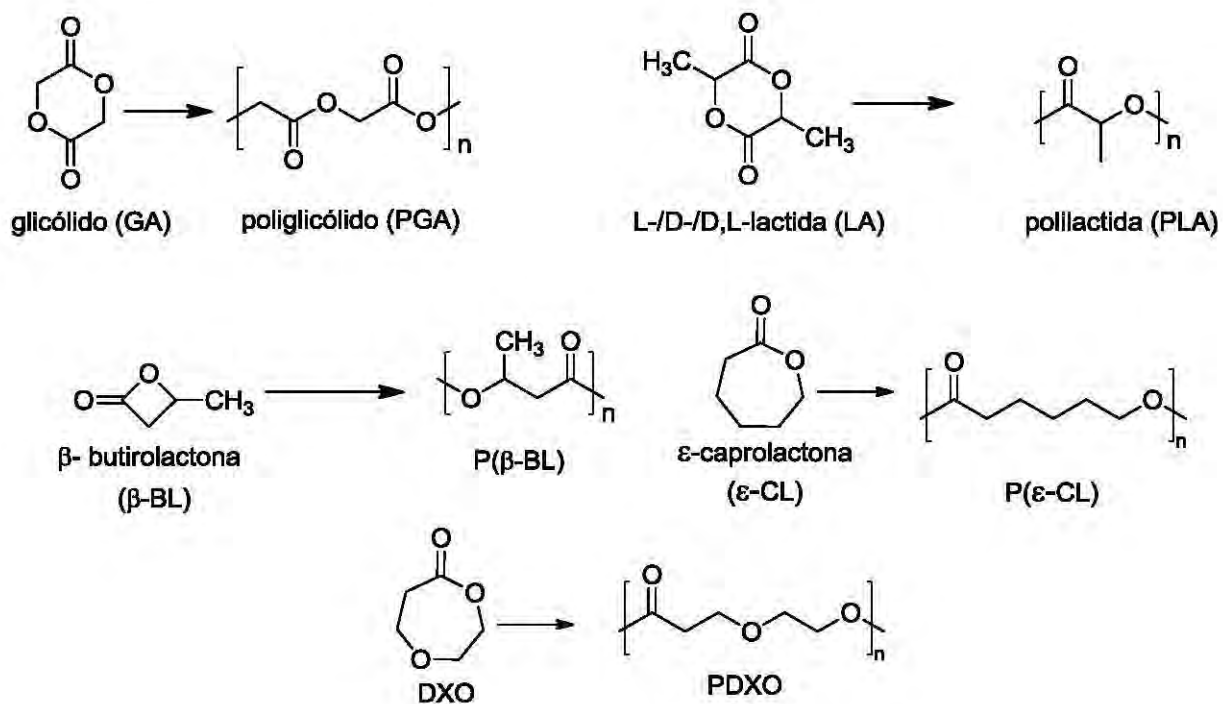
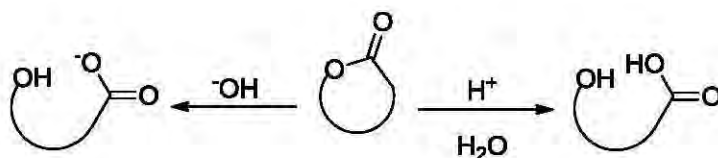


Figura 2.10: Polímeros con aplicación biomédica y sus precursores.

Al igual que los ésteres alifáticos, las lactonas también pueden hidrolizarse si son expuestas a disoluciones fuertemente ácidas³⁰ o básicas³¹ (Esquema 2.4).



Esquema 2.4: Reactividad de las lactonas en disoluciones ácidas y básicas.

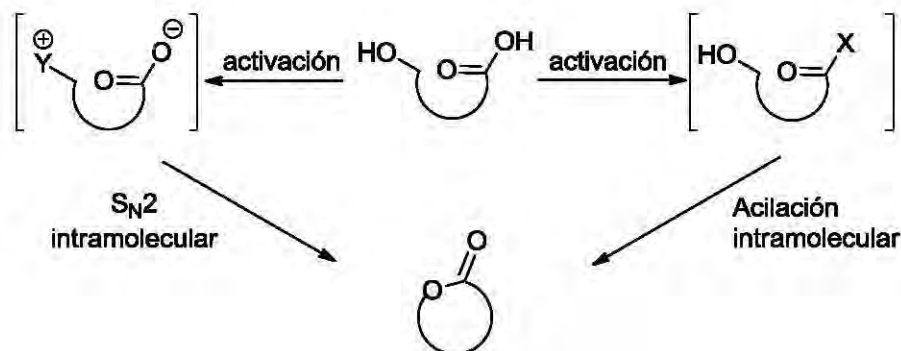
Métodos de síntesis

Debido a las propiedades biológicas y estructurales de las lactonas, se han descrito un gran número de rutas que buscan ser cada vez más eficientes y selectivas para su síntesis.³² Entre los métodos más generales podemos encontrar las anillaciones de hidroxiácidos y de ácidos carboxílicos insaturados, la reacción clásica de Bayer-Villiger, reacciones aldólicas tipo Mukaiyama y reacciones de acoplamiento. A continuación se ejemplifican estos métodos.

• Anillación de hidroxiácidos

La anillación de hidroxiácidos y derivados de hidroxiácidos³³ es un método común para la síntesis de lactonas. Existen dos estrategias que permiten este tipo de anillación (Esquema 2.5):

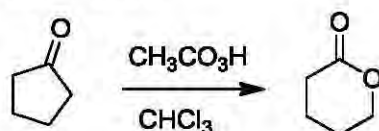
- 1) La activación del grupo carboxilo, que permite una subsecuente acilación intramolecular.
- 2) La activación del grupo hidroxilo generando un buen grupo saliente que permitirá efectuar una reacción S_N2 intramolecular.



Esquema 2.5: Estrategias para la anillación de hidroxiácidos.

- **Baeyer Villiger**

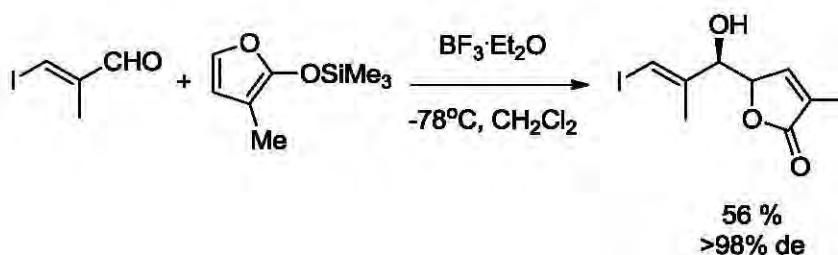
La transformación de una cetona cíclica en una lactona usando como oxidante un peroxiácido, fue descubierta en 1899 por Baeyer y Villiger.³⁴ Los agentes oxidantes más utilizados en esta reacción son los ácidos *meta*-cloroperbenzoico, trifluoroperoxiacético, peroxibenzóico, peroxiacético y peróxido de hidrógeno (Esquema 2.6).



Esquema 2.6: Reacción de Baeyer-Villiger

- **Reacción tipo Mukaiyama**

Brürner y colaboradores propusieron una ruta general para acceder a γ -(hidroxialquil)butenóidos a través de una reacción aldólica de Mukaiyama a partir de 2-(triaquilsililoxi)furanos.³⁵ En el ejemplo que se muestra, la reacción procede con un exceso diastereomérico de 98% y 56% de rendimiento (Esquema 2.7).

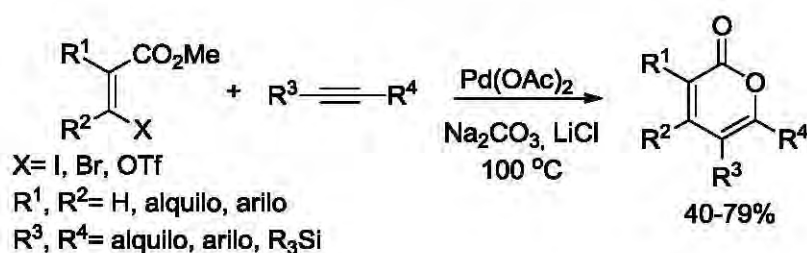


Esquema 2.7: Síntesis de γ -(hidroxialquil)butenóidos a través de una reacción aldólica de Mukaiyama.

- **Reacciones de acoplamiento**

Una ruta general para acceder en un solo paso a 2-piranonas, es por medio de una reacción de acoplamiento de alquinos internos y β -halo-(*Z*)-propenoatos catalizada por paladio (Esquema 2.8).³⁶ El proceso ocurre

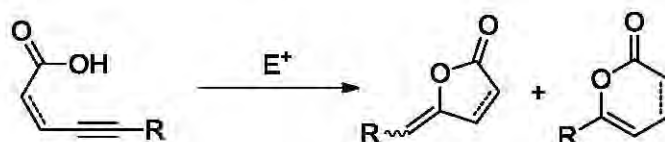
regioselectivamente adicionándose el fragmento vinílico del éster sobre el carbono del enlace triple con el sustituyente menos voluminoso.



Esquema 2.8: Síntesis de 2-piranonas a través de una reacción de acoplamiento.

- **Reacción de anillación intramolecular de alquinos**

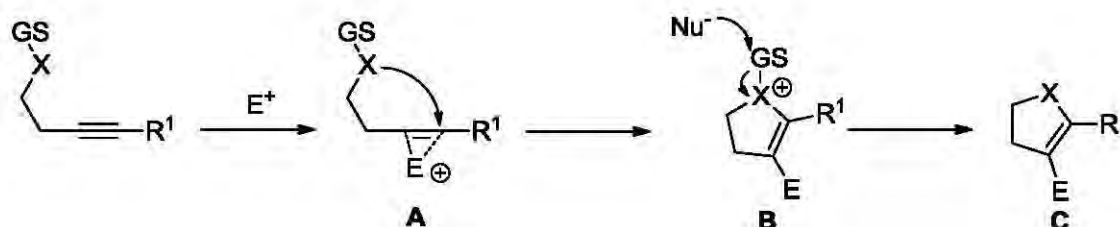
Las reacciones de anillación intramolecular de ácidos alquinoicos promovida por electrófilos han surgido en los últimos años como un método directo y selectivo para la síntesis de γ y δ lactonas (Esquema 2.9). En la siguiente sección se abordará con detalle a este tipo de reacción.



Esquema 2.9: Síntesis de γ y δ lactonas a partir de ácidos alquinoicos

2.1.2 Reacción de anillación nucleofílica intramolecular de alquinos promovida por electrófilos.

Las reacciones en las que la reactividad de un alquino es modificada por su interacción con un electrófilo, permiten la adición nucleofílica intramolecular de un heteroátomo, por: 1) coordinación de un electrófilo al enlace triple, generando al intermediario **A**; 2) ataque nucleofílico del heteroátomo en posición *anti* sobre el intermediario activado **B**; 3) fácil remoción del grupo enlazado al heteroátomo (GS) vía un desplazamiento S_N2 por el nucleófilo presente en la mezcla de reacción, para liberar al producto heterocíclico **C** (Esquema 2.10).³⁷



Esquema 2.10: Anillación nucleofílica intramolecular de alquinos promovida por electrófilos.

Este tipo de reacción, en la literatura es llamada frecuentemente *anillación electrofílica*. Sin embargo, de acuerdo a Gilmore y Alabugin³⁸ este término está mal empleado, debido a que la verdadera anillación electrofílica involucra el ataque intramolecular del enlace triple (Figura 2.10a). Por lo tanto, el nombre adecuado es: *anillación nucleofílica promovida por un electrófilo* (NPE) (Figura 2.10b).



Figura 2.10: Tipos de anillación intramolecular de alquinos.

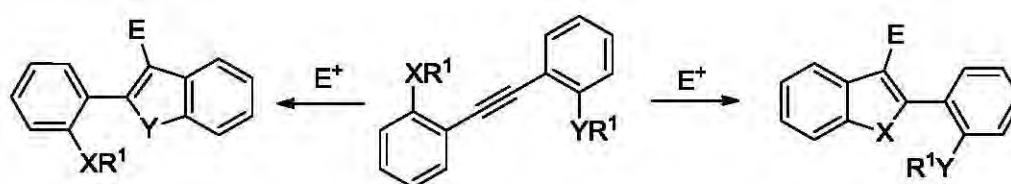
Durante este proceso, los heterociclos pueden ser formados a través de dos modos de anillación *endo* o *exo* (Figura 2.11), dependiendo principalmente de los sustituyentes sobre la ligadura triple, la naturaleza del nucleófilo y del electrófilo empleado.



Figura 2.11: Tipos de anillación: exocíclica y endocíclica.

En el año 2009 Larock y colaboradores,³⁹ definieron la reactividad relativa de varios grupos funcionales en la anillación intramolecular de alquinos, usando como fuente electrofílica halógenos o selenio. Sus resultados muestran que la anillación se ve afectada principalmente por la polarización del enlace triple, la naturaleza catiónica del intermediario que se forma y la nucleofilicidad del heteroátomo atacante.

Sus experimentos consistieron en un proceso de competencia de dos nucleófilos situados en la misma molécula conteniendo una ligadura triple. En la mayoría de los casos, solo uno de los dos posibles productos fue obtenido; cuando se obtuvo mezcla, siempre uno de ellos fue mayoritario. Basándose en este estudio de competencia entre nucleófilos, se estableció un orden de reactividad como se muestra en el Esquema 2.11.



- 1) SeMe > SMe > CO₂Me > NMe₂ > Arilo > OMe > OBn
- 2) CH=NtBu > OMe > OAc
- 3) CONHPh > CO₂Me > CHO

Esquema 2.11: Orden de reactividad de diferentes nucleófilos en la anillación intramolecular de alquinos promovida por electrófilos.

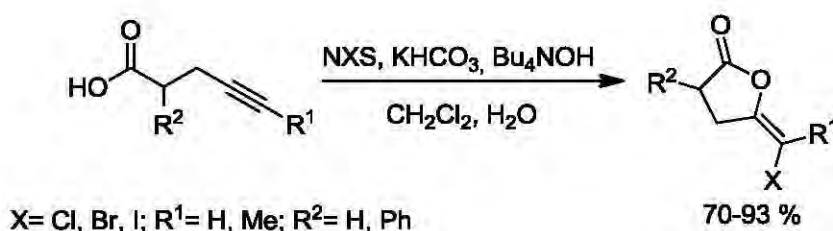
En los últimos años, la reacción de anillación nucleofílica promovida por electrófilos ha sido una herramienta sumamente utilizada para la síntesis de heterociclos.⁴⁰

A continuación se hace una descripción particular de las reacciones de anillación de ácidos alquinoicos, que pueden clasificarse en dos tipos dependiendo del tipo de electrófilo que se utilice: halolactonización o cicloisomerización.

Anillación promovida por halógenos: halolactonización.

La reacción de adición intramolecular de un nucleófilo como COOH o COO⁻ sobre un enlace múltiple activado por un halógeno es conocida como halolactonización

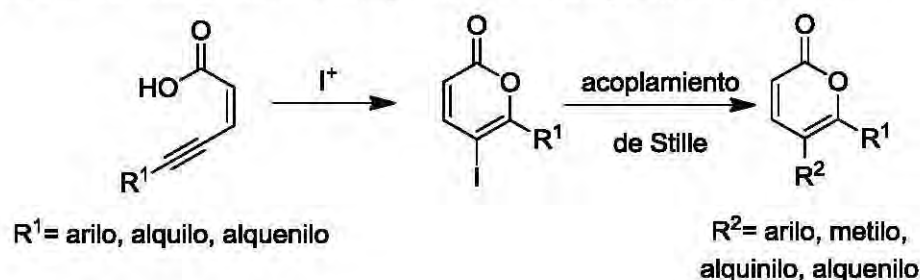
El primer ejemplo de halolactonización⁴¹ fue informado en 1981 (Esquema 2.12) y se realizó en un sistema de dos fases utilizando hidróxido de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase. La reacción implica la formación de un ion halonio como intermediario seguido del ataque nucleofílico de ion carboxilato. El resultado fue la formación regioselectiva y estereoselectiva de las correspondientes *E*-enol- γ -halolactonas con rendimientos de 70 a 93%.



Esquema 2.12: Primer ejemplo de halolactonización de ácidos alquinoicos.

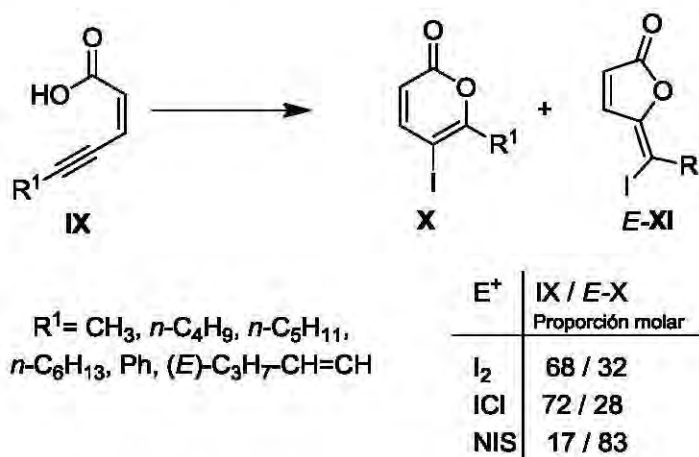
Se ha observado que los ácidos (*Z*)-2-en-4-in-oicos, conducen a la formación preferente del producto de anillación 6-*endo*-dig.⁴² Esta selectividad

ha sido aprovechada como una práctica alternativa para acceder a 2-pironas asimétricamente sustituidas en la posición 5 y 6 (Esquema 2.13).⁴³



Esquema 2.13: Anillación de ácidos (Z)-2-en-4-in-oicos.

Por ejemplo, la 6-iodopirona **X** y la furanona **XI** fueron construidas a partir del ácido Z-eninoico **IX** (Esquema 2.14).⁴⁴ Cuando la reacción se realizó empleando 3 equivalentes de yodo y 3 equivalentes de NaHCO_3 en acetonitrilo, el compuesto **X** es el producto mayoritario en una relación molar 68:32. Esta proporción aumenta a 72:28 cuando el electrófilo que se utiliza es ICl . Sin embargo esta selectividad puede ser invertida cuando se hace reaccionar al ácido Z-eninoico **IX** con un de *N*-iodosuccinimida (1 equiv) y KHCO_3 (1 equiv) en acetonitrilo; en este caso el producto principal es la furanona *E*-**XI**.



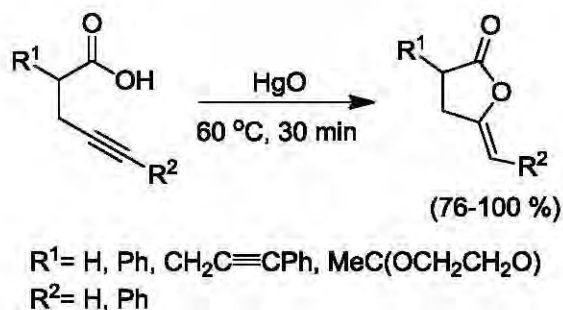
Esquema 2.14: Iodolactonización de ácidos (Z)-2-en-4-in-oicos.

Anillación promovida por metales: cicloisomerización

El proceso de adición intramolecular de un heteroátomo sobre un enlace múltiple carbono-carbono catalizado por metales de transición es conocido como cicloisomerización y es un método atractivo que se caracteriza por proceder con una economía atómica del 100%.

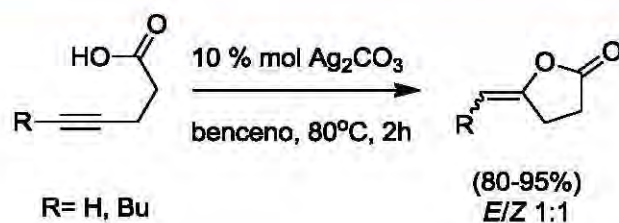
La cicloisomerización de ácidos alquinoicos ha sido extensamente estudiada y en el transcurso de los años se han utilizado varios catalizadores metálicos de Ru,⁴⁵ Rh,⁴⁶ Pd,⁴⁷ Cu,⁴⁸ Ag,⁴⁹ Au,⁵⁰ Zn⁵¹ y Hg⁵².

Hasta la década de los 80's, los compuestos de mercurio (II) (e.g. Hg(OAc)₂, Hg(OCOCF₃)₂ y HgO) fueron comúnmente utilizados como catalizadores efectivos para promover la reacción de adición de ácidos carboxílicos sobre alquinos. Así, cantidades catalíticas de óxido de mercurio promueven la formación regioselectiva de (*Z*)-enol lactonas con rendimientos de 76 a 100% (Esquema 2.15).^{52a,b} Sin embargo actualmente estos reactivos han sido reemplazados por otras alternativas catalíticas menos tóxicas.



Esquema 2.15: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por HgO.

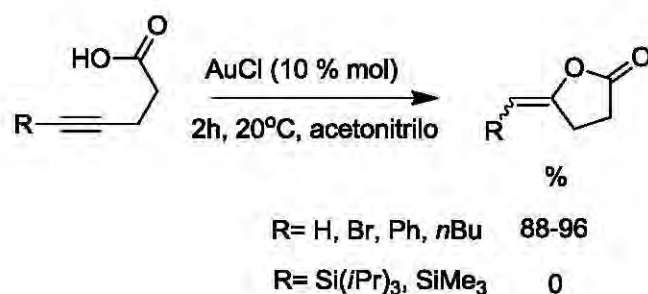
En los primeros años de la década de los 60's, fue descubierta la actividad catalítica de las sales de plata⁵³ en la reacción de cicloisomerización de ácidos γ -alquinoicos, aunque en la mayoría de los casos se obtuvieron mezclas de regioisómeros. Sin embargo, en 1987 Pale, describió la formación altamente regioselectiva de γ -enol-lactonas a partir de la anillación de los ácidos 4-pentinoico y 4-nonanoico catalizada por Ag₂CO₃.^{49b} La lactona derivada del ácido 4-nonanoico fue obtenida como una mezcla de diastereoisómeros *E/Z* 1:1 (Esquema 2.16).



Esquema 2.16: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por Ag_2CO_3 .

A lo largo del tiempo, las cicloisomerizaciones con sales de plata (I), en las que generalmente se utilizan cantidades catalíticas que van de 5-10% mol, han mostrado ser altamente regioselectivas hacia la formación del producto de anillación *exo-dig*.

Además de la plata, recientemente el oro (I) ha surgido como una excelente alternativa en la anillación intramolecular de alquinos. Por ejemplo el uso de AuCl (10% mol) en la cicloisomerización de ácidos alquinoicos, conduce selectivamente a la formación de las correspondientes γ -enol-lactonas.^{50f} El alcance de esta reacción fue probado modificando diferentes sustituyentes en la posición terminal del alquino por Br, Ph, $n\text{Bu}$, SiMe_3 y Si^iPr_3 . Con el sustituyente butilo se obtuvo una mezcla de estereoisómeros *E/Z* en proporción 1:1. Cuando la reacción se probó con los sustratos con grupos sililo adyacentes al enlace triple, no hubo reacción incluso después de tiempos prolongados (Esquema 2.17).

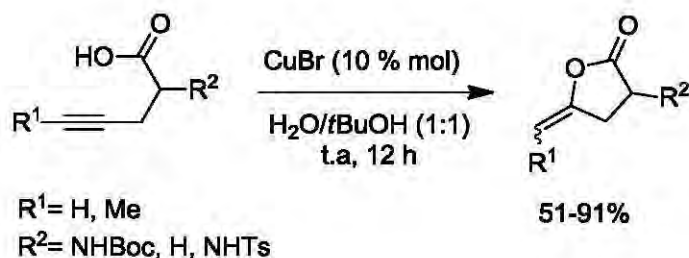


Esquema 2.17: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por AuCl .

Mientras que las cicloisomerizaciones con plata y oro han sido considerablemente exploradas, con cobre (metal de transición del mismo grupo) existen únicamente dos ejemplos de su aplicación en este tipo de

reacción. En ambos casos, la habilidad del cobre para activar la ligadura triple en la reacción nucleofílica intramolecular fue descubierta mientras se intentaba llevar a cabo otro tipo de reacción.

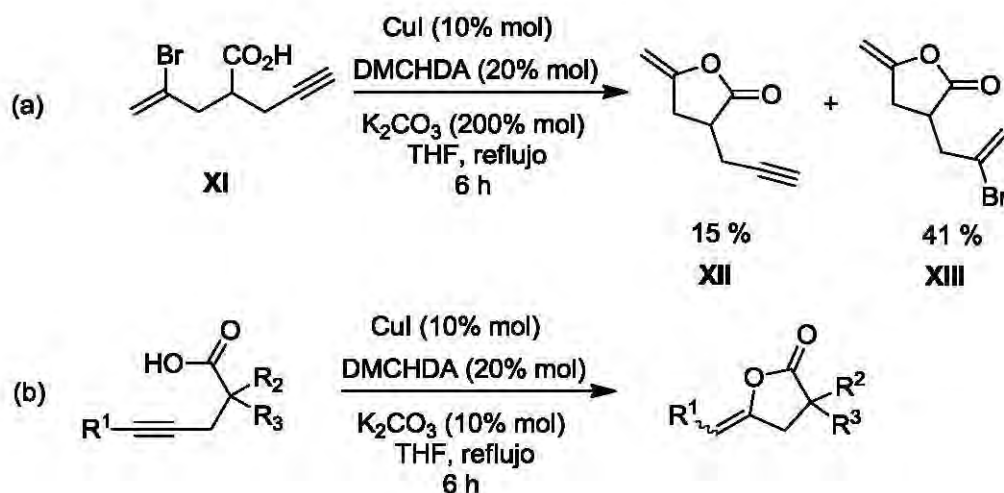
El primer ejemplo fue mostrado por Mindt en el año 2007;^{48a} el objetivo principal de los autores era la transformación de propargil glicinas en triazoles a través de una reacción de cicloadición con azidas catalizada por cobre (I). Sin embargo, bajo estas condiciones el compuesto buscado se formaba en bajos rendimientos, favoreciéndose la cicloisomerización del sustrato formando las correspondientes enol- γ -lactonas. Con base en este resultado optimizaron las condiciones de reacción para la obtención del producto de anillación intramolecular; los mejores resultados los encontraron con CuBr (10% mol) en una mezcla de agua/*t*BuOH 1:1 a temperatura ambiente durante 12 h (Esquema 2.18). Los experimentos se realizaron con alquinos terminales encontrando rendimientos de 65 a 91%. Únicamente se muestra un ejemplo con un alquino interno $R^1 = \text{Me}$, en este caso la lactona se obtuvo con 51% de rendimiento.



Esquema 2.18: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por CuBr.

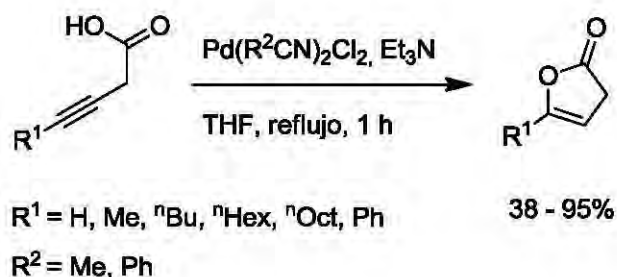
En el año 2009, Li y colaboradores^{48b} se proponían realizar una reacción intramolecular tipo Ullmann del ácido carboxílico **XI**; observaron que además del compuesto deseado **XII** también se obtenía el producto de cicloisomerización **XIII** (Esquema 2.19 a). En vista de este resultado varios ácidos alquinoicos fueron probados (Esquema 2.19 b). Para que la reacción se lleve a cabo exitosamente, se requiere la presencia de CuI (10% mol), K_2CO_3 (10% mol), *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (DMCHDA) como ligante (a reflujo de THF). Las lactonas fueron obtenidas con rendimientos de 40-98%.

La mayoría de los experimentos se realizaron con ácidos alquinoicos terminales, solo se muestran dos ejemplos con alquinos internos donde los sustituyentes son fenilo y C_6H_{13} . Con la cadena alquílica ($R^1 = C_6H_{13}$) se obtiene un rendimiento de 69% y mezcla de estereoisómeros *E* y *Z* favoreciéndose el isómero *Z*.



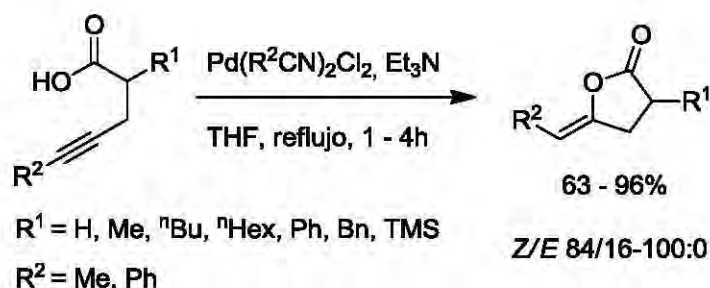
Esquema 2.19: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por CuI.

El paladio⁵⁴ es sin duda uno de los metales más utilizados en la reacción de anillación de ácidos alquinoicos. El trabajo pionero en este tipo de reacción fue informado por Utimoto en 1984,^{47a} donde se muestra la anillación regioselectiva *5-endo-dig* de ácidos 3-alquinoicos catalizada por Pd(II) en presencia de trietilamina, obteniéndose 3-alquen-4-olidos con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 2.20).



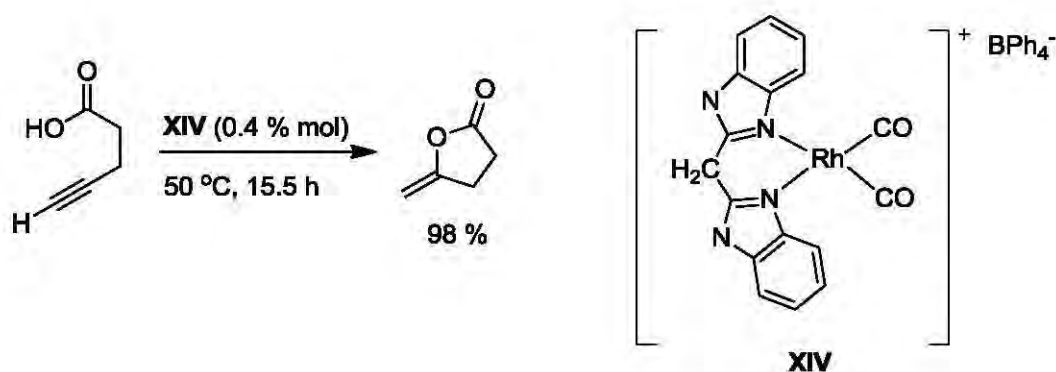
Esquema 2.20: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por Pd(II).

Bajos las condiciones arriba mencionadas, la anillación de los ácidos 4-pentinoicos con sustituyentes alquilo en la posición 2, lleva a la formación exclusiva del producto 5-*exo*-dig con preferencia *Z* para la estereoquímica del enlace doble (Esquema 2.21).



Esquema 2.21: Formación de *Z*-enol- γ -lactonas catalizada por Pd(II).

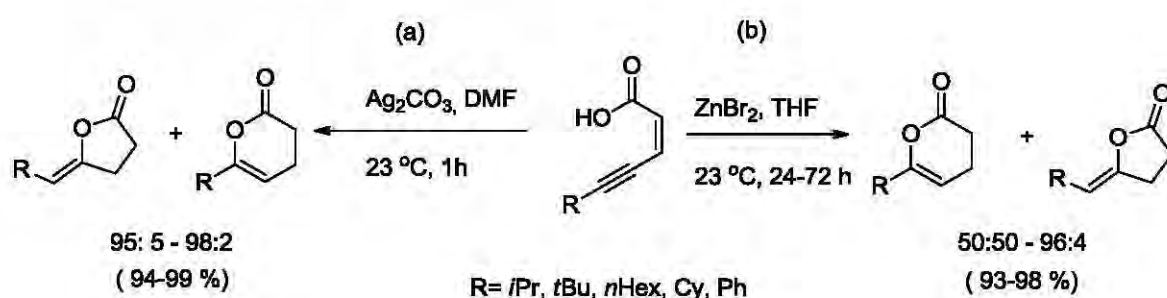
Las cicloisomerizaciones con rodio y rutenio han sido poco exploradas comparadas con los otros metales de transición, pero estos metales han resultado ser muy activos. Por ejemplo, la reacción de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico es catalizada por el complejo de rodio **XIV** usando únicamente 0.4% mol de este catalizador.^{46a} La γ -metilen- γ -butirolactona se obtiene con 98% de rendimiento (Esquema 2.22).



Esquema 2.22: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos catalizada por Rodio.

Por otra parte, cuando se trata de la cicloisomerización de ácidos (*Z*)-2-en-4-in-oicos la reacción generalmente conduce a una mezcla de productos de anillación *endo* y *exo*; sin embargo, la regioselectividad de la reacción puede ser modificada hacia la formación mayoritaria de uno u otro producto,

dependiendo del metal que se utilice. Por ejemplo, la anillación del ácido (*Z*)-2-en-4-in-oico catalizada por Ag_2CO_3 conduce a la formación de la lactona de 5 y 6 miembros en proporciones que van de 95:5 a 98:2 respectivamente, con rendimientos globales de 94 a 99% (Esquema 23a).^{49e} En contraste cuando ZnBr_2 es utilizado en lugar de la sal de plata, se observa que el producto principal es la correspondiente 6-alkuil-2*H*-piran-2-ona con regioselectividades del alrededor de 95:5 (Esquema 2.23b).⁵¹



Esquema 2.23: (a) Síntesis de γ -lactonas a partir la anillación de ácidos (*Z*)-2-en-4-in-oicos catalizada por Ag_2CO_3 . (b) Síntesis δ -lactonas a partir la anillación de ácidos (*Z*)-2-en-4-in-oicos catalizada por ZnBr_2

La tendencia en los últimos 10 años en las reacciones de cicloisomerización promovida por metales de transición, es la exploración de métodos en los que se pretende evitar el uso de aditivos y bases. Asimismo, se busca diseñar catalizadores cada vez más eficientes que permitan disminuir su cantidad y además puedan reutilizarse.^{47f} También se intenta cambiar el uso de disolventes tóxicos y volátiles por otros que sean ambientalmente más benignos como el agua^{47f, 50g} o líquidos iónicos.^{50e}

2.1.3 Reglas de Baldwin

En 1976, Baldwin⁵⁵ desarrolló un sistema que permite describir y clasificar las posibles anillaciones de un compuesto orgánico. Asimismo, propuso un conjunto de reglas que se basan en observaciones experimentales y consideraciones estereoelectrónicas, para predecir cuales son los modos de anillación más favorables (Tabla 2.2).

Tabla 2.2: Reglas de Baldwin.

Anillación nucleofílica, electrofílica y radicalaria		Tamaño del anillo			
		3	4	5	6
-tet	<i>endo</i>	a	a	✗	✗
	<i>exo</i>	✓	✓	✓	✓
-trig	<i>endo</i>	✗	✗	✗	✓
	<i>exo</i>	✓	✓	✓	✓
-dig	<i>endo</i>	✓	✓	✓	✓
	<i>exo</i>	✗	✗	✓	✓

(a= sin predicción)

A partir de 1976, estas reglas se han convertido en una herramienta muy útil en química orgánica, comúnmente usadas como punto de partida para el diseño de nuevas reacciones que conducen a la formación de compuestos cíclicos.⁵⁶ Debido a que el 90% de las moléculas orgánicas presentes en la naturaleza contienen un carbociclo o un heterociclo, no es de extrañar que el artículo de las "reglas de Baldwin" sea el más citado en la historia de la revista *RSC Chemical Communications*.³⁸

Baldwin basó su sistema de clasificación en tres diferentes factores. De esta forma, una anillación se caracteriza por 3 prefijos (*e.g.*, 5-*exo*-dig). El primero, indica el número de átomos que forman al nuevo ciclo, este puede tomar un valor ≥ 3 . El segundo prefijo, *endo* o *exo*, describe la posición del enlace que se rompe, respecto al ciclo que se forma. El último prefijo, -tet, -

trig, -dig, se refiere a la hibridación del átomo de carbono sobre el que ocurre la anillación (Figura 2.12).

