



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis de nuevos ligantes quirales [P,S] y su comparación con ligantes comerciales [P,P]
en la reacción de sustitución alílica para la síntesis de ácidos 4-alquenóicos.**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. María Isabel Alvarado Beltrán

Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Instituto de Química

México D.F. enero 2016.



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.

H. Jurado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. Martín Iglesias Arteaga
Vocal	Dr. Eddy Maerten
Vocal	Dr. Fernando Ortega Jiménez
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Parte de los resultados reportados en esta tesis fueron presentados en los siguientes eventos científicos.

- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM. México D.F. Enero 2014
- Congreso Toulouse-Kiev en la Universidad Paul Sabatier. Toulouse, Francia. Junio 2015.
- Journée de Catalyse en Laboratoire de Chimie de Coordinación. Toulouse, Francia. Junio 2015
- Congreso OMCOS 18. Barcelona, España. Julio 2015.
- II Congreso de Química. Guatemala, Guatemala. Octubre 2015.

Con los resultados de este capítulo, fue posible la publicación de un artículo titulado "*Enantioselective synthesis of 4-alkenoicacids via Pd-catalyzed allylic alkylolation: Stereocontrolled construction of γ and δ -Lactones*" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 802-809.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro 245473)

A la DGAPAPAPIIT IN207414 al CONACYT 127796 y CONACYT-México 207613-FOIINS-France Projects.

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del H. jurado

Agradezco sinceramente por todas las aportaciones para la mejora de este trabajo.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Por su excelente orientación para la realización de este trabajo, por sus enseñanzas y sus consejos que ayudaron en mi formación profesional. Gracias por su apoyo y por darme la oportunidad de continuar con mis estudios pero sobre todo brindarme su amistad.

Al Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée

Especialmente al Dr. Antoine Bacereido y Dr. Eddy Maerten por su asesoría y su ayuda incondicional durante las estancias realizadas en el equipo ECOIH.

Al Dr. José López Cortés y a la Dra. Ma. Del Carmen Ortega Alfaro

Por sus valiosas aportaciones para la realización de este trabajo,

A los técnicos de IR, EM, RMN, rayos X y Cromatografía de gases y líquidos del Instituto de Química, UNAM

A mi Familia

Principalmente a mis padres Aldina y Walter y a mi hermana, por apoyarme en todo momento a cumplir uno más de mis sueños y estar siempre a mi lado en las decisiones que he tomado a pesar que eso nos ha separado físicamente. Pero sobre todo por todo su cariño, dedicación y esfuerzo. Los extraño mucho.

A Ricardo Corona

Por apoyarme en este reto que empezó hace 6 años, por tu amistad e infinita paciencia pero sobre todo por ser un ejemplo a seguir que me impulsa a seguir adelante.

A mis amigos en el exilio académico, en el laboratorio de Inorgánica 4 y en LHFA

Gracias por todas las alegrías y tristezas que compartimos y que han fortalecido nuestra amistad. Los voy a extrañar.

Gracias a todas las personas que hicieron posible este logro

Contenido

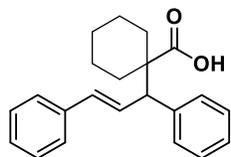
	Página
Índice	
Resumen	I
Abstract	II
Índice de compuestos	III
Introducción	1
Antecedentes Generales	3
 CAPÍTULO 1 	
1.1 Antecedentes	13
1.1.1 Lactonas	13
1.1.2 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena	15
1.1.2.1 Síntesis	16
1.1.2.2 Reactividad	17
1.1.3 Síntesis de ácidos 4-alquenóicos	23
1.2 Objetivos	
1.2.1 Objetivo General	28
1.2.2 Objetivos particulares	28
1.3 Resultados y discusión	
1.3.1 Síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena	30
1.3.2 Síntesis del acetato (<i>E</i>)-1,3-difenilpropenilo	31
1.3.3 Optimización de las condiciones de reacción	32
1.3.4 Síntesis de ácidos alquenoícos con un centro asimétrico	37
1.3.5 Síntesis de ácidos alquenoícos con dos centros asimétricos consecutivos	40
1.3.6 Determinación de la configuración absoluta de las ácidos alquenoícos	50
1.3.7 Síntesis de lactonas quirales a partir de ácidos alquenoícos	57

1.3.8	Ensayos de actividad citoxótica	69
1.3.8.1	<i>Screening</i> primario de actividad citotóxica	70
1.4	Parte experimental	72

CAPÍTULO 2

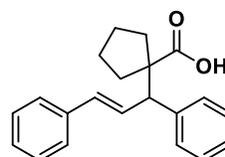
2.1	Antecedentes	82
2.1.1	Monofosfinas quirales	83
2.1.2	Ligantes P-P	84
2.1.3	Ligantes P-N	86
2.1.4	4 Ligantes P-S	88
2.2	Objetivos	
2.2.1	Objetivo General	91
2.2.2	Objetivos Particulares.	91
2.3	Resultados y Discusión	92
2.3.1	Síntesis de <i>bis</i> (alquilamino)clorofosfinas	93
2.3.2	Síntesis de ligantes fósforo-tioéter.	94
2.3.3	Síntesis de ligantes fósforo-sulfóxido racémicos	106
2.3.4	Síntesis asimétrica de sulfóxidos	119
2.3.4.1	Método de Andersen	120
2.3.4.2	Oxidación enantioselectiva de sulfuros	120
2.3.5	Síntesis asimétrica de ligantes fósforo-sulfóxido	121
2.3.6	Aplicación de Ligantes fósforo-sulfóxidos en la preparación de ácidos 4-alquenóicos.	131
2.3.7	Síntesis de ligantes P(CH ₂) ₂ SO	132
2.3.8	Parte Experimental	136
3	Conclusiones	144
4	Anexos	146

Índice de compuestos



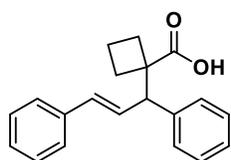
122a

Ácido (*E*)-1-(1,3-difenilalil)ciclohexanocarboxílico



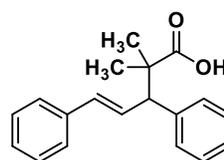
122b

Ácido (*E*)-1-(1,3-difenilalil)ciclopentanocarboxílico



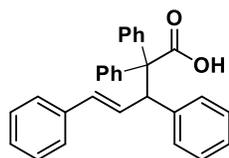
122c

Ácido (*E*)-1-(1,3-difenilalil)ciclobutanocarboxílico



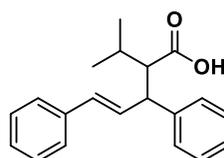
122d

Ácido (*E*)-3,5-difenil-2,2-dimetilpent-4-enóico



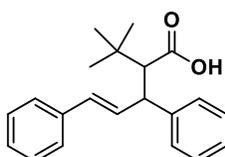
122e

Ácido (*E*)-2,2,3,5-tetrafenilpent-4-enóico



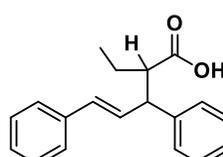
126a

Ácido (*E*)-3,5-difenil-2-isopropilpent-4-enóico



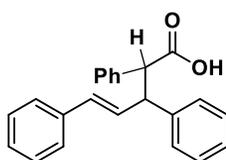
126b

Ácido (*E*)-2-(*ter*-butil)-3,5-difenilpent-4-enóico



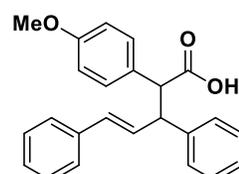
126c

Ácido (*E*)-2-etil-3,5-difenilpent-4-enóico



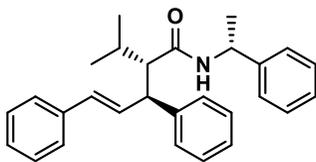
126d

Ácido (*E*)-2,3,5-trifenilpent-4-enóico



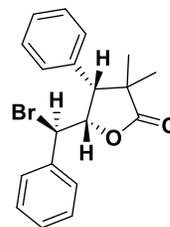
126e

Ácido (*E*)-3,5-difenil-2-(4-metoxifenil)pent-4-enóico



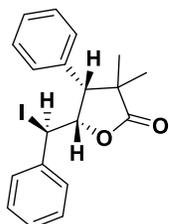
128

(*E*)-3,5-difenil-*N*-((*R*)-1-feniletile)-2-isopropilpent-4-enamida



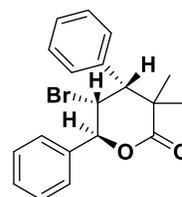
129a

(4*R*,5*S*)-5-((*R*)-bromo(fenil)metil)-4-fenil-3,3-dimetiloxolan-2-ona



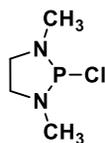
129a

(4*R*,5*S*)-4-fenil-3,3-dimetil-5-((*R*)-yodo(fenil)metil)oxolano-2-ona



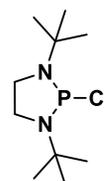
130

(4*R*,5*R*,6*S*)-5-bromo-4,6-difenil-3,3-dimetiloxano-2-ona



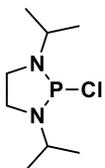
167a

2-cloro-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina



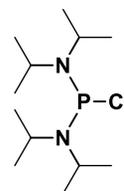
167b

1,3-di-*tert*-butil-2-cloro-1,3,2-diazafosfolidina



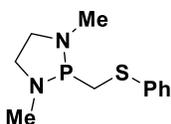
167c

2-cloro-1,3-diisopropil-1,3,2-diazafosfolidina



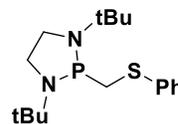
167d

1-cloro-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfanodiamina



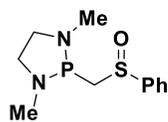
170a

2-((feniltio)metil)-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina



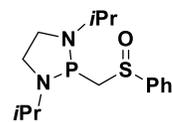
170b

1,3-di-*ter*-butil-2-((feniltio)metil)-1,3,2-diazafosfolidina



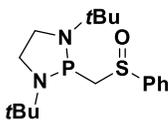
172a

2-((fenilsulfinil)metil)-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina



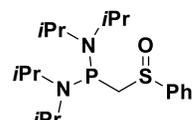
172b

2-((fenilsulfinil)metil)-1,3-diisopropil-1,3,2-diazafosfolidina



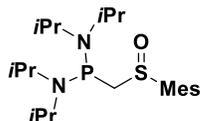
172c

1,3-di-*ter*-butil-2-((fenilsulfinil)metil)-1,3,2-diazafosfolidina



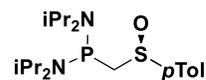
172d

1-((fenilsulfinil)metil)-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfanodiamina



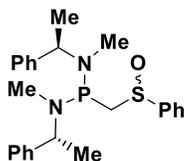
172e

N,N,N',N'-tetraisopropil-1-((mesitilsulfinil)metil)fosfanodiamida



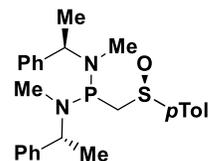
172d

1-((fenilsulfinil)metil)-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfanodiamina



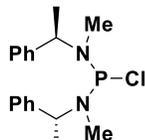
172g

N,N'-bis((*R*)-1-feniletil)-1-((fenilsulfinil)metil)-*N,N'*-dimetil-fosfanodiamina



172h

N,N'-dimetil-*N,N'*-bis((*R*)-1-feniletil)-1-(((*R*)-*p*-tolilsulfinil)metil)fosfanodiamina



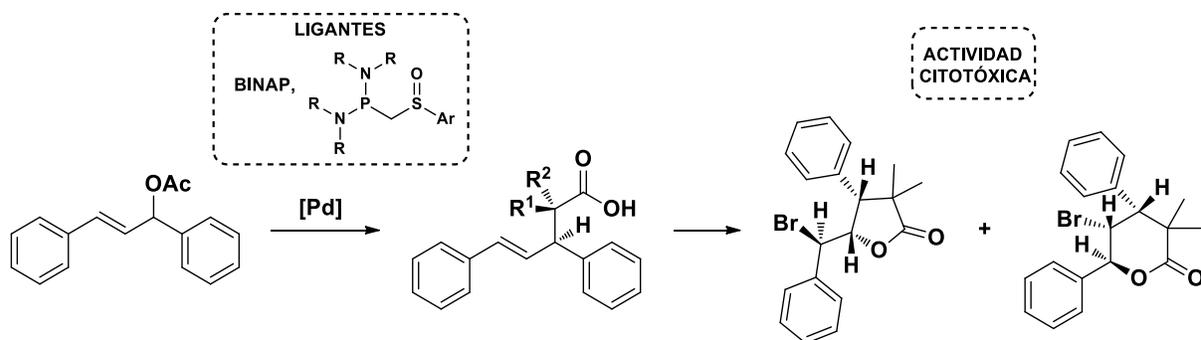
199

1-cloro-*N,N'*-bis((*R*)-1-feniletil)-*N,N'*-dimetilfosfanodiamina

Resumen

La reacción de sustitución alílica de Tsuji y Trost, continúa siendo foco de gran atención para la comunidad química debido a que gran número de productos naturales y sustancias químicas han sido sintetizados a través de esta metodología. La reacción de sustitución alílica asimétrica ha sido ampliamente estudiada con una gran variedad de sustratos y nucleófilos, empleando diferentes metales de transición en presencia de una amplia gama de ligantes quirales. Sin embargo, los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena no han sido utilizados como nucleófilos en este acoplamiento a pesar del gran potencial que han tenido estos dinucleófilos en la preparación de algunos heterociclos.

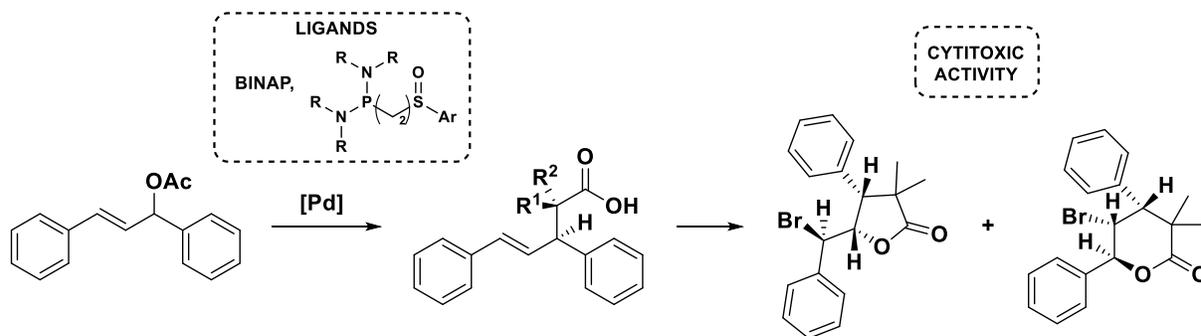
En este trabajo, se presenta la síntesis directa de ácidos 4-alquenóicos quirales a través de la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por paladio, empleando por primera vez acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como nucleófilos. Además, se muestra que estos compuestos pueden ser útiles para la construcción de lactonas quirales con tres centros asimétricos contiguos, las cuales presentan actividad citotóxica prometedora contra algunas líneas celulares cancerosas. Posteriormente se muestra la síntesis de una nueva familia de ligantes fosfina-tioéter y fosfina-sulfóxido y la evaluación del potencial catalítico de estos ligantes en la reacción modelo de sustitución alílica y su posible aplicación en la síntesis de asimétrica de ácidos 4-alquenóicos.



Abstract

Since the discovery of the allylic substitution reaction by Tsuji and Trost, this C-C coupling continues to be the focus of tremendous attention. This can be reflected in the large number of natural products and compounds made through this reaction. The asymmetric allylic substitution reaction has been extensively studied with a variety of substrates and nucleophiles. It also been explored different transition metals in presence of a wide variety of chiral ligands. So far, *bis*(trimethylsilyl)ketene acetals have not been used as nucleophiles at this coupling reaction despite the great potential that these dinucleophiles have in the preparation of some heterocycles.

In this work, we present the direct synthesis of 4-alkenoic acids through palladium-catalyzed allylic substitution reaction using for first time *bis*(trimethylsilyl)ketene acetals as nucleophiles. In addition, we shown that these compounds could be useful for the construction of chiral lactones with three consecutive asymmetric centers, which have promising cytotoxic activity against some cancer cell lines. Subsequently, it was synthesized a new family of phosphine- thioether and phosphine-sulfoxide ligands, and the catalytic potential of these compounds on the model allylic substitution reaction was evaluated. The possible application in the asymmetric synthesis of 4- alkenoic acids was also tested.



Introducción

Los métodos catalíticos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros forman parte de las estrategias más importantes en la preparación de sustancias biológicamente activas, o bien en la producción de diferentes sustancias químicas de interés. Una estrategia para llevar a cabo una catálisis estereoselectiva, es empleando complejos metálicos con ligantes orgánicos quirales con diferentes arreglos estructurales. El papel de dichos ligantes es modificar la reactividad del centro metálico y crear un ambiente anisotrópico para favorecer la selectividad en la reacción. Basados en este concepto, numerosos ligantes y complejos metálicos han sido diseñados y sintetizados para su uso en diferentes procesos catalíticos. A pesar del enorme progreso que se ha tenido en esta área, en la actualidad se continúan realizando enormes esfuerzos para el diseño de nuevos catalizadores que permitan realizar transformaciones de manera eficiente y selectiva.

Dentro de los procesos catalíticos mediados por metales de transición, la reacción de sustitución alílica sobresale debido a su versatilidad y eficiencia en la síntesis de numerosos compuestos de diferente complejidad estructural. La eficiencia de esta reacción depende de varios factores como el tipo de sustrato, el medio de reacción, el ligante utilizado y la naturaleza del nucleófilo.

Por otro lado, los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena son dinucleófilos carbono-oxígeno, conocidos por su utilidad en la preparación de una amplia variedad de heterociclos. En la última década, nuestro grupo de trabajo ha enfocado sus esfuerzos en el empleo de acetales de cetena como nucleófilos para la preparación de diferentes lactonas funcionalizadas. Sin embargo, hasta la fecha no existe reporte alguno donde se aborde el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena como nucleófilos en la reacción de sustitución alílica asimétrica.

Debido al interés actual por encontrar nuevas vías para la obtención de ácidos 4-alquenóicos (precursores directos en la síntesis de lactonas) y por el creciente uso de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la construcción de diferentes tipos de heterociclos, en esta tesis se presenta una metodología eficiente para la obtención de nuevos ácidos 4-alquenóicos quirales mediante la reacción de sustitución alílica asimétrica, así como la síntesis de una nueva familia de ligantes fosfina-tioéter/sulfóxido para su aplicación como ligantes en dicho acoplamiento C-C.

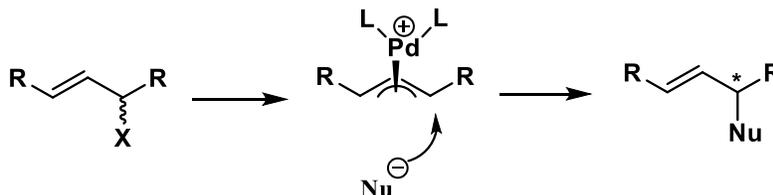
En la primera sección de esta tesis corresponde a las generalidades donde se mencionarán las principales características de la reacción de sustitución alílica, poniendo especial énfasis en los mecanismos de enantiodiscriminación que pueden participar en este proceso, ya que son fundamentales para la comprensión del origen de la enantioselectividad en esta reacción.

En el segundo capítulo se describe el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de ácidos alquenóicos quirales, basada en la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por paladio, utilizando los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como nucleófilos. Asimismo, se mostrará la síntesis de nuevas γ - y δ -lactonas quirales a partir de los correspondientes ácidos 4-alquenóicos y los resultados de la actividad citotóxica de estos ácidos y lactonas en diferentes líneas celulares cancerosas. Con los resultados de este capítulo, fue posible la publicación de un artículo titulado “*Enantioselective synthesis of 4-alkenoicacids via Pd-catalyzed allylic alkylation: Stereocontrolled construction of γ and δ -Lactones*” *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 802-809.

Finalmente en el tercer capítulo, se muestran los resultados correspondientes a la síntesis de una nueva familia de ligantes fosfina-tioéter y fosfina-sulfóxido y su respectiva evaluación catalítica en la reacción de sustitución alílica.

Antecedentes generales

La introducción de quiralidad en la síntesis orgánica para la preparación de productos finos (fármacos, agroquímicos, saborizantes y fragancias) es uno de los retos presentes en la química sintética moderna. En este contexto, la química organometálica es una herramienta clave en la síntesis orgánica. Entre las contribuciones de la misma podemos encontrar las reacciones de acoplamiento C-C donde destaca la reacción de sustitución alílica (**Esquema 1**), la cual consiste básicamente en la sustitución de un grupo saliente, que se encuentra en posición alílica, por un nucleófilo.



Esquema 1. Sustitución alílica asimétrica

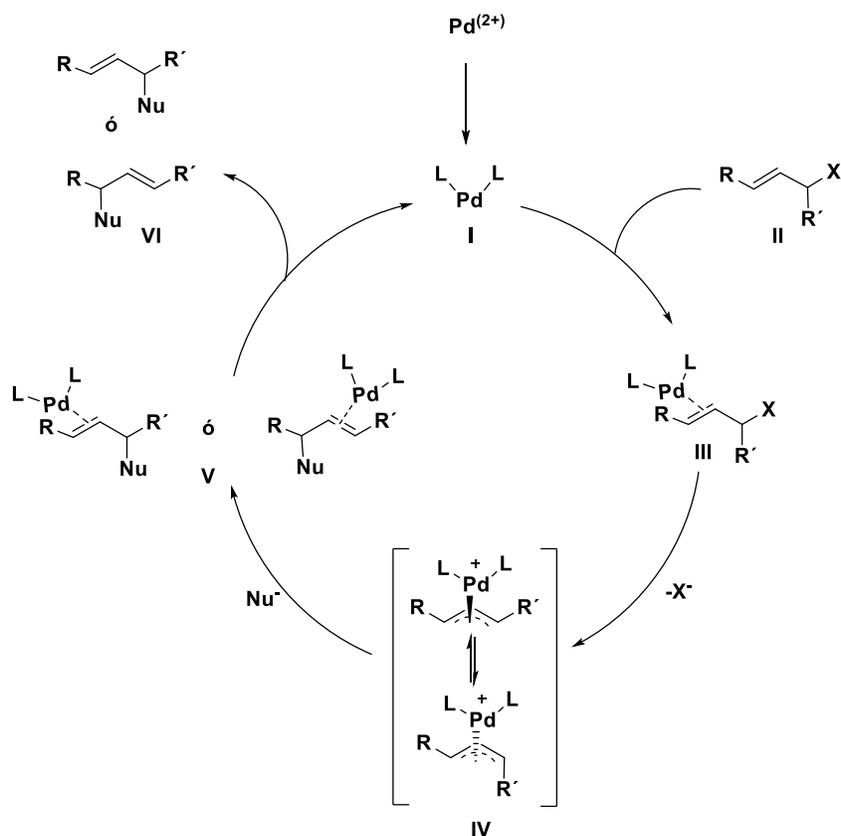
Esta reacción fue desarrollada por J. Tsuji en 1965, el cual encontró que la formación del enlace C-C puede llevarse a cabo entre complejos de π -alilpaladio con C-nucleófilos en forma de carbaniones estabilizados como malonatos.¹ Posteriormente, la versión catalítica y enantioselectiva fue desarrollada por B. Trost.² Hoy en día, excelentes rendimientos y enantioselectividades pueden ser obtenidos con la adecuada selección del sistema catalítico en lo que hoy en día se conoce como la reacción de Tsuji-Trost. La reacción de sustitución alílica catalizada por paladio es una de las reacciones catalíticas más populares en síntesis orgánica y una de las principales reacciones para evaluar la eficiencia de nuevos ligandos quirales.³

¹ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 49, 4387.

² Trost, B.M.; Dietsch, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8200.

³ Trost, B. M.; Van Vranken, D.L., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395.

En el **Esquema 2** se muestra el mecanismo general de la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio. El ciclo catalítico inicia con la coordinación del sustrato alílico **II** al complejo de Pd^0 **I** para formar el complejo η^2 **III**, a continuación ocurre una adición oxidativa para formar el complejo alílico η^3 **IV**, con la pérdida del grupo saliente X. Posteriormente, se lleva el ataque nucleofílico a la especie **IV** donde se lleva a cabo una eliminación reductiva para la formación del compuesto η^2 **V** y finalmente el producto acoplado se descoordina para generar la especie **I** y producto de acoplamiento **VI**. Así, el ciclo se lleva a cabo mediante especies de $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{2+}$.



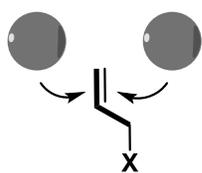
Esquema 2. Mecanismo general para la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd.

En el ciclo catalítico de la reacción de sustitución alílica asimétrica para nucleófilos estabilizados, se proponen por lo menos cinco mecanismos de enantiodiscriminación.⁴ Los mecanismos propuestos son: a) Coordinación metal-olefina, b) Ionización enantiotópica, c) Diferenciación de los carbonos terminales del complejo de π -alilo, d) Isomerización del

⁴ Trost, B. M.; Ban Vranken, D. L., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395.

complejo de π -alilo y e) Diferenciación con nucleófilos proquirales. A excepción del proceso de descoordinación, es posible promover la enantioselectividad en cada uno de los pasos y en algunos sistemas catalíticos es posible que participe más de uno de estos mecanismos simultáneamente dependiendo del sustrato y del nucleófilo utilizado.

a) Coordinación metal-olefina.



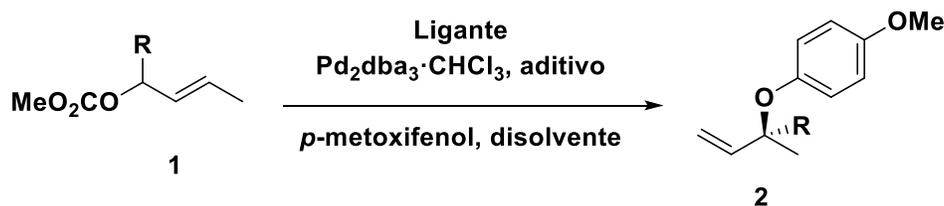
Este mecanismo ocurre cuando la olefina no se encuentra simétricamente sustituida, por lo tanto el complejo (metal de transición-ligante) debe distinguir entre las dos caras proquirales de la olefina. Aunque el proceso de coordinación es considerado un proceso rápido y reversible, la estabilidad del complejo metal-olefina puede variar según el sistema utilizado.⁵

La coordinación enantioselectiva a la olefina puede ser determinante en la enantioselectividad de la reacción, solamente cuando se cumplan los siguientes criterios: 1) el sustrato no debe ser ramificado, es decir debe ser un compuesto lineal y la alquilación se lleva a cabo en un carbono secundario, 2) que ocurra una resolución cinética en el paso de la ionización, es decir que solo un complejo η^2 forme el complejo alílico η^3 , 3) que el ataque nucleofílico sea mucho más rápido que la velocidad de isomerización π - σ - π del complejo de π -alilo.

De manera de ejemplo En 2003, Trost, reportó de manera regio y enantioselectiva, la alquilación alílica del carbonato **1** con 4-metoxifenol para obtener el compuesto **2**, en este ejemplo se muestran los criterios previamente mencionados. (**Tabla 1**)

⁵ Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, Springer, New York, p.883.

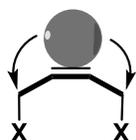
Tabla 1. Diferenciación en la coordinación metal-olefina



Entrada	R	% mol [Pd]	% mol L	condiciones	rendimiento	ee
1	H	1.0	3.0	CH ₂ Cl ₂ , 0°C	78	71
2	H	0.25	0.75	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, Bu ₄ NCl	86	31
3	H	0.25	0.75	CH ₂ Cl ₂ , 0°C	75	81
4	Me	0.25	0.75	CH ₂ Cl ₂ , 0°C	92	32

Cuando se utiliza como aditivo Bu₄NCl (entrada 2) se favorece el equilibrio π - σ - π , lo que conlleva la pérdida de enantioselectividad en la reacción. Sin embargo, cuando se disminuye la carga del catalizador, disminuye la posibilidad de isomerización del complejo de π -alilo y por lo tanto es posible obtener una mejor enantioselectividad. Por otro lado, cuando se utiliza un carbonato ramificado, el exceso enantiomérico disminuye al 32%. Estos resultados sugieren que el paso determinante en la reacción es la coordinación selectiva del paladio a la olefina.

b) Ionización enantiotópica.



La ionización selectiva ocurre cuando dos grupos salientes enantiotópicos se encuentran en la misma molécula o en el mismo átomo de carbono de un sustrato no quiral y es posible realizar la formación del complejo η^3 de una forma selectiva. Este proceso resulta ser complicado debido a que dos mecanismos de enantiodiscriminación están presentes en la molécula, ya que se encuentran los dos grupos salientes proquirales y además puede ocurrir una diferenciación en la coordinación del paladio entre las dos caras de la olefina. Para este mecanismo existen dos tipos de sustratos que son utilizados, los diacetales geminales **3** y los derivados del meso-2-alquen-1,4-diol **4** (Figura 1).

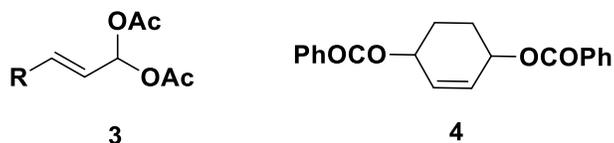
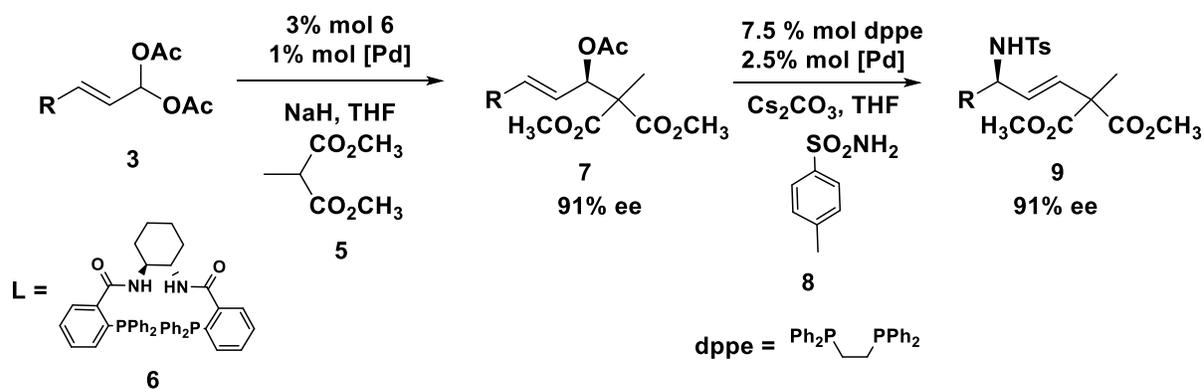


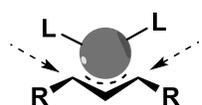
Figura 1. Sustratos enantiotópicos para la ionización selectiva

En 2001 Trost demostró que la ionización selectiva es el mecanismo de enantiodiscriminación determinante cuando se realiza la reacción entre el diacetato geminal **3** y el malonato **5**. El producto obtenido cuenta nuevamente con un grupo saliente y es posible realizar una *N*-alquilación con tosilamina. El segundo paso de la reacción es netamente tipo S_N2' dando un 100 % de transferencia de la quiralidad (**Esquema 3**).⁶



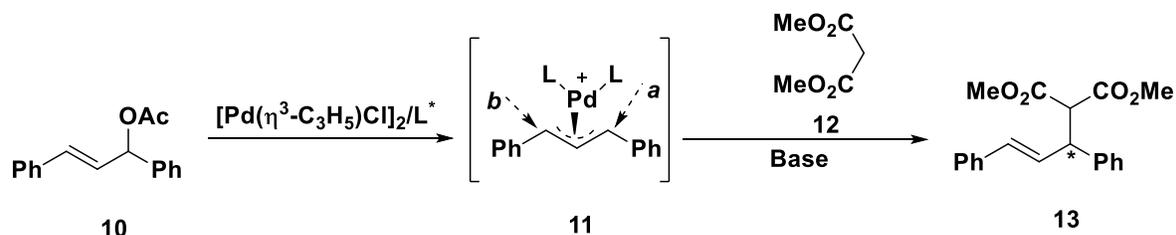
Esquema 3. Ionización enantiotópica

c) Diferenciación de los carbonos terminales del complejo de π -alilo.



Este mecanismo de diferenciación en el complejo alílico η^3 participa cuando el sustrato utilizado genera un intermediario meso π -alilo después de la ionización, por lo tanto los carbonos terminales de este complejo son enantiotópicos. La enantioselectividad en este mecanismo estará determinada por la regioselectividad de la adición nucleofílica (**Esquema 4**).

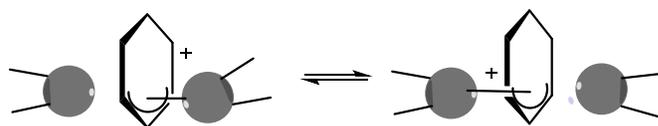
⁶ Trost, B. M.; Lee, C. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3671.



Esquema 4. Diferenciación de los carbonos terminales del complejo de π -alilo

Este mecanismo ha sido ampliamente demostrado en el sistema catalítico conformado por el acetato alílico **10** y un complejo de paladio, es posible formar como intermediario el complejo meso **11**. Este complejo puede ser atacado por el anión del malonato **12** en cualquiera de los dos posibles sitios activos a través de las rutas **a** ó **b** y finalmente es obtenido el producto quiral **13**. Esta reacción es ampliamente utilizada como reacción modelo en la reacción de sustitución alílica asimétrica para evaluar la eficiencia de nuevos ligantes quirales.⁷

d) Isomerización del complejo de π -alilo.



Como se explicó anteriormente, la coordinación de la olefina al centro metálico o la ionización enantiotópica

no pueden ser el paso determinante en la enantioselección de la reacción asimétrica de sustitución alílica cuando el complejo π -alilo se isomeriza mucho más rápido que el ataque nucleofílico.

El complejo alílico η^3 , está involucrado en diferentes equilibrios dinámicos con otros isómeros conformacionales como los que se muestran en la **Figura 2**. La nomenclatura para estos conformeros, indica la posición de los sustituyentes en relación al protón central del alilo.

⁷ a) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M., *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, 663. b) Wimmer, P.; Widhalm, M., *Tetrahedron*, **1995**, 6, 657. c) Sprinz, J.; Helmchem, G., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1769.

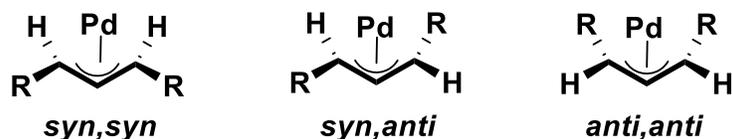
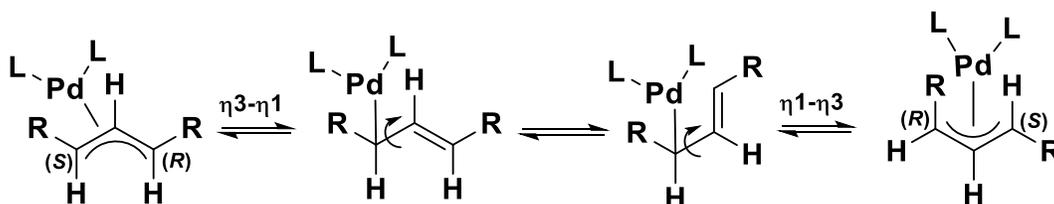


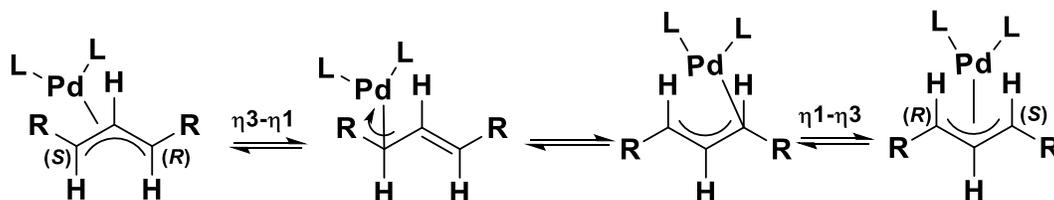
Figura 2. Confórmeros en el complejo alílico η^3

Los complejos alílicos pueden presentar dos tipos de isomerización: la isomerización *syn-anti* y la rotación aparente del alilo. Esta transformación procede a través de un cambio de hapticidad η^3 - η^1 - η^3 seguido de una rotación del enlace carbono-carbono en la isomerización *syn-anti* y de una rotación paladio-carbono en la rotación aparente del alilo. En el **Esquema 5** se muestra el mecanismo de isomerización *syn-syn* a *syn-anti*. El primer paso de este mecanismo es el cambio de hapticidad de η^3 a η^1 , seguido de una rotación del enlace carbono-carbono. En este proceso se observa el cambio de cara de coordinación de la olefina hasta recuperar nuevamente la hapticidad η^3 y la alteración de la configuración absoluta del carbono alílico terminal (**Esquema 5**).

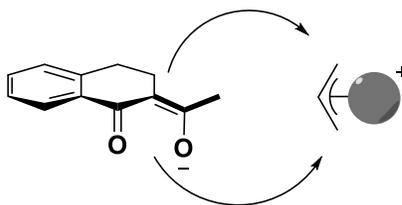


Esquema 5. Isomerización *syn-syn* a *syn-anti*.

En el caso de la isomerización a través de la rotación aparente del alilo (**Esquema 6**), se cuenta con una nomenclatura para hacer referencia a la orientación relativa entre ligante y el sistema alílico conocida como *M* y *W*. Este mecanismo es similar al descrito anteriormente, con la diferencia que el enlace que gira después el cambio de hapticidad η^3 a η^1 , es el enlace Pd-carbono. En este modelo la configuración absoluta de los carbonos alílicos no cambia, lo que se modifica es la posición relativa de dichos carbonos respecto a los ligantes.

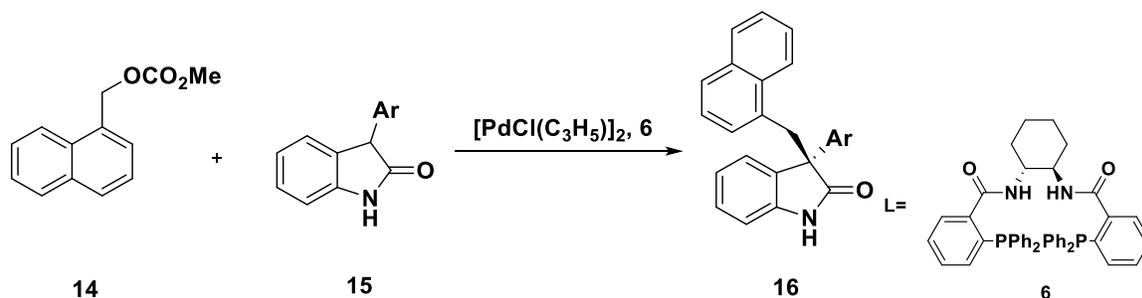


Esquema 6. Rotación aparente del alilo.

e) Diferenciación con nucleófilos proquirales.

La alquilación alílica asimétrica utilizando nucleófilos simétricos tales como los malonatos, ha sido ampliamente estudiado como reacción modelo para evaluar la eficiencia de nuevos ligantes quirales. Sin embargo, el uso de nucleófilos no simétricos es menos común y solamente es posible encontrar algunos ejemplos cuando son utilizados β -cetoésteres,⁸ β -dicetonas,⁹ azalactonas,¹⁰ oxindoles¹¹ y ácidos carboxílicos.¹²

Como ejemplo se puede encontrar la bencilación de oxindoles desarrollada por Trost, donde se utilizaron 3-ariloxindoles **15** como nucleófilos proquirales y carbonato metilbencílico **14** como electrófilos. En este caso el oxindol puede llevar a cabo el ataque en cualquiera de sus dos caras de anión formado en la posición α , lográndose obtener excesos enantioméricos del 66-91% utilizando el ligante **6** (**Esquema 7**).¹³



Esquema 7. Bencilación de 3-aril oxindoles.

⁸ Brunel J. M.; Tenaglia A.; Buono, G., *Tetrahedron: Asymm.*, **2000**, *11*, 3585.

⁹ a) Braun, M.; Laicher, F.; Meier, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3494. b) Trost, B. M.; Xu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846. c) Trost, B. M.; Schroeder, G. M., *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 174.

¹⁰ Trost, B. M.; Ariza, X., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2635. b) Trost, B. M.; Dogra, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4590.

¹¹ a) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 308. b) Trost, B. M.; Zhang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4590. c) R. Shintani, S. Hayashi, M. Murakami, M. Takeda, T. Hayashi, *Organic Lett.*, **2009**, *11*, 3754. d) Trost, B. M.; Czabaniuk, L. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15534.

¹² Braun, M.; Meletis, P.; Visse, R., *Adv. Synth. Catal*, **2011**, *353*, 3380.

¹³ Trost, B.; Czabaniuk, L. C., *J. Am. Chem. Soc.*, *125*, 79755.

Ligantes quirales

Desde el primer ejemplo de la versión asimétrica de la alquilación alílica, un gran número de ligantes quirales han sido diseñados, sintetizados y evaluados en esta reacción. Actualmente, los ligantes quirales pueden ser clasificados en base a los átomos donadores que interactúan con el átomo de paladio y pueden ser clasificados como donadores homoatómicos y donadores heteroatómicos. Cuando el ligante posee dos grupos donadores idénticos con la misma geometría, solamente las interacciones estéricas son las determinantes en la reacción de sustitución alílica. Cuando dos grupos donadores son diferentes o tienen diferente entorno electrónico, los efectos electrónicos juegan un papel muy importante.¹⁴

Como se explicó anteriormente, en las últimas décadas se ha desarrollado una amplia gama de ligantes para este acoplamiento C-C ó C-heteroátomo. Los ligantes usados en esta reacción pueden ser fosfinas monodentadas y en el caso de ligantes bidentados los átomos donadores pueden ser P, N, S lo que permite tener sistemas homodonadores del tipo P-P, N-N, S-S y heterodonadores P-S, P-N, N-S. (Este tema será desarrollado en el capítulo 2).

Nucleófilos

La reacción de sustitución alílica ha demostrado ser una herramienta clave de gran utilidad para la preparación de compuestos de interés biológico de manera enantioselectiva. A diferencia de varias reacciones de acoplamiento, en la reacción de Tsuji-Trost es posible utilizar una gran variedad de nucleófilos, tal es el caso de los C-nucleófilos, donde se puede encontrar derivados del malonato **17**,¹⁵ β -cetoésteres **18**¹⁶ o bien derivados de nitroalcanos **19**¹⁷ etc.

Así mismo esta reacción de acoplamiento, tiene la capacidad de llevar a cabo acoplamientos C-heteroátomo, por ejemplo al utilizar O-nucleófilos, mediante el uso de

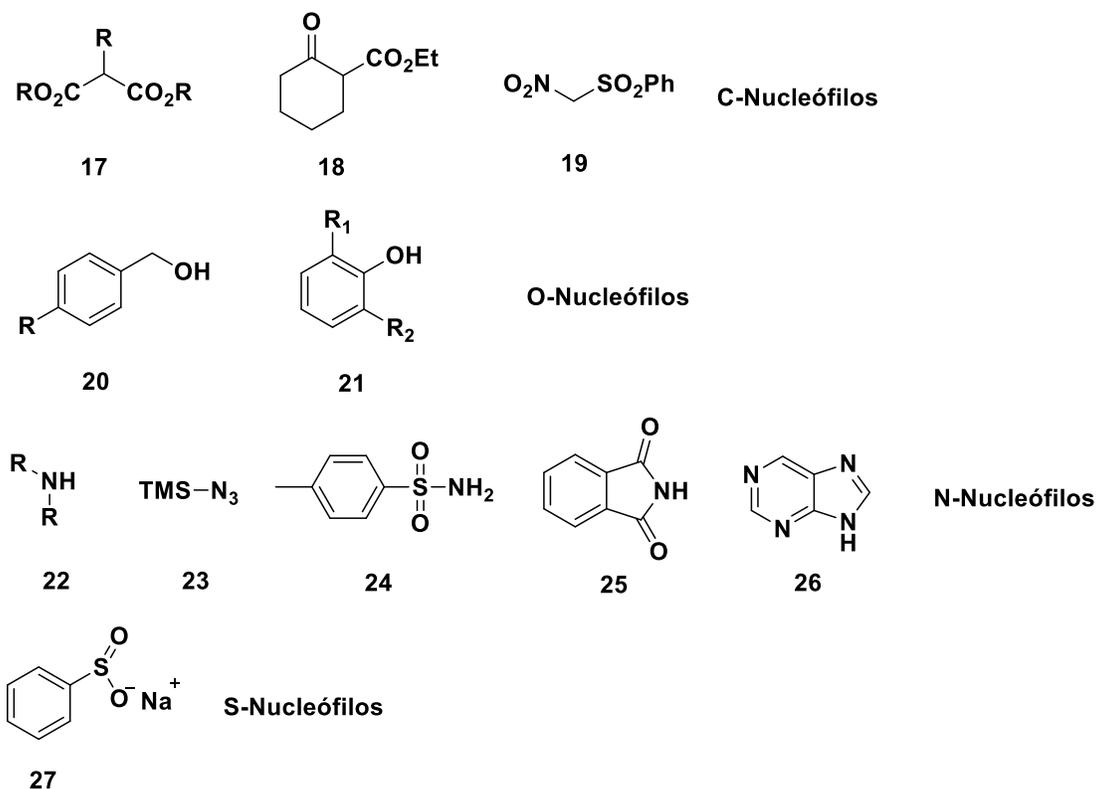
¹⁴ Guiry, P. J.; Saunders, C. P., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 497.

¹⁵ Bergner, E.J.; Helmchen, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 419.

¹⁶ Trost, B. M.; Radinow, R.; Grenzer, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7879.

¹⁷ Trost, B. M.; Chupak, L. S.; Luebbers, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 10, 1732.

alcoholes primarios como alcoholes bencílicos **20**¹⁸ y fenoles **21**,¹⁹ ó *N*-nucleófilos utilizando aminas alquílicas **22**,²⁰ azidas **23**,²¹ sulfonamidas **24**,²² imidas **25**²³ y *N*-heterocícllos **26**.²⁴ Finalmente se encuentra a los *S*-nucleófilos donde se han desarrollado diferentes metodologías para la introducción de sulfonas a través del uso de fenil sulfonato de sodio **27** (Esquema 8).²⁵



Esquema 8. Nucleófilos en la reacción de sustitución alílica.

¹⁸ Trost, B. M.; Tang, W.; Schulte, J. L., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4013.

¹⁹ Schultz, M.; Leist, M.; Petrzika, M.; Gassmann, B.; Brigelius, R. F., *Am. J. Clin. Nutr.*, **1995**, 62, 15275.

²⁰ Trost, B. M.; Krische, M. J.; Radinow, R.; Zanoni, G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6297.

²¹ Trost, B. M.; Pulley, S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10143.

²² Nakanishi, M.; Mori, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1934.

²³ Trost, B. M.; Patterson, D. E., *Chem Eur. J.*, **1999**, 5, 3279.

²⁴ Trost, B. M.; Shi, Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3037.

²⁵ Trost, B. M.; Organ, M. G.; O'Doherty, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9662.

Capítulo 1

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 LACTONAS

Las lactonas están ampliamente distribuidas en la naturaleza, siendo las γ y δ -lactonas las que se encuentran con mayor frecuencia. Esta clase de compuestos ha mostrado un amplio perfil biológico incluyendo propiedades antibióticas, antihelmínticas, antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, en el tratamiento de la obesidad y la regulación de los niveles de colesterol, además de su uso como aromatizantes, etc.²⁶ En el **Figura 3** se muestran algunos ejemplos de lactonas que presentan algunas de las actividades mencionadas anteriormente.

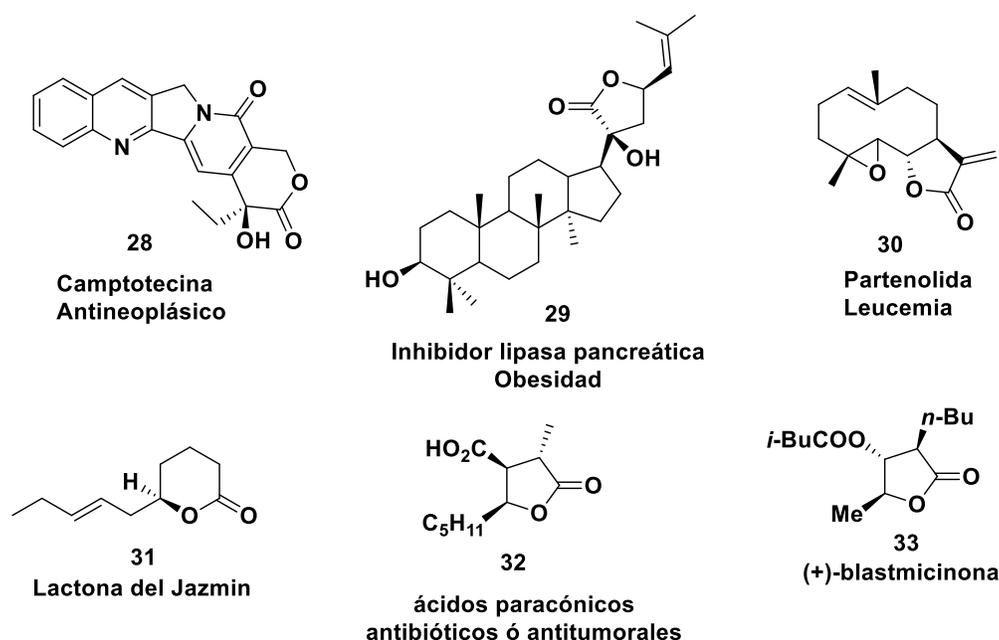
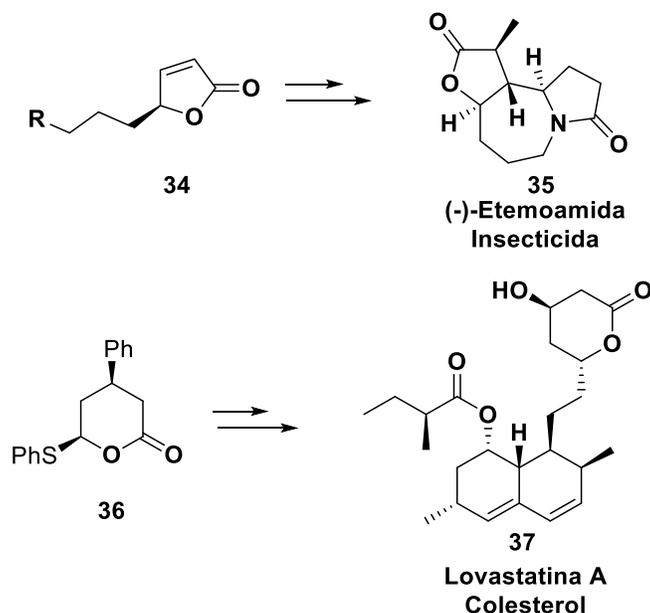


Figura 3. Ejemplos de lactonas con actividades biológicas o aromatizantes.

²⁶ a) Seit, M.; Reiser, O., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 285. b) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. Org. Chem.* **2000**, 419. c) Bai, M. S.; Gao, J. M.; Fan, C.; Yang, S.; Xzhang, G.; Zheng, C. D. *Food Chem.* **2010**, 119, 306. M. Chung, M. Y.; Kim, H.; Moon, I. *Parasitol Res.* **2008**, 103, 341–344. d) Ghantous, A.; Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discov. Today.* **2010**, 15, 668. e) Gao, H.; Popescu, R.; Koppb, B.; Wang, Z., *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 953-969. f) Williams, P.; Sorriba, A.; Howe, M.J., *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 48-77. Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. Org. Chem.* **2000**, 419. g) Amador, M.; Ariza, X.; García, J.; Ortiz, J., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8172.

Por otro lado, las lactonas han sido ampliamente utilizadas como bloques constructores para la preparación de productos naturales de interés. En el **Esquema 9** se presentan dos ejemplos donde se puede observar que la γ -lactona **34** es utilizada para la preparación de la (-)-Etemoamida **35**²⁷ la cual tiene propiedades como insecticida. Asimismo la δ -lactona **36**, puede utilizarse como intermediario para la preparación de la Lovastatina A **37**,²⁸ útil para la disminución de los niveles de colesterol.



Esquema 9. γ y δ -Lactonas como bloques constructores

En las últimas décadas, se han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para obtención de lactonas. Entre los métodos clásicos de síntesis se pueden encontrar diferentes anillaciones partiendo de hidroxiacidos **38**,²⁹ oxidación de dioles **39**,³⁰ hidróxinitrilos **40**,³¹ ácidos carboxílicos insaturados **41**,³² oxidación de cetonas **42** mediante la reacción de Baeyer-Villiger,³³ o bien a partir de ácidos carboxílicos conteniendo cetonas y aldehídos **44**³⁴ (**Esquema 10**)

²⁷ Gao, P.; Tong, Z.; Hu, H.; Xu, P.-F.; Liu, W.; Sun, C.; Hongbin, Z., *Synlett*, **2009**, *13*, 2188.

²⁸ a) Hiram, M.; Vet, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4251. b) Hiram, M.; Mitsuko, I., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1811.

²⁹ Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5226.

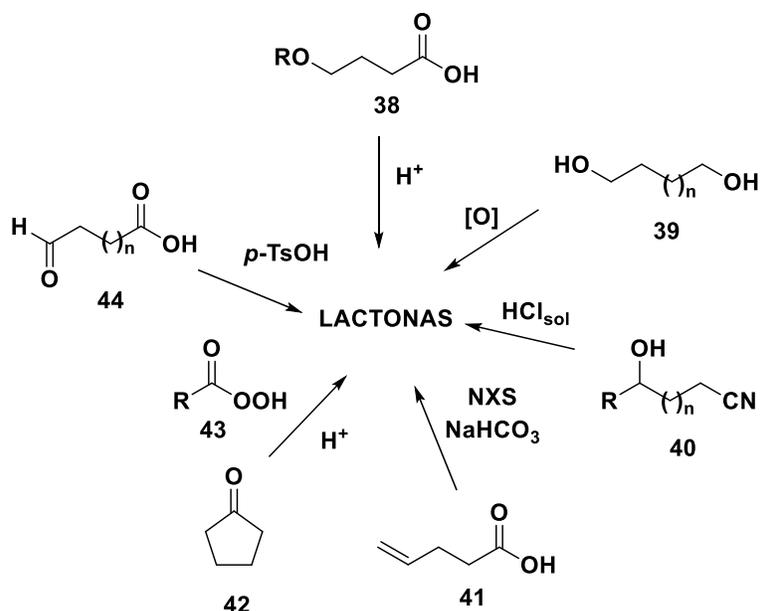
³⁰ Cardillo, G.; Orena, M., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321.

³¹ Kula, J.; Sikora, M.; Sadowska, H.; Piwowarski, J., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11321.

³² Hofman, R. W., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841.

³³ Renz, M.; Meunier, B., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 737.

³⁴ Pettit, G. R.; Fessler, D. C.; Paull, K.D.; Hofer, P.; Knight, J. C., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1398.

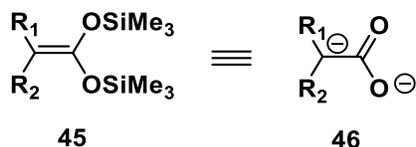


Esquema 90. Métodos clásicos para la síntesis de Lactonas.

En los últimos años nuestro grupo de investigación se ha enfocado en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de lactonas mediante el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como nucleófilos, y diferentes electrófilos activados como sustratos, tal y como se detallará en la siguiente sección.

1.1.2 ACETALES DE *BIS*(TRIMETILSILIL)CETENA

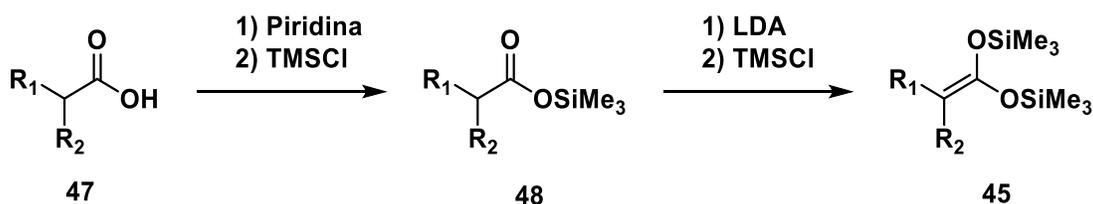
Los acetales de cetena se pueden comportar como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno (**Esquema 11**), debido a la ruptura sucesiva de ambos enlaces O-Si. Estos compuestos son olefinas ricas en electrones que reaccionan fácilmente con una amplia variedad de electrófilos, por lo que el uso de los mismos ha emergido como un poderoso método para la síntesis de lactonas.



Esquema 10. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

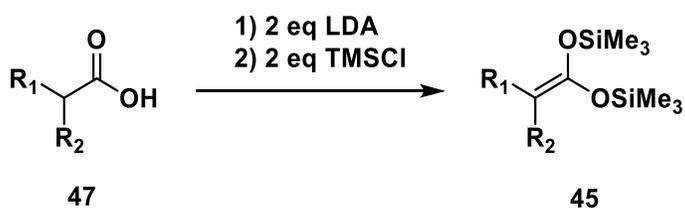
1.1.2.1 Síntesis

En 1972 Ainsworth,³⁵ describió dos métodos para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, utilizando como materia prima ácidos carboxílicos saturados con al menos un átomo de hidrógeno en la posición α . El primer método consiste en la preparación del éster de trimetilsilicio a partir de un ácido carboxílico mediante el tratamiento con piridina para abstraer el protón del grupo O-H y la posterior adición de clorotrimetilsilano (TMSCl). Una vez aislado el éster, se hace reaccionar con diisopropil amiduro de litio (LDA) y posteriormente la adición de TMSCl conduce a la formación del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. (**Esquema 12**).



