



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos, mediante la
asistencia de microondas**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. Ricardo Ballinas Indili

Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Instituto de Química

México D.F. enero 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. Jurado

Presidente	Dr. Rafael Castillo Bocanegra.
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García.
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba.
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en el siguiente evento científico:

- Simposio Interno Anual del Instituto de Química realizado en el Instituto de Química de la UNAM del 8 al 10 de junio del 2015, en la modalidad de cartel.

“Hay experiencias sobre las que la mayoría de las personas no se atreven a hablar, porque no caben en la realidad cotidiana y se sustrae una explicación racional. No nos estamos refiriendo a acontecimientos especiales del mundo exterior, sino a procesos de nuestro interior, que en general se menosprecian como meras ilusiones y se desplazan de la memoria”

Albert Hoffmann

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 Maestría (No. de Registro: 335998).
- Al proyecto DGAPA-PAPITT IN207414 y al CONACYT 127796, por el apoyo otorgado a este proyecto de investigación.
- A mi tutor el Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por su total apoyo.
- A mi Familia.
- A mis compañeros del Laboratorio de Inorgánica del Instituto de Química de la UNAM.
- A los miembros del H. Jurado por los valiosos comentarios para mejorar este trabajo.
- Al Dr. Rubén Alfredo Toscano por la resolución de la estructura de rayos X presentada en este trabajo.
- Al personal técnico del Instituto de Química: Q.B.F. María del Rocío Patiño Maya, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, I.Q. Luis Velasco Ibarra.

ÍNDICE TEMÁTICO

Abreviaturas y símbolos.

Nuevos compuestos sintetizados.

Introducción	1
1. Antecedentes	2
1.1. Lactonas	2
1.1.1. γ -lactonas	4
1.1.2. Δ - β,γ -butenólidos	6
1.1.3. γ -alquiliden- γ -lactonas	8
1.1.4. Métodos generales de síntesis de γ -lactonas	9
1.1.5 Métodos generales de síntesis de Δ - β,γ -butenólidos	12
1.1.6 Métodos generales de síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas	13
1.2. Alenos	16
1.2.1. Métodos generales de síntesis de alenos	18
1.2.2. Reactividad de alenos	24
1.2.3. Lactonización de ácidos y ésteres alénicos	28
1.3. Compuestos organosililados	30
1.3.1. Reactividad de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	32
1.4. Síntesis asistida por microondas	36
2. Hipótesis	38
3. Objetivos	39
4. Análisis y discusión de resultados	40
4.1. Síntesis de cetonas propargílicas	41
4.2. Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	43
4.3. Síntesis de alenos tetrasustituidos	44
4.3.2. Mecanismo de formación de alenos tetrasustituidos	59

4.3.3. Mecanismo de formación de eninos	60
4.4. Síntesis de γ -lactonas	60
4.4.1. Optimización de las condiciones de reacción	61
4.4.2. Síntesis de Δ - β,γ -butenólidos	65
4.4. Síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas	78
4.4. Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de 5a-i	85
4.4. Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de 6a-b	86
5. Conclusiones	87
6. Sección experimental	88
6.1. Equipo, reactivos y disolventes	88
6.2. Procedimiento general para la síntesis de cetonas propargílicas	89
6.3. Método general para la síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	89
6.4. Procedimiento general para la síntesis de alenos tetrasustituidos	90
6.4.1. Resumen espectroscópico de alenos tetrasustituidos	91
6.5. Procedimiento general para la síntesis de Δ - β,γ -butenólidos	105
6.5.1. Resumen espectroscópico de Δ - β,γ -butenólidos	106
6.6.1. Procedimiento general para la síntesis γ -alquiliden- γ -lactonas	115
6.6.1. Resumen espectroscópico de γ -alquiliden- γ -lactonas	116
7. Referencias	118

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS.

Δ : símbolo de calentamiento.

Å: angstrom.

a: señal ancha.

Bu: butilo

Bn: bencilo

BQ: benzoquinona.

Conc: concentrado.

COSY: correlation spectroscopy.

°C: grados Celsius.

δ : desplazamiento químico.

δ^+ : carga parcial positiva.

δ^- : carga parcial negativa.

d: señal doble.

dd: señal doble de doble.

DART: análisis directo en tiempo real

DABCO: diazabicyclo [2,2,2]octano.

DMAD: acetileno dicarboxilato de dimetilo.

DME: dimetoxietano.

ϵ_r : permitividad relativa

EM: espectrometría de masas.

Enz: enzima.

g: gramos.

GEA: grupo electroattractor.

GED: grupo electrodonador.

G.S.: grupo saliente.

h: horas.

Hal: halógeno

HMBC: correlación heteronuclear a múltiples enlaces (en inglés: heteronuclear multiple bond correlation).

HSQC: correlación heteronuclear simple cuántica (en inglés: heteronuclear simple quantum correlation).

Hz: hercios.

IE: impacto electrónico.

i-Pr: isopropilo.

IR: infrarrojo.

J: constante de acoplamiento.

LDA: diisopropilamido de litio.

m: señal múltiple.

M: metal.

M^+ : ión molecular.

m/z: relación masa/carga.

MHz: megahercios.

min: minutos.

mL: mililitros.

mmol: milimol.

Mpa: megapascales

MTO: metil-trioxo-renio.

n: número de átomos en la cadena.

MW: microondas

NBS: *N*-bromosuccinimida.

NOESY: espectroscopia de efecto nuclear Overhauser (en inglés: nuclear Overhauser effect spectroscopy).

Nu: nucleófilo.

NXS: *N*-halosuccinimida.

ORTEP: oak rich thermal ellipsoid Plot.

PBA: ácido peroxibenzoico.

p.f.: punto de fusión.

Ph: fenilo.

ppm: partes por millón.

Py: piridina.

RMN: resonancia magnética nuclear

s: señal simple.

t: señal triple.

T.A.: temperatura ambiente.

TASF: difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio.

TBAF: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

Tf: grupo trifluorometansulfonilo.

Tf₂O: anhídrido

trifluorometansulfónico.

TMS: grupo trimetilsilano.

TMSCl: clorotrimetilsilano.

THF: tetrahidrofurano.

THP: tetrahidropiranilo.

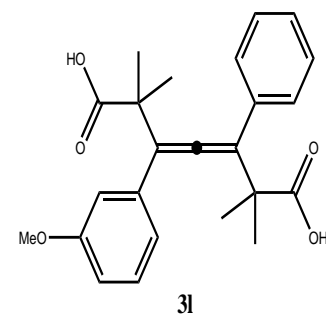
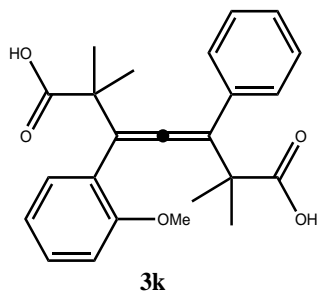
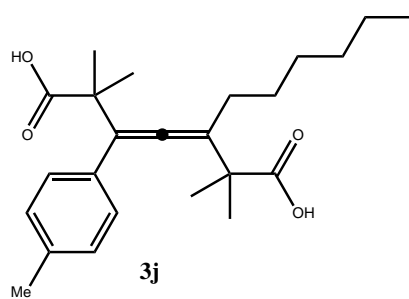
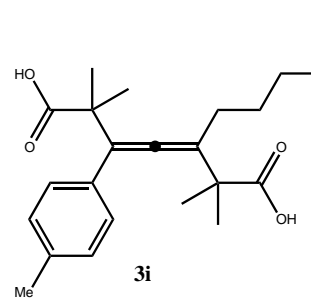
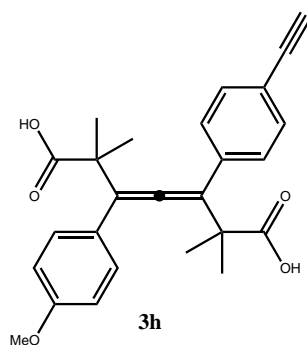
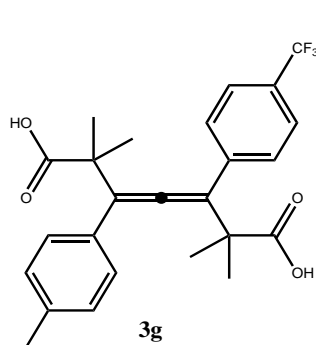
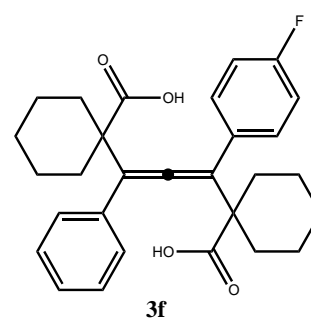
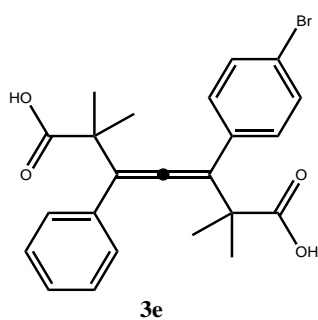
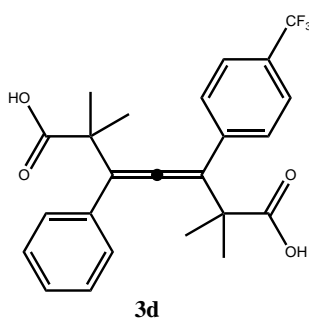
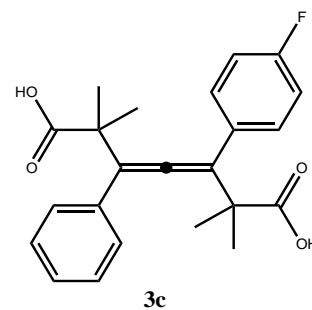
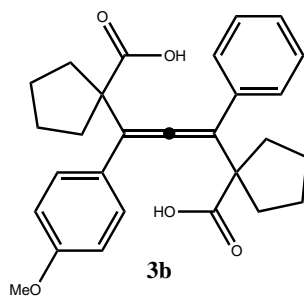
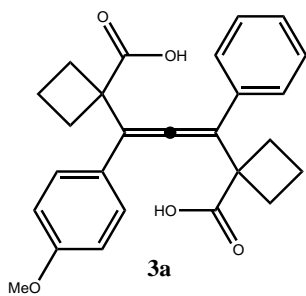
TR: tiempo de reacción.

Y: heteroátomo.

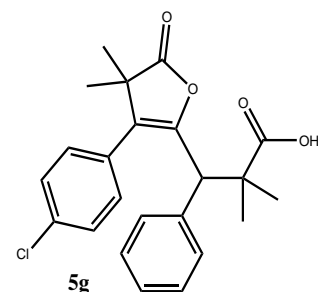
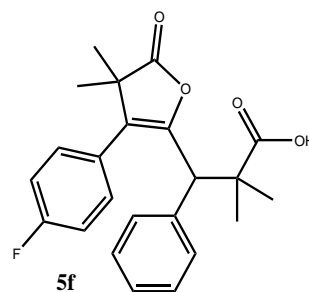
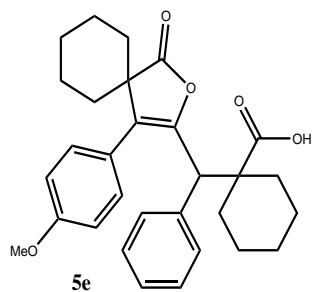
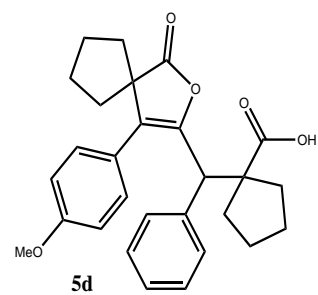
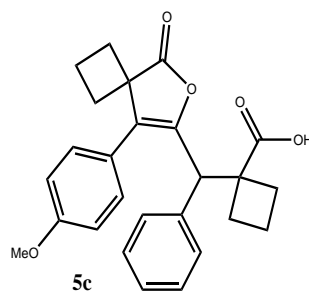
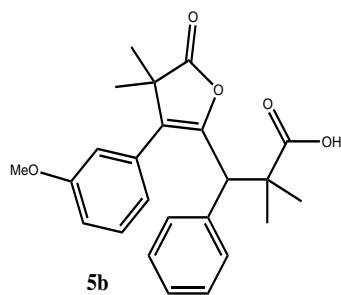
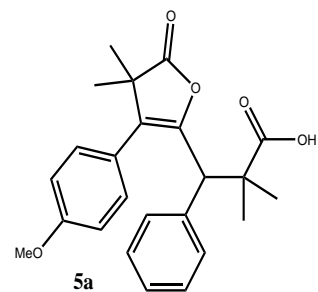
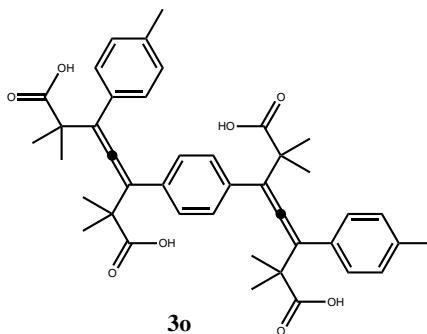
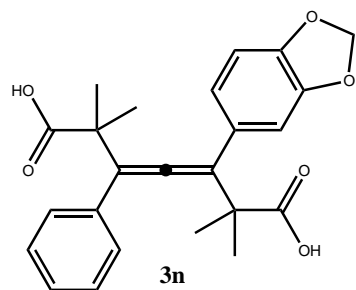
VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Síntesis de alenos tetrasustituidos

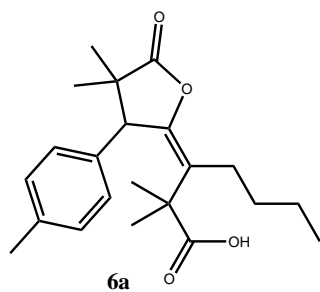
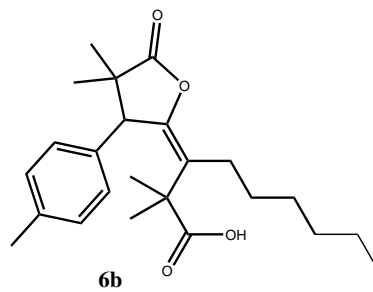
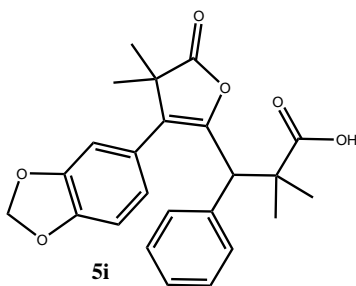
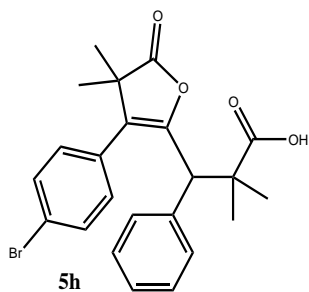
Nuevos compuestos sintetizados



Síntesis de γ -Lactonas (Δ - β , γ -butenóidos y γ -alquiliden- γ -lactonas)



Síntesis de γ -Lactonas (Δ - β , γ -butenóidos y γ -alquiliden- γ -lactonas)



Introducción

Las lactonas son un grupo importante de compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, que suelen presentar una gran variedad de actividades biológicas, además de ser precursores útiles en la síntesis de productos naturales y compuestos que presentan actividad farmacológica. De ahí el interés por desarrollar nuevos métodos de síntesis que permitan obtener lactonas con diferente estructura.

En años recientes, los acetales de *bis*(trimetilsilil)eteno han demostrado ser un método eficaz en la formación de lactonas mediante adiciones nucleofílicas de dobles ligaduras activadas, bajo condiciones suaves, dando lugar a la formación de enlaces C-C y en reacciones de ciclación creando nuevos enlaces C-O.

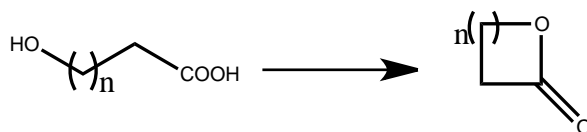
En el presente trabajo se desarrolló un método para la obtención de γ -lactonas (**Δ - β,γ -butenólidos y γ -alquiliden- γ -lactonas**) a partir de alenos tetrasustituidos, mediante el empleo de microondas como fuente de energía. Se evaluaron los efectos electrocrónicos que ejercen los sustituyentes en el aleno, sobre la regioquímica de la reacción de ciclación.

A su vez, se llevó a cabo la generalización del método de síntesis de alenos tetrasustituidos, previamente desarrollado en nuestro grupo de investigación, evaluando la importancia de los sustituyentes presentes en las materias primas utilizadas.

1. Antecedentes

1.1. Lactonas

La función lactona es el resultado de la condensación intramolecular de un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo, dando lugar a la formación de un éster cíclico (**Esquema 1**), dicho elemento estructural se encuentra presente en una gran variedad de productos naturales.¹



Esquema 1. Condensación intramolecular para la formación de lactonas.

Anteriormente las lactonas, se les asignaba nomenclatura con base en el número de carbonos que presenta el ciclo, añadiendo el sufijo “ólido”, por ejemplo, 3-propanólido (n=2), 4-butanólido (n= 3) o 5-pentanólido (n=4). También se contempla para estas la nomenclatura común derivada de la correspondiente con los ácidos carboxílicos y la posición (letra griega) del grupo oxhidrilo en la cadena. Generando así, términos tales como, β -propiolactona (n=2), γ -butirolactona (n=3) y δ -valerolactona (n=4) (**Figura 1**).²

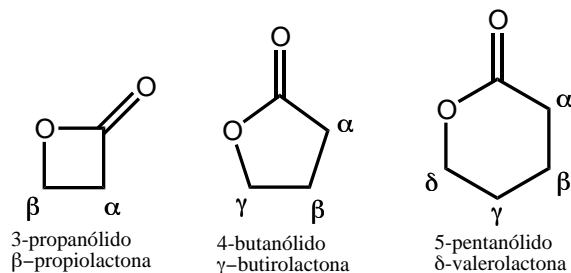


Figura 1. Nomenclatura de lactonas de 3-6 miembros.

Aunque se conocen lactonas desde cuatro átomos hasta más de 20, las más comunes y que presentan mayor estabilidad son las γ - y δ -lactonas (de 5 y 6 miembros respectivamente).³ Se conoce que algunas lactonas confieren propiedades organolépticas a los productos que las contienen, tales como

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Antecedentes

fragancias o saborizantes, por lo cual desempeñan un papel importante en la industria alimentaria y de las fragancias. Por ejemplo, se puede mencionar a la γ -butirolactona (aroma a caramelo), a la γ -nonalactona (aroma a coco) δ -decalactona (aroma a durazno), la lactona del whisky y la lactona del jazmín (Figura 2).

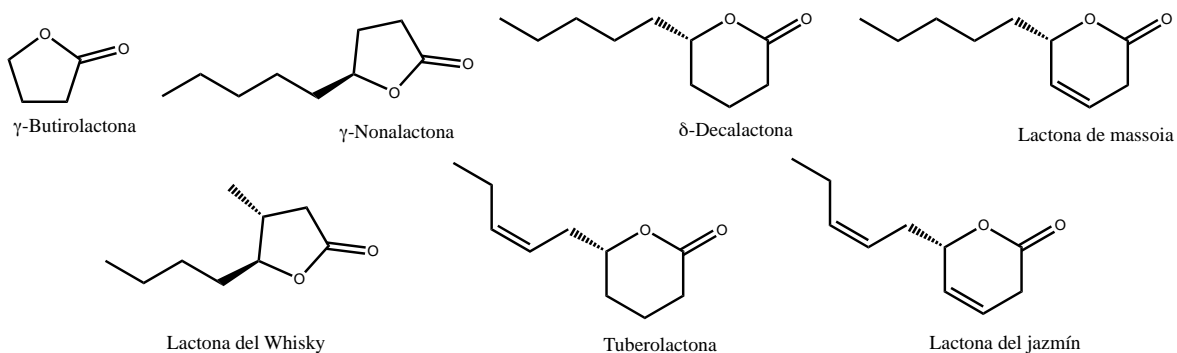
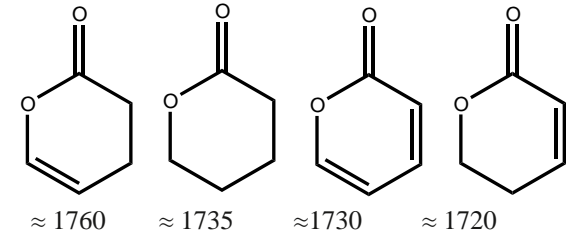


Figura 2. Lactonas con propiedades organolépticas.

Mediante espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR), las lactonas pueden distinguirse claramente de acuerdo al tamaño de su anillo, esto gracias a que presentan bandas de estiramiento características del grupo carbonilo, dependientes de la tensión que el anillo experimenta.⁵ En la **tabla 1.** se presentan ejemplos de los intervalos de vibración para lactonas de 4 a 6 miembros.

Tabla 1. Frecuencias de vibración características de lactonas de 4-6 miembros.

Tipo de lactona	Frecuencia de vibración de C=O (cm ⁻¹)	Estructura
β	1840-1810	
γ	1800-1760	 ≈ 1800 ≈ 1770 ≈ 1750

δ	1750-1735	
----------	-----------	--

Un tipo de lactonas muy particular son aquellas que se distinguen por poseer en su estructura anillos de 12 a 22 miembros, éstas son conocidas como lactonas macrocíclicas o macrólidos, éstas igualmente poseen propiedades biológicas relevantes, como la aspergílida-A (actividad citotóxica), la dictioestatina (actividad antitumoral) y la eritromicina-A (actividad antibiótica) (**Figura 3**).⁶ Un gran número de estos compuestos han sido aislados de plantas, microorganismos e invertebrados marinos.⁷

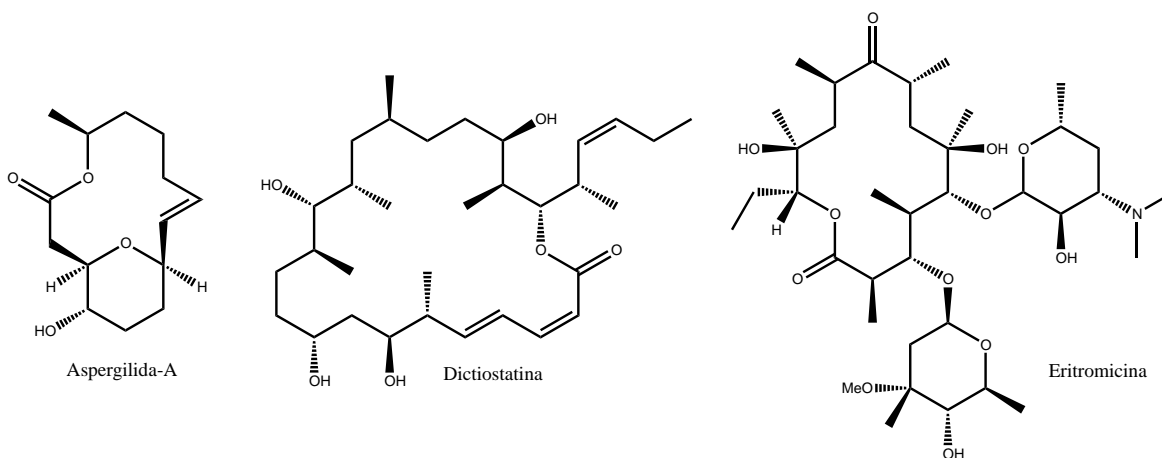


Figura 3. Macrólidos con actividad biológica.

1.1.1. γ -Lactonas

Las lactonas son de gran importancia desde el punto de vista farmacológico, debido a que presentan una amplia variedad de propiedades biológicas; como es el caso de las lactonas sesquiterpénicas, un grupo de gran relevancia, que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, fundamentalmente en plantas de la familia de las Asteraceae.⁸ Una característica estructural importante

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos **Antecedentes**

de este tipo de lactonas es la presencia de un anillo de γ -lactona, el cual posee en varios casos, un grupo α -metileno. Entre las principales propiedades biológicas que exhiben están: actividad citotóxica (partenólida), antitumoral (vernolepina), antibacteriana (xantatina), antifúngica (isoalantolactona), althelmíntica (α -santonina) (Figura 4).⁹

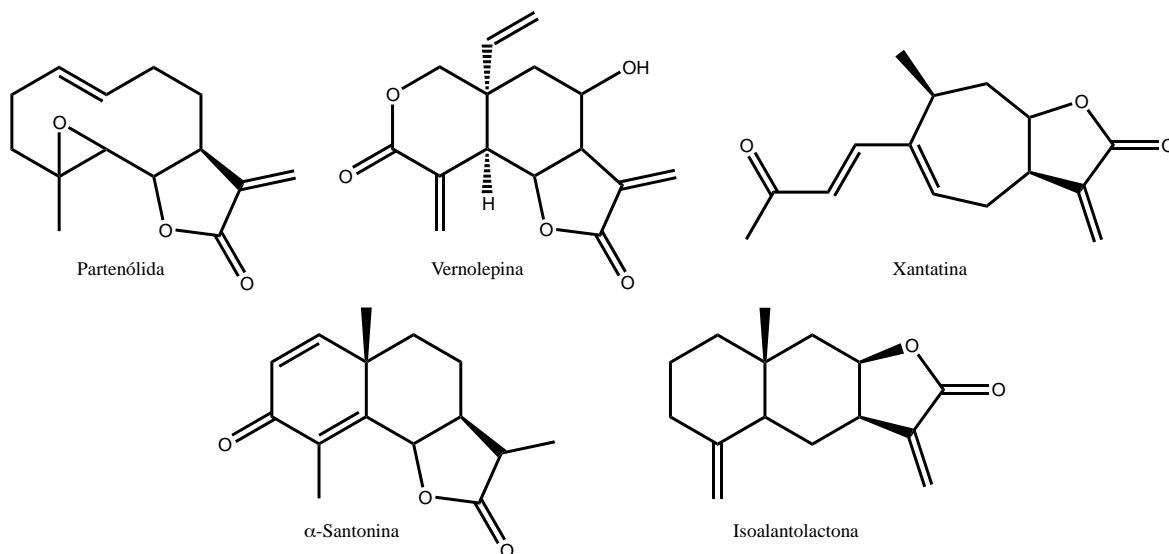


Figura 4. Lactonas sesquiterpénicas con propiedades biológicas.

Asimismo, existen referencias sobre la toxicidad presentada por algunas lactonas sesquiterpénicas, en insectos, animales y los seres humanos. La gaucólida-A actúa contra algunos insectos y la coronopilina causa dermatitis alérgica por contacto (Figura 5).¹⁰

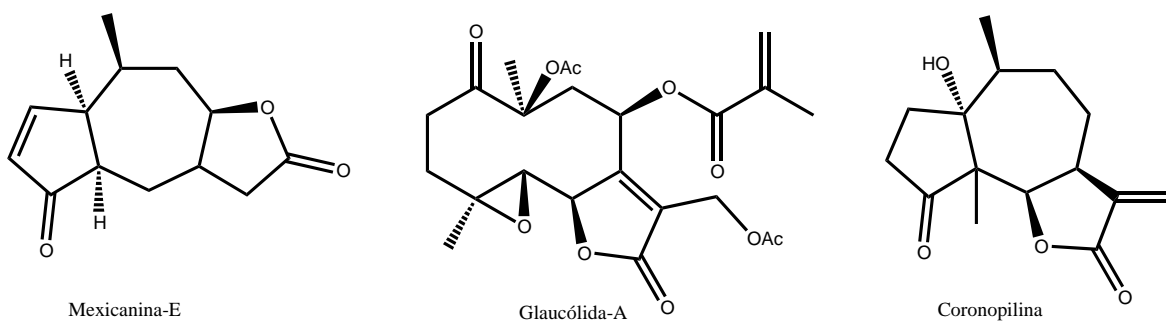


Figura 5. Lactonas sesquiterpénicas con propiedades tóxicas.

Otro tipo de lactonas que presentan el esqueleto α -alquiliden- γ -lactonas, son aquellas no ligadas a los terpenos, las cuales presentan una estructura bastante simple, que contrario a las lactonas sesquiterpénicas, su elemento exo-alquilideno no se encuentra limitado al grupo metileno.¹¹ Este tipo de lactonas se han podido aislar de especies como la *Taiwania criptomerioides* o la *Piper philippinum* y han presentado importantes propiedades biológicas, tales como actividad antiplaquetaria o antimicrobiana (**Figura 6**).¹²

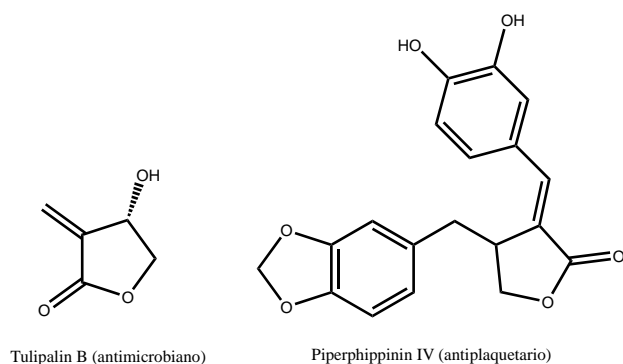


Figura 6. α -alquiliden- γ -lactonas con actividad biológica.

1.1.2. Δ - β,γ -butenólidos

Los butenólidos son una clase de compuestos cuya síntesis presenta singular interés, debido a que su estructura es base concurrente en gran número de productos naturales con potenciales actividades biológicas. Sin embargo, en la literatura se encuentran pocos ejemplos de productos naturales que contengan Δ - β,γ -butenólidos (**Figura 7**).¹³

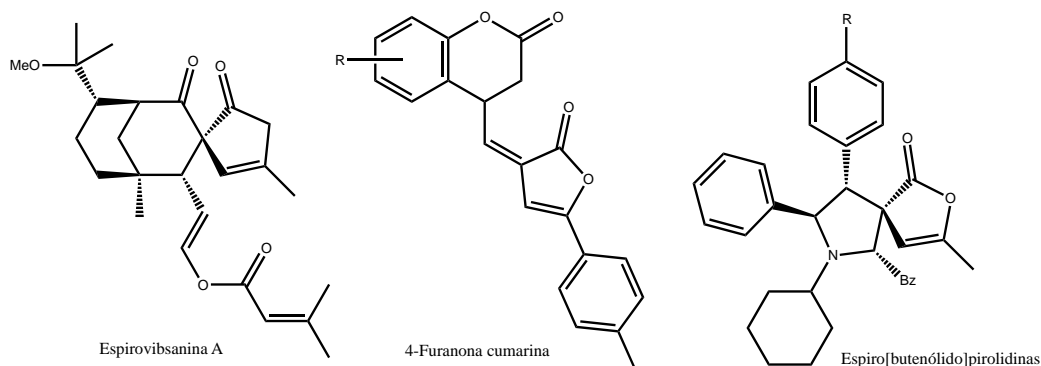
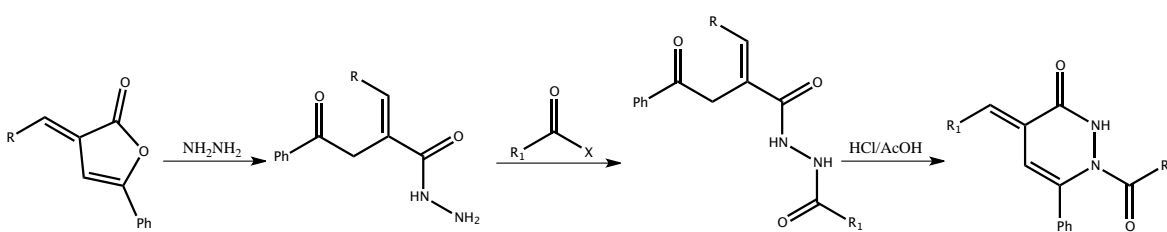


Figura 7. Productos naturales y compuesto biológicamente activos que contienen como fragmento Δ - β,γ -butenólidos.

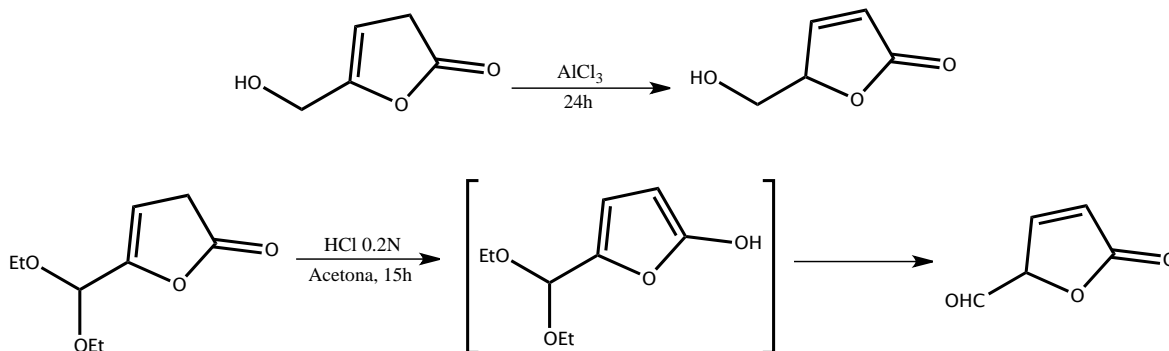
Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos **Antecedentes**

No obstante, es en el campo de la síntesis donde este tipo de compuestos adquieren gran relevancia, dado que han demostrado tener una amplia variedad de aplicaciones para la construcción de sistemas heterocíclicos más complejos. Se han investigado reacciones de Δ - β,γ -butenólidos con nucleófilos nitrogenados, en las cuales se ha observado que posteriormente a la ruptura del anillo de lactona, se generan los correspondiente productos acíclicos que pueden llevar a cabo ciclaciones para conducir a productos de importancia biológica, tales como pirrolidinas, piridazinonas, triazoles, etc (**Esquema 2**).¹⁴



Esquema 2. Síntesis de piridazinonas a partir de butenólidos.

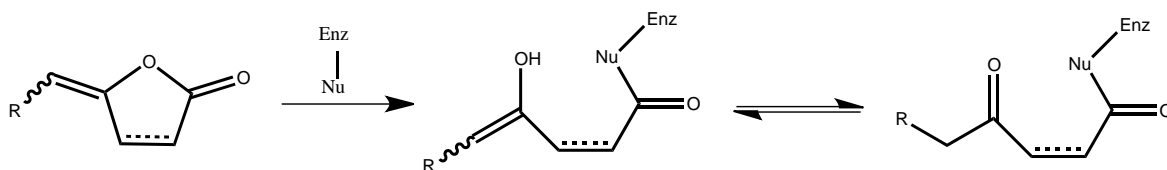
Asimismo, los Δ - β,γ -butenólidos pueden formar parte esencial en la preparación de Δ - α,β -butenólidos, cuya estructura se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza. Diferentes metodologías se han descrito para que este proceso tenga lugar, el cual puede ser catalizado por la presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted-Lowry. Dicha conversión involucra un reordenamiento sigmatrópico [1,3] de un átomo de hidrógeno (**Esquema 3**).¹⁵



Esquema 3. Isomerización de Δ - β,γ -butenólidos a Δ - α,β -butenólidos

1.1.3. γ -alquiliden- γ -Lactonas

La actividad biológica presentada por este tipo de lactonas se atribuye a la presencia de la fracción enol éster, dicho fragmento actúa como inhibidor suicida de enzimas que en su sitio activo presentan grupos nucleofílicos, mediante el mecanismo presentado en el **Esquema 4**.¹⁶ Por esta razón, este tipo de lactonas adquieren gran importancia en áreas farmacéuticas.



Esquema 4. Mecanismo de acción de las γ -alquiliden- γ -lactonas.

Las γ -alquiliden- γ -lactonas están ampliamente distribuidas en productos naturales, como unidad estructural, por ejemplo, en la cianobacterina (herbicida), en la antranona, así como en agentes reguladores del crecimiento y goniobutenóidos (anticancerígenos).¹⁷ Algunas de estas moléculas han demostrado poseer actividades biológicas relevantes, tales como anticancerígenas, anti-VIH, antibióticas y citotóxicas (**Figura 8**).¹⁸

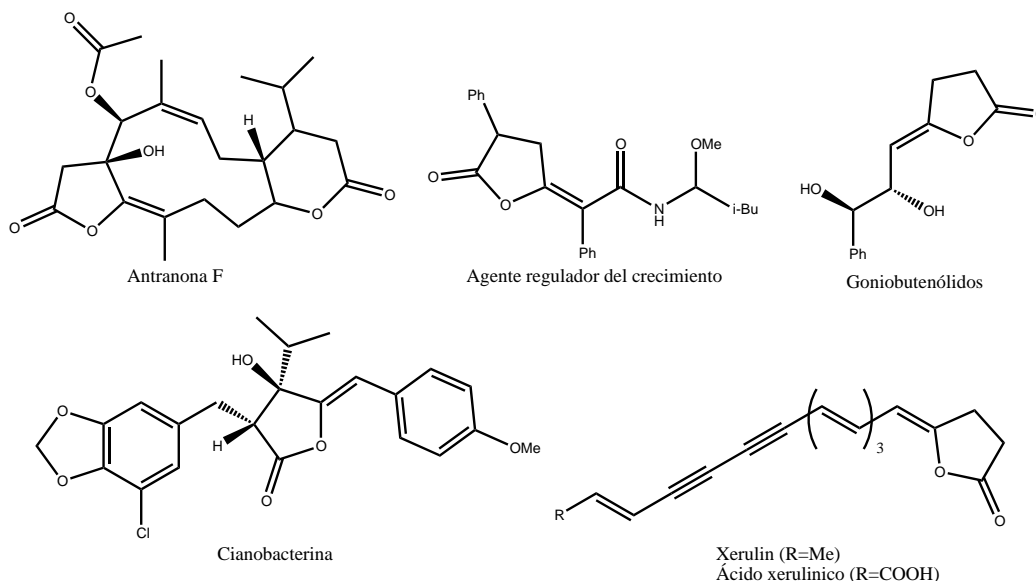


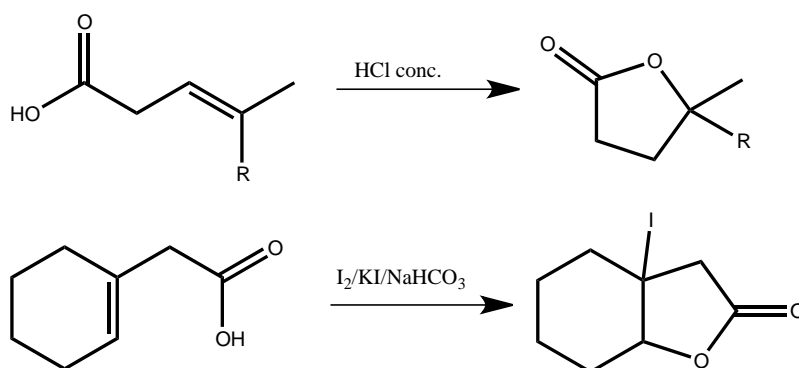
Figura 8. γ -alquiliden- γ -lactonas con actividad biológica.

Debido a su relevancia biológica, la preparación de estas lactonas ha sido durante mucho tiempo un objetivo importante y sigue despertando el interés de químicos sintéticos. Hasta ahora, diversos métodos han sido desarrollados durante varios años para este fin.¹⁹

1.1.4. Métodos generales de síntesis de lactonas

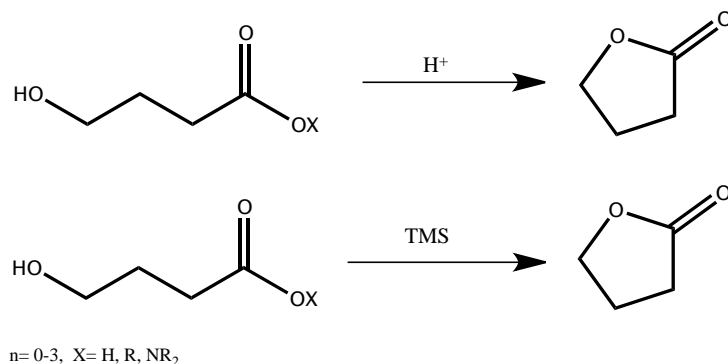
Las metodologías empleadas en la síntesis de lactonas pueden emplear diferentes tipos de sustratos. A continuación se describen los métodos más utilizados en la preparación de este heterociclo.

- Ciclación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados (**Esquema 5.1**). La activación del doble enlace puede llevarse a cabo, por un ácido o mediante la adición de una fuente de ión iodonio.²⁰



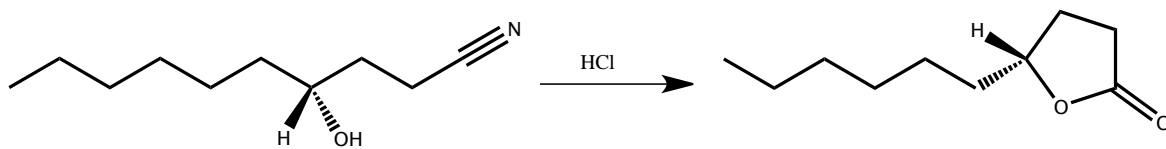
Esquema 5.1. Ciclación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados.

- Ciclación intramolecular de hidroxiacidos y derivados (**Esquema 5.2**). La activación se puede realizar a través de dos rutas, por medio de la activación del grupo carboxilo, utilizando un ácido como catalizador o bien, activando al grupo hidroxilo, mediante un silil éter (SiR₃), que posteriormente dará lugar a una reacción SN2 intramolecular.²¹



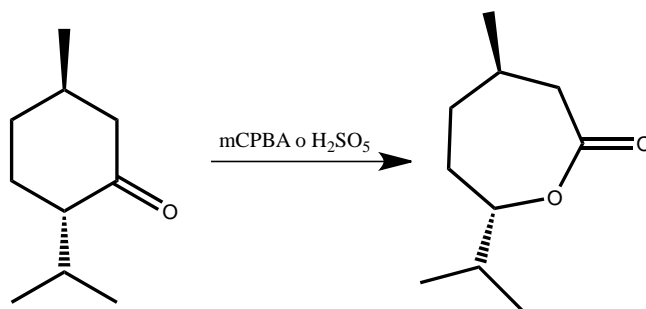
Esquema 5.2. Ciclación intramolecular de hidroxiácidos.

- Ciclación de un hidroxinitrilo. Bajo condiciones de ácido clorhídrico diluido, se puede llevar a cabo la hidrólisis del grupo nitrilo, que da lugar sucesivamente a la formación de la lactona (**Esquema 5.3**).²²



Esquema 5.3. Ciclación intramolecular de hidroxinitrilo.

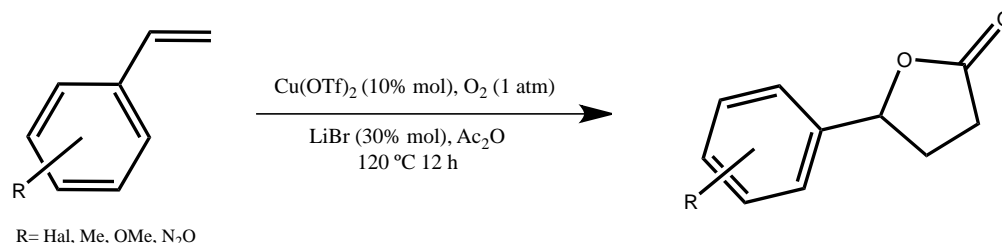
- Por la reacción de Baeyer-Villiger, mediante el tratamiento de una cetona cíclica con peroxiacidos (**Esquema 5.4**).²³



Esquema 5.4. Síntesis de lactona mediante la reacción de Baeyer-Villiger.

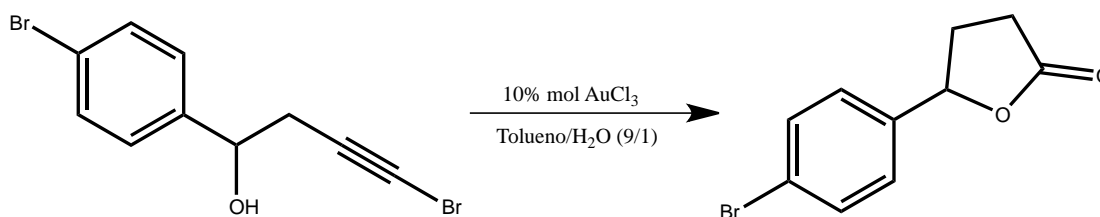
Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Antecedentes

- Carboesterificación de olefinas. En los últimos años se han realizado reacciones de cicloadición de anhídrido acético a estirenos sustituidos, para dar lugar a la formación de γ -lactonas, con el auxilio de un catalizador de Cu (**Esquema 5.5**).²⁴



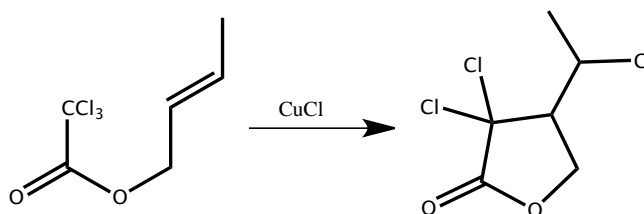
Esquema 5.5. Formación de lactona a través de carboesterificación de olefinas.

