



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“REACCIONES DE OXIARILACIÓN DE ALQUINOS MEDIADAS POR
COMPLEJOS DE ORO”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CARRILLO ARCOS ULISES ALONSO

DRA. SUSANA PORCEL GARCÍA
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., OCTUBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**REACCIONES DE OXIARILACIÓN DE ALQUINOS MEDIADAS POR COMPLEJOS
DE ORO**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CARRILLO ARCOS ULISES ALONSO



Ciudad de México, Octubre 2017

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-C del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de Dra. Susana Porcel García, con una beca de Maestría (No. de registro **583677**) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Esta investigación fue realizada gracias al apoyo económico brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, clave del proyecto: **IN 202017**.

Este trabajo fue presentado en la XIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Villa hermosa, Tabasco en Marzo de 2017 y en el Simposio Interno del Instituto de Química, UNAM, 15 y 16 de Junio de 2017.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Dr. Juventino García Alejandre
VOCAL:	Dr. José Luis Arias Téllez
VOCAL:	Dr. José Guadalupe López Cortés
VOCAL:	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo
SECRETARIO:	Dr. Manuel José Amézquita Valencia

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química.

Al Instituto de Química.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM.

Al CONACYT por el apoyo económico entregado N° de becario: **583677**.

Al PAPITT por el apoyo económico para el proyecto: **IN 202017**.

A la Dra. Susana Porcel García por su paciencia, dirección y apoyo a lo largo de estos años.

A los miembros del H. Jurado por sus valiosos aportes y correcciones.

A toda mi familia y a todos mis amigos por su constante apoyo y enseñanzas; a las buenas y a las malas.

A los técnicos académicos: M. A. Peña-González, E. Huerta-Salazar, B. Quiroz-García, I. Chávez-Uribe, H. Ríos-Olivares, M. R. Patiño-Maya, L. Velasco-Ibarra, F. Javier Pérez-Flores, M. C. García-González por su apoyo en la realización de este trabajo.

Finalmente, pero no menos importante, gracias a ti que estás leyendo esto.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AgOAc	Acetato de plata
Bpy	2,2'-bipiridina
br	Señal ancha (Broad signal)
d	Doblete
DCM	Diclorometano
CFL	Lámpara Fluorescente Compacta (Compacto Flourescent Lamp)
dd	Doblete dobleteado
ddd	Doblete de dobletes dobleteado
ddq	Doblete de doblete de cuarteto
ddt	Doblete de dobletes tripleteado
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dppm	1,1-bis(difenilfosfino)metano
dq	Doblete de cuartetos
dt	Doblete tripleteado
g	Gramos
HRMS-DART	High-resolution mass spectrometry DART (Direct Analysis in Real Time (Espectometría de masas de alta resolución)
Hz	Hertz
IBA	Indol-3-ácido butírico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
[M+]	Ión molecular

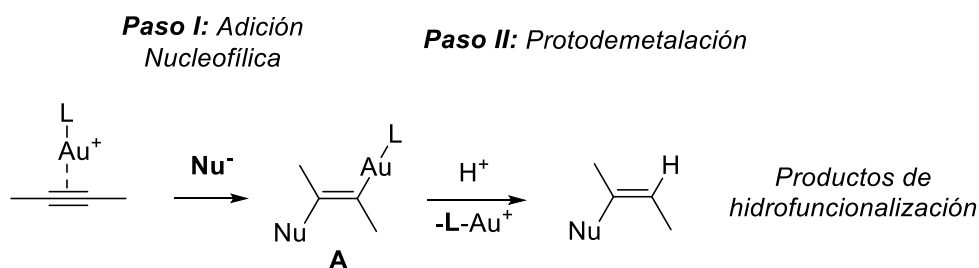
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
ppy	Polipirrol
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
s	Singulete
SET	Transferencia monoelectrónica de electrón (Single electron transfer)
t	Triplete
TEMPO	<i>N</i> -óxido de la 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Tosilo
δ	Desplazamiento químico expresado en partes por millón

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	6
2.1 OXIDACIÓN DE COMPLEJOS DE Au(I) EN AUSENCIA DE OXIDANTES EXTERNOS	6
2.1.1 FORZANDO EL ÁNGULO DE COORDINACIÓN DE COMPLEJOS DE Au(I)	6
2.1.2 EMPLEANDO SALES DE ARILDIAZONIO COMO ELECTRÓFILOS	8
2.1.3 EN PRESENCIA DE UN CATALIZADOR FOTOREDOX	10
2.2 REACCIONES DE OXIARILACIÓN DE ALQUENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS CON ORO	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS	20
4. OBJETIVOS	21
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES	36
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL	37

1. INTRODUCCIÓN

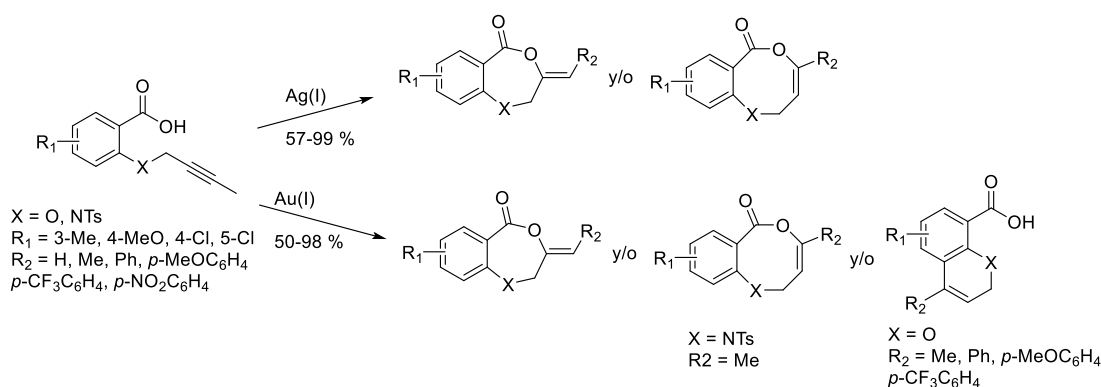
Durante las últimas dos décadas, la catálisis homogénea con oro se ha convertido en una herramienta eficiente para la síntesis de moléculas orgánicas complejas.¹ En la mayoría de los casos, el oro actúa como un ácido de Lewis suave activando de modo selectivo enlaces C-C múltiples de manera inter- o intramolecular frente a la adición de distintos nucleófilos. Como resultado se forma una especie orgánica de Au(I) (A, Esquema 1), que generalmente experimenta después una reacción de protodemetalación dando lugar a productos de hidrofuncionalización. Estos procesos son extremadamente quimioselectivos y compatibles con una gran cantidad de grupos funcionales.²



A modo de ejemplo, en nuestro grupo de investigación desarrollamos un método de obtención de lactonas y 2H-cromenos, mediante la ciclación de ácidos alquinóicos catalizada por complejos de oro (Esquema 2).

La cicloisomerización de ácidos alquinóicos permite un acceso directo a alquiliden lactonas, las cuales han atraído el interés de los químicos debido a su potencial sintético y a su presencia en productos naturales con actividad biológica.³ Varios metales de transición promueven esta transformación dando lugar con éxito a alquiliden lactonas de 5 y 6 miembros, sin embargo, los ejemplos de aplicación a alquiliden lactonas de 7 miembros son escasos.⁴ Aunque menos frecuentes en la naturaleza, muchas lactonas de 7 miembros poseen actividades biológicas interesantes.⁵ Por esta razón se investigó la viabilidad de la síntesis de alquiliden lactonas de 7 miembros empleando una reacción de cicloisomerización de ácidos alquinóicos. En particular, nos interesamos en estudiar este tipo de cicloisomerizaciones con Ag(I) y Au(I) debido a su conocida carbonofilia y a la

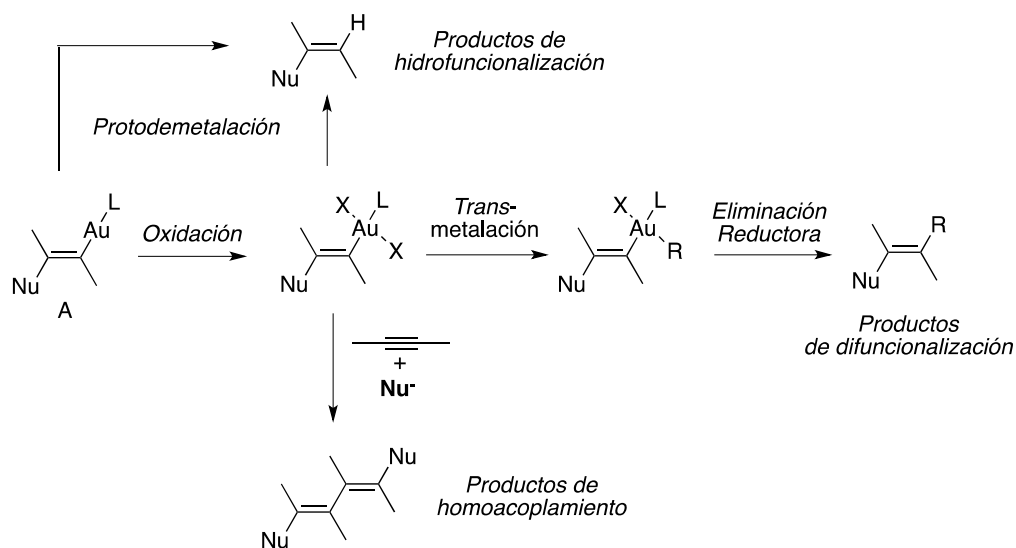
gran eficiencia que han mostrado en la formación de lactonas de 5 miembros. Para ello se estudió la reacción sobre una variedad de ácidos alquinóicos terminales y no terminales con diferentes sustituyentes en el anillo aromático (Esquema 2).⁶ En general observamos que los ácidos alquinóicos terminales, dan lugar a las correspondientes metilen lactonas de 7 miembros de manera totalmente regioselectiva y en alto rendimiento con ambos metales. Sin embargo, el curso de la reacción para ácidos alquinóicos no terminales depende del tipo de sustituyente en el alquino y del metal empleado para promover la cicloisomerización. Así, en el caso de la Ag(I) cuando el sustituyente al final del alquino es un metilo, se obtiene una mezcla de lactonas de 7 y 8 miembros, mientras que si el sustituyente al final del alquino es un grupo arilo, sólo se forman las lactonas de 7 miembros. En el caso de Au(I), la presencia de un grupo metilo lleva en unos casos a una mezcla de lactonas de 7 y 8 miembros y en otros a esqueletos de tipo 2*H*-cromeno. Asimismo, se forman estructuras de tipo 2*H*-cromeno cuando el sustituyente al final del alquino es un grupo arilo. Interesantemente, encontramos además que la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático modifica el resultado de la reacción. Sustituyentes electrón-donantes favorecen la formación de 2*H*-cromenos, mientras que sustituyentes electrón-atrayentes dan lugar a una mezcla de alquiliden lactonas de 7 miembros y 2*H*-cromenos, o exclusivamente lactonas cuando los sustituyentes son fuertemente electrón-atrayentes.



Esquema 2. Cicloisomerización de ácidos alquinóicos catalizada por Ag(I) y Au(I).

Recientemente, se han estado realizando esfuerzos por reemplazar la protodemetalación que se observa típicamente (paso II, Esquema 1), por un proceso de demetalación

alternativo, con el objeto de ampliar el alcance de esta química abriendo la puerta a transformaciones que involucren la formación de enlaces C-C o C-heteroátomo a lo largo del sistema π . Una de las opciones más atractivas que se ha estudiado es la de involucrar al intermediario **A** (Esquema 3) en una reacción de acoplamiento, de modo que el oro actúe no sólo como catalizador del ataque nucleofílico, sino también como catalizador de la reacción de acoplamiento. Ahora bien lo anterior requiere que el catalizador de oro experimente un cambio en el estado de oxidación de dos unidades durante el ciclo, y aunque tanto el Au(I) como el Au(III) son isoelectrónicos con Pd(0) y Pd(II) respectivamente, el potencial redox del par Au^I/Au^{III} es significativamente más alto ($E_0=1.41\text{V}$) que el de la pareja Pd⁰/Pd^{II} ($E_0=0.92\text{V}$).⁷ Por esta razón, el Au(I) generalmente no experimenta una reacción de adición oxidante con los electrófilos que se emplean usualmente en reacciones de acoplamiento cruzado (ejem. halogenuros de arilo). No obstante, mediante la adición de oxidantes externos, se ha logrado describir una gran variedad de procesos *tándem* adición nucleofílica/acoplamiento cruzado catalizados por oro, empleando reactivos de yodo hipervalente o reactivos electrofílicos de flúor como el Selectfluor (Esquema 3).⁸



Esquema 3. Difuncionalización oxidativa catalizada por oro con oxidantes externos.

Sin embargo, estos procesos tienen un gran número de inconvenientes. Por ejemplo, en general se usan cantidades superestequiométricas de oxidantes fuertes, lo que limita su

atractivo con respecto al costo, la economía atómica del proceso, y la tolerancia a diferentes grupos funcionales, además que en ocasiones estas reacciones requieren de temperaturas muy elevadas. Otra desventaja, está relacionada con la dificultad inherente del control de la selectividad de los productos de acoplamiento cruzado sobre los de homoacoplamiento. A diferencia de las reacciones tradicionales de acoplamiento de tipo redox-neutras, en las que la coordinación de uno de los reactivos que se acopla al catalizador ocurre durante la adición oxidante y el otro vía transmetalación, en las reacciones de acoplamiento oxidativo, no hay esta distinción mecanística entre los pasos de coordinación, lo que dificulta la selectividad del acoplamiento.

REFERENCIAS INTRODUCCIÓN

¹ (a) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489-503; (b) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938; (c) D. Plästerer, A. S. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331-1367.

² A. Stephen K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180-3211.

³ (a) A. Albrecht, J. F. Koszuk, J. Modranka, M. Rózalski, U. Krajewska, A. Janecka, K. Studzian, T. Janecki, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4872-4882; (b) U. A. Pereira, L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha, A. J. Demuner, M. A. Masood, A. L. Pimenta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1042-1056.

⁴ (a) D. Rambabu, G. P. Kumar, B. D. Kumar, R. Kapavarapu, M. V. Rao, M. Pal, *Tetrahedron. Lett.*, **2013**, *54*, 2989-2995; (b) B. Vaz, L. Otero, R. Álvarez, A. R. Lera, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13065-13074; (c) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.

⁵ Z. Ling-Jian, Z. Chun-Lin, L. Ning, S. Chun-Quan, G. Wei, M. Zhen-Yuan, L. Wen-Feng, Y. Jian-Zhong, Z. Wan-Nian, *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1390-1396.

⁶ R. Nolla-Saltiel, E. Robles-Marín, S. Porcel, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4484-4488.

⁷ S. G. Bratsch *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1-21.

⁸ Asa D. Melhado, William E. Brenzovich Jr., Aaron D. Lackner, F. Dean Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (26), 8885-8887.

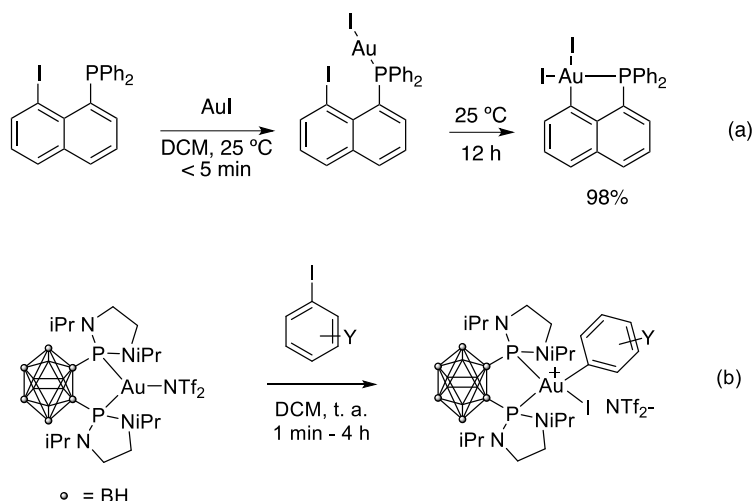
2. ANTECEDENTES

2.1 OXIDACIÓN DE COMPLEJOS DE Au(I) EN AUSENCIA DE OXIDANTES EXTERNOS

2.1.1 FORZANDO EL ÁNGULO DE COORDINACIÓN DE COMPLEJOS DE Au(I)

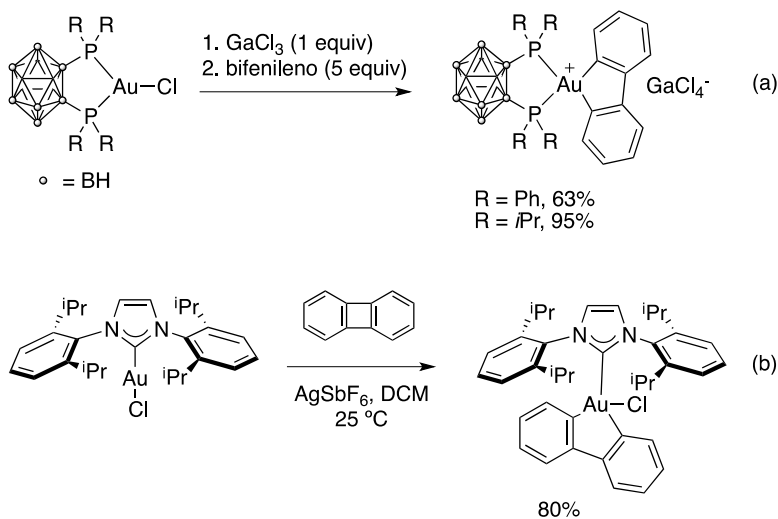
Con el objeto de evitar las limitaciones que involucra la adición de oxidantes externos para la oxidación Au(I)/Au(III), se han estado llevando a cabo estudios dirigidos a la búsqueda de condiciones que permitan realizar la oxidación Au(I)/Au(III) en ausencia de oxidantes. I. Fernández y M. Bickelhaupt efectuaron un estudio sistemático de los factores que controlan la adición oxidante de halogenuros de arilo a Au(I) mediante cálculos DFT.⁹ Como resultado llegaron a la conclusión que el principal factor que controla la reacción, es la energía de tensión asociada con la deformación de los reactivos desde su energía de equilibrio a la geometría que adoptan en el estado de transición. Observaron que esta tensión es debida principalmente al cambio del ángulo en el complejo de oro de partida, desde una disposición lineal a una disposición plano cuadrada. Por otro lado, encontraron que la reacción es favorecida para yodoarilos, triflatos de arilo y complejos de oro catiónicos del tipo L-Au⁺ donde L es un ligando fosfina o carbeno.

En el año 2014 Bourissou y colaboradores describieron el primer ejemplo de adición oxidante de un halogenuro de arilo sobre un complejo de oro mononuclear.¹⁰ Haciendo uso de 8-yodo-naftil fosfina lograron aislar el primer complejo de Au(III) obtenido mediante adición oxidante. Gracias al efecto quelato de la fosfina, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente en 12 h con un 98% de rendimiento (Esquema 4a). Poco después describieron el primer ejemplo de adición oxidante intermolecular, para lo cual emplearon complejos de oro con ligandos difosfina-carboranos (Esquema 4b).¹¹ Este tipo de ligandos fuerza al átomo de oro a adoptar una geometría angular en lugar de lineal, y es esta distorsión de la geometría la que disminuye la energía del proceso de oxidación, tal como habían predicho los cálculos de I. Fernández y M. Bickelhaupt.



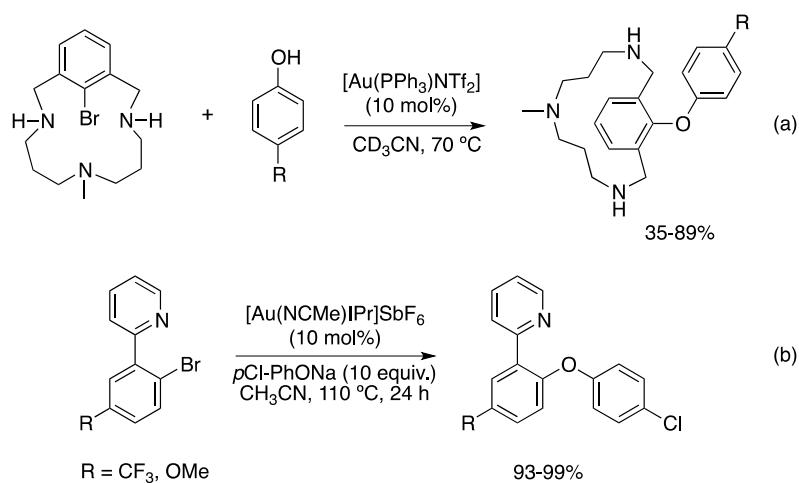
Esquema 4. Adición oxidante de Au(I) con yoduros de arilo.