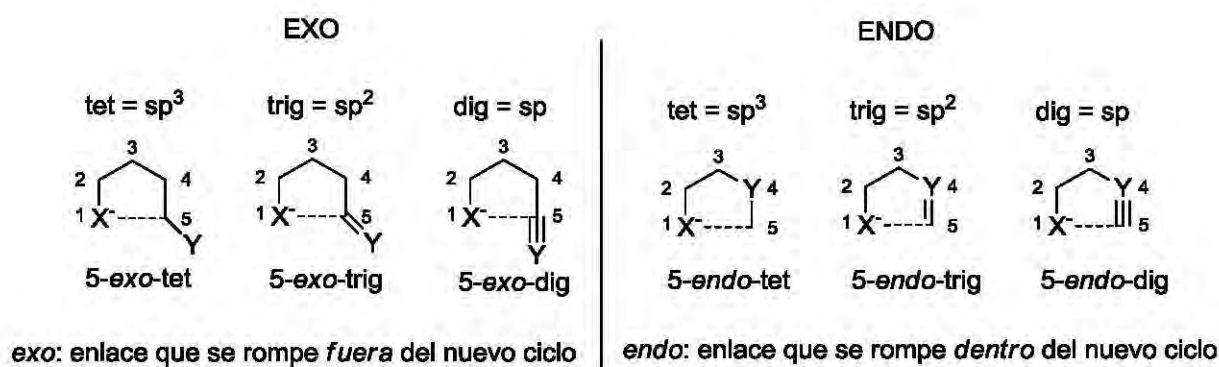


Figura 2.12: Nomenclatura de las reacciones de anillación propuesta por Baldwin. .

Baldwin postuló que las anillaciones son favorecidas cuando la longitud y naturaleza de la cadena permiten que se logre la trayectoria óptima para el cierre del anillo. En contraste, son desfavorecidas las reacciones en las que se requiere de severas distorsiones en los ángulos de enlace y distancias para lograr la trayectoria óptima que permita la anillación. Las tres trayectorias fueron sugeridas dependiendo de la hibridación de los átomos de carbono involucrados, al respecto estableció: "en cada caso (tetragonal, trigonal, digonal) el ángulo α formado entre los tres átomos que interactúan es mantenido durante la reacción" convirtiéndose en el ángulo final entre esos átomos en el producto.

La trayectoria óptima para las anillaciones tetraédricas (tet) fue definida con base a las reacciones clásicas S_N2 , con un ángulo de ataque de 180° . El ángulo de ataque de las anillaciones trigonales (trig) fue definido alrededor de 105 - 109° , ahora bien establecido como ángulo de Bürgi-Dunitz⁵⁷ (Figura 2.13). Estas trayectorias deben maximizar el traslape entre los orbitales del nucleófilo entrante con el aceptor σ^*_{C-Y} (tet) y $\pi^*_{C=Y}$ (trig).

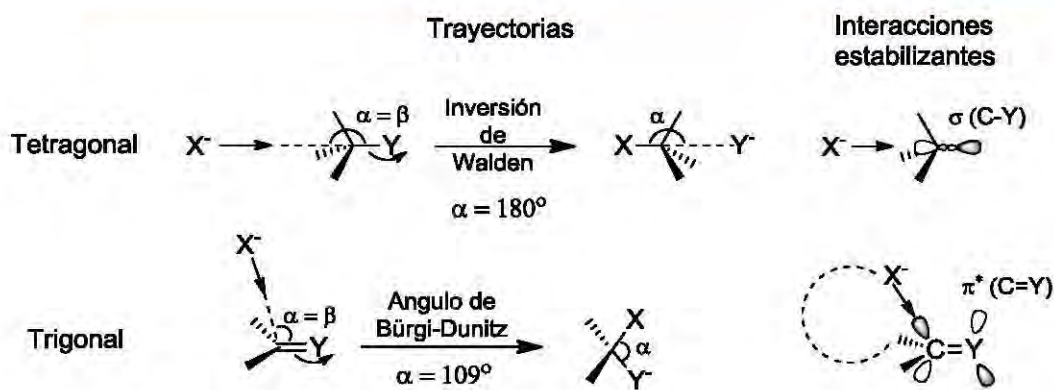


Figura 2.13: Trayectorias sugeridas para el ataque nucleofílico intramolecular de alcanos y alquinos.

Con pocas excepciones, las reglas de Baldwin para anillaciones tet y trig han sido exitosas en su predicción.⁵⁸

Pero para las anillaciones dig el panorama es completamente distinto. En su momento Baldwin contaba con limitada evidencia experimental respecto a las anillaciones dig.⁵⁹ Él eligió como ángulo de ataque el ángulo agudo β de 60° , conduciendo a la predicción de que todas las anillaciones *endo* están favorecidas. Sin embargo, actualmente la evidencia experimental y teórica muestra que el ángulo de ataque de 60° esta estereo-electrónicamente desfavorecido,⁶⁰ debido a que la trayectoria lleva al nucleófilo hacia el nodo del orbital π^* del alquino, desfavoreciendo la interacción de orbitales. Debido a lo anterior, actualmente se propone un ángulo de 120° para las anillaciones dig (ángulo análogo a la favorable trayectoria de Bürgi-Dunitz para las anillaciones trig), de esta forma no existen interacciones desfavorables entre los orbitales.

En la Figura 2.14 se muestra la modificación a la trayectoria originalmente propuesta por Baldwin y el cambio a las reglas como consecuencia (Tabla 2.3).⁶¹

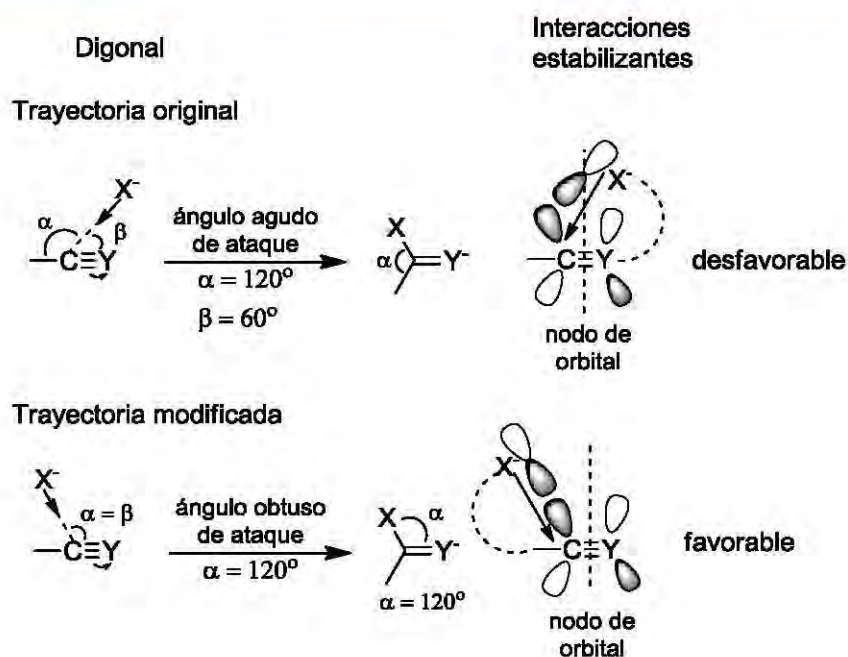


Figura 2.14: Trayectoria originalmente sugerida por Baldwin para el ataque nucleofílico intramolecular de alquinos y trayectoria modificada.

Tabla 2.3: Modificación de las reglas de las reglas de Baldwin para alquinos.

Anillación nucleofílica y radicalaria		Tamaño del anillo			
		3	4	5	6
original	<i>endo</i>	✓	✓	✓	✓
	<i>exo</i>	✗	✗	✓	✓
modificación	<i>endo</i>	✗	✗	✓	✓
	<i>exo</i>	✓	✓	✓	✓

Por otra parte, Gilmore y Alabugin³⁸ sugieren que las anillaciones nucleofílicas promovidas por electrófilos (NPE) no entran dentro de la serie de reglas previamente establecidas, dado que involucran la coordinación de un especie electrofílica externa con el enlace triple que modifica la naturaleza de los orbitales frontera del alquino. Tanto en las anillaciones de ataque nucleofílico común, como en las anillaciones NPE se sigue una trayectoria que maximiza el traslape entre el LUMO del alquino y el HOMO del nucleófilo; sin embargo, el LUMO del alquino es muy diferente en los dos casos (*vide infra*).

El LUMO en los alquinos libres es un orbital π^* , en el que las anillaciones nucleofílicas muestran una preferencia *exo*, debido a que el cierre *endo* lleva al nucleófilo hacia el nodo del orbital π^* (Figura 2.15).

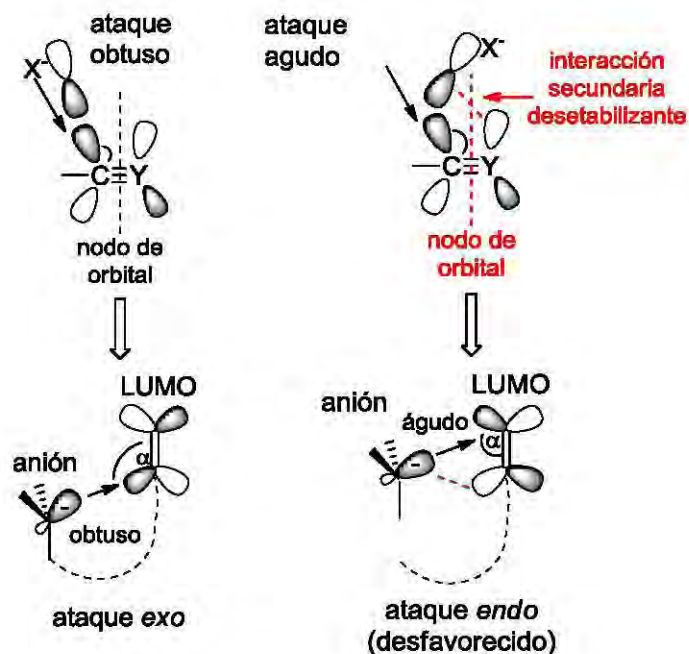


Figura 2.15: Preferencia de ataque exocíclico en alquinos libres.

En cambio, cuando un ácido de Lewis adecuado se coordina a la ligadura triple, se crea un nuevo LUMO a partir del HOMO del alquino y el orbital vacío del ácido de Lewis. La simetría del nuevo LUMO (Figura 2.16c) que resulta igual a la del HOMO del alquino original (Figura 2.16a) no ofrece ningún impedimento estéreo-electrónico y el cierre puede ser tanto *endo* como *exo*.

Entonces, la preferencia sobre el producto *endo* o *exo* en las reacciones NPE estará delimitada por la naturaleza del electrófilo, del nucleófilo y por la polarización del enlace triple por un sustituyente adecuado donador o aceptor. En este último aspecto se sugiere que un sustituyente aceptor favorece el ataque *exo* y un sustituyente donador lo desfavorece. En cuanto a la naturaleza del nucleófilo, aún no es bien entendida la preferencia de las trayectorias de los ataques.

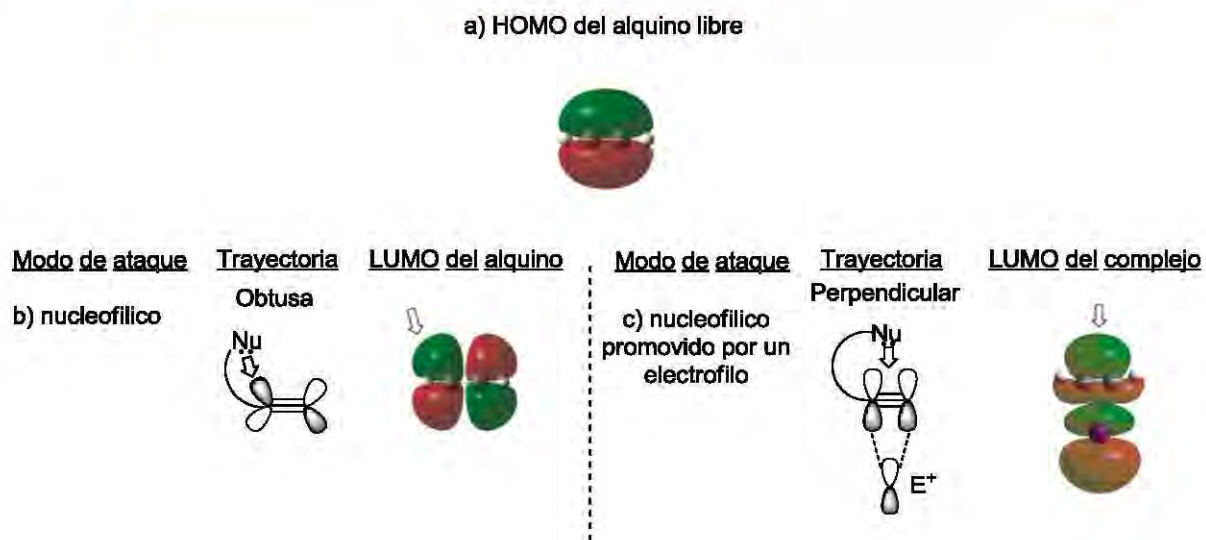


Figura 2.16: a) Simetría del HOMO del alquino, b) Simetría del LUMO del alquino, c) Simetría del LUMO del complejo (alquino - electrófilo)

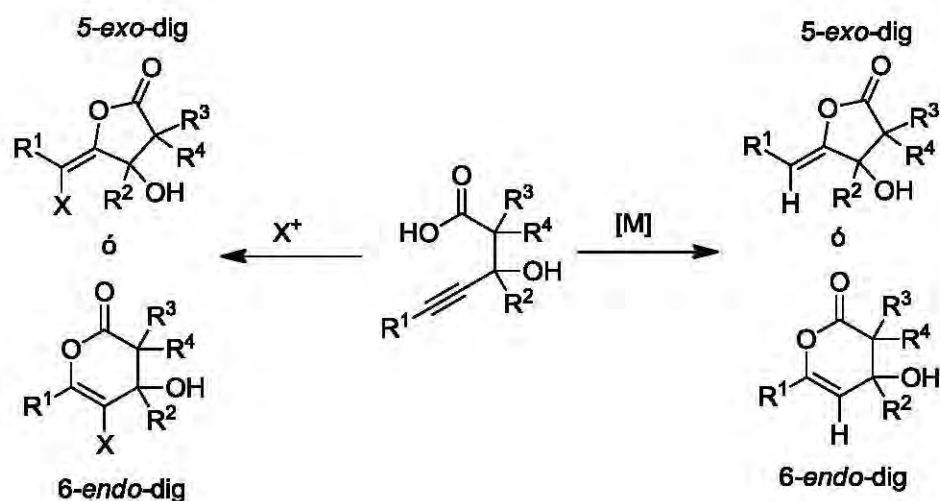
Por último, es importante mencionar que las reglas de Baldwin están basadas en preferencias cinéticas y no proceden para aquellas transformaciones que ocurren bajo control termodinámico.

2.2 RESULTADOS: Análisis y Discusión

Reacciones de anillación NPE de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos

Debido a la presencia de diferentes grupos funcionales en la estructura de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos, es posible realizar un gran número de transformaciones dando lugar a la formación de diversos productos con interés sintético y biológico. Sin embargo, son escasas las transformaciones que han sido hechas utilizando este tipo de compuestos.

Por lo anterior, con la finalidad de contribuir en el estudio de su reactividad, en este trabajo empleamos a los nuevos ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos (sintetizados en el capítulo anterior) en reacciones de anillación nucleofílica intramolecular utilizando como electrófilos halógenos y metales de transición, con el fin de obtener γ y δ lactonas altamente funcionalizadas (Esquema 2.24).



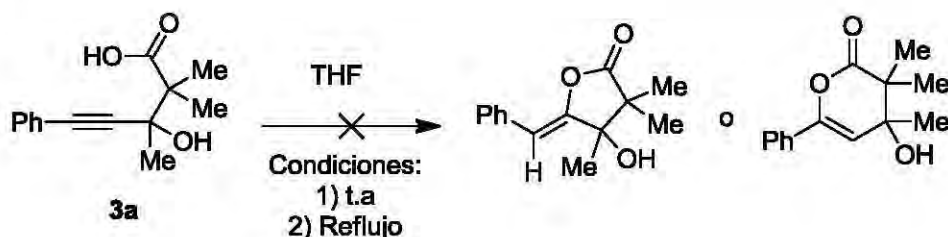
Esquema 2.24: Posibles productos de la anillación de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos catalizada por un electrófilo (X =halógeno, M =metal).

2.2.1 Cicloisomerización

Estudio de las condiciones de reacción

La reacción de cicloisomerización catalizada por un metal de transición, es un método muy atractivo por proceder con una economía atómica de 100%. Considerando esta ventaja, decidimos aplicar este protocolo en la anillación de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos previamente sintetizados con el objeto de obtener lactonas densamente funcionalizadas.

El análisis se inició elaborando un blanco de reacción en el que se observa que bajo condiciones libres de catalizador, la ligadura triple C-C no es susceptible de sufrir un ataque nucleofílico por el ácido carboxílico, recuperándose la materia prima por completo (Esquema 2.25).

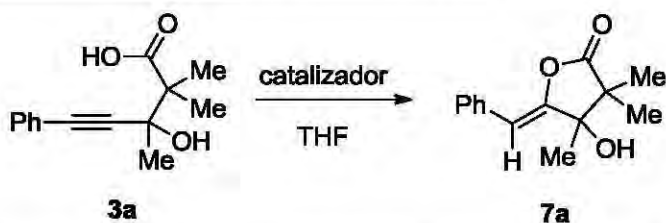


Esquema 2.25: Prueba de anillación del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a** en ausencia de catalizador.

Para activar al enlace triple, decidimos comenzar con el uso de 5% mol de Ag_2CO_3 en THF como disolvente. Sin embargo la reacción a temperatura ambiente no procede (Tabla 2.4, entrada 1). Por lo anterior fue necesario probar la reacción a temperatura de reflujo (entrada 2). Después de dar seguimiento al experimento mediante cromatografía de capa fina, al cabo de 2 h se observa que la materia prima es consumida por completo. El crudo de reacción fue purificado a través una columna cromatográfica, el producto principal se aisló con un rendimiento de 68% como un sólido blanco con punto de fusión entre 110-112 °C. Por medio de las técnicas espectroscópicas de IR, EM, RMN de ^1H y ^{13}C (*vide infra*) se estableció que la estructura del compuesto obtenido corresponde al

producto de anillación 5-exo-dig **7a** y por medio un experimento *NOESY* fue posible determinar que la estereoquímica del enlace doble es *Z*.

Tabla 2.4: Evaluación del metal de transición para la cicloisomerización de **3a**



Entrada	Catalizador	Disolvente	T	t (h)	Rendimiento (%) ^c
1	Ag ₂ CO ₃	THF	t.a	24	n. r
2	Ag ₂ CO ₃	THF	Reflujo	2	68
3	FeCl ₃	THF	t.a	24	n. r
4	FeCl ₃	THF	Reflujo	24	n.r
5	CuBr	THF	t.a	24	n. r
6	CuBr	THF	Reflujo	4	93
7 ^b	RuCl ₃ ·3H ₂ O	THF	Reflujo	24	40

^a Condiciones de reacción: **3a** (0.862 mmol), catalizador (5% mol). ^b RuCl₃·3H₂O (2% mol)

^c Rendimiento del producto aislado.

En las reacciones de cicloisomerización, el principal reto consiste en la elección correcta del catalizador. En este sentido, una de nuestras metas fue encontrar un metal de transición adecuado para este proceso de anillación, que además de ser eficiente, fuese barato y estable. La reacción catalizada con plata nos muestra que el producto favorecido es la *Z*-enol- γ -lactona **7a**; sin embargo el rendimiento no es lo suficientemente bueno. Para cumplir con nuestras expectativas se decidió probar como catalizador sales de cobre⁶² (I) y Fe (III). En ninguno de los dos casos (entradas 3 y 5) hay transformación a temperatura ambiente, tal como se había visto con la sal de plata. Cuando la reacción con CuBr (entrada 6) se lleva a temperatura de reflujo de THF, después de 4 h la lactona **7a** se obtiene regioselectivamente en un rendimiento de 93%. Por otra parte, la reacción con hierro no procede aunque sea expuesta a temperatura de reflujo (entrada 4).

También se probó RuCl_3 2% mol, que aunque es un metal más caro, de acuerdo a ejemplos en la literatura, podría haber resultado más activo que las sales de Ag_2CO_3 y CuBr . Pero, en las mismas condiciones, la lactona **7a** solo se obtuvo en un 40% de rendimiento (entrada 7), demostrándose la superioridad del CuBr en esta reacción. Debido a la eficacia mostrada por el cobre y a sus ventajas por ser un metal ampliamente disponible y económico, no se considero necesario examinar ningún otro metal, tal como pudo haber sido el oro (conocido por ser un excelente activante de alquinos, en especial Au^+). Por lo tanto, con la finalidad de establecer las mejores condiciones de reacción, se continuó el estudio utilizando únicamente sales de cobre como catalizador.

A continuación, se describe la información espectroscópica que confirma la formación regio y estereoselectiva de la *Z*-enol- γ -lactona **7a**. En el espectro RMN de ^1H (Figura 2.17) se encuentran las señales de los metilos H-1 y H-2 como un par de singuletes en 1.16 y 1.26 ppm; en 1.46 ppm se observa el singulete que corresponde al metilo H-3; en 2.30 ppm aparece una señal ancha que se asigna al hidrógeno del grupo hidroxilo H-4; la señal del proton vinílico H-5 se encuentra como un singulete en 5.82 ppm y en la región de 7.20 a 7.25 ppm se observa un multiplete que corresponde al hidrógeno en posición *para* del anillo aromático; el múltiple que está en la región de 7.30 a 7.35 se asigna a los hidrógenos en posición *meta* del anillo aromático; por último, el doblete en 7.59 ppm corresponde a los hidrógenos en posición *orto* del anillo aromático.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.18) las señales que aparecen en 17.3, 20.4 y 21.0 ppm corresponden a los carbonos de los metilos C-3, C-4 y C-6 respectivamente; el carbono cuaternario C-2 se observa en 46.9 ppm; la señal en 78.6 ppm se asigna al carbono cuaternario base de oxígeno C-6; en 103.7 se observa la señal del carbono con hibridación sp^2 C-8; enseguida se encuentran los carbonos correspondientes al anillo aromático, que se asignan de la siguiente manera: en 127.4 ppm el carbono en posición *para*, en 128.5 ppm los carbonos en posición *orto*, 128.9 ppm carbonos en posición *meta*, 133.1 carbono *ipso*; en

153.4 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono sp^2 del enlace doble base de oxígeno C-7; por último en 178.4 esta la señal del carbono carbonílico.

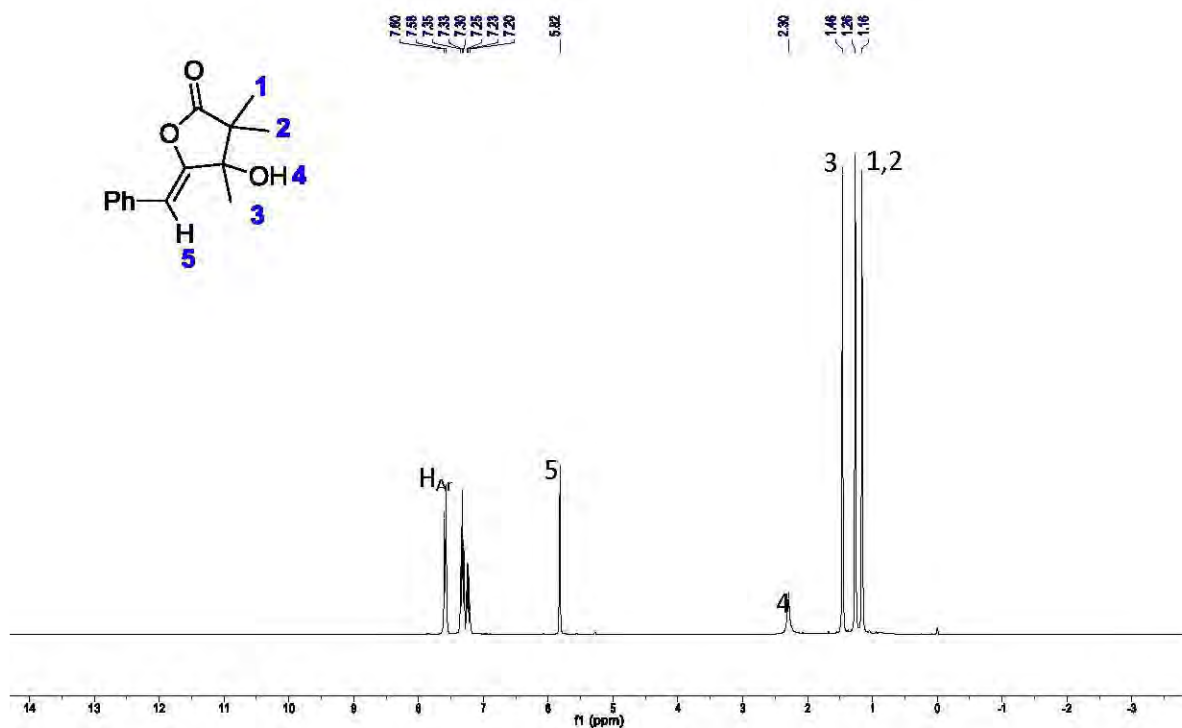


Figura 2.17: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) lactona **7a**.

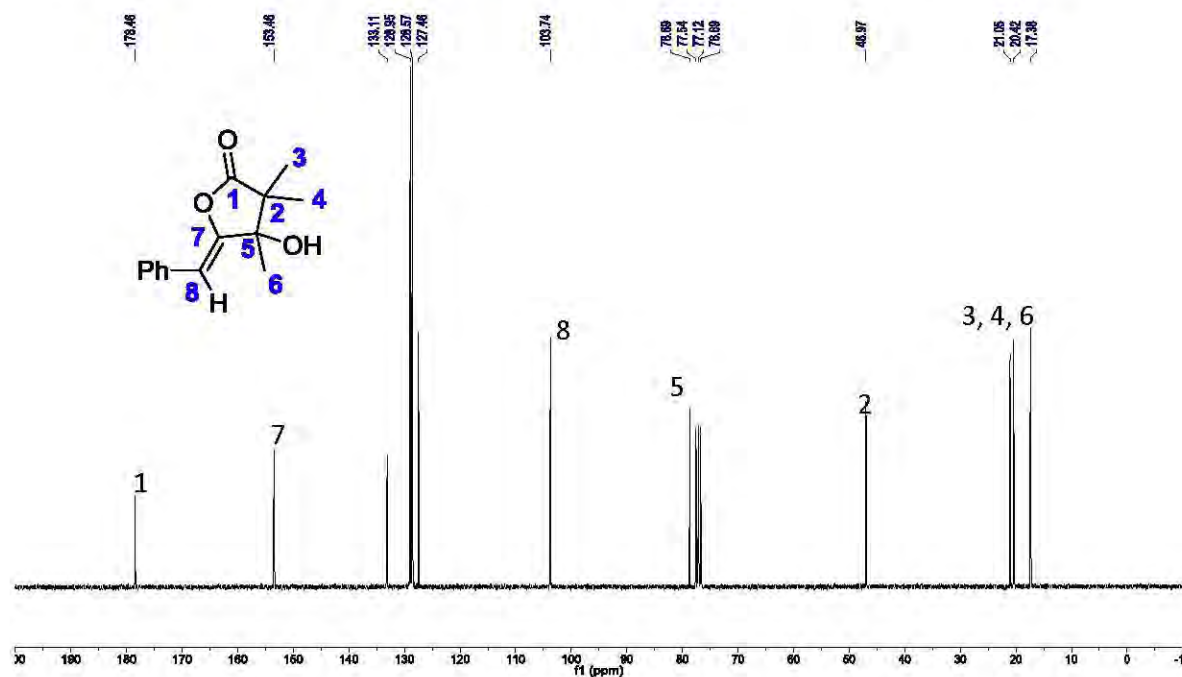


Figura 2.18: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) lactona **7a**.

A través del espectro NOESY (Figura 2.19) fue posible establecer la estereoquímica del enlace doble, observándose las correlaciones espaciales entre los hidrógenos de la molécula situados entre sí a una distancia no mayor de 5 Å. La principal evidencia de que se trata del isómero *Z*, es la interacción entre el hidrógeno vinílico y el metilo unido al carbono base de oxígeno, observable en las coordenadas [5.82, 1.46 ppm].

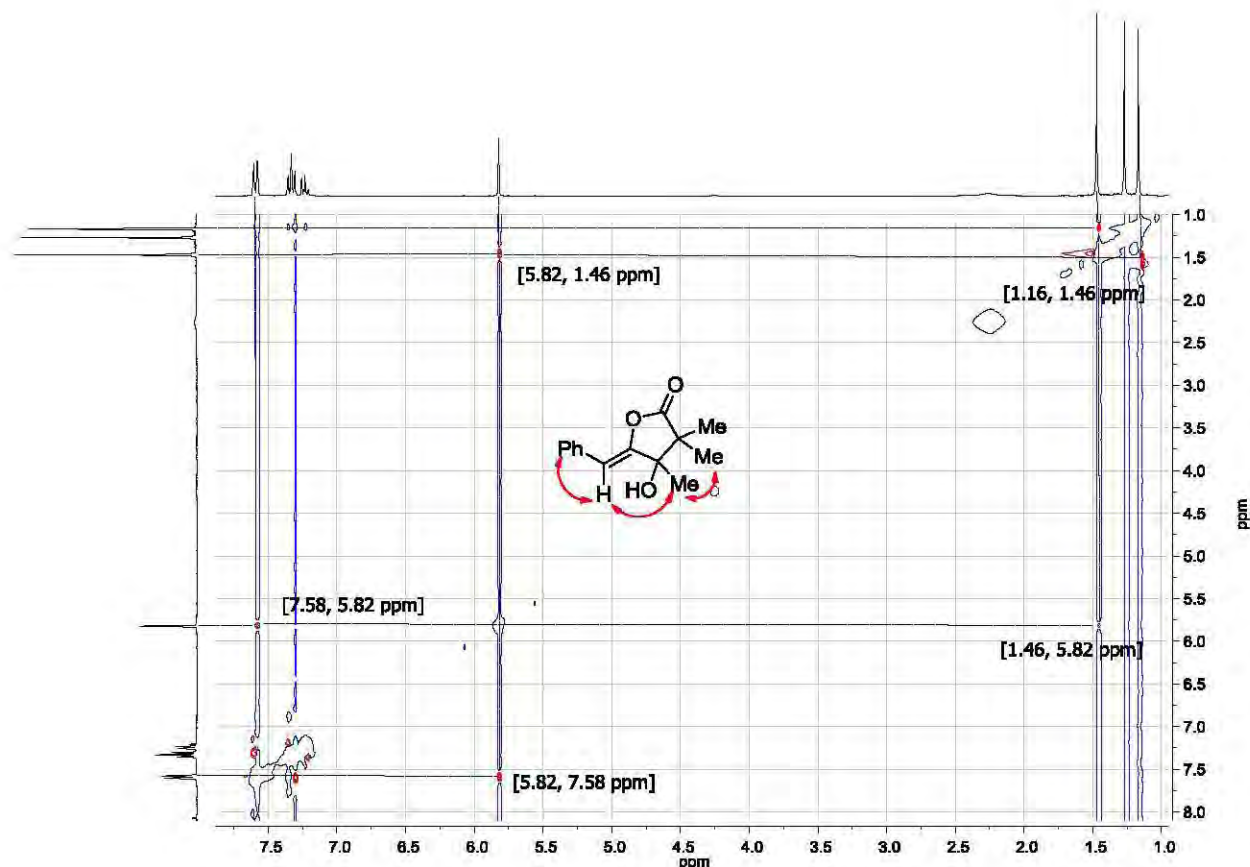


Figura 2.19: NOESY (300 MHz, CDCl_3) lactona **7a**.

En el espectro de masas (I.E.) aparece el ion molecular en m/z 232 (100% de abundancia), en m/z 215 se observa el pico que corresponde a la pérdida del grupo hidroxilo $[\text{M}-17]^+$.

En el espectro de infrarrojo aparecen 3 vibraciones características de la molécula: en 3458 cm^{-1} se aprecia la banda debida a la vibración del enlace O-H; en 1783 cm^{-1} se encuentra la vibración del enlace C=O, esta banda está en la

región característica para una γ -lactona; en 1684 cm^{-1} se puede ver la banda que corresponde a la vibración del enlace C=C.

En la mayoría de los ejemplos de anillación de ácidos γ -alquinoicos se requiere de condiciones anhidras. Actualmente, aún son pocos los sistemas catalíticos capaces de promover la anillación en presencia de agua. Sin embargo, nosotros quisimos aprovechar la estabilidad que tienen las sales de cobre comerciales para probar la anillación de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos en agua.

El agua posee varias características deseables que la convierten en un disolvente ideal: no tóxica, no inflamable, ambientalmente benigna y relativamente barata comparada con los disolventes orgánicos.⁶³ Una de las desventajas de su uso, es la poca solubilidad que tienen los sustratos orgánicos en ella. En el caso de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos, consideramos que la polaridad de la molécula (debida al grupo hidroxilo y al ácido carboxílico) sería suficiente para crear puentes de hidrógeno que podrían permitir su difusión, facilitando la reacción sin necesidad de usar algún agente de transferencia de fase.

De esta manera, se probó la reacción con el sustrato modelo **3a**, en 2 mL agua y CuBr (5% mol) a temperatura ambiente (Tabla 2.5, entrada 2). Al no observarse ningún cambio durante 24 h, la mezcla heterogénea se calentó hasta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temperatura cercana a la que se han realizado los experimentos anteriores). Después de 8 h de seguimiento mediante cromatografía de capa fina, se observa que la materia prima se ha consumido por completo. La fase orgánica se extrae con 6 mL de acetato de etilo y el producto es purificado por filtración sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5. Así, la lactona **7a** es obtenida en 92% de rendimiento.

Al ver que la reacción procede exitosamente en agua, se decidió evaluar este disolvente en la reacción de cicloisomerización, bajo las mismas condiciones, con

otras sales de cobre como: CuI, Cu(CF₃SO₃)₂, CuCl₂·2H₂O (entradas 4 a 6), obteniéndose en todos los casos rendimientos menores al CuBr.

Tabla 2.5: Evaluación de diferentes sales de Cobre en agua.^a



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t	Rendimiento (%) ^b
1	CuBr	THF	Reflujo	4 h	93
2	CuBr	H ₂ O	r.t	24 h	n. r
3	CuBr	H ₂ O	60	8 h	92
4	CuI	H ₂ O	60	24 h	58
5	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	H ₂ O	60	24 h	20
6	CuCl ₂ ·2H ₂ O	H ₂ O	60	24 h	28

^a Condiciones de reacción: **3a** (0.862 mmol), catalizador (5% mol). ^b Rendimiento del producto aislado.

A lo largo de los experimentos anteriores, se observó que la temperatura es importante para que se pueda o no efectuar la reacción. Por lo que, se realizó nuevamente la anillación del sustrato **3a** con CuBr (5% mol) en agua (2 mL), pero en esta ocasión a temperatura de reflujo. El resultado fue muy bueno porque al aumentar la temperatura el tiempo de reacción disminuyó de 8 a 3 h, mientras que el rendimiento se mantuvo prácticamente igual (Tabla 2.6, entradas 1 y 2).

Sabiendo lo importante que es para esta reacción el calentamiento, probablemente por el aumento de la solubilidad del sustrato en el agua, se probaron otras fuentes de energía. Primero se utilizó ultrasonido,⁶⁴ pero en 5 h de sonicación la lactona **7a** fue obtenida con solo un 20% de rendimiento (Tabla 2.6, entrada 3); durante este tiempo se monitoreo la temperatura del seno de la reacción con un termómetro convencional, alcanzándose una temperatura máxima de 40 °C.

Otra alternativa al calentamiento convencional fue el uso de microondas.⁶⁵ Para lo cual la mezcla del sustrato **3a**, CuBr (5% mol) y 2 mL de agua fue colocada dentro de un vial transparente a la energía de microondas e irradiada en un reactor *Monowave 300 single-mode* Anton Paar, equipado con un sensor de temperatura de infrarrojo y control directo de la presión. El equipo fue programado para llegar hasta una temperatura constante de 100 °C y al final del tiempo programado de irradiación, la muestra es enfriada por aire presurizado hasta 45 °C.

Tabla 2.6: Fuentes de energía en la reacción de cicloisomerización de **3a**.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t	Rendimiento o (%) ^b
1	CuBr	H ₂ O	60	8 h	92
2	CuBr	H ₂ O	reflujo	3 h	93
3	CuBr	H ₂ O	40 (u.s)	5 h	20
4	CuBr	H ₂ O	100 (m.o)	8 min	95
5	CuBr	THF	100 (m.o)	40 min	45
6	CuBr	CH ₃ CN	100 (m.o)	40 min	51

^a Condiciones de reacción: **3a** (0.862 mmol), catalizador (5% mol), 2 mL de disolvente. ^b

Rendimiento del producto aislado. u.s (ultrasonido); m.o (microondas).

Inicialmente, la muestra fue irradiada durante dos min, al observar mediante cromatografía en capa fina que aún quedaba materia prima sin transformarse, se decidió seguir irradiando cada dos min hasta que el sustrato reaccionó por completo en un tiempo total de 8 min. Al término de la reacción, en la placa cromatográfica revelada mediante luz ultravioleta e yodo molecular, fue posible notar la presencia de la lactona **7a** como único producto. El compuesto **7a** fue separado del catalizador de cobre mediante una filtración sobre sílice, obteniéndose en un excelente rendimiento

(95%). Lo mejor de este resultado se ve reflejado en la considerable disminución de tiempo: de 3 h a reflujo (Tabla 2.6, entrada 2) a solo 8 min en calentamiento por microondas (entrada 4). Esto se puede explicar debido a que el resultado de la irradiación con microondas es un calentamiento rápido y constante, lo que permite que la interacción en la mezcla de reacción (sustrato, catalizador y disolvente) sea mayor en un tiempo menor, comparado con el método convencional de calentamiento.

Para asegurarnos de que la reacción se beneficia por el efecto sinérgico entre el agua y las microondas, comparamos este último resultado con dos experimentos más. En estas pruebas se utilizaron dos diferentes disolventes orgánicos bajo irradiación de microondas.

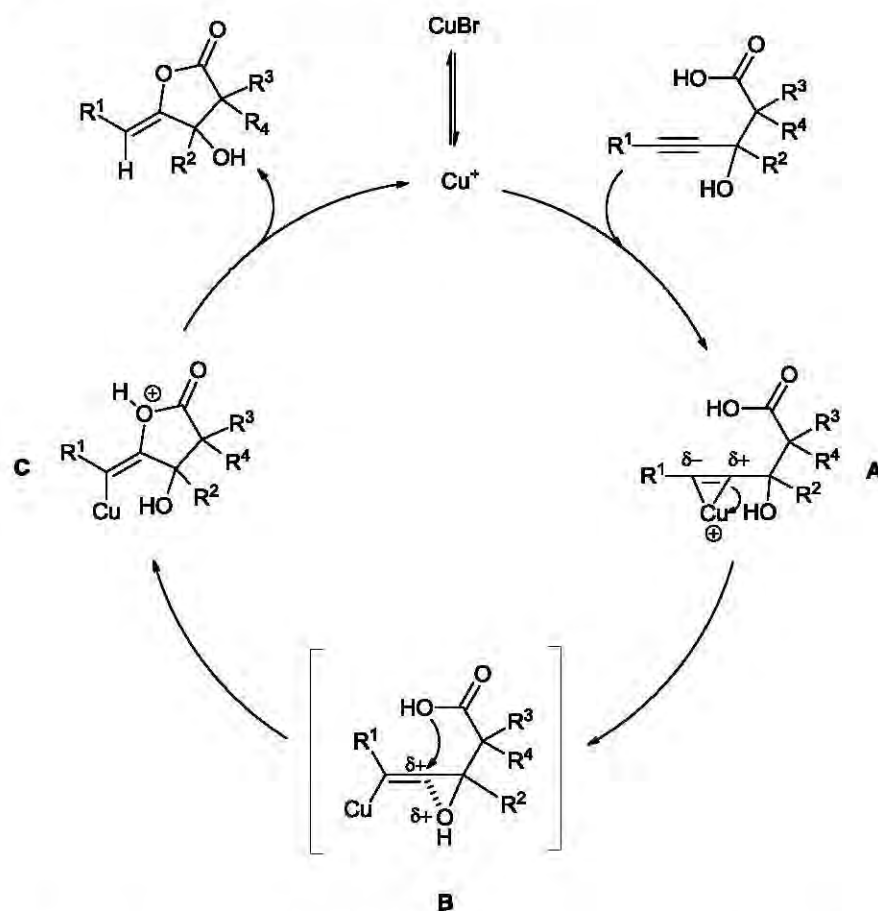
Como se muestra en las entradas 5 y 6 (Tabla 2.6), los disolventes utilizados fueron tetrahidrofurano y acetonitrilo. El resultado es contrastante, después de 40 min de irradiación a 100 °C, en ambos casos la materia prima no reaccionó por completo y la *Z*-enol- γ -lactona **3a** fue obtenida en bajos rendimientos de 45% en THF y 51% en CH₃CN.

Este resultado nos confirma que la reacción se beneficia por el uso de microondas-agua, de esta manera a partir de la reacción modelo con el sustrato **3a**, pudimos establecer las condiciones óptimas para la obtención regio y estereoselectiva de la *Z*-enol- γ -lactona **7a** (entrada 4, Tabla 2.6).

Mecanismo de reacción

El posible mecanismo a través del cual se explica la formación estereo y regioselectiva de la *Z*-enol- γ -lactona, se muestra en el Esquema 2.26. El primer paso consiste en la coordinación de la especie de cobre (I) con el enlace triple **A**. La coordinación del metal causa la polarización de los carbonos *sp* y hace posible la formación del intermediario **B**, en el que un carbocatión *incipiente* sobre el carbono γ es estabilizado por la asistencia

anquimérica del grupo hidroxilo. Por lo cual, enseguida se efectúa el ataque nucleofílico sobre el carbono γ deficiente de electrones, formándose regioselectivamente el producto de anillación 5-*exo-dig* **C**. Finalmente ocurre la protodesmetalación de **C** para liberar a la correspondiente *Z*-enol- γ -lactona.



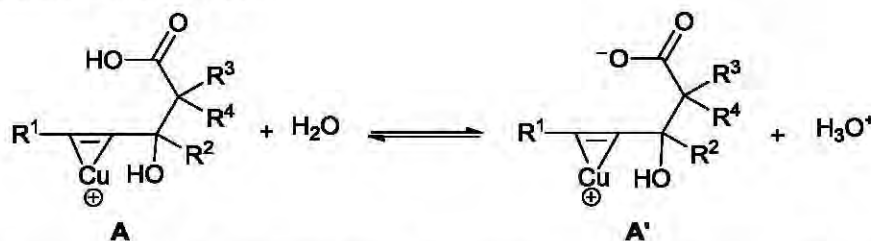
Esquema 2.26: Mecanismo propuesto para la formación estereo y regio selectiva de *Z*-enol- γ -lactonas.

A partir de este mecanismo es necesario hacer las siguientes puntualizaciones:

- 1) Cuando la reacción se realiza en agua, existen dos equilibrios que se favorecen y resultan benéficos para el proceso de cicloisomerización, en comparación con los experimentos que ocurren en disolventes orgánicos.

El primero, es el equilibrio entre la sal de CuBr y la especie ionizada Cu^+ (ilustrado en el mecanismo planteado). En agua, aumenta la disponibilidad de la especie catalítica Cu^+ facilitándose su coordinación a la ligadura triple.

El segundo equilibrio consiste en una reacción ácido-base entre sustrato y el agua (Esquema 2.27). Esta reacción permite la formación del ion carboxilato **A'**, que es una especie más nucleofílica que el ácido carboxílico.

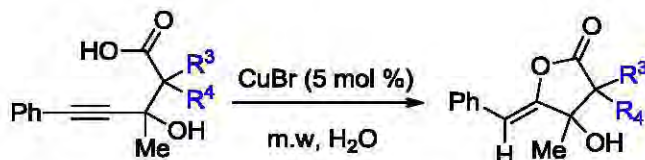


Esquema 2.27: Equilibrio ácido-base entre el complejo **A** y el agua.

- 2) La adición del ion carboxilato es *anti* con respecto al cobre, evitándose de esta forma cualquier interacción estereoelectrónica. Esto aunado a que la conformación del intermediario **B** se encuentra restringida por la estabilización del carbocatión incipiente, da como resultado la formación exclusiva del estereoisómero *Z*.

Generalización de la reacción

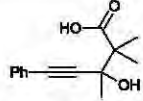
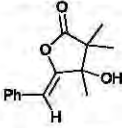
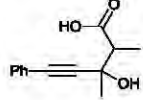
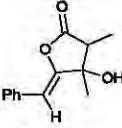
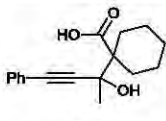
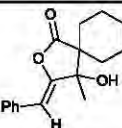
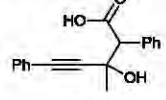
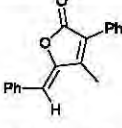
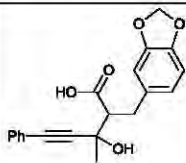
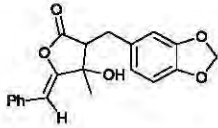
Para probar el alcance de la reacción, primero modificamos los sustituyentes en posición alfa al grupo carboxilo del sustrato **3** (R^3 y R^4) (Esquema 2.28, Tabla 2.7).



Esquema 2.28: Modificación de los sustituyentes en posición α del grupo carboxilo (R^3 y R^4).

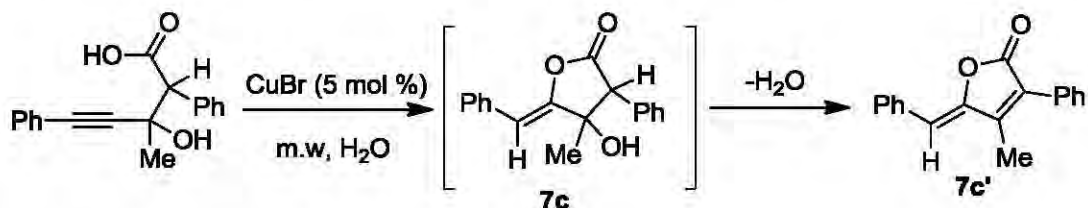
Cuando uno de los sustituyentes metilo fue cambiado por hidrógeno (i.e., $R^3=Me$ y $R^4=H$), no hubo ningún efecto en la reactividad del sustrato, la lactona **3d** se obtuvo con 95% de rendimiento (entrada 2, Tabla 2.7).

Tabla 2.7: Cicloisomerización de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos con diferentes sustituyentes en posición α al grupo carboxilo.

Entrada	Sustrato	t (min)	Producto / Rendimiento (%)
1	 3a	8	 7a , 95
2	 3d	8	 7d , 95
3	 3b	8	 7b , cuantitativo
4	 3c	8	 7c' , 80
5	 3f	18	 7f , 47

En cambio, cuando el sustituyente es más voluminoso como el ciclohexilo, la reacción de anillación se favorece por completo, formándose la lactona **7b** con rendimiento cuantitativo (entrada 3, Tabla 2.7), lo que se puede atribuir nuevamente al efecto de Thorpe-Ingold.

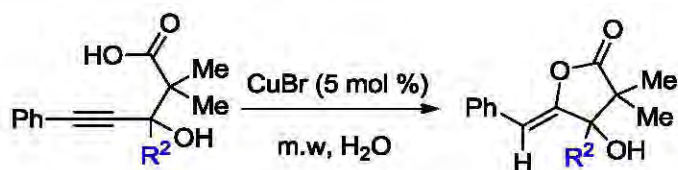
Con los sustituyentes $R^3 = H$ y $R^4 = Ph$, se obtiene la lactona insaturada **7c'** en 80% de rendimiento (entrada 4). Esta lactona se forma por la reacción de deshidratación del alcohol terciario en **7c** (Esquema 2.29).



Esquema 2.29: Formación de **7c'** a partir de la deshidratación de **7c**.

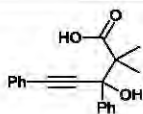
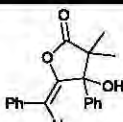
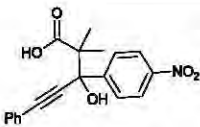
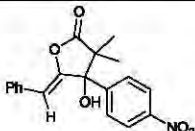
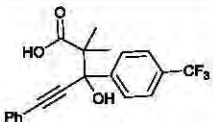
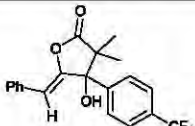
También se utilizó como sustituyente al fragmento benciliden(3,4-metilendioxo) en el sustrato **3f**. En esta reacción se formaron varios productos entre los que se logró aislar a la lactona **7f** con un rendimiento de 47% (entrada 5). Este compuesto **7f** tiene una estructura interesante por ser análoga a la estructura de la cianobacterina.

El siguiente paso fue fijar los sustituyentes en la posición alfa del grupo carbonilo quedando como $R^3 = Me$ y $R^4 = Me$ y continuamos con la modificación ahora sobre el sustituyente en la posición propargílica R^2 (Esquema 2.30). Para este fin, el grupo R^2 que hasta el momento solo había sido metilo, fue cambiado por fenilo y fenilos sustituidos por grupos electroattractores en posición *para* (Tabla 2.8).



Esquema 2.30: Modificación del sustituyente en la posición propargílica R^2 .

Tabla 2.8: Cicloisomerización de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos con diferentes sustituyentes en la posición propargílica R².

Entrada	Sustrato	t (min)	Producto / Rendimiento (%)
1	 3n	8	 7n, 96
2	 3o	12	 7o, 90
3	 3q	8	 7q, 85

Cuando se cambió al grupo metilo por el sustituyente fenilo en R², no hubo ningún efecto en la anillación. La lactona **7n** se obtuvo con un rendimiento de 96% (entrada 1, Tabla 2.8). Pero cuando la reacción se efectuó con los sustituyentes nitro y trifluorometilo en posición *para* del grupo fenilo R² = *p*-NO₂Ph y *p*-CF₃Ph (entradas 2 y 3), los rendimientos disminuyeron a 90 y 85%, respectivamente. Este resultado se explica si observamos que el intermediario **B** puede ser desestabilizado por la presencia de grupos electroattractores en R². De esta manera, el carbono propargílico (β) queda parcialmente positivo, lo que causa que haya un efecto competitivo en la donación de densidad electrónica del grupo hidroxilo hacia el carbono β y entonces el carbocatión intermediario no puede ser estabilizado eficientemente (Figura 2.20, **B'**).

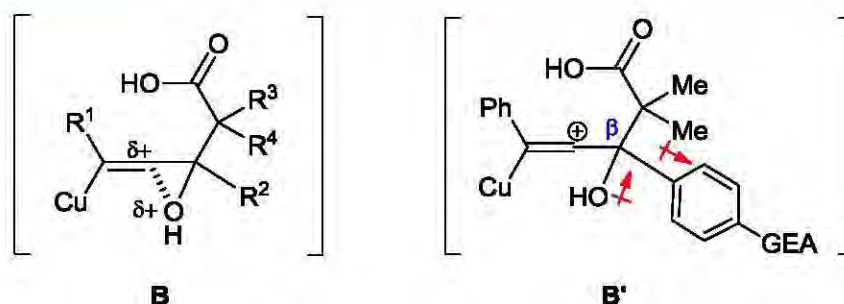


Figura 2.20: Desestabilización del intermediario **B** por presencia de grupos electroattractores en R².

De la lactona **7n** fue posible obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos-X (Figura 2.21).

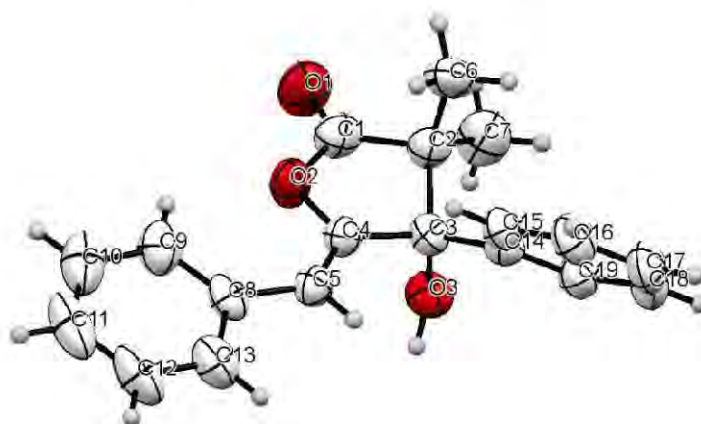


Figura 2.21: Representación tipo ORTEP (elipsoides representados al 50% de probabilidad) de la lactona **7n**.

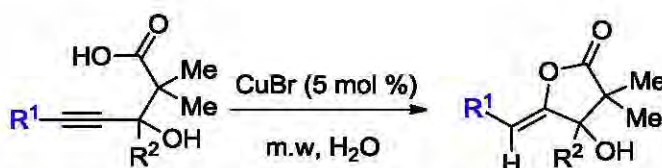
A través de su estructura molecular pudimos corroborar que la geometría alrededor del enlace doble es *Z*. La distancia entre los carbonos C4-C5 es de 1.325 Å correspondiente a la longitud de una ligadura doble C-C y la longitud del enlace doble C=O (C1-O1) es de 1.202 Å. En la estructura cristalina el compuesto se encuentra en forma de dímero, debido a la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares entre el hidrógeno del grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo carboxilo O(3)-H3...O(1'). En la Tabla

2.9 se muestran los datos cristalográficos, así como los ángulos y distancias de enlace selectas de la lactona **7n**.

Tabla 2.9: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de la lactona **7n**

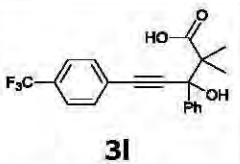
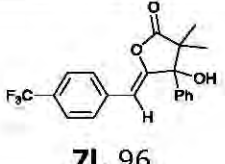
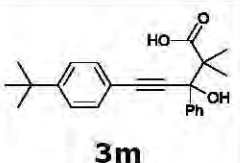
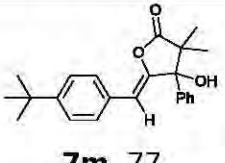
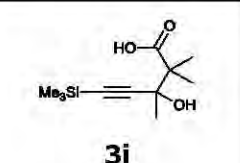
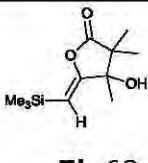
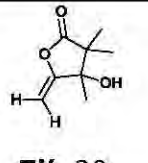
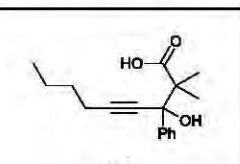
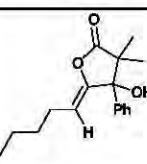
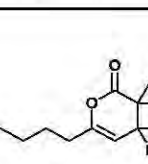
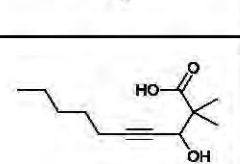
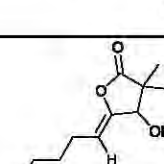
Datos cristalográficos		Distancia [Å] y ángulos (°)	
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	O(1)-C(1)	1.202(4)
Tamaño/color/forma	0.488x0.202x0.104 mm sin color prisma	O(2)-C(1)	1.360(3)
		O(2)-C(4)	1.402(3)
		O(3)-C(3)	1.442(4)
Sistema cristalino	Ortorrómbico	C(1)-C(2)	1.502(4)
Grupo Espacial	<i>P</i> n a 2 ₁	C(2)-C(3)	1.502(4)
Dimensiones de la celda unitaria (Å,°)	<i>a</i> =12.123(2) α =90 <i>b</i> =19.592(2) β =90 <i>c</i> =6.556 γ =90	C(3)-C(4)	1.518(4)
		C(4)-C(5)	1.325(4)
		C(1)-O(2)-C(4)	110.1(2)
Volumen (Å) ³	1557.2	O(2)-C(1)-C(2)	110.0(2)
<i>Z</i>	4	C(1)-C(2)-C(3)	101.3(2)
Reflexiones colectadas	9802	C(4)-C(3)-C(2)	101.(2)
Reflexiones independientes	2003	O(2)-C(4)-C(3)	108.1(2)
Indices finales R [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1=0.0489, <i>wR</i> 2=0.1042	C(5)-C(4)-O(2)	122.7(2)
		Gof(<i>F</i> ²)	1.068

Continuando con la generalización de la reacción, al modificar los sustituyentes del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico, se introdujeron diferentes grupos en la posición terminal del alquino R¹ (Esquema 2.31).



Esquema 2.31: Modificación del sustituyente en la posición terminal del alquino R¹.

Tabla 2.10: Cicloisomerización de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos con diferentes sustituyentes en la posición terminal del alquino R¹.

Entrada	Sustrato	t (min)	Producto / Rendimiento (%)
1	 3l	24	 7l, 96
2	 3m	16	 7m, 77
3	 3i	8	 7i, 63 +  7i', 20
4	 3j	40	 7j, 72 +  7j', 12
5	 3h	40	 7h, 47

Cuando el enlace triple se encuentra más polarizado por un sustituyente electroattractor en R¹ como *p*-CF₃Ph (Tabla 2.10, entrada 1), hay una disminución de densidad electrónica en el carbono y del intermediario **B** (Figura 2.20) facilitándose el ataque nucleofílico sobre este; por lo tanto la anillación procede con un excelente rendimiento de 96%. Pero, si R¹ es un grupo electrodonador como *p*-*t*BuPh (entrada 2) el rendimiento disminuye a 77% (entrada 10).

En el caso de $R^1 = \text{SiMe}_3$ (entrada 3), la reacción procede con un rendimiento global de 83%. La lactona esperada **7i** se forma en 63% de rendimiento, pero además es obtenida la lactona **7i'** en 20%. Este producto **7i'**, se forma por la ruptura del enlace C-Si durante el proceso de purificación.

Por otra parte, cuando el sustituyente en R^1 es un grupo alquilo (entradas 4 y 5), la reacción es más lenta y la selectividad disminuye, formándose una mezcla de varios productos. Para el sustrato **3j** la lactona esperada **7j** (producto de anillación 5-*exo*-dig) se forma en 72%, pero además fue posible aislar a la lactona **7j'** en 12% como producto de anillación 6-*endo*-dig. Las lactonas **7j** y **7j'** se pueden diferenciar fácilmente mediante RMN de ^1H a través de la señal que corresponde al protón vinílico; para la lactona de 5 miembros **7j** se observa un triplete en 4.95 ppm, mientras que para la lactona de 6 miembros **7j'** se observa un singulete en 5.29 ppm (Figura 2.22). En espectroscopia de infrarrojo también existe una diferencia evidente, la lactona **7j** presenta una banda característica en 1789 cm^{-1} y la lactona **7j'** en 1754 cm^{-1} ; estos números de onda concuerdan con los datos informados en la literatura para γ y δ lactonas, respectivamente.

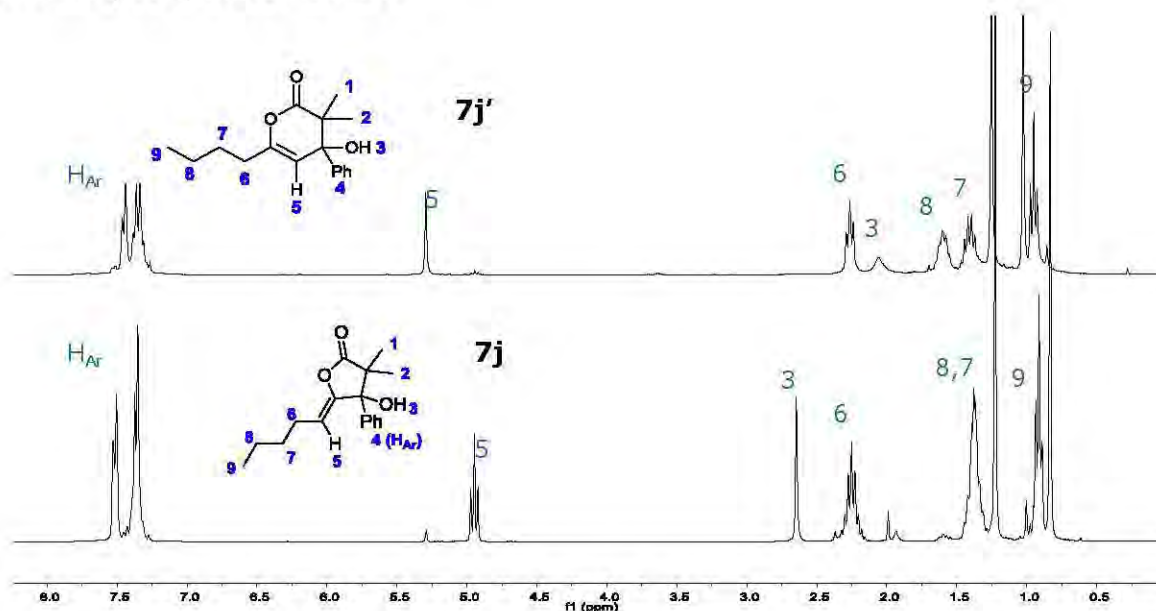
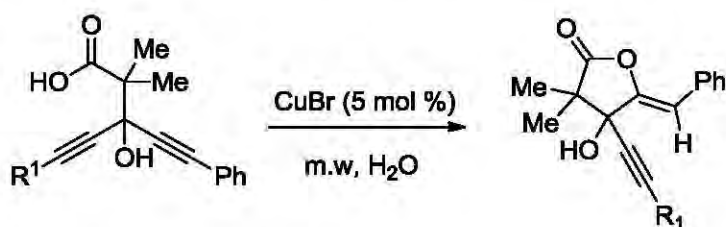


Figura 2.22: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de las lactonas **7j** y **7j'**.

En cuanto al sustrato **3h** también con sustituyente alquílico en R^1 y $R^2 = H$, el único producto que fue posible aislar fue la γ -lactona **7h** en 47% de rendimiento.

Finalmente, se sintetizaron dos lactonas con un sustituyente propargílico adicional (Esquema 2.32). Cuando el sustrato es simétrico como **3w**, la γ -lactona se forma con un buen rendimiento de 91% (Tabla 2.11, entrada 1).



Esquema 2.32: Cicloisomerización de **3w** y **3v**.

Tabla 2.11: Cicloisomerización de **3w** y **3v**.

Entrada	Sustrato	t (min)	Producto / Rendimiento (%)
1	<p>3w</p>	8	<p>7w, 91</p>
2	<p>3v</p>	8	<p>7v, 84</p>

En particular, con el sustrato **3v** se observa una marcada regioselectividad en la reacción, cuando en la misma molécula se tiene un enlace triple sustituido por un grupo alquilo y un enlace triple sustituido por un grupo fenilo; al cabo de 8 min de reacción fue obtenida regioselectivamente la lactona **7v** en 84% de rendimiento (entrada 2), favoreciéndose la adición del ácido carboxílico sobre el enlace triple

sustituido por el grupo fenilo; ya que como se observó anteriormente, cuando el sustituyente es un grupo alquilo en la posición terminal del enlace triple, la reacción es más lenta.

En las Tablas 2.12 y 2.13 se muestran los datos espectroscópicos de las lactonas sintetizadas.

Tabla 2.12: Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C (CDCl_3) de las enol- γ -lactonas **7**.

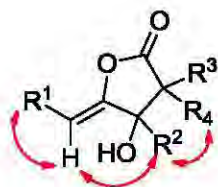


Compuesto	δ (ppm)				
	C1	C4	C5	C3	C2
7a	178.4	153.4	103.7	78.7	46.9
7b	175.5	153.6	103.9	75.8	45.2
7d	176.2	153.6	103.1	79.4	49.5
7f	174.4	153.9	103.7	77.6	52.5
7h	179.1	149.3	107.6	75.8	44.7
7i	178.7	165.6	98.9	78.2	47.1
7i'	178.4	161.2	88.4	77.6	47.4
7j	178.1	152.9	107.5	82.1	49
7l	177.5	155.0	104.9	83.4	48.3
7m	177.9	152.5	106.4	83.4	48.5
7n	177.8	152.9	106.5	83.4	48.4
7o	176.9	151.6	107.1	82.9	48.5
7q	177.3	152.2	106.9	83.1	48.5
7w	177.4	149.9	106.4	77.4	49.0
7v	177.4	150.5	105.8	74.9	48.5

Tabla 2.13: Frecuencias de vibración de IR, ion molecular observado (I.E) y puntos de fusión de las enol- γ -lactonas **7**.

Compuesto	ν (cm^{-1})			M^+	Punto de fusión
	-OH	C=O	C=C	(m/z)	($^{\circ}\text{C}$)
7a	3458	1783	1684	232	110-112
7b	3458	1783	1684	272	84-86
7d	3453	1799	1690	218	-
7f	3478	1804	1688	338	-
7h	3466	1789	1709	274	-
7i	3475	1789	1660	213	-
7i'	3474	1790	1678	156	-
7j	3479	1789	1702	274	-
7l	3399	1782	1676	362	121-123
7m	3422	1777	1680	350	168.170
7n	3494	1780	1681	294	144-146
7o	3463	1777	1680	339	139-141
7q	3457	1794	1683	362	96-98
7v	3465	1815	1688	312	-
7w	3454	1812	1690	318	-

La estereoquímica *Z* del enlace doble fue establecida, por medio de la estructura molecular de la lactona **7n** obtenida por difracción de rayos-X y por medio de los experimentos NOESY realizados para todas ellas. Las correlaciones clave se muestran en la Figura 2.23 y en ningún caso se observó al correspondiente isómero *E*.

**Figura 2.23:** Interacciones sobresalientes observadas en los espectros NOESY de las lactonas **7**.

Síntesis de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

En el año 2003 Muhammad Shaiq Ali y colaboradores informaron el aislamiento de una nueva lactona a partir del extracto metanólico de la planta *Adenantha pavonina* Linn.⁶⁶ Los autores establecieron que la estructura del nuevo compuesto aislado correspondía a una γ -lactona con un enlace exocíclico a la que llamaron pavonina (Figura 2.24), la cual nos propusimos sintetizar utilizando nuestra metodología.

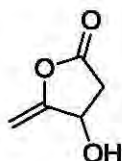
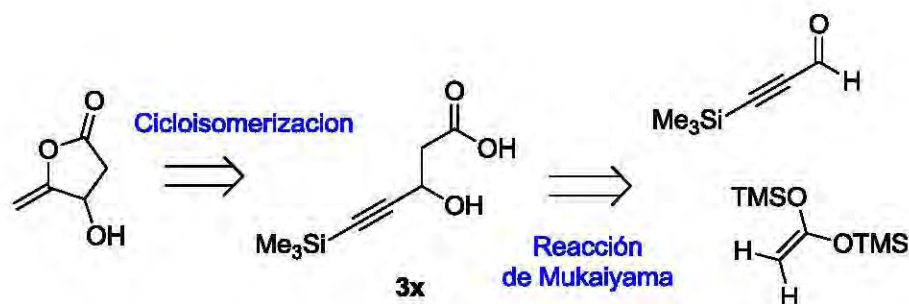


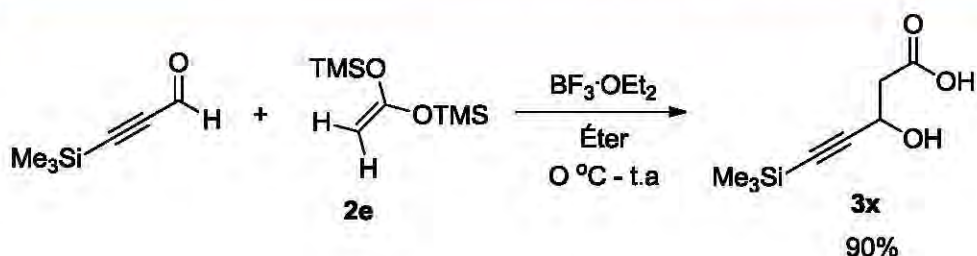
Figura 2.24: Estructura de la pavonina (4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona).

Para lograr este objetivo, planteamos realizar la síntesis de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona a partir de la reacción de cicloisomerización del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3x**, que puede ser obtenido a partir de la reacción aldólica tipo Mukaiyama entre el 3-(trimetilsilil)-2-propinal y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2e** (Esquema 2.33).



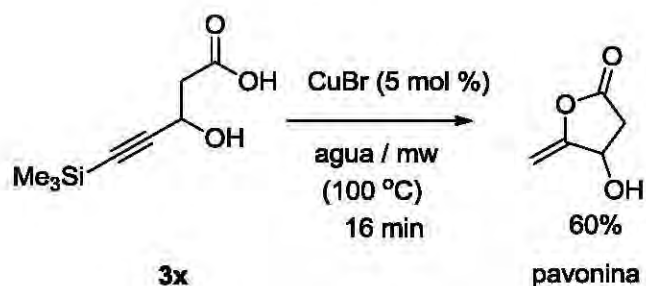
Esquema 2.33: Análisis retrosintético de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona.

El ácido **3x** se formó exitosamente con un rendimiento de 90% a partir del 3-(trimetilsilil)-2-propinal y el acetal de cetena **2e** en presencia de un equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 2.34)



Esquema 2.34: Síntesis del ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3x**.

Enseguida se realizó la reacción de cicloisomerización del ácido **3x** con CuBr (5% mol) en agua, bajo irradiación de microondas (Esquema 2.35). Al cabo de 30 min de reacción se observa que el sustrato **3x** se ha consumido por completo, después del proceso de purificación que consiste en una extracción con diclorometano y filtración por una pequeña columna de gel de sílice, la lactona 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona (Pavonina) fue obtenida directamente en un 60% de rendimiento.



Esquema 2.35: Formación de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona (Pavonina) a partir de la cicloisomerización del ácido **3x**.

En las Tablas (2.14 y 2.15) se muestran los datos espectroscópicos que confirman la formación de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona.

Como cabe esperar, en el espectro de infrarrojo se observa la banda característica de la vibración del grupo carbonilo en 1797 cm^{-1} y en el espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 114, seguido del pico originado por pérdida de una molécula de agua en m/z 96.

Tabla 2.14: Datos de IR y E.M de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona

IR (Película, cm^{-1})	I. E (m/z)
3431 (OH),	114 $[M]^+$,
1797 (C=O),	96 $[M-H_2O]^+$,
1675 (C=C)	68 $[M-CO_2H_2]^+$

Tabla 2.15: Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ ppm)
4.90-4.83 (2H, m, $J = 3.8$ Hz, 2.7 Hz, H-5a H-3, señales traslapadas), 4.65 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5b), 3.19 (1H, OH), 2.90 (1H, dd, $J = 18.3$ Hz, 7.7 Hz, H-2a), 2.62 (1H, dd, $J = 18.2$ Hz, 3.9 Hz, H-2b).	173.2 (C-1), 37.7 (C-2), 67.2 (C-3), 159.0 (C-4), 91.3 (C-5).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 2.25) apreciamos dos señales dobles de dobles que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos H-2a y H-2b; en 2.62 ppm esta la señal de H-2a que presenta una constante de acoplamiento geminal de 18.3 Hz y otra constante de 3.9 Hz que indica el acoplamiento con el hidrógeno H-3; la señal en 2.90 ppm se asigna al hidrógeno H-2b que tiene una constante de acoplamiento geminal de 18.2 Hz y otra constante de 7.7 Hz a consecuencia de su acoplamiento con H-3. En 3.34 ppm se puede ver la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo. En 4.65 ppm aparece un doblete correspondiente

al hidrógeno vinílicos H-5b; mientras que el otro hidrógeno vinílico H-5a aparece junto con el hidrógeno H-3 en una señal traslapada entre 4.83-4.90 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.26) se observan las señales de los carbonos que constituyen a la pavonina: en 37.70 ppm la señal que corresponde al metileno C-2; en 67.19 la señal del carbono C-3 base de oxígeno, en 91.34 ppm se encuentra el carbono sp^2 C-5; en 159.02 ppm aparece el carbono sp^2 C-4 y finalmente en 173.26 ppm se observa la señal correspondiente al carbono carboxílico C-1.