- Cicloisomerización intramolecular. La hidroalcoxilación de 1-bromo-alquinos puede dar lugar a la formación γ -butirolactonas, vía una ciclación electrofílica catalizada por AuCl₃. Varios alcoholes secundarios y terciarios, incluyendo sistemas bencílicos, pueden ser utilizados como equivalentes sintéticos de esta reacción (**Esquema 5.6**).²⁵



Esquema 5.6. Obtención de lactonas vía cicloisomerización intramolecular.

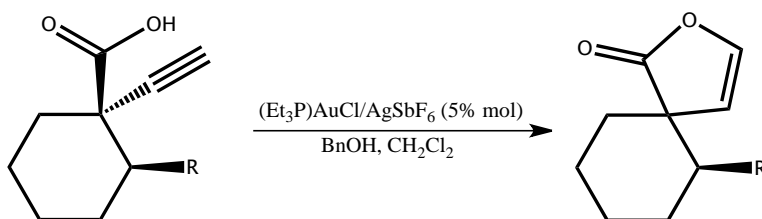
- Ciclación vía radicales libres catalizada por metales de transición (**Esquema 5.7**).²⁶



Esquema 5.7. Síntesis de halolactona por reacción de radicales libre.

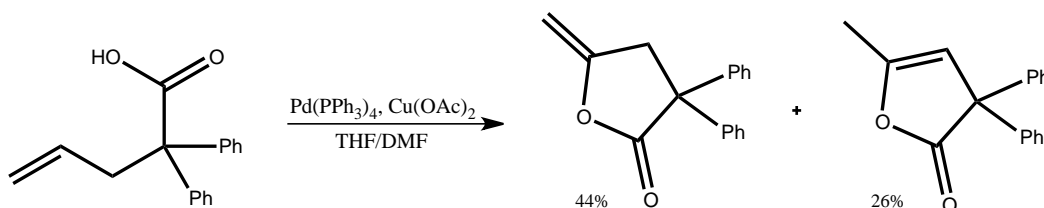
1.1.5. Métodos generales de síntesis de Δ - β,γ -butenólidos

- Ciclación intramolecular de ácidos alquinoicos. Una de las vías más sencillas para la síntesis de esta clase de compuestos es la activación de alquinos por metales de transición. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalíticas (**Esquema 6.1**).²⁷



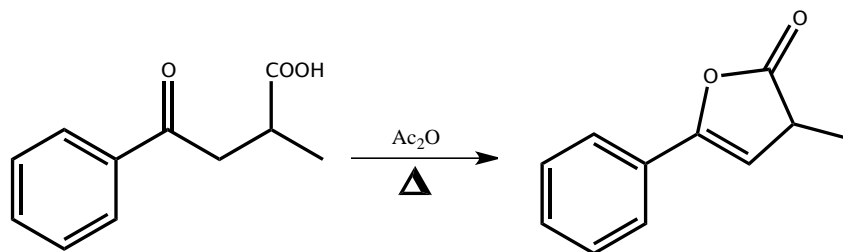
Esquema 6.1. Formación de butenólidos por ciclación de ácidos alquinoicos.

- Ciclación intramolecular de ácidos alquenoicos. Otra metodología utilizada en la preparación de butenólidos es a partir de ácidos γ -insaturados. La reacción es cocatalizada por un sistema Pd/Cu. Sin embargo, esta vía tiene la particularidad de que el producto mayoritario exhibe el doble enlace exocíclico.²⁸ (**Esquema 6.2**)



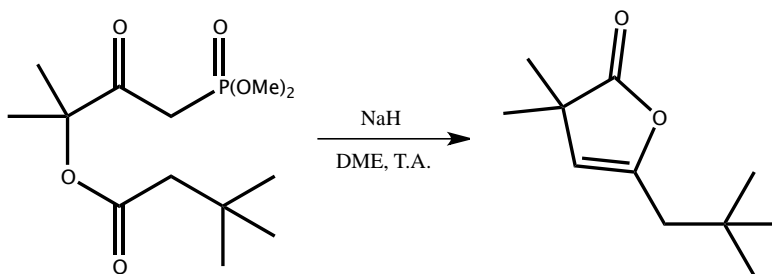
Esquema 6.2. Ciclación de ácidos alquenoicos por un sistema catalítico Pd/Cu.

- Ciclación intramolecular de γ -cetoácidos. Cuando el ácido β -benzoil- α -metil propanoico es calentado en presencia de anhídrido acético, se forma el Δ - β,γ -butenólido correspondiente (**Esquema 6.3**).²⁹



Esquema 6.3. Síntesis de Δ - β , γ -butenólido mediante ciclación de γ -cetoácidos.

- Reordenamiento intramolecular. El tratamiento de un fosfonato con una base adecuada puede conducir a la obtención de butenólidos. El mecanismo de reacción implica un reordenamiento de tipo Horner-Wadsworth-Emmons, en el cual se da lugar la formación de un enlace C-C. Dicha transformación puede tener potencial aplicación en la síntesis de productos naturales (**Esquema 6.4**).³⁰



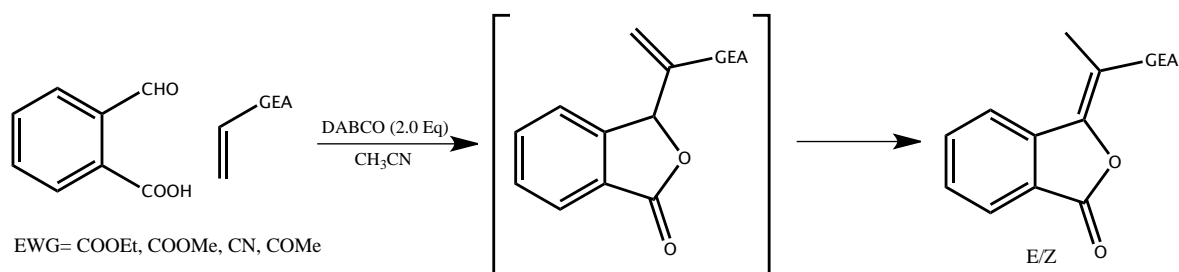
Esquema 6.4. Reordenamiento Horner-Wadsworth-Emmons de fosfonatos.

1.1.6. Métodos generales de síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

Desde el punto de vista sintético, las γ -alquiliden- γ -lactonas son también de utilidad como intermediarios reactivos. Su preparación ha sido durante mucho tiempo un objetivo importante y sigue despertando el interés de los químicos. Hasta ahora, diversos métodos han sido desarrollados para preparar este tipo de moléculas, incluyendo principalmente reacciones de acoplamiento, la reacción de Baylis-Hillman de 2-carboxibenzaldehído, halolactonización de ácidos alquinoicos

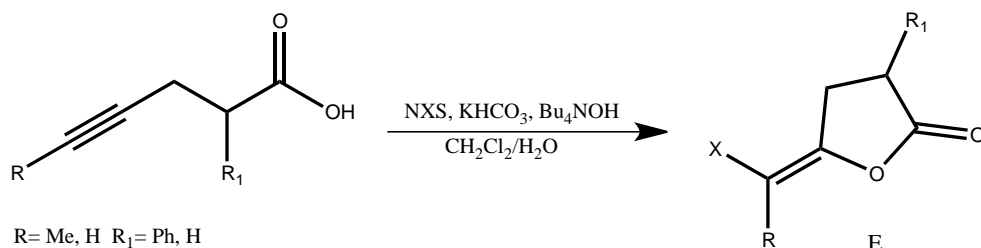
o la halolactonización de ácidos alquenoicos, así como ciclaciones de ácidos alquinoicos catalizadas por metales de transición.³¹

- Por la reacción de Baylis-Hillman de 2-carboxibenzaldehído. En presencia de la base DABCO y compuestos vinílicos activados, el 2-carboxibenzaldehído forma instantáneamente una sal que posteriormente conduce a una reacción de lactonización intramolecular y finalmente por medio de una transferencia de protón se obtiene el producto deseado (**Esquema 7.1**).³²



Esquema 7.1. Reacción de Baylis-Hillman de 2-carboxibenzaldehído.

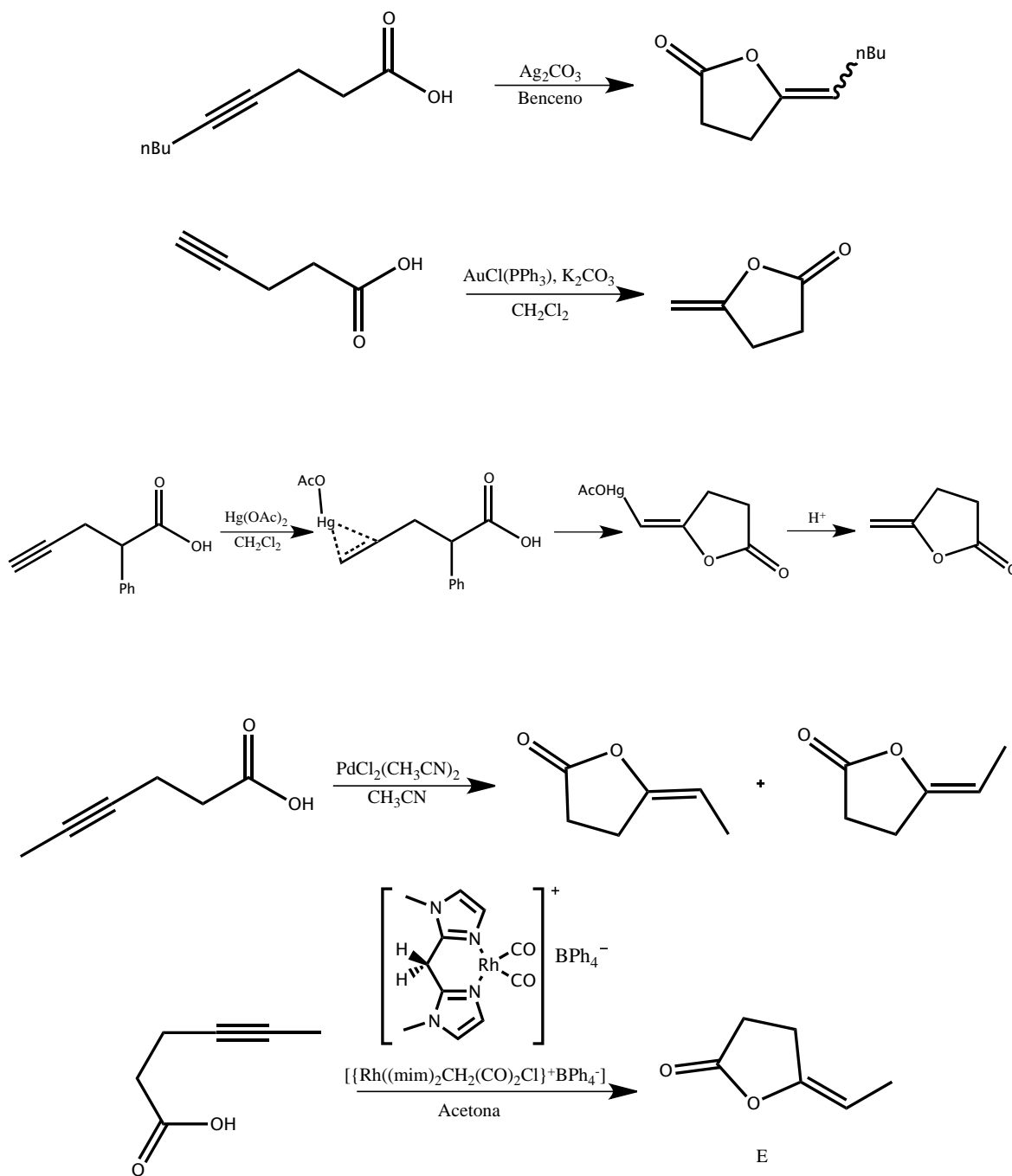
- Halolactonización de ácidos alquenoicos. (**Esquema 7.2**) El tratamiento de ácidos alquenoicos con hidróxido de tetrabutilamonio, bicarbonato de potasio y la apropiada *N*-halosuccinimida, en un sistema de dos fases, permite llevar a cabo halolactonizaciones estereoselectivas.³³



Esquema 7.2. Halolactonización de ácidos alquenoicos.

-Ciclaciones de ácidos alquenoicos catalizadas por metales de transición. (**Esquema 7.3**) Entre los metales empleados cabe citar Ag³⁴, Au³⁵, Hg³⁶, Pd³⁷, Rh³⁸, los cuales han sido utilizados satisfactoriamente en la síntesis de este tipo de lactonas.

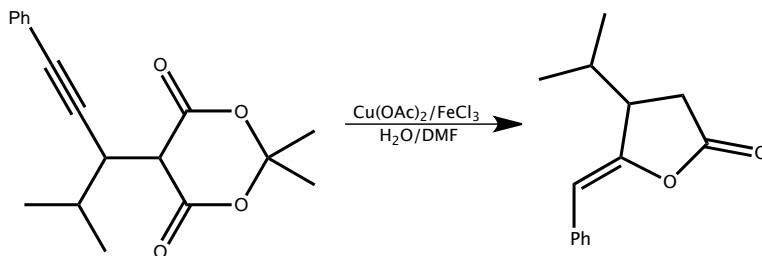
Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Antecedentes



Esquema 7.3. Ciclación de ácidos alquinoicos por metales de transición.

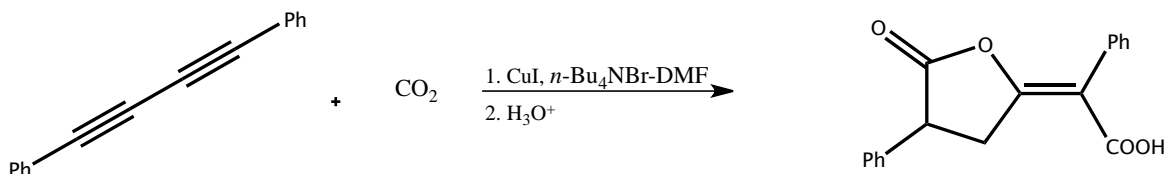
- Otra estrategia para la formación de alquiliden lactonas está basada en reacciones en cascada, que implican una ciclación-hidrólisis-descarboxilación de

ácidos propargílicos de Meldrum, cocatalizadas por los metales Cu/Fe (**Esquema 7.4**).³⁹



Esquema 7.4. Síntesis de lactonas de ácidos propargílicos de Meldrum.

- Recientemente, se ha podido obtener esta clase de lactonas mediante una reacción electroquímica entre dióxido de carbono y 1,4-diarilbuta-1,3-dinios, catalizada por una fuente de cobre (I), el procedimiento requiere una celda equipada con un cátodo de Ni y un ánodo de Al, conteniendo $n\text{-Bu}_4\text{NBr-DMF}$ como electrólito y una presión constante de 4 Mpa de CO_2 (**Esquema 7.5**).⁴⁰



Esquema 7.5. Reacción electroquímica entre CO_2 y 1,4-diarilbuta-1,3-dinios.

1.2 Alenos

Los alenos⁴¹ son el tipo más simple de cumulenos. La estructura de los alenos se caracteriza por presentar la agrupación 1,2-diénica, es decir, dobles enlaces consecutivos, donde el carbono central con hibridación sp , se encuentra enlazado mediante orbitales π perpendiculares a sus dos carbonos contiguos con hibridación sp^2 .

La hibridación $\text{sp}^2\text{-sp-sp}^2$ presentada en los tres carbonos implicados en la función aleno, guía a que los orbitales p que constituyen los dobles enlaces contiguos

exhiban una disposición ortogonal, por lo cual los sustituyentes presentes en la molécula también mostraran la misma disposición. Como resultado de dicha geometría un aleno asimétricamente sustituido ($A \neq B$), tendrá un par de enantiómeros. (**Figura 11.**)

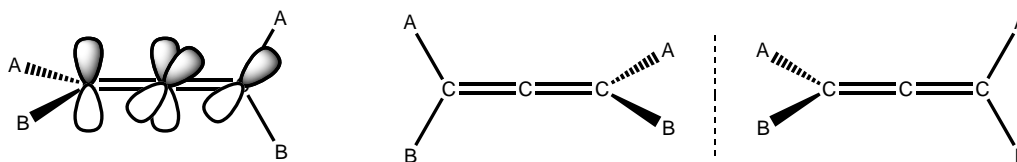


Figura 11. Estructura y enantiómeros de alenos.

El primero en predecir la estructura de un aleno fue van't Hoff en 1875,⁴² pero la primera síntesis fue realizada hasta 1887 por Burton y Von Pechmann.⁴³ Sin embargo, su estructura no fue elucidada hasta 1954 por Jones.⁴⁴

La química de los alenos ha tenido un desarrollo tardío comparado con otros grupos funcionales. Esto quizás se debe a que se pensaba que los sistemas de dobles enlaces acumulados debían ser muy inestables, aunado a la falta de metodologías eficientes para su síntesis. Durante años este tipo de compuestos fueron considerados como simples curiosidades químicas.⁴⁵

A pesar de su peculiaridad, la subestructura alénica se encuentra presente en la naturaleza, hoy en día se conocen más de 150 productos naturales en donde está presente dicha estructura particularmente en terpenoides y carotenoides, los cuales han presentado propiedades biológicas interesantes.⁴⁶ Uno de los productos naturales más conocidos y estudiados, es la cetona aislada de la especie de saltamontes *Romalea microptera* "grasshopper".⁴⁷ Por otra parte, el enprostil es un aleno sintético que ha demostrado tener una potente actividad inhibidora de la secreción de ácido gástrico (**Figura 12.**)⁴⁸

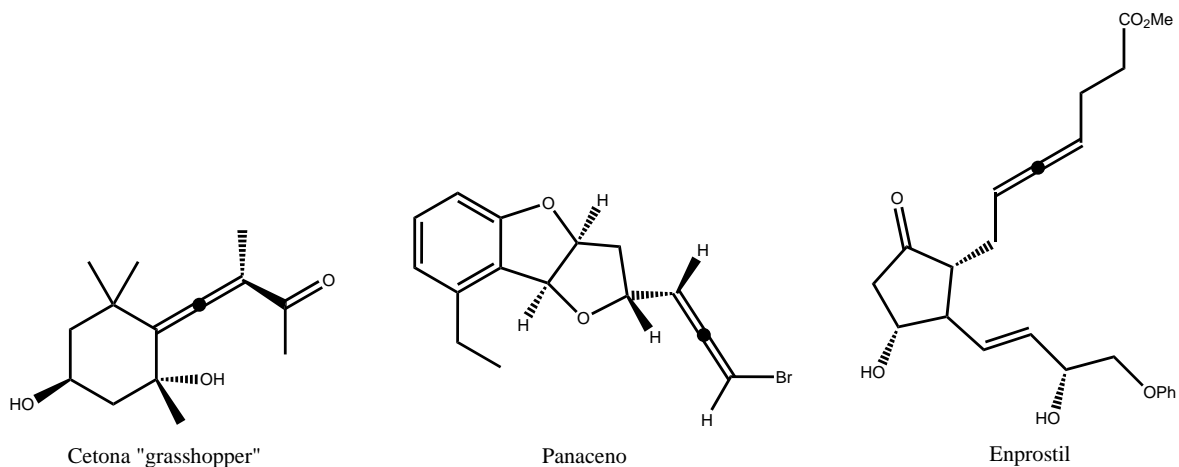


Figura 12. Alenos con propiedades biológicas.

Recientemente la química de los alenos ha suscitado gran fascinación, atrayendo la atención de un gran número de investigadores. El número de publicaciones haciendo referencia a éstos se ha elevado considerablemente en las últimas décadas.⁴⁹ El interés despertado en esta clase de compuestos radica principalmente en tres de sus propiedades más importantes, las cuales se enlistan a continuación:

- Posibilidad de alojar hasta cuatro sustituyente en su estructura.
- La densidad electrónica, y por lo consiguiente la reactividad de los átomos que integran el grupo aleno, puede ser modulada en función de los sustituyentes que presente.
- Se puede transferir la quiralidad presentada por el aleno al producto final.

1.2.1. Métodos generales de síntesis de alenos

En los últimos años los alenos han demostrado ser intermediarios útiles en la construcción de moléculas de mayor complejidad.⁵⁰ Además, han presentado gran aplicación sintética particularmente a través de reacciones de ciclación y cicloadición.⁵¹ Por lo anterior se han realizado esfuerzos en el desarrollo de metodologías eficientes para su obtención. Las rutas sintéticas más empleadas para su preparación están basadas en la isomerización de alquinos,⁵² la síntesis

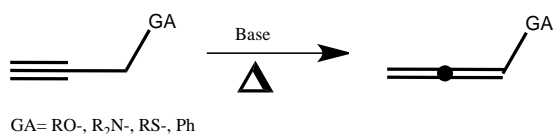
Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos

Antecedentes

mediada por metales de transición⁵³ o bien mediante catálisis de éstos,⁵⁴ la apertura electrocíclica de anillos,⁵⁵ así como reacciones de adición, eliminación, sustitución y reordenamientos.⁵⁶ En seguida se hace mención de los métodos de síntesis de alenos más generales.

- Síntesis de alenos por isomerización de alquinos

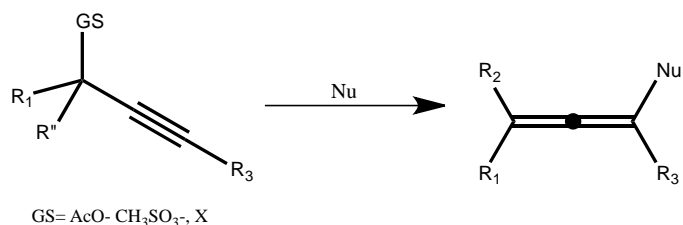
Los alquinos quizás sean los precursores más empleados en la preparación de alenos. Esto debido a que por medio de un simple reordenamiento por transferencia de hidrógeno se puede obtener el compuesto de interés. Las condiciones empleadas son un fuerte medio básico a temperaturas elevadas,⁵⁷ las cuales pueden verse suavizadas si el alquino presenta sustituyente que puedan generar un hidrógeno α activado, como pueden ser aminas, alcóxidos, fenilo y tioles. En estos casos el uso de bases como NaOH, KOtBu y TBAF resulta eficaz (**Esquema 8.1**).⁵⁸



Esquema 8.1. Síntesis de alenos por isomerización de alquinos.

También se puede citar el método de síntesis que involucra la sustitución nucleofílica tipo SN2' de compuestos propargílicos. Para que la reacción se pueda llevar a cabo de forma satisfactoria se debe tener la presencia de buenos grupos salientes; los más comunes son acetatos, carbonatos, mesilatos y haluros (**Esquema 8.2**).⁵⁹

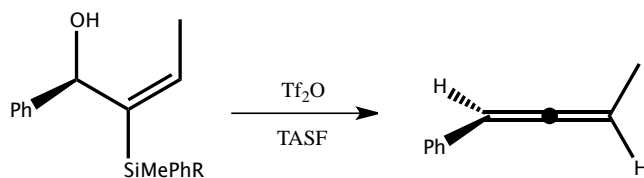
Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Antecedentes



Esquema 8.2. Síntesis de alenos mediante sustitución nucleofílica.

- Síntesis de alenos a partir de alquenos

Los compuestos vinílicos pueden ser precursores útiles en la formación de alenos. Por ejemplo, mediante el tratamiento con anhídrido trifílico de un alcohol alílico. A través de una eliminación 1,2 se puede obtener el compuesto de interés (**Esquema 8.3**).⁶⁰

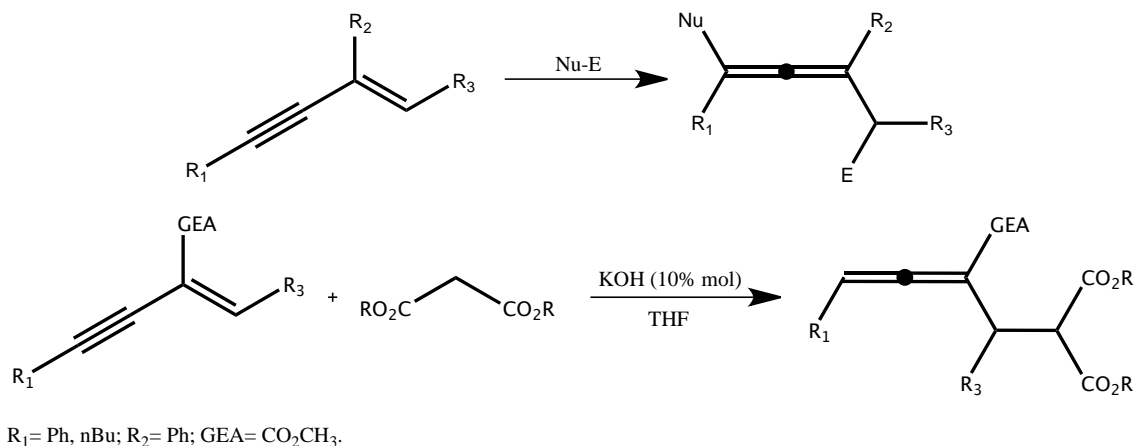


Esquema 8.3. Síntesis de alenos a partir de alquenos.

- Síntesis de alenos a partir de eninos

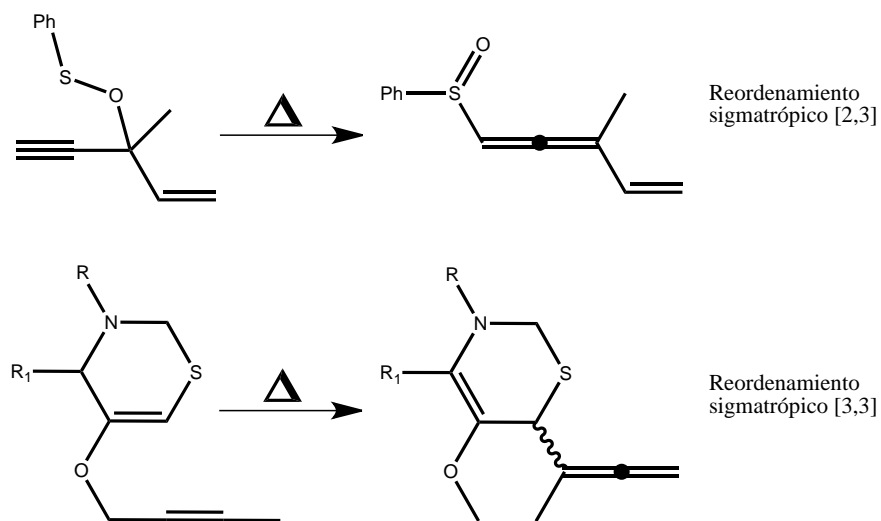
Los eninos representan una vía útil en la obtención de alenos, ya sea que éstos se encuentren conjugados o no. Cuando éstos se encuentran conjugados la formación del compuesto deseado puede proceder mediante una adición 1,4, generando una mayor funcionalización de la molécula. Se han utilizados una gran variedad de nucleófilos, tales como, boranos, silanos, hidruros, halógenos, así como compuestos organometálicos entre otros.⁶¹ Si el enino presenta un grupo electroattractor en su estructura, la adición tipo Michael se puede llevar a cabo mediante la adición de una base como catalizador (**Esquema 8.4**).⁶²

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos
Antecedentes



Esquema 8.4. Síntesis de alenos a partir de eninos conjugados.

Se tiene conocimiento de la participación de eninos no conjugados en la formación de alenos, pero cabe aclarar que el mecanismo involucrado en esta ruta procede a través de reordenamientos sigmatrópicos. Por ejemplo, los reordenamientos [2,3] derivados de azufre y el reordenamiento Horner-Mark procedente de fósforo.⁶³ Además de los reordenamientos [3,3] de tipo Cope y Claisen (**Esquema 8.5**).⁶⁴



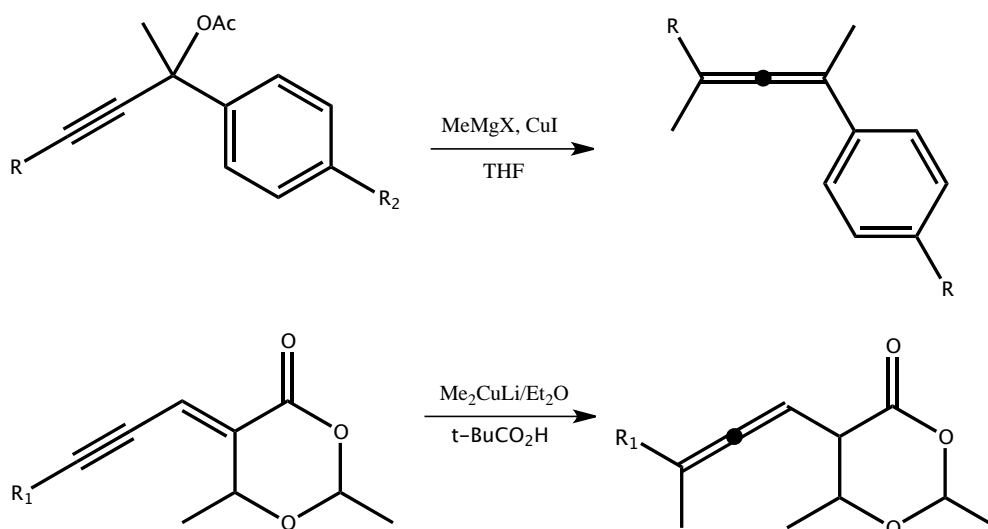
Esquema 8.5. Reordenamientos sigmatrópicos de eninos.

- Síntesis de alenos mediante el uso de compuestos organometálicos

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos

Antecedentes

Se han utilizado también compuestos organometálicos en los procedimientos de obtención de alenos, dada la elevada regioselectividad exhibida por los productos obtenidos, sin embargo esta ruta sintética implica el empleo de cantidades estequiométricas del reactivo organometálico. Los mecanismos fundamentales por los que tienen lugar estas transformaciones son: reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular de organocupratos a compuestos propargílicos activados, adiciones 1,4 de compuestos organolíticos a eninos no funcionalizados, adiciones 1,6 de organocupratos a eninos que en su estructura presentan grupos electroattractores (**Esquema 8.6**).⁶⁵

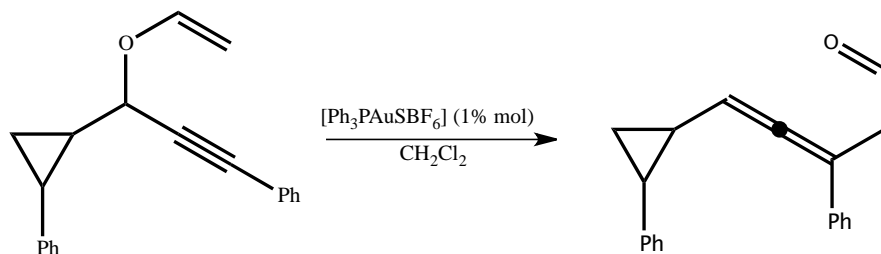


Esquema 8.6. Síntesis de alenos mediante reactivos organometálicos.

- Síntesis de alenos utilizando metales de transición como catalizadores

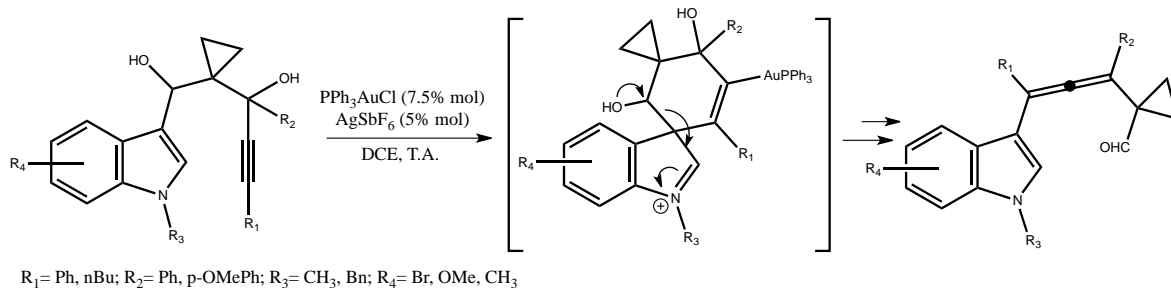
Se han utilizado gran variedad de metales de transición, en la preparación de alenos, entre los que se encuentran al Au , Ag , Cu , In , Ni , Pd , Rh , Ru y Zn .⁶⁶ Debido a que parte del presente trabajo fue realizado mediante catálisis con una sal de oro, se hace referencia únicamente a esta especie en particular.

Especies de $\text{Au}(\text{I})$ pueden catalizar reordenamientos sigmatrópicos [3,3] de ésteres propargílicos, así como reordenamientos de éteres propargilvinílicos, generando en este caso la cetona correspondiente (**Esquema 8.7**).⁶⁷



Esquema 8.7. Reordenamiento de propargil vinil éter catalizado por Au .

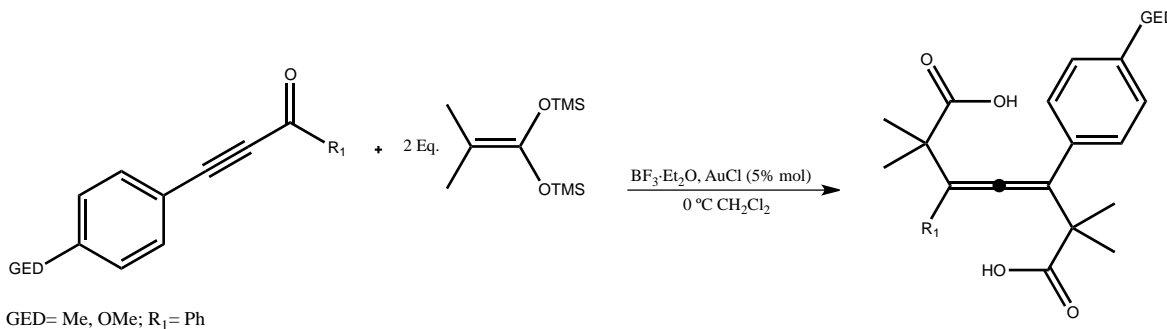
Gran parte de las síntesis de alenos catalizadas por sales de oro son realizadas bajo condiciones intramoleculares, en las cuales la activación de la triple ligadura es el paso inicial de la reacción que dará lugar a la formación del compuesto deseado. Sin embargo, llegar a éste puede implicar gran número de pasos, reacciones llevadas a cabo por los intermediarios, tales como ciclaciones, rupturas de anillo y eliminaciones por ejemplo (**Esquema 8.8**).⁶⁸



Esquema 8.8. Síntesis de 3-alenil índoles catalizados por Au.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis de alenos tetrasustituídos, mediante una reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, utilizados como nucleófilos y cetonas propargílicas sustituidas en posición para por un grupo electrodonador. La reacción se efectúa bajo condiciones catalíticas de una sal de Au (I) (**Esquema 8.9**).⁶⁹ Esta reacción constituye el punto de partida del presente trabajo, debido a que a partir de las condiciones citadas, se planeó obtener una nueva familia de alenos.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos
Antecedentes



Esquema 8.9. Síntesis de ácidos alénicos a partir de cetonas propargílicas.

1.2.2. Reactividad de alenos

Los alenos pueden actuar como electrófilos o nucleófilos, dependiendo de los sustituyentes presentes en su estructura, variando dichos sustituyentes se pueden modificar las preferencias en su reactividad (**Figura 13**).⁷⁰

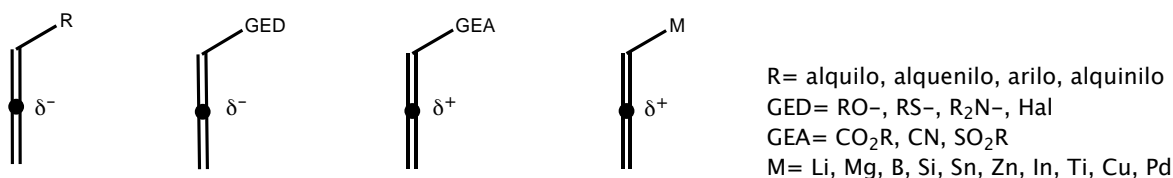


Figura 13. Reactividad de alenos según sus sustituyentes.

La naturaleza electrodeficiente del carbono central con hibridación sp se puede incrementar con la presencia de ácidos de Lewis y de Brønsted-Lowry, entre los cuales se pueden incluir a los metales. Como consecuencia de esto la reacción con nucleófilos estará sumamente favorecida. La coordinación de un aleno a metales puede dar lugar a varios tipos de estructuras que se pueden dividir en dos categorías.⁷¹ Los complejos η^2 que involucran solo uno de los dos enlaces ortogonales C=C son la forma de coordinación más común. Dependiendo de la sustitución del aleno, la contribución de los dos átomos de carbono a la coordinación podría no ser estrictamente equivalente, dando lugar a estructuras del tipo I' o I''.⁷² La presencia de grupos electrodonadores favorecerá la estructura I', mientras que la estructura I'' se fomentará mediante la asistencia de grupos electroattractores. La segunda categoría comprende especies en donde el fragmento metálico únicamente se encuentra coordinado al átomo central del

aleno, las alternativas que se pueden presentar en este caso son tres, ya sea como cationes σ -alílicos II, carbenos zwitteriónicos II' o una coordinación η^1 curvada II'' (Figura 14).⁷³

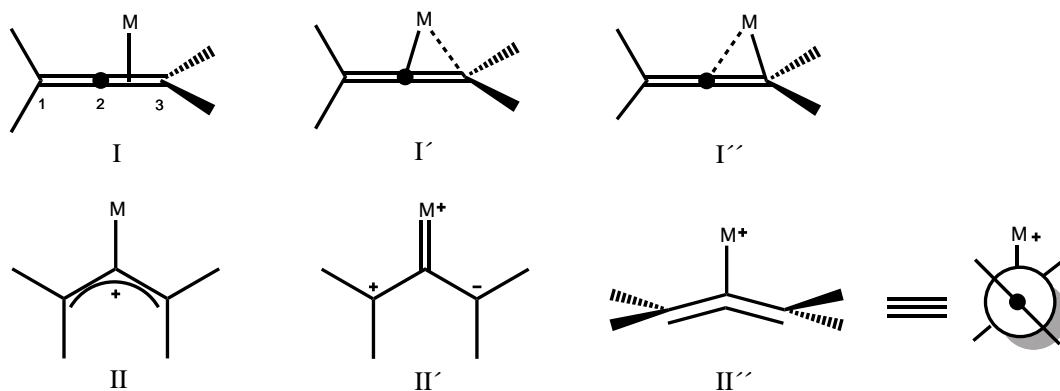
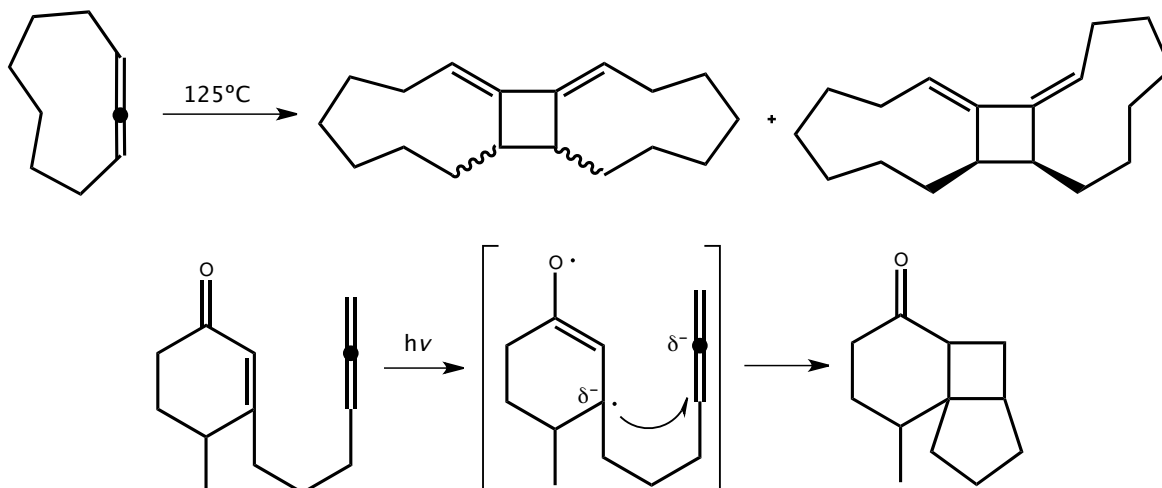


Figura 14. Formas de coordinación de alenos a un fragmento metálico.

Como ya se ha hecho mención, en las dos últimas décadas la química de los alenos ha experimentado una intensa actividad para descubrir aún más su potencial sintético.⁷⁴ Dentro de la reactividad exhibida por este tipo de compuestos, destacan las reacciones de cicloadición y ciclación, debido a que un impresionante número de sistemas heterocíclicos ha sido preparado a partir de compuestos alénicos o bien a través de intermediarios inestables de naturaleza alénica.⁷⁵ Quizás algunas ciclaciones de compuestos acetilénicos probablemente procedan de intermediarios alénicos, pero en muy pocos casos se han podido aislar dicho intermediario.⁷⁶

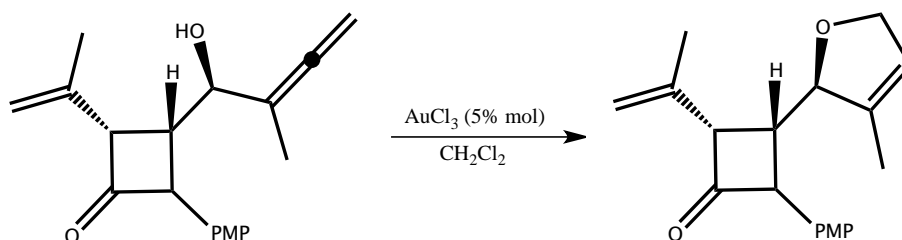
Las reacciones de cicloadición presentan la ventaja de poder generar dos enlaces y por lo menos un ciclo en una sola operación. Son herramientas útiles para transformar precursores simples en productos cíclicos de forma rápida y eficiente. En muchos de los casos se pueden llevar a cabo cicloadiciones con un alto regio y estereo control.⁷⁷ Los ejemplos clásicos de cicloadiciones de alenos incluyen procesos pericíclicos térmicos o fotoquímicos, tales como cicloadiciones Diels-Alder o 1,3-dipolares (Esquema 9.1).⁷⁸



Esquema 9.1. Cicloadiciones [2+2] de alenos vía térmica y fotoquímica.

El alcance de las reacciones de cicloadición clásicas es relativamente pequeño. Los complejos de metales de transición, tales como Rh, Pd, Ni, Mo y Au han permitido llevar a cabo cicloadiciones [2+2], [2+2+1], [3+2], [2+2+2], [4+2], [3+2+2], [5+2].⁷⁹

Por otra parte, las reacciones de ciclación de alenos con sustituyentes nucleofílicos, catalizada por metales de transición, han adquirido singular importancia.⁸⁰ Gracias a que este tipo de reacciones presenta la ventaja de que en gran número de casos el aleno es más reactivo con respecto a otros compuestos insaturados tales como alquenos y alquinos, se pueden llevar a cabo ciclaciones quimiodivergentes en donde el metal de transición únicamente activa al aleno (**Esquema 9.2**).⁸¹



Esquema 9.2. Ciclación quimioselectiva de α -alenol en presencia de un alqueno.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos

Antecedentes

Se han realizado ciclaciones de alenos con una amplia gama de metales de transición, siendo los más utilizados el Pd, Co, Ru, Ag y Au.

Una característica muy peculiar de la ciclación de alenos es el control de la regioselectividad,⁸² debido a que existe la posibilidad de llevarse a cabo cuatro ciclaciones diferentes, dependiendo del carbono alénico en donde se adiciona el nucleófilo, éstas pueden ser, *endo-dig*, *endo-trig*, *exo-dig*, *exo-trig*. Cuando el sustituyente tenga la factibilidad de formar anillos de diferentes tamaños, se tendrá preferencia sobre ciclos de cinco y seis miembros, dada la estabilidad en cuestión.

En presencia de una especie metálica electrofílica, el mecanismo más aceptado, es mediante la formación de un complejo η^2 con uno de los dobles enlaces del aleno. Dicho complejo a su vez, dependerá de la naturaleza de los demás sustituyentes. (**Figura 15**)

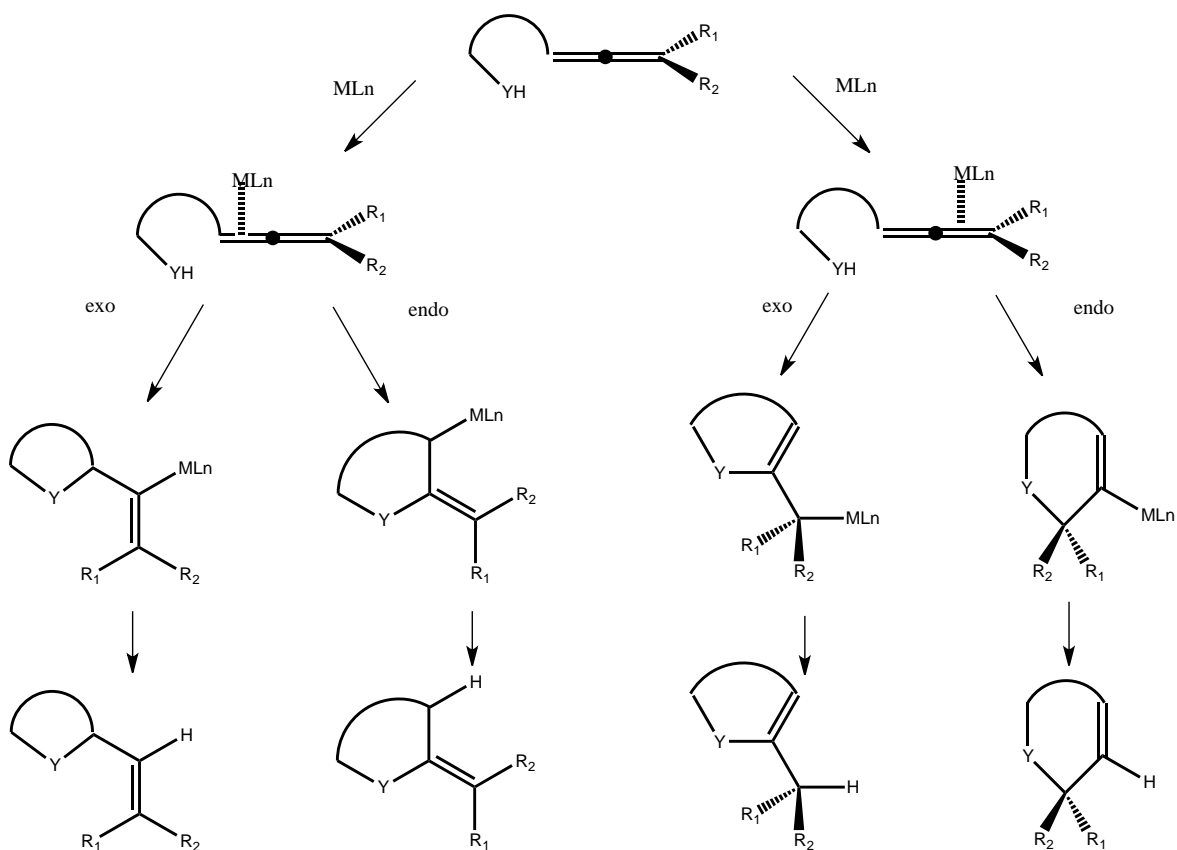


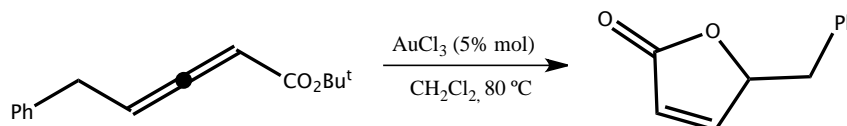
Figura 15. Posibles ciclaciones intramoleculares presentadas por alenos

1.2.3. Lactonización de ácidos y ésteres alénicos

En años recientes, las ciclaciones de alenos funcionalizados han demostrado ser una de las metodologías más eficientes para la síntesis de compuestos heterocíclicos.⁸³ De particular interés son las ciclaciones de ácidos alénicos catalizadas por metales de transición. Este tipo de ciclaciones pueden a su vez considerarse como reacciones de lactonización, debido a que el producto resultante es una lactona. Los especies metálicas más empleadas en este proceso son Pd(II), Au(I), Au(III), Ag(I).⁸⁴

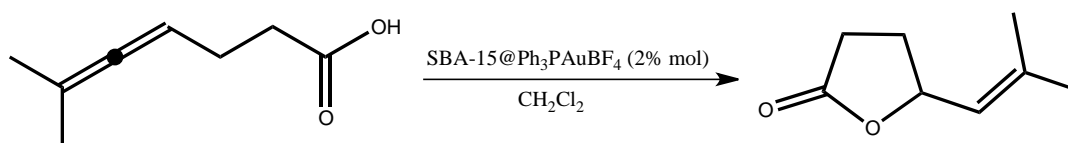
-Reacciones de lactonización catalizadas por Au(I) y Au(III)

En la última década, el número de reacciones catalizadas por sales de oro ha tenido un crecimiento significativo. Esto se debe esencialmente a la capacidad de las especies de Au(I) de poder actuar como ácidos de Lewis suaves, permitiendo así la activación de dobles ligaduras y dando lugar a la formación de nuevos enlaces C-C y C-Het.⁸⁵ El AuCl₃ ha demostrado ser eficaz en la ciclación de *tert*-butil alenoatos, para dar lugar a la formación de γ -butenólidos (**Esquema 10.1**).⁸⁶



Esquema 10.1. Ciclación de *tert*-butil alenoato

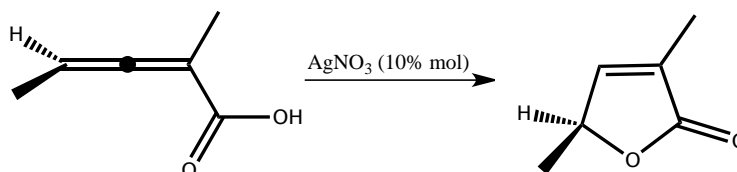
Recientemente, se han realizado ciclaciones de ácidos alénicos, utilizando un complejo catiónico de Au (I), soportado en sílica, a través de catálisis heterogénea (**Esquema 10.2**).⁸⁷



Esquema 10.2. Lactonización de ácido alénico por catálisis heterogénea.

-Reacciones de lactonización catalizadas por Ag (I)

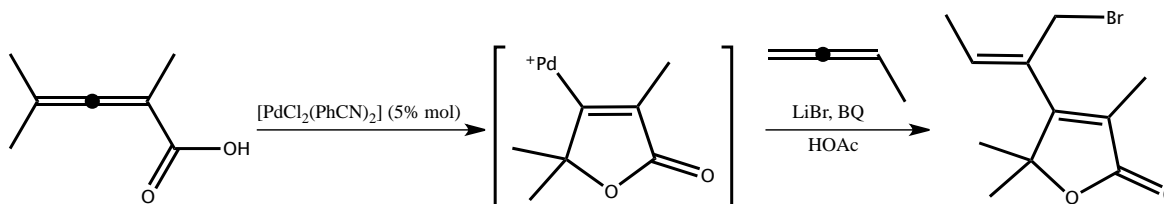
El protocolo desarrollado por Marshall *et. al.* permite el acceso a butenólidos, utilizando una sal de plata. La reacción requiere una cantidad significativa del catalizador y tiempos largos de reacción (**Esquema 10.3**).⁸⁸



Esquema 10.3. Lactonización de ácido alénico mediante Ag.

- Reacciones de lactonización catalizadas por Pd (II)

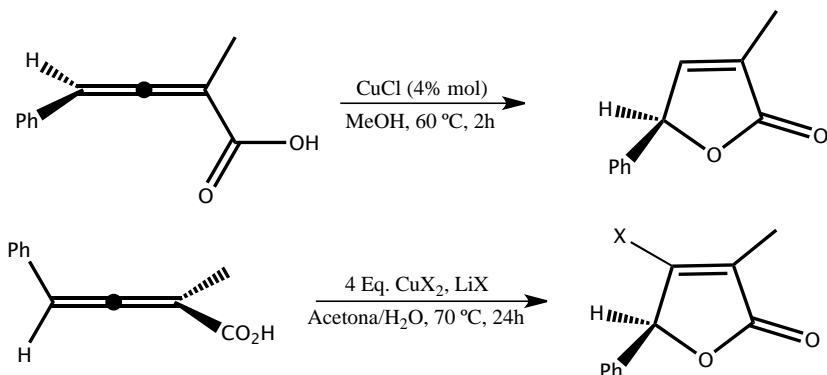
Especies de paladio se han utilizado en la formación de lactonas, bajo fines muy peculiares, ya que lo que se busca en la mayoría de los casos es la ciclación del ácido alénico, pero al mismo tiempo una funcionalización de la lactona intermediaria, a través de reacciones de acoplamiento (**Esquema 10.4**).⁸⁹



Esquema 10.4. Reacción de acoplamiento/ciclación de ácido alénico.

- Reacciones de lactonización catalizadas por Cu (I) y (II).

Las cicloisomerización de ácidos 2,3-alenoicos también se pueden llevar a cabo utilizando catalizadores de cobre, tales como CuCl. Éstos se han usado en la preparación de butenólidos ópticamente activos, mediante una resolución previa de la mezcla racémica de los ácidos 2,3-alenoicos. Cuando se utilizan sales cuprosas, como CuBr₂ y CuCl₂, se presenta la particularidad de obtener β -halobutenólidos, en lugar de sus análogos no halogenados (**Esquema 10.5**).⁹⁰



Esquema 10.5. Reacción de cicloisomerización de ácidos 2,3-alenoicos con Cu.

1.3 Compuestos organosililados

La reacción de nucleófilos de silicio, tales como sililenol éteres y acetales de sililcetena (**Figura 16**), con compuestos carbonílicos, es uno de los métodos más usados para la formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica.⁹¹ Se ha estudiado ampliamente este tipo de reacción de adición nucleofílica y es conocida como reacción aldólica tipo Mukaiyama.⁹² Generalmente, presenta la necesidad de ser catalizada por ácidos de Lewis.⁹³

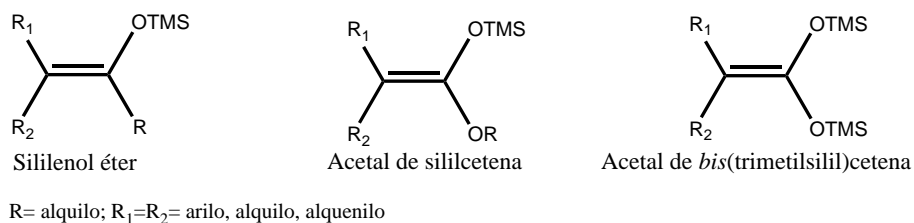


Figura 16. Estructura general de compuestos organosililados.

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se pueden considerar como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno enmascarados, los cuales pueden reaccionar con varios tipos de electrófilos, después de la ruptura del enlace O-SiMe₃. Su nombre se refiere al hecho de que pueden considerarse como el equivalente del acetal de una cetena (**Figura 17**).

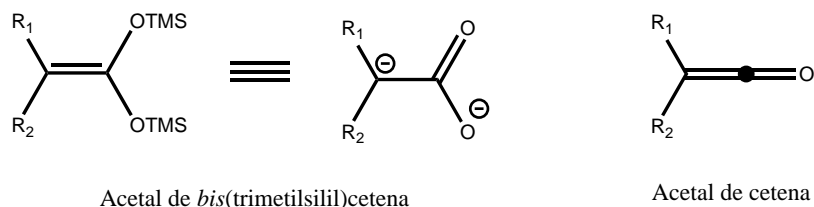
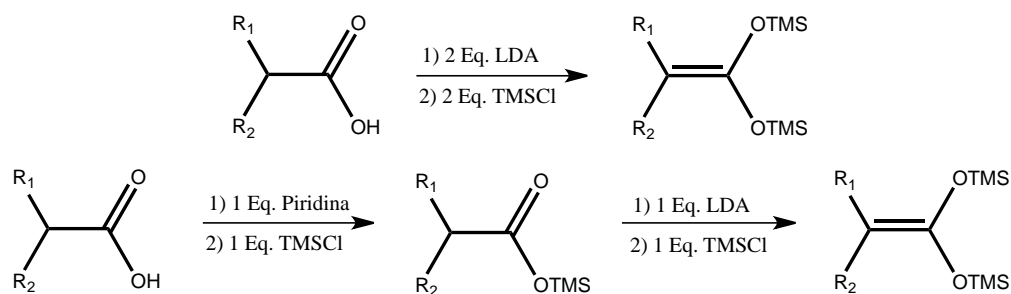


Figura 17. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Este tipo de compuestos fueron descritos por primera vez por Ainsworth en 1972. Pueden ser preparados a través de dos métodos, que involucran uno o dos pasos. Se utiliza como materia de partida los correspondientes ácidos carboxílicos. El primer método consiste en preparar inicialmente el éster de trimetilsililo, por medio del tratamiento del ácido carboxílico con piridina y la posterior adición de cloruro de trimetilsilano (TMSCl). Una vez preparado el éster, este se trata con LDA y cloruro de trimetilsilano, formándose así el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, que es aislado mediante destilación. El segundo método radica en la formación directa de un dianión, a través de la exposición del ácido carboxílico a dos equivalentes de LDA, para posteriormente añadir dos equivalentes de TMSCl (**Esquema 11.1**).⁹⁴



Esquema 11.1. Métodos de preparación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Nuestro grupo de trabajo se ha enfocado a estudiar la reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a diversos tipos de sustratos.

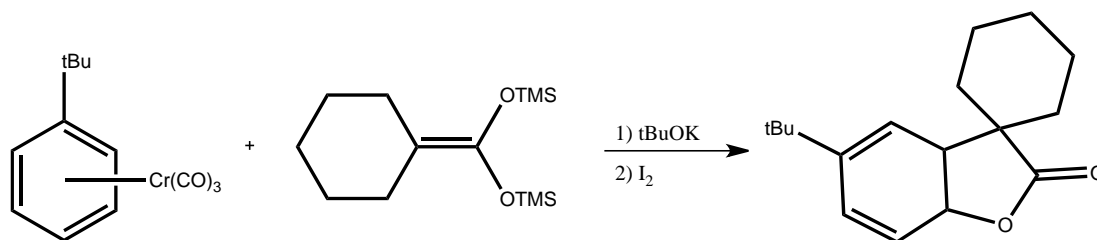
1.3.1. Reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena pueden comportarse como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno, teniendo así la capacidad de formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno. Esta singular reactividad ha conducido a este tipo de compuestos a ser un pilar en la síntesis de γ y δ -lactonas.

Los sustratos que reaccionan con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena suelen ser electrófilos, o bien, moléculas que son activas mediante su exposición frente a metales de transición que favorecen un ataque nucleofílico. A continuación se hará mención de algunos métodos que implican el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la formación de lactonas.

- Reacciones con complejos de tricarbonilcromo

Mediante la preparación de compuestos organometálicos de naturaleza arénica, se puede hacer susceptible a sustratos aromáticos hacia el ataque nucleofílico de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, en presencia de una base, que posteriormente conducirá a la formación de una γ -lactona (**Esquema 12.1**).⁹⁵

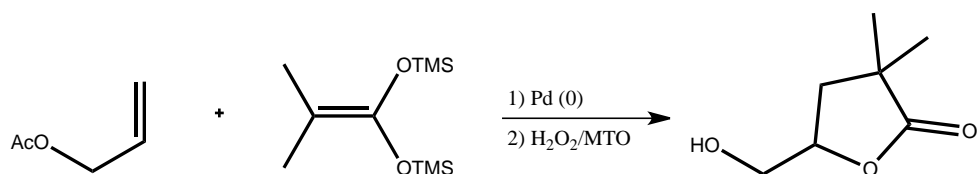


Esquema 12.1. Formación de lactona a partir de un complejo de tricarbonilcromo.

- Reacciones con complejos η^3 -alilpaladio

La reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y complejos de η^3 -alilpaladio, da lugar a la formación de ácidos carboxílicos insaturados, que mediante su posterior tratamiento con un sistema catalítico de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$, permite la obtención de δ -

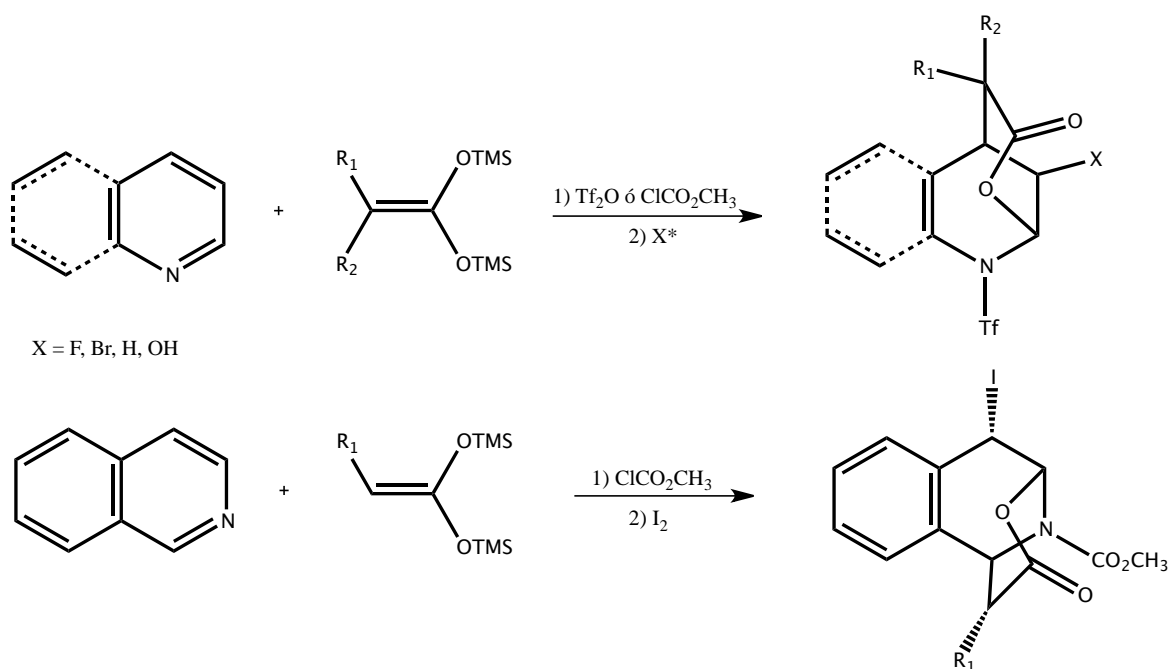
hidroxi- γ -lactonas, a través de un proceso de oxidación-ciclación (**Esquema 12.2**).⁹⁶



Esquema 12.2. Síntesis de δ -hidroxi- γ -lactonas

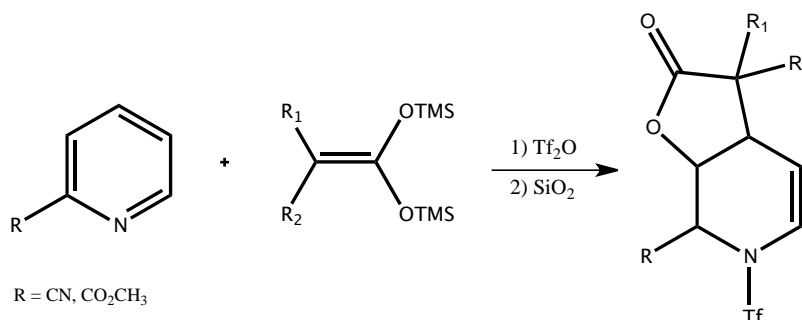
- Reacciones con compuestos azaromáticos

Los dobles enlaces de compuestos *N*-heterocíclicos aromáticos pueden ser activados hacia el ataque nucleofílico, por medio de un intermediario iminio, generados por el empleo de un agente electrofílico. Dicho agente puede involucrar procesos de acilación, alquilación o triflación. A través del uso de compuestos como la piridina, quinolina e isoquinolina es posible obtener δ -lactonas. (**Esquema 12.3**).⁹⁷



Esquema 12.3. Formación de δ -lactonas mediante la activación de azaheterociclos.

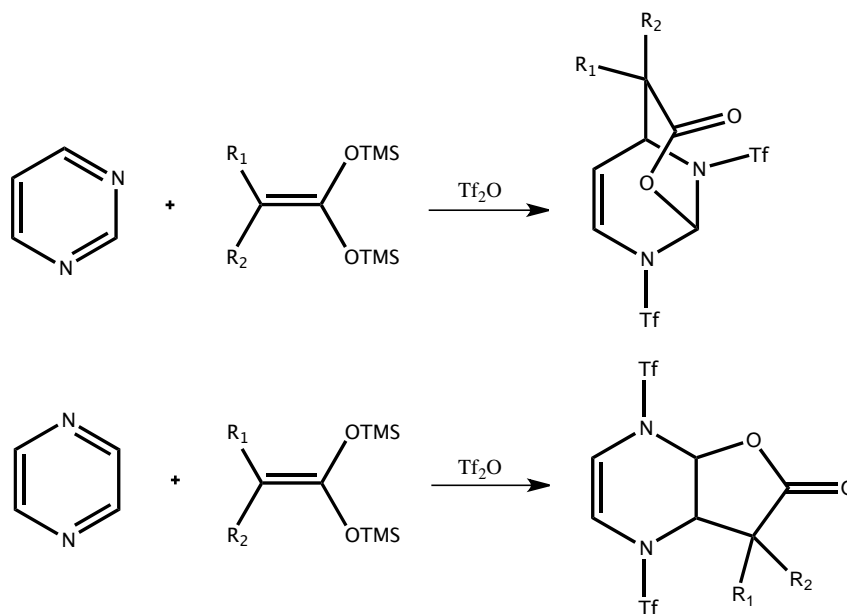
Recientemente, fue descrito en la literatura la síntesis de γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas. El proceso consiste de dos etapas, primeramente se lleva a cabo la activación del heterociclo con anhídrido triflico (Tf_2O). Después, la lactonización es inducida mediante óxido de silicio (**Esquema 12.4**).⁹⁸



Esquema 12.4 Síntesis de γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas.

- Reacciones con compuestos diazaromáticos

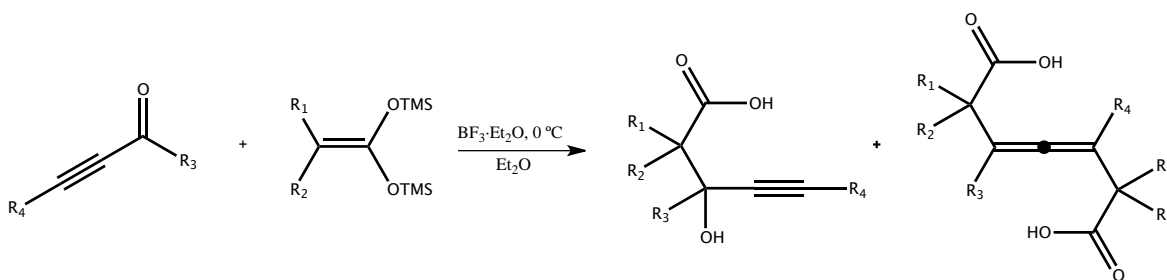
Igualmente, se ha preparado lactonas bicíclicas, utilizando en este caso compuestos diazaaromáticos, tales como pirazina y pirimidina, permitiendo así la formación directa de lactonas, a través de una doble activación (**Esquema 12.5**).⁹⁹



Esquema 12.5. Síntesis de lactonas mediante doble activación de diazaromáticos.

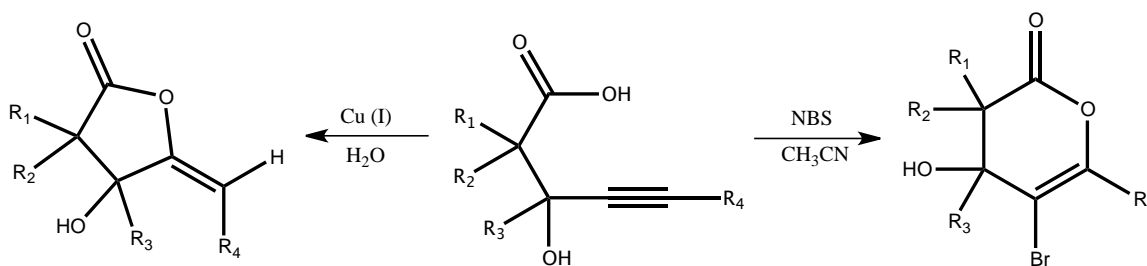
- Reacciones con cetonas propargílicas

Se ha descrito también un método para la obtención de ácidos 3-hidroxi-pent-4-inoicos, a través de la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre cetonas propargílicas. Esta reacción es promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El estudio sistemático del uso de sustituyentes electroattractores y electrodonadores sobre la especie propargílica revela una marcada dependencia de los efectos electrónicos sobre la regioselectividad de la adición (**Esquema 12.6**).⁶⁹



Esquema 12.6. Síntesis de ácidos 3-hidroxipent-4-inoicos y alenos tetrasustituídos

El posterior tratamiento de los ácidos 3-hidroxipent-4-inoicos, con sales de cobre o *N*-bromosuccinimida (NBS), conduce a la formación de γ -lactonas y δ -bromolactonas, respectivamente (**Esquema 12.7**).¹⁰⁰



Esquema 12.7. Lactonización de ácidos 3-hidroxi-pent-4-inoicos

1.4. Síntesis asistida por microondas

Desde la década de 1970, los químicos Jacques Livage y Jean Rouxel establecieron la denominación de “Soft Chemistry” para aquellas nuevas rutas sintéticas en las cuales la temperatura a la que se realiza la síntesis no es muy elevada. En contraposición a estos métodos en los que la variable a disminuir es la temperatura, los métodos de “Química rápida” o “Fast Chemistry”, la variable que reduce es el tiempo de reacción.¹⁰¹ Entre estos cabe citar a la síntesis asistida por microondas, la cual constituye parte esencial del presente trabajo.

En años recientes, la química asistida por microondas ha suscitado un cambio significativo en la química orgánica, ya que ofrece varias ventajas, tales como¹⁰²:

- Aceleración drástica de transformaciones que requieren tiempos largos de reacción.
- Reacciones más limpias, es decir, generación de menor cantidad de subproductos.
- Como consecuencia de lo anterior, los rendimientos se ven incrementados.

En general, la mayoría de las reacciones químicas se calientan utilizando equipos tradicionales de transferencia de calor, tales como baños de aceite, baños de arena y chaquetas de calentamiento. Estas técnicas en ocasiones pueden requerir tiempos de reacción largos y un gradiente de temperatura se puede desarrollar dentro de la muestra. Es decir que la distribución del calor en el sistema puede no ser homogénea. Además, se puede llegar a dar situaciones en las cuales el sobrecalentamiento del medio de reacción, provoque la descomposición del sustrato inicial y/o el producto de interés.

Por el contrario, las microondas inducen un calentamiento dieléctrico. Este tipo de radiación pasa a través de las paredes del recipiente y provee calentamiento sólo a los reactivos y disolvente. Además, la temperatura es uniforme en la muestra, lo que conduce a una menor formación de productos de descomposición.¹⁰³

La región de radiación de microondas se encuentra por debajo del infrarrojo. Las microondas poseen longitudes de onda de 1mm-1m, correspondientes a las frecuencias entre 0.3 y 300 GHz (**Figura 18**).



Figura 18. Radiación de microondas en el espectro electromagnético.

La radiación de microondas se puede dividir en una componente eléctrica y una componente magnética. La primera componente es responsable del calentamiento dieléctrico, que se efectúa a través de dos mecanismos principales, la polarización dipolar y la conducción.¹⁰⁴ La polarización dipolar es una de las interacciones efectuadas entre el componente del campo eléctrico y la matriz de reacción. Un dipolo es sensible a la presencia de campos eléctricos externos e intentará alinearse con estos por medio de rotación. Por lo tanto, para que una muestra puede generar calor a través de energía de microondas, es necesario la existencia de un momento dipolar en sus moléculas. El mecanismo de conducción se lleva a cabo gracias a la presencia de iones en el medio, los cuales se desplazan en solución bajo la influencia del campo eléctrico, aumentando así la energía cinética que es convertida en calor. El mecanismo de conducción es una interacción mucho más fuerte que el mecanismo dipolar para generar calor.

Para comparar las capacidades de diferentes disolvente para generar calor por la energía de microondas absorbida, se debe considerar factores como el ángulo de pérdida, que por lo general se expresa por medio de su tangente $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$. La constante dieléctrica, ϵ , representa la capacidad de un material dieléctrico para almacenar energía potencial bajo la influencia de un campo eléctrico. El factor de pérdida ϵ'' cuantifica la eficiencia con la que la energía absorbida es convertida en calor.¹⁰³

2. Hipótesis

A partir de la adición de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a cetonas propargílicas se ha observado la formación de alenos tetrasustituidos, los cuales debido a la presencia de ácidos carboxílicos como sustituyentes podrían experimentar una reacción de ciclación, mediante la asistencia de metales de transición (Au, Cu y Pd) y la energía de microondas, dando lugar a la formación de γ -lactonas. La regioselectividad de la reacción podría verse influenciada por los sustituyentes presentes en los alenos

3. Objetivos

Objetivos generales

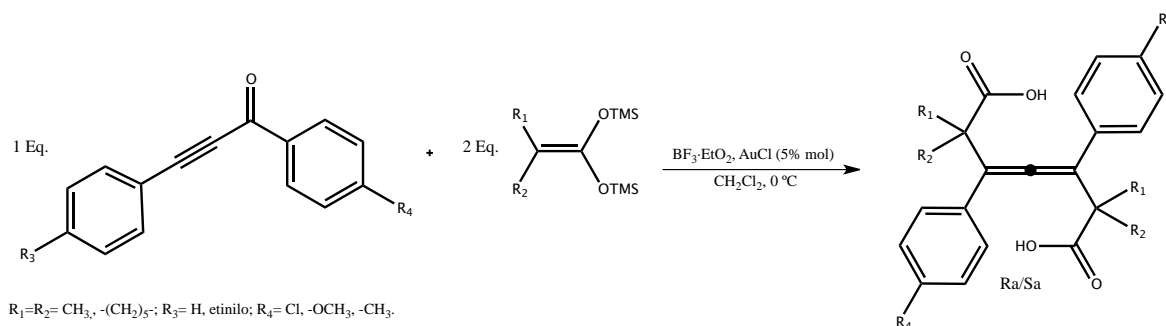
- Extender los estudios previamente realizados en nuestro grupo de trabajo sobre la reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a cetonas propargílicas, en la formación de alenos, generalizando la metodología, mediante la variación de la posición del grupo electrodonador en posición *orto* y *meta*.
- Conocer el efecto de los sustituyentes presentes en la estructura de los alenos tetrasustituídos, en los procesos de ciclación que conduzcan a la formación de γ -lactonas.

Objetivos particulares

- Preparar una nueva serie de alenos tetrasustituídos mediante el uso de diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y diversas cetonas propargílicas.
- Establecer un método sintético eficiente para la preparación de una nueva familia de γ -lactonas a partir de los alenos tetrasustituídos, mediante la asistencia de energía de microondas.

4. Resultados y Discusión

Tal como se mencionó en los antecedentes, en nuestro grupo de investigación recientemente se ha descrito la síntesis de alenos tetrasustituídos, cuya estructura presenta la particularidad de tener como sustituyentes dos fragmentos de ácidos carboxílicos. A su vez, se ha logrado la optimización de la metodología de obtención de esta clase de compuestos como producto mayoritario de la reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y cetonas propargílicas. Para esto se requirió de una activación doble de las cetonas propargílicas, utilizando un ácido de Lewis para activar el carbonilo y la triple ligadura fue activada mediante el uso de AuCl (**Esquema 13.1**).¹⁰⁵



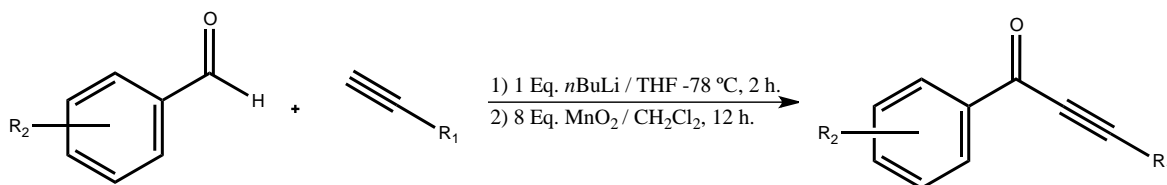
Esquema 13.1. Condiciones de reacción para la síntesis de alenos.

Con la finalidad de extender los resultados previamente obtenidos, se propuso un estudio sistemático sobre la dependencia de los sustituyentes presentes en las cetonas propargílicas en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, así como de los sustituyentes en los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Asimismo, se planteó el objetivo de estudiar la reactividad presentada por los alenos tetrasustituídos en reacciones de ciclación, dada la presencia de ácidos carboxílicos como sustituyentes.

4.1. Síntesis de cetonas propargílicas

La síntesis de cetonas propargílicas se llevó a cabo mediante el tratamiento de un alquino terminal con $n\text{BuLi}$, posteriormente se adicionó el aldehído adecuado. Una vez formado el alcohol propargílico correspondiente, éste se somete a una reacción de oxidación con MnO_2 activado (**Esquema 14.1**).



Esquema 14.1. Procedimiento para la síntesis de cetonas propargílicas.

Las cetonas propargílicas se obtuvieron en rendimientos elevados que se muestran en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1 Síntesis de cetonas propargílicas

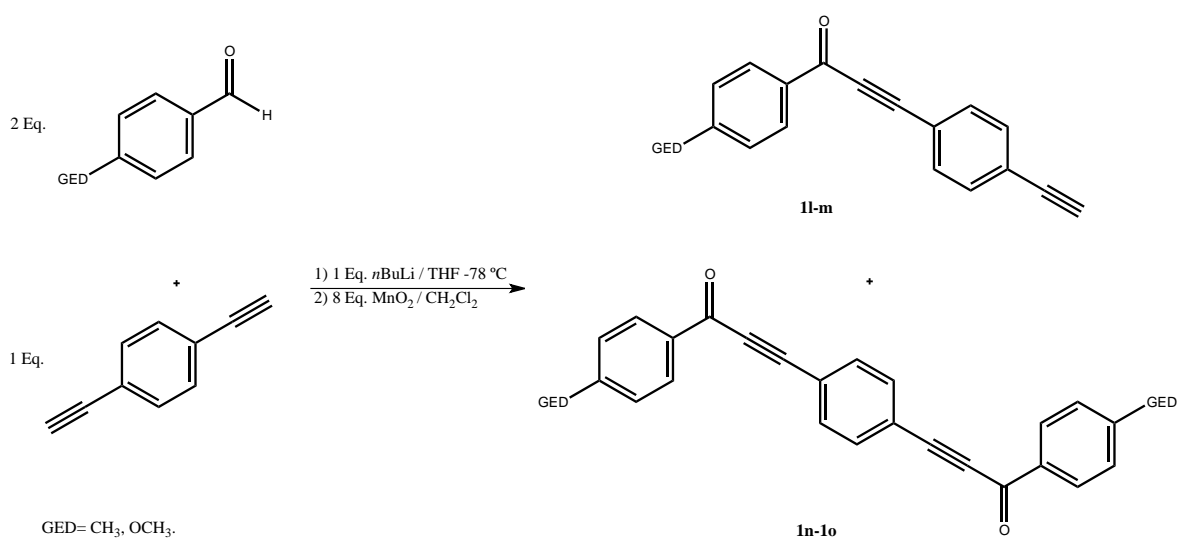
Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)
1a	Ph	<i>p</i> -OCH ₃	98
1b	Ph	<i>m</i> -OCH ₃	92
1c	Ph	<i>o</i> -OCH ₃	95
1d	Ph	<i>p</i> -F	87
1e	Ph	<i>p</i> -CF ₃	93
1f	<i>p</i> -CH ₃ Ph	<i>p</i> -CF ₃	85
1g	Ph	<i>p</i> -Cl	98
1h	Ph	<i>p</i> -Br	74
1i	Ph	<i>p</i> -O ₂ CH ₂ Ph	95
1j	-(CH ₂) ₃ CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	88
1k	-(CH ₂) ₅ CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	81

Primeramente, se decidió modificar el sustituyente presente en el aldehído, utilizando para esto los halógenos (F, CF₃, Cl, Br). Esto con la intención de poder

estudiar la dependencia de la electronegatividad en la formación de los alenos tetrasustituidos. También se decidió cambiar la posición del sustituyente R_2 , obteniéndose así cetonas propargílicas sustituidas en posiciones *orto*, *meta* y *para*. Posteriormente, se realizó la modificación en los alquinos empleado especies alifáticas y aromáticas con sustituyentes en posición *para*.

Estos compuestos se encuentran descritos en la literatura, por lo cual para confirmar su identidad únicamente se realizó un espectro de RMN de protón, el cual fue comparado con los datos informados.¹⁰⁶

Igualmente, se prepararon cetonas propargílicas dobles, para su síntesis se empleó el alquino 1,4-dietinilbenceno y dos equivalentes tanto de la base como del aldehído. Sin embargo, se obtuvo una mezcla de cetonas propargílicas, la simple y la doble. (**Esquema 14.2**).



Esquema 14.2. Síntesis de cetonas propargílicas dobles.

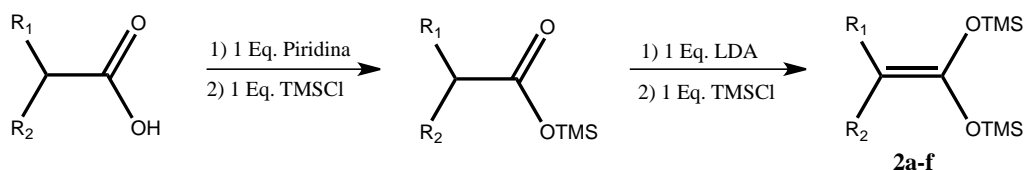
Los rendimientos obtenidos no fueron tan alentadores en comparación con las cetonas propargílicas simples, debido a que son bajos. Estos se encuentran contenidos en la **Tabla 2.2**.

Tabla 2.2 Síntesis de cetonas propargílicas dobles

Compuesto	GED	Rendimiento (%)
1l	CH ₃	21
1m	OCH ₃	26
1n	CH ₃	46
1o	OCH ₃	37

4.2. Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En el presente trabajo fueron utilizados los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2a-f**, los cuales fueron preparados de acuerdo a la metodología descrita en la literatura por Ainsworth.⁹⁴ El método consiste primeramente en la reacción ácido-base del ácido carboxílico de elección, con piridina adicionando después cloruro de trimetilsilano. Una vez sintetizado el éster de trimetilsilicio, se hizo reaccionar con LDA y posteriormente se agregó el cloruro de trimetilsilano, obteniéndose así los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondientes (**Esquema 15.1**).



Esquema 15.1 Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Tabla 3.1 acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

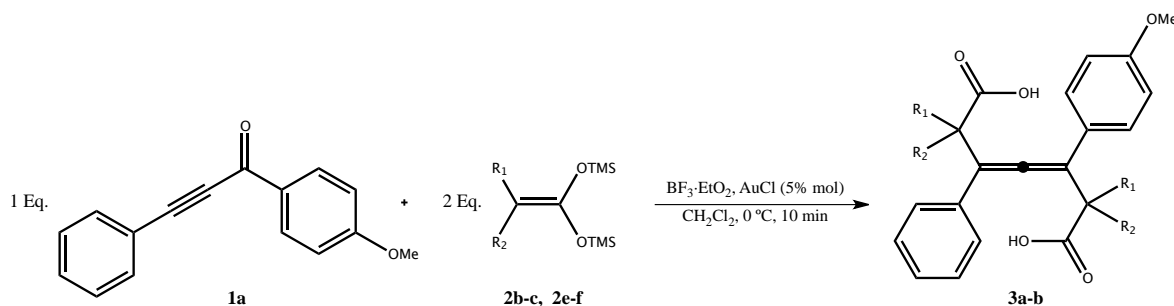
Compuesto	R ₁	R ₂
2a	CH ₃	CH ₃
2b	-(CH ₂) ₃ -	
2c	-(CH ₂) ₄ -	
2d	-(CH ₂) ₅ -	
2e	H	H
2f	CH ₂ CH ₃	H

Los acetales de cetena utilizados presentan la particularidad de tener sustituyentes simétricos a excepción de **2f** (Tabla 3.1).

4.3. Síntesis de alenos tetrasustituídos

Mediante el uso de las condiciones de reacción previamente establecidas para la preparación de alenos tetrasustituídos y con la finalidad de llevar a cabo la generalización del método empleado, se procedió a la síntesis de alenos con las materias primas antes citadas.

Primeramente, se propuso explorar la importancia de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la formación de alenos. Se utilizaron acetales con diferentes sustituyentes R_1 y R_2 , siendo éstos en algunos casos sustituyentes simétricos y en otros formando parte conjunta de ciclos. Inicialmente, se hizo reaccionar la cetona acilénica **1a** con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2b-c** y **2e-f** (Esquema 16.1). Se debe aclarar que las reacciones de **1a** con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2a** y **2d**, no serán comentadas en el presente trabajo, debido a que ya fueron exploradas con anterioridad en nuestro grupo de trabajo.¹⁰⁵



Esquema 16.1. Síntesis de alenos tetrasustituídos a partir de diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Tabla 4.1. Síntesis de alenos tetrasustituídos

Compuesto	R_1	R_2	Rendimiento (%) ^a
3a	-(CH ₂) ₃ -		69
3b	-(CH ₂) ₄ -		63

^aTR = 10 min.

Los resultados obtenidos son expresados en la **Tabla 4.1**. Se logró la preparación de los alenos **3a-b**. Cabe resaltar que éstos compuestos, no han sido reportados con anterioridad en la literatura.

No obstante, no se pudo obtener alenos a partir de las reacciones con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2e-f**. En su lugar se obtuvieron los eninos correspondientes, los cuales por razones técnicas, fueron nombrados como **4a-b** (**Figura 19**).

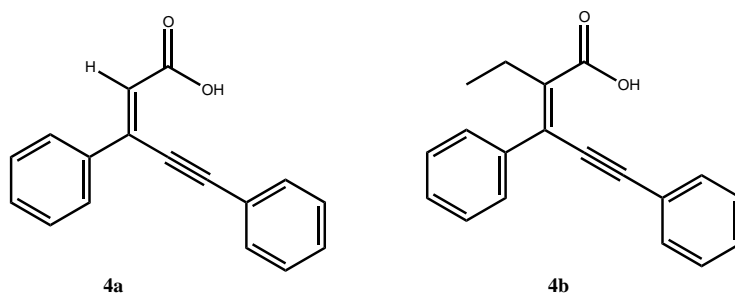


Figura 19. Eninos sintetizados a partir los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2e-f**.

Tabla 4.2. Eninos sintetizados

Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)
4a	H	H	68 ^a
4b	H	-CH ₂ CH ₃	56 ^b

^aTR 10 min, ^bTR 15 min.

La obtención de los compuestos **4a-b** (**Figura 19**) sugiere la idea de que en la formación del aleno, está presente un mecanismo de eliminación, promovido por el ácido de Lewis BF₃·Et₂O. Dicho mecanismo es imperante cuando el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena presenta hidrógenos en posición α . Por lo tanto, la formación de los alenos, sólo es posible con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena de naturaleza alquílica.

Por otro lado, no fue posible destacar la influencia estérica de los sustituyentes en los acetales *bis*(trimetilsilil)cetena, dado que si comparamos los resultados obtenidos para **3a** y **3b**, con los datos previamente obtenidos en nuestro grupo de

investigación cuando los sustituyentes son metilos o un ciclohexilo, se obtienen datos no concordantes. Debido a que cuando se tiene como sustituyente un ciclobutilo como en el caso de **3a**, se obtiene un mayor rendimiento con respecto cuando el sustituyente es un ciclopentilo **3b**. Por lo cual se esperaría que con un sustituyente más voluminoso como un ciclohexilo el rendimiento se vea disminuido, pero el rendimiento es mayor (**Figura 20**).