En relación con estos trabajos, a principios de 2015 de manera simultánea los grupos de Bourissou y Toste, describieron por primera vez la adición oxidante de un enlace C-C sobre complejos de Au(I). Para lograrlo el grupo de Bourissou empleó un complejo catiónico de Au(I) con ligando difosfina-carborano (Esquema 5a),¹² mientras que el grupo de Toste partió de un complejo de Au(I) con un ligando carbénico voluminoso (Esquema 5b).¹³ El descubrimiento del grupo de Toste es de gran interés, pues muestra que el empleo de un complejo de Au(I) insaturado, puede llevar a la misma disminución de la barrera energética en la adición oxidante que un ligante quelato con un ángulo de mordida pequeño.¹⁴



Esquema 5. Adición oxidante de enlaces C-C sobre complejos de Au(I).

Posteriormente el grupo de Rivas logró mejorar la versatilidad del acoplamiento y empleando un bromuro arílico macrocíclico consiguió realizar el primer acoplamiento C-O catalizado por el par Au(I)/Au(III) en ausencia de un agente oxidante.¹⁵ Este grupo encontró que al usar un ligante electrofílico arilo macrocíclico y el complejo [Au(PPh₃)NTf₂] como fuente de Au(I), se puede realizar un acoplamiento C-O con fenoles como sustratos (Esquema 6a). Asimismo, examinó la reacción de acoplamiento C-O en presencia de ligantes no macrocíclicos. En este caso, se observó que el complejo [Au(MeCN)iPr]SbF₆ es capaz de llevar a cabo de manera cuantitativa, el acoplamiento de fenoles con halogenuros de arilo del tipo de la 2-(2-bromofenil)piridina. De acuerdo con los autores, la presencia del grupo piridilo permite una coordinación de tipo quelato aumentando la rigidez de la geometría del átomo de Au(I), lo cual permite la activación del enlace C-X.

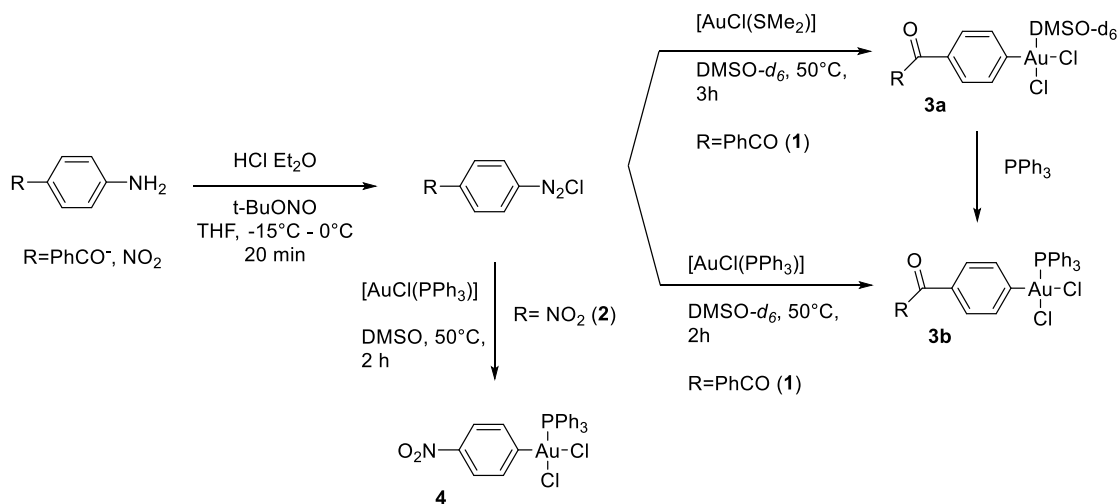


Esquema 6. Acoplamiento C-O catalizado por el par Au(I)/Au(III).

2.1.2 EMPLEANDO SALES DE ARILDIAZONIO COMO ELECTRÓFILOS

Una alternativa a los métodos mencionados anteriormente, nuestro grupo de investigación se interesó en estudiar la posible oxidación de complejos de Au(I) empleando sales de diazonio como electrófilos. Lo anterior debido a la electrofília las sales de diazonio, explotada para proponerlas como pseudohalogenuros de arilo y triflato en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.¹⁶ Se comprobó que complejos de tipo [AuCl(L)] (L

=SMe₂, PPh₃), experimentan de manera eficiente una reacción de adición oxidante con sales de diazonio, en DMSO como disolvente (Esquema 7).¹⁷



Esquema 7. Adición oxidante de [AuCl(SMe₂)] y [AuCl(PPh₃)] con ArN₂Cl.

Interesantemente, los complejos de adición oxidante con un ligando Ph₃P (**3b** y **4**) resultaron ser suficientemente estables y pudieron ser aislados y caracterizados mediante difracción de rayos X (Figura 1).

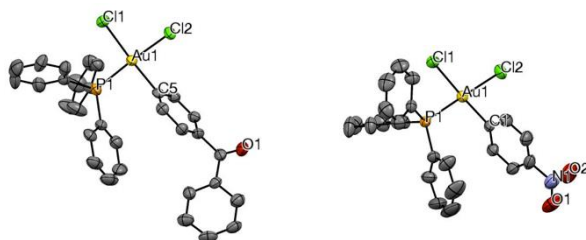
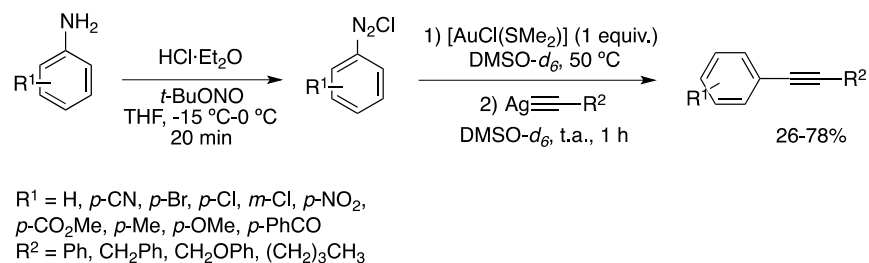


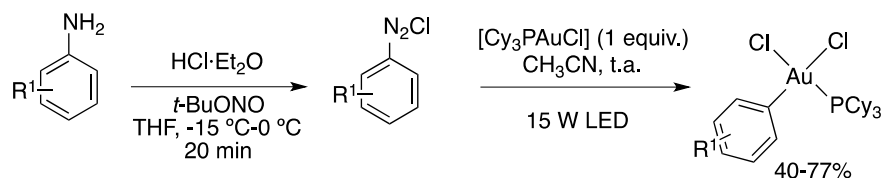
Figura 1. Diagrama ORTEP para **3b** (izquierda) y **4** (derecha).

Por otro lado, estos intermediarios pudieron ser utilizados en una reacción de acoplamiento C-C con acetiluros de plata con rendimientos que oscilan entre moderados a buenos (Esquema 8).



Esquema 8. Acoplamiento de anilinas con acetiluros de plata mediado por Au(I).

Simultáneamente el grupo de S. Hashmi describió de manera análoga, que el complejo Cy_3PAuCl , experimenta la adición oxidante de sales de diazonio en acetonitrilo como disolvente mediante irradiación con luz azul de 15W (Esquema 9).¹⁸

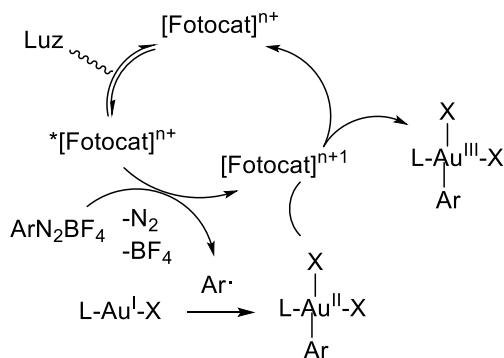


Esquema 9. Adición oxidante con sales de diazonio fotoinducida.

2.1.3. EN PRESENCIA DE UN CATALIZADOR FOTOREDOX

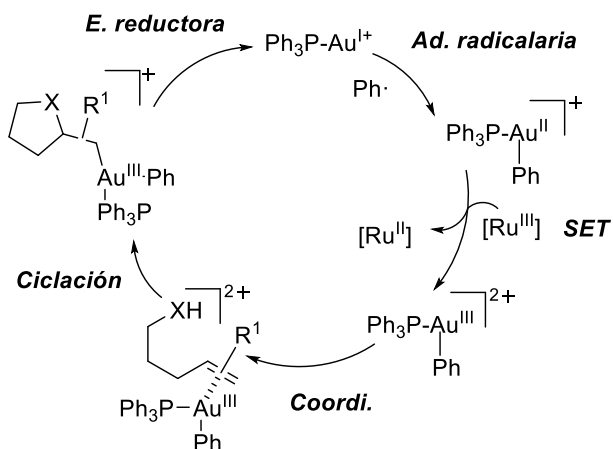
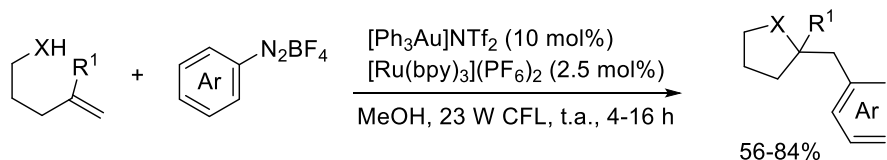
En estrecha relación con el grupo de S. Hasmi, otros autores han comentado que catalizadores fotoredox en presencia de luz blanca (400 - 700 nm) o azul (≈ 470 nm), promueven la oxidación de complejos de Au(I) con sales de diazonio. Bajo estas condiciones, la oxidación tiene lugar mediante dos procesos de oxidación monoelectrónica (Esquema 10). El catalizador fotoredox absorbe luz pasando a un estado excitado que promueve la generación de radicales arilo por reacción con las sales de arildiazonio. Estos radicales se adicionan sobre el complejo de Au(I) dando lugar a una especie de Au(II), la cual experimenta posteriormente una segunda oxidación monoelectrónica que genera la especie de Au(III). Evidencias de la oxidación estequiométrica de Au(I) con radicales arilo se deben al trabajo pionero de Puddephat¹⁹ en 1970 y más recientemente al trabajo de Toste²⁰ empleando yoduro de trifluorometilo. Además, en el año 2005 Corma y

colaboradores demostraron que aril- y benzil- radicales generados *in situ* eran capaces de reaccionar con Au(I) e incluso con oro coloidal para generar especies orgánicas de Au(III).²¹



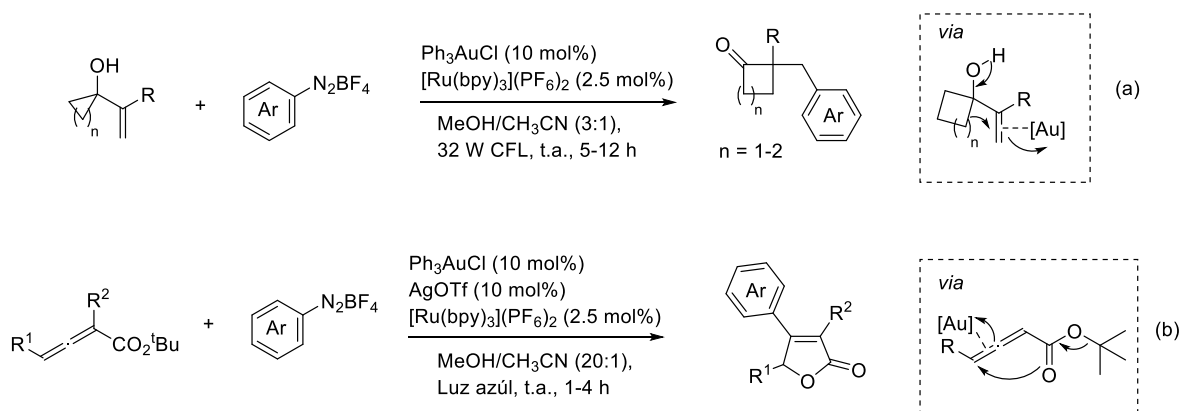
Esquema 10. Adición oxidante de Au(I) mediante dos oxidaciones monoeléctricas.

Uno de los trabajos pioneros de catálisis dual oro/fotocatalizador fue desarrollado por el grupo de Glorius.²² Este grupo describió una reacción de oxi- y aminoarilación de alquenos a temperatura ambiente empleando una cantidad catalítica del fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ y el catalizador de oro $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ en presencia de luz (Esquema 11). Bajo estas condiciones se evita el empleo de agentes oxidantes y la formación de productos de homoacoplamiento. El mecanismo de la reacción fue estudiado teóricamente por el grupo de Yu.²³ De acuerdo con cálculos DFT llevados a cabo por este grupo, la reacción comienza con una adición radicalaria sobre el complejo de Au(I) de un radical arilo proveniente de la oxidación del complejo de Ru(II) activado por irradiación con luz. De este modo se genera una especie arilAu(II) y el complejo de rutenio se oxida a Ru(III). Posteriormente este complejo oxida la especie arilAu(II) a arilAu(III) y se reduce a Ru(II) (SET). Debido a su electrofilia, la especie arilAu(III) se coordina al alqueno promoviendo el ataque nucleofílico del heteroátomo. Como consecuencia se produce una ciclación, que termina mediante una eliminación reductora que da lugar a la formación de un enlace C-C y regenera la especie de Au(I).



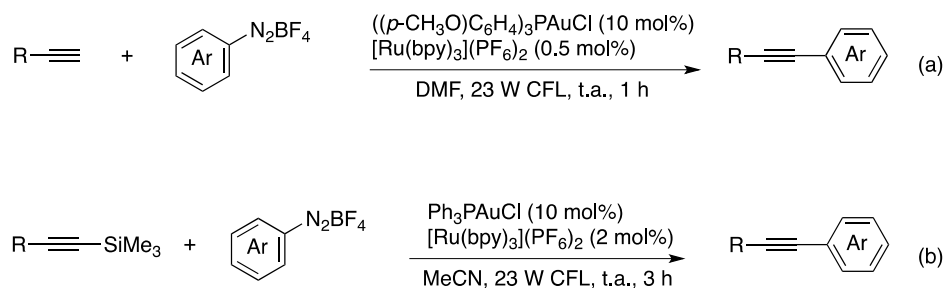
Esquema 11. Oxi- y aminoarilación de alquenos mediada por Au y un fotocatalizador de Ru.

Esta metodología atrajo la atención de varios grupos de investigación y se desarrollaron elegantes acoplamientos que involucran un proceso tándem ciclación/formación de enlace C-C. Por ejemplo, el grupo de Toste estudió una arilación expansiva de alquencil cicloalcanoles que da lugar a la formación de ciclopentanonas (Esquema 12a).²⁴ Por otro lado, el grupo de Shin, describió una ciclación arilativa que involucra un acoplamiento C(sp²)-C(sp²) con alenoatos en el cual se generan butenolidas (Esquema 12b).²⁵



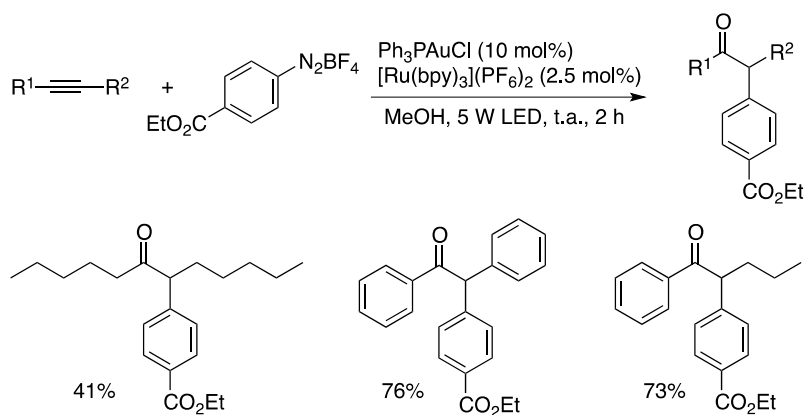
Esquema 12. Procesos tándem arilación-ciclación mediados por Au y un fotocatalizador de Ru.

Del mismo modo se han logrado llevar a cabo acoplamientos C(sp)-C(sp²) empleando alquinos terminales²⁶ y alquini(trimetil)silanos²⁷ (Esquema 13). En el primer caso la transformación es análoga a la reacción de Sonogashira pero promovida por luz y catalizada por Au y Ru. El proceso es rápido y permite emplear sales de diazonio con distintas características electrónicas. En el segundo caso se requiere de una etapa de transmetalación previa al acoplamiento C-C.



Esquema 13. Arilación de alquinos terminales y alquini(trimetil)silanos.

Estos procesos se han acoplado asimismo con otro tipo de reacción prominente en la química del oro, que es como la hidratación de alquinos.²⁸ El desarrollo de una variante arilativa de la hidratación de alquinos presenta dos desafíos, el primero suprimir la hidrofuncionalización convencional, y el segundo salvar la incompatibilidad de la sal de diazonio con los enoles generados como intermedios en la reacción. No obstante, el grupo de Glorius observó que la reacción de alquinos internos alquil- o aril- sustituidos con sales de diazonio, da lugar a la formación selectiva de cetonas monoariladas con buenos rendimientos evitando los productos de homodimerización e hidrofuncionalización. Además, cuando se emplean alquinos no simétricos se obtiene un único regioisómero (Esquema 14).²⁹



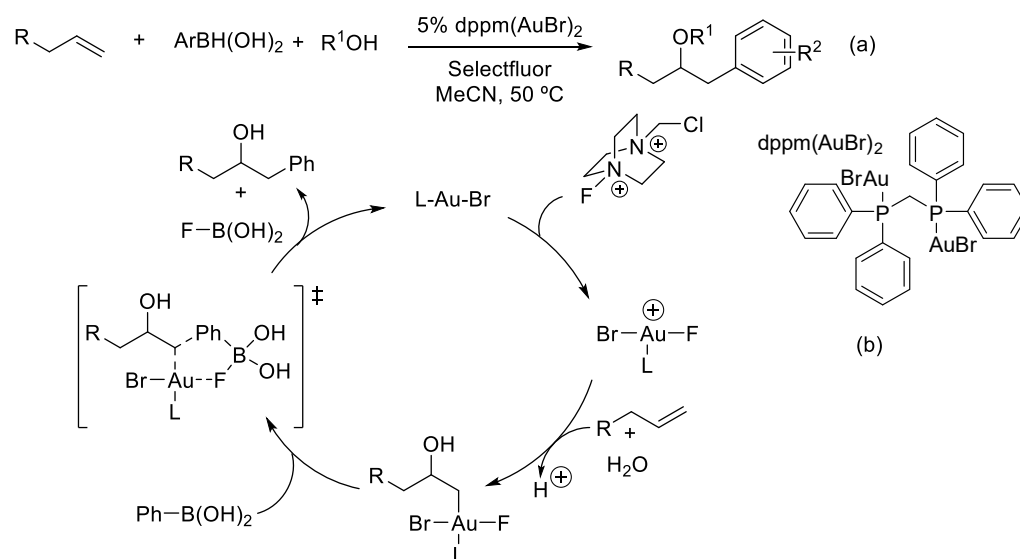
Esquema 14. Hidratación arilativa de alquinos.

2.2 REACCIONES DE OXIARILACIÓN DE ALQUENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS CON ORO.

La difuncionalización de enlaces C-C múltiples catalizada por metales de transición es una poderosa herramienta sintética para incrementar la complejidad molecular y tiene un elevado potencial en la síntesis total de varios productos naturales y moléculas de interés farmacéutico.^{30,31,32} Los esfuerzos mencionados en las anteriores secciones por desarrollar procesos tándem adición nucleofílica/acoplamiento cruzado catalizados por oro, han puesto de manifiesto el potencial de este metal para llevar a cabo este tipo de transformaciones. En particular, entre los procesos más estudiados se encuentran las reacciones de oxiarilación de alquenos y alquinos.

