



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**REACTIVIDAD DE INONAS FRENTE A ACETALES DE
BIS(TRIMETILSILIL)CETENAS PARA LA FORMACIÓN DE
COMPUESTOS CON PROPIEDADES CITOTÓXICAS Y APLICACIONES
EN QUÍMICA DE MATERIALES**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. RICARDO BALLINAS INDILI

TUTOR: DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Ciudad de México, Julio, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. Jurado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Eduardo Peña Cabrera	U. Autónoma de Guanajuato
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez.	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM

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

Parte de los resultados que aquí se describen han sido informados en la siguiente publicación

Synthesis, Doping and Characterization of new Molecular Semiconductors Containing (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids. R. Ballinas-Indili, M. E. Sánchez-Vergara, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano. *J Inorg Organomet Polym*, **2019**, 30, 1-11

Agradecimientos

- A la Universidad Nacional Autónoma de México
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro 335998)
- A los proyectos CONACYT 252020 y DGAPA-PAPIIT IN203120, por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto de investigación.
- Al Instituto de Química por facilitar las instalaciones y los recursos necesarios para el pleno desarrollo del presente trabajo.
- Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano por permitirme pertenecer a su grupo de investigación y haberme brindado su entera confianza.
- A los miembros de mi Comité Tutor: Dr. José Norberto Farfán García y Dr. Marcos Hernández Rodríguez por las valiosas aportaciones realizadas a lo largo de cada evaluación semestral.
- A H. