



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“CICLACIÓN OXIDATIVA DE ÁCIDOS ALQUENÓICOS
CON Ag(I)”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

CARRILLO ARCOS ULISES ALONSO



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Martha Eugenia Albores Velasco
VOCAL: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
SECRETARIO: Dra. Susana Porcel García
1er. SUPLENTE: Dr. Juventino José García Alejandre
2° SUPLENTE: Dr. Noé Zúñiga Villarreal

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 2-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Susana Porcel García

SUSTENTANTE:

Carrillo Arcos Ulises Alonso

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

A el Instituto de Química

A mí jurado Dra. Martha Eugenia Albores Velasco y M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por su disposición y apoyo para la revisión de esta tesis.

A mis amigos del personal técnico y académico del Instituto de Química:

Ing. Q. Luis Velasco Ibarra (Espectrometría de masas)

Dr. Francisco Javier Pérez Flores (Espectrometría de masas)

Dra. Beatriz Quiroz García (RMN)

Dra. Isabel Chávez Uribe (RMN)

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar (RMN)

Q. Ma. De los Ángeles Peña Gonzalez (RMN)

F.Q.B. María del Rocío Patiño Maya (IR)

A CONACyT por la beca (N° de becario 21455) otorgada mediante el proyecto CB-2010/153523.

A DGAPA-UNAM por la beca otorgada mediante el proyecto IA201615.

Este proyecto fue presentado en la XI Reunión de la Academia Mexicana de la Química Orgánica, Chihuahua, Chi., 2015.

Agradecimientos

A mis papás, Sofía Arcos y Alonso Carrillo gracias por su apoyo, cariño, motivación, ejemplo y el gran amor que siempre me han mostrado, gracias.

A mis hermanos Jenny y Juan con los que siempre hay una sonrisa para compartir.

A mis sobrinos, Angela, Aleck y Ariadna sigan creciendo y luchando por sus sueños.

A mi cuñada y miss Ale por su apoyo.

A Erick del Jesús, sigue adelante.

A mis abuelitos Alonso Carrillo y Elena Espinosa por su gran ejemplo y esas ganas de salir adelante. A Ernesto Arcos y Salud del Socorro Acosta que en donde estén me guían y cuidan.

A mis tíos Neto, Cuca, Tita, Mary, Lore, Chayo, José, Lulú, Adolfo, Lula, Flor, Gonzalo, Carlos, Anita, Manuel, Alfredo, Luís, Marta, Chelo, Rebeca, Marquelia, María, Lucía, Joel, Elvia, Meche, Ana Arcos, Tere, Maura.

A mis primos que son un buen y con los que he compartido muy buenos momentos, Omar, Oscar, Víctor, Gerardo, Gaby, Golo, Liz, Gabriel, Rafa, Carlos, Flor, Alleen, Valeria, Grecia, Pepe, Adolfo, Mariano, Bety, Jaime, Mauricio, Mago, Alessa, Abraham, Anayansin, Manuel, Gustavo, Carlos, Alejandro, Eiko, Jorge, Viri, Rossana, Rodrigo, Alberto, Jorge, Pedro, Santiago, Luciano, Penny, y a quién me falte nombrar por distracción.

A mi compañera y amiga en este camino Shamira.

A mis amigos de vida Waffles, Pata, Cooper y Chulis.

Especialmente, a la Dra. Susana Porcel García por brindarme esta oportunidad, su apoyo, guía y paciencia.

A mis profesores que me enseñaron dentro y fuera del aula, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dra. Martha Albores, Dr. Juventino García, Dr. Gustavo García de la Mora, Dr. Noé Zúñiga, Dra. Erika Martin, Dr. Jorge Peón, Dr. Alejandro Cordero.

Con gran afecto a mis profesores Margarita Romero y Blas Flores por su gran apoyo, enseñanza y guía.

A mis amigos Xul, Torres, Juan, Cutzi, Diego, Josué.

A mis amigos y compañeros de la facultad, Roberto, Jorge, Tlahuilcol, Pedro, Chucho, David, Zurdo, Perdomo, Cata, Mario, Mariana, Azucena, Quique, Tadeo, Victor, Sara, Alonso, Ilse, Oscar, Gera, Hans, Cris, Gacela, Xochil, Luis Angel, Dafne, Yovali, Ricardo, Edith, Alexia, Luigi, Delfino, Claudia, Nayeli, Puro Loco, Zeltzin, Anaith, Ruth, Tania, Lety, Laurita, Rebeca, Ximena, Daniel, Paco, Vicente, Ever, Vicente, Ulises, Alejandro, Eric.

A mis amigos y parceros del Lab-2C e I.Q., Nolla, Elvis, Eric, Jonathan, Martín, Josué, David, Karlita, Ingrid, Otho, Lily, Armando, Edmundo, Mario Alfredo.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AgOAc	Acetato de plata
BHT	2,6-ditertbutil-5-metilfenol
br	Broad signal (Señal ancha)
Bu ₄ NOAc	Acetato de tetrabutil amonio
d	Doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete dobleteado
ddd	Doblete de dobletes dobleteado
ddq	Doblete de doblete de cuarteto
ddt	Doblete de dobletes tripleteado
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Doblete de cuartetos
dt	Doblete tripleteado
g	Gramos
HRMS-DART	High-resolution mass spectrometry DART (Espectometría de masas de alta resolución)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
[M ⁺]	Ión molecular
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mL	Mililitro

mmol	Milimol
NaOAc	Acetato de sodio
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
ppm	Partes por millón
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
s	Singulete
t	Triplete
tBuOK	Tertbutoxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano
δ	Desplazamiento químico expresado en partes por millón

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. ANTECEDENTES.....	4
<i>1.1 ADICIONES NUCLEOFÍLICAS A ALQUINOS, ALENOS Y ALQUENOS MEDIADAS POR Ag.</i>	5
1.1.1. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALQUINOS	5
1.1.2. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALENOS	8
1.1.3. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALQUENOS.....	10
1.2. ACTIVACIÓN DE ENLACES CH MEDIADA POR Ag.	20
1.3. ALTOS ESTADOS DE OXIDACIÓN DE LA Ag: Ag(II) y Ag(III)	11
1.3.1 PROPIEDADES Y REACTIVIDAD DE LA Ag(II)	15
1.3.2. PROPIEDADES Y REACTIVIDAD DE LA Ag(III)	20
1.4. REACCIONES DE OXIDACIÓN ALÍLICA	21
1.4.1 REACTIVOS DE SELENIO.....	22
1.4.2 REACTIVOS DE CROMO(VI)	23
1.4.3 REACTIVOS DE MANGANESO(III).....	25
1.4.4. OXÍGENO SINGLETE.....	26
1.4.5. REACTIVOS DE RUTENIO.....	27
1.4.6. REACTIVOS DE RODIO(II).....	28
1.4.7. REACTIVOS DE COBRE(I).....	29
1.4.8. REACTIVOS DE PALADIO(II).....	31
HIPÓTESIS	38
OBJETIVOS	40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	42
RESUMEN	59
CONCLUSIONES	62
PARTE EXPERIMENTAL	64

INTRODUCCIÓN

El impacto de los metales nobles (cobre, plata y oro), en síntesis orgánica es cada vez más importante debido a que su empleo como catalizadores cumple con los principios de la química verde. Además, las sales de plata son especialmente interesantes ya que los cationes de plata monovalentes son no tóxicos para el hombre. Tanto es así, que están siendo evaluados y considerados como biocidas en sistemas de distribución de agua.¹

Aunque la plata ha sido utilizada en química orgánica desde hace mucho tiempo, usualmente se ha empleado en cantidades estequiométricas con el objetivo de llevar a cabo un intercambio de aniones mediante el secuestro de halógenos, o bien en reacciones de oxidación. La oxidación de etileno a óxido de etileno promovida por plata fue descubierta en 1933 y se ha usado a escala preparativa e industrial por décadas.² Con un potencial de reducción de 0.8 eV, la plata(I) es considerada un oxidante suave adecuado para la oxidación de alcoholes primarios y secundarios a aldehídos y cetonas. Debido a estas propiedades el Ag_2CO_3 y el AgNO_3 se usan comúnmente para la preparación de carbonilos a partir de los correspondientes alcoholes bajo condiciones suaves.³

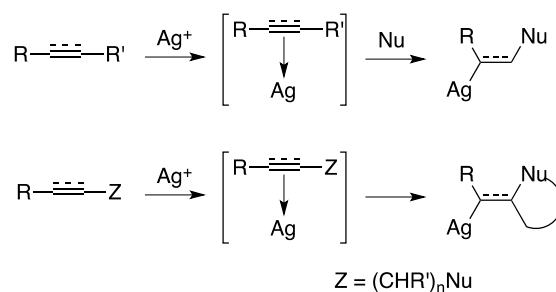
Recientemente se ha experimentado un incremento notable en el desarrollo de reacciones catalizadas por plata debido a que su capacidad para actuar como ácido de Lewis σ y π le permite llevar a cabo una gran variedad de transformaciones químicas. Entre ellas se encuentran cicloadiciones, cicloisomerizaciones, alilaciones, reacciones aldólicas e incluso activaciones de enlaces C-H.⁴ Muchas de estas reacciones son catalizadas por otros metales a veces con una mayor reactividad o mejor selectividad, sin embargo la plata ofrece algunas ventajas: es más barata, presenta baja toxicidad y forma complejos más estables al aire y a la humedad que se pueden preparar fácilmente.

Por la relación con el tema que se ha desarrollado durante esta tesis de licenciatura y para ponerla en contexto, a continuación hablaremos de reacciones mediadas por Ag que son promovidas mediante activación de sistemas insaturados y enlaces C-H. Después se expondrán brevemente las propiedades y reactividad de la plata en estados de oxidación +2 y +3 y finalmente se revisarán los distintos métodos descritos en bibliografía para llevar a cabo reacciones de oxidación alílica.

1. ANTECEDENTES

1.1 ADICIONES NUCLEOFÍLICAS A ALQUINOS, ALENOS Y ALQUENOS MEDIADAS POR Ag.

La configuración electrónica d^{10} de la Ag(I) favorece su interacción con sistemas insaturados que poseen orbitales bajos en energía, especialmente alquinos, y en una menor medida alenos y alquenos. La coordinación con el sistema π disminuye su densidad electrónica haciéndolo susceptible a la adición de un (hetero)nucleófilo, si el (hetero)nucleófilo está presente en la misma molécula entonces se produce la formación de un (hetero)ciclo (Esquema 1).

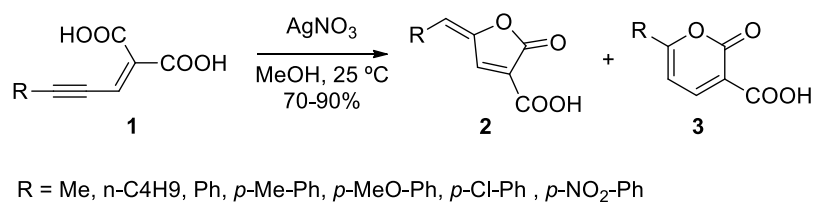


[Esquema 1]

1.1.1. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALQUINOS

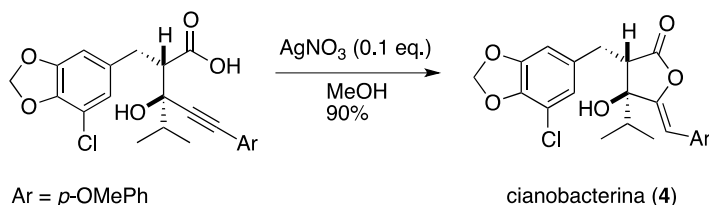
La adición nucleofílica intramolecular de nucleófilos oxigenados y nitrogenados a alquinos se ha utilizado como estrategia sintética para preparar una gran cantidad de heterociclos muchos de los cuales forman parte de productos naturales con actividad biológica.

En el año 1958 Castañer y Pascual⁵ mostraron que el ácido fenilpropargiliden-malónico (**1**, R = Ph) puede transformarse en la γ -benziliden- α -carboxibutenolida (**2**, R = Ph) en presencia de una sal de plata a temperatura ambiente bajo condiciones muy suaves (Esquema 2). La reacción es aplicable a otros ácidos propargiliden-malónicos tanto aromáticos como alifáticos, y aunque los aromáticos se ciclan siempre para dar butenolidas, sus análogos alquilados dan mezclas de butenolidas y α -pironas en una relación variable (**3**, R = Me, *n*-C₄H₉).⁶



[Esquema 2]

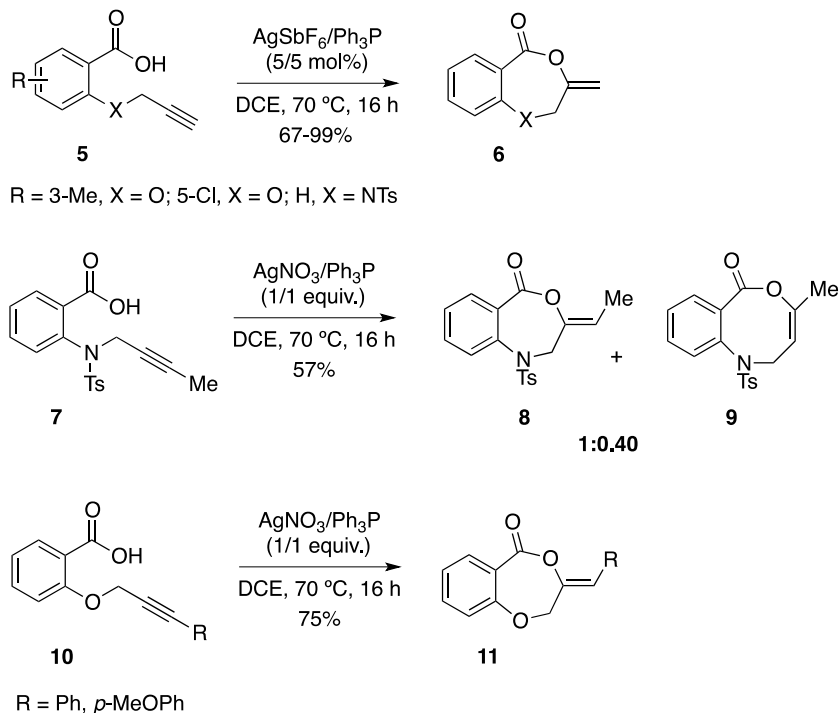
Alquiliden-lactonas de 5 miembros con estereoquímica definida como las que se forman por el método de Casteñer y Pascual, se han aislado de un gran número de fuentes naturales y muchas de ellas presentan actividades biológicas interesantes. Es por ello que su síntesis ha atraído la atención de los químicos, y en muchos casos se ha seguido la idea original de Castañer y Pascual. Así por ejemplo, uno de los pasos clave en la síntesis total de la cianobacterina (4) (un antibiótico natural), incluye la ciclación de un ácido alquinoico precursor (5) en presencia de AgNO₃ y MeOH como disolvente (Esquema 3).⁷



[Esquema 3]

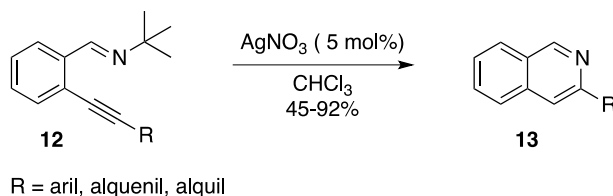
Aunque menos frecuentes en la naturaleza muchas lactonas de 7 miembros también poseen actividades biológicas interesantes,⁸ no obstante a diferencia de sus análogos de 5 y 6 miembros son pocos los métodos descritos para su síntesis. En nuestro grupo de investigación, nos interesamos en particular en la síntesis de lactonas de 7 miembros con estructura de benzodioxepinona. Para ello, decidimos estudiar la viabilidad de su síntesis a partir de ácidos alquinoicos empleando el método de Castañer y Pascual (Esquema 4). Como resultado, encontramos que ácidos alquinoicos terminales derivados del ácido salicílico y antranílico se ciclan con excelentes rendimientos y regioselectividad empleando

cantidades catalíticas de Ag(I), mientras que ácidos alquinóicos no terminales dan en ocasiones mezclas de regioisómeros y requieren cantidades estequiométricas de plata.⁹



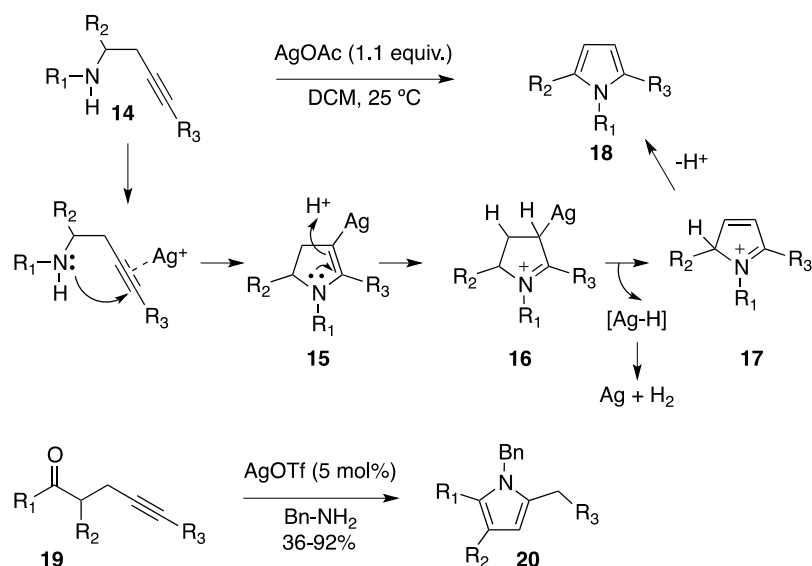
[Esquema 4]

En contraste con la adición de nucleófilos oxigenados, la adición de nucleófilos nitrogenados a alquinos se desarrolló más tarde. Por este método sin embargo pueden obtenerse heterociclos nitrogenados de gran interés como isoquinolinas o pirroles entre otros. Así, *tert*-Butiliminas de *o*-(1-alquinil)benzaldehídos (**12**) se ciclan bajo condiciones muy suaves en presencia de AgNO₃ para dar isoquinolinas (**13**) (Esquema 5).¹⁰



[Esquema 5]

Los pirroles por su parte pueden prepararse mediante ciclación de homopropargilaminas. El mecanismo propuesto involucra la coordinación del alquino al cation de plata que inicia el ataque nucleófilo de la amina al alquino dando lugar al intermedio **15**. La protonación de este da lugar al ion iminio **16**, quien después de β -eliminación de hidrógeno genera el ion pirrolio **17** y plata metálica. Finalmente por pérdida de un protón se obtiene el pirrol **18**.¹¹ Otra opción para la síntesis de pirroles sustituidos, consiste en generar *in situ* una imina y llevar a cabo su adición intramolecular sobre un alquino (Esquema 6).¹²



[Esquema 6]

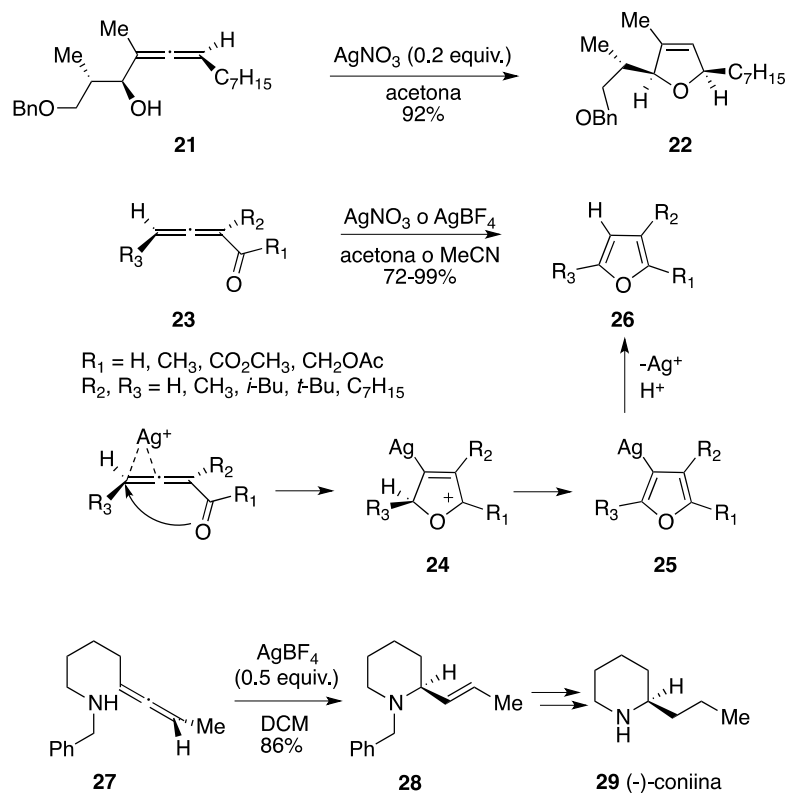
1.1.2. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALENOS

La utilidad de los alenos en reacciones de adición catalizadas por metales ha hecho que estos intermedios se hagan cada vez más populares en síntesis orgánica.¹³ Al igual que sucede con los alquinos, la Ag(I) promueve la adición de nucleófilos oxigenados y nitrogenados sobre alenos, pero además debido a que estos sustratos poseen potencialmente quiralidad axial, se pueden llevar a cabo reacciones enantio- y diastereoselectivas.

El grupo de Marshall publicó numerosos trabajos sobre ciclaciones estereoespecíficas de alcoholes α -alenílicos. Así por ejemplo, cuando se trata el alenilcarbinol **21** enantioméricamente puro con una cantidad catalítica de AgNO_3 en

acetona, se obtiene el *cis*-2,5-dihidrofurano **22** de manera estereoespecífica (Esquema 7).¹⁴ El mismo grupo describió posteriormente que por tratamiento con AgNO₃ o AgBF₄ los alenales (**23**, R₁ = H) y las alenonas (**24**, R₁ = alquilo) dan lugar a furanos.¹⁵ El mecanismo propuesto para esta reacción es el siguiente: la coordinación de la Ag(I) sobre el sistema π del aleno promueve el ataque nucleofílico del oxígeno del grupo carbonilo formándose el oxo-catión **24**. La pérdida subsiguiente de un protón de **24** da lugar al furano-Ag(I) intermedio **25**. Este finalmente experimenta protonólisis con pérdida de Ag(I) para dar el furano final **26**.

La introducción de un grupo amino en la posición adecuada y con la estereoquímica deseada, es un reto en la síntesis de productos naturales como los alcaloides y los aminoácidos. La Ag(I) se ha usado con éxito con este propósito en reacciones de adición de diferentes grupos funcionales nitrogenados sobre alenos. El grupo de Gallagher llevó a cabo la síntesis del alcaloide (-)-coniina (**29**) a través de la piperidina **28** que se obtiene mediante la ciclación diastereoselectiva del δ-amino aleno **27**.

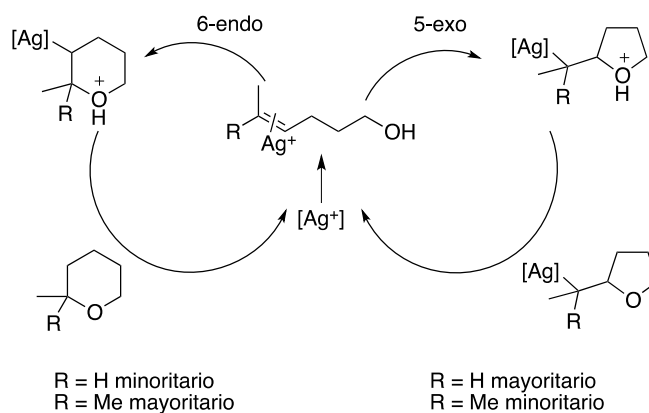
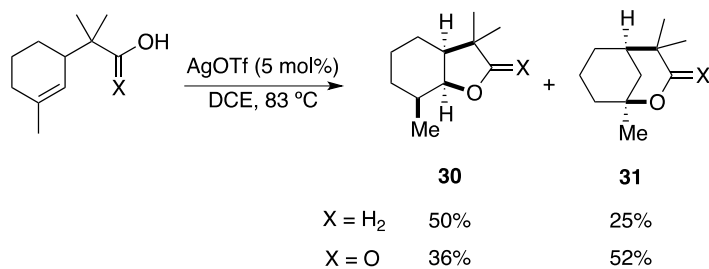


[Esquema 7]

1.1.3. ADICIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR A ALQUENOS

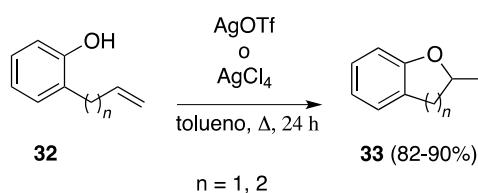
A diferencia de lo que ocurre con alquinos y alenos la adición de nucleófilos sobre olefinas promovida o catalizada por plata ha sido mucho menos estudiada, y sólo recientemente se ha conseguido llevar a cabo con buenos rendimientos. En general los reportes descritos hasta el momento sobre estas reacciones, muestran que se requieren temperaturas elevadas y tiempos de reacción largos.

Uno de los métodos más sencillos y nuevos para construir éteres cíclicos o lactonas (Esquema 8, **30** y **31**) consiste en la adición intramolecular catalizada por AgOTf de un grupo hidroxilo o carbonilo sobre una olefina.¹⁶ El estudio mecanístico de la reacción muestra que procede en primer lugar vía activación del doble enlace por coordinación con Ag(I) y ataque nucleofílico del oxígeno sobre la cara opuesta. Esto da lugar a un intermedio en donde el nuevo enlace C-O que se crea, queda en posición trans con respecto al enlace C-Ag. Posteriormente, por pérdida de un protón se forma el producto final y se regenera el catalizador de Ag(I) (Esquema 8).



[Esquema 8]

Del mismo modo se pueden obtener dihidrobenzofuranos o dihidrobenzopiranos (Esquema 9, **33**) mediante ciclación de derivados de fenol con una cadena lateral que posea un doble enlace (**32**).¹⁷ En este caso se ha mostrado que la actividad catalítica de la plata depende de la naturaleza del complejo metal olefina que se forma, lo cual es afectado por la capacidad de coordinación del contranión y la distancia al átomo de Ag(I).¹⁸ En presencia de aniones no coordinantes del tipo de BF_4^- o PF_6^- , los cationes Ag(I) permanecen fuertemente coordinados al oxígeno por lo que no hay reacción, mientras que con aniones más coordinantes del tipo del ClO_4^- y OTf la coordinación de los cationes Ag(I) con el oxígeno fenólico se debilita, y la reacción tiene lugar.



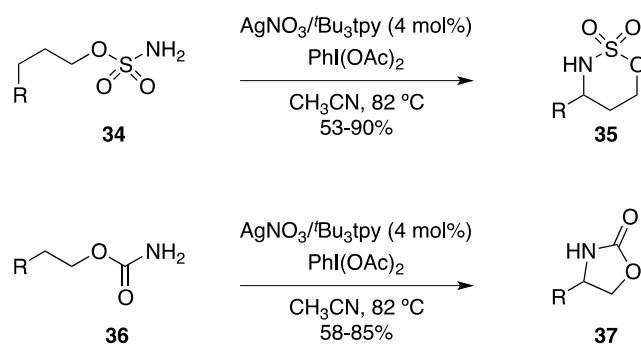
[Esquema 9]

1.2. ACTIVACIÓN DE ENLACES CH MEDIADA POR Ag.

Los procesos de activación CH implican la ruptura de un enlace C-H termodinámicamente estable, y por tanto exigen el desarrollo de metodologías capaces de superar la energía necesaria manteniendo además la selectividad. La ruptura estequiométrica de enlaces C-H mediante metales de transición ha sido ampliamente estudiada desde 1960.¹⁹ En cambio la funcionalización catalítica de enlaces C-H de moléculas orgánicas, la cual ofrece un gran potencial para construir moléculas orgánicas complejas, se encuentra todavía en fase de desarrollo.

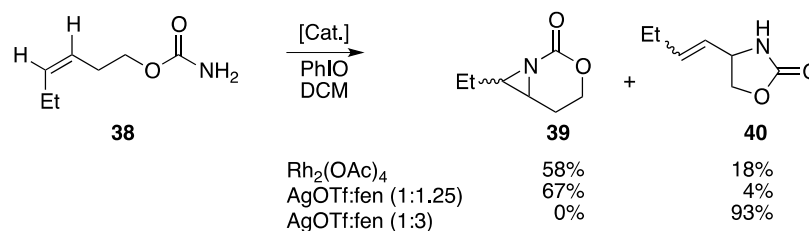
En comparación con otros metales de transición el número de ejemplos de activación C-H con Ag es relativamente escaso y la mayor parte de ellos se refieren a la formación de enlaces C-N.²⁰ En 2004 el grupo de He describió la ciclación de sulfamatos y carbamatos, mediante activación de enlaces $\text{Csp}^3\text{-H}$ empleando AgNO_3 en presencia del ligando tridentado 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpiridina ($t\text{Bu}_3\text{tpy}$) y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como

oxidante (Esquema 10)²¹. Es conocido que ligandos con estructura de piridina estabilizan altos estados de oxidación de la plata en presencia de oxidantes fuertes,^{22, 23} desafortunadamente otros ligandos de tipo piridina más sencillos dieron peores resultados. Con objeto de obtener una mayor información acerca del papel del ligando, se aisló el complejo que se genera en presencia de AgNO₃ y se obtuvo la especie de diplata(I): [Ag₂(^tBu₃tpy)₂(NO₃)](NO₃) en donde se observó que existe un enlace Ag-Ag. Los estudios mecanísticos realizados sugirieron la participación de especies Ag-nitreno. La reacción resultó ser estereoespecífica y de gran practicidad para la síntesis de moléculas orgánicas con fragmentos amino.



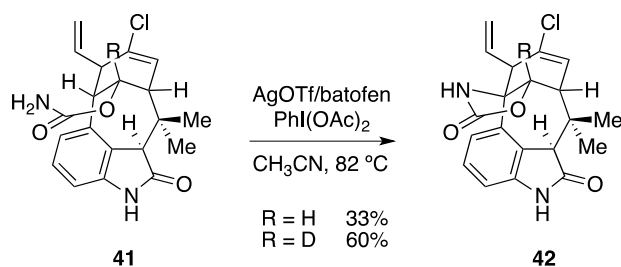
[Esquema 10]

A pesar de estos resultados prometedores, uno de los mayores inconvenientes asociados a las reacciones de aminación catalizadas por metales, es la falta de selectividad cuando en la molécula hay presentes más de un sitio reactivo. El grupo de Schomaker describió recientemente una solución a este problema haciendo uso de la habilidad única de los complejos de plata para adoptar distintas geometrías de coordinación en función de pequeños cambios en las condiciones de reacción. Así, pudo observar que es posible promover selectivamente sobre carbamatos homoalílicos (**38**) empleando AgOTf como fuente de plata y 1,10-fenantrolinea (fen) como ligando, una reacción de aziridinación (**39**) o bien una reacción de inserción C-H (**40**) en función de la relación Ag/fen (Esquema 11).²⁴ Comparativamente la selectividad fue mucho mayor que la obtenida empleando Rh como catalizador, el cual también es usado en reacciones de inserción de nitrenos.²⁵



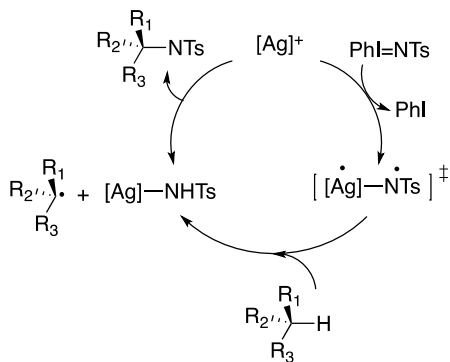
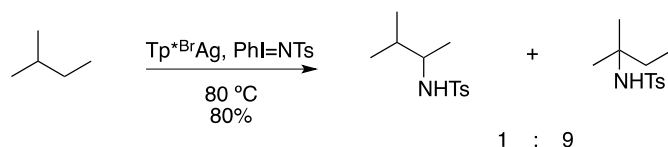
[Esquema 11]

La utilidad sintética de esta reacción de aminación fue mostrada por Garg y colaboradores en una de las últimas etapas de la síntesis de la (-)-N-metilwelwitindolinona C isonitrilo (Esquema 12).²⁶ Como variante del sistema catalítico, este grupo empleó el ligando 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (batofen) en lugar de fenantrolina.



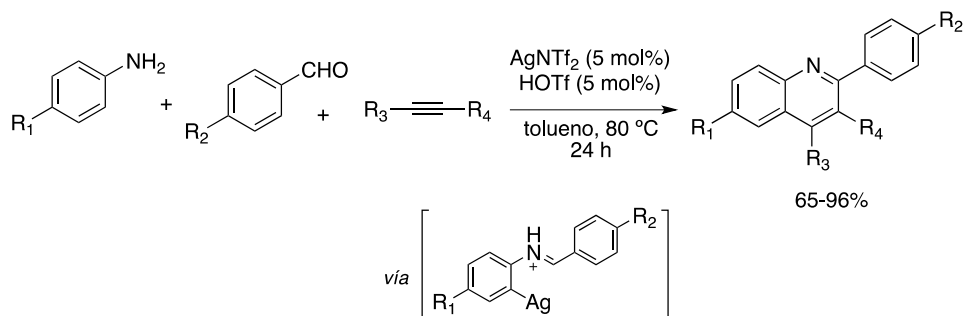
[Esquema 12]

Interesantemente, también se ha logrado desarrollar una reacción de inserción C-H intermolecular empleando como sistema catalítico complejos de tipo Ag-pirazolilborato (Ag-Tp). Con estos sistemas, los enlaces C-H de tipo terciario reaccionan preferentemente frente a los secundarios, mientras que los primarios prácticamente no reaccionan (Esquema 13).²⁷ Como resultado de los estudios mecanísticos llevados a cabo, se ha propuesto para esta reacción un mecanismo de inserción por pasos. En primer lugar ocurre una reacción entre la Ag(I) y el nitreno precursor PhI=NTs que conduce a un complejo de nitreno con la Ag. Este complejo, abstrae un hidrógeno de uno de los enlaces C-H del alquilo generando un radical el cual ataca finalmente al complejo protonado Ag-nitreno dando lugar a la amina.



[Esquema 13]

Junto con los ejemplos anteriormente descritos de formación de enlaces C-N, en bibliografía se ha descrito un ejemplo de formación de un enlace C-C mediante la activación de un enlace $\text{Csp}^2\text{-H}$ con Ag (Esquema 14).²⁸ La transformación es efectiva para una amplia gama de sustratos, e implica un acoplamiento oxidativo y la ciclación de *N*-arilaminas generadas *in situ* con alquinos.



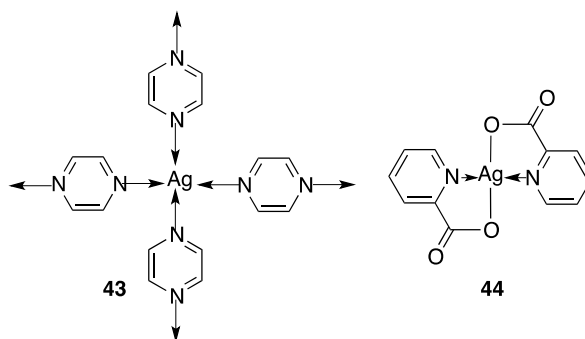
[Esquema 14]

1.3. ALTOS ESTADOS DE OXIDACIÓN DE LA Ag: Ag(II) y Ag(III)

1.3.1 PROPIEDADES Y REACTIVIDAD DE LA Ag(II)

La magnitud del segundo potencial de ionización de la Ag ($I_{II} = 2.072$ MJ/mol) y la alta electronegatividad de los iones Ag(II) son responsables del hecho de que el sistema Ag^{2+}/Ag^+ posea uno de los potenciales estándar de reducción más alto en solución acuosa: $E^0 = 1.98$ V. Por esta razón en agua los iones Ag(II) son estables sólo en soluciones con un $pH < 1$ o en presencia de ligandos con donadores duros como aniones F^- y O^{2-} . Puesto que la Ag(II) es un ácido de Lewis duro y la Ag(I) un ácido de Lewis blando, es posible modificar el valor del potencial $E^0 Ag^{2+}/Ag^+$ jugando con el disolvente. Disolventes con centros de coordinación blandos solvatan de manera más eficiente a la Ag(I) aumentando el valor del potencial, mientras que disolventes con centros de coordinación duros, alta polarizabilidad y un momento dipolar elevado interaccionan fuertemente con la Ag(II) estabilizándola y disminuyendo el valor del potencial.^{23a}

También es posible lograr la estabilización de los iones Ag^{2+} formando complejos con ligandos que posean átomos donadores de N con hibridación sp^2 , como piridinas, polipiridinas y derivados de estas, o bien con aminas macrocíclicas que contengan átomos de N con hibridación sp^2 y sp^3 . Algunos de estos complejos presentan una gran estabilidad. Como regla, en estado sólido poseen simetría D_{4h} y contienen un plano de coordinación $Ag(II)N_4$ con aniones (ejem ClO_4^- , o NO_3^-) coordinados débilmente de manera axial. En la Figura 1 se muestran dos complejos de Ag(II) con estructura plano-cuadrada: el **43** que tiene estructura polimérica debido al carácter bidentado de la pirazina y el **44** que es un complejo neutro en el cuál el átomo de Ag se haya coordinado tanto al nitrógeno como al oxígeno del grupo carboxilo de la picolina.



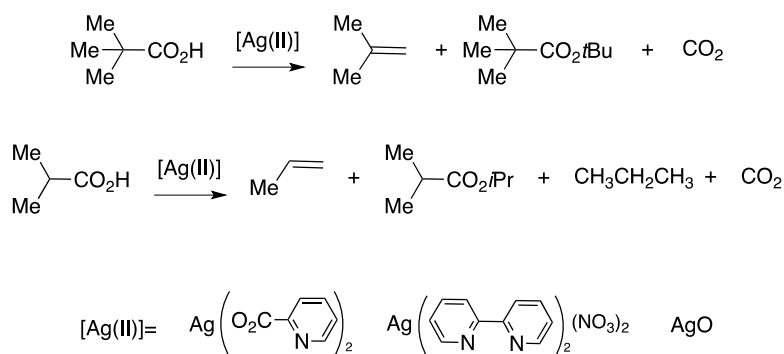
[Figura 1]

Los complejos de Ag(II) se pueden preparar de la siguiente forma:

- a) Mediante disolución de AgO en soluciones concentradas de HNO₃ en presencia de un exceso de ligando.
- b) Mediante oxidación electroquímica de soluciones acuosas o soluciones de acetonitrilo de complejos de Ag(I) en presencia de un exceso de ligando.
- c) Mediante oxidación con ozono o persulfato de potasio.
- d) Mediante reacción de sales de Ag(I) con porfirinas y ligandos tetraazamacrocíclicos que dan lugar a la reacción de desproporción:

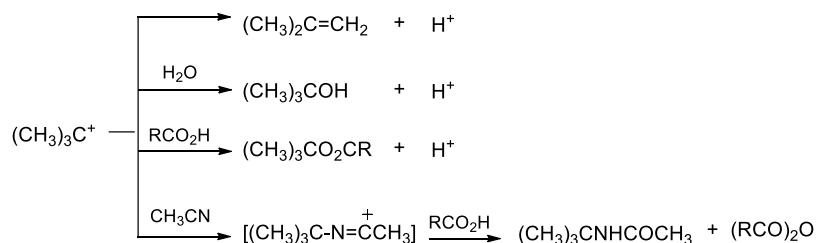
$$2\text{AgL}^+ = \text{AgL}^{2+} + \text{Ag}^0 + \text{L}$$

Los reportes que existen sobre la aplicación de la Ag(II) en química orgánica son escasos. Debido a que se trata de un agente oxidante fuerte se ha empleado en reacciones de oxidación, especialmente en la descarboxilación oxidativa de ácidos.²⁹ Desde hace varias décadas es conocido que el tratamiento de ácidos carboxílicos con complejos de Ag(II) da lugar a una mezcla de compuestos que proviene de la descarboxilación del ácido de partida. El grupo de Kochi describió en el año 1970 que el tratamiento del ácido pivalico con distintas fuentes de plata (Esquema 15) daba lugar a una mezcla de isobutileno, pivalato de *t*-butilo, y dióxido de carbono mientras que el ácido isobutírico daba lugar a una mezcla de propano, propileno, isobutirato de isopropilo y dióxido de carbono. Esta mezcla de compuestos se repetía con otros ácidos alquílicos, observándose que la relación entre ellos dependía de la fuente de Ag(II) y de las condiciones de reacción.³⁰



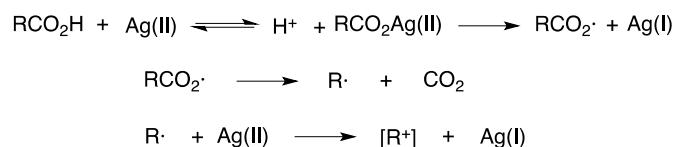
[Esquema 15]

Parecía evidente que en la reacción intervenían especies carbocatiónicas, pues junto a los productos anteriormente mencionados, al emplear disolventes próticos se obtenían alcoholes y empleando acetonitrilo se formaba la correspondiente N-alkilacetamida (Esquema 16).



[Esquema 16]

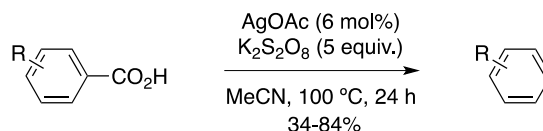
Por otro lado, la formación en algunos casos de alcanos era una prueba indirecta de la participación de radicales alquilo. Estos hechos junto con la observación de que siempre se producía un mol de CO_2 por cada dos moles de $\text{Ag}(\text{II})$, les llevó a proponer el siguiente mecanismo (Esquema 17): en principio se forma un carboxilato de $\text{Ag}(\text{II})$ en donde el grupo carboxilo es oxidado por la $\text{Ag}(\text{II})$ para dar un radical carboxilato. Este radical se fragmenta produciendo un radical alquilo y CO_2 . Finalmente, el radical alquilo es oxidado por otro átomo de $\text{Ag}(\text{II})$ generándose un carbocatión y $\text{Ag}(\text{I})$.

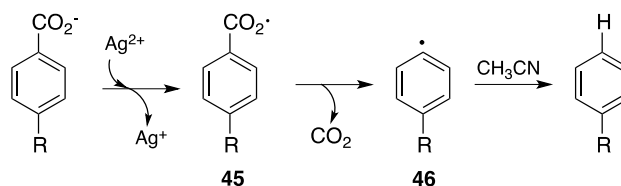
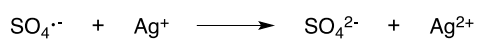


[Esquema 17]

En estas reacciones la proporción de compuestos de tipo alcano que se forma es minoritaria en relación con las de tipo alqueno o ester, lo cual se justificó alegando que la oxidación del radical alquilo por la Ag(II) es un proceso muy eficiente.

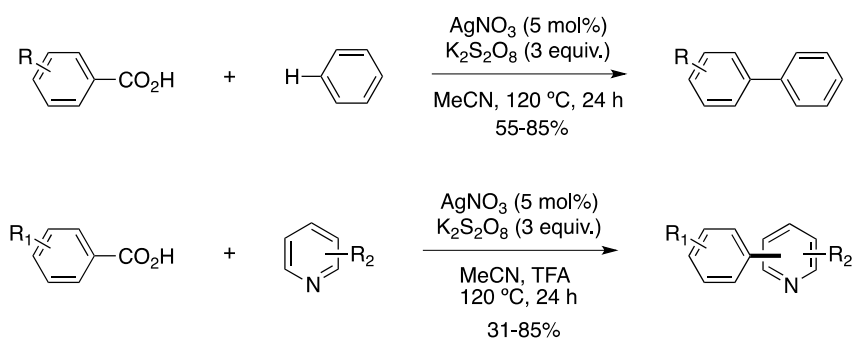
Apoyándose en estos estudios sobre reacciones de descarboxilación de ácidos alcanóicos, recientemente se han descrito procesos de descarboxilación en los que se emplea una cantidad catalítica de Ag(II) generada *in situ* a partir de Ag(I). El grupo de Michael Greaney observó en el año 2012 que los ácidos benzoicos experimentan una reacción de descarboxilación empleando cantidades catalíticas de AgOAc y un exceso de K₂S₂O₈ como agente oxidante.³¹ La reacción es aplicable a una gran variedad de sustratos y procede mediante un mecanismo radicalario similar al descrito por Kochi (Esquema 18). La Ag(I) es oxidada *in situ* por K₂S₂O₈ a Ag(II) y ésta a su vez oxida el ácido benzoico al radical **45**. Mediante pérdida de CO₂ se forma el radical arilo **46** el cual posteriormente atrapa un átomo de hidrógeno del disolvente formando el producto de descarboxilación. De acuerdo con lo observado por otros autores, el proceso de ruptura del radical **45** para generar **46** y CO₂ es más lento que en ácidos alcanóicos y por ello se requieren condiciones de temperatura más altas.^{32,33}





[Esquema 18]

Las reacciones de descarboxilación oxidativa descritas son interesantes no solo por los productos directos a los que conducen, sino también porque en ocasiones es posible atrapar el radical intermedio que se genera dando lugar a moléculas más complejas. Así por ejemplo, sirviéndose de este proceso el grupo de Weiping Su ha logrado llevar a cabo de manera muy eficiente, la arilación de arenos electrón-deficientes y heteroarenos independientemente de la posición del sustituyente sobre el anillo aromático (Esquema 19).