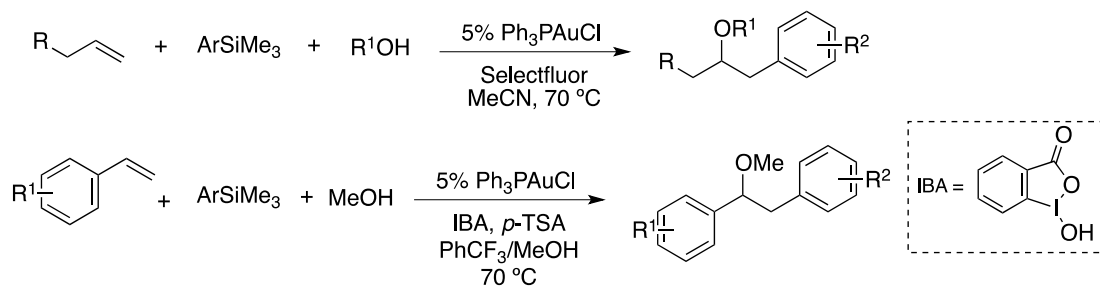
En el año 2010, el grupo de Toste describió el primer ejemplo de una reacción de heteroarilación intermolecular catalizada por oro que comprende el acoplamiento de tres componentes: un alqueno, un ácido arilborónico y distintos tipos de nucleófilos de oxígeno incluyendo alcoholes, ácidos carboxílicos y agua (Esquema 15a). La reacción requiere la presencia de Selectfluor³³ como agente oxidante y del complejo de oro $dppm(AuBr)_2$. El mecanismo propuesto para esta reacción (Esquema 15b) consiste en una oxidación inicial del complejo Au(I) para dar una especie catiónica de Au(III), capaz de activar el alqueno frente al ataque nucleofílico. A continuación, ocurre una reacción de oxiarilación del enlace π , seguida de la formación de un enlace C-C. Esta última se encuentra facilitada por el

átomo de flúor el cual activa el ácido arilborónico para la transferencia del grupo arilo al átomo de oro.



Esquema 15. Oxiarilación de alquenos con ácidos fenilborónicos.

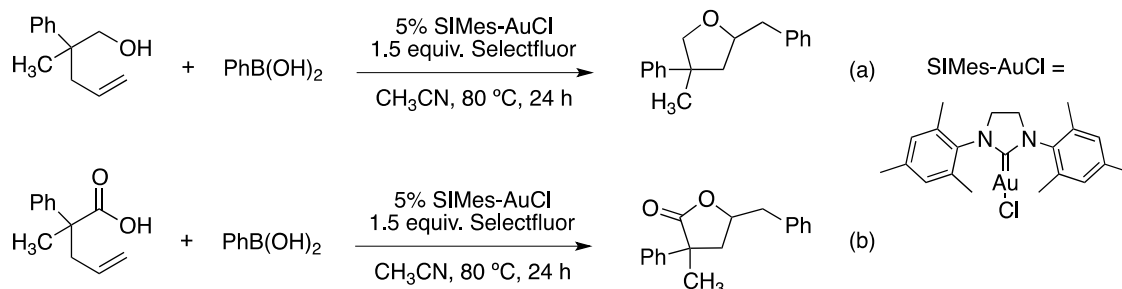
En línea con esta idea, el grupo de Lloyd-Jones desarrolló una oxiarilación similar que emplea arilsilanos en lugar de ácidos arilborónicos, como fuente del arilo. En esta ocasión se puede emplear Selectfluor o un reactivo de yodo hipervalente como agente oxidante (Esquema 16).³⁴



Esquema 16. Oxiarilación de alquenos con arilsilanos.

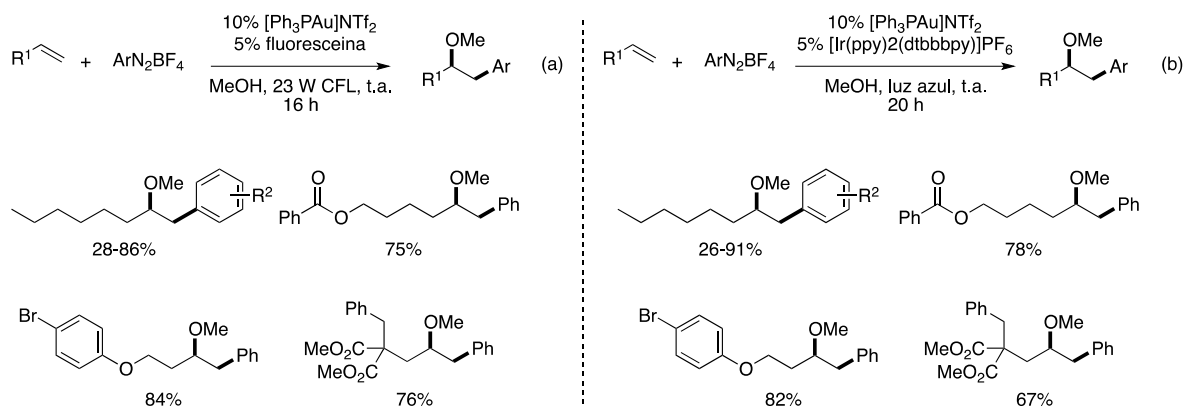
El grupo de Zhu en el año 2013³⁵ describió una versión intramolecular de este proceso. Empleando un complejo de Au(I) con un ligando *N*-heterocíclico, este grupo mostró que alcoholes y ácidos carboxílicos olefínicos se ciclan para dar dihidrofuranos (Esquema 17a)

y lactonas (Esquema 17b) con excelentes rendimientos en presencia de Selectfluor como oxidante.



Esquema 17. Oxiarilación intramolecular de alquenos.

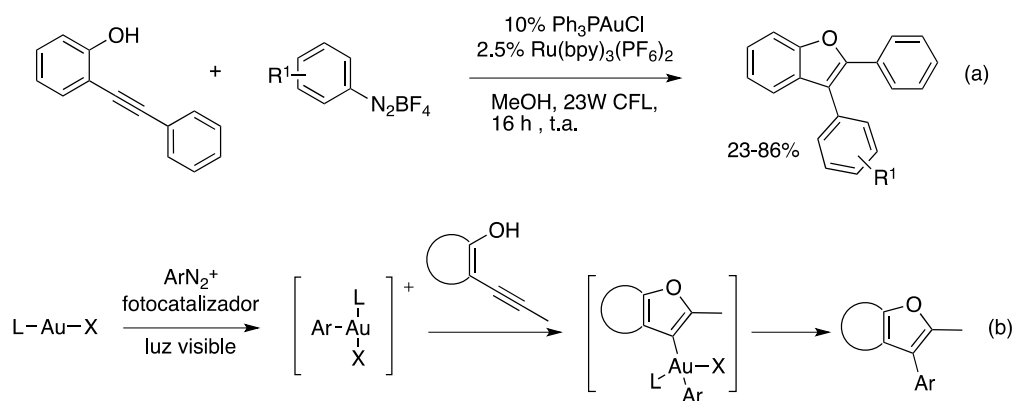
El desarrollo de la catálisis dual oro/fotocatalizador ha permitido llevar a cabo oxiarilaciones en ausencia de oxidantes. El grupo de Glorious en el año 2014 mostró que si se emplean como precursores los grupos arilo de sales de arildiazonio o diariliodonio, se puede realizar la oxiarilación de alquenos en ausencia de oxidantes utilizando un catalizador de oro y un fotosensibilizador como la fluoresceína (Esquema 18a) o un fotocatalizador de iridio y luz azul (Esquema 18 b).³⁶



Esquema 18. Oxiarilación de alquenos mediante catálisis dual.

Asimismo, se puede realizar la ciclación arilativa de *o*-alquinilfenoles con sales de arildiazonio mediante catálisis dual oro/catalizador fotoredox (Esquema 19).³⁷ La reacción

procede suavemente a temperatura ambiente en ausencia de base y/o aditivos dando lugar a diarilbenzofuranos. Al igual que otros procesos de catálisis dual transcurre a través de una especie vinilAu(III) , formada mediante adición oxidante asistida por luz, la cual experimenta una reacción de eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento.



Esquema 19. Oxiarilación intramolecular de alquinos.

También es posible obtener diarilbenzofuranos mediante una reacción de doble arilación de alquinos sustituidos en la posición terminal con un grupo trimetilsililo. Este protocolo tiene la ventaja que las materias primas son más accesibles, no obstante, los dos grupos arilo que se introducen son equivalentes (Esquema 20).³⁸

La reacción inicia con la oxidación del oro vía adición de radical arilo y una SET posterior para generar la especie arylAu(III) , este se coordina a la triple ligadura para realizar una transmetalación generando el acetiluro correspondiente, después ocurre una oxiauración y mediante una eliminación reductora se genera el furano trisustituido (Esquema 20A). El otro producto se obtiene de manera similar, solamente omitiendo la transmetalación, se genera la especie arylAu(III) y este promueve el ataque nucleofílico para ciclar y posterior eliminación reductora obteniendo el furano tetrasustituido (Esquema 20B).

REFERENCIAS ANTECEDENTES

- ⁹ I. Fernández, L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2140-2145.
- ¹⁰ J. Guenther, S. Mallet-Ladeira, L. Estevez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1778-1781.
- ¹¹ M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654-14657.
- ¹² M. Joost, L. Estévez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5236-5240.
- ¹³ C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature*, **2015**, *517*, 449-454.
- ¹⁴ J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5556-5558.
- ¹⁵ J. Serra, C. J. Whiteoak, F. Acuña-Parés, M. Font, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13389-13397.
- ¹⁶ (a) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4622-4643; (b) H. Bonin, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3064-3084; (c) F.-X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815-2831; (d) J. G. Taylor, A. V. Moro, C. Roque, D. Correia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1403-1428; (e) F. Mo, G. Dong, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1582-1593.
- ¹⁷ E. O. Asomoza-Solís, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295-7298.
- ¹⁸ L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. Hashmi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435-6438.
- ¹⁹ A. Johnson, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton trans.* **1976**, 1360-1363.
- ²⁰ M. S. Winston, W. J. Wolf, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7777-7782.
- ²¹ C. Aprile, M. Boronat, B. Ferrer, A. Corma, H. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8388-8389.
- ²² B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505-5508.
- ²³ Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798-808.
- ²⁴ X.-Z. Shu, M. Zhng, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.
- ²⁵ D. V. Patil, H. Yun, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622-2628.
- ²⁶ A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 89-93.
- ²⁷ S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85-88.
- ²⁸ A. Stephen K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180-3211.
- ²⁹ A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sánchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909-5913.
- ³⁰ (a) E. Merino, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598-6608; (b) E. Beccallli, G. Broggini, S. Gazzola, A. Mazza, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6767-6789; (c) R. M. Romero, T. H. Wöste, K. Muñiz, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 972-983; (d) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763-773; (e) R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3019; (f) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3009-3019; (g) K. Muñiz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412-9423; (h) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4083-4088; (i) V. Kotov, C. C. Scarborough, S. S. Stahl, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910-1923; (j) G. Li, S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2745-2758.
- ³¹ Y. Miller, L. Miao, A. S. Hosseini, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12149-12156. (b)
- ³² T. P. Pathak, K. M. Gliogorich, B. E. Welm, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7870-7871.
- ³³ Asa D. Melhado, William E. Brenzovich Jr., Aaron D. Lackner, F. Dean Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (26), 8885-8887.
- ³⁴ B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 2177-2186.
- ³⁵ S. Zhu et al, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10375-10383.
- ³⁶ M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794-2800.
- ³⁷ Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182-7190.
- ³⁸ B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177-2186.

3. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS

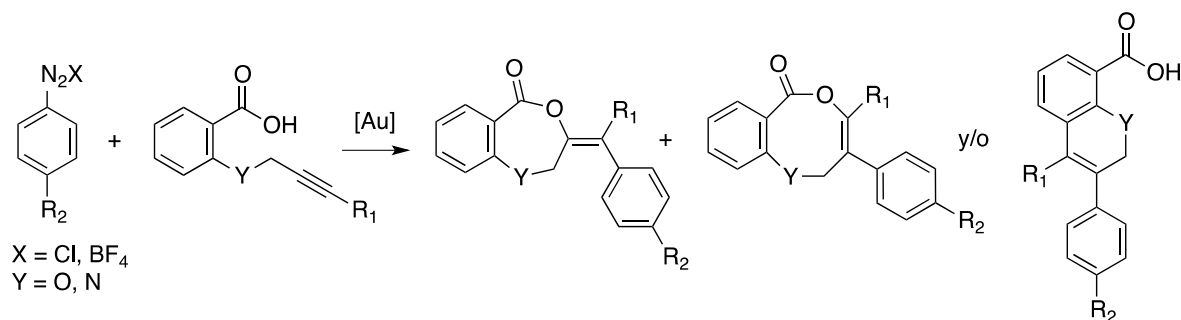
Como se ha detallado en los antecedentes, recientemente se ha despertado un interés notable por el desarrollo de transformaciones mediadas por el par Au(I)/Au(III). En particular, se ha prestado especial atención a procesos en los que el producto proveniente del ataque nucleofílico sobre un enlace C-C múltiple, experimenta una reacción de arilación.

Dado lo anterior, y partiendo de resultados previos de nuestro grupo de investigación los cuales muestran que:

- 1) Es posible obtener lactonas y 2*H*-cromenos a partir de ácidos alquinóicos derivados del ácido salicílico y antranílico mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por complejos de Au(I).
- 2) Los complejos de Au(I) experimentan la adición oxidante de sales de arildiazonio para dar complejos arilAu(III).

En la presente trabajo se plantea la siguiente hipótesis:

“Los ácidos alquinóicos derivados del ácido salicílico y análogos en presencia de sales de arildiazonio y complejos de Au(I), pueden experimentar una reacción de oxiarilación para dar lugar a lactonas y/o 2*H*-cromenos funcionalizados con un grupo arilo.”



Concepto de la oxiarilación para la obtención de lactonas de 7 y 8 miembros y 2*H*-cromenos.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

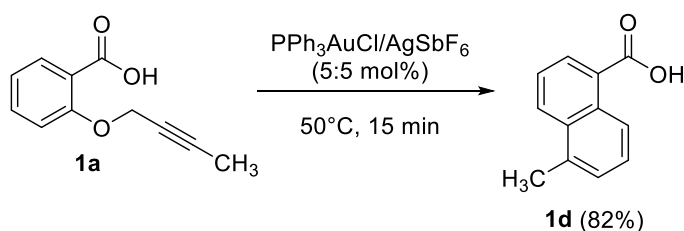
Desarrollar una reacción de oxiarilación de ácidos alquinóicos con sales de arildiazonio mediada por complejos de oro.

Objetivos particulares

- 1) Optimizar la reacción de oxiarilación, utilizando un ácido alquinóico y una sal de diazonio como sustratos modelo.
- 2) Evaluar la posibilidad de llevar a cabo la reacción de manera subestequimétrica modificando la carga del metal.
- 3) Sintetizar una variedad de ácidos alquinóicos derivados del ácido salicílico y antranílico, con diferentes características electrónicas.
- 4) Evaluar el alcance de la reacción sobre ácidos alquinóicos y sales de diazonio con características electrónicas distintas.
- 5) Caracterizar productos mediante técnicas espectroscópicas (RMN-1H, 13C, IR) y espectrométricas (Espectrometría de masas).
- 6) Plantear un posible mecanismo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo nuestro estudio se sintetizó el ácido alquinóico **1a** (véase Esquema 2) elegido como sustrato modelo, el cual posee un metilo en la posición terminal del alquino. Lo anterior con el objeto de evitar que la presencia de un protón acetilénico diese como reacción competitiva la reacción de Sonogashira y/o homoacoplamiento. Estudios previos de cicloisomerización de **1a** realizados en el grupo, han mostrado que en presencia de Ph_3PAuCl y AgSbF_6 , este compuesto se cicla para dar el *2H*-cromeno **1d** en un 82% de rendimiento (Esquema 1).



Esquema 1. Obtención del *2H*-cromeno **1d** mediante cicloisomerización de **1a**.

Se examinó la reacción de ciclación arilativa en primer lugar de manera secuencial, es decir, preparando en un paso previo el complejo arilAu(III) (1 equivalente, 100 mol%) y añadiendo posteriormente sobre este el ácido alquinóico **1a** (Tabla 1). Como sal de diazonio modelo se eligió el cloruro de *p*-nitrobencendiazonio, dado que en estudios previos se había observado que esta sal reacciona de manera cuantitativa con el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en DMSO como disolvente a 50°C . Una vez formado el complejo de adición oxidante (**2**), se agregó sobre este el ácido alquinóico **1a** y se calentó a 50°C durante 16 h (entrada 1). Después de este tiempo se observó la descomposición del ácido de partida junto con un 14% de 4,4'-dinitrobifenil proveniente de la reacción de homoacoplamiento de la sal de diazonio. Añadiendo Li_2CO_3 como base, se obtuvo el producto de ciclación arilativa en un 61% de rendimiento como una mezcla de alquiliden-lactonas de 7 y 8 miembros (**1b** y **1c**) (entrada 2). Es de remarcar que a diferencia de lo que ocurre en la reacción de cicloisomerización catalizada por Au(I), en este caso no se observa el compuesto con estructura de *2H*-cromeno. En presencia de Cs_2CO_3 como base se obtuvo de nuevo la

mezcla de lactonas **1b** y **1c** aunque con un rendimiento inferior (54%, entrada 3). De igual manera se probaron bases orgánicas (entrada 5), pero la reacción se inhibió.

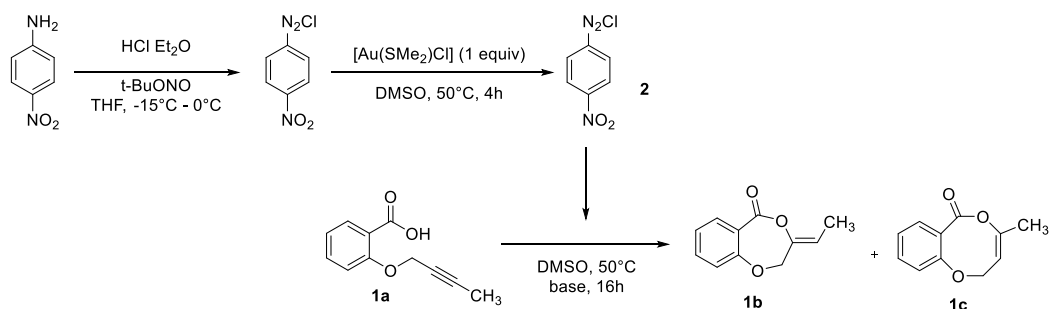


Tabla 1. Estudio secuencial de la reacción de ciclación arilativa del ácido alquinóico **1a**.

Entr.	Base	Rto. (1b / 1c)
1	-	-
2	Li ₂ CO ₃ (2 equiv)	61 (54/46)
4	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	54 (64/36)
5	2,6-diterbutilpiridina (2 equiv)	-

Posteriormente se procedió a analizar la posibilidad de llevar a cabo la adición oxidante y la ciclación arilativa en un solo paso de reacción. Para ello se eligió como sal de diazonio de partida el tetrafluoroborato de *p*-nitrobenzendiazonio (**3**), dado que esta sal se puede aislar y almacenar por tiempos prolongados. En la Tabla 2 se presentan los resultados de optimización de esta reacción.

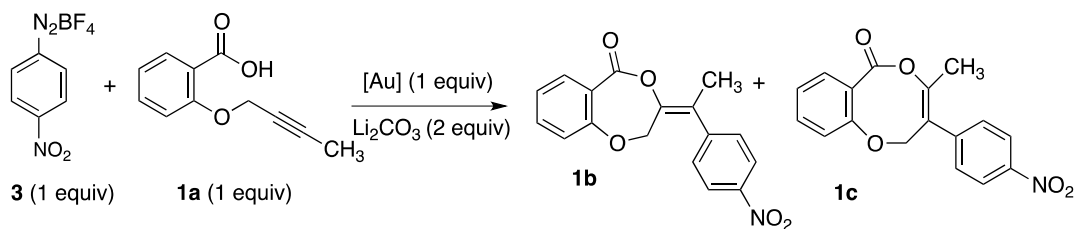


Tabla 2. Estudio de la ciclación arilativa de **1a** con **3** en un solo paso.

Entr.	[Au]	Disolvente	t, T	Rdto (%). (1b/1c)
1	[Au(SMe ₂)Cl]	DMSO	3 h, 25 °C	45 (75/25)
2	[Au(PPh ₃)Cl]	DMSO	7 h, 25 °C	30 (72/28)
3	[Au(SMe ₂)Cl]	MeCN	3 h, 25 °C	35 (75/25)
4	[Au(SMe ₂)Cl]	MeOH:MeCN (3:1)	3 h, 25 °C	57 (78/22)

En un primer ensayo se hizo reaccionar la sal de diazonio **3** (1 equiv) con el ácido alquinóico **1a** (1 equiv) en presencia de Li₂CO₃ (2 equiv) a temperatura ambiente. Tras 3 h de reacción el ácido alquinóico se consumió dando lugar a la misma mezcla de lactonas **1b/1c** en una relación (75/25) con un 45% de rendimiento (entrada 1). Aunque el rendimiento fue inferior en comparación a la reacción secuencial, este resultado fue positivo pues confirma que la adición oxidante y la oxiarilación se pueden llevar a cabo en un solo paso. A continuación, se evaluó el efecto de la adición de una fosfina empleando el complejo [Au(PPh₃)Cl] en lugar de [Au(SMe₂)Cl] (entrada 2). La presencia de Ph₃P disminuye el rendimiento al 30%. Cambiando el disolvente por MeCN el rendimiento disminuyó al 35% (entrada 3). No obstante, empleando una mezcla de MeOH: MeCN (3:1) el rendimiento aumentó al 57% (entrada 4). En todos los casos la relación de ambas lactonas se mantuvo entorno al 75/25 siendo mayoritaria la lactona de 7 miembros (**1b**).