Esquema 112. Síntesis de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a partir de ésteres de trimetilsilicio.

El segundo método consiste en hacer reaccionar dos equivalentes de LDA con el ácido carboxílico, seguido del tratamiento con TMSCl para formar el acetal de cetena en un solo paso (**Esquema 13**). Es importante mencionar que generalmente se obtienen mejores resultados al utilizar el primer método.

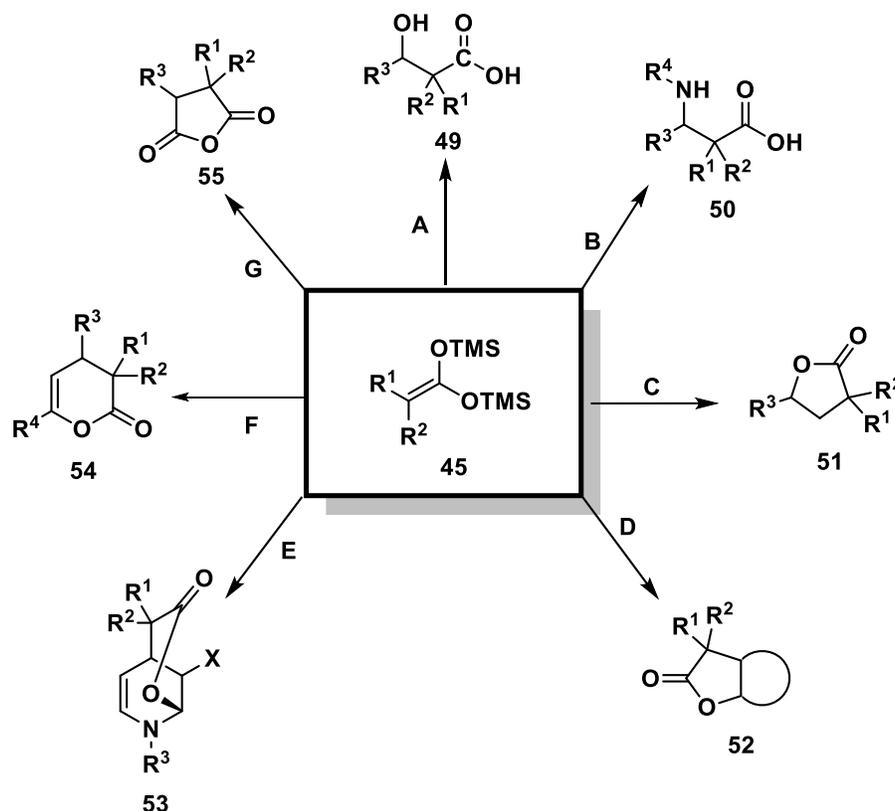


Esquema 123. Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a partir de ácidos carboxílicos

³⁵ Ainsworth, C.; Kuo, Y-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73.

1.1.2.2 Reactividad

Debido a la versatilidad de los acetales de cetena para formar enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno, su reactividad ha sido explorada frente a diferentes electrófilos, sin embargo, en años recientes el área de mayor aplicación ha sido en la síntesis de lactonas. Con base a lo descrito anteriormente, en el **Esquema 14** se muestra de manera general la reactividad de estos nucleófilos.



Esquema 14. Reactividad de acetales de bis-(trimetilsilil)cetena

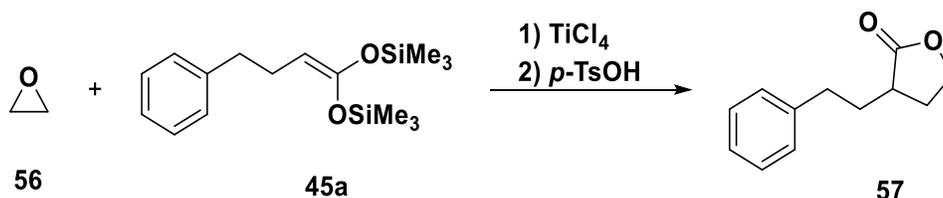
Como puede observarse en el esquema anterior, los acetales de cetena pueden reaccionar con aldehídos para formar β -hidroxiácidos **49** (Ruta **A**, Esquema 14) mediante una reacción aldólica de Mukaiyama catalizada por un ácido de Lewis;³⁶ o bien pueden formar β -aminoácidos **50** (Ruta **B**) a través de una reacción tipo Mannich.³⁷

El área de mayor relevancia que ha tenido el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena es la síntesis de lactonas, entre los métodos mostrados en el **Esquema 14**, se puede

³⁶ Bellassoued, M; Reboul, E.; Duma, F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5631.

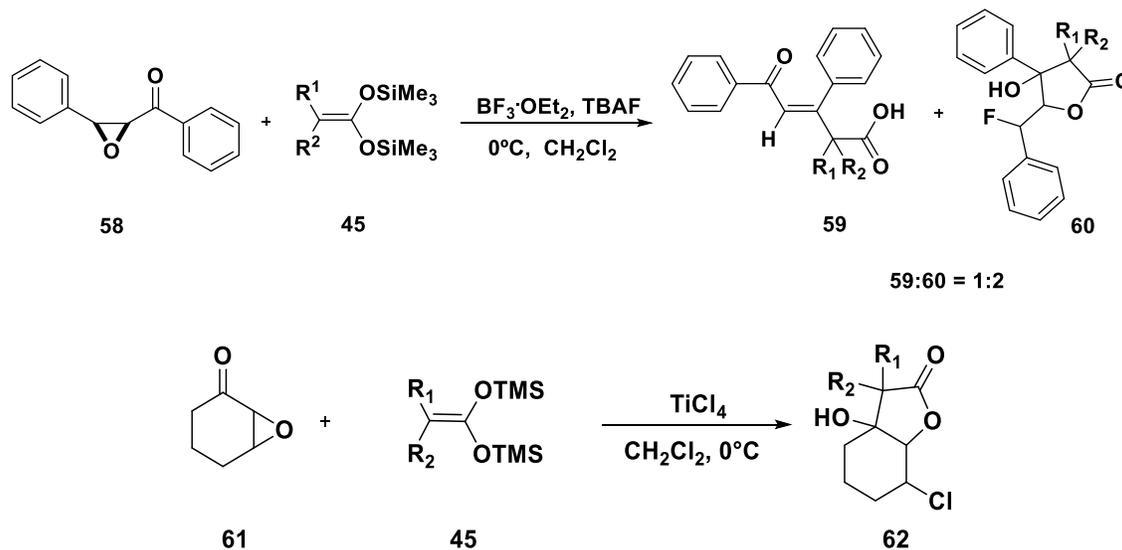
³⁷ Mourné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8277.

encontrar a la Ruta **C** para la preparación de γ -lactonas **51**. La formación de γ -lactonas puede llevar a cabo a partir de la apertura de epóxidos empleando como catalizador TiCl_4 generando como intermediario un γ -hidroxiácido, el cual se trata con ácido *p*-toluensulfónico para formar la correspondiente γ -lactona **57** (**Esquema 15**).³⁸



Esquema 135. Síntesis de γ -lactonas partiendo de epóxidos.

Nuestro grupo de investigación ha informado la síntesis de lactonas, partiendo de α -cetoepóxidos **58** y **61** activados con BF_3 o TiCl_4 para la obtención de γ -fluorolactonas **60**³⁹ o γ -clorolactonas bicíclicas **62**⁴⁰ (**Esquema 16**).



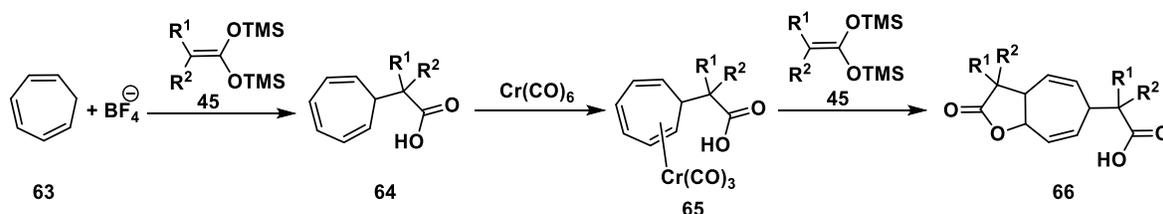
Esquema 16. Síntesis de γ -lactonas a partir de α -cetoepóxidos.

³⁸ A) Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5411. b) Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8957.

³⁹ Alvarado-Beltrán, M. I., Tesis de Maestría. "Reactividad de α -cetoepóxidos frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena", UNAM, México, 2012.

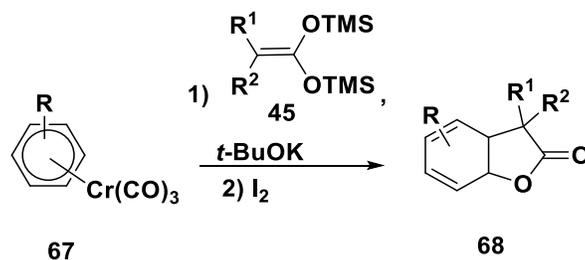
⁴⁰ Valencia-Galicia, N. A., Tesis de Licenciatura. "Síntesis de γ -lactonas bicíclicas a partir de 2,3-epoxiciclohexanona y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena", UNAM, México, 2015.

Adicionalmente se han preparado diferentes γ -butirolactonas fusionadas **52** (**Esquema 14** ruta **D**). En este contexto, la síntesis de lactonas bicíclicas se realizó mediante la reacción de los acetales de cetena **46** y complejos η^6 -arentricarbonilcromo **65** derivados del cicloheptatrieno **63** (**Esquema 17**). Las lactonas obtenidas fueron utilizadas para estudiar su posible actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas, mostrando una promisoriosa actividad *in vitro*.⁴¹



Esquema 17. Síntesis de γ -lactonas vía derivados de tropilio.

Otra aproximación para obtener lactonas a partir de complejos organometálicos es emplear complejos arentricarbonilcromo **67** y una subsecuente halolactonización con I_2 (**Esquema 18**).⁴²



Esquema 148. Síntesis de γ -lactonas vía complejos arentricarbonilcromo

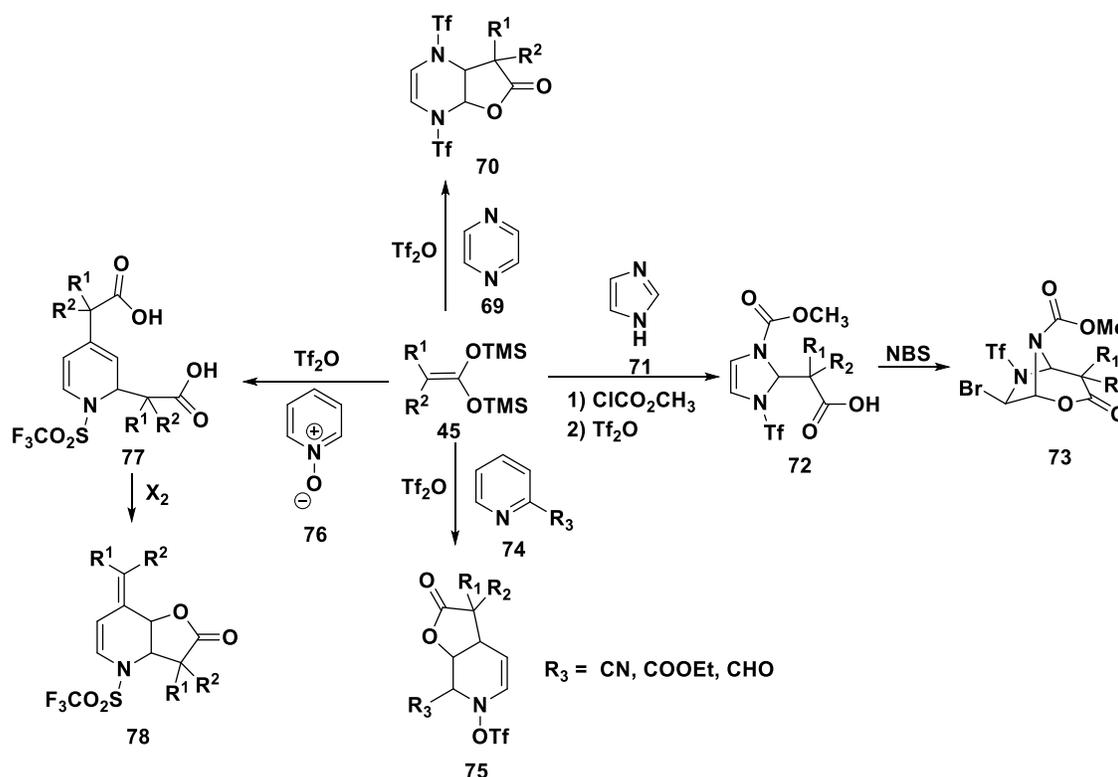
Siguiendo en este contexto, a través de la **Ruta E** (**Esquema 14**), nuestro grupo de investigación ha realizado la síntesis de γ y δ -lactonas **53** vía la activación de diazinas **69**,⁴³

⁴¹ Rudler, H.; Alvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaisserman, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 2409.

⁴² Aldeco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M.T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9053.

⁴³ Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.G.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714.

imidazoles **72**,⁴⁴ piridinas **74** y *N*-óxidos de piridina **76**,⁴⁵ con anhídrido triflico o cloroformiato de metilo (**Esquema 19**).



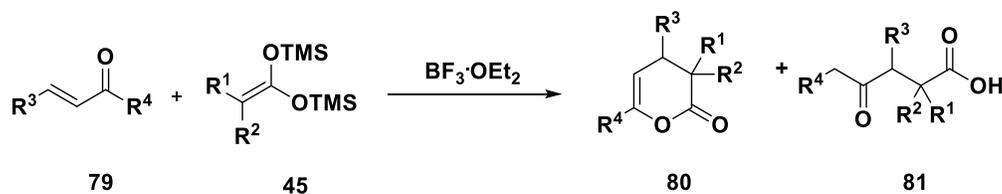
Esquema 19. Síntesis de γ y δ -lactonas vía piridinas activadas

También se han logrado obtener diferentes 3,4-dihidropiran-2-onas **54** (**Ruta F**, **Esquema 14**), haciendo reaccionar cetonas α,β -insaturadas **79** con acetales de cetena mediante catálisis ácida empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lográndose obtener tanto la δ -lactona **80** como el γ -cetoácido **81** (**Esquema 20**).⁴⁶

⁴⁴ Rivera-Hernández, A.; López-Jimeno, I. S.; Carmona-Reyes, G. A.; Toscano, R. A.; Penieres-Carillo, J. G.; Álvarez-Toledano, C., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4829.

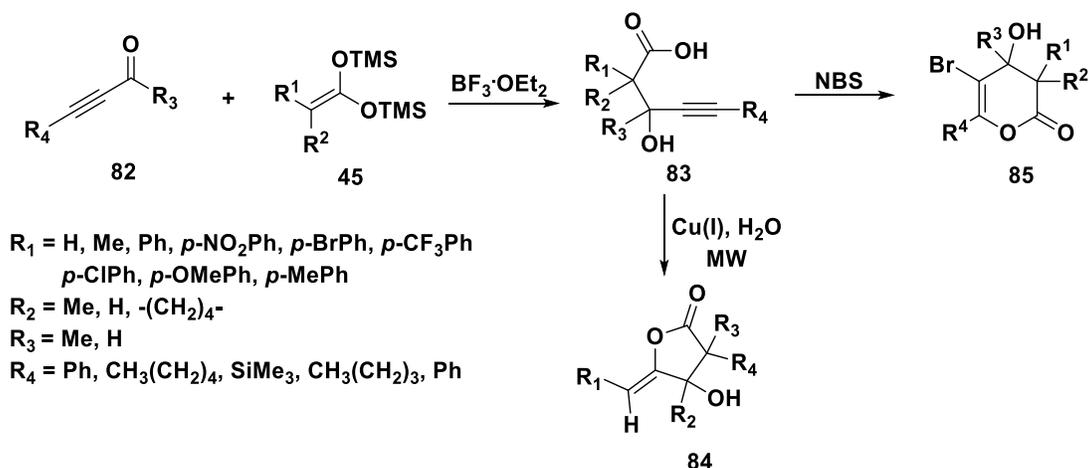
⁴⁵ a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3724. b) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J.G.; Toscano, R.A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 3186.

⁴⁶ López Reyes, M.E., Síntesis de Lactonas vía cetonas α,β -insaturadas, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, 2009



Esquema 150. Síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas a partir de cetonas α,β -insaturadas

Adicionalmente, se ha explorado la reactividad de los acetales de cetena sobre cetonas acetilénicas **82** para la obtención de ácidos β -hidroxi- γ -alquinóicos **83** y la posterior halolactonización para la obtención de 3,4-dihidropiran-2-onas **85** o bien la anillación utilizando cobre (I) mediante la irradiación de microondas para la obtención de Z-enol- γ -lactonas **84** (Esquema 21).⁴⁷



Esquema 161. Reactividad de los ácidos 3-hidróxi-4-pentanóicos.

Con base a los antecedentes previamente descritos, resulta evidente la importancia de seguir desarrollando métodos de síntesis para la preparación de lactonas pero aún más importante es la preparación de las mismas de manera enantioselectiva, debido a que un gran número de estas presentan importantes actividades biológicas y poseen uno o más centros asimétricos contiguos. Una alternativa para la síntesis asimétrica de γ y δ -lactonas

⁴⁷ López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7365.

puede ser mediante una halolactonización utilizando los catalizadores mostrados en el **Figura 4**.⁴⁸

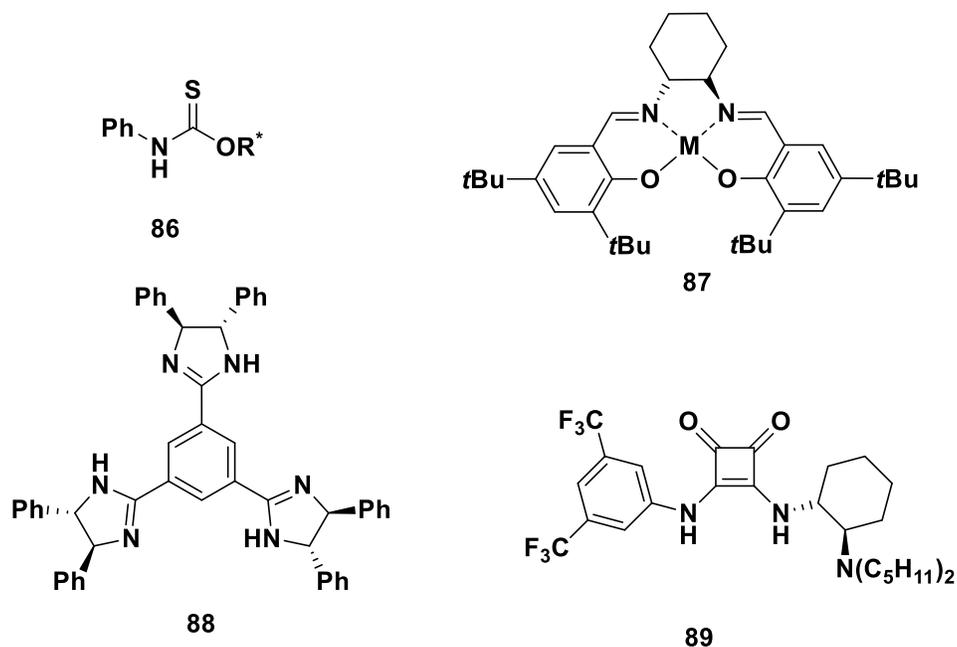
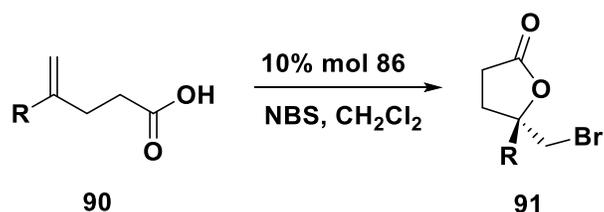


Figura 4. Organocatalizadores empleados en halolactonizaciones quirales

A manera de ejemplo se presenta el método desarrollado por Yeung en 2010 donde llevó a cabo la halolactonización de ácidos insaturados mediante el uso de tioaminocarbamatos **86** como organocatalizadores (**Esquema 22**).⁴⁹

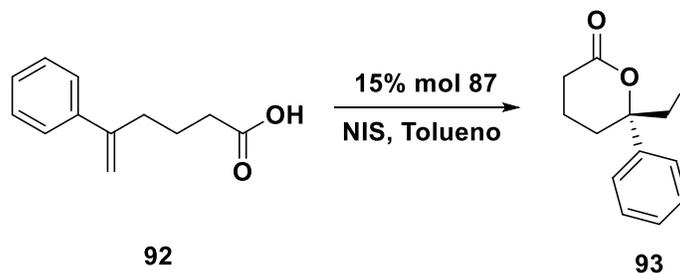


Esquema 172. Síntesis de lactonas vía tioaminocarbamatos.

⁴⁸ a) Haas, J.; Piguel, S.; Wirth, T., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 297. b) Tungen, J., Nolsoe, J.M., Hansen, T. V., *Organic Lett.*, **2012**, 14, 5884. e) Chen, G.; Ma, S., *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2010**, 49, 8306.

⁴⁹ Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Chen, F.; Yeung, Y.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 15474

Otro ejemplo de una halolactonización asimétrica fue desarrollada por Kang en 2003, donde se lograron obtener excesos enantioméricos del 20-80% utilizando complejos de salen de cobalto y hierro **87** (**Esquema 23**).⁵⁰



Esquema 23. Síntesis de lactonas vía complejos de Salen.

Sin embargo, los catalizadores mostrados en el **Figura 4** usualmente requieren varios pasos para su preparación, lo que limita de manera importante su aplicabilidad. Es por lo anterior que la búsqueda de nuevas rutas sintéticas para la preparación de este tipo de compuestos aunado a las potenciales aplicaciones de los mismos, siguen siendo tópicos de gran interés en la actualidad.

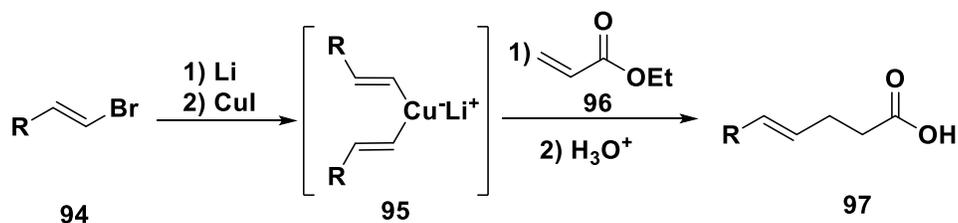
1.1.3 Síntesis de ácidos 4-alquenóicos

Una alternativa para la preparación de lactonas de manera asimétrica, puede ser mediante la preparación de ácidos insaturados enantioméricamente puros.

Sin embargo a pesar de que los ácidos 4-alquenóicos y sus ésteres se han utilizado como componentes de diferentes aromas o saborizantes y que la anillación intramolecular de los mismos es una transformación muy valiosa en síntesis orgánica para la preparación de lactonas; hasta la fecha existen pocos estudios enfocados al desarrollo de nuevas metodologías generales para su síntesis. En este contexto, una de las primeras aproximaciones para la obtención de estos ácidos insaturados data de 1971 y se realiza a través de la adición conjugada de 1-alquenil cupratos **95** a acrilato de etilo **96** seguida de la hidrólisis del éster formado (**Esquema 24**).⁵¹

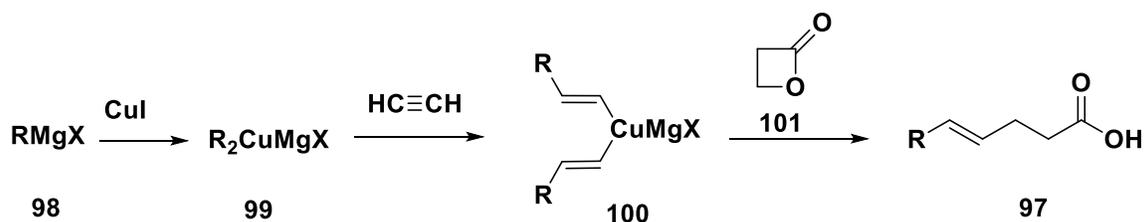
⁵⁰ Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15748.

⁵¹ Naf, F.; Degen, P. *Helv. Chem. Acta*, **1971**, 54, 1939.



Esquema 184. Síntesis de ácidos 4-alquenólicos a partir de 1-alquenilcupratos

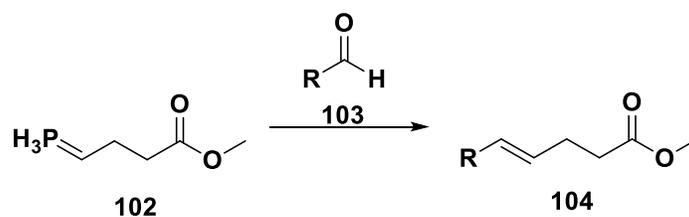
De manera similar, se ha informado la preparación de ácidos 4-alquenólicos en buenos rendimientos mediante una reacción *one-pot* vía la de apertura de anillo de la β -propiolactona con diferentes 1-alquenilcupratos.⁵² La reacción involucra la formación del dialquenilcuprato **100** a partir de la adición del correspondiente dialquilcuprato **99** a acetileno y la posterior apertura regioselectiva de la β -propiolactona **101** (**Esquema 25**).



Esquema 195. Síntesis de ácidos 4-alquenólicos a partir de la β -propiolactona

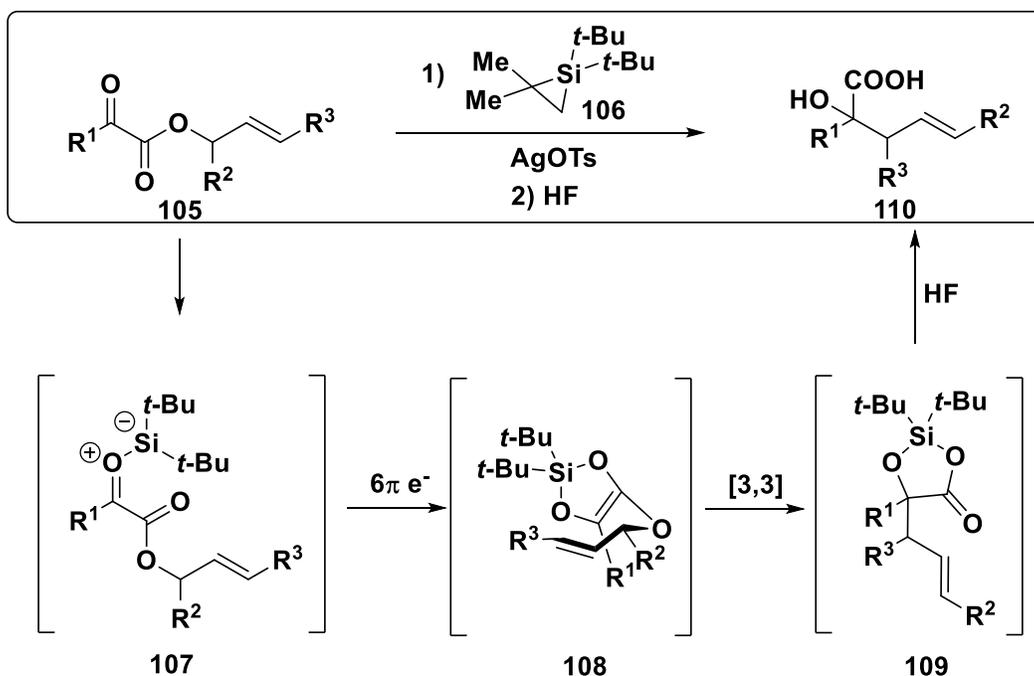
Otra metodología que ha resultado útil para la preparación de estos este tipo de ácidos carboxílicos es a través de la reacción de Wittig. La reacción entre el 3-metoxicarbonilpropilideno fosforano **102** y diferentes aldehídos alifáticos **103** produce en rendimientos moderados los ácidos alquenólicos correspondientes (**Esquema 26**).

⁵² Fujisawa, T.; Mori, T.; Higuchi, K.; Sato, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 1791.



Esquema 26. Síntesis de ácidos 4-alquenóicos vía la reacción de Wittig

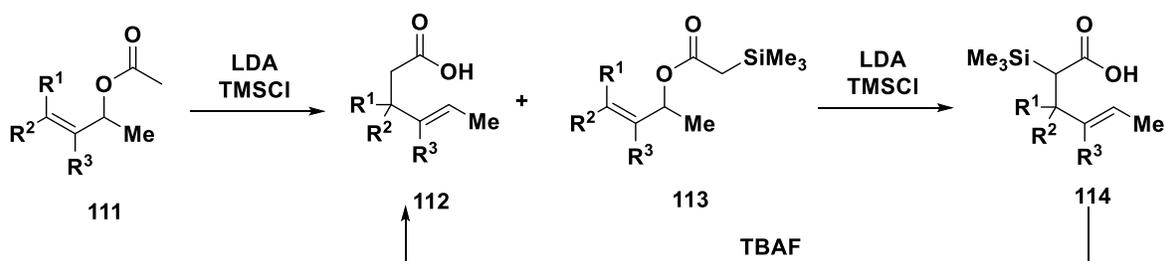
Más recientemente se ha descrito la síntesis de ácidos 2-hidroxi-4-alquenóicos a partir de α -cetoésteres vía la transferencia de silileno catalizada por plata (**Esquema 27**).⁵³ La formación del ácido alquenóico involucra dos reacciones pericíclicas que ocurren de manera secuencial. Inicialmente se lleva a cabo la generación de un iluro de sililcarbonilo **107** seguido de una electrociclización 6π y finalmente una transposición de Ireland-Claisen.



Esquema 207. Síntesis de ácidos 2-hidroxi-alquenóicos

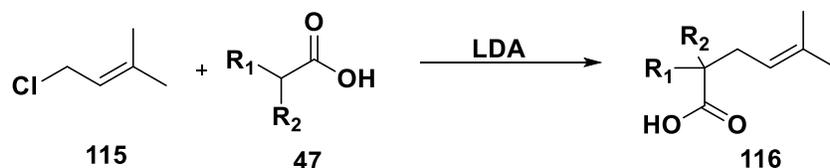
⁵³ Howard, B. E.; Woerpel, K. A. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6447

Por otro lado, la transposición de Ireland-Claisen de acetatos alílicos secundarios también se ha utilizado para preparar en rendimientos moderados este tipo de ácidos carboxílicos, cuando diferentes acetatos alílicos **111** se tratan con LDA y TMSCl. Es interesante mencionar que además del ácido carboxílico se obtiene simultáneamente un α -sillilacetato **113** que puede convertirse al ácido correspondiente mediante el tratamiento con LDA y TMSCl y la posterior remoción del grupo trimetilsilano con TBAF (**Esquema 28**).⁵⁴



Esquema 28. Síntesis de alquenóicos a partir de acetatos alílicos

Finalmente otra metodología más directa es a través de la reacción de sustitución alílica entre el 1-cloro-3-metil-2-buteno **115** y ácidos carboxílicos **47** conteniendo al menos un protón en posición α .⁵⁵



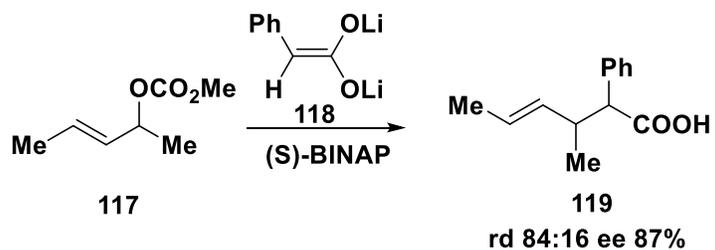
Esquema 29. Síntesis de ácidos alquenóicos a partir de cloro-3-metil-2-buteno

Lamentablemente, como puede observarse en los ejemplos anteriores, la preparación de ácidos 4-alquenóicos no ha sido ampliamente abordada y mucho menos aún la preparación de los mismos de manera asimétrica. Hasta nuestro conocimiento solamente existe un reporte publicado por Braun en 2011 donde se fue desarrollado de manera

⁵⁴ Liu, D.; Yu, X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2177.

⁵⁵ Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizama, S.; Sasai, H., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3506.

enantioselectiva la preparación de un solo ejemplo de un ácido 4-alquenóico a través de la doble desprotonación del ácido fenil acético **118** (Esquema 30).⁵⁶



Esquema 210. Síntesis de ácidos 4-alquenóicos vía la reacción de SAA

⁵⁶ M. Braun, P. Meletis, R. Visse, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3380.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo General.

Desarrollar un método eficiente para la síntesis enantioselectiva de ácidos 4-alquenóicos con uno o dos centros estereogénicos consecutivos, vía la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por paladio y los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como nucleófilos.

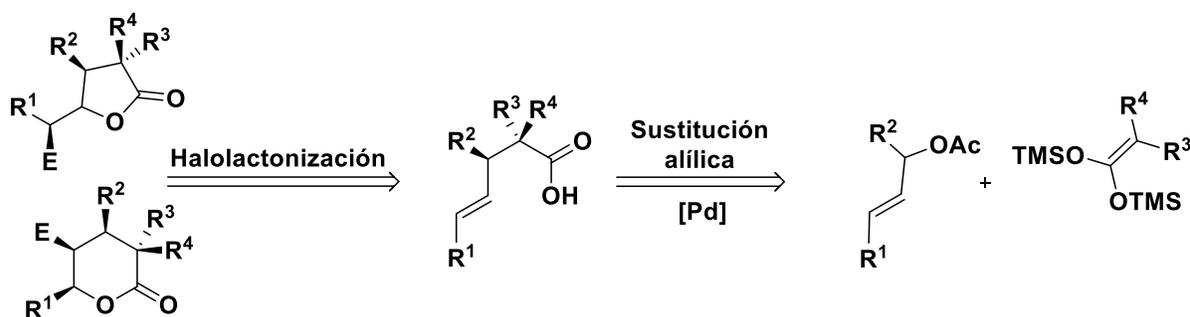
1.2.2 Objetivos Particulares.

- Sintetizar una familia de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena simétricos y proquirales.
- Llevar a cabo la optimización de la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio para la formación de ácidos 4-alquenoicos empleando diferentes disolventes, temperatura, aditivos, ligantes y cargas de catalizador.
- Determinar la configuración absoluta de los ácidos alquenóicos sintetizados.
- Demostrar que los ácidos 4-alquenóicos pueden ser utilizados como intermediarios para la construcción de lactonas quirales con centros asimétricos consecutivos, llevando a cabo una reacción de halolactonización.

1.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se describió anteriormente, la síntesis de ácidos 4-alquenóicos no ha sido ampliamente explorada por lo que en el presente capítulo se presenta un método alternativo para la preparación de los mismos con uno o dos carbonos estereogénicos, los cuales pueden ser utilizados como intermediarios claves para la preparación de lactonas enantioméricamente puras.

En este contexto, para la preparación de γ y δ -lactonas con varios centros asimétricos consecutivos se planteó el análisis retrosintético mostrado en el **Esquema 31**.



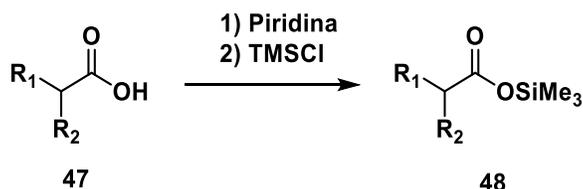
Esquema 221. Planteamiento retrosintético para la síntesis asimétrica de lactonas.

Se propuso que las γ y δ -lactonas con tres o más centros asimétricos consecutivos pueden prepararse de manera directa a través de una reacción de halolactonización de los ácidos 4-alquenóicos quirales, mediante métodos de halolactonización convencionales. Los ácidos alquenóicos requeridos pueden sintetizarse en un solo paso, empleando una reacción de sustitución alílica asimétrica (SAA) catalizada por paladio y usando los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como nucleófilos.

Es importante mencionar que hasta la fecha, a pesar del gran auge que ha mostrado la reacción de sustitución alílica, el uso de acetales de cetena como nucleófilos en esta reacción ha permanecido prácticamente inexplorado, por lo que uno de los primeros retos de este trabajo, fue el desarrollo y optimización de las condiciones de la reacción para la obtención de los ácidos 4-alquenóicos, productos de gran interés sintético por sus posibles aplicaciones.

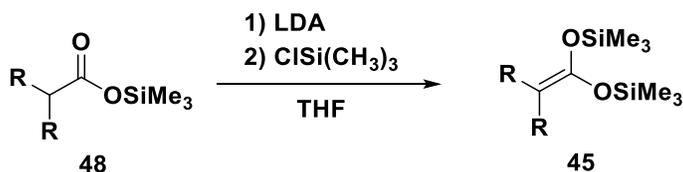
1.3.1 Síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena

La primera etapa para la preparación de los ácidos γ,δ -insaturados a través de una reacción de SAA, fue la preparación de una familia de acetales de cetena simétricos y proquirales. Para la preparación de los mismos, fue utilizado el método desarrollado por Ainsworth mediante una ruta de dos pasos. En el primer paso se llevó a cabo la síntesis del éster de trimetilsilicio **48** utilizando piridina como base para la desprotonación del ácido carboxílico **47** y la posterior adición del TMSCl.



Esquema 232. Síntesis de los ésteres de trimetilsilicio.

En el segundo paso de esta ruta, fue la desprotonación en la posición α del éster **48** mediante la adición de LDA como base y nuevamente la adición del TMSCl al anión preparado.



Esquema 243. Síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Con este procedimiento, fue posible la preparación de 11 acetales de cetena con sustituyentes alquílicos y aromáticos con rendimientos del 60 - 80 %. Todos los compuestos fueron caracterizados mediante RMN de ¹H y ¹³C y los datos corresponden a los valores descritos previamente en la literatura (**Figura 5**).³⁵

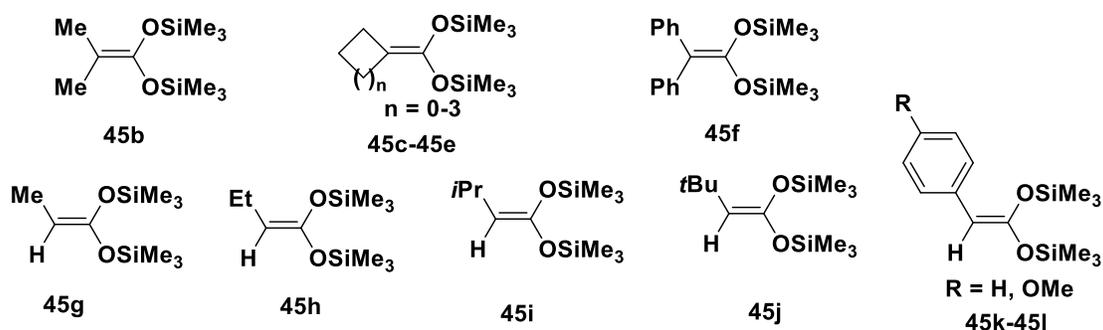
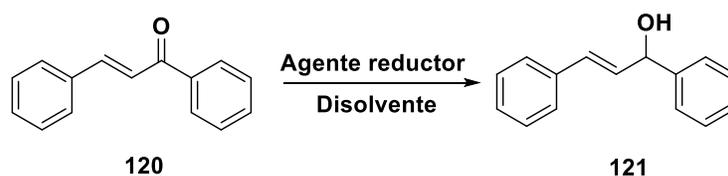


Figura 5. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena preparados.

1.3.2 Síntesis del acetato (*E*)-1,3-difenilpropenilo 10

En la segunda etapa de este proyecto, se llevó a cabo en primera instancia la síntesis del acetato de (*E*)-1,3-difenilpropenilo **10**, el cual fue utilizado como sustrato de partida en la reacción de SAA. La síntesis del mismo involucró una ruta de dos pasos, el primero de ellos consistió en la síntesis del alcohol alílico **121** correspondiente, utilizando dos métodos descrito previamente en la literatura (**Tabla 2**).⁵⁷

Tabla 2. Síntesis de (*E*)-1,3-difenilprop-2-enol



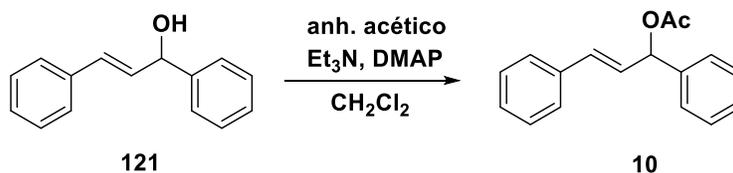
Entrada	Agente reductor	Disolvente	Rendimiento
1	LiAlH ₄	THF	-
2	NaBH ₄	MeOH	98

Como puede observarse en a **Tabla 2**, solo fue posible la obtención del alcohol **121** utilizando NaBH₄ como agente reductor en MeOH obteniendo un rendimiento cuantitativo. Por otro lado al utilizar LiAlH₄, no fue posible aislar el producto esperado, ya que en este

⁵⁷ a) Chen, S.J.; Lu, G. P.; Cai, C., *Synthesis*, **2015**, *47*, 976. b) Mohamadi, M.; Setamdiheh, D.; Khezri, B., *Org. Chem. Int.*, **2013**, *1*. c) Csáky, A. G.; Maximo, N.; Plumet, J.; Rámila, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6485.

caso se lleva a cabo la reducción tanto de la cetona como del doble enlace obteniéndose el 1,3-difenilpropanol.

Después de obtener el alcohol **121**, se introdujo el grupo acetilo mediante el método clásico de acetilación utilizando anhídrido acético, DMAP/Et₃N como base, obteniéndose un rendimiento del 98% (**Esquema 34**).

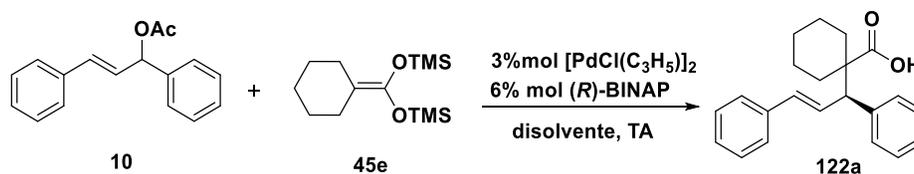


Esquema 34. Síntesis del acetato (*E*)-1,3-difenilpropenilo **10**.

1.3.3 Optimización de las condiciones de reacción para la reacción de SAA.

Una vez sintetizado el acetato alílico se llevó a cabo la optimización de la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio utilizando el acetal de cetena **46a** y variando diferentes parámetros tales como el disolvente, temperatura, aditivo y la carga del catalizador. Inicialmente se estudió la influencia del disolvente, para lo cual se realizó la reacción de SAA entre el acetato de (*E*)-1,3-difenilpropenilo **10** y el acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **46a** en presencia de 3% mol del cloruro de alilpaladio y 6% mol de (*R*)-BINAP a temperatura ambiente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Variación del disolvente

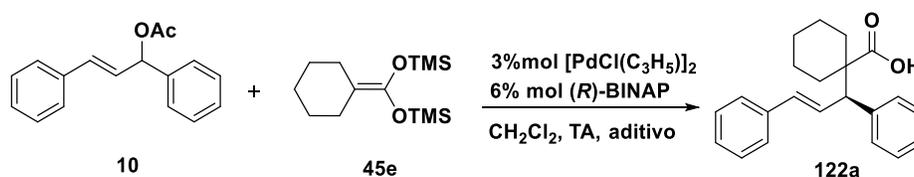


Entrada	Disolvente	Tiempo	Conversión	ee
1	CH ₂ Cl ₂	30	68	75
2	Et ₂ O	72	50	0
3	Tolueno	72	0	-

Como se observa en la tabla anterior, se encontró que cuando se utiliza CH_2Cl_2 como disolvente fue posible obtener el correspondiente ácido alquenóico **122a** con un 68% de conversión y 75% ee en un tiempo de 30 horas. Cuando se emplea Et_2O como disolvente se logró obtener solamente un 50% de conversión pero el producto esperado se obtiene en su forma racémica, posiblemente debido al efecto coordinante por parte del disolvente lo que no permitió la estereoinducción. Finalmente, cuando es utilizado tolueno no se pudo observar ninguna transformación incluso después de 72 horas de reacción, debido a la poca solubilidad del catalizador.

Es conocido que la reacción de sustitución alílica se ve notablemente influenciada por el tipo de nucleófilo y el carácter nucleofílico del mismo. Es por esto que una vez elegido el disolvente, se realizaron otros ensayos utilizando diferentes aditivos para la activación del acetal de cetena y así aumentar su carácter nucleofílico (**Tabla 4**).

Tabla 4. Efecto del aditivo



Entrada	Aditivo	Tiempo	Conversión	ee
1	-	30	68	75
2	TBAF	72	0	-
3	NaOAc	31	99	76

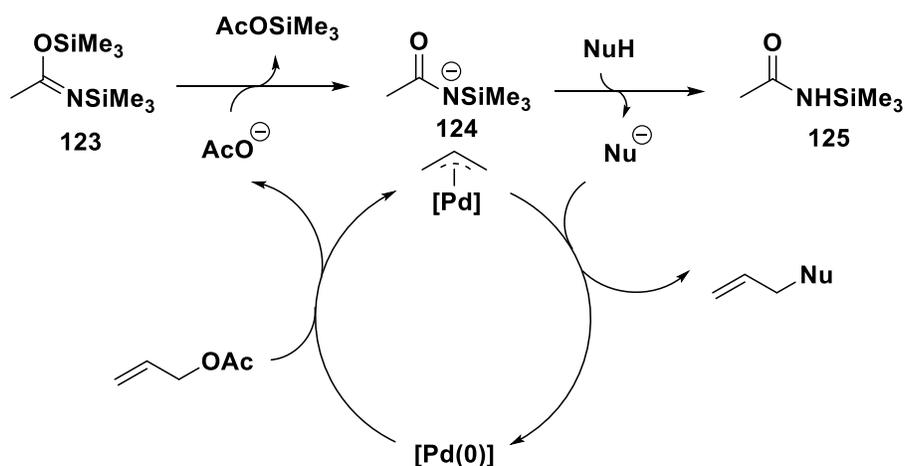
La ruptura del enlace Si-O y la consecuente generación de un carbanión *in situ* mediante el uso de TBAF es un procedimiento ampliamente utilizado en síntesis orgánica el cual se lleva a cabo generalmente de forma eficiente.⁵⁸ Lamentablemente en nuestro caso, el uso de TBAF no fue satisfactorio para obtener el producto deseado pues no se detectó ninguna conversión del sustrato alílico de partida después de 72 horas de reacción, probablemente debido a que el reactivo utilizado de manera comercial contiene el ~5% de agua en una

⁵⁸ Hunter, R.; Rees-Jones, S.C.; Su, H., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2007**, *3*, 38.

solución 1M de THF, por lo que la presencia de agua pudo afectar dramáticamente al complejo BINAP-paladio altamente sensible en estas condiciones de reacción.

Por otro lado, como puede observarse en la entrada 3 de la **Tabla 4**, la adición de un equivalente de NaOAc permitió el incremento en la conversión de **122a** a un 99%, sin embargo la presencia del anión acetato no tuvo un efecto significativo en la enantioselectividad de la reacción.

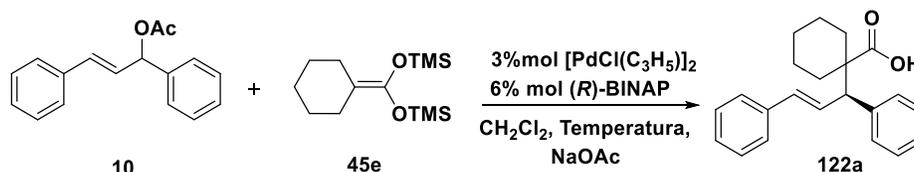
El hecho que el NaOAc favorezca considerablemente el rendimiento de la reacción puede explicarse mediante una analogía al método desarrollado por Trost.⁵⁹ Este método consiste en la desililación de *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) **123**, vía la adición de cantidades catalíticas de un anión acetato. Este ciclo inicia con la eliminación del grupo trimetilsililo del BSA con la finalidad de formar el anión de la *N*-trimetilsililacetamida **124**, el cual logra desprotonar el nucleófilo NuH y con la subsecuente reacción de alilación se genera nuevamente el ión acetato, el cual reacciona nuevamente con BSA en el ciclo catalítico (**Esquema 35**).



Esquema 255. Mecanismo para la formación del anión con BSA.

Una vez que se demostró que el CH₂Cl₂ en presencia de NaOAc fue favorable para esta reacción, se continuó con la estandarización para la obtención del compuesto **122a** realizando cambios en la temperatura, ya que se conoce que en ocasiones es posible incrementar la enantioselectividad de la reacción de sustitución alílica al disminuir la temperatura (**Tabla 5**).

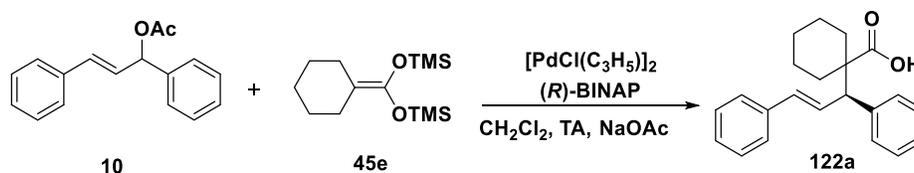
⁵⁹ Trost, B. M.; Murphy, D. J., *Organometallics*, **1985**, *4*, 1143.

Tabla 5. Efecto de la temperatura

Entrada	Temperatura	Tiempo	Conversión	ee
1	25	31	99	75
2	0	48	80	84
3	-20	48	50	84

En la **Tabla 5** se observa que cuando disminuyó la temperatura a 0 °C fue posible tener un ligero aumento al 84% en el exceso enantiomérico pero con una ligera pérdida en la conversión. Por otro lado, no fue posible aumentar la enantioselectividad de la reacción a -20°C, únicamente se obtuvo una pérdida considerable en la conversión. En general, uno de los inconvenientes de realizar la SAA a baja temperatura es que se ve afectada la conversión de la reacción.

Una vez que se analizaron los parámetros como el disolvente, aditivos y temperatura de reacción, se procedió a evaluar si la relación ligante:paladio, así como la carga de catalizador tiene un efecto en este proceso catalítico. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente para favorecer la conversión de la reacción (**Tabla 6**).

Tabla 6. Efecto de la carga de catalizador

Entrada	% mol [Pd]	% mol (R)-BINAP	Tiempo	Conversión	ee
1	3	6	30	68	75
2	3	9	23	99	99
3	1	2	30	99	99

Un cambio en la relación ligante:paladio 1.5:1, resultó en un aumento de la enantioselectividad al 99% (**Tabla 6**, entrada 2). Sin embargo, con la finalidad de observar si era posible catalizar de forma eficiente esta reacción con cantidades menores de paladio, se realizó un último experimento empleando 1% mol de alilpaladio y 2% mol de (*R*)-BINAP (relación ligante:metal 1:1). En estas condiciones fue posible catalizar completamente la reacción en 30 horas con 99% de ee (**Tabla 6**, entrada 3). Este incremento en la enantioselectividad, se debe a que fue posible evitar el mecanismo de isomerización η^3 - η^1 - η^3 observado en sistemas que utilizan mayores cargas de catalizador lo que trae como consecuencia una pérdida de enantioselectividad.⁶⁰

En este estudio preliminar, las condiciones de la entrada 2 y 3 de la **Tabla 6** resultaron ser las más favorables para efectuar esta reacción de alquilación alílica empleando los acetales de cetena como nucleófilos. Sin embargo, para el resto de experimentos se decidió utilizar 1% mol de alilpaladio y 2% de BINAP (Tabla 6, entrada 3), ya que como puede observarse en la **Figura 6**, los cromatogramas de dichos experimentos que muestran la presencia de varios subproductos cuando la reacción se lleva a cabo con 3% mol de paladio.

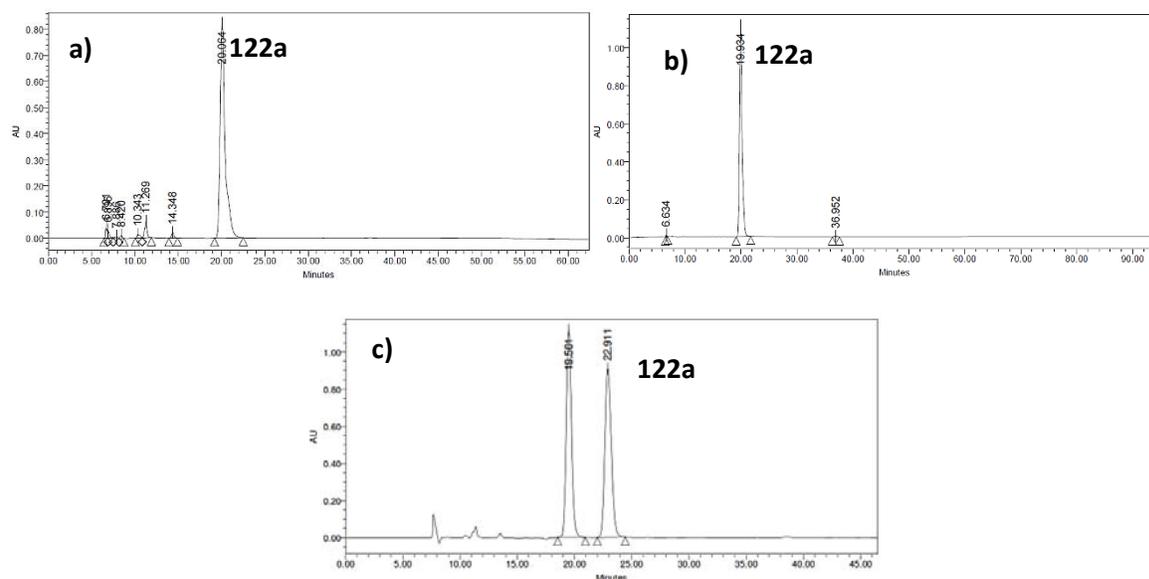


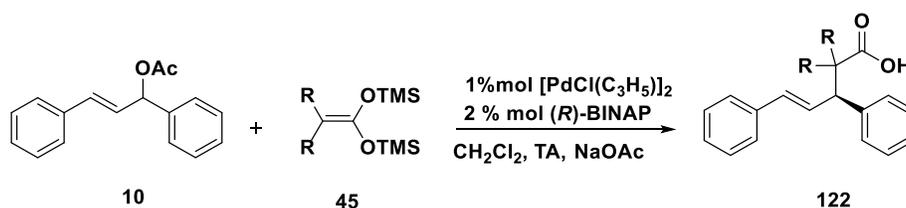
Figura 6. Cromatogramas a) entrada 2, b) entrada 3, c) Mezcla racémica.

⁶⁰ a) P. M. Maitlis, *The Organic Chemistry of Palladium*, Academic Press, New York, **1971**. b) C. Breutel, P. S. Pregosin, S. Salzman, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4067. c) K. L. Cranberg, Bäckvall, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6858.

1.3.4 Síntesis de ácidos alquenóicos con un centro asimétrico

Una vez estandarizadas las condiciones de reacción, se evaluó el alcance de este sistema catalítico estudiando el efecto del sustituyente en los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena. Para este fin, se realizó la SAA con acetales de cetena, con diferentes sustituyentes en la posición alfa del ácido carboxílico de partida (**Tabla 7**).

Tabla 7. Efecto del sustituyente



Entrada	Compuesto	R	Tiempo	Conversión	ee
1	122a	-(CH ₂) ₅ -	30	>99	99
2	122b	-(CH ₂) ₄ -	72	>99	53(62)*
3	122c	-(CH ₂) ₃ -	24	>99	99
4	122d	Me	23	>99	48(82)*
5	122e	Ph	26	>99	62(69)*

*Reacción realizada a 0°C

En todos los casos, el sustrato fue convertido completamente al ácido 4-alquenóico deseado, obteniendo el 99% de conversión. Sin embargo, no se logró observar una secuencia lógica ligada al efecto del sustituyente, debido a que los resultados muestran altas enantioselectividades cuando los sustituyentes son ciclohexilo y ciclobutilo. Cuando los sustituyentes son ciclopentilo, metilo y fenilo, fue necesario llevar a cabo la reacción a 0°C con la finalidad de aumentar el exceso enantiomérico obtenido, resultando en altas enantioselectividades con metilo y moderadas para los ácidos con sustituyentes fenilo y ciclopentilo.

Todos los ácidos fueron debidamente caracterizados por RMN de ¹H y ¹³C, IR y EM. Como ejemplo se muestran los espectros de resonancia para el compuesto **122d** (**Figura 7**). En el espectro de ¹H se pueden observar dos señales simples que corresponden a los

dos grupos metilos en 1.18 y 1.23 ppm. El protón del CH correspondiente al carbono donde se realizó la sustitución (H-3), aparece como una señal doble en 3.76 ppm con una $J = 9.3$ Hz. Por otro lado, los protones del doble enlace se localizan en 6.48 ppm con una $J = 15.6$ Hz, mientras que el otro se encuentra en 6.61 ppm con sus constantes de acoplamiento de 9.3 y 15.6 Hz. Con base a las constantes de acoplamiento se puede confirmar que el doble enlace se encuentra en una disposición *trans*. Finalmente las señales de los protones aromáticos se observan como una señal múltiple entre 7.09 – 7.29 ppm.

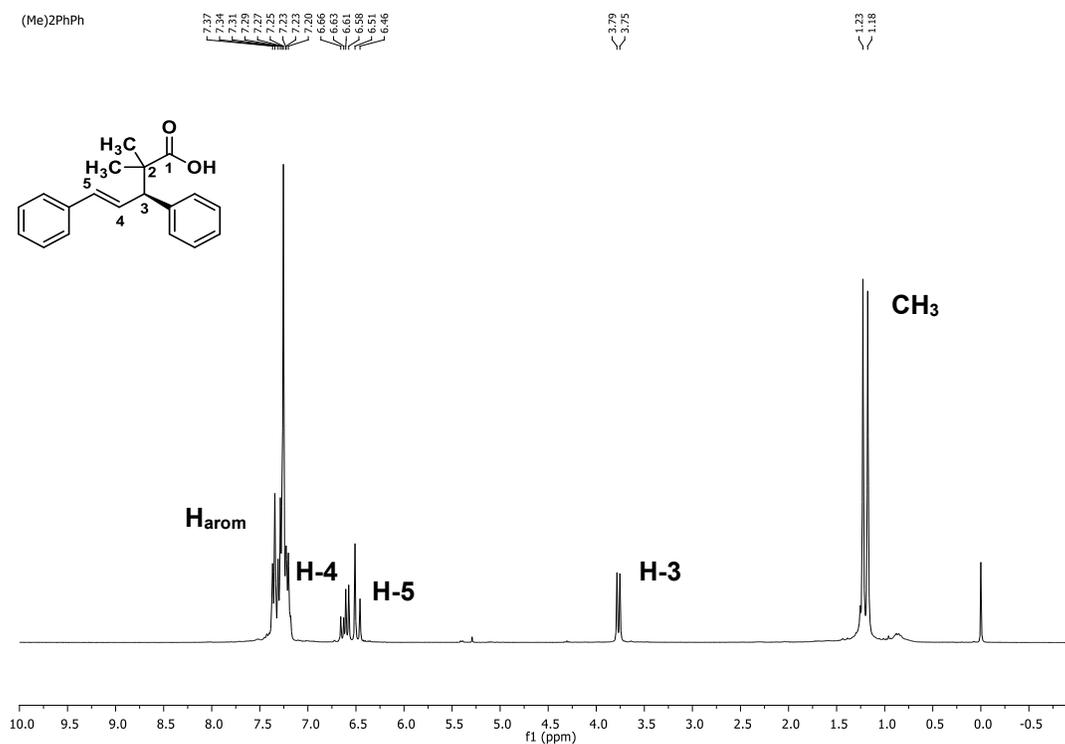


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **122d**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **122d** (**Figura 8**), en 22.4 y 23.2 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilos, mientras el carbono cuaternario C-2 que se encuentra en posición α del ácido carboxílico se localiza en 47.0 ppm. La señal del C-3 aparece en 56.6 ppm, en el área de los dobles enlaces se encuentran 10 señales, las cuales incluyen las señales de los 8 carbonos de los anillos aromáticos y dos señales de los carbonos. Por último, la señal del carboxilo se localiza en 183.0 ppm.

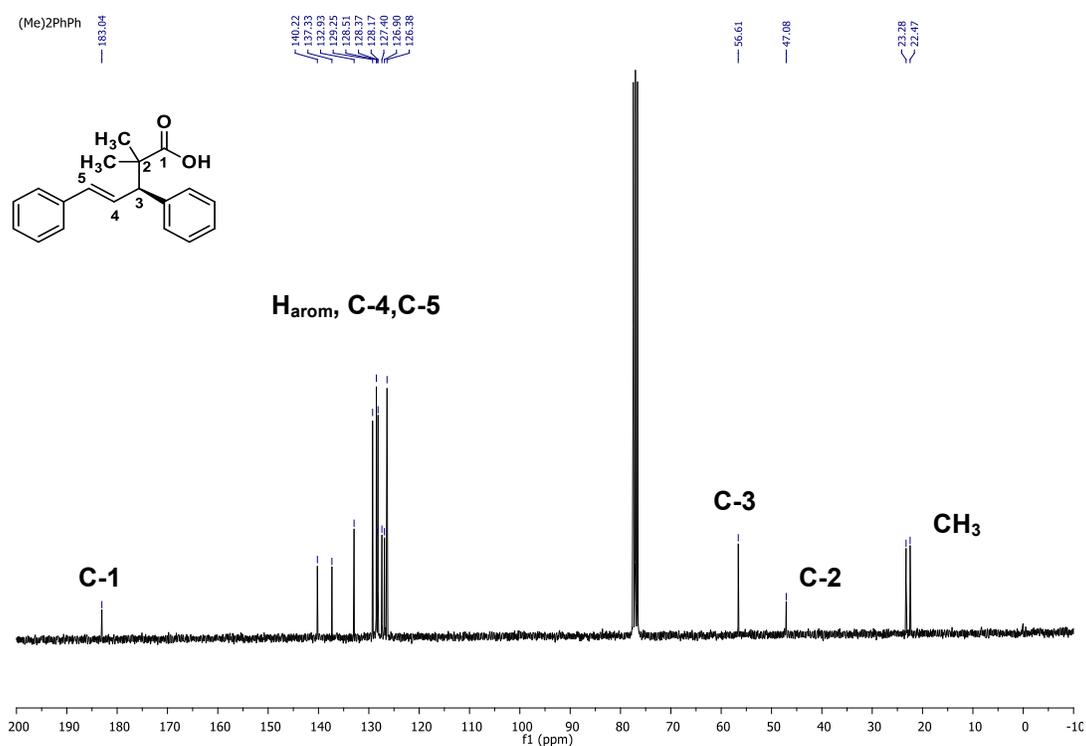
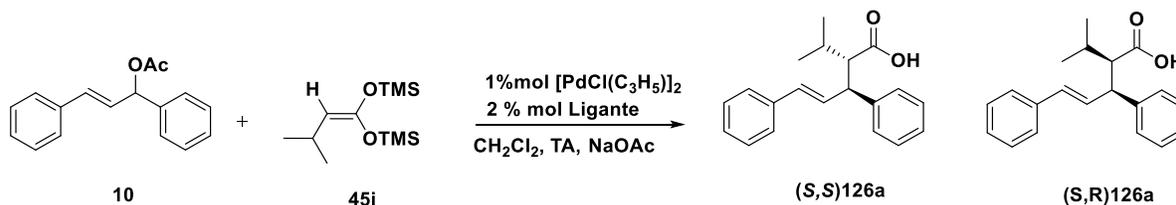


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **122d**

1.3.5 Síntesis de ácidos alquenóicos con dos centros asimétricos consecutivos

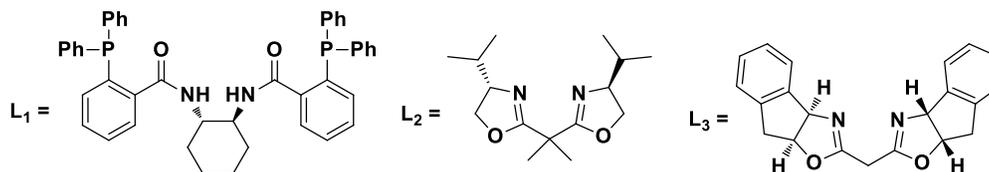
Una vez encontradas las condiciones ideales para la formación de ácidos 4-alquenóicos con un centro asimétrico, se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente pero utilizando acetales de cetena proquirales formándose dos centros asimétricos consecutivos de manera simultánea. Para este propósito se tomó como reacción modelo la SAA entre el acetato alílico **10** y el acetal de cetena **46f**, para obtener el ácido 4-alquenóico **126a** (Tabla 8).

Tabla 8. Efecto del ligante con acetales de cetena proquirales

Entrada	Ligante	Tiempo	Conversión	ee*	rd
1	(R)-BINAP	24	>99	88	65:35
2	(S)-BINAP	26	>99	-88	40:60
3	(S)-DM-BINAP	24	>99	54	62:38
4	(R)-SEGPPOS	120	62	16	5:95
5	(R)-DUPHOS	120	80	92	63:37
6	L1	120	0	-	-
7	L2	120	trazas	-	-
8	L3	120	Trazas	-	-
9	(R)-MOP	120	60**	-	-

* Diastéromero mayoritario

** Producto obtenido 127



Cuando la reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones previamente descritas utilizando (R)-BINAP como ligante, es posible obtener el ácido deseado **126a** en un 99% de conversión, con 88% ee y una relación diastereomérica de 65:35 (Tabla 8, entrada 1). Como parte de los intentos por mejorar el exceso enantiomérico y la relación diastereomérica de **126a**, se llevó a cabo la evaluación de diferentes ligantes quirales (Tabla 8, entradas 2-9).

Como se aprecia en la tabla anterior, al utilizar (*S*)-BINAP el resultado es el mismo que cuando es utilizado (*R*)-BINAP, pero obteniéndose los enantiómeros de **126**. Con la finalidad de aumentar el efecto estérico en el ligante y aumentar la enantio y diastereoinducción en la reacción fue utilizado el (*S*)-DM-BINAP. Desafortunadamente no fue posible mejorar ninguno de los dos parámetros pues solamente se observó una considerable pérdida en la enantioselectividad hasta el 54% (**Tabla 8**, entrada 3).

Adicionalmente fueron utilizados otros ligantes [*P,P*], como (*R*)-SEGPHOS con el propósito de evaluar el efecto al cambiar un anillo aromático en el BINAP por un grupo catecol, además de (*R*)-DUPHOS para evaluar el efecto al utilizar una fosfina alquílica. En ninguno de los dos casos fue posible mejorar ambos criterios. En el caso de (*R*)-SEGPHOS, se observó una mejora en la diastereoselectividad pero pérdida en la enantioselectividad, mientras que con (*R*)-DUPHOS, se observó un aumento en la enantioselectividad y con respecto a la diastereoselectividad se observó prácticamente el mismo resultado obtenido con BINAP. Entre los ligantes [*P,P*], también se evaluó el ligante **L1** desarrollado por Trost,⁶¹ que es uno de los más utilizados en las reacciones de sustitución alílica asimétrica, pero no se logró observar la formación del producto deseado después de 120 horas de reacción.

En este estudio, además de evaluarse ligantes fosforados, fueron evaluados diferentes ligantes [*N,N*], como las *bis*-oxazolininas **L2**⁶² y **L3**⁶³ que han sido ampliamente utilizados en la reacción de sustitución alílica obteniéndose excelentes enantioselectividades.⁶⁴ Sin embargo, como puede observarse en las entrada 7 y 8, ninguno de estos ligantes fue eficiente para la formación del ácido **126a**.

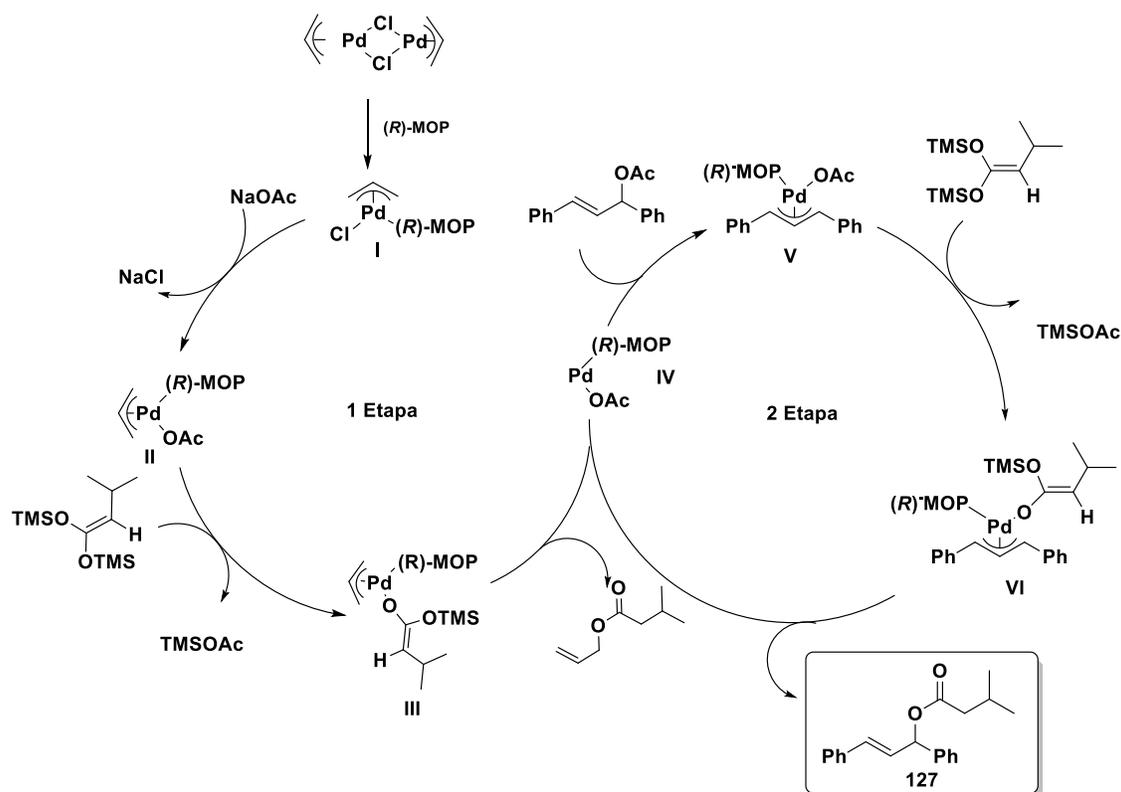
Con base a los resultados obtenidos anteriormente, en esta reacción de acoplamiento C-C, se deduce que es necesario utilizar un ligante fosforado, por lo que se utilizó el (*R*)-MOP. Sin embargo, el producto aislado no corresponde con el ácido alquenóico **126a**, sino al producto de la O-alquilación. Este resultado puede explicarse en el **Esquema 36** donde se presenta un ciclo catalítico de dos etapas. En la primera etapa se detalla la formación de la especie de paladio (0), la cual es la especie catalíticamente activa y en la segunda etapa se explica cómo se lleva a cabo la formación del producto de la O-alquilación cuando se ve involucrado el acetato alílico.

⁶¹ Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A., *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 747.

⁶² Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 728.

⁶³ Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13649.

⁶⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561.



Esquema 266. Ciclo catalítico para la formación de **127**.

La primera etapa, el ciclo inicia con la ruptura del dímero del cloruro de alil paladio por el ligante monodentado $(R)\text{-MOP}$ para generar la especie **I**. Posteriormente ocurre su transformación en la especie $\text{Pd}-\text{OAc}$ (**II**). Esta conversión de **I** a **II**, ha sido previamente descrita por Yamamoto⁶⁵ en la reacción de yodoarenos y acetales de cetena en presencia de TIOAc , donde se confirma que la reacción ocurre vía la especie $\text{Ar}-\text{Pd}-\text{OAc}$ como intermediario. El acetato además de realizar esta conversión de $\text{Pd}-\text{Cl}$ (**I**) a $\text{Pd}-\text{OAc}$ (**II**), también tiene el rol de realizar la activación del enlace $\text{Si}-\text{O}$ mediante un intercambio de ligante para formar la especie **III** y finalmente mediante una eliminación reductiva se forma la especie catalíticamente activa de $\text{Pd}(0)$ **IV**, la cual reacciona con el acetato alílico, para la formación de la especie **V** análoga a la especie **II**, posteriormente se lleva a cabo el mismo ciclo catalítico mencionado anteriormente para la formación de **VI**, que conduce finalmente al producto de la O-alkilación **127**.

⁶⁵ K. Kobayashi, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6323.

El ácido 4-alquenóico **126a**, fue caracterizado totalmente por técnicas espectroscópicas y espectrométricas (IR, EM; RMN ^1H y ^{13}C) y por difracción de rayos X de monocristal.

Así, en el espectro de RMN ^1H de **126a** (Figura 9) se aprecian dos señales dobles que integran para tres hidrógenos cada una en 0.98 ppm y 1.01 ppm ($J = 6$ Hz) que se asignan a los dos grupos metilos del grupo isopropilo. En un intervalo de 2.06-2.17 ppm se observa una señal múltiple que corresponde a la señal del CH del grupo isopropilo. En 2.84 ppm ($J = 3.9, 11.4$ Hz) se localiza las señales que corresponden al H-2 que se encuentra en posición alfa al ácido carboxílico. También en 3.75 ppm ($J = 10.9$) se encuentra una señal que corresponde al H-3 que corresponde al carbono donde se ha realizado la sustitución. Por otro lado, el protones vinílicos se encuentran en 6.48 ppm con una $J = 15.6$ Hz y en 6.81 ppm y sus constantes de acoplamiento de 9.6 y 15.6 Hz, con base a las constantes de acoplamiento que presenta las señales del doble enlace, este se encuentra en una disposición *trans*. Finalmente las señales de los protones aromáticos se observan como una señal múltiple entre 7.15 – 7.33 ppm.

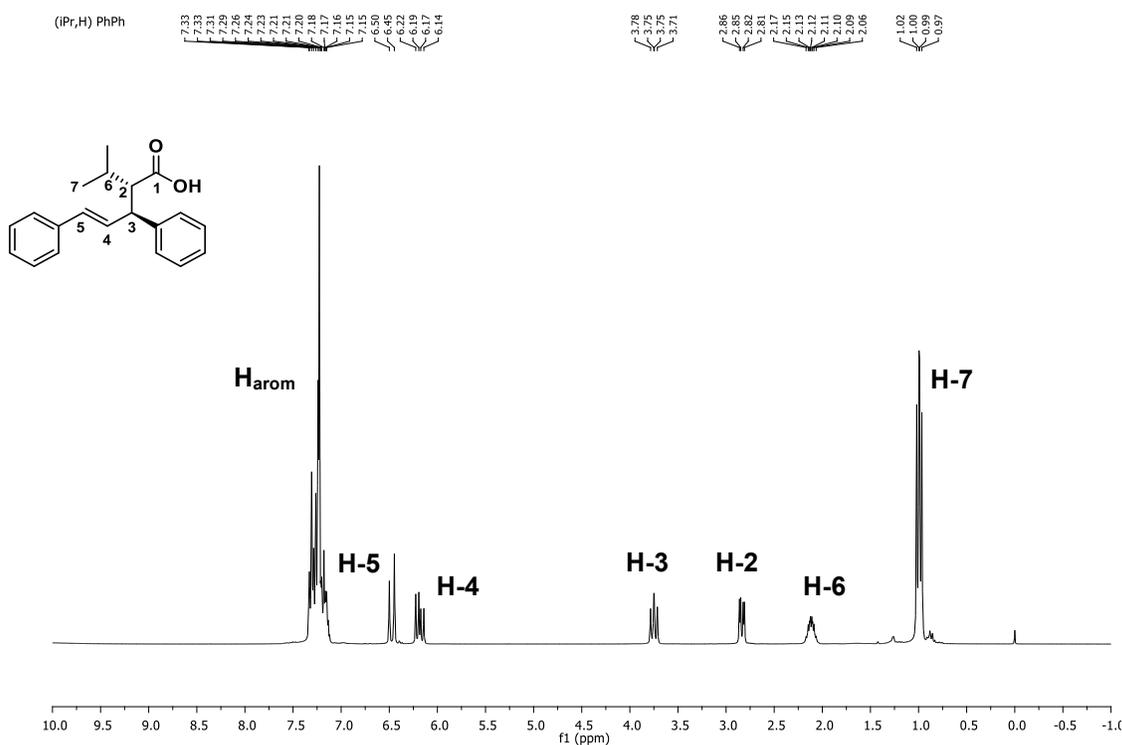


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) para el diastereómero mayoritario de **126a**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **126a** (Figura 10), en 16.5 y 22.0 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilos, mientras que la señal del CH del grupo isopropilo se encuentra en 28.1 ppm, el carbono C-2 que se localiza en posición α al ácido carboxílico se localiza en 49.6 ppm. La señal del C-3 aparece en 56.2 ppm, en el área de los dobles enlaces, los carbonos C-4 y C-5 se localizan en 137.0 y 142.3 ppm respectivamente y en un intervalo de 126.3 – 131.1 ppm se encuentran las ocho señales que corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos, finalmente la señal del C-1 se localiza en 178.9 ppm.

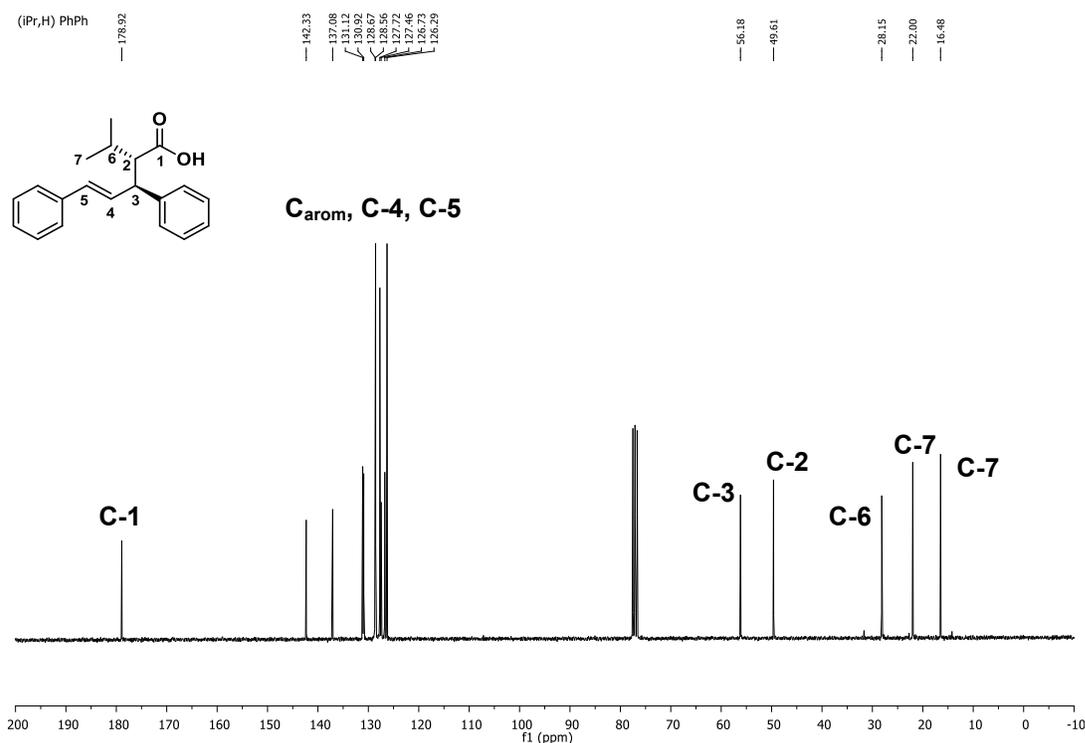


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el diastereómero mayoritario de **126a**.

En el caso del compuesto **126a**, además de toda la evidencia espectroscópica, fue posible obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X (Figura 11). En las tablas 9 y 10 se pudo observar que todos los ángulos y distancias de enlace coinciden a los valores reportados previamente en la literatura. Además pudo confirmarse que el doble enlace del ácido se encuentra en una disposición *trans*, lo cual coincide con el análisis de la RMN de ^1H . Adicionalmente, mediante el estudio de la difracción de rayos X, se determinó la configuración relativa para el diastereomérico mayoritario y extrapolar la

asignación como (S) al estereocentro generado en el fragmento alílico, el producto tiene una configuración (S,S).

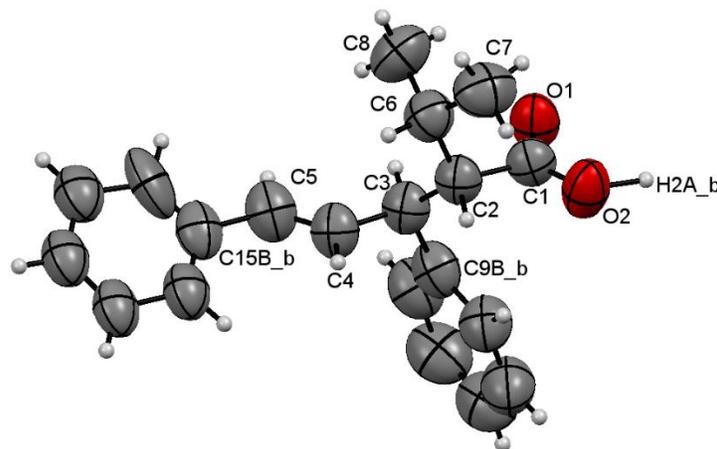


Figura 51. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **126a**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 9 Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **126a**.

Distancias de enlace [Å]:

O(1)-C(1)	1.260(4)	C(2)-C(6)	1.552(6)
O(2)-C(1)	1.252(5)	C(3)-C(4)	1.511(5)
C(1)-C(2)	1.512(5)	C(4)-C(5)	1.289(5)
C(2)-C(3)	1.525(5)		

Ángulos de enlace [°]:

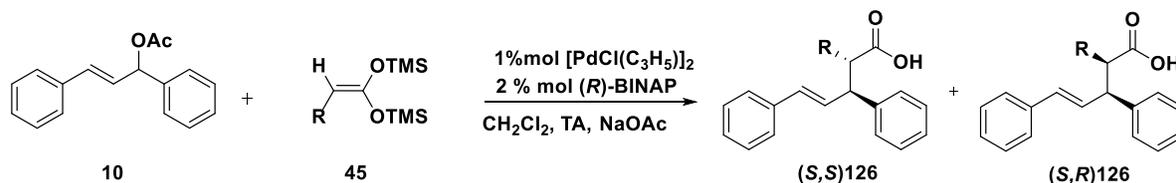
O(2)-C(1)-O(1)	123.1(4)	(C3)-C(2)-C(6)	114.6(3)
O(2)-C(1)-C(2)	117.3(4)	C(4)-C(3)-C9a	106.7(7)
O(1)-C(1)-C(2)	119.6(4)	C(4)-C(3)-C9Bb	109.3(5)
C(1)-C(2)-C(3)	111.3(3)	C(4)-C(3)-C(2)	111.5(3)
C(1)-C(2)-C(6)	111.8(3)	C9a-C(3)-C(2)	114.6(11)

C9Bb-C(3)-C(2)	113.3(11)	C(5)-C(4)-C(3)	127.4(4)
C(4)-C(5)-C15Bb	131(2)	C(4)-C(5)-C15a	122.9(17)

Tabla 10. Datos cristalográficos para el compuesto **126a**.**Datos cristalográficos**

Fórmula	C ₂₀ H ₂₂ O ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	294.37
Tamaño del cristal (mm)	0.480 x 0.451 x 0.185 mm
Color	Incoloro
Sistema cristalino	Trigonal
Grupo espacial	P 3 ₂ 2 ₁
a (Å)	8.9537(9) Å
b (Å)	8.9537(9) Å
c (Å)	38.060(4) Å
α (°)	90°
β (°)	90°
γ (°)	120°
V (Å ³)	2642.5(6) Å ³
Z	6
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.110 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	21429
No. de reflexiones independientes (R _{int})	3245 [R(int) = 0.0597]
Máximos y Mínimos	0.9876 and 0.9618
Datos/Parámetros	3245 / 394 / 315
Índices final R [>2σ(I)]	R ₁ = 0.0493, wR ₂ = 0.1183
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.0998, wR ₂ = 0.1467
GoF (F ²)	1.029
Método de corrección absorción	Semi empírico

Una vez sintetizado el ácido **126a** se evaluó el alcance de la reacción de SAA utilizando diferentes acetales de cetena como nucleófilos para la síntesis de nuevos ácidos 4-alquenoicos con dos centros consecutivos (**Tabla 11**).

Tabla 11. Efecto del sustituyente para la síntesis de ácidos 4-alquenóicos con dos centros consecutivos.

Entrada	Compuesto	R	Tiempo	Conversión	ee	rd
1	126a	<i>i</i> -Pr	24	>99	88	65:35
2	126b	<i>t</i> -Bu	10	>99	86	65:35
3	126c	Et	48	>99	93	72:28
4	126d	Me	48	80	40	70:30
5	126e	Ph	3.5	>99	70	86:14
6	126f	4-OMePh	8	90	72	75:25

Nuevamente la reacción no se vio afectada por el sustituyente con respecto a la conversión. La menor conversión fue observada cuando se utilizó el acetal de cetena con un grupo metilo (**Tabla 11**, entrada 4), esto se puede atribuir a la baja estabilidad de este nucleófilo.

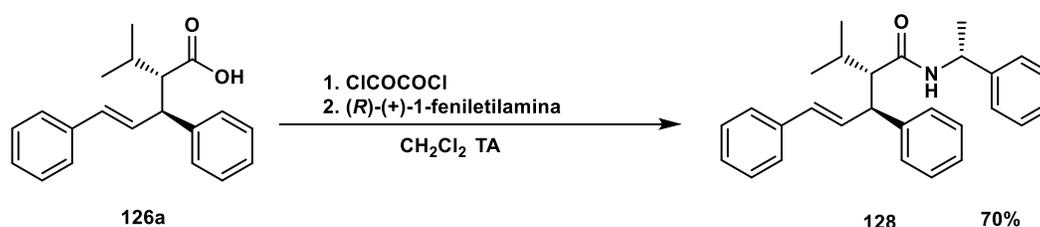
Con respecto a las enantioselectividades se lograron observar altos excesos enantioméricos cuando son utilizados como los grupos: *i*Pr, *t*-Bu y Et. Sin embargo, los excesos enantioméricos disminuyeron cuando son utilizados acetales de cetena con sustituyentes aromáticos.

Con respecto a las relaciones diastereoméricas, en la mayoría de los casos se encuentran en un intervalo de 65:35 a 75:25 y no se ve una influencia directa del sustituyente, solamente cuando es utilizando Ph (**Tabla 11**, entrada 5) se observó un ligero aumento de la diastereoselectividad hasta 86:14.

Cabe mencionar que todos los productos fueron caracterizados por todas las técnicas espectrométricas y espectroscópicas.

1.3.6 Determinación de la configuración absoluta de los ácidos alquenólicos

Una vez sintetizada una familia de ácidos 4-alquenólicos con uno o dos centros asimétricos consecutivos, se llevó a cabo la determinación de la configuración absoluta de la mezcla de diastereómeros del ácido **126a**, mediante la transformación del mismo en la amida **128** utilizando la (*R*)-feniletilamina. Los resultados obtenidos de esta transformación, fueron correlacionados con el resto de ácidos insaturados para determinar la configuración absoluta de todos los ácidos obtenidos hasta el momento.



Esquema 37. Derivatización del ácido **126a** a la amida **128**.

El compuesto **128** fue obtenido en un 70% de rendimiento. Posteriormente fue aislado el diastereómero mayoritario mediante una cromatografía en columna de sílica gel y caracterizado por todas las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de RMN de ¹H del compuesto **128** (**Figura 12**) se aprecian tres señales dobles que integran para tres hidrógenos cada una que corresponden a los tres grupos metilos presentes en la molécula. En 0.92 ppm ($J = 6.9$ Hz), se encuentra el metilo de la amina de partida y en 0.98, 1.10 ppm ($J = 6.9, 6.6$ Hz), corresponden a los metilos del grupo *isopropilo*. En un intervalo de 2.04-2.12 ppm se logra observar una señal múltiple que corresponde a la señal del CH del grupo *isopropilo*. En 2.87 ppm se localiza una señal doble de dobles que corresponde al H-2 que se encuentra en posición alfa al ácido carboxílico. También en 3.89 ppm ($J = 9.9$ y 9.6 Hz) se encuentra una señal doble de dobles que corresponde al H-3, el cual es el carbono donde hemos realizado la SAA. En 4.86 ppm se observa una señal quintuple que corresponde a H-8, que es el protón que se encuentra en la posición bencílica. El protón del grupo NH se localiza en 5.18 ppm ($J = 8.1$ Hz), como una señal doble. Por otro lado, uno de los protones del doble enlace se puede observar como una señal doble en 6.53 ppm con una $J = 15.6$ Hz, mientras que el otro protón del doble enlace aparece como una señal

doble de doble en 6.32 ppm. De igual manera a lo observado en el ácido de partida y a las constantes de acoplamiento, el doble enlace se encuentra en una disposición *trans*. Finalmente las señales de los protones aromáticos se observan como una señal múltiple entre 7.13 – 7.36 ppm.

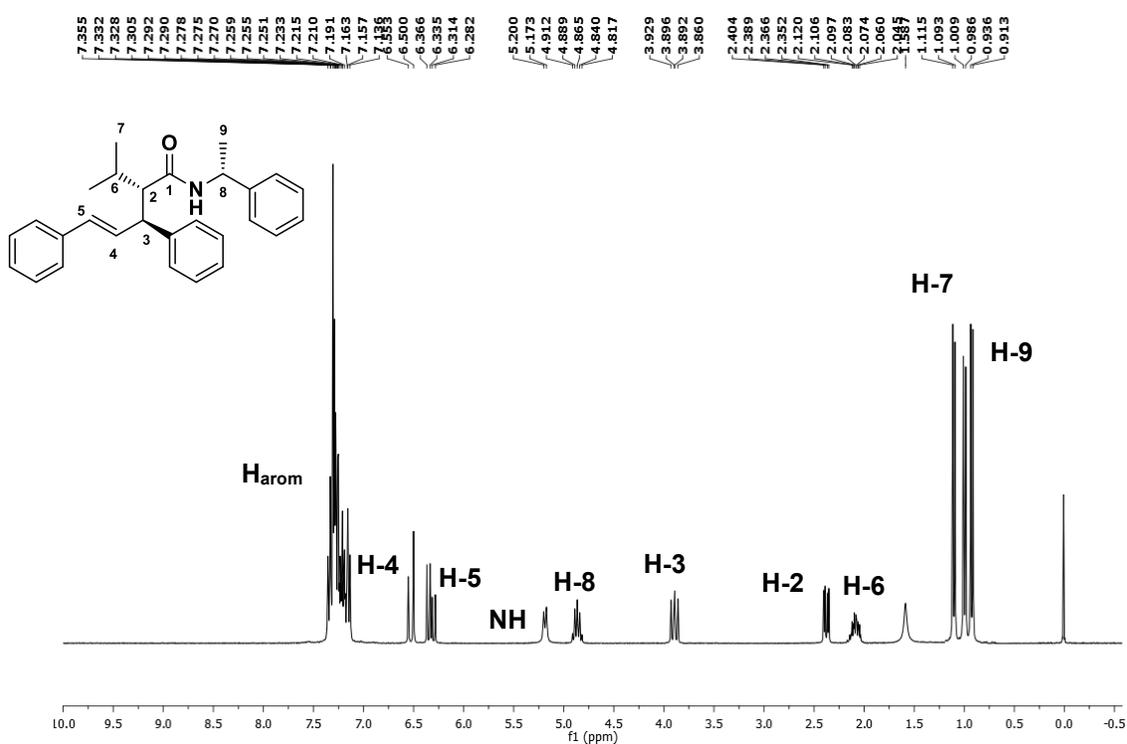


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **128**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **128** (Figura 13), en 16.8 y 20.6 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilos del *isopropilo*, mientras que el metilo correspondiente a la amida en posición bencílica en 22.2 ppm. En 28.6 ppm se puede observar el grupo CH del grupo *isopropilo* y el carbono del enlace CH-NH , C-8 en 47.9 ppm. En 50.3 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-3. El carbono α al carbono carbonílico de la amida que se localiza en 59.3 ppm. Las señales debidas a los átomos del doble enlace C-4 y C-5 se localizan en 137.3 y 143.18 ppm mientras que en el área de los carbonos de los anillos aromáticos se observan las ocho señales que corresponden a los dos anillos de benceno monosustituídos. Por último, la señal del carbono C=O de la amida se localiza en 171.1 ppm.

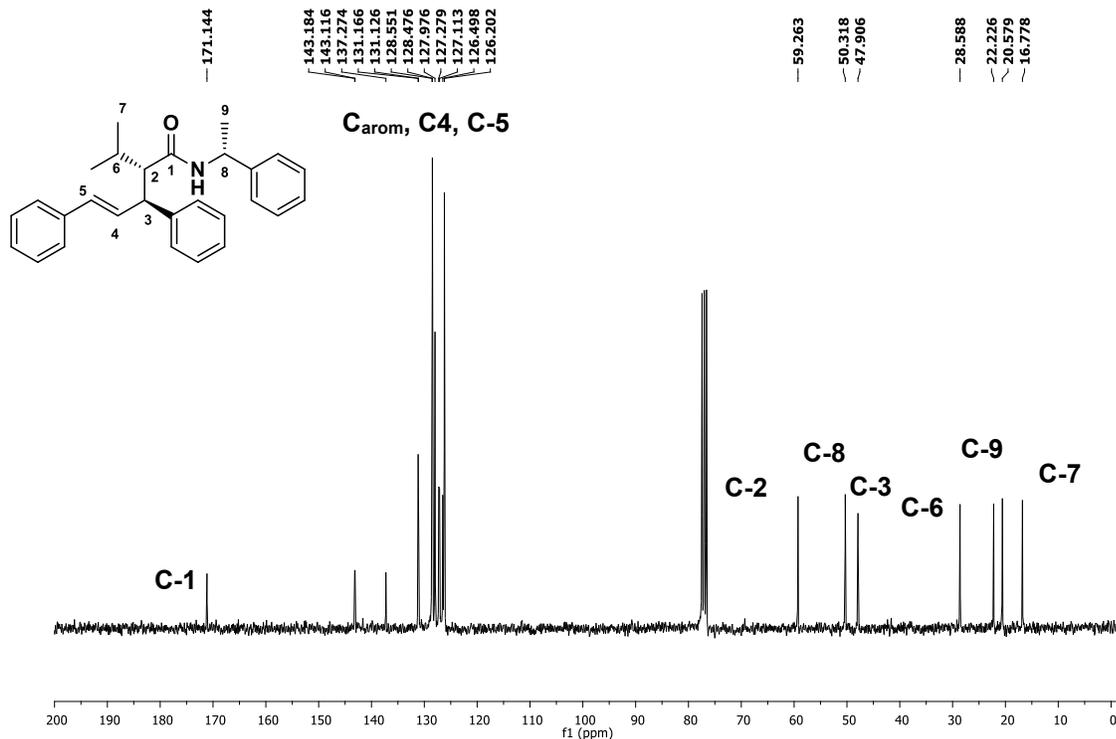


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) para el compuesto **128**.

Además de toda la evidencia espectroscópica, el objetivo de preparar la amida fue el de poder obtener un monocristal de la misma y llevar a cabo un estudio por difracción de Rayos X con la finalidad de tomar como referencia el centro estereogénico de la (*R*)-feniletilamina y determinar inequívocamente la configuración absoluta del ácido **126a** enantioméricamente enriquecido en el carbono C-3 en un 88%. Todos los datos de las longitudes y ángulos de enlace se muestran en las tablas 12 y 13.

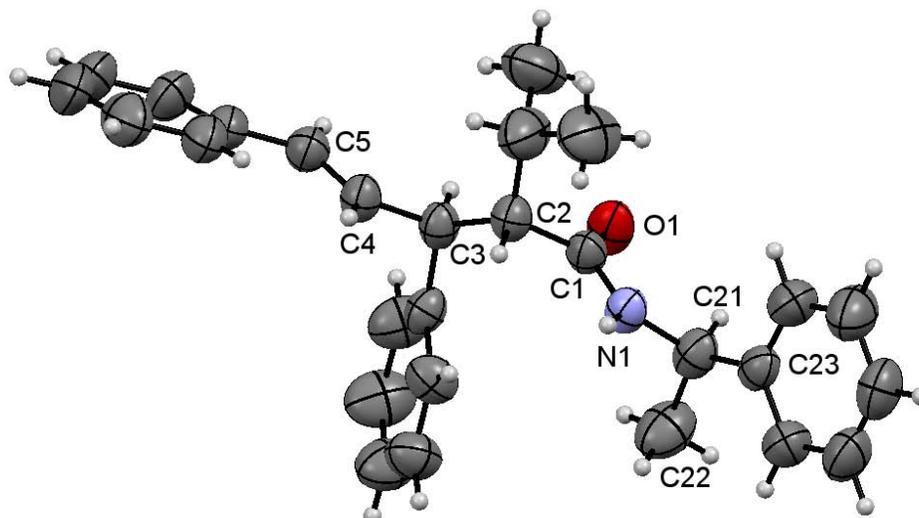


Figura 74. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **128**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 12. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **128**.

Distancias de enlace [Å]:

O(1)-C(1)	1.237(5)	C(2)-C(6)	1.524(7)
N(1)-C(1)	1.333(5)	C(2)-C(3)	1.539(6)
N(1)-C(21)	1.451(5)	C(3)-C(4)	1.502(6)
C(1)-C(2)	1.512(6)	C(4)-C(5)	1.313(6)

Ángulos de enlace [°]:

C(1)-N(1)-C(21)	123.0(4)	C(1)-N(1)-H(1)	118(3)
C(21)-N(1)-H(1)	118(3)	O(1)-C(1)-N(1)	121.7(4)
O(1)-C(1)-C(2)	122.0(4)	N(1)-C(1)-C(2)	116.4(4)
C(1)-C(2)-C(6)	113.0(4)	C(1)-C(2)-C(3)	108.9(4)
C(6)-C(2)-C(3)	115.0(4)	C(1)-C(2)-H(2)	106.4(3)
C(4)-C(3)-C(9)	106.8(3)	C(4)-C(3)-C(2)	112.2(4)
C(9)-C(3)-C(2)	114.2(3)	C(5)-C(4)-C(3)	125.5(4)

Tabla 13. Datos cristalográficos para el compuesto **128**.

Datos cristalográficos

Fórmula	C ₂₈ H ₃₁ NO
Peso molecular (g mol ⁻¹)	397.54
Tamaño del cristal (mm)	0.494 x 0.056 x 0.046 mm
Color	incolore
Sistema cristalino	ortorombico
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	9.7252(14) Å
b (Å)	15.474(2) Å
c (Å)	15.678 (2) Å
α (°)	90°
β (°)	90°
γ (°)	90°
V (Å ³)	2359.4(6) Å ³
Z	4
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.119 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	24250
No. de reflexiones independientes (R _{int})	5420 [R(int) = 0.0885]
Máximos y Mínimos	0.9969 and 0.9678
Datos/Parámetros	5420 / 24 / 298
Índices final R [>2σ(I)]	R ₁ = 0.0582, wR ₂ = 0.1163
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1846, wR ₂ = 0.1666
GoF (F ²)	0.965
Método de corrección absorción	Semi empírico

En la proyección tipo ORTEP de la amida **128**, podemos confirmar la conformación *trans* del doble enlace, lo cual pudo observarse previamente en el espectro de ¹H, mediante las constantes de acoplamiento. Adicionalmente, es importante recalcar que las configuraciones absolutas de ambos centros estereogénicos localizados en los carbonos 3 y 4 son (S). Esto permite proponer un modelo para explicar cómo fue inducida la quiralidad cuando se utilizó (R)-BINAP como ligante, así como establecer la configuración absoluta de

los ácidos preparados mediante la correlación de la configuración absoluta obtenida para **126a** (Figura 15).

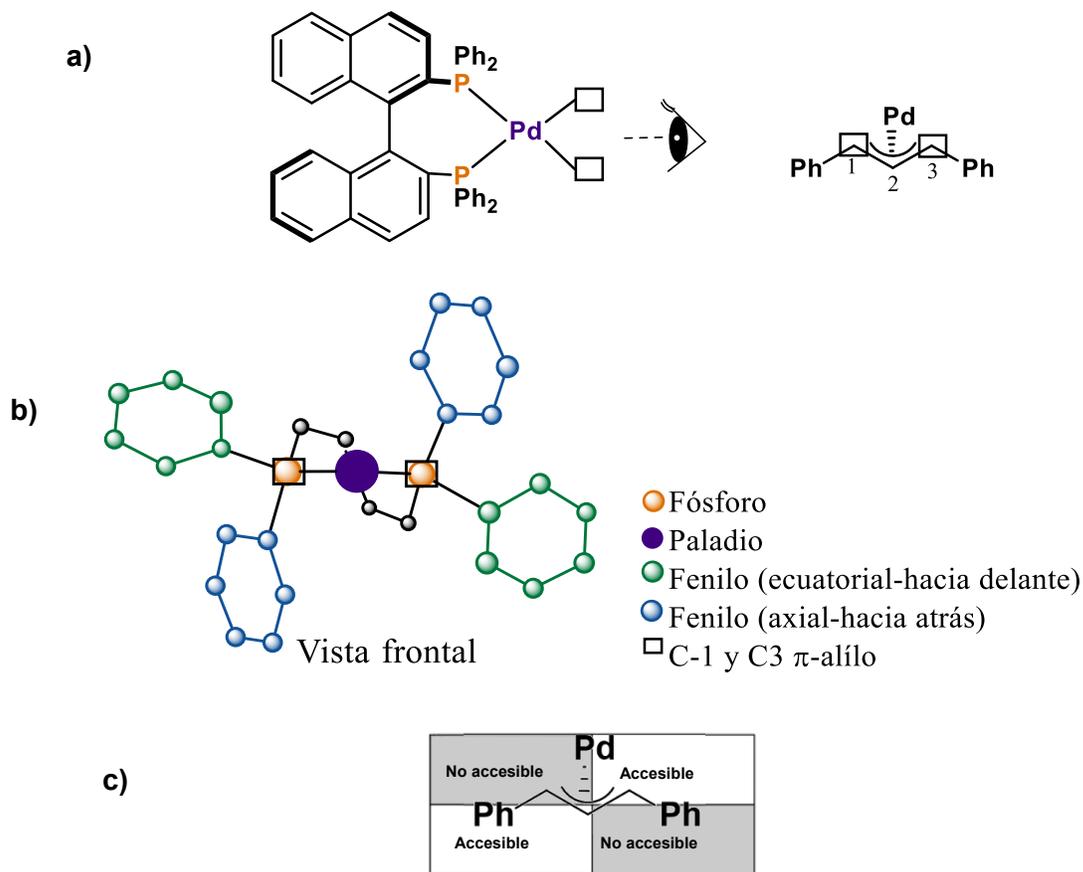


Figura 85. Predicción de la inducción asimétrica. a) Complejo BINAP-Pd-Alilo b) vista frontal c) Diagrama de cuadrantes (*R*)-BINAP-Pd-sustrato

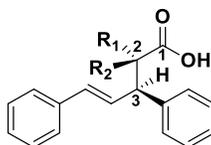
En la **Figura 15**, se presenta una propuesta para explicar como ocurre la estereoselectividad en nuestro sistema catalizador-sustrato. Este modelo muestra en la figura a) como el ligante (*R*)-BINAP se encuentra coordinado al centro metálico y al mismo tiempo, como el paladio interacciona con el sistema π -alilo, donde para fines de simplicidad solamente se muestra la interacción con el C-1 y el C-3 la cual está representada como un cuadrado (□). En la figura b) se presenta el mismo sistema pero desde una vista frontal y con la omisión de los naftalenos para mayor claridad. En esta figura es posible observar como el ataque nucleofílico en los C-1 y C-3 se encuentra estéricamente influenciada por los grupos fenilos situados en posición ecuatorial.

A partir de la información proporcionada por la figura b) es posible crear el diagrama de cuadrantes correspondiente a este sistema. De manera general el diagrama de cuadrantes indica el ambiente alrededor del metal, la línea horizontal corresponde al plano donde se encuentra el catalizador. Los dos cuadrantes sombreados representan el espacio que está ocupado por sustituyentes en el ligante y se extiende hacia adelante, bloqueando el acercamiento del nucleófilo, mientras los que no están sombreados corresponden a los más desocupados en el espacio.

En la figura c) se aprecia el diagrama de cuadrantes correspondiente, donde se observa que uno de los carbonos del sistema alílico se encuentra en un cuadrante ocupado, en el cual uno de los fenilos se encuentra en posición ecuatorial (hacia delante del plano), mientras que el otro carbono alílico se encuentra en un cuadrante desocupado donde el fenilo se encuentra en posición axial (hacia atrás del plano), lo que permite el ataque nucleofílico del acetal de cetena. Los resultados obtenidos mediante el diagrama previamente descrito, coinciden con los resultados obtenidos con el análisis de la proyección tipo ORTEP de la amida **128** donde se logró demostrar que el carbono donde se ha llevado a cabo la sustitución alílica posee una configuración absoluta *S*.

En base a estos resultados, es posible extrapolar este resultado a todos los ácidos sintetizados y asignar la configuración absoluta de cada uno de ellos (**Tabla 14**).

Tabla 14. Configuración de los ácidos 4-alquénicos



Entrada	Ácido	R ₁	R ₂	C-2	C-3
1	122a	-(CH ₂) ₅ -		-	<i>R</i>
2	122b	-(CH ₂) ₄ -		-	<i>R</i>
3	122c	-(CH ₂) ₃ -		-	<i>R</i>
4	122d	Me	Me	-	<i>R</i>
5	122e	Ph	Ph	-	<i>R</i>

6	126a	<i>i</i> -Pr	H	S	S
7	126b	<i>t</i> -Bu	H	<i>R</i>	S
8	126c	Et	H	S	S
9	126d	Me	H	S	S
10	126e	Ph	H	<i>R</i>	S
11	126f	4-OMePh	H	<i>R</i>	S

Como puede observarse en la **Tabla 14** los ácidos 4-alquenóicos que provienen de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena simétricos, tendrán una configuración absoluta de *R* para el carbono 3 (**Tabla 14**, entradas 1-5), mientras los ácidos provenientes de acetales de cetena proquirales, presentarán una configuración de *S* para en el mismo átomo de carbono (**Tabla 14**, entradas 6-11). El ataque en ambos casos ocurre de la misma manera pero la asignación varía en base a la prioridad de cada uno de los grupos.

Para explicar la diastereoselectividad observada en los resultados y la configuración absoluta para el carbono situado en posición α al ácido carboxílico cuando son utilizados acetales de cetena proquirales, es posible llevar a cabo un análisis al modelo presentado en la **Figura 16**.

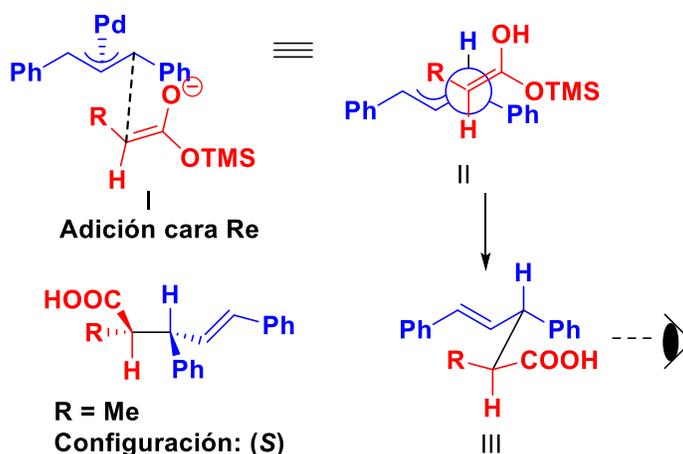


Figura 96. Estereoselectividad con acetales de cetena proquirales Cara Re.

El ataque nucleofílico de los acetales de cetena proquirales puede llevarse a cabo por cada una de las caras del mismo (cara *Re* y cara *Si*). En el sistema presentado, se propone que ocurre la adición por la cara *Re*, como se muestra en la figura I, debido a que al realizar un análisis de la misma utilizando una proyección de Newman II es posible observar menores interacciones *Gauche* en comparación cuando se realiza el mismo análisis cuando la adición es por la cara *Si* (**Figura 17**). Con base en este análisis fue posible determinar que la configuración absoluta del C-2 es (*S*) para el diasteroómero mayoritario, lo cual coincide con los resultados obtenidos mediante la difracción de rayos X de la amida **128**.

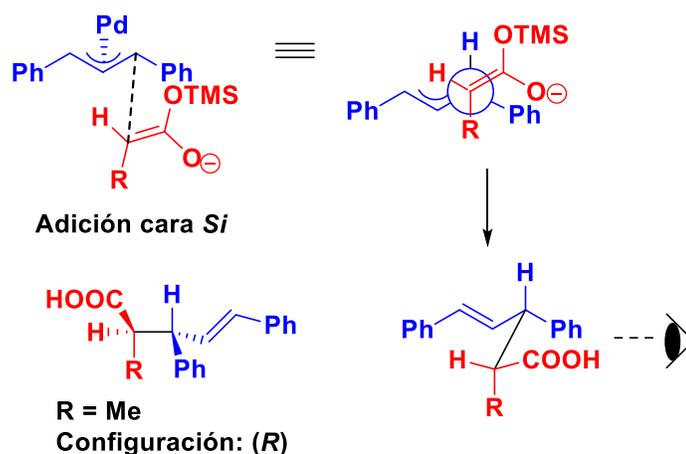
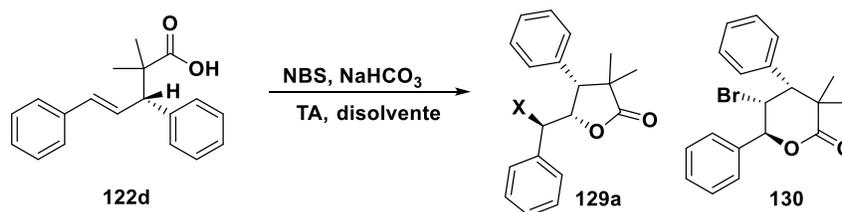


Figura 107. Estereoselectividad con acetales de cetena proquirales Cara *Si*

Por las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, la asignación del carbono 2 de los ácidos 4-alquenóicos que posean un sustituyente con un carbono cuaternario (*t*-Bu, Ph, 4-OMePh) serán (*R*) mientras que con un carbono primario o secundario (*i*-Pr, Et, Me) serán (*S*).

1.3.7 Síntesis de lactonas quirales a partir de ácidos alquenóicos

Una vez sintetizada la nueva familia de ácidos 4-alquenóicos con excelentes conversiones y altos excesos enantioméricos, se demostró que los mismos pueden ser utilizados para la preparación de lactonas con varios centros estereogénicos consecutivos. Para este efecto, se utilizó el ácido carboxílico **122d** enantioméricamente enriquecido (82% ee) para llevar a cabo su transformación en diferentes lactonas por métodos tradicionales de halolactonización (**Tabla 15**).

Tabla 15. Síntesis de halolactonas. Efecto del disolvente

Entrada	Disolvente	Tiempo	Rendimiento	129a:130 r.d.
1	CH ₂ Cl ₂	9	74	90:10
2	THF	4	84	76:24
3	CH ₃ CN	1.5	99	60:40

En la **Tabla 15**, se muestran los resultados obtenidos cuando se llevó a cabo la lactonización del ácido **122d** utilizando NBS como fuente de bromo y NaHCO₃ como base a temperatura ambiente realizando cambios en el disolvente, con la finalidad de determinar si el mismo tiene un efecto en el rendimiento de la reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo en CH₂Cl₂ es posible obtener el 74% de rendimiento de una mezcla de regioisómeros en 9 horas, que mediante cromatografía HPLC fue posible determinar que se encuentran en una proporción 90:10.

Cuando la reacción se llevó a cabo en THF, en 4 horas de reacción fue posible aumentar el rendimiento al 84%, con una proporción de los regioisómeros de 76:24. Adicionalmente se llevó a cabo la reacción en CH₃CN, donde fue posible aumentar el rendimiento de los productos obtenidos a un 99% y con una relación de los regioisómeros de 60:40.

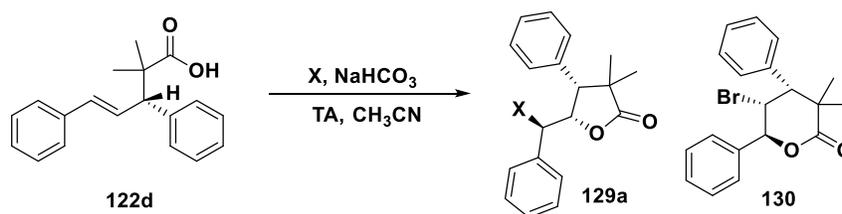
Tabla 16. Constantes dieléctricas y polaridades.

Disolvente	Polaridad	Constante dieléctrica
CH ₂ Cl ₂	3.4	9.10
THF	4.2	7.50
CH ₃ CN	6.2	37.5

Con base a los resultados obtenidos previamente, existe una relación estrecha entre la polaridad del disolvente y el rendimiento así como la proporción de regioisómeros en la reacción. En la **Tabla 16** se muestran los disolventes utilizados y la polaridad de los mismos, donde puede observarse que a medida que aumentamos la polaridad del disolvente la velocidad de la reacción disminuye de 9 horas en CH_2Cl_2 a 1.5 horas en CH_3CN , lo que provocó una pérdida en la regioselectividad de la reacción, lo cual coincide con las reglas de Hughes-Ingold.⁶⁶ Por otro lado, cuando se utiliza disolventes polares el rendimiento se ve favorecido.

Posteriormente, se realizaron otros experimentos evaluando el agente halogenante, y CH_3CN como disolvente (**Tabla 17**).

Tabla 17. Síntesis de halolactonas. Efecto del agente halogenante



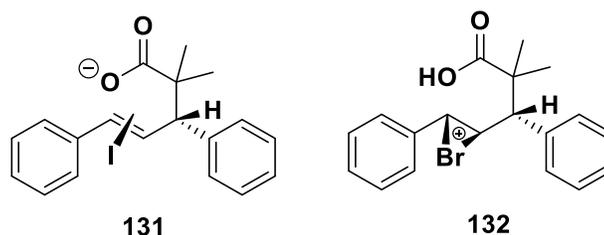
Entrada	X	Tiempo	Rendimiento	129:130 r.d
1	NBS	1.5	99	60:40
2	Br_2	2	80	50:50
3	NIS	2	79	94:6
4	I_2	24	75	92:8
5	I_2/KI	24	76	99:1

Cuando es utilizado Br_2 como agente halogenante (**Tabla 17**, entrada 2), no se logró observar ninguna regioselectividad en la reacción y se observaron ambas lactonas en una proporción 50:50. De manera general, cuando utilizamos yodo como electrófilo se lograron

⁶⁶ Reichardt, C, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, 1990, Wiley-VCH, cuarta edición, 147

obtener altas regioselectividades hacia la γ -lactona principalmente cuando se utiliza una mezcla de I_2/KI como agente halogenante en un 76% de rendimiento.

Estos resultados coinciden con lo reportado por Snider y Johnston,⁶⁷ que proponen que la regioselectividad depende de la diferencia en el paso determinante en la velocidad de la reacción entre la yodolactonización y de la bromolactonización. En la yodolactonización el paso determinante es el ataque del carboxilato al complejo yodo-alqueno **131**, mientras que en la bromolactonización es la formación del ion bromonio **132**. Con base a lo anterior es posible suponer la selectividad a la formación de la γ -yodolactona es debido al impedimento estérico del yodo en el intermediario **131** el cual bloquea el ataque en la posición bencílica, a diferencia de la bromolactonización donde ocurre la formación del ion bromonio **132**, el cual permite el ataque en ambas posiciones.



Esquema 38. Intermediarios para las lactonas **129b** y **130**.

Ambas lactonas fueron caracterizadas totalmente por técnicas espectroscópicas y espectrométricas (IR, EM; RMN 1H y ^{13}C) y los datos obtenidos se describen a continuación:

En el espectro de RMN 1H del compuesto **129a** (**Figura 18**) se aprecian dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada una en 0.92 ppm y 1.53 ppm que se asignan a los dos grupos metilos. En 3.57 ppm se observa una señal doble que corresponde al protón H-3 que se encuentra en posición bencílica. En 4.58 ppm ($J = 11.2$ Hz) se encuentra otra señal doble que corresponde al protón H-5. En 5.34 ppm ($J = 4.8, 10.8$ Hz) aparece una señal doble de dobles que corresponde al protón que se encuentra en el cierre de la lactona H-4. Finalmente las señales de los dos fenilos se observan como una señal múltiple entre 7.18 – 7.39 ppm.

⁶⁷ Snider, B. B.; Johnston, M. I., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5497.

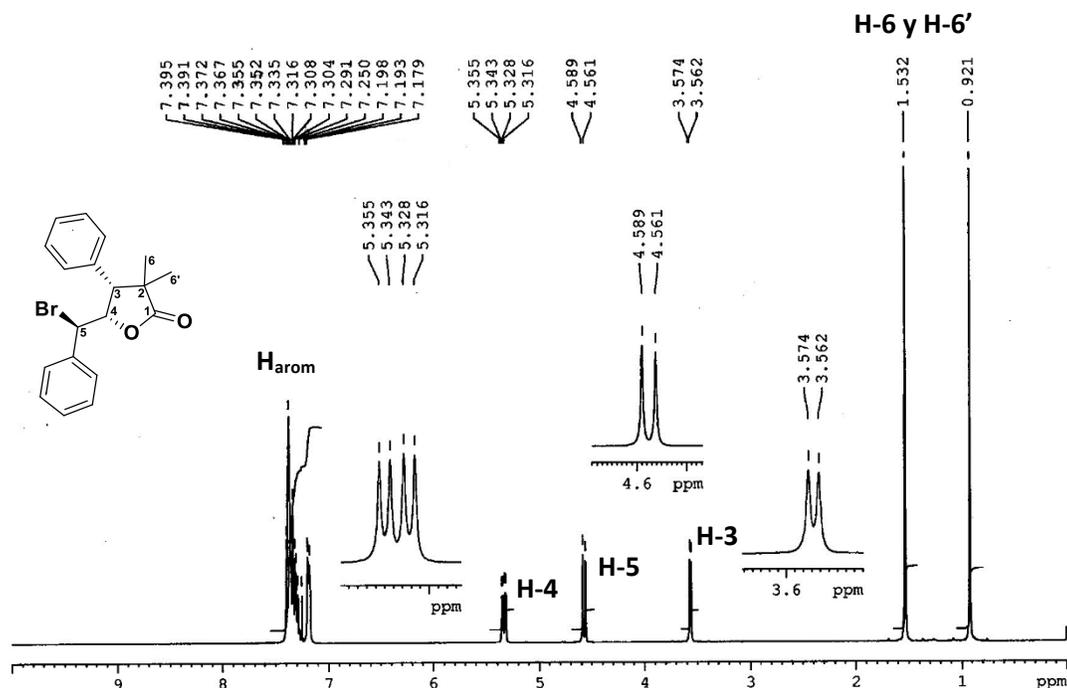


Figura 118. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **129a**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **129a** (**Figura 19**), en 21.2 y 25.3 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilos C-6 y C-6'. En 45.7 ppm se puede observar la señal del carbono C-5, base del átomo de bromo y en 50.9 ppm la señal del carbono C-3. La señal del carbono C-2 que se localiza en la posición α al carbono carboxilo de la lactona se localiza en 56.9 ppm. La señal del carbono C-4 que corresponde al cierre de la lactona se encuentra en 81.4 ppm. Finalmente, en el área de los dobles enlaces en un intervalo de 127.9 – 137.9 ppm se encuentran las señales que corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos. Por último, la señal del C-1 de la lactona se localiza en 180.9 ppm.

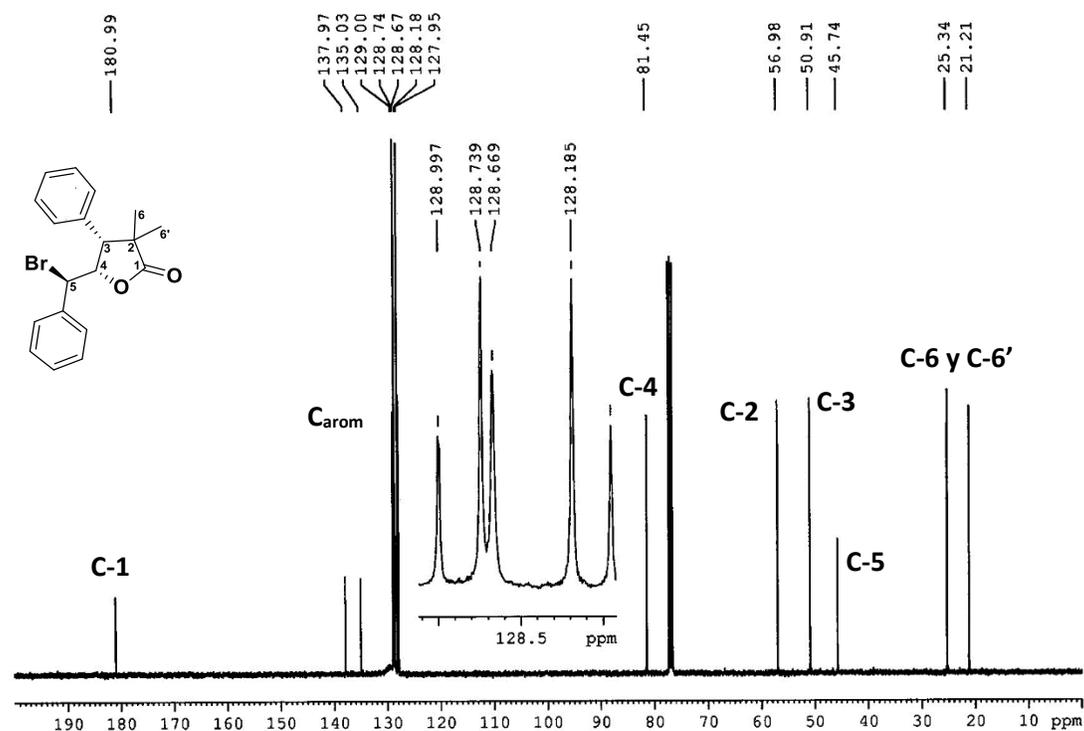


Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **129a**.

Además de toda la evidencia espectroscópica, fue posible obtener un monocristal y llevar a cabo un estudio por difracción de Rayos X. En la figura ORTEP se puede confirmar la formación de una lactona de 5 miembros, donde el bromo y el oxígeno se encuentran en disposición *anti*. Adicionalmente, es posible determinar la configuración absoluta de la γ -lactona, con base a los resultados previamente obtenidos para los ácidos insaturados, el carbono en posición 3 tiene una configuración (*R*), mientras los dos centros formados en la halolactonización: uno tiene una configuración absoluta de (*S*) para el átomo carbono del cierre de la lactona y (*R*) para el átomo de carbono base del átomo de bromo. Todos los ángulos y distancias de enlace pueden observarse en las tablas **18** y **19** (Figura 20).

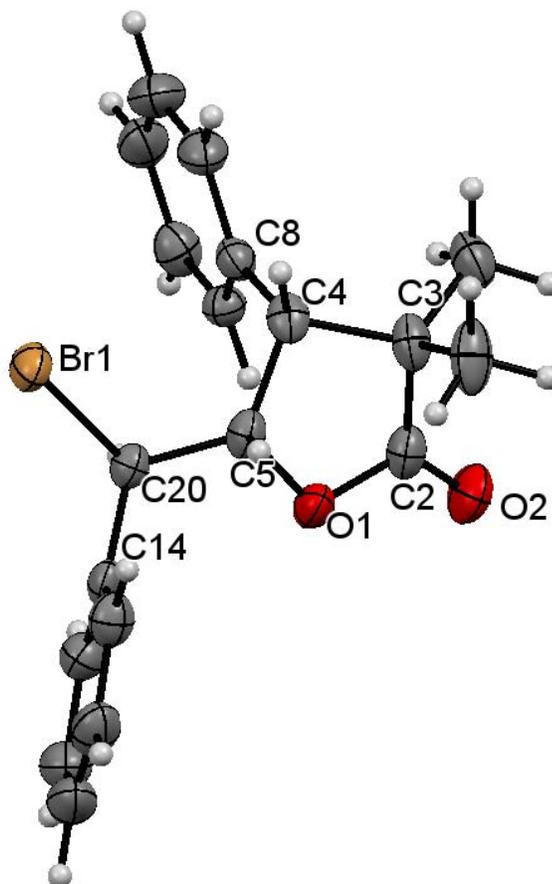


Figura 20. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **129a**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 18 Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **129a**.

Distancias de enlace [Å]:

Br(1)-C(20)	1.978(4)	O(1)-C(2)	1.366(5)
O1-C(5)	1.460(6)	O(2)-C(2)	1.200(6)
C(2)-C(3)	1.502(7)	C(3)-C(4)	1.561(6)
C(4)-C(5)	1.544(6)	C(5)-C(20)	1.524(6)

Ángulos de enlace [°]:

C(2)-O(1)-C(5)	109.3(4)	O(2)-C(2)-O(1)	120.2(5)
O(2)-C(2)-C(3)	129.3(4)	O(1)-C(2)-C(3)	110.5(4)

C(2)-C(3)-C(4)	101.5(3)	C(5)-C(4)-C(3)	100.0(4)
O(1)-C(5)-C(20)	104.1(4)	O(1)-C(5)-C(4)	105.5(3)

Tabla 19. Datos cristalográficos para el compuesto **129a**.

Datos cristalográficos

Fórmula	C ₁₉ H ₁₉ BrO ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	359.25
Tamaño del cristal (mm)	0.318 x 0.208 x 0.094 mm
Color	colorless
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P 2 ₁
a (Å)	11.7617 (4) Å
b (Å)	6.0733 (2) Å
c (Å)	12.0729 (4) Å
α (°)	90°
β (°)	98.3036 (18)°
γ (°)	90°
V (Å ³)	853.35(5) Å ³
Z	2
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.398 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	15005
No. de reflexiones independientes (R _{int})	3337 [R(int) = 0.0427]
Máximos y Mínimos	0.7460 and 0.4190
Datos/Parámetros	3337 / 1 / 201
Índices final R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0340, wR2 = 0.0727
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0391, wR2 = 0.0765
GoF (F ²)	1.128
Método de corrección absorción	Semi empírico

Los resultados obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal pueden ser corroborados mediante un análisis de los posibles estereoisómeros que pueden ser generados en la reacción. Como la lactona preparada presenta tres centros estereogénicos en su estructura, es posible la obtención de 4 pares de diasterómeros como se muestra en la **Figura 21**.

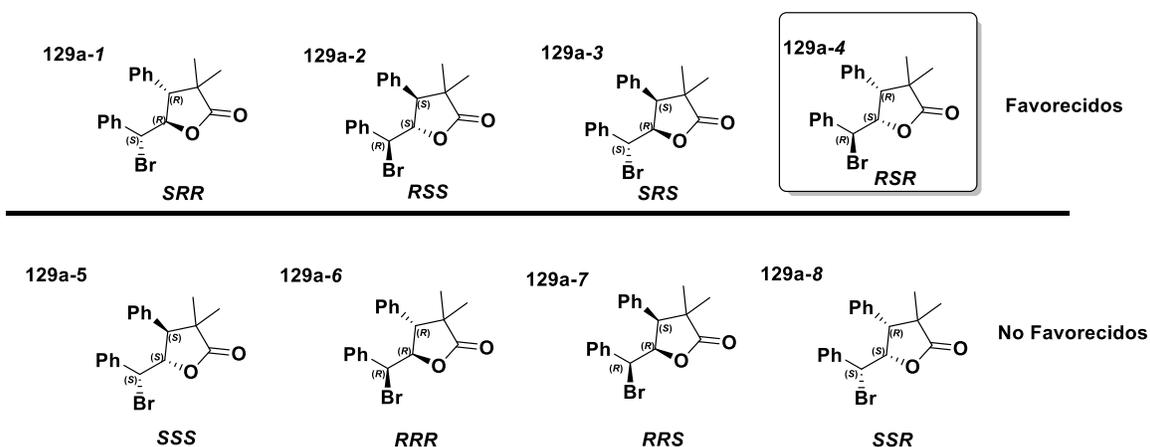
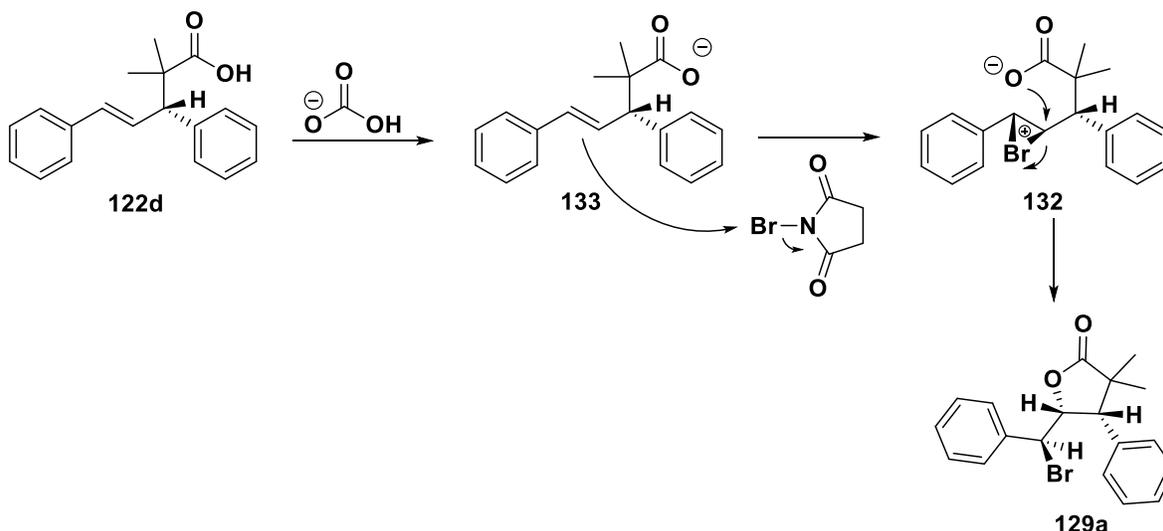


Figura 131. Estereoisómeros posibles en la reacción de halolactonización

De los cuatro pares de diasterómeros posibles, los estereoisómeros **129a-5** a **129a-8** pueden ser descartados debido a que el mecanismo de reacción involucra el ataque nucleofílico del carboxilato en la cara opuesta del ión bromonio, por lo que el átomo de bromo y el oxígeno deben de tener una disposición *anti* (**Esquema 39**).



Esquema 3927. Mecanismo para la formación de la γ -lactona.

Por otro lado, los diasterómeros **129a-1** y **129a-2** también pueden descartarse debido a que la formación del ión bromonio ocurre preferentemente en la cara opuesta de la olefina a donde se encuentra el grupo fenilo de la posición 3. Finalmente, de los estereoisómeros **129a-3** y **129a-4** se obtuvo mayoritariamente el diasterómero **129a-4**, debido a que se inició

con una mezcla enantioméricamente enriquecida con 82% de ee del ácido **129d** con configuración absoluta (*R*).

Adicionalmente, la δ -lactona fue aislada y caracterizada por todas las técnicas espectroscópicas y espectrométricas (IR, EM; RMN ^1H y ^{13}C) y los datos obtenidos se describen a continuación:

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **130** (Figura 21) se aprecian dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada uno en 1.35 y 1.37 ppm que se asignan a los dos grupos metilos. En 3.50 ppm se logra observar una señal doble con una constante de acoplamiento $J = 12$ Hz la cual corresponde al H-3. En 4.75 ppm encuentra una señal triple que corresponde al protón H-4. En 5.54 ppm ($J = 12\text{Hz}$) se observa una señal doble que corresponde al protón que se encuentra en el cierre de la lactona. Finalmente las señales de los protones aromáticos se observan como una señal múltiple entre 7.21 – 7.50 ppm.

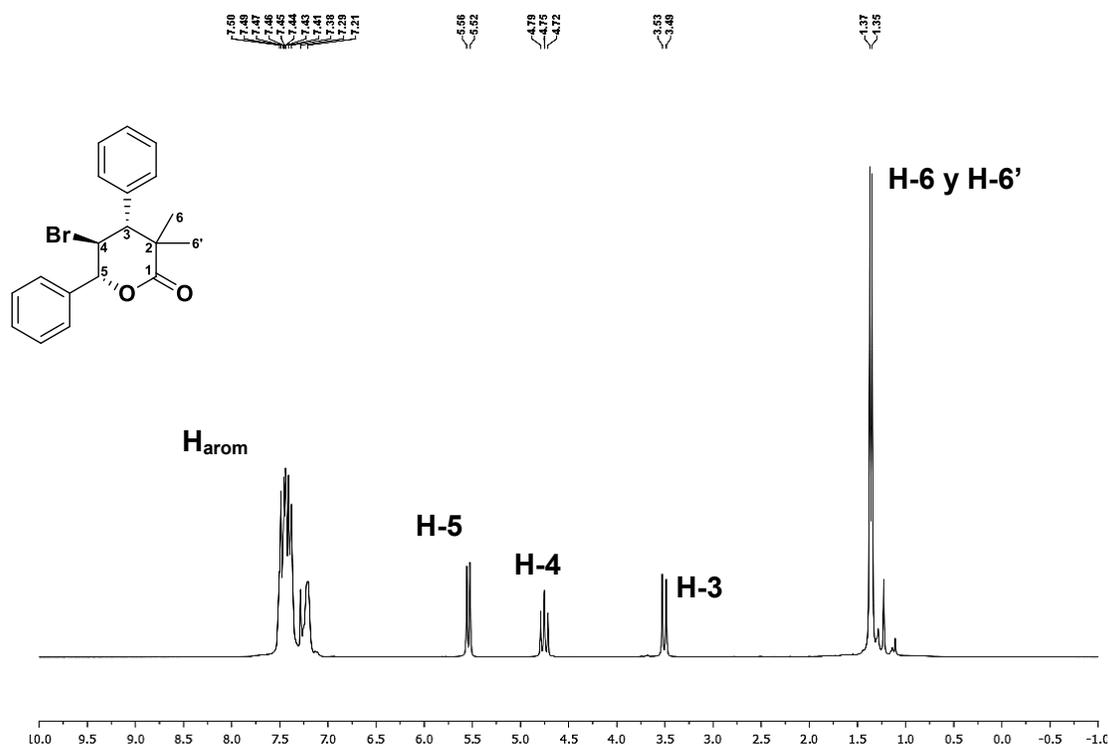


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **130**

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **130** (Figura 22), en 23.2 y 25.9 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilo. En 44.6 ppm se

puede observar el carbono α al carbono carbonilo de la lactona. En 51.2 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-4 y en 56.9 ppm el carbono del C-3 que se localiza en posición bencílica. La señal del carbono que corresponde al cierre de la lactona se encuentra en 85.6 ppm. A campo bajos, en el área de los dobles enlace en un intervalo de 127.6 – 136.8 ppm se encuentran las señales que corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos. Por último, la señal del C-1 se localiza en 175.5 ppm.

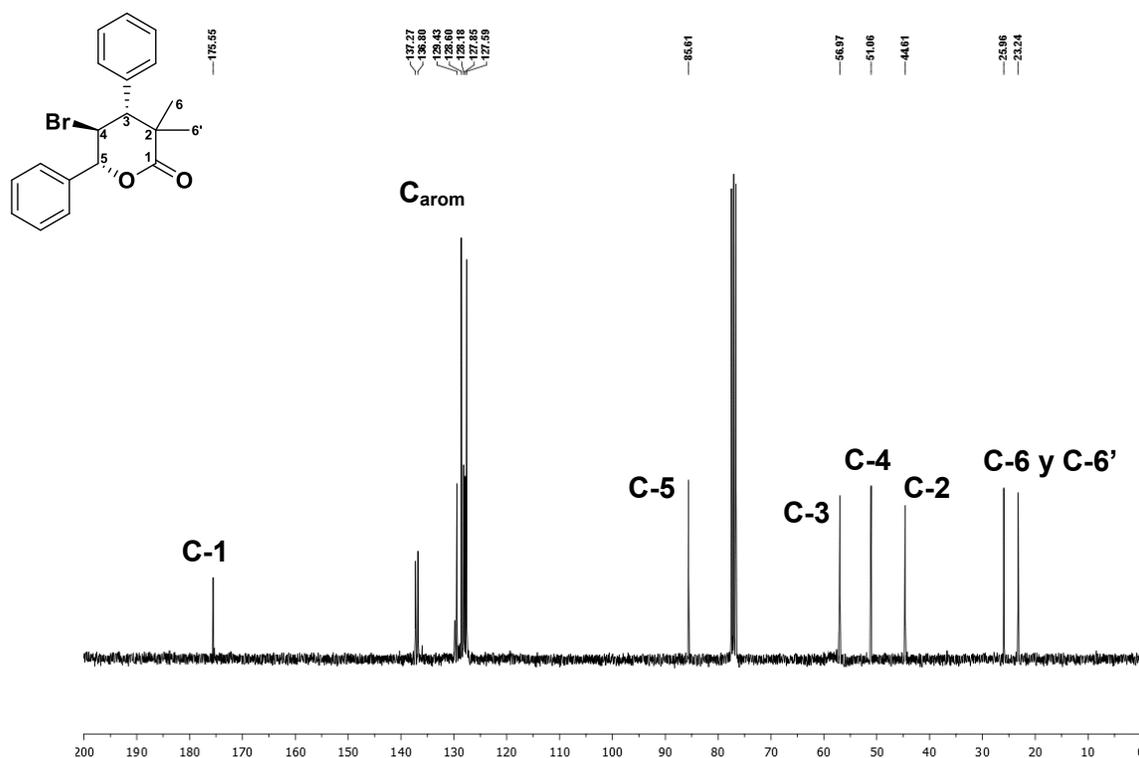


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **130**

De manera similar a los resultados obtenidos de la configuración absoluta para la γ -lactona, es posible extrapolar los mismos para la δ -lactona. En la **Figura 23** se muestra el diastereómero mayoritario obtenido para la δ -lactona. De manera análoga a la γ -lactona la configuración para el C-3 es (*R*) el cual fue previamente determinado para el ácido **122d**. Adicionalmente es posible confirmar el resto de centros, al realizar un análisis de la RMN de ^1H de la lactona **130** debido a que las constantes de acoplamiento para el H-3 y H-5 son de 12 Hz lo que confirma que la disposición de los mismos en relación el H-4 son anti (**Figura 23**) por. Por lo tanto, el carbono base del átomo de bromo posee una configuración

S, mientras el átomo de carbono donde ocurrió el cierre de la lactona tiene la configuración R.

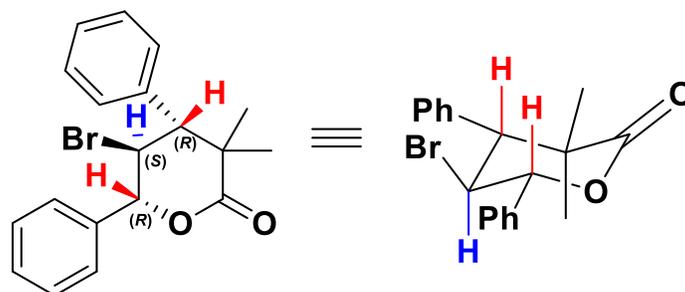


Figura 16. Estereoisómero mayoritario para la δ -Lactona **130**.

1.3.8 Ensayos de actividad citotóxica

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por lo que siempre ha tenido un papel preponderante en la investigación y desarrollo de nuevas terapias y agentes que permitan combatir este mal. Desafortunadamente, a pesar de los esfuerzos dentro del área, el tratamiento del cáncer es todavía un enorme reto para superar.

Conscientes de esta problemática, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo una variedad de pruebas de citotoxicidad de un gran número de compuestos preparados a partir del uso de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y electrófilos activados, los cuales han mostrado resultados prometedores.

Como ya se describió en los antecedentes de este capítulo, las lactonas y los ácidos insaturados, han mostrado un amplio perfil espectro de actividad biológica. Por lo cual se decidió evaluar las lactonas y los ácidos quirales preparados en este trabajo, en pruebas de actividad citotóxica bajo el protocolo del Instituto Nacional del cáncer de los Estados Unidos (NCI por sus siglas en inglés). Las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas en las pruebas fueron: glía del sistema nervioso central (**U251**), células de adenocarcinoma de próstata (**PC-3**), células de leucemia mieloblástica crónica (**K562**), células de adenocarcinoma de colon (**HTC-15**), células de adenocarcinoma de glándulas mamarias (**MCF-7**) y células de adenocarcinoma de pulmón (**SKLU-1**); que pertenecen al panel del NCI.

1.3.8.1 Screening primario de actividad citotóxica

En este trabajo solamente se llevó a cabo el ensayo preliminar de los compuestos preparados (**Figura 24**), trabajando sobre un crecimiento primario donde las células fueron expuestas a las sustancias prueba en una concentración de 50 μM (conocido como screening primario).

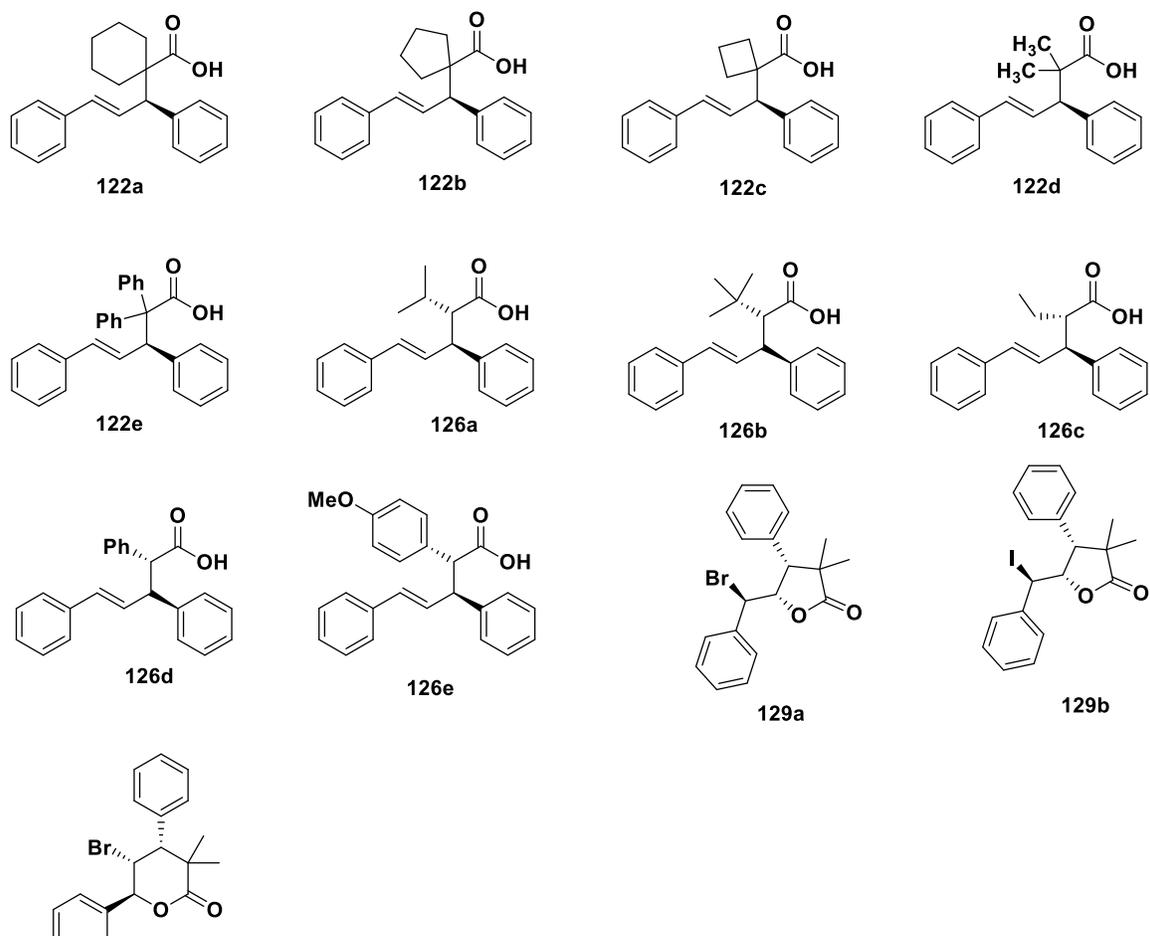


Figura 17. Compuestos evaluados en los ensayos de citotoxicidad.

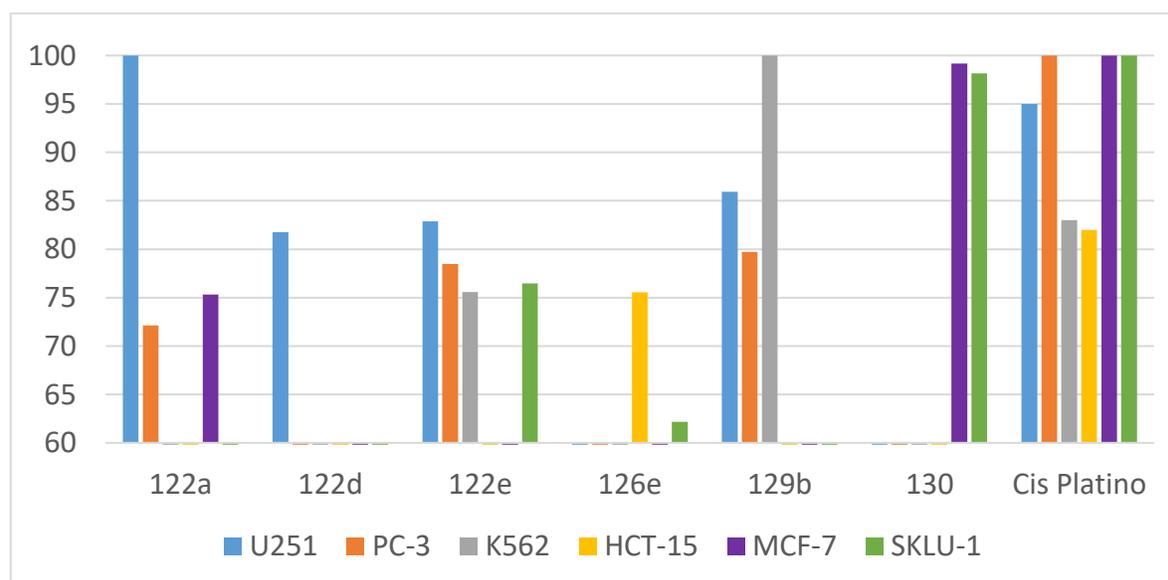
El screening primario de la citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas arrojó los resultados mostrados en la **Tabla 20** y solamente se visualizan en la **Figura 25** los compuestos y líneas celulares donde el porcentaje de inhibición es mayor o igual al 60%. Se tomó como referencia al *cis*-platino, un agente quimioterapéutico bastante activo empleado en el tratamiento contra el cáncer.

Tabla 20 Screening primario de actividad citotóxica de los compuestos sobre líneas cancerosas humanas.

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por línea celular					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
122a	100	72.12	2.31	56.58	75.32	31.53
122b	32.86	35.38	48.23		28.94	30.74
122c	17.48	25.02	30.35	0	23.02	20.77
122d	81.76	35.04	0	16.86	35	9.76
122e	82.86	78.46	75.58	32.39	59.64	76.46
126a	14.64	22.29	10.8	0	26.55	17.13
126b	6.24	13.21	19.56	0	32.78	18.13
126c	0	12.65	4.95	0	12.86	0
126d	10.33	19.77	5.04	0	18.88	14.3
126e	56.95	44.63	9.29	75.54	46.57	62.16
129a	18.23	11.44	42.92	3.44	31.44	18.42
129b	85.93	79.71	100	0	33.96	20.06
130	24.51	39.91	46.19	56.81	99.18	98.17
cis-platino	95	100	83	82	100	100

Concentración = 50 μ M

Vehículo = DMSO

Clave: **U251** = Glía del sistema nervioso central. **PC-3** = Próstata. **K562** = Leucemia. **HCT-15** = Colon. **MCF-7** = Mama. **SKLU-1** = Pulmón.**Figura 18** Screening primario de actividad citotóxica de los compuestos sobre líneas cancerosas humanas.

Fue muy importante observar que los compuestos evaluados, a pesar de que presentan estructuras moleculares muy semejantes, muestran diferencias significativas en las pruebas preliminares de actividad citotóxica.

En los ácidos 4-alquenoicos que contienen un solo centro asimétrico solamente **122a**, **122d** y **122e** presentaron interesantes porcentajes de inhibición. Es importante resaltar que **122a** y **122d** presentaron altas selectividades y altos porcentajes de inhibición para glía del sistema nervioso central a diferencia de **122e**, el cual presenta altos porcentajes de inhibición para cuatro líneas celulares pero sin ninguna selectividad. Por otro lado los ácidos con dos centros asimétricos consecutivos, únicamente **126e** presentó el 75 % de inhibición de manera selectiva a las células de adenocarcinoma de colon.

Con respecto a las γ -lactonas se logró observar que existe una relación directa entre el halógeno y la actividad biológica de las mismas, cuando se evaluó la lactona **129a**, la cual contiene un átomo de bromo como sustituyente, no se lograron porcentajes de inhibición superiores al 40% en todas las líneas celulares. Sin embargo, cuando se utiliza la lactona **129b**, la cual tiene un átomo de yodo, se lograron altos porcentajes de inhibición en el glía del sistema nervioso central, próstata y leucemia en la cual el porcentaje de inhibición es mayor al *cis*-platino. Por otro lado, la δ -lactona **130** mostró alta selectividad hacia el cáncer de pulmón y mama la cual es comparable con los valores obtenidos *cis*-platino pero a diferencia del estándar, los compuestos mostraron ser selectivos a esas dos líneas celulares.

1.4 PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse +300, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamiento químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativos al TMS usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se utilizó un espectrofotómetro Jeol AccuTOF empleando la técnica de MS-DART.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97⁶⁸ y refinado por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2).⁶⁹ Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$).

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

El análisis elemental de carbono, hidrógeno y nitrógeno se realizó utilizando un equipo Perkin-Elmer 2400 utilizando cisteína como estándar.

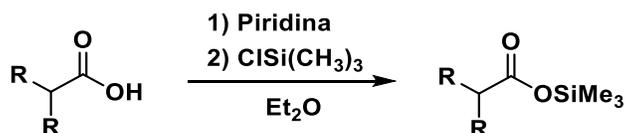
La rotación óptica se determinó utilizando un polarímetro Perkin Elmer modelo 343, a 589 nm, 25 $^\circ\text{C}$ y utilizando una celda de 1 dm.

Los excesos enantioméricos y las relaciones diastereoméricas fueron determinadas mediante HPLC con las condiciones: CHIRALPAK-IA, *i*PrOH/Hexano/TFA 95/5/0.1, velocidad de flujo 1 mL min^{-1} , $\lambda = 254$ nm y la regioselectividad mediante HPLC con las condiciones: Zorbax Eclipse Plus, $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$.

⁶⁸ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacobazzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.

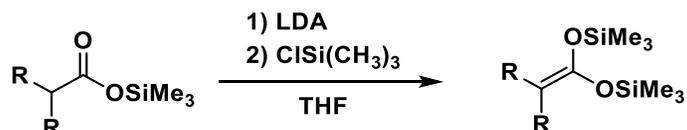
⁶⁹ Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Shen, Z.-L.; Zhou, M.-F. *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 1246.

Método general para preparar los ésteres de trimetilsilicio

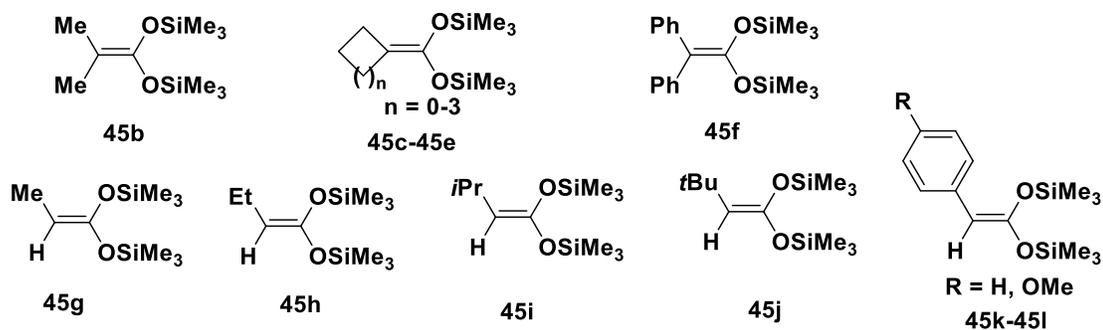


En un matraz de tres bocas con agitación mecánica equipado con un embudo de adición y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 90 mL de dietil éter anhidro como disolvente, 0.4 mol del ácido carboxílico correspondiente y 1.2 equivalentes de cloruro de trimetilsilano. Posteriormente, usando el embudo de adición se adicionaron gota a gota 1.2 equivalentes de piridina anhidra. Se dejó reaccionar la mezcla a reflujo durante dos horas. Transcurrido el tiempo se filtró la mezcla sobre celita y finalmente se purificó evaporando el disolvente y destilando el producto a presión reducida.

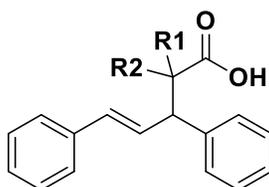
5.5 Método general para preparar acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena



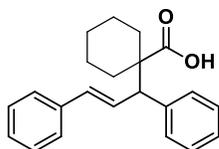
En un matraz de bola de 250 mL en atmósfera inerte, se preparó diisopropilamido de litio (LDA) a -78° utilizando como disolvente 80 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF) y 0.22 mol de *n*-Butil litio y 0.22 mol de diisopropilamina. Transcurrido el tiempo se adicionaron gota a gota 0.18 mol del éster de trimetil silicio y después de 30 minutos a -78°C se adicionaron gota a gota 0.25 mol de cloruro de trimetilsilano. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido éste tiempo se filtró sobre celita bajo atmósfera de nitrógeno y finalmente el producto se purificó por destilación a presión reducida.



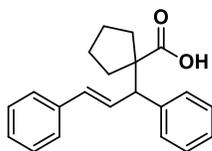
Síntesis de ácidos 4-alquenóicos



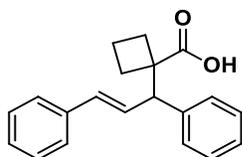
En un Schlenk de 15 mL fue preparada una suspensión de NaOAc (0.79 mmol, 0.065 g) y 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro, consecutivamente se adicionó el acetal de bis(trimetilsilil)cetena (1.19 mmol) y se dejó agitando por 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente fue adicionada una solución del electrófilo previamente agitado por 5 minutos con 0.79 mmol del acetato de (*E*)-1,3-difenilpropileno, el dimero del cloruro de alil paladio (1% mol) y Ligante (2% mol) en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez completada la reacción, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.

**Ácido (*E*)-1-(1,3-difenilalil)ciclohexanocarboxílico (122a):**

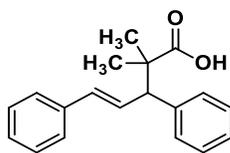
Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25} = +32.72$ ($c = 0.0066$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 1.37$ - 2.32 (m, 10H, CH₂), 3.54 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, -CH-Ph), 6.44 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, Ph-CH=CH), 6.68 (dd, 1H, $J = 9.9, 15.6$ Hz, CH-CH=CH), 7.18-7.36 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 23.4$ (CH₂), 23.6(CH₂), 28.8(CH₂), 31.8(C_{qt}), 58.7 (CH-Ph), 126.4(C_{arom}), 126.9(C_{arom}), 127.3(C_{arom}), 128.1(C_{arom}), 128.4 (CH-CH=CH), 128.5(C_{arom}), 129.1(C_{arom}), 132.6 (Ph-CH=CH), 137.4(C_{arom}), 140.0(C_{arom}), 183.0(C=O) ppm; IR (KBr) $\nu = 2934, 1700$ cm⁻¹; MS (DART): m/z : 321.16 [M⁺], 276.16 [M⁺ - CO₂]; HRMS (DART): calc. for C₂₂H₂₅O₂ [M⁺] 321.18545; found 321.18541.

**Ácido (E)-1-(1,3-difenilalil)ciclopentanocarboxílico (122b):**

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25} = +11.96$ ($c = 0.0102$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 1.59\text{-}1.93$ (m, 8H, CH_2), 3.90 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 6.50 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.66 (dd, 1H, $J = 9.3, 15.6$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 7.23- 7.41 (m, 10H, H_{arom}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 24.3(\text{CH}_2)$, 24.6(CH_2), 33.3(CH_2), 34.0(CH_2), 55.3(C_{qt}), 59.2($\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 126.3(C_{arom}), 126.7(C_{arom}), 127.3(C_{arom}), 128.2(C_{arom}), 128.4($\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 128.8(C_{arom}), 129.4(C_{arom}), 132.4($\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 137.3(C_{arom}), 141.1(C_{arom}), 183.2($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2956, 1696$ cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 307.16 [M^{+1}], 289.15 [$\text{M}^+ - \text{HO}$]; HRMS (DART): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M^+] 307.16980; found 307.16954.

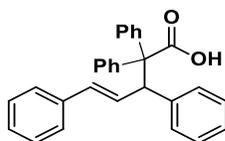
**Ácido (E)-1-(1,3-difenilalil)ciclobutanocarboxílico (122c):**

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25} = -1.78$ ($c = 0.0112$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 1.55\text{-}2.37$ (m, 6H, CH_2), 3.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 6.41 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.4, 15.6$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 7.09- 7.29 (m 10H, H_{arom}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 15.8(\text{CH}_2)$, 27.9(CH_2), 28.9(CH_2), 52.05(C_{qt}), 54.30($\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 126.5(C_{arom}), 126.9(C_{arom}), 127.5(C_{arom}), 128.5($\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 128.6(C_{arom}), 128.9(C_{arom}), 132.8($\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 137.4(C_{arom}), 140.7(C_{arom}), 183.4($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2990, 1695$ cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 293.15 [M^{+1}], 275.14 [$\text{M}^{+1} - \text{HO}$]; HRMS (DART): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M^+] 293.15415; found 293.15433.

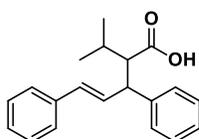
**Ácido (E)-3,5-difenil-2,2-dimetilpent-4-enóico (122d):**

Sólido blanco; $\text{pf } 90\text{-}92^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = +45$ ($c = 0.01$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 1.16$ (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 3.76 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 6.48 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.61 (dd, 1H, $J = 9.3, 15.6$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.45-7.36 (m, 10H, H_{arom}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 22.5(\text{CH}_3)$, 23.4(CH_3),

47.3(C_{qt}), 56.7(CH-Ph), 126.5(C_{arom}), 127.0(C_{arom}), 127.5(C_{arom}), 128.3(C_{arom}), 128.4(C_{arom}), 128.5(CH-CH=CH), 128.6(C_{arom}), 129.4(C_{arom}), 133.0(Ph-CH=CH), 137.5(C_{arom}), 140.3(C_{arom}), 184.0 ppm(C=O); IR (KBr) ν = 2982, 1691 cm⁻¹; MS (DART): m/z : 281.15 [M⁺¹], 235.14 [M⁺ - CO₂]; HRMS (DART): calc. for C₁₉H₂₀O₂ [M⁺] 281.15234; found 281.15234.

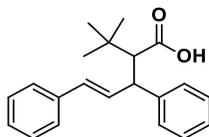


Ácido (E)-2,2,3,5-tetrafenilpent-4-enóico (122e): Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25} = +64.09$ (c =, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 5.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH-Ph), 6.38 (dd, 1H, J = 7.8, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 6.48 (d, 1H, J = 15.9 Hz, CH-CH=CH), 7.0-7.49 (m, 20H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 51.9(C_{qt}), 57.1(CH-Ph), 126.3(C_{arom}), 126.8(C_{arom}), 126.9(C_{arom}), 127.4(C_{arom}), 127.5(C_{arom}), 127.6(C_{arom}), 127.9(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 128.5(CH-CH=CH), 128.8(C_{arom}), 130.1(C_{arom}), 130.9(C_{arom}), 131.2(C_{arom}), 131.9(Ph-CH=CH), 133.2(C_{arom}), 137.6(C_{arom}), 137.9(C_{arom}), 140.8(C_{arom}), 140.8(C_{arom}), 179.5(C=O); IR (KBr) ν = 3027, 1698 cm⁻¹; MS (DART): m/z : 405.14 [M⁺¹], 361.14[M⁺-CO₂]; HRMS (DART): calc. for C₂₉H₂₅O₂ [M⁺] 405.18545; found 405.18466.

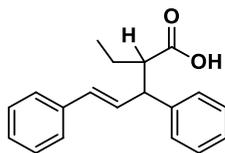


Ácido (E)-3,5-difenil-2-isopropilpent-4-enóico (126a): sólido blanco; pf 134-136°C, $[\alpha]_D^{25} = -13.3$ (c = 0.01), CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz, CH₃), 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz, CH₃), 2.06-2.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.84(dd, 1H, J = 3, 12 Hz, CH-COOH) 3.75 (dd, 1H, J = 9.9, 10.9 Hz, CH-Ph), 6.18 (dd, 1H, J = 9.6, 15.6 Hz, CH-CH=CH), 6.48 (d, 1H, J = 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 7.15-7.33 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 16.5(CH₃), 22.0(CH₃), 28.1(CH(CH₃)₂), 49.6(CH-COOH), 56.2(CH-Ph), 126.3(C_{arom}), 126.7(C_{arom}), 127.4(C_{arom}), 127.7(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 130.9(C_{arom}), 131.1(C_{arom}), 137.1(CH-CH=CH), 142.3(Ph-CH=CH), 178.9(C=O); IR (KBr) ν = 2955, 1700 cm⁻¹; MS (DART): m/z : 295.17 [M⁺¹], 235.14 [M⁺ - HO]; HRMS (DART): calc.

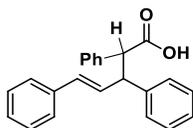
for $C_{20}H_{23}O_2$ [M^{+1}] 295.16980; found 295.17066; anal. Calcd. for $C_{20}H_{22}O_2$: C 81.6, H 7.53; found C 81.69, H 7.44.



Ácido (E)-2-(ter-butil)-3,5-difenilpent-4-enóico (126b): sólido blanco, pf. 116-118°C, $[\alpha]_D^{25} = -42.6$ ($c = 0.0053$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C): $\delta = 1.06$ (s, 9H, CH_3), 2.77(d, 1H, $J = 11.1$ Hz, \underline{CH} -COOH), 3.83(t, 1H, $J = 10.8$ Hz, \underline{CH} -Ph), 6.25(dd, 1H, $J = 10.2$, 15.7 Hz, CH - $\underline{CH}=\underline{CH}$), 6.42(d, 1H, $J = 15.6$ Hz, Ph- $\underline{CH}=\underline{CH}$), 7.11-7.30(m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C): $\delta = 28.7$ (CH_3), 33.3(CH_{qt}), 50.6(\underline{CH} -COOH), 60.7(\underline{CH} -Ph), 126.1(C_{arom}), 127.7(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 129.3(C_{arom}), 133.2(C_{arom}), 137.2(CH - $\underline{CH}=\underline{CH}$), 142.6(Ph- $\underline{CH}=\underline{CH}$), 179.6(C=O); IR (KBr) $\nu = 2952$, 1708 cm^{-1} ; MS (DART) m/z : 309.17 [M^{+1}], 292.17 [$M^+ - HO$]; HRMS (DART): calc. for $C_{21}H_{24}O_2$ [M^+]309.18545; found 30918515.

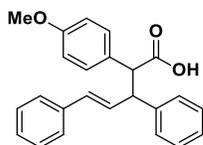


Ácido (E)-2-etil-3,5-difenilpent-4-enóico (126c): Sólido Blanco; pf 146-148°C, $[\alpha]_D^{25} = +4.8$ ($c = 0.01$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C): $\delta = 0.91$ (t, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3), 1.56-1.84 (m, 2H, CH_2), 2.72 (td, 1H, $J = 3$ Hz, 9 Hz, \underline{CH} -COOH), 3.61 (t, 1H, $J = 9$ Hz, \underline{CH} -Ph), 6.22 (dd, 1H, $J = 9$, 15 Hz, CH - $\underline{CH}=\underline{CH}$), 6.45 (d, 1H, $J = 15$ Hz, Ph- $\underline{CH}=\underline{CH}$), 7.17-7.34 (m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C): $\delta = 11.8$ (CH_3), 24.2(CH_2), 52.0(\underline{CH} -COOH), 52.8(\underline{CH} -Ph), 126.3(C_{arom}), 126.8(C_{arom}), 127.5(C_{arom}), 127.7(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 130.5(C_{arom}), 131.7(C_{arom}), 137.0(CH - $\underline{CH}=\underline{CH}$), 141.9(Ph- $\underline{CH}=\underline{CH}$), 180.6(C=O); IR (KBr) $\nu = 2930$, 1696 cm^{-1} ; MS (DART) m/z : 281.15 [M^{+1}], 235.14 [$M^+ - CO_2$]; HRMS (DART): calc. for $C_{19}H_{21}O_2$ [M^+] 281.15415; found 281.15352.



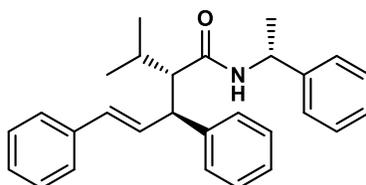
Ácido (E)-2,3,5-trifenilpent-4-enóico (126d): Sólido blanco, p.f.. 60-62°C; $[\alpha]_D^{25} = -78.87$ ($c = 0.0053$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C): $\delta = 4.03$ (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, \underline{CH} -COOH), 4.18 (dd,

1H, $J = 7.8, 11.2$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 6.44 (dd, 1H, $J = 7.8, 15.7$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.55(d, 1H, $J = 15.9$, $\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$) 7.04-7.31 (m, 15H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 51.8(\underline{\text{CH}}\text{-COOH})$, 57.1($\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 126.2(C_{arom}), 126.9(C_{arom}), 127.4(C_{arom}), 127.6(C_{arom}), 127.9(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 130.0(C_{arom}), 130.9(C_{arom}), 131.2(C_{arom}), 131.9(C_{arom}), 133.1(C_{arom}), 137.6(C_{arom}), 138.4($\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 140.7 ($\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 178.9($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2990, 1696$ cm^{-1} MS (DART): m/z (%): 329.12 [M^{+1}], 283.12 [$\text{M}^{+} - \text{CO}_2$]; HRMS (DART): calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [M^{+}] 329.15415; found 329.15362.



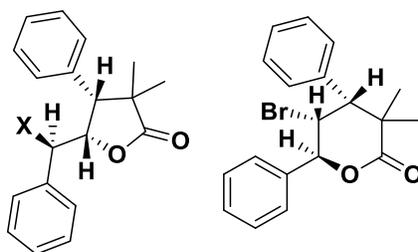
Ácido (E)-3,5-difenil-2-(4-metoxifenil)pent-4-enóico (126e):

Aceite incoloro, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.14$ ($c = 0.0053$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 3.78$ (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.99 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-COOH}$), 4.15 (dd, 1H, $J = 6.0, 10.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 6.42 (dd, 1H, $J = 9, 15.0$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 6.54(d, 1H, $J = 15.0$, $\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$) 7.04-7.32 (m, 14H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 51.8(\underline{\text{CH}}\text{-COOH})$, 57.1($\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 126.2(C_{arom}), 126.9(C_{arom}), 127.4(C_{arom}), 127.6(C_{arom}), 127.9(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 130.0(C_{arom}), 130.9(C_{arom}), 131.2(C_{arom}), 131.9(C_{arom}), 133.1(C_{arom}), 137.6(C_{arom}), 138.4($\text{CH-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 140.7 ($\text{Ph-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 178.9($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2903, 1691$ cm^{-1} MS (DART): m/z (%): 359.12 [M^{+1}], 313.12 [$\text{M}^{+} - \text{CO}_2$]; HRMS (DART): calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3$ [M^{+}] 359.16472; found 359.16382.

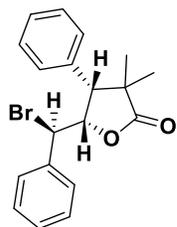
Síntesis de (*E*)-3,5-difenil-*N*-((*R*)-1-feniletíl)-2-isopropilpent-4-enamida (128).

En un Schlenk de 10 mL se colocó el ácido **126a** (0.68 mmol) y se disolvió en diclorometano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición del cloruro de oxalilo (0.06 mL, 2.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por una hora a temperatura ambiente, y luego el disolvente fue evaporado en una línea de vacío. Posteriormente, fue adicionado una mezcla preparada con trietilamina (0.4 mL, 25 mmol) y (*R*)-1-feniletilamina (0.1 mL, 1.2 mmol) en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción fue agitada por una hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.

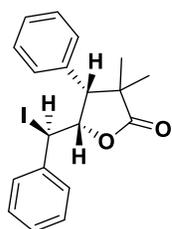
Sólido blanco, p.f. 204°C. $[\alpha]_D^{25} = +51.88$ (c = 0.0053, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 0.92 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃-CH-NH), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃-CH-CH₃), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH₃-CH-CH₃), 2.04-2.12 (m, 1H, CH-(CH₃)₂), 2.37 (dd, 1H, *J* = 4.5, 11.2 Hz, CH-CONHR), 3.89 (dd, 1H, *J* = 9.9, 9.6 Hz, CH-Ph), 4.86 (q, 1H, *J* = 6.9, 7.5 Hz, CH-NH), 5.18 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, N-H), 6.32 (dd, 1H, *J* = 9.6, 15.9 Hz, CH-CH=CH), 6.53 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 7.13-7.36 (m, 15H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 16.8(CH₃-CH-NH), 20.6 (CH₃-CH-CH₃), 22.2 (CH₃-CH-CH₃), 28.6 (CH-(CH₃)₂), 47.9(CH-NH), 50.3(CH-COOH), 59.3(CH-Ph), 126.2(C_{arom}), 126.5(C_{arom}), 127.1(C_{arom}), 127.3(C_{arom}), 127.9(C_{arom}), 128.4(C_{arom}), 128.5(C_{arom}), 131.1(C_{arom}), 131.1(C_{arom}), 137.3(C_{arom}), 143.1(CH-CH=CH), 143.2(Ph-CH=CH), 171.1(C=O); IR (KBr) ν = 3294, 1632 cm⁻¹; MS (DART): *m/z*: 399.23 [M⁺], 398.33 [M];]; HRMS (DART): calc. for C₂₈H₃₂N₁O₁ [M⁺] 398.24839; found 398.24740.

Síntesis de γ y δ -halolactona

En un matraz de bola de 50 mL se colocó el ácido 4-alquenóico (0.1 g, 0.36 mmol), bicarbonato de sodio (1.2 equivalentes) y el electrófilo (1.1 equivalentes) en diclorometano anhidro (30 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente y protegida de la luz. Una vez completada la reacción, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.

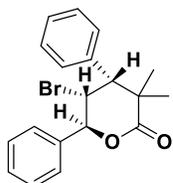


(4R,5S)-5-((R)-bromo(fenil)metil)-4-fenil-3,3-dimetiloxolano-2-ona (129a): sólido blanco, p.f. 118-120°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +61.6$ ($c = 0.01$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 0.92$ (s, 3H, CH_3); 1.53 (s, 3H, CH_3); 3.57 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$); 4.58 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Br}$), 5.34 (dd, 1H, $J = 4.8, 10.8$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 7.18-7.39 (m, 10H, H_{arom}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 21.2(\text{CH}_3)$, 25.3(CH_3), 45.7($\underline{\text{CH}}\text{-Br}$), 50.9($\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 56.9(C_{qt}), 81.4($\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 127.9(C_{arom}), 128.2(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 128.7(C_{arom}), 129.0(C_{arom}), 135.0(C_{arom}), 137.9(C_{arom}), 180.9(C_{arom}) ppm; IR (KBr) $\nu = 1770$ cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 359.01 [M^{+1}], 279.10 [$\text{M}^{+} - \text{Br}$]; HRMS (DART): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrO}_2$ [M^{+}] 359.06467; found 359.06435.



(4R,5S)-4-fenil-3,3-dimetil-5-((R)-yodo(fenil)metil)oxolano-2-ona (129b): sólido blanco, p.f. 122-124°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.31$ ($c = 0.04$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 0.90$ (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 3.62 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$), 4.71 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-I}$), 5.54 (dd, 1H, $J = 4.8, 11.4$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-O}$), 7.21-7.38 (m,

10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 21.4(CH₃), 25.4(CH₃), 30.4(CH-I), 46.2(CH-Ph), 57.8(C_{qt}), 82.2(CH-O), 128.0(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 128.7(C_{arom}), 128.8(C_{arom}), 134.7(C_{arom}), 139.9(C_{arom}), 181.4(C=O); IR (KBr) ν= 1767 cm⁻¹; MS (DART): *m/z*: 407.00 [M⁺], 279.10[M⁺- I]; HRMS (DART): calc. for C₁₉H₂₀I₂O₂ [M⁺] 407.05080; found 407.05041.