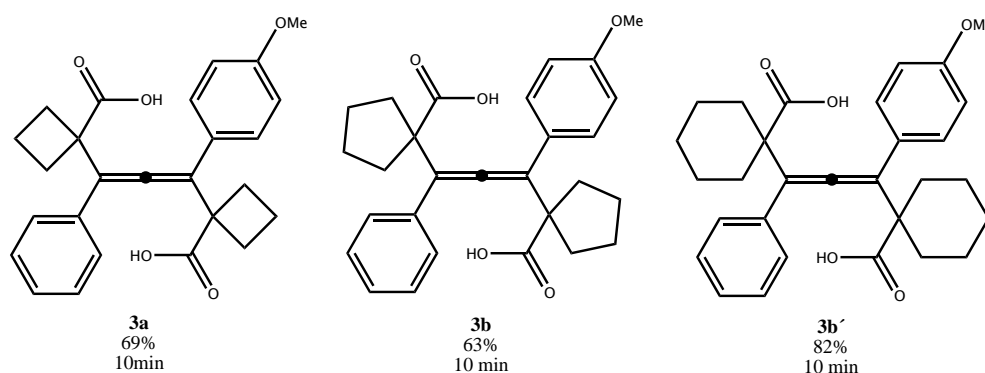
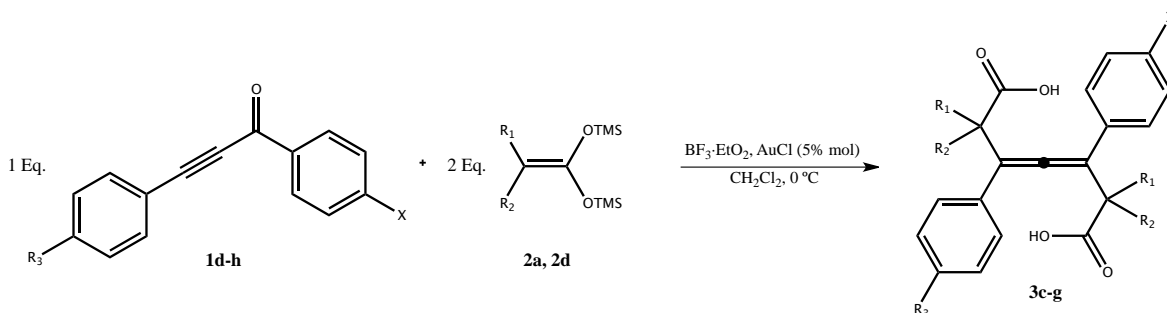


Figura 20. Alenos tetrasustituidos con diferentes sustituyentes voluminosos.

Posteriormente, se realizó cambios en los sustituyentes de las cetonas propargílicas. Se decidió utilizar cetonas propargílicas que en posición *para* presentaran un halógeno (*p*-F, *p*-CF₃, *p*-Br). Con la finalidad de estudiar el efecto de la electronegatividad en la formación de alenos. Esto porque ya se había obtenido un aleno que presentaba como sustituyente *p*-Cl (**Esquema 16.2**).¹⁰⁵



Esquema 16.2. Síntesis de alenos tetrasustituidos con sustituyentes halógenos.

Los resultados obtenidos se pueden observar en la **tabla 4.3**.

Tabla 4.3 Síntesis de alenos tetrasustituídos con sustituyentes halógenos.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	X	Rendimiento (%)	Tiempo
3c	CH ₃	CH ₃	H	F	47	25 min
3d	CH ₃	CH ₃	H	CF ₃	58	10 min
3^a	CH ₃	CH ₃	H	Cl	57	15 min
3e	CH ₃	CH ₃	H	Br	63	10 min
3f	-(CH ₂) ₅ -		H	F	55	15 min
3g	CH ₃	CH ₃	Me	CF ₃	56	10 min

^ase coloca con fines comparativos no se realizó en el presente trabajo.

Como se puede observar en los resultados cuando la electronegatividad del halógeno aumenta ($F > CF_3 > Cl > Br$), los rendimientos disminuyen considerablemente, quizás esto se debe al aumento de la contribución del efecto inductivo sobre el sustituyente cuando la electronegatividad aumenta lo que provoca la desestabilización de un intermediario de reacción de tipo catiónico, presente en el mecanismo de formación del aleno. Por lo consiguiente se puede afirmar, que esta metodología de obtención de alenos, permite la participación de materias primas que presenten en su estructura, sustituyentes con un carácter electroatractor por efecto inductivo y en algunos casos electrodonador por resonancia, como los halógenos (F, Cl, Br).

La caracterización de los compuestos se realizó mediante las técnicas espectroscópicas de IR, RMN de ¹H, ¹³C, así como por EM. Así, a manera de ejemplo, se detalla la espectroscopia obtenida para **3e**.

En el espectro de IR de **3e** se observa una banda ancha en 2989 cm⁻¹ característica de la vibración del enlace -OH del grupo funcional ácido carboxílico y una banda del estiramiento C=O del carbonilo de ácido en 1695 cm⁻¹. Así, como la banda para halobencenos disustituídos en *para* en 1075 cm⁻¹ (**Figura 21.1**).

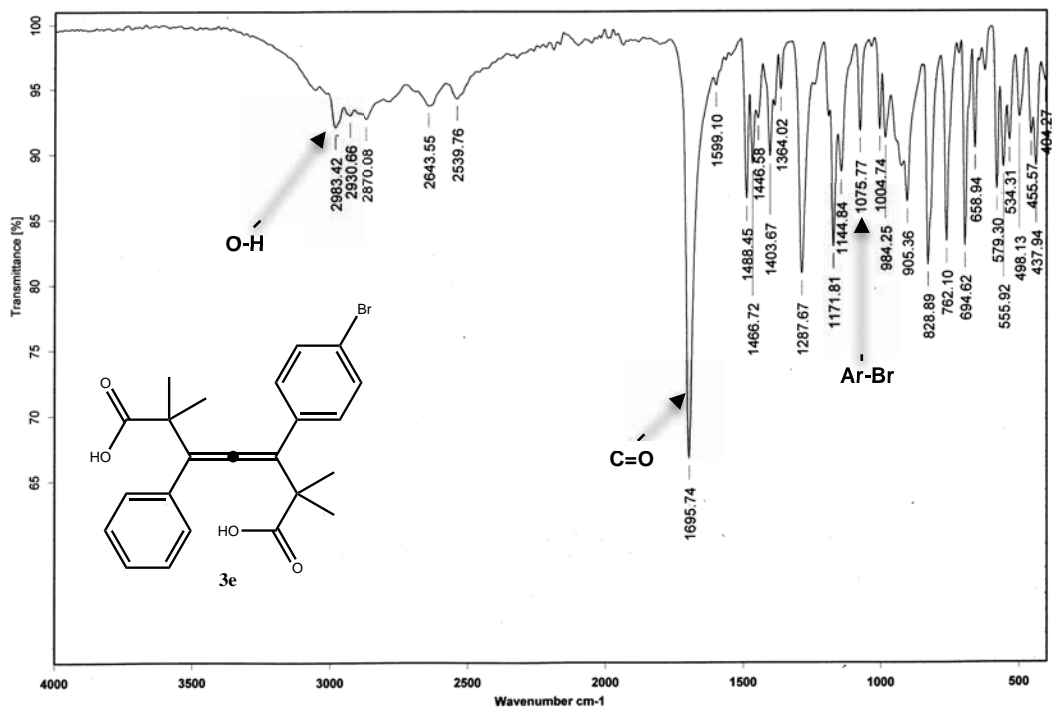


Figura 21.1. Espectro de IR (pastilla) de **3e**.

La espectrometría de masas de **3e** muestra al pico $[M+1]^+$ en m/z 443 correspondiente al compuesto con el isótopo ^{79}Br y al $[M+2+1]^+$ del isótopo ^{81}Br en m/z 445. A su vez, se pueden observar los picos en m/z 355 y 357 concerniente a la pérdida del fragmento $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$, para ambos isótopos. Debido a que la técnica de adquisición utilizada es DART^+ se pueden observar los picos $[M+\text{H}_2\text{O}]^+$ en m/z 460 y 462, para cada uno de los isótopos (**Figura 21.2**).

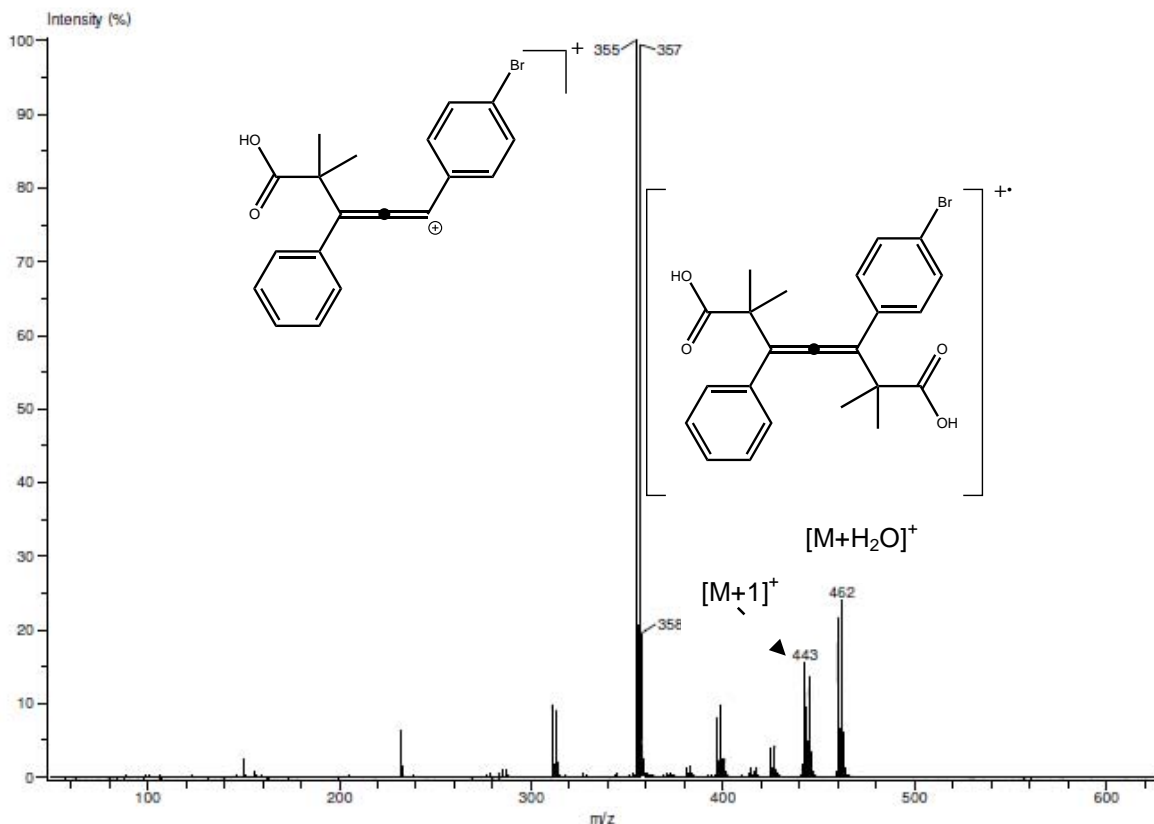


Figura 21.2. Espectro de masas (DART⁺) de **3e**.

En el espectro de RMN de **3e** aparece una señal doble en 7.55 ppm que presenta una constante de acoplamiento de $J = 8.9$ Hz, que integra para 2 protones correspondiente a H9. Se visualiza también una señal múltiple entre 7.36-7.30 ppm que se asigna a los hidrógenos aromáticos restantes. A su vez, se puede ver cuatro señales simples en 1.41, 1.40, 1.39 y 1.35 ppm para los hidrógenos de los metilos que integran para 12H. Se observa de igual modo una señal ancha correspondiente a los hidrógenos de los ácidos carboxílicos en 12.64 ppm (**Figura 21.3**).

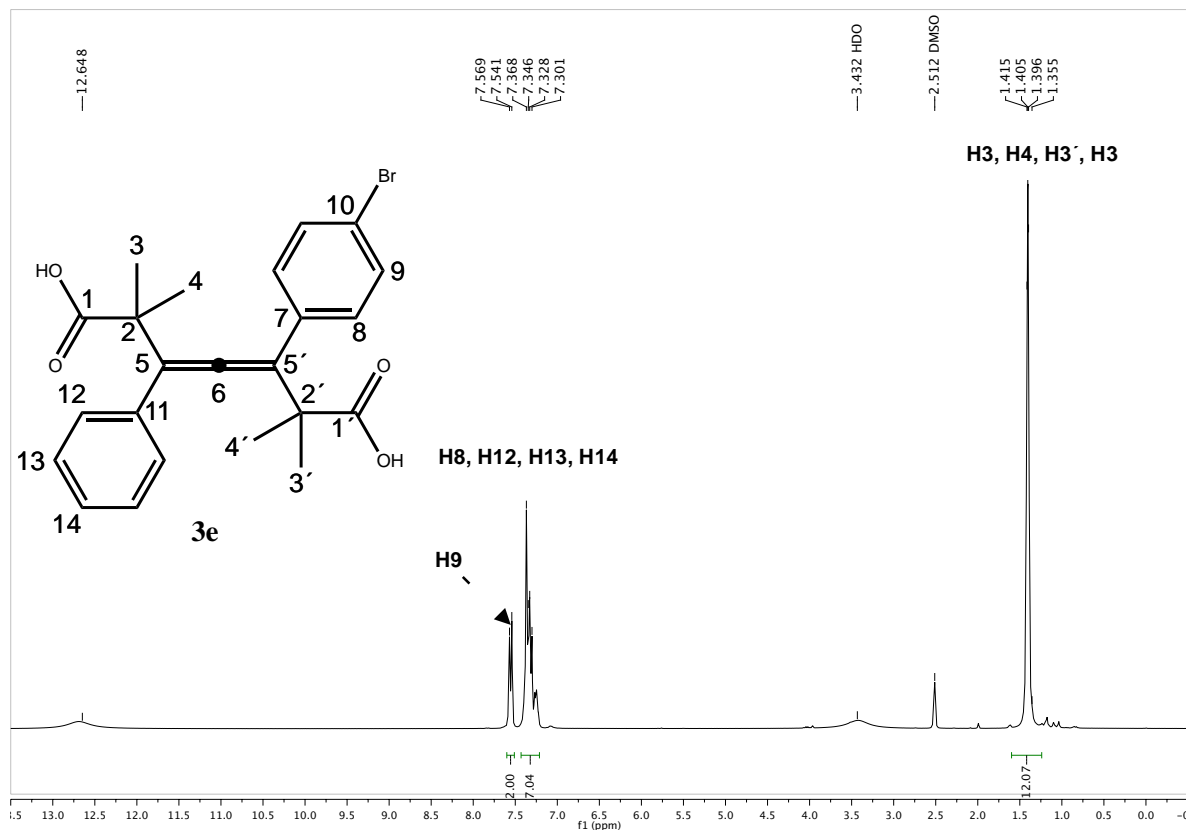
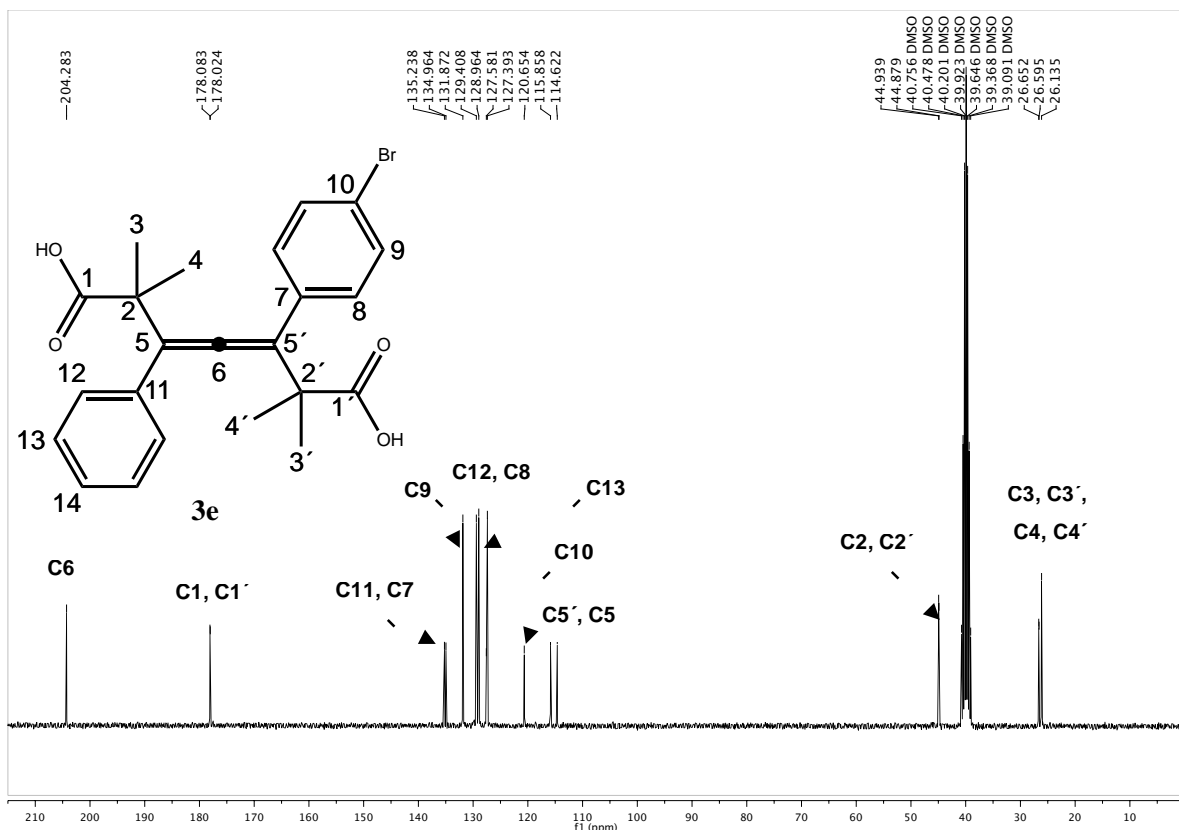


Figura 21.3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) de **3e**

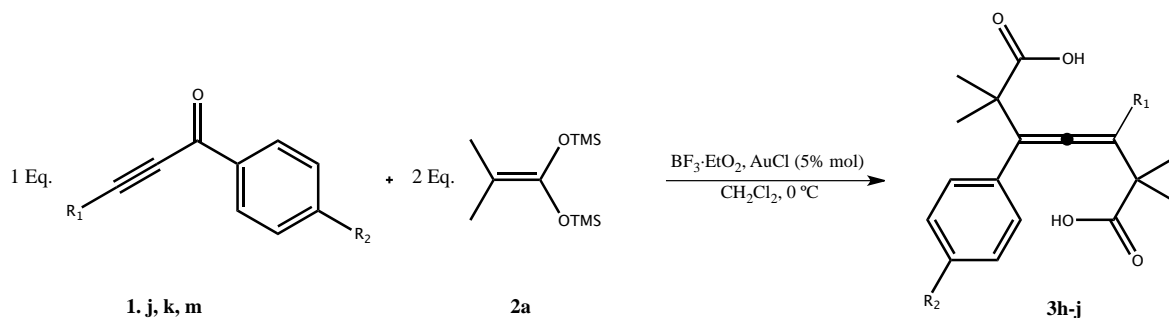
El espectro de RMN de ^{13}C de **3e**, permite observar a campo bajo la señal característica correspondiente al carbono central del aleno ($\text{C}=\underline{\text{C}}=\text{C}$) en 204.2 ppm, así como dos señales pertenecientes a los carbonos del grupo carbonilo de [7.31, 4.04] carboxílicos, una en 178.0 ppm y la otra en 178.0 ppm. En 135.2 y 134.9 ppm se localizan las señales de los carbonos cuaternarios de los anillos aromáticos asignadas a C11 y C7 respectivamente. Asimismo, se aprecia la señal en 131.87 que corresponde al carbono C9, mientras que las otras señales de intensidad similar concernientes a los otros carbonos aromáticos se sitúan en 129.4, 128.9 y 127.3 ppm, para C12, C9, C13 respectivamente y una señal de menor intensidad en 127.5 ppm corresponde a C14. A su vez se puede observar como la presencia del grupo electrodonador ejerce un claro efecto en los desplazamientos de los carbonos con hibridación sp^2 del grupo aleno, dado que la C5' presenta una señal en 114.6 ppm, mientras que la señal de C5 al presentar un ambiente electrónico más desprotegido aparece en 115.8 ppm. La señales

correspondientes a los metilos se aprecian en 26.6, 26.5 y 26.13 ppm (**Figura 21.4**).



Espectro 21.4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) de **3c**.

Posteriormente, se cambio el alquino empleado, utilizando especies que presentaban como sustituyente R_1 una cadena alifática o bien un fenilo con un alquino terminal (**Esquema 16.3**).



Esquema 16.3. Síntesis de alenos, empleando diferente alquinos.

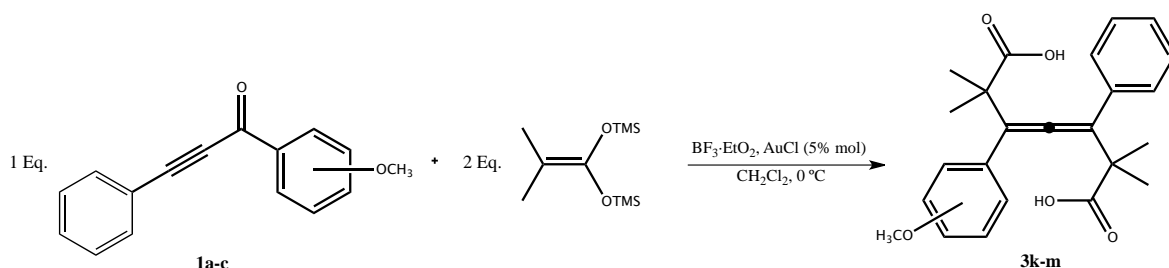
Tabla 4.4. Síntesis de alenos, empleando diferente alquinos.

Compuesto	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	Tiempo
3h	<i>p</i> -HCC-C ₆ H ₅	OCH ₃	69	15 min
3i	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	38	90 min
3j	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	CH ₃	40	120 min

Al cambiar el sustituyente R₁, siendo éste inicialmente un fenilo por una cadena alifática, se esperaba que la formación del aleno se favoreciera como resultado de la disminución del efecto estérico al ataque nucleofílico sobre el triple enlace. Contrario a lo esperado y de acuerdo a los resultados mostrados en la **Tabla 4.4**, se observa que al cambiar el sustituyente R₁ por una cadena alifática, los rendimientos disminuyen drásticamente. Esto quizás se debe a que al momento de realizarse el ataque nucleofílico un intermediario de reacción no puede ser estabilizado de forma satisfactoria, debido a que la cadena alifática únicamente puede estabilizar a través del efecto inductivo, mientras que el fenilo puede hacerlo por efecto inductivo y por resonancia. Asimismo, se puede pensar que dichos efectos presentan una participación trascendental en la coordinación del Au⁺ al triple enlace, dado que el sustituyente fenilo facilita la coordinación del metal de transición, favoreciendo de esta forma el ataque nucleofílico.

En lo concerniente al compuesto **3h**. Aún cuando la molécula exhibe dos alquinos en su estructura. La activación de la triple ligadura se da regioselectivamente, dado que únicamente el alquino interno experimenta el ataque nucleofílico, obteniéndose el aleno correspondiente.

Con la finalidad de estudiar la importancia de la posición del grupo electrodonador, se emplearon cetonas propargílicas que presentaran el sustituyente -OMe en posiciones *orto*, *meta* y *para*. El compuesto **3m** fue usado como punto de partida para llevar a cabo el análisis de la influencia de la posición del GED. Debido a que éste fue preparado con anterioridad en nuestro grupo de trabajo (**Esquema 16.4**).¹⁰⁵



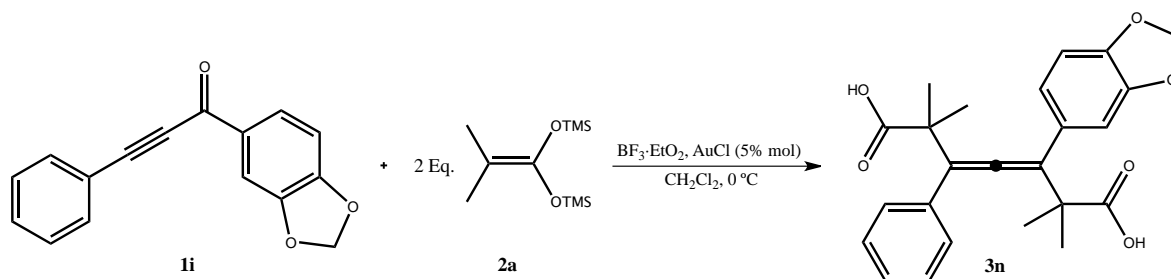
Esquema 16.4. Síntesis de alenos, con el GED en diferente posición.

Tabla 4.5. Síntesis de alenos, con el GED en diferente posición

Compuesto	GED	Rendimiento (%)	Tiempo
3k	<i>o</i> -OCH ₃	49	20 min
3l	<i>m</i> -OCH ₃	63	15 min
3m	<i>p</i> -OCH ₃	70	15 min

La **Tabla 4.5** muestra los datos obtenidos. Contrario a lo que se esperaba, que GED en posición *orto* exhibiera un comportamiento análogo a cuando se encuentra en *para*, el rendimiento de **3k** es menor con respecto a **3m**. Por otro lado, el aleno **3l** con el GED en posición *meta* muestra un rendimiento similar al de **3m**, lo que sugiere que la influencia del GED se basa tanto en efectos electrónicos, como estéricos. Aparentemente la donación electrónica favorece la estabilización de un intermediario de tipo catiónico, involucrado en el mecanismo de reacción. Cuando el GED está en posición *orto* el ataque nucleofílico estará comprometido por impedimento estérico.

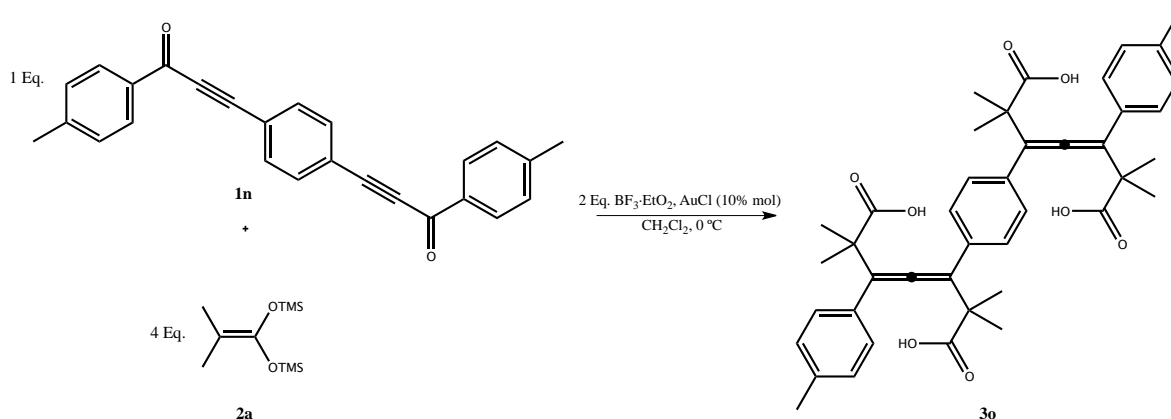
Con la certeza de que se pueden obtener alenos tetrasustituidos a partir de cetonas propargílicas con el grupo GED en diferentes posiciones, se decidió emplear una cetona con un grupo electrodonador con dos oxígenos, con la perspectiva de que éstos pudieran donar mayor densidad electrónica, favoreciendo así la formación del aleno correspondiente (**Esquema 16.5**).



Esquema 16.5. Síntesis de aleno, con grupo electrodonador con dos oxígenos.

En concordancia a lo esperado, se obtuvo el compuesto **3n** con un excelente rendimiento, el cual fue de 92 % y un tiempo de reacción de 10 min, lo que plantea que los oxígenos ejercen un efecto de sinérgico beneficiando la formación del aleno.

Finalmente, se planeó utilizar una cetona propargílica doble, con la finalidad de obtener una molécula que presentara dos alenos en su estructura. La cantidad de acetal de *bis*(trimetilsili) cetena empleada fue de 4 equivalentes con respecto a la cetona (**Esquema 16.6**).



Esquema 16.6. Síntesis de alenos, mediante una cetona propargílica doble.

Se logró obtener **3o** con un rendimiento del 40%, que aún cuando es moderado da certeza de que el método empleado es eficaz para la obtención de moléculas de mayor complejidad, ampliando así el panorama acerca de las futuras moléculas

que se podrían preparar, conociendo los sustituyente que pueden ser modificados en la formación de alenos.

El espectro de IR del compuesto **3o** muestra una banda ancha en 3129 cm^{-1} correspondiente al enlace -OH del grupo funcional ácido carboxílico, así como la banda característica del estiramiento C=O del carbonilo de ácido en 1698 cm^{-1} (Figura 22.1).

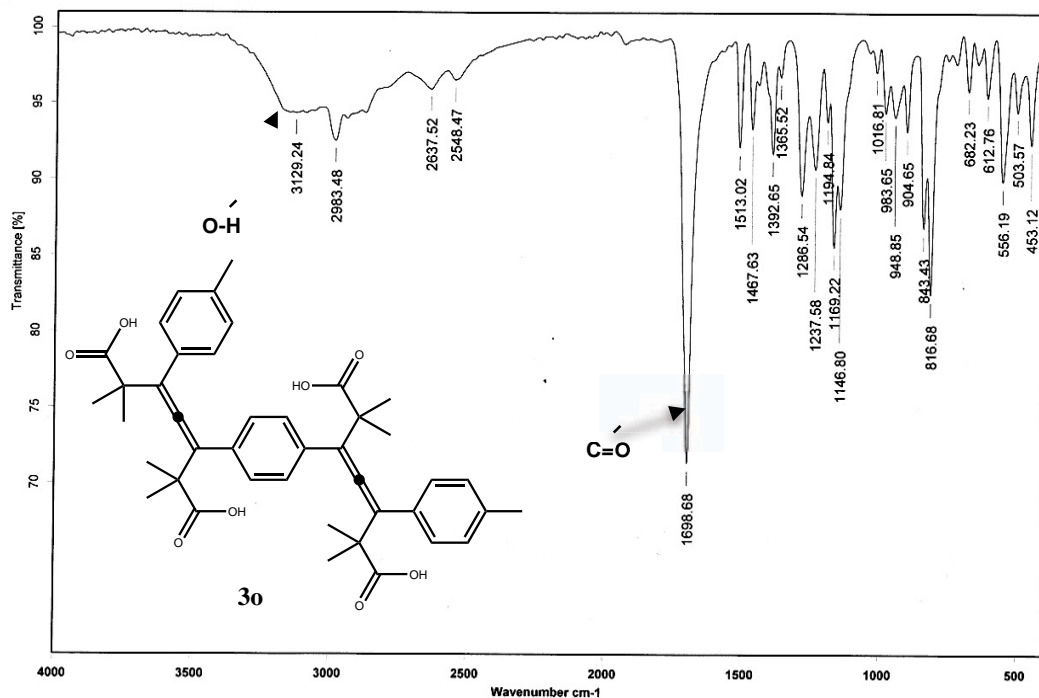


Figura 22.1. Espectro de IR (pastilla) de **3o**.

La espectrometría de masas de FAB^+ , de **3o** muestra al $[\text{M}+1]^+$ en m/z 679. A su vez se puede observar el pico m/z 591 correspondiente a la pérdida del fragmento $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$, dicho fragmento resulta ser una pérdida recurrente en esta clase de alenos, esta es el resultado de una descarboxilación previa, seguida de la subsecuente ruptura de dos metilos (Figura 22.2).

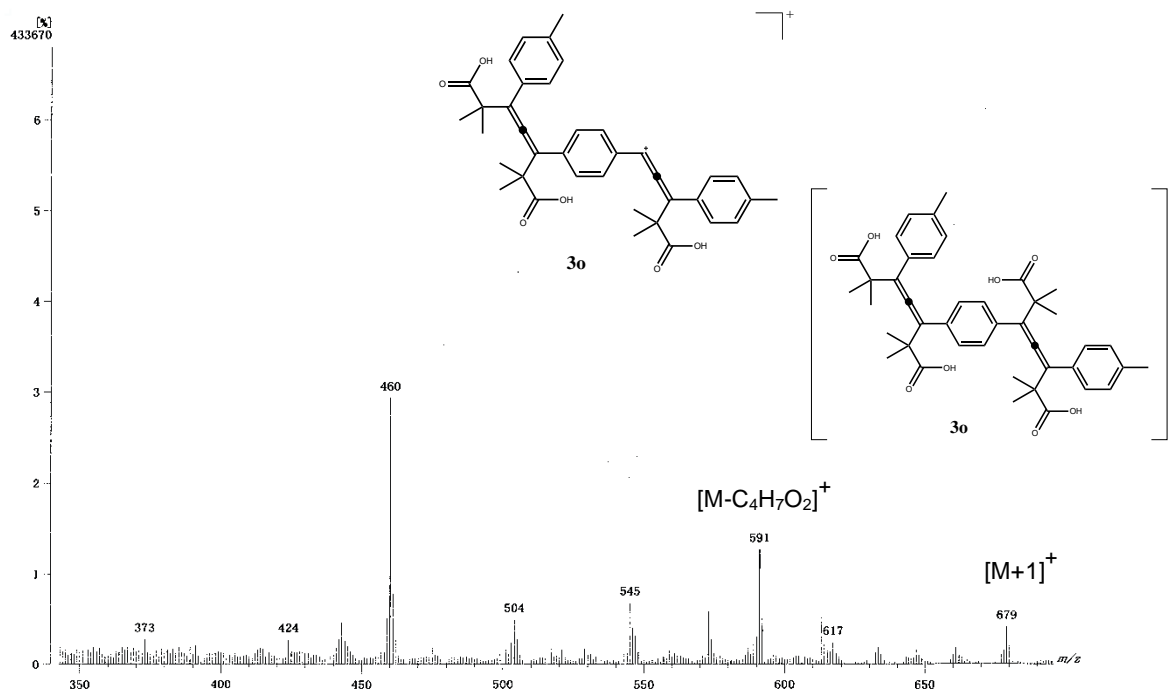
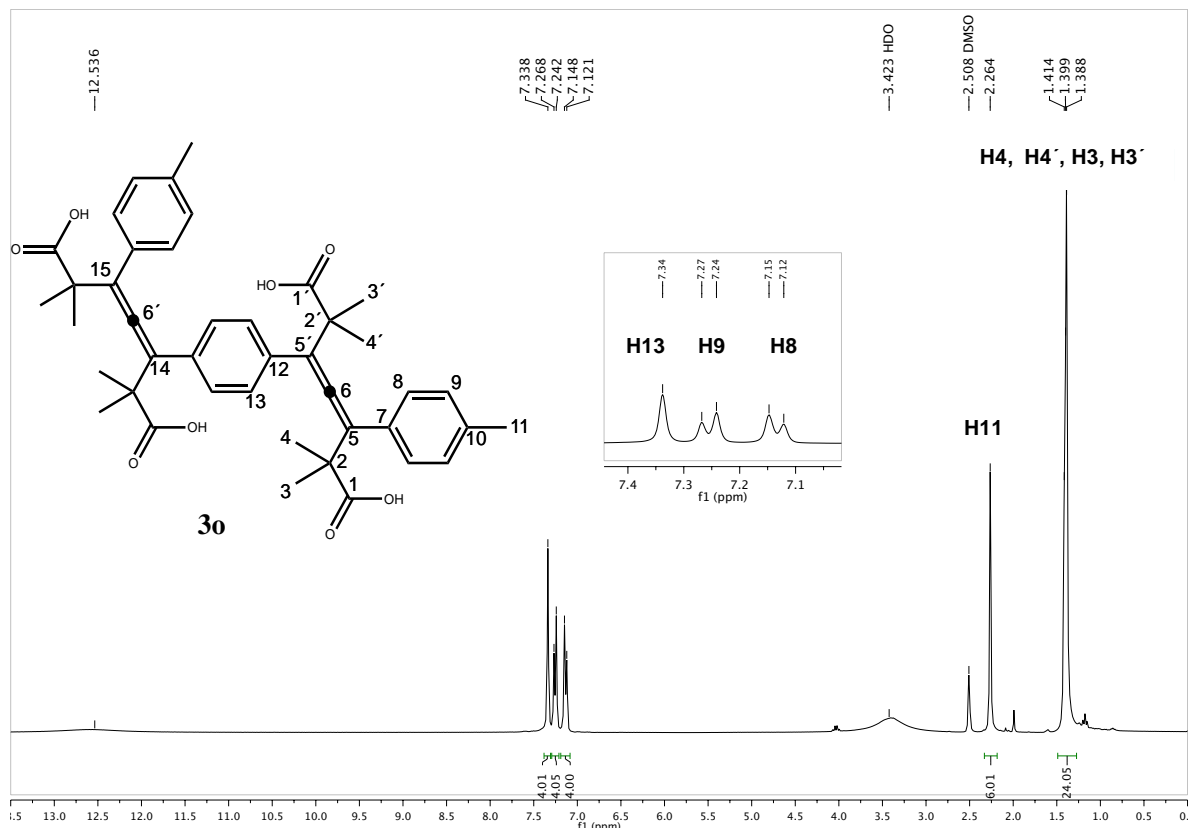


Figura 22.2. Espectro de masas (FAB⁺) de **3o**.

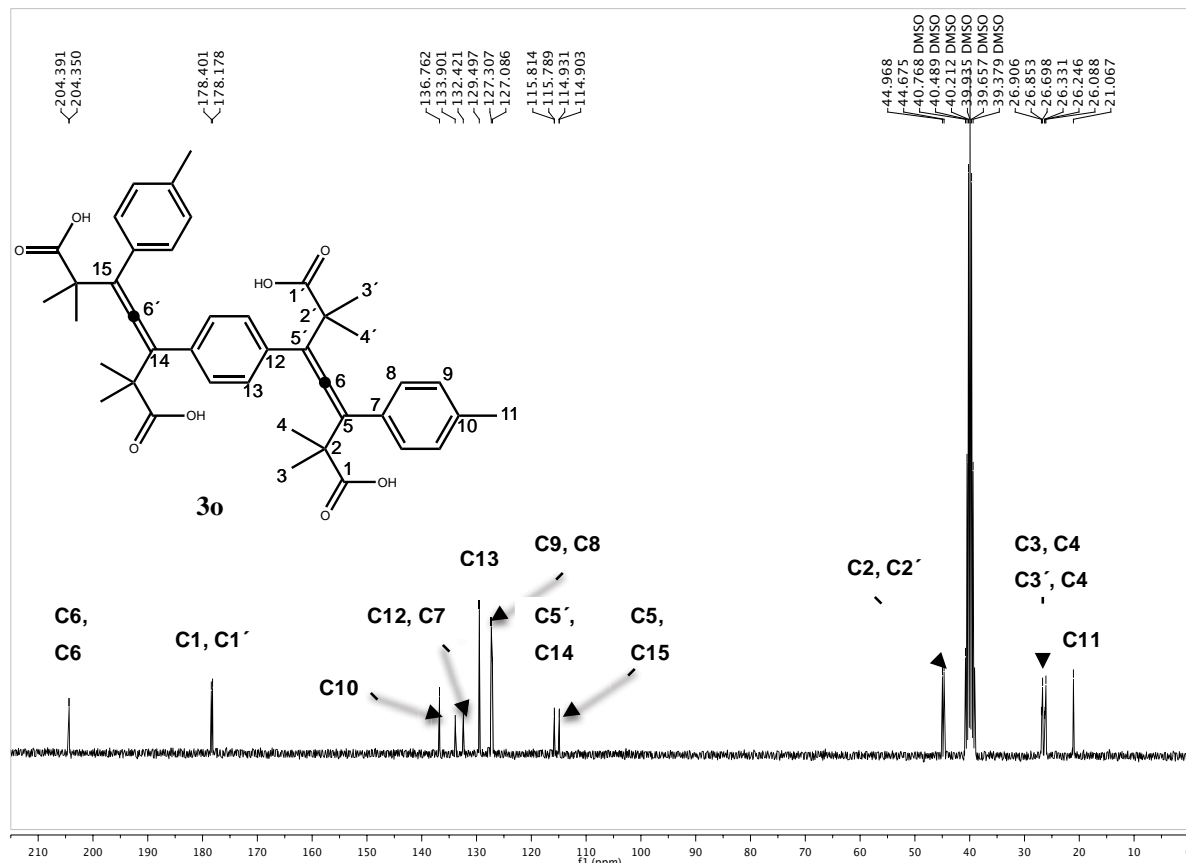
El espectro de RMN de compuesto **3o** muestra una señal ancha en 12.53 ppm correspondiente a los hidrógenos de los ácidos carboxílicos. A su vez se puede observar una señal simple en 7.34 correspondiente a los hidrógenos H13, la cual integra para 4H; en 7.25 ppm se puede apreciar una señal doble que presenta una constante de acoplamiento de $J = 7.8$ Hz, que integra para 4H correspondiente a H9. De igual modo, se puede visualizar H8 como una señal doble en 7.13 ppm de que tiene una constantes de acoplamiento de $J = 8.1$ Hz que integra para 4H. Se observa también una señal simple en 2.26 ppm corresponde a los hidrógenos en H11. Por último, se puede ver señales simples en 1.41, 1.39 y 1.38 ppm perteneciente a los hidrógenos de los metilos vecinos al ácido carboxílico, con una integral de 24H (Figura 22.3).



Espectro 22.3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) de **3o**.

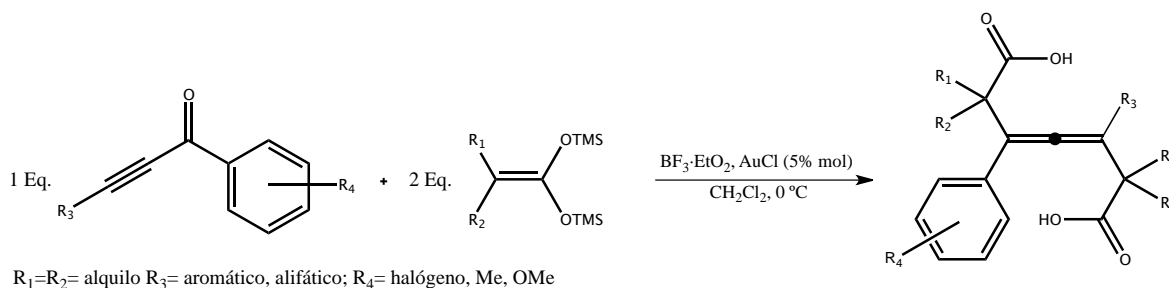
El espectro de RMN de ^{13}C de **3o**, permite confirmar la obtención de una molécula con dos alenos en su estructura, debido a que se observan dos señales correspondiente al carbono central del aleno ($\text{C}=\underline{\text{C}}=\text{C}$) en 204.3 y 204.3 ppm, así como dos señales pertenecientes a los carbonos de los carbonilos, una en 178.4 ppm y otra en 178.1 ppm. En 136.76 ppm se localiza la señal de los carbonos cuaternarios C10, mientras que la señal en 133.9 ppm pertenece a los carbonos C12 del anillo aromático central; los carbonos C7 aparecen en 132.4 ppm y la señal de 129.49 ppm se asigna a los carbonos C13, debido a que el anillo aromático en el cual se encuentra, presenta una doble desprotección por la vecindad de los carbonos con hibridación sp^2 del aleno, que provoca que C13 se desplace a campo bajo. Las señales en 127.3 y 127.0 ppm corresponden a los carbonos C9 y C8 respectivamente y las señales de los carbonos laterales del aleno también se encuentran duplicadas como resultado de la presencia de dos grupos alenos, en 115.8, 115.7, 114.9 y 114.9 ppm asignando las dos primeras a

los carbonos C5' dado que las restantes son asignadas a los carbonos C5 dado el efecto del grupo electrodonador que hace que sus señales aparezcan a campo alto. En la zona comprendida entre 26.9-26.0 ppm se pueden apreciar las señales correspondientes a los metilos C4, C4', C3, C3' y a campo más alto se puede ver la señal simple correspondiente a C11 en 21.0 ppm (**Figura 22.4**).



Espectro 22.4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) de **3o**.