A continuación, se analizó el efecto del contranión de la sal de diazonio (Tabla 3). Para ello sintetizamos en un paso previo el cloruro de *p*-nitrobenzendiazonio (1 equiv), evaporamos el disolvente y sobre este agregamos secuencialmente el ácido alquinóico **1a** (1 equiv), [Au(SMe₂)Cl] (1 equiv) y Li₂CO₃ (2 equiv). Empleando una mezcla de MeOH: MeCN

(3:1) a temperatura ambiente, el rendimiento aumentó al 75% (entrada 1), mostrando que la naturaleza del contranión influye de manera importante en la reacción. Incrementando la temperatura a 50 °C el rendimiento fue de 86% (entrada 2). Por otro lado, dado que el grupo de S. Hashmi ha observado que la reacción de adición oxidante es promovida por luz azul, decidimos examinar la reacción irradiando con luz azul (470 nm) de 25 W. Bajo estas condiciones se observa que el ácido alquinóico **1a** da lugar a la mezcla de lactonas **1b/1c** con el mismo rendimiento que empleando luz natural (entrada 3, 76%). Asimismo, examinamos si la presencia de luz es un requisito indispensable para que la reacción tenga lugar, para lo cual realizamos la reacción protegida de la luz (entrada 4). Observamos que en ausencia de luz el rendimiento disminuyó solo ligeramente (entrada 5, 68%). Este resultado y el anterior muestran que en nuestro caso la reacción no es favorecida por la luz.

Tabla 3. Estudio de la ciclación arilativa de **1a** con **4** en un solo paso.

Entr.	t, T		Rdto (%). (1b/1c)
1	3 h, 25 °C	Luz	75 (77/23)
2	2.5 h, 50 °C	Luz	86 (72/28)
3	2.5 h, 25 °C	LED	76 (76/24)
4	3 h, 25 °C	Obsc.	68 (72/28)

Producto aislado, relación lactonas 7:8 miembros

Una vez optimizadas las condiciones para llevar a cabo la reacción de adición oxidante y de ciclación arilativa en un solo paso, se estudió la posibilidad de desarrollar una versión catalítica de la misma (Tabla 4). Sin embargo, al disminuir la cantidad del metal al 20 mol%, el producto de ciclación arilativa no se observó (entradas 1-3).

Adicionalmente se intentó promover la reacción mediante la adición de manera subestequiométrica para lograr la versión catalítica (entradas 1-5) también se probó en presencia de catalizador fotoredox [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5 mol%) en con luz azul (470 nm) de 25 W y [Au(SMe₂)Cl] (20 mol%) o [Au(PPh₃)Cl] (20 mol%) (entradas 6-8). No obstante, a pesar de los reportes que muestran que la acción dual de complejos de oro con

[Ru(bpy)₃](PF₆)₂ promueven eficazmente reacciones de arilación,³⁹ en nuestro caso no se observaron los productos de ciclación arilativa ni con el cloruro de *p*-nitrobencendiazonio ni con el tetrafluoroborato de *p*-nitrobencendiazonio.

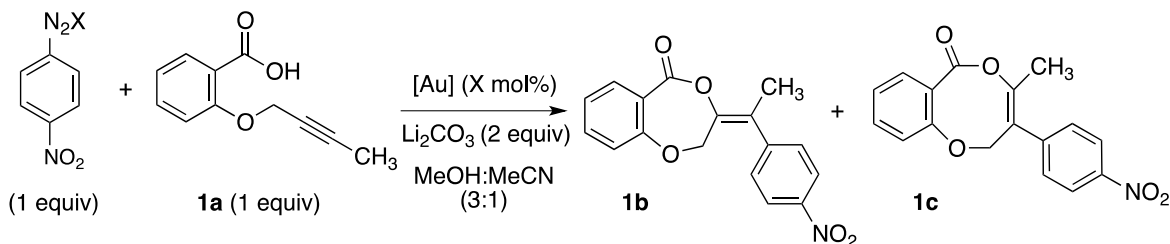


Tabla 4. Estudio de la ciclación arilativa en versión catalítica.

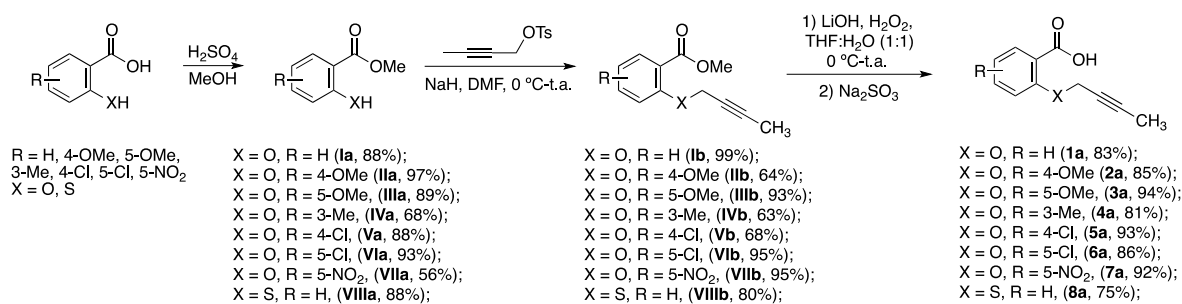
Entr.	X	[Cat.](mol%)	luz	t, T	Rdto. (%)
1	Cl	[Au(SMe ₂)Cl] (20)	solar	16 h, 25 °C	-
2	Cl	[Au(PPh ₃)Cl] (20)	solar	24 h, 25 °C	-
3	Cl	[Au(IPr)Cl] (20)	solar	24 h, 25 °C	-
4	Cl	[Au(SMe ₂)Cl] (20) Xantphos (20)	solar	24 h, 25 °C	-
5	BF ₄	[Au(PPh ₃)Cl] (10)	solar	20 h, 25 °C	<5
6	Cl	[Au(PPh ₃)Cl] (10) [Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (2.5)	LED	20 h, 25 °C	-
7	BF ₄	[Au(SMe ₂)Cl] (10) [Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (2.5)	LED	20 h, 25 °C	-
8	BF ₄	[Au(PPh ₃)Cl] (10) [Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (2.5)	LED	20 h, 25 °C	-

Producto aislado, relación lactonas 7:8 miembros

A continuación, decidimos llevar a cabo el estudio del alcance de la reacción sobre una variedad de ácidos alquinóicos con grupos de distinta naturaleza electrónica. Para ello en primer lugar sintetizamos ácidos alquinóicos con grupos electrón-donantes y electrón-atrayentes sobre el anillo aromático, así como ácidos en los que el átomo de oxígeno en posición propargílica fue reemplazado por un átomo de S o un grupo NTs (Esquemas 2-5).

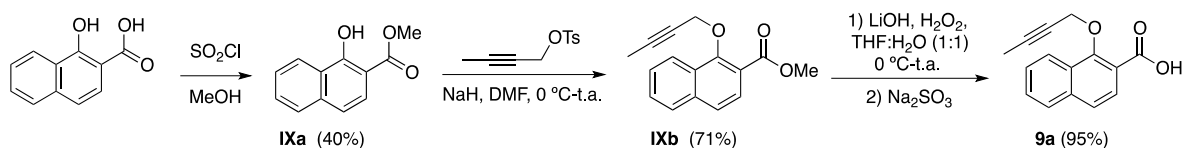
Los sustratos sustituidos con un metilo en la posición terminal del alquino, y un átomo de oxígeno o de azufre en posición propargílica se sintetizaron de acuerdo a la serie de reacciones que se muestra en el Esquema 2. Se partió de ácidos comerciales, los cuales

fueron esterificados mediante calentamiento con metanol a reflujo con rendimientos del 56-97%. A continuación, se introdujo el alquino mediante una reacción de alquilación con tosilato de 2-butinilo e NaH en DMF con rendimientos del 64-95%. Los ésteres resultantes fueron finalmente hidrolizados a los correspondientes ácidos empleando el sistema LiOH/H₂O₂/Na₂SO₃ con rendimientos del 74-94%. Se empleó este método de hidrólisis, dado que los métodos clásicos generan como subproducto un ácido alénico que no se puede separar mediante cromatografía.



Esquema 2. Síntesis de los ácidos alquinóicos **1a-8a**.

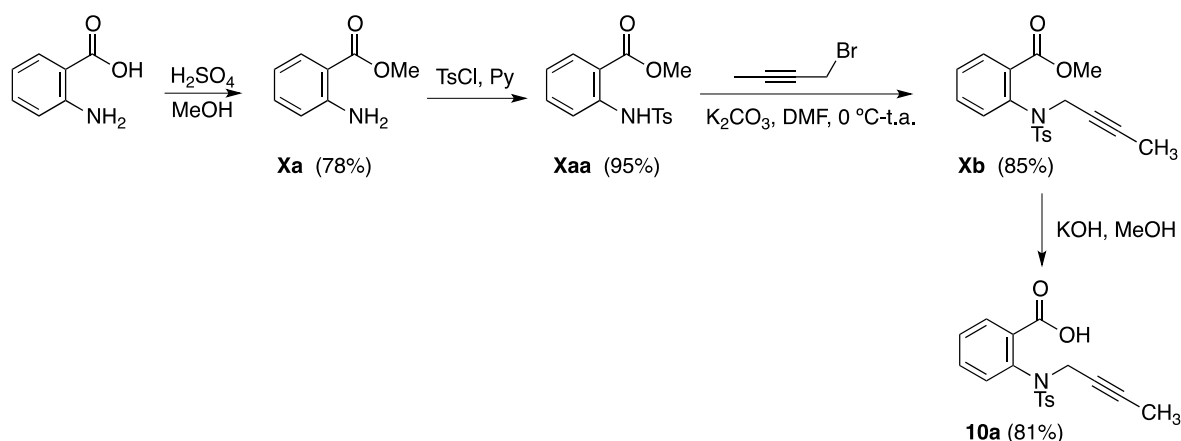
Mediante una ruta análoga se sintetizó el ácido alquinóico **9a** con esqueleto de naftaleno, con la diferencia que en esta ocasión para la esterificación del ácido 1-hidroxi-2-naftóico se empleó cloruro de tionilo (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del ácido alquinóico **9a**.

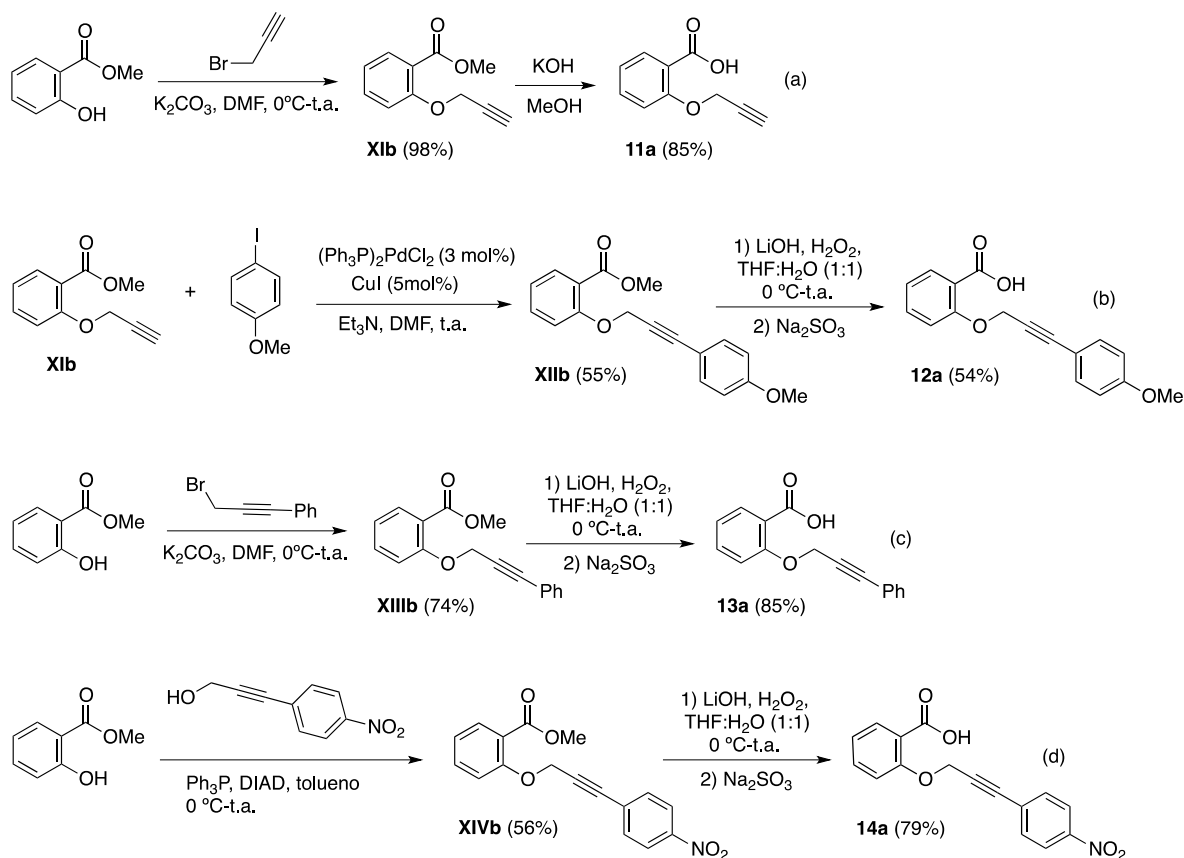
Para la síntesis del ácido alquinóico con un grupo NTs en la posición propargílica, se partió de ácido antranílico. Sobre este se introdujo un grupo NTs por reacción con cloruro de *para*-toluensulfonamida en presencia de piridina (78%). El producto se alquiló con 1-bromo-2-butino y K₂CO₃ en DMF para dar el ester **Xb** con un 85% de rendimiento. Por

último, este pudo hidrolizarse en condiciones clásicas con KOH en metanol para dar el ácido alquinóico **10a** en un 81% de rendimiento.



Esquema 4. Síntesis del ácido alquinóico **10a**.

Posteriormente se llevó a cabo la síntesis de ácidos alquinóicos con un sustituyente distinto a metilo en la posición terminal (Esquema 5). El ácido alquinóico con un hidrógeno en posición terminal (**11a**), se preparó mediante alquilación del salicilato de metilo con bromuro de propargilo en DMF (Esquema 5a, 68%). La hidrólisis de este ester se realizó con KOH en MeOH dando lugar a **11a** en un 85% de rendimiento. El ácido alquinóico con un grupo *p*-MeOPh en posición terminal del alquino (**12a**) se sintetizó mediante un acoplamiento de tipo Sonogashira entre el ester **XIIb** y el 4-iodoanisol (Esquema 5b, 55%), seguido de una reacción de hidrólisis con el sistema LiOH/H₂O₂/Na₂SO₃ (54%). Finalmente, se llevó a cabo la síntesis de un ácido alquinóico con un grupo fenilo en posición terminal del alquino (**13a**) y de un ácido alquinóico con un grupo *p*-NO₂Ph en posición terminal del alquino (**14a**). **13a** se preparó mediante alquilación del salicilato de metilo con bromuro de 3-fenilpropargilo (Esquema 5c, 74%) y posterior hidrólisis (85%), mientras que **14a** se sintetizó mediante una reacción de Mitsunobu entre salicilato de metilo y el alcohol 3-(*p*-nitrofenil)propargílico (Esquema 5d).



Esquema 5. Síntesis de los ácidos alquinóicos **11a-14a**.

Una vez que tuvimos todos los ácidos en mano se examinó el alcance de la reacción. En primer lugar, examinamos la influencia de grupos de distinta naturaleza electrónica sobre el anillo aromático (Tabla 5, entradas 1-6). Observándose que grupos π donadores (OMe, Cl) dan la reacción de ciclación arilativa con mayor rendimiento cuando se encuentran en posición 5 (entradas 2 y 5), que cuando se encuentran en posición 4 (entradas 1 y 3). La reacción no se inhibe por la presencia de grupos fuertemente electrón-atrayentes, así el compuesto **7a** con un grupo NO_2 en posición 5 se cicló con un rendimiento del 73% (entrada 6). Desde el punto de vista de la regioselectividad, la sustitución en posición 4 favoreció de manera notable la lactona de 7 miembros (**2b/2c**; **5b/5c** = 88:12). Por otro lado, la incorporación de un grupo metilo en posición 3 aumentó ligeramente el rendimiento (83%, entrada 3), con la particularidad de que en esta ocasión la regioselectividad se invirtió favoreciéndose ligeramente la lactona de 8 miembros (**4b/4c** = 47/53).

Posteriormente se estudió el efecto de sustituir el átomo de oxígeno en posición propargílica por un átomo de azufre (**8a**) o de nitrógeno (NTs, **10a**). Los rendimientos fueron respectivamente del 70% y del 76%, encontrándose en ambos casos una baja regioselectividad (**8b/8c** = 57:43, **9b/9c** = 44:56).

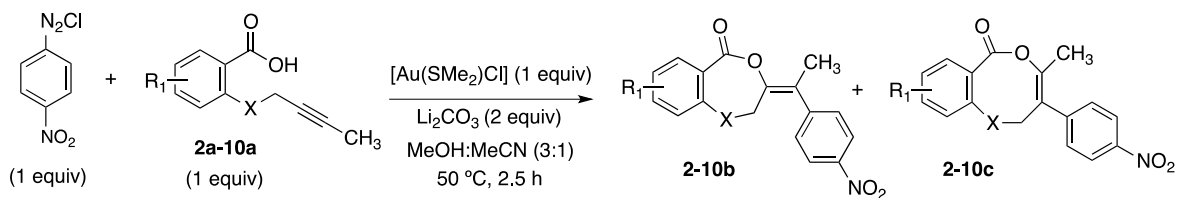


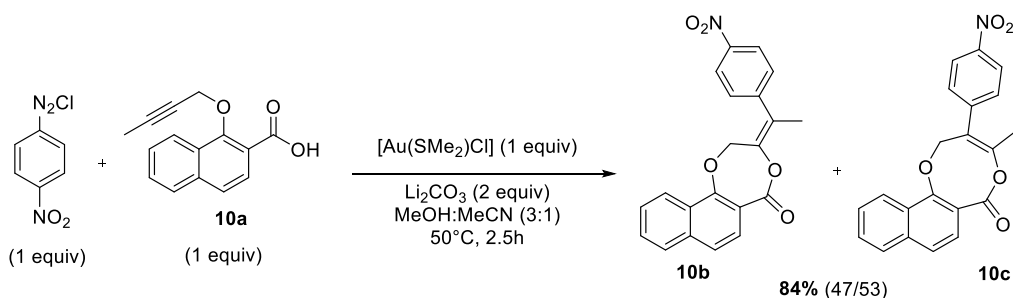
Tabla 5. Efecto de la incorporación de sustituyentes en el anillo aromático y de la

naturaleza del heteroátomo en posición propargílica.

Entr.	R ₁	X	Rdto. %
1	4-OMe (2a)	O	69 (2b/2c = 88:12)
2	5-OMe (3a)	O	75 (3b/3c = 79:21)
3	3-Me (4a)	O	83 (4b/4c = 47:53)
4	4-Cl (5a)	O	68 (5b/5c = 88:12)
5	5-Cl (6a)	O	80 (6b/6c = 68:32)
6	5-NO ₂ (7a)	O	73 (7b/7c = 71:29)
7	H (8a)	S	70 (8b/8c = 57:43)
8	H (9a)	NTs	76 (9b/9c = 44:56)

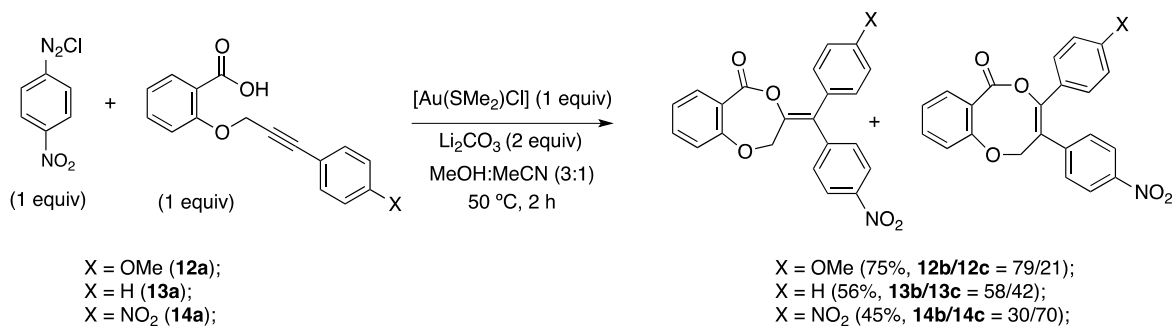
Producto aislado, relación lactonas 7:8 miembros

A continuación, se estudió la oxiarilación sobre el ácido naftóico **10a** (Esquema 6). La ciclación arilativa de este compuesto dio lugar a una mezcla de lactonas tricíclicas (84%), con una ligera preferencia hacia la lactona de 8 miembros (**10b/10c** = 47/53), al igual que en el caso del ácido alquinóico sustituido con un metilo en posición 3 (Tabla 5, entrada 3).