[Esquema 19]

1.3.2. PROPIEDADES Y REACTIVIDAD DE LA Ag(III)

Debido a que el tercer potencial de ionización de la plata es excepcionalmente alto ($I_{III} = 3.360 \text{ MJ/mol}$), los iones Ag^{3+} son inestables y no existen en solución acuosa a menos que se encuentren coordinados. Este estado de oxidación es estabilizado en forma de óxidos y fluoruros sólidos, aunque se conocen varios complejos con ligandos teraazamacrocíclicos, porfirinas y biguanidinas.^{23a} Como regla, los complejos de Ag(III) tienen una estructura plano-cuadrada y son diamagnéticos. Uno de sus complejos más estables es el complejo etilenbis(biguanidina)Ag(III) (**47**) representado en la Figura 2. Este complejo es estable en un amplio rango de pH frente a la dequelatación y la descomposición redox intramolecular.³⁴ La estabilización del centro de Ag(III) por el ligando es tan grande que se comporta como un oxidante más suave³⁵ que la Ag(I). Se ha empleado en reacciones de oxidación en medio ácido de varias especies orgánicas e inorgánicas como la azida de sodio,³⁶ el ácido glicoxílico³⁷ o el ácido pirúvico.³⁸

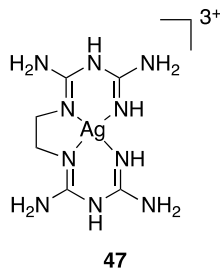
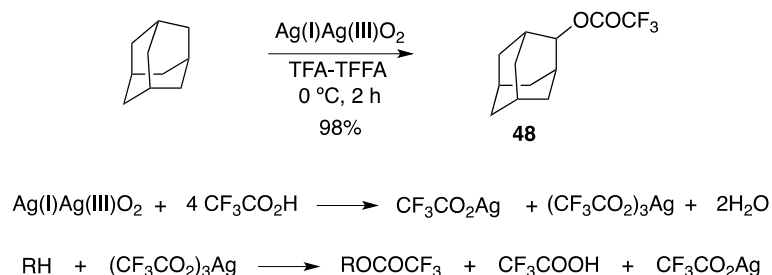


Figura 2.

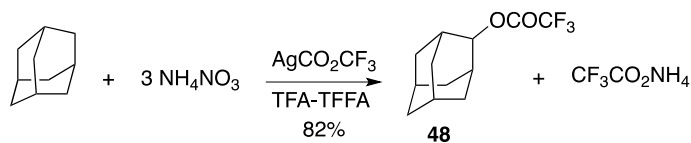
También se ha logrado llevar a cabo la oxidación de hidrocarburos alifáticos empleando especies de Ag(III) generadas *in situ*. En 1976 Crivello encontró que los hidrocarburos alifáticos son oxidados suavemente con peróxido de plata (Ag(I)Ag(III)O_2) en mezclas de ácido y anhídrido trifluoroacético (TFA-TFAA) dando lugar a compuestos trifluoroacetilados con buenos rendimientos. Así por ejemplo el adamantano es oxidado a 1-adamantil trifluoroacetato a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ en tan solo 2 h con un 98% de rendimiento (Esquema

20).³⁹ En este medio, en primer lugar ocurre una reacción entre el óxido y el disolvente para generar trifluoroacetato de Ag(III), este último es un agente oxidante muy fuerte y es el que efectúa en última instancia la oxidación. Al final de la reacción, la plata se recupera como trifluoroacetato de plata(I) (Ag(I)TFA).



[Esquema 20]

El mismo grupo pudo comprobar que estas oxidaciones se podían llevar a cabo empleando sales de Ag(I) en una cantidad catalítica y un agente oxidante capaz de oxidar la Ag(I) a Ag(III). Cuando la oxidación del adamantano se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de Ag(I)TFA en TFA-TFAA con un exceso de nitrato de amonio, se obtiene el 1-adamantil trifluoroacetato en un 82% de rendimiento (Esquema 21).



[Esquema 21]

1.4. REACCIONES DE OXIDACIÓN ALÍLICA

Las reacciones de oxidación alílica son especialmente útiles e importantes ya que dan lugar a alcoholes alílicos o a compuestos carbonílicos α,β -insaturados que son intermedios clave en muchas transformaciones. Aunque la oxidación de enlaces C-H de hidrocarburos usualmente es muy difícil, la oxidación de enlaces C-H en posición alílica es

relativamente más sencilla y predecible, pues las especies activas generadas en esta posición están estabilizadas por el doble enlace. Al tratarse de una posición activada, la oxidación puede ocurrir de manera selectiva dando lugar al producto deseado con rendimientos de moderados a altos lo que ha permitido su utilización en la síntesis de productos naturales.⁴⁰

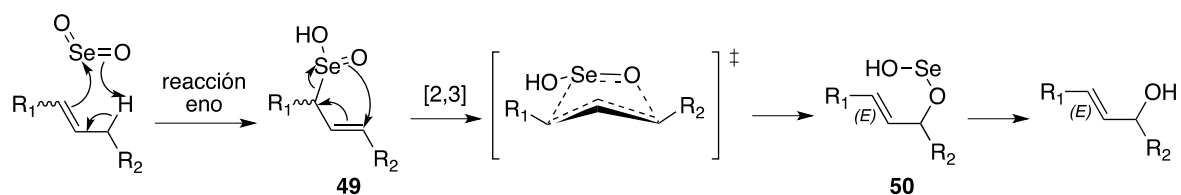
A continuación se expondrán a modo de resumen algunos de los métodos de oxidación alílica descritos en bibliografía.

1.4.1 REACTIVOS DE SELENIO

El dióxido de selenio (SeO_2) es el reactivo de selenio más usado en oxidación alílica. Se trata de un reactivo muy asequible y barato que es fácil de manejar. La utilidad de este reactivo se vio amplificada cuando se encontró que podía emplearse en cantidades catalíticas en presencia del cooxidante *tert*-butil-hidroperóxido, lo que evita la interferencia de especies reducidas de selenio y a su vez disminuye los residuos de este.⁴¹ Las oxidaciones alílicas con SeO_2 dan lugar usualmente a los alcoholes alílicos correspondientes y a compuestos carbonílicos α - β insaturados, pero también pueden dar lugar a éteres alílicos o ésteres alílicos dependiendo de las condiciones de reacción. Además de los enlaces C-H en posición alílica el SeO_2 oxida otros enlaces C-H activados como la posición α a un carbonilo o a una insaturación. También oxida los grupos hidroxilo a carbonilo y produce la deshidrogenación de compuestos carbonílicos y heterociclos. Por tanto, cuando se quiere usar SeO_2 se debe tener cuidado de evitar estas oxidaciones adicionales.

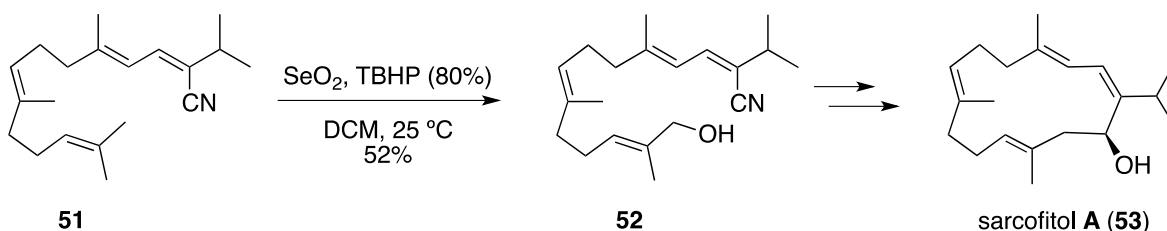
El mecanismo generalmente aceptado para la oxidación alílica con SeO_2 fue propuesto por Sharpless en 1972.^{42,43} Según este mecanismo el SeO_2 reacciona con la olefina mediante una reacción de tipo eno para dar lugar a un ácido alilselenílico (**49**) el cuál experimenta un reordenamiento sigmatrópico [2,3] generando el éster **50**. La hidrólisis de este último conduce a un alcohol alílico con estereoquímica *E* (Esquema 22). La

estereoselectividad observada en el proceso se debe a que el reordenamiento sigmatrópico [2,3] procede mediante un estado de transición de tipo sobre.



[Esquema 22]

Existen múltiples ejemplos de aplicación de esta reacción en la síntesis de productos naturales. Takayanagi y colaboradores en la síntesis total del diterpeno sarcofitol A (**53**) emplearon una etapa que involucra la oxidación alílica del precursor macrocíclico (**51**) con una cantidad catalítica de SeO_2 y 80% de *tert*-butil hidroperóxido. En esta se obtiene alcohol alílico **52** en 52% de rendimiento con estereoselectividad *E* (Esquema 23).⁴⁴



[Esquema 23]

1.4.2 REACTIVOS DE CROMO(VI)

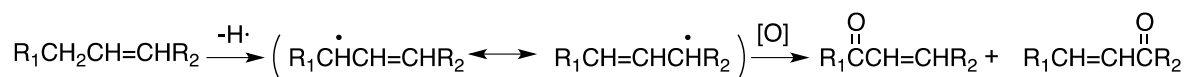
Las oxidaciones alílicas con reactivos de Cr(VI) tienen una larga historia. En 1928, Treibs y Schmidt describieron una oxidación alílica usando trióxido de cromo en anhídrido acético y tetracloruro de carbono que daba lugar a verbenona y verbenol a partir del α -pineno, a carvona y carvenol a partir del *rac*-limoneno y a ciclohexanol y ciclohexenona a partir de ciclohexeno respectivamente.⁴⁵ Actualmente, además del trióxido de cromo, otros

reactivos de cromo empleados comúnmente en oxidación alílica son: el dicromato de sodio, el trióxido de cromo más piridina y el cromato de sodio más di-*tert*-butil cromato.

Puesto que los reactivos de cromo(VI) son oxidantes fuertes, oxidan varios grupos funcionales, como posiciones bencílicas y propargílicas y provocan la ruptura de dobles enlaces. Por tanto al emplear estos oxidantes se deben proteger aquellas posiciones sensibles a la oxidación y cuidar las condiciones de reacción.

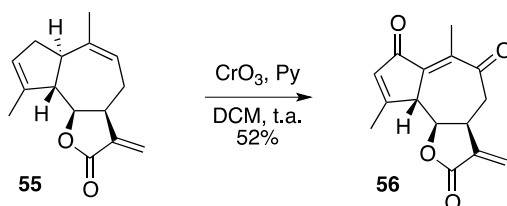
En estas oxidaciones alílicas se obtienen normalmente compuestos carbonílicos α - β insaturados. No obstante, el grupo metilo es inactivo frente a reactivos de cromo(VI) y casi nunca se pueden obtener por esta vía aldehídos o ácidos carboxílicos α - β insaturados.⁴⁶

Las selectividades observadas con los reactivos de cromo(VI) se pueden explicar considerando el mecanismo de reacción propuesto por Wiber y Nielsen (Esquema 24).⁴⁷ De acuerdo a este mecanismo un átomo de hidrógeno es abstraído de la posición alílica en el alqueno para dar un radical alilo. A continuación el intermedio estabilizado mediante resonancia es oxidado a una de las dos posiciones terminales del radical alílico para dar la cetona α - β insaturada.



[Esquema 24]

Un ejemplo de su aplicación es la oxidación del intermedio avanzado **55** en la síntesis total de la oxoisodehidroleucodina (**56**) (Esquema 25).⁴⁸

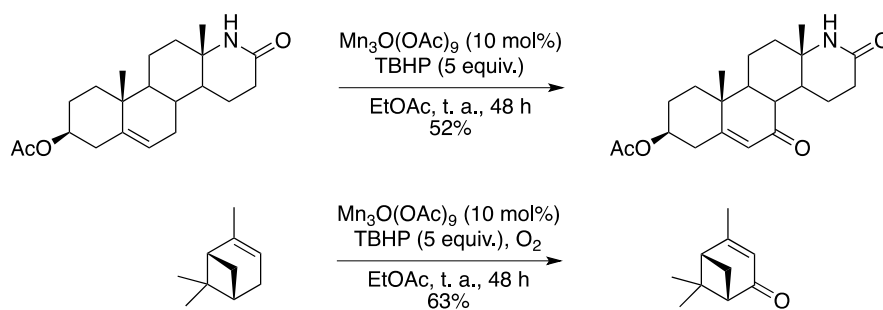


[Esquema 25]

1.4.3 REACTIVOS DE MANGANESO(III)

El manganeso se introdujo más tarde que los anteriores reactivos en reacciones de oxidación alílica y en general se ha empleado en cantidades catalíticas. Pan y Chen describieron la oxidación de ciclohexeno y algunos derivados sustituidos de este a cetonas α - β insaturadas empleando catalizadores de manganeso(II) en presencia de cantidades estequiométricas de *tert*-butyl hidropéroxido.⁴⁹ Posteriormente el grupo de Salvador desarrolló un protocolo para la oxidación de esteroides utilizando manganeso(II) inmovilizado en silica mesoporosa.⁵⁰

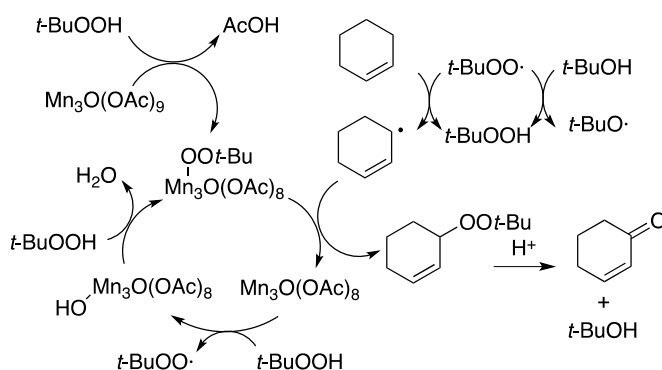
Recientemente Shing y colaboradores han descrito el empleo de acetato de manganeso(III) como catalizador para la oxidación alílica de esteroides y olefinas sencillas con rendimientos de hasta el 99% (Esquema 26).⁵¹ Aunque el manganeso(III) es en principio un estado de oxidación inestable que tiende a desproporcionarse en manganeso(II) y manganeso(IV) en solución acuosa, el acetato de manganeso(III) tiene una estructura trinuclear que permite estabilizarlo. El método es compatible con la presencia de grupos hidroxilos secundarios que no son afectados bajo las condiciones de reacción.



[Esquema 26]

Puesto que el valor del pH en el medio disminuye a medida que avanza la reacción, los autores propusieron un mecanismo en el que la especie reactiva es *t*-BuOOMn₃O(OAc)₈, la cual es generada mediante reacción entre el acetato de manganeso(III) y el *tert*-butil

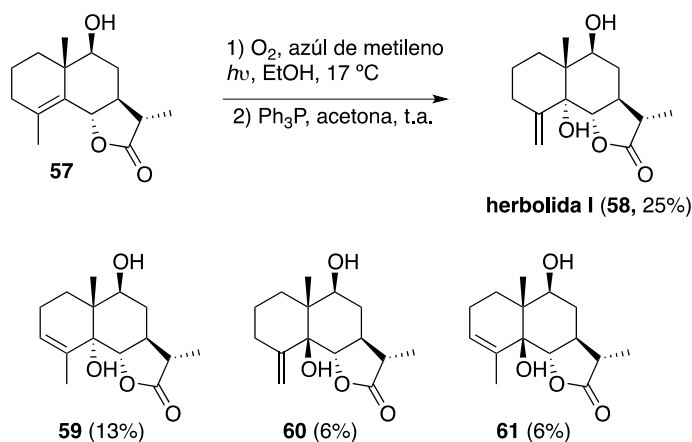
hidroperóxido. El resto del mecanismo sigue las vías típicas de las reacciones de oxidación mediante radicales (Esquema 27).



[Esquema 27]

1.4.4. OXÍGENO SINGLETE

La reacción de oxígeno singlete (¹O₂) con dobles enlaces puede conducir a hidroperóxidos alílicos que pueden ser transformados en cetonas, epóxidos o alcoholes alílicos. Esta reacción ha atraído mucha atención debido a que evita el uso de metales de alto costo y problemas derivados de la necesidad de separación de impurezas metálicas. No obstante, debido a problemas relacionados con la selectividad y el rendimiento ha sido aplicada raramente en la síntesis de productos naturales. Pedro y colaboradores emplearon una reacción de oxidación alílica con ¹O₂ en el último paso de la síntesis de la herbolida I (Esquema 28).⁵² Para ello se burbujeó oxígeno sobre una solución de la olefina **57** en etanol en presencia de azul de metileno, y posteriormente se llevó a cabo la reducción del correspondiente hidroperóxido con trifenilfosfina. La reacción condujo a una mezcla de compuestos entre los que la herbolida I (**58**) fue el mayoritario.

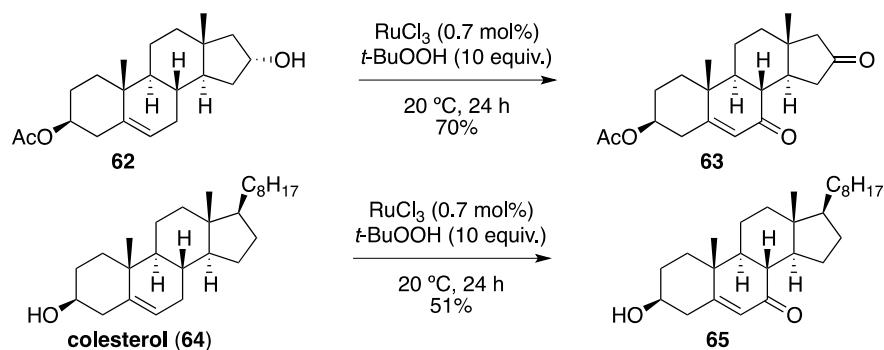


[Esquem 28]

1.4.5. REACTIVOS DE RUTENIO

Varios reactivos de rutenio se han aplicado con éxito en oxidaciones alílicas. Meyer y colaboradores describieron la oxidación cuantitativa de ciclohexeno a ciclohexenona por complejos polipiridílicos de rutenio(IV) como [(bpy)₂(py)Ru(O)]²⁺ en cantidades estequiométricas.⁵³ Junto con los anteriores varios heteropolianinones sustituidos de rutenio como SiRu(H₂O)W₁₁O₃₉ o RuW₁₁O₃₉SiNa₅ con oxidantes diferentes como *tert*-butil hidropéroxido, persulfato de potasio, yodosilbenceno o peryodato de sodio también se han empleado en oxidaciones alílicas.⁵⁴ La quimioselectividad con estos reactivos depende del tipo de sustrato.

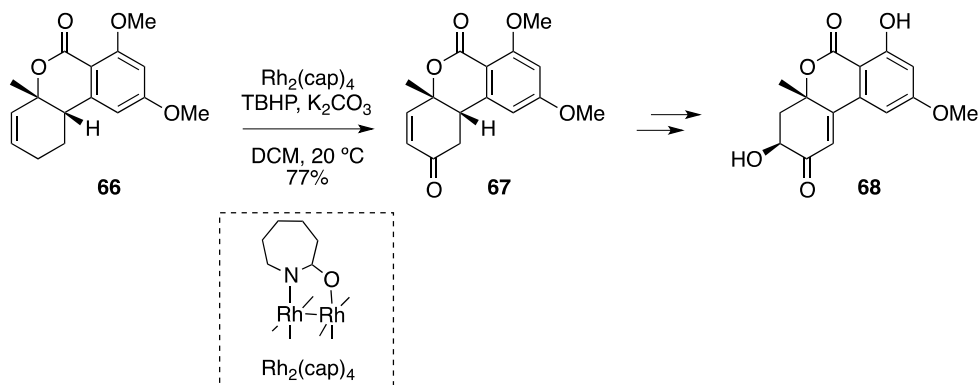
Otro de los reactivos de rutenio empleado en oxidación alílica es el RuCl₃. Desde un punto de vista práctico las oxidaciones con RuCl₃ mediadas por *tert*-butil hidropéroxido como agente oxidante estequiométrico son muy atractivas ya que ambos reactivos son muy asequibles. Miller y colaboradores llevaron a cabo la oxidación de varios Δ⁵-esteroideos con RuCl₃, y observaron que los resultados dependían del tipo de sustrato. Así por ejemplo, la oxidación del esteroide **62** involucró una oxidación alílica de la olefina y la oxidación de un alcohol secundario para dar la diona **63**, mientras que el alcohol secundario en el colesterol (**64**) no se oxidó formándose solamente la enona **65** (Esquema 29).



[Esquem 29]

1.4.6. REACTIVOS DE RODIO(II)

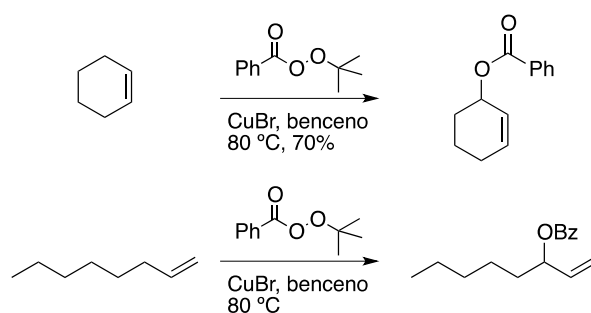
Los complejos de dirodio(II) como el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ han mostrado poca actividad en reacciones de oxidación alílica. Sin embargo, en el año 2004 el grupo de Doyle observó que el complejo caprolactamato dirodio(II) ($\text{Rh}_2(\text{cap})_4$) es muy activo en la oxidación de olefinas a cetonas α,β -insaturadas incluso en cantidades del 0.1 mol%.⁵⁵ Este complejo fue empleado para la oxidación alílica de un intermedio avanzado (**66**) en la síntesis total del dehidroaltenueno B (**68**). La reacción se llevó a cabo empleando un 10 mol% del catalizador en presencia de *tert*-butil hidroperóxido y carbonato de potasio en un 77% de rendimiento (Esquema 30).