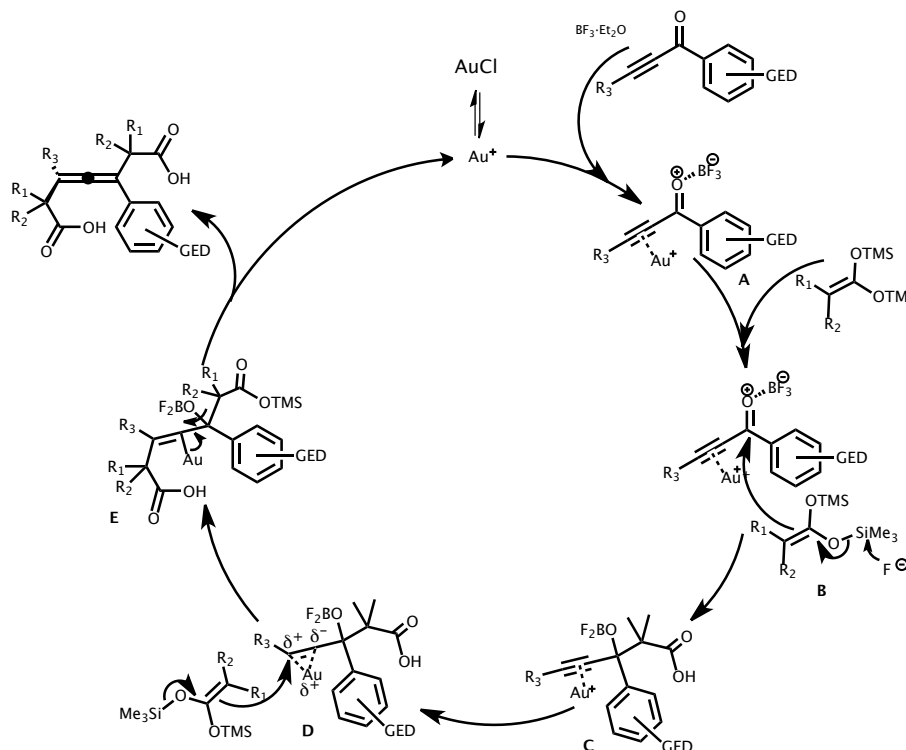
Con la evidencia experimental obtenida. Después de realizar las modificaciones estructurales inicialmente planteadas, tanto a los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena así como a las cetonas propargílicas, se propone un esquema de reacción generalizado para la preparación de alenos tetrasustituidos (**Esquema 16.7**).



Esquema 16.7 Generalización para la formación de alenos tetrasustituidos.

4.3.2. Mecanismo de formación de alenos tetrasustituidos

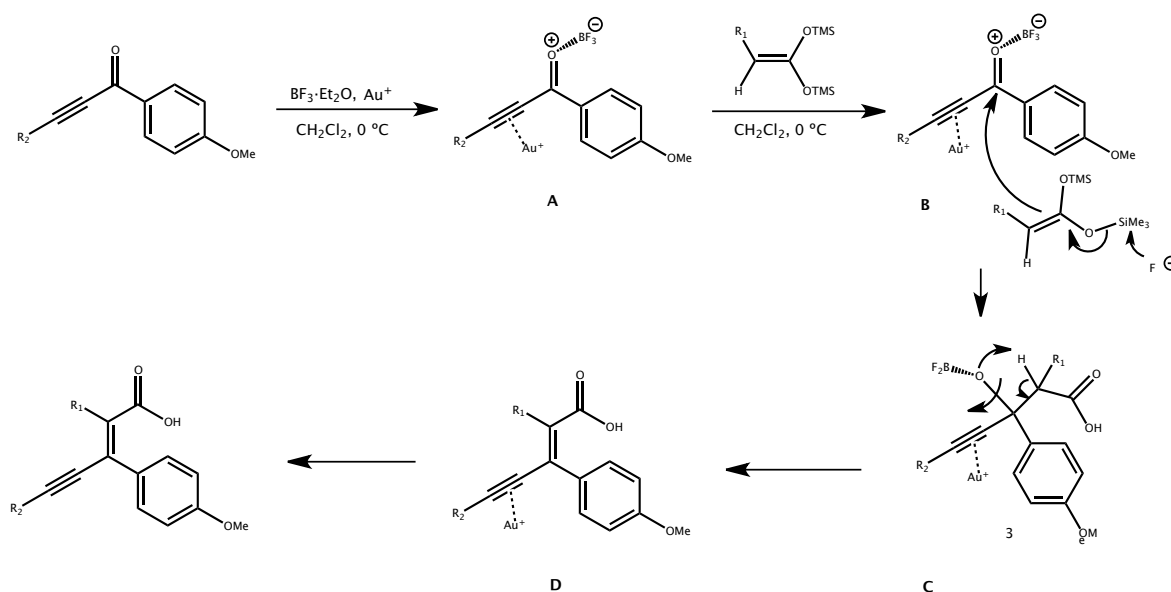
Primeramente, se contempla la activación del grupo carbonilo por medio del $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, así como la activación de la triple ligadura mediante la coordinación del Au^+ (**A**). Posteriormente, se efectúa un ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)aceteno (**B**), conduciendo a la formación de (**C**). Enseguida, se realiza otro ataque nucleofílico sobre el alquino (**D**), dando lugar a un intermediario (**E**). Después, a través de una eliminación se recupera la especie catalítica Au^+ y se forma el aleno correspondiente (**Esquema 16.8**).



Esquema 16.8. Posible mecanismo para la formación de alenos tetrasustituidos.

4.3.3. Mecanismo de formación de eninos

Inicialmente, se propone la activación del grupo carbonilo por medio del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, así como la coordinación del Au^+ a la triple ligadura (**A**). Posteriormente, se efectúa un ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el carbonilo (**B**). Después, se efectúa una reacción de eliminación, imposibilitando un segundo ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**C**). Por último, se lleva a cabo la decoordinación de la especie Au^+ , formándose el enino correspondiente (**D**) (**Esquema 16.9**).

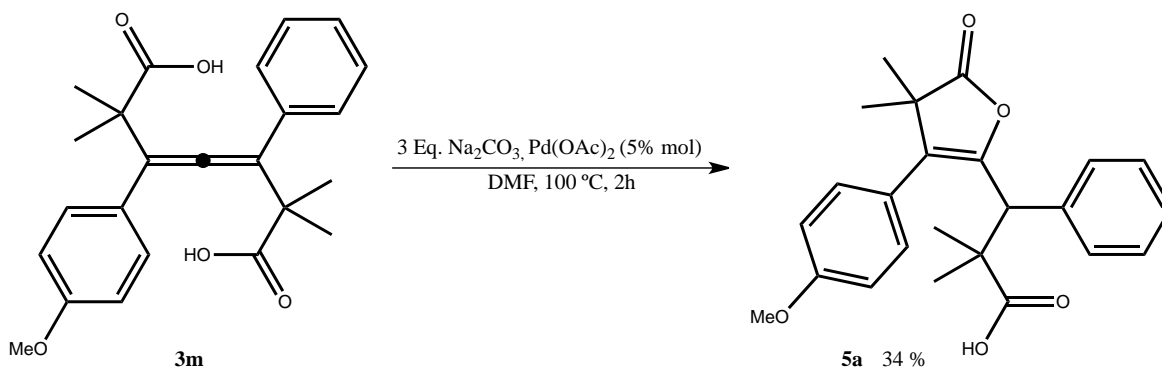


Esquema 16.9. Posible mecanismo para la formación de eninos.

4.4. Síntesis de γ -lactonas

Una vez concluida la obtención de los alenos tetrasustituidos, se dispuso estudiar la reactividad de éstos. Inicialmente, en reacciones de ciclación, debido a que esta reacción ha sido ampliamente documentada en la literatura para alenos que presentan un nucleófilo en su estructura. Además, esta reacción presenta la ventaja de ser acceso a lactonas altamente funcionalizadas.

El estudio se inició tomando como sustrato modelo la ciclación del aleno **3m**. La reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo, utilizando como catalizador una fuente de Pd (II). El seguimiento de reacción se efectuó a través de cromatografía en capa fina, durante un período de 2h con intervalos de 15 min. Posteriormente, se determinó la estructura del compuesto **5a** (**Esquema 17.1**).

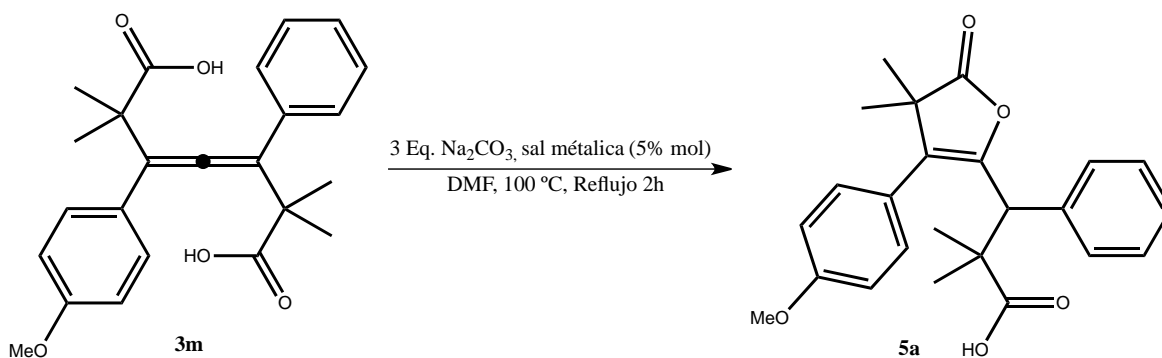


Esquema 17.1. Lactonización del aleno **3m** bajo condiciones de reflujo.

Sin embargo, aún utilizando estas condiciones, que desde el inicio presentan la particularidad del empleo de un catalizador así como de una base, no se obtuvieron resultados del todo satisfactorios, debido al bajo rendimiento. Por otro lado, los resultados dan certeza de que la ciclación de este tipo de alenos conduce a la formación de los productos de interés. Entonces, se buscó mejorar las condiciones de reacción.

4.4.1. Optimización de las condiciones de reacción

Primeramente, se planteó determinar el metal que pudiera aumentar los rendimientos. En la literatura se hace presente que otros metales de transición utilizados en la ciclación de alenos, son sales de oro y cobre. Por lo anterior, se utilizó una fuente de Au (I) y de Cu (I), dejando los otros parámetros de reacción invariables (**Esquema 17.2**).



Esquema 17.2. Lactonización del aleno **3m** con metales de transición.

Tabla 5.1. Lactonización de alenos con metales de transición

Compuesto	Sal utilizada	Rendimiento (%)
5a	AuCl	45
5a	CuBr	57
5a	Pd(AcO) ₂	34

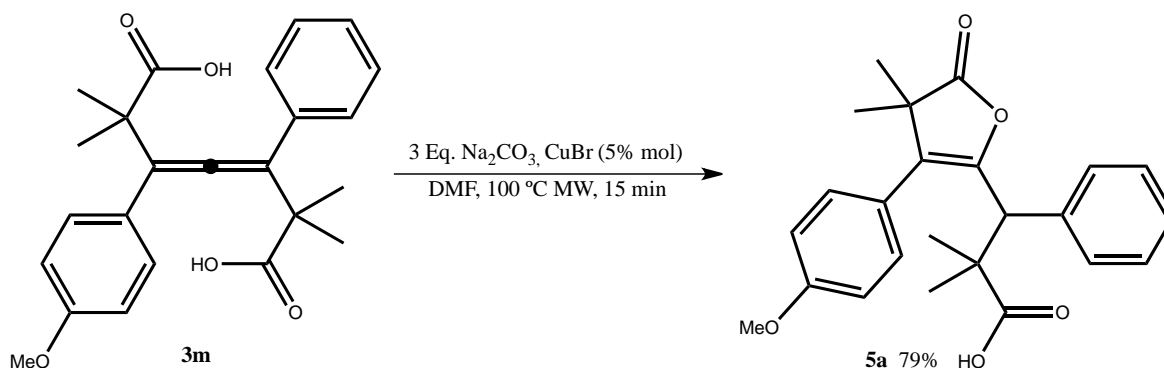
Los resultados se muestran en la **Tabla 5.1**. Se puede observar cómo cobre es el metal de transición que da un mejor rendimiento. Además, trabajar con una sal de cobre brinda un gran beneficio a nuestro protocolo, si se considera una reducción en el costo monetario en comparación con las fuentes de oro y paladio. También, desde el punto de vista técnico, trabajar con CuBr evita tener precauciones como la fotosensibilidad presentada por AuCl o la necesidad de utilizar disolventes anhidros e atmósfera inerte.

Habiendo examinado las ventajas de utilizar CuBr como catalizador y al ser éste un metal de fácil acceso y económico, no se planteó evaluar ningún otro metal. Además, se consideró que la cantidad utilizada es adecuada y acorde a la literatura citada.^{90b} Por lo consiguiente, se procedió a evaluar la importancia de la fuente de calentamiento, debido a que la placa de cromatografía en capa fina revela la generación de una cantidad significativa de subproductos (difícil de separar por métodos convencionales). Considerando que quizás esto se debe al

tiempo de reacción, en el cual se mantiene una temperatura de 100 °C. Se planeó la reducción del tiempo de reacción mediante el uso de la energía de microondas.

Inicialmente, la reacción fue programada a 100°C por un tiempo de 5 min en un reactor Monowave 300 single-mode Anton Paar, debido a que a través de cromatografía en capa fina se reveló que la materia prima no se consumió en su totalidad, se decidió programar nuevamente por 5 min y así sucesivamente hasta una completa transformación de sustrato a producto.

Por fortuna los resultados fueron muy alentadores, debido a que se disminuyó el tiempo de reacción inicial de 2 h a 15 min y la formación de subproductos de igual modo se redujó. Como consecuencia el rendimiento se incrementó a 79 % (Esquema 17.3).



Esquema 17.3. Lactonización del aleno **3m** mediante energía de microondas.

El resultado anterior se puede explicar en base a la teoría propia del calentamiento de microondas. La temperatura uniforme, disminuye la formación de productos de descomposición.¹⁰¹

Asimismo, se debe tener presente que el disolvente empleado (DMF) es excelente para el calentamiento por microondas, por su constante dieléctrica. Por lo tanto, la siguiente modificación a las condiciones de reacción fue el disolvente. Además, se pensó usar un disolvente que se pudiera retirar más fácilmente de la mezcla de

reacción. Por lo anterior, el disolvente seleccionado fue el acetonitrilo. Los resultados obtenidos se pueden apreciar en la **Tabla 5.2**.

Tabla 5.2. Disolventes empleados en la reacción de lactonización de **5a**

Compuesto	Disolvente	Constante dieléctrica (ϵ_s)	Rendimiento (%) ^a
5a	Acetonitrilo	36	62
5a	DMF	36.7	79

^aTR= 15 min.

El rendimiento disminuyó debido a la baja solubilidad del sustrato en acetonitrilo. Esto trae a colación una peculiaridad de estos alenos y es su total solubilidad únicamente en disolvente polares apróticos tales como el DMF y DMSO. Tomando en cuenta el mayor punto de ebullición exhibido por el DMSO se decidió no utilizarlo, manteniendo al DMF como el disolvente de elección.

Finalmente, se estudió la importancia de la base utilizada. Para esto se varió la cantidad de equivalentes, así como el cambio del contraión de la misma. En la **Tabla 5.3** se pueden apreciar los rendimientos obtenidos. Se fijó el tiempo de reacción en 15 min.

Tabla 5.3. Variación del No. de equivalente de la base utilizada

Compuesto	Base	No. de Eq.	Rendimiento (%) ^a
5a	Na ₂ CO ₃	1	56
5a	Na ₂ CO ₃	2	77
5a	Na ₂ CO ₃	3	79
5a	K ₂ CO ₃	2	85

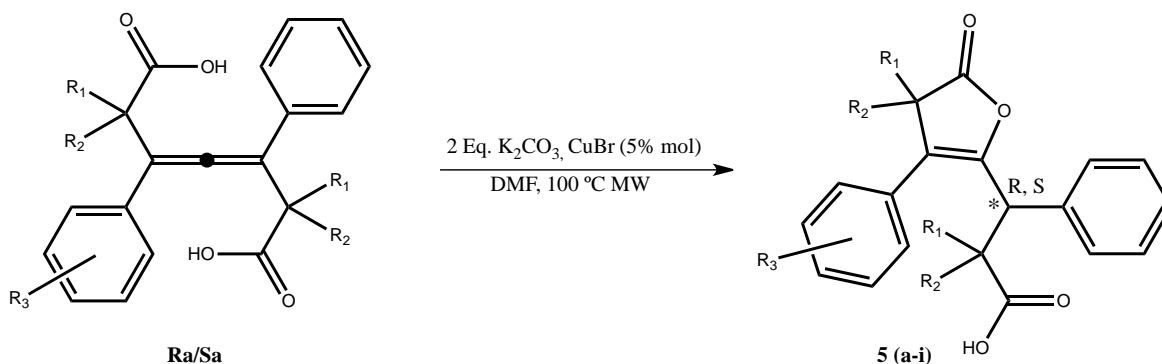
^aTR= 15 min.

Se puede apreciar que cuando el No. de equivalentes de base se reduce el rendimiento de igual forma se ve disminuido. Esto se debe a que la materia prima no se consumió totalmente, mientras que con 2 equivalentes, los rendimientos

obtenidos son similares a cuando se utilizan 3 equivalentes. Probablemente esta pequeña diferencia se debe a razones técnicas más que propiamente del seno de reacción. Debido a la baja solubilidad presentada por el Na_2CO_3 en DMF, es necesaria una mayor cantidad de ésta para generar el anión carboxilato que es el nucleófilo del proceso de ciclación. A su vez, contar con mayor cantidad de base implica que en el medio de reacción se tiene mayor cantidad de iones, indispensables para la irradiación por microondas. En base a lo anterior, se estimó que la cantidad apropiada de base eran 2 equivalentes. De esta manera, se realizó un experimento más, cambiando el contraión de la base. El resultado fue positivo el rendimiento se incrementó a 85% (entrada 4, **Tabla 5.3**).

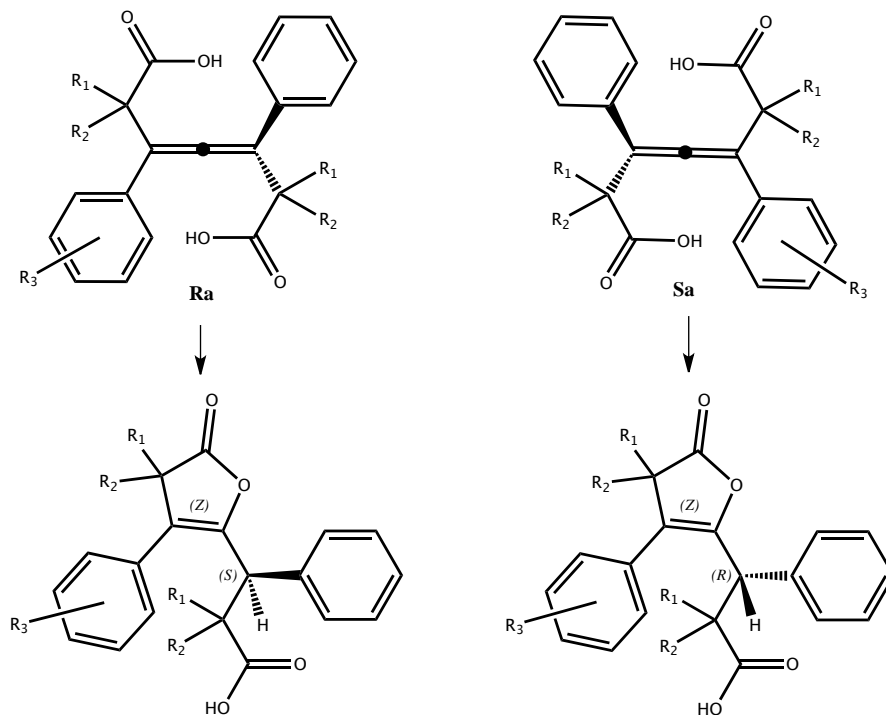
4.4.2. Síntesis de Δ - β,γ -butenóidos

Una vez realizada la optimización de las condiciones de reacción, se consideró empezar la síntesis de los productos de interés. A partir de los compuestos **3a**, **3b**, **3c**, **3e**, **3l**, **3m** y **3n** se formaron los respectivos Δ - β,γ -butenóidos por la metodología señalada en el **Esquema 17.4**. Cabe destacar que los compuestos obtenidos no han sido reportados previamente en la literatura.



Es importante aclarar que no se resolvió la mezcla enantiomérica de alenos tetrasustituidos, por lo que en la reacción de ciclación se forma un nuevo centro estereogénico, dando lugar a formación de dos productos enantioméricos. Sin

embargo, no se llevo a cabo la separación de éstos. Para fines prácticos se decidió denominar **5** a la mezcla de enantiómeros (**Esquema 17.5**).

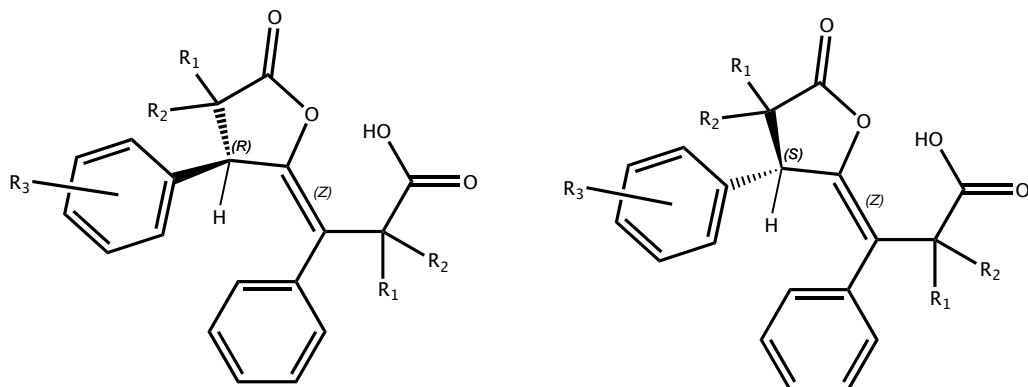


Esquema 17.5. Formación de enantiómeros **5**.

La configuración del doble enlace endocíclico se determinó a través del experimento de RMN de 2D NOESY. Así como por medio de la estructura de rayos X de **5i**.

La espectroscopia de RMN revela la presencia de otro producto. Debido a que el espectro de ^1H presenta una señal contigua a la correspondiente al protón del nuevo centro estereogénico. A su vez, las señales de los hidrógenos del metoxilo y de los metilos también se encuentran duplicadas. Analizando el espectro de ^{13}C se puede ver como algunas señales se encuentran duplicadas, confirmando de esta manera la existencia de otro compuesto. Sin embargo, los experimentos de RMN de 2D no permiten determinar la identidad de dicho compuesto, esto quizás se debe a que la cantidad que se forma de éste no es la suficiente para poder evidenciar las correlaciones que presenta su estructura.

Tomando en cuenta que por medio del cambio del fenilo por una una cadena alifática, se obtiene la formación de γ -alquiliden- γ -lactonas. Se puede proponer la estructura de este compuesto, el cual quizás presente el doble enlace exocíclico. Formándose de igual modo un par de enantiómeros. Por motivos técnicos se decidió asignar **5'** a esta mezcla de enantiómeros (**Esquema 17.6**).



Esquema 17.6. Formación de enantiómeros **5'**.

En la **Tabla 5.4** se encuentran los resultados obtenidos.

Tabla 5.4. Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento global (%)	Tiempo	Relación <i>endo/exo</i> (5:5')
5a/5a'	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	85	15 min	8:2
5b/5b'	CH ₃	CH ₃	<i>m</i> -OCH ₃	71	30 min	8:2
5c/5c'	-(CH ₂) ₃ -		<i>p</i> -OCH ₃	65	10 min	9:1
5d/5d'	-(CH ₂) ₄ -		<i>p</i> -OCH ₃	74	10 min	9:1
5e/5e'	-(CH ₂) ₅ -		<i>p</i> -OCH ₃	88	10 min	9:1
5f/5f'	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -F	57	20 min	6:4
5g/5g'	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -Cl	70	25 min	8:2
5h/5h'	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -Br	56	30 min	8:2
5i/5i'	CH ₃	CH ₃	CH ₂ O ₂	91	15 min	9:1

Es importante aclarar que la relación *endo/exo* se realizó por medio de RMN de ^1H . Con base en las señales alrededor de 4 ppm, asignadas al centro estereogénico de los compuestos *endo/exo*.

Como se señaló en los antecedentes a partir de la reacción de lactonización de alenos, es posible la formación de ciclos de 5 y 6 miembros. Así como la formación de productos que presenten el enlace endocíclico y exocíclico. Sin embargo, con base en los datos espectroscópicos obtenidos fue posible determinar que la ciclación a partir de este tipo de alenos, se realizó de manera regioselectiva sobre el carbono central del aleno. Mientras que el doble enlace exhibido puede ser endocíclico o exocíclico, cuando se tiene dos sustituyentes aromáticos.

La caracterización de los nuevos compuestos se realizó por medio de las técnicas de IR, EM, y RMN de ^1H y ^{13}C , así como experimentos de 2D. Confirmando la formación de los Δ - β,γ -butenólidos.

Es importante señalar que no fue posible la separación de la mezcla de compuestos *endo/exo*, mediante cromatografía en columna. Aún cuando dicho proceso fue realizado en varias ocasiones. Por tal motivo la espectroscopia descrita corresponde a la mezcla de los compuestos **5a/5a'**.

En el espectro de IR de la mezcla **5a/5a'** muestra una banda ancha en 3188 cm^{-1} correspondiente al enlace -OH del grupo funcional ácido carboxílico, así como la banda característica del estiramiento C=O del carbonilo de una γ -lactonas en 1768 cm^{-1} . A su vez, se puede apreciar en 1722 cm^{-1} la vibración correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico, así como la banda del doble enlace en 1610 cm^{-1} (**Figura 23.1**).

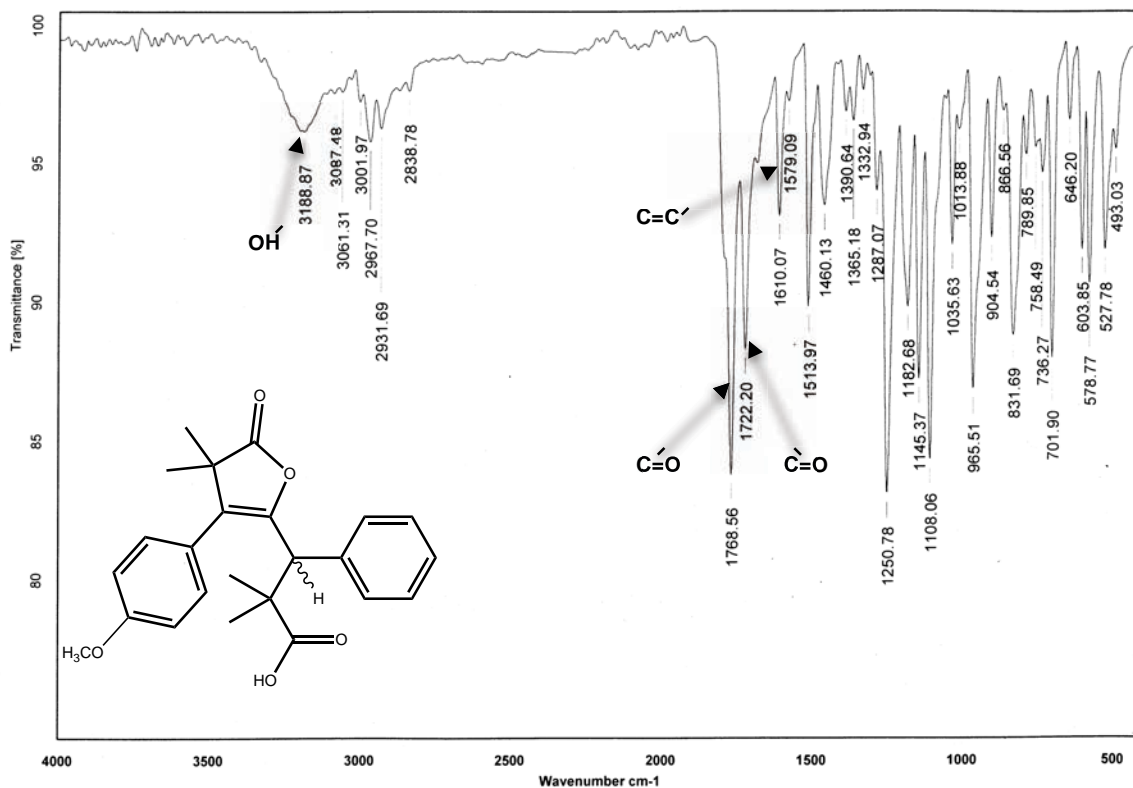


Figura 23.1. Espectro de IR (pastilla) de **5a/5a'**.

La espectrometría de masas de la mezcla **5a/5a'** muestra al ión molecular $[M]^+$ en m/z 394. A su vez, se puede observar el pico m/z 349 correspondiente a la pérdida del fragmento HCO_2 , así como la pérdida del fragmento $C_4H_7O_2$ en m/z 307, que resulta ser de igual modo el pico base (**Figura 23.2**).

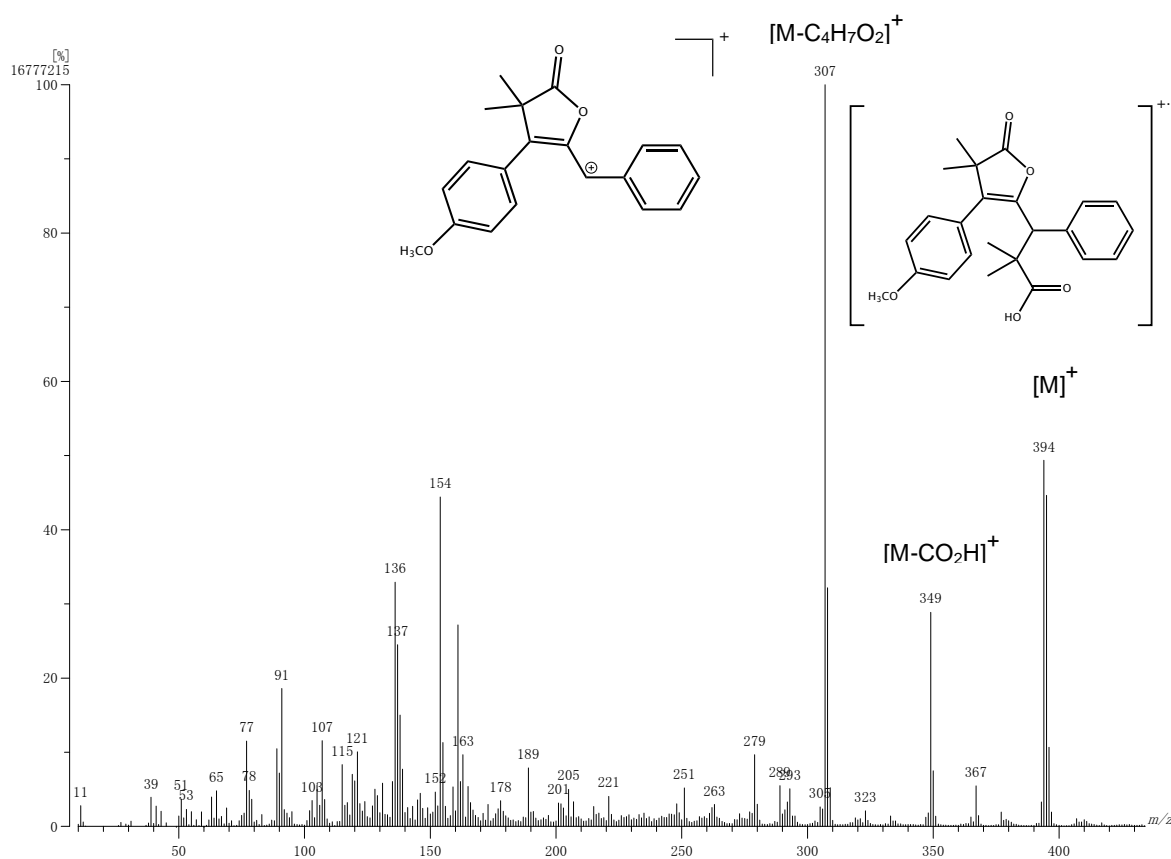


Figura 23.2. Espectro de masas (FAB⁺) de **5a/5a'**.

El espectro de RMN de 1H se observa dos señales simples en 4.03 ppm y 3.97 ppm asignadas a los hidrógenos H7 y H5 de los compuestos **5a** y **5a'** respectivamente, a su vez se puede observar dos señales dobles, que integran para 4H, una en 6.91 ppm con una $J=8.4$ Hz y la otra en 6.85 ppm con un acoplamiento $J=8.4$ Hz, las cuales corresponden a H9 y H8 del sistema A_2B_2 , mientras que el otro anillo aromático exhibe una señal múltiple entre 7.37-7.28 ppm correspondiente a 5H, los metilos se pueden apreciar como señales simples en 1.38, 1.31, 1.19 y 1.08 ppm para **5a**, mientras que los concernientes a **5a'** aparecen en 1.39, 1.30, 1.18 y 1.06 ppm. Los hidrógenos H12 del sustituyente metoxilo de igual forma se observan como dos señales simples en 3.83 ppm para el compuesto **5a** y 3.79 ppm correspondiente al compuesto **5a'** (Figura 23.3).

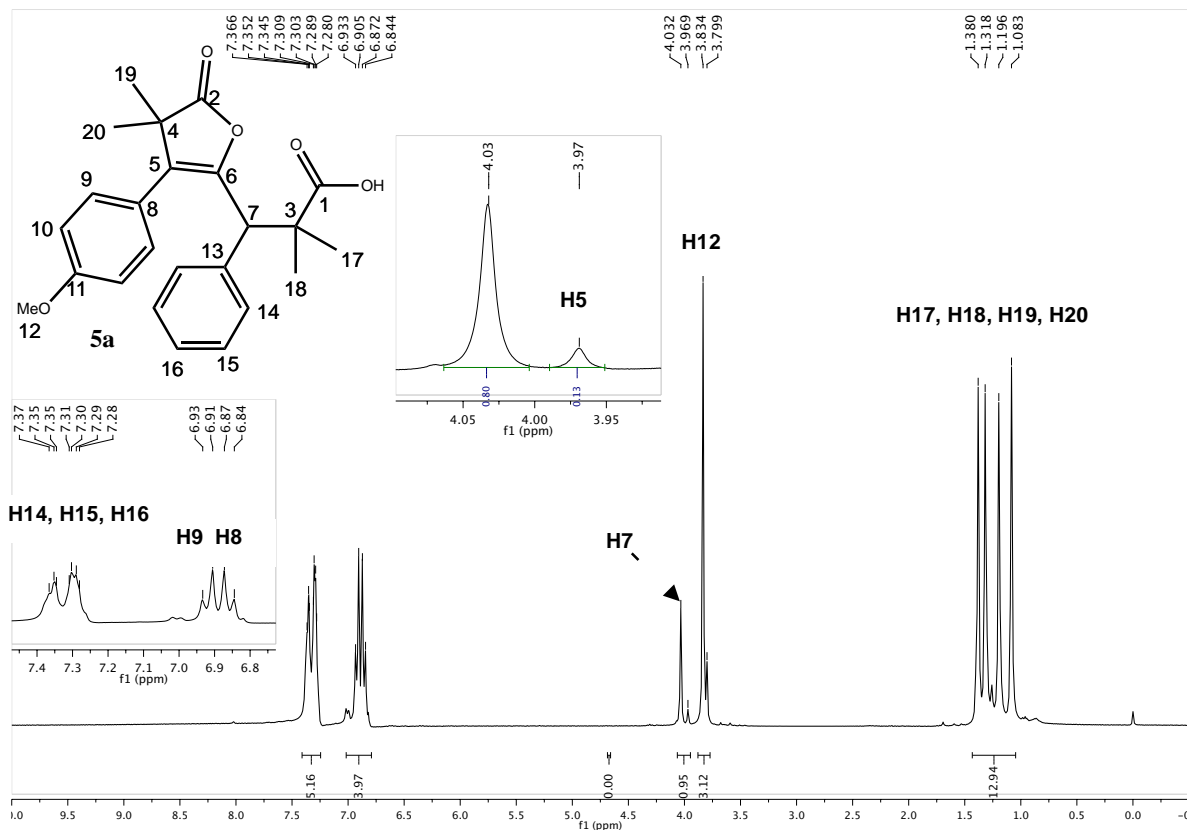


Figura 23.3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **5a**.

En lo referente al espectro de RMN de ^{13}C se puede apreciar como varias de las señales se encuentran duplicadas, sin embargo por cuestiones prácticas se remitirá únicamente a describir las señales que se encuentran en mayor intensidad las cuales corresponden al compuesto **5a**, en la sección experimental se describen a detalle los desplazamientos correspondientes a cada uno de los compuestos de la mezcla.

En el espectro de ^{13}C se puede apreciar la señal del carbono correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico C1 en 182.9 ppm, mientras que la señal en 181.91 ppm corresponde al carbonilo de la lactona. Las señales que ayudan a comprobar la formación de la lactona son las situadas en 147.8 ppm y 126.4 ppm para C6 y C5 respectivamente, éstas conforman el doble enlace (**Figura 23.4**).

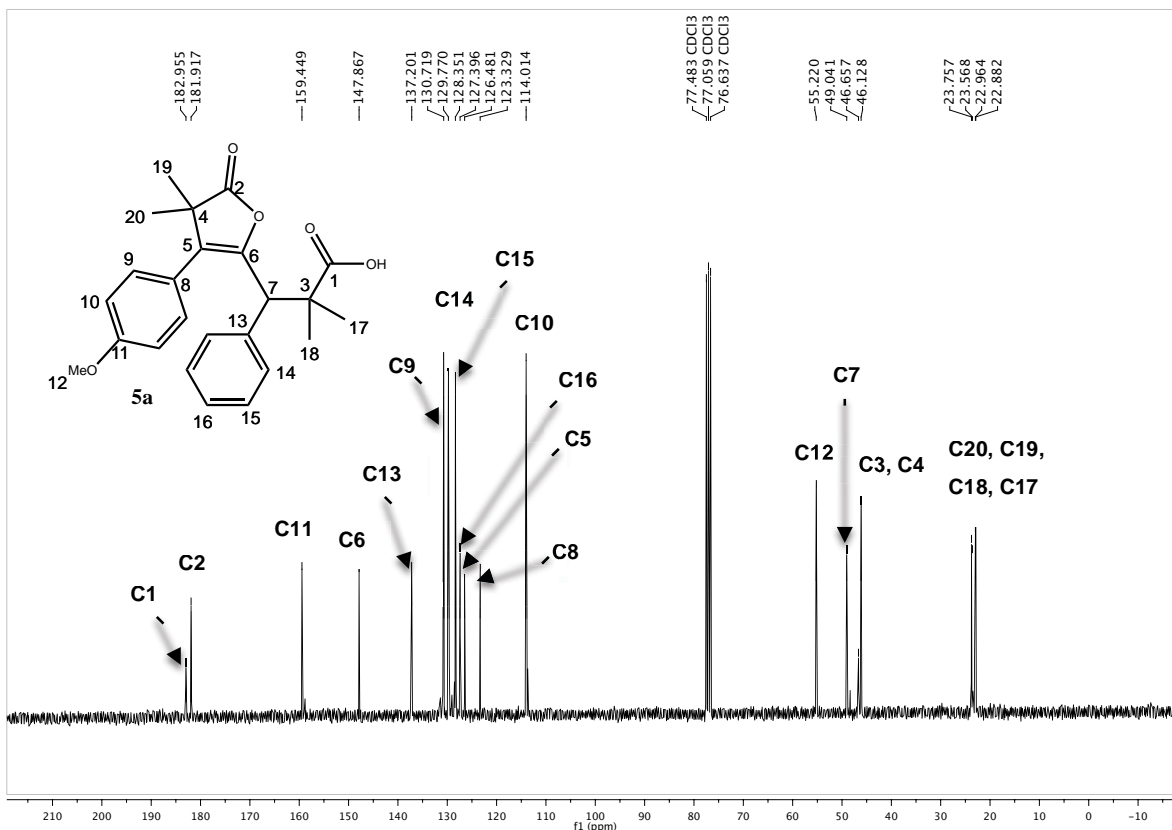


Figura 23.4. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 5a.

Sin embargo, para poder esclarecer la naturaleza del doble enlace, como exocíclico o endocíclico, se requirió del auxilio de experimentos de RMN en 2D, tales como HSQC y HMBC.

Primeramente, se determinaron las correlaciones ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia, entre las señales de importancia cabe destacar la correlación del Hidrógeno H7 con su correspondiente carbono, dicha señal se puede apreciar en [4.04, 49.03], otras señales consideradas de relevancia son las del sistema A_2B_2 , situadas en [6.87,113.93] y [6.9,130.80] ppm, así como las correspondientes al otro sistema aromático en [7.30,128.16], [7.35,129.94] y [7.35,127.80] ppm (**Figura 23.5**).

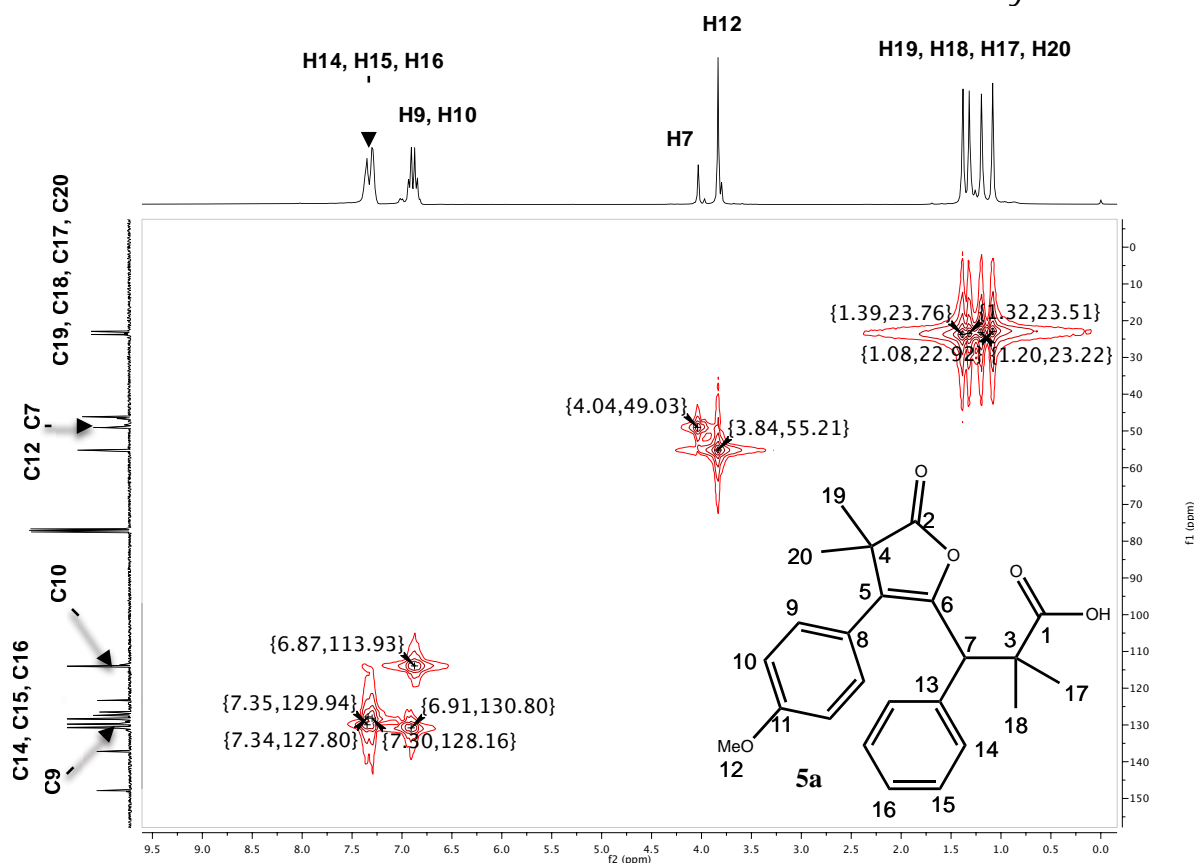


Figura 23.5. Espectro de RMN de HSQC (CDCl_3 , 75 MHz) de 5a.

Posteriormente, se procedió a buscar las correlación ^1H - ^{13}C en el espectro HMBC de H7 con el carbono C14 del fenilo, para corroborar la presencia de un enlace endocíclico, o en su defecto de tratarse de un enlace exocíclico, en su lugar se encontraría la correlación de H5 con el carbono C9 del sistema A_2B_2 (Figura 23.6).