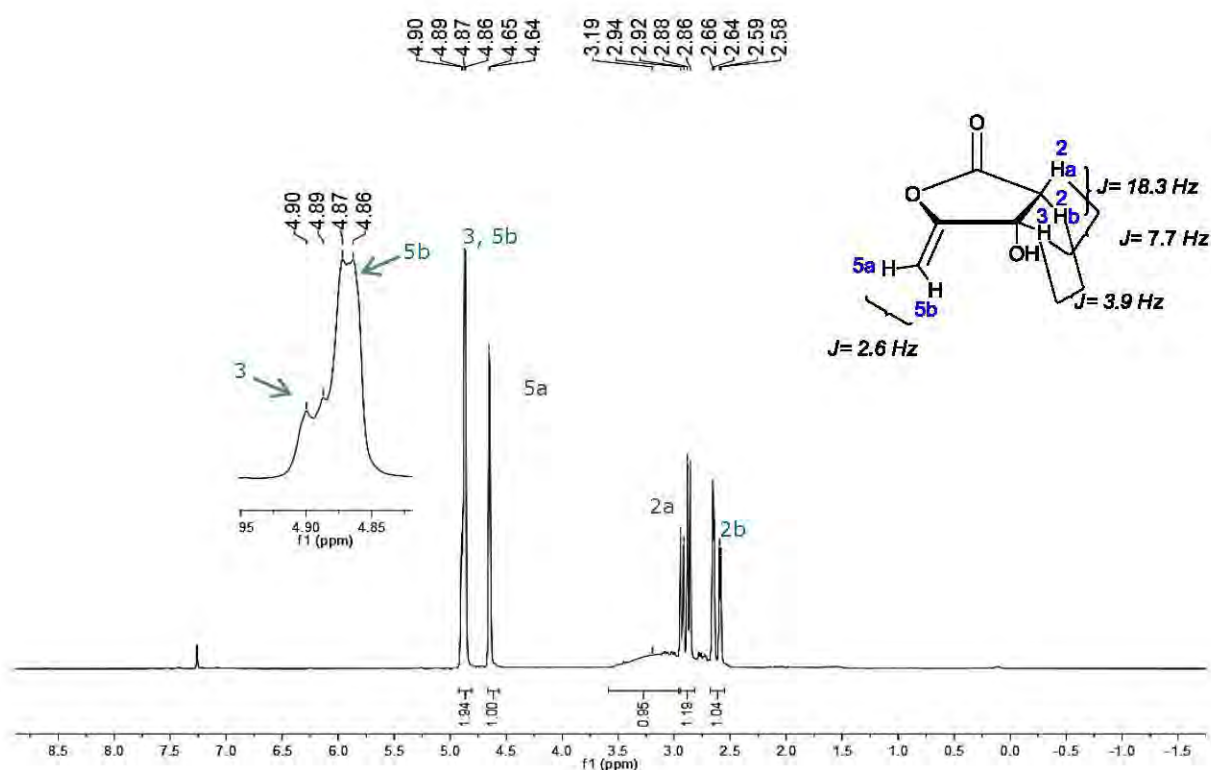


Figura 2.25: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona.

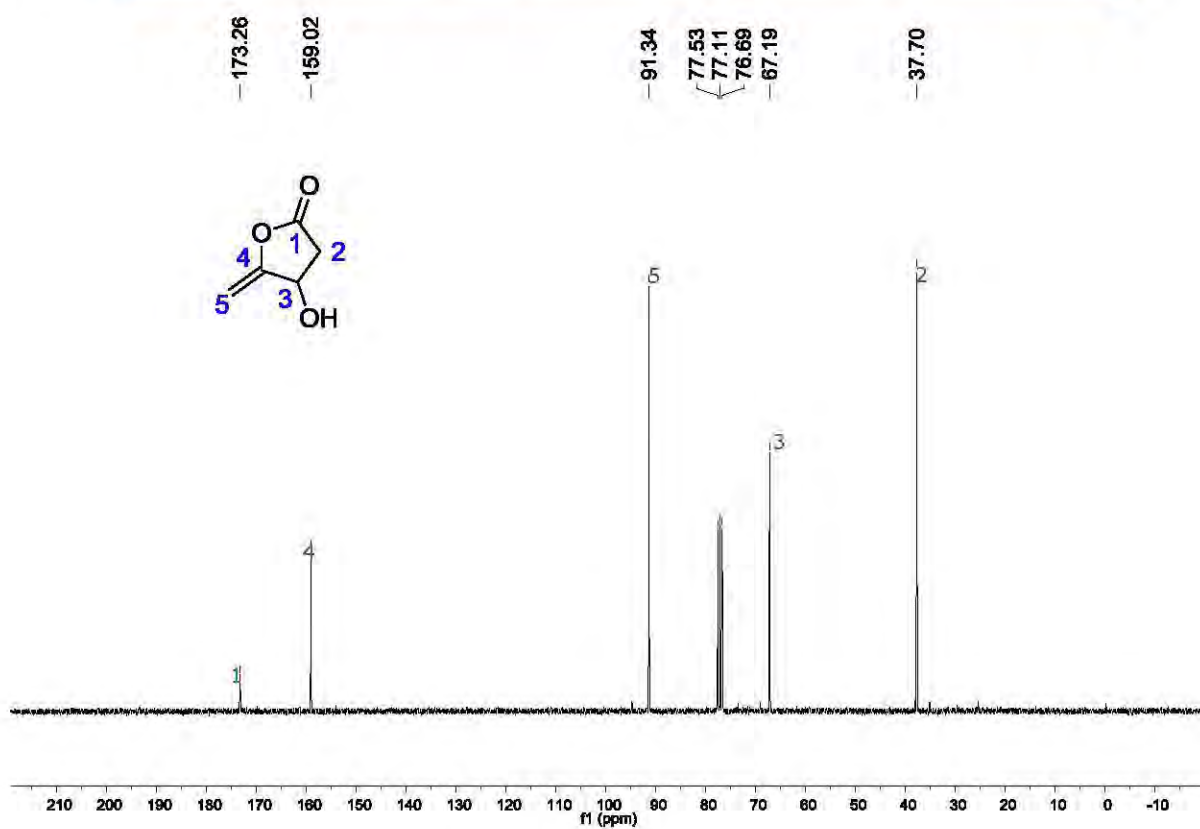
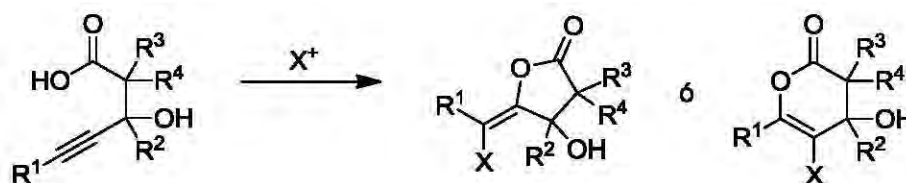


Figura 2.26: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la 4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3H)-ona.

2.2.2 Bromolactonización

Algunos de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos obtenidos también fueron sometidos a pruebas de halolactonización, con el objetivo de estudiar la regioselectividad cuando la anillación es promovida por un halógeno. Adicionalmente los posibles productos de la reacción, resultan interesantes porque el electrófilo forma parte del producto final y confiere a la molécula una funcionalización extra que podría permitir nuevas transformaciones (Esquema 2.36).

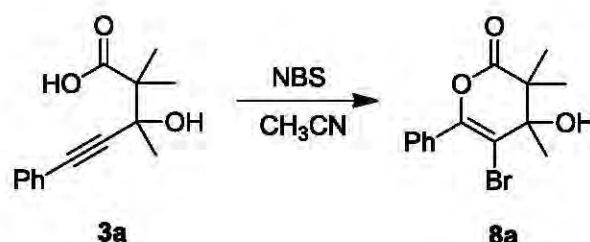


Esquema 2.36: Posibles productos de la reacción de halolactonización de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos.

Para estas pruebas también se utilizó como sustrato modelo al ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a**. Los primeros agentes electrofílicos que se utilizaron fueron I_2 y Br_2 en acetonitrilo como disolvente y a temperatura ambiente. A las dos reacciones se les dio seguimiento mediante cromatografía en capa fina y al término de la reacción se observa la formación una gran cantidad de productos. En vista de estos resultados, el siguiente electrófilo que se probó fue *N*-bromosuccinimida.

A temperatura ambiente se hizo reaccionar el ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a** disuelto en acetonitrilo con un equivalente de NBS. Después de 2 h de reacción, se observa la desaparición de la materia prima y la formación de un producto mayoritario, que fue purificado mediante cromatografía en columna. El nuevo compuesto se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión de 110-112 °C y

fue completamente caracterizado concluyendo que se trataba del producto de anillación 6-*endo*-dig, aislado con un rendimiento de 75% (Esquema 2.37)



Esquema 2.37: Reacción entre **3a** y N-Bromosuccinimida.

Por medio de espectrometría de masas (I.E) se confirma la presencia de bromo observándose en el espectro el patrón isotópico correspondiente. En m/z 310 aparece el ion molecular debido al isótopo Br^{79} y en m/z 312 $[\text{M}+2]^+$ el pico debido al isótopo Br^{81} . En el espectro de infrarrojo se observan tres bandas características: en 1656 cm^{-1} aparece la vibración del enlace doble $\text{C}=\text{C}$; la vibración del grupo carbonilo se observa en 1753 cm^{-1} dentro del intervalo de frecuencia típico para una δ -lactona y en 3476 cm^{-1} se encuentra la vibración del grupo hidroxilo.

Como se puede ver en la Figura 2.27, el espectro de RNM de ^1H es muy sencillo, en él se aprecian en 1.40 y 1.43 ppm las señales de los hidrógenos de los metilos H-10 y H-11; la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo está en 2.33 ppm y en la región de 7.39 a 7.64 ppm se observan las señales de los hidrógenos aromáticos.

En el espectro de ^{13}C (Figura 2.28), en 19.5 ppm se ve la señal del metilo C-11; las señales de los metilos C-11a y C-11b aparecen en 20.2 y 23.9 ppm. El carbono cuaternario C-2 esta 46.7 ppm; el carbono base de oxígeno C-3 se ve en 74.6 ppm. En 111.3 aparece una señal muy importante que corresponde al carbono sp^2 que contiene al átomo de bromo. El otro carbono sp^2 que también forma parte del doble enlace endocíclico C-5 está en 145.3 ppm y finalmente en 172.7 ppm se encuentra el carbono C-1.

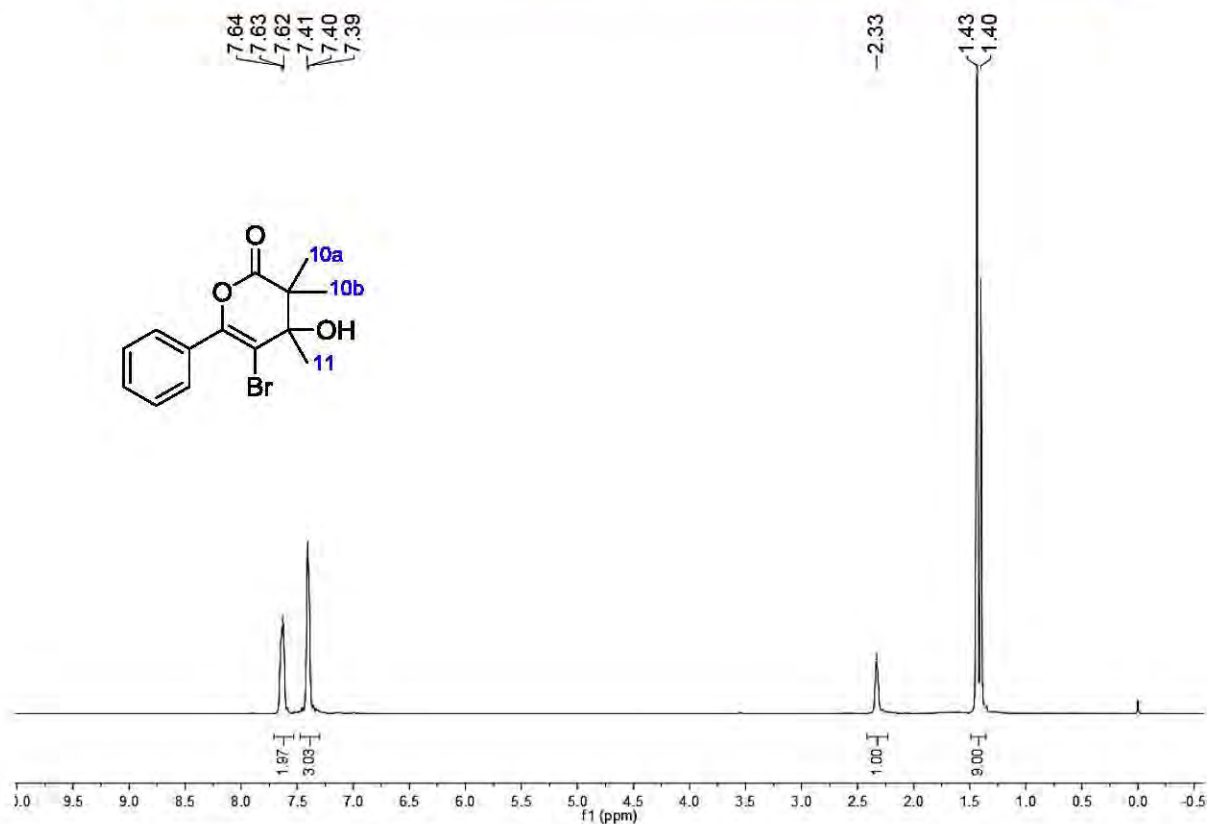


Figura 2.27: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la lactona **8a**.

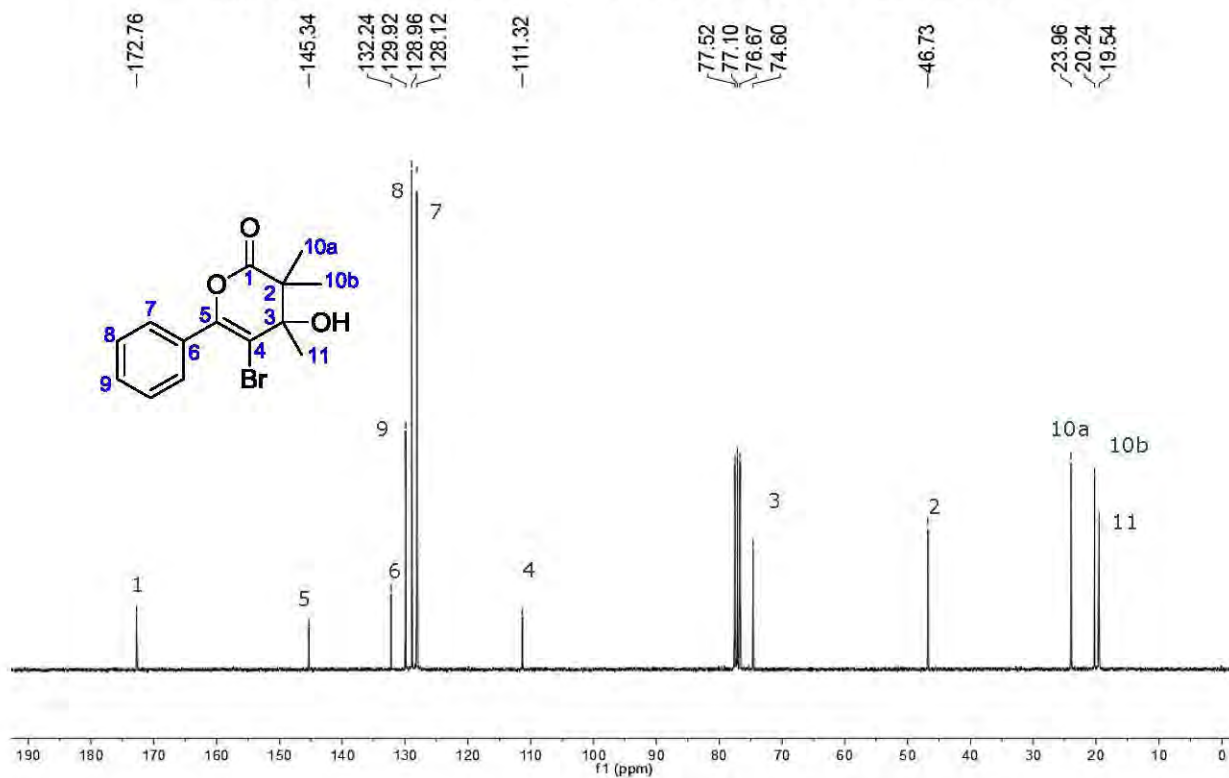


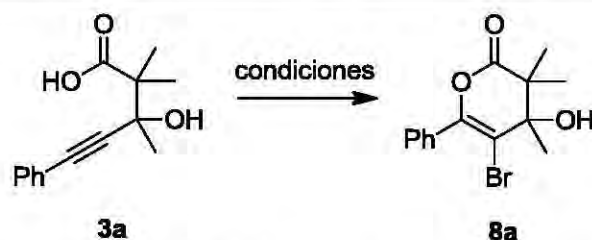
Figura 2.28: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la lactona **8a**.

Como se verá más adelante, fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X, que corroboran que efectivamente el producto de la bromolactonización de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos es la lactona de 6 miembros con un enlace doble C=C endocíclico.

La reacción también se probó en presencia de un equivalente de carbonato de sodio con el objetivo favorecer la adición nucleofílica sobre el enlace triple activado por bromo, formado un ion carboxilato. Sin embargo, el resultado no fue mejor, la δ -bromolactona **8a** se obtuvo con solo 60% de rendimiento (entrada 2, Tabla 2.16).

Por otro lado, también se examinó la reacción en agua a temperatura ambiente, pero el producto **8a** se obtuvo únicamente con un rendimiento de 40% (entrada 3).

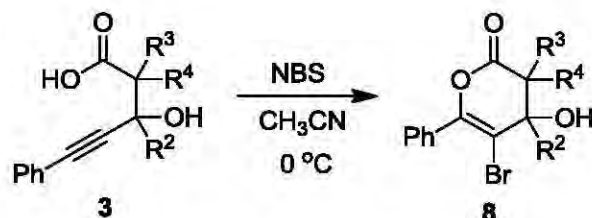
Tabla 2.16: Estudio de las condiciones de reacción entre el ácido **3a** y NBS



Entrada	Electrófilo/base	T (°C)	Disolvente	Rendimiento (%)
1	NBS	T. A	CH ₃ CN	70
2	NBS/Na ₂ CO ₃	T. A	CH ₃ CN	60
3	NBS	T. A	Agua	40
4	NBS	0	CH ₃ CN	75

Otro factor que se modificó fue la temperatura, al bajar de temperatura ambiente a 0°C. Después de la purificación por cromatografía en columna se obtiene la δ -bromo lactona con un mejor rendimiento (75%) (entrada 4).

Utilizando estas últimas condiciones se sintetizó una familia de nuevas δ -bromolactonas (5-bromo-4-hidroxi-2*H*-piran-2-onas), esto es: se hace reaccionar al ácido carboxílico **3a** disuelto en acetonitrilo con 1 equivalente de *N*-bromosuccinimida a 0°C (Esquema 2.38).



Esquema 2.38: Síntesis de diferentes 5-bromo-4-hidroxi-2*H*-piran-2-onas.

Como podía esperarse, cuando se cambian los sustituyentes R^3 y R^4 en posición α del grupo carboxilo por el grupo ciclohexilo (entrada 2, Tabla 2.17), la anillación se favorece con un notable incremento en el rendimiento de la reacción, al obtener la lactona **8b** con excelente rendimiento (94%).

Tabla 2.17: Síntesis de 5-bromo-4-hidroxi-2*H*-piran-2-onas

Entrada	3	R^2	R^3	R^4	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	3a	Me	Me	Me	0	2	8a	75
2	3b	Me	-(CH ₂) ₅ -		0	2	8b	94
3	3d	Me	Me	H	0	2	8d	76
4	3e	Me	H	H	0	2	8e	58
5	3c	Me	Ph	H	0	1	8c	50
6	3n	Ph	Me	Me	0	2	8n	66
7	3o	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Me	Me	0	2	8o	74
8	3p	<i>p</i> -BrPh	Me	Me	0	4	8p	77
9	3r	<i>p</i> -ClPh	Me	Me	0	3	8r	71

Al reemplazar un grupo metilo por un hidrógeno ($R^3 = \text{Me}$ y $R^4 = \text{H}$) el resultado es muy similar al del sustrato modelo y la lactona **8d** es obtenida en 76% de rendimiento (entrada 3).

En cambio, cuando las reacciones se llevan a cabo con los sustituyentes $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$ (entrada 4) y $R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = \text{H}$ (entrada 5), la cantidad de subproductos aumenta y las δ -lactonas **8c** y **8e** se logran aislar con rendimientos moderados de 58 y 50%, respectivamente.

También se obtuvo la lactona **8n** con rendimiento de 66% (entrada 6), con sustituyente fenilo en R^2 en lugar de metilo. En las entradas 7-9, con fenilos sustituidos en posición *para* por grupos electroattractores (R^2), no se observó ningún comportamiento diferente en la selectividad de la reacción y las lactonas correspondientes fueron aisladas en rendimientos similares entre 71 y 77%.

Para la lactona **8d**, fue posible la obtención de un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos-X. En la Figura 2.29, se muestra la proyección ORTEP en la que se aprecia el anillo de 6 miembros con un enlace endocíclico sustituido por bromo. La distancia C4-C5 es de 1.319 Å y corresponde a la longitud de un enlace doble C-C, el enlace σ entre C4 y Br1 tiene una distancia clásica de 1.899 de Å. La estructura cristalina muestra la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares, formados por el hidrógeno del grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo carboxilo [O(3)-H(3)...O(1)']. En la Tabla 2.18 se muestran los datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos de enlace selectos para la lactona **8d**.

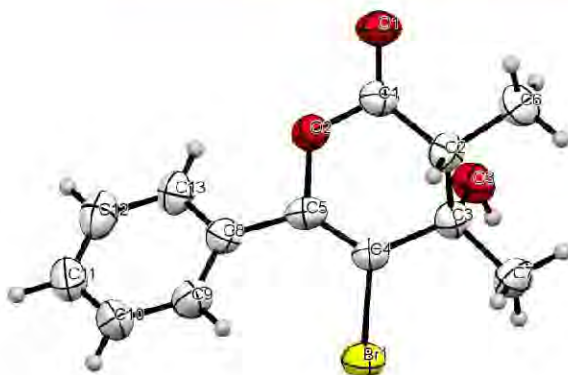


Figura 2.29: Representación tipo ORTEP (elipsoides al 30% de probabilidad) de la lactona **8d**.

Tabla 2.18: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de la lactona **8d**.

Datos cristalográficos		Distancia [Å] y ángulos (°)
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₃	Br(1)-C(4) 1.899(4)
Tamaño/color/forma	0.418x0.138x0.126	O(1)-C(1) 1.201(4)
Sistema cristalino	Ortorrómbico	O(2)-C(1) 1.362(5)
Grupo Espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	O(2)-C(5) 1.397(4)
Dimensiones de la celda unitaria (Å,°)	a= 6.2848(9) α= 90	O(3)-C(3) 1.430(4)
	b= 11.5204(16) β= 90	C(1)-C(2) 1.505(5)
	c= 17.479(2) γ= 90	C(2)-C(3) 1.533(5)
Volumen (Å) ³	1265.54	C(3)-C(4) 1.519(5)
Z	4	C(4)-C(5) 1.319
Reflexiones colectadas	4040	C(1)-O(2)-C(5) 121.4(3)
Reflexiones independientes	2310	O(2)-C(1)-C(2) 117.0(3)
Índices finales R [I>2σ(I)]	R1= 0.0368	C(1)-C(2)-C(3) 111.3(3)
	wR2= 0.0712	C(4)-C(3)-C(2) 106.9(3)
Gof(F ²)	0.994	C(5)-C(4)-C(3) 122.9(3)
		C(4)-C(5)-O(2) 120.3(3)

La lactona **8o** también fue caracterizada por difracción de rayos-X. En la Figura 2.30, se muestra la proyección ORTEP para este compuesto. La

distancia entre los carbonos sp^2 C4-C5 es de 1.327 Å, mientras que la distancia del enlace C4-Br es de 1.894 Å. En la estructura cristalina del compuesto se forma cadenas a través de puentes de hidrógeno intermoleculares entre el hidrógeno del grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo carboxilo O(3)-H3...O(1'). En la Tabla 2.19, se muestran los datos cristalográficos, así como los ángulos y distancias de enlace selectas de la lactona **8o**.

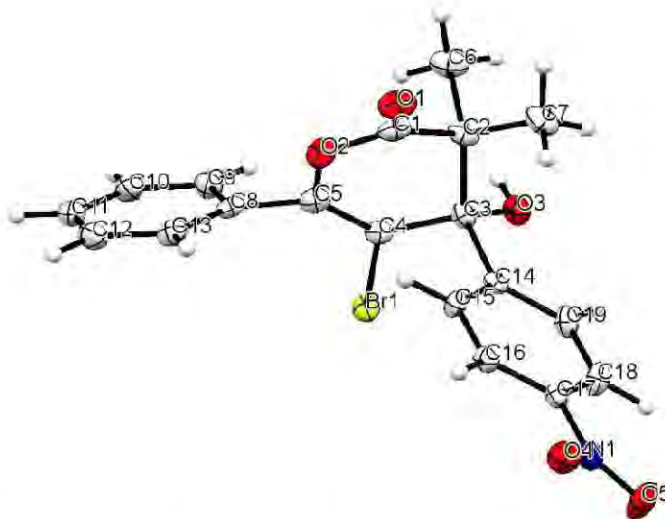


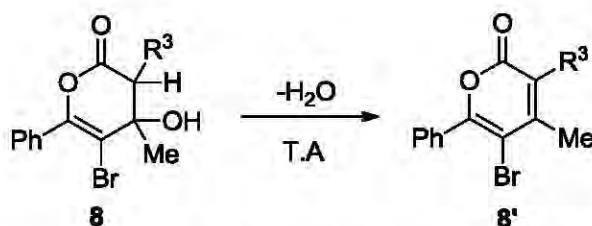
Figura 2.30: Representación tipo ORTEP (elipsoides al 30% de probabilidad) de la lactona **8o**.

Tabla 2.19: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de la lactona **8o**.

Datos cristalográficos		Distancia [Å]	Ángulos [°]
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₅	Br(1)-C(4) 1.894(2)	C(1)-O(2)-C(5) 120.1(2)
Tamaño	0.396x0.168x0.118	O(1)-C(1) 1.200(3)	O(2)-C(1)-C(2) 117.4(2)
color	Sin color	O(2)-C(1) 1.365(3)	C(1)-C(2)-C(3) 110.5(2)
forma	Prisma	O(2)-C(5) 1.409(3)	C(4)-C(3)-C(2) 101.(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	O(3)-C(3) 1.417(3)	O(2)-C(4)-C(3) 108.1(2)
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ /c	O(4)-N(1) 1.229(3)	C(4)-C(3)-C(2) 107.8(2)
Dimensiones de la celda unitaria (Å,°)	<i>a</i> = 10.330(2) α = 90	O(5)-N(1) 1.223(3)	C(5)-C(4)-C(3) 124.1(2)
	<i>b</i> = 6.3346(9) β = 96.037(2)	N(1)-C(17) 1.470(3)	C(5)-C(4)-Br(1) 119.2(2)
	<i>c</i> = 26.551(4) γ = 90	C(1)-C(2) 1.514(4)	C(3)-C(4)-Br(1) 116.7(2)
Volumen (Å) ³	1727.7(4)	C(2)-C(3) 1.567(3)	C(4)-C(5)-O(2) 121.0(2)
		C(3)-C(4) 1.513(3)	

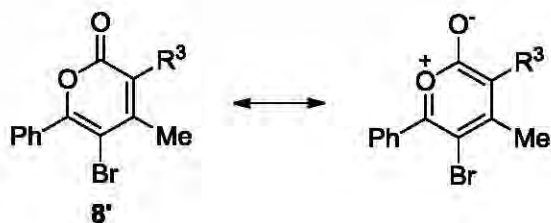
Z	4	C(3)-C(14) 1.528(3) C(4)-C(5) 1.327(3)	
Reflexiones colectadas	9853		
Reflexiones Independientes	3170		
Índices finales R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1=0.0304,$ $wR2=0.0709$		
Gof(F^2)	1.022		

Durante el estudio de la reacción de halolactonización, se observó que las lactonas **8c** ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = \text{H}$), **8d** ($R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$) y **8e** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), no son lo suficientemente estables a temperatura ambiente, degradándose por completo en un lapso de 2 a 5 días. Cuando se analizó la mezcla de productos de descomposición de estos compuestos, nos dimos cuenta que el producto principal al que se degradan es la 5-bromo-2*H*-piran-2-ona insaturada **8'**, como resultado de la deshidratación del alcohol terciario presente en **8** (Esquema 2.39).



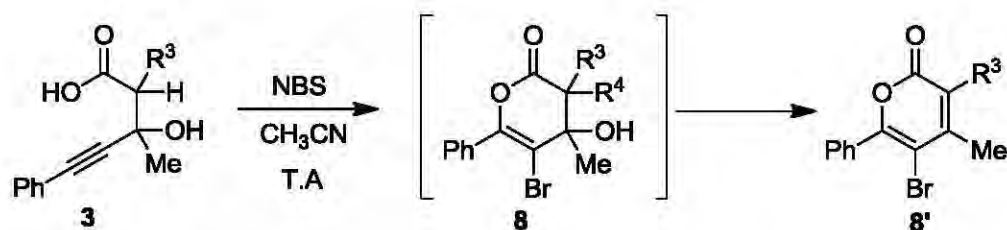
Esquema 2.39: Reacción de deshidratación de **8** para la obtención de **8'**.

Posiblemente, la formación espontánea de la lactona **8'** esta fuertemente favorecida, debido a la estabilización por su forma canónica de resonancia, el ion pirilio-2-enolato (especie aromática), mostrado en el Esquema 2.40.



Esquema 2.40: Forma canónica de resonancia de la lactona **8'**.

Con base en lo anterior, pensamos que sería posible obtener directamente a las 5-bromo-2*H*-piran-2-onas insaturadas **8'**, si la reacción se realizaba a temperatura ambiente y no a 0°C (Esquema 2.41). Así efectuamos nuevamente los experimentos de halolactonización de los sustratos **3c**, **3d** y **3e**. En cromatografía en capa fina fue posible observar primero la formación de la lactona **8** y al poco tiempo la aparición de la lactona deshidratada **8'**. Para los sustratos **3d** y **3e**, después de dos h de reacción se observa la desaparición de la materia prima **3** y al cabo de dos h más los compuesto **8d** y **8e** también se han transformado por completo para dar lugar a **8d'** y **8e'** (entradas 1 y 2, Tabla 2.20). La reacción para el sustrato **3c** fue más rápida, aunque el rendimiento fue de solo 30% (entrada 3), observándose además una gran cantidad de subproductos, debido probablemente a reacciones de halogenación colaterales.



Esquema 2.41: Formación de **8'** a partir de la reacción de **3** y NBS a temperatura ambiente.

Tabla 2.20: Síntesis de 5-bromo-2*H*-piran-2-onas **8'**

Entrada	Sustrato	R ²	R ³	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	3d	Me	Me	4	8d'	73
2	3e	Me	H	4	8e'	54
3	3c	Me	Ph	2	8c'	30

El producto **8c'** fue adicionalmente caracterizado por difracción de rayos-X (Figura 2.31). Debido a la hibridación sp^2 de los átomos de carbono C1, C2, C3, C4 y C5 la suma de ángulos alrededor de dichos átomos es de $\sim 360^\circ$, lo que resulta en una estructura hexagonal plana. La longitud del enlace O2-C-5 es

menor a las esperada, la magnitud del enlace es intermedia entre un enlace sencillo y un enlace doble; este dato puede ser evidencia de la existencia de un híbrido de resonancia entre la estructura **8'** y su estructura canónica previamente descrita.

En la Tabla 2.21 se muestran los datos cristalográficos, así como los ángulos y distancias de enlace selectas para la lactona **8c'**.

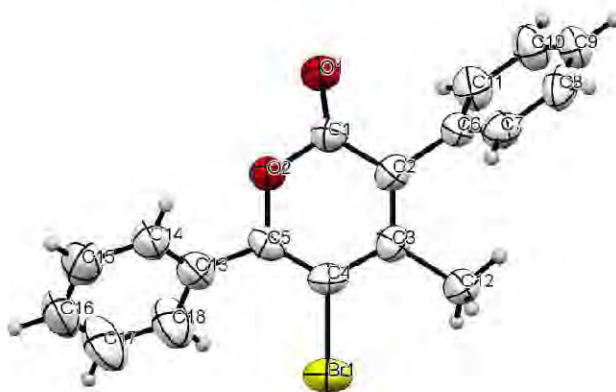


Figura 2.31: Representación tipo ORTEP (elipsoides al 30% de probabilidad) de la lactona **8c'**.

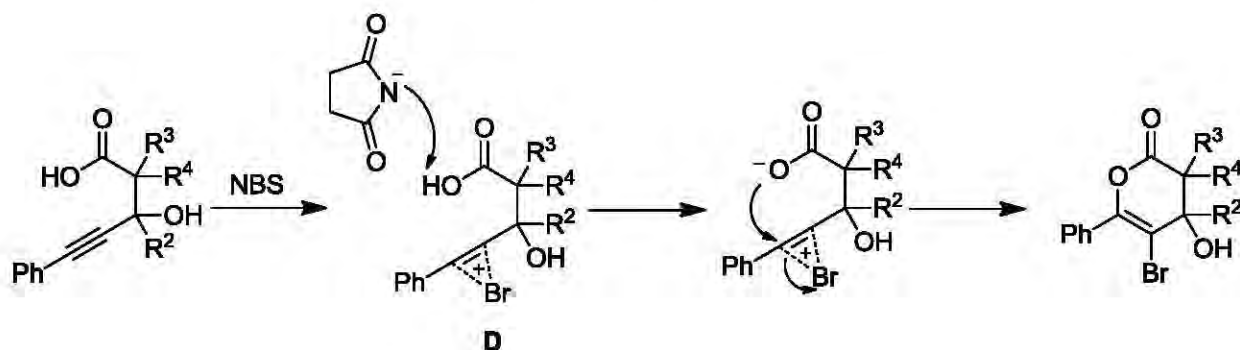
Tabla 2.21: Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de la lactona **8c'**.

Datos cristalográficos		Distancia [Å] y ángulos (°)	
Fórmula molecular	$C_{18}H_{13}BrO_2$	Br(1)-C(4)	1.899(4)
Tamaño/color/forma	0.456 x 0.088 x 0.072 mm / incoloro / aguja	O(1)-C(1)	1.204(6)
Sistema cristalino	Ortorrómbico	O(2)-C(5)	1.352(6)
Grupo Espacial	$Pn2_1$	O(2)-C(1)	1.397(5)
Dimensiones de la celda unitaria (Å, °)	$a = 12.461(2)$ $\alpha = 90$	C(1)-C(2)	1.433(7)
	$b = 18.132(3)$ $\beta = 90$	C(3)-C(4)	1.430(7)
	$c = 6.7744(12)$ $\gamma = 90$	C(4)-C(5)	1.341(7)
Volumen (Å) ³	1530.63	C(2)-C(3)	1.364(7)
Z	4	C(1)-O(2)-C(5)	122.4(4)
		O(2)-C(1)-C(2)	117.3(4)
		C(1)-C(2)-C(3)	120.2(4)
		C(2)-C(3)-C(4)	118.6(4)
		C(3)-C(4)-C(5)	121.4(5)
		O(2)-C(5)-C(4)	119.9(5)

Reflexiones colectadas	11853	Br(1)-C(4)-C(3) 118.5(4) Br(1)-C(4)-C(5) 119.7(4)
Reflexiones independientes	2776 [$R(\text{int}) = 0.0415$]	
Indices finales R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0423$ $wR2 = 0.0969$	
Gof(F^2)	1.035	

Mecanismo

En el Esquema 2.41 se muestra el mecanismo propuesto para la formación de las 5-bromo-2H-piran-2-onas. El primer paso consiste en la activación del triple por el bromo, generando el ion bromonio **D**; este intermediario catiónico no es simétrico, el carbono δ posee una densidad electrónica mayor debido a que puede ser mejor estabilizada por el sustituyente fenilo. A su vez el hidrógeno del ácido carboxílico puede ser abstraído por el ion succinimidato, facilitando la adición nucleofílica regioselectiva sobre el carbono δ del intermediario catiónico, generando el producto de anillación 6-*endo*-dig (Esquema 2.42).