[Esquema 30]

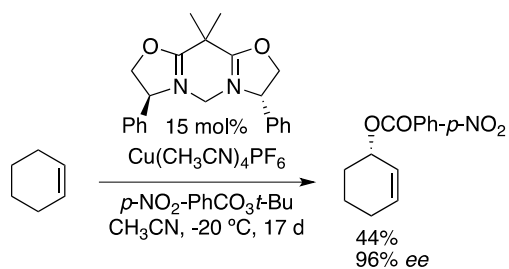
1.4.7. REACTIVOS DE COBRE(I)

En 1958 Karasch y Sosnovsky mostraron que los alquenos en presencia de cantidades catalíticas de sales de cobre y un peréster de *t*-butilo experimentan una reacción de oxidación alílica.⁵⁶ Los rendimientos de los ésteres alílicos obtenidos son altos y con buena regioselectividad. En olefinas acíclicas el éster secundario interno es preferido sobre el terminal con una regioselectividad de 9:1 (Esquema 31).



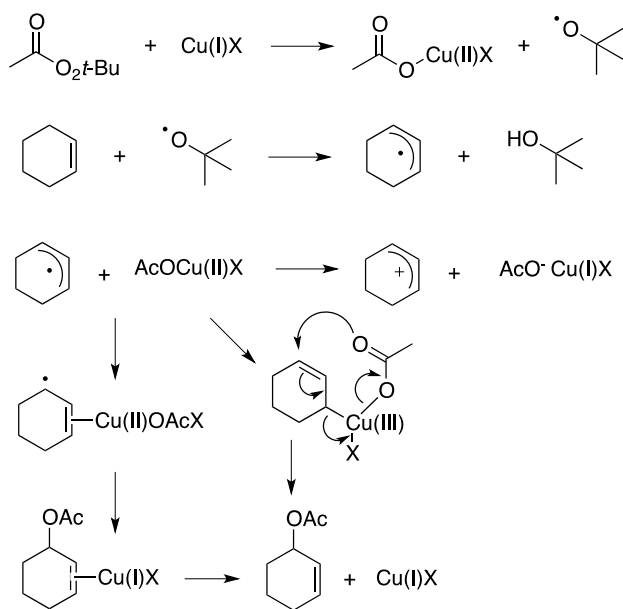
[Esquema 31]

La ventaja de este método frente a los descritos hasta ahora es que se han conseguido desarrollar versiones asimétricas del mismo muy eficaces empleando ligandos quirales. A la fecha los ligandos que dan mayores selectividades con un rango más amplio de sustratos son las bis-oxazolinas. En el Esquema 32 se muestra un ejemplo en el que se alcanza un exceso enantiomérico del 96%.⁵⁷



[Esquema 32]

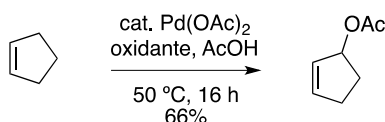
El mecanismo de la reacción ha generado controversia, en el Esquema 33 se muestran las diferentes propuestas.⁵⁷ Es de común acuerdo que en primer lugar ocurre la homólisis del enlace O-O del perester para dar un carboxilato de Cu(II) y el radical *tert*-butoxido. A continuación el radical *tert*-butoxilo abstrae un átomo de hidrógeno en posición alílica generando un radical alílico y *tert*-butanol. Estos dos primeros pasos suceden de manera muy rápida controlados casi únicamente por difusión. La oxidación que conduce al producto final es la que genera discrepancias habiéndose planteado tres propuestas. La primera de ellas considera que se forma un catión alílico, mediante la transferencia de un electrón al cobre. De este modo se forma Cu(I) y un anión carboxilato que seguidamente se combina con el catión alílico. La segunda considera un mecanismo controlado por ligando donde se forma inicialmente un complejo η^2 Cu(II)-olefina, el cual es seguido de la transferencia de un radical carboxilo para dar el producto. La tercera supone la formación de Cu(III) seguida de un reordenamiento perezíclico que genera directamente el producto final. Las tres alternativas tienen en común la formación de Cu(I) pero sólo la última justifica la regioselectividad y la isomerización observada en compuestos acíclicos.



[Esquema 33]

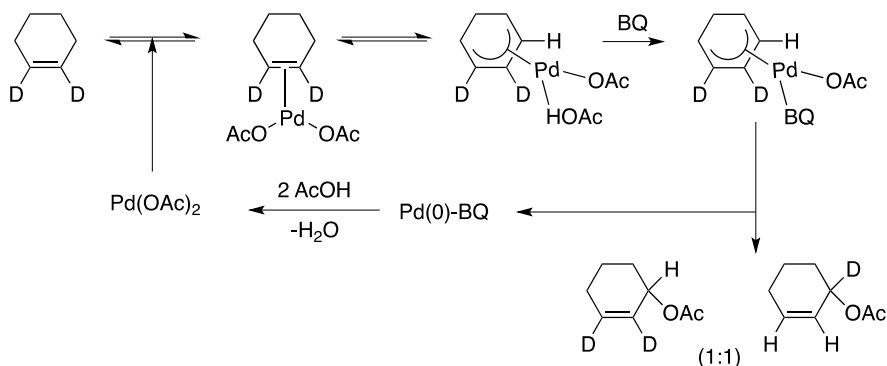
1.4.8. REACTIVOS DE PALADIO(II)

Las sales de Pd(II) tienen carácter oxidante y participan en muchos tipos de reacciones que involucran la formación de complejos Pd(II)-olefina. Entre estos procesos se encuentran las reacciones de oxidación alílica. Para que el proceso sea catalítico en paladio, se requiere un reoxidante puesto que al final de la reacción se genera Pd(0).



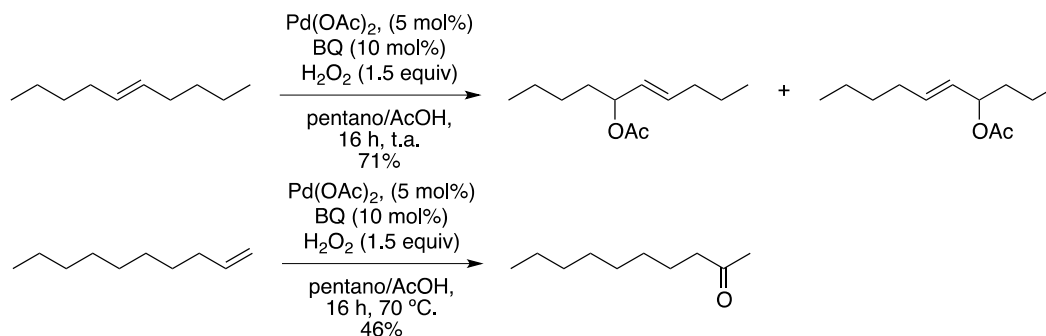
[Esquema 34]

El sistema que emplea Pd(OAc)₂ y *p*-benzoquinona como reoxidante,⁵⁸ ha probado ser más robusto y selectivo comparado con otros utilizados inicialmente como PdCl₂-CuCl₂ o Pd(II)-HNO₃. El mecanismo de la reacción se ha estudiado para este sistema empleando ciclohexeno 1,2-deuterado (Esquema 35).⁵⁹ Se ha observado que en primer lugar el metal activa la olefina por coordinación. A continuación, la ruptura de un enlace C-H por ataque intramolecular de uno de los ligandos acetoxi, conduce a la formación de un intermedio π -alilo de paladio. Este intermedio es activado por coordinación de la benzoquinona, y finalmente es atacado por un acetato en cualquiera de las posiciones terminales del alilo, generando el acetato alílico correspondiente y Pd(0).



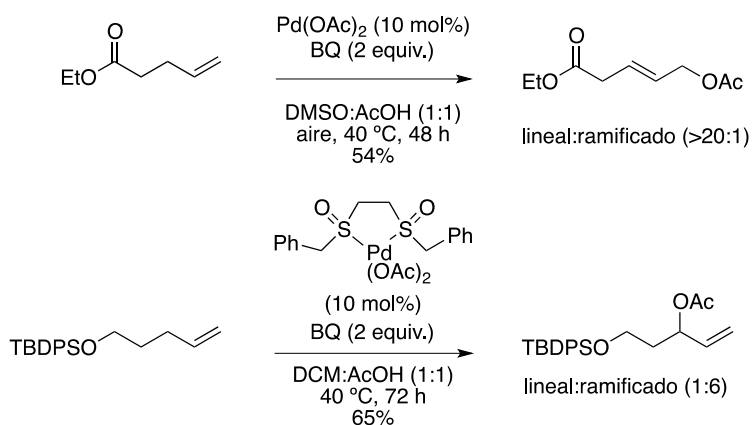
[Esquema 35]

Bajo estas condiciones la oxidación alílica de olefinas internas asimétricamente sustituidas da lugar a mezclas de regioisómeros, mientras que las olefinas monosustituidas dan predominantemente los productos derivados de la oxidación de tipo Wacker (Esquema 36).⁶⁰



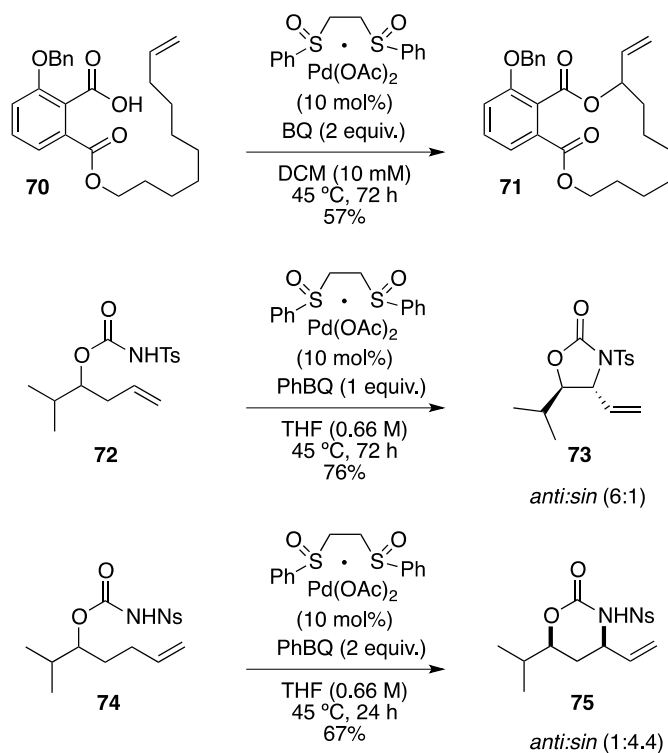
[Esquema 36]

En el año 2004 el grupo de White observó que los productos de oxidación de tipo Wacker podían ser suprimidos añadiendo DMSO al sistema $\text{Pd(OAc)}_2/\text{BQ}/\text{AcOH}$. Bajo estas condiciones se obtenían principalmente acetatos alílicos lineales con geometría *E* (Esquema 37). Interesantemente también observaron que si en lugar de DMSO se empleaba el ligando 1,2-bis(fenilmetansulfonil)etano, se revertía la regioselectividad de la reacción obteniéndose mayoritariamente los acetatos alílicos ramificados.⁶¹



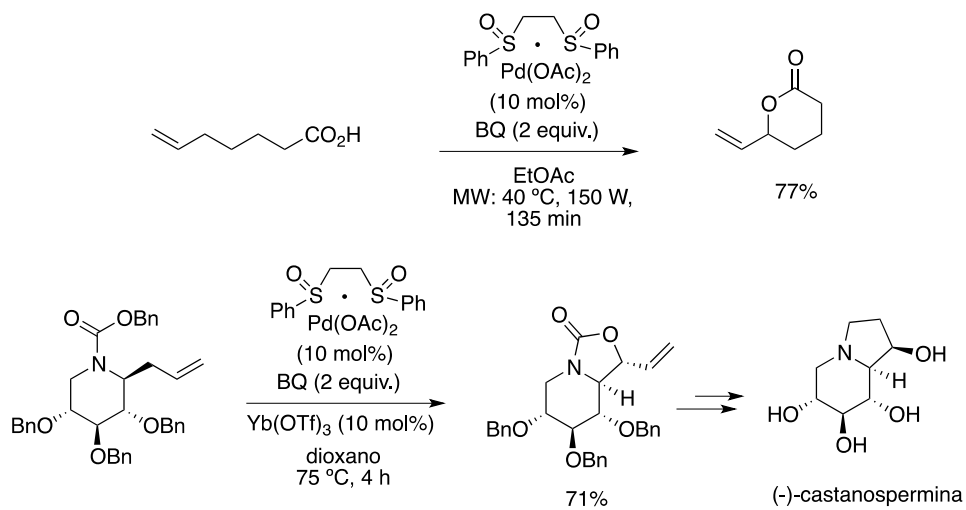
[Esquema 37]

Basándose en estos resultados, el grupo de White ha descrito posteriormente una serie de oxidaciones alílicas intramoleculares que permiten no sólo la formación de enlaces C-O sino también C-N, empleando ligandos de tipo bisulfóxido. Este grupo ha desarrollado reacciones de macrolactonización de ácidos alquenoicos de cadena larga que transcurren con un alto grado de regioselectividad y tolerancia frente a diversos grupos funcionales sin la necesidad de emplear altos valores de dilución (Esquema 38).⁶² Dado el carácter relativamente ácido del protón de un grupo *N*-tosil carbamato, esta metodología se pudo aplicar asimismo para realizar aminaciones C-H alílicas a partir de *N*-tosil carbamatos homoalílicos (**72**, Esquema 38).⁶³ En esta reacción se generan vinil oxazolidinonas de 5 miembros (**73**) de manera diastereoselectiva con el interés de que son precursores de *sin*-1,2-amino alcoholes. Si en lugar de *N*-tosil carbamatos se emplean *N*-nosil carbamatos (nosil = *p*-NO₂Ph) (**74**, Esquema 38) que son más electrón-deficientes, se pueden obtener *sin*-oxazinanonas (precursoras de vinil *sin*-1,3-amino alcoholes), con una gran quimioselectividad.⁶⁴



[Esquema 38]

El método de oxidación alílica desarrollado por el grupo de White ha mostrado ser una herramienta de oxidación alílica potente, con una gran aplicabilidad. Recientemente ha sido empleado por otros autores. Así, el grupo de Pietruszka lo ha aplicado en la síntesis de vinil-lactonas a partir de ácidos alquenoicos,⁶⁵ mientras que Malik y Jarosz lo han aplicado en una de las etapas de la síntesis total del iminoazúcar (-) castanospermina (Esquema 39).⁶⁶



[Esquema 39]

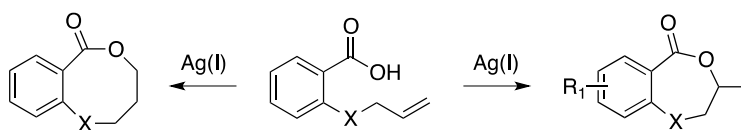
- 1 Wu, M. Y.; Suryanarayanan, K.; Van Ooij, W. J.; Oerther, D. B. *Water Sci. Technol.* **2007**, *55*, 413.
- 2 a) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: New York, 1981. b) ; Othmer, D. F.; Thakar, M. S. *J. Ind. Eng. Chem.* **1958**, *50*, 1235. c) Hamilton, G. E.; Metzner, A. B. *J. Ind. Eng. Chem.* **1957**, *49*, 838. d) McClellan, P. P. *J. Ind. Eng. Chem.* **1950**, *42*, 2402. e) Kajimoto, Y. *Kagaku Purosesu* **1998**, 121.
- 3 a) Mijs, W. J.; de Jong, C. R. H. I. *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Complexes*; Plenum Press: New York, 1986. b) McKillop, A.; Deyoung, D. W. *Synthesis* **1979**, 401.
- 4 Publicaciones recientes que recopilan el uso de plata en reacciones homogéneas: a) Scamp, R. J.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 381; b) Xu, T.; Liu, G. *Synlett*, **2012**, *23*, 955; c) Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132; d) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149; e) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174; f) Yanagisawa, A.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1165; g) *Silver in Organic Chemistry*, Ed. M. Harmata, John Wiley&Sons, **2010**, 402 pp.
- 5 Castañer, J.; Pascual, J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3962.
- 6 Belil, C.; Pascual, J.; Serratos, F. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2701.
- 7 Jong, T. T.; Williard, P. G.; Porwoll, J. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 735
- 8 a) Sharma, R.; Nikas, S. P.; Guo, J. J.; Mallipeddi, S.; Wood, J. T.; Makriyannis, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 400; b) Hien, B. T. T.; Hoa, L. T. P.; Tham, L. X.; Quang, D. N. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 125; c) Ling-Jian, Z.; Chun-Lin, Z.; Ning, L.; Chun-Quan, S.; Wei, G.; Zhen-Yuan, M.; Wen-Feng, L.; Jian-Zhong, Y.; Wan-Nian, Z. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1390; d) Nomura, T.; Kushiro, T.; Yokota, T.; Kamiya, Y.; Bishop, G. J.; Yamaguchi, S. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17873; e) Lansiaux, A.; Facompré, M.; Wattez, N.; Hilderbrand, M.-P.; Bal, C.; Demarquay, D.; Lavergne, O.; Bigg, D.C.H.; Bailly, C. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 450.
- 9 Nolla-Saltiel, R.; Robles-Marín, E.; Porcel, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4484.
- 10 Huang, Q. H.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437.
- 11 Agarwal, S.; Kno'iker, H. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060.
- 12 Harrison, T. J.; Kozak, J. A.; Corbella-Pane, M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4525.
- 13 Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12.
- 14 a) Marshall, J. A.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7180; b) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2995.
- 15 Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450.
- 16 Yang, C. G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553.
- 17 Ito, Y.; Kato, R.; Hamashima, K.; Kataoka, Y.; Oe, Y.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 691.
- 18 Sunderrajan, S.; Freeman, B. D.; Hall, C. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 4051.
- 19 Jones, W.D. *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 9.

- 20 Revisión sobre reacciones de inserción de nitrenos mediadas por Ag: Schomaker, J. M.; Scamp, R. J.; Rigoli, J. W. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 381.
- 21 Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210.
- 22 Po, H. N. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *20*, 171.
- 23 a) Srochinski, D.; Dziegiec, Y.; Grzejdzia, A. *Russ. J. Coord. Chem.* **1997**, *23*, 447.; b) Levason, W.; Spicer, M. D. *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *76*, 45.
- 24 a) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Vo, B. T.; Neale, S.; Meis, A. R.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 290; b) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238.
- 25 a) Mueller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Naegeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341.; b) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507; c) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598; d) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935; e) Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377; f) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378; g) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562; h) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042; i) Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484.
- 26 Quasdorf, K. W.; Hutters, A. D.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Garg, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396.
- 27 Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126.
- 28 Zhang, X.; Liu, B.; Shu, X.; Gao, Y.; Lv, H.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 501.
- 29 a) Mentasti, E.; Baicocchi, C. *Coord. Chem. Rev.* **1984**, *54*, 131-157; b) MacMillan, J. A. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 65.
- 30 Anderson, J. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 986.
- 31 Seo, S.; Taylor, J. B.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8270.
- 32 Chateaufneuf, J.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2886.
- 33 a) Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4321; b) Bertrand, M. P.; Oumar-Mahamat, H.; Surzur, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1209.
- 34 Banerjee, R.; Banerjee, D. *Indian J. Chem.* **1979**, *17A*, 246.
- 35 Das, K.; Banerjee, R.; Das, A.; Dasgupta, S. *Bull. Electrochem.* **1989**, *5*, 477.
- 36 Bandyopadhyay, P.; Dhar, B. B.; Bhattacharyya, J.; Mukhopadhyay, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4308.
- 37 Das, A.; Mukhopadhyay, S. *Polyhedron*, **2004**, *23*, 895.
- 38 Das, A.; Mukhopadhyay, S. *Transition Met. Chem.* **2004**, *29*, 797.
- 39 Crivello, J. V. *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 543.
- 40 Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1421.
- 41 a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5526.
- 42 a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154; b) Arigoni, D.; Vasella, A.; Sharpless, K. B.; Jensen, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7917; c) Jensen, H. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 264; d) Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897.
- 43 a) Stephenson, L. M.; Speth, D. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4683; b) Woggon, W.-D.; Ruther, F.; Egli, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 706; c) Singleton, D. A.; Hang, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7554; d) Ra, C. S.; Park, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1099.

-
- 44 a) Takayanagi, H.; Kitano, Y.; Morinaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3317; b) Takayanagi, H.; Kitano, Y.; Morinaka, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2700.
- 45 Treibs, W.; Schmidt, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 459.
- 46 Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Fullerton, D. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3587.
- 47 Wiberg, K. B.; Nielsen, S. D. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3353.
- 48 Greene, A. E.; Edgar, M. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1468.
- 49 Pan, J.-F.; Chen, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *176*, 19.
- 50 Salvador, J. A. R.; Clark, J. H. *Green Chem.* **2002**, *4*, 352.
- 51 Shing, T. K. M.; Yeung, Y.-Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149.
- 52 Blay, G.; Cardona, L.; García, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7204.
- 53 Seok, W. K.; Dobson, J. C.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3.
- 54 Neumann, R.; Abu-Gnim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6025.
- 55 Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622.
- 56 a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756; b) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819.
- 57 Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845.
- 58 A) Heumann, A.; Akermark, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, *23*, 453; b) Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Akermark, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 975; c) Bäckvall, J. E.; Nordberg, R. E.; Björkman, E.; Moberg, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 943.
- 59 Grennberg, H.; Baeckvall, J.-E. *Allylic oxidations. Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd Edition; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2004; *2*, 243.
- 60 Akermark, B.; Larsson, E. M.; Oslob, J. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5729.
- 61 Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346.
- 62 Fraunhoffer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032.
- 63 Fraunhoffer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274.
- 64 Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707.
- 65 Bishop, M.; Pietruszka, J. *Synlett*, **2011**, *18*, 2689.
- 66 Malik, M.; Witkowski, G.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3816.