(4R,5R,6S)-5-bromo-4,6-difenil-3,3-dimetiloxano-2-ona (130):

Sólido blanco, p.f. °C; [α]_D²⁵ = +55.3 (c = 0.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 1.35 (s, 3H, CH₃); 1.37 (s, 3H, CH₃); 3.51 (d, 1H, *J* = 12 Hz, CH-Ph); 4.75 (t, 1H, *J* = 12 Hz, CH-Br), 5.54 (d, 1H, *J* = 12 Hz, CH-O), 7.21-7.50 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 23.2(CH₃), 25.9(CH₃), 44.6(C_{qt}), 51.9(CH-Br), 56.9(CH-Ph), 85.6(CH-O), 127.6(C_{arom}), 127.8(C_{arom}), 128.1(C_{arom}), 128.6(C_{arom}), 129.4(C_{arom}), 136.8(C_{arom}), 137.3(C_{arom}), 175.5(C_{arom}) ppm; IR (KBr) ν= 1770 cm⁻¹; MS (DART): *m/z*: 359.01 [M⁺], 279.10 [M⁺ - Br]; HRMS (DART): calc. for C₁₉H₂₀BrO₂ [M⁺] 359.06467; found 359.06435.

Capítulo 2

2.1 ANTECEDENTES

En la actualidad, los métodos catalíticos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros forman parte de las estrategias más importantes en la preparación de sustancias biológicamente activas o bien en la producción de diferentes sustancias químicas de interés.

Entre las diferentes aproximaciones disponibles, la catálisis asimétrica organometálica ocupa una posición prominente en esta área, por lo que hasta la fecha se continúan realizando avances en el diseño de ligantes quirales que presenten una alta actividad catalítica, alta selectividad y un alto grado de control estereoquímico. En este contexto, uno de los métodos más poderosos para la construcción de moléculas quirales, ya sean sustancias simples o de gran complejidad estructural, es a través de la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por algún metal de transición.

La reacción de sustitución alílica ha sido ampliamente estudiada con una gran variedad de sustratos y nucleófilos bajo diferentes condiciones de reacción. Aunque el mecanismo y las especies catalíticas que generalmente participan en esta reacción ya son conocidas, la eficiencia de un sistema catalítico depende de varios factores como el tipo de sustrato, la naturaleza del nucleófilo, el medio de reacción, el precursor catalítico así como el tipo de ligante utilizado.

Como ya se ha demostrado en el capítulo anterior, uno de los mayores éxitos en las transformaciones asimétricas utilizando la reacción de sustitución alílica, es el empleo de difosfinas quirales como ligantes. Además de los ligantes bidentados P-P, otras posibles combinaciones de ligantes bidentados heterotópicos P-X (X= O, N, S...), así como una variedad de fosfinas monodentadas se han utilizado con éxito en esta transformación.

Para fines de este trabajo, a continuación se detallarán algunos ejemplos de sistemas homotópicos P-P, heterotópicos conteniendo un átomo de fósforo y fosfinas monodentadas.

2.1.1 Monofosfinas quirales

La preparación de fosfinas funcionalizadas ha sido ampliamente explorada debido a que estos compuestos pueden actuar como ligantes, coordinados a diferentes metales de transición, que son utilizados como catalizadores para la preparación de compuestos orgánicos de interés.⁷⁰

En el caso de la reacción de sustitución alílica, a pesar de la gran utilidad que han demostrado tener los ligantes P-P desarrollados por Trost, también se han diseñado varios ligantes con un solo átomo de fósforo que presentan actividades y selectividades que han sido imposibles de obtener con ligantes bidentados, debido a la robustez de los cuales. Las fosfinas empleadas para éste propósito se pueden dividir en tres categorías en términos de la quiralidad: a) quiralidad central, b) quiralidad planar y c) quiralidad axial (**Figura 22**).

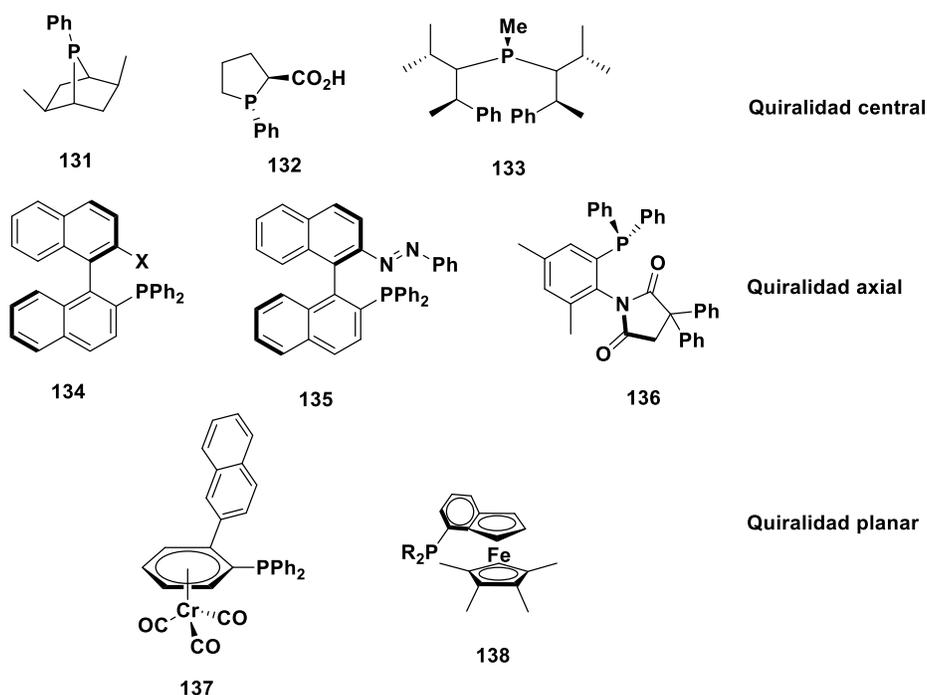


Figura 27. Fosfinas monodentadas utilizadas en la reacción de sustitución alílica.

⁷⁰ a) Hartley, F. R. *In the Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1990**, Vol 1. b) Quin, L. D. *In a Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley and Sons, **2000**.

2.1.2 Ligantes P-P

Con base al éxito de los ligantes fósforo-fósforo en síntesis asimétrica, se han desarrollado diferentes sistemas catalíticos (**Figura 28**).

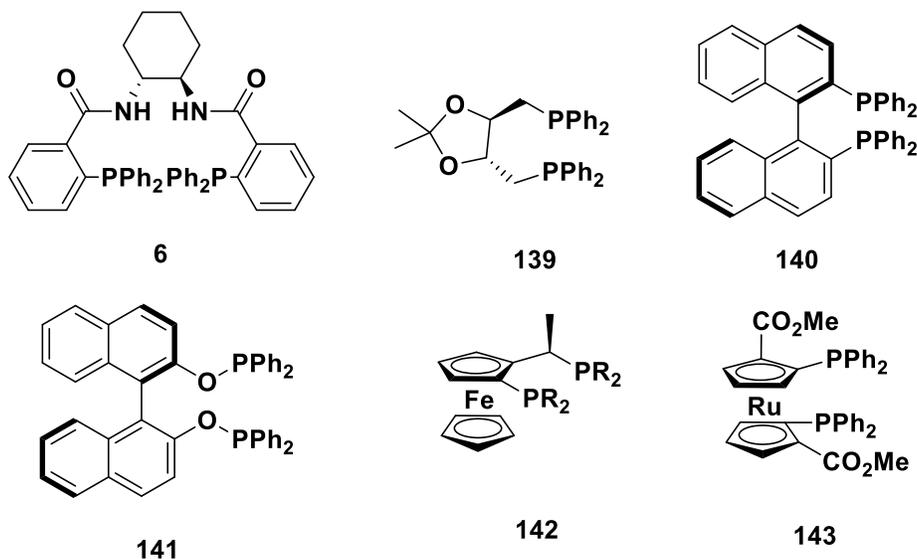


Figura 28. Ligantes fósforo-fósforo utilizados en la reacción de sustitución alílica.

En el **Figura 28**, se presentan algunos ejemplos representativos de ligantes P-P que se han preparado y que han resultado ser eficientes para la reacción de sustitución alílica. Estos se pueden dividir en tres grupos:

En el primer grupo se puede encontrar ligantes los que poseen quiralidad central como los desarrollados por Trost **6**.⁷¹

El segundo grupo están los ligantes con quiralidad planar, en este grupo se puede encontrar el Josiphos **142**,⁷² que posee dos átomos de fósforo en el mismo anillo de ciclopentadienilo, lo particular de este ligante es que tiene quiralidad planar y quiralidad central en la misma molécula. En contraste, Zhang desarrollo el ligante de rutenoceno **143**,⁷³ donde los átomos de fósforo se encuentran en ambos anillos de ciclopentadienilo y el ligante solamente presenta la quiralidad planar.

⁷¹ a) Trost, B. M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5813. b) Graeming, T.; Schmalz, H.-G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2580. c) Trost, B. M., *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 1.

⁷² Butti, P.; Rochat, R.; Sadow, A. D.; Togni, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4878.

⁷³ Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6992.

Finalmente, en el tercer grupo se puede tomar como referencia al BINAP **140**,⁷⁴ el cual ha mostrado muy buenos resultados en términos de selectividad y rendimientos en la reacción de sustitución alílica,⁷⁵ por lo cual se han preparado varios derivados del mismo como: BIPHEP **144**,⁷⁶ Meo-BIPHEP **145**,⁷⁷ BICHEP **146**,⁷⁸ SEGPHOS **147**,⁷⁹ SYNPHOS **148**,⁸⁰ TunePHOS **149**,⁸¹ P-PHOS **150**,⁸² los cuales han mostrado excelentes inducciones asimétricas.

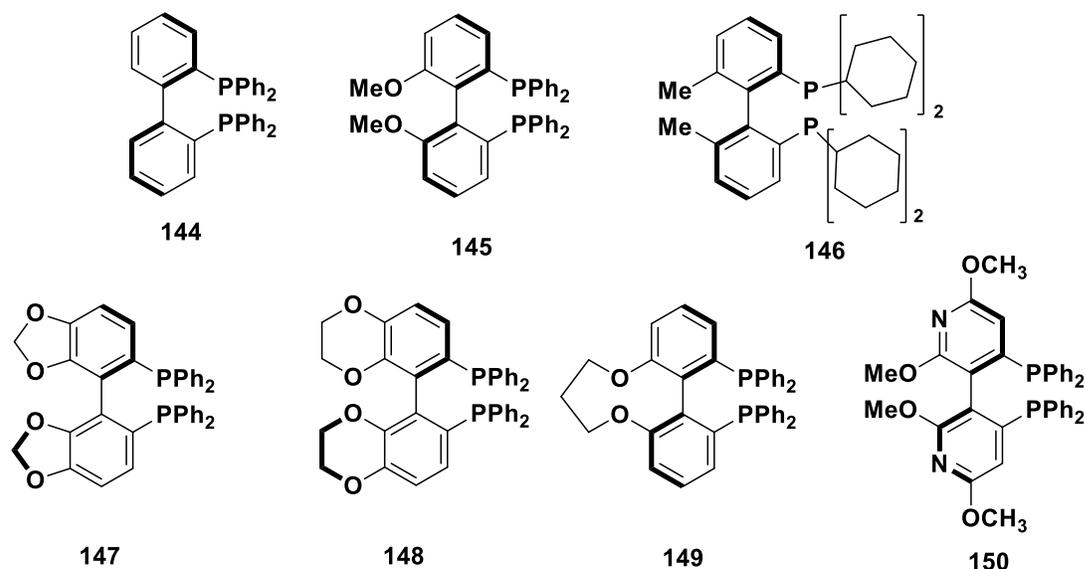


Figura 199. Ligantes derivados de BINAP

⁷⁴ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932.

⁷⁵ Braun, M.; Meier, T.; Laicher, F.; Meletis, P.; Fidan, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 303.

⁷⁶ Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansen, H.-J., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 897.

⁷⁷ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schonholzer, P., *Helv. Chim. Acta.*, **1991**, *74*, 370.

⁷⁸ Miyashita, A.; Karino, H.; Shimamura, J.-L.; Chiba, T.; Nagano, K.; Nohira, H.; Takaya, H., *Chem. Lett.*, **1989**, *18*, 1849.

⁷⁹ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 264.

⁸⁰ Pai, C.-C.; Li, Y.M.; Zhou, Z.-Y.; Chan, A. S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2789.

⁸¹ Zhang, Z.; Qian, H.; Longmire, J.; Zhang, X., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6223.

⁸² Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11513.

En adición a los ligantes derivados de BINAP, existen otros con quiralidad axial como DUPHOS,⁸³ DIOP **139**,⁸⁴ fosfinitos **141**,⁸⁵ fosfitos⁸⁶ y fosforamiditos.⁸⁷ En todos los ligantes con simetría C₂ la información estereoquímica es transferida solamente por interacciones estéricas, mediante la diferenciación entre los dos posibles sitios de unión.

2.1.3 Ligantes P-N

Los ligantes fósforo-nitrógeno son ampliamente utilizados en síntesis asimétrica y estos pueden ser clasificados en base al tipo de quiralidad de igual manera a la clasificación de los ligantes P,P (**Figura 30**).

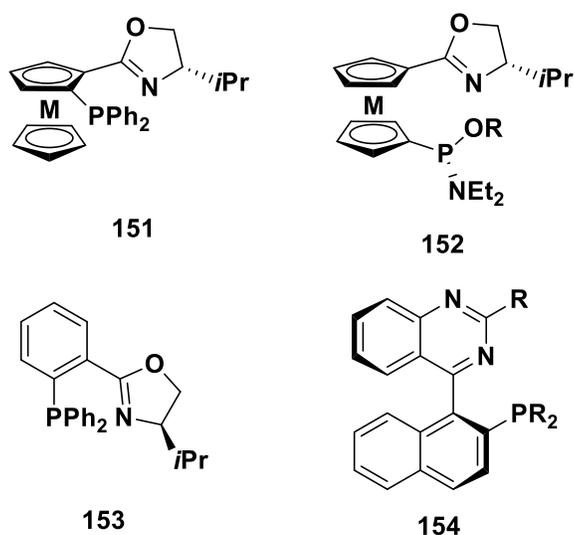


Figura 30. Ligantes fósforo-nitrógeno empleados en la reacción de sustitución alílica.

En la literatura es posible encontrar diferentes sistemas catalíticos P,N pero entre estos se puede destacar a las oxazolinas que se encuentran en un metaloceno los cuales poseen quiralidad planar y central al mismo tiempo. Como se puede observar en el

⁸³ Marinho, V. R.; Ramalho, J. P. P.; Rodrigues, A. L.; Burke, A. J. A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 6311.

⁸⁴ Marques, C. S.; Burke, A. J., *Tetrahedron Asymm.*, **2007**, *18*, 1804.

⁸⁵ Sharma, R. K.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G., *Tetrahedron Asymm.*, **2008**, *19*, 655.

⁸⁶ Castillo, A. B.; Favier, I.; Teuma, E.; Castillon, S.; Godard, C.; Aghmiz, A.; Claver, C.; Gómez, M., *Chem. Commun.* **2008**, 6197.

⁸⁷ Raluy, E.; Claver, C.; Pàmies, O.; Diéguez, M., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 49.

esquema, los ligantes P-N pueden ser del tipo **151**⁸⁸ donde los sustituyentes se encuentran en el mismo anillo de ciclopentadienilo o del tipo **152**⁸⁹ donde los sustituyentes se encuentran uno en cada anillo de ciclopentadienilo.

Entre los ligantes con quiralidad central se pueden encontrar los ligantes Phox **153**⁹⁰ que debido a la versatilidad de los mismos en la actualidad existen varias rutas para su preparación.

Entre los ligantes con quiralidad axial, se pueden encontrar a los derivados de la quinazolina **150** desarrollados por Guiry, en los cuales se ha observado que la actividad catalítica depende de los sustituyentes que se encuentren en la posición de 3 de la quinazolina y los sustituyentes que se encuentran en la fosfina.⁹¹

2.1.4 Ligantes P-S

Previamente se han descrito diferentes sistemas heterotópicos, sistemas P,P y fosfinas monodentadas, que han sido ampliamente utilizados en la catálisis asimétrica. Al contrario de los ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido no han sido ampliamente explorados y solamente existen algunos ejemplos de los mismos, con los se ha logrado el éxito en diferentes transformaciones asimétricas en procesos de acoplamiento.

Entre los ligantes fósforo tioéter se han desarrollado sistemas que tienen como esqueleto base un ferroceno como el ligante **155**,⁹² que se logró obtener el 93% de ee en la reacción modelo de SAA. Por otro lado se pueden encontrar ligantes desarrollados por Chan los que contienen un fragmento tioéter unido directamente a un anillo de ciclopentadienilo y el átomo de fósforo se encuentra en diferentes heterociclos como indol o triazol **156**.⁹³ Adicionalmente existen los ligantes base de tioglucósidos **157** preparados por Khir,⁹⁴ sin embargo con estos no se lograron altas enantioselectividades (**Figura 31**).

⁸⁸ Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 512.

⁸⁹ Zhang, K.; Peng, Q.; Hou, X.-L.; W. Y.D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1741.

⁹⁰ Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M., *Tetrahedron*, **2007**, 65, 4250.

⁹¹ Flanagan, S. P.; Goddard, R.; Guiry, P. J., *Tetrahedron*, 2005, 61, 9808.

⁹² Routaboul, L.; Vincendeau, S.; Turrin, C. O.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P.; Daran, J. C., Manoury, E., *J. Organomet Chem.*, **2007**, 692, 1064.

⁹³ Cheun, H. Y.; Yu, W. Y.; Lam, F. L.; Au-Yeung, T. L.; Zhou, Z.; Chan, T. H.; Chang, A. S. C., *Organic Lett.*, **2007**, 9, 4295.

⁹⁴ Khir, N.; Navas, R.; Álvarez, E.; Fernández, I., *ARKIVOC*, **2008**, 8, 211.

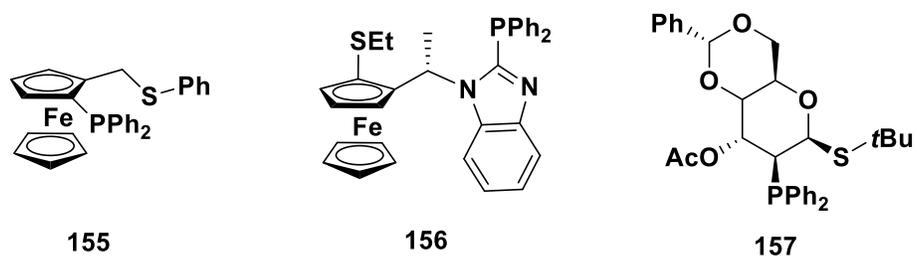


Figura 31. Ligantes fósforo-tioéter empleados en la reacción de sustitución alílica.

Por otro lado, los ligantes fósforo-sulfóxido a diferencia de los sistemas previamente presentados, no han sido ampliamente informados en la literatura a pesar de las características que podrían presentar al tener un fragmento sulfóxido. Entre estas se puede destacar, que pueden transferir directamente la información quiral al centro metálico en lugar de introducir la misma vía la quiralidad central, además pueden coordinarse vía el átomo de azufre o el átomo de oxígeno dependiendo de factores estéricos y electrónicos alrededor del centro metálico.⁹⁶

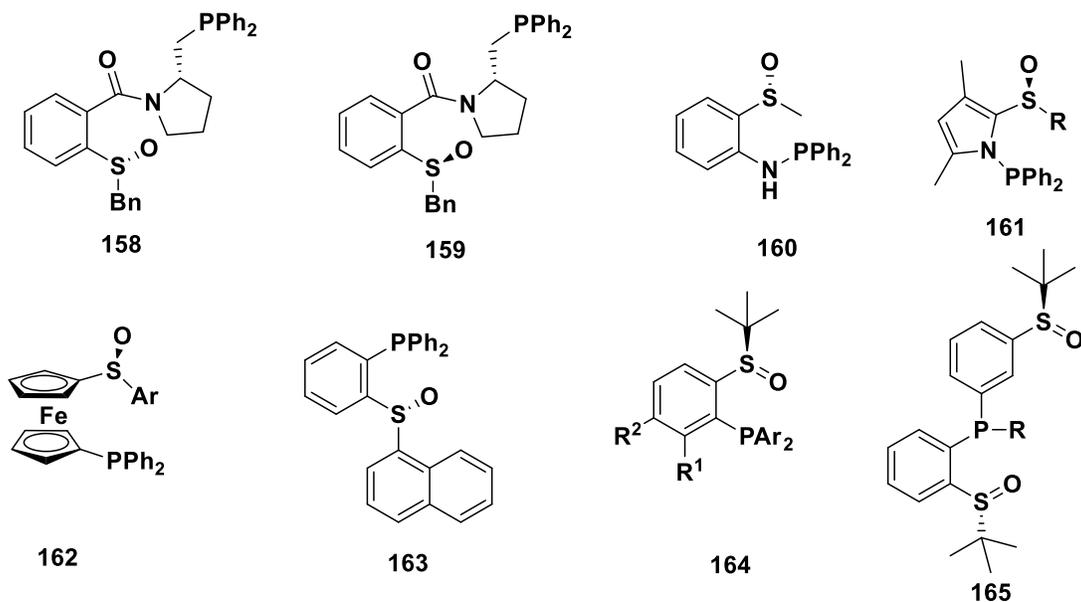


Figura 32. Ligantes fósforo-sulfóxido empleados en la reacción de sustitución alílica

A manera de ejemplo se pueden destacar los ligantes base de prolina desarrollados por Hiroi, que utilizó bencil sulfóxido como esqueleto base y obtuvo hasta el 74 % de ee con

158 cuando la configuración absoluta del ligante es (*S,R*), a diferencia del análogo **159** con configuración (*S,S*), con el cual se obtuvo el 2% de ee.⁹⁵

Hiroi desarrolló una serie de ligantes aminofosfina-sulfoxidos donde la inducción de la quiralidad se lleva a cabo solamente por el átomo de azufre, a diferencia los compuestos previamente descritos donde está también es inducida por el sustituyente en la prolina. Estos ligantes pueden contener como esqueleto base anilina **160**, pirrol **161**, e indol y producen excesos enantioméricos entre 29-97%.

Adicionalmente los grupos de Hiroi y Toru, con la finalidad de inducir la quiralidad solamente por átomo de azufre, han desarrollado ligantes **162** que contienen como esqueleto base un ferroceno, donde uno de los pentadienilos contiene un sustituyente arilsulfóxido y el otro difenilfosfina.⁹⁶ Finalmente, se pueden encontrar ligantes con un anillo de benceno como esqueleto base **163-165**, conteniendo en las posiciones 1 y 2 diferentes aril sulfóxidos y arilfosfinas.⁹⁷

La preparación de compuestos enantioméricamente puros por sus posibles aplicaciones en las industrias farmacéuticas o de agroquímicos, es un tópico de gran interés en la actualidad. Una herramienta ampliamente utilizada para este objetivo es el uso de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono por lo que es importante preparar y evaluar nuevos sistemas catalíticos para llevar a cabo este tipo de transformaciones. A pesar de la gran variedad de ligantes que se han empleado para este fin, resulta sorprendente que el número de ligantes mixtos fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido es relativamente limitado en la actualidad, a pesar del significativo número de publicaciones relacionadas con la síntesis de sulfóxidos quirales.

⁹⁵ a) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, *Chem. Lett.* **1999**, 149; b) Y. Suzuki, I. Abe, K. Hiroi, *Heterocycles* **1999**, 50, 89; c) K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1173 – 1188.

⁹⁶ S. Nakamura, T. Fukuzumi, T. Toru, *Chirality* 2004, 16, 10 – 12.

⁹⁷ a) Xing, J.; Cao, P.; Liao, J., *Tetrahedron Asymm.*, **2012**, 23, 527. b) Du, L., Cao, P.; Xing, J., Lou, Y.; Liao, J.; et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 4207.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo General.

Llevar a cabo la síntesis de una nueva familia de ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido y estudiar sus posibles aplicaciones en la reacción modelo de sustitución alílica asimétrica y en la reacción de sustitución alílica para la preparación de ácidos 4-alquenóicos.

2.2.2 Objetivos Particulares.

- Sintetizar una familia de *bis*(alquilamino)cloro fosfinas para evaluar el efecto de los sustituyentes en la actividad catalítica.
- Preparar una familia de ligantes fosfina-tioéter y fosfina-sulfóxido a partir de una reacción de sustitución nucleofílica a *bis*(alquilamino)cloro fosfinas.
- Estudiar la capacidad coordinativa de los ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido hacia un precursor de paladio (II) para la generación de nuevos complejos.
- Evaluar los ligantes fosfina-tioéter y fosfina-sulfóxido en la reacción modelo de sustitución alílica
- Sintetizar nuevos ligantes fósforo-sulfóxidos enantioméricamente puros utilizando la combinación de una fosfina y un sulfóxido quiral.
- Evaluar los ligantes preparados en la reacción de sustitución alílica para la preparación de ácidos 4-alquenóicos.

2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el capítulo 1 se ha demostrado el alcance que posee la reacción de sustitución alílica asimétrica empleando acetales de cetena como nucleófilos, en la generación de ácidos alquenoicos quirales. La reacción fue eficientemente catalizada cuando se utiliza (*R*)-BINAP como ligante alcanzando una selectividad mayor al 99% de ee. Finalmente los ácidos fueron utilizados en la preparación de lactonas.

Como se describió anteriormente, el desarrollo de nuevos ligantes que presenten un alto grado de actividad y selectividad en la reacción de SAA, es un tópico de gran interés en la actualidad. Es por esto que en el presente capítulo se abordará el desarrollo de una nueva familia de ligantes fosfino-tioéter y ligantes fosfino-sulfóxido con las características estructurales mostradas en la **Figura 33** y posteriormente se evaluará su eficiencia catalítica en la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio.

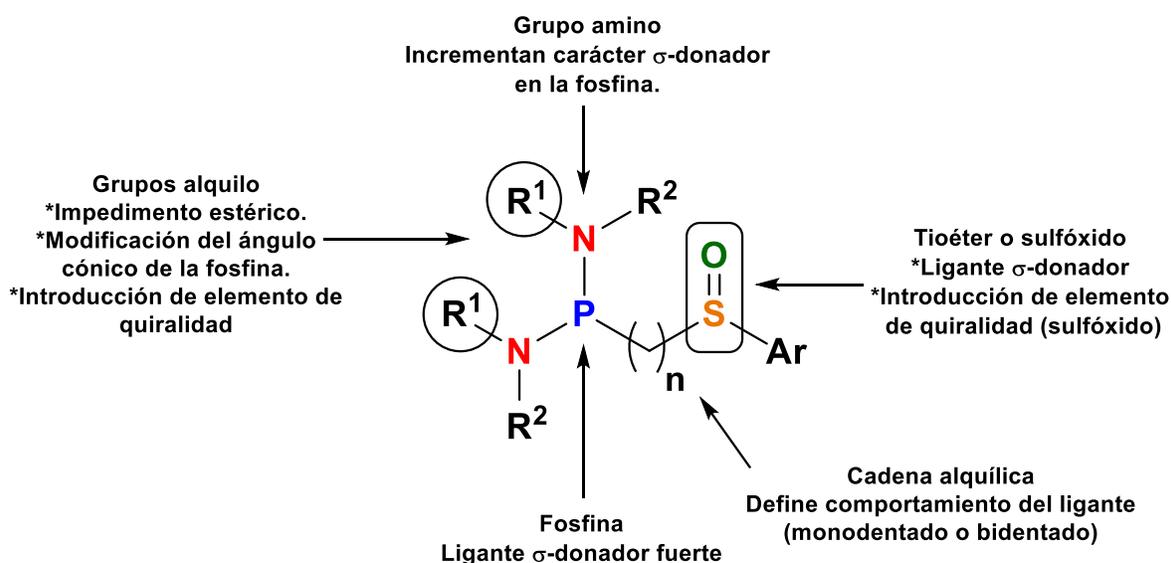
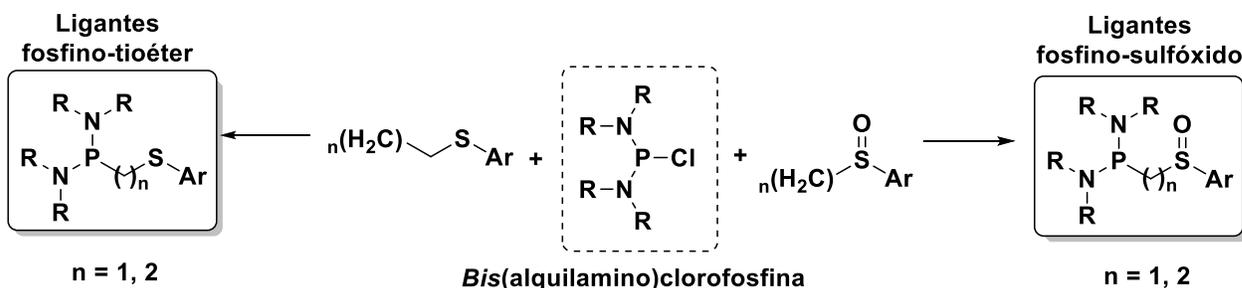


Figura 33. Características estructurales de los ligantes diseñados

Con base al diseño del ligante mostrado en la figura anterior, se propone que la síntesis de los nuevos ligantes fosfino-tioéter y fosfino-sulfóxido, puede realizarse de manera sencilla a partir de los correspondientes alquiltioéteres o alquilsulfóxidos y sus respectivas *bis*(alquilamino)clorofosfinas (**Esquema 40**).

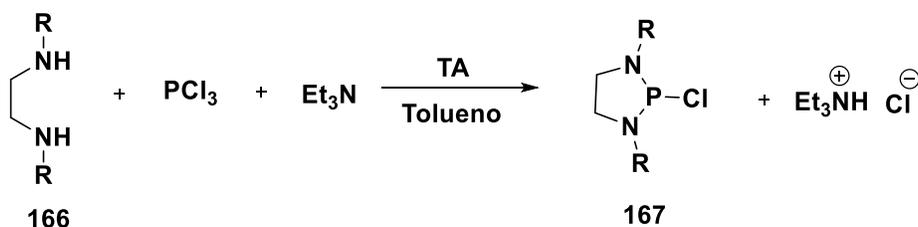


Esquema 280 Propuesta de síntesis de ligantes fosfino-tioéter y fosfino-sulfóxido

2.3.1 Síntesis de bis(alquilamino)clorofosfinas

Como fue descrito anteriormente, la síntesis de los ligantes diseñados en este proyecto involucra la preparación en primera instancia de las correspondientes clorofosfinas. Particularmente para este proyecto se sintetizaron tres diferentes bis(alquilamino)cloro fosfinas cíclicas **167** a partir de las respectivas *N,N'*-dialquiletilendiaminas **166** y PCl_3 en la presencia de Et_3N como base (**Tabla 21**).⁹⁸

Tabla 21 Síntesis de bis(alquilamino)cloro fosfinas cíclicas



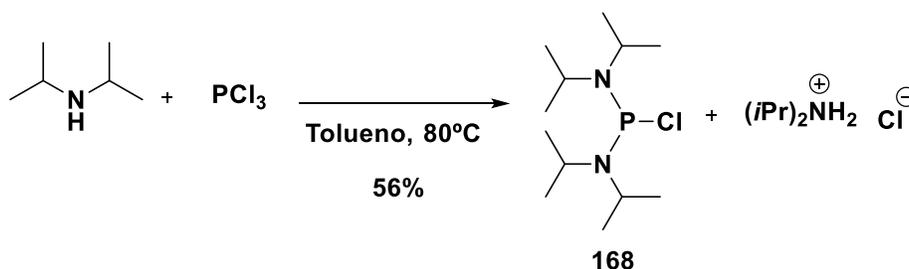
Entrada	Fosfina	R	Rendimiento	Apariencia
1	167a	Me	67	Aceite amarillo
2	167b	<i>i</i> -Pr	71	Aceite incoloro
3	167c	<i>t</i> -Bu	62	Sólido blanco

Las cloro fosfinas preparadas fueron obtenidas en rendimiento moderados como aceites en el caso de **167a** y **167b** y un sólido blanco para **167c** (**Tabla 21**).

Con la finalidad de comparar el efecto en la actividad catalítica de una fosfina abierta en lugar de una fosfina cíclica como las fosfinas **167a-167c**, se preparó adicionalmente la

⁹⁸Krysiak, J.; Lyon, C.; Bacereido, A.; Gornitzka, H.; Mikolajczyk, M.; Bertrand, G., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1982.

bis(diisopropilamino)cloro fosfina **168**, mediante un método similar al descrito previamente,⁹⁹ donde se emplea PCl_3 y diisopropilamina que es utilizada al mismo tiempo como base y como nucleófilo. En este caso fue necesario efectuar un calentamiento en tolueno a 80°C para que la reacción procediera con éxito (**Esquema 41**).



Esquema 291. Síntesis de bis(diisopropilamino)cloro fosfina

La cloro fosfina **168** fue obtenida en un 56 % de rendimiento como un sólido amarillo y de igual manera a las fosfinas descritas **167a** - **167c**, los resultados obtenidos y los datos espectroscópicos de RMN de ^{31}P y ^1H coinciden a los descritos previamente en la literatura.¹⁰⁰

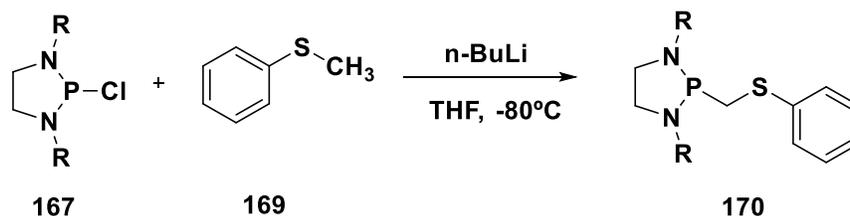
2.3.2 Síntesis de ligantes fósforo-tioéter.

Una vez sintetizadas las diferentes bis(alquilamino)cloro fosfinas **167 y 168**, se inició la síntesis de los ligantes fósforo-tioéter. En este caso se seleccionaron las clorofosfinas cíclicas **167a** ($\text{R} = \text{Me}$) y **167c** ($\text{R} = t\text{-Bu}$) con la finalidad de evaluar posteriormente los posibles efectos estéricos ejercidos por la fosfina en la eficiencia de la reacción de sustitución alílica modelo.

La síntesis de los ligantes fósforo-tioéter se llevó a cabo en un solo paso mediante la adición nucleofílica del anión del fenilmetilsulfuro **169** a la correspondiente clorofosfina **167** utilizando $n\text{BuLi}$ como base (**Tabla 22**).

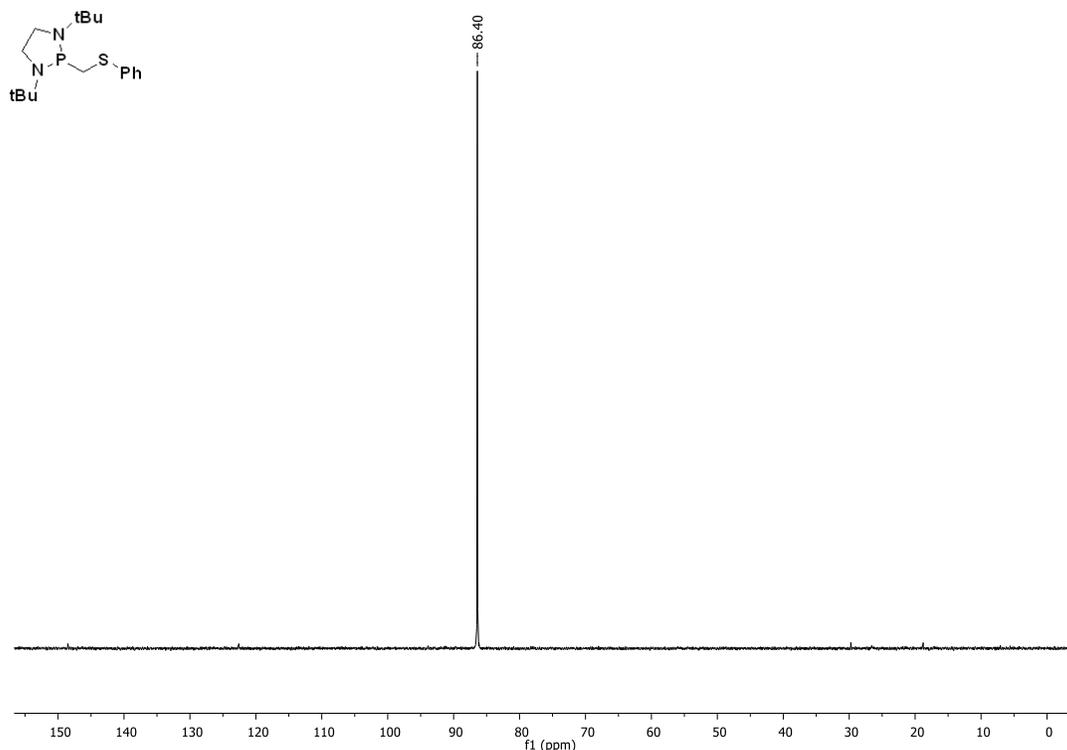
⁹⁹ a) Amgues, E. J.; Hardacre, C.; Keane, G.; Migaud, M. E., *Green Chem.*, **2008**, *10*, 660. b) Domanska-Baul, W.; Baranowska, K.; Pikies, J., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2009**, *184*, 936.

Tabla 22. Síntesis de ligantes fosfina-sulfuro



Entrada	Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
1	170a	Me	85	Aceite amarillo
2	170b	<i>t</i> -Bu	89	Sólido blanco

Empleando esta metodología, los nuevos ligantes fósforo-tioéter se obtuvieron como un aceite amarillo en el caso de **170a** y un sólido blanco para **170b** en rendimientos cercanos al 90%. Resulta evidente que el efecto estérico de los sustituyentes sobre el grupo amino no tiene ninguna consecuencia sobre el rendimiento de la reacción. Los ligantes **170a** y **170b** fueron debidamente caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P así como por espectrometría de masas. A manera de ejemplo, a continuación se describen los datos espectroscópicos obtenidos para el ligante **170b**:

Figura 3420. Espectro de RMN de ^{31}P para el compuesto **170b**.

En el espectro de RMN de ^{31}P (**Figura 34**) solamente se puede observar una señal simple en 86.4 ppm, lo que indica la presencia de una sola especie de fósforo.

En el espectro de ^1H RMN se puede observar una señal doble que corresponde a los metilos de los dos grupos *tert*-butilo en 1.19 ppm con una $J_{\text{P-H}} = 0.7$ Hz. Los protones que corresponden a los CH_2 del anillo, aparecen como señales múltiples en un intervalo de 2.77-2.81 ppm y 2.97-3.03 ppm respectivamente. En 2.88 ppm se puede observar una señal doble con una $J_{\text{P-H}} = 6.9$ Hz que corresponde al CH_2 que se localiza entre los átomos de fósforo y azufre. Finalmente, los protones del anillo aromático, pueden observarse en 6.90 ppm como una señal triple con una $J_{\text{P-H}} = 7.4$ Hz que integran para dos protones mientras que el resto de los protones aromáticos aparecen como una señal múltiple entre 7.01-7.12 y 7.38-7.42 ppm.

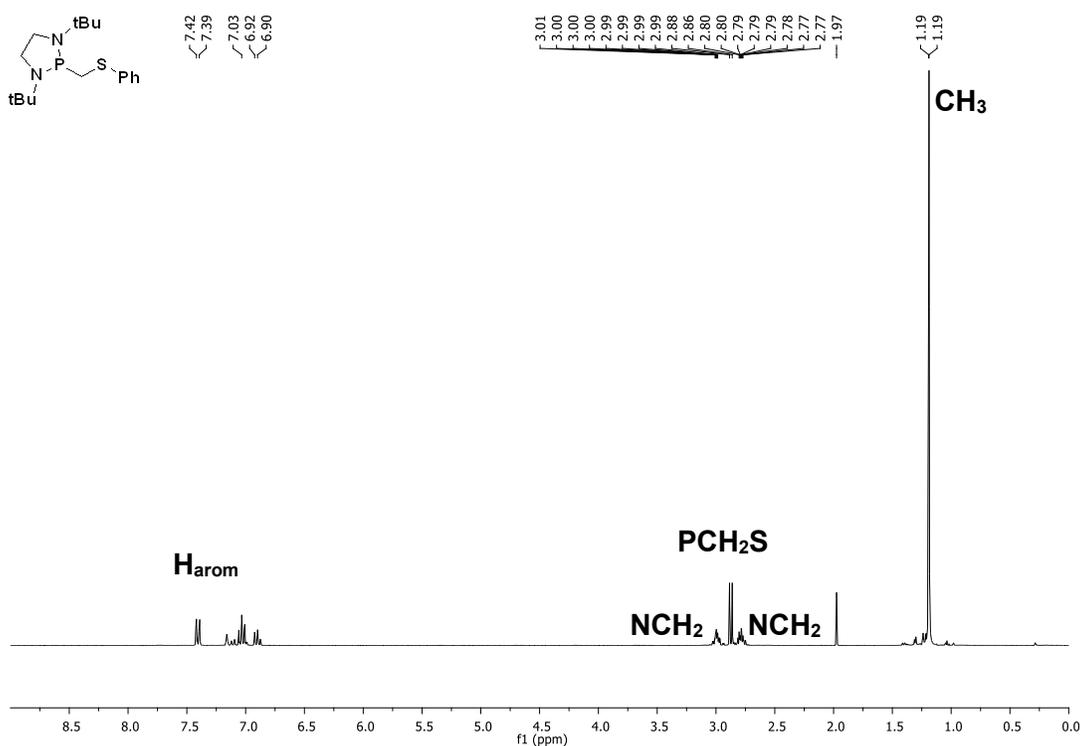


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **170b**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **170b** (Figura 36), en 29.9 ppm con una $J_{\text{P-C}} = 9.9$ Hz se observa una señal doble que corresponde a los grupos metilos del *ter*-butilo, mientras que el carbono que se encuentra entre los átomos de azufre y fósforo se localiza en 37.3 ppm como una señal doble con una $J_{\text{P-C}} = 4.8$ Hz. La señal de los carbonos del anillo de cinco miembros aparece como una señal doble en 46.8 ppm con una $J_{\text{P-C}} = 7.5$ Hz. En 53.2 ppm con una $J_{\text{P-C}} = 18.0$ Hz, se puede observar el carbono cuaternario de los dos *tert*-butilos. Por último, las señales de los carbonos del anillo aromático se encuentran en un intervalo de 125.1 a 140.0 pm.

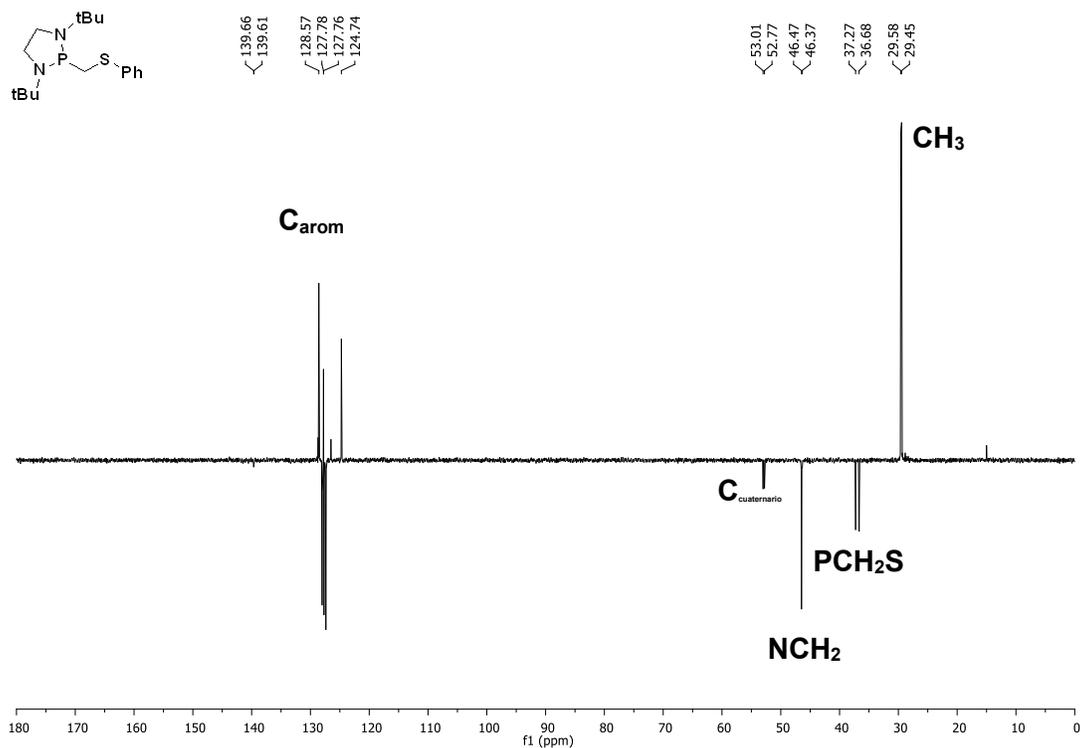
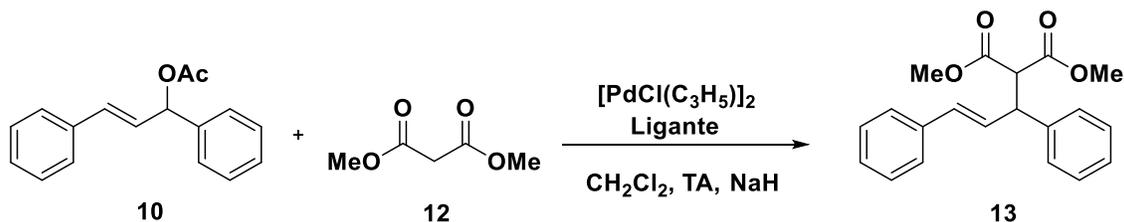


Figura 216. Espectro de RMN de ^{13}C (J-MOD) para el compuesto **170b**.

Una vez sintetizados los ligantes **170a** y **170b**, estos fueron evaluados en la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio. Para este estudio se tomó como modelo la reacción entre el (*E*)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno y el anión del malonato de dimetilo empleando NaH como base y diclorometano como disolvente (Tabla 23).

Tabla 23 Comparación de ligantes fórforo-sulfuro con ligantes comerciales

Entrada	Ligante	% mol Ligante	Tiempo (h)	Conversión
1	170a	2	48	84
2	170a	4	28	94
3	170b	2	48	41
4	170b	4	48	53
5	PPh₃	2	48	92
6	PPh₃	4	48	100
7	dppe	2	12	100
8	Ph₂P(CH₂)₂SPh¹⁰⁰	2	48	100

En la **Tabla 23**, se muestran los resultados obtenidos con los ligantes **170a** y **170b** en diferentes relaciones paladio:ligante (entradas 1-4). Todos los ligantes fueron evaluados a dos diferentes cargas ligante (2% y 4% en mol) y en todos los casos las conversiones fueron mayores al utilizar una relación 1:2 paladio:ligante (entradas 2 y 4 respectivamente).

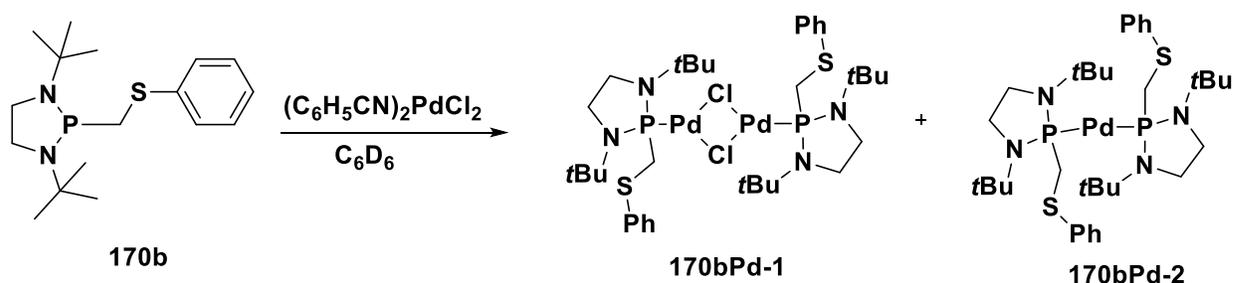
Al analizar el efecto del sustituyente en la actividad del ligante, es evidente que en el caso del ligante **170b** que posee un grupo *tert*-butilo como sustituyente, se obtiene un decaimiento considerable en la conversión que fue de solo el 53%, en comparación con su análogo **170a** con un grupo metilo, donde se obtiene un 94% de conversión en un tiempo de reacción menor. La baja actividad del ligante **170b** es atribuida al alto impedimento estérico que presentan los grupos *tert*-butilo alrededor del átomo de fósforo, lo que dificulta considerablemente su coordinación al centro metálico en el ciclo catalítico.

Con la finalidad de tener un parámetro para comparar el desempeño de estos ligantes, se llevó a cabo la reacción en presencia de un ligante monodentado como la

¹⁰⁰ Bunlaksananusorn, T.; Knochel, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5817.

trifenilfosfina (PPh_3), un ligante bidentado como el difenilfosfinoetano (dppe) y el ligante $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{SPh}$ análogo a los compuestos **170a-b** (entradas 5-8). Resulta interesante que ambos ligantes PPh_3 y dppe son bastante activos en esta reacción, alcanzando niveles del 100% de conversión. Sin embargo al utilizar un ligante bidentado como dppe, la reacción es cuatro veces más eficiente que cuando se utiliza el ligante monodentado (entrada 7). Por su parte, el compuesto $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{SPh}$ muestra un comportamiento similar a PPh_3 (entrada 8), lo que hace suponer que el átomo de azufre únicamente se está comportando como un átomo espectador y que posiblemente no se coordine al centro metálico.

En base a lo anterior, resulta muy probable que los ligantes **170a** y **170b** muestren un comportamiento coordinativo similar. Para confirmar esta hipótesis, se llevó a cabo un estudio de coordinación del ligante **170b** para determinar si el átomo de azufre solo funge como un átomo espectador. Para dicho propósito se efectuó la reacción del compuesto **170b** con cloro de *bis*(benzonitrilo) de paladio (II) en benceno deuterado a temperatura ambiente (**Esquema 42**).



Esquema 42. Estudio de coordinación del ligante **170b**.

Posteriormente, el crudo de reacción fue analizado mediante RMN de ^{31}P (**Figura 37**) donde se pudo observar la mezcla de dos complejos en proporción 4:1 en 83.3 y 82.8 ppm. Ambos compuestos fueron aislados mediante cristalización y caracterizados mediante difracción de Rayos X de monocristal. Como se observa en el **Esquema 42** las estructuras corresponden al dímero **170bPd-1** como producto mayoritario y el complejo **170bPd-2** como producto secundario, el cual proviene de la ruptura del dímero al reaccionar con otra molécula libre del ligante.

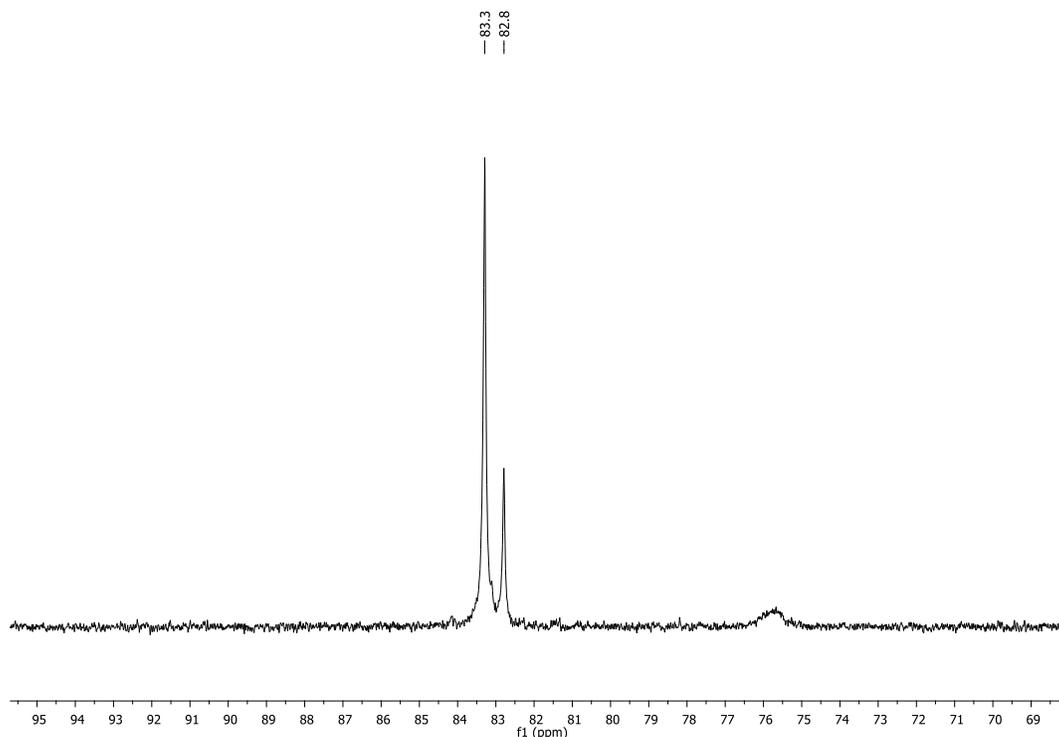


Figura 227. Espectro de RMN de ^{31}P para los complejos **170bPd-1** y **170bPd-2**.

En la **Figura 38** se muestra la estructura ORTEP del dímero **170bPd-1** donde es imprescindible resaltar el modo de coordinación del ligante, ya que se puede observar que solamente el átomo de fósforo se encuentra coordinado al centro metálico y como se postuló anteriormente, el átomo de azufre únicamente funciona como un átomo espectador. Adicionalmente, el complejo posee una geometría cuadrada plana distorsionada, en la cual los ángulos de enlace donde se encuentra el átomo de fósforo son mucho más grandes, debido al impedimento estérico, en comparación a los enlaces Cl-Pd-Cl (**Tabla 24** y **25**). Además, los átomos de fósforo se encuentran en una disposición *trans*.

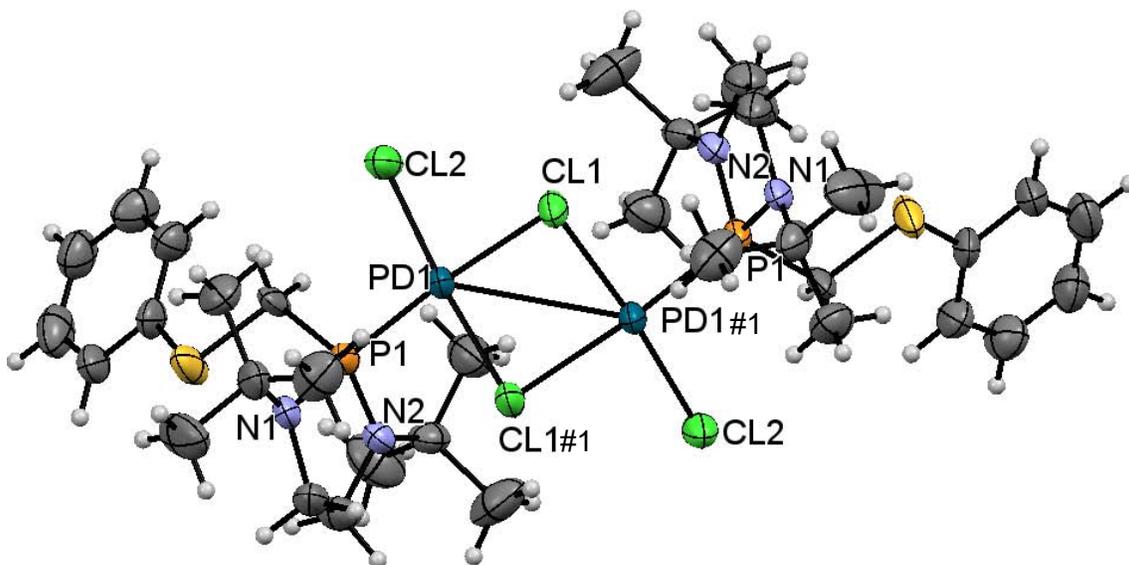


Figura 238. Proyección tipo ORTEP para el complejo **166bPd-1**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 24. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **166b**.

Distancias de enlace [Å]:

Pd(1)-P(1)	2.2100(18)	Pd(1)-Pd(1)#1	3.2158(13)
Pd(1)-Cl(1)	2.2870(18)	Cl(1)-Pd(1)#1	2.3469(18)
Pd(1)-Cl(1)#1	2.3468(18)	P(1)-N(2)	1.647(6)
Pd(1)-Cl(1)	2.4610(18)	P(1)-N(1)	1.670(6)

Ángulos de enlace [°]:

P(1)-Pd(1)-Cl(2)	94.12(7)	Cl(2)-Pd(1)-Pd(1)#1	125.85(5)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)#1	90.64(7)	Cl(1)#1-Pd(1)-Pd(1)#1	49.55(4)
Cl(2)-Pd(1)-Cl(1)#1	175.11(6)	Cl(1)-Pd(1)-Pd(1)#1	46.53(4)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)	174.91(7)	Pd(1)#1-Cl(1)-Pd(1)	83.92(6)
Cl(2)-Pd(1)-Cl(1)	90.96(6)	N(2)-P(1)-N(1)	96.1(3)
Cl(1)#1-Pd(1)-Cl(1)	84.29(7)	N(2)-P(1)-C(1)	109.4(3)
P(1)-Pd(1)-Pd(1)#1	129.59(5)	N(2)-P(1)-Pd(1)	114.5(2)
N(1)-P(1)-Pd(1)	116.7(2)	C(1)-P(1)-Pd(1)	113.4(2)

Tabla 25. Datos cristalográficos para el compuesto **166b**.

Datos cristalográficos

Fórmula	C ₄₆ H ₇₀ Cl ₄ N ₄ P ₂ Pd ₂ S ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	1159.72
Tamaño del cristal (mm)	0.10 x 0.10 x 0.08 mm
Color	rojo
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2/c
a (Å)	34.574(9) Å
b (Å)	9.748(2) Å
c (Å)	18.398(5) Å
α (°)	90°
β (°)	121.225(4)°
γ (°)	90°
V (Å ³)	5302(2) Å ³
Z	4
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.453 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	19210
No. de reflexiones independientes (R _{int})	4955 [R(int) = 0.1637]
Máximos y Mínimos	0.9204 y 0.9020
Datos/Parámetros	4955 / 332
Índices final R [>2σ(I)]	R1 = 0.0586, wR2 = 0.0863
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1469, wR2 = 0.1100
GoF (F ²)	0.962
Método de corrección absorción	Semi empírico

De manera similar, en la **Figura 39** se muestra la estructura ORTEP del complejo **170bPd-2**, donde el átomo de paladio (II) está coordinado a dos moléculas de **170b** las cuales se encuentran en disposición *trans*. También el complejo posee una geometría cuadrada plana distorsionada debido al efecto estérico que ejerce el ligante, lo que trae como consecuencia la distorsión de los ángulos de enlace. Con base a los resultados obtenidos en la reacción de sustitución alílica es posible que esta sea la especie catalítica que participa en la reacción, debido a que se utiliza una relación 1:2 de paladio:ligante y esto puede justificar la baja actividad catalítica obtenida con el ligante **170b** debido al

impedimiento estérico alrededor del átomo de paladio, en comparación a **166a** causado por el grupo *tert*-butilo.

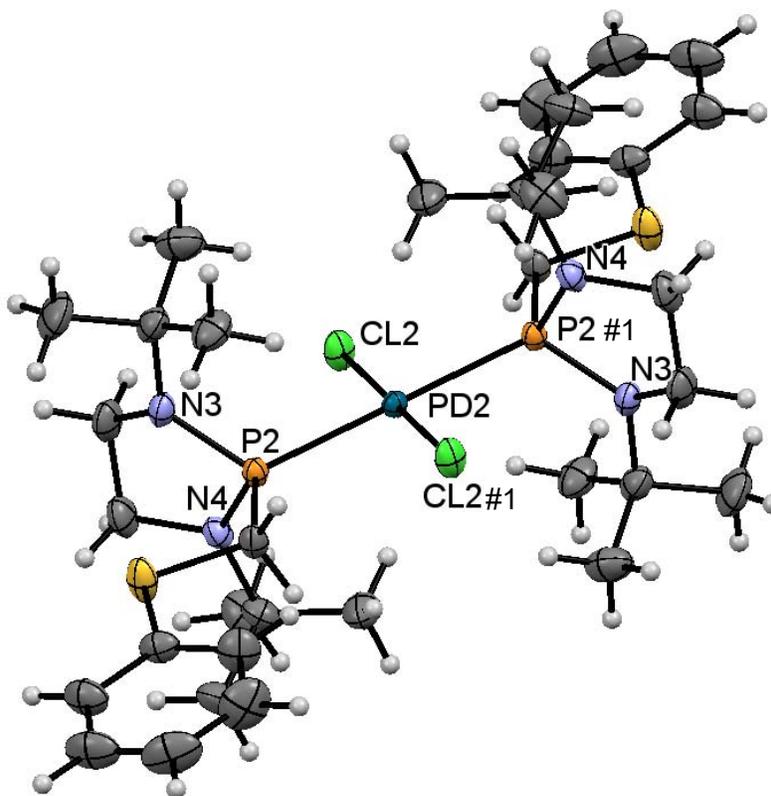


Figura 249. Proyección tipo ORTEP para el complejo **166bPd-2**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 26. Distancias y ángulos de enlace selectos

Distancias de enlace [Å]:

Pd(2)-Cl(2)	2.3109(3)	P(2)-N(3)	1.6830(3)
Pd(2)-P(2)#1	2.3329(3)	P(2)-N(4)	1.6670(3)
Pd(2)-Cl(2)#2	2.3109(3)	Pd(2)-P(2)	2.3329(3)

Ángulos de enlace [°]:

P(2)-Pd(2)-Cl(2)	86.60(15)	P(2)-Pd(2)-Cl(2)#1	96.40(5)
P(2)#1-Pd(2)-Cl(2)	96.40(15)	P(2)#1-Pd(2)-Cl(2)#1	86.60(5)

Tabla 27 Datos cristalográficos.

Datos cristalográficos

Fórmula

C₃₄H₅₈Cl₂N₄P₂PdS₂

Peso molecular (g mol ⁻¹)	826.20
Tamaño del cristal (mm)	0.32 x 0.18 x 0.08 mm ³
Color	Rojo
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	9.3864(5) Å
b (Å)	11.9101(6) Å
c (Å)	19.1877(10) Å
α (°)	93.089°
β (°)	96.295(2)°
γ (°)	109.105(2)°
V (Å ³)	2005.45(18) Å ³
Z	2
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.368 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	52964
No. de reflexiones independientes (R _{int})	13855 [R(int) = 0.0287]
Máximos y Mínimos	0.9382 y 0.7820
Datos/Parámetros	13855/465
Índices final R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0244, wR2 = 0.0573
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0620
GoF (F ²)	1.024
Método de corrección absorción	Semi empírico

Una vez que se demostró que los ligantes **170a** y **170b** se comportan como ligantes monodentados, que el átomo de azufre no participa en la coordinación al centro metálico y que se logró comprobar la influencia de los sustituyentes de la clorofosfina en la actividad catalítica de los mismos, se decidió explorar si existe un efecto positivo en la actividad catalítica, al sustituir el fragmento tioéter por un fragmento sulfóxido.

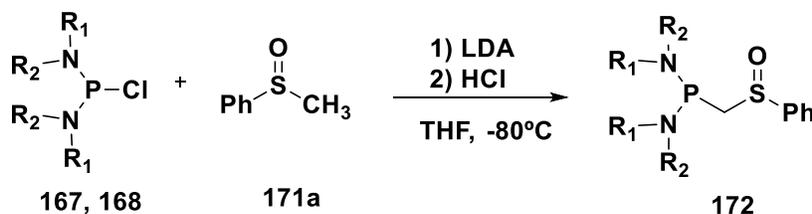
2.3.3 Síntesis de ligantes fósforo-sulfóxido

Los sulfóxidos han mostrado ser ligantes versátiles, que pueden coordinarse al centro metálico vía la coordinación del átomo de azufre o de oxígeno. El tipo de

coordinación depende de varios factores tales como la afinidad del heteroátomo al metal de transición, efectos electrónicos y estéricos y en el caso de ligantes bidentados el ángulo de mordida. Adicionalmente, el cambio de tioéter a sulfóxido permite acceder de una manera más simple a ligantes quirales con la finalidad de desarrollar la versión asimétrica de los mismos.

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de ligantes fósforo-sulfóxido racémicos utilizando diferentes clorofosfinas, con la finalidad de evaluar el efecto del sustituyente de las mismas en la actividad catalítica. La síntesis se llevó a cabo mediante la reacción entre el metilarilsulfóxido, y las *bis*(alquilamino)cloro fosfinas en THF, utilizando dos equivalentes de LDA como base. Finalmente el producto aniónico obtenido fue neutralizado con HCl/Et₂O (**Tabla 28**). Es importante resaltar que la adición de 2 equivalentes de base se debe a que los protones del CH₂ entre los átomos de azufre y fósforo en el producto final **168** son más ácidos en comparación a los protones del metilarilsulfóxido de partida **167**, lo cual trae como consecuencia la desprotonación del producto por parte del anión del metilarilsulfóxido, por lo que se observa una pérdida considerable en el rendimiento de la reacción.

Tabla 28 Síntesis de ligantes fósforo-sulfóxido

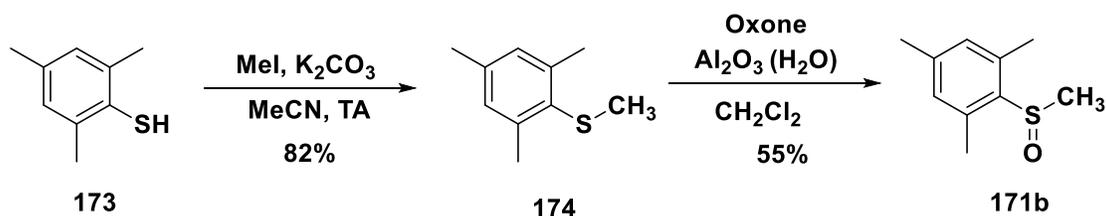


Entrada	Ligante	Clorofosfina		Rendimiento
		R ₁	R ₂	
1	172a	Me	-(CH ₂) ₂ -	63
2	172b	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₂ -	70
3	172c	<i>t</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ -	87
4	172d	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	80

En la **Tabla 28**, se muestra que existe una ligera influencia del sustituyente en el rendimiento obtenido y en la estabilidad de los ligantes fósforo-sulfóxido. Al utilizar cloro fosfinas cíclicas (entradas 1-3) a medida que fue aumentado el tamaño de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno, fue posible aumentar el rendimiento de 63% al 87%, además

es importante mencionar que la misma tendencia fue observada en la estabilidad en solución de los ligantes, lo cual fue comprobado al llevar a cabo un seguimiento por RMN de ^{31}P . Adicionalmente, fue preparado el ligante **172d** utilizando la *bis*(diisopropilamino)cloro fosfina **168** en un 80% de rendimiento. Este ligante mostró ser el compuesto más estable de todos los previamente preparados, ya que incluso puede almacenarse sin una atmósfera de nitrógeno.

Una vez evaluado el efecto del sustituyente de las clorofosfinas en el rendimiento y en la estabilidad de los ligantes, se planteó evaluar el efecto del sustituyente por parte del anillo aromático. Para este efecto se llevó a cabo la síntesis de un metilarilsulfóxido **171b** con un grupo mesitilo.¹⁰¹ La síntesis del sulfóxido se llevó a cabo en una ruta de dos pasos, el primero consiste en la preparación del tioéter **174** partiendo del tiol **173** correspondiente el cual se hizo reaccionar con K_2CO_3 y la posterior alquilación con MeI. Una vez obtenido el tioéter **174** se realizó la oxidación mediante el uso de peroxomonosulfato de potasio (Oxone) en alúmina húmeda a reflujo por 4 horas (**Esquema 43**).



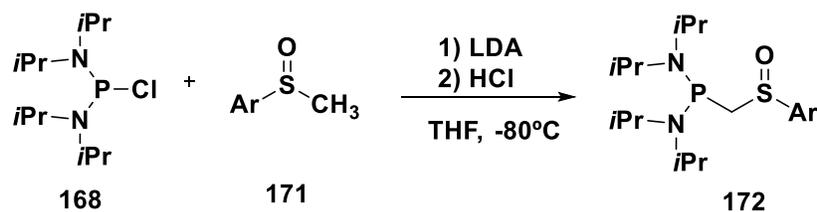
Esquema 43 Síntesis del metilmesitil sulfóxido

El tioéter **174** fue obtenido en un 82%. El sulfóxido **171b** se obtuvo en un 55% de rendimiento y fue purificado mediante columna de sílica gel. Ambos productos fueron caracterizados mediante RMN de ^1H y ^{13}C y los datos coinciden a los reportados previamente en la literatura.¹⁰²

Una vez obtenido el sulfóxido, se llevó a cabo la síntesis del ligante utilizando la metodología descrita previamente (**Tabla 29**).

¹⁰¹ Tudorache, M.; Nica, S.; Bartha, E.; Lupan, I.; Parvulescu, C., *Applied Cat A: General*, **2012**, 441-442, 42

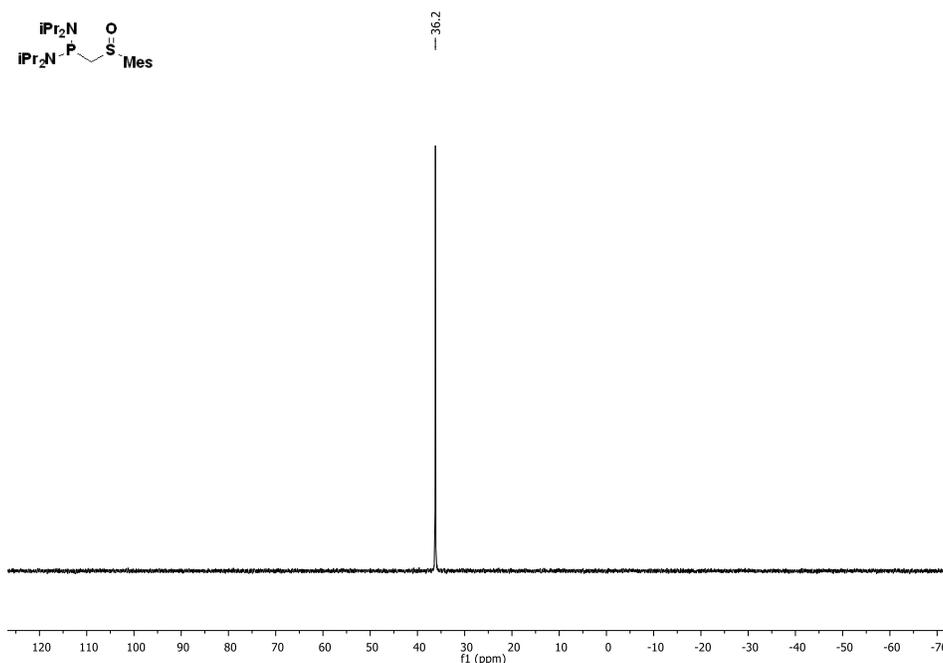
Tabla 29. Síntesis de ligantes fósforo-sulfóxido



Entrada	Ligante	Ar	Rendimiento
1	172d	Ph	80
2	172e	Mes	63

El ligante **172e** se obtuvo en un 63% de rendimiento, y mostró alta estabilidad como su análogo **172d**. La presencia de un grupo mesitilo, pudo afectar drásticamente el rendimiento de la reacción, posiblemente por el efecto inductivo del grupo mesitilo que influye en la formación del anión del sulfóxido.

Todos los compuestos fueron debidamente caracterizados y como ejemplo, se muestran los espectros de resonancia para el compuesto **172e** (Figura 40).

Figura 40. Espectro de RMN de ^{31}P para el compuesto **172e**.

En el espectro de RMN de ^{31}P solamente se puede observar una señal en 36.2 ppm, lo cual indica la presencia de una sola especie de fósforo.

En el espectro de RMN de ^1H se observan cuatro señales dobles que corresponden a los metilos de los cuatro grupos *isopropilo* en 0.91, 1.08, 1.15 y 1.23 ppm con una $J_{\text{P-H}} = 6.6$ y 6.7 Hz. Los grupos metilos del mesitilo se encuentran como señales simples en 1.99 y 2.71 ppm. Los protones del CH de los grupos *isopropilo* aparecen como señales múltiples entre 3.02-3.15 y 3.18-3.31 ppm. Por otro lado, los protones del CH_2 que se encuentra entre los átomos de fósforo y azufre se observan como dos señales dobles de dobles en 3.49 y 3.82 ppm con $J_{\text{P-H}} = 6.4$ y 13 Hz y 7.2 y 13 Hz. Por último dos señales simples en 6.61 y 7.16 ppm corresponden a los protones del anillo aromático.

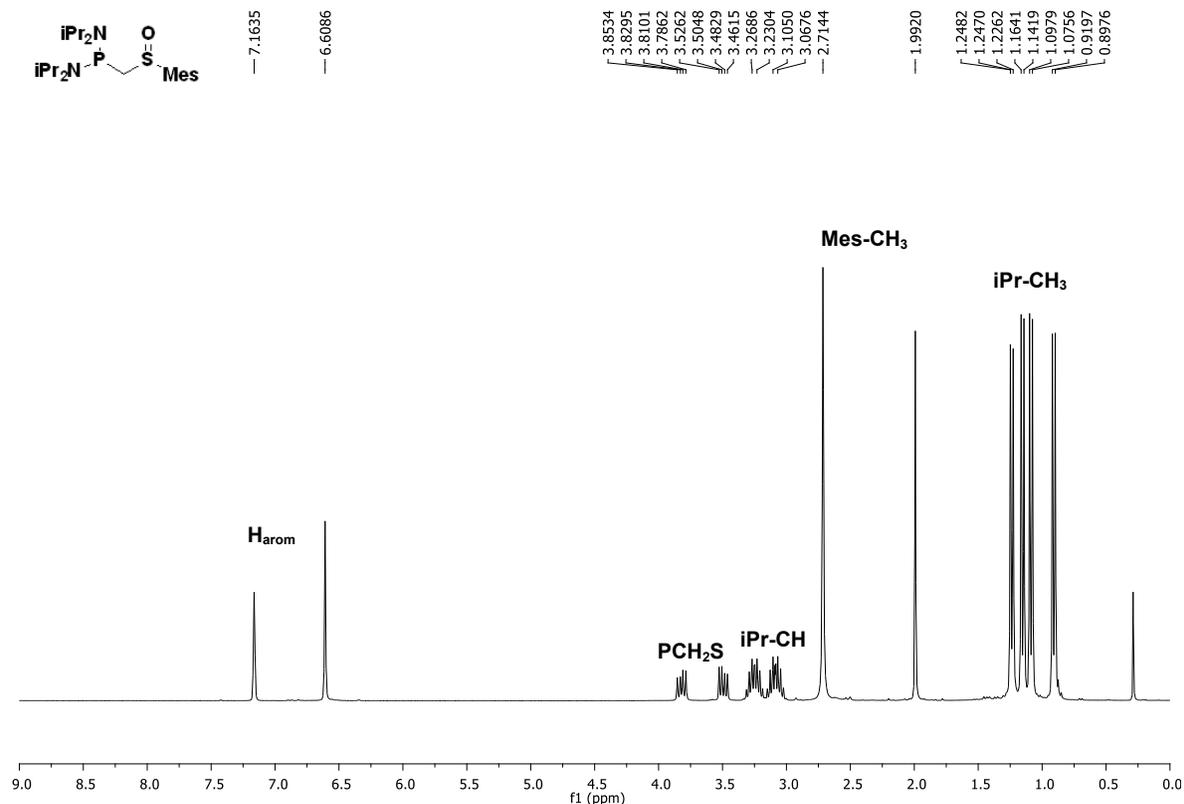


Figura 4125 Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **172e**.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **172e** (Figura 42) desplazados en campos altos en 19.8, 24.0, 24.1 y 24.4 ppm con unas $J_{\text{P-C}} = 3.3, 7.2, 6.6$ y 7.1 Hz se observan cuatro señales dobles que corresponden a los grupos metilos del

isopropilo, mientras que los carbonos del mesitilo se encuentran en 20.9 ppm como una señal simple. Los carbonos de los CH de los grupos isopropilos, se pueden encontrar como señales dobles en 47.5 y 47.7 ppm con constantes de acoplamiento $J_{P-C} = 9.0$ y 8.4 Hz. En 56.8 ppm con una $J_{P-C} = 56.8$ Hz se observa una señal doble que corresponde al CH_2 que se encuentra entre los átomos de fósforo y azufre. Desplazados a campos bajos, se encuentran las señales de los carbonos del anillo aromático. En 138.3 ppm se encuentran las señales de los carbonos *ipso*, en 140 ppm se observa una señal doble ($J_{P-C} = 5.6$ Hz) y por último el resto de carbonos se encuentran en 131.1 ppm como una señal simple.

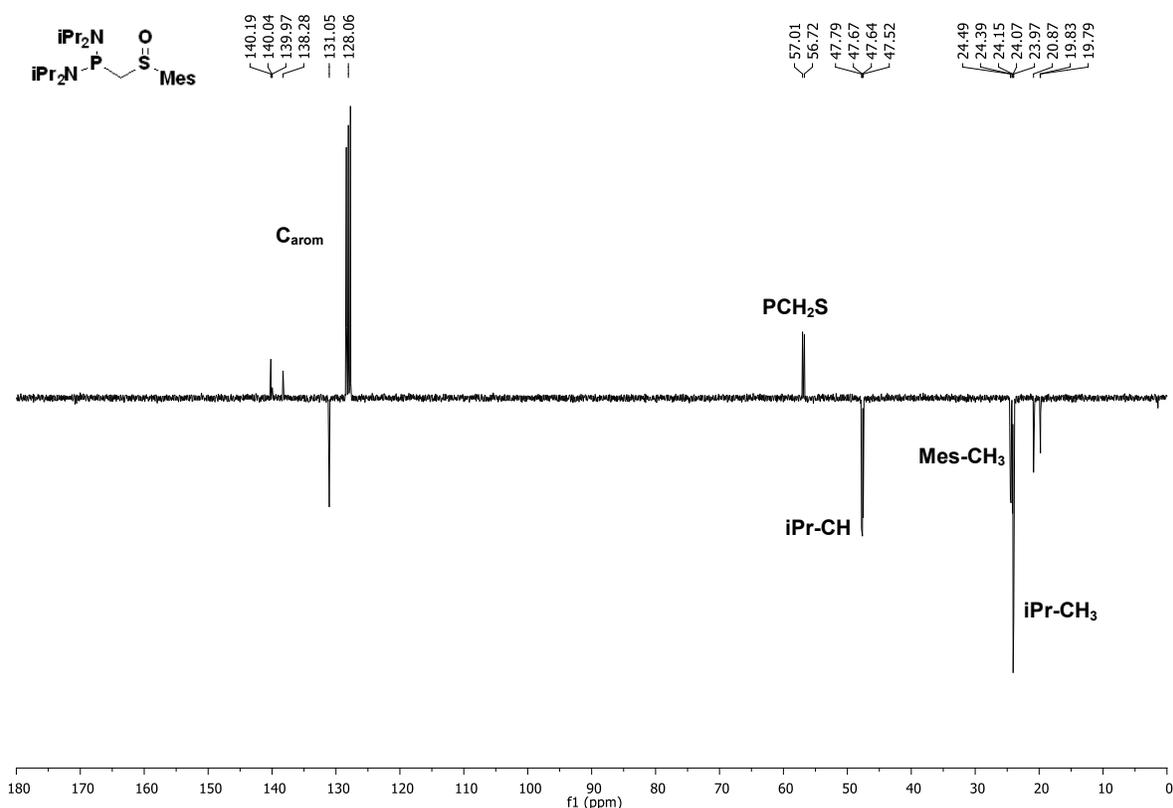
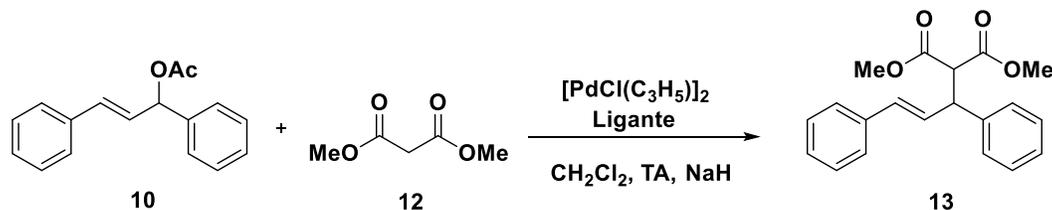


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (J-MOD) para el compuesto **172e**.

De igual manera que con los ligantes con un fragmento tioéter, los ligantes **172a-172e** fueron evaluados en la reacción modelo de sustitución alílica donde fue evaluado el efecto del sustituyente en la fosfina y en el anillo aromático del sulfóxido en la eficiencia y conversión de la reacción. Así mismo, esta evaluación permitirá determinar cuál es el

sistema más adecuado para extrapolar esta metodología y desarrollar la versión asimétrica de los mismos.

Tabla 30. Evaluación de los ligantes sulfoxido-fosfina



Entrada	Ligante	Clorofosfina		Ar	% mol Ligante	Tiempo (h)	Conversión
		R ₁	R ₂				
1	172a	Me	-(CH ₂) ₂ -	Ph	2	48	55
2	172a	Me	-(CH ₂) ₂ -	Ph	4	48	82
3	172b	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₂ -	Ph	2	26	78
4	172b	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₂ -	Ph	4	26	93
5	172c	<i>t</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ -	Ph	2	48	37
6	172c	<i>t</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ -	Ph	4	48	50
7	172d	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ph	2	48	79
8	172d	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ph	4	20	100
9	172e	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Mes	2	12	91
10	172e	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Mes	4	12	94

En la **tabla 30** se muestran los resultados obtenidos al evaluar los ligantes **172a - 172e** en diferentes relaciones paladio:ligante. Los experimentos fueron realizados con una carga de paladio del 1 % mol y cargas de ligante del 2% y 4% mol. Como se observa en la tabla en todos los casos las conversiones fueron mayores al utilizar una relación 1:2 paladio:ligante (entradas 2, 4, 6, 8 y 10 respectivamente).

Al analizar el efecto del sustituyente en la actividad del ligante cuando fueron utilizadas fosfinas cíclicas, es evidente que el tamaño óptimo es con *i*-Pr y en el caso del ligante **172c** que posee dos grupos *ter*-butilo como sustituyente se obtiene una disminución en la conversión que fue de solo el 50%, en comparación con sus análogos **172a** y **172b** con un grupo metilo e *isopropilo* con los cuales se obtiene el 82% y 93% respectivamente.

La baja actividad del ligante **172c** se atribuye al alto impedimento estérico que ejercen los dos grupos *ter*-butilo sobre el átomo de fósforo, lo que impide la coordinación al centro metálico durante el ciclo catalítico. Los resultados fueron similares a cuando se utiliza el ligante análogo con un fragmento tioéter.

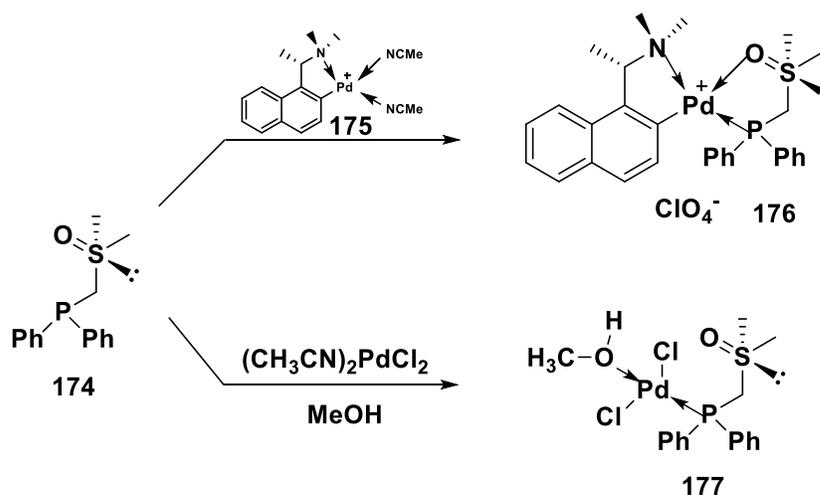
Por otro lado, cuando se utiliza el ligante **172d**, se observó un ligero aumento en la conversión al 100% en comparación al ligante más eficiente a los mencionados anteriormente, **172b** donde se obtuvo el 93%, posiblemente debido a que el fragmento de la fosfina en el ligante **172d** es acíclico y eventualmente podría permitir que el sistema sea menos rígido en comparación con las fosfinas cíclicas, lo que podría disminuir los efectos estéricos y favorecer el proceso de formación del complejo de π -alilo. Además, se logró observar un aumento considerable en la eficiencia de la reacción debido a que se logró disminuir el tiempo de 26 a 20 horas. Con estos resultados se pudo determinar que el fragmento de la fosfina con los dos grupos *isopropilo* podría ser un candidato para la construcción de la versión asimétrica de este ligante. Adicionalmente, se evaluó el efecto del sustituyente en el sulfóxido, donde se pudo observar una ligera disminución en la conversión del 100% obtenido con **172d** al 94% con **172e**, pero se mejoró notablemente la eficiencia de al disminuir el tiempo de 48 a 12 horas.

Una vez que los ligantes **172a-172e** fueron evaluados en la reacción de sustitución alílica, los cuales demostraron ser muchos más estables en solución que los análogos con un fragmento tioéter y que adicionalmente fue posible encontrar que cuando utilizamos una fosfina acíclica con dos grupos *isopropilo*, se logró aumentar la actividad catalítica del ligante al 100 %. A continuación fue indispensable conocer el comportamiento de coordinación de estos ligantes, ya que previamente en la literatura se han encontrado diferentes comportamientos para ligantes que contienen un fragmento sulfóxido y un fragmento fosfina.

Por ejemplo en el caso del ligante **174**, se han realizado varios estudios de su comportamiento de coordinación. El primer estudio consistió en la preparación del complejo **176** desarrollado por Leung in 1998,¹⁰² donde se llevó a cabo la resolución óptica de los diastereómeros del mismo vía la coordinación con un agente quelante **175**, se pudo observar la coordinación de los átomos de fósforo y oxígeno al átomo de paladio. A diferencia del

¹⁰² Leung, P. H.; Quek, G. H.; Liu, A. M.; Mok, K. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Rees, n. H.; McFarlane, W., *J. Chem. Soc, Dalton Trans.*, **1998**, 1639.

complejo **177** desarrollado por Mok en 1995,¹⁰³ donde llevaron a cabo la coordinación del mismo ligante en presencia de metanol y se observó solamente la coordinación del átomo de fósforo y el metanol al átomo de paladio, determinando que el oxígeno del sulfóxido fue un átomo espectador (**Esquema 44**).

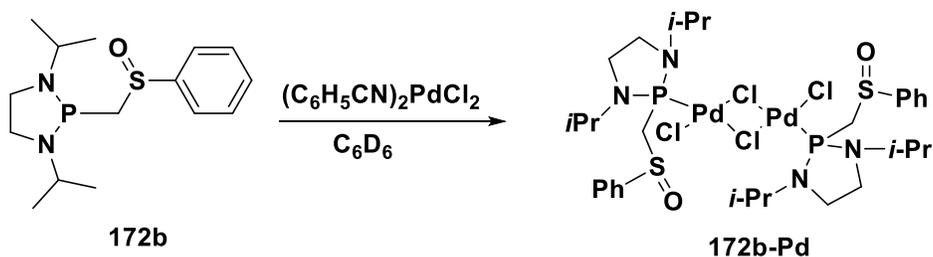


Esquema 44 Tipos de coordinación de **174**.

Con base a lo anterior, fue importante conocer el comportamiento coordinativo de los ligantes preparados y observar si los átomos de nitrógeno en las fosfinas, las cuales incrementan el carácter σ donador del fósforo, tienen alguna influencia en la coordinación con el paladio.

Para dicho propósito se llevó a cabo la reacción entre ligante **172b** y cloro de *bis*(benzonitrilo) de paladio (II) en benceno deuterado a temperatura ambiente (**Esquema 45**).

¹⁰³ Quek, G. H.; Leung, P. H. Mok, K. F., *Inorg. Chimica Acta*, **1995**, 239, 185.



Esquema 4530 Estudio de Coordinación del ligante **172b**.

El crudo de reacción fue analizado mediante RMN de ³¹P (**Figura 43**) donde se logró observar una señal en 79.9 ppm, la cual corresponde a la formación de un solo complejo. El complejo fue cristalizado y caracterizado mediante difracción de Rayos X de monocristal. Como se muestra en el **Esquema 45** la estructura corresponde al dímero **172bPd**.

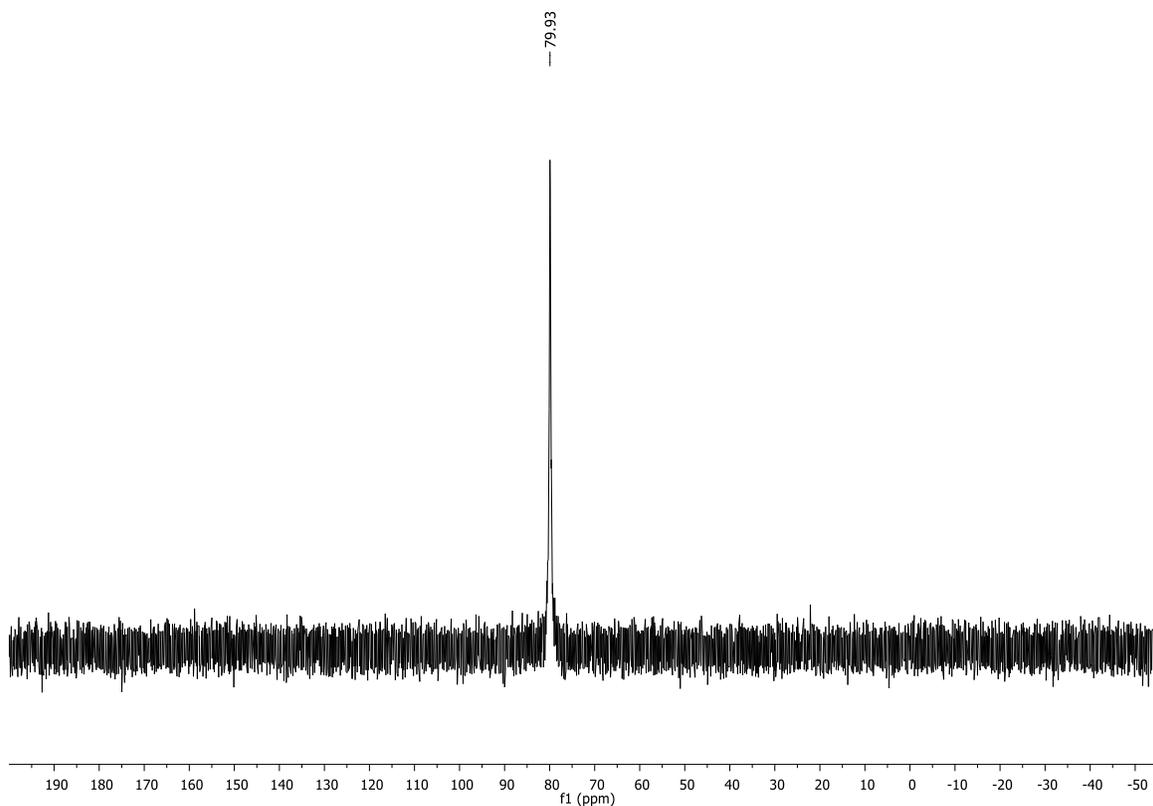


Figura 43 Espectro de RMN de ³¹P para el complejo **172bPd**.

En la **figura 44** se muestra la estructura ORTEP del dímero **172bPd** donde es importante recalcar el modo de coordinación del ligante, observándose que solamente el átomo de fósforo se encuentra coordinado al átomo de paladio (II) y el sulfóxido únicamente funciona como un espectador, como se observó en el análogo **170bPd-1**. De igual manera el complejo posee una geometría cuadrada plana ligeramente distorsionada, donde los ángulos de enlace del átomo de fósforo son más grandes, debido al impedimento estérico en comparación con los enlaces Cl-Pd-Cl, tal y como se muestra en las **tablas 31 y 32**. Además, los átomos de fósforo se encuentran en una disposición *trans*. Finalmente las longitudes y ángulos de enlace coinciden a compuestos relacionados reportados previamente en la literatura.

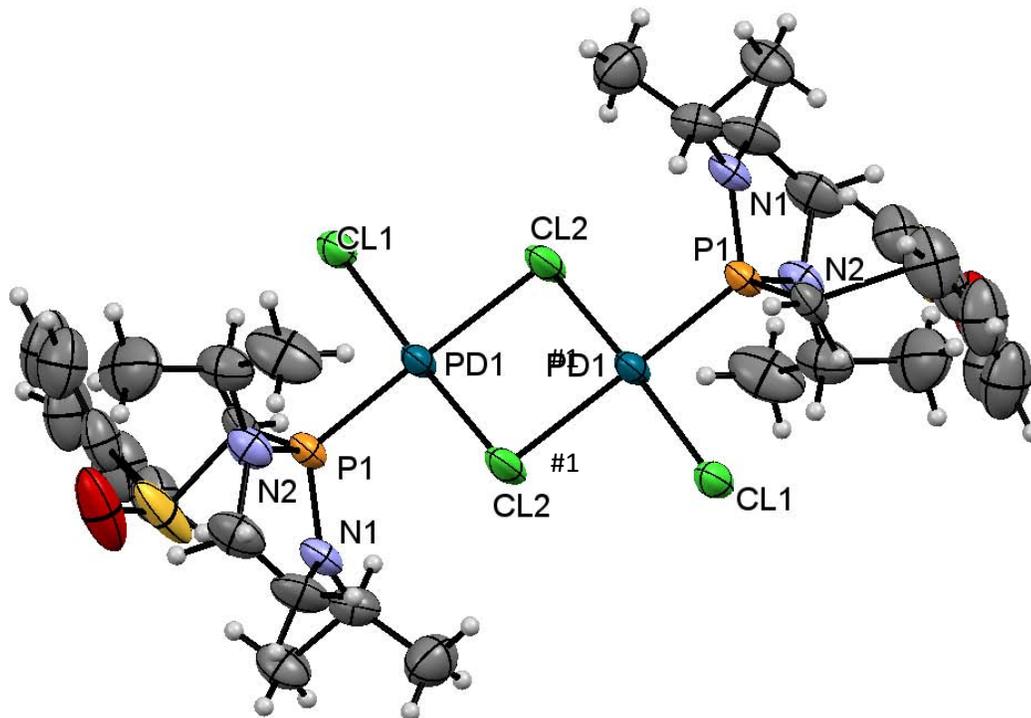


Figura 26. Proyección tipo ORTEP para el complejo **172bPd**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad

Tabla 31. Distancias y ángulos de enlace selectos.

Distancias de enlace [Å]:			
Pd(1)-P(1)	2.1939(8)	Pd(1)#1-Cl(2)	2.4709(8)
Pd(1)-Cl(1)	2.2891(8)	P(1)-N(2)	1.635(3)
Pd(1)-Cl(2)	2.3279(8)	P(1)-N(1)	1.648(3)
Pd(1)-Cl(2)#1	2.4708(8)		
Ángulos de enlace [°]:			
P(1)-Pd(1)-Cl(1)	91.60(3)	P(1)-Pd(1)-Cl(2)	91.78(3)
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	174.76(4)	P(1)-Pd(1)-Cl(2)#1	176.32(3)
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)#1	90.94(3)	Cl(2)-Pd(1)-Cl(2)#1	85.51(3)
Pd(1)-Cl(2)-Pd(1)#1	94.49(3)		

Tabla 32 . Datos cristalográficos para el compuesto **172bPd**.

Datos cristalográficos

Fórmula	C ₂₄ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ OPPdS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	606.86
Tamaño del cristal (mm)	0.20 x 0.18 x 0.18 mm ³
Color	Rojo
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	9.0916(9) Å
b (Å)	10.2422(10) Å
c (Å)	16.6918(16) Å
α (Å)	106.602°
β (Å)	94.036(5)°
γ (Å)	108.180(5)°
V (Å ³)	1393.2(2) Å ³
Z	2
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.447 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	24612
No. de reflexiones independientes (R _{int})	5412 [R(int) = 0.0509]
Máximos y Mínimos	0.8393 y 0.8237
Datos/Parámetros	5412/383
Índices final R [>2σ(I)]	R1 = 0.0351, wR2 = 0.0826

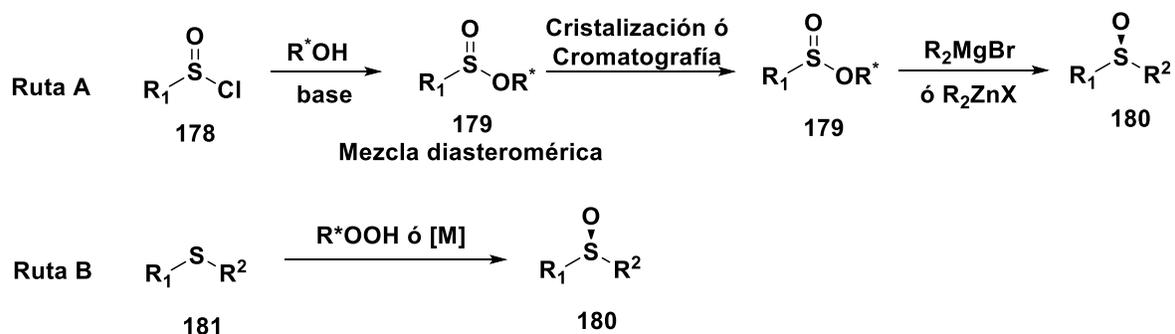
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0443, wR2 = 0.0884
GoF (F ²)	1.025
Método de corrección absorción	Semi empírico

Previamente se encontró que la *bis*(diisopropilamino)cloro fosfina **168**, es la fosfina más apropiada para el desarrollo de la versión asimétrica. La manera más simple para introducir un fragmento quiral es mediante el uso de un sulfóxido enantioméricamente puro, por lo que en la siguiente sección se iniciará con una breve introducción sobre la preparación de los mismos de manera asimétrica.

2.3.4 Síntesis asimétrica de sulfóxidos.

Los sulfóxidos son una clase importante de compuestos que han sido ampliamente utilizados como auxiliares en síntesis asimétrica¹⁰⁴ Sin embargo, como ligantes en síntesis asimétrica no ha sido ampliamente explorado, a pesar de que poseen características interesantes, donde se puede destacar que a diferencia de los otros sistemas catalíticos en los cuales la quiralidad es introducida en el esqueleto base, en los sulfóxidos la quiralidad central se encuentra en el átomo de azufre, por lo que el sitio de enantiodiscriminación está mucho más cerca del centro metálico.

En este contexto, se han desarrollado diferentes métodos para su síntesis asimétrica, que se basan en dos estrategias generales (**Esquema 46**).



Esquema 46. Estrategias generales para la síntesis asimétrica de sulfóxidos.

La **Ruta A** consiste la síntesis del sulfinato de un alcohol quiral **179**, el cual se obtiene diastereoméricamente enriquecido por un proceso de resolución cinética dinámica.

¹⁰⁴ a) Solladié, G. *Synthesis*, **1981**, 185. b) Carreno, M. C., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1717. c) Posner, G H., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 72

Se aumenta la relación diastereomérica por cristalización y posteriormente la adición de un reactivo de Grignard o un compuesto de organozinc para la formación del sulfóxido **180** y la **Ruta B** involucra la oxidación enantioselectiva de sulfuros proquirales utilizando metales de transición o cantidades estequiométricas de agentes oxidantes quirales.

2.3.4.1 Método de Andersen

El método desarrollado por Andersen,¹⁰⁵ consiste en la preparación del éster de sulfinato **179**, que contiene el mentol como auxiliar quiral, los diastereómeros resultantes son separados por cristalización o cromatografía para finalmente llevarse a cabo la reacción de alquilación con la inversión de la configuración en el átomo de azufre. Desde el primer reporte realizado por Andersen utilizando (-)-mentol **179**, se ha utilizado una gran variedad de auxiliares quirales mostrados en la **Figura 45**.¹⁰⁶

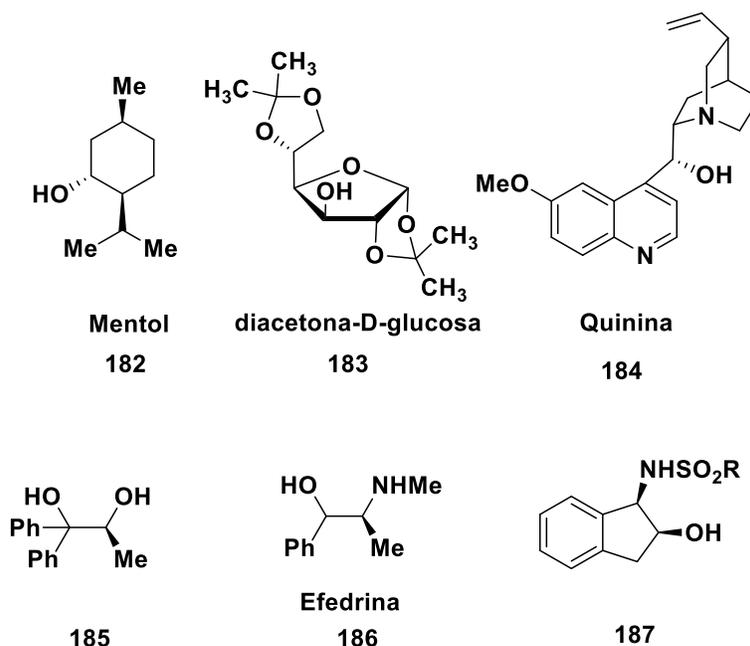


Figura 45. Auxiliares quirales utilizados del éster de sulfinato como intermediarios

¹⁰⁵ a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93. b) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.

¹⁰⁶ a) R. Gianatassio, S. Kawamura, C. L. Eprile, K. Foo, J. Ge, A. C. Burns, M. R. Collins, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9851. b) J. M. Llera, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299; c) B. Z. Lu, F. Jin, Y. Zhang, X. Wu, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1465; d) F. Rebire, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5991; e) F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6349; f) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7880.

2.3.4.2 Oxidación enantioselectiva de sulfuros.

A pesar que el método de Andersen es un método robusto para el acceso de sulfóxidos enantioméricamente puros, no es muy diastereoselectivo con otros sustituyentes en el azufre, por lo que este método es muy particular a que compuestos se sintetiza. Una alternativa fue la desarrollada por Takado y Ando la que involucra el uso de los hidroperóxidos quirales **188** y **189** para la oxidación de sulfuros¹⁰⁷ (**Figura 46**).¹⁰⁸

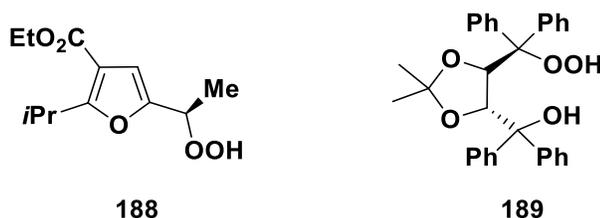
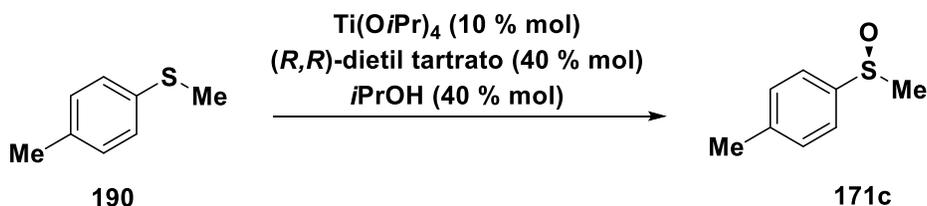


Figura 27. Hidroperóxidos quirales para la oxidación enantioselectiva de sulfuros.

Los métodos descritos anteriormente se basan en la construcción de sulfinatos quirales o bien el empleo de oxidantes quirales, por lo que se descartan cantidades estequiométricas de reactivos quirales. Con la finalidad de mejorar los métodos anteriores, se ha explorado el uso de catálisis enantioselectiva utilizando metales de transición para la oxidación de sulfuros. Los primeros reportes fueron realizados por Kagan y Modena, realizando una modificación a la oxidación asimétrica de Sharpless, empleando hidroperóxido de cumeno con dietil tartrato como ligante (**Esquema 47**).¹⁰⁹



Esquema 47. Oxidación enantioselectiva de Kagan

¹⁰⁷ W. Ando, T. Takata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1591

¹⁰⁸ F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B.-C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7274.

¹⁰⁹ J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 404

Finalmente se han desarrollado varios complejos de coordinación para llevar a cabo de manera enantioselectiva la oxidación de sulfuros, en la **Figura 47** se muestran algunos ejemplos.¹¹⁰

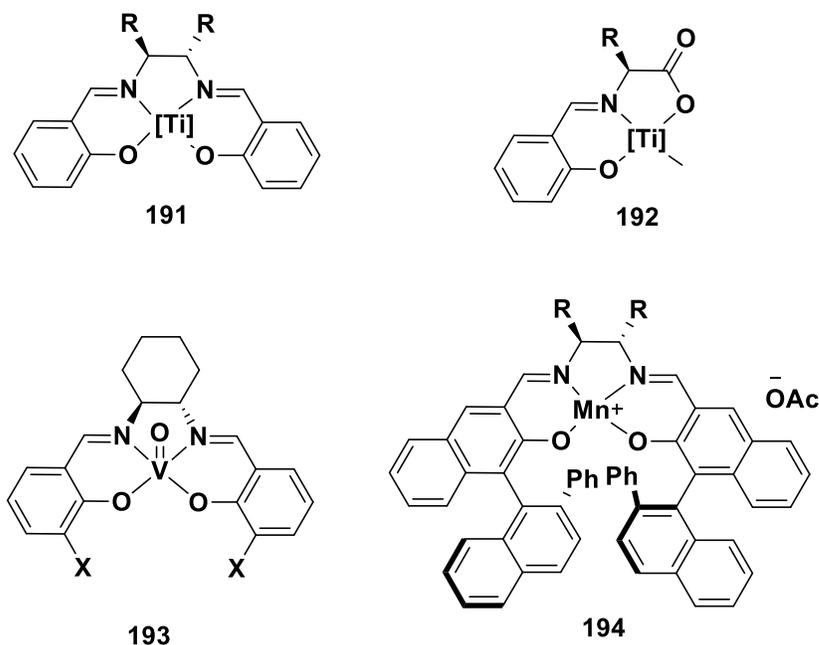


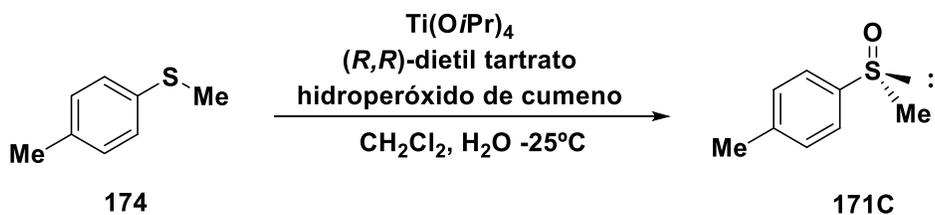
Figura 287. Complejos de coordinación empleados en la oxidación de sulfuros.

2.3.5 Síntesis asimétrica de ligantes fósforo-sulfóxido

Con base a los antecedentes descritos anteriormente, se decidió utilizar las condiciones establecidas por Kagan para la preparación del *p*-tolilsulfóxido **171c**, utilizando, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (*R,R*)-dietiltartrato e hidropéroxido de cumeno en diclorometano/agua a -25°C (**Esquema 48**).¹¹¹

¹¹⁰ N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529; b) F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, R. Motterle, W. Nugent, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5175; c) R. L. Haltermann, S. T. Jan, H. L. Nimmons, *Synlett* **1991**, 791.

¹¹¹ Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B., *Organic Synthesis*, **1993**, *68*, 49.



Esquema 48 Síntesis del *p*-tolilsulfóxido **167c**.

Los resultados obtenidos fueron los mismos a los reportados por Kagan, obteniéndose el 85% de rendimiento y con 80% ee. Posteriormente se llevó a cabo una recristalización, obteniendo el sulfóxido deseado en un 60% de rendimiento y con un 98% de ee (**Figura 48**).

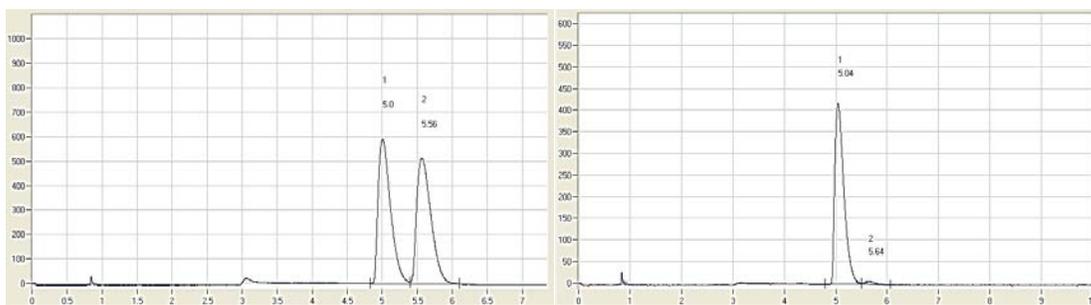


Figura 4829 Cromatogramas para el *p*-tolilsulfóxido **171c**. a) Mezcla racémica. b) producto obtenido después de la cristalización.

Siguiendo el mismo procedimiento, se llevó a cabo la preparación de los sulfóxidos **167a** y **167b** (**Figura 40**).

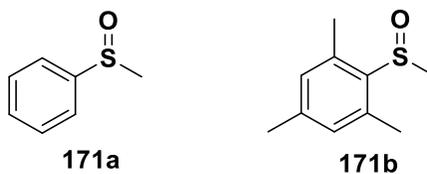
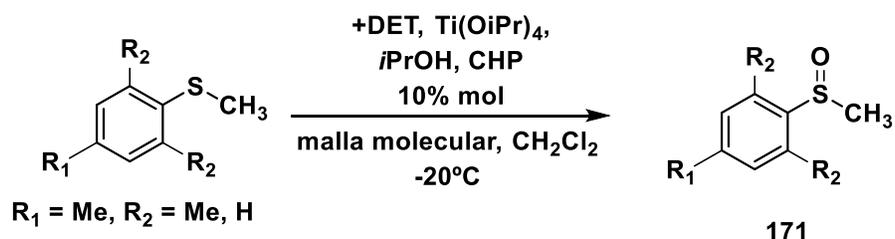


Figura 30 Síntesis de los sulfóxidos **171a** y **171b**.

En la síntesis de los sulfóxidos **171a** y **171b**, no se lograron buenos rendimientos y con enantioselectividades de 0 y 20 % para **171a** y **171b**. Para optimizar las condiciones de

reacción, se realizaron otros experimentos, de acuerdo a las modificaciones reportadas previamente en la literatura (**Esquema 57**)¹¹²



Esquema 31. Obtención de los sulfóxidos **171a** y **171b** mediante el uso de malla molecular

En 1995, Kagan desarrolló la versión catalítica del método previamente descrito, para lo cual preparó una mezcla al 10% mol de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (*R,R*)-dietiltartrato, malla molecular de 4 Å e *i*PrOH, obteniendo mejores resultados en comparación al método estequiométrico, justificando que la enantioselectividad puede ser mejorada al utilizar malla molecular ya que elimina las trazas de agua en el medio de reacción. Estas condiciones fueron aplicadas para la preparación de los sulfóxidos **171a** y **171b**, donde pudo observarse un aumento considerable en el exceso enantiomérico del 20% al 53% para **171b**, con un grupo mesitilo como sustituyente (**Figura 49**). Lamentablemente este sulfóxido no puede ser utilizado para la formación del ligante **171e**, debido al bajo exceso enantiomérico obtenido, afectaría la enantioselectividad del producto de acoplamiento.

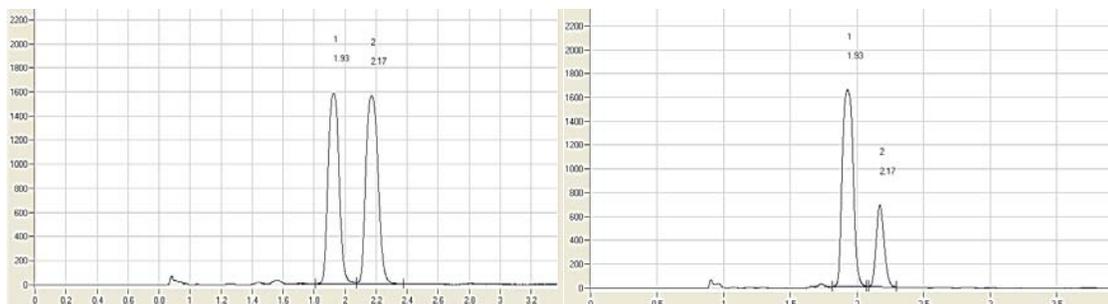
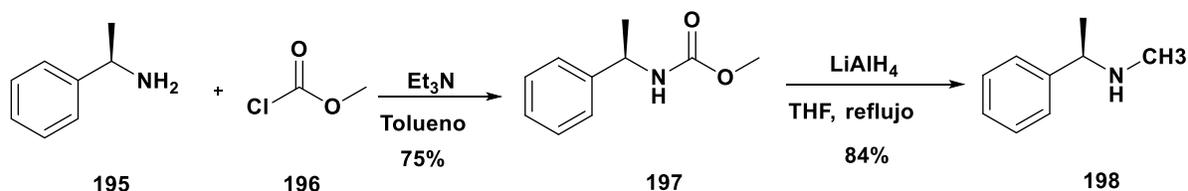


Figura 49 Cromatogramas para el sulfóxido **171b**. a) Mezcla racémica. b) producto obtenido después de la cristalización.

¹¹² a) Shao, S.H.; Samuel, O.; Kagan, H.B., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5135. b) Brune, J.M.; Kagan, H. B., *Synlett*, **1995**, 404.

De tal manera que con sulfóxido **171c** en un 98% de ee, se planteó otra estrategia para la introducción de la quiralidad en los ligantes fósforo-sulfóxido, la cual consiste en la preparación asimétrica de una *bis*(alquilamino)clorofosfina, con lo cual será posible preparar tres ligantes quirales utilizando diferentes combinaciones entre sulfóxido quiral o fosfina quiral, y evaluar cuál de los componentes del ligante (fosfina ó sulfóxido) o la combinación de ambos, proporciona mayor enantioselectividad en la reacción de SAA.

Para lograr este objetivo, se preparó la clorofosfina partiendo de la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina **195** como material de partida, para lo cual inicialmente, se llevó a cabo la formación de la amina secundaria **198** en una ruta de dos pasos.¹¹³ El primero consistió en la preparación del carbamato utilizando cloroformiato de metilo **196** y el segundo en la reducción del compuesto **197** utilizando LiAlH_4 (**Esquema 49**)

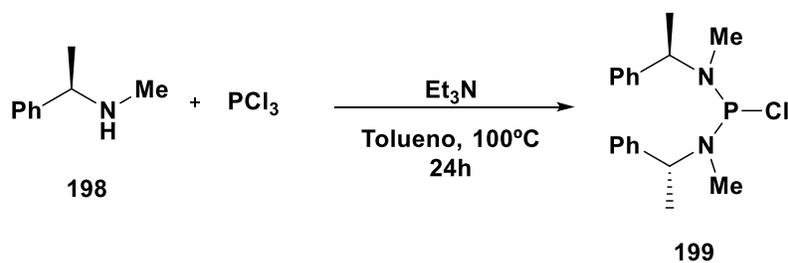


Esquema 49. Síntesis de la (*R*)-(+)-*N*-metil-1-feniletilamina **198**.

Como se observa en el **Esquema 49**, el carbamato se obtuvo como un sólido blanco en un 75% rendimiento, el cual se purificó mediante una columna de gel de sílice. Por último se llevó a cabo su reducción en reflujo de THF por 10 horas. La amina secundaria **198** se obtuvo como un líquido incoloro en un 84% de rendimiento, después de su destilación fraccionada.

Una vez obtenida la (*R*)-(+)-*N*-metil-1-feniletilamina **198**, se llevó a cabo la preparación de la *bis*(alquilamino)clorofosfina correspondiente, mediante el método previamente descrito (**Esquema 50**)

¹¹³ Benson, S.S.; Mohamed, M. C.; Tokles, M.; Snyder, J. K., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5335.



Esquema 320. Síntesis asimétrica de una *bis*(alquilamino)clorofosfina **199**.

La cloro fosfina **199** se obtuvo en un 84% de rendimiento y fue caracterizada mediante ^1H , ^{13}C , ^{31}P . En el espectro de ^{31}P solamente se puede observar una señal en 152.0 ppm.

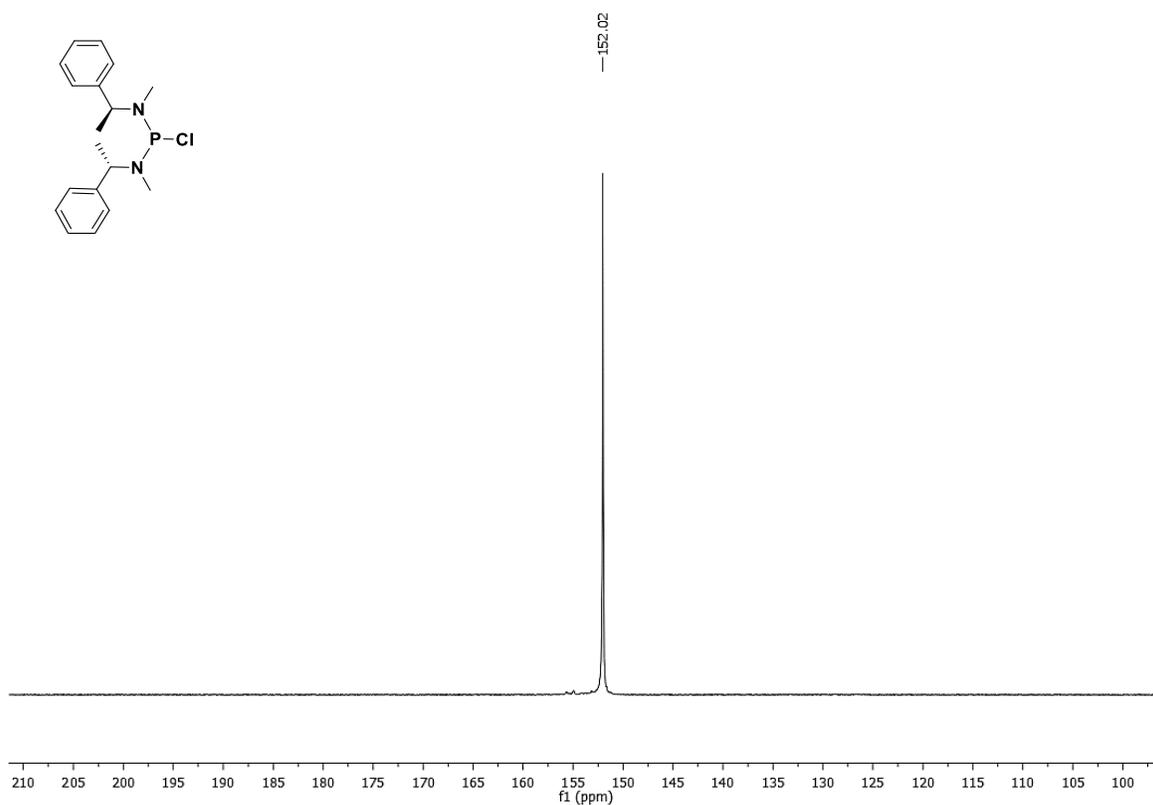


Figura 50. Espectro de RMN de ^{31}P para el compuesto **199**.

En el espectro de ^1H aparece una señal doble que corresponde al metilo que se encuentra en la posición bencílica en 1.53 ppm con una $J_{\text{P-H}} = 6.9$ Hz. Los grupos metilos que se encuentran unidos al átomo de nitrógeno, se observan como dos señales dobles en 2.45 y 2.54 ppm con unas $J_{\text{P-H}} = 6.4$ y 6.1 Hz. Los protones del CH de los grupos *isopropilo* aparecen como señales múltiples entre 4.70-4.75 y 4.84-4.90 ppm. Por último las señales que corresponden al anillo aromático se encuentra como señales múltiples entre 7.15-7.45 ppm.

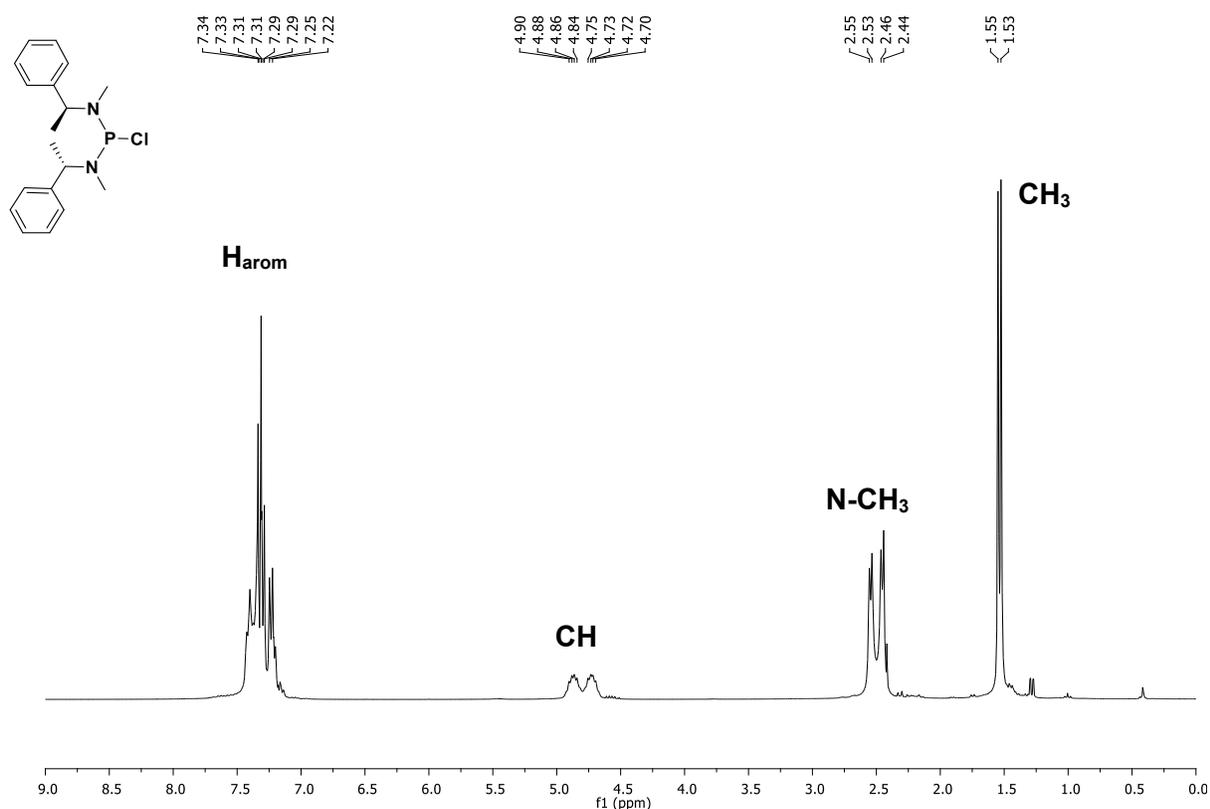


Figura 5131. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **199**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **197** (Figura 44), en 16.6 y 18.7 ppm con constantes de acoplamiento $J_{\text{P-C}} = 4.4$ y 11.2 Hz se observan dos señales dobles que corresponden a los grupos metilos que se encuentran en la posición bencílica, mientras que los metilos unidos al átomo de nitrógeno se encuentran como una señal doble en 29.2 ppm con una $J_{\text{P-C}} = 6.3$ y un señal simple en 31.1 ppm. Los carbonos de los CH de los grupos

isopropilos, se encuentran como dos señales dobles en 58.1 y 59.4 ppm con constantes de acoplamiento $J_{P-C} = 43.5$ y 36.3 Hz. Los carbonos del anillo aromático en posiciones *ipso* se encuentran en 142.3 y 142.5 ppm, como señales dobles con $J_{P-C} = 4.8$ y 12.2 Hz y por último el resto de carbonos aparecen en un intervalo de 127.4 -128.6 ppm.

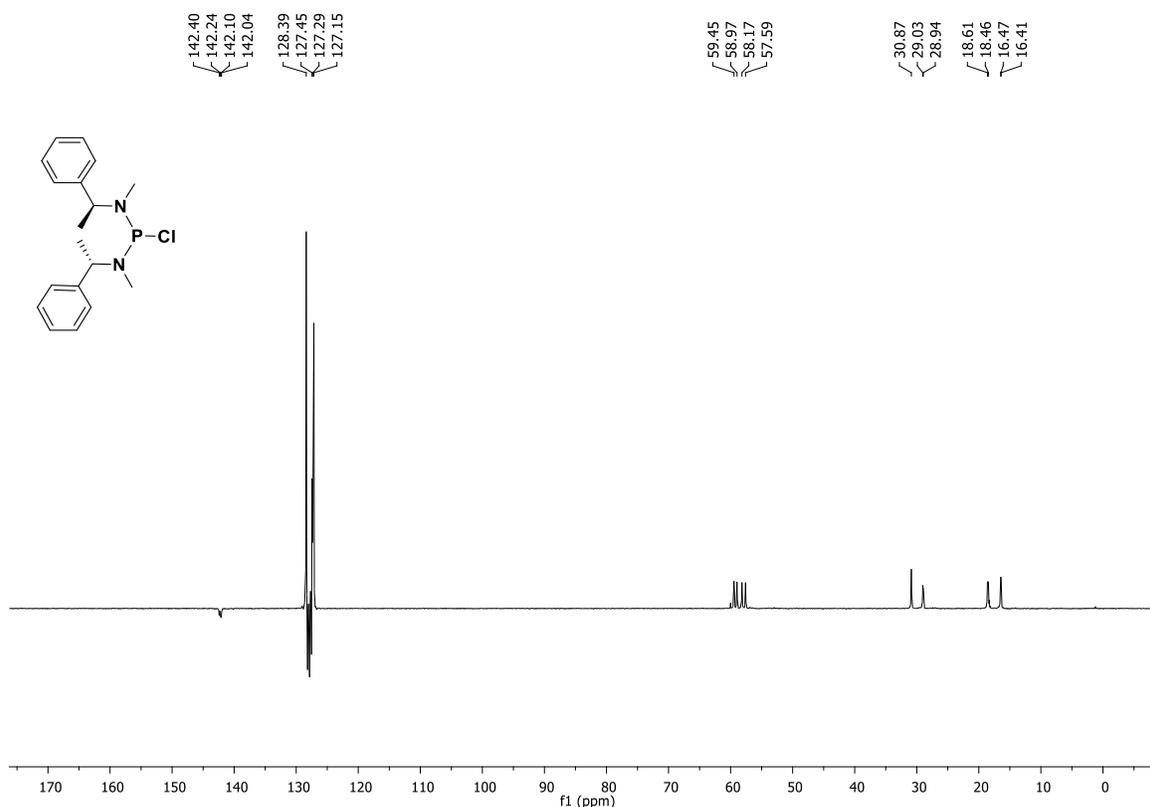


Figura 5232. Espectro de RMN de ^{13}C (J-MOD) para el compuesto **199**.

Una vez obtenidos el *p*-tolilsulfóxido **171c** y la *bis*(dialquilamino)cloro fosfina **199** quirales, se llevó a cabo la síntesis de los tres ligantes **172f** - **172h** utilizando la misma metodología desarrollada previamente. Estos compuestos contienen tres combinaciones diferentes, donde los fragmentos asimétricos se encuentran: en **172f** el sulfóxido quiral, en **172g** la fosfina quiral y finalmente en **172h** ambos fragmentos quirales. (Figura 54)

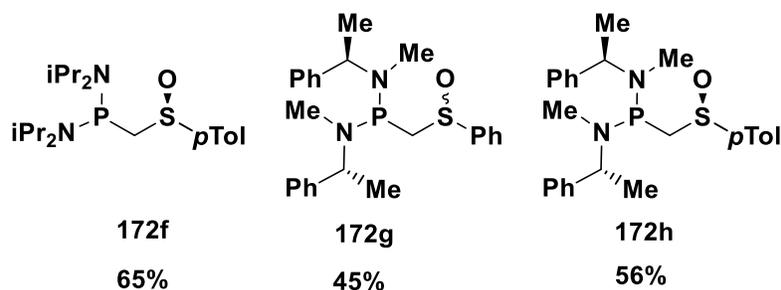


Figura 54. Ligandos fósforo-sulfóxido quirales

Los ligandos se obtuvieron como sólidos ligeramente amarillos en rendimientos moderados. Fueron debidamente caracterizados y como ejemplo, se muestran los espectros de ^{31}P de los tres ligandos (**Figura 55**).

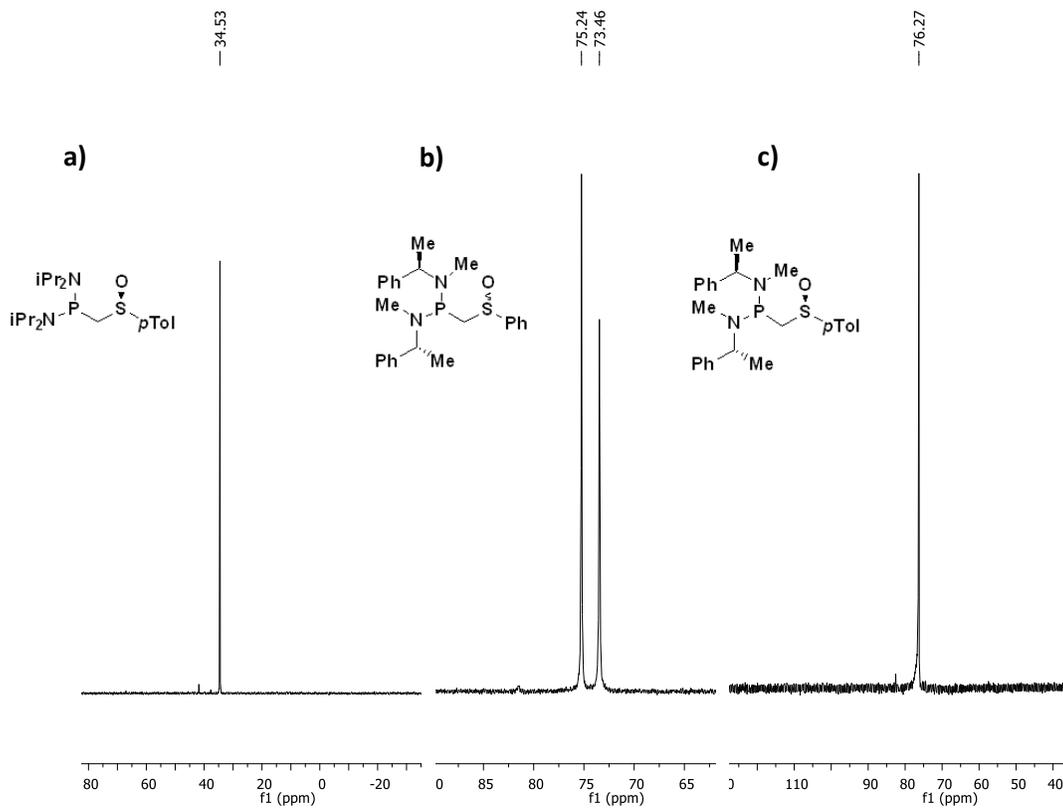
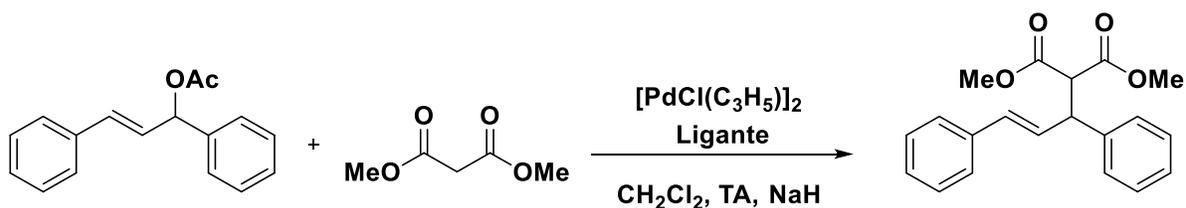


Figura 5533. Espectro de RMN de ^{31}P para los compuestos **172f - 172h**.

En la **Figura 55** se puede observar el efecto directo en el desplazamiento de los ligantes al utilizar fosfinas alquílicas, en el espectro **a)** presenta una señal en 34.5 ppm que corresponde al ligante **172f**, y las fosfinas con un fragmento aromático como en el espectro **b)** que se puede observar dos señales en 73.4 y 75.2 ppm que corresponden a la mezcla de diastereómeros de **172g** debido a que se empleó en síntesis un sulfóxido racémico y finalmente en el espectro **c)** se puede observar una sola señal en 76.7 ppm la cual corresponde a **172h**.

De igual manera que con los ligantes fósforo-sulfóxido racémicos, los ligantes **172f-172g** fueron evaluados en la reacción modelo de sustitución alílica asimétrica. Inicialmente se llevó a cabo la optimización de la reacción utilizando solamente **172f** (**Tabla 33**).

Tabla 33 Evaluación de los ligantes sulfóxido-fosfina quirales



Entrada	Ligante	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	Conversión	ee
1	172f	CH_2Cl_2	TA	12	92	59
2	172f	CH_2Cl_2	TA	4.5	97 ^a	59
3	172f	Et_2O	TA	144	39	40
4	172f	CH_3CN	TA	144	46	51
5	172f	Tolueno	TA	144	22	41
6	172f	CH_2Cl_2	TA	144	34	37
7	172f	CH_2Cl_2	0	48	100	61
8	172f	CH_2Cl_2	-20	168	73	74
9	172g	CH_2Cl_2	TA	7	100	48
10	172h	CH_2Cl_2	TA	5	72	54
11	172h	CH_2Cl_2	-20	168	50	54

En la **Tabla 34** se presentan los resultados obtenidos para la optimización de la reacción utilizando el ligante **172f**. Inicialmente, fueron evaluadas las mismas condiciones de reacción previamente establecidas utilizando 1% mol de $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$, 4% mol de ligante a temperatura ambiente, NaH como base y CH_2Cl_2 como disolvente, lográndose en 12 horas de reacción el 92% de conversión con el 59% de ee (**Tabla 33**, entrada 1). Cabe resaltar que para el experimento descrito anteriormente la preactivación del complejo se llevó a cabo en 5 minutos, por lo que se realizó un segundo experimento en las mismas condiciones de reacción, pero realizando la preactivación en un tiempo de 30 minutos (**Tabla 33**, entrada 2). Con esta modificación fue posible reducir el tiempo de reacción a 4.5 horas y obtener un ligero aumento en la conversión al 97%.

Posteriormente se realizaron cambios en el disolvente de la reacción utilizando Et_2O , CH_3CN y Tolueno (**Tabla 33**, entradas 3-5). En todos los experimentos la conversión y la enantioselectividad fueron drásticamente afectados al utilizar otros disolventes, por lo que se continuó utilizando CH_2Cl_2 en los siguientes experimentos.

De igual manera a lo descrito en el Capítulo 1, donde se utilizaron bajas temperaturas de reacción para aumentar el exceso enantiomérico, se llevó a cabo la reacción con **172f** a 0°C (**Tabla 33**, entrada 7), obteniéndose un aumento en la enantioselectividad al 61% sin afectar la conversión obtenida anteriormente. Adicionalmente se realizó un segundo experimento a -20°C y en un tiempo de 168 horas, lográndose aumentar la enantioselectividad al 74% con una disminución de la conversión al 73%.

Una vez optimizada la reacción modelo de SSA con el ligante **172f**, se extrapolaron las condiciones con los ligantes **172g** y **172h** para observar el efecto en la enantioselectividad al utilizar el fragmento de la fosfina quiral. Con el ligante **172g**, el cual posee la combinación fosfina quiral-sulfóxido racémico, se observó una disminución en la enantioselectividad al 48%. Con este experimento se logró determinar que es indispensable el uso de un sulfóxido quiral. A continuación fue utilizado el ligante **172g**, lográndose obtener el 54% de ee, y el 72% de conversión, estos resultados son comparables a los obtenidos con **172f**, donde se obtuvo el 59%. Posteriormente, se realizó la reacción a -20°C pero lamentablemente en estas condiciones se observó una pérdida considerable en la conversión al 50% y sin ningún cambio en la enantioselectividad.

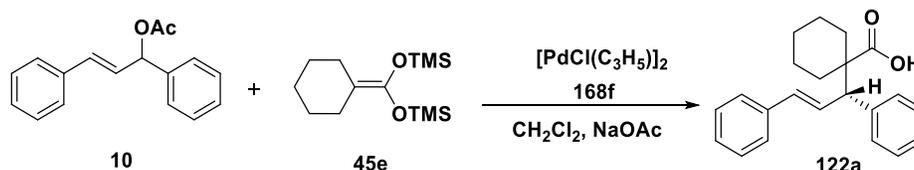
Con los resultados descritos anteriormente, se logró determinar que el sulfóxido quiral es indispensable para la estereoinducción de la reacción modelo de SAA, pero cuando se realizó una comparación entre **172f** y **172h** se puede concluir que al tener ambos fragmentos de la molécula quirales, no se observa un efecto sinérgico en este proceso.

Con respecto a la configuración absoluta del producto mayoritario, corresponde al enantiómero *R*, la cual fue establecida mediante la comparación de los tiempos de retención en HPLC que se encuentran reportados previamente en la literatura.¹¹⁴

2.3.6 Aplicación de Ligantes fósforo-sulfóxidos en la preparación de ácidos 4-alquenóicos.

Una vez que se ha demostrado la utilidad del ligante **172f** en la reacción modelo de la sustitución alílica, se decidió extrapolar las condiciones de reacción encontradas previamente para la síntesis de ácidos 4-alquenóicos (ver capítulo 1). Para este fin, se utilizó como nucleófilo el acetal de cetena **45e**, en CH₂Cl₂ como disolvente y en presencia de NaOAc (**Tabla 34**) y una relación paladio:ligante 1:2

Tabla 34. Ligantes fósforo-sulfóxido para la preparación de **122a**.



Entrada	Ligante	% mol Pd	Temperatura	Tiempo	Conversión
1	172f	1	TA	72	0
2	172f	3	TA	72	0
3	172f	3	35	72	0

Al utilizar las mismas condiciones encontradas anteriormente, no fue posible obtener el ácido alquenóico deseado incluso después de 72 horas de reacción (**Tabla 34**).

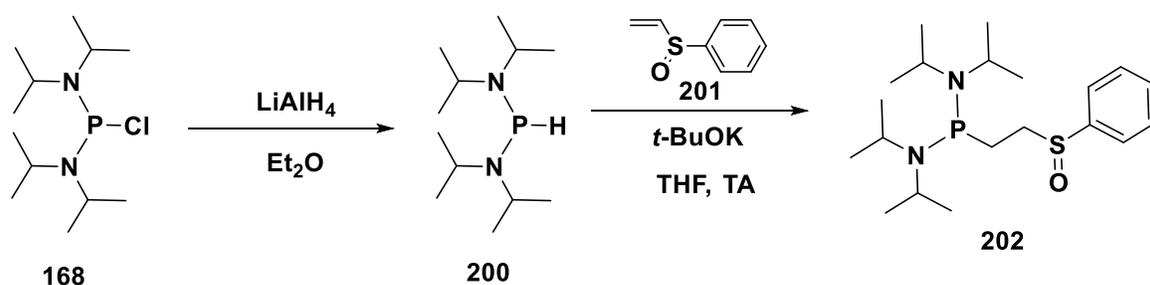
¹¹⁴ Ahn, K. H.; Cho, C. W.; Park, J.; Lee, S., *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8*, 1179.

Con la finalidad de observar si un aumento en la carga de paladio produce un efecto positivo en la reacción, se decidió incrementar la cantidad de paladio al 3% (entrada 2) pero desafortunadamente no hay ningún efecto aparente en la actividad del sistema catalítico probado. Por su parte, un cambio en la temperatura de reacción (entrada 3) tampoco favorece que la reacción de acoplamiento se lleve a cabo. Para descartar la posibilidad de que el ligante estuviera jugando un papel importante en la reacción al comportarse como ligantes monodentados, se planteó la posibilidad de diseñar ligantes con el mismo arreglo estructural, conteniendo dos átomos de carbono entre los átomos de fósforo y azufre.

2.3.7 Síntesis de ligantes P(CH₂)₂SO

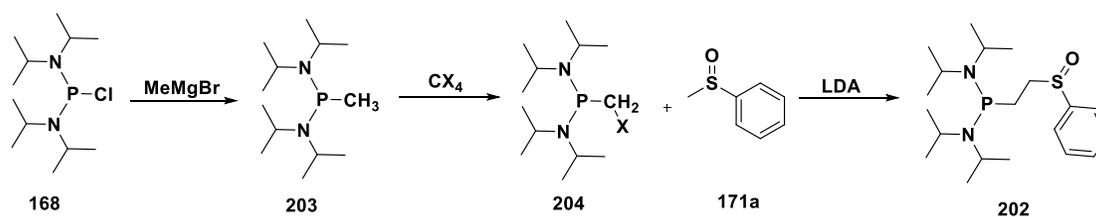
En la sección anterior se describió un nuevo método para la síntesis de ligantes fósforo-sulfuro o fósforo-tioéter racémicos y quirales, los cuales fueron evaluados en la reacción de sustitución alílica. Adicionalmente mediante la coordinación de los mismos con una fuente de paladio (II) fue posible conocer su modo de coordinación. A pesar de que los ligantes preparados fueron monodentados, fue posible obtener altas enantioselectividades y conversiones para la reacción de SAA. Basándose en el éxito de **172f**, se decidió tomar el mismo como referencia para la preparación de nuevos ligantes con dos átomos de carbono entre los átomos de azufre y fósforo, con la finalidad de aumentar el tamaño del posible quelato y promover el comportamiento de los mismos como ligantes bidentados. Con este fin, se plantearon dos estrategias.

La primera se realizó a partir de vinilsulfóxidos (**Esquema 51**) y la segunda mediante el uso de metil arilsulfóxidos (**Esquema 52**).



Esquema 51. Síntesis de ligantes [P,S] vía vinilsulfóxidos.

En el **Esquema 51** se presenta la primera estrategia, donde el primer paso consistió en la reducción de la $(iPr_2N)_2PCl$ **168** utilizando $LiAlH_4$ como agente reductor en dietiléter. La *bis*(diisopropilamino)fosfina **200** se obtuvo como un sólido blanco con un 88% de rendimiento.¹¹⁵ Posteriormente se llevó a cabo la reacción de la fosfina **200** entre el vinilsulfóxido **201** utilizando *t*-BuOK como base.¹¹⁶ El avance de la reacción se llevó a cabo utilizando RMN de ^{31}P y al cabo de 24 horas en el crudo de reacción se observaron múltiples señales en el espectro de resonancia y desafortunadamente fue imposible aislar algún compuesto.



Esquema 52. Síntesis de ligantes [P,S] vía metilarilsulfóxidos

En el **Esquema 52** se presentó la segunda estrategia que consistió en una ruta de varios pasos. Se inició con la preparación de la fosfina **203** mediante la alquilación de la *bis*(alquilamino)cloro fosfina **168** con $MeMgBr$ obteniendo el 72% de rendimiento.¹¹⁷ Posteriormente fue adicionado CCl_4 ó CBr_4 , para la preparación de la α -haloalquilfosfina **204** y en este punto fue posible observar la formación de la α -haloalquilfosfina **204** ó del P-haloiluro **205** (**Figura 56**)

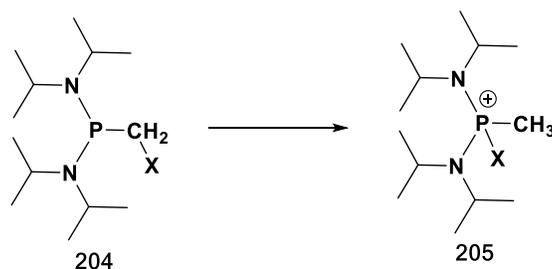


Figura 56. Halotropía Fósforo-Carbono

¹¹⁵ King, R. B.; Sundaram, P. M., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1784.

¹¹⁶ DuBois, D. L.; Myers, W. H.; Meek, D. W.; *JCS Dalton*, **1975**, 1011-1015.

¹¹⁷ Krishna, H.; Caruthers, M.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9844.

Cuando se utilizó CBr_4 , solamente se logró obtener el P-haloiluro **205** en un 30% de rendimiento. Mientras que cuando se realizó la reacción con CCl_4 , fue posible obtener la molécula objetivo en un 62% de rendimiento.¹¹⁸ Finalmente, se llevó a cabo la reacción entre la α -haloalquilfosfina **204** y el metil fenilsulfóxido **171a**, utilizando una analogía al método desarrollado en la sección anterior y nuevamente la reacción fue controlada utilizando RMN de ^{31}P . Al cabo de 48 horas en el crudo de reacción se observaron múltiples señales pero fue posible aislar el producto mayoritario, el cual fue caracterizado mediante ^1H y ^{13}C . Desafortunadamente, el producto obtenido no corresponde con el compuesto esperado y en vez de este ocurre la formación de la vinil fosfina **206** (Figura 57).

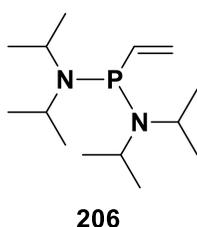
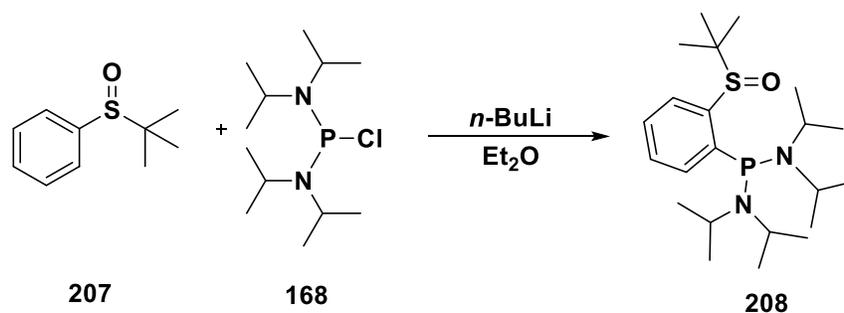


Figura 57. Vinilfosfina **206**.

Debido a los resultados obtenidos previamente, donde no se logró obtener los productos deseados, se decidió utilizar un anillo de benceno como esqueleto base, con la finalidad de evitar la formación de la vinilfosfina **206** observada anteriormente. Para este propósito, se utilizó la metodología desarrollada por el grupo de Bacereido, partiendo el sulfóxido **207** y la cloro fosfina **168** en presencia de $n\text{-BuLi}$ como base (**Esquema 53**).¹¹⁹

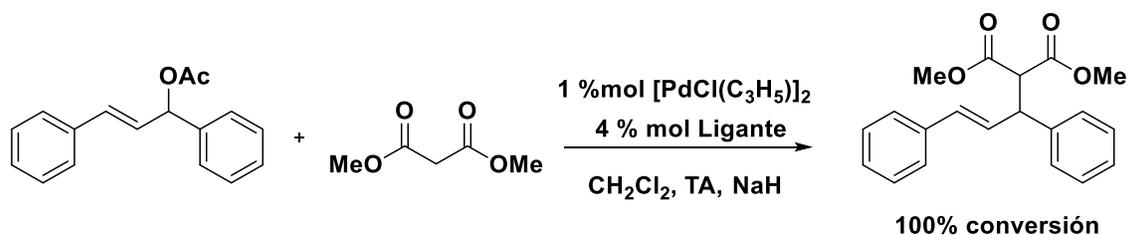


Esquema 33. Síntesis del ligante [P,S] **208**.

¹¹⁸ Kolodiazhnyi, O.I.; Goloknov, D. B.; Boldeskul, I. E., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2445

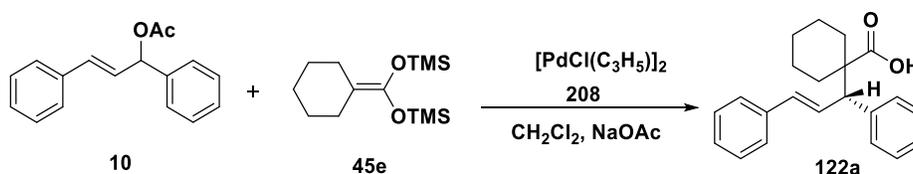
¹¹⁹ Escudíé, J., Synthèse et réactivité d'espèces divalentes neutres du carbone: bis-ylures P,S cycliques et carbènes capto-datifs cycliques. Tesis de Doctorado, Toulouse, Francia, **2013**

El ligante **208** fue evaluado en la reacción de sustitución alílica modelo y se logró obtener en 100% de conversión en un tiempo de 6 horas (**Esquema 54**).



Esquema 34. Reacción de sustitución alílica modelo empleando el ligante **208**.

Una de las limitantes del ligante **208** es la formación del sulfóxido enantioméricamente puro cuya preparación no es fácil y adicionalmente es muy costosa.¹²⁰ Sin embargo, cuando el compuesto **208** fue evaluado en la reacción de sustitución alílica para la formación de ácidos 4-alquenóicos (**Esquema 55**) pero lamentablemente se observa un comportamiento similar a cuando se utilizó el ligante **172f** (**Tabla 34**). La falta actividad de los ligantes previamente evaluados para la formación de ácidos 4-alquenóicos, puede atribuirse al efecto estérico alrededor del átomo de paladio por parte del ligante, lo cual no permite el ataque nucleófilo al complejo π -alilo o bien a que el sulfóxido libre puede sufrir el ataque nucleófilo por parte del acetal de cetena, lo cual afecta dramáticamente la actividad de los mismos.



Esquema 55. Ligante **208** fósforo-sulfóxido para la preparación de **122a**.

¹²⁰ Liao, J.; Sun, X.; Cui, X.; Yu, K.; Zhu, J.; Deng, J., *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2611

2.3.8 PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

La espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C se realizó en un espectrómetro Bruker Avance 400 y Avance 300, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y benceno deuterado (C_6D_6). Los desplazamiento químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna.

La espectrometría de masas llevó a cabo utilizando un espectrofotómetro Hewlett Packard 5989A empleando la técnica de IE.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Stuart SMP40, los valores no fueron corregidos.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97¹²¹ y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2).¹²² Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$).

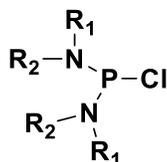
La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo.

La rotación óptica se determinó utilizando un polarímetro Perkin Elmer modelo 241, a 589 nm, 25 $^\circ\text{C}$ y utilizando una celda de 1dm.

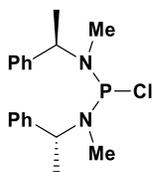
El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC con las condiciones: CHIRALPAK-O, Hexano/Etanol 90/10, velocidad de flujo 0.8 mL min^{-1} , $\lambda = 252 \text{ nm}$ ó SFC (CO_2) CHIRALPAK AD-H μmm (4.6 x 250 mm).

¹²¹ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacomazzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.

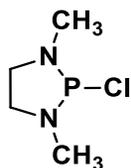
¹²² Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Shen, Z.-L.; Zhou, M.-F. *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 1246.

Método general para la preparación de bis-alquilamino fosfinas.

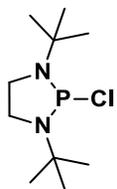
En un matraz de tres bocas, provisto de un embudo de adición y un refrigerante, bajo atmósfera de argón se adicionaron el PCl_3 (4.72g, 0.0345 mol) y 5 mL de tolueno. Posteriormente fue adicionada una mezcla de trietilamina (7.68 g, 0.0760 mol, 2 equiv), amina (9.33 g, 0.0690 mol, 2 equiv) en 20 mL de tolueno gota a gota a 0°C . La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente ó a 100°C . La conversión en la reacción se determinó mediante el análisis de RMN de ^{31}P tomando alícuotas del crudo de reacción. Las sales de amonio fueron eliminadas mediante filtración y lavadas con pentano anhidro. El disolvente fue eliminado al vacío, el sólido resultante fue lavado con acetonitrilo y el compuesto fue recristalizado con pentano.

**1-cloro-*N,N'*-bis((*R*)-1-feniletíl)-*N,N'*-dimetilfosfanodiamina (199):**

Sólido Amarillo. p.f.: 137.7°C . $[\alpha]_D^{25} = +50.47$ ($c = 0.0021$), CH_2Cl_2). RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): 152.0. RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 1.53$ (d, $J_{\text{P-H}} = 6.9$ Hz, 6H, CHCH_3); 2.45 (d, $J_{\text{P-H}} = 6.4$ Hz, 3H, CH_3); 2.54 (d, $J_{\text{P-H}} = 6.1$ Hz, 3H, N- CH_3); 4.72 (m, 1H, CH), 4.87 (m, 1H, CH), 7.15-7.45 (m, 10 H, CH_{Ar}). RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 16.6$ (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 18.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 29.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, N- CH_3); 31.1 (s, N- CH_3); 58.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 43.5$ Hz, CH-CH_3); 59.4 ($J_{\text{C-P}} = 36.3$ Hz, CH-CH_3); 127.4; 127.5; 127.7; 128.6; 142.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, C_{qt}); 142.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz, C_{qt}).

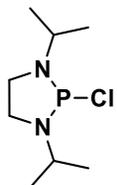
**2-cloro-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina (167a):** Líquido Amarillo.

RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): 65.2 ppm



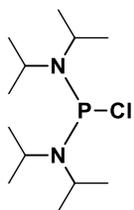
1,3-di-ter-butyl-2-cloro-1,3,2-diazafosfolidina (167b): Sólido blanco.

RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): 157.0 ppm



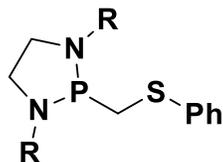
2-cloro-1,3-diisopropil-1,3,2-diazafosfolidina (167c): Líquido Amarillo.

RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): 163.4 ppm

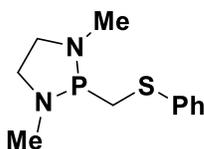


1-cloro-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfanodiamina (167d): Sólido

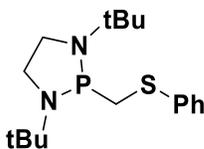
Amarillo. RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): 133.5 ppm

Método general para la preparación de ligantes fósforo-sulfuro.

En un Schlenk de 10 mL se colocó el metilfenil sulfuro (2 mmol, 1 equiv) y se adicionaron 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de argón. La disolución anterior se enfrió a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de etanol/nitrógeno líquido), se adicionó gota a gota una solución de *n*-BuLi 1.6 M (2 mmol, 1 equiv) y la mezcla fue agitada por una hora. Posteriormente, la clorofosfina (2 mmol, 1 equiv) fue adicionada en 3 mL de THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante dos horas y se dejó calentar gradualmente hasta alcanzarla temperatura ambiente y se agitó por una hora mas. Todos los disolventes fueron eliminados mediante una bomba de vacío y los ligantes fueron extraídos del crudo de reacción con pentano (3 x 5 mL).

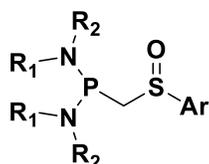
**2-((feniltio)metil)-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina (170a):**

Aceite incoloro. NMR ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): $\delta = 109.2$. NMR ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 2.54$ (d, $J_{\text{P-H}} = 13.7$ Hz, 6H, CH_3); 2.59-2.66 (m, 2H, CH_2); 2.73 (d, $J_{\text{P-H}} = 6.5$ Hz, 2H, P- CH_2 -S); 2.87-2.93 (m, 2H, CH_2); 6.89-7.37 (m, 5H, CH_{ar}). NMR ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 33.4$ (d, $J_{\text{C-P}} = 51.8$ Hz, P- CH_2 -S); 37.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 23.0$ Hz, CH_3); 54.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, CH_2); 125.4, 128.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz); 129.0; 139.4 (C_{qt}).

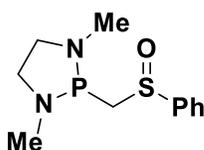
**1,3-di-ter-butyl-2-((feniltio)metil)-1,3,2-diazafosfolidina (170b):**

Aceite incoloro. NMR ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): $\delta = 86.4$. NMR ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 1.19$ (d, $J_{\text{P-H}} = 0.7$ Hz, 18H, CH_3); 2.77-2.81 (m, 2H, CH_2); 2.88 (d, $J_{\text{P-H}} = 6.9$ Hz, 2H, P- CH_2 -S); 2.97-3.03 (m, 2H, CH_2); 6.90 (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ and 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}); 6.98-7.43 (m, 4H, CH_{ar}). NMR ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 29.9$ (d, $J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz, CH_3); 37.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 44.8$ Hz, P- CH_2 -S); 46.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz, CH_2); 53.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.0$ Hz, C_{qt}); 125.1; 128.1; 128.9; 140.0 (C_{qt}).

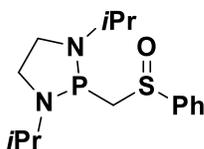
Método general para la preparación de ligantes fósforo-sulfóxido



En un Schlenk de 10 mL se colocó la diisopropilamina (2 mmol) y se adicionaron 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de Argón. La solución anterior se enfrió a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de etanol/nitrógeno líquido) y se adicionó gota a gota una solución de *n*-BuLi 1.6 M (2 mmol). Después de esperar 30 minutos se adicionó el metilfenilsulfóxido (1 mmol) en 2 mL de THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la solución fue agitada por 20 minutos. Posteriormente, la clorofosfina (1 mmol) fue adicionada en 3 mL de THF a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de dos horas de reacción y calentar gradualmente la reacción a temperatura ambiente, fue adicionado HCl (1 mmol, solución 2M in Et₂O) gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de una hora, todos los disolventes fueron eliminados mediante una bomba de vacío y los ligantes fueron extraídos del crudo de reacción con pentano (3 x 5 mL).

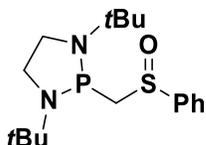
**2-((fenilsulfinil)metil)-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolidina (172a):**

Aceite amarillo. RMN ³¹P (C₆D₆, 121 MHz): $\delta = 107.0$ ppm. RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz): $\delta = 2.33$ (d, $J_{\text{P-H}} = 9.5$ Hz, 3H, CH₃); 2.43 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.5$ Hz, 3H, CH₃); 2.56-2.70 (m, 4H, CH₂); 6.88 - 7.02 y 7.34 - 7.42 (m, 5H, CH_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): $\delta = 36.2$ (d, $J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz, CH₃); 36.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 19.6$ Hz, CH₃); 54.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, CH₂); 54.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.5$, CH₂); 58.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 66.3$ Hz, PCH₂S); 124.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.4$ Hz, CH_{ar}); 129.1 (CH_{ar}); 130.2 (CH_{ar}); 147.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz, C_{qt}).

**2-((fenilsulfinil)metil)-1,3-diisopropil-1,3,2-diazafosfolidina (172b):**

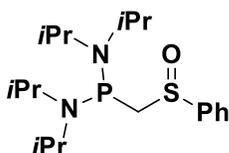
Aceite amarillo. RMN ³¹P (C₆D₆, 121 MHz): $\delta = 89.8$ ppm. RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz): $\delta = 1.05$ (d, $J_{\text{P-H}} = 6.4$ Hz, 3 H, CH₃); 1.06 (d, $J_{\text{P-H}} = 7.5$ Hz, 3 H, CH₃); 1.09 (d, $J_{\text{P-H}} = 6.5$ Hz, 6 H, CH₃); 2.72 - 3.16 (m, 8 H, 2 x CH, 2 x CH₂, CH₂S); 7.00-7.11 (m, 3H, CH_{ar}); 7.7 (d, $J_{\text{P-H}} = 6$ Hz, 2H, CH_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): $\delta = 22.5$ (d, $J_{\text{C-P}}$

= 7.6 Hz, CH₃); 22.7 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz, CH₃); 23.0 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz, CH₃); 23.1 (d, J_{C-P} = 6.6 Hz, CH₃); 48.2 (d, J_{C-P} = 8.6 Hz, CH₂); 48.3 (d, J_{C-P} = 8.3 Hz, CH₂); 50.0 (d, J_{C-P} = 14.8 Hz, CH); 50.3 (d, J_{C-P} = 15.7 Hz, CH); 61.6 (d, J_{C-P} = 62.1 Hz, CH); 124.5 (d, J_{C-P} = 1.4 Hz, CH_{ar}); 129.1 (CH_{ar}); 130.2 (CH_{ar}); 148.1 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz, C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M⁺+H]⁺ calc para C₁₅H₂₆N₂OPS: 313.1503, encontrada 313.1508



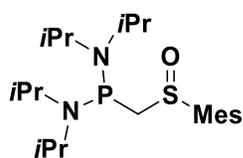
1,3-di-ter-butyl-2-((fenilsulfinil)metil)-1,3,2-diazafosfolidina

(172c): Sólido blanco. p.f.: 65 °C. RMN ³¹P (C₆D₆, 121 MHz): δ = 83.8. RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz): δ = 1.13 (d, J_{P-H} = 0.75 Hz, 9H, CH₃); 1.18 (d, J_{P-H} = 0.9 Hz, 9H, CH₃); 2.69-3.09 (m, 6H, 2x CH₂ and CH₂SO); 6.98-7.10 (m, 3H, CH_{ar}); 7.66 (m, 2H, CH_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ = 29.5 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, CH₃); 29.7 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, CH₃); 46.6 (d, J_{C-P} = 7.9 Hz, CH₂); 46.7 (d, J_{C-P} = 7.4 Hz, CH₂); 53.3 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, C_{qt}); 53.6 (d, J_{C-P} = 4.6 Hz, C); 66.0 (d, J_{C-P} = 57.6 Hz, PCH₂S); 124.2 (d, J_{C-P} = 1.2 Hz, CH_{ar}); 129.1 (CH_{ar}); 129.9 (CH_{ar}); 149.0 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M⁺+H]⁺ calc. para C₁₇H₃₀N₂OPS: 341.1816; exp.: 341.1807.

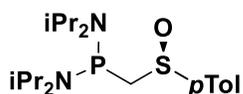


1-((fenilsulfinil)metil)-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfanodiamina

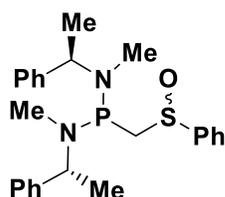
(172d): Sólido Amarillo. p.f.: 59 °C. RMN ³¹P (C₆D₆, 121 MHz): δ = 34.0. RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz): δ = 0.89 (d, J_{H-H} = 6.4 Hz, 6H, CH₃); 1.06 (d, J_{H-H} = 6.5 Hz, 6H, CH₃); 1.13 (d, J_{H-H} = 6.8 Hz, 6H, CH₃); 1.20 (d, J_{H-H} = 6.4 Hz, 6H, CH₃); 3.07-3.36 (m, 5H, CHHSO, 2 x CH₂); 4.01 (dd, J_{P-H} = 7.8 Hz and J_{H-H} = 11.9 Hz, 1H, CHHSO); 7.05-7.12 (m, 1H, CH_{ar}); 7.16 (d, J_{H-H} = 5.8 Hz, 2H, CH_{ar}); 7.98 (d, J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ = 23.5 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz, CH₃); 23.6 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH₃); 23.7 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz, CH₃); 24.2 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz, CH₃); 47.2 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH); 60.6 (d, J_{C-P} = 23.5 Hz, CH₂); 124.8 (d, J_{C-P} = 4.8 Hz, CH_{ar}); 128.7 (CH_{ar}); 130.3 (CH_{ar}); 147.7 (C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M⁺+H]⁺ calc. para C₁₉H₃₆N₂OPS: 371.2286, encontrada 371.2299



***N,N,N',N'*-tetraisopropyl-1-((mesitilsulfinil)metil)fosfanodiamida (172e)**: Sólido blanco. p. f.: 131.8 °C. RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): $\delta = 36.2$ RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 0.91$ (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 6H, CH_3); 1.08 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 6H, CH_3); 1.15 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 6H, CH_3); 1.23 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 6H, CH_3); 1.99 (s, 3H, CH_3); 2.71 (s, 6H, CH_3); 3.02 - 3.15 (m, 2H, CH); 3.18-3.31 (m, 2H, CH); 3.49 (dd, $J_{\text{P-H}} = 6.4$, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, 1H, CHHSO); 3.82 (dd, $J_{\text{P-H}} = 7.2$, $J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz 1H, CHHSO); 6.61 (s, 2H, CH_{ar}). RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 19.8$ (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz, CH_3); 20.9 (CH_3); 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz, CH_3); 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, CH_3); 24.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz, CH_3); 47.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, CH); 47.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, CH); 56.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 21.9$ Hz, CH_2); 131.1 (CH_{ar}); 138.3 (C_{qt}); 140.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.6$ Hz, C_{qt}); 140.2 (C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M^+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{OPS}$: 413.2755; exp: 413.2763.

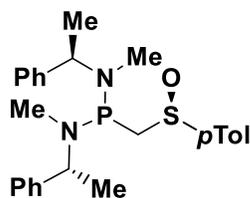


1-((fenilsulfinil)metil)-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfanodiamina (172d): Sólido blanco. p. f.: 156.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.7$ ($c = 0.0024$), CH_2Cl_2). RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): $\delta = 34.5$. RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 0.92$ (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 6H, CH_3); 1.07 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 6H, CH_3); 1.12 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 6H, CH_3); 1.18 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 6H, CH_3); 1.98 (s, 3H, CH_3); 2.98 - 3.09 (m, 2H, CH); 3.16-3.29 (m, 2H, CH_2 , CH); 3.21 (dd, $J_{\text{P-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 12.8$ Hz, 1H, PCHHSO); 3.65 (dd, $J_{\text{P-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 12.8$ Hz, 1H, PCHHSO); 6.96 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 2H, CH_{ar}); 7.85 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2H, CH_{ar}). RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 21.2$ (CH_3); 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz, CH_3); 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, CH_3); 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz, CH_3); 24.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, CH_3); 47.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz, CH); 61.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 23.9$ Hz, CH_2); 125.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz, CH_{ar}); 129.8 (CH_{ar}); 140.7 (C_{qt}); 145.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.3$ Hz, C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M^+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OPS}$: 385.2459; exp: 385.2442.



***N,N'*-bis((*R*)-1-feniletíl)-1-((fenilsulfinil)metil)-*N,N'*-dimetilfosfanodiamina (172g)**: Mezcla de diastereómeros (*RRR* + *RRS*). RMN ^{31}P (C_6D_6 , 121 MHz): $\delta = 75.2$ and 73.4 RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 1.22$ (d, $J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, 3H, CH_3CH); 1.30 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$

Hz, 3H, CH₃CH); 1.32 (d, $J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CH); 1.44 (d, $J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CH); 2.13 (m, 3H, CH₃N); 2.27 (d, $J_{P-H} = 4.5$ Hz, 3H, CH₃N); 2.33 (d, $J_{P-H} = 4.1$ Hz, 3H, CH₃N); 2.40 (d, $J_{P-H} = 4.1$ Hz, 3H, CH₃N); 3.30-3.50 (m, 2H, CHH); 3.95 - 4.15 (s, 2H, CHH); 4.30 (m, 1H, CH); 4.40-4.60 (m, 3H, CH); 6.90 - 7.40 (m, 30H, CH_{ar}); 7.80 - 7.90 (m, 2H, CH_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): $\delta = 18.1$ (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz); 18.8 (d, $J_{C-P} = 6.5$ Hz); 19.6 (d, $J = 8.6$ Hz); 19.8 (d, $J_{C-P} = 9.2$ Hz); 30.4 (s); 30.9 (d, $J_{C-P} = 1.9$ Hz); 31.6 (d, $J = 1.9$ Hz); 32.3 (s); 58.8 (d, $J = 23.7$ Hz); 59.1 (d, $J = 23.1$ Hz); 61.6 (d, $J = 39.6$ Hz); 61.7 (d, $J = 33.6$ Hz); 62.0 (d, $J = 39.0$ Hz); 62.2 (d, $J = 36.5$ Hz); 125.2 (CH_{ar}); 126.9 (CH_{ar}); 127.0 (CH_{ar}); 127.1 (CH_{ar}); 127.2 (CH_{ar}); 127.4 (CH_{ar}); 127.5 (CH_{ar}); 127.6 (CH_{ar}); 127.7 (CH_{ar}); 128.4 (CH_{ar}); 128.5 (CH_{ar}); 128.6 (CH_{ar}); 129.1 (CH_{ar}); 130.8 (CH_{ar}); 143.5 (C_{qt}, d, $J = 7.6$ Hz); 143.8 (C_{qt}, d, $J = 8.8$ Hz); 144.1 (C_{qt}, d, $J = 3.9$ Hz); 144.2 (C_{qt}, d, $J = 4.1$ Hz). HRMS (ESI): m/z [M⁺+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₂N₂OPS: 439.1973; exp: 439.1964.



N,N'-dimetil-N,N'-bis((R)-1-feniletil)-

1-(((R)-p-tolilsulfinil)metil)fosfanodiamina (172h): Sólido Amarillo. p. f.: 55 °C, $[\alpha]_{D}^{25} = + 107.7$ (c = 0.0021), CH₂Cl₂). ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): $\delta = 76.3$. NMR ¹H (C₆D₆, 300 MHz): $\delta = 1.32$ (d, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 3H, CH₃CH); 1.57 (d, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 3H, CH₃CH); 2.10 (s, 3H, CH₃C₆H₄); 2.28 (d, $J_{P-H} = 3.2$ Hz, 3H, CH₃N); 2.57 (s, 3H, CH₃-N); 3.45-3.65 (m, 1H, CHH); 4.50-4.70 (s, 1H, CHH); 4.60 (m, 2H, CHCH₃); 7.06 (d, $J_{H-H} = 7.7$ Hz, 2H, CH_{ar}); 7.10-7.40 (m, 10H, CH_{ar}); 7.92 (d, $J_{H-H} = 7.3$ Hz, 2H, CH_{ar}). RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): $\delta = 18.1$ (d, $J = 5.8$ Hz); 19.7 (d, $J = 11.8$ Hz); 21.3 (s); 30.6 (d, $J = 3.2$ Hz); 31.7 (d, $J = 2.0$ Hz); 58.9 (d, $J = 22.7$ Hz); 61.5 (d, $J = 39.4$ Hz); 62.2 (d, $J = 37.3$ Hz); 125.6 (CH_{ar}); 126.9 (CH_{ar}); 127.0 (d, $J = 2.0$ Hz); 127.4 (CH_{ar}); 127.6 (CH_{ar}); 128.4 (CH_{ar}); 128.5 (CH_{ar}); 128.6 (CH_{ar}); 129.9 (CH_{ar}); 141.2 (C_{qt}); 143.5 (C_{qt}, d, $J = 7.5$ Hz); 144.1 (C_{qt}, d, $J = 3.7$ Hz); 146.4 (C_{qt}). HRMS (ESI): m/z [M⁺+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₄N₂OPS: 453.2130; exp.: 453.2129.

Conclusiones

- Se desarrolló un método eficiente para la síntesis de ácidos 4-alquenóicos con uno o dos centros quirales, con enantio y diastereoselectividades altas; mediante una reacción de sustitución alílica asimétrica empleando los acetales de cetena y catalizada por paladio utilizando (*R*)-BINAP como ligante
- El uso de acetato de sodio en la optimización de la reacción para la obtención de los ácidos 4-alquenóicos, permitió la desililación del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena aumentando considerablemente la conversión del producto obtenido.
- Se sintetizó una familia de ácidos 4 alquenóicos con un centro asimétrico y con dos centros asimétricos contiguos.
- Para la SAA con acetales de cetena, solo funcionaron ligantes [P,P] con quiralidad axial.
- Se logró determinar la configuración absoluta obtenida de (**126a**) mediante la derivatización del mismo con (*R*)-feniletilamina y un estudio por difracción de rayos X de monocristal.
- Se logró determinar la configuración absoluta de todos los ácidos 4-alquenóicos por una extrapolación a los resultados obtenidos de la derivatización de (**126a**) y un análisis de un diagrama de cuadrantes.
- Los ácidos insaturados obtenidos son eficientes intermediarios para la formación de lactonas con 3 centros asimétricos consecutivos mediante métodos de halolactonización convencional con alta diastereoselectividad.
- La configuración absoluta de las γ -lactonas (**129**) resultó ser *R,S,R* la cual fue determinada mediante una difracción de rayos X de monocristal.

- Fue posible la síntesis de una familia de ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido mediante una metodología de dos pasos, sin un efecto considerable del sustituyente en el rendimiento de reacción.
- Mediante un estudio de coordinación de los ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido se determinó el comportamiento de los mismos como ligantes monodentados y los átomos de azufre y oxígeno como átomos espectadores
- Los ligantes fósforo-tioéter y fósforo-sulfóxido fueron activos en la reacción de sustitución alílica, observándose un efecto en la conversión de la misma al utilizar una clorofosfina con un grupo *tert*-butilo.
- Se logró la síntesis de una nueva *bis*(alquilamino)cloro fosfina (**199**) quiral utilizando la (*R*)-(+)-*N*-metil-1-feniletilamina (**198**) como material de partida.
- Se sintetizó una nueva familia de ligantes fósforo-sulfóxido quirales, utilizando diferentes combinaciones del sulfóxido (**171c**) y la clorofosfina (**199**).
- Los ligantes (**172f-172h**) son activos en la reacción de sustitución alílica asimétrica, lográndose hasta el 74% de ee utilizando el ligante (**172f**).
- Se encontró que los ligantes fósforo-sulfóxido no son eficientes para la formación de los ácidos 4-alquenóicos



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy

Enantioselective synthesis of 4-alkenoic acids via Pd-catalyzed allylic alkylation: stereocontrolled construction of γ and δ -lactones



Isabel Alvarado-Beltrán^{a,*}, Eddy Maerten^b, R. Alfredo Toscano^a, José G. López-Cortés^a, Antoine Baceiredo^b, Cecilio Álvarez-Toledano^{a,*}

^aDepartamento de Química Inorgánica, Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510, Mexico

^bLaboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Université Paul Sabatier, Université de Toulouse, UPS and CNRS, LHFA, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 March 2015

Accepted 3 June 2015

Available online 8 July 2015

ABSTRACT

An enantioselective and diastereoselective synthesis of γ,δ -unsaturated carboxylic acids by palladium-catalyzed carbon alkylation of bis(trimethylsilyl)ketene acetals with (*E*)-1,3-diphenylpropenyl acetate was developed. These acids could be efficiently turned into new γ - or δ -halolactones containing multiple stereocenters using a halolactonization protocol. The stereochemistry of these acids was established by X-ray analysis after derivatization to the corresponding amide with (*R*)-(+)-1-phenylethylamine.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

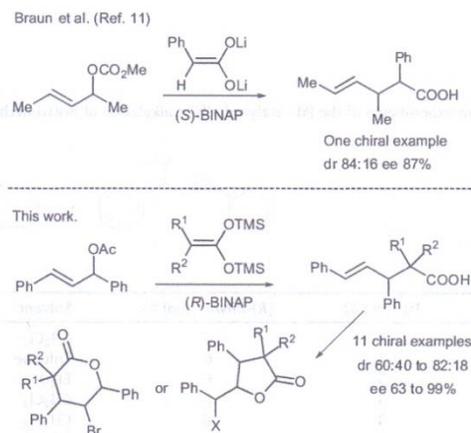
1. Introduction

The γ - and δ -lactone skeleton appears as an important moiety in several natural products that exhibit a wide range of biological activities.¹ Some of these lactones contain multiple contiguous stereocenters,² which means that their asymmetric synthesis can represent a significant challenge. Consequently, the development of new methods for the synthesis of lactones, particularly in a stereocontrolled fashion, has received considerable attention; however, their synthesis involves several steps and low overall yields.³ Asymmetric halolactonization is a common method for the formation of highly substituted stereocontrolled lactones. Nevertheless, the procedure is relatively complicated because it requires a long multi-step catalytic synthesis, the use of a catalyst and involves several steps in their synthesis.⁴ A straightforward precursor for chiral γ - and δ -lactones could be the corresponding chiral 4-alkenoic acids, but to date, their enantioselective synthesis has not been broadly studied.

On the other hand, palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation is a powerful synthetic tool in modern organic synthesis for the construction of quaternary carbon centers. Using this method, different types of bonds can be formed (C–C, C–heteroatom), under mild conditions, with a wide functional group tolerance, and with the possibility to control the regio- and the stereoselectivity.⁵ Asymmetric allylic alkylation using symmetric nucleophiles such as dialkyl malonates can be performed in good yields and with high enantioselectivities,⁶ however, asymmetric alkylations involving prochiral nucleophiles are less common.

Only a few examples, including β -ketoesters,⁷ β -diketones,⁸ azalactones,⁹ oxindoles,¹⁰ and more recently carboxylic acids as nucleophiles have been reported so far.¹¹

Recently, Braun¹¹ et al. reported the stereocontrolled synthesis of one 4-alkenoic acid using two-fold deprotonated carboxylic acid in the presence of (*S*)-BINAP as the ligand (Scheme 1). Although these systems can be useful for the synthesis of γ,δ -unsaturated acids, one limitation is the manipulation of the highly reactive doubly-lithiated species that require low temperatures and inert



Scheme 1. Synthesis of 4-alkenoic acids.

* Corresponding author.

E-mail address: cecilio@unam.mx (C. Álvarez-Toledano).

atmosphere conditions. Alternatively, bis(TMS)ketene acetals emerged as very convenient 1,3-dinucleophiles,¹² noteworthy for the synthesis of lactones¹³ among a variety of substrates.¹⁴ Indeed these bis(TMS)ketene acetals can be easily prepared and are very convenient to manipulate. Moreover their high thermal stability allows their storage under inert atmosphere for months. The use of ketene acetals in allylic substitution reactions has been poorly explored to date.¹⁵

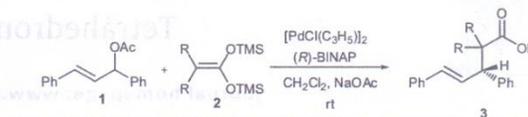
Herein we report the use of bis(TMS)ketene acetals as nucleophiles in asymmetric allylic alkylations to prepare 4-alkenoic acids in good yields and with high enantioselectivities. The scope of the reaction was studied using symmetric and prochiral ketene acetals, affording several unsaturated acids with one or two consecutive stereogenic centers, respectively. Finally, one of these acids was converted into functionalized halolactones containing three contiguous stereocenters with an excellent level of stereocontrol (Scheme 1).

2. Results and discussion

Exploratory experiments were carried out using (*E*)-1,3-diphenylpropenyl acetate **1** with the bis(trimethylsilyl)ketene acetal **2a** to give carboxylic acid **3a** (Table 1). Initially, we decided to examine the influence of the solvent. The desired reaction took place at room temperature in Et₂O and CH₂Cl₂ (Table 1, entries 1–3) in moderate yield, while no reaction was observed in toluene, probably due to the low solubility of the catalyst in this solvent. Dichloromethane appeared to be the more promising solvent in terms of enantioselectivity (75% ee vs 0%). In order to improve the conversion, TBAF was added as an activating agent, but no reaction was observed after 72 h at room temperature (Table 1, entry 4). In contrast, in the presence of NaOAc as activating agent,¹⁶ a considerable increase in the conversion, 99% after 31 h, was observed (Table 1, entry 5). Lowering the reaction temperature to 0 °C resulted in a significant increase in enantioselectivity from 76% to 84% ee (Table 1, entry 6). It is noteworthy that no subsequent improvement in the ee was encountered when performing the reaction at –20 °C (Table 1, entry 7).

Previous reports have indicated that the isomerization of π -allyl complex intermediates can occur in substrates of type **1** through a η^3 - η^1 - η^3 mechanism.¹⁷ As a result, the stereochemical information can be lost during the ionization step. In several cases, this phenomenon was observed with high catalyst loadings.¹⁸ Therefore, the best results (ee > 99%, quantitative conversion) were

Table 2
Synthesis of 4-alkenoic acids with one stereogenic center^a



Entry	Ketene acetal	R	Time (h)	Conv. ^b	ee ^b
1	2a	–(CH ₂) ₂ –	20	>99	99
2	2b	–(CH ₂) ₄ –	72	>99	53 (62) ^c
3	2c	–(CH ₂) ₂ –	24	>99	99
4	2d	Me	23	>99	48 (82) ^c
5	2e	Ph	26	>99	62 (69) ^c

^a All reactions were carried out on a 7.9 mmol reaction scale of **1** using 1 mol % [PdCl(C₃H₅)₂] with 2 mol % (*R*)-BINAP and 1 equiv NaOAc.

^b The enantiomeric excess and conversion of the carboxylic acid, based on **1** were determined by capillary HPLC analysis with CHIRALPAK-IA column on the crude reaction mixtures.

^c Values in parentheses indicate the ee obtained for the reaction performed at 0 °C.

obtained by decreasing the catalyst loading from 3% to 1% and (*R*)-BINAP from 6% to 2% (Table 1, entry 8).

With these optimized conditions in hand, a large variety of symmetric bis(trimethylsilyl)ketene acetals **2a–2e**, derived from α substituted saturated carboxylic acids were examined, and the results are summarized in Table 2.

The Pd-catalyzed allylic substitution was not affected by the substituents of the ketene acetals in terms of conversion. Ketene acetals **2a** and **2c** afforded carboxylic acids **3a** and **3c** in 99% ee (Table 2, entries 1 and 3). In contrast, a significant loss of enantiocontrol was observed in the case of products **3b**, **3d**, and **3e**. A slight increase of enantioselectivity was obtained by lowering the reaction temperature to 0 °C (Table 2, entries 2, 4, and 5).

We evaluated the use of prochiral ketene acetal **4a** with (*E*)-1,3-diphenylpropenyl acetate **1**. In this case, two contiguous stereogenic centers were formed simultaneously. Using the previously optimized conditions in the presence of (*R*)-BINAP as a chiral ligand led to complete reaction after 24 h and 84% ee with a moderate diastereomeric ratio (dr) (65:35) (Table 3, entry 1). A similar result was obtained using the other enantiomer of BINAP (Table 3, entry 2). We also tested other phosphorus-based chiral ligands to improve both the enantio- and diastereoselectivities

Table 1
Optimization experiments of the Pd-catalyzed allylic alkylation of bis(trimethylsilyl)ketene acetals^a

Entry	Pd (mol %)	(<i>R</i>)-BINAP (mol %)	Solvent	Temperature	Additive	Time (h)	Conversion ^b	ee ^b
1	3	6	CH ₂ Cl ₂	rt	–	30	68	75
2	3	6	Toluene	rt	–	72	0	–
3	3	6	Et ₂ O	rt	–	72	50	0
4	3	6	CH ₂ Cl ₂	rt	TBAF	72	0	–
5	3	6	CH ₂ Cl ₂	rt	NaOAc	31	99	76
6	3	6	CH ₂ Cl ₂	0	NaOAc	48	80	84
7	3	6	CH ₂ Cl ₂	–20	NaOAc	48	50	84
8	1	2	CH ₂ Cl ₂	rt	NaOAc	30	99	99

^a Reaction conditions: **1** (1 mmol), **2a** (2 mmol), additive (NaOAc or TBAF, 1 mmol), 1 mol % [PdCl(C₃H₅)₂] with 2 mol % (*R*)-BINAP, dry CH₂Cl₂ (4 mL), rt, argon.

^b Enantiomeric excess and conversion of the carboxylic acid, based on **1** were determined by capillary HPLC analysis with a CHIRALPAK-IA column on the crude reaction mixture.

Table 3
Synthesis of 4-alkenoic acid **5a** with two stereogenic centers^a

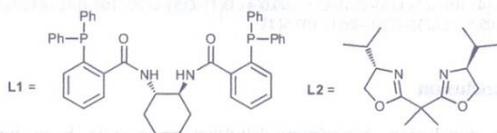
Entry	Ligand	Time (h)	Conv. ^b	ee ^b	dr ^b
1	(<i>R</i>)-BINAP	24	>99	88	65:35
2	(<i>S</i>)-BINAP	26	>99	88 ^c	40:60
3	(<i>S</i>)-DM-BINAP	24	>99	54 ^c	62:38
4	(<i>R</i>)-SEGPHOS	120	62	16	5:95
5	(<i>R</i>)-DUPHOS	120	80	92	63:37
6	L1	120	0	—	—
7	L2	120	Traces	—	—

^a All reactions were carried out on a 1 mmol reaction scale using 1 mol % [PdCl(C₃H₅)₂] with 2 mol % (*R*)-BINAP and 1 equiv NaOAc.

^b The enantiomeric excess, diastereomeric ratio, and conversion of the carboxylic acid, based on **1** were determined by capillary HPLC analysis with CHIRALPAK-IA column on the crude reaction mixtures.

^c The major enantiomer is the opposite from entry 1.

(Table 3, entries 3–6). Unfortunately, none of the tested ligands satisfied both criteria. (*R*)-SEGPHOS gave a poor enantioselectivity but with a high dr whereas (*R*)-DUPHOS gave a slightly improved ee but with a dr similar to that obtained with BINAP (Table 3, entries 4 and 5). The use of a bulkier ligand (*S*)-DM-BINAP than BINAP (Table 3, entry 3) did not lead to better stereoselection.



Other chiral ligands such as diphosphinodiamido ligand **L1** or oxazoline **L2** were completely ineffective under identical conditions (Table 3, entries 6 and 7). In order to evaluate the scope of the reaction, we prepared a series of 4-alkenoic acids **5** from different prochiral bis(trimethylsilyl)ketene acetals **4** using the previously established reaction conditions.

As shown in Table 4, alkyl or aryl substituted bis(trimethylsilyl)ketene acetals gave satisfying results in terms of conversion.

Table 4
Synthesis of 4-alkenoic acids **5** with two stereogenic centers^a

Entry	Ketene acetal	R	Time (h)	Conv. ^b	ee ^b	dr ^b
1	4a	<i>i</i> -Pr	24	>99	88	65:35
2	4b	<i>t</i> -Bu	10	>99	86	65:35
3	4c	Et	48	>99	93 ^c	72:28
4	4d	Me	48	80	40	70:30
5	4e	Ph	3.5	>99	70	86:14
6	4f	4-OMePh	8	80	72	75:25

^a All reactions were carried out on a 1 mmol reaction scale of **1** using 1 mol % [PdCl(C₃H₅)₂] with 2 mol % (*R*)-BINAP and 1 equiv NaOAc.

^b The enantiomeric excess, diastereomeric ratio, and conversion of the carboxylic acid, based on **1** were determined by capillary HPLC analysis with a CHIRALPAK-IA column on the crude reaction mixture.

^c Enantiomeric excess was determined from the isolated compound.

It is important to note that the enantioselectivity is highly dependent on the substituent size, and good ee values with *i*Pr, *t*-Bu, or Et (Table 4, entries 1–3). With planar substituents such as phenyl, the enantiomeric excess drops dramatically to 70% (Table 4, entry 5). Smaller substituent such as Me led to moderate stereoselection (Table 4, entry 4). The diastereoselectivities of the reaction were relatively modest for most of the substrates (~65:35) (Table 4, entries 1–4), and improved in the case of ketene acetals bearing planar substituents (Table 4, entries 5 and 6).

The molecular structure and relative configuration of the acid **5a** were established by X-ray diffraction analysis (Fig. 1).

Figure 1 clearly shows a *trans*-configuration at carbons C-4 and C-5; and an (*S*)-relative configuration at the carbons C-2 and C-3. In addition, the absolute configuration of the acid **5a** was unequivocally established after derivatization with (*R*)-(+)-1-phenylethylamine leading to the corresponding amide **10** (Scheme 2). The (*S,S*)-absolute configurations of **5a** were unambiguously determined from the X-ray structure of the amide **10** (Fig. 2).

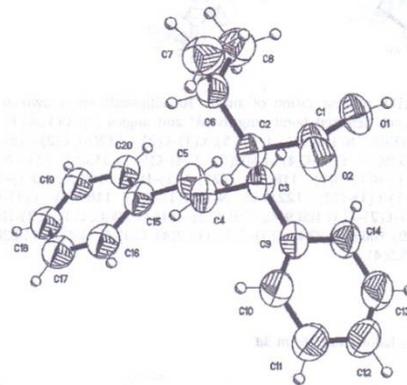
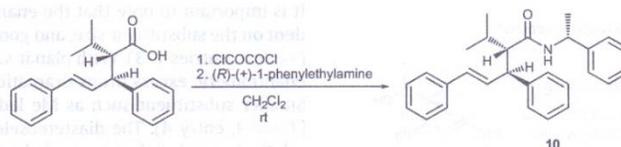


Figure 1. ORTEP representation of 4-alkenoic acid **5a**. Ellipsoids are shown at the 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: O(1)–C(1) 1.260(4), O(2)–C(1) 1.252(5), C(1)–C(2) 1.512(5), C(2)–C(3) 1.525(5), C(2)–C(6) 1.552(6), C(3)–C(4) 1.511(5), C(4)–C(5) 1.289(5); O(2)–C(1)–O(1) 123.1(4), O(2)–C(1)–C(2) 117.3(4), O(1)–C(1)–C(2) 119.6(4), C(1)–C(2)–C(3) 111.3(3), C(1)–C(2)–C(6) 111.8(3), C(3)–C(2)–C(6) 114.6(3), C(4)–C(3)–C(9a) 106.7(7), C(4)–C(3)–C(9b) 109.3(5), C(4)–C(3)–C(2) 111.5(3), C(9a)–C(3)–C(2) 114.6(11), C(9b)–C(3)–C(2) 113.3(11), C(5)–C(4)–C(3) 127.4(4), C(4)–C(5)–C(15b) 131(2), C(4)–C(5)–C(15a) 122.9(17), C(8)–C(6)–C(2) 114.7(3).

Finally, the enantiomerically enriched mixture of the carboxylic acid **3d** (ee 82%) was transformed into γ -lactone **11** and δ -lactone **12** using traditional halolactonization methods.¹⁹ It is important to note that the regioselectivity is highly dependent on the halolactonization conditions; however, high diastereoselectivity was observed. Several bromolactonization conditions were tested, providing the desired lactones as a mixture of regioisomers in moderate to good yields (Table 5, entries 1–4). Bromolactonization of **3d** with NBS in THF and CH₂Cl₂ gave good regioselectivity, that is, 76:24 and 90:10, respectively (Table 5, entries 1 and 2). The yield of the reaction was improved if the reaction was performed in CH₃CN however a loss of regioselectivity was observed (Table 5, entry 3), whereas the use of Br₂ led to no regioselectivity. Iodolactonization conditions afforded the desired lactone in good yields and more importantly almost exclusively the γ -lactone (Table 5, entries 5–7). The best conditions were found when a mixture of I₂ and KI was used (Table 5, entry 7).

The configuration of the major regioisomer **11a** from entry 3, was determined in the following manner: the pure regioisomer



Scheme 2. Synthesis of amide 10.

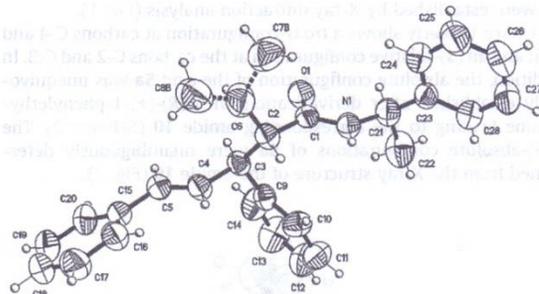


Figure 2. ORTEP representation of amide **10**. Ellipsoids are shown at the 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: O(1)–C(1) 1.237(5), N(1)–C(1) 1.333(5), N(1)–C(21) 1.451(5), C(1)–C(2) 1.512(6), C(2)–C(6) 1.524(7), C(2)–C(3) 1.539(6), C(3)–C(4) 1.502(6), C(4)–C(5) 1.313(6); C(1)–N(1)–C(21) 123.0(4), C(1)–N(1)–H(1) 118(3), C(21)–N(1)–H(1) 118(3), O(1)–C(1)–N(1) 121.7(4), O(1)–C(1)–C(2) 122.0(4), N(1)–C(1)–C(2) 116.4(4), C(1)–C(2)–C(6) 113.0(4), C(1)–C(2)–C(3) 108.9(4), C(6)–C(2)–C(3) 115.0(4), C(1)–C(2)–H(2) 106.4, C(4)–C(3)–C(9) 106.8(3), C(4)–C(3)–C(2) 112.2(4), C(9)–C(3)–C(2) 114.2(3), C(5)–C(4)–C(3) 125.5(4).

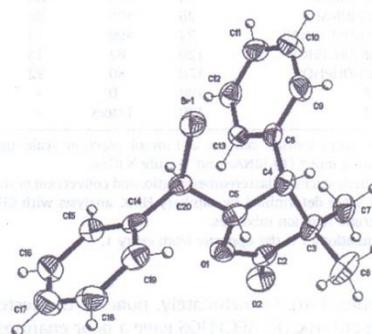
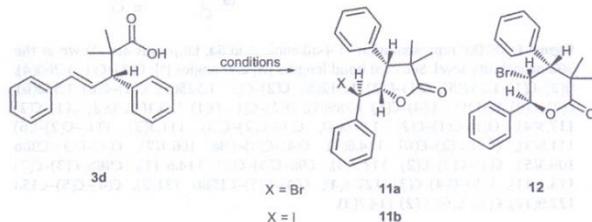


Figure 3. ORTEP representation of γ -lactone **11a**. Ellipsoids are shown at the 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Br(1)–C(20) 1.978(4), O(1)–C(2) 1.366(5), O1–C(5) 1.460(6), O(2)–C(2) 1.200(6), C(2)–C(3) 1.502(7), C(3)–C(4) 1.561(6), C(4)–C(5) 1.544(6), C(5)–C(20) 1.524(6), C(2)–O(1)–C(5) 109.3(4), O(2)–C(2)–O(1) 120.2(5), O(2)–C(2)–C(3) 129.3(4), O(1)–C(2)–C(3) 110.5(4), C(2)–C(3)–C(4) 101.5(3), C(5)–C(4)–C(3) 100.0(4), O(1)–C(5)–C(20) 104.1(4), O(1)–C(5)–C(4) 105.5(3), C(5)–C(20)–Br(1) 107.5(3).

Table 5
Synthesis of γ -halolactones from **3d**^a



Entry	X	Conditions	Time (h)	Yield	11:12 ^b
1	Br	NBS, NaHCO ₃ , THF, rt	4	84	76:24
2	Br	NBS, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , rt	9	74	90:10
3	Br	NBS, NaHCO ₃ , CH ₃ CN, rt	1.5	99	60:40
4	Br	Br ₂ , CH ₃ CN	2	80	50:50
5	I	NIS, NaHCO ₃ , CH ₃ CN, rt	2	79	94:6
6	I	I ₂ , CH ₃ CN	24	75	92:8
7	I	I ₂ , KI, NaHCO ₃ , CH ₃ CN	24	76	99:1

^a All reactions were carried out on a 0.36 mmol reaction scale 1.1 equiv of electrophile and 1.2 equiv of NaHCO₃, NaOAc.

^b The regioisomer proportions of the lactone **11** and **12** by HPLC analysis with a Zorbax Eclipse Plus column on the crude reaction mixture, (CH₃CN–H₂O). $t_R = 29.46$ min (*S,S,R*)-**11a**, $t_R = 30.99$ min **12**, $t_R = 27.29$ min **11b**.

was isolated by silica gel chromatography; the compound was highly crystalline, which allowed X-ray crystallographic analysis. The ORTEP structure of **11a** indicates that C-4 had an (*R*)-configuration. The rest of the centers were resolved by X-ray crystallography, which unambiguously indicated an (*R,S,R*)-configuration at carbons C-4, C-5, and C-20, as shown in Figure 3.

3. Conclusion

In conclusion, bis(trimethylsilyl)ketene acetals have been shown for the first time to be suitable nucleophiles in palladium-catalyzed allylic asymmetric alkylations. A highly enantioselective reaction could be obtained with sterically demanding ketene acetals using commercially available BINAP ligands as the chiral promoter. The diastereoselectivity with prochiral ketene acetals still needs to be improved, but the developed method offers, from a synthetic point of view, a direct two-step alternative for the synthesis of enantioenriched γ - and δ -lactones. Additionally, the absolute configuration of acid **5a** was deduced from the X-ray structure of amide **10**. This result indicates the stereochemistry of the center generated during the allylic substitution. Finally, we established an appropriate diastereoselective iodolactonization protocol for the synthesis of a new iodolactone with three contiguous stereocenters. Similarly, the bromolactonization procedure led to the analogous bromolactone, whose absolute configuration was determined by X-ray crystallography.

4. Experimental

4.1. General

All reactions were performed under an inert atmosphere of nitrogen or argon using standard Schlenk techniques. Solvents were distilled from sodium/benzophenone ketyl (diethyl ether, tetrahydrofuran), phosphorus pentoxide (dichloromethane), and saturated with argon. Merck silica gel (type 60, 0.063–0.200 mm) was used for column chromatography. All reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a

Perkin–Elmer 283B or 1420 spectrophotometer, by means of film and KBr techniques, and all data are expressed as wavenumbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III at 300 MHz (^1H NMR) and 75 MHz (^{13}C NMR) in chloroform-*d*. Chemical shifts are given in ppm with TMS as the reference. The MS-DART data were obtained on a Jeol AccuTOF; the values of the signals are expressed as mass/charge units (m/z), followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak. Elemental analyses for carbon, hydrogen, and nitrogen were performed on a Perkin–Elmer 2400 elemental analyzer using cysteine as a standard. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer model 343 polarimeter at 589 nm and 25 °C, using a 1 dm path length. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC (CHIRALPAK-IA, *i*PrOH/Hexanes/TFA 95:5:0.1, flow rate 1 mL min^{-1} , $\lambda = 254 \text{ nm}$).

4.2. Structure determination by X-ray crystallography

Suitable X-ray quality crystals of **5a**, **10**, and **11a** were grown by slow evaporation of a *n*-hexane–dichloromethane mixture at -5 °C and chloroform at room temperature, respectively. The crystals of each compound were mounted on a glass fiber at room temperature, and then placed on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer, equipped with Mo $K\alpha$ radiation; decay was negligible in both cases. Details of the crystallographic data collected for compounds **5a**, **10**, and **11a** are provided in Table 6. Systematic absences and intensity statistics were used in the space group determination. The structure was solved using direct methods. Anisotropic structure refinements were achieved using a full matrix, least-squares technique on all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were placed in idealized positions, based on hybridization, with isotropic thermal parameters fixed at 1.2 times the value of the attached atom. Structure solutions and refinements were performed using SHELXTL V6.10. Full crystallographic data for these structures have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publications CCDC 1038483 for **5a**, CCDC number 1038484 for **10**, and CCDC number 1038485 for **11b**. These data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. Fax: +44 (1223)336033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

4.3. Synthesis of bis(trimethylsilyl)ketene acetals

The saturated and conjugated ketene acetals were prepared in two steps (via trimethylsilyl esters) from the corresponding acids using reported procedures.²⁰

4.4. General procedure for palladium-catalyzed allylic alkylation

Bis-(trimethylsilyl)ketene acetal was added at room temperature to a suspension of NaOAc in anhydrous CH_2Cl_2 . After stirring at room temperature for 5 min, the anion was charged with a pre-stirred solution (rt, 5 min) of electrophile (0.2 g, 0.79 mmol), palladium dimer (1%), and *R*-BINAP (2%) in anhydrous CH_2Cl_2 . After completion of the reaction, the resulting mixture was quenched with water and CH_2Cl_2 . The organic phase was dried over Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (hexane/ AcOEt).

4.4.1. (*E*)-1-(1,3-Diphenylallyl)cyclohexanecarboxylic acid **3a**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32.7$ (c 0.0066, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 1.37$ – 2.32 (m, 10H, CH_2), 3.54 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, $-\text{CH}-\text{Ph}$), 6.44 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.68 (dd, 1H, $J = 9.9$, 15.6 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.18–7.36 (m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 23.4$ (CH_2), 23.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 31.8 (C_{qt}), 58.7 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 126.4 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.4 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 132.6 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.4 (C_{arom}), 140.0 (C_{arom}), 183.0 ($\text{C}=\text{O}$) ppm; IR (KBr) $\nu = 2934$, 1700 cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 321.16 [M^+], 276.16 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$]; HRMS (DART): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2$ [M^+] 321.18545; found 321.18541.

4.4.2. (*E*)-1-(1,3-Diphenylallyl)cyclopentanecarboxylic acid **3b**

Colorless oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.0$ (c 0.0102, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 1.59$ – 1.93 (m, 8H, CH_2), 3.90 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, $\text{CH}-\text{Ph}$), 6.50 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.66 (dd, 1H, $J = 9.3$, 15.6 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.23–7.41 (m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 24.3$ (CH_2), 24.6 (CH_2), 33.3 (CH_2), 34.0 (CH_2), 55.3 (C_{qt}), 59.2 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 126.3 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.4 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.8 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 132.4 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.3 (C_{arom}), 141.1 (C_{arom}), 183.2 ($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2956$, 1696 cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 307.16 [M^+], 289.15 [$\text{M}^+ - \text{HO}$]; HRMS (DART): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M^+] 307.16980; found 307.16954.

4.4.3. (*E*)-1-(1,3-Diphenylallyl)cyclobutanecarboxylic acid **3c**

Colorless oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.8$ (c 0.0112, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 1.55$ – 2.37 (m, 6H, CH_2), 3.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $\text{CH}-\text{Ph}$), 6.41 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.4$, 15.6 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.09–7.29 (m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 15.8$ (CH_2), 27.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 52.05 (C_{qt}), 54.30 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 126.5 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 128.5 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 132.8 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.4 (C_{arom}), 140.7 (C_{arom}), 183.4 ($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2990$, 1695 cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 293.15 [$\text{M}^+ - \text{HO}$]; HRMS (DART): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M^+] 293.15415; found 293.15433.

4.4.4. (*E*)-2,2-Dimethyl-3,5-diphenylpent-4-enoic acid **3d**

White powder; mp 90–92 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45$ (c 0.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 1.16$ (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 3.76 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, $\text{CH}-\text{Ph}$), 6.48 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.61 (dd, 1H, $J = 9.3$, 15.6 Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.45–7.36 (m, 10H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 22.5$ (CH_3), 23.4 (CH_3), 47.3 (C_{qt}), 56.7 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 126.5 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.6 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 133.0 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.5 (C_{arom}), 140.3 (C_{arom}), 184.0 ppm ($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 2982$, 1691 cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 281.15 [M^+], 235.14 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$]; HRMS (DART): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M^+] 281.15234; found 281.15234.

4.4.5. (*E*)-2,2,3,5-Tetraphenylpent-4-enoic acid **3e**

Colorless oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +64.09$ (c 0.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 5.27$ (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}-\text{Ph}$), 6.38 (dd, 1H, $J = 7.8$, 15.9 Hz, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.48 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.0–7.49 (m, 20H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 51.9$ (C_{qt}), 57.1 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 126.3 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.5 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.8 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 131.9 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 133.2 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 137.9 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 179.5 ($\text{C}=\text{O}$); IR (KBr) $\nu = 3027$, 1698 cm^{-1} ; MS (DART): m/z : 405.14 [M^+], 361.14 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$]; HRMS (DART): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_2$ [M^+] 405.18545; found 405.18466.

4.4.6. (*E*)-2-Isopropyl-3,5-diphenylpent-4-enoic acid **5a**

White powder; mp 134–136 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.3$ (c 0.01, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 0.98$ (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3), 1.01 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3), 2.06–2.17 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (dd, 1H, $J = 3$, 12 Hz, $\text{CH}-\text{COOH}$), 3.75 (dd, 1H, $J = 9.9$, 10.9 Hz,

Table 6
Crystal data and structure refinement for **5a**, **10**, and **11a**

	5a	10	11a
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₂ O ₂	C ₂₈ H ₃₁ NO	C ₁₉ H ₁₉ BrO ₂
Formula weight (g mol ⁻¹)	294.37	397.54	359.25
Crystal size (mm)	0.480 × 0.451 × 0.185	0.494 × 0.056 × 0.046	0.318 × 0.208 × 0.094
Color	Colorless	Colorless	Colorless
Crystal system	Trigonal	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	P3 ₂ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁
a (Å)	8.9537(9)	9.7252(14)	11.7617 (4)
b (Å)	8.9537(9)	15.474(2)	6.0733 (2)
c (Å)	38.060(4)	15.678 (2)	12.0729 (4)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	98.3036 (18)
γ (°)	120	90	90
V (Å ³)	2642.5(6)	2359.4(6)	853.35(5)
Z	6	4	2
D _{calcd} (g cm ⁻³)	1.110 Mg/m ³	1.119 Mg/m ³	1.398 Mg/m ³
Number of collected reflections	21,429	24,250	15,005
Number of independent reflections (R _{int})	3245 [R(int) = 0.0597]	5420 [R(int) = 0.0885]	3337 [R(int) = 0.0427]
Maximum and minimum transmission	0.9876 and 0.9618	0.9969 and 0.9678	0.7460 and 0.4190
Data/restraints/parameters	3245/394/315	5420/24/298	3337/1/201
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0493, wR ₂ = 0.1183	R ₁ = 0.0582, wR ₂ = 0.1163	R ₁ = 0.0340, wR ₂ = 0.0727
R indices (all data)	R ₁ = 0.0998, wR ₂ = 0.1467	R ₁ = 0.1846, wR ₂ = 0.1666	R ₁ = 0.0391, wR ₂ = 0.0765
GOF (F ²)	1.029	0.965	1.128
Absorption correction method	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents

CH–Ph), 6.18 (dd, 1H, *J* = 9.6, 15.6 Hz, CH–CH=CH), 6.48 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, Ph–CH=CH), 7.15–7.33 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 16.5 (CH₃), 22.0 (CH₃), 28.1 (CH(CH₃)₂), 49.6 (CH–COOH), 56.2 (CH–Ph), 126.3 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 137.1 (CH–CH=CH), 142.3 (Ph–CH=CH), 178.9 (C=O); IR (KBr) ν = 2955, 1700 cm⁻¹; MS (DART): *m/z*: 295.17 [M⁺], 235.14 [M⁺–HO]; HRMS (DART): calcd for C₂₀H₂₃O₂ [M⁺] 295.16980; found 295.17066; Anal. calcd for C₂₀H₂₂O₂: C, 81.6; H, 7.53; found: C, 81.69; H, 7.44.

4.4.7. (E)-2-(tert-Butyl)-3,5-diphenylpent-4-enoic acid **5b**

White powder, mp 116–118 °C, [α]_D²⁵ = –42.6 (c 0.0053, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.06 (s, 9H, CH₃), 2.77 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CH–COOH), 3.83 (t, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH–Ph), 6.25 (dd, 1H, *J* = 10.2, 15.7 Hz, CH–CH=CH), 6.42 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, Ph–CH=CH), 7.11–7.30 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 28.7 (CH₃), 33.3 (CH_q), 50.6 (CH–COOH), 60.7 (CH–Ph), 126.1 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 137.2 (CH–CH=CH), 142.6 (Ph–CH=CH), 179.6 (C=O); IR (KBr) ν = 2952, 1708 cm⁻¹; MS (DART) *m/z*: 309.17 [M⁺], 292.17 [M⁺–HO]; HRMS (DART): calcd for C₂₁H₂₄O₂ [M⁺] 309.18545; found: 309.18515.

4.4.8. (E)-2-Ethyl-3,5-diphenylpent-4-enoic acid **5c**

White powder; mp 146–148 °C, [α]_D²⁵ = +4.8 (c 0.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.91 (t, 3H, *J* = 6 Hz, CH₃), 1.56–1.84 (m, 2H, CH₂), 2.72 (td, 1H, *J* = 3 Hz, 9 Hz, CH–COOH), 3.61 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH–Ph), 6.22 (dd, 1H, *J* = 9, 15 Hz, CH–CH=CH), 6.45 (d, 1H, *J* = 15 Hz, Ph–CH=CH), 7.17–7.34 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 11.8 (CH₃), 24.2 (CH₂), 52.0 (CH–COOH), 52.8 (CH–Ph), 126.3 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 130.5 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 137.0 (CH–CH=CH), 141.9 (Ph–CH=CH), 180.6 (C=O); IR (KBr) ν = 2930, 1696 cm⁻¹; MS (DART) *m/z*: 281.15 [M⁺], 235.14 [M⁺–CO₂]; HRMS (DART): calcd for C₁₉H₂₁O₂ [M⁺] 281.15415; found 281.15352.

4.4.9. (E)-2,3,5-Triphenylpent-4-enoic acid **5e**

White powder, mp 60–62 °C; [α]_D²⁵ = –78.9 (c 0.0053, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.03 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz,

CH–COOH), 4.18 (dd, 1H, *J* = 7.8, 11.2 Hz, CH–Ph), 6.44 (dd, 1H, *J* = 7.8, 15.7 Hz, CH–CH=CH), 6.55 (d, 1H, *J* = 15.9, Ph–CH=CH), 7.04–7.31 (m, 15H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 51.8 (CH–COOH), 57.1 (CH–Ph), 126.2 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 138.4 (CH–CH=CH), 140.7 (Ph–CH=CH), 178.9 (C=O); IR (KBr) ν = 2990, 1696 cm⁻¹; MS (DART): *m/z* (%): 329.12 [M⁺], 283.12 [M⁺–CO₂]; HRMS (DART): calcd for C₂₃H₂₁O₂ [M⁺] 329.15415; found 329.15362.

4.4.10. (E)-2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-diphenylpent-4-enoic acid **5f**

Colorless oil, [α]_D²⁵ = –41.1 (c 0.0053, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH–COOH), 4.15 (dd, 1H, *J* = 6.0, 10.5 Hz, CH–Ph), 6.42 (dd, 1H, *J* = 9, 15.0 Hz, CH–CH=CH), 6.54 (d, 1H, *J* = 15.0, Ph–CH=CH), 7.04–7.32 (m, 14H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 51.8 (CH–COOH), 57.1 (CH–Ph), 126.2 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 138.4 (CH–CH=CH), 140.7 (Ph–CH=CH), 178.9 (C=O); IR (KBr) ν = 2903, 1691 cm⁻¹; MS (DART): *m/z* (%): 359.12 [M⁺], 313.12 [M⁺–CO₂]; HRMS (DART): calcd for C₂₄H₂₃O₃ [M⁺] 359.16472; found 359.16382.

4.5. Synthesis of (E)-2-isopropyl-3,5-diphenyl-N((R)-1-phenylethyl)pent-4-enamide **10**

Acid **5a** (0.68 mmol) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ under a nitrogen atmosphere and oxalyl chloride (0.06 mL, 2.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and then the solvent was removed with a vacuum line. After removing all of the solvent, a mixture of triethylamine (0.4 mL, 2.5 mmol) and (R)-(+)-1-phenylethylamine (0.1 mL, 1.2 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and then the reaction was quenched by adding 30 mL of water. The mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layers were dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt). White

powder, mp 204 °C. $[\alpha]_D^{25} = +51.9$ (c 0.0053, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃–CH–NH), 0.98 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃–CH–CH₃), 1.10 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃–CH–CH₃), 2.04–2.12 (m, 1H, CH–(CH₃)₂), 2.37 (dd, 1H, J = 4.5, 11.2 Hz, CH–CONHR), 3.89 (dd, 1H, J = 9.9, 9.6 Hz, CH–Ph), 4.86 (q, 1H, J = 6.9, 7.5 Hz, CH–NH), 5.18 (d, 1H, J = 8.1 Hz, N–H), 6.32 (dd, 1H, J = 9.6, 15.9 Hz, CH–CH=CH), 6.53 (d, 1H, J = 15.9 Hz, Ph–CH=CH), 7.13–7.36 (m, 15H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 16.8 (CH₃–CH–NH), 20.6 (CH₃–CH–CH₃), 22.2 (CH₃–CH–CH₃), 28.6 (CH–(CH₃)₂), 47.9 (CH–NH), 50.3 (CH–COOH), 59.3 (CH–Ph), 126.2 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 143.1 (CH–CH=CH), 143.2 (Ph–CH=CH), 171.1 (C=O); IR (KBr) ν = 3294, 1632 cm⁻¹; MS (DART): m/z: 399.23 [M⁺], 398.33 [M]; HRMS (DART): calcd for C₂₈H₃₂N₁O₁ [M⁺] 398.24839; found 398.24740.

4.6. General procedure for the synthesis of γ and δ-halolactone 11a, 11b, and 12

A 100 mL round-bottom flask was charged with the carboxylic acid **3d** (0.1 g, 0.36 mmol), sodium bicarbonate (1.2 equiv), and an electrophile (1.1 equiv) in dry dichloromethane (30 mL). The mixture was stirred at room temperature and protected from light. The reaction progress was monitored by TLC until completion then the crude mixture was washed with water (3 × 30 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The obtained γ-halolactone was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt).

4.6.1. 5-(Bromo(phenyl)methyl)-3,3-dimethyl-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-one 11a

white powder, mp 118–120 °C; $[\alpha]_D^{25} = +61.6$ (c 0.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.92 (s, 3H, CH₃); 1.53 (s, 3H, CH₃); 3.57 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH–Ph); 4.58 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CH–Br); 5.34 (dd, 1H, J = 4.8, 10.8 Hz, CH–O), 7.18–7.39 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 21.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 45.7 (CH–Br), 50.9 (CH–Ph), 56.9 (C_{qt}), 81.4 (CH–O), 127.9 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 137.9 (C_{arom}), 180.9 (C_{arom}) ppm; IR (KBr) ν = 1770 cm⁻¹; MS (DART): m/z: 359.01 [M⁺], 279.10 [M⁺–Br]; HRMS (DART): calcd for C₁₉H₂₀BrO₂ [M⁺] 359.06467; found 359.06435.

4.6.2. 5-(Iodo(phenyl)methyl)-3,3-dimethyl-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-one 11b

white powder, mp 122–124 °C; $[\alpha]_D^{25} = +17.3$ (c 0.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 3.62 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH–Ph), 4.71 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH–I), 5.54 (dd, 1H, J = 4.8, 11.4 Hz, CH–O), 7.21–7.38 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 21.4 (CH₃), 25.4 (CH₃), 30.4 (CH–I), 46.2 (CH–Ph), 57.8 (C_{qt}), 82.2 (CH–O), 128.0 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 134.7 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 181.4 (C=O); IR (KBr) ν = 1767 cm⁻¹; MS (DART): m/z: 407.00 [M⁺], 279.10 [M⁺–I]; HRMS (DART): calcd for C₁₉H₂₀I₂O₂ [M⁺] 407.05080; found 407.05041.

4.6.3. 5-Bromo-3,3-dimethyl-4,6-diphenyltetrahydro-2H-pyran-2-one 12

white powder, mp °C; $[\alpha]_D^{25} = +55.3$ (c 0.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.35 (s, 3H, CH₃); 1.37 (s, 3H, CH₃); 3.51 (d, 1H, J = 12 Hz, CH–Ph); 4.75 (t, 1H, J = 12 Hz, CH–Br), 5.54 (d, 1H, J = 12 Hz, CH–O), 7.21–7.50 (m, 10H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 23.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 44.6 (C_{qt}), 51.9 (CH–Br), 56.9 (CH–Ph), 85.6 (CH–O), 127.6 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}),

128.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 175.5 (C_{arom}) ppm; IR (KBr) ν = 1770 cm⁻¹; MS (DART): m/z: 359.01 [M⁺], 279.10 [M⁺–Br]; HRMS (DART): calcd for C₁₉H₂₀BrO₂ [M⁺] 359.06467; found 359.06435.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the technical assistance provide by Rocío Patiño, Javier Pérez, Carmen Márquez, Eréndira García, Lucero Rios and Isabelle Fabing. We would also like to thank the DGAPA IN-207414 and CONACyT – México 207613-FOIINS – France projects and CONACyT – México for the Ph.D. grant extended to I. A.-B.

References

- (a) Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids* In: Chapman and Hall: London, 1991; Vol. 1, p 476; (b) Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285.
- (a) Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923; (b) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848; (c) Peng, Z. H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675; (d) Larrosa, I.; Dasilva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ilo, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J.; Wilton, D. A.; Barret, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042; (e) Ghosh, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11710; (f) Yamashita, D.; Murata, Y.; Hikage, N.; Takao, K.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1404; (g) Gao, P.; Tong, Z.; Hu, H.; Xu, P. F.; Liu, W.; Sun, C.; Zhai, H. *Synlett* **2009**, 2188; (h) Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1106.
- (a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226; (b) Canan Koch, S. S.; Chamberlin, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725; (c) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628; (d) Amador, M.; Ariza, X.; García, J.; Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8172; (e) Barros, M. T.; Burke, A. J.; Lou, J. D.; Maycock, C. D.; Wahnou, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7847; (f) Xu, Q.; Rozners, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2821; (g) Cailleau, T.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3922; (h) Garnier, J. M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1434; (i) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1434; (j) Fillion, E.; Carret, S.; Mercier, L. G.; Trépanier, V. *É. Org. Lett.* **2008**, *10*, 437; (k) Li, Y.; Zhao, Z.-A.; He, H.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885; (l) Greszler, S. N.; Johnson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689; (m) Peed, J.; Davies, I. R.; Peacock, L. R.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 543.
- (a) Haas, J.; Piguel, S.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 297; (b) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748; (c) Haas, J.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5777; (d) Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900; (e) Garnier, J. M.; Robien, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281; (f) Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Cheng, F.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15474; (g) Veitch, G. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332; (h) Chen, G.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8306; (i) Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174; (j) Zhang, W.; Zheng, S.; Liu, N.; Werness, J. B.; Guzei, I. A.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664; (k) Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298.
- (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; (b) Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Williams, J. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1969; (c) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545; (d) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1; (e) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; (f) Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 476; (g) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Top Organomet. Chem.* **2012**, *38*, 321.
- (a) Bolm, C.; Kaufmann, D.; Gessler, S.; Harms, L. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 47; (b) You, S. L.; Zhou, Y. G.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *Chem. Commun.* **1998**, 2765; (c) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679.
- Brunel, J. M.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3585.
- (a) Braun, M.; Laicher, F.; Meier, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494; (b) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113; (c) Behenna, D. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; (d) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 6924; (e) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846; (f) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174; (g) Streuff, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 192.
- (a) Trost, B. M.; Ariza, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2635; (b) Trost, B. M.; Dogra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590.
- (a) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 308; (b) Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590; (c) Shintani, R.; Hayashi, S.; Murakami, M.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3754; (d) Trost, B. M.; Czabaniuk, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15534.
- Braun, M.; Meletis, P.; Visse, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3380.
- (a) Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 284; (b) Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier,

- A.; Alvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9053.
13. (a) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150; (b) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Álvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714; (c) Rudler, H.; Parlier, A.; Sandoval-Chavez, C.; Herson, P.; Daran, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6843; (d) Parlier, A.; Kadouri-Puchot, C.; Beaupierre, S.; Jarosz, N.; Rudler, H.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7274; (e) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3186; (f) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469; (g) López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365; (h) Rivera-Hernández, A.; Chans, C. M.; Rudler, H.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861.
14. (a) Maslak, V.; Matovic, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5411; (b) Maslak, V.; Matovic, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8957; (c) Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Vaissermann, J. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4087.
15. Sandoval-Chavez, C.; Rudler, H.; Parlier, A.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5843.
16. Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.
17. (a) Maitlis, P. M. *The Organic Chemistry of Palladium*; Academic Press: New York, 1971; (b) Breutel, C.; Pregosin, P. S.; Salzman, S.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4067.
18. Cranberg, K. L.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858.
19. (a) Snider, B.; Johnston, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5497; (b) Ranganathan, S.; Muralaeeharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273.
20. Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73.

General procedure for the synthesis of γ - and δ -lactams

A 100 mL round-bottom flask was charged with the corresponding α -amino acid (0.1 mol), sodium hydroxide (0.12 mol), and acetic anhydride (0.12 mol) in the dark. The mixture was stirred at room temperature for 24 h and then filtered. The filtrate was concentrated by the azeotropic distillation of the solvent and the residue was washed with water (2 \times 30 mL). The crude material was dried over $MgSO_4$ and reprecipitated by filtration. The obtained γ -lactams were purified by silica gel column chromatography (EtOAc/CH₂Cl₂).

γ -lactam-2-(1-phenylethoxy)-1-(2-phenylpropyl)-1H-imidazole-4-carboxamide

Yield: 1.0 g (20%). mp 118–120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.03 (d, 1H, CH), 7.52 (m, 2H, CH), 7.42 (m, 2H, CH), 7.38 (m, 2H, CH), 7.29 (m, 2H, CH), 7.20 (m, 2H, CH), 7.13 (m, 2H, CH), 7.03 (m, 2H, CH), 6.94 (m, 2H, CH), 6.85 (m, 2H, CH), 6.76 (m, 2H, CH), 6.67 (m, 2H, CH), 6.58 (m, 2H, CH), 6.49 (m, 2H, CH), 6.40 (m, 2H, CH), 6.31 (m, 2H, CH), 6.22 (m, 2H, CH), 6.13 (m, 2H, CH), 6.04 (m, 2H, CH), 5.95 (m, 2H, CH), 5.86 (m, 2H, CH), 5.77 (m, 2H, CH), 5.68 (m, 2H, CH), 5.59 (m, 2H, CH), 5.50 (m, 2H, CH), 5.41 (m, 2H, CH), 5.32 (m, 2H, CH), 5.23 (m, 2H, CH), 5.14 (m, 2H, CH), 5.05 (m, 2H, CH), 4.96 (m, 2H, CH), 4.87 (m, 2H, CH), 4.78 (m, 2H, CH), 4.69 (m, 2H, CH), 4.60 (m, 2H, CH), 4.51 (m, 2H, CH), 4.42 (m, 2H, CH), 4.33 (m, 2H, CH), 4.24 (m, 2H, CH), 4.15 (m, 2H, CH), 4.06 (m, 2H, CH), 3.97 (m, 2H, CH), 3.88 (m, 2H, CH), 3.79 (m, 2H, CH), 3.70 (m, 2H, CH), 3.61 (m, 2H, CH), 3.52 (m, 2H, CH), 3.43 (m, 2H, CH), 3.34 (m, 2H, CH), 3.25 (m, 2H, CH), 3.16 (m, 2H, CH), 3.07 (m, 2H, CH), 2.98 (m, 2H, CH), 2.89 (m, 2H, CH), 2.80 (m, 2H, CH), 2.71 (m, 2H, CH), 2.62 (m, 2H, CH), 2.53 (m, 2H, CH), 2.44 (m, 2H, CH), 2.35 (m, 2H, CH), 2.26 (m, 2H, CH), 2.17 (m, 2H, CH), 2.08 (m, 2H, CH), 1.99 (m, 2H, CH), 1.90 (m, 2H, CH), 1.81 (m, 2H, CH), 1.72 (m, 2H, CH), 1.63 (m, 2H, CH), 1.54 (m, 2H, CH), 1.45 (m, 2H, CH), 1.36 (m, 2H, CH), 1.27 (m, 2H, CH), 1.18 (m, 2H, CH), 1.09 (m, 2H, CH), 1.00 (m, 2H, CH), 0.91 (m, 2H, CH), 0.82 (m, 2H, CH), 0.73 (m, 2H, CH), 0.64 (m, 2H, CH), 0.55 (m, 2H, CH), 0.46 (m, 2H, CH), 0.37 (m, 2H, CH), 0.28 (m, 2H, CH), 0.19 (m, 2H, CH), 0.10 (m, 2H, CH), 0.01 (m, 2H, CH).

γ -lactam-2-(1-phenylethoxy)-1-(2-phenylpropyl)-1H-imidazole-4-carboxamide

Yield: 1.0 g (20%). mp 118–120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.03 (d, 1H, CH), 7.52 (m, 2H, CH), 7.42 (m, 2H, CH), 7.38 (m, 2H, CH), 7.29 (m, 2H, CH), 7.20 (m, 2H, CH), 7.13 (m, 2H, CH), 7.03 (m, 2H, CH), 6.94 (m, 2H, CH), 6.85 (m, 2H, CH), 6.76 (m, 2H, CH), 6.67 (m, 2H, CH), 6.58 (m, 2H, CH), 6.49 (m, 2H, CH), 6.40 (m, 2H, CH), 6.31 (m, 2H, CH), 6.22 (m, 2H, CH), 6.13 (m, 2H, CH), 6.04 (m, 2H, CH), 5.95 (m, 2H, CH), 5.86 (m, 2H, CH), 5.77 (m, 2H, CH), 5.68 (m, 2H, CH), 5.59 (m, 2H, CH), 5.50 (m, 2H, CH), 5.41 (m, 2H, CH), 5.32 (m, 2H, CH), 5.23 (m, 2H, CH), 5.14 (m, 2H, CH), 5.05 (m, 2H, CH), 4.96 (m, 2H, CH), 4.87 (m, 2H, CH), 4.78 (m, 2H, CH), 4.69 (m, 2H, CH), 4.60 (m, 2H, CH), 4.51 (m, 2H, CH), 4.42 (m, 2H, CH), 4.33 (m, 2H, CH), 4.24 (m, 2H, CH), 4.15 (m, 2H, CH), 4.06 (m, 2H, CH), 3.97 (m, 2H, CH), 3.88 (m, 2H, CH), 3.79 (m, 2H, CH), 3.70 (m, 2H, CH), 3.61 (m, 2H, CH), 3.52 (m, 2H, CH), 3.43 (m, 2H, CH), 3.34 (m, 2H, CH), 3.25 (m, 2H, CH), 3.16 (m, 2H, CH), 3.07 (m, 2H, CH), 2.98 (m, 2H, CH), 2.89 (m, 2H, CH), 2.80 (m, 2H, CH), 2.71 (m, 2H, CH), 2.62 (m, 2H, CH), 2.53 (m, 2H, CH), 2.44 (m, 2H, CH), 2.35 (m, 2H, CH), 2.26 (m, 2H, CH), 2.17 (m, 2H, CH), 2.08 (m, 2H, CH), 1.99 (m, 2H, CH), 1.90 (m, 2H, CH), 1.81 (m, 2H, CH), 1.72 (m, 2H, CH), 1.63 (m, 2H, CH), 1.54 (m, 2H, CH), 1.45 (m, 2H, CH), 1.36 (m, 2H, CH), 1.27 (m, 2H, CH), 1.18 (m, 2H, CH), 1.09 (m, 2H, CH), 1.00 (m, 2H, CH), 0.91 (m, 2H, CH), 0.82 (m, 2H, CH), 0.73 (m, 2H, CH), 0.64 (m, 2H, CH), 0.55 (m, 2H, CH), 0.46 (m, 2H, CH), 0.37 (m, 2H, CH), 0.28 (m, 2H, CH), 0.19 (m, 2H, CH), 0.10 (m, 2H, CH), 0.01 (m, 2H, CH).

δ -lactam-2-(1-phenylethoxy)-1-(2-phenylpropyl)-1H-imidazole-4-carboxamide

Yield: 1.0 g (20%). mp 118–120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.03 (d, 1H, CH), 7.52 (m, 2H, CH), 7.42 (m, 2H, CH), 7.38 (m, 2H, CH), 7.29 (m, 2H, CH), 7.20 (m, 2H, CH), 7.13 (m, 2H, CH), 7.03 (m, 2H, CH), 6.94 (m, 2H, CH), 6.85 (m, 2H, CH), 6.76 (m, 2H, CH), 6.67 (m, 2H, CH), 6.58 (m, 2H, CH), 6.49 (m, 2H, CH), 6.40 (m, 2H, CH), 6.31 (m, 2H, CH), 6.22 (m, 2H, CH), 6.13 (m, 2H, CH), 6.04 (m, 2H, CH), 5.95 (m, 2H, CH), 5.86 (m, 2H, CH), 5.77 (m, 2H, CH), 5.68 (m, 2H, CH), 5.59 (m, 2H, CH), 5.50 (m, 2H, CH), 5.41 (m, 2H, CH), 5.32 (m, 2H, CH), 5.23 (m, 2H, CH), 5.14 (m, 2H, CH), 5.05 (m, 2H, CH), 4.96 (m, 2H, CH), 4.87 (m, 2H, CH), 4.78 (m, 2H, CH), 4.69 (m, 2H, CH), 4.60 (m, 2H, CH), 4.51 (m, 2H, CH), 4.42 (m, 2H, CH), 4.33 (m, 2H, CH), 4.24 (m, 2H, CH), 4.15 (m, 2H, CH), 4.06 (m, 2H, CH), 3.97 (m, 2H, CH), 3.88 (m, 2H, CH), 3.79 (m, 2H, CH), 3.70 (m, 2H, CH), 3.61 (m, 2H, CH), 3.52 (m, 2H, CH), 3.43 (m, 2H, CH), 3.34 (m, 2H, CH), 3.25 (m, 2H, CH), 3.16 (m, 2H, CH), 3.07 (m, 2H, CH), 2.98 (m, 2H, CH), 2.89 (m, 2H, CH), 2.80 (m, 2H, CH), 2.71 (m, 2H, CH), 2.62 (m, 2H, CH), 2.53 (m, 2H, CH), 2.44 (m, 2H, CH), 2.35 (m, 2H, CH), 2.26 (m, 2H, CH), 2.17 (m, 2H, CH), 2.08 (m, 2H, CH), 1.99 (m, 2H, CH), 1.90 (m, 2H, CH), 1.81 (m, 2H, CH), 1.72 (m, 2H, CH), 1.63 (m, 2H, CH), 1.54 (m, 2H, CH), 1.45 (m, 2H, CH), 1.36 (m, 2H, CH), 1.27 (m, 2H, CH), 1.18 (m, 2H, CH), 1.09 (m, 2H, CH), 1.00 (m, 2H, CH), 0.91 (m, 2H, CH), 0.82 (m, 2H, CH), 0.73 (m, 2H, CH), 0.64 (m, 2H, CH), 0.55 (m, 2H, CH), 0.46 (m, 2H, CH), 0.37 (m, 2H, CH), 0.28 (m, 2H, CH), 0.19 (m, 2H, CH), 0.10 (m, 2H, CH), 0.01 (m, 2H, CH).