Esquema 2.42: Mecanismo propuesto para la formación de **8**.

En las Tablas 2.22-2.25 se muestran los datos espectroscópicos de las 5-bromo-4-hidroxi-2H-piran-2-onas **8** y 5-bromo-2H-piran-2-onas **8'**.

Tabla 2.22: Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C (CDCl_3) de las 5-bromo-4-hidroxi-2H-piran-2-onas **8**.

Compuesto	δ (ppm)				
	C1	C5	C4	C3	C2
8a	172.7	145.3	111.3	74.6	46.7
8b	171.1	145.1	111.1	75.0	50.0
8c	166.9	147.4	110.0	73.2	57.7
8d	169.5	145.5	112.5	72.8	45.7
8e	166.1	147.1	110.5	70.6	43.4
8n	172.0	146.5	110.9	79.3	47.9
8o	171.2	147.4	109.0	79.2	47.7
8p	171.6	146.8	110.0	78.9	47.7
8r	171.7	146.8	110.2	79.0	47.8

Tabla 2.23: Frecuencias de vibración de IR, ion molecular observado (I.E) y puntos de fusión de las 5-bromo-4-hidroxi-2H-piran-2-onas **8**

Compuesto	ν (cm^{-1})			M^+	Punto de fusión
	OH	C=O	C=C	m/z	$^{\circ}\text{C}$
8a	3476	1753		310	110-112
8b	3494	1738		351	98-100
8c	3490	1736	1650	359	
8d	3471	1744	1666	296	84-86
8e	3444	1737	1660	283	124-125
8n	3481	1751	1670	374	168-170
8o	3488	1752	1655	417	190-191
8p	3493	1750	1656	452	180-182
8r	3493	1750	1654	407	178-179

Tabla 2.24: Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C (CDCl_3) de las 5-bromo-2*H*-piran-2-onas **8'**.

Compuesto	δ (ppm)				
	C1	C5	C3	C2	C4
8c'	160.9	156.2	151.8	125.7	104.5
8d'	162.1	154.2	150.0	121.2	104.4
8e'	160.6	157.5	156.4	112.8	103.3

Tabla 2.25: Resumen de frecuencias de vibración de IR, ion molecular observado (I.E) y puntos de fusión de las 5-bromo-2*H*-piran-2-onas **8'**

Compuesto	ν (cm^{-1})		M^+	Punto de fusión
	C=O	C=C	m/z	$^{\circ}\text{C}$
8c'	1712	1612	340	
8d'	1744	1669	278	104-106
8e'	1719	1611	264	99-100

2.3 CONCLUSIONES

Cicloisomerización

- La cicloisomerización de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos catalizada por CuBr en agua e irradiación de microondas, conduce a la formación de nuevas *Z*-enol- γ -lactonas de manera regio y estereoselectiva.
- El uso de cobre (I) como catalizador representa una excelente alternativa para la reacción de cicloisomerización debido a que además de ser un metal altamente disponible y tener un bajo costo, permite el desarrollo de la reacción en condiciones que no necesitan excluir el aire y la humedad.
- En la reacción de anillación hay un efecto sinérgico entre el agua y las microondas, dando como resultado tiempos cortos y reacciones limpias que permiten una fácil purificación de las *Z*-enol- γ -lactonas obtenidas.
- El estudio basado en la modificación de los sustituyentes del sustrato, muestra que el protocolo de cicloisomerización establecido es general y permite funcionalizar cualquier parte de la molécula.
- El producto natural conocido como pavonina (4-hidroxi-5-metilendihidrofuran-2(3*H*)-ona) fue sintetizado exitosamente utilizando el nuevo protocolo de cicloisomerización.

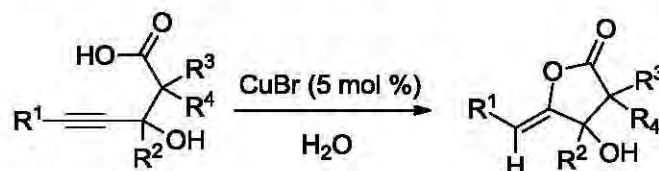
Halolactonización

- La reacción de anillación nucleofílica de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos promovida por *N*-bromosuccinimida, conduce regioselectivamente a la formación de nuevas δ -bromolactonas (5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-onas).

- La presencia de hidrógeno en posición α del grupo carboxilo en las 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-onas **8c**, **8d** y **8e** provoca que estas estructuras sean inestables a temperatura ambiente. El producto principal de descomposición son las correspondientes 5-bromo-2*H*-piran-2-onas **8c'**, **8d'** y **8e'** formadas a partir de la deshidratación del alcohol terciario presente en **8**.
- Las 5-bromo-2*H*-piran-2-onas **8c'**, **8d'** y **8e'** pueden ser selectivamente formadas a partir de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos **3c**, **3d** y **3e** y *N*-bromosuccinimida si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

2.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.4.1 Síntesis de γ -enol lactonas



Procedimiento experimental

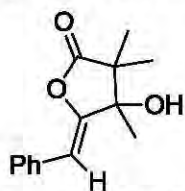
a) Calentamiento convencional

En un matraz redondo de 10 mL provisto de un refrigerante se colocaron el ácido β -hidroxi- γ -alquinoico **3a** (200 mg, 0.862 mmol), el catalizador (5% mol) y disolvente (2mL) correspondientes (ver Tabla 2.4, 2.5 y 2.6). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y después de 3 h de reacción al consumirse la materia prima por completo, la mezcla de reacción es filtrada filtración sobre sílice, utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5 como eluyente.

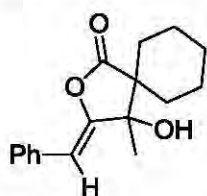
b) Calentamiento por microondas

En un vial de 10 mL transparente al proceso de microondas, se colocaron el ácido β -hidroxi- γ -alquinoico (0.862 mmol), CuBr (5% mol) y 2 mL de agua. El vial fue sellado con una tapa estandar tipo PTFE. La mezcla fue expuesta a calentamiento de microondas en un reactor cerrado modelo monowave 300 de la marca Anton Paar. Los tiempos de irradiación se indican en las Tablas 2.6-2.8, 2.10 y 2.11 para cada sustrato, el equipo fue programado para calentar hasta 100 °C y después de la irradiación por el tiempo señalado enfriar hasta 45 °C por medio de un flujo de aire comprimido. La mezcla de reacción fue extraída con 6 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto fue purificado mediante una filtración sobre sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5.

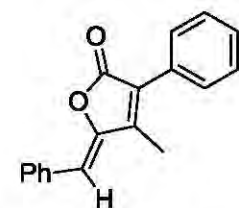
Datos espectroscópicos

(Z)-5-benciliden-3,3,4,-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7a):

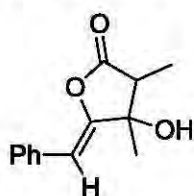
Obtenido como un sólido blanco, p.f: 110-112°C. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3458, 1783, 1684. **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.58 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_{Ar}), 7.31 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_{Ar}), 7.22 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.81 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.29 (s, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 178.4 ($\text{C}=\text{O}$), 153.4 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 133.1 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 103.7 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 78.69 ($\text{C}-\text{OH}$) 46.9 (C), 21.0 (CH_3), 20.4 (CH_3), 17.3 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 232 (100) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$: calculado 232.1099, observado 232.1101.****

(Z)-3-benciliden-4-hidroxi-4-metil-2-oxaspiro[4.5]decan-1-ona (7b):

Obtenido como un sólido blanco, p.f: 84-86°C. **IR** (Película, cm^{-1}): 3458, 1783, 1684 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.57 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.32 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.22 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.77 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.28 (s, 1H, OH), 1.78 (m, 4H, CH_2), 1.41 (m, 6H, CH_2 traslapada), 1.41 (s, 3H, CH_3 traslapada) 1.16 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 176.2 ($\text{C}=\text{O}$), 153.5 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 133.2 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 103.1 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 79.4 ($\text{C}-\text{OH}$), 49.4 (C), 28.4 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 272 (100) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: calculado 272.1412, observado 272.1414.****

(Z)-5-benciliden-3-fenil-4-metilfuran-2(5H)-ona (7c'):

Obtenido como un sólido blanco, p.f: 166-168°C. **IR** (KBr, cm^{-1}): 2918, 1740, 1646. **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83 (d, $J = 6.83$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (d, 2H, $J = 6.84$ Hz, CH_{Ar}), 7.40 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.14 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.33 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.1 ($\text{C}=\text{O}$), 148.8 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 148.0 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 133.1 (C_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 126.0 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 109.9 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 11.1 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 262 (100) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$: calculado 262.0994, observado 262.0994.****

(Z)-5-benciliden-4-hidroxi-3,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7d):

Obtenido como un aceite transparente. **IR** (Película, cm^{-1}): 3453, 1799, 1690 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.57 (m,**

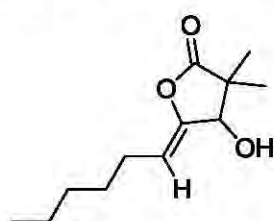
CH_{Ar}), 7.33 (m, CH_{Ar}), 7.23 (m, CH_{Ar}), 5.84 (s, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.83 (s, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 2.79 (c, 1H, $J = 7.42$ Hz, CH), 2.62 (s, 1H, OH), 2.57 (c, $J = 7.31$ Hz, 1H, CH), 2.35 (s, 1H, OH), 1.59 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.27 (d, 3H, $J = 7.26$, CH_3), 1.24 (d, 3H, $J = 7.37$, CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.5 ($\text{C}=\text{O}$), 174.7 ($\text{C}=\text{O}$), 154.4 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 153.5 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 133.1 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 103.9 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$), 103.2 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$), 77.3 ($\text{C}-\text{OH}$), 75.7 ($\text{C}-\text{OH}$), 46.4 (C), 45.1 (C), 23.8 (CH_3), 22.8 (CH_3), 9.3 (CH_3), 7.3 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 218 (10) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: calculado 218.0943, observado 218.0938.

(Z)- 5-benciliden-3-(benzo [1,3]dioxo)- 4-hidroxi-4-metildihidrofuran-2(3H)-ona (7f):



Obtenido como un aceite anaranjado. **IR** (Película, cm^{-1}): 3478, 1804, 1688. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.55 (m, CH_{Ar}), 7.31 (t, CH_{Ar}), 7.22 (m, CH_{Ar}), 6.78 (d, CH_{Ar}), 6.72 (d, CH_{Ar}), 5.90 (s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.88 (s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.82 (s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.76 (s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 3.14 (d, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 3.09 (d, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 3.01 (m, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.82 (dd, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.69 (dd, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.57 (s, OH), 2.47 (s, OH), 1.49 (s, CH_3), 1.34 (s, CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.4 ($\text{C}=\text{O}$), 173.0 ($\text{C}=\text{O}$), 153.9 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 153.4 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 147.8 ($\text{CH}_2-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2$), 147.7 ($\text{CH}_2-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2$), 146.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 146.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 133.1 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 109.5 (CH_{Ar}), 109.2 (CH_{Ar}), 108.4 (CH_{Ar}), 108.3 (CH_{Ar}), 103.7 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$), 103.0 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$), 101.0 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 101.0 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 77.6 ($\text{C}-\text{OH}$), 75.9 ($\text{C}-\text{OH}$), 52.5 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}$), 51.5 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}$), 30.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 24.5 (CH_3), 23.4 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 338 (50) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$: calculado 338.1154, observado 338.1154.

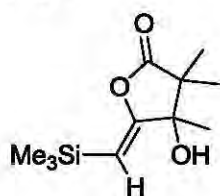
(Z)-5-hexilidene-4-hidroxi-3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7h):



Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película, cm^{-1}): 3466, 2930, 1789, 1709. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.99 (t, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 4.40 (s, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 3.12 (a, 1H, OH), 2.17 (c, 2H, CH_2), 1.42-1.28 (m, 6H, CH_2), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 0.88 (t, CH_3-CH_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 179.0 ($\text{C}=\text{O}$), 149.3 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 107.6 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$), 75.8 ($\text{CH}-\text{OH}$), 44.7 (C), 31.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 24.8 (CH_2), 22.4 (CH_3), 22.4 (CH_3), 17.2 (CH_2), 14.0

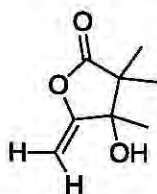
(CH₃). **MS (IE⁺) m/z (%)**: 274 (40) [M⁺]. **MASAS EXACTAS** para C₁₂H₂₁O₃: calculado 213.1491, observado 213.1486.

(Z)-4-hidroxi-3,3,4-trimetil-5-((trimetilsilil)metilen)dihidrofuran-2(3H)-ona (7i):



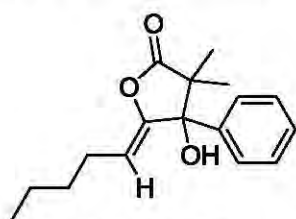
Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película, cm⁻¹): 3475, 2957, 1789, 1660. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 4.87 (s, 1H, C=CH), 2.50 (s, 1H, OH), 1.29 (s, 1H, CH₃), 1.14 (s, 1H, CH₃), 1.05 (s, 1H, CH₃) 0.09 (s, 9H, CH₃Si). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 178.7 (C=O), 165.6 (O-C=C), 98.9 (C=C-H), 78.2 (C-OH), 47.1 (C), 21.2 (CH₃), 19.7 (CH₃), 17.6 (CH₃), -0.68 (CH₃Si). **MS (IE⁺) m/z (%)**: 228 (10) [M⁺], 213 (20) [M⁺-OH]. **MASAS EXACTAS** para C₁₁H₂₁O₃Si: calculado 229.1260, observado 229.1266.

4-hidroxi-3,3,4-trimetil-5-metilenedihidrofuran-2(3H)-ona (7i')



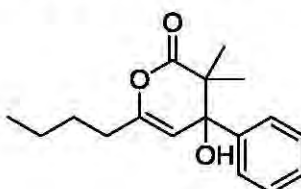
Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película, cm⁻¹): 3474, 1790, 1678. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 4.87 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 51.1 Hz, 2H, C=CH₂), 2.16 (s, 1H, OH), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 178.3 (C=O), 161.1 (O-C=C), 88.3 (C=C-H), 77.6 (C-OH), 47.4 (C), 20.6 (CH₃), 20.3 (CH₃), 17.1 (CH₃). **MS (IE⁺) m/z (%)**: 156 (30) [M⁺]. **MASAS EXACTAS**: para C₈H₁₂O₃: calculado 156.0786, observado 156.0786

(Z)- 4-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-5-pentiliden-dihidrofuran-2(3H)-ona (7j):



Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película, cm⁻¹): 3479, 1789, 1702. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 7.53-7.35 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.36 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.95 (t, 1H, C=CH), 2.65 (s, 1H, OH), 2.25 (m, 2H, CH₂=CH), 1.38 (m, 4H, CH₂), 1.23 (s, 3H, CH₃), 0.91 (t, 3H, CH₂-CH₃), 0.83 (s, 3H, CH₃). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 178.0 (C=O), 152.9 (O-C=C), 137.7 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 107.5 (C=C-H), 82.09 (C-OH), 49.0 (C), 31.2 (CH₂), 24.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.2 (CH₃), 16.5 (CH₃), 13.8 (CH₃). **MS (IE⁺) m/z (%)**: 274 (40) [M⁺]. **MASAS EXACTAS** para C₁₇H₂₂O₃: calculado 274.1569, observado 274.1574.

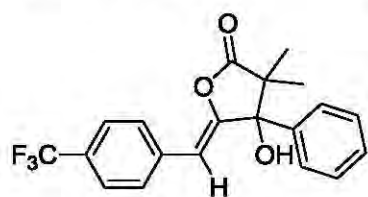
6-butil-4-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (7j')



Obtenido como un aceite incoloro. **IR** (Película, cm⁻¹): 3479, 2932, 1754, 1691. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** =

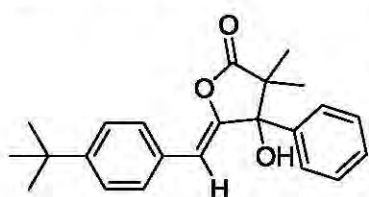
7.46-7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.29 (t, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.25 (t, 3H, CH_3), 2.06 (s, 1H, OH), 1.57-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.41 (q, 2H, CH_2), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 1H, CH), 0.95 (t, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.0 ($\text{C}=\text{O}$), 154.9 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 141.2 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 107.4 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 76.3 ($\text{C}-\text{OH}$), 46.6 (C), 32.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 18.0 (CH_2), 13.8 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 274 (5) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$: calculado 275.1647, observado 275.1648.

(Z)-4-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil)enciliden)dihidrofuran-2(3H)-ona (7l):



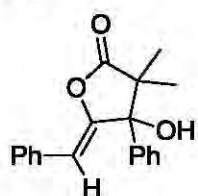
Obtenido como un sólido amarillo pálido, p.f: 121-123 °C. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3399, 1782, 1676. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.70 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.41 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.85 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 3.16 (a, 1H, OH), 1.31 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 177.5 ($\text{C}=\text{O}$), 155.0 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 137.4 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.1 (q, $J_{\text{CF}} = 32.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$), 128.7 (CH_{Ar}), 128.34 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 125.4 (q, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, $\text{CH}-\text{o}-\text{Ar}-\text{CF}_3$), 124.1 (q, $J_{\text{CF}} = 271.9$ Hz, CF_3), 104.9 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 83.4 ($\text{C}-\text{OH}$), 48.35 (C), 22.6 (CH_3), 17.1 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 362 (50) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: calculado 362.1130, observado 362.1132.

(Z)-5-(4-(tert-butil)enciliden)-4-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7m):



Obtenido como un sólido blanco, p.f: 168-170 °C. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3422, 2959, 1777, 1680. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.56-7.37 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.79 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.63 (s, 1H, OH), 1.31 (s, 9H, CH_3_{tBu}), 1.27 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 177.9 ($\text{C}=\text{O}$), 152.4 ($\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 150.8 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 106.3 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 83.4 ($\text{C}-\text{OH}$), 48.4 (C), 34.6 (C), 31.3 (CH_3_{tBu}), 22.8 (CH_3), 17.0 (CH_3). **MS (IE^+) m/z (%)**: 350 (30) [M^+]. **MASAS EXACTAS** para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$: calculado 350.1882, observado 350.1890.

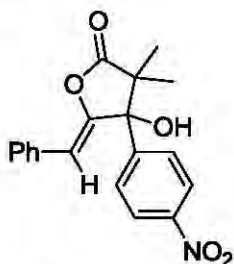
(Z)-5-benciliden-4-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7n):



Obtenido como un sólido blanco, p.f: 144-146 °C. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3494, 1780, 1681. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.59-7.37 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.25 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.80 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 2.50 (s,

1H, OH), 1.29 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.8 (C=O), 152.9 (O-C=C), 137.5 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.63 (CH_{Ar}), 128.62 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 106.5 (C=C-H), 83.4 (C-OH), 48.4 (C), 22.8 (CH₃), 16.9 (CH₃). MS (IE⁺) m/z (%): 294 (25) [M⁺]. MASAS EXACTAS para C₁₉H₁₈O₃: calculado 294.1256, observado 294.1254.

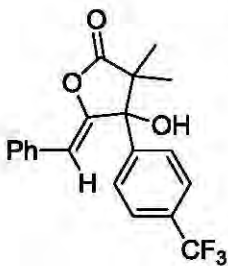
(Z)-5-benciliden-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(4-nitrofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (7o):



Obtenido como un sólido amarillo pálido, p.f: 139-141 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3463, 1777, 1680. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.04 (d, 2H, J= 8.48 Hz, CH_{Ar}), 7.59 (d, 2H, J= 8.58 Hz, CH_{Ar}), 7.43 (d, 2H, J= 7.35 Hz, CH_{Ar}), 7.14 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.62 (s, 1H, C=CH), 2.92 (s, 1H, OH), 1.15 (s, 3H, CH₃), 0.73 (s, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 176.9 (C=O), 151.6 (O-C=C), 147.6 (C_{Ar}), 145.1 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 107.1 (C=C-H), 82.9 (C-OH), 48.4(C), 22.2 (CH₃), 17.2 (CH₃). MS (IE⁺) m/z (%): 339 (80) [M⁺]. MASAS EXACTAS para C₁₉H₁₇O₅N: calculado 339.1107, observado 339.1104.

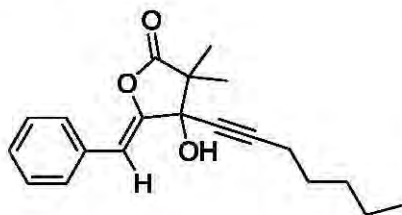
(Z)-5-benciliden-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(4-

(trifluorometil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (7q):



Obtenido como un sólido blanco, p.f: 96-98 °C. IR (Película, cm⁻¹): 3457, 1794, 1683. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.66 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.30 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.78 (s, 1H, C=CH), 2.77 (s, 1H, OH), 1.30 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.3 (C=O), 152.2 (O-C=C), 141.8 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 130.7 (q, J_{CF}= 32.7 Hz, C_{Ar}-CF₃), 129.1 (CH_{Ar}), 128.68 (CH_{Ar}), 127.95 (CH_{Ar}), 127.64 (CH_{Ar}), 125.20 (q, J_{CF}= 3.76 Hz, CH-_{o-Ar}-CF₃), 123.9 (q, J_{CF}= 272.5 Hz, CF₃), 106.9 (C=C-H), 83.1 (C-OH), 48.5 (C), 22.5 (CH₃), 17.0 (CH₃). MS (IE⁺) m/z (%): 362 (60) [M⁺]. MASAS EXACTAS para C₂₀H₁₇F₃O₃: calculado 362.1130, observado 362.1123.

(Z)-5-benciliden-4-(hept-1-in-1-il)-4-hidroxi-3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (7v):

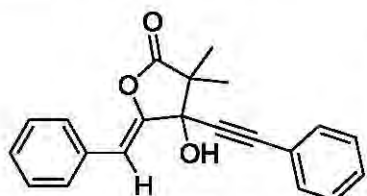


Obtenido como un aceite incoloro. IR (Película, cm⁻¹): 3465, 2933, 2243, 1815, 1688. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62-7.24 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.13 (s, 1H, C=CH), 2.76 (a, 1H, OH), 2.32 (t, 2H, CH₂),

1.58-1.56 (m, 6H, CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 0.92 (t, 3H, CH₃). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.4 (C=O), 150.5 (O-C=C), 132.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 105.7 (C=C-H), 90.5 (2C), 74.9 (C-OH), 48.5 (C), 31.0 (CH₂), 28.0 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.1 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.7 (CH₃), 14.0 (CH₃).** **MS (IE⁺) m/z (%):** 312 (60) [M⁺]. **MASAS EXACTAS** para C₂₀H₂₄O₃: calculado 212.1725, observado 212.1723.

(Z)-5-benciliden-4-feniletinil-4-hidroxi-3,3-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona

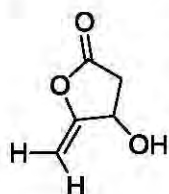
(7w):



Obtenido como un aceite incoloro. **IR (Película, cm⁻¹):** 3454, 2234, 1812, 1690. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.64-7.61 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.52-7.49 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.38-7.30 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.23 (s, 1H, C=CH), 3.17 (s, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).**

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.4 (C=O), 149.9 (O-C=C), 132.8 (C_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 121.4 (CH_{Ar}), 106.4 (C=C-H), 89.1 (C), 83.5 (C), 77.4 (CH-OH), 49.0 (C), 23.0 (CH₃), 15.9 (CH₃). **MS (IE⁺) m/z (%):** 318 (35) [M⁺]. **MASAS EXACTAS** para C₂₁H₁₈O₃: calculado 218.1256, observado 213.1263.

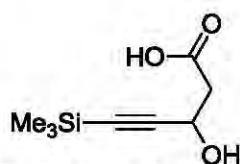
4-hidroxi-5-metilenedihidrofuran-2(3H)-ona:



Obtenido como un aceite incoloro. **IR (Película, cm⁻¹):** 3431, 1797, 1675. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.9-4.83 (m, 1H, CH₂=C and 1H, -CH-OH, señales traslapadas), 4.65 (d, J = 2.46 Hz, 1H, CH₂=C), 3.24 (br, OH), 2.90 (dd, J= 10.7 Hz, J= 7.9 Hz, 1H, CH₂), 2.62 (dd, J= 14.9 Hz, J= 3.7 Hz, 1H, CH₂).** **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.2 (C=O), 159.0 (O-C=C), 91.3 (C=CH₂), 67.2 (C-OH), 37.7 (C).**

MS (IE⁺) m/z (%): 114 (75) [M⁺].

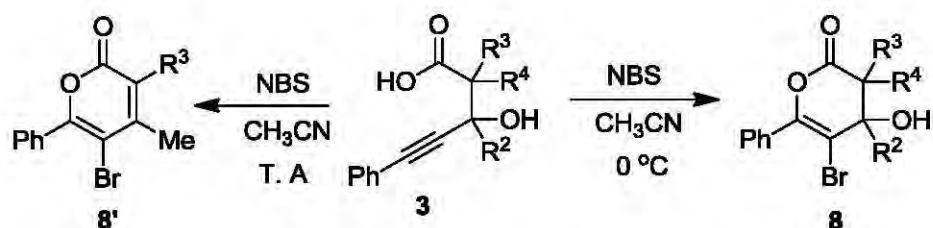
Ácido 3-hidroxi-5-(trimetilsilil)pent-4-inoico:



Obtenido como un sólido blanco, p.f. = 64-66°C. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3184, 2960, 2179, 1718. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 (a, COOH), 4.77 (t, 1H, J = 5.86 Hz, CH), 2.77 (d, 2H, J = 5.96 Hz, CH₂), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).** **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 176.1 (C=O), 103.8 (C), 89.9 (C), 58.7 (C-OH), 41.8 (CH₂), -0.34 (Si(CH₃)₃).**

MS (IE⁺) m/z (%): 186 (10) [M⁺]. **MASAS EXACTAS** para C₈H₁₄O₃Si: calculado 186.0712, observado 186.0715.

2.4.2 Síntesis de 5-bromo-2H-piran-2-onas

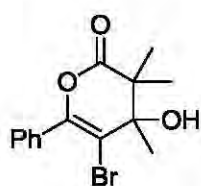


Procedimiento experimental

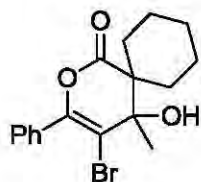
A una disolución de ácido β -hidroxi- γ -alquinoico (0.862 mmol) en 5 mL de acetonitrilo a 0 °C, se le agregó *N*-bromosuccinimida (0.862 mmol, 1 equiv). La reacción se mantuvo en agitación durante 2 h a 0°C, después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 y la disolución se lavó con 10 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue evaporado. El producto **8** fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción 95:5.

Nota: La reacción entre los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos **3c-3e** y NBS a temperatura ambiente, conduce a la formación de las lactonas **8c'-8e'**.

Datos espectroscópicos

5-bromo-6-fenil-4-hidroxi-3,3,4-trimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (**8a**):

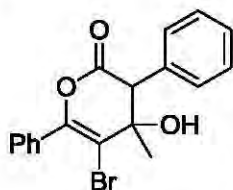
Obtenido como un sólido blanco, p.f: 110-112°C. IR (KBr): 3476, 2989, 1753 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.63-7.62 (m, 3H, CH), 7.40-7.39 (m, 2H, CH_{Ar}), 2.33 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 6H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.7 (C), 145.3 (C), 134.3 (C), 132.2 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 111.3 (C), 74.6 (C), 46.7 (C), 23.9 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.5 (CH_3). EM (EI) m/z (%): 310 (10) [M^+]. MASAS EXACTAS: para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 310.0213, observado 310.0205.

4-bromo-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxaspiro[5.5]undec-3-en-1-ona (**8b**):

Obtenido como un sólido blanco (recristalizado con hexano/Diclorometano), p.f: 98-100°C. IR (KBr): 3494, 2941, 1738 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69-7.66 (m, 3H, CH), 7.45-7.41 (m, 2H, CH), 2.33 (s, 1H, OH), 2.13 (d, 2H, $J=12$ Hz,

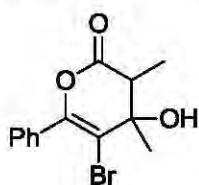
CH_2), 1.74 (d, 2H, $J=12$ Hz, CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.24-1.15 (m, 6H, CH_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.1 (C), 145.1 (C), 132.0 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 111.1 (C), 75.0 (C), 49.9 (C), 27.5 (C), 25.2 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.6 (CH_3). EM (EI) m/z (%): 350 (10) [M^+-1], 333 (30) [M^+-OH], 307 (15) [M^+-COO]. MASAS EXACTAS: para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 351.0596, observado 351.0606.

5-bromo-3,6-difenil-4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8c):



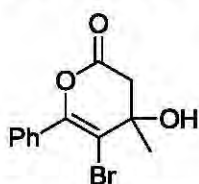
Obtenido como un sólido blanco, p.f. = IR (KBr): 3490, 1736, 1650 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71-7.68 (m, 3H, CH), 7.44-7.39 (m, 2H, CH), 2.08 (s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (C), 147.4 (C), 132.3 (C), 132.2 (C), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 110.0 (C), 73.3 (C), 57.7 (C), 28.56 (CH_3). EM (EI) m/z (%): 359 (10) [M^+-1], 342 (30) [M^+-OH]. MASAS EXACTAS: para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 358.0204, observado 358.0203.

5-bromo-6-fenil-4-hidroxi-3,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8d):

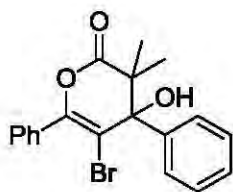


Obtenido como un sólido blanco, p.f.: 84-86°C. IR (KBr): 3471, 2992, 1744, 1666 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.64-7.62 (m, 5H, CH), 3.11 (c, 1H, $J=6$ Hz, CH), 2.42 (s, 1H, OH), 1.42 (d, 3H, $J=6$ Hz, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.5 (C), 145.5 (C), 132.1 (C), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 112.5 (C), 72.8 (C), 45.7 (C), 22.2 (CH_3), 20.2 (CH), 9.8 (CH_3). EM (EI) m/z (%): 296 (15) [M^+-1]. MASAS EXACTAS: para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 297.0125, observado 297.0126.

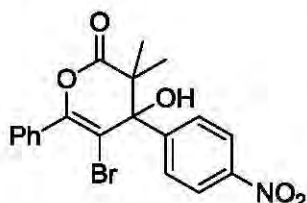
5-bromo-6-fenil-4-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8e):



Obtenido como un sólido blanco, p.f.: 124°C. IR (KBr): 3444, 1737, 1660 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.63-7.59 (m, 2H, CH), 7.39 (d, 2H, CH), 7.37 (d, 1H, CH), 3.11 (d, 1H, $J=15$ Hz, CH_2), 2.99 (d, 1H, $J=15$ Hz, CH_2), 2.31 (s, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.1 (C), 147.1 (C), 132.2 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 110.5 (C), 70.6 (C), 43.4 (CH_2), 28.4 (CH_3). EM (EI) m/z (%): 283 (30) [M^+]. MASAS EXACTAS: para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 282.9976, observado 282.9975

5-bromo-4,6-difenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8n):

Obtenido como un sólido blanco, p.f: 168-170°C. **IR (KBr):** 3481, 2989, 1751, 1670 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 7.74 (d, 3H, CH), 7.44-7.32 (m, 2H, CH), 2.78 (s, 1H, OH), 1.59 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 172.0 (C), 146.5 (C), 139.8 (C), 132.0 (C), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 125.6 (CH), 110.9 (C), 79.3 (C), 47.9 (C), 22.5 (CH_3), 19.5 (CH_3). **EM (EI) m/z (%):** 374 (10) [M^+]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$: calculado 374.0339, observado 374.0341.

5-bromo-6-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8o):

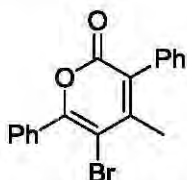
Obtenido como un sólido blanco, p.f: 190-191°C. **IR (KBr):** 3488, 2985, 1752, 1655 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 8.24 (d, 2H, $J=9$, CH), 7.73 (dd, 2H, CH), 7.64 (d, 2H, $J=9$, CH), 7.49-7.46 (m, 3H, CH), 2.95 (s, 1H, OH), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 171.2 (C), 148.0 (C), 147.5 (C), 147.4 (C), 131.5 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.03 (CH), 123.8 (CH), 109.0 (C), 79.2 (C), 47.7 (C), 22.3 (CH_3), 19.9 (CH_3). **EM (EI) m/z (%):** 417 (10) [M^+]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrO}_5\text{N}$: calculado 417.0212, observado 417.0209.

5-bromo-4-(4-bromofenil)-6-fenil-4-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8p):

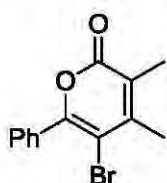
Obtenido como un sólido blanco, p.f: 180-182°C. **IR (KBr):** 3493, 2986, 1750, 1656 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 7.73-7.72 (m, 3H, CH), 7.50 (d, 2H, $J=6$, CH), 7.49-7.32 (m, 2H, CH), 7.30 (d, 2H, $J=6$, CH), 2.81 (s, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 171.6 (C), 146.8 (C), 139.0 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 122.7 (C), 110.0 (C), 78.9 (C), 47.7 (C), 22.3 (CH_3), 19.9 (CH_3). **EM (EI) m/z (%):** 452 (10) [M^+]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Br}_2$: calculado 451.9446, observado 451.9460.

5-bromo-4-(4-clorofenil)-6-fenil 4-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona (8r):

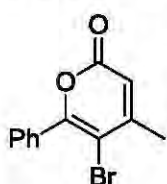
Obtenido como un sólido blanco, p.f: 178°C. **IR (KBr):** 3493, 2967, 1750, 1654 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.75-7.72 (m, 4H, CH), 7.46-7.43 (m, 3H, CH), 7.39-7.32 (m, 2H, CH), 2.81 (s, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.7 (C), 146.8 (C), 138.5 (C), 134.6 (C), 131.8 (C), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 110.2 (C), 79.0 (C), 47.8 (C), 22.3 (CH_3), 19.9 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 406 (10) [M^+-1]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrClO}_3$: calculado 407.0050, observado 407.0042.****

5-bromo-3,6-difenil-4-metil-2H-piran-2-ona (8c'):

Obtenido como un sólido blanco, p.f.: **IR (KBr):** 1712, 1612 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.73-7.70 (m, 4H, CH), 7.45-7.43 (m, 5H, CH), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160.9 (C), 156.2 (C), 151.8 (C), 134.3 (C), 132.5 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 125.7 (C), 104.4 (C), 22.5 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 340 (40) [M^+-1].****

5-bromo-6-fenil-3,4-dimetil-2H-piran-2-ona (8d'):

Obtenido como un sólido blanco, p.f: 104-106°C. **IR (KBr):** 1744, 1669 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.73-7.70 (m, 3H, CH), 7.45-7.43 (m, 2H, CH), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 162.1 (C), 154.4 (C), 150.0 (C), 132.6 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 121.2 (C), 104.5 (C), 22.5 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 278 (48) [M^+-1]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Br}$: calculado 279.0013, observado 279.0021.****

5-bromo-6-fenil-4-metil-2H-piran-2-ona (8e'):

Obtenido como un sólido blanco, p.f: 99-100°C. **IR (KBr):** 1719, 1611 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.78-7.74 (m, 3H, CH), 7.50-7.45 (m, 2H, CH), 6.25 (c, 1H, $J=3$ Hz, CH), 2.35 (d, 3H, $J=3$ Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160.6 (C), 157.5 (C), 156.4 (C), 132.0 (C), 130.5 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 112.8 (CH), 103.3 (C), 23.8 (CH_3). **EM (EI) m/z (%)**: 264 (50) [M^+]. **MASAS EXACTAS:** para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}$: calculado 264.9864, observado 264.9870.****

2.5 REFERENCIAS

- 1 a) Jones, R. N.; Angell, C. L.; Smith, R. J. D. *Can. J. Chem. Vol.* **1959**, *37*, 2007.
- 2 a) Patai, S. *Suplement B: The chemistry of acid derivatives, Part 1*, John Willy & Sons, London, **1979**, Cap. 10. b) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725.
- 3 a) Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discovery Today*, **2010**, *15*, 668. b) Matsuda, H.; Toguchida, I.; Ninomiya, K.; Kageura, T.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 709.
- 4 Ducombs, G. *Rev. Fr. Allergol.* **1999**, *39*, 295.
- 5 Albrecht, A.; Albrecht, Ł.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747.
- 6 a) Dehal, S. S.; Marples, B. A.; Stretton, R. J.; Traynor, J. R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 90. b) Chagonda, L. S.; Lockey, P. M.; Marples, B. A.; Traynor, J. R. *Steroids* **1984**, *43*, 283.
- 7 McMurry, J. E.; Dushin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6942.
- 8 a) Liao, X.-B.; Han, J.-Y.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2843. b) Ekthawatchai, S.; Kamchonwongpaisan, S.; Konsgsaeree, P.; Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, Y.; Yuthavong, Y. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4688. c) Kumar, V.; Mahajan, A.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2236.
- 9 a) Fang, X.; Anderson, J. E.; Chang, C.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751. b) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *19*, 37. c) X. Yang, Y. Shimizu, J. R. Steiner, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761.
- 10 Baer, H.; Holden, M.; Seegal, B. C. *J. Biol. Chem.* **1946**, *162*, 65.
- 11 Yang, X.-Z.; Zhu, J.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Lin, G.; Cheng, T.-Y.; Rudd, J. A.; Ye, Y. *Planta Med.* **2009**, *75*, 174.
- 12 Haga, Y.; Okazaki, M.; Shuto, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2183.
- 13 Gleason, F. K.; Case, D. E. *Plant Physiol.* **1986**, *80*, 834.
- 14 Konaklieva, B. J Plotkin, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 73.
- 15 Novikov, D. V.; Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E.; Prep'yalov, A. V.; *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 1601.