HIPÓTESIS

De acuerdo con los antecedentes descritos en bibliografía, sobre reacciones de ciclación de olefinas mediadas por Ag(I), y a resultados previos de nuestro grupo de investigación que muestran que ácidos alquínicos derivados del ácido salicílico y análogos de este, experimentan reacciones de cicloisomerización en presencia de Ag(I), se propone que los ácidos alquénicos equivalentes experimentarían una reacción de cicloisomerización similar, dando lugar a alquil-lactonas de 7 y 8 miembros.



[Esquema I]

OBJETIVOS

Objetivo general

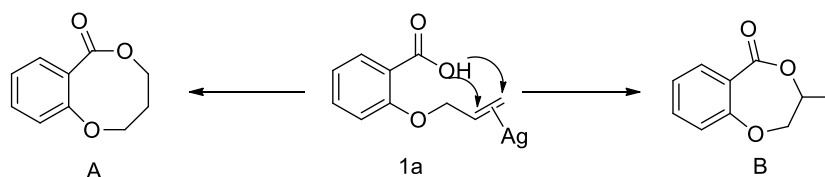
Desarrollar un nuevo método de ciclación de ácidos alquenóicos mediado por Ag.

Objetivos particulares

1. Estudiar si ácidos alquenóicos derivados del ácido salicílico y análogos de este, experimentan reacciones de ciclación en presencia de sales de Ag(I).
2. En caso afirmativo, optimizar las condiciones bajo las cuales ocurre la reacción de ciclación.
3. Estudiar el alcance de la misma. Para ello se sintetizarán ácidos alquenóicos derivados de los ácidos salicílico, antranílico y del ácido 2-mercaptobenzóico, con distintos sustituyentes sobre el anillo aromático y la olefina.
4. Caracterizar mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas materia prima y productos obtenidos.
5. Llevar a cabo distintas pruebas que permitan obtener indicios sobre el mecanismo de la reacción.

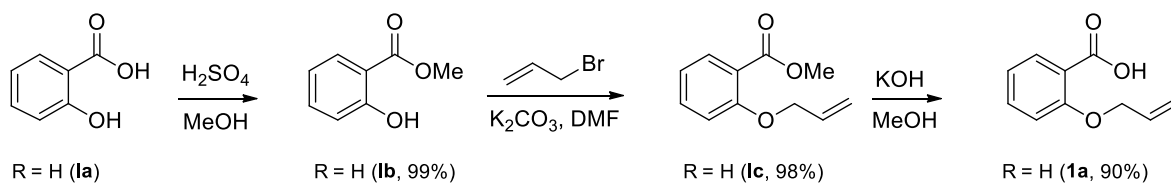
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para estudiar la reacción de ciclación elegimos como sustrato modelo el ácido-2-aliloxi-benzóico (**1a**). Nuestra hipótesis inicial era que la plata se coordinaría al alqueno, promoviendo un ataque nucleofílico por parte del grupo carboxilo, el cual daría lugar a dos posibles productos según la ciclación fuese *endo* (**A**) u *exo* (**B**) (Esquema 1).



[Esquema 1]

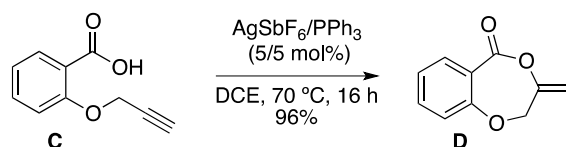
La síntesis del ácido 2-aliloxi benzoico (**1a**) se llevó a cabo en una secuencia de tres pasos partiendo del ácido salicílico (Esquema 2). La primera etapa fue una esterificación de Fisher del ácido salicílico, que transcurrió con un 99% de rendimiento. Posteriormente se llevó a cabo una alquilación del salicilato de metilo con bromuro de alquilo para dar el ester alílico **Ic** en un 98% de rendimiento, y finalmente mediante una hidrólisis básica que transcurrió con un 90% de rendimiento se obtuvo el ácido deseado.



[Esquema 2]

Los primeros ensayos de cicloisomerización mostraron que **1a** presenta poca tendencia a ciclarse, bajo las condiciones en las que se había observado que los ácidos alquinóicos experimentan reacciones de cicloisomerización con Ag(I).⁶⁷ Esto no es de sorprender puesto que como se mencionaba en los antecedentes, aunque la Ag presenta una gran capacidad para activar alquinos y alenos frente a la adición de diversos nucleófilos, la activación de olefinas es mucho más difícil y, en la mayoría de los casos, se requieren altas temperaturas.⁶⁸ Comparativamente, mientras el ácido alquinóico **C** se cicla para dar la metilen-lactona de 7 miembros **D** con excelentes rendimientos, empleando DCE como

disolvente y una cantidad catalítica de $\text{AgSbF}_6/\text{PPh}_3$ (Esquema 3), el ácido alquenóico **1a** es inerte bajo estas condiciones. Reexaminando los catalizadores y forzando las condiciones de reacción, observamos que el ácido alquenóico **1a**, en lugar de ciclarse siguiendo el patrón de los ácidos alquinóicos, se cicla para dar el compuesto **1b** (Tabla 1, entrada 8). Este compuesto tiene estructura de benzodioxi-4-ona, con un carbono de tipo acetálico que proviene de la oxidación de uno de los enlaces $\text{Csp}^3\text{-H}$ en posición alílica de **1a**.



[Esquema 3]

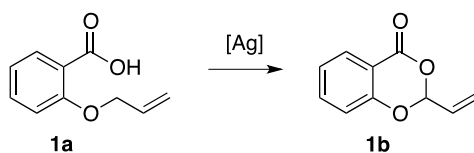
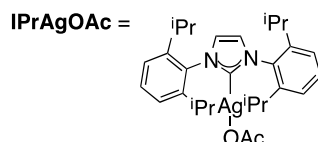


Tabla 1. Reactividad del ácido alquenóico **1a** frente a distintas fuentes de Ag(I) .

	Condiciones	1b (%)
1	AgNO_3 (1 equiv), tolueno, 100 °C, 22 h	<5
2	AgOAc (1 equiv), DMSO, 120 °C, 18 h	35
3	Ag_2O (3 equiv), DMSO, 120 °C, 18 h	< 5
4	Ag_2CO_3 (2 equiv), DMSO, 120 °C, 18 h	33
5	AgOAc (2 equiv), DMSO, 120°C, 18 h	52
6	AgNO_3 (3 equiv), DMF, 120 °C, 18 h	29
7	AgCO_2CF_3 (3 equiv), DMSO, 120 °C, 24 h	n.r.
8	AgOAc (3 equiv), DMSO, 120 °C, 18 h	74
9	AgOAc (3 equiv), DMF, 120 °C, 21 h	40
10	AgOAc (3 equiv), H_2O , 95 °C, 18 h	n.r.
11	AgOAc (3 equiv), $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$, 90 °C, 18 h	n.r.

12	AgOAc (3 equiv), DCE, 80°C, 18 h	n. r.
13	AgOAc (3 equiv), MeCN, 80°C, 18 h	n.r.
14	AgOAc (3 equiv), tolueno, 100, 18 h	n. r.
15	AgOAc (3 equiv), Ph ₃ P (1 equiv.) DMSO, 120 °C, 24 h	40
16	IPrAgOAc (3 equiv), DMSO, 120 °C, 24 h	n.r.



En la Tabla 1 se muestran los resultados que se obtuvieron al estudiar la ciclación de **1a** con distintas fuentes de plata, bajo distintas condiciones de temperatura y disolvente. De entre las sales de Ag(I) que se examinaron, además del AgOAc presentaron actividad el Ag₂CO₃ y el AgNO₃ aunque con rendimientos menores (entradas 4 y 6). El disolvente ideal fue la DMSO ya que en otros disolventes la reacción no transcurrió o transcurrió con rendimientos inferiores (entradas 9-14). Además se observó que la adición de ligandos fosfina con el fin de aumentar la solubilidad y la estabilidad del AgOAc, tiene como efecto una disminución del rendimiento de la reacción (entrada 15). Por otro lado la adición de ligandos carbeno inhibe la reacción. Así, en presencia del complejo IPrAgOAc (sintetizado siguiendo la bibliografía)⁽⁶⁹⁾ la reacción no tiene lugar (entrada 16).

Puesto que el Ag₂CO₃ y el AgNO₃ con un contranión básico también mostraron cierta actividad en la ciclación de **1a**, se decidió estudiar la reacción en presencia de distintas bases. No obstante, la adición de bases tanto orgánicas como inorgánicas no tuvo un efecto positivo, observándose una disminución en el rendimiento de la misma o su total inhibición (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de la adición de bases.

	Condiciones	1b (%)
1	AgOAc (3 equiv), Et ₃ N (2 equiv). DMSO, 80 °C, 22 h	n.r.
2	AgOAc (3 equiv), DMAP (3 equiv). DMSO, 120 °C, 18 h	23
3	AgOAc (1 equiv), DABCO (2 equiv). DMSO, 120 °C, 18 h	30
4	AgOAc (2 equiv), NH ₄ OAc (2 equiv). DMSO, 120 °C, 20 h	21
5	AgOAc (2 equiv), NaOAc (2 equiv). DMSO, 120 °C, 24 h	38
6	AgOAc (1 equiv), Bu ₄ NOAc (2 equiv). DMSO, 120 °C, 20 h	n.r.
7	AgOAc (1 equiv), <i>t</i> BuOK (2 equiv). DMSO, 120 °C, 18 h	n.r.

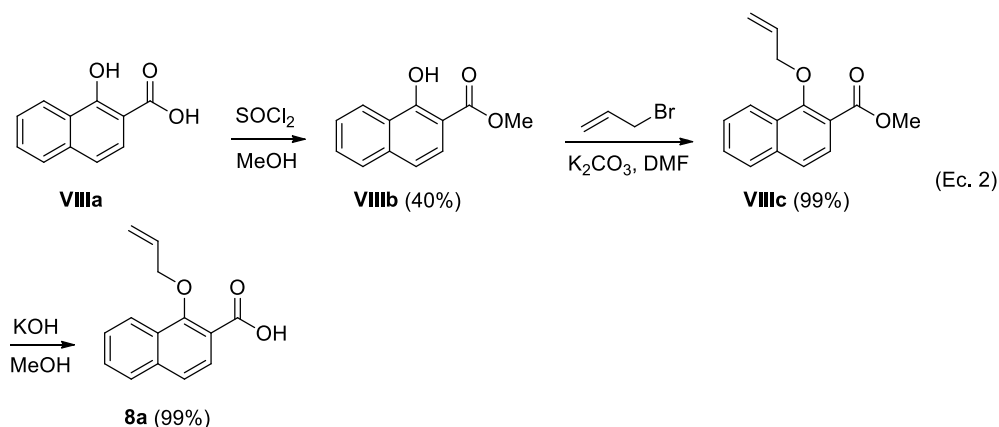
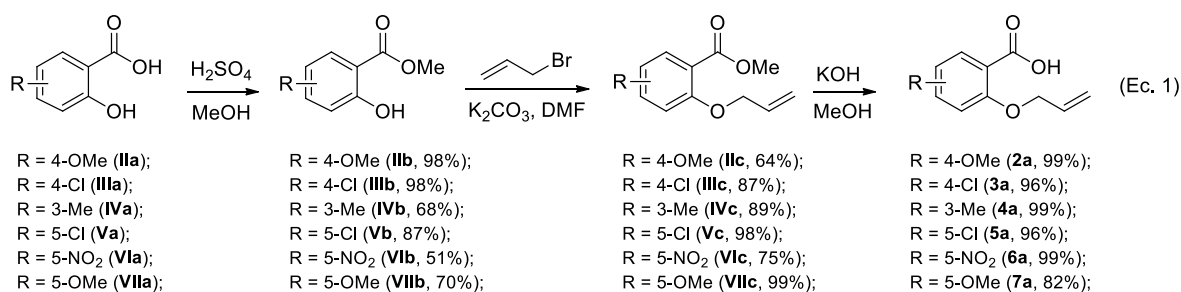
Tras el estudio anterior quedaron establecidas como condiciones óptimas para la reacción de ciclación oxidativa: AgOAc (3 equiv), DMSO, 120 °C, 18 h.

A continuación, con objeto de estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción, decidimos sintetizar una serie de ácidos con características electrónicas diferentes, modificando:

- a) La naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático.

Se sintetizaron los ácidos alquenóicos **2a-7a**, con grupos π donadores en posición *para* y *meta* respecto al grupo carboxilo (**2a**, **3a** y **7a**), el ácido alquenóico **6a** con un grupo electrón-atrayente en posición *meta* respecto al grupo carboxilo y el ácido **4a**, con un grupo metilo en *orto* respecto al grupo aliloxi. La síntesis de estos derivados se llevó a cabo de manera similar a la del ácido **1a**. En primer lugar los ácidos **IIa-VIIa** se esterificaron en

medio ácido para dar los correspondientes ésteres **IIb-VIIb**, con rendimientos que oscilan entre el 70% y el 99%. Posteriormente se introdujo el grupo alilo mediante tratamiento con bromuro de alilo en medio básico, dando lugar a los ésteres de alilo **IIc-VIIc** con rendimientos entre el 64% y el 99%. Finalmente, tras una reacción de saponificación en medio básico, se aislaron los ácidos **2a-7a** con rendimientos entre el 82 y el 99%. La síntesis del ácido alquenónico **8a** con esqueleto de naftaleno, se realizó de manera similar a las anteriores con la salvedad de que para esterificación inicial se empleó cloruro de tionilo (Ec. 2, Esquema 4).

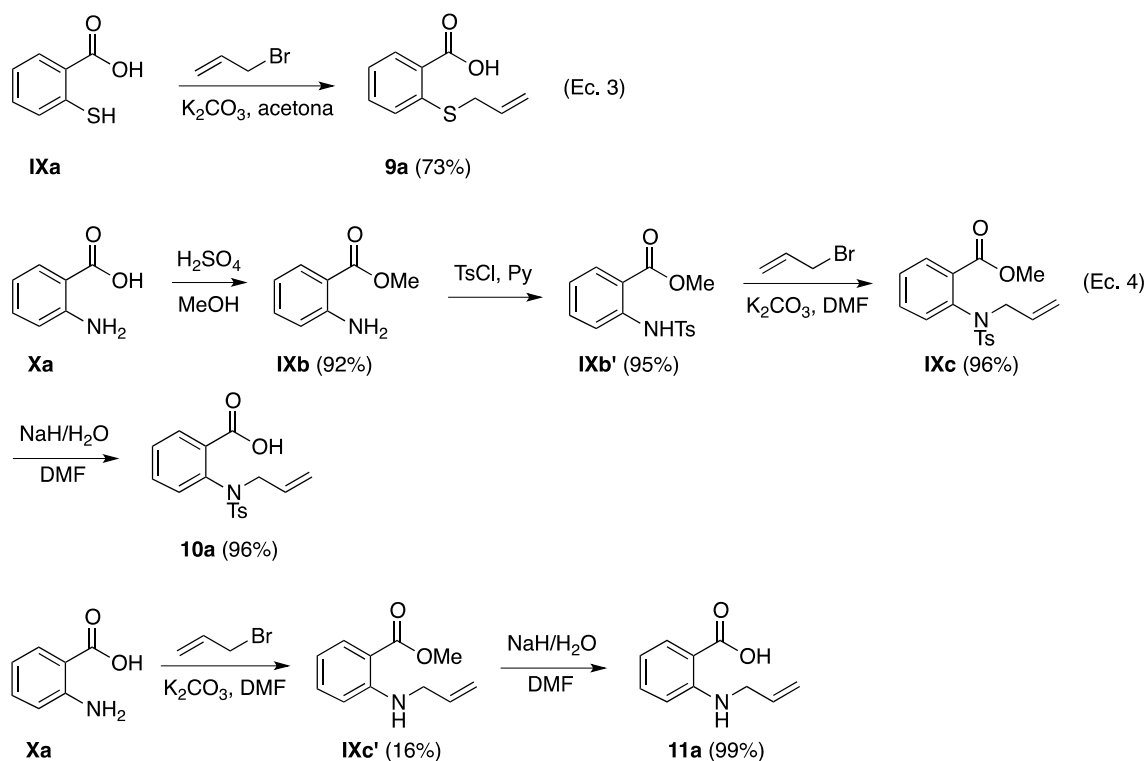


[Esquema 4]

b) La naturaleza del heteroátomo en posición *orto* al grupo carboxilo.

Se sintetizaron los ácidos alquenónicos **9a**, **10a** y **11a** con un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en lugar de oxígeno en posición 2. Para ello se partió del ácido 2-mercaptobenzóico y del ácido antranílico. La reacción de alilación del ácido 2-mercaptobenzóico pudo llevarse a cabo con muy buen rendimiento de manera directa

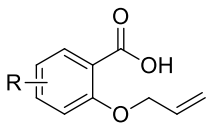
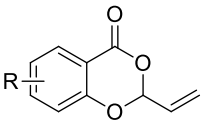
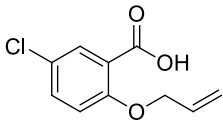
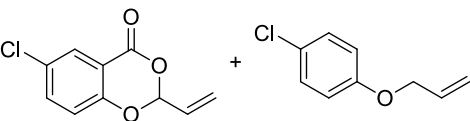
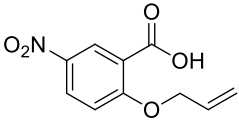
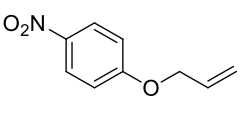
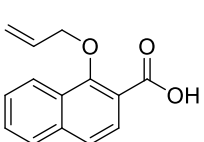
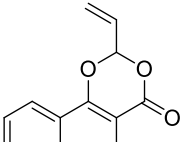
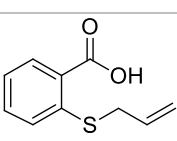
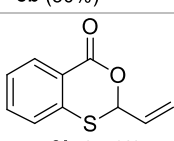
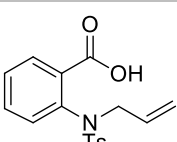
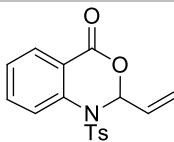
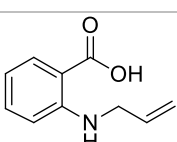
sin tener que proteger previamente el grupo ácido en forma de ester (Ec. 3, Esquema 5). La preparación del ácido alquenónico **10a** por su parte, involucró la adición de un paso extra al esquema general de síntesis para la introducción del grupo tosilo sobre el átomo de nitrógeno (Ec. 4, Esquema 5). Por último, el ácido **11a** se sintetizó mediante una monoalquilación con bromuro de alilo y posterior hidrólisis con NaH/H₂O (Ec. 5, Esquema 5).



[Esquema 5]

Una vez sintetizados se sometieron a la reacción de ciclación oxidativa con AgOAc bajo las condiciones previamente establecidas (Tabla 3).

Tabla 3. Ciclación oxidativa de los ácidos alquenóicos **2a-11a** con AgOAc.

	Sustrato	Producto
1	 <p>R = 4-OMe (2a); R = 4-Cl (3a); R = 3-Me (4a); R = 5-OMe (7a);</p>	 <p>R = 7-OMe (2b, 44%); R = 7-Cl (3b, 36%); R = 8-Me (4b, 65%); R = 6-OMe (7b, 60%);</p>
2	 <p>5a</p>	 <p>5b (32%) 5c (32%)</p>
3	 <p>6a</p>	 <p>6c (65%)</p>
4	 <p>8a</p>	 <p>8b (50%)</p>
5	 <p>9a</p>	 <p>9b (84%)</p>
6	 <p>10a</p>	 <p>10b (67%)</p>
7	 <p>11a</p>	No Reacciona

^aCondiciones generales: [ácido]= 0.084 mmol/ml, DMSO, 120 °C, 18 h.

Como se puede observar la ciclación de los ácidos alquenóicos con estructura análoga a **2a** pero con R≠H procedió con rendimientos inferiores. Aquellos sustratos con

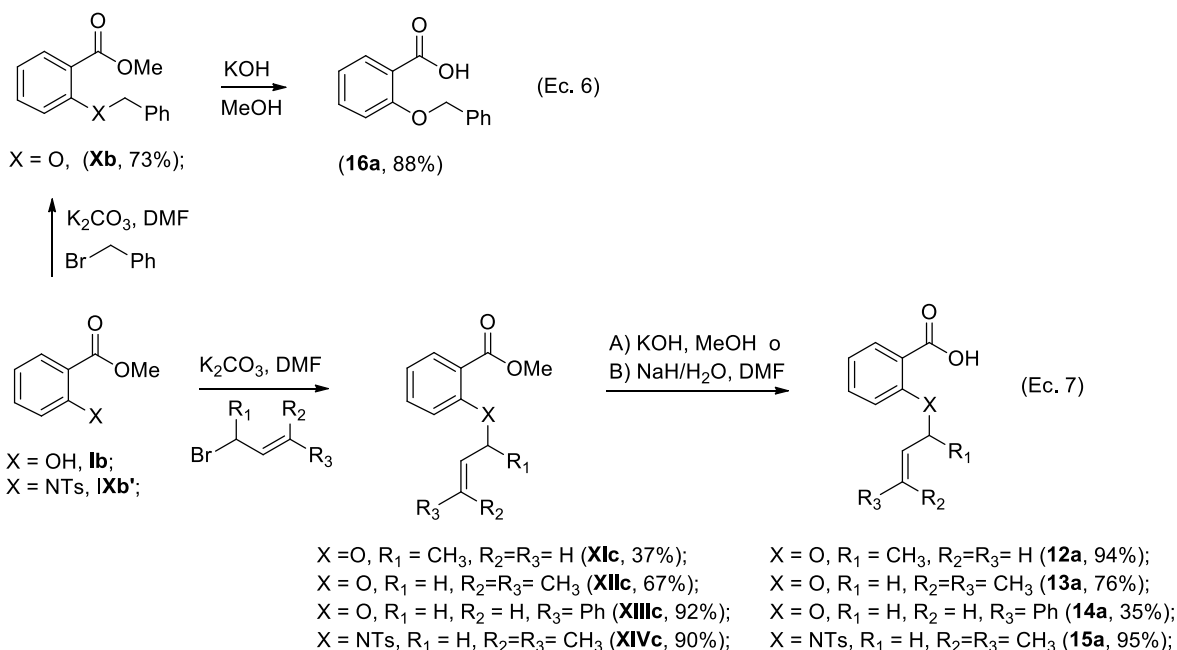
sustituyentes π donadores en posiciones 4 y 5 (**2a**, **3a** y **7a**) o σ donadores en posición 3 (**4a**) se ciclaron con rendimientos comprendidos entre el 36% y el 65% (Tabla 3, entrada 1). Entre estos sustratos, el que se cicló con un rendimiento inferior (36%) fue el sustrato **3a** el cual posee un sustituyente π donador y σ electro-atractor (R=4-Cl). Al parecer sustituyentes de naturaleza electrón-atrayante en posición 5 favorecen la descarboxilación del sustrato de partida. Así, el sustrato **6a** con R = 5-NO₂ dio el producto de descarboxilación (**6c**) en un 65% de rendimiento (entrada 3), mientras que el sustrato **5a** con un sustituyente π donador y σ electro-atractor (R=5-Cl) dio una mezcla del producto de ciclación (32%) y el de descarboxilación (32%) (entrada 2). Por otro lado, la sustitución en el anillo aromático de dos átomos de hidrógeno mediante la condensación con un segundo anillo aromático, permitió obtener un producto de ciclación tricíclico **8b** en un 50% de rendimiento (entrada 4).

El examen de la reactividad de los sustratos con un heteroátomo distinto a oxígeno en posición 2, mostró que la reacción depende en gran medida de la capacidad donadora del heteroátomo en esta posición. De este modo un átomo de azufre, el cual presenta una gran afinidad por la plata, produjo un incremento del rendimiento hasta el 84% (entrada 5). En presencia de un grupo NTs, en donde el par de electrones está menos disponible debido al efecto electrón-atractor del grupo tosilo, el rendimiento fue del 67% (entrada 6). Por último un grupo NH libre tuvo un efecto inhibitorio de la reacción (entrada 7), probablemente debido a que en presencia del par de electrones libre del átomo de nitrógeno, el átomo de plata se coordina fuertemente formando un complejo estable que inhibe su actividad catalítica.

Tras examinar el efecto de la sustitución sobre el anillo aromático y el tipo de heteroátomo en posición 2, se procedió a estudiar el efecto de la sustitución sobre el grupo alilo. Con este objetivo se sintetizaron el ácido alquenoico **12a**, en donde el CH₂ se encuentra sustituido con un grupo metilo, el ácido **14a** en el que el doble enlace se encuentra sustituido por un grupo fenilo en posición terminal y los ácidos **13a** y **15a** en los que el doble enlace se encuentra disustituido con dos grupos metilo en posición terminal (Esquema 6). Asimismo, se sintetizó el ácido **16a** en el que el doble enlace ha sido

reemplazado por un grupo fenilo. Lo anterior con objeto de examinar si la presencia del doble enlace en posición alílica es un requerimiento indispensable para que la reacción tenga lugar, o si bien basta con la presencia de un grupo que aumente la acidez del grupo CH₂ en posición adyacente al heteroátomo.

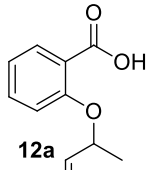
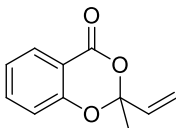
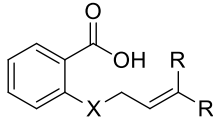
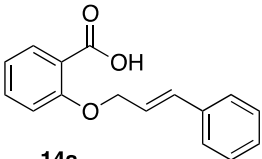
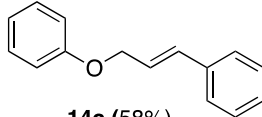
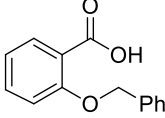
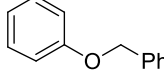
La síntesis de estos sustratos se realizó de manera análoga a la empleada previamente, mediante alquilación de los ésteres **Ib** y **IXb'** con el bromuro de alquilo correspondiente y posterior hidrólisis en medio básico (Esquema 6).



[Esquema 6]

Una vez sintetizados se procedió a estudiar su reactividad. En la Tabla 4 se muestran los resultados del estudio de la reacción de ciclación oxidativa de los ácidos alquenoícos **12a-16a**.

Tabla 4. Ciclación oxidativa de los ácidos alquenoicos **12a-16a** con AgOAc.

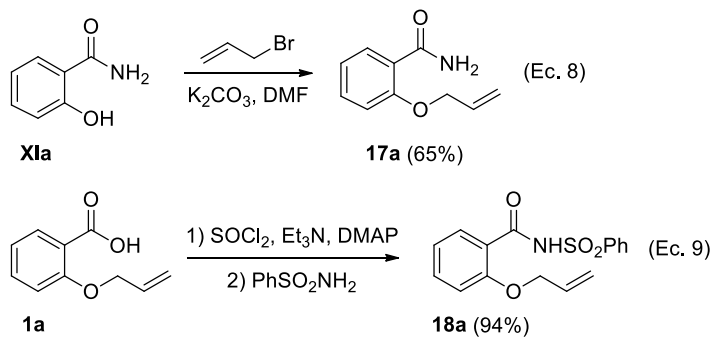
^a	Sustrato	Producto
1	 12a	 12b (20%)
2	 X= O, R= CH ₃ (13a); X= NTs, R=CH ₃ (15a);	Decomp.
3	 14a	 14c (58%)
4	 16a	 16c (81%)

^aCondiciones generales: [ácidos]= 0.084 mmol/ml, DMSO, 120 °C, 18 h.

Tomando como modelo la ciclación del sustrato **1a**, puede observarse que la introducción de un metilo en el carbono adyacente al átomo de oxígeno, disminuye el rendimiento hasta un 20% (entrada 1). Esta disminución podría justificarse por una menor accesibilidad de ese carbono debido a un mayor impedimento estérico. Por otro lado, la presencia de sustituyentes sobre el doble enlace dirige la reacción hacia el producto descarboxilación **14c**, cuando el doble enlace está sustituido con un grupo fenilo (**14a**) (entrada 3), o bien hacia la descomposición cuando el doble enlace está sustituido por dos grupos metilos en posición terminal (**13a** y **15a**, entrada 2). Por último, el proceso de descarboxilación es también el preferente cuando el grupo alilo es sustituido por un grupo

bencilo (entrada 4). De estos resultados se desprende que, para que la reacción tenga lugar, es necesaria la presencia de un doble enlace no sustituido en posición alílica.

Tras analizar el efecto de la sustitución sobre el anillo aromático y la olefina, se procedió a analizar el efecto de la modificación de la naturaleza del grupo carbonilo. Para ello se sintetizaron la amida primaria **17a** (Esquema 7, Ec. 7), y la secundaria **18a** sustituida con un grupo fenilsulfonilo con objeto de aumentar la acidez de la misma (Esquema 7, Ec. 8). La síntesis de **17a** se llevó a cabo con un 65% de rendimiento en un solo paso mediante alquilación de la salicilamida (**XIa**) con bromuro de alilo, mientras que la síntesis de **18a** se llevó a cabo en dos pasos. En primer lugar el ácido **1a** fue transformado en el correspondiente cloruro por tratamiento con cloruro de tionilo y posteriormente fue tratado con bencensulfonamida dando lugar a la amida sustituida **18a** en un 94% de rendimiento.



[Esquema 7]

Ambas amidas fueron sometidas a la reacción de ciclación oxidativa bajo las condiciones usuales, es decir AgOAc (3 equiv), DMSO, 120 ° C, 18 h. Sin embargo en los dos casos se recuperó el producto de partida inalterado. Esto podría deberse a la menor acidez de las amidas con respecto a la del ácido carboxílico, y en el caso de la amida **17a**, a una posible fuerte coordinación del átomo de plata con el átomo de nitrógeno.

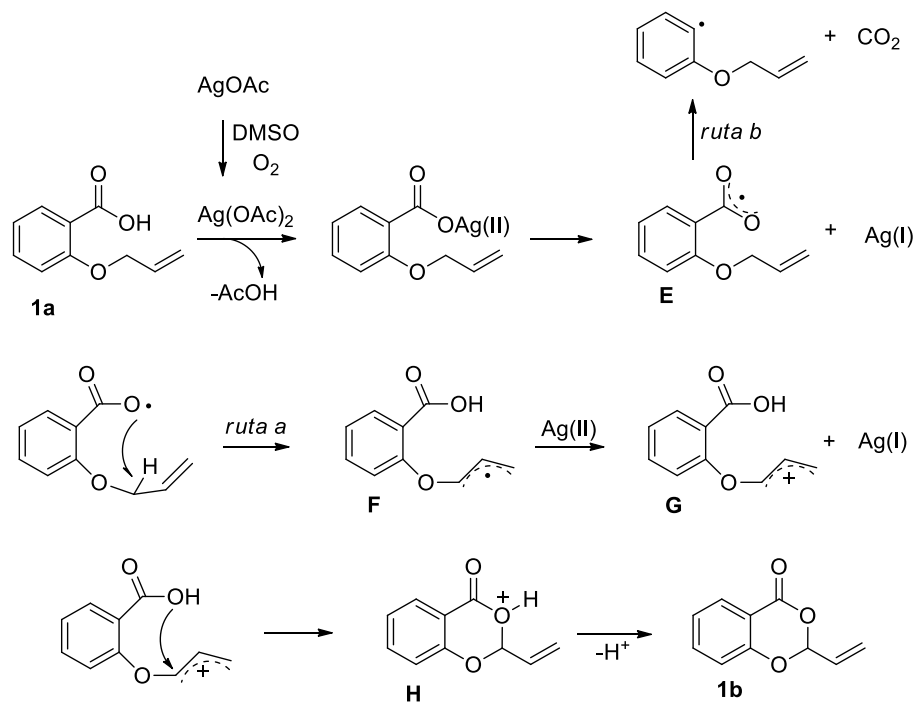
A continuación se recoge a modo de resumen el conjunto de resultados obtenido tras el estudio de la optimización de la reacción y el alcance de la misma:

- 1) Para que la ciclación transcurra con buenos rendimientos se requiere el empleo de 3 equivalentes de AgOAc, en DMSO a una temperatura de 120 °C.
- 2) La adición de bases externas disminuye el rendimiento.
- 3) Los sustituyentes de naturaleza electrón-atrayente en posición 5, es decir, situados en posición *meta* respecto al grupo carboxilo y *para* respecto al grupo aliloxi, favorecen procesos de descarboxilación.
- 4) La presencia de un átomo de azufre en posición 2 favorece el proceso de ciclación, mientras que un grupo amino libre la inhibe.
- 5) La reacción es sensible al impedimento estérico alrededor del átomo de carbono que sufre la oxidación.
- 6) La presencia de sustituyentes sobre el doble enlace inhibe la ciclación, promoviendo el proceso de descarboxilación o bien la descomposición de la materia prima.
- 7) Cuando el grupo carboxilo es reemplazado por otro menos ácido como una amida, la ciclación no procede.

Como se menciona en los antecedentes, en la sección 1.3.1. los procesos de descarboxilación son comunes cuando se tratan ácidos alcanóicos con una fuente de Ag(II),⁷⁰ y también se observan con ácidos benzóicos cuando son tratados a altas temperaturas en presencia de sales de Ag(I) y un agente oxidante.⁷¹ El hecho de que en la reacción se generen estos compuestos como subproductos, sugiere que podría transcurrir mediante un mecanismo radicalario similar al propuesto por Kochi para la descarboxilación de ácidos alcanóicos.

En nuestro caso, para que el mecanismo radicalario pueda operar se necesita que el Ag(I)OAc sea oxidado a Ag(II). En la sección 1.3.1 se apunta que el potencial de oxidación de Ag(I) a Ag(II) es muy alto, pero que en presencia de disolventes que coordinen bien a los iones Ag(II), como es el caso de la DMSO, se puede reducir. De modo que se podría

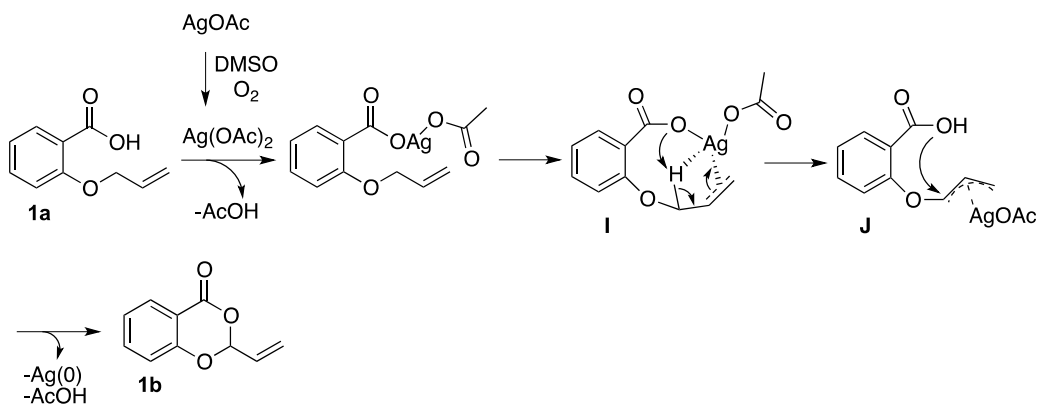
suponer que el AgOAc a la alta temperatura a la que tiene lugar la ciclación, es oxidado en DMSO a Ag(II) por el oxígeno que pueda estar presente en la reacción. De hecho, en bibliografía se ha descrito que la oxidación de Pd(0) a Pd(II) con oxígeno procede de manera muy eficiente en DMSO.⁷² Con base en esto, se podría plantear el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 8. El Ag(OAc)₂ generado por oxidación del AgOAc con el oxígeno presente en el medio de reacción, llevaría a cabo un intercambio ácido-base con el ácido alquenónico de partida, formándose el carboxilato de Ag(II) del sustrato. Este carboxilato sería oxidado mediante transferencia monoeléctrica por el átomo de Ag(II), generándose un radical carboxilo (**E**) y Ag(I). Debido a la proximidad geométrica del grupo aliloxi en posición *orto*, **E** atacaría uno de los enlaces C-H en posición alílica, generando el radical alilo **F** (ruta a). A continuación **F** sería oxidado por otro átomo de Ag(II) generando el carbocatión alílico **G** y Ag(I). Finalmente **G** sufriría el ataque nucleofílico del grupo carboxilo en posición *orto*, formándose el enlace C-O, y tras la desprotonación de **H**, se obtendría la benzodioxi-4-ona **1b**. Bajo este supuesto, los productos de descarboxilación se generarían cuando la fragmentación del radical **E** en un radical arilo y CO₂ (ruta b) fuese un proceso más favorecido que la ruptura homolítica del enlace C-H.



[Esquema 8]

Los efectos electrónicos observados en la reacción sin embargo, no apoyan la intervención de radicales o carbocationes alilo. Como se apuntaba anteriormente, el rendimiento de la reacción disminuye al aumentar el grado de sustitución del carbono que experimenta la oxidación, y además, se ha observado que al sustituir el grupo alilo por un grupo bencilo, el cual daría lugar a un radical alilo o carbocatión alilo muy estabilizado, lo que se forma es el producto de descarboxilación. Por otro lado, se llevaron a cabo experimentos para obtener indicios de la participación de radicales libres y los resultados fueron negativos. Así, cuando se adicionó el inhibidor radicalario BHT la reacción no se inhibió. Por otro lado, la reacción tampoco se aceleró al añadir el iniciador radicalario AIBN. Estas pruebas por tanto, parecen estar en contra de un mecanismo a través de radicales libres.

Una alternativa al mecanismo radicalario es que, la Ag(II) lleve a cabo la ciclación mediante un mecanismo iónico similar al de la oxidación alílica con Pd(II) (Esquema 9). Como en el caso anterior la Ag(I) sería oxidada a Ag(II) en el medio de reacción, y se generaría un carboxilato de Ag(II) por intercambio ácido-base con **1a**. Debido a la geometría del sustrato, el carboxilato de Ag(II) quedaría en una posición próxima al grupo aliloxi, siendo posible su coordinación con la olefina. Esta coordinación provocaría un aumento de la acidez del metileno en posición alílica, y los enlaces C-H de este grupo serían susceptibles de ser abstraídos, de manera intramolecular, por uno de los grupos carboxilato coordinados al átomo de Ag(II). Como consecuencia se generaría un alilo de Ag(II) (**J**), el cuál podría sufrir el ataque nucleofílico del grupo carboxilo provocando la eliminación reductora de la plata a Ag(0), y la liberación del producto de ciclación **1b** junto con ácido acético.



[Esquema 9]

Este mecanismo justificaría varios de los resultados observados.

- Puesto que para la activación del metileno en posición alílica es necesaria la coordinación de la olefina, el aumento del impedimento estérico alrededor de la misma, disminuiría el rendimiento de la ciclación. Esto es precisamente lo que se observa con los sustratos en los que el doble enlace está sustituido por grupos metilo o fenilo (**13a**, **14a** y **15a**).
- El aumento de la sustitución en el carbono que experimenta el ataque nucleofílico, haría menos accesible el enlace C-H alílico, por lo que el rendimiento se vería afectado. Lo anterior está de acuerdo con lo observado para el sustrato sustituido con un metilo en posición alílica (**12a**) el cual se cicla con un 20% de rendimiento.
- Los productos de descarboxilación se favorecerían cuando la coordinación de la olefina no fuese efectiva, tal es el caso con el sustrato **13a** (sustituido con dos grupos metilos), y el **16a** (en el que el grupo alilo ha sido reemplazado por un grupo bencilo). Estos compuestos podrían formarse también bajo condiciones iónicas, debido a la alta temperatura, mediante la descarboxilación directa del carboxilato de plata intermedio, tal como ha propuesto el grupo de Larrosa en la descarboxilación de ácidos benzoicos *orto* sustituidos promovida por sales de Ag(I).⁷³

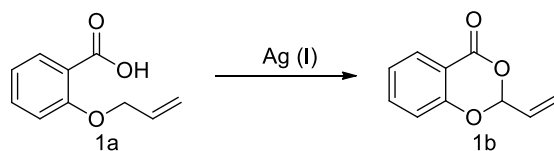
Por lo anterior en este punto nos inclinamos a proponer el mecanismo iónico como el más probable. En el futuro se llevarán a cabo más pruebas que permitan discriminar entre el mecanismo iónico o el radicalario, y que además apoyen la participación de especies de Ag(II) como los mediadores activos de la reacción.

Referencias Resultados y discusión

- ⁶⁷ Nolla-Saltiel, R.; Robles-Marín, E.; Porcel, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4484.
- ⁶⁸ Adición de nucleófilos oxigenados a olefinas desactivadas: a) Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553; b) Ito, Y.; Kato, R.; Hamashima, K.; Kataoka, Y.; Oe, Y.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 691; c) Youn, S. W.; Eom, J. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6705–6707. Adición de nucleófilos nitrogenados a alquenos desactivados: d) Asao, N.; Yudha, S. S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526.
- ⁶⁹ Partyka, D.V.; Deligonul, N. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9463.
- ⁷⁰ Anderson, J. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 986.
- ⁷¹ a) Seo, S.; Taylor, J. B.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8270; b) Seo, S.; Slater, M.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2650.
- ⁷² Steinhoff, B. A.; Fix, S. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766.
- ⁷³ a) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176; b) Lu, P.; Sanchez, C.; Cornella, J.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710; c) Grainger, R.; Nikmal, A.; Cornella, J.; Larrosa, I. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3172; Grainger, R.; d) Cornella, J.; Blakemore, D. C.; Larrosa, I.; Campanera, J. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16680; e) Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11926.

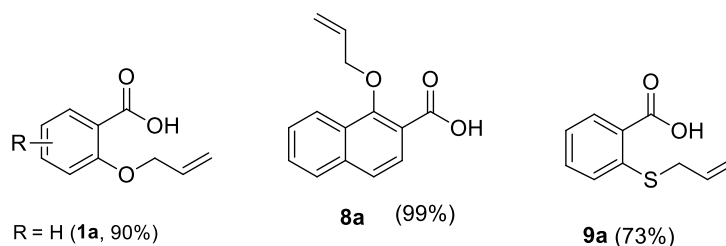
RESUMEN

1.- Se estudió la posibilidad de llevar a cabo la ciclación de ácidos alquenóicos con Ag(I) tomando como modelo el ácido alquenóico **1a**. En contra de lo esperado, se observó que el producto de ciclación tenía estructura de benzodioxinona (**1b**).

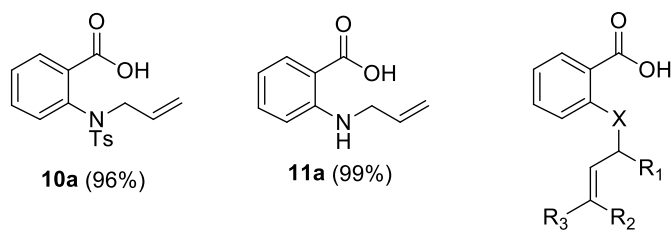


2.- Se optimizaron las condiciones para la obtención de **1b**, observándose que los mayores rendimientos se obtenían empleando AgOAc (3 equiv.), en DMSO a 120 °C durante 18 h.

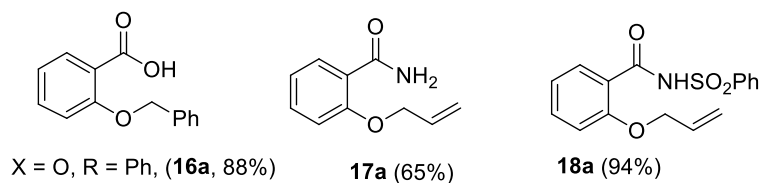
3.- Con objetivo de estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción, se sintetizaron 18 ácidos alquenóicos diferentes variando la naturaleza electrónica de los sustituyentes sobre el anillo aromático, el grado de sustitución de la olefina, y la naturaleza del grupo carbonilo.