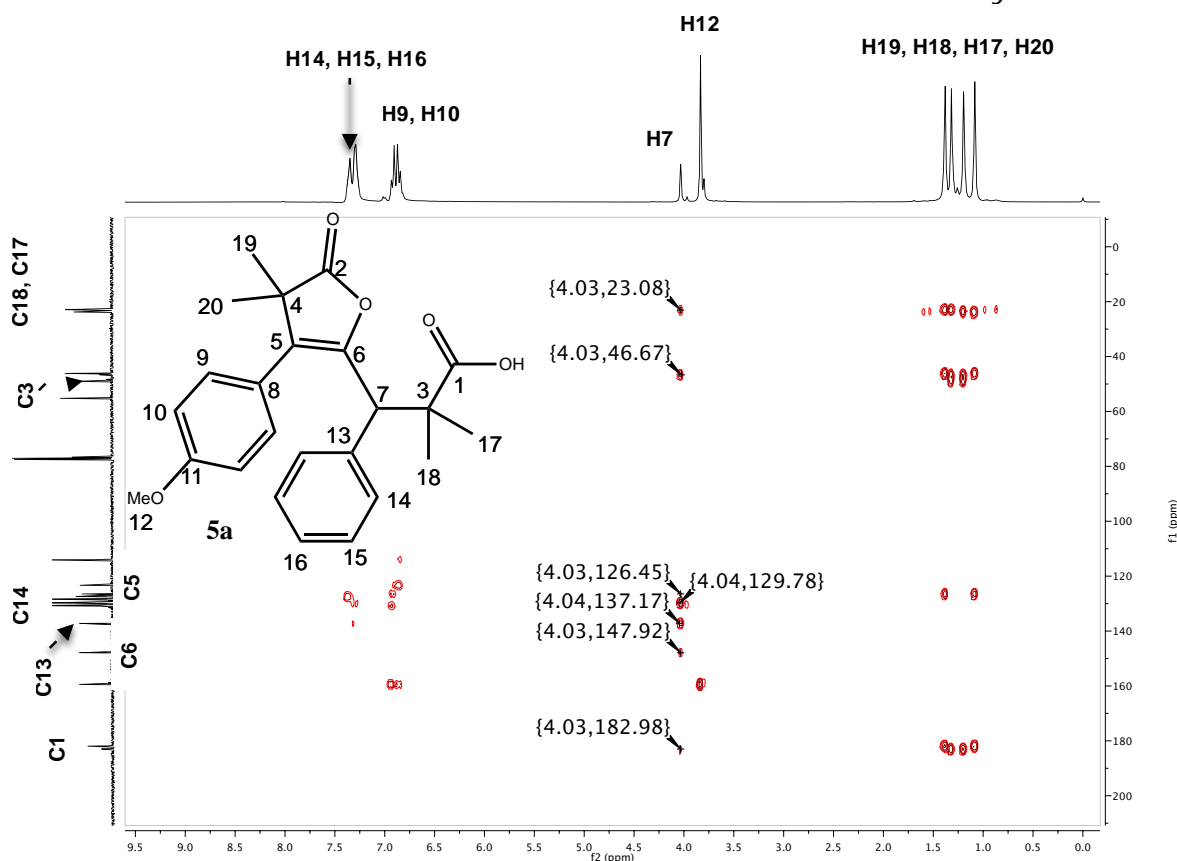


Figura 23.6. Espectro de RMN de HMBC (CDCl_3 , 75 MHz) de **5a**.

La **Figura 23.6** permite observar la correlación de H7 con C14, la señal se muestra en [4.04, 129.79] ppm. Además, se aprecian las correlaciones de H7 con C5 y C6 en [4.03, 126.45] y [4.03, 147.92] ppm respectivamente. Por lo tanto, se confirmó la naturaleza endocíclica del doble enlace para **5a**.

Finalmente, se realizó el experimento NOESY de **5a**, para conocer las correlaciones espaciales de H7, encontrándose su interacción con los hidrógenos H9, H14 de los anillos aromáticos en [7.31, 4.04] y [6.87, 4.03] ppm respectivamente y con los metilos H18 en [4.04, 1.38] ppm y H19 en [4.04, 1.20] ppm (**Figura 23.7**).

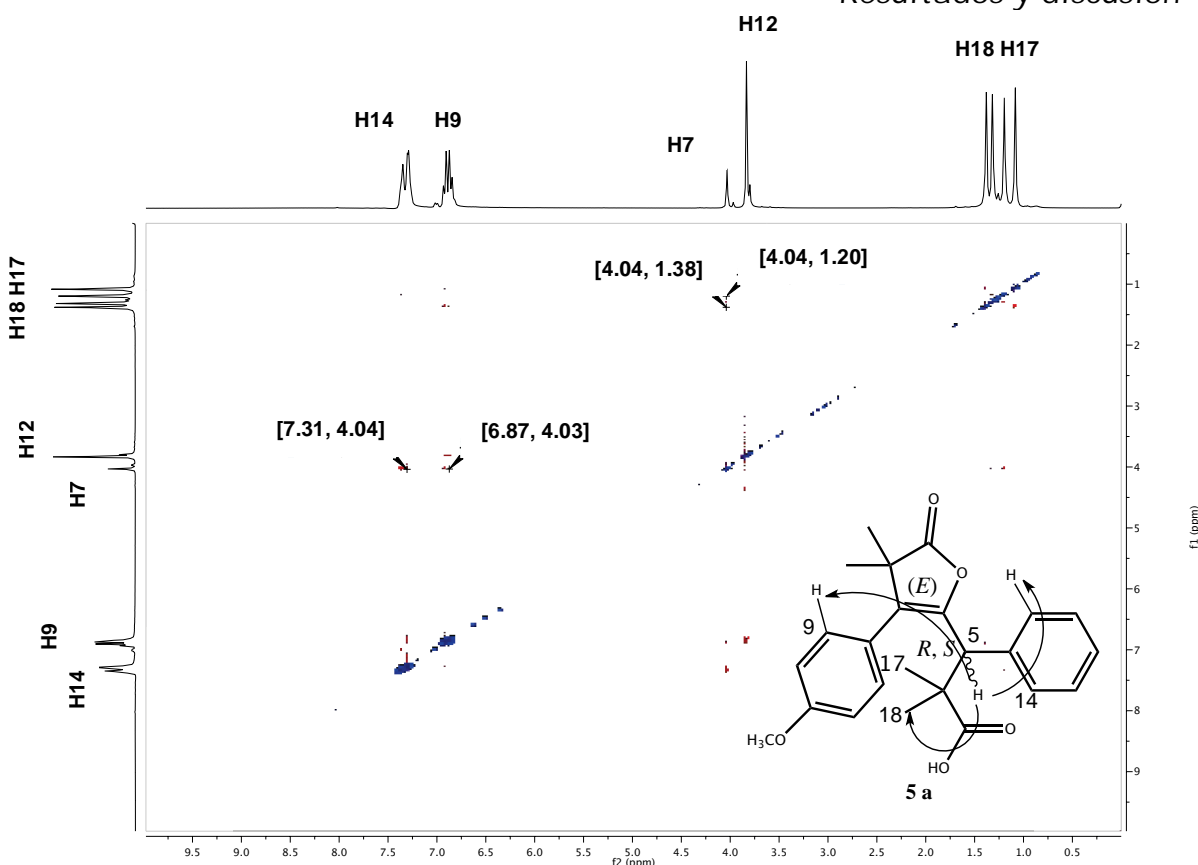


Figura 23.7. Espectro de RMN de 2D NOESY (CDCl_3 , 75 MHz) para 5a.

Para el compuesto 5i, fue posible la obtención de un monocristal con las propiedades adecuadas para su análisis por difracción de rayos X, la Figura 24.1 muestra la proyección ORTEP. Se puede distinguir un anillo de 5 miembros con un enlace endocíclico sustituido en C13 con el arilo que presenta el GED. La distancia comprendida entre C13 y C12 es de 1.321 Å longitud característica de un enlace doble C=C, mientras que la distancia de C3 a C12 es de 1.490 Å que se asemeja a la longitud clásica para un enlace simple C-C. Por lo anterior, se tiene mayor evidencia que la ciclación del aleno se realizó sobre su carbono central y el enlace exhibido es endocíclico. En la Tabla 5.5 se muestran los datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos selectos para el compuesto 5i.

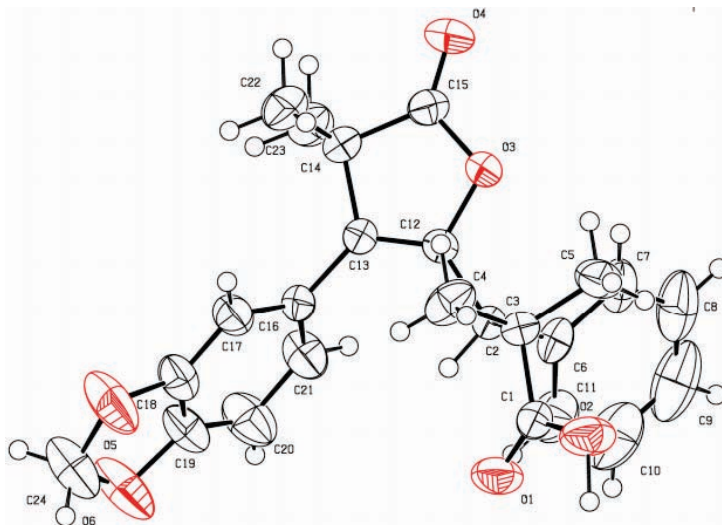


Figura 24.1. Representación ORTEP (elipsoides al 50% de probabilidad) de **5i**.

Tabla 5.5. Datos cristalográficos, ángulos y distancias selectas de **5i**.

Datos cristalográficos		Distancias (Å)	Ángulos (°)
Formula molecular	$C_{24}H_{24}O_6$	C(13)-C(12)	C(3)-C(12)-C(13)
Tamaño del cristal	8.330x18.291x15.091	1.321	130.1 (2)
Sistema cristalino	Monoclínico	C(12)-C(3)	C(12)-C(13)-C(16)
Grupo espacial	P 21/c	1.490	124.4 (2)
Dimensiones de la celda unitaria (Å, °)	a=8.330(2) α = 90	C(13)-C(16)	C(12)-O(3)-C(15)
	b= 18.291(4) β = 105.92	1.480	107.5 (2)
	c= 15.091(4) γ = 90	C(12)-O(3)	C(13)-C(14)-C(15)
Volumen (Å) ³	2211.1 (9)	1.415	101.0 (2)
Z	4	C(15)-O(4)	O(3)-C(3)-C(6)
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.227	1.192	112.7 (2)
Coeficiente de absorción (nm ⁻¹)	0.088		

Los resultados obtenidos para los compuestos **5a-e** sugieren que la coordinación del Cu^+ , es regioselectiva sobre uno de los dobles enlaces del aleno. Esto se debe

a que la densidad electrónica es mayor en el doble enlace con el anillo aromático sustituido con el GED. Por tal motivo, la ciclación dio lugar a la formación de Δ - β,γ -butenólidos que en su ciclo tienen como sustituyente el anillo aromático con el GED. Con respecto a la naturaleza endocíclica del doble enlace se piensa que es el resultado de un proceso de isomerización. Debido a que el aleno no se puede coordinar de forma alílica al cobre al carecer de hidrógenos α . Se plantea entonces la existencia de un intermediario con el doble enlace exocíclico, éste al experimentar interacciones electrónicas poco favorables sufre una transposición, dando lugar a la formación de un compuesto más estable con el doble enlace endocíclico. Sin embargo, dicho proceso no se efectúa en su totalidad, formándose así una mezcla de compuestos con el doble enlace exocíclico y endocíclico. Lo anterior, apoya la idea acerca de la identidad de los compuestos **5'** como moléculas con un doble enlace exocíclico.

Los tiempos de reacción obtenidos para los compuestos **5c**, **5d** y **5e** en comparación con los demás compuestos, sugieren la aseveración de la presencia de un efecto estérico de tipo Thorpe-Ingold, debido al aumento de la velocidad de lactonización con sustituyentes voluminosos.

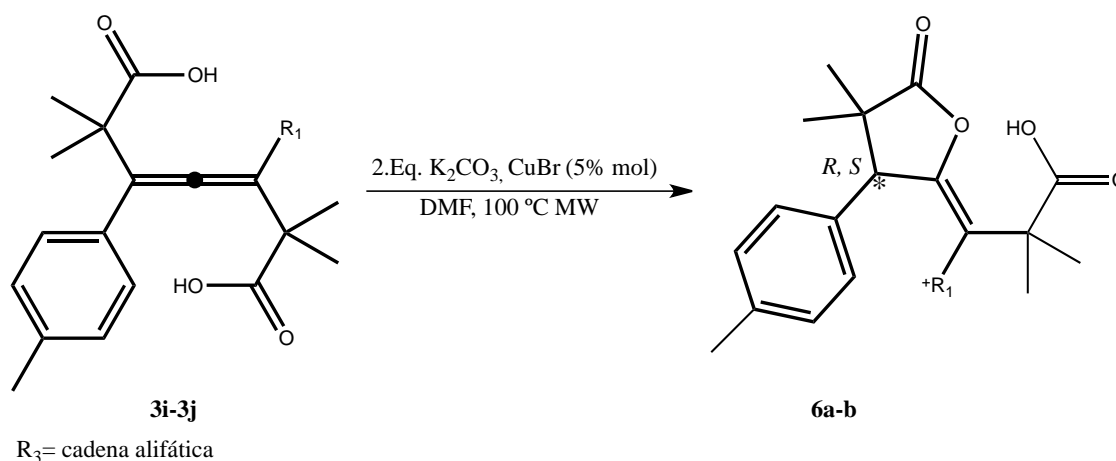
El rendimiento obtenido para el compuesto **5i** hizo evidente la sinergia exhibida por la presencia de dos oxígenos en el grupo arilo, dando como resultado el mejor rendimiento de la serie de compuestos sintetizados.

En relación a los compuestos **5f-h** que ostentan como sustituyente un halógeno, se puede intuir que la electronegatividad creciente del éste ($F > Cl > Br$), desfavorece el proceso de lactonización, ocasionando una disminución de los rendimientos. Esto explicaría por qué el compuesto **5g** que tiene Cl como sustituyente se obtiene en buenos rendimientos. Sin embargo, este planteamiento no aplica a **5h**, puesto que el Br es menos electronegativo que Cl, pero su rendimiento es menor. Se debe considerar entonces la capacidad del Cu de realizar adiciones oxidantes en bromuros de arilo, reduciendo así la obtención del producto de interés.

4.4.3 Síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

Las reacciones de lactonización de alenos **3i** y **3j** se realizaron a la par de los demás alenos. Sin embargo, debido a la reactividad mostrada, como resultado del cambio de uno de los anillos aromáticos por una cadena alifática. Se decidió separar los resultados.

Las condiciones de reacción utilizadas fueron las siguientes (**Esquema 18.1**).



Esquema 18.1. Síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

Los resultados se muestran en la **Tabla 6.1**.

Tabla 6.1. Síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

Compuesto	R ₃	Rendimiento (%) ^a
6a	-(CH ₂) ₃ CH ₃	64
6b	-(CH ₂) ₅ CH ₃	59

^aTR= 30 min

Como consecuencia de que R₃ fue una cadena alifática, se logró la obtención de compuestos que presentaron un doble enlace exocíclico en lugar del endocíclico exhibido por los compuestos **5a-j**.

La caracterización de los compuestos **6a-b** se realizó por medio de las técnicas de IR, EM, y RMN de ^1H y ^{13}C , así como experimentos de 2D, confirmando la formación de γ -alquiliden- γ -lactonas.

Para poder sustentar la estructura exhibida por estos compuestos, a continuación se describen los datos espectroscópicos de **6a**.

En el espectro de IR de **6a** se observa una banda ancha en 2954 cm^{-1} correspondiente al enlace $-\text{OH}$ del grupo funcional ácido carboxílico, así como la banda característica del estiramiento $\text{C}=\text{O}$ del carbonilo de una γ -lactona en 1788 cm^{-1} . A su vez, se puede apreciar en 1691 cm^{-1} la vibración correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico. Sin embargo, no es posible apreciar la banda concerniente al doble enlace (**Figura 25.1**).

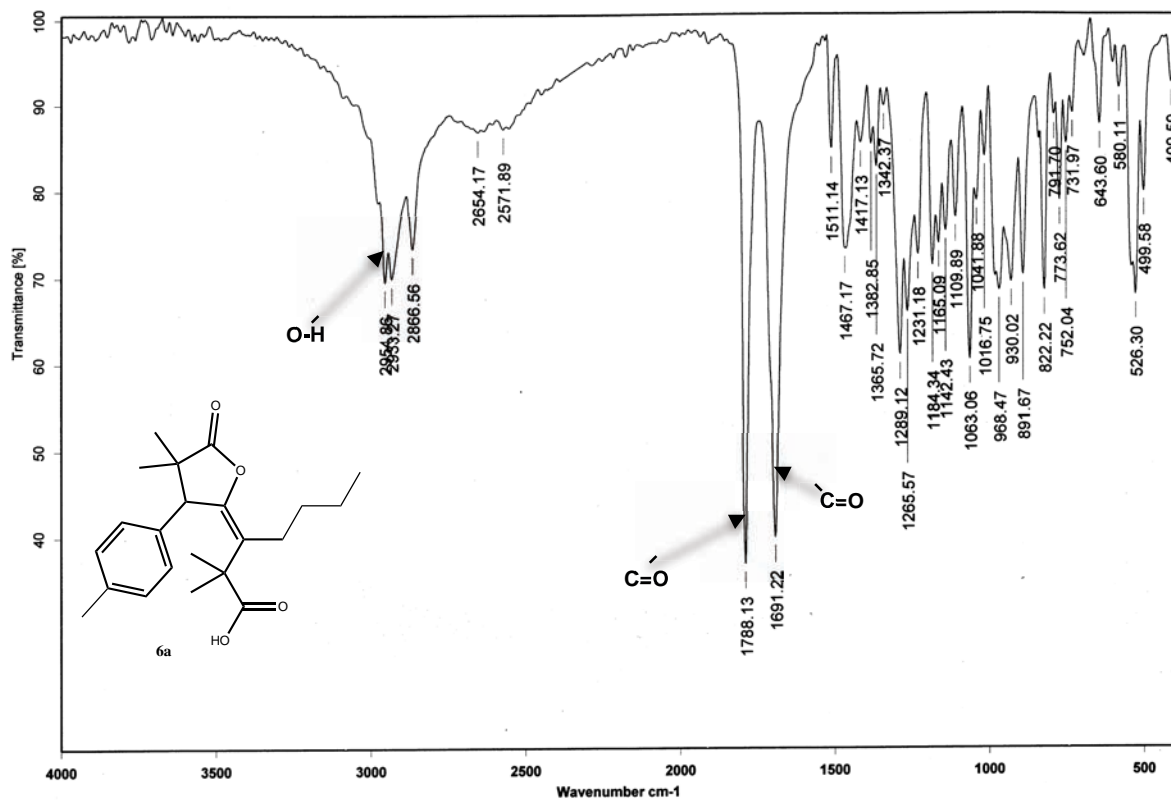


Figura 25.1. Espectro de IR (pastilla) de **6a**.

La espectrometría de masas de **6a** muestra al pico al m/z 359 correspondiente al $[M+1]^+$. Debido a que la técnica de adquisición empleada es DART⁺ también se observa el pico $[M+H_2O]^+$ en m/z 376, así como el pico correspondiente al dímero $[2M+1]^+$ en m/z 716 y el dímero más una molécula de H₂O m/z 734 respectivamente (**Figura 25.2**).

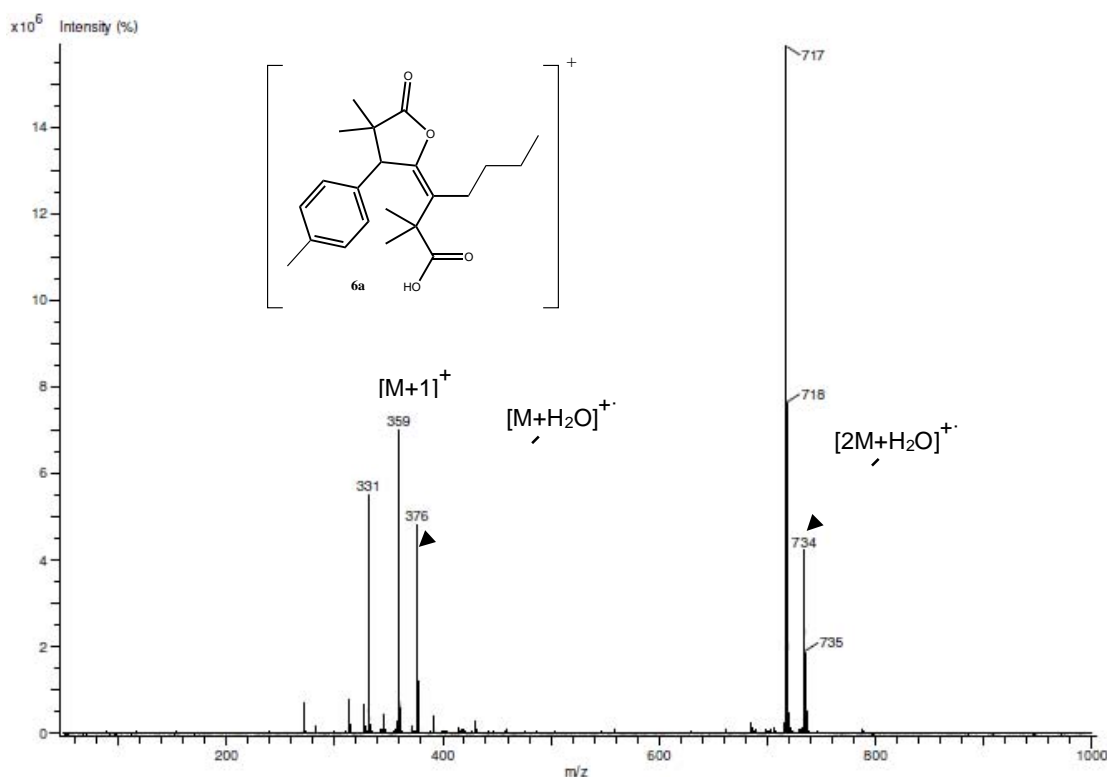


Figura 25.2. Espectro de masas (DART⁺) de **6a**.

El espectro de RMN de ¹H se observa una señal simple en 4.18 ppm correspondiente a H5. En la zona de aromáticos aparece una señal doble en 7.30 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.1\text{Hz}$, que integran para 2H, concerniente a H9, también, se puede apreciar una señal doble de dobles en 7.10 ppm, con una $J=7.8\text{Hz}$ para los hidrógenos H10. Además, se observan dos señales múltiples que integran cada una para 1H; la primera entre 2.01-1.91 ppm y la otra entre 1.37-1.27 ppm ambas se asigna a H13. Los metilos se aprecian como señales simples en 1.31, 1.25, 1.22 y 1.18 ppm. La señal simple en 2.33 ppm se asigna a H12 (**Figura 25.3**).

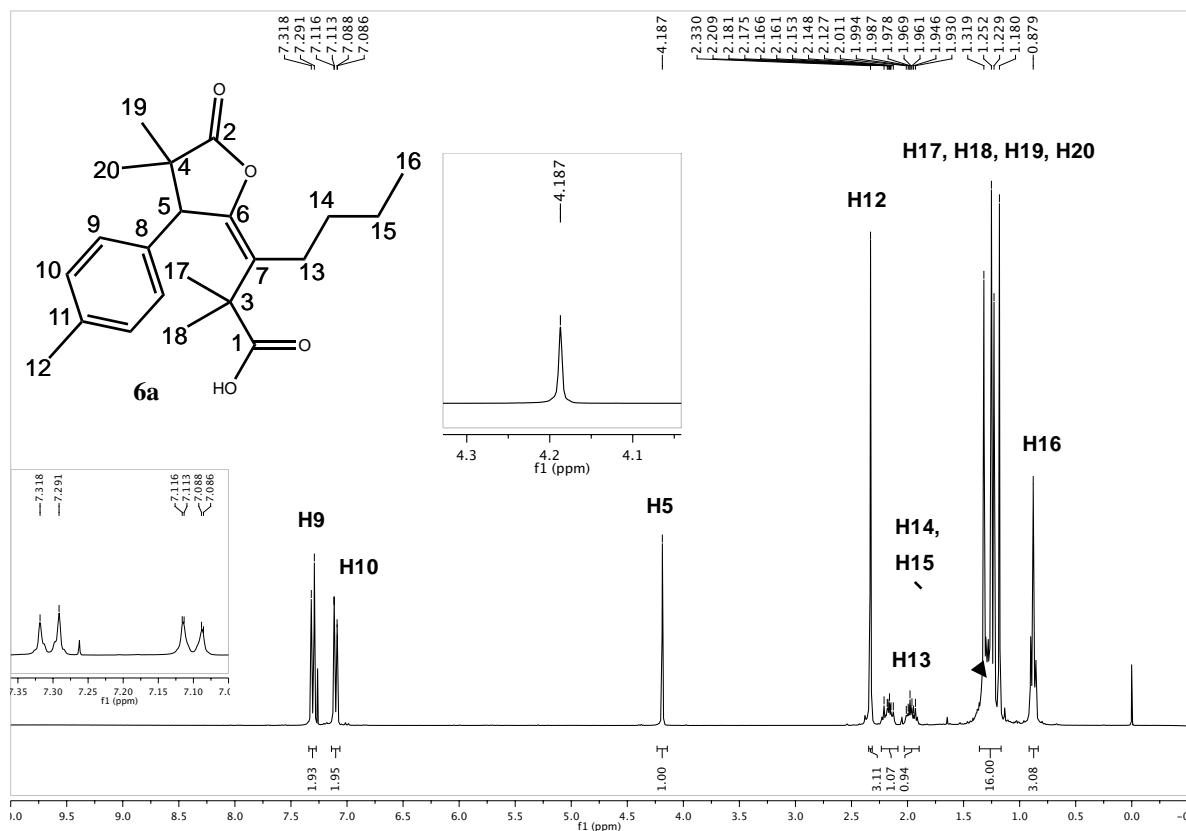


Figura 25.3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para **6a**.

En el espectro de ^{13}C se puede apreciar la señal del carbono correspondiente al carbonilo del lactona C2 en 183.41 ppm, mientras que la señal en 182.40 ppm corresponde al carbonilo del ácido carboxílico, otras señales de importancia que ayudan a comprobar la formación de la lactona son las correspondientes a los carbonos del doble enlace, situadas en 146.74 ppm y 124.42 ppm para C6 y C7 respectivamente. (**Figura 25.4**)

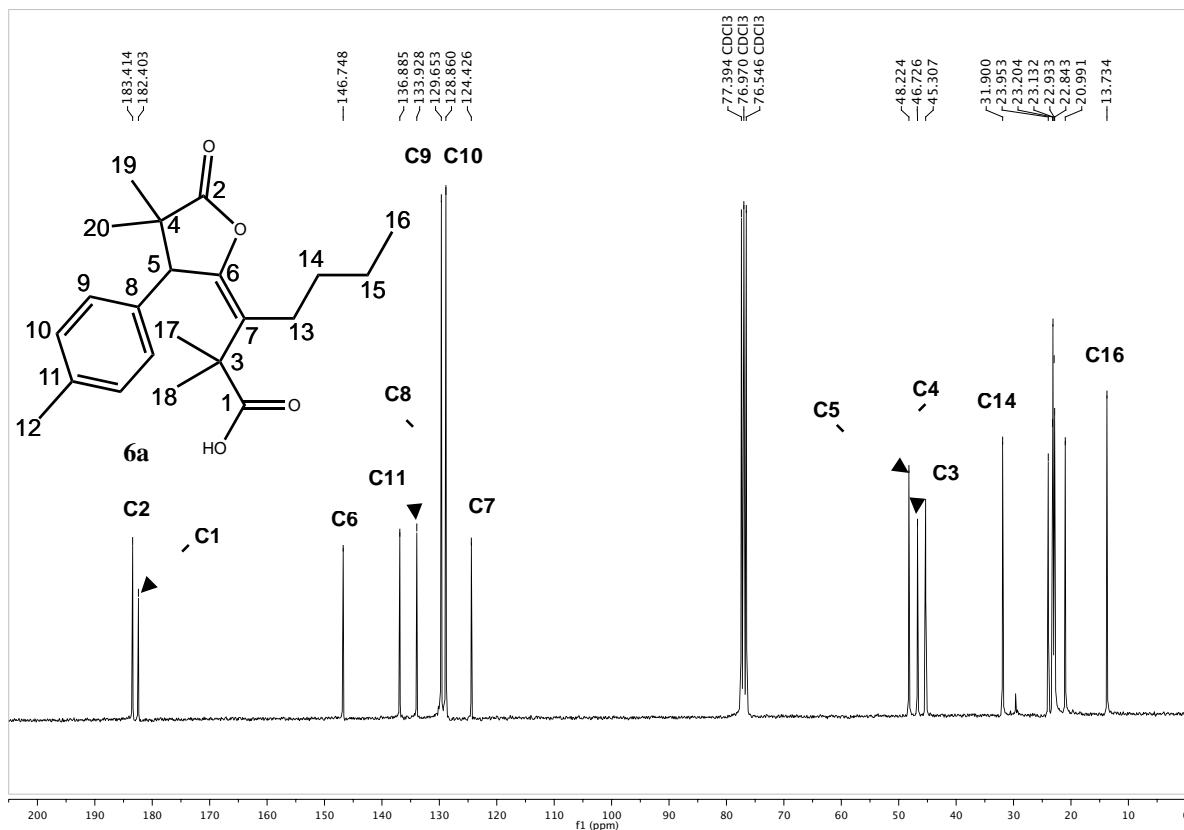


Figura 15.4. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) para 6a.

Aún cuando desde el espectro de ^1H se puede tener certeza sobre la naturaleza del enlace doble exocíclico. Se realizaron los experimentos de 2D, para corroborar la obtención de dicho compuesto. A continuación, se muestran los espectros de HSQC y HMBC.

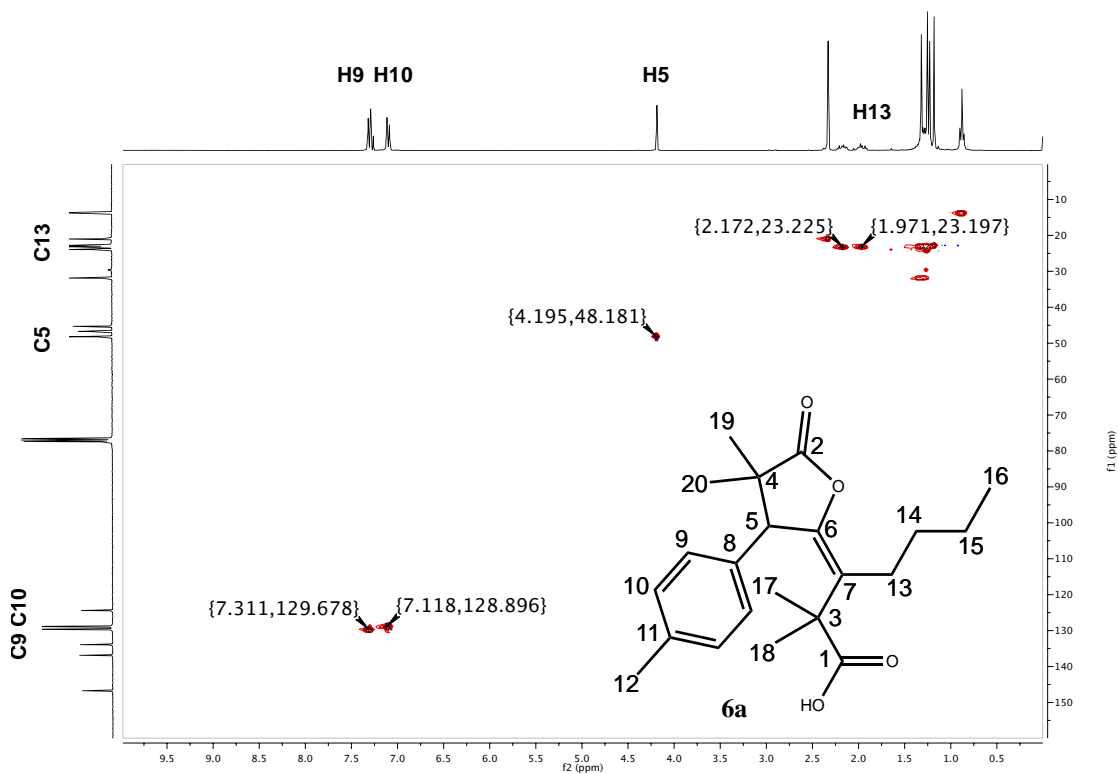


Figura 25.5. Espectro de RMN de HSQC (CDCl_3 , 75 MHz) de 6a.

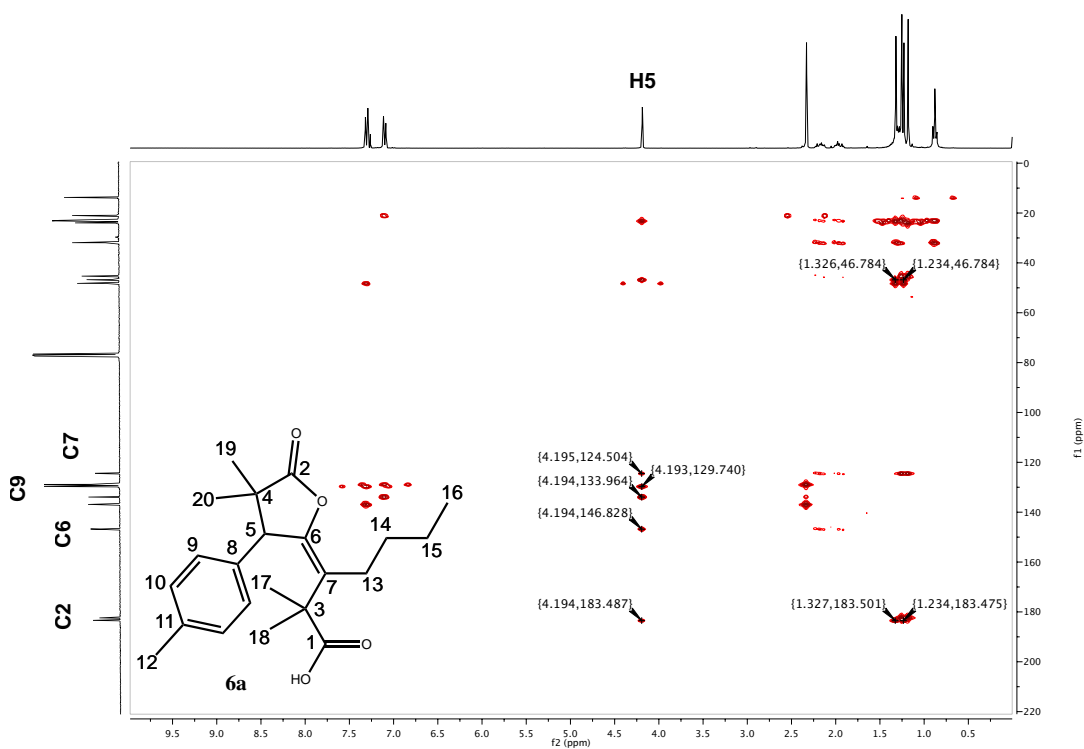


Figura 25.6. Espectro de RMN de HMBC (CDCl_3 , 75 MHz) de 6a.

En la **Figura 24.6.** se puede observar como las correlaciones H5, es con los carbonos del sistema aromático, con lo cual se comprueba la identidad del enlace exocíclico, entre las que cabe resaltar la señal en [4.19, 129.73] ppm correspondiente a la correlación de H5 con C9, así como las que se dan con los carbonos del doble enlace C6 y C7 en [4.19, 146.83] y [4.19, 124.54] ppm respectivamente. Asimismo se corrobora que la señal en 182.98 corresponde a C2, es decir el carbonilo de lactona, por medio de la correlación [4.19, 183.47] ppm.

Finalmente, se realizó el experimento NOESY, para conocer las correlaciones espaciales de H5. Éste interacciona con los hidrógenos H9 del anillo aromático en [7.31, 4.19], con los hidrogenos H13 del metileno en [4.20, 2.17] y [4.19, 1.98] ppm y con los metilos H19 en [4.19, 1.38] ppm y H20 en [4.20, 1.23] ppm. Con base en esto se puede decir que el doble enlace presenta una configuración en (Z) (**Figura 25.7**).

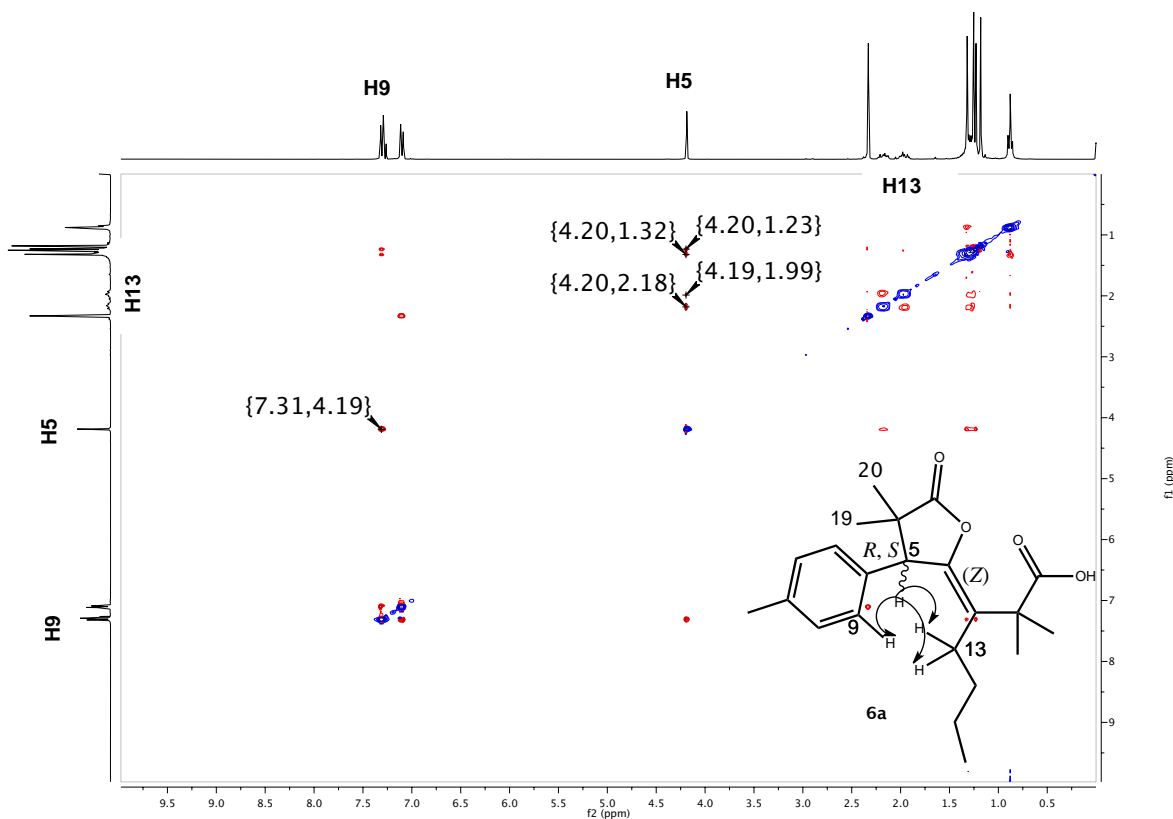
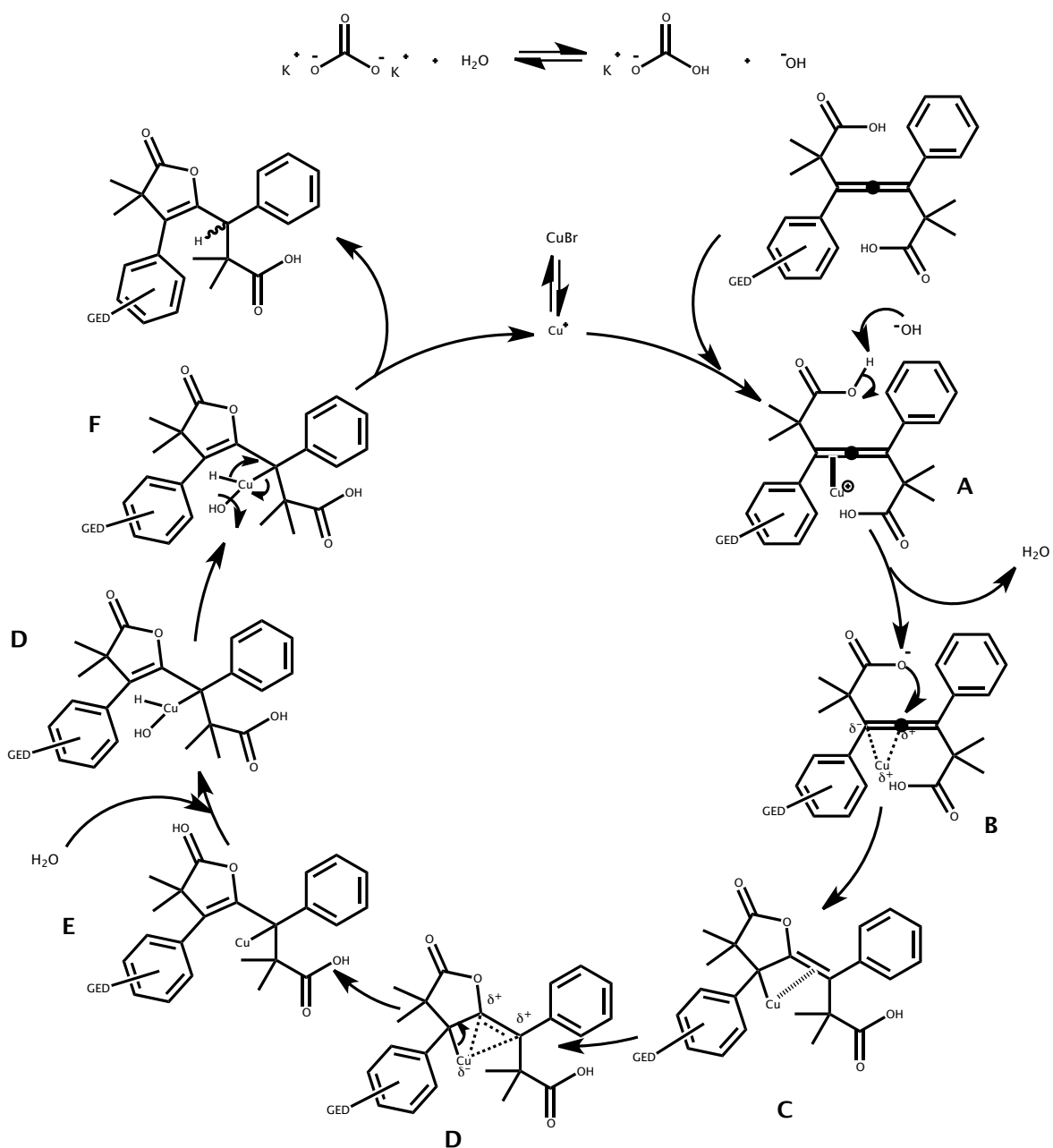
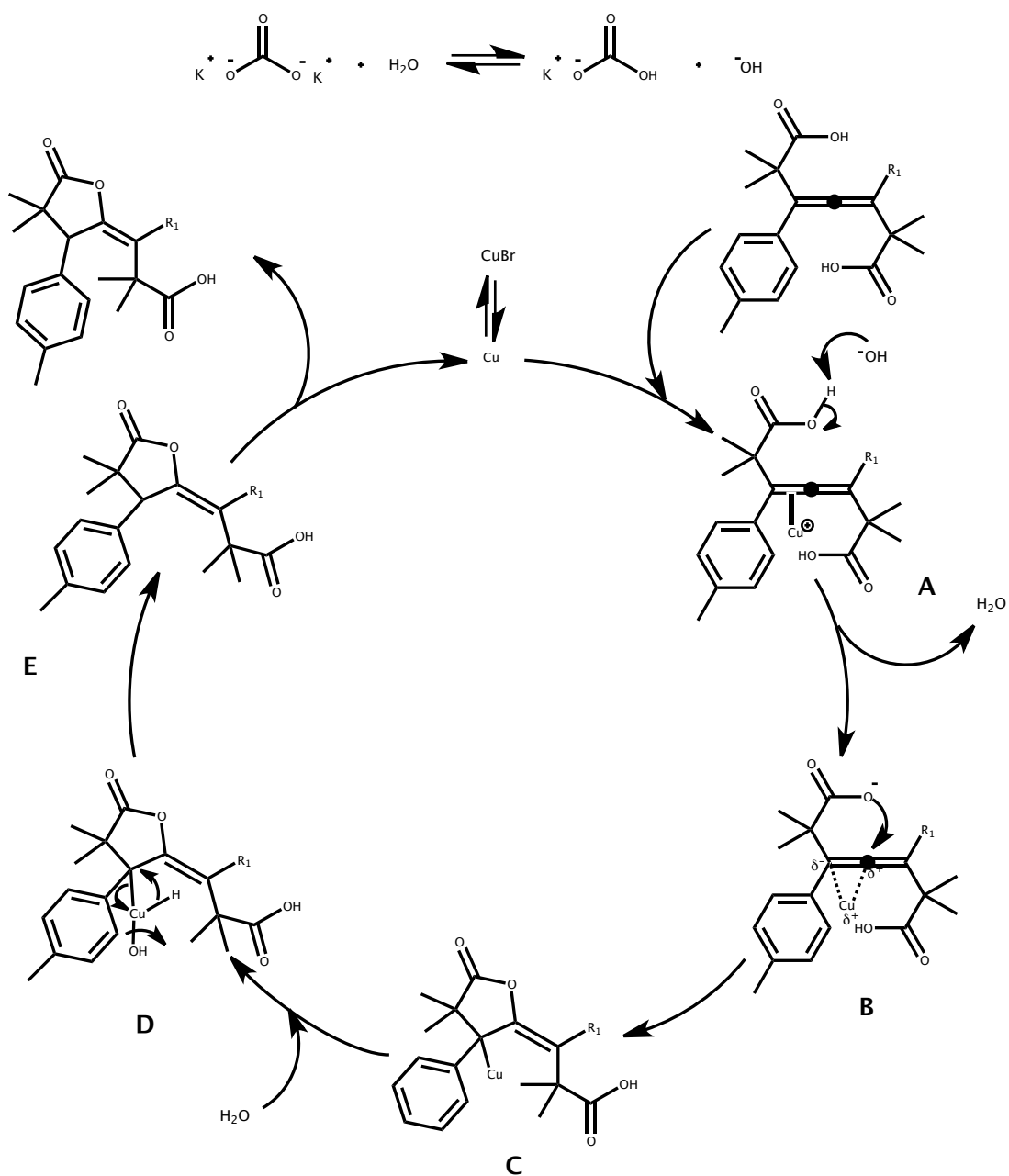


Figura 25.7. Espectro de RMN de NOESY (CDCl_3 , 75 MHz) de 5a.

4.4.4. Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de 5a-i



4.4.5. Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de 6a-b



5. Conclusiones

- Se logró sintetizar una nueva familia de alenos tetrasustituidos a través de la reacción de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a cetonas propargílicas, pudiendo así llevar a cabo la generalización de la metodología de obtención de alenos tetrasustituidos.
- Se sintetizaron alenos con el GED en posiciones *orto* y *meta*. Asimismo se determinó la necesidad de sustituyentes no protónicos en los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena para la formación de los compuestos de interés.
- Se realizó un estudio de la influencia de la electronegatividad presentada por los sustituyentes de las cetonas propargílicas en la formación de alenos.
- Se estudió el efecto de los sustituyentes presentes en los alenos tetrasustituidos en el proceso de ciclación que conduce a la formación de γ -lactonas, logrando establecer un método sintético para la obtención de Δ - β,γ -butenólidos y γ -alquiliden- γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos.

6. Sección Experimental

6.1 Equipos, Reactivos y disolventes.

Todos los reactivos y disolventes utilizados son productos comerciales marca Sigma Aldrich. Se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los compuestos obtenidos en el presente trabajo fueron caracterizados por espectroscopia de IR, utilizando un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla de KBr o película, todos los resultados fueron expresados en números de onda (cm^{-1}).

Los espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) se realizaron en un equipo Bruker Advance III. Utilizando como disolventes deuterados (CDCl_3 , CD_2Cl_2 y DMSO-d_6). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) con TMS como referencia interna.

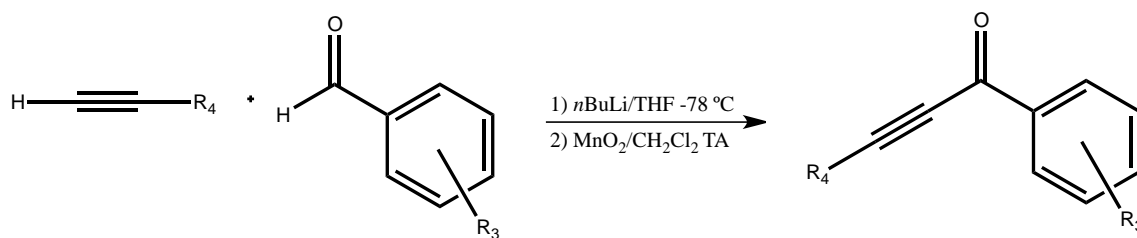
Para los espectros de masas se utilizó un equipo JEOL JMS-AX505 HA para la técnica de impacto electrónico (IE^+), un equipo JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo con átomos acelerados (FAB^+) y un equipo AccuTOF JMS-T100LC para la técnica de DART.

Los puntos de fusión descritos se obtuvieron mediante un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

Las reacciones que emplearon energía de microondas, se efectuaron en un reactor cerrado modelo Monowave 300 de la marca Anton Paar.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{Mo K}\alpha$ (0.71073 Å).

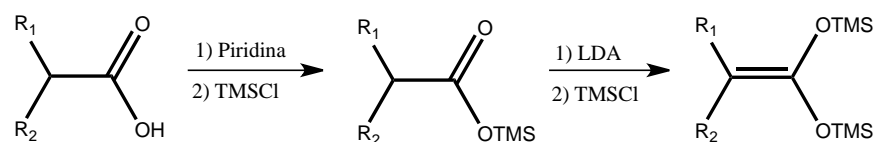
6.2. Procedimiento general para la síntesis de cetonas propargílicas.



Esquema 19.1. Procedimiento general para la síntesis de cetonas propargílicas.

En un matraz redondo de 50 mL se colocó el alquino terminal de elección (5 mmol), se puso bajo atmósfera inerte, disolviéndose en 5 mL de THF anhidro, la temperatura se bajó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se adicionó lentamente $n\text{BuLi}$ (5 mmol). Luego de 5 min se agregó gota a gota el aldehído adecuado (5 mmol) disuelto en 2 mL de THF. Se agitó la reacción durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó subir a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron al medio de reacción 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Para llevar a cabo la oxidación del alcohol propargílico obtenido, el crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL), agregándose 8 Eq. de MnO_2 activado. La reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Concluido el tiempo previamente estipulado, el crudo de reacción se filtró en una columna de sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto correspondiente se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de n -hexano-acetato de etilo.

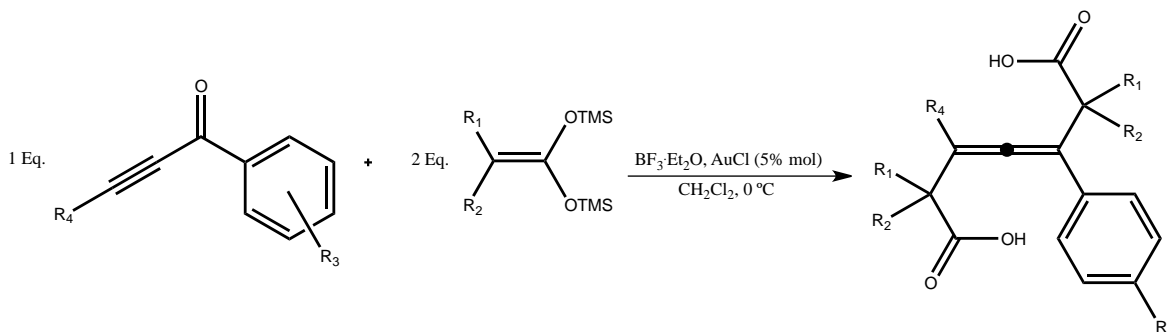
6.3. Método general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.



Esquema 19.2. Método general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena empleados durante este trabajo se prepararon tomando como base el procedimiento reportado por Ainsworth⁸⁷, utilizando como materiales de partida los ácidos isobutírico, ciclohexilcarboxílico, ciclopentanocarboxílico y ciclobutanocarboxílico.

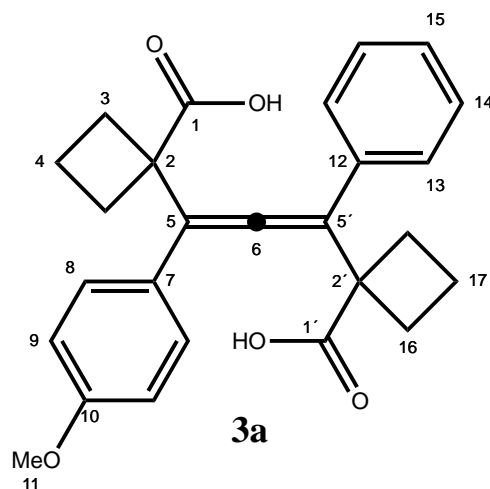
6.4 Procedimiento general para la síntesis de alenos tetrasustituídos.



Esquema 19.3. Procedimiento general para la síntesis de alenos tetrasustituídos.

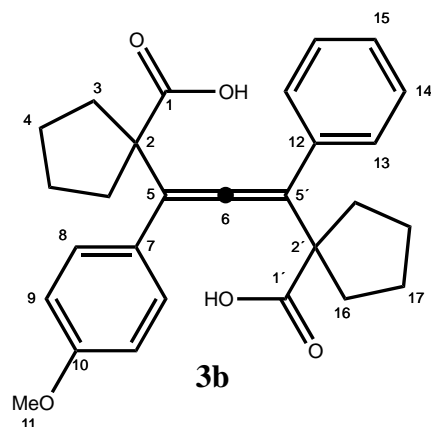
En un matraz redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, se adicionó la cetona acetilénica de elección (0.8 mmol) y 5% mol de AuCl (0.04 mmol), se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, después se agregó CH₂Cl₂ anhidro (15 mL), la disolución formada se colocó a 0 °C, se añadió BF₃·Et₂O (0.8 mmol) manteniendo la agitación durante 5 min. Posteriormente, se adicionó lentamente el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (1.6 mmol). Dejando al medio de reacción el tiempo necesario para que la materia prima se consuma por completo, siguiendo su curso por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice, usando con eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo en proporciones variables.

6.4.1 Resumen espectroscópico de alenos tetrasustituidos



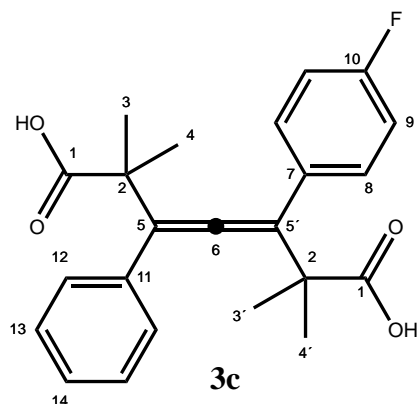
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8471 mmol) de la cetona acetilénica **1a**, 0.41 mL del acetal de cetena **2b** (2 Eq., 1.6942 mmol), 0.10 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8471 mmol) y 0.0098 g de AuCl (0.05% mol, 0.0423 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 69% (0.5844 mmol), p.f 188 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2978 (COO-H), 1690 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.51 (s, 1H, COOH), 7.34-7.32 (m, 7H, H8, H13, H14, H15, CH_{Ar}), 6.92 (d, 2H, $J= 8.7\text{Hz}$, H9, CH_{Ar}), 3.73 (s, 3H, 11H, OCH_3), 2.73-2.66 (m, 4H, CH_2), 2.52-2.48 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.29 (m, 2H, CH_2), 2.00-1.88 (m, 4H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.51 (C=C=C), 177.16 (C=O), 158.95 (C10, O- C_{Ar}), 134.68 (C12, C_{Ar}), 129.10 (C8, CH_{Ar}), 127.73 (C13, CH_{Ar}), 127.48 (C15, CH_{Ar}), 126.47 (C14, CH_{Ar}), 126.34 (C7, C_{Ar}), 115.19 (C=C=C), 115.03 (C=C=C), 114.63 (C9, CH_{Ar}), 55.57 (C11, OCH_3), 49.14 (2C, C2, C2', C), 31.12 (2C, CH_2), 31.03 (2C, CH_2), 16.37 (2C, C4, C7 CH_2). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 436 $[\text{M}+18]^+$, 419 $[\text{M}+1]^+$, 375 $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 319 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_5$: calculado = 419.1858, observado = 419.1860.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



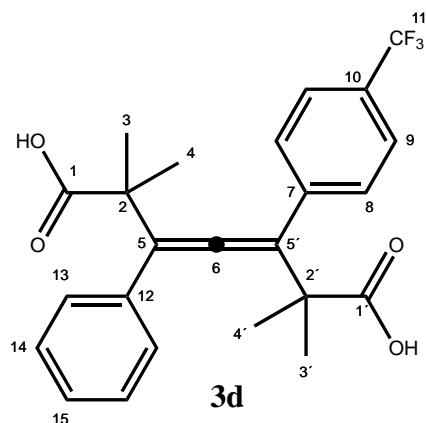
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8471 mmol) de la cetona acetilénica **1a**, 0.44 g del acetal de cetona **2c** (2 Eq., 1.6942 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8471 mmol) y 0.0098 g de AuCl (0.05% mol, 0.0423 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 63% (0.5336), p.f 178 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3056 (COO-H), 1694 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.43 (s, 1H, COOH), 7.38-7.29 (m, 4H, H8, H13, H14, CH_{Ar}), 7.22-7.16 (m, 1H, H15, CH_{Ar}), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$, H9, O- CH_{Ar}), 3.73 (s, 3H, H11, OCH_3), 2.29-2.14 (m, 4H, CH_2), 2.06-1.91 (m, 4H, CH_2), 1.64-1.46 (m, 8H, H4, H4', H17, H17', CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.11 (C=C=C), 178.19 (C=O), 178.16 (C=O), 158.77 (C10, O- C_{Ar}), 135.88 (C12, C_{Ar}), 128.92 (CH_{Ar}), 128.20 (CH_{Ar}), 127.58 (C_{Ar}), 126.97 (CH_{Ar}) 115.15 (C=C=C), 115.01 (C=C=C), 114.45 (C9, CH_{Ar}), 55.55 (C11, OCH_3), 48.84 (C), 39.63 (CH_2), 39.35 (CH_2), 36.48 (CH_2), 36.43 (CH_2), 25.16 (CH_2) 25.11 (CH_2). **EM-FAB $^+$** m/z (%): 447 (5) $[\text{M}+1]^+$, 401 (6) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 333 (75) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB $^+$** para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5$: calculado = 447.2171, observado = 447.2179.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



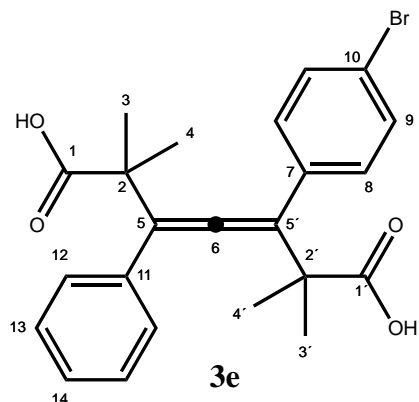
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8926 mmol) de la cetona acetilénica **1d**, 0.46 g del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.7852 mmol), 0.141 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8926 mmol) y 0.0103 g de AuCl (0.05% mol, 0.0446 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 47% (0.4195 mmol), p.f 183 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2980 (COO-H), 1701 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.55 (s, 1H, COOH), 7.42-7.31 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.26-7.10 (m, 5H, CH_{Ar}), 1.41 (s, 12H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.7 (C=C=C), 178.15 (C=O), 178.16 (C=O), 161.61 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ 242.4 Hz, C10, C_{Ar}), 135.46 (C11, C_{Ar}), 131.95 (C7, $^4J_{\text{C-F}}$ 3.2 Hz C_{Ar}), 129.30 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ 8.0 Hz C8, C_{Ar}), 128.92 (C12, CH_{Ar}), 127.48 (C14, CH_{Ar}), 127.37 (C13, CH_{Ar}), 115.80 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ 21.2, C9, CH_{Ar}), 115.48 (C=C=C), 114.51 (C=C=C), 45.04 (C), 44.01 (C), 26.70 (CH_3), 26.58 (CH_3), 26.13 (CH_3), 26.09 (CH_3). **EM-FAB $^+$ m/z** (%): 381 (5) $[\text{M}-1]^+$, 365 (5) $[\text{M}^+-\text{OH}]^+$, 295 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB $^+$** para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FO}_4$: calculado = 381.1502, observado = 381.1493.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



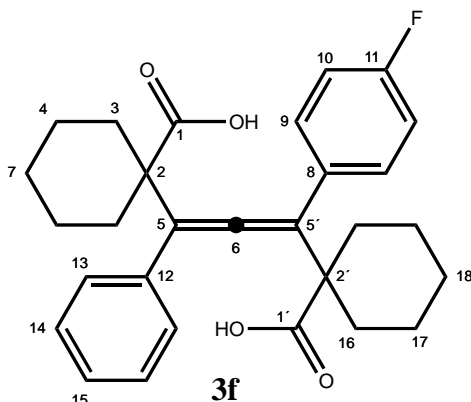
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7297 mmol) de la cetona acetilénica **1e**, 0.33 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.4595 mmol), 0.0924 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.7297 mmol) y 0.0084 g de AuCl (0.05% mol, 0.0364 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 58% (0.4223 mmol), p.f 168 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3060 (COO-H), 1699 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 7.87 (d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, H9, CH_{Ar}), 7.63 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, H13, CH_{Ar}), 7.58-7.53 (m, 3H, H14, H15, CH_{Ar}), 7.46-7.41 (m, 2H, H8, CH_{Ar}), 1.10-1.03 (m, 12H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 199.51 (C=C=C), 178.19 (C=O), 176.98 (C=O), 148.26 (C12, C_{Ar}), 136.88 (C7, C_{Ar}), 133.04 (C8, CH_{Ar}), 130.83 (d, $^2J_{\text{C-F}}=43.5$, C10, C_{Ar}), 128.39 (C13, CH_{Ar}), 127.70 (C14, CH_{Ar}), 127.02 (C15, CH_{Ar}), 124.38 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.6$, C9, CH_{Ar}), 124.10 (d, $^1J_{\text{C-F}}=269.6\text{Hz}$, C11, CF_3), 115.48 (C5', C=C=C), 114.62 (C5, C=C=C), 49.95 (C), 48.72 (C), 21.40 (CH_3), 20.92 (CH_3), 20.76 (CH_3), 20.15 (CH_3). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z %): 450 $[\text{M}+18]^+$, 433 $[\text{M}+1]^+$, 345 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EM-DART**, (19.8 eV) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$: calculado = 434.1704 observado = 434.1702

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



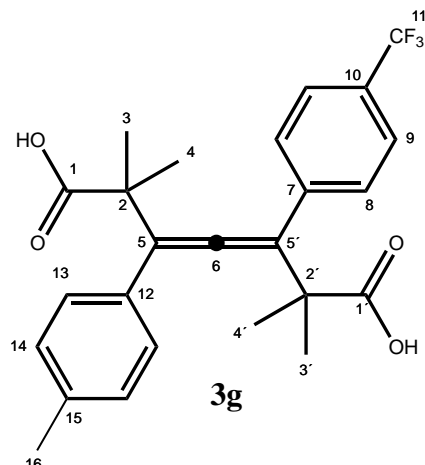
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7042 mmol) de la cetona acetalénica **1h**, 0.32 mL de acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.4085 mmol), 0.089 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.7042 mmol) y 0.0082 g de AuCl (0.05% mol, 0.0352 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 63% (0.4436 mmol), p.f 170 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2983 (COO-H), 1695 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.64 (s, 1H, COOH), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H9, CH_{Ar}), 7.36-7.30 (m, 7H, H8, H12, H13, H14, CH_{Ar}), 1.41-1.35 (m, 12H, H3, H4, H3', H4', CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.28 (C=C=C), 178.08 (C=O), 178.02 (C=O), 135.23 (C_{Ar} , C11), 134.96 (C_{Ar} , C7), 131.87 (CH_{Ar} , C9), 129.40 (CH_{Ar} , C12), 128.96 (CH_{Ar} , C8), 127.58 (CH_{Ar} , C13), 127.39 (CH_{Ar} , C14), 120.65 (C_{Ar} , C10), 115.85 (C=C=C), 114.62 (C=C=C), 44.97 (C), 44.87 (C), 26.65 (CH_3), 26.59 (CH_3), 26.13 (CH_3). **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 462 (^{81}Br), $[\text{M}+18]^+$, 460 (^{79}Br) $[\text{M}+1]^+$, 445 (^{81}Br) $[\text{M}+1]^+$, 443 (^{79}Br) $[\text{M}+1]^+$, 357 (^{81}Br) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 355 (^{79}Br) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrO}_4$: calculado = 443.0858, observado = 443.0863.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



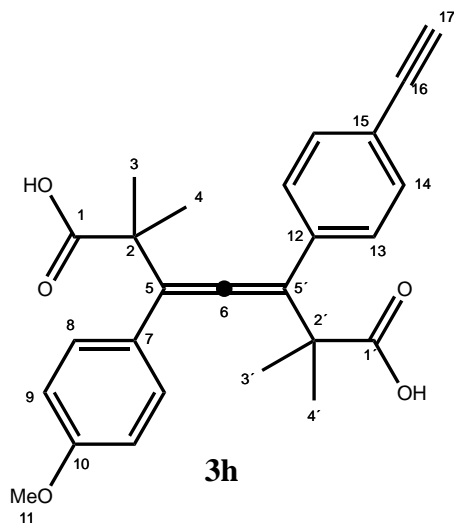
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8926 mmol) de la cetona acetilénica **1d**, 0.48 mL del acetal de cetena **2d** (2 Eq., 1.7852 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8926 mmol) y 0.0103 g de AuCl (0.05% mol, 0.0446 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 55% (0.4909 mmol), p.f 234 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3182 (COO-H), 1713 (C=O), 1061 (C-F). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.46 (s, 1H, COOH), 7.41-7.07 (m, 9H, CH_{Ar}), 2.14-2.07 (m, 2H, H3 CH_2), 1.99-1.94 (m, 2H, H16, CH_2), 1.65-1.13 (m, 16H, CH_2). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.85 (C=C=C), 176.48 (C=O), 176.42 (C=O), 163.30 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ 243.1 C11, C_{Ar}), 136.10 (C12, C_{Ar}), 132.57 (C8, C_{Ar}), 130.35 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ 7.8Hz, C9, CH_{Ar}), 128.64 (C14, CH_{Ar}), 128.40 (C13, CH_{Ar}), 127.53 (C15, CH_{Ar}), 115.50 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ 21.1Hz C10, CH_{Ar}), 113.43 (C=C=C), 112.43 (C=C=C), 49.90 (C), 49.81 (C), 39.65 (C3, CH_2), 39.37 (C16, CH_2), 25.64 (C18, C7, CH_2), 23.06 (C4, C17, CH_2). **EM-FAB⁺ m/z** (%): 460 (5) $[\text{M}-2]^+$, 335 (7) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB⁺** para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FO}_2$: calculado = 335.1447, observado = 335.1436.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos
Sección Experimental



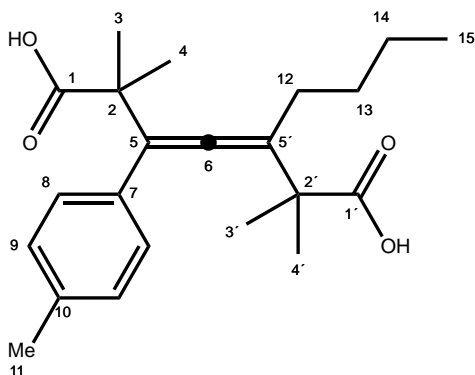
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.6942 mmol) de la cetona acetilénica **1f**, 0.32 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.3885 mmol), 0.085 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.6942 mmol) y 0.0081 g de AuCl (0.05% mol, 0.0347 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 56% (0.3887 mmol), p.f 142 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2975 (COO-H), 1698 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.67 (s, 1H, COOH), 7.72 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, H9, CH_{Ar}), 7.58 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, H8, CH_{Ar}), 7.27 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, H14, CH_{Ar}), 7.15 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, H13, CH_{Ar}), 2.27 (s, 3H, 10H, Ar- CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.44-1.39 (m, 12H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.80 (C=C=C), 177.99 (C=O), 140.22 (C15, C_{Ar}), 137.05 (C7, C_{Ar}), 132.02 (C12, C_{Ar}), 130.09 (d, $^2J_{\text{C-F}}=46.5$, C10, C_{Ar}), 129.57 (C8, CH_{Ar}), 127.89 (C14, CH_{Ar}), 127.36 (C13, CH_{Ar}), 124.68 (d, $^1J_{\text{C-F}}=269.7$, C11, CF_3), 125.87 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.8$, C9, CH_{Ar}), 116.14 (C5, C=C=C), 114.42 (C5', C=C=C), 45.02 (C), 44.86 (C), 26.62 (CH_3), 26.53 (CH_3), 26.20 (CH_3), 26.06 (CH_3), 21.06 (C16, CH_3). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 893 $[2\text{M}+1]^+$, 464 $[\text{M}+18]^+$, 447 $[\text{M}+1]^+$, 401 $[\text{M-COOH}]^+$, 359 $[\text{M-C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB $^+$** para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$: calculado = 359.1259 observado = 359.1251.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



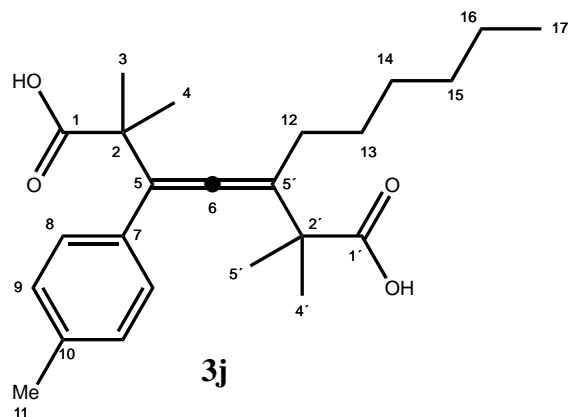
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7689 mmol) de la cetona acetilénica **1m**, 0.35 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.5378 mmol), 0.10 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.7689 mmol) y 0.0089 g de AuCl (0.05% mol, 0.0384 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 69% (0.5305 mmol), p.f 196 °C. IR (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3284 (H-C \equiv C), 3060 (COO-H), 1696 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.62 (s, 1H, COOH), 7.45 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H, H14, CH_{Ar}), 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H13, CH_{Ar}), 7.29 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, H8, CH_{Ar}), 6.92 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, H9, CH_{Ar}), 4.20 (s, 1H, 17H, C \equiv C-H), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 1.41-1.37 (m, 12H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.44 (C=C=C), 178.20 (C=O), 178.13 (C=O), 158.82 (C10, O-C_{Ar}), 133.44 (C12, C_{Ar}), 132.24 (C13, CH_{Ar}), 128.58 (C14, CH_{Ar}), 127.39 (C8, CH_{Ar}), 127.16 (C15, C_{Ar}), 120.52 (C7, C_{Ar}), 115.62 (C5', C=C=C), 114.72 (C5, C=C=C), 114.44 (C9, CH_{Ar}), 83.76 (C18, C \equiv C), 81.70 (C17, H-C \equiv C), 55.55 (O-CH₃), 45.04 (C), 44.78 (C), 26.72 (CH₃), 26.64 (CH₃), 26.24 (CH₃), 26.08 (CH₃). **EM-FAB⁺ m/z** (%): 419 (5) [M+1]⁺, 331 (30) [M-C₄H₇O₂]⁺, 307 (30) [M-C₆H₇O₂]⁺. **EMAR-FAB⁺** para C₂₆H₂₇O₅: calculado = 419.1858, observado = 419.1859.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



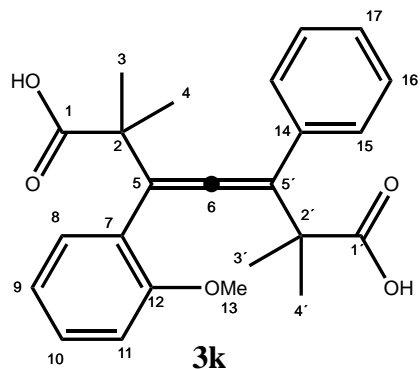
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9986 mmol) de la cetona acetilénica **1j**, 0.46 g del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.997 mmol), 0.141 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.9986 mmol) y 0.011 g de AuCl (0.05% mol, 0.0499 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 38% (0.3794 mmol), p.f 141 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2959 (COO-H), 1691 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.12 (s, 1H, COOH), 7.14 (dd, 4H, $J = 8.1$ Hz, CH_{Ar}), 2.25 (s, 3H, 10H, Ar- CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.27 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 2H, CH_2), 0.80 (s, 2H, CH_2), 0.69 (s, 3H, 14H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 200.04 (C=C=C), 177.78 (C=O), 176.94 (C=O), 136.07 (C10, C_{Ar}), 133.71 (C7, C_{Ar}), 129.19 (C8, CH_{Ar}), 127.23 (C9, CH_{Ar}), 114.98 (C=C=C), 113.81 (C=C=C), 45.84 (C), 44.56 (C), 29.94 (C12, CH_2), 28.32 (C13, CH_2), 26.76 (CH_3), 26.49 (CH_3), 25.28 (CH_3), 25.14 (CH_3), 22.55 (C14, CH_2), 21.01 (C11, CH_3), 14.35 (C15, CH_3). **EM-FAB $^+$ m/z** (%): 358 (5) $[\text{M}]^+$, 313 (40) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 271 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB $^+$** para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$: calculado = 358.2144, observado = 358.2137.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



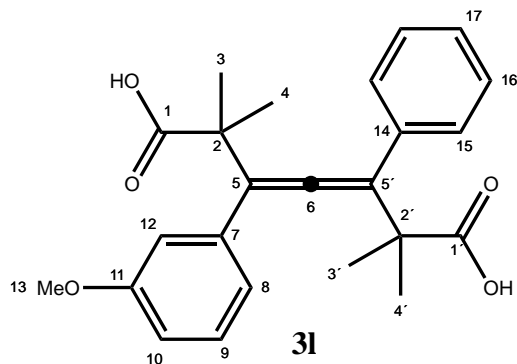
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8766 mmol) de la cetona acetilénica **1k**, 0.40 mL de acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.7532 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8766 mmol) y 0.010 g de AuCl (0.05% mol, 0.0438 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 40% (0.3506 mmol), p.f 118 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2992 (COO-H), 1692 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.35 (s, 1H, COOH), 7.18 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$, H8, CH_{Ar}), 7.10 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H9, CH_{Ar}), 2.26 (s, 3H, 11H, Ar- CH_3), 2.10-1.90 (m, 2H, H12, CH_2) 1.48-1.17 (m, 20H, H13, H14, H15, H16, H4, H4, H3, H3), 0.79 (t, $J = 15\text{Hz}$ 3H, H17, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 200.76 (C=C=C), 183.34 (C=O), 182.37 (C=O), 140.81 (C7, C_{Ar}), 138.45 (C10, C_{Ar}), 129.19 (C8, CH_{Ar}), 127.23 (C9, CH_{Ar}), 119.51 (C5', C=C=C), 118.54 (C5, C=C=C), 50.56 (C), 49.29 (C), 36.47 (C12, CH_2), 33.84 (C13, CH_2), 33.34 (C14, CH_2), 32.42 (C15, CH_2), 31.51 (CH_3), 31.17 (CH_3) 29.98 (CH_3) 29.86 (CH_3), 27.22 (C16, CH_2), 25.78 (C11, CH_3) 19.13 (C17, CH_3). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 387 $[\text{M}+1]^+$, 341 $[\text{M}-\text{COOH}]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4$: calculado = 387.2535, observado = 387.2528.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental



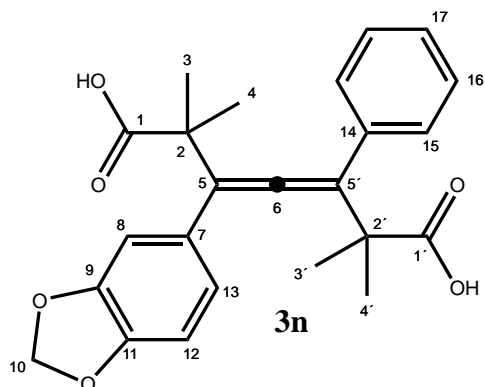
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8471 mmol) de la cetona acetilénica **1c**, 0.39 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.6942 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8471 mmol) y 0.0098 g de AuCl (0.05% mol, 0.0423 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 49% (0.4150 mmol), p.f 164 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2977 (COO-H), 1694 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.39 (s, 1H, COOH), 7.47 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, CH_{Ar}), 7.34-7.17 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.01 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, H11, CH_{Ar}), 6.91 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, H9, CH_{Ar}), 3.75 (s, 3H, 13H, OCH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 2H, CH_3), 1.25 (s, 2H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 203.00 (C=C=C), 178.65 (C=O), 177.16 (C=O), 157.34 (C12, C_{Ar}), 135.94 (C14, C_{Ar}), 130.53 (C8, CH_{Ar}), 129.27 (C10, CH_{Ar}), 128.61 (C15, CH_{Ar}), 127.30 (C16, CH_{Ar}), 126.92 (C17, CH_{Ar}), 125.17 (C7, C_{Ar}), 120.44 (C9, CH_{Ar}), 113.17 (C=C=C), 111.64 (C11, CH_{Ar}), 111.12 (C=C=C), 55.47 (C13, OCH_3) 46.63 (C), 44.43 (C), 26.74 (CH_3), 26.72 (CH_3), 25.35 (CH_3), 25.11 (CH_3). **EM-FAB $^+$ m/z** (%): 395 (5) $[\text{M}+1]^+$, 377 (10) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 349 (24) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 307 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental

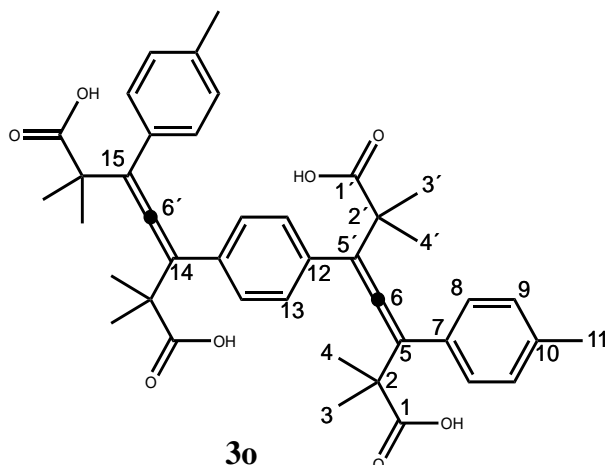


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8471 mmol) de la cetona acetilénica **1b**, 0.39 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.6942 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.8471 mmol) y 0.0098 g de AuCl (0.05% mol, 0.0423 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 63% (0.5336 mmol), p.f 156 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2959 (COO-H), 1691 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.31 (s, 1H, COOH), 7.42-7.13 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.68 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$, H8, CH_{Ar}), 3.78 (s, 3H, 13H, Ar-OCH₃), 1.39-1.36 (m, 12H, CH₃). **^{13}C -RMN** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 201.44 (C=C=C), 178.57 (C=O), 177.83 (C=O), 160.41 (C11, C_{Ar}), 136.04 (C14, C_{Ar}), 135.47 (C7, C_{Ar}), 128.58 (C15, CH_{Ar}), 128.36 (C9, CH_{Ar}), 127.43 (C16, CH_{Ar}), 126.88 (C17, CH_{Ar}), 125.23 (C8, CH_{Ar}), 115.19 (C12, CH_{Ar}), 114.67 (C=C=C), 114.56 (C10, CH_{Ar}), 113.94 (C=C=C), 55.42 (OCH₃), 45.42 (C), 44.26 (C), 29.54 (C), 26.67 (CH₃), 26.48 (CH₃), 25.39 (CH₃), 23.49 (CH₃). **EM-FAB $^+$ m/z** (%): 394 (3) $[\text{M}+1]^+$, 377 (10) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 349 (10) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 307 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB $^+$** para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5$: calculado = 395.1858, observado = 395.1849.

Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituidos
Sección Experimental

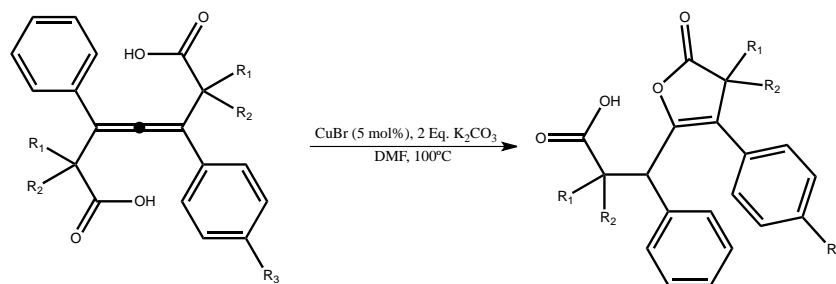


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7998 mmol) de la cetona acetilénica **1i**, 0.37 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.5996 mmol), 0.10 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq., 0.7998 mmol) y 0.0093 g de AuCl (0.05% mol, 0.0399 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 92% (0.7358 mmol), p.f 170 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3062 (COO-H), 1695 (C=O). **RMN- ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.63 (s, 1H, COOH), 7.41-7.22 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.95-6.80 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.99 (m, 2H, H10, CH_2), 1.38-1.37 (m, 12H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 203.97 (C=C=C), 178.27 (C=O), 178.24 (C=O), 147.86 (C9, C_{Ar}), 146.77 (C11, C_{Ar}), 135.55 (C14, C_{Ar}), 129.25 (C7, C_{Ar}), 128.89 (C15, CH_{Ar}), 127.39 (C17, CH_{Ar}), 127.30 (C16, CH_{Ar}), 120.60 (C13, CH_{Ar}), 115.23 (C=C=C), 115.18 (C=C=C), 108.63 (C12, CH_{Ar}), 107.82 (C8, CH_{Ar}), 101.52 (C10, CH_2), 44.99 (C), 44.88 (C), 26.82 (CH_3), 26.73 (CH_3), 26.13 (CH_3), 26.00 (CH_3). **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 426 $[\text{M}+18]^+$, 409 $[\text{M}+1]^+$, 391 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 321 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EM-DART**, (19.8 eV) para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_6$: calculado = 409.1651, observado = 409.1650.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5522 mmol) de la cetona acetilénica **1n**, 0.51 mL del acetal de cetena **2a** (4 Eq., 2.209 mmol), 0.14 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 Eq., 1.1044 mmol) y 0.0128 g de AuCl (0.05% mol, 0.0499 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 40% (0.2208 mmol), p.f 232 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3129 (COO-H), 1698 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.53 (s, 1H, COOH), 7.34 (s, 4H, H13, CH_{Ar}), 7.25 (d, 4H, $J= 7.8\text{Hz}$, H9, CH_{Ar}), 7.13 (d, 4H, $J= 8.1\text{Hz}$, H8, CH_2), 2.50 (s, 6H, H11, CH_3), 1.41-1.38 (m, 24H, H3, H3', H4, H4', CH_3). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO): δ (ppm) = 204.39 (C=C=C), 204.35 (C=C=C) 178.40 (C=O), 178.17 (C=O), 136.76 (C10, C_{Ar}), 133.90 (C12, C_{Ar}), 132.42 (C7, C_{Ar}), 129.49 (C13, CH_{Ar}), 127.30 (C9, CH_{Ar}), 127.08 (C8, CH_{Ar}), 115.81 (C=C=C), 115.78 (C=C=C), 114.93 (C=C=C), 114.90 (C=C=C), 44.96 (C), 44.67 (C), 26.90 (CH_3), 26.85 (CH_3), 26.69 (CH_3), 26.33 (CH_3), 26.24 (CH_3), 26.08 (CH_3), 21.06 (C11, CH_3). **EM-FAB⁺ m/z** (%): 679 (0.5) $[\text{M}+1]^+$, 271 (1) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$. **EMAR-FAB⁺** para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{O}_8$: calculado = 679.3271, observado = 679.3269.

6.5. Procedimiento general para la síntesis de Δ - β,γ -butenóidos.



Esquema 16.4. Procedimiento general para la síntesis de Δ - β,γ -butenóidos.

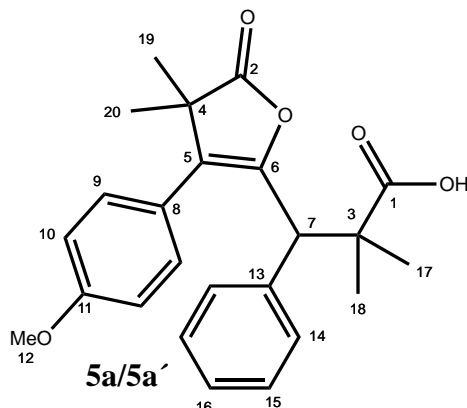
a) Calentamiento a reflujo

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con un refrigerante apropiado, se agregaron el aleno correspondiente (0.5 mmol), 5% mol de CuBr (0.025 mmol), 2 Eq. de K_2CO_3 (1 mmol) y el disolvente DMF (2 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo. Dejando al medio de reacción el tiempo necesario para que la materia prima se consumiera por completo, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Posteriormente, se adicionó una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10mL). Después, se seco con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El producto correspondiente fue purificado mediante una columna de cromatografía de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo.

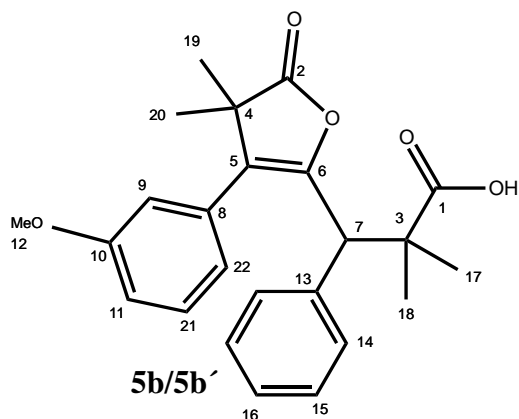
b) Calentamiento por microondas

En un vial transparente de 10 mL adecuado para el proceso de microondas, se colocaron el aleno el aleno de elección (0.5 mmol), 5% mol de CuBr (0.025 mmol), 2 Eq. de K_2CO_3 (1 mmol) y DMF como disolvente (2 mL). El vial fue cerrado con una tapa estándar tipo PTFE. Se irradió la muestra por microondas en un reactor cerrado, el tiempo necesario para que la materia prima se consumiera por completo, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Posteriormente, se adicionó una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10mL). Se seco con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El producto correspondiente fue purificado mediante una columna de cromatografía de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo.