- 16 a) Israili, Z. H.; Smissman, E. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4070. b) Gleitz, J.; Biele, A.; Wilkens, P.; Ameri, A.; Peters, T. *Planta Med.* **1997**, *63*, 27. c) Backhauss, C.; Kriegstein, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *215*, 265.
- 17 Matsuda, H.; Taniguchi, K.; Iinuma, M.; Tsujimoto, T. *JP Patent no. 09-67238*, **1996**; *Chem. Abstr.* 1997, 126, no. 282573h.
- 18 Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179.
- 19 Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239.
- 20 a) Johnson, T. A.; Tenney, K.; Cichewicz, R. H.; Morinaka, B. I.; White, K. N.; Amagata, T.; Subramanian, B.; Media, J.; Mooberry, S. L.; Valeriote, F. A.; Crews, P. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3795. b) Brockmann, H.; Henckel, W. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 284.
- 21 a) Katz, L.; Ashley, G. W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 499. b) Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567.
- 22 a) Fenteany, G.; Standaert, R.F.; Reichard, G. A.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 3358. b) Weibel, E. K.; Hadvary, P.; Hochuli, E.; Kupfer, E.; Lengsfeld, H. J. *Antibiot.* **1987**, *40*, 1081. c) Hochuli, E.; Kupfer, E.; Maurer, R.; Meister, W.; Mercadal, Y.; Schmidt, K. J. *Antibiot.* **1987**, *40*, 1086. d) Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 355. e) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175. f) Potts, B. C.; Albitar, M. X.; Anderson, K. C.; Baritaki, S.; Berkers, C.; Bonavida, B.; Chandra, J.; Chauhan, D.; Cusack, J. C.; Fenical, W.; Ghobrial, I. M.; Groll, M.; Jensen, P. R.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; McBride, W.; McConkey, D. J.; Miller, C. P.; Neuteboom, S. T.; Oki, Y.; Ovaa, H.; Pajonk, F.; Richardson, P. G.; Roccaro, A. M.; Sloss, C. M.; Spear, M. A.; Valashi, E.; Younes, A.; Palladino, M. A. *Curr. Cancer Drug*, **2011**, *11*, 254
- 23 Lajkiewicz, N. J.; Coggnetta, A. B.; Niphakis, M. J.; Cravatt, B. F.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2659.
- 24 Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, 605.
- 25 Proinsias, K.; Sessler, J. L.; Kurcon, S.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4674.
- 26 a) Hunsen, M.; Abul, A.; Xie, W.; Gross, R. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 518. b) Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466. c) Urakami, H.; Guan, Z. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 592.

- 27 a) Sosnowski, S.; Gadzinowski, M.; Slomkowski, S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 4556. b) Gadzinowski, M.; Sosnowski, S.; Slomkowski, S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6404.
- 28 a) Wasserman, D.; Versfelt, C. C. U.S. Patent, 3,839,297, **1974**. b) Leenslag, J. W.; Pennings, A. J.; Bos, R. R. M.; Rozema, F. R.; Boering, G. *Biomaterials* **1987**, *8*, 311. c) Benicewicz, B. C.; Hooper, P. K. *J. Bioact. Compat. Polym.* **1990**, *5*, 453.
- 29 a) Wise, D. L.; McCormick, G. J.; Wilet, G. P. *Life Sciences* **1976**, *19*, 1867. b) Beck, L. R.; Coswar, D. R.; Lewis, D. H.; Gibson, J. W.; Flowers, C. E. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1979**, *135*, 419. c) Michaels, A. S. U.S. Patent, 3,962,414, **1976**.
- 30 Gómez-Bombarelli, R.; Calle, E.; Casado, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6880.
- 31 Gómez-Bombarelli, R.; Calle, E.; Casado, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6868.
- 32 a) Collins, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1377. b) Surzur, J.-M.; Bertrand, M. P. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1659. c) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1. d) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2324. e) Lu, X.; Zhu, G.; Wang, Z.; Ma, S.; Ji, J.; Zhang, Z. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 553. f) Bartoli, A.; Rodier, F.; Commeiras, L.; Parrain, J.-L.; Chouraqui, G. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 763.
- 33 a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226. b) Regen, S. L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064. c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- 34 a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3625. b) Roberts, S. M.; Wan, P. W. H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, *4*, 111.
- 35 a) Görth, F. C.; Umland, A.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1055. b) von der Ohe, F.; Brückner, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1909.
- 36 Larock, R. C.; Han, X.; Doty, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5713.
- 37 Just, Z. W.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2662.
- 38 Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.
- 39 Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.
- 40 a) Benhur, G.; Shumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- 41 Kraft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459.
- 42 Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Stabile, P.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 5023.

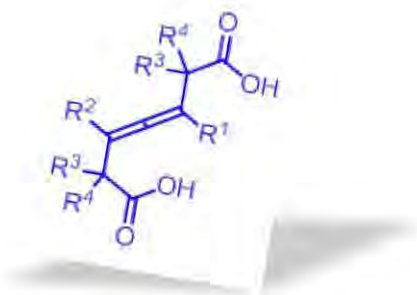
- 43 Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857.
- 44 Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2859.
- 45 Rutenio: a) Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *Chem. Commun.* **2001**, 2324.
- 46 Rodio: a) Elgafi, S.; Field, L. D.; Messerle, B. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 97. b) Chan, D. M. T.; Marder, T. B.; Milstein, D.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6381.
- 47 Paladio: a) Lambert, C.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5323. b) Yanagihara, N.; Lambert, C.; Iritari, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2753. c) Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 976. d) Cavicchioli, M.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1429. e) Wang X.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2254. f) Huo, Z.; Patil, N. T.; Jin, T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 680. g) Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533. h) Ahmed, Z.; Albrecht, U.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3469. i) Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778. j) Duchêne, A.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Anselmi, E.; Abarbri, M. *Synthesis* **2007**, 597. k) Neațu, F.; Protesescu, L.; Florea, M.; Pârvulescu, V. I.; Teodorescu, C.; Apostol, M.; Patrick, N.; Toullec, Y.; Michelet, V. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2145. l) García-Álvarez, J.; Díez, J.; Vidal, C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3190. m) Nebra, N.; Monot, J.; Shaw, R.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2930. n) Sridharan, V.; Fan, L.; Takizawa, S.; Suzukia, T.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5936.
- 48 Cobre: a) Mindt, T. L.; Schibli, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10247. b) Sun, C.; Fang, Y.; Li, S.; Zhang, Y.; Zhao, Q.; Zhu, S.; Li, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4084.
- 49 Plata: a) Castaner, J.; Pascual, J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3962. b) Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6447. c) Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 803. d) Dalla, V.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3525. e) Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673. f) Oh, C. H.; Yi, H. J.; Lee, J. H.; *New J. Chem.* **2007**, *31*, 835.
- 50 Oro: a) Genin, E.; Toullec, P.Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112. b) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *ARKIVOC* **2007**, *V*, 67. c) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273. d) Marchal, E.; Uriac, P.; Legoin, B.; Toupet, L.; van deWeghe, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979. e) Neațu, F.;

- Pârvulescu, V. I.; Michelet, V.; Gênet, J.-P.; Goguet, A.; Hardacre, C. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 102. f) Harkat, H.; Dembelé, A. Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871. g) Feng, E.; Zhou, Y.; Zhao, F.; Chen, X.; Zhang, L.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1888.
- 51 Zinc: Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673.
- 52 Mercurio: a) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649. b) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 582. c) Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 560. d) Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459. e) Rollinson, S. W.; Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4114. f) Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2331. g) Spencer, R. W.; F. Tam, T.; Thomas, E.; Robinson, V. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5589. h) Jellal, A.; Grimaldi, J.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3179.
- 53 a) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. b) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.
- 54 a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **2000**.
- 55 Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 56 Juaristi, E.; Cuevas, G. *Rev. Soc. Quím. Mex.* **1992**, *36*, 48.
- 57 Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.
- 58 a) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051. b) Curran, D. P.; Kim, D.; Liu, H. T.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900. c) Robertson, J.; Pillai, J.; Lush, R. K. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 94.
- 59 a) Wegner, G. *Polym. Lett.* **1971**, *9*, 133. b) Baughman, R. H. *J. Appl. Phys.* **1972**, *43*, 4362.
- 60 Alabugin, I. V.; Gilmore, K.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.
- 61 Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246.
- 62 Transformaciones catalizadas por cobre: a) Evano, G.; Toumi, M.; Coste, A. *Chem. Commun.* **2009**, 4166. b) Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162. c) Marinelli, F. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 2. d) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704.
- 63 a) Engberts, J. B. F. N.; Blandamer, M. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1701. b) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751. c) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc.*

- Rev. **2006**, *35*, 68. d) Simon, M.-C.; Li, C.-J.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415. e) Kobayashi, S. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1089.
- 64 Puri, S.; Kaur, B.; Parmar, A.; Kumar, H. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1790.
- 65 a) D. Dallinger, C. O. Kappe, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563. b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546. c) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559. d) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088. e) Daştan, A.; Kulkarnia, A.; Török, B. *Green Chem.* **2012**, *14*, 17.
- 66 Shaiq-Ali, M.; Ahmed, F.; Azhar, I.; Pervez, M. K. *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 37.

CAPÍTULO 3:

SÍNTESIS DE ALENOS



Objetivo Particular

- Sintetizar una familia de alenos multisustituídos **6** a partir de la reacción entre cetonas acilénicas y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetona catalizada por oro.

3.1 ANTECEDENTES

Los alenos¹ son la clase más simple de cumúlenos, que se caracterizan por tener dos enlaces C=C contiguos. Su reactividad única en la que participan los tres átomos de carbono que constituyen al 1,2-dieno, ha tenido una exitosa aplicación en el área farmacéutica, síntesis de productos naturales y ciencia de materiales.²

Estos compuestos (1,2-dienos) tienen una intrínseca quiralidad axial, como consecuencia de la formación de dos orbitales π perpendiculares entre sí (Figura 3.1).

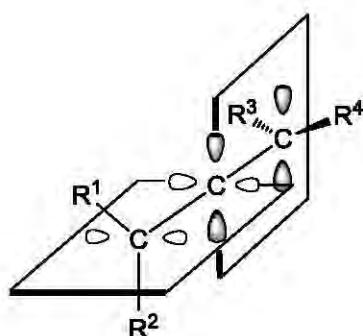


Figura 3.1: Estructura y geometría de los alenos.

En 1875, Van't Hoff fue capaz de predecir que los alenos pueden ser quirales. Sin embargo, hasta 1887 Burton y Pechmann³ sintetizaron por primera vez un aleno y más tarde en 1954 cuando su estructura fue confirmada.⁴ Durante mucho tiempo, la química de los alenos estuvo rezagada, probablemente porque eran considerados compuestos muy inestables y por la falta de métodos para su síntesis.

A partir del descubrimiento en 1924 de 1,2 dienos presentes en productos naturales⁵ (Figura 3.2), surgió el interés por desarrollar métodos para acceder a una variedad de alenos sustituidos. En especial, durante las tres últimas décadas su síntesis y aplicación ha sido objeto de extensos estudios tanto en química orgánica como organometálica.

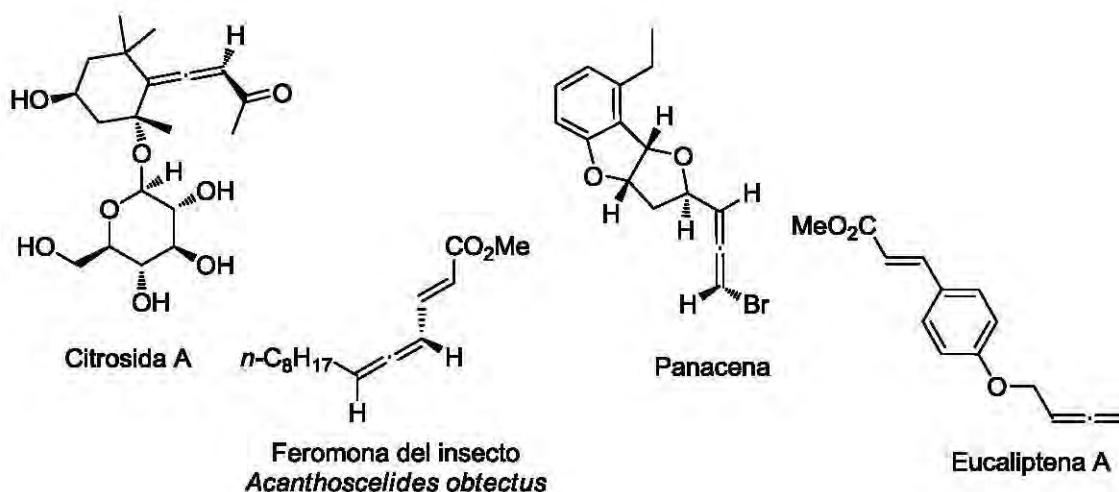


Figura 3.2: Ejemplos de productos naturales conformados por un aleno en su estructura.

• Reactividad

Los alenos son compuestos más reactivos que los alquenos y alquinos, además pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.⁶

El átomo central de los alenos con hibridación *sp*, tiene una naturaleza electrodeficiente que puede ser incrementada en presencia de ácidos de Lewis y Bronsted, facilitándose su reacción con nucleófilos. En la Figura 3.3 se muestran las estructuras de los intermediarios que pueden ser formados durante la activación electrofílica. El carbocatión alílico **A** es propuesto para ambos procesos mediados tanto por ácidos de Lewis como por ácidos de Bronsted, mientras que los intermediarios **B-E** son exclusivos en presencia de ácidos de Lewis.⁷

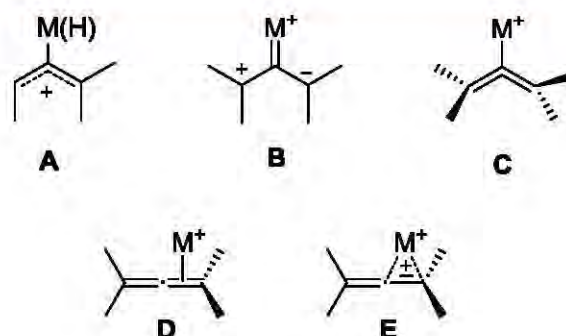
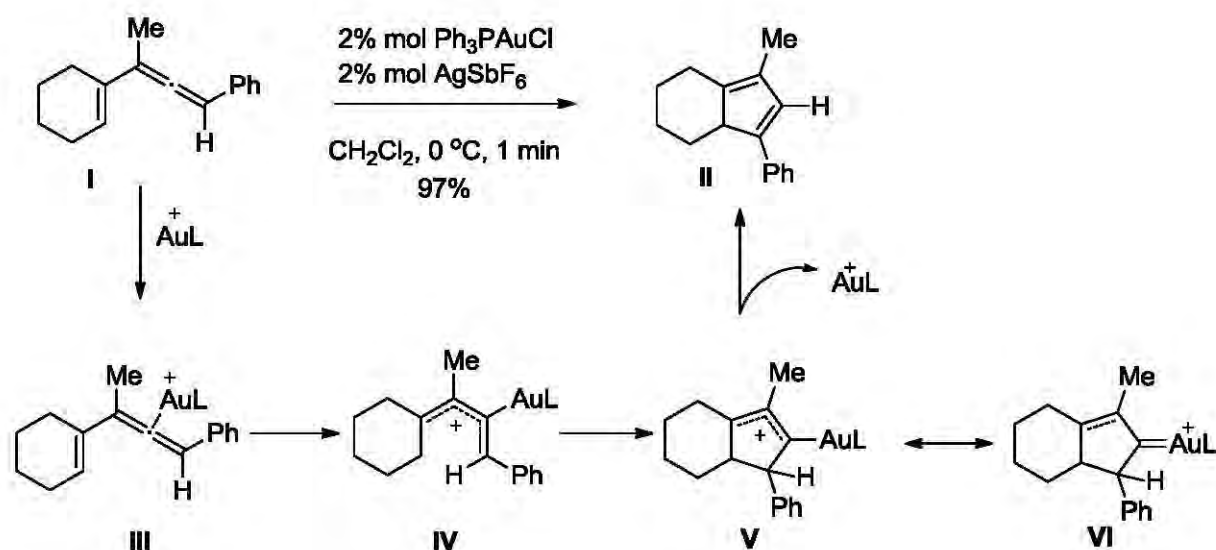


Figura 3.3: Intermediarios propuestos en la activación de alenos por un electrófilo.

Por ejemplo, el ciclopentadieno **II** puede ser sintetizado del aleno **I** a partir de la coordinación de oro con el aleno, generándose el intermediario de oro alílico **IV** (Esquema 3.1).⁸ Este intermediario puede sufrir un cierre electrocíclico para dar **V** que está en resonancia con el carbeno **VI**. Después de una trasposición 1,2, se forma el correspondiente ciclopentadieno **II**.



Esquema 3.1: Activación electrofílica de alenos.

Por otra parte, en las reacciones de alenos con nucleófilos, la regioselectividad puede ser sustancialmente modificada dependiendo de los grupos funcionales que sustituyen a los enlaces dobles. Se ha observado que los grupos arilo sustituidos en posición *para* por grupos electroattractores llevan a la formación del aducto β y los alenos mono o dialquil sustituidos conducen al aducto γ (Figura 3.4).⁹

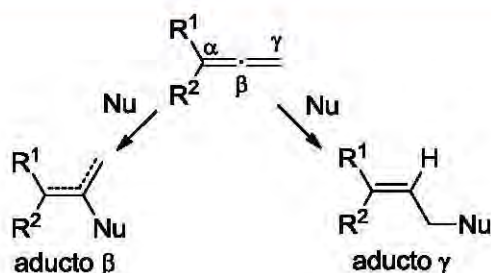


Figura 3.4: Posibles regioisómeros por la adición de un nucleófilo.

Cuando los alenos se encuentran sustituidos por grupos electrodonadores la naturaleza del átomo central cambia, volviéndose rico en electrones, por lo cual también son capaces de reaccionar con electrófilos. En particular, los alenos sustituidos por un grupo alcóxido han mostrado tener una reactividad camaleónica por reaccionar tanto con electrófilos como con nucleófilos (Figura 3.5).¹⁰

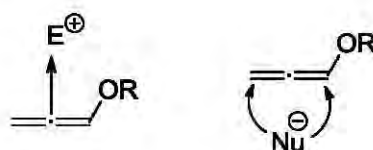
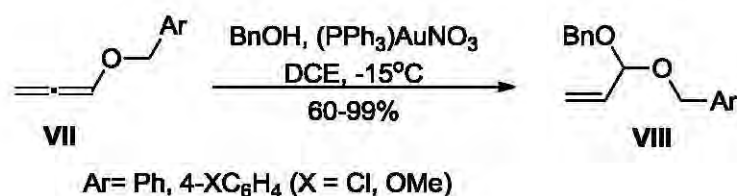


Figura 3.5: Posibles ataques de electrófilos y nucleófilos sobre alcóxialenos

Mediante una reacción catalizada por oro, el alcóxialeno **VII** puede ser atacado nucleofilicamente por el alcohol bencílico para dar el acetal **VIII** (Esquema 3.2).¹¹

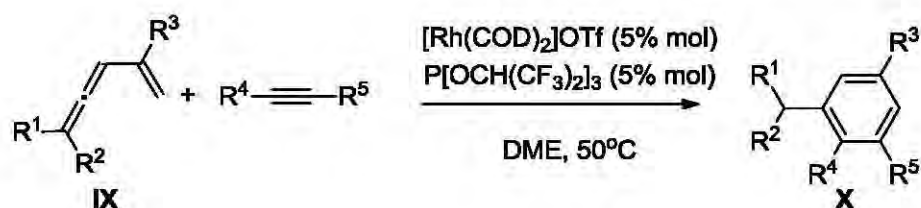


Esquema 3.2: Ataque nucleofílico sobre el alcóxialeno **VII**.

Los alenos también pueden participar en reacciones de cicloadición;¹² los ejemplos clásicos incluyen procesos fotoquímica o térmicamente inducidos,

como cicloadiciones de Diels-Alder y 1,3-dipolares. Metales de transición como Rh, Pd, Ni, Au y Mo, han sido comúnmente utilizados en transformaciones que implican anillaciones [2+2], [2+2+1], [3+2], [2+2+2], [4+2], [3+2+2], [5+2].

Por ejemplo, el vinil aleno **IX** en presencia de un catalizador de rodio es capaz de sufrir reacciones de cicloadición [4+2] con alquinos internos, para dar derivados de benceno **X** en buenos rendimientos (Esquema 3.3).¹³

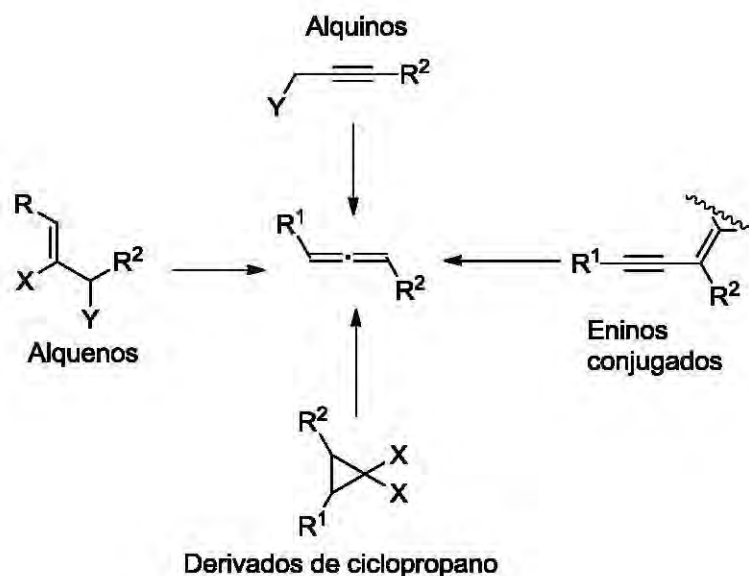


Esquema 3.3: Cicloadición [4+2] de alenos con alquinos internos.

Métodos de síntesis de alenos

Actualmente, existen un gran número de métodos para la síntesis de alenos, en los que se han usado reacciones de adición, eliminación, sustitución, rearrreglos y también se han utilizado metales de transición como catalizadores para su preparación.^{2b, 14}

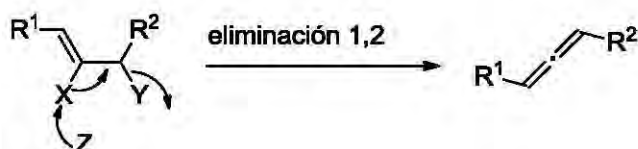
Los alenos han sido principalmente sintetizados a partir de alquenos, alquinos, eninos conjugados y derivados de ciclopropano (Esquema 3.4).



Esquema 3.4: Rutas de síntesis para alenos.

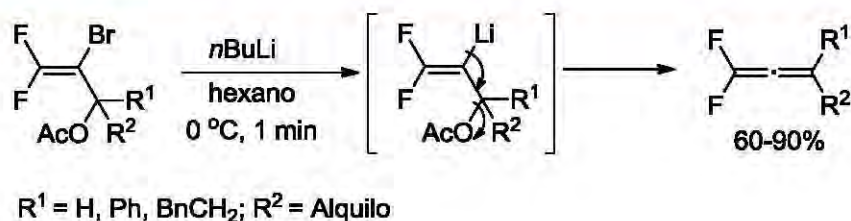
- **Alenos a partir de alquenos**

La eliminación 1,2 de dos grupos presentes en un precursor vinílico, es una reacción comúnmente utilizada para tener acceso a los alenos (Esquema 3.5).¹⁵



Esquema 3.5: Eliminación 1,2 de alquenos, para la formación de alenos.

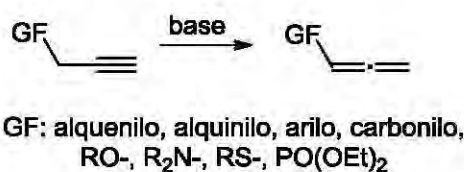
Por ejemplo, el tratamiento del acetato 2-bromo-3,3-difluoroalílico con *n*BuLi lleva a la formación del 1,1-difluoroaleno, por una eliminación 1,2 de acetato de litio (Esquema 3.6).¹⁶



Esquema 3.6: Formación de 1,1-difluoroaleno a partir de una reacción de eliminación 1,2.

- **Alenos a partir de alquinos**

Los alquinos son probablemente los compuestos más utilizados para la síntesis de alenos.¹⁷ Una de las estrategias más antiguas para acceder a ellos, es la isomerización. Para alquinos simples, la reacción procede utilizando bases fuertes como NaNH_2 a temperaturas altas. En cambio para alquinos con un hidrógeno α activado, el uso de bases menos fuertes como NaOH , KOtBu y TBAF son suficientes para permitir la isomerización.¹⁸ La activación del hidrógeno α al alquino es facilitada por la presencia de grupos funcionales (FG) como alquenos, arenos, alquinos, grupos carbonilo, aminas, tioles y alcóxidos (Esquema 3.7).



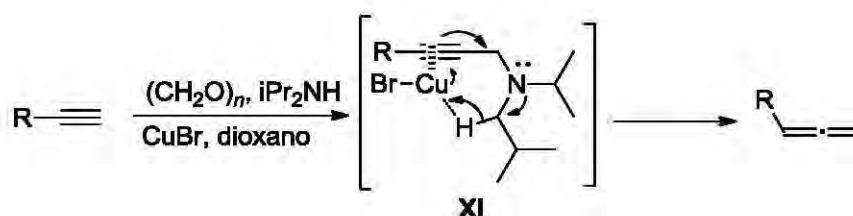
Esquema 3.7: Isomerización de alquinos

Otro método conveniente para la síntesis de alenos, es la sustitución de compuestos propargílicos (Esquema 3.8). Entre algunos de los grupos salientes (GS) comunes se encuentran acetatos, mesilatos, carbonatos y haluros.¹⁹ Por su parte los alcoholes propargílicos son uno de los sustratos más utilizados, siempre y cuando se utilicen los agentes activantes adecuados.²⁰



Esquema 3.8: Sustitución de compuestos propargílicos para síntesis de alenos

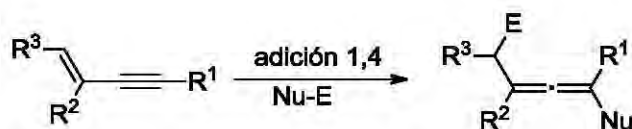
La homologación de Crabbe²¹ es una reacción que produce alenos monosustituídos a partir de alquinos terminales, formaldehído, *i*Pr₂NH, y CuBr en dioxano. Esta reacción involucra una reacción de sustitución S_N2', promovida por la migración del hidruro al enlace triple activado por el catalizador de cobre en el aducto **XI** (Esquema 3.9).



Esquema 3.9: Homologación de Crabbe.

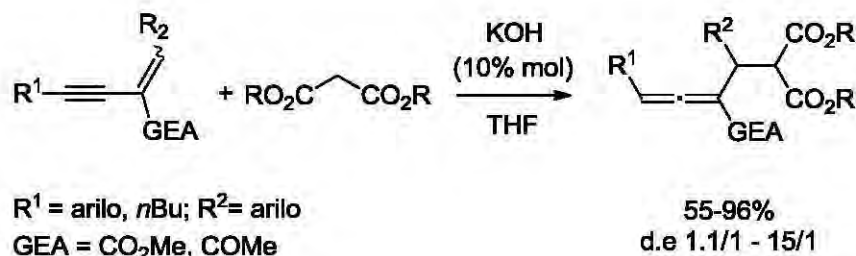
• Alenos a partir de eninos conjugados

La adición 1,4 sobre eninos conjugados representa una herramienta eficiente para generar alenos funcionalizados multisustituídos²² (Esquema 3.10). Entre los nucleófilos que han sido utilizados se encuentran: hidruro de litio y aluminio, hidroboranos, hidrosilanos, halógenos, reactivos organometálicos y cloruros de acilo entre otros.



Esquema 3.10: Alenos a partir de eninos conjugados.

Por ejemplo, Zhang *et. al.* mostraron que eninos electrodeficientes 1,3 conjugados pueden sufrir adiciones de Michael catalizadas por un base, para dar alenos altamente funcionalizados (Esquema 3.11).²³

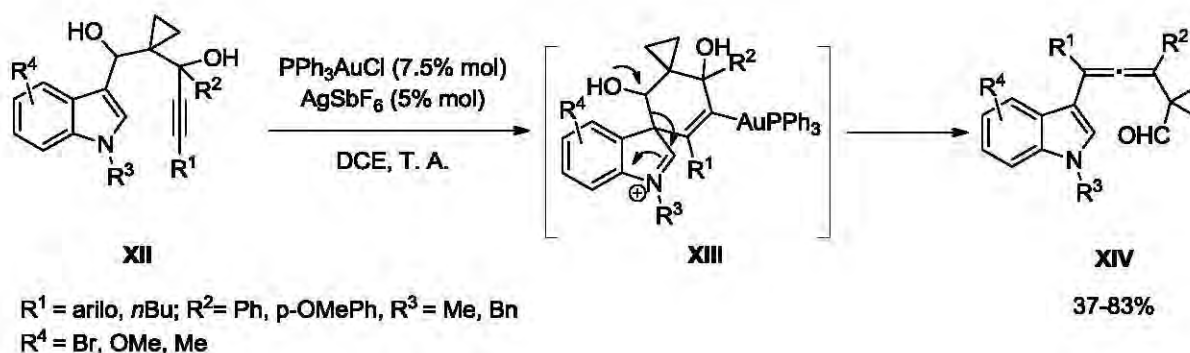


Esquema 3.11: Formación de alenos a partir de la adición de Michael sobre eninos conjugados.

• Uso de catalizadores de oro en la síntesis de alenos

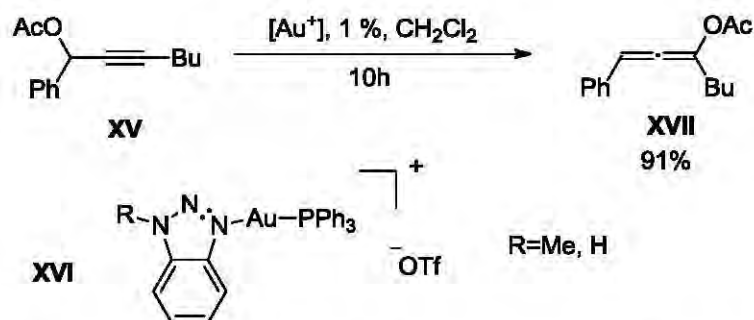
Entre los metales de transición utilizados para la preparación de alenos encontramos Rh,²⁴ Ru,²⁵ Zn,²⁶ Ni,²⁷ Cu²⁸ y Pd²⁹. En los últimos 10 años el oro se empezó a utilizar como un catalizador eficiente en la síntesis de alenos.

La mayor parte de las síntesis de alenos mediadas por oro son versiones intramoleculares. Por ejemplo el indol **XII** lleva a la formación de 3-alenil indoles **XIV**, a través de una reacción con una secuencia de pasos que implican una anillación promovida por la activación del enlace triple con el catalizador de oro, seguida de la fragmentación del heterociclo y eliminación como se muestra en el intermediario **XIII** (Esquema 3.12).³⁰



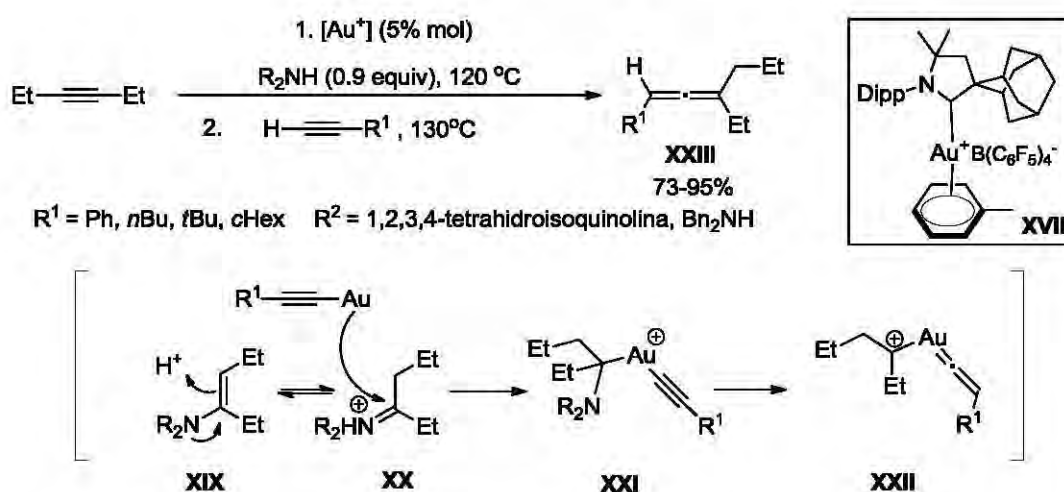
Esquema 3.12: Formación de 3-alenil indoles mediante catálisis con oro.

Una de las reacciones más importantes catalizada por oro, es el rearreglo de éteres y ésteres propargílicos. Por ejemplo, el uso del complejo catiónico de oro **XVI** permite la formación del aleno **XVII** en excelente rendimiento a partir del éster propargílico **XV** (Esquema 3.13).³¹



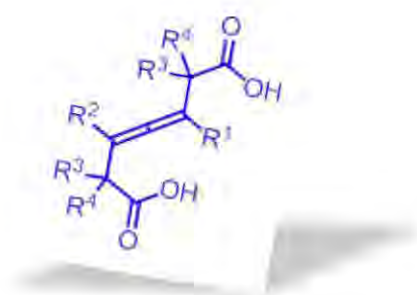
Esquema 3.13: Síntesis de alenos a partir de ésteres propargílicos catalizada por oro.

Por otro lado, un ejemplo de la participación del oro en una reacción intermolecular para la formación de un aleno es el protocolo desarrollado por Bertrand *et. al.* A través del uso del complejo catiónico **XVIII** es posible el acoplamiento del alquino con diferentes alquinos terminales para formar al aleno multisustituido **XXIII**. La función del oro es promover primero la hidroaminación del 3-hexino y después catalizar la adición del alquino terminal sobre la imina resultante **XIX**, el proceso posterior involucra la formación del carbeno intermediario de oro **XXII** (Esquema 3.14).³²



Esquema 3.14: Reacción intermolecular de alquinos para la síntesis de alenos catalizada por oro.

3.2 RESULTADOS

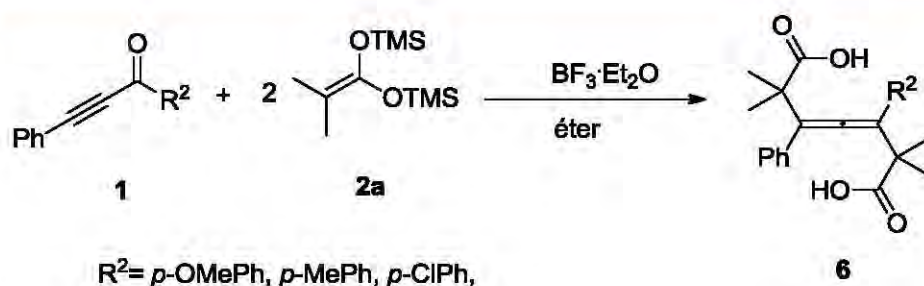


Síntesis de alenos tetrasustituídos

Como se plasmó previamente, los alenos son un grupo de compuestos muy útiles en diversas áreas, como en síntesis de productos naturales, ciencia de materiales y química farmacéutica. Durante los últimos 30 años, esto ha propiciado el desarrollo de diversos métodos para su preparación, así también se ha mostrado mucho interés en el estudio de su reactividad. Aunque han sido varios los métodos informados en la literatura para su obtención, los protocolos que permiten la formación de alenos tetrasustituídos son pocos.

Los alenos tetrasustituídos **6** obtenidos en el capítulo 1, tienen una estructura única sin precedente en la literatura. Esto nos impulsó a profundizar en el estudio de su formación, con la finalidad de establecer una metodología eficiente que nos permita obtener este tipo de alenos dicarboxílicos asimétricamente sustituidos.

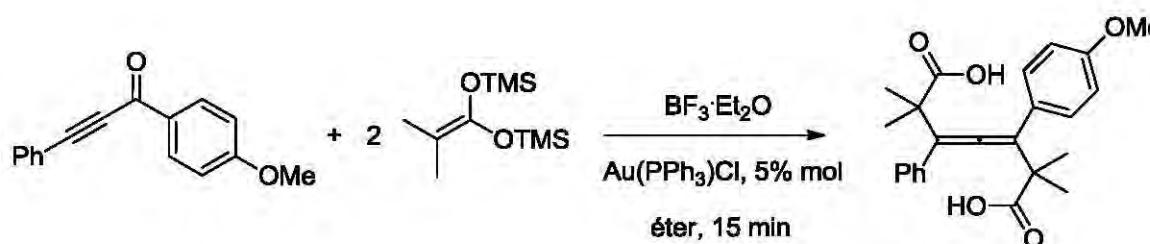
Como se mencionó anteriormente, los alenos **6** se forman a partir de la adición nucleofílica de dos moléculas de acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena sobre una cetona acetilénica. El primer ataque nucleofílico se da sobre el grupo carbonilo previamente activado con un ácido de Lewis, mientras que el segundo ataque ocurre sobre la ligadura triple. La única condición para que esto pueda ocurrir es que el grupo carbonilo del sustrato debe estar sustituido por un fenilo con un grupo electrodonador en posición *para* (Esquema 3.15).



Esquema 3.15: Formación de alenos **6** a partir de cetonas acetilénicas **1** y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a**.

Basándonos en lo anterior, se postuló la hipótesis, que si adicionalmente a la activación del grupo carbonilo se realizaba también la activación del enlace triple, entonces el segundo ataque nucleofílico sería facilitado, favoreciéndose la formación del aleno **6**.

Siguiendo esta premisa, se decidió utilizar un metal de transición como catalizador con el fin de efectuar la activación adicional sobre la ligadura triple. Escogiéndose para este fin una sal de oro (I). En la reacción modelo a la mezcla del el sustrato **1i** con 5% mol de $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, se adicionó un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, seguido de la adición de 2 equivalentes del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2a** (Esquema 3.16).

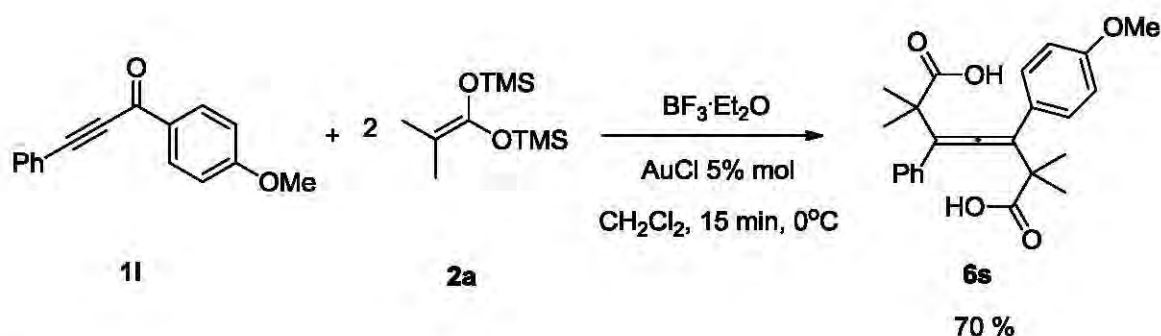


Esquema 3.16: Síntesis del aleno **6s** a partir de **1i** y **2a** catalizada por $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$.

El resultado de dicha reacción fue muy alentador al obtenerse el aleno **6s** en un rendimiento de 57% en solo 15 min, comparado con la reacción en ausencia de catalizador cuyo rendimiento es solo de 40% en un tiempo de 5 h. Es importante señalar que esta reacción no se efectúa al realizarse

únicamente en presencia de la sal de oro y sin el ácido de Lewis, recuperándose por completo el sustrato de partida.

Basándonos en estos resultados, en colaboración con J. Hernández-Zumaya,³³ se realizó un análisis completo para optimizar las condiciones de reacción. Evaluándose una combinación de diferentes ácidos de Lewis, metales de transición, temperatura, disolventes y relación de catalizador. Entre los catalizadores probados se encuentran sales de cobre (I), Ru (III), y otras sales de Au (I). El mejor resultado se encontró al utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y 5% mol de AuCl en CH_2Cl_2 , obteniendo el aleno **6s** en 70% de rendimiento en un tiempo de 15 min de reacción a 0 °C (Esquema 3.17).



Esquema 3.17: Reacción optimizada catalizada por AuCl, para la formación del aleno **6s**.

Usando las condiciones establecidas previamente, con el fin de generalizar la metodología experimental, procedimos a realizar nuevamente la síntesis los alenos **6r** y **6t** y la preparación de dos nuevos alenos **6x** y **6y** (Tabla 3.1),.

Al igual que la reacción con sustituyente metoxilo en posición *para* del grupo fenilo (entrada 1), la reacción con sustituyente metilo (entrada 2) se ve completamente favorecida consumiéndose la materia prima en solo 15 min de reacción, obteniendo el aleno **6t** con un excelente rendimiento de 80%. Mientras que en ausencia de catalizador el rendimiento es de solo 30%.

Tabla 3.1: Síntesis de alenos tetrasustituídos.

			Reacción sin catalizador	Reacción catalizada por AuCl (5% mol)
Entrada	Sustrato	Producto	% Rendimiento /tiempo	% Rendimiento /tiempo
1			40 / 5 h	70 / 15 min
2			30 / 16h	80 / 15 min
3			—	58 / 15 min
4			—	81 / 15 min
5			57 / 4h	44 / 15 min

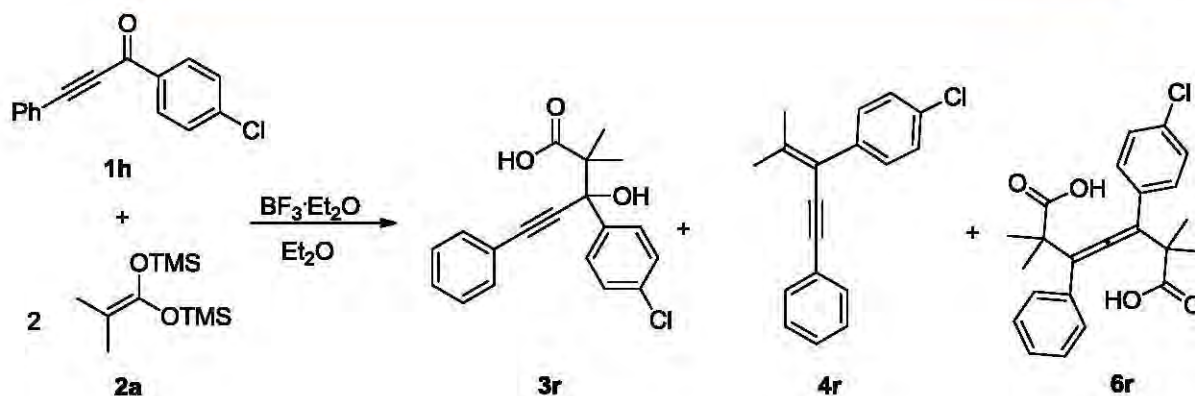
Por otra parte, se sintetizó un nuevo aleno altamente funcionalizado, al modificar el sustituyente sobre el enlace triple en la cetona acetilénica por un fenilo sustituido con un alquino terminal en posición *para* y como grupo activante de la reacción se eligió un metilo en R². A pesar de la existencia de dos alquinos en el sustrato, la activación de la ligadura triple es regioselectiva, por lo cual solo el alquino interno de la molécula reacciona, formando el aleno esperado **6x** en 58% de rendimiento (entrada 3). Este sustrato es muy interesante por la presencia del enlace triple terminal, lo que posteriormente podría permitir una funcionalización extra sobre la molécula.

Con la finalidad de conocer el efecto estérico sobre esta reacción, se utilizó como nucleófilo al acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **2b** con sustituyente ciclohexilo (entrada 4). El aleno **6y** se obtuvo con excelente rendimiento de 81%. Este resultado muestra que la reacción también permite el uso de nucleófilos voluminosos.

En todos estos casos (entradas 1-4), se observan trazas de la formación de su correspondiente enino **4**.

También se probó esta nueva metodología con un sustituyente cloro en posición *para* del grupo fenilo (R¹=*p*-ClPh). Como se había visto en el capítulo anterior, en ausencia de catalizador, la reacción conduce a una mezcla de productos: el ácido carboxílico **3r**, el enino **4r** y el aleno **6r** (Esquema 3.18) en una proporción 9:1:13 respectivamente. Al utilizar AuCl (5% mol) se esperaba obtener mayoritariamente al aleno **6r** con un rendimiento superior al que se había obtenido en ausencia de catalizador.

Contrario a lo esperado, el rendimiento del aleno **6r** disminuyó en presencia del catalizador (AuCl) de 57 a 44% (entrada 5, Tabla 3.1), y como subproductos también se obtuvieron al ácido carboxílico **3** y el enino **4** en una proporción 9:1:12 (ácido carboxílico **3**/enino **4**/aleno **6**).



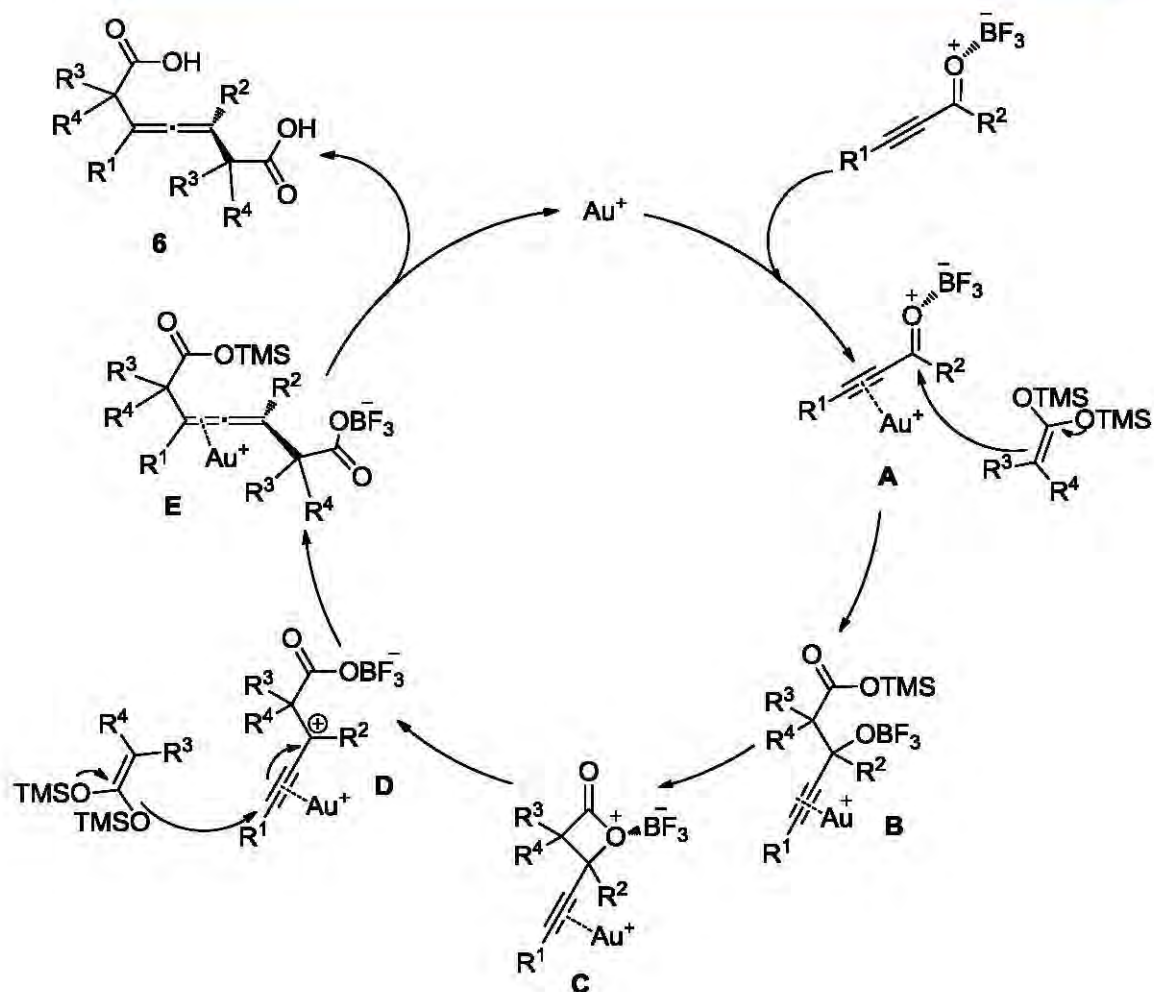
Esquema 3.18: Reactividad de **1r** frente a **2a** en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Mecanismo para la formación de 6 en la reacción catalizada por oro

Para explicar la formación de los alenos en presencia de Au(I) se propone el mecanismo mostrado en el Esquema 3.19.

Inicialmente, se lleva a cabo la activación del grupo carbonilo de la cetona acetilénica por el ácido de Lewis y del enlace triple por Au^+ . Una vez activado el sustrato **A**, es posible un primer ataque nucleofílico por el acetal de cetona formando **B**. Este aducto se cicliza para formar la β -lactona coordinada a oro **C** que enseguida se abre para formar el carbocatión **D**. De esta manera se propicia el segundo ataque nucleofílico por otra molécula de acetal de cetona sobre el intermediario **D**, formándose el aleno **E** precursor de **6**.

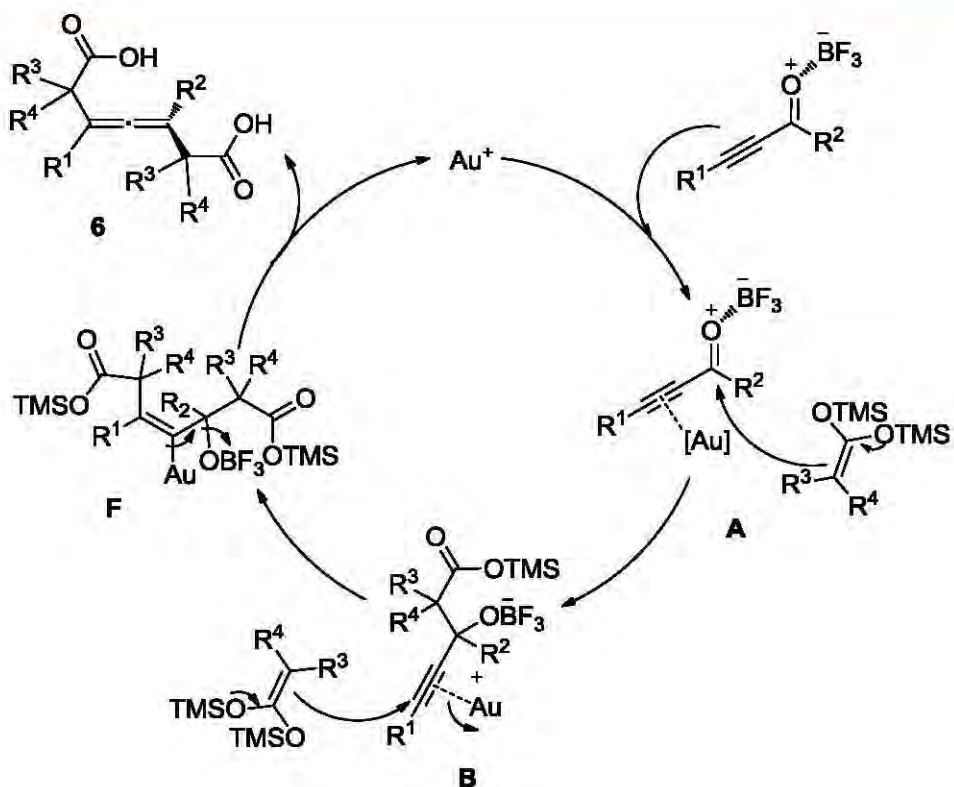
Cuando el sustituyente es cloro en posición *para* al grupo fenilo, el posible intermediario catiónico **D** se podría ver desfavorecido por el efecto inductivo *I*-del cloro que lo desestabilizaría aun más debido a la coordinación del Au^+ al enlace triple. Esto explicaría porque el aleno **6r** se forma en menor rendimiento al realizar la reacción mediada por AuCl.



Esquema 3.19: Posible mecanismo para la formación del aleno **6** en la reacción mediada por AuCl, a través de la lactona intermediaria **C**.

Aunque el mecanismo descrito anteriormente puede dar repuesta al comportamiento de la reacción con el sustrato sustituido por cloro, un mecanismo alternativo para la formación de los alenos **6** se muestra en el Esquema 3.20. Esta propuesta representa una forma más directa para acceder a **6**, en la que el segundo ataque nucleofílico se realiza directamente sobre el aducto **B**, formando **F**, el cual tras una reacción de eliminación conduce a **6**.

Si el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre **B** (Esquema 3.20), es más lento que la ciclización del mismo intermediario **B** (Esquema 3.19), entonces el primer mecanismo podría ser más viable.



Esquema 3.20: Posible mecanismo para la formación del aleno **6** en la reacción mediada por AuCl.

Para discernir entre ambas propuestas, actualmente se están realizando cálculos teóricos en los que se evalúan las estabildades de los intermediarios **B**, **C** y **D**.

En la Tabla **3.2** se resumen los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C de los alenos sintetizados, la señal más característica que indica su formación se encuentra alrededor de 204 ppm.

Tabla 3.2: Datos de RMN ^{13}C de los alenos **6r-6t**, **6x**, **6y**.

Compuesto	RMN ^{13}C (75 MHz) δ ppm							Disolvente
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	
6r	183.8 2	183.8 8	45.5 2	45.3 9	115.2 2	204.4 0	113.9 9	CDCl ₃
6s	178.0 0	177.9 8	44.4 6	44.4 0	114.5 0	203.3 0	114.4 0	DMSO
6t	117.8 0	117.7 0	44.4 4	44.4 1	114.8 0	203.5 0	114.7 0	DMSO
6x	178.1 2	178.2 0	44.7 8	45.0 1	114.8 8	204.6 2	115.9 0	DMSO
6y	182.0 9	182.0 9	50.4 8	50.4 8	111.9 4	204.8 8	111.9 4	CDCl ₃

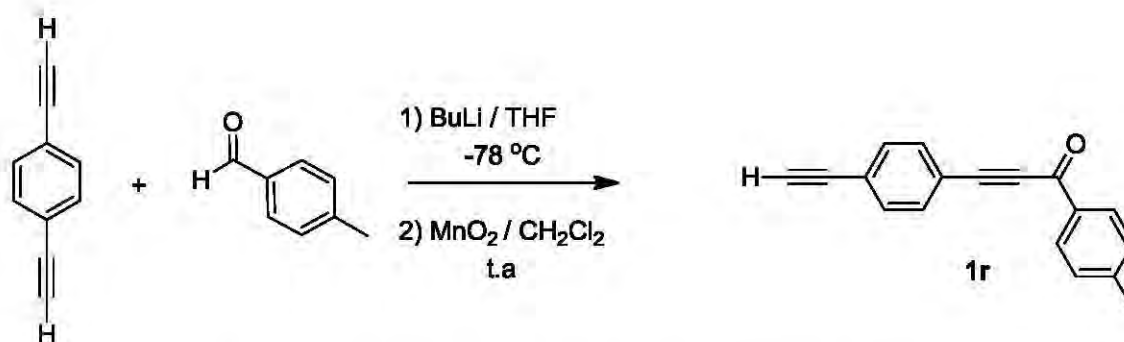
3.3 CONCLUSIONES

- La reacción catalizada por AuCl, de cetonas acetilénicas sustituidas en el grupo carbonilo por un fenilo rico en electrones y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena en presencia de BF₃Et₂O, representa una nueva y útil metodología para la obtención de nuevos alenos tetrasustituidos en buenos rendimientos.
- La reacción es sensible a efectos electrónicos, por lo que es vital que el sustituyente sobre el grupo fenilo unido al carbonilo (R²) sea un grupo electrodonador.
- En la reacción no hay muestra de impedimento estérico como se vio cuando se utilizó el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena voluminoso **2b**, obteniéndose el aleno **6y** en buen rendimiento.

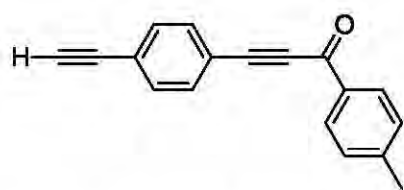
3.4 PERSPECTIVAS

- Para demostrar el alcance de esta metodología, aún será necesario evaluar diferentes sustituyentes sobre los sustratos y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena.
- La síntesis estereoselectiva de estos compuestos podría llevarse a cabo a través del uso un catalizador de oro quiral.
- En nuestro grupo de trabajo ya se encuentra bajo estudio la reactividad de los alenos obtenidos. Por otra parte, también se ha observado en estudios preliminares que el aleno **6s** muestra capacidad como conductor eléctrico.

3.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.5.1 Síntesis de la cetona acetilénica **1r**Esquema 3.21: Síntesis de la cetona acetilénica **1r**.

La cetona acetilénica **1r** se obtuvo en 51% de rendimiento, de acuerdo al procedimiento previamente descrito en el capítulo 1.

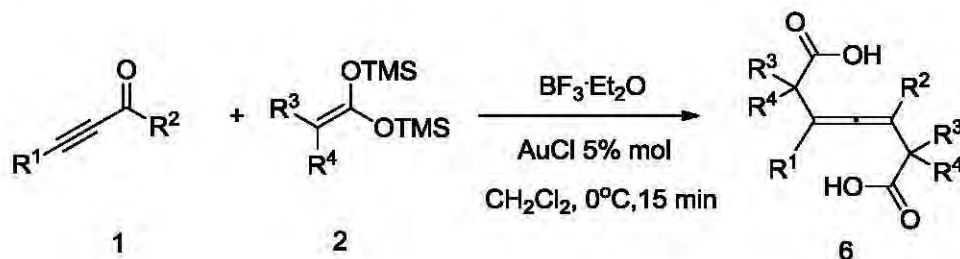


Obtenido como un sólido amarillo, **Pf**= 92-93 °C.

IR (KBr), . **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)** = 8.09 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH_{Ar}), 7.62 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, CH_{Ar}), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH_{Ar}), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_{Ar}), 3.25 (s, 1H, C≡CH), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.54 (C=O), 154.47 (C), 134.48 (C_{Ar}), 132.86 (CH_{Ar}), 132.31 (CH_{Ar}), 129.76 (CH_{Ar}), 129.43 (CH_{Ar}), 124.51 (C_{Ar}), 120.57 (C_{Ar}), 91.52 (C≡C), 88.34 (C≡C), 82.76 (C≡C), 80.39 (C≡CH), 21.90 (CH₃).

3.5.2 Síntesis de alenos tetrasustituídos mediante catálisis con AuCl.

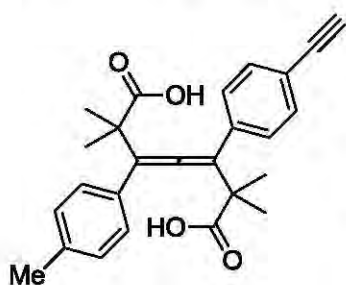


Procedimiento general

A una disolución de la cetona áctenica (0.85 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) y AuCl (5% mol) se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.85 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte, manteniendo la mezcla en agitación por 3 min. Posteriormente se adicionó lentamente el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena (1.86 mmol,) a 0 °C. Después de 15 min, al consumirse la materia prima por completo, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción fue purificado en una columna cromatográfica de gel sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción 70:30.

Datos espectroscópicos de los nuevos alenos 6x y 6y.

Compuesto 6x



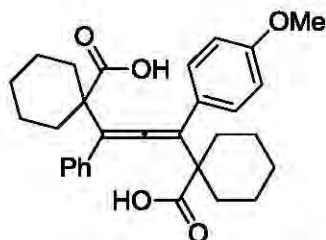
Obtenido como un sólido amarillo **p.f.** = 195-197°C.

IR (KBr): 3286, 2938, 2000, 1696 cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.65 (s, 1H, COOH), 7.43 (dd, 4H, J = 8.1 Hz, CH_{Ar}), 7.21 (dd, 4H, J = 8.1 Hz, CH_{Ar}), 4.20 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 12H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.6 (C), 178.20 (C=O), 178.12 (C=O), 136.93 (C_{Ar}), 136.37 (C_{Ar}), 132.28 (CH_{Ar}), 129.56 (CH_{Ar}), 127.43 (CH_{Ar}), 127.34 (CH_{Ar}), 120.60 (CH_{Ar}), 115.9 (C=C), 114.7 (C=C), 83.77 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 81.73 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 45.01 (C), 44.78 (C), 26.71 (CH_3), 26.63 (CH_3), 26.26 (CH_3), 26.10 (CH_3),

21.08 (CH₃). **EM (FAB⁺) m/z (%)**: 401 (10) [M⁺-1], 357 (5) [M⁺-COOH], 289 (30) [M⁺-C₄H₉O₄].

Compuesto 6y:



Obtenido como un aceite amarillo claro. **IR (película)**:

2927, 2959, 1691 cm⁻¹. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)**:

δ (ppm) = 11.07 (s, 1H, COOH), 7.33-7.66 (m, 4H,

CH_{Ar}), 6.84-6.82 (m, 5H, CH_{Ar}), 3.78 (s, 3H, OCH₃),

2.08-1.16 (m, 20H, CH₂ ciclohexilo). **¹³C-RMN (75 MHz,**

DEMO): **δ (ppm)** = 203.5 (C), 177.8 (C), 177.7 (C),

136.2 (C), 135.2 (C), 132.1 (C), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (2CH), 114.8

(C), 114.7 (C), 44.44 (C), 44.41 (C), 26.2 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 25.6

(CH₃), 20.5 (CH₃). **EM (FAB⁺) m/z (%)**: 474 (10) [M⁺].

3.6 REFERENCIAS

1. The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds (Ed. S. Patai), Wiley, New York, **1980**
2. a) Diederich, F.; Kivala, M. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 803. b) Yua, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384. c) Yu, S.; Ma, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074,
3. Burton, B. S.; von Pechmann, H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145.
4. Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. L. H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.
5. Hoffmann-Röder, A.; Krause, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
6. a) Modern Allene Chemistry (Eds. N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. b) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.
7. a) Cañeque, T.; Truscott, F. M.; Rodriguez, R.; Maestria, G.; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2916. b) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067.
8. Lee, J. H.; Toste, D. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912.
9. a) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019. b) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Fujiwara, N.; Asao, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2811. c) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M. *Synlett* **1995**, 969. d) Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3853. e) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Takeda, A. *Chem. Commun.* **1996**, 831. f) Yamamoto, Y. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 9.
10. Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888.
11. Cui, D.-M.; Zheng, Z.-L.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1426.
12. a) López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904. b) Kitagaki, S.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956.
13. Murakami, M.; Ubukata, M.; Itami, K.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2248.
14. a) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12; b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933. c) Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259.
15. a) Han, H. Y.; Kim, M. S.; Son, J. B.; Jeong, I. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *47*, 209. b) Kilbas, B.; Azizoglu, A.; Balci, M. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1449. c) Ma, S.; Li, L.-P.; Xe, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5325. d) Ma, S.; Yu, S.; Yin, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8996. e) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Wehrli, D.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7908. f) Back, T. G.; Collins, S.; Gokhale, U.; Law, K.-W.

- J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4776. g) Tanaka, H.; Tokumaru, Y.; Torii, S. *Synlett* **1999**, 774. h) Ohno, H.; Miyamura, K.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1359. i) Semmelhack, M. F.; Brickner, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3945.
16. Yokota, M.; Fuchibe, K.; Ueda, M.; Mayumi, Y.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3994.
17. a) Jacobs, T. L.; Akawie, R.; Cooper, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1273. b) Enchev, D. D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 2127. c) Fernández, I.; Monterde, M. I.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6029. d) Fotsing, J. R.; Banert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3704. e) Lepore, S. D.; Khoram, A.; Bromfield, D. C.; Cohn, P.; Jairaj, V.; Silvestri, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7443. f) Brossat, M.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5938.
18. a) Kuhn, R.; Rewicki, D. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2611. b) Franck-Neumann, M.; Brion, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 688.
19. a) Ma, S.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345. b) Llerena, D.; Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9373. c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11671.
20. a) Hennion, G. F.; Sheehan, J. J.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3542. b) Jacobs, T. L.; Petty, W. L.; Teach, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4094. c) Karunakar, G. V.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7463. d) Du, X.; Dai, Y.; He, R.; Lu, S.; Bao, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3940. e) Sakai, N.; Maruyama, T.; Konakahara, T. *Synlett* **2009**, 2105. f) Watanabe, Y.; Yamazaki, T.; *Synlett* **2009**, 3352. g) Ravikumar, P. C.; Yao, L.; Fleming, F. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7294. h) Fleming, F. F.; Ravikumar, P. C.; Yao, L. *Synlett* **2009**, 1077.
21. a) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859. b) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 747. c) Ma, S.; Hou, H.; Zhao, S.; Wang, G. *Synthesis*, **2002**, 1643.
22. Espenlaub, S.; Gerster, H.; Maas, G. *ARKIVOC*, **2007**, 114
23. Yu, X.; Ren, H.; Xiao, Y. J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8481.
24. a) Miura, T.; Shimada, M.; Ku, S.-Y.; Tamai, T.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7101; b) Miura, T.; Shimada, M.; de Mendoza, P.; Deutsch, C.; Krause, N.; Murakami, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6050. c) Yoshida, M.; Hayashi, M.; Matsuda, K.; Shishido, K. *Heterocycles* **2009**, *77*, 193. d) Ohmiya, H.; Ito, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5618. e) Nishimura, T.; Makino, H.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12865.

25. Fan, X.; Qu, Y.; Wang, Y.; Zhang, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2123.
26. a) Kobayashi, K.; Naka, H.; Wheatley, A. E. H.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3375. b) Ma, S.; He, Q.; Jin, X. *Synlett* **2005**, 514. c) Okada, T.; Oda, N.; Suzuki, H.; Sakaguchi, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3765.
27. a) Caeiro, J.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741. b) Gou, F.-R.; Bi, H.-P.; Guo, L.-N.; Guan, Z.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3837. c) Terao, J.; Bando, F.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2009**, 7336.
28. a) Ortiz de Montellano, P. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 709. b) Montury, M.; Goré, J. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 873. c) Sato, T.; Kawashima, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2375. d) Kang, S.-K.; Kim, S.-G.; Cho, D.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1509. e) Deutsch, C.; Hoffmann-Röder, A.; Domke, A.; Krause, N. *Synlett* **2007**, 737. f) Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2836. g) Zhong, C.; Sasaki, Y.; Ito, H.; Sawamura, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5850. h) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.
29. a) Chapman, L. M.; Adams, B.; Kliman, L. T.; Makriyannis, A.; Hamblett, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1517. b) Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 752. c) Shi, Y.; Huang, J.; Yang, Y.-F.; Wu, L.-Y.; Niu, Y.-N.; Huo, P.-F.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351. d) Jiang, H.; Liu, X.; Zhou, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11305.
30. Li, G.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3526.
31. Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2618.
32. Zeng, X.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3056.
33. Hernández-Zumaya, J. (2013). Sinergia entre $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y AuCl para la obtención de alenos funcionalizados. *Tesis de Licenciatura*, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad La Salle. D.F., México.



CONCLUSIONES GENERALES

- Se desarrolló el primer método directo para la síntesis de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos **3** en buenos rendimientos. Esta metodología permitirá obtener fácilmente a este tipo compuestos altamente funcionalizados, los cuales son útiles intermediarios sintéticos.
- Se sintetizó una familia de nuevos alenos tetrasustituidos en buenos rendimientos, a través de una reacción catalizada por Au (I), entre cetonas acetilénicas que deben estar sustituidas en el grupo carbonilo por un fenilo rico en electrones y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena en presencia de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.
- La reacción de cicloisomerización de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos catalizada por cobre, en agua, bajo irradiación de microondas representa una metodología eficiente para la obtención estereo y regioselectiva de *Z*-enol- γ -lactonas.
- La reacción de anillación nucleofílica de los ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos promovida por *N*-bromosuccinimida, conduce regioselectivamente a la formación de nuevas δ -bromolactonas (5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-onas) en buenos rendimientos.

ANEXO 1:

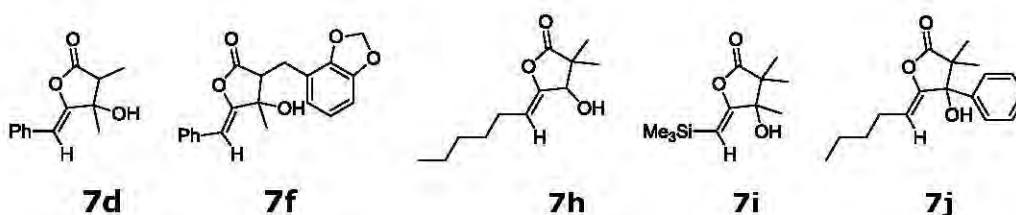
Pruebas de citotoxicidad

Como se vio en el capítulo 2, la actividad biológica que muestran las lactonas es amplia, en este sentido nosotros decidimos evaluar la actividad citotóxica de las nuevas γ y δ lactonas sintetizadas.

Inicialmente, se llevó a cabo un ensayo preliminar (screening primario), en el que se evaluó la posible actividad citotóxica de los compuestos seleccionados. Estas pruebas de cernimiento se realizaron sobre seis líneas cancerosas celulares: **U251** (glía del sistema nervioso central), **PC-3** (próstata), **K562** (leucemia), **HCT-15** (colon), **MCF-7** (mama) y **SKLU** (pulmón).

El primer grupo de lactonas evaluadas fueron algunas de las enol- γ -lactonas **7**, el screening primario se realizó con una concentración 50 μ M en etanol y como referencia se tomó al agente quimioterapéutico *cis*-platino.

Se encontró que los porcentajes de inhibición en la mayoría de los casos son menores al 30% o incluso algunos de los compuestos no presentan actividad para ciertas líneas celulares (Tabla A.1, Figura A.1). El único compuesto que muestra valores que pueden ser considerados para una siguiente etapa es la lactona **7f**; su principal característica es la presencia del fragmento benciliden (3,4-metilendioxo), al cual podríamos atribuir el aumento de la actividad citotóxica comparado con las otras lactonas.