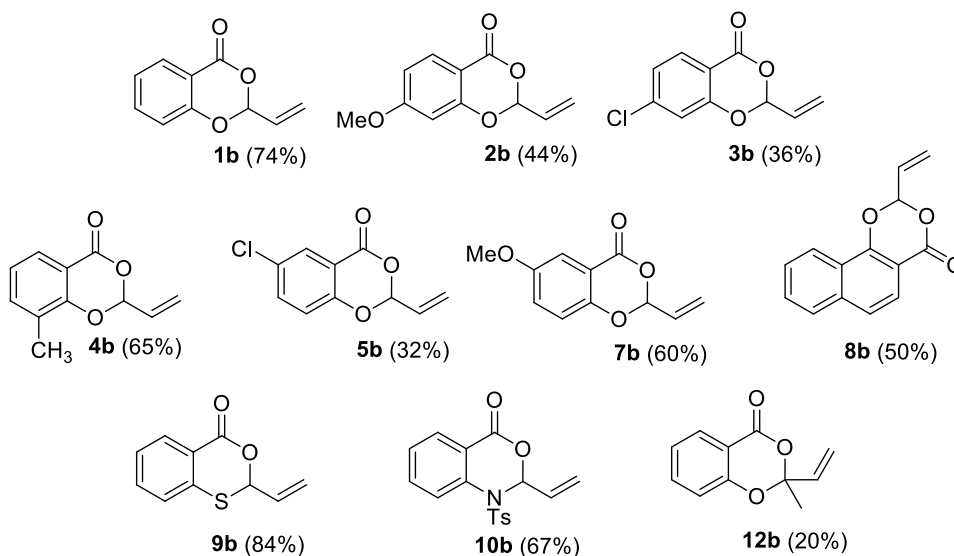
R = H (**1a**, 90%)
 R = 4-OMe (**2a**, 99%)
 R = 4-Cl (**3a**, 96%)
 R = 3-Me (**4a**, 99%)
 R = 5-Cl (**5a**, 96%)
 R = 5-NO₂ (**6a**, 99%)
 R = 5-OMe (**7a**, 82%)



X = O, R₁ = CH₃, R₂=R₃ = H (**12a**, 94%)
 X = O, R₁ = H, R₂=R₃ = CH₃ (**13a**, 76%)
 X = O, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = Ph (**14a**, 35%)
 X = NTs, R₁ = H, R₂=R₃ = CH₃ (**15a**, 95%)



4.- Se lograron obtener 10 benzodioxinonas diferentes con rendimientos entre el 20 y 84%.



6.- Se caracterizaron completamente mediante técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H , y RMN- ^{13}C), 11 ésteres, 4 ácidos alquenoicos de partida y 9 benzodioxinonas que no habían sido reportados hasta el momento.

7.- Se lograron establecer los factores estructurales que favorecen e inhiben la reacción.

8.- Con base a los resultados obtenidos se propuso como mecanismo probable para la reacción de ciclación, un mecanismo de oxidación mediado por Ag(II) similar al que opera en las reacciones de oxidación alílica catalizadas por Pd(II).

CONCLUSIONES

En este trabajo de Tesis de Licenciatura se ha desarrollado un nuevo método de ciclación de ácidos alquénicos mediado por AgOAc que conduce a compuestos con estructura de tipo benzodioxinona. Esta transformación implica la oxidación de un carbono en posición alílica mediante la formación de un nuevo enlace C-O. Aunque son muchos los metales capaces de llevar a cabo reacciones de oxidación alílica, hasta donde es de nuestro conocimiento, este proceso era desconocido con plata. Se espera que estudios posteriores arrojen más luz sobre el mecanismo de la reacción para poder extenderla a otro tipo de sustratos y conseguir eventualmente reducir la cantidad de metal empleado.

PARTE EXPERIMENTAL

Información general:

Todas las reacciones (exceptuando las síntesis e hidrólisis de los ésteres Ic-VIIIc, Xc, Xb, XIc, XIIc, XIVc) fueron llevadas a cabo bajo atmosfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros. El MeOH, CH₂Cl₂ y acetona, THF fueron secados y destilados previo uso mediante métodos estándares. La DMSO y DMF, MeCN, DCE, C₂H₅CN, tolueno anhidras fueron adquiridas en Aldrich. Los reactivos comerciales fueron usados sin purificación previa. Las sales de plata y complejos de oro fueron almacenados bajo atmosfera de N₂. Las reacciones que involucran el empleo de sales de plata fueron protegidas de la luz para prevenir su descomposicion. Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo utilizando cromatofolios Alugram G/UV254 0.20 mm. Las purificaciones por cromatografía en columna fueron realizadas utilizando silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc. 40-60µm). Los espectros de RMN fueron adquiridos a 25°C en un equipo Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz, y en un equipo Varian, Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrometro Jeol JMS-SX-102A y en un Jeol The Accutof JMST100LC empleando polietilenglicol como estandar interno. Los puntos de fusion fueron determinados utilizando un aparato Reichert y se reportan sin corregir.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados tal como se recibieron: ácido salicílico, ácido-4-metoxi-salicílico, ácido 4-cloro-salicílico, ácido 3-metil-salicílico, ácido 5-cloro-salicílico, ácido 5-nitro-salicílico, ácido 5-metoxi-salicílico, ácido antranílico, ácido-1-hidroxi-2-naftóico, ácido tiosalicílico, bromuro de alilo, bromuro de 4,4-dimetilbut-2-eno, bromuro de 1-metilprop-2-eno, bromuro de cinamilo, bromuro de bencilo, 2-hidroxibenzamida, bencensulfonamida, cloruro de tionilo, trietilamina, hidróxido de potasio, hidruro de sodio y carbonato de potasio.

Esterificación de los ácidos carboxílicos

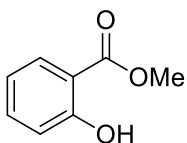
Método A:

A una solución del ácido carboxílico correspondiente (28.96 mmol) en MeOH (60 mL) se agregó H₂SO₄ (98%, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, posteriormente se enfrió a 25°C y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo obtenido fue diluido con agua (50 mL), se añadió K₂CO₃ hasta pH= 5-6 y se extrajo con DCM (3x30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Los ésteres deseados fueron obtenidos con pureza suficiente para ser utilizados sin purificación adicional.

Método B:

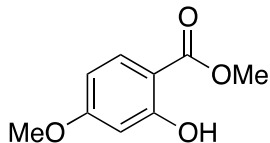
Sobre una solución del ácido correspondiente (21.87 mmol) en MeOH (35 mL) a 0°C, se agregó SOCl₂ (15.86 mL, 218.75 mmol) gota a gota durante 10 min. Una vez concluida la adición la reacción se llevó a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 65°C durante 18 horas. Después de este tiempo, se eliminó el exceso de MeOH y SOCl₂ con bomba de vacío. El residuo obtenido se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) hasta que no se observó desprendimiento de gas. A continuación la fase acuosa se extrajo con DCM (3x40 mL), las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Los ésteres deseados fueron obtenidos con pureza suficiente para ser utilizados sin purificación adicional.

Salicilato de metilo (Ib).⁷⁴



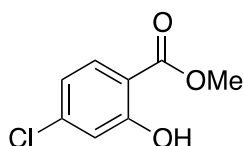
Método A. Aceite incoloro. Obtenido: 4.04 g (99%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

4-Metoxi-salicilato de metilo (IIb).⁷⁵



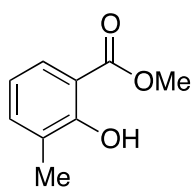
Método A. Sólido blanco. Obtenido 2.655 g (98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 – 6.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

4-Cloro-salicilato de metilo (IIIb).⁷⁶



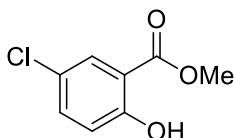
Método A. Aceite rosa. Obtenido 2.12 g (98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.12 (C), 162.23 (C), 141.56 (C), 131.01 (CH), 120.00 (CH), 117.86 (CH), 111.11 (C), 52.60 (CH₃).

3-Metil-salicilato de metilo (IVb).⁷⁷



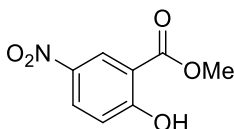
Método A. Aceite amarillo. Obtenido: 4.47 g (68%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

5-Clorosalicilato de metilo (Vb).⁷⁸



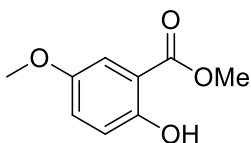
Obtenido: 4.67 g (87%). Sólido blanco P.f.=56-58°C. Rf= 0.3 (AcOEt/hexano: 1/3). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

5-Nitrosalicilato de metilo (VIb).⁷⁹



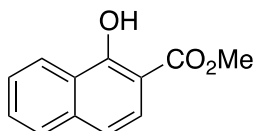
Obtenido 0.3039 g (71%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

5-Metoxi-salicilato de metilo (VIIb).⁸⁰



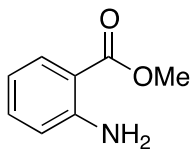
Método A. Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.42 g (96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

1-Hidroxi-2-naftoato de metilo (VIIIb).⁸¹



Método B. Sólido Amarillo pálido. Obtenido: 1.117 g (35%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

Antranilato de metilo (IXb).⁸²

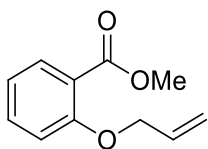


Método B. Aceite amarillo pálido. Obtenido: 2.87 (95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.58 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H).

Síntesis de ésteres alílicos y bencílico.

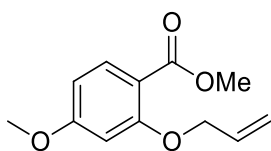
Una mezcla del éster correspondiente (2.63 mmol), K_2CO_3 (4.09 mmol) y bromuro de alquilo (3.82 mmol) se agitó en DMF (2.4 mL) a 25 °C durante 24 horas. Después se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. En caso necesario, el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

2-Aliloxi-benzoato de metilo (Ic).⁸³



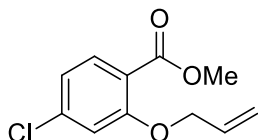
Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.448g (99%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (ddd, $J = 7.7, 1.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.05 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.50 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.29 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

2-Aliloxi-4-metoxi-benzoato de metilo (IIc).⁸⁴



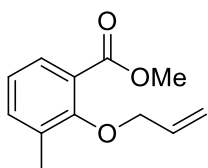
Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.236 g (64%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, $J = 8.6, 0.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.06 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.54 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.30 (dq, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.59 (dt, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

2-Aliloxi-4-cloro-benzoato de metilo (IIIc).³



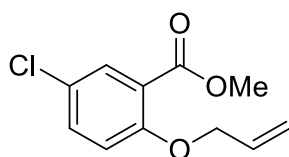
Sólido amarillo claro. Obtenido 0.138 g (87.23%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 5.55 (dq, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.35 (dq, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 165.84 (C), 158.78 (C), 139.22 (C), 132.90 (CH), 132.04 (CH), 120.65 (CH), 118.79 (C), 117.85 (CH₂), 114.09 (CH), 69.66 (CH₂), 52.09 (CH₃). MS (DART): *m/z* = 227 [M⁺], 195. IR (película): 3097, 3015, 2951, 1691, 1591, 1409 cm⁻¹.

2-Aliloxi-3-metil-benzoato de metilo (IVc).⁸⁵



Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.89 g (44.5%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (ddq, *J* = 7.8, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.11 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.40 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.99 (C), 157.00 (C), 135.07 (CH), 133.86 (CH), 132.96 (C), 129.13 (CH), 124.89 (C), 123.61 (CH), 117.56 (CH₂), 75.02 (CH₂), 52.15 (CH₃), 16.36 (CH₃). HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₅O₃ [M+H]⁺: 207.10212; encontrado: 207.10247. IR (película): 2950, 2924, 1724, 1592, 1462, 1433 cm⁻¹.

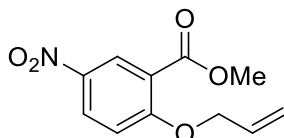
2-Aliloxi-5-cloro-salicilato de metilo (Vc).³



Sólido blanco. Obtenido: 0.447g (98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.04 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 4.9

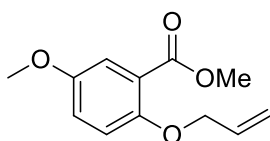
Hz, 1H), 5.49 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.30 (dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.60 (dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.57 (C), 156.85 (C), 133.15 (CH), 132.45 (CH), 131.56 (CH), 125.57 (C), 121.88 (C), 117.85 (CH_2), 115.20 (CH), 69.95 (CH_2), 52.36 (CH_3). MS (DART): $m/z = 227$ [M^+], 195. IR (película): 3082, 2993, 2950, 1730, 1579, 1484 cm^{-1} .

2-Aliloxi-5-nitro-benzoato de metilo (VIc).



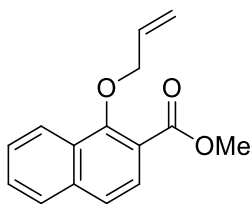
Sólido amarillo. Obtenido: 0.220 g (75%). P.f.= 99-101 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.05 (ddt, $J = 17.3, 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.54 (dtd, $J = 17.3, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.37 (dq, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.75 (dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 164.46 (C), 162.60 (C), 131.23 (CH), 128.72 (CH), 127.88 (CH), 120.78 (C), 118.57 (CH_2), 113.18 (CH), 70.05 (CH_2), 52.50 (CH_3). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 238.07155; encontrado: 238.07249. IR (película): 3078, 2957, 1694, 1604, 1511, 1487 cm^{-1} .

2-Aliloxi-5-metoxi-benzoato de metilo (VIIc).⁸⁶



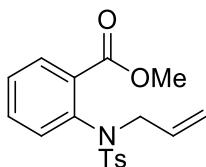
Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.242 g (99%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, $J = 3.3, 0.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.0, 0.4$ Hz, 1H), 6.05 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.47 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (dq, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.71 (C), 153.45 (C), 152.54 (C), 133.29 (CH), 121.41 (C), 119.70 (CH), 117.41 (CH_2), 116.21 (CH), 115.89 (CH), 70.82 (CH_2), 55.93 (CH_3), 52.22 (CH_3). MS (DART): $m/z = 223$ [M^+], 191. IR (película): 3081, 2997, 2949, 2837, 1727, 1585, 1495 cm^{-1} .

3-(2-Propeniloxi)-2-naftoato de metilo o 2-aliloxi-3-naftoato de metilo (VIIIc).⁸⁷

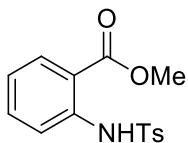


Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.145 g (99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (ddt, *J* = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 6.24 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.87 (C), 157.04 (C), 136.84 (C), 133.84 (CH), 128.98 (C), 128.46 (CH), 127.95 (CH), 126.78 (CH), 126.66 (CH), 123.90 (CH), 123.84 (CH), 119.69 (C), 118.06 (CH₂), 76.94 (CH₂), 52.37 (CH₃). MS (DART): *m/z* = 243 [M⁺], 229, 211, 183. IR (película): 3064, 2989, 2948, 2870, 1710, 1624 cm⁻¹.

2-[(4-Metilfenil)sulfonil]-2-propen-1-ilamino} benzoato de metilo (IXc).



Síntesis de 2-(4-metilfenilsulfonamida)-benzoato de metilo (IXb').⁸⁸

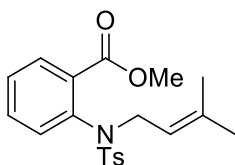


Sobre una solución de antranilato de metilo (9.99 mmol) en DCM (11 mL) se añadió piridina (11.91 mmol), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y posteriormente se adicionó lentamente una solución de cloruro de *p*-toluenesulfonilo (11.91 mmol) en DCM (8 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a 25°C durante 24 horas, se añadió una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 10:1). Obtenido: 2.87 g

(95%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 7.91 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.74(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.68 (ddd, $J = 8.4, 1.1, 0.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 2H), 7.02 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

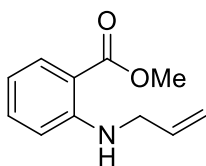
2-[(4-Metilfenil)sulfonil]-2-propen-1-ilamino} benzoato de metilo. Se obtuvo a partir de IXb' mediante el método general. Sólido amarillo pálido. Obtenido: 0.766 g (97%). P. F. = 105-106 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 5.90 (ddt, $J = 16.6, 10.7, 6.7$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.01 (dq, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.26 (dt, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 166.64 (C), 143.30 (C), 137.97 (C), 136.90 (C), 133.43 (CH), 132.73 (C), 131.99 (CH), 131.32 (CH), 131.10 (CH), 129.50 (CH), 128.32 (CH), 127.63 (CH), 118.99 (CH_2), 54.70 (CH_2), 52.27 (CH_3), 21.59 (CH_3). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.11130; encontrado: 346.11130. IR (película): 2948, 2923, 1717, 1595, 1489, 1449 cm^{-1} .

2-[(3-Metil-2-buten-1-il)](4-metilfenil)sulfonil]amino}benzoato de metilo (XIVc).⁸⁹



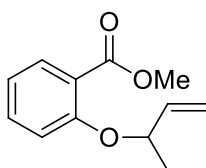
Método A. Aceite blanco. Obtenido 0.344 g (94%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 5.23 (tdq, $J = 9.0, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 166.81 (C), 143.11 (C), 138.27 (C), 137.45 (C), 137.27 (C), 132.87 (C), 131.90 (CH), 131.34 (CH), 131.24 (CH), 129.46 (CH), 128.20 (CH), 127.68 (CH), 119.20 (CH), 52.29 (CH_3), 49.55 (CH_2), 25.81 (CH_3), 21.65 (CH_3), 17.67 (CH_3). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.14260; encontrado: 374.14377. IR (película): 2948, 2919, 1725, 1597, 1489 cm^{-1} .

2-(2-Propen-1-ilamino)benzoato de metilo (IXc').⁹⁰

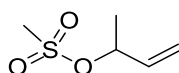


Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.095 g (15%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 6.68 – 6.56 (m, 2H), 6.10 – 5.83 (m, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 5H).

2-[(1-Metil-2-propen-1-il)oxi]-benzoato de metilo (XIc).



*Síntesis de but-3-en-2-il-metansulfonato*⁹¹



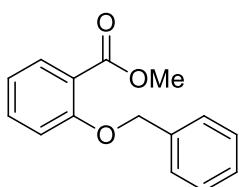
Una mezcla de but-3-en-2-ol (13.86 mmol) y Et₃N (20.8 mmol) en DCM (40 mL), se agitó a 0 °C durante 25 min, posteriormente se enfrió a 0 °C, se adicionó gota a gota cloruro de mesilo (17.33 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con DCM (4x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.138 g, 74%), y fue utilizado sin purificación adicional en el paso posterior.

2-[(1-Metil-2-propen-1-il)oxi]-benzoato de metilo (XIc).

Una mezcla de salicilato de metilo (1.31 mmol), K₂CO₃ (1.71 mmol) y but-3-en-2-il-metansulfonato (1.45 mmol) se agitó en DMF (2.4 mL) a 25 °C durante 24 horas. Después se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (50/1) como eluyente. Aceite amarillo. Obtenido: 0.93 g (37%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 0.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 5.94 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 6.0 Hz,

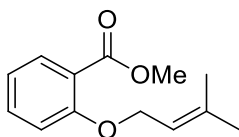
1H), 5.30 (dt, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.82 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.99 (C), 157.51(C), 138.89 (CH), 132.94 (CH), 131.44 (CH), 121.62 (C), 120.45 (CH), 116.02 (CH), 115.83 (CH₂), 76.37 (CH), 51.87 (CH₃), 21.26 (CH₃). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.10212; encontrado: 207.10146. IR (película): 2982, 2950, 1728, 1599, 1581, 1486 cm^{-1} .

2-Benciloxibenzoato de metilo (Xb).¹



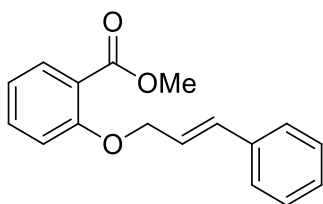
Sólido blanco. Obtenido: 0.8021 g (73%). ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ 7.83 (ddd, $J = 7.5, 1.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.24 (m, 4H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

2-[(3-Metil-2-butenil)oxi]-benzoato de metilo (XIIC).



Método A. Aceite incoloro. Obtenido 0.579 g (80%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 5.50 (tdq, $J = 7.0, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.74-1.73 (m, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.80 (C), 158.44 (C), 137.54 (C), 133.27 (CH), 131.62 (CH), 120.68 (C), 120.14 (CH), 119.70 (CH), 113.88 (CH), 66.13 (CH₂), 51.94 (CH₃), 25.78 (CH₃), 18.31(CH₃). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221.11777; encontrado: 221.11841. IR (película): 2947, 2916, 1728, 1598, 1488, 1449 cm^{-1} .

2-[(3-Fenil-2-propen-1-il)oxi]benzoato de metilo (XIIIc).⁹²



Método A. Sólido amarillo. Obtenido 0.487 g (92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (ddd, *J* = 7.7, 1.9, 0.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.24 (m, 6H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

Síntesis de ácidos alílicos y bencílico.

Método A:

Sobre una solución del éster correspondiente (2.45 mmol) en EtOH (20 mL) se adicionaron 15 gotas de una solución saturada de KOH. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. Al cabo de este tiempo se agregó agua (70 mL) y la solución resultante se acidificó con HCl al 10% hasta un pH = 4. Posteriormente la fase acuosa se extrajo con DCM (3x25mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Los ácidos carboxílicos correspondientes se obtuvieron como sólidos blancos de pureza suficiente (en caso necesario se purificaron mediante lavados con *n*-pentano).

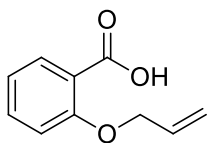
Método B:

Sobre una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.11 mmol) en DMF (3 mL) se adicionó agua (2.02 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, sobre esta suspensión se agregó una solución del éster correspondiente (1.02 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h de 0 °C a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se agregó una solución saturada de NH₄Cl (5 mL) y la solución se acidificó con HCl al 10% hasta un pH = 4. Posteriormente la fase acuosa se extrajo con DCM (3x5mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Los ácidos carboxílicos correspondientes se obtuvieron como sólidos blancos de pureza suficiente (en caso necesario se purificaron mediante lavados con *n*-pentano).

Método C:

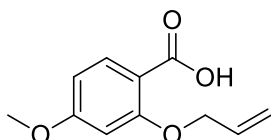
Una mezcla del éster correspondiente (1.297 mmol), K₂CO₃ (2.594 mmol) y bromuro de alilo (1.95 mmol) en acetona (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se acidificó hasta pH= 4 con HCl al 10%. Posteriormente la fase acuosa se extrajo con DCM (3x5mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Los ácidos carboxílicos correspondientes se obtuvieron como sólidos blancos de pureza suficiente (en caso necesario se purificaron mediante lavados con *n*-pentano).