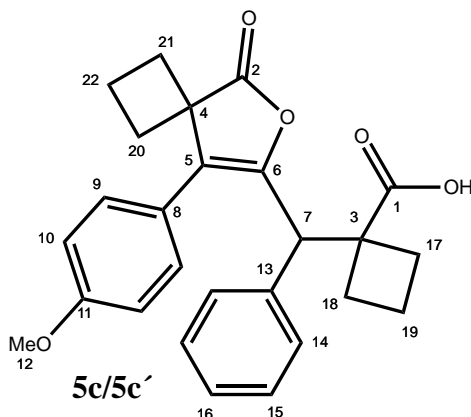
6.5.1. Resumen espectroscópico de Δ - β,γ -butenóidos



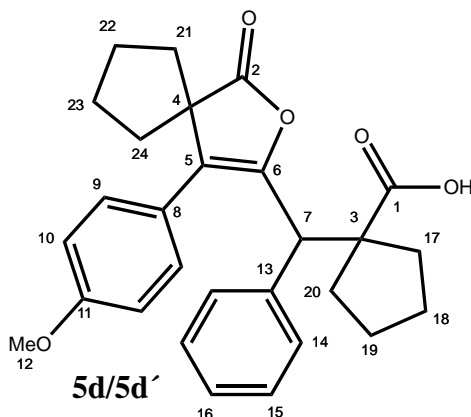
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5073 mmol) del aleno **3m**, 3.7 mg CuBr (0.5% mol, 0.025 mmol) y 0.1403 g de K₂CO₃ (2 Eq., 1.0 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 85% (0.4312 mmol), p.f 136 °C. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 3188 (COO-H), 1768 (C=O), 1722 (C=O), 1610 (C=C). (**5a**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, H9, CH_{Ar}), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, H10, CH_{Ar}), 4.03 (s, 1H, H7, CH), 3.83 (s, 3H, H12, OCH₃), 1.38 (s, 3H, H17, CH₃), 1.31 (s, 3H, H18, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.95 (C=O), 181.91 (C=O), 159.44 (C11, C_{Ar}), 147.86 (C6, C=C), 137.20 (C13, C_{Ar}), 130.71 (C9, CH_{Ar}), 129.77 (C14, CH_{Ar}), 128.35 (C15, CH_{Ar}), 127.39 (C16, CH_{Ar}), 126.48 (C5, C=C), 123.32 (C8, C_{Ar}), 114.01 (C10, CH_{Ar}), 55.22 (OCH₃), 49.04 (CH), 46.65 (C), 46.12 (C), 23.75 (CH₃), 23.56 (C17, CH₃), 22.96 (C18, CH₃), 22.88 (CH₃). (**5a**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, H9, CH_{Ar}), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.4Hz, H10, CH_{Ar}), 3.96 (s, 1H, H7, CH) 3.79 (s, 3H, H12, Ar-OCH₃), 1.39 (s, 3H, H17, CH₃), 1.30 (s, 3H, H18, CH₃), 1.18 (s, 3H, H19, CH₃), 1.06 (s, 3H, H20, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.95 (C=O), 181.81 (C=O), 158.82 (C11, C_{Ar}), 148.14 (C6, C=C), 137.20 (C13, C_{Ar}), 130.87 (C9, CH_{Ar}), 129.58 (C14, CH_{Ar}), 128.19 (C15, CH_{Ar}), 127.39 (C16, CH_{Ar}), 126.37 (C5, C=C), 123.32 (C8, C_{Ar}), 113.68 (C10, CH_{Ar}), 55.18 (OCH₃), 49.34 (CH), 46.21 (C), 46.12 (C), 23.86 (CH₃), 23.46 (CH₃), 22.96 (CH₃), 22.88 (CH₃). **EM-FAB⁺ m/z** (%): 395 (50) [M+1]⁺, 394 (53) [M]⁺, 349 (29) [M-COOH]⁺, 307 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₄H₂₇O₅: calculado = 395.1858 observado = 395.1849.



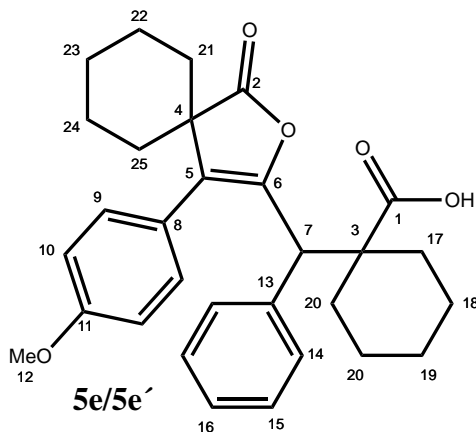
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5073 mmol) del aleno **3I**, 3.7 mg CuBr (0.5% mol, 0.025 mmol) y 0.1403 g de K₂CO₃ (2 Eq., 1.0 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 71% (0.3601 mmol), p.f 114 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 3059 (COO-H), 1795 (C=O), 1698 (C=O). (**5b**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42-7.20 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.04-6.92 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.03 (s, 1H, H7, CH) 3.83 (s, 3H, H12, OCH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.71 (C=O), 181.68 (C=O), 159.39 (C10, C_{Ar}), 147.78 (C6, C=C), 138.52 (C13, C_{Ar}), 137.10 (C8, C_{Ar}), 131.30 (C21, CH_{Ar}), 129.58 (C14, CH_{Ar}), 128.54 (C15, CH_{Ar}), 128.36 (C16, CH_{Ar}), 126.84 (C5, C=C), 122.19 (C22, CH_{Ar}), 115.12 (C9, CH_{Ar}), 112.59 (C11, CH_{Ar}), 55.18 (OCH₃), 49.10 (CH), 46.64 (C), 46.23 (C), 23.53 (CH₃), 22.90 (CH₃). (**5b**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42-7.20 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.04-6.92 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.01 (s, 1H, H7, CH), 3.75 (s, 3H, H12, Ar-OCH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.71 (C=O), 181.68 (C=O), 159.39 (C10, C_{Ar}), 147.89 (C6, C=C), 138.52 (C13, C_{Ar}), 137.10 (C8, C_{Ar}), 131.30 (C21, CH_{Ar}), 129.77 (C14, CH_{Ar}), 128.54 (C15, CH_{Ar}), 128.36 (C16, CH_{Ar}), 126.84 (C5, C=C), 121.89 (C22, CH_{Ar}), 115.12 (C9, CH_{Ar}), 112.59 (C11, CH_{Ar}), 55.18 (OCH₃), 49.10 (CH), 46.64 (C), 46.23 (C), 23.53 (CH₃), 22.90 (CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 806 [2M+18]⁺, 790 [2M+2]⁺, 789 [2M+1]⁺, 412 [M+18]⁺, 396 [M+2]⁺, 395 [M+1]⁺, 394 [M]⁺, 307 [M⁺-C₄H₇O₂]. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₄H₂₇O₅: calculado = 395.1858, observado = 395.1851.



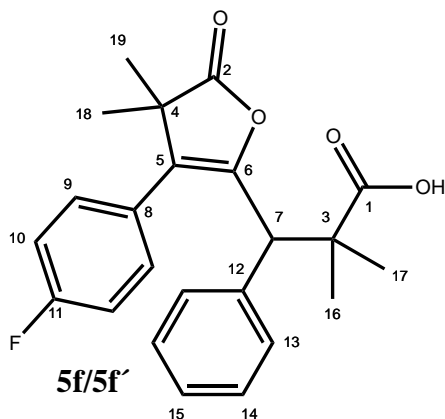
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4782 mmol) del aleno **3a**, 3.54 mg CuBr (0.5% mol, 0.0258 mmol) y 0.1216 g de K_2CO_3 (2 Eq., 0.8364 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 65% (0.3108 mmol), p.f 166 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 3059 (COO-H), 1789 (C=O), 1691 (C=O). (**5c**) **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.42-7.16 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.10 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, H9, CH_{Ar}), 6.96 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, H10, CH_{Ar}), 4.38 (s, 1H, H7, CH), 3.86 (s, 3H, H12, OCH_3), 2.60-1.25 (m, 12H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.56 (C=O), 181.98 (C=O), 159.23 (C11, C_{Ar}), 147.83 (C6, $C=C$), 137.45 (C13, C_{Ar}), 130.91 (C9, CH_{Ar}), 129.75 (C14, CH_{Ar}), 128.38 (C15, CH_{Ar}), 127.52 (C16, CH_{Ar}), 126.44 (C5, $C=C$), 123.65 (C8, C_{Ar}), 113.88 (C10, CH_{Ar}), 55.22 (OCH_3), 55.13 (C), 55.09 (C), 47.34 (CH), 35.83 (CH_2), 26.49 (CH_2). (**5c'**) **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.42-7.16 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.10 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, H9, CH_{Ar}), 6.96 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, H10, CH_{Ar}), 4.31 (s, 1H, H7, CH), 3.81 (s, 3H, H12, OCH_3), 2.60-1.25 (m, 12H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.56 (C=O), 181.98 (C=O), 158.57 (C11, C_{Ar}), 147.83 (C6, $C=C$), 137.45 (C13, C_{Ar}), 130.91 (C9, CH_{Ar}), 129.77 (C14, CH_{Ar}), 128.41 (C15, CH_{Ar}), 127.52 (C16, CH_{Ar}), 126.46 (C5, $C=C$), 123.65 (C8, C_{Ar}), 113.88 (C10, CH_{Ar}), 55.24 (OCH_3), 55.13 (C), 55.09 (C), 47.34 (CH), 35.83 (CH_2), 26.49 (CH_2) **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 436 $[M+18]^+$, 420 $[M+2]^+$, 419 $[M+1]^+$, 418 $[M+1]^+$, 401 $[M-OH]^+$, 373 $[M-COOH]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $C_{26}H_{27}O_5$: calculado = 419.1858 observado = 419.1858.



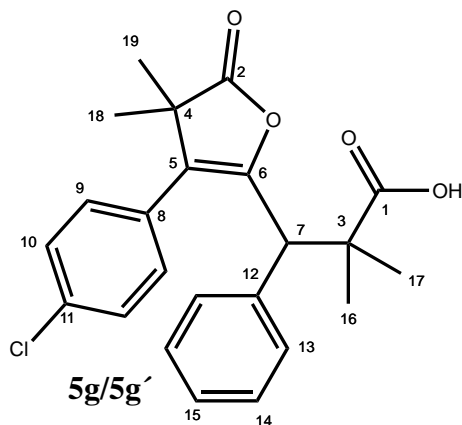
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4482 mmol) del aleno **3b**, 3.32 mg CuBr (0.5% mol, 0.0224 mmol) y 0.1238 g de K_2CO_3 (2 Eq., 0.8964 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 74% (0.3316 mmol), p.f 150 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2961 (COO-H), 1787 (C=O), 1701 (C=O). (**5d**) **RMN- 1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.93 (d, 2H, J = 8.4Hz, H9, CH_{Ar}), 6.85 (d, 2H, J = 8.4Hz, H10, CH_{Ar}), 4.11 (s, 1H, H7, CH) 3.84 (s, 3H, H12, OCH_3), 2.26-1.38 (m, 16H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.99 (C=O), 182.73 (C=O), 159.34 (C11, C_{Ar}), 147.95 (C6, $C=C$), 137.47 (C13, C_{Ar}), 130.99 (C9, CH_{Ar}), 129.75 (C14, CH_{Ar}), 128.26 (C15, CH_{Ar}), 127.24 (C16, CH_{Ar}), 124.67 (C5, $C=C$), 123.56 (C8, C_{Ar}), 113.92 (C10, CH_{Ar}), 55.19 (OCH_3), 45.13 (2C), 47.29 (CH), 35.83 (CH_2), 33.04 (CH_2), 26.02 (CH_2), 23.95 (CH_2) (**5d'**) **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.93 (d, 2H, J = 8.4Hz, H9, CH_{Ar}), 6.85 (d, 2H, J = 8.4Hz, H10, CH_{Ar}), 4.11 (s, 1H, H7, CH) 3.84 (s, 3H, H12, OCH_3), 2.26-1.38 (m, 16H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.95 (C=O), 182.73 (C=O), 158.69 (C11, C_{Ar}), 147.95 (C6, $C=C$) 137.47 (C13, C_{Ar}), 130.84 (C9, CH_{Ar}), 129.87 (C14, CH_{Ar}), 128.45 (C15, CH_{Ar}), 127.24 (C16, CH_{Ar}), 124.67 (C5, $C=C$), 123.56 (C8, C_{Ar}), 113.92 (C10, CH_{Ar}), 55.28 (OCH_3), 55.13 (C), 47.29 (CH), 35.83 (CH_2), 33.04 (CH_2), 26.02 (CH_2), 23.95 (CH_2). **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 894 $[2M+2]^+$, 893 $[2M+1]^+$ 448 $[M+18]^+$, 447 $[M+1]^+$, 446 $[M]^+$, 446 $[M-COOH]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $C_{28}H_{31}O_5$: calculado = 447.2171, observado = 447.2172.



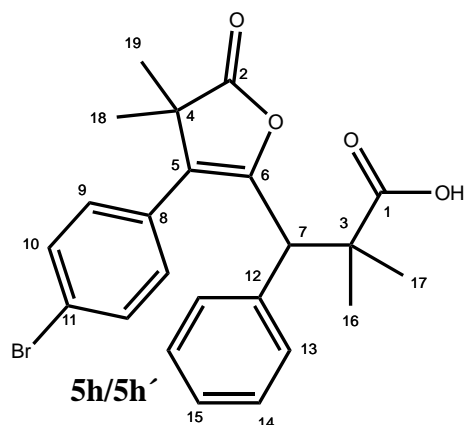
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4214 mmol) del aleno correspondiente, 3.12 mg CuBr (0.5% mol, 0.0210 mmol) y 0.1164 g de K_2CO_3 (2 Eq., 0.8434 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 88% (0.3708 mmol), p.f 210 °C. IR (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2922 (COO-H), 1785 (C=O), 1688 (C=O). (**5e**) **RMN- 1H** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.35-7.24 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.88-6.78 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.79 (s, 3H, H12, OCH_3), 3.58 (s, 1H, H7, CH) 1.98-0.94 (s, 20H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 180.54 (C=O), 178.90 (C=O), 159.10 (C11, C_{Ar}), 147.52 (C6, $C=C$), 136.17 (C13, C_{Ar}), 131.14 (C9, CH_{Ar}), 129.66 (C14, CH_{Ar}), 127.67 (C15, CH_{Ar}), 126.87 (C16, CH_{Ar}), 126.04 (C5, $C=C$), 122.70 (C8, C_{Ar}), 113.28 (C10, CH_{Ar}), 54.74 (OCH_3), 51.87 (C), 51.05 (C), 47.79 (CH), 31.67 (CH_2), 30.91 (d, $J=9$ Hz, CH_2), 30.66 (CH_2), 24.76 (CH_2), 24.31 (CH_2), 23.27 (d, $J=6.5$ Hz, CH_2) (**5e'**) **RMN- 1H** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.35-7.24 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.88-6.78 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.75 (s, 3H, H12, OCH_3), 3.51 (s, 1H, H7, CH) 1.98-0.94 (s, 20H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 180.54 (C=O), 178.90 (C=O), 159.10 (C11, C_{Ar}), 147.52 (C6, $C=C$), 136.17 (C13, C_{Ar}), 131.14 (C9, CH_{Ar}), 130.04 (C14, CH_{Ar}), 127.86 (C15, CH_{Ar}), 126.87 (C16, CH_{Ar}), 126.04 (C5, $C=C$), 122.70 (C8, C_{Ar}), 113.28 (C10, CH_{Ar}), 54.74 (OCH_3), 51.87 (C), 51.05 (C), 47.79 (CH), 31.67 (CH_2), 30.91 (CH_2), 30.66 (CH_2), 24.76 (CH_2), 24.31 (CH_2), 23.27 (CH_2). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 950 $[2M+2]^+$ 949 $[2M+1]^+$, 493 $[M+19]^+$ 492 $[M+18]^+$, 475 $[M+1]^+$, 429 $[M-COOH]^+$. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para $C_{30}H_{35}O_5$: calculado = 475.2478, observado = 475.2483.



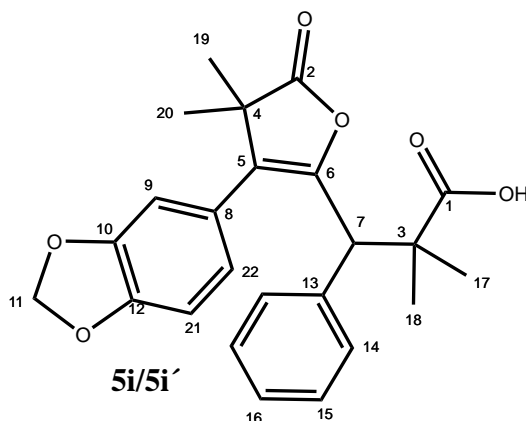
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5229 mmol) del aleno **3c**, 3.8 mg CuBr (0.5% mol, 0.026 mmol) y 0.1445 g de K₂CO₃ (2 Eq., 1.045 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 57% (0.2980 mmol), p.f 138 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 3060 (COO-H), 1797 (C=O), 1699 (C=O). **(5f) RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.25 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.08-6.95 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.99 (s, 1H, H7, CH), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.53 (C=O), 181.37 (C=O), 161.72 (C11, ¹J_{C-F} 243.1 Hz, C_{Ar}), 146.92 (C6, C=C), 135.82 (C12, C_{Ar}), 131.01 (C9, ³J_{C-F} 8.4 Hz, CH_{Ar}), 129.42 (C13, CH_{Ar}), 128.57 (C8, C_{Ar}), 127.48 (C15, CH_{Ar}), 127.37 (C14, CH_{Ar}), 127.59 (C5, C=C), 115.48 (C10, ²J_{C-F} 21.8, CH_{Ar}), 49.04 (CH), 46.30 (C), 45.12 (C), 26.56 (CH₃), 25.75 (CH₃), 22.96 (CH₃), 22.89 (CH₃). **(5f') RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.25 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.08-6.95 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.02 (s, 1H, H7, CH), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.53 (C=O), 181.37 (C=O), 161.72 (d, ¹J_{C-F} 243.1 Hz, C11, C_{Ar}), 146.92 (C6, C=C), 135.82 (C12, C_{Ar}), 131.01 (d, ³J_{C-F} 8.4 Hz, C9, CH_{Ar}), 129.39 (C13, CH_{Ar}), 128.57 (C8, C_{Ar}), 127.48 (C15, CH_{Ar}), 127.42 (C14, CH_{Ar}), 127.59 (C5, C=C), 115.48 (d, ²J_{C-F} 21.8, C10, CH_{Ar}), 49.04 (CH), 46.30 (C), 45.12 (C), 26.56 (CH₃), 25.75 (CH₃), 22.96 (CH₃), 22.89 (CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 782 [2M+18]⁺, 766 [2M+2]⁺, 765 [2M+1]⁺, 401 [M+19]⁺, 400 [M+18]⁺, 383 [M+1]⁺.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5023 mmol) del aleno correspondiente, 3.6 mg CuBr (0.5% mol, 0.025 mmol) y 0.1388 g de K_2CO_3 (2 Eq., 1.0046 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 70% (0.3516 mmol), p.f 142 °C. IR (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2965 (COO-H), 1796 (C=O), 1698 (C=O). (5h) RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.39-7.29 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.26-6.92 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.99 (s, 1H, H7, CH), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3). RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.71 (C=O), 181.40 (C=O), 147.26 (C6, C=C), 135.56 (C12, C_{Ar}), 133.43 (C11, C_{Ar}), 131.01 (C13, CH_{Ar}), 129.42 (C9, CH_{Ar}), 128.57 (C14, CH_{Ar}), 128.51 (C10, CH_{Ar}), 128.38 (C8, C_{Ar}), 128.30 (C15, CH_{Ar}), 127.07 (C5, C=C), 48.41 (CH), 46.49 (C), 46.18 (C), 23.68 (CH_3), 23.18 (CH_3), 22.82 (CH_3), 22.62 (CH_3). (5h') RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.39-7.29 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.26-6.92 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.97 (s, 1H, H7, CH), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3). RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.96 (C=O), 181.23 (C=O), 148.39 (C6, C=C), 136.74 (C12, C_{Ar}), 134.36 (C11, C_{Ar}), 130.81 (C13, CH_{Ar}), 129.63 (C9, CH_{Ar}), 128.84 (C14, CH_{Ar}), 128.51 (C10, CH_{Ar}), 128.38 (C8, C_{Ar}), 128.30 (C15, CH_{Ar}), 127.07 (C5, C=C), 49.11 (CH), 46.55 (C), 46.05 (C), 23.68 (CH_3), 23.18 (CH_3), 22.82 (CH_3), 22.62 (CH_3). EM-DART, (19.8 eV) m/z (%): 814 [2M+18], 800 [2M+2], 797 [2M+1] $^+$, 799 [2M+1] $^+$, 399 [M+1] $^+$, 398 [M] $^+$, 353 [M-COOH] $^+$, 311 [M-C $_4$ H $_7$ O $_2$] $^+$. EMAR-DART, (19.8 eV) para $C_{23}H_{24}ClO_4$: calculado = 399.1363, observado = 399.1353.

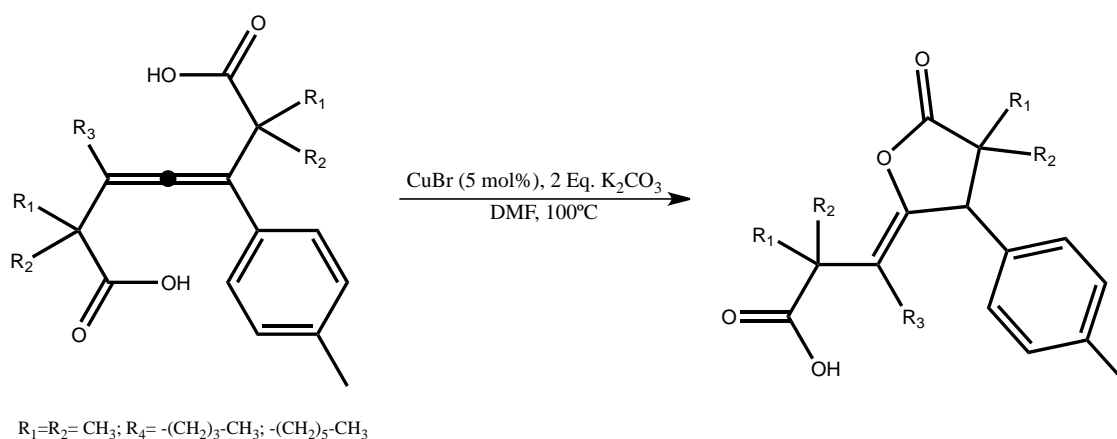


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4524 mmol) del aleno **3e**, 3.31 mg CuBr (0.5% mol, 0.022 mmol) y 0.1250 g de K₂CO₃ (2 Eq., 0.9048 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 56% (0.2533 mmol), p.f 118 °C. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 3059 (COO-H), 1798 (C=O), 1703 (C=O). **(5i) RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56-6.99 (m, 9H, CH_{Ar}), 3.99 (s, 1H, H7, CH) 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 181.59 (C=O), 180.91 (C=O), 147.58 (C6, C=C), 136.72 (C12, C_{Ar}), 132.53 (C8, C_{Ar}), 131.94 (C13, CH_{Ar}), 128.71 (C9, CH_{Ar}), 128.59 (C14, CH_{Ar}), 127.83 (C10, CH_{Ar}), 128.30 (C15, CH_{Ar}), 126.57 (C5, C=C), 123.38 (C11, C_{Ar}), 49.14 (CH), 45.93 (C), 45.18 (C), 23.81 (CH₃), 23.56 (CH₃), 22.89 (CH₃), 22.67 (CH₃). **(5i') RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56-6.99 (m, 9H, CH_{Ar}), 3.98 (s, 1H, H7, CH) 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 181.59 (C=O), 180.91 (C=O), 147.58 (C6, C=C), 136.72 (C12, C_{Ar}), 132.53 (C8, C_{Ar}), 131.94 (C13, CH_{Ar}), 128.71 (C9, CH_{Ar}), 128.59 (C14, CH_{Ar}), 127.83 (C10, CH_{Ar}), 128.30 (C15, CH_{Ar}), 126.57 (C5, C=C), 123.38 (C11, C_{Ar}), 49.14 (CH), 45.93 (C), 45.18 (C), 23.81 (CH₃), 23.56 (CH₃), 22.89 (CH₃), 22.67 (CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) *m/z* (%): 463 [M+20]⁺ 461 [M+18]⁺, 445 [M+1]⁺, 443 [M+1]⁺, 355 [M-C₄H₇O₂]⁺. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₃H₂₄BrO₄: calculado = 443.0858, observado = 443.0866.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4896 mmol) del aleno **3n**, 3.63 mg CuBr (0.5% mol, 0.0244 mmol) y 0.1353 g de K₂CO₃ (2 Eq., 0.9793 mmol). se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 91% (0.4455 mmol), p.f 141 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 3035 (COO-H), 1794 (C=O), 1689 (C=O). (**5j**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.76 (d, 1H, *J* = 7.8Hz, H21, CH_{Ar}), 6.45 (t, 2H, *J*_{15,14} = 9.3Hz, *J*_{16,15} = 7.8Hz, H15, CH_{Ar}), 6.01-5.99 (m, 2H, H11, Ar-O₂CH₂), 4.06 (s, 1H, H7, CH), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, H18, CH₃), 1.08 (s, 3H, H17, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.22 (C=O), 181.68 (C=O), 148.06 (C6, C=C) 147.77 (C10, C_{Ar}), 147.63 (C12, C_{Ar}), 137.01 (C13, C_{Ar}), 129.76 (C14, CH_{Ar}), 128.40 (C15, CH_{Ar}), 127.46 (C16, CH_{Ar}), 126.37 (C5, C=C), 124.65 (C8, C_{Ar}), 123.28 (C22, CH_{Ar}), 109.72 (C9, CH_{Ar}), 108.48 (C21, CH_{Ar}), 49.06 (C7, CH), 46.69 (C3, C), 46.11 (C4, C), 23.80 (CH₃), 23.53 (CH₃), 22.93 (C18, CH₃), 22.90 (C17, CH₃). (**5j'**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.1Hz, H21, CH_{Ar}), 6.44 (t, 2H, *J*_{15,14} = 9.3Hz, *J*_{16,15} = 8.1Hz, H15, CH_{Ar}), 5.96-5.94 (m, 2H, H11, Ar-O₂CH₂), 3.94 (s, 1H, H7, CH), 1.40 (s, 3H, H17, CH₃), 1.30 (s, 3H, H18, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.15 (C=O), 181.65 (C=O), 148.06 (C6, C=C) 147.82 (C10, C_{Ar}), 147.51 (C12, C_{Ar}), 137.01 (C13, C_{Ar}), 129.55 (C14, CH_{Ar}), 128.58 (C15, CH_{Ar}), 128.26 (C16, CH_{Ar}), 126.64 (C5, C=C), 124.65 (C8, C_{Ar}), 123.18 (C22, CH_{Ar}), 110.13 (C9, CH_{Ar}), 108.10 (C21, CH_{Ar}), 48.73 (C7, CH), 46.79 (C3, C), 46.21 (C4, C), 23.80 (CH₃), 23.53 (CH₃), 22.93 (C18, CH₃), 22.84 (C17, CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) *m/z* (%): 819 [2M+3]⁺, 818 [2M+2]⁺, 817 [2M+1]⁺, 717 [2M+1]⁺, 410 [M+2]⁺, 409 [M+1]⁺, 408 [M]⁺. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₄H₂₅O₆: calculado = 409.1651, observado = 409.1642.

6.6. Procedimiento general para la síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

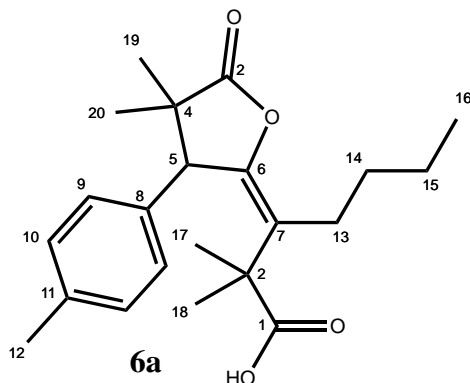


Esquema 16.5. Procedimiento general para la síntesis de γ -alquiliden- γ -lactonas

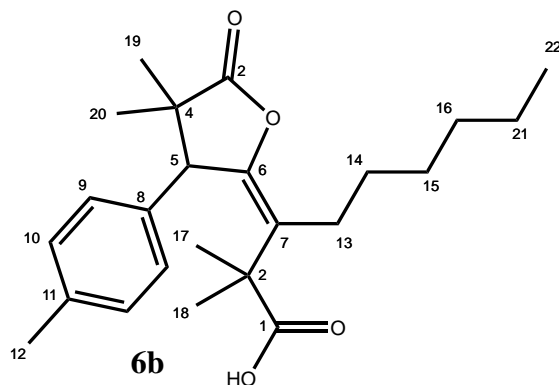
Calentamiento por microondas

En un vial transparente de 10 mL adecuado para el proceso de microondas, se colocaron el aleno de elección (0.5 mmol), 5% mol de CuBr (0.025 mmol), 2 Eq. de K_2CO_3 (1 mmol) y DMF como disolvente (2 mL). El vial fue cerrado con una tapa estándar tipo PTFE. Se irradió la muestra por microondas en un reactor cerrado, el tiempo necesario para que la materia prima se consumiera por completo, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Posteriormente, se adicionó una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10mL). Después, se seco con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El producto correspondiente fue purificado mediante una columna de cromatografía de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo.

6.6.1 Resumen espectroscópico de γ -alquiliden- γ -lactonas



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5583 mmol) del aleno **3i**, 4.01 mg CuBr (0.5% mol, 0.0279 mmol) y 0.1543 g de K₂CO₃ (2 Eq., 1.1166 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 64% (0.3573 mmol), p.f 106 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2954 (COO-H), 1788 (C=O), 1691 (C=O). (**6a**) **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (d, 2H, H₉, $J=8.1$ Hz, CH_{Ar}), 7.10 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H₁₀, CH_{Ar}), 4.18 (s, 1H, H₅, CH) 2.33 (s, 3H, H₁₂, CH₃), 2.22-2.12 (m, 1H, H₁₅, CH₂), 2.01-1.91 (m, 1H, H_{15'}, CH₂), 1.37-1.27 (m, 2H, H₁₄, CH₂), 1.32 (s, 3H, H₂₀, CH₃), 1.25 (s, 3H, H₁₈, CH₃), 1.23 (s, 3H, H₁₉, CH₃), 1.20 (s, 3H, H₁₈, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.50 (C₂, C=O), 182.49 (C₁, C=O), 146.81 (C₆, C=C), 136.95 (C₁₁, C_{Ar}), 133.99 (C₈, C_{Ar}), 129.73 (C₉, CH_{Ar}), 128.93 (C₁₀, CH_{Ar}), 124.50 (C₇, C=C), 48.03 (C₅, CH), 46.80 (C₄, C), 45.39 (C₃, C), 31.90 (C₁₄, CH₂), 23.95 (C₁₅, CH₂), 23.20 (C₁₃, CH₃), 23.13 (C₁₉, CH₃), 22.93 (C₁₈, CH₃), 22.84 (C₂₀, CH₃), 22.70 (C₁₇, CH₂), 21.09 (C₁₂, CH₃), 13.74 (C₁₆, CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) **m/z** (%): 734 [2M+18]⁺, 718 [2M+2]⁺, 717 [2M+1]⁺ 376 [M+18]⁺, 359 [M+1]⁺, 355 [M-C₄H₇O₂]⁺. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₂H₃₁O₄: calculado = 359.2222 observado = 359.2217.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5177 mmol) del aleno **3j**, 3.78 mg CuBr (0.5% mol, 0.0258 mmol) y 0.1431 g de K₂CO₃ (2 Eq., 1.0355 mmol), se utilizó DMF como disolvente (2 mL). Se obtuvo como un sólido café con un rendimiento del 59% (0.3054 mmol), p.f 82 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2928 (COO-H), 1794 (C=O), 1699 (C=O). (**6a**). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (d, 2H, H₉, $J=8.1$ Hz, CH_{Ar}), 7.10 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, H₁₀, CH_{Ar}), 4.18 (s, 1H, H₅, CH) 2.33 (s, 3H, H₁₂, CH₃), 2.22-2.12 (m, 1H, H₁₅, CH₂), 2.01-1.91 (m, 1H, H_{15'} CH₂), 1.37-1.27 (m, 2H, H₁₄, CH₂), 1.32 (s, 3H, H₂₀, CH₃), 1.25 (s, 3H, H₁₈, CH₃), 1.23 (s, 3H, H₁₉, CH₃), 1.20 (s, 3H, H₁₈, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.72 (C₂, C=O), 182.54 (C₁, C=O), 146.89 (C₆, C=C), 136.95 (C₁₁, C_{Ar}), 134.03 (C₈, C_{Ar}), 129.76 (C₉, CH_{Ar}), 128.95 (C₁₀, CH_{Ar}), 124.50 (C₇, C=C), 48.31 (C₅, CH), 46.81 (C₄, C), 45.39 (C₃, C), 31.52 (C₁₆, CH₂), 29.79 (C₁₅, CH₂), 29.63 (C₁₄, CH₂), 24.02 (C₁₇, CH₃), 23.60 (C₂₁, CH₂), 23.26 (C₁₉, CH₃), 23.13 (C₁₈, CH₃), 22.93 (C₂₀, CH₃), 22.54 (C₁₃, CH₂), 21.07 (C₁₂, CH₃), 13.74 (C₂₂, CH₃). **EM-DART**, (19.8 eV) m/z (%): 790 [2M+18]⁺, 773 [2M+1]⁺ 388 [M+2]⁺, 387 [M+1]⁺, 369 [M-OH]⁺. **EMAR-DART**, (19.8 eV) para C₂₄H₃₅O₄: calculado = 387.2535, observado = 387.2528.

Referencias

- ¹ Wade, L. G. *Química Orgánica*, 5th, Pearson Prentice Hall, Madrid, **2004**
- ² Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 6th, Mc Graw Hill, New York, **2006**.
- ³ Patai, S., Supplement B: *The chemistry of acid derivatives, Part 1*, John Wiley & Sons, London, **1979**, Chapter 10.
- ⁴ Sabitha, G.; Bahskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179.
- ⁵ Jones R. N.; Angell, C. L.; Smith, R.; Can. J. D. *J. Chem. Val.* **1959**, *37*, 2007.
- ⁶ Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683. b) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041.
- ⁷ Katz, L.; Ashley, G. W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 499 b) Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567.
- ⁸ a) Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255. b) Gertsch, J.; Sticher, O.; Schmidt, T.; Heilmann, J. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2141.
- ⁹ a) Ghantous, A.; Muhtasib, G. H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug discovery today*, **2010**, *15*, 668. b) Matsuda, H.; Toguchida, I.; Ninomiya, K.; Rivero, A.; Quintana, J.; Eiroa, L.; López, M.; Bermejo, J.; Estévez, F. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *482*, 77. c) Cho, J. C.; Kim, A. R.; Jung, J. H.; Chun, T.; Rhee, M. H.; Yoo, E. *S. Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *492*, 85.
- ¹⁰ a) Ducombs, G. *Rev. Fr. Allergol.* **1999**, *39*, 295. b) Narashimhan, T. R.; Kim, H. L.; Safe, S. H. *Gen. Pharmacol-Vasc. S.* **1989**, *20*, 681.
- ¹¹ Janecki, T. *Natural lactones and Lactams Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, 1st, **2014**, Chapter 4.
- ¹² Nomura, T.; Hayashi, E.; Kawakami, S.; Ogita, S.; Kato, J.; *J. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* **2015**, *79*, 25.
- ¹³ a) Kubo, M.; Fujii, T.; Hioki, H.; Tanaka, M.; Kawazu, K.; Fukuyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1081. b) Raj, A. A.; Raghunathan, R.; SrideviKumari, M. R.; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 407. c) Patil, J. B; Kenny, R. S.; Mashelkar, B.; Mashelkar, U. C. *Indian. J. Chem.* **2013**, *52*, 1357.

- ¹⁴ a) Hashem, A. I.; Senning, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *73*. b) Hamad, A. S.; Hashem, A. I. *J Heterocycl Chem* **2002**, *39*, 1325. c) Kandeel, K. A.; Youssef, A. S. A.; Abou Elmagd, W. S. I.; Hashem, A. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 957.
- ¹⁵ Katritzky, A. R. *Advance in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, California, **1999**, *73*, 276.
- ¹⁶ Song, P. S.; Koka, P.; Prezelin, B. B.; Haxo, F. T. *Biochemistry* **1976**, *15*, 4422.
- ¹⁷ a) Lee, E. J.; Gleason, F. K. *Plant Sci.* **1994**, *103*, 155. b) Edwards, K. R. *PCT Int. Appl.* **1982**, *19*. c) Huneck, S.; Schreiber, K. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2429. d) Fang, X.; Anderson, J. E.; Chang, C.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751. e) Hinkley, S. F.; Moore, J. A.; Squillari, J.; Tak, H.; Oleszewski, R.; Mazzola, E. P.; Jarvis, B. B. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 337.
- ¹⁸ a) Singh, S.; Malik, B. K.; Sharma, D. K. *J. Integr. Biol.* **2007**, *1*, 72. b) Hamer, D. H.; Bocklandt, S.; McHugh, L.; Chun, T. W.; Blumberg, P. M.; Sigano, D. M.; Marquez, V. E. *J. Virol.* **2003**, *77*, 10227. c) Mason, C. P.; Edwards, K. R.; Carlson, R. E.; Pignatello, J.; Gleason, F. K.; Wood, J. M. *Science* **1982**, *215*, 400. d) Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *19*, 1539. [□]
- ¹⁹ a) Weibel, J. M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.; b) Alvarez-Corral, M.; Munoz-Dorado, M.; Rodriguez-Garcia, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174.
- ²⁰ Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841 [□]
- ²¹ a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226. b) Regen, S. L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064. c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J. P., Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- ²² Kula, J.; Sikora, M.; Sadowska, H.; Piwowarski, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11321.
- ²³ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737.
- ²⁴ Huang, L.; Jiang, H.; Qi, C.; Liu, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17652.
- ²⁵ Sridhar, M. R.; Kumar, Y. K.; Thirupathi, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 824.
- ²⁶ Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsujito K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 985.
- ²⁷ Shi, H.; Fang, L.; Tan, C.; Zhang, W.; Li, C.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944.

- ²⁸ Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, B. D.; Bellassoued, M.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 186.
- ²⁹ Roussis, V.; Gloer, K. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2011.
- ³⁰ Rao Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 627.
- ³¹ a) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943. b) Yanagihara, N.; Lambert, C.; Iritani, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2753.
- ³² Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Synlett.* **2003**, 357.
- ³³ Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5459.
- ³⁴ Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 51, 6447. [□]
- ³⁵ Pale, P.; Harkat, H.; Weibel, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6273.
- ³⁶ Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 560.
- ³⁷ Lambert, C.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5323.
- ³⁸ Elgafi, S.; Field, L. D.; Messerle, B. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 607, 97.
- ³⁹ Li, S.; Jia, W.; Jiao, N. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 569.
- ⁴⁰ Li, C. H.; Yuan, G. Q.; Qi, C. R.; Jiang, H. F. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 3135.
- ⁴¹ Patai, S. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds, Part 1*, John Wiley & Sons: New York, **1980**.
- ⁴² Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace, Bazendijk*, Rotterdam, **1875**.
- ⁴³ Burton, B. S.; Von Pechmann, H. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 145.
- ⁴⁴ Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.
- ⁴⁵ Coppola G. M.; Schuster, H. F. *Allenenes in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, **1984**.
- ⁴⁶ Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.
- ⁴⁷ Ito, M.; Yamano, Y.; Sumiya, S.; Wada, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 939
- ⁴⁸ Collins, P.W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533.
- ⁴⁹ a) Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7287. b) Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1724
- ⁵⁰ Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829.
- ⁵¹ Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry: Syntheses, Concepts, Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 173.

- ⁵² Aragoncillo, C. *An. Quím.* **2010**, *106*, 268.
- ⁵³ Krause, N.; Hashmi, A.; Stephen, A. K. *Modern Allene Chemistry* **2004**.
- ⁵⁴ Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384.
- ⁵⁵ Ezcurra, J. E.; Pham, C.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4787.
- ⁵⁶ a) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12. b) Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933.
- ⁵⁷ a) Wong, C. T.; Wong, M. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1425. b) Wang, L.; Wong, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3916.
- ⁵⁸ Reetz, M. T.; Kunish, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721
- ⁵⁹ Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 297.
- ⁶⁰ Torres, E.; Larson, G. L.; Mcgarvey, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1355.
- ⁶¹ Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Saegusa, H.; Uchida, M.; Samejima, S.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6452.
- ⁶² Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122.
- ⁶³ a) Christov, V. C.; Ivanov, I. K. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2445. b) Brel, V. K. *Synthesis* **2001**, 1539.
- ⁶⁴ a) Dai, S.; Pappas, R. S.; Chen, G. F.; Guo, Q. F.; Wang, J. T.; Williams, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8759. b) Spry, D. O.; Bhala, A. R. *Heterocycles.* **1986**, *24*, 1653.
- ⁶⁵ a) Thorand, S.; Vögtle, F.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3721. b) Mesnard, D.; Charpentier, J.-P.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, 15. c) Handke, G.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6037.
- ⁶⁶ a) Crabbé, P.; Fillion, F.; André, D.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859. b) Shen, Z. L.; Wang, S. Y.; Chok, Y. K.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271. c) Miura, T.; Shimada, M.; Ku, S. Y.; Tamai, T.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7101. d) Fan, X.; Qu, Y.; Wang, Y.; Zhang, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2123. e) Ma, S.; He, Q.; Jin, X. *Synlett.* **2005**, 514. f) Caeiro, J.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Chem Eur. J.* **2008**, *14*, 741. g) Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2836 h) Chapman, L. M.; Adams, B.; Kliman, L.T.; Makriyannis, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1517.

- ⁶⁷ Mauleón, P.; Krinsky J. L.; Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4513.
- ⁶⁸ Li, G.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3526.
- ⁶⁹ López-Reyes, M. E.; Toscano, R. A.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro M.C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 7365.
- ⁷⁰ Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.
- ⁷¹ Jacobs T. L. *The Chemistry of the Allenes*, Landor Academic Press, Vol. 2 London, **1982**, 277.
- ⁷² a) Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308. b) Senn, H. M.; Blöchl, P.E.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4098.
- ⁷³ Chenier, J. H. B.; Howard, J. A.; Mile, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4190.
- ⁷⁴ Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384.
- ⁷⁵ Olsson, L. I.; Claesson, A. *Synthesis*. **1979**, 743.
- ⁷⁶ Viehe, H. G.; Fuks, R. *Chemistry of Acetylenes*, New York, **1969**, 425.
- ⁷⁷ Kobayashi S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2002**.
- ⁷⁸ López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888.
- ⁷⁹ a) Lautens, M.; Klute W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. b) ref. 70.
- ⁸⁰ Barreiro, E. M.; Adrio, L. A. Hii, K. K. Brazier, J. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1027.
- ⁸¹ Alcaide, B. Almendros, P. Martinez del Campo, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7756.
- ⁸² Schuster, G. M. Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
- ⁸³ a) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701. b) Ma, S. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91.
- ⁸⁴ a) Ma, S.; Yu, Z. *J. Org. Chem*, **2003**, *68*, 6149. b) Krause, N.; Volz, F. *Org. Biomol. Chem*, **2007**, *5*, 1519.
- ⁸⁵ Alcaide, B.; Almendros, P. *Belstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 622.
- ⁸⁶ Kang, J. E.; Lee, E. S.; Park S.; Shin S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7431.
- ⁸⁷ Shu, X. Z.; Nguyen, S.; He, Y.; Oba, F.; Zhang, Q.; Canlas, C.; Somorjai, G.; Alivisatos, P; Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7083.

- ⁸⁸ Marshall, J. A.; Wolf, M. A.; Wallace E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367.
- ⁸⁹ a) Gu Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6002. b) Lian X.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7960. c) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701.
- ⁹⁰ a) Yu Q.; Ma Chem. S. *Chem Eur. J.* **2013**, *19*, 13304. b) Ma, S.; Yu, Z. *Synthesis*, **2006**, *21*, 3711. c) Ma, S.; Wu S. *Chem. Commun.* **2001**, 441.
- ⁹¹ Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 3.
- ⁹² Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.
- ⁹³ a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*. b) Nishiyama, Y.; Kaiba, K.; Umeda, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 793.
- ⁹⁴ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73.
- ⁹⁵ Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9053.
- ⁹⁶ Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Harris, P.; Bellassoued, M. *Chem. Commun.* **2000**, 771.
- ⁹⁷ a) Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J. C., *Chem. Commun.* **2002**, 940. b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu.; Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724. c) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150. d) Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8997. e) Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2233.
- ⁹⁸ Rivera-Hernandez, A.; Chas, G. M.; Rudler, H.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1861.
- ⁹⁹ a) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, C.; López-Cortés, J.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, A.; Álvarez-Toledano, Cecilio. *Can. J. Chem.* **2012**. 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.
- ¹⁰⁰ López-Reyes, M. E.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 545.
- ¹⁰¹ Prado-Gonjal, J.; Morán, E. *An. Quím.* **2011**, *107*, 129.

- ¹⁰² Sharma A.; Appukkunttan, P.; Van der Eycken, E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1623.
- ¹⁰³ Lidström, P.; Terney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.
- ¹⁰⁴ Michael, D.; Mingos, P.; Baghurts, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1.
- ¹⁰⁵ López-Reyes, M. E. *Anillación de ácidos β -hidroxi- γ -alquinoicos para la síntesis de γ y δ -lactonas*, Tesis de Doctorado, UNAM, Ciudad de México, **2014**.
- ¹⁰⁶ a) Park, A.; Park, K.; Lee, S. *Org Lett.* **2011**, 13, 944. b) Huang, B.; Yin, L.; Cai, M. *New J. Chem*, **2013**, 37, 3137. c) Fernandes, R. A.; Bethi, V. *RSC adv.* **2014**, 4, 40561.