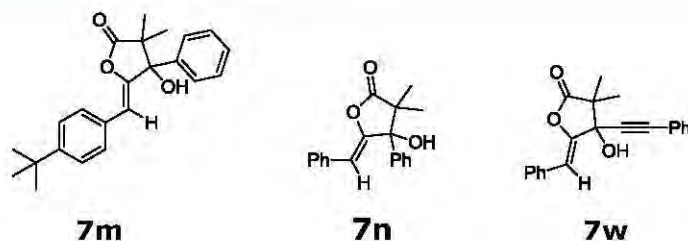


Tabla A.1: Screening primario de las lactonas seleccionadas **7**.

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por la línea celular					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
7d	5.1	4.4	sa	sa	11.5	5.3
7f	49.15	53.61	68.53	72.90	57.43	83.83
7h	3.91	7.36	9.26	11.77	27.86	7.45
7i	sa	sa	sa	17.61	12.46	6.65
7j	sa	19.58	31.03	15.88	7.80	15.92
7m	40.28	41.29	31.75	65.07	42.92	44.75
7n	sa	sa	3.66	2.90	sa	1.92
7w	sa	10.90	23.27	26.13	33.74	18.46
cis-platino	95	100	83	82	100	100

sa= sin actividad

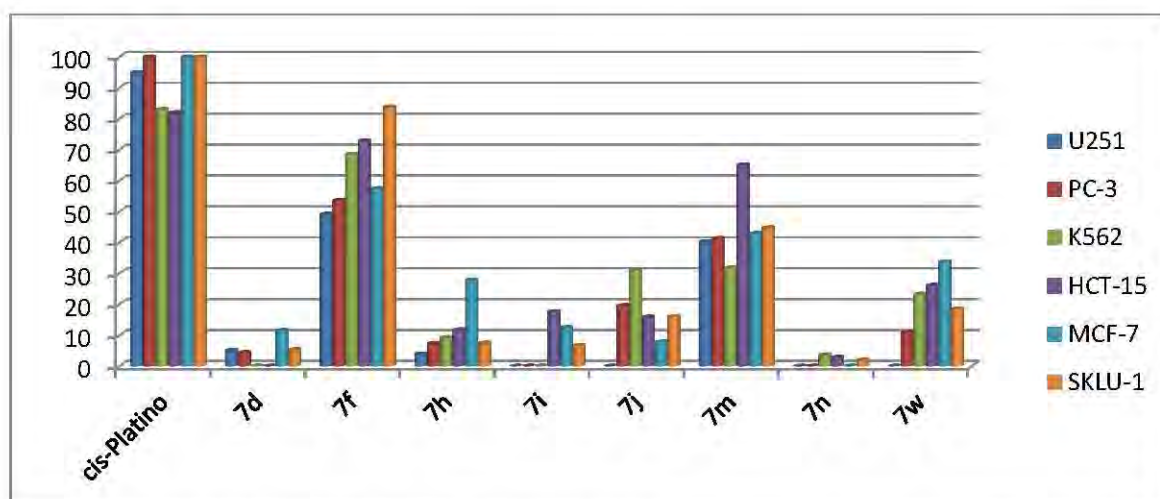


Figura A.1: Gráfica del % de inhibición del compuesto **7** respecto a las líneas celulares evaluadas.

A pesar de que la actividad citotóxica fue baja para casi todos los compuestos, es posible hacer algunas observaciones en la variación del porcentaje de inhibición dependiendo de su estructura. Por ejemplo, la lactona **7n** es el compuesto que presenta menor actividad (casi nula), pero si el fenilo vinílico es sustituido por un fenilo sustituido en posición *para* por un tert-butilo, entonces la actividad inhibitoria aumenta considerablemente, tal como se observa para lactona **7m**. Otro cambio interesante aunque menos notorio es cuando el sustituyente del carbono β de la lactona es un grupo propargilo en lugar de un fenilo. Como se puede ver la actividad de la lactona **7w** es mayor que con la lactona **7n**.

Para la lactona **7f**, se determinó el valor de IC_{50} (μM) en las líneas celulares cancerosas de colon (HTC-15) y pulmón (SKLU-1), esto es: la concentración a la que se inhibe el crecimiento del 50% de las células; como referencia se tomó al agente quimioterapéutico *cis*-platino. En los resultados se observa que el valor de IC_{50} para la línea celular HCT-15 (colon) es muy similar a la del *cis*-platino (Tabla A.2).

Tabla A.2: Valores de IC_{50} (μM), vehículo DMSO.

Compuesto	HCT-15	SKLU-1
7f	13.97 \pm 0.11	26.29 \pm 0.9
<i>cis</i> -platino	13.8 \pm 0.7	13.3 \pm 1.2

Por otra parte, los resultados del screening primario para las δ -bromo lactonas **8** (Tabla A.3, Figura A.2) muestran que estos compuestos son poco activos. Sin embargo, la 5-bromo-2*H*-piran-2-ona insaturada **8d'** muestra una actividad citotóxica interesante, resultando con una mayor selectividad para línea celular de leucemia con un 93% de inhibición. Es importante notar que sus análogos **8c'** y **8e'** pierden actividad debido al cambio de sustituyente en posición α del grupo carboxilo. El valor de IC_{50} obtenido para la lactona **8d'** es dos veces mayor respecto al del *cis*-platino (Tabla A.4).

Tabla A.3: Screening primario de las lactonas seleccionadas **8**.



Muestra	% de inhibición del crecimiento por la línea celular					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
8a	19.2	12.9	46.13	sa	sa	sa
8d	sa	4.2	sa	sa	sa	4.6
8n	23.7	30.4	sa	sa	28.1	9.4
8o	10.33	24.56	sa	31.03	21.63	14.19
8c'	3.7	3.4	sa	sa	2.1	sa
8d'	45.6	55.5	93.2	19.5	3.7	33.5
8e'	4.6	Sa	3.2	9.5	sa	5.3
cis-platino	95	100	83	82	100	100

sa= sin actividad

Tabla A.4: Valores de IC₅₀ (μM), vehículo DMSO.

Compuesto	K562
8d'	20.31±0.8
cis-platino	10±1.6

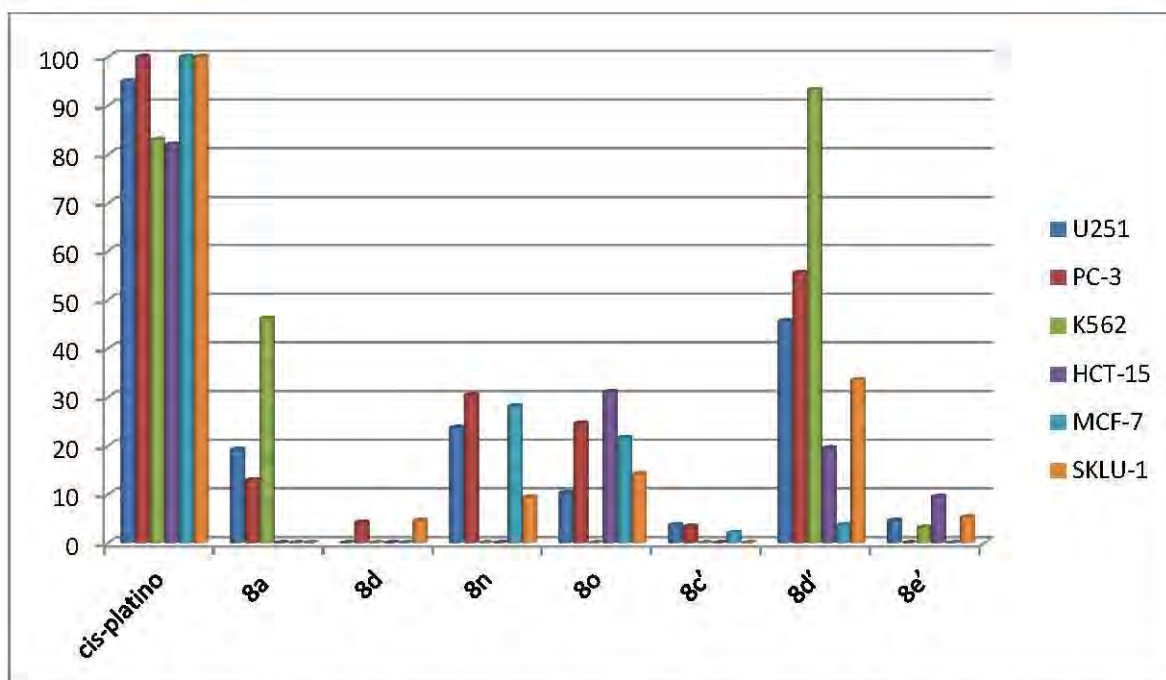


Figura A.2: Gráfica del % de inhibición de cada compuesto **8** respecto a las líneas celulares evaluadas.

En resumen, a través del screening primario de las lactonas **7** y **8**, a pesar de los bajos porcentajes de inhibición del crecimiento de células cancerígenas, se observa que las enol- γ -lactonas **7** son más activas que las δ -lactonas **8**.

La actividad de las lactonas **7f** y **8c'** (compuestos que presentan mejor actividad citotóxica), podría ser mejorada a través de una cuidadosa modificación de los sustituyentes.

ANEXO 2:

Estancia de Investigación en el Extranjero

El trabajo que a continuación se describe, enfocado al estudio de la reactividad de sililenos estabilizados por un ligante bidentado imino-fosfina, fue desarrollado en el Laboratorio de Heteroquímica Fundamental y Aplicada (LHFA) en Toulouse, Francia, bajo la dirección de los doctores Antoine Baceiredo y Tsuyoshi Kato, durante el periodo septiembre 2013-febrero 2014.

1. INTRODUCCIÓN

Los sililenos son especies neutras y divalentes de silicio con un par de electrones libres y un orbital p vacío (análogos a los carbenos). Fueron observados por primera vez en 1964 por Skell y Goldstein¹ y han sido intermediarios clave en reacciones térmicas y fotoquímicas de compuestos de organosilicio. A partir de 1986 con el aislamiento del silicoceno,² se ha despertado un considerable interés en la química de los sililenos estabilizados.

En la actualidad, una estrategia atractiva para estabilizar a los sililenos es la coordinación de ligantes donadores al átomo de silicio (II) **I**.³ Este método de estabilización ha permitido funcionalizar fácilmente al silicio (II); por ejemplo, ha sido posible aislar a los sililenos **II** y **III**⁴ que se caracterizan por contener enlaces Si-X. Recientemente el grupo de investigación de Baceiredo y Kato lograron la síntesis del hidruro de silicio (II) **IV**,⁵ el cual es difícil de preparar en ausencia de protección estérica.

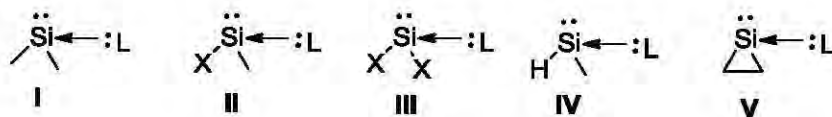
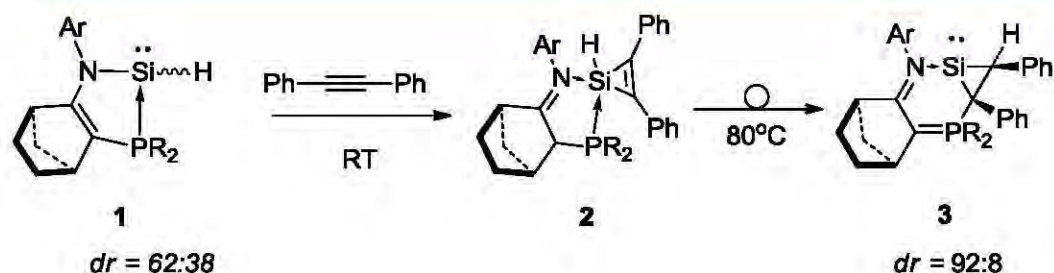


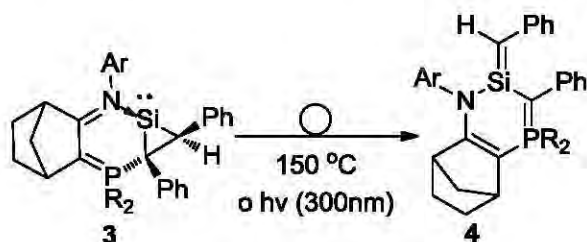
Figura 1

Dentro de la serie de sililenos también encontramos a los silacicloprop-1-ildenos **V**, moléculas cuya síntesis es un gran reto debido al tamaño del anillo altamente tensionado. Sin embargo, el hidruro de silicio (II) **1** es capaz de reaccionar a temperatura ambiente con difenil acetileno a través de una reacción de cicloadición [2+1] para dar el correspondiente silireno **2**. El silireno **2** es térmicamente lábil y puede isomerizarse en tolueno a 80 °C formando al silacicloprop-1-ilideno **3**⁶ (Esquema 1).



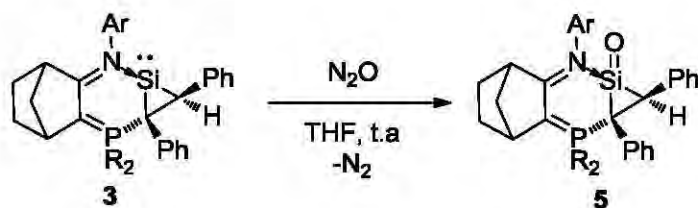
Esquema 1: Síntesis del silacicloprop-1-ilideno **3**.

La isomerización del silileno **3** es posible si es calentado hasta 150 °C o fotolizado en disolución de tolueno a temperatura ambiente, dando lugar al compuesto **4** el cual es un excelente ligante para metales de transición como Ni y Pd (Esquema 2).⁷



Esquema 2: Isomerización del silacicloprop-1-ilideno **3**.

Por otra parte el silileno **3** al reaccionar con óxido nitroso lleva a la formación de la silaciclopropan-1-ona **5**.⁸



Esquema 3: Reactividad del silacicloprop-1-ilideno **3** con N_2O .

También ha sido probada la reactividad del silacicloprop-1-ilideno **3** en presencia de oxígeno, formándose selectivamente la sila- β -lactona **6** (Esquema 4).⁹



Esquema 4: Reactividad del silacicloprop-1-ilideno **3**.

2. OBJETIVO

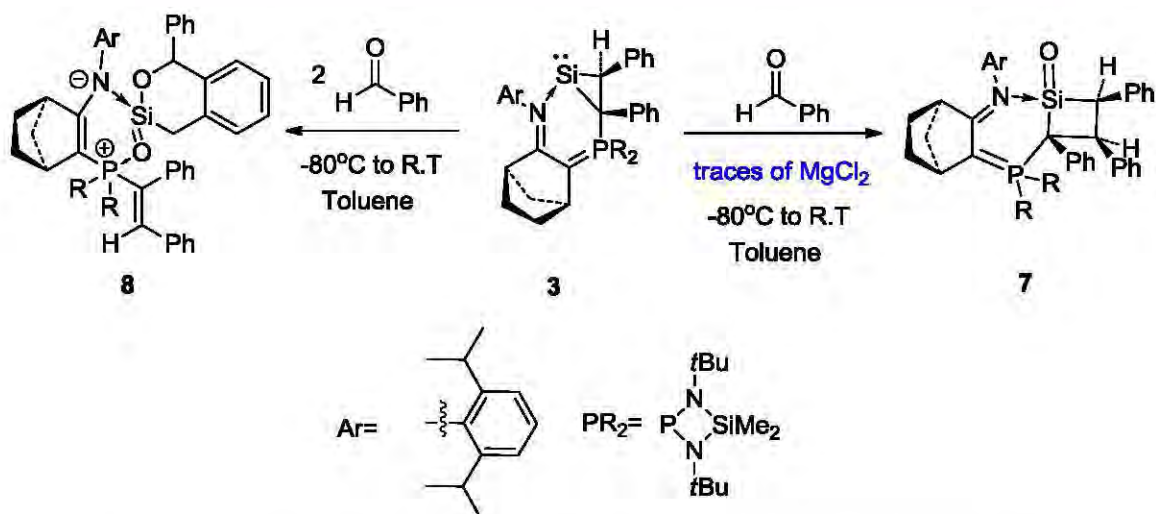
Continuar con el estudio de la reactividad del silacicloprop-1-ilideno **3**:

- 1) frente al benzaldehído
- 2) frente a la trimetilsililazida

3. RESULTADOS

3.1 Síntesis de una silaciclobutanona estabilizada

Adicionalmente a la reactividad descrita anteriormente del silacicloprop-1-ilideno **3**, T. Troadec en su tesis doctoral¹⁰ muestra que **3** es capaz de reaccionar con benzaldehído para formar la silaciclobutanona **7** (Esquema 5). Un descubrimiento importante es que la silaciclobutanona **7** se forma exclusivamente en presencia de trazas de cloruro de magnesio presentes en la materia prima **3**. En cambio, en ausencia de esta pequeña cantidad de cloruro de magnesio, la selectividad de la reacción cambia completamente dando como producto principal al compuesto **8** (³¹P NMR: -58 ppm) (Esquema 5).



Esquema 5: Reactividad del silacicloprop-1-ilideno **3** con benzaldehído.

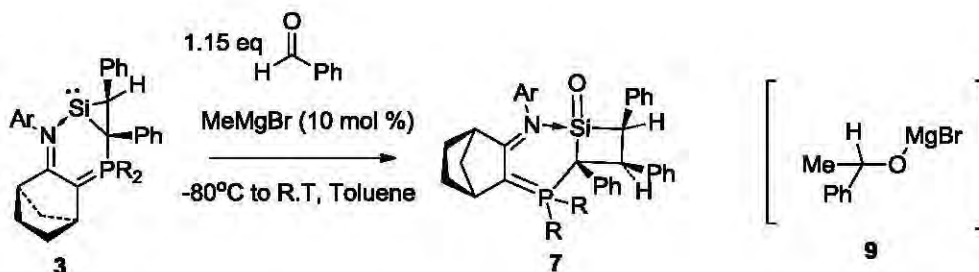
Desafortunadamente debido al proceso de síntesis y purificación del silacicloprop-1-ilideno **3** no es posible controlar la cantidad de cloruro de magnesio remanente en la materia prima, lo cual imposibilita la formación de la silaciclobutanona **7** de manera eficiente.

Considerando lo anterior, durante la estancia se continuó con el estudio de la reacción entre el silacicloprop-1-ilideno **3** y el benzaldehído, con la finalidad de optimizar la síntesis de la silaciclobutanona **7**.

Debido a la baja solubilidad del cloruro de magnesio en disolventes orgánicos, no fue posible catalizar eficientemente la reacción de formación de **7**, por lo tanto, se probaron otros ácidos de Lewis (10% mol), tales como: ZrCl_4 , $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, AgOTf , BiCl_3 ; sin embargo en ninguno de los casos fue observada la silaciclobutanona **7**, siendo siempre el producto principal el compuesto **8**.

Como alternativa, se realizó la reacción entre el silacicloprop-1-ilideno **3** (1 equiv) y el benzaldehído (1.25) en presencia de 5% mol de MeMgBr , dando lugar a la formación de la silaciclobutanona **7** (^{31}P : 59.3 ppm) con 41% de conversión. Este resultado fue mejorado al usar 10% de MeMgBr y 1.15 equivalentes de benzaldehído, obteniendo 89% de conversión (determinado por

RMN de ^{31}P). La especie catalítica propuesta **9** es formada a partir de la reacción entre el benzaldehído (0.1equiv) y el MeMgBr a -80°C en tolueno (Esquema 6).

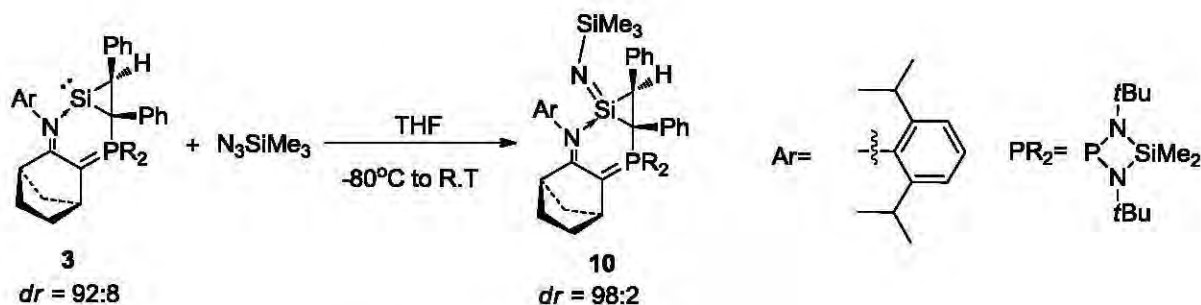


Esquema 6: Síntesis de la silaciclobutanona **7** catalizada por MeMgBr.

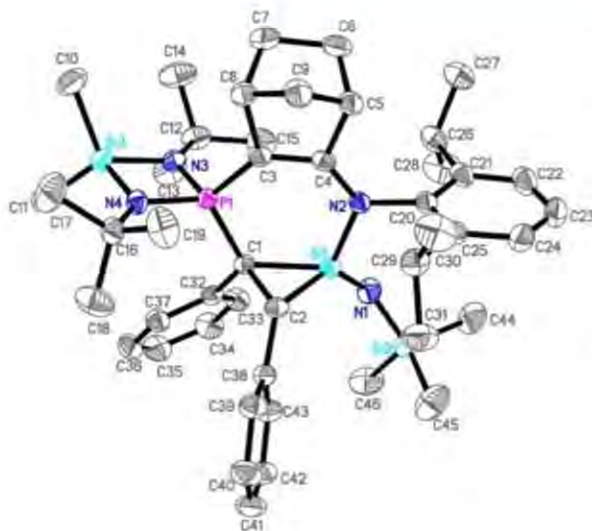
Una vez establecidas las mejores condiciones para la obtención de la silaciclobutanona **7**, ésta se aisló con un rendimiento de 54%.

3.2 Síntesis del azasilacicloprop-1-ilideno **10**

Explorando una nueva reactividad, del silacicloprop-1-ilideno **3** se hizo reaccionar con trimetilsililazida (1 equiv, en THF), formándose un nuevo producto identificado como el azasilacicloprop-1-ilideno **10** (Esquema 7). En el espectro de RMN de ^{31}P NMR se observan dos singuletes en 46.2 y 41.7 ppm (desplazamiento químico muy cercano al del silacicloprop-1-ilideno **3** (46.5 y 42.8 ppm) los cuales corresponden a la presencia de dos diastereoisómeros con una proporción 92:8, de los cuales adicionalmente se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X (Figura 2).



Esquema 7: Síntesis del azasilacicloprop-1-ilideno **10**



Distancias de enlaces [Å] y ángulos selectos [°]: Si(1)-N(1) 1.5959(13), Si(1)-N(2) 1.7803(11), Si(1)-C(2) 1.8475(14), Si(1)-C(1) 1.9196(14), Si(2)-N(1) 1.6652(13), N(1)-Si(1)-N(2) 115.93(6), N(1)-Si(1)-C(2) 131.96(7), C(2)-Si(1)-C(1) 51.41(6), C(1)-C(2)-Si(1) 66.57(7), C(2)-C(1)-Si(1) 62.02(7)

Figura 2: Estructura molecular del compuesto **10** (elipsoides representados al 30% de probabilidad).

3.3 Reactividad del azasilacicloprop-1-ilideno **10**

La estabilidad térmica del azasilacicloprop-1-ilideno **10** fue probada en tolueno a 80°C en tolueno, la reacción fue seguida por RMN de ^{31}P (Figura 3) observándose su transformación selectiva hacia un nuevo compuesto con un desplazamiento de la señal de 46 ppm a 30 ppm.

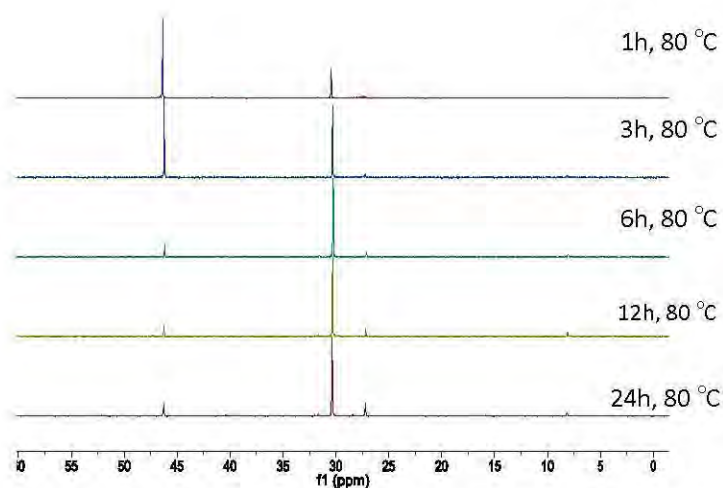


Figure 3: Calentamiento del azasilacicloprop-1-ilideno **15** a 80°C, ^{31}P NMR (en tolueno) 46.2 ppm= azasilacicloprop-1-ilideno **10**, 30 ppm= Nuevo producto, 27 ppm = producto de descomposición del azasilacicloprop-1-ilideno **10**.

La reactividad del azasilacicloprop-1-ilideno **10** también fue investigada exponiéndolo a una atmosfera de CO (3 bar), pero el sustrato no reaccionó. Tras la eliminación de CO, se utilizó la misma muestra ahora sometiénola a una atmosfera de CO₂ (2 bar), después de 30 min se observa que la materia prima reacciona por completo, formando un nuevo producto con un desplazamiento químico de 34.2 ppm (RMN de ³¹P).

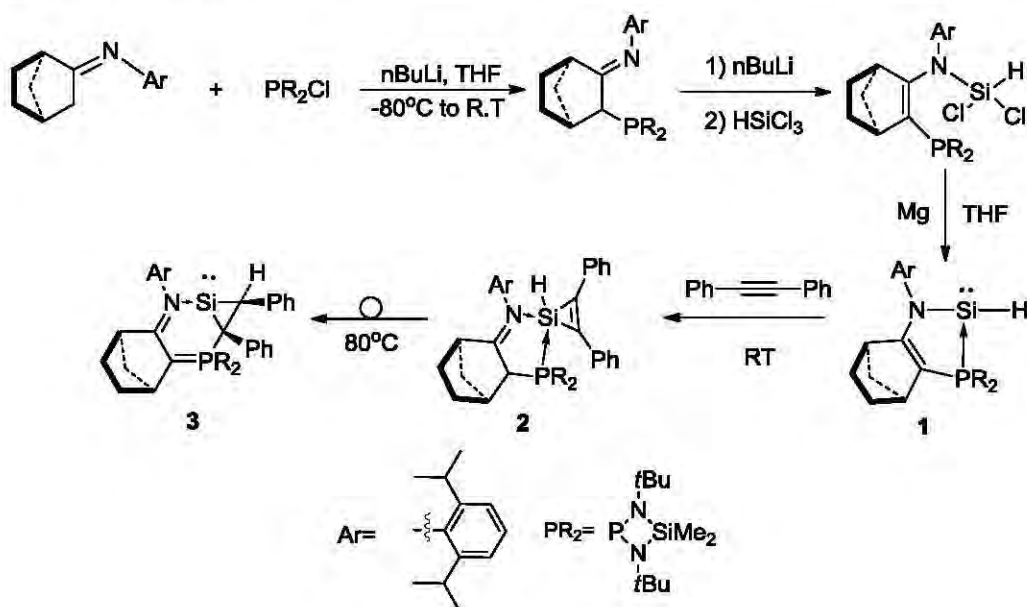
El aislamiento y caracterización de los productos anteriores en el estudio de la reactividad del azasilacicloprop-1-ilideno **10** se encuentran en proceso.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1 Procedimiento experimental para la síntesis de la silaciclobutanona **7**.

- Síntesis de la materia prima

El silacicloprop-1-ilideno **3** fue preparado de acuerdo la metodología previamente descrita en la literatura,^{5,6} siguiendo la secuencia de pasos que se muestran en el Esquema 8.



Esquema 8

- Síntesis de la silaciclobutanona **7**

En un matraz schleck bajo atmosfera inerte, conteniendo 1.15 equiv de benzaldehído (57 μ L, 0.560 mmol) en tolueno (1.5 mL) se le adicionó 10% mol de MeMgBr (3M, 16.2 μ L, 0.0487 mmol) a -80 °C. Después de 30 min a -80 °C, esta disolución fue adicionada lentamente sobre otra disolución previamente preparada del silacicloprop-1-ilideno **3** (344 mg, 0.487 mmol) en tolueno (1.5 mL) a -80 °C. Transcurridos 30 min a -80 °C, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Al cabo de 5 min a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente (bajo presión reducida) y el aceite resultante se suspendió en tolueno anhidro fresco (1 mL). Después la mezcla es filtrada con una cánula y la disolución es concentrada hasta 0.5 mL. Finalmente el producto es precipitado añadiendo 0.5 mL de pentano a -40 °C, el sólido resultante es lavado con 0.3 mL de éter etílico. La silaciclobutanona **7** es obtenida como un sólido blando en un rendimiento de 54% (215 mg).

4.2 Procedimiento experimental para la síntesis del azasilacicloprop-1-ilideno **10 .**

En un tubo de RMN se disolvió al silacicloprop-1-ilideno **3** (50 mg, 0.0708 mmol) en THF (0.5 mL), a -60 °C se adicionó la trimetilsililazida (10 μ L, 0.0708 mmol). Después de 20 min en agitación a -60 °C y 5 h a temperatura ambiente, el azasilacicloprop-1-ilideno **10** se obtuvo en 91% de conversión. El producto fue aislado después de evaporar el disolvente y posteriores lavados con pentano.

Isómero mayoritario (92%)

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ = 0.06 (s, 3H, CH_3Si), 0.26 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{Si-N}$), 0.41 (s, 3H, CH_3Si), 1.12 (s, 3H, CH_3Si), 1.11-1.12 (m, 1H, $\frac{1}{2}$ $\text{CH}_{2\text{Norb}}$, traslapada), 1.39 (d, $J_{\text{HH}} = 6.7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_{3\text{IPr}}$), 1.42 (d, $J_{\text{HH}}=6.9\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_{3\text{IPr}}$), 1.46 (d, $J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_{3\text{IPr}}$), 1.68-1.74 (m, 5H, $\frac{1}{2}$ $\text{CH}_{2\text{Norb}}$, $\text{CH}_{2\text{cabeza de puenteCP}}$, $\text{CH}_{2\text{cabeza de puenteCN}}$), 2.08 (d, $J_{\text{HH}} = 6.7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_{3\text{IPr}}$), 2.81 (brs, 1H, $\text{PCCH}_{\text{puente}}$),

3.2 (brs, 1H, NCCH_{puente}), 3.41 (d, $J_{PH} = 30.8$ Hz, 1H, SiCH), 3.60 (sept, $J_{HH} = 6.8$ Hz, 2H, CH_{IPr}), 7.14-7.39 ppm (m, 13H, H_{Ar}).

¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆, 25 °C): $\delta = 1.2$ (brs, CH₃Si), 3.1 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz, CH₃Si), 5.6 (brs, 3C, CH₃Si-N), 23.9 (s, CH_{3IPr}), 24.3 (s, CH_{3IPr}), 24.5 (s, CH_{2puente CP}), 25.2 (s, CH_{3IPr}), 26.2 (s, CH_{3IPr}), 27.7 (s, CH_{2puente CN}), 28.7 (s, CH_{IPr}), 29.1 (s, CH_{IPr}), 30.9 (d, $J_{PC} = 5$ Hz, SiCH), 31.8 (d, $J_{PC} = 5$ Hz, 3C, 3 x CH_{3tBu}), 33 (d, $J_{PC} = 3.8$ Hz, 3C, 3 x CH_{3tBu}), 40.8 (d, $J_{PC} = 55.4$ Hz, PCSi), 44.1 (d, $J_{PC} = 8.8$ Hz, NCCH_{cabeza de puente}), 46.7 (s, CH_{2Norb}), 46.8 (s, PCCH_{cabeza de puente}), 52.1 (s, C_{tBu}), 52.6 (s, C_{tBu}), 90.5 (d, $J_{PC} = 124.7$ Hz, PC=CN), 123.7 (s, CH_{Ar}), 123.9 (s, CH_{Ar}), 124.5 (s, CH_{Ar}), 126.9 (s, 3 x CH_{Ar}), 127.2 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz, CH_{Ar}), 127.7 (s, 2 x CH_{Ar}), 128.1 (s, 2 x CH_{Ar}), 129.9 (s, 2 x CH_{Ar}), 134.6 (d, $J_{PC} = 4.3$ Hz, C_{Ar}), 139.1 (s, C_{Ar}), 139.7 (s, C_{Ar}), 146.6 (d, $J_{PC} = 3.4$ Hz, C_{Ar}), 172.8 ppm (d, $J_{PC} = 10.8$ Hz, PC=CN).

²⁹Si NMR (99 MHz, C₆D₆, 25 °C): $\delta = 10.01$ (s, Si_{Me}), 2.02 (s, NSi_{Me}), -83.7 ppm (d, $J_{PSi} = 6.5$ Hz, Si_{CP}).

³¹P NMR (202 MHz, C₆D₆): $\delta = 46.15$ ppm (s).

Isómero minoritario (8%)

³¹P NMR (202 MHz, C₆D₆): $\delta = 41.50$ ppm (s).

4. CONCLUSIONES

La síntesis de la silaciclobutanona **7** fue exitosamente optimizada usando MeMgBr (10% mol) como catalizador y se logró aislar en un rendimiento de 54%.

El silacicloprop-1-ilideno **3** reacciona selectivamente con trimetilsililazida formando al nuevo azasilacicloprop-1-ilideno **10** en 91% de conversión y una proporción diastereomérica 92:8.

El azasilacicloprop-1-ilideno **10** muestra reactividad interesante cuando es calentado a 80 °C convirtiéndose selectivamente en un nuevo producto observado alrededor de 30 ppm por RMN de ³¹P.

El azasilacicloprop-1-ilideno **10** no reacciona con CO, pero es muy reactivo con CO₂ (2 bar) formando selectivamente un solo producto observado a través de RMN de ³¹P en 34.2 ppm.

La caracterización de los nuevos productos esta en proceso.

5. REFERENCIAS

- 1 Skell, P. S.; Goldstein, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1442.
- 2 Jutzi, P.; Kanne, D.; Krüger, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 164.
- 3 a) Gau, D.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; Cossio, F. P.; Baceiredo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8762. b) Ghadwal, R. S.; Roesky, H. W.; Merkel, S.; Henn, J.; Stalke, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5683. c) Filippou, A. C.; Chernov, O.; Schnakenburg, G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5687. d) Takeda, N.; Suzuki, H.; Tokitoh, N.; Okazaki, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1456. e) Takeda, N.; Kajiwara, T.; Suzuki, H.; Okazaki, R.; Tokitoh, N. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3530.
- 4 a) So, C. W.; Roesky, H. W.; Magull, J.; Oswald, E. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3948. b) So, C. W.; Roesky, H. W.; Gurubasavaraj, P. M.; Oswald, R. B.; Gamer, M. T.; Jones, P. G.; Blaurock, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12049. c) Gau, D.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; Cossio, F. P.; Baceiredo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6585.
- 5 Rodriguez, R.; Gau, D.; Contie, Y.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; Baceiredo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11492.
- 6 Rodriguez, R.; Troadec, T.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; Sotiropoulos, J.-M.; Baceiredo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7158.
- 7 Nakata, N.; Rodriguez, R.; Troadec, T.; Saffon-Merceron, N.; Sotiropoulos, J.-M.; Baceiredo, A.; Kato, T. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1.
- 8 Rodriguez, R.; Troadec, T.; Gau, D.; Saffon-Merceron, N.; Hashizume, D.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Baceiredo, A.; Kato, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4426.
- 9 Rodriguez, R.; Gau, D.; Troadec, T.; Saffon-Merceron, N.; Branchadell, V.; Baceiredo, A.; Kato, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8980.
- 10 Troadec, T. *Thèse de l'université Paul Sabatier Toulouse*, **2012**.