Ácido 2-aliloxi-benzoico (1a).⁹³



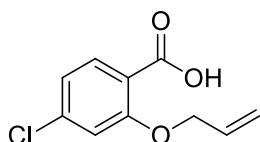
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.996 g (99%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (br s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.48 (dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.42 (dq, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.78 (dt, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2H).

Ácido 2-aliloxi-4-metoxi-benzoico (2a).⁹⁴



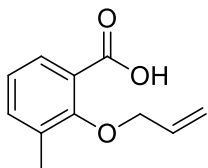
Método A. Sólido Blanco. Obtenido 0.052 g (36%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.08 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.48 (dt, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

Ácido 2-aliloxi-4-cloro-benzoico (3a).⁹⁵



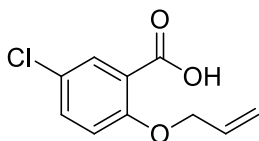
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.078 g (75%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.08 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.44 (m, 2H), 4.78 (dt, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H).

Ácido 2-aliloxi-metil-benzoico (4a).⁹⁶



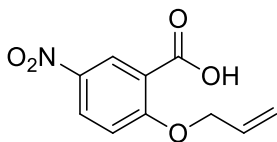
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.44 g (99%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.16 (br s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.47 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.39 (dq, $J = 10.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 6.0, 1.4, 1.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

Ácido 2-aliloxi-5-cloro-benzoico (5a).²⁰



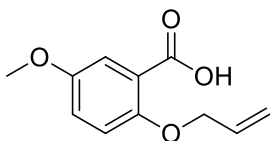
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.429 g (96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.63 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.07 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.53 – 5.42 (m, 2H), 4.78 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H).

Ácido 2-aliloxi-5-nitro benzoico (6a).



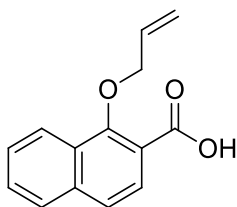
Método A. Sólido amarillo-naranja. Obtenido 0.1 g (99%). P.F. = 134-135°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.94 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 4.9$ Hz, 1H), 5.43 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.24 (dq, $J = 10.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165.78 (C), 162.48 (C), 140.63 (C), 131.27 (CH), 128.39 (CH), 128.03 (CH), 121.62 (C), 118.51 (CH₂), 113.23 (CH), 70.03 (CH₂). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.05590; encontrado: 224.05566. IR (película): 3417, 2924, 2854, 2253, 2126, 1709, 1611, 1587, 1517, 1488 cm^{-1} .

Ácido 2-aliloxi-5-metoxi-benzoico (7a).²⁰



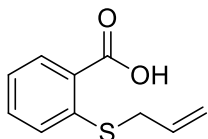
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.185 g (70%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.14 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.07 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.55 – 5.37 (m, 2H), 4.74 (dt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

Ácido 1-aliloxi-2-naftóico (8a).⁹⁷



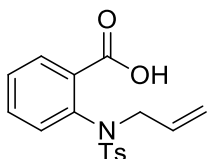
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.29 g (99%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 6.23 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.53 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.44 (dq, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 2H).

Ácido 2-aliltiobenzoico (9a).⁹⁸



Método C. Sólido blanco. Obtenido 0.180 g (73%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.21 (dq, $J = 10.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.63 (dt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 2H).

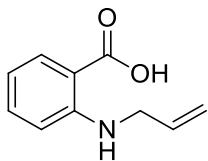
Ácido 2-{{(4-metilfenil)sulfonil}-2-propen-1-ilamino} benzoico (10a).²⁰



Método B. Sólido amarillo. Obtenido 0.3225 g (96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (br s, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H),

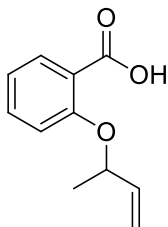
7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ácido 2-*N*-alil-antranílico (11a).⁹⁹



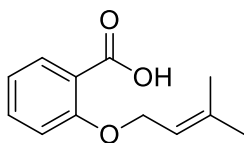
Método B. Sólido blanco. Obtenido 0.048 g (41%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12.28 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 2H), 5.96 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.31 (dq, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H).

Ácido 2-(but-3-en-2-oxi) benzoico (12a).



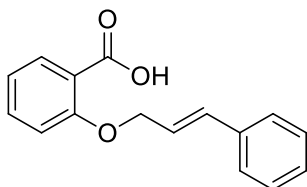
Método A. Aceite incoloro. Obtenido 0.082 g (94%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 5.94 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 6.2$ Hz, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 2H), 5.09 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.60 (C), 156.70 (C), 136.84 (CH), 134.89 (CH), 133.79 (CH), 122.48 (CH), 118.54 (C), 118.10 (CH₂), 114.82 (CH), 78.25 (CH), 21.30 (CH₃). IR (película): 3243, 3023, 2920, 1731, 1600 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₁H₁₃O₃ [M+H]⁺: 193.08647; encontrado: 193.08716. IR (película): 3243, 3023, 2920, 1731, 1600 cm⁻¹.

Ácido 2-(but-(3-metil-2-en)oxi)benzoico (13a).²⁰



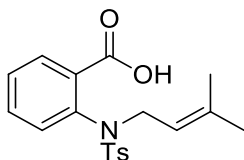
Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.852 g (76%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (br s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.8, 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.51 (tdq, $J = 7.1, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.83 – 1.80 (m, 3H), 1.78 – 1.75 (m, 3H).

Ácido 2-cinamiloxi-benzoico (14a).¹⁰⁰



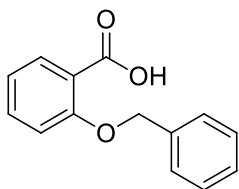
Método D. Sólido amarillo pálido. Obtenido 0.033 g (35%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (br s, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.43 (dt, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

Ácido 2-[(3-Metil-2-buten-1-il)[(4-metilfenil)sulfonil]amino] benzoico (15a).



Método A. Sólido Blanco. P.F. = 135-136°C. Obtenido 0.403 g (95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.58 (td, $J = 8.5, 3.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 5.14 (dddd, $J = 7.5, 6.1, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 98.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.55 (C), 144.21 (C), 139.21 (C), 138.02 (C), 135.07 (C), 132.62 (CH), 132.04 (CH), 130.00 (CH), 129.62 (CH), 128.72 (CH), 128.15 (CH), 117.54 (CH), 49.69 (CH_2), 25.65 (CH_3), 21.60 (CH_3), 17.58 (CH_3). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.12695; encontrado: 360.12641. IR (KBr): 2918, 2854, 1704, 1675, 1595 cm^{-1} .

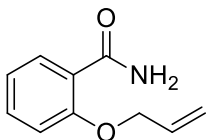
Ácido 2-(benziloxi)benzoico (16a).¹



Método A. Sólido blanco. Obtenido 0.524g (88%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.87 (s, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 0.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 5H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 5.30 (s, 2H).

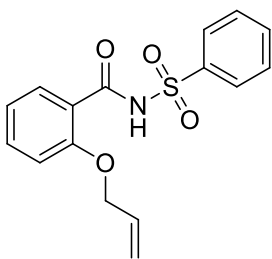
Síntesis de amidas

2-Aliloxi-benzamida (17a).¹⁰¹



Sobre una solución de salicilamida (2.18 mmol) y K_2CO_3 (4.37 mmol) en DMF (2.5 mL) se agregó bromuro de alilo (2.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h, al cabo de este tiempo se añadió una solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con DCM (3x5mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna hexano:AcOEt (2:1). Sólido blanco. Obtenido 0.25 g (65%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.09 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.44 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.36 (dq, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J = 5.5, 1.2$ Hz, 2H).

2-Aliloxi-N(fenilsulfonil)benzamida (18a).



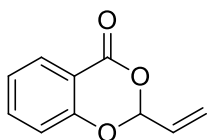
El ácido 2-aliloxi-benzoico (0.95 mmol) se hizo reaccionar con $SOCl_2$ (16.275 mmol) durante 1 h. Una vez concluido este tiempo se eliminó el exceso de $SOCl_2$ a vacío arrastrando con tolueno (3mL). El aceite obtenido se disolvió en tolueno (1 mL) y se transfirió a una solución de bencensulfonamida (0.95 mmol), DMAP (0.477 mmol) y Et_3N (2.38 mmol) en AcOEt (2 mL) a 50°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1h. Al cabo de este tiempo se añadió una solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con DCM (3x5mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna hexano:AcOEt (2:1).

Sólido blanco. P. F. = 76-78°C. Obtenido: 0.284 g (95%) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.15 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.54 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.49 (dq, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.75 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 162.17 (C), 156.87 (C), 138.97 (C), 134.98 (CH), 133.66 (CH), 132.59 (CH), 130.99 (CH), 128.77 (CH), 128.48 (CH), 121.93 (CH), 120.23 (CH_2), 119.06 (C), 113.04 (CH), 70.44 (CH_2). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.08000; encontrado: 318.08070. IR (película): 3288, 3245, 3096, 1680, 1589 cm^{-1} . IR (película): 3288, 3245, 3096, 1680, 1589 cm^{-1} .

Ciclación de ácidos alquenóicos

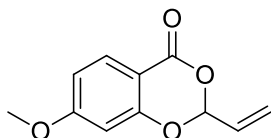
Una mezcla del ácido alquenóico correspondiente (0.168 mmol) y AgOAc (0.505 mmol) en DMSO (2.5 mL) se agitó a 120 °C durante 18 h. Al cabo de este tiempo se añadió una solución saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con DCM (3x5mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna empleando hexano:AcOEt (10:1) como eluyente.

2-Etenil-4H-benzo-1,3-dioxin-4-ona (1b).¹⁰²



Aceite amarillo. Obtenido 0.0217g (73.3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.3, 1.1, 0.5 Hz, 1H), 6.12 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.8 Hz, 1H), 6.01 (dt, *J* = 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 17.3, 0.8 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 10.7, 0.9 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.69 (C), 157.93 (C), 136.36 (CH), 130.65 (CH), 130.26 (CH), 123.53 (CH), 122.29 (CH₂), 116.83 (CH), 114.61 (C), 99.61 (CH). HRMS-DART calculado para C₁₀H₉O₃ [M+H]⁺: 177.05517; encontrado: 177.05562. IR (película): 3089, 2959, 2925, 2857, 1748, 1612, 1587 cm⁻¹.

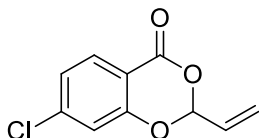
2-Etenil-7-metoxi-4H-benzo-1,3-dioxin-4-ona (2b).



Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0131 g (44%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.8 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 17.3, 0.9 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 10.7, 0.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166.21 (C), 161.60 (C), 159.83 (C), 131.75 (CH), 130.77 (CH), 122.10 (CH₂), 111.43 (CH), 107.13 (C), 100.50 (CH), 99.56 (CH), 55.82 (CH₃). HRMS-DART calculado para C₁₁H₁₁O₄ [M+H]⁺:

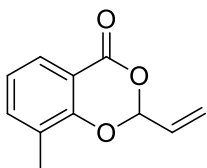
207.06537; encontrado: 207.06575. IR (película): 3089, 2946, 2843, 1733, 1612, 1581 cm^{-1} .

7-Cloro-2-etenil-4*H*-benzo-1,3-dioxin-4-ona (3b).



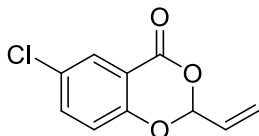
Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0219 g (55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.9, 0.4$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 4.7$ Hz, 1H), 6.02 (dt, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J = 10.6, 0.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160.99 (C), 158.42 (C), 142.56 (C), 131.49 (CH), 130.43 (CH), 124.48 (CH), 122.78 (CH_2), 117.43 (CH), 113.20 (C), 99.98 (CH). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.01620; encontrado: 211.01549. IR (película): 3005, 2845, 2859, 1648, 1657 cm^{-1} .

2-Etenil-8-metil-4*H*-benzo-1,3-dioxin-4-ona (4b).



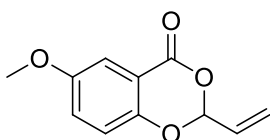
Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0194 g (65%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (ddq, $J = 7.8, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.42 (ddq, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 7.5, 0.4$ Hz, 1H), 6.14 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 6.00 (dt, $J = 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.78 (ddd, $J = 17.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.60 (dt, $J = 10.7, 0.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162.08 (C), 156.22 (C), 137.28 (CH), 130.88 (CH), 127.72 (CH), 126.38 (C), 122.91 (CH), 121.97 (CH_2), 114.26 (C), 99.32 (CH), 14.95 (CH_3). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 191.07082; encontrado: 191.07149 IR (película): 2923, 2856, 1741, 1602, 1483 cm^{-1} .

6-Cloro-2-etenil-4*H*-benzo-1,3-dioxin-4-ona (5b).



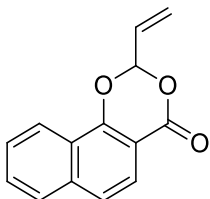
Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0094 g (32 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 2.6, 0.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 6.00 (dt, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.62 (dt, $J = 10.7, 0.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160.67 (C), 156.50 (C), 136.52 (CH), 130.41 (CH), 129.75 (CH), 129.10 (C), 122.83 (CH₂), 118.64 (CH), 115.81 (C), 99.96 (CH). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.01620; encontrado: 211.01663. IR (película): 3082, 2923, 2856, 1744, 1607 cm^{-1} .

2-Etenil-6-metoxi-4H-benzo-1,3-dioxin-4-ona (7b).



Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0178 g (60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.09 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.98 (dt, $J = 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.75 (dt, $J = 17.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.58 (dt, $J = 10.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.20 (C), 161.61 (C), 159.83 (C), 131.75 (CH), 130.76 (CH), 122.12 (CH₂), 111.44 (CH), 107.11 (C), 100.49 (CH), 99.57 (CH), 55.83 (CH₃). HRMS-DART calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.06573; encontrado: 207.06612. IR (película): 3005, 2912, 2838, 1741, 1489, 1428 cm^{-1} .

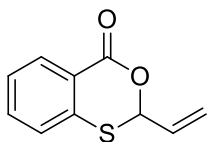
2-Etenil-4H-nafto[1,2-d][1,3]dioxin-4-ona (8b).



Aceite amarillo claro. Obtenido 0.0496 g (50%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (ddt, $J = 8.3, 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 6.26 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.19 (dt, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.90 – 5.84 (m, 1H), 5.67 (dt, $J = 10.5, 0.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162.02 (C), 156.41 (C), 137.41 (C), 130.71 (CH), 130.09 (CH), 128.08 (CH), 126.93 (CH), 123.75 (CH), 123.22 (C), 123.05 (CH), 122.86 (CH), 122.43 (CH₂), 108.87

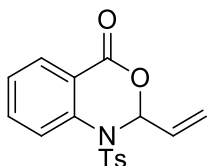
(C), 99.88 (CH). HRMS-DART calculado para C₁₄H₁₁O₃ [M+H]⁺: 227.07082; encontrado: 227.07139. IR (película): 3063, 2923, 1738, 1630, 1579 cm⁻¹.

2-Etenil-4*H*-3,1-benzoxatiin-4-ona (9b)



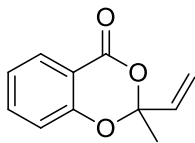
Aceite rosa. Obtenido 0.0249 g (84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.8, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 6.16 – 6.02 (m, 2H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 5.50 – 5.44 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 163.64 (C), 137.95 (C), 133.72 (CH), 132.60 (CH), 131.21 (CH), 127.60 (CH), 126.81 (CH), 124.32 (C), 120.60 (CH₂), 81.64 (CH). HRMS-DART calculado para C₁₀H₉O₂S [M+H]⁺: 193.03232; encontrado: 193.03262. IR (película): 3063, 2921, 2852, 1723, 1589, 1440 cm⁻¹.

2-Etenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4(2*H*)-ona (10b).



Sólido amarillo claro. Obtenido 0.0134 g (67.4%). P.F. = 92-94 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (ddd, *J* = 4.0, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 4.4, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.80 (dt, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 17.2, 10.7, 3.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.66 (C), 145.40 (C), 137.12 (C), 135.10 (CH), 133.86 (C), 132.49 (CH), 129.99 (CH), 127.80 (C), 127.77 (CH), 126.57 (CH), 121.42 (CH₂), 121.34 (C), 86.07 (CH), 21.78 (CH₃). HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₆NO₄S [M+H]⁺: 330.08000; encontrado: 330.08084. IR (película): 3068, 2957, 2924, 2857, 1732, 1600 cm⁻¹.

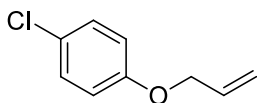
2-Metil-2-vinil-4H-(1,3)dioxin-4-ona (12b).¹⁰³



Aceite amarillo. Obtenido 0.0148 g (20%) Método A. Aceite amarillo. Obtenido 0.0148 g (20%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161.52 (C), 156.38 (C), 136.56 (C), 136.43 (CH), 129.77 (CH), 122.89 (CH), 119.78 (CH₂), 117.09 (CH), 114.63 (C), 105.33 (CH), 26.82 (CH₃). IR (película): 3086, 2920, 2852, 1746, 1613, 1592 cm⁻¹. IR (película): 3086, 2920, 2852, 1746, 1613, 1592 cm⁻¹.

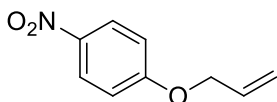
Productos de descarboxilación

1-Aliloxi-4-clorobenceno (5c).¹⁰⁴



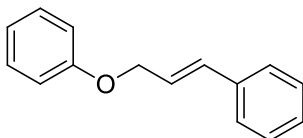
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.03 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.40 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 2H).

1-Aliloxi-4-nitrobenceno (6c).¹⁰⁵



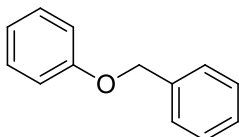
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.04 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.44 (dq, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (dq, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 2H).

Cinamiloxibenceno (14c).¹⁰⁶



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.75 (dt, *J* = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (dt, *J* = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 2H).

Benciloxibenceno (16c).¹⁰⁷



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.27 (m, 7H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 5.08 (s, 2H).

Referencias Parte experimental

- ⁷⁴ Huang, S.-T.; Hsei, I.-J.; Chen, Chinpiao. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106.
- ⁷⁵ Matos, M.-C.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1803.
- ⁷⁶ Lednicer, D.; Sun, J.-H. Preparation of benzo[b]furan-7-carboxamides as antiemetic or antipsychotic agents. EP Patent, 234872 A1, September, 2, 1987.
- ⁷⁷ Crosignani, S.; White, P. D.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5897.
- ⁷⁸ Bovonsombat, P.; Ali, R.; Khan, C.; Leykajarakul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharenpon, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A.; Punpongjareorn, N. *Tetrahedron*, **66**, 6928.
- ⁷⁹ Roland, J. T.; Guan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14328.
- ⁸⁰ Moloney, P. G.; Angus, A. J.; Robertson, D. A.; Stoermer J. M.; Robinson, M.; Lay, L.; Wright, E. C.; McRae, K.; Christopoulos A.; *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 484.
- ⁸¹ Dean, M. A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2471.
- ⁸² Li, L.-C.; Ren, J.; Liao, T.-G.; Jiang, J.-X.; Zhu, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1026.
- ⁸³ Meyers, A. I.; Reuman, M.; Gabel, R. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 783.
- ⁸⁴ Li, Y.; Jardine, K. J.; Tan, R.; Song, D.; Don, V. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9690.
- ⁸⁵ Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 155.
- ⁸⁶ Hao, B.; Bailey, S.; Bhumralkar, D. R.; Bi, F. C.; Guo, F.; He, M.; Humphries, P. S.; Ling, A. L.; Lou, J.; Nukui, S.; Zhou, R. Preparation of fused phenyl heterocyclic amides as glucokinase modulators. US Patent, 20080280875 A1, November, 13, 2008.
- ⁸⁷ Pandey, S. K.; Mishra, M.; Anindra, S.; Dwivedi, H.; Singh, P.; Shukla, P. K.; Siddiqui, W. A.; Tripathi, R. P.; Renu, T. *Chemistry & Biology Interface*, **2012**, *2*, 373.
- ⁸⁸ Li, F.; Nie, J.; Wu, J.-W.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2398.
- ⁸⁹ Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Maruthi, Ch.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1573.
- ⁹⁰ Ranu, B. C.; Dutta, J.; Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5624.
- ⁹¹ Zhao, S.-B.; Bilodeau, E.; Lemieux, V.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5082.
- ⁹² Okada, Y.; Adachi, M.; Hayashi, T. *J. Oleo Sci.* **2002**, *51*, 359.
- ⁹³ Cheng Y. A., Chen T., Tan C. K., Jun J. Yeung Y.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16492.
- ⁹⁴ Song, J. Allyloxy and alkyloxy benzoic acid delivery agents. U.S. Patent, WO 2008116141 A1, September, 25, 2008.
- ⁹⁵ Barczak N. T., Jarvo E. R., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 12912.
- ⁹⁶ Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 155.
- ⁹⁷ Jyoti P., Mridul M., Surendra S. B., Anindra S., Rama P. T., *Tetrahedron letters*, **2008**, *49*, 695.
- ⁹⁸ Dornan P. K., Kou K. G. M., Houk K. N., Dong V. M., *J. Am. Chem Soc.*, **2014**, *136*, 291.
- ⁹⁹ Hidemasa, H.; Yuusaku, Y. *J. Org. Chem.*, **2011**, 8433.
- ¹⁰⁰ Yutaka O., Motoyuki A., Takatoshi H., *J. Oleo Sci.*, **2002**, *51*, 359.
- ¹⁰¹ Potts, K. T.; Dery, M. O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2884.
- ¹⁰² Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2362-2363.
- ¹⁰³ Urihara, I.; Yokota, C.; Nishimura, S. Nitrogen-containing hetretcyclic compounds for plant disease control. JP Patent, 2011148714 A, 2011, August, 4, 2011.
- ¹⁰⁴ El-Qisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Henry, P. M. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *656*, 168.
- ¹⁰⁵ Bujok, R. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6894.

¹⁰⁶ Bowman, W. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 585.

¹⁰⁷ Roller, S.; Zhou, H.; Hagg, R. *Mol. Divers.*, **2005**, 9, 305.