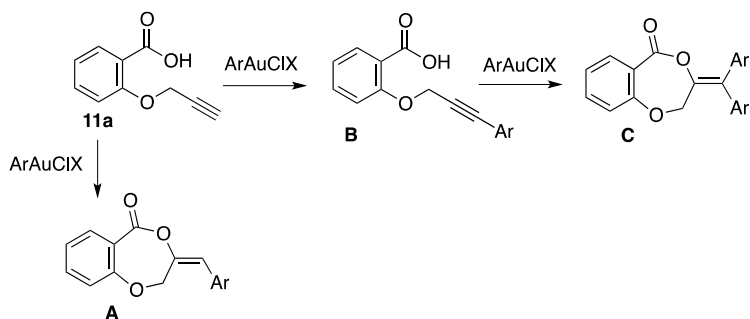
Esquema 6. Ciclación arilativa del ácido 2-(2-butiniloxi)naftóico.

En seguida se analizó la influencia del sustituyente en posición terminal del alquino (Esquema7). Observamos que al reemplazar el metilo por un grupo fenilo (**13a**) se obtiene un rendimiento inferior (56%). Lo mismo ocurre cuando se incorpora un grupo electrón-atrayente (NO_2 , 45%). En cambio, al introducir un grupo electrón-donante (OMe, **15a**) el rendimiento se incrementa al 75%.



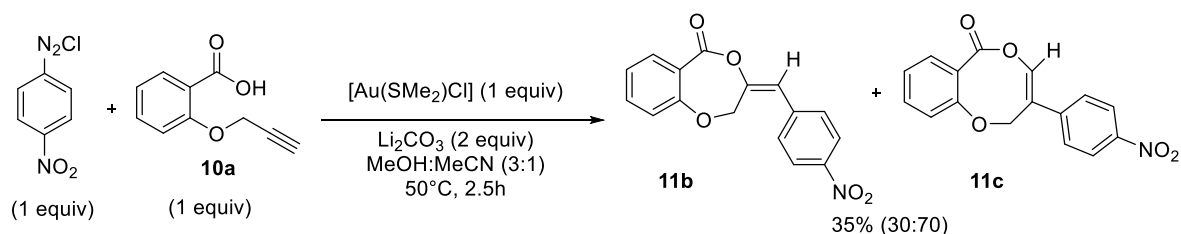
Esquema 7. Oxiarilación de ácidos alquinóicos con un sustituyente arilo.

De igual forma quisimos examinar qué ocurre si en la posición terminal se encuentra presente un hidrógeno. Para este sustituyente habría dos escenarios posibles: el primero es que se obtuviese de manera regioselectiva una lactona monoarilada de 7 miembros (**A**) proveniente de la ciclación arilativa directa del ácido alquinóico terminal (Esquema 8), el segundo es que tuviese lugar una reacción de tipo Sonogashira⁴⁰ para dar un alquino sustituido (**B**), el cual podría evolucionar hacia una lactona bisarilada (C).



Esquema 8. Posibles lactonas derivadas de la ciclación arilativa de un ácido alquinóico terminal.

Al someter el ácido alquinóico terminal **11a** a las condiciones generales de reacción, se observó de manera exclusiva la formación de la lactona de 7 y 8 miembros **11b**, **11c**. Este resultado indica que la reacción de adición oxidante es más favorable que la reacción de tipo Sonogashira, y que una vez que se forma la especie arilAu(III) se coordina al alquino promoviendo la ciclación arilativa.



Esquema 9. Ciclación arilativa del ácido alquinóico terminal **11a**.

Por último, examinamos el alcance de la reacción sobre sales de diazonio con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica (Tabla 6). Inesperadamente, el cloruro de benzodiazonio no formó las lactonas deseadas observándose solamente la descomposición del ácido de partida (entrada 1). Por otro lado, la incorporación de sustituyentes en posición 4 de naturaleza electrón-atrayente (Cl, Br, CN, C₆H₅) o electrón-donante (OMe), favoreció la reacción con rendimientos del 70-89% y con una regioselectividad preferente hacia la lactona de 7 miembros (Tabla 6, entradas 2-6). Finalmente, cuando la reacción se llevó a cabo con sales de diazonio sustituidas en posición *orto* y *meta*, el ácido de partida no se

consumió. Este resultado podría ser atribuido a una menor estabilidad de las sales de diazonio.

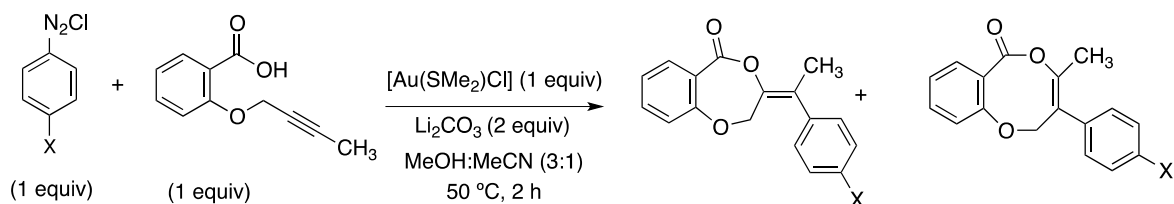


Tabla 6. Alcance de la reacción sobre sales de diazonio

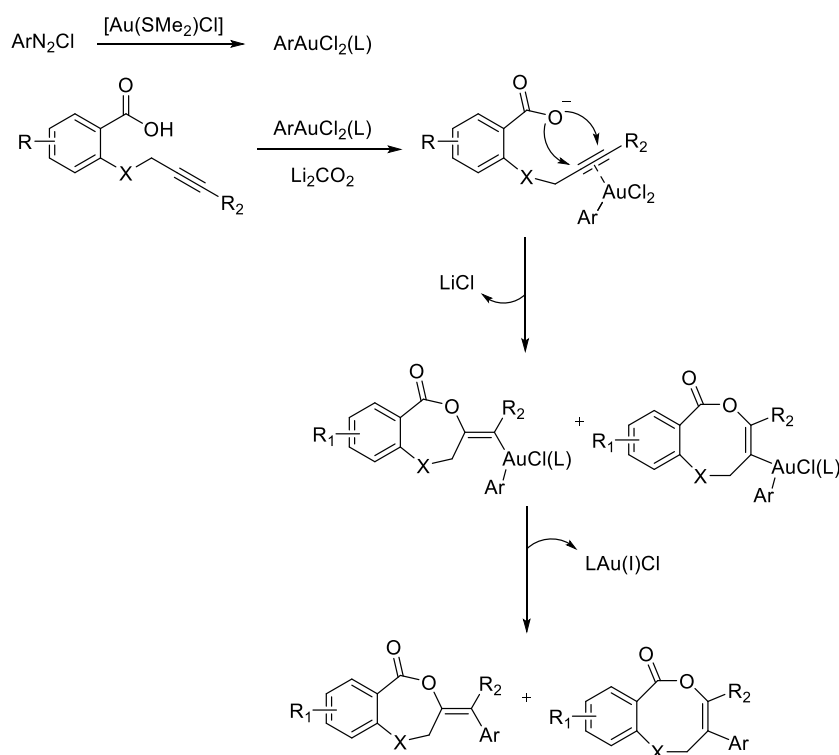
con distinta naturaleza electrónica.

Entr.	X	Rdto. %
1	H	-
2	4-Cl	89 (15b/15c = 73/27)
3	4-Br	68 (16b/16c = 77/23)
4	4-CN	80 (17b/17c = 67/33)
5	4-COPh	80 (18b/18c = 71/29)
6	4-OMe	70 (19b/19c = 60/40)
7	2-Br	-
8	2-Cl	-
9	3-Cl	-

Producto aislado, relación lactonas 7:8 miembros

El mecanismo propuesto para esta reacción se muestra en el Esquema 10 y se basa en el estudio teórico de la reacción de oxiarilación de alquenos con sales de diazonio promovida por luz y un catalizador fotoredox.⁴¹ De acuerdo al citado estudio, el primer paso de la reacción es la adición oxidante del complejo de oro con la sal de diazonio promovida por el catalizador fotoredox. En nuestro caso proponemos asimismo que en primer lugar ocurre la adición oxidante, ya que anteriormente habíamos observado que los complejos de tipo $[\text{Au}(\text{L})\text{Cl}]$ en ausencia de plata no dan la reacción de cicloisomerización.⁴² Una vez formado el complejo $[\text{AuArCl}_2(\text{L})]$ se coordinaría al alquino, promoviendo el ataque del anión carboxilato generado gracias a la presencia de la base. Este ataque podría ocurrir de

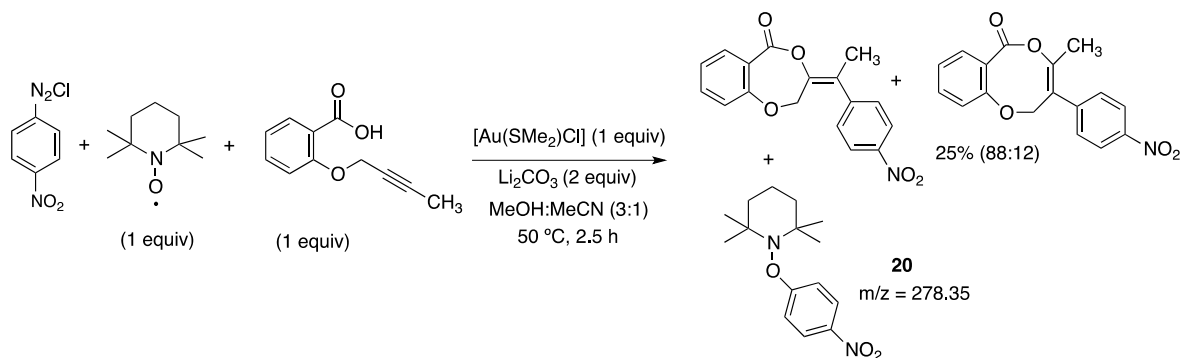
manera *7-exo-dig* dando lugar a la lactona de 7 miembros, o bien de manera *8-endo-dig* dando lugar a la lactona de 8 miembros. La orientación del ataque vendrá dada por el carbono que mejor acomode la incipiente carga positiva que se genera en el alquino por coordinación con el metal. Este efecto se observa claramente cuando se compara la regioselectividad de los ácidos alquinóicos sustituidos en posición terminal del alquino con un grupo arilo (Esquema 7). Como puede observarse en dicho Esquema, el ácido alquinóico sustituido con un grupo *p*-metoxifenilo se cicla preferentemente de manera *7-exo-dig*, mientras que el que se encuentra sustituido con un grupo *p*-nitrofenilo, se cicla preferentemente de manera *8-exo-dig*.



Esquema 10. Propuesta mecanística.

Para obtener indicios de si la reacción transcurre vía radicales, llevamos a cabo un experimento en presencia de 1 equiv. de TEMPO con objeto de verificar si este atrapa a la especie arílica. La reacción se calentó a 50 °C durante 2.5 h, tiempo en el cual no se consumió por completo el ácido de partida. Por espectrometría de masas pudimos comprobar la presencia de un pico a 279 m/z correspondiente al ión $[\text{M}+1]$ del compuesto proveniente de la reacción del Tempo con el radical arilnitro, corroborándose de esta forma

la generación de radicales arilo. La descomposición de la sal de diazonio en radicales arilo, podría ser promovida por el calentamiento o bien por la presencia de la base,⁴³ lo cual sugiere que la reacción involucra la presencia de radicales.



Esquema 11. Reacción de ciclación arilativa en presencia de TEMPO.

REFERENCIAS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

³⁹ M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261-2272.

⁴⁰ El par Au(I)/Au(III) puede mediar reacciones de Sonogashira ver: D. Qian, J. Zhang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 808-812.

⁴¹ Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798-808.

⁴² R. Nolla-Saltiel, E. Robles-Marín, S. Porcel, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4484-4488.

⁴³ Ejemplos de descomposición de sales de diazonio por la acción de una base: (a) M. Hartmann, Y. Li, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16516-16519; (b) G. Pratsch, T. Wallaschkowski, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11555-11559; (c) Z. Xia, Q. Zhu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4110-4113; (d) S. Kindt, K. Wicht, M. R. Heinrich, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6122-6125; (e) S. Kindt, K. Wicht, M. R. Heinrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8744-8747.

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1) En este trabajo se ha mostrado que se puede llevar a cabo la oxiarilación de ácidos alquinóicos mediada por complejos de oro y sales de diazonio como agente arilante. Como resultado se obtienen lactonas de 7 y 8 miembros en las que el doble enlace se encuentra tetrasustituido.
- 2) De acuerdo con los estudios mecanísticos realizados, la reacción involucra la participación de radicales libres, los cuales podrían formarse por acción de la base o por el calentamiento.
- 3) Se examinó el alcance de la misma sobre 15 ácidos alquinóicos y 9 sales de diazonio distintas, observándose que la reacción se completa en 2.5 h, con rendimientos de moderados a buenos.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL:

Todas las reacciones (exceptuando las reacciones de hidrólisis de ésteres) fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros. MeOH, CH₂Cl₂, acetona y THF fueron secados y destilados previo uso mediante métodos estándares. DMSO, DMF, MeCN, DCE, C₂H₅CN y tolueno anhidras fueron adquiridos con Sigma Aldrich. Los reactivos comerciales fueron usados sin purificación previa. Los complejos de oro fueron almacenados bajo atmósfera de N₂. Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo utilizando cromatofolios Alugram G/UV254 0.20 mm. Las purificaciones por cromatografía en columna fueron realizadas utilizando silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc. 40-60µm). Los espectros de RMN fueron adquiridos a 25°C en un equipo Fourier 300 MHz, Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz, y en un equipo Varian, Unity Inova 500 MHz. La asignación de las señales de las lactonas se complementó con experimentos de RMN de dos dimensiones (HSQC, HMBC y NOESY). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrometro Jeol JMS-SX-102A y en un Jeol Accutof JMST100LC empleando polietilenglicol como estandar interno. Los puntos de fusión fueron determinados utilizando un aparato Reichert y se reportan sin corregir.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados tal como se recibieron: ácido salicílico, ácido-4-metoxi-salicílico, ácido-5-metoxi-salicílico, ácido 3-metil-salicílico, ácido 4-cloro-salicílico, ácido 5-cloro-salicílico, ácido 5-nitro-salicílico, ácido antranílico, ácido-1-hidroxi-2-naftóico, ácido tiosalicílico, bromuro de propargilo, cloruro de tionilo, cloruro de tosilo, trietilamina, HCl·Et₂O (1M), *t*Bu-Nitrito, BF₃·OEt₂, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], yoduro de cobre, hidróxido de potasio, hidróxido de litio monohidratado, sulfito de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]oro(I), HAuCl₄, [Ru(BPy)₃][PF₆]₂, dimetilsulfuro, trifenilfosfina,

Esterificación de los ácidos carboxílicos (Ia-Xaa)

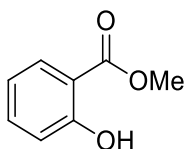
Método A:

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

Método B:

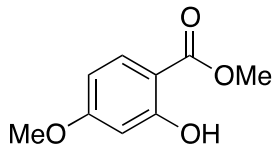
Sobre una disolución del ácido correspondiente (21.87 mmol) en MeOH (35 mL) a 0°C, se agregó SOCl₂ (15.86 mL, 218.75 mmol) gota a gota durante 10 min. Una vez concluida la adición la reacción se llevó a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 65°C durante 18 horas. Después de este tiempo,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

Salicilato de metilo (Ia).⁴⁴



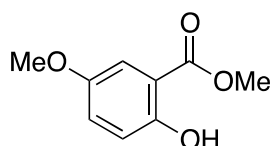
Método A. Aceite incoloro. Obtenido: 4.04 g (99%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

4-Metoxi-salicilato de metilo (IIa).⁴⁵



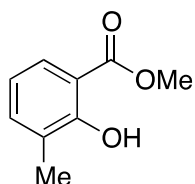
Método A. Sólido blanco. Obtenido 2.655 g (98%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 – 6.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

5-Metoxi-salicilato de metilo (IIIa).⁴⁶



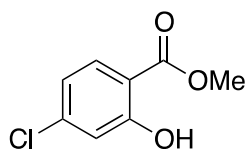
Método A. Aceite amarillo pálido. Obtenido 0.42 g (96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

3-Metil-salicilato de metilo (IVa).⁴⁷



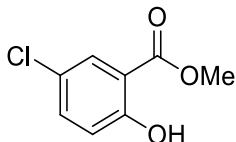
Método A. Aceite amarillo. Obtenido: 4.47 g (68%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

4-Cloro-salicilato de metilo (Va).⁴⁸



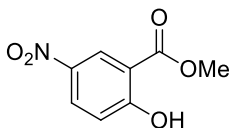
Método A. Aceite rosa. Obtenido 2.12 g (98%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.76 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.12 (C), 162.23 (C), 141.56 (C), 131.01 (CH), 120.00 (CH), 117.86 (CH), 111.11 (C), 52.60 (CH_3).

5-Clorosalicilato de metilo (VIa).⁴⁹



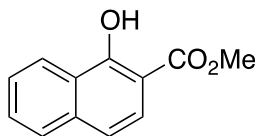
Método A. Obtenido: 4.67 g (87%). Sólido blanco P.f.=56-58°C. Rf= 0.3 (AcOEt/hexano: 1/3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.62 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

5-Nitrosalicilato de metilo (VIIa).⁵⁰



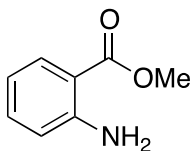
1. Método A. Obtenido 0.3039 g (71%) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

1-Hidroxi-2-naftoato de metilo (IXa).⁵¹



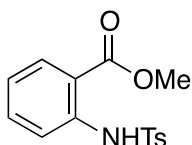
Método B. Sólido Amarillo pálido. Obtenido: 1.117 g (35%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 12.00 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

Antranilato de metilo (Xa).⁵²



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

2-[(4-Metilfenil)sulfonil]amino}benzoato de metilo (Xaa).⁵³



Sobre una disolución de antranilato de metilo (1.5 g, 9.92 mmol) en DCM (11 mL) se adicionó piridina (0.96 mL, 11.91 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. Al cabo de este tiempo se agregó lentamente cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.27 g, 11.91 mmol) disuelto en DCM (8 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 24 h se agregó una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con DCM (4x30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 10:1); Sólido blanco: 2.87 g (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (s, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 1.1, 0.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 2H), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Síntesis de los ésteres propargílicos Ib-XVIb:

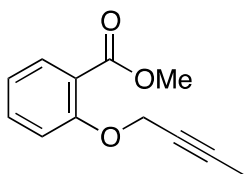
Método A:

Sobre una mezcla del éster correspondiente (1.97 mmol) en DMF (3mL) a 0°C, se agregó NaH (60% en aceite mineral, 2.17 mmol) y se transfirió vía cánula 2-butinil tosilato (2.07 mmol) disuelto en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. Después se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. En caso necesario, el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

Método B:

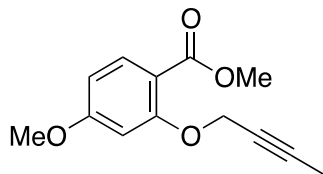
Una mezcla del éster correspondiente (1.97 mmol), K_2CO_3 (3.16 mmol) y el bromuro de alquilo correspondiente (bromuro de propargilo, 1-bromo-2-butino⁵⁴ o bromuro de 3-fenilpropargilo)⁵⁵ (2.37 mmol) en DMF (2.4 mL) se agitó de 0°C a 25 °C durante 24 horas. Después se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. En caso necesario, el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

2-(2-Butiniloxi)benzoato de metilo (Ib):⁵⁶



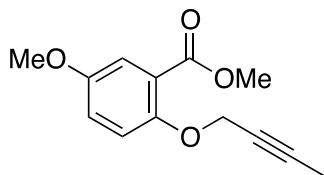
Método A. Aceite transparente. Obtenido: 0.4 g (99%). RMN ¹H (300 MHz, , $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 2.1$ Hz, 3H).

4-Metoxi-2-(2-butiniloxi)benzoato de metilo (IIb):



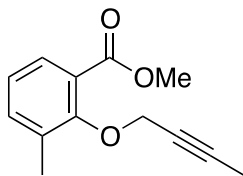
Método A. aceite amarillo. Obtenido: 0.3 g (65%). RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 1.85 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.98 (C), 163.93 (C), 159.50 (C), 133.79 (CH), 113.02 (C), 105.64 (CH), 101.04 (CH), 84.38 (C), 73.64 (C), 57.50 (CH₃), 55.50 (CH₃), 51.73 (CH₂), 3.74 (CH₃). IR (KBr): 2949.99, 2840.21, 2228.29, 1721.19, 16015.46, 1547.68 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $C_{13}H_{15}O_4$ $[M+H]^+$: 235.09703; encontrado: 235.09694.

5-Metoxi-2-(2-butiloxi)benzoato de metilo (IIIb):



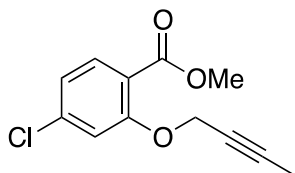
Método B. Aceite amarillo claro. Obtenido: 0.48 g (93%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.83 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.51 (C), 153.98 (C), 151.72 (C), 122.09 (C), 119.55 (CH), 117.56 (CH), 115.85 (CH), 84.13 (C), 74.29 (C), 58.97 (CH_2), 55.91 (CH_3), 52.28 (CH_3), 3.82 (CH_3). IR (película): 2950.96, 2920.37, 2837.56, 2227.97, 1727.50, 1494.69 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.09703; encontrado: 235.09726.

3-Metil-2-(2-butiloxi)benzoato de metilo (IVb):



Método A. aceite amarillo. Obtenido: 0.25 g (63%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.84 (C), 156.15 (C), 135.11 (CH), 133.42 (C), 129.16 (CH), 125.20 (C), 124.04 (CH), 83.60 (C), 74.54 (C), 62.18 (CH_2), 52.19 (CH_3), 16.43 (CH_3), 3.71 (CH_3). IR (película): 2950.34, 2921.78, 2854.92, 1722.29, 1591.94, 1460.72, 1433.24 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.10212; encontrado: 219.10165.

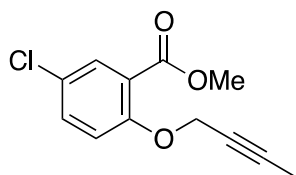
4-Cloro-2-(2-butiloxi)benzoato de metilo (Vb):



Método A. Aceite rosa claro. Obtenido: 0.27 g (68%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.86 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.68 (C), 158.01 (C), 139.09 (C), 132.81

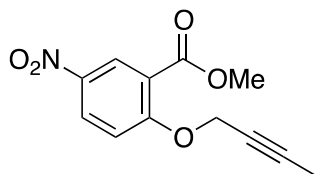
(CH), 121.11 (CH), 119.16 (C), 114.80 (CH), 85.02 (C), 73.05 (C), 57.67 (CH₂), 52.14 (CH₃), 3.74 (CH₃). IR (KBr): 2951.02, 2305.14, 2229.95, 1728.43, 1709.65, 1592.93, 1507.96. 1485.22 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₀ClO₃ [M+H]⁺: 239.04750; encontrado: 239.04702.

5-Cloro-2-(2-butiniloxi)benzoato de metilo (VIb) : ¹⁴



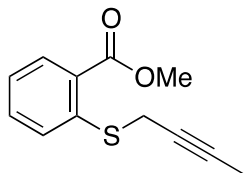
Método A. Sólido amarillo claro. Obtenido: 0.37 g (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.84 (t, J = 2.3 Hz, 3H).

5-Nitro-2-(2-butin-1-iloxi)benzoato de metilo (VIIb):



Método A. Sólido amarillo. Obtenido: 0.3 g (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 11.4, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 1.85 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164.37 (C), 161.79 (C), 140.94 (C), 128.51 (CH), 127.79 (CH), 121.01 (C), 113.83 (CH), 85.90 (C), 72.31 (C), 57.85 (CH₂), 52.57 (CH₃), 3.68 (CH₃). IR (KBr): 3093.59, 2960.73, 2923.89, 2231.70, 1714.16, 1614.78, 1585.25, 1521.63, 1484.93 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₂NO₅ [M+H]⁺: 250.07155; encontrado: 250.07080.

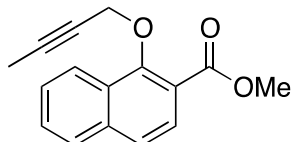
1-(2-Butiniltio)benzoato de metilo (VIIIb):



Método A. aceite amarillo claro. Obtenido: 0.3 g (80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 7.9, 6.4, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 1.79 (t, J = 2.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.78

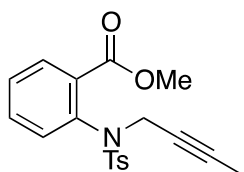
(C), 141.05 (C), 132.47 (CH), 131.27 (CH), 127.34 (C), 125.72 (CH), 124.15 (CH), 79.52 (C), 74.05 (C), 52.12 (CH₃), 21.22 (CH₂), 3.70 (CH₃). IR (KBr): 2952.75, 2914.16, 2848.07, 1708.34, 1585.94, 1458.18, 1435.18 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₃O₂S [M+H]⁺: 221.06362; encontrado: 221.06364.

2-(2-Butiniloxi)naftalenoato de metilo (IXb):



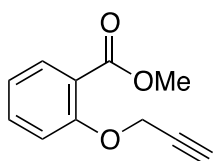
Método A. Aceite amarillo. Obtenido: 0.26 g (71%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 – 7.53 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.67 (C), 156.00 (C), 136.70 (C), 128.97 (C), 128.36 (CH), 127.71 (CH), 126.54 (CH), 126.48 (CH), 124.18 (CH), 124.14 (CH), 120.10 (C), 84.59 (C), 74.48 (CH), 63.97 (CH₃), 52.30 (CH₂), 3.74 (CH₃). IR (película): 2948.93, 2919.44, 2853.68, 2232.52, 1718.77, 1624.76, 1597.03 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₆H₁₅O₃ [M+H]⁺:255.10212; encontrado: 255.10150.

2-[2-Butin-1-il[(4-metilfenil)sulfonil]amino]benzato de metilo (Xb).



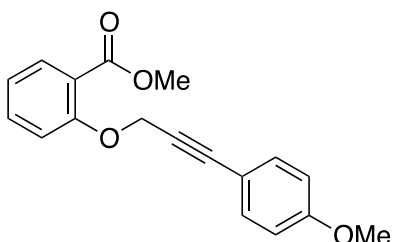
Método A. Sólido amarillo. Obtenido: 1.205 g (85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 4.51 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.69 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

2-(2-Propiniloxi)benzoato de metilo (XIb).⁵⁷



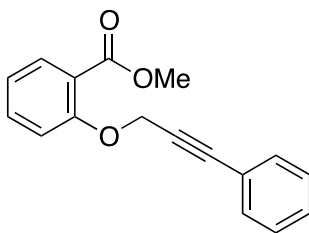
Método A. Aceite amarillo. Obtenido: 1.87 g (98%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.9, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H).

2-[3-(4-Metoxifenil)-2-propinilo]benzoato de metilo (XIb):⁵⁶



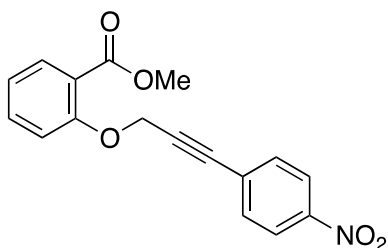
Sobre una mezcla de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (0.12 mmol) en THF (10 mL) se agregó CuI (0.24 mmol), 4-yodoanisol (2.38 mmol) y Et_3N (16.73 mmol). Después de 5 min bajo agitación se agregó 2-(2-propinilo)benzoato de metilo (**XIb**). La reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. Posteriormente se agregó $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac})$ (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). El crudo resultante se purificó por cromatografía obteniéndose un aceite amarillo: 0.35 g (55%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

2-(3-Fenil-2-propinilo)benzoato de metilo (XIIIb):⁵⁶



Método B. Aceite incoloro. Obtenido: 0.39 g (74%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.20 (m, 6H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

2-[3-(4-Nitrofenil)-2-propinilo]benzoato de metilo (XIVb):⁵⁶



Sobre una mezcla del salicilato de metilo (1.65 mmol) en THF (7 mL) se agregó Ph_3P (2.14 mmol) y DIAD (2.14 mmol) a 0°C , posteriormente se adicionó vía cánula 3-(4-nitrofenil)-2-propin-1-ol⁵⁸ disuelto en THF (5 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 24 horas. Posteriormente se añadió agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (5:1) como eluyente. Aceite naranja. Obtenido: 0.28 g (56%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

Síntesis de ácidos alquinóicos 1a-14a

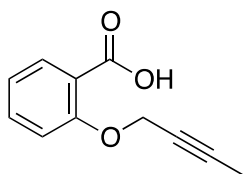
Método A:

Sobre una disolución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.083 g, 1.99 mmol) en THF: H_2O (1:1, 4 mL) a 0°C se agregó H_2O_2 (30%, 1.99 mmol). Esta solución se enfrió a 0°C y posteriormente se agregó gota a gota el éster correspondiente (0.99 mmol) disuelto en THF (2 mL). La reacción se agitó de 0°C a 25°C durante 48 h. Posteriormente se agregó una solución de Na_2SO_3 (5.97 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 15 min. La solución resultante se acidificó con HCl al 10% hasta un $\text{pH} = 4$. Posteriormente la fase acuosa se extrajo con DCM (3x5mL) y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Los ácidos carboxílicos correspondientes se obtuvieron como sólidos blancos de pureza suficiente (en caso necesario se purificaron mediante lavados con *n*-pentano).

Método B:

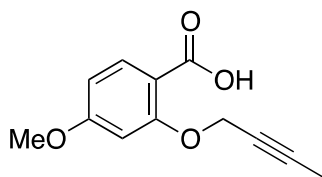
Sobre una solución del éster correspondiente (2.45 mmol) en EtOH (20 mL) se adicionaron 15 gotas de una solución saturada de KOH. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. Al cabo de este tiempo se agregó agua (70 mL) y la solución resultante se acidificó con HCl al 10% hasta un pH = 4. Posteriormente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

Ácido 2-(2-butiloxi)benzóico (1a):⁵⁶



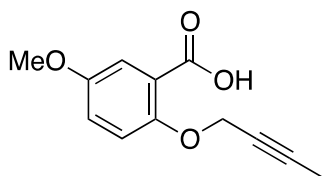
Método A. Sólido blanco. Obtenido: 0.20 g (83%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.91 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H).

Ácido 4-metoxi-2-(2-butiloxi)benzóico (2a):



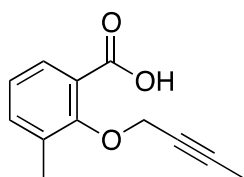
Método A. Sólido blanco. P. F.: 119-121°C. Obtenido: 0.23 g (85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (bs, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 4.86 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.09 (C), 164.88 (C), 157.84 (C), 135.58 (CH), 110.96 (C), 107.18 (CH), 100.07 (CH), 86.53 (C), 71.84 (C), 58.41 (CH₂), 55.76 (CH₃), 3.70 (CH₃). IR (KBr): 2919.96, 2849.42, 1662.56, 1602.99, 1503.68, 1449.76 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₃O₄ [M+H]⁺: 221.08138; encontrado: 221.08084.

Ácido 5-metoxi-2-(2-butiniloxi)benzóico (3a):



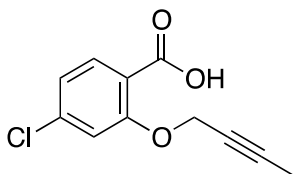
Método A. Sólido blanco. P. F.: 86-87 °C. Obtenido: 0.4 g (94%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.86 (bs, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 4.84 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.36 (C), 154.88 (C), 150.74 (C), 121.89 (CH), 119.21 (C), 116.34 (CH), 115.50 (CH), 86.43 (C), 72.28 (C), 59.32 (CH₂), 55.96 (CH₃), 3.72 (CH₃). IR (película): 3062.22, 2921.76, 2838.39, 1727.90, 1492.33, 1424.48 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₃O₄ [M+H]⁺: 221.08138; encontrado: 221.08045.

Ácido 2-metil-2-(2-butiniloxi)benzóico (4a):



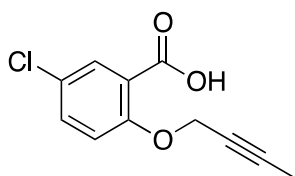
Método A. Sólido blanco. P. F.: 101-103 °C. Obtenido: 0.19 g (81%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.86 (bs, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.63 (C), 155.34 (C), 136.70 (CH), 131.95 (C), 130.45 (CH), 125.27 (CH), 123.52 (C), 86.82 (C), 72.51 (C), 62.98 (CH₂), 16.24 (CH₃), 3.62 (CH₃). IR (película): 2923.01, 2852.46, 2650.84, 2568.69, 1673.32, 1590.29, 1458.14 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₂H₁₃O₃ [M+H]⁺: 205.08647; encontrado: 205.08593.

Ácido 4-cloro-2-(2-butiniloxi)benzoico (5a):



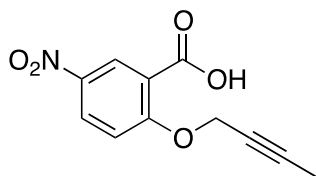
Método A. Sólido blanco. P. F.: 145-147 °C. Obtenido: 0.24 g (93%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.90 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164.52 (C), 156.79 (C), 140.73 (C), 134.82 (CH), 123.01 (CH), 116.89 (C), 114.04 (CH), 87.14 (C), 71.41 (C), 58.81 (CH₂), 3.73 (CH₃). IR (KBr): 2920.49, 2853.35, 2325.73, 1686.67, 1590.52, 1570.18 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₁H₁₀ClO₃ [M+H]⁺: 225.03185; encontrado: 225.03079.

Ácido 5-cloro-2-(2-butiniloxi)benzóico (6a):⁵⁶



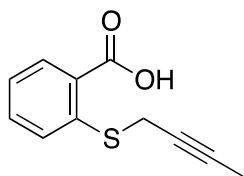
Método A. Sólido blanco. Obtenido: 0.43 g (86%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.54 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H).

Ácido 5-Nitro-2-(2-butiniloxi)benzóico (7a):



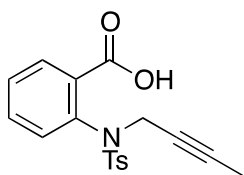
Método A. Sólido blanco. P. F.: 191-193 °C. Obtenido: 0.09 g (92%). RMN ¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.05 – 5.02 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, Acetona-*d*₆) δ 166.12 (C), 163.38 (C), 142.86 (C), 130.16 (CH), 128.91 (CH), 123.32 (C), 116.20 (CH), 86.77 (C), 74.57 (C), 59.47 (CH₂), 4.21 (CH₃). IR (KBr): 3077.59, 1714.44, 1682.63, 1607.35, 1515.54, 1451.88 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₁H₁₀NO₅ [M+H]⁺: 236.05590; encontrado: 236.05594.

Ácido 2-(2-butiniltio)benzóico (8a):



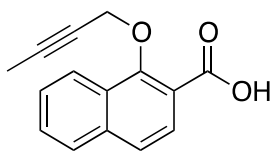
Método A. Sólido amarillo claro. P. F.: 167-169. Obtenido: 0.19 g (75%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.65 (bs, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ 167.58 (C), 142.41 (C), 133.31 (CH), 132.16 (CH), 128.29 (C), 126.60 (CH), 124.84 (CH), 79.58 (C), 75.18 (C), 21.20 (CH₂), 3.31 (CH₃). IR (KBr): 2913.54, 2849.96, 1665.22, 1563.07, 1465.76, 1411.68 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₁H₁₁O₂S [M+H]⁺: 207.04797; encontrado: 207.04721.

Ácido 2-[2-butinil(4-metilfenil)sulfonilamino]benzóico (10a).⁵⁶



Método B. Sólido blanco. Obtenido: 0.29 g (81%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

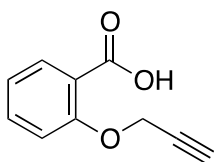
Ácido 2-(2-butiniloxi)naftóico (9a):



Método A. Sólido blanco. P. F.: 128-130 °C. Obtenido: 0.22g (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (bs, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 1.85 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168.47 (C), 155.82 (C), 137.53 (C), 129.02 (CH), 128.30 (CH), 127.87 (C), 127.04 (CH), 126.85 (CH), 125.18 (CH), 123.67 (CH), 119.30 (C), 87.02 (C), 73.27

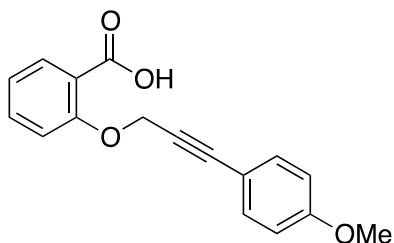
(C), 64.92 (CH₂), 3.82 (CH₃). IR (película): 2849.44, 2558.86, 2232.31, 1669.15, 1621.04, 1566.35, 1464.60 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₅H₁₃O₃ [M+H]⁺: 241.08647; encontrado: 241.08640.

Ácido 2-(2-propiniloxi)benzóico (11a).⁵⁹



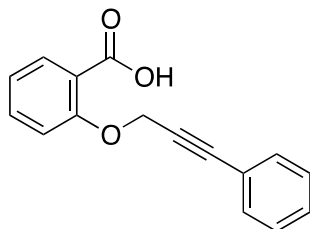
Method B. Sólido blanco. Obtenido: 0.39 g (85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

Ácido 2-[3-(4-metoxifenil)-2-propiniloxi]benzóico (12a).⁵⁶



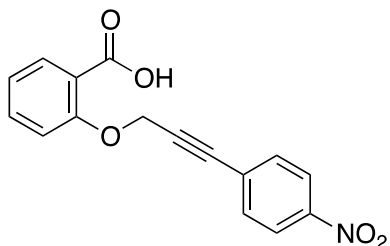
Método A. Cristales amarillos. Obtenido: 0.26 g (54%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (bs, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Ácido 2-[3-(fenil)-2-propiniloxi]benzoico (13a):⁵⁶ ¡Error! Marcador no definido.



Método A. Sólido blanco. Obtenido: 0.39 g (85%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.62 (bs, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 8.2, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 5.18 (s, 2H).

Ácido 2-[[3-(4-nitrofenil)-2-propinil]oxi]benzoico (14a):⁵⁶



Método A. Sólido naranja. Obtenido: 0.12 g (79%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (bs, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 3H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 5.21 (s, 2H).

Método general de ciclación arilativa:

Preparación de compuestos de Au:

Me₂SAuCl:

Sobre una solución de HAuCl_4 (2.03 mmol) en MeOH (5 mL) se agrega 1.46 mL de dimetilsulfuro (10.16 mmol) y se dejó en agitación durante 3 h. Posteriormente se realizan tres lavados con éter frío (5 mL) y el sólido se seca a vacío.

PPh₃AuCl:

Sobre una solución de Me_2SAuCl (0.68 mmol) en DCM (6 mL) se agrega PPh₃ (0.68 mmol), se dejó agitando durante 15 min. para posteriormente filtrarse sobre celíta. Se evapora el disolvente y se seca a vacío.

Método A (Preformación del complejo de adición oxidante):

Sobre una mezcla de *p*-nitroanilina (0.10 mmol) en THF (0.70 mL) a -15°C se agregó $\text{HCl}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 M, 0.20 mmol, 0.20 mL). Tras 5 min se adicionó *ter*-butilnitrito (0.12 mmol, 0.018 mL) y se agitó durante 15 min a -15°C . Pasado este tiempo se evaporó el disolvente hasta sequedad. Posteriormente se agregó DMSO (2 mL) y Me_2SAuCl (0.10 mmol) y se

calentó a 50°C durante 4 h. Pasado este tiempo se agregaron Li₂CO₃ (0.20 mmol) y el ácido carboxílico correspondiente (0.10 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas más. Finalmente se evaporó el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

Método B (One-Pot)

Sobre una mezcla de *p*-nitroanilina (0.10 mmol) en THF (0.7 mL) a -15°C se agregó HCl·Et₂O (1 M, 0.20 mmol, 0.2 mL). Tras 5 min se adicionó *ter*-butilnitrito (0.12 mmol, 0.0018 mL) y se agitó durante 15 min a -15°C. Posteriormente se agregó Me₂SAuCl (0.1018 mmol), Li₂CO₃ (0.20 mmol) y el ácido carboxílico correspondiente (0.10 mmol) seguidos de una mezcla de MeOH/MeCN (3:1, 3 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 2.5 horas. Finalmente se evaporó el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

Método C (Pruebas catalíticas con fotosensibilizador)

Preparación de la sal de diazonio con anión BF₄⁻

Sobre una mezcla de *p*-nitroanilina (3.62 mmol) en THF (6 mL) a -15°C se agregó lentamente utilizando un embudo de adición BF₃·OEt₂ (5.43 mmol) disuelto en THF (2 mL). Posteriormente se agregó lentamente *ter*-butilnitrito (4.34 mmol, 0.0052 mL) disuelto en THF (2 mL), la mezcla se agitó durante 30 min. a -15 °C tras lo cual se formó un precipitado. El precipitado formado se filtró y se lavó tres veces con éter frío (5 mL).

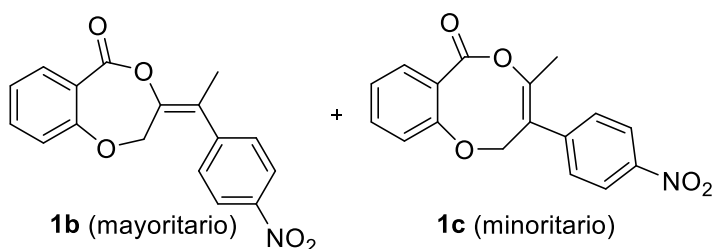
Sobre la sal de tetrafluoroborato de *p*-nitrobencendiazonio (0.12 mmol) previamente preparada, se agregó [Ru(BPy)₃][PF₆]₂ (0.00328 mmol), Me₂SAuCl (0.013 mmol), el ácido 2-(2-butinilo)benzóico (**1a**) (0.13 mmol), Li₂CO₃ (0.26 mmol) y MeOH/MeCN (3:1, 3 mL) previamente desgasificado tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C con LED Azul (25 W). durante el tiempo indicado en la Tabla 4. Finalmente se evaporó el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

Método C (Pruebas catalíticas)

Se preparó el cloruro de *p*-nitrobencendiazonio (0.13 mmol) de acuerdo al método A. Posteriormente se agregaron el complejo de Au(I) (0.013 mmol) el ácido 2-(2-

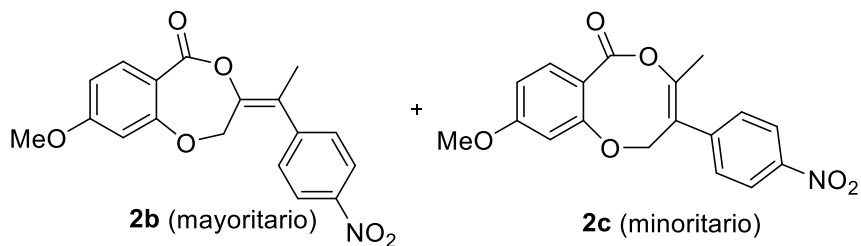
butiniloxi)benzóico (**1a**) (0.1314 mmol), y MeOH/MeCN (3:1, 3 mL). La reacción se agitó a 25 °C por el tiempo indicado en la Tabla 4. Finalmente se evaporó el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/AcOEt como eluyente.

1b/1c



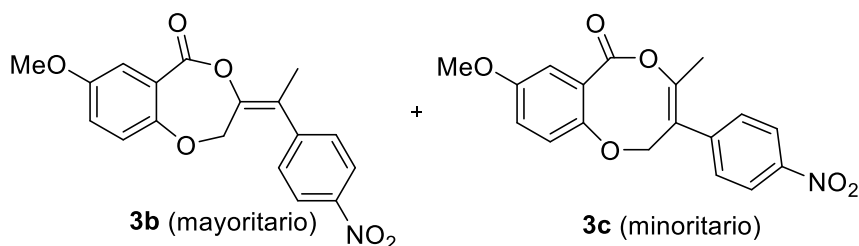
Método B. Sólido. Obtenido: 0.027 g (86%), (**1b/1c** = 73:26). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 - 8.28 (m, 1H **1c**), 8.21 - 8.17 (m, 2H **1c**), 8.16 - 8.11 (m, 2H **1b**), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H **1c**), 7.74 - 7.69 (m, 1H **1c**), 7.50 - 7.43 (m, 1H **1c**), 7.41 - 7.35 (m, 2H **1c**), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H **1b**), 7.25 - 7.20 (m, 2H **1b**), 7.07 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H **1b**), 7.04 - 6.99 (m, 1H **1b**), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H **1b**), 4.90 (s, 2H **1b**), 4.58 (s, 2H **1c**), 2.10 (s, 3H **1c**), 1.83 (s, 3H **1b**). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.75 (C), 165.73 (C), 156.73 (C), 153.43 (C), 151.05 (C), 147.66 (C), 147.51 (C), 145.66 (C), 143.99 (C), 141.99 (C), 135.33 (CH), 134.74 (CH), 133.20 (CH), 131.02 (C), 130.12 (CH), 129.48 (CH), 129.22 (CH), 128.94 (CH), 128.48 (CH), 128.30 (C), 124.54 (CH), 124.05 (CH), 123.93 (CH), 122.40 (CH), 122.06 (CH), 120.36 (CH), 119.98 (C), 119.91 (CH), 117.20 (C), 68.18 (CH₂), 66.49 (CH₂), 17.87 (CH₃), 17.65 (CH₃). IR (película): 3072.41, 2918.77, 2852.39, 1735.60, 1675.08, 1598.86, 1515.40, 1477.63, 1440.59 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₄NO₅ [M+H]⁺: 312.08720; encontrado: 312.08652.

2b/2c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.023 g (69%), (**2b/2c** = 71:29). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.34 (m, 1H **2c**), 8.28 - 8.25 (m, 2H **2c**), 8.24 - 8.20 (m, 2H **2b**), 7.80 - 7.77 (m, 1H **2c**), 7.51 - 7.48 (m, 2H **2c**), 7.38 - 7.31 (m, 3H **2b**), 6.68 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H **2c**), 6.63 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H **2b**), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H **2c**), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H **2b**), 4.94 (s, 2H **2b**), 4.61 (s, 2H **2c**), 3.87 (s, 3H **2c**), 3.82 (s, 3H **2b**), 2.17 (s, 3H **2c**), 1.90 (s, 3H **2b**). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.85 (C **2b**), 165.31 (C **2c**), 163.54 (C **2b**), 158.98 (C **2c**), 153.30 (C **2b**), 153.01 (C **2b**), 147.47 (C **2b**), 145.87 (C **2c**), 144.05 (C **2b**), 142.06 (C **2c**), 136.86 (CH **2c**), 132.25 (CH **2b**), 129.51 (CH **2b**), 129.28 (CH **2c**), 128.47 (C **2c**), 127.51 (C **2c**), 124.52 (C **2c**), 124.03 (CH **2b**), 123.89 (CH **2c**), 123.44 (C **2c**), 120.30 (C **2b**), 112.60 (C **2b**), 110.46 (CH **2c**), 109.12 (CH **2b**), 103.89 (CH **2b**), 103.05 (CH **2c**), 67.82 (CH₂ **2c**), 66.43 (CH₂ **2b**), 55.84 (CH₃ **2c**), 55.68 (CH₃ **2b**), 17.89 (CH₃ **2b**), 17.60 (CH₃ **2c**). IR (película): 3077.87, 2920.59, 2848.47, 1733.11, 1666.39, 1606.93, 1566.17, 1516.91, 1495.52 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₈H₁₆NO₆ [M+H]⁺: 342.09776; encontrado: 342.09899.

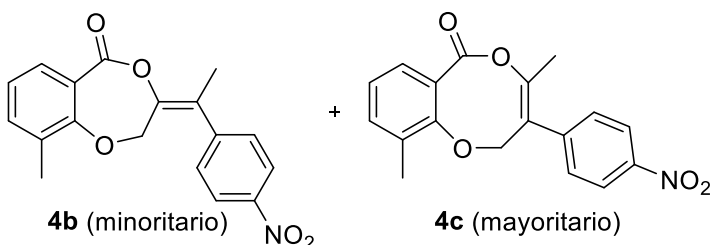
3b/3c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.026 g (75%), (**3b/3c** = 71:29). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 - 8.15 (m, 2H **3c**), 8.15 - 8.11 (m, 2H **3b**), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H **3c**), 7.34 - 7.30 (m, 2H **3c**), 7.23 - 7.20 (m, 2H **3b**), 7.05 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H **3c**), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H **3b**), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H **3c**), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H **3b**), 6.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H **3b**), 4.85 (s, 2H **3b**), 4.54 (s, 2H **3c**), 3.77 (s, 3H **3c**), 3.73 (s, 3H **3b**), 2.08 (s, 3H **3c**), 1.83 (s, 3H **3b**). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167.47 (C), 165.83 (C), 154.81 (C), 154.38 (C), 153.19 (C), 150.75 (C), 147.61 (C), 147.46 (C), 145.63 (C), 144.86 (C), 144.07 (C), 142.23 (C), 129.44 (CH), 129.19 (CH), 128.56 (C), 124.02 (CH), 123.91 (CH), 123.51 (CH), 121.85 (CH), 121.17 (CH), 120.73 (C), 120.35 (C), 120.11 (CH), 118.31 (C), 115.59 (CH), 113.36 (CH), 68.80 (CH₂), 66.90 (CH₂), 56.00 (CH₃), 55.94 (CH₃), 18.02 (CH₃), 17.72 (CH₃). IR (KBr): 2924.84, 2853.24, 1744.90, 1668.07, 1598.49, 1519.93, 1493.43,

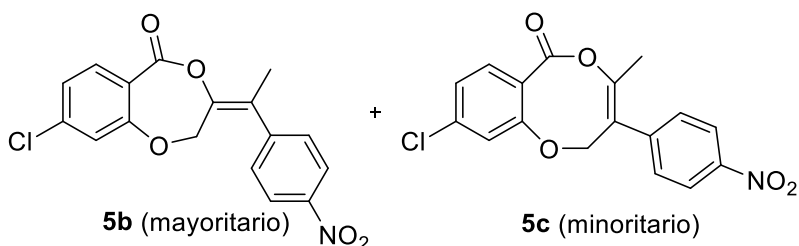
1409.51 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.09776; encontrado: 342.09783.

4b/4c



Método A. Sólido. Obtenido: 0.028 g (83%), (**4b/4c** = 47:53). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 - 8.16 (m, 2H **4c**), 8.15 - 8.11 (m, 2H **4b**), 7.76 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H **4c**), 7.37 - 7.29 (m, 3H **4c**), 7.26 - 7.22 (m, 1H **4b**), 7.16 - 7.11 (m, 3H **4b**), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H **4c**), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H **4b**), 4.95 (s, 2H **4b**), 4.61 (s, 2H **4c**), 2.21 (s, 3H **4c**), 2.10 (s, 3H **4b**), 2.07 (s, 3H **4c**), 1.79 (s, 3H **4b**). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.09 (C), 166.31 (C), 154.56 (C), 153.29 (C), 149.06 (C), 147.59 (C), 147.47 (C), 145.76 (C), 144.15 (C), 142.21 (C), 136.18 (CH), 134.08 (CH), 132.02 (CH), 129.57 (CH), 129.49 (C), 129.21 (CH), 128.86 (C), 128.06 (C), 127.40 (CH), 124.03 (CH), 123.90 (CH), 122.27 (CH), 121.67 (CH), 120.49 (C), 120.01 (C), 118.15 (C), 68.43 (CH_2), 66.68 (CH_2), 17.82 (CH_3), 17.63 (CH_3), 17.14 (CH_3), 16.85 (CH_3). IR (película): 2955.98, 2923.48, 2858.32, 1750.82, 1687.07, 1598.66, 1521.91 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.10285; encontrado: 326.10341.

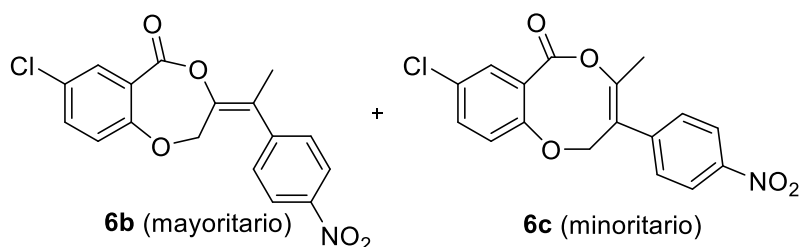
5b/5c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.021 g (68%), (**5b/5c** = 88:12). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.92 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 166.78 (C), 153.54 (C), 151.98 (C), 147.61 (C), 143.58 (C), 138.81 (C), 131.45 (CH), 129.46 (CH), 124.16 (CH),

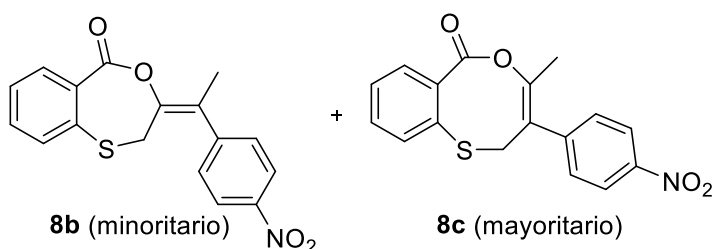
122.54 (CH), 119.89 (CH), 118.73 (C), 66.66 (CH₂), 17.87 (CH₃). Señales para mezcla de isómeros. IR (película): 3079.58, 2921.90, 2853.69, 1735.21, 1665.26, 1596.98, 1557.50, 1516.88, 1476.47, 1406.06 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₃ClNO₅ [M+H]⁺: 346.04822; encontrado: 346.04770.

6b/6c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.028 g (80%), (**6b/6c** = 68:32). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 - 8.17 (m, 2H **6c**), 8.17 - 8.12 (m, 2H **6b**), 7.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H **6c**), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H **6c**), 7.38 - 7.35 (m, 2H **6c**), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H **6b**), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H **6b**), 7.24 - 7.20 (m, 2H **6b**), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H **6c**), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H **6b**), 4.89 (s, 2H **6b**), 4.57 (s, 1H **6c**), 2.10 (s, 3H **6c**), 1.86 (s, 2H **6b**). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.08 (C), 164.43 (C), 155.26 (C), 153.56 (C), 149.73 (C), 147.74 (C), 147.59 (C), 145.34 (C), 143.60 (C), 141.51 (C), 135.30 (CH), 133.72 (CH), 133.22 (CH), 129.49 (CH), 129.44 (CH), 129.17 (CH), 128.47 (C), 127.67 (C), 127.19 (C), 124.52 (C), 124.12 (CH), 123.98 (CH), 122.03 (CH), 121.44 (CH), 119.84 (C), 118.35 (C), 68.39 (CH₂), 66.69 (CH₂), 17.86 (CH₃), 17.72 (CH₃). IR (película): 3110.08, 3073.35, 2911.19, 1726.71, 1667.41, 1598.56, 1561.04, 1514.57, 1471.50 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₃³⁷ClNO₅ [M+H]⁺: 348.04527; encontrado: 348.04439.

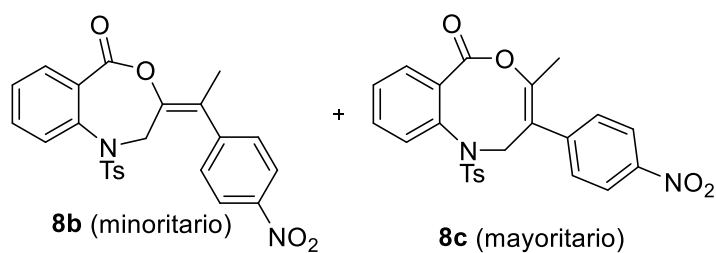
8b/8c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.033 g (70%), (**8b/8c** = 57:43). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 - 8.27 (m, 1H **8c**), 8.10 - 8.07 (m, 2H **8b**), 8.07 - 8.04 (m, 2H **8c**), 7.74 - 7.69 (m, 2H

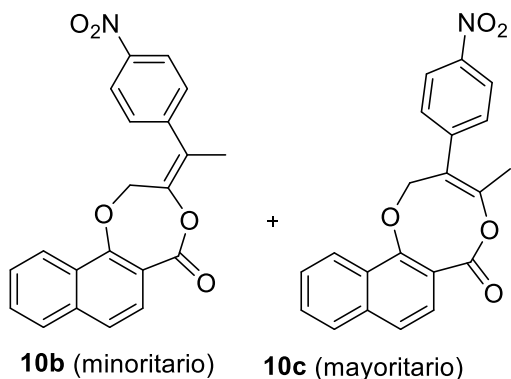
8b y **8c**), 7.47 - 7.27 (m, 3H **8b**, 2H **8c**), 7.07 - 7.00 (m, 2H **8b**), 6.85 - 6.80 (m, 2H **8c**), 3.89 (s, 2H **8b**), 3.66 (s, 2H **8c**), 1.82 (s, 3H **8c**), 1.69 (s, 3H **8b**). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.76 (C), 168.08 (C), 149.90 (C), 147.51 (C), 147.39 (C), 145.98 (C), 144.12 (C), 141.90 (C), 136.73 (C), 135.41 (C), 134.13 (CH), 132.75 (CH), 132.06 (CH), 131.18 (C), 131.06 (CH), 130.93 (C), 130.51 (CH), 129.56 (CH), 129.35 (CH), 128.74 (CH), 128.47 (CH), 127.40 (CH), 127.19 (CH), 124.52 (CH), 124.05 (CH), 123.95 (CH), 122.59 (C), 36.44 (CH_2), 33.79 (CH_2), 18.15 (CH_3), 17.97 (CH_3). IR (película): 3073.07, 2923.09, 2853.96, 1745.55, 1666.75, 1594.77, 1515.69, 1477.63, 1435.47 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.06435; encontrado: 328.06325.

9b/9c



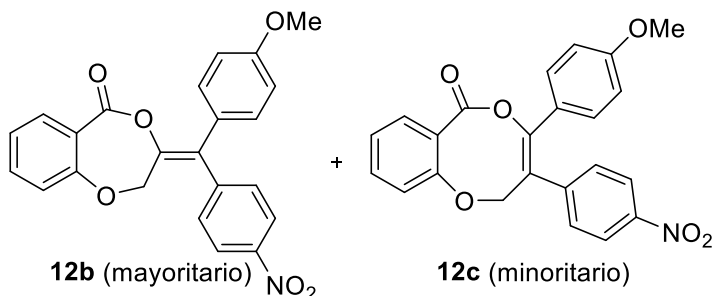
Método B. Sólido. Obtenido: 0.035 g (76%), (**9b/9c** = 44:56). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 - 8.11 (m, 4H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.19 (m, 5H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 4.44 (bs, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.86 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 166.32 (C), 166.02 (C), 153.20 (C), 147.54 (C), 145.12 (C), 144.84 (C), 144.74 (C), 143.59 (C), 141.22 (C), 135.71 (C), 134.96 (C), 134.13 (CH), 133.71 (C), 133.05 (C), 132.20 (CH), 131.77 (CH), 131.22 (CH), 130.95 (CH), 130.78 (C), 130.10 (CH), 130.08 (CH), 129.81 (C), 129.51 (CH), 129.27 (CH), 128.96 (C), 128.80 (CH), 128.00 (CH), 127.69 (CH), 127.41 (CH), 127.34 (CH), 124.08 (CH), 121.24 (C), 52.35 (CH_2), 49.41 (CH_2), 21.79 (CH_3), 21.78 (CH_3), 18.08 (CH_3). Señales para mezcla de isómeros. IR (KBr): 3027.61, 2923.50, 1758.78, 1672.93, 1598.56, 1520.34, 1485.03, 1445.75 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.11203; encontrado: 465.11359.

10b/10c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.03 g (84%), (**10b/10c** = 47:53). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.22 - 8.17 (m, 3H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 6H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.08 (C), 165.98 (C), 154.42 (C), 153.50 (C), 148.17 (C), 147.65 (C), 147.41 (C), 147.19 (C), 145.73 (C), 145.08 (C), 143.97 (C), 141.84 (C), 136.80 (C), 135.79 (C), 129.73 (CH), 129.56 (CH), 129.29 (CH), 129.08 (CH), 128.55 (CH), 128.45 (CH), 127.80 (CH), 127.65 (CH), 127.08 (CH), 126.92 (CH), 125.96 (CH), 125.91 (C), 124.50 (CH), 123.99 (CH), 123.92 (CH), 123.81 (C), 123.14 (CH), 121.83 (CH), 121.81 (CH), 119.53 (C), 113.76 (C), 110.55 (C), 68.42 (CH_2), 66.81 (CH_2), 17.76 (CH_3), 17.60 (CH_3). Señales para mezcla de isómeros. IR (película): 2960.02, 2921.07, 2853.99, 1719.85, 1661.90, 1597.07, 1516.69 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.10285; encontrado: 362.10137.

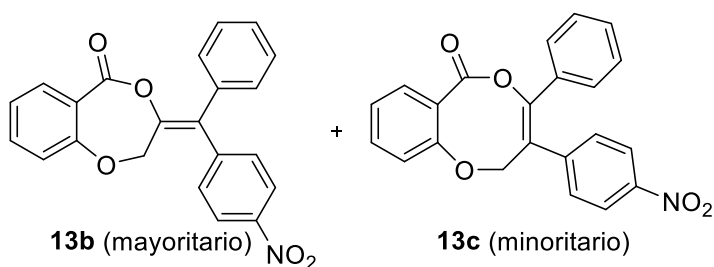
12b/12c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.03 g (75%), (**12b/12c** = 79:21). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 - 8.23 (m, 2H **12c**), 8.09 - 8.05 (m, 2H **12b**), 7.95 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H **12c**), 7.54 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.7$ Hz, 1H **12c**), 7.45 - 7.35 (m, 2H **12c**, 2H **12b**), 7.24 - 7.19 (m, 2H **12c**), 7.19 - 7.14 (m, 2H **12b**), 7.13 - 7.08 (m, 2H **12c**), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H

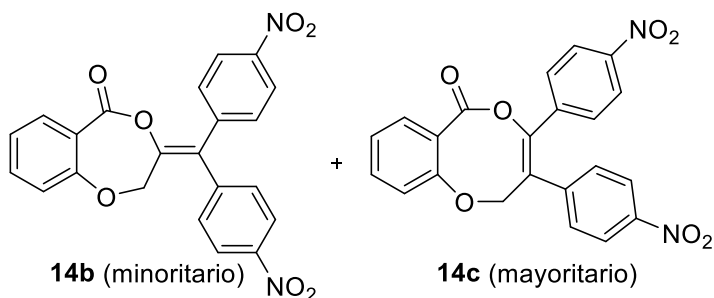
12b), 6.97 - 6.94 (m, 2H **12b**), 6.93 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H **12b**), 6.86 - 6.82 (m, 2H **12c**), 6.68 - 6.62 (m, 2H **12b**), 5.17 (s, 2H **12b**), 4.73 (s, 2H **12c**), 3.80 (s, 3H **12c**), 3.73 (s, 3H **12b**). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.36 (C), 165.33 (C), 161.02 (C), 159.83 (C), 156.67 (C), 153.55 (C), 151.25 (C), 147.80 (C), 147.19 (C), 145.42 (C), 144.73 (C), 140.92 (C), 135.30 (CH), 134.78 (CH), 133.12 (CH), 131.64 (CH), 131.19 (CH), 130.62 (CH), 130.01 (CH), 129.16 (C), 128.04 (C), 124.14 (CH), 123.82 (C), 123.75 (CH), 122.34 (CH), 122.17 (CH), 120.78 (C), 120.20 (CH), 120.06 (CH), 119.37 (C), 117.18 (C), 113.98 (CH), 113.89 (CH), 69.29 (CH_2), 68.10 (CH_2), 55.41 (CH_3). IR (película): 3073.51, 2931.02, 2840.71, 1738.20, 1641.62, 1600.27.98, 1572.48, 1512.93, 1479.98.47, 1442.49 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.11341; encontrado: 404.11158.

13b/13c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.026 g (67%), (**13b/13c** = 58:42). IR (película): 3072.01, 2923.69, 2853.95, 1728.04, 1599.72, 1526.73, 1478.72, 1443.67 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.10285; encontrado: 374.10226.

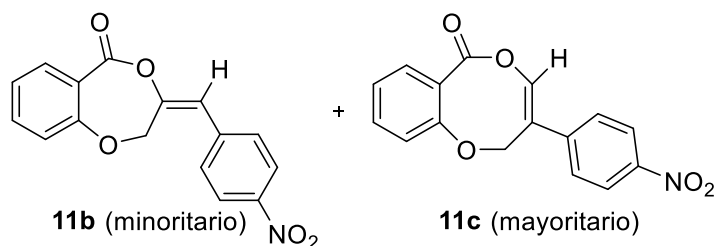
14b/14c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.019 g (45%), (**14b/14c** = 30:70). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H **14c**), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H **14c**), 8.14 - 8.09 (m, 2H **14b**), 8.04 - 8.00 (m, 2H **14b**), 7.98 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H **14c**), 7.57 (ddd, $J = 8.4, 7.5,$

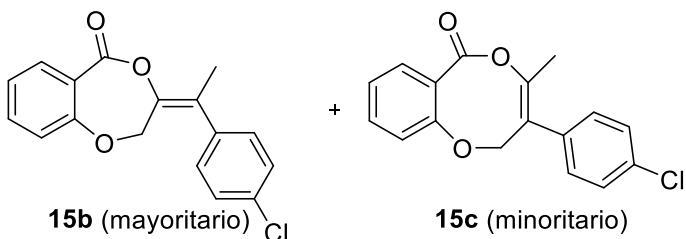
1.7 Hz, 1H **14c**), 7.51 - 7.44 (m, 4H **14c**, 1H **14b**), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H **14b**), 7.21 - 6.99 (m, 3H **14b**, 2H **14c**), 7.01 - 6.99 (m, 1H **14b**), 5.20 (s, 2H **14b**), 4.80 (s, 2H **14c**). ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 167.44 (C, **14b**) 164.08 (C, **14c**), 156.95 (C, **14c**), 151.18 (C, **14b**), 150.89 (C, **14b**), 148.36 (C, **14b**), 148.13 (C, **14c**), 147.81 (C, **14b**), 147.53 (C, **14c**), 143.98 (C, **14c**), 143.69 (C, **14c**), 143.02 (C, **14b**), 142.32 (C, **14c**), 138.10 (C, **14b**), 137.49 (C, **14b**), 135.76 (CH, **14c**), 135.04 (CH, **14c**), 133.70 (CH, **14b**), 131.22 (CH, **14c**), 131.16 (CH, **14c**), 130.01 (CH, **14b**), 129.98 (CH, **14b**), 129.92 (CH, **14b**), 128.63 (C, **14b**), 128.35 (C, **14c**), 124.48 (CH, **14b**), 124.17 (CH, **14c**), 123.82 (CH, **14b**), 123.72 (CH, **14c**), 122.69 (CH, **14c**), 120.16 (CH, **14c**), 116.36 (CH, **14c**), 68.62 (CH_2 , **14c**), 67.85 (CH_2 , **14b**). IR (película): 3075.86, 2923.53, 2853.89, 1730.06, 1598.88, 1516.20, 1478.65, 1444.30 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.08793; encontrado: 419.08612.

11b/11c



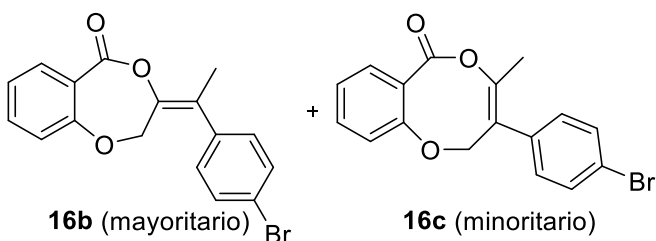
Método B. Sólido. Obtenido: 0.015 g (35%), (**11b/11c** = 30:70). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 - 8.25 (m, 2H **11c**), 8.24 - 8.19 (m, 2H **11b**), 8.06 - 8.03 (m, 1H **11c**), 7.58 - 7.54 (m, 2H **11b**, 1H **11c**), 7.54 - 7.49 (m, 2H **11c**), 7.41 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.7$ Hz, 1H **11b**), 7.37 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H **11b**), 7.18 - 7.11 (m, 2H **11c**), 7.10 (s, 1H **11c**), 7.09 - 7.04 (m, 1H **11c**), 7.00 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H **11c**), 6.76 (s, 1H **11b**), 5.09 (s, 2H **11b**), 4.88 (s, 1H **11c**). ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 167.44 (C), 165.12 (C), 156.80 (C), 150.78 (C), 147.77 (C), 147.56 (C), 147.40 (C), 143.85 (CH), 141.72 (C), 140.00 (C), 135.51 (CH), 135.04 (CH), 133.25 (CH), 130.48 (CH), 129.74 (CH), 126.73 (CH), 124.37 (CH), 124.14 (CH), 122.61 (CH), 122.33 (CH), 120.25 (CH), 120.07 (C), 119.73 (CH), 119.54 (CH), 116.76 (C), 67.28 (CH_2), 63.63 (CH_2). IR (película): 2956.42, 2853.32, 1726.16, 1659.25, 1599.45, 1516.15, 1478.35 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.07155; encontrado: 298.07111.

15b/15c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.027 g (89%), (**15b/15c** = 73:27). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H **15c**), 7.44 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H **15c**), 7.37 - 7.32 (m, 1H **15b**), 7.31 - 7.27 (m, 1H **15b**, 2H **15c**), 7.25 - 7.21 (m, 2H **15b**), 7.13 - 7.08 (m, 2H **15c**), 7.04 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H **16c**), 7.00 - 6.97 (m, 1H **15b**, 1H **15c**), 6.97 - 6.93 (m, 2H **15b**), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H **15b**), 4.86 (s, 2H **15b**), 4.58 (s, 2H **15c**), 2.03 (s, 3H **15c**), 1.78 (s, 3H **15b**). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 168.30 (C), 166.35 (C), 156.72 (C), 152.34 (C), 151.30 (C), 140.78 (C), 137.31 (C), 135.59 (C), 135.08 (CH), 134.50 (CH), 134.25 (C), 134.03 (C), 132.94 (CH), 129.95 (CH), 129.79 (CH), 129.64 (C), 129.48 (CH), 128.99 (CH), 128.85 (CH), 122.21 (CH), 121.78 (CH), 120.63 (C), 120.48 (C), 120.42 (CH), 119.95 (CH), 117.65 (C), 68.57 (CH₂), 66.95 (CH₂), 17.81 (CH₃), 17.62 (CH₃). IR (película): 2929.46, 2854.61, 2227.12, 1737.40, 1667.93, 1602.60 1477.72 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₄ClO₃ [M+H]⁺: 301.06315; encontrado: 301.06190.

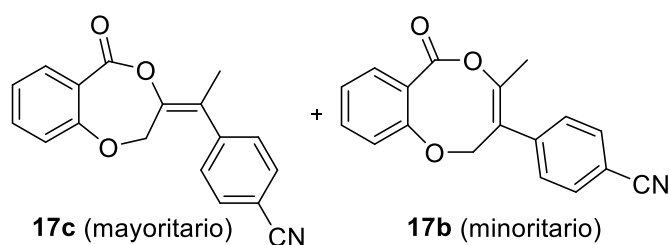
16b/16c



Método B. Aceite. Obtenido: 0.024 g (68%), (**16b/17c** = 77:23). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H **16c**), 7.53 - 7.49 (m, 3H **16c**), 7.48 - 7.44 (m, 2H **16b**), 7.41 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H **16b**), 7.36 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H **16b**), 7.13 - 7.09 (m, 3H **16c**), 7.07 - 7.03 (m, 1H **16b**, 1H **16c**), 6.98 - 6.93 (m, 3H 1H **16b**), 4.93 (s, 2H 1H **16b**), 4.65 (s, 2H 1H **16c**), 2.10 (s, 3H 1H **16c**), 1.85 (s, 3H 1H **16b**). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 168.27 (C, **16b**), 166.32 (C, **16c**), 156.72 (C, **16c**), 152.32 (C, **16b**), 151.29 (C, **16b**), 140.76 (C, **16c**), 137.79 (C, **16c**), 136.07 (C, **16b**), 135.08 (CH, **16c**), 134.50 (CH,

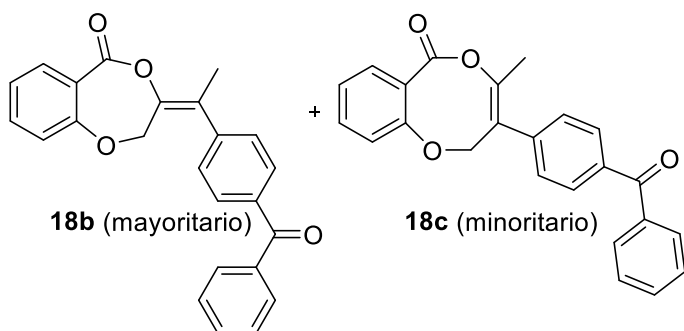
16c), 132.94 (CH, **16b**), 131.95 (CH, **16b**), 131.81 (CH, **16c**), 130.10 (CH, **16b**), 129.95 (CH, **16b**), 129.78 (CH, **16c**), 129.65 (C, **16c**), 122.40 (C, **16c**), 122.21 (CH, **16c**), 122.17 (C, **16b**), 121.78 (CH, **16b**), 120.62 (C, **16b**), 120.50 (C, **16b**), 120.42 (CH, **16c**), 119.95 (CH, **16b**), 117.64 (C, **16c**), 68.56 (CH₂, **16c**), 66.89 (CH₂, **16b**), 17.76 (CH₃, **16c**), 17.62 (CH₃, **16b**). IR (película): 3069.56, 2910.11, 2853.76, 1730.11, 1670.98, 1602.95, 1568.59, 1479.28, 1440.82 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₇H₁₄BrO₃ [M+H]⁺: 345.01263; encontrado: 345.01116.

17b/17c



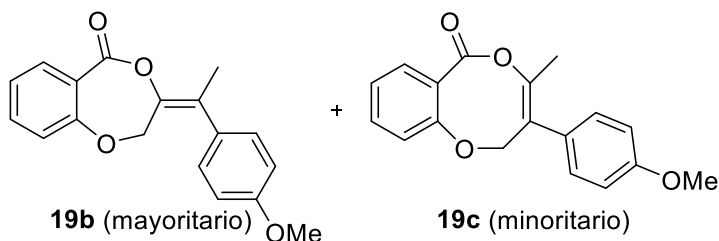
Método B. Sólido. Obtenido: 0.024 g (80%), (**17b/17c** = 67:33). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H **17c**), 7.73 - 7.70 (m, 1H **17c**), 7.64 - 7.60 (m, 2H **17c**), 7.59 - 7.54 (m, 2H **17b**), 7.46 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H **17c**), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H **17b**), 7.33 - 7.29 (m, 2H **17c**), 7.18 - 7.14 (m, 2H **17b**), 7.08 - 7.03 (m, 1H **17c**), 7.03 - 6.98 (m, 2H **17b**), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H **17b**), 4.88 (s, 3H **17b**), 4.57 (s, 2H **17c**), 2.07 (s, 3H **17c**), 1.81 (s, 3H **17b**). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 167.82 (C), 165.82 (C), 156.72 (C), 153.22 (C), 151.08 (C), 143.71 (C), 142.04 (C), 141.76 (C), 135.27 (CH), 134.69 (CH), 133.14 (CH), 133.03 (CH), 132.58 (CH), 132.46 (CH), 130.07 (CH), 129.27 (CH), 129.00 (CH), 128.67 (C), 128.08 (CH), 122.35 (CH), 121.99 (CH), 120.39 (C), 120.34 (CH), 120.21 (C), 119.90 (CH), 118.54 (C), 117.25 (C), 112.14 (C), 111.97 (C), 68.21 (CH₂), 66.52 (CH₂), 17.79 (CH₃), 17.57 (CH₃). IR (película): 2920.13, 2853.43, 2228.95, 1741.88, 1667.04, 1605.63, 1570.31, 1480.27 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₁₈H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 292.09737; encontrado: 292.09620.

18b/18c



Método B. Sólido. Obtenido: 0.03 g (80%), (**18b/18c** = 71:29). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 9H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 196.30 (C), 196.13 (C), 168.17 (C), 166.21 (C), 156.75 (C), 152.74 (C), 151.27 (C), 143.98 (C), 143.08 (C), 141.40 (C), 141.23 (C), 137.67 (C), 137.43 (C), 137.28 (C), 137.17 (C), 137.08 (C), 135.12 (CH), 134.49 (CH), 132.99 (CH), 132.72 (CH), 130.92 (CH), 130.47 (CH), 130.36 (CH), 130.11 (CH), 129.96 (CH), 129.75 (C), 128.47 (CH), 128.40 (CH), 128.13 (CH), 127.31 (CH), 122.26 (CH), 121.84 (CH), 120.79 (C), 120.60 (C), 120.43 (CH), 119.99 (CH), 117.61 (C), 68.56 (CH₂), 66.83 (CH₂), 17.78 (CH₃), 17.71 (CH₃). IR (película): 2956.87, 2855.51, 1737.49, 1655.84, 1601.28, 1481.84, 1442.13 cm⁻¹. HRMS-DART calculado para C₂₄H₁₉O₄ [M+H]⁺: 371.12833; encontrado: 371.12652.

19b/19c



Método B. aceite. Obtenido: 0.021 g (70%), (**19b/19c** = 60:40). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H **19c**), 7.50 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H **19c**), 7.40 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H **19b**), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H **19b**), 7.19 - 7.15 (m, 2H, **19c**), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H **19c**), 7.06 (dd, *J* = 4.7, 1.0 Hz, 1H **19b**), 7.04 (dd,

$J = 3.8, 0.9$ Hz, 1H **19b**), 7.03 - 6.98 (m, 2H **19b**), 6.95 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H **19b**), 6.92 - 6.88 (m, 2H **19c**), 6.87 - 6.84 (m, 2H **19b**), 4.94 (s, 2H **19b**), 4.70 (s, 2H **19c**), 3.83 (s, 3H **19c**), 3.80 (s, 3H **19b**), 2.10 (s, 3H **19c**), 1.86 (s, 3H **19b**). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.74 (C), 166.84 (C), 159.57 (C), 159.29 (C), 156.75 (C), 151.59 (C), 151.52 (C), 139.92 (C), 134.93 (CH), 134.39 (CH), 132.79 (CH), 131.11 (C), 130.74 (C), 129.85 (CH), 129.59 (CH), 129.38 (CH), 129.32 (CH), 122.07 (CH), 121.61 (CH), 121.06 (C), 120.89 (C), 120.47 (CH), 120.03 (CH), 117.95 (C), 114.12 (CH), 113.97 (CH), 68.97 (CH_2), 67.38 (CH_2), 55.45 (CH_3), 55.45 (CH_3), 17.91 (CH_3), 17.58 (CH_3). IR (película): 2955.21, 2924.84, 2838.95, 1740.43, 1670.62, 1607.19, 1512.98, 1480.02 cm^{-1} . HRMS-DART calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.11268; encontrado: 297.11180.

REFERENCIAS PARTE EXPERIMENTAL

- ⁴⁴ S.-T. Huang, I.-J. Hsei, C. Chinpiao, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106-6119.
- ⁴⁵ M.-C. Matos, P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1803-1806.
- ⁴⁶ P. G. Moloney, A. J. Angus, D. A. Robertson, J. M. Stoermer, M. Robinson, L. Lay, E. C. Wright, K. McRae, A. Christopoulos, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 484-499.
- ⁴⁷ S. Crosignani, P. D. White, B. Linclau, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5897-5905.
- ⁴⁸ D. Lednicer, J.-H. Sun, Preparation of benzo[b]furan-7-carboxamides as antiemetic or antipsychotic agents. EP Patent, 234872 A1, September, 2, 1987.
- ⁴⁹ P. Bovonsombat, R. Ali, C. Khan, J. Leykajakarukul, K. Pla-on, S. Aphimanchindakul, N. Pungcharenpon, N. Timsuea, A. Arunrat, N. Punpongjareorn, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6928-6935.
- ⁵⁰ J. T. Roland, Z. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14328-14329.
- ⁵¹ M. A. Dean, S. R. Hitchcock, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2471-2478.
- ⁵² L.-C. Li, J. Ren, T.-G. Liao, J.-X. Jiang, H.-J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1026-1030.
- ⁵³ F. Li, J. Nie, J.-W. Wu, Y. Zheng, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2398-2406.
- ⁵⁴ L. Zhao, X. Lu, W. Xu, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4059-4063.
- ⁵⁵ (a) J.-N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M.-J. Luche, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46-50. (b) J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372-11373.
- ⁵⁶ R. Nolla-Saltiel, E. Robles-Marín, S. Porcel, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 4484-4488.
- ⁵⁷ U. Streit, F. Birbaum, A. Quattropiani, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6890-6910.
- ⁵⁸ N. Okamoto, T. Sueda, H. Minami, Y. Miwa, R. Yanada, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1336-1339.
- ⁵⁹ T. M. V. D. Pinho e Melo, D. M. Barbosa, P. J. R. S. Ramos, A. M. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchirst, A. M. Beja, J. A. Paixao, M. R. Silva, L. A. Veiga, *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1*, **1999**, 1219-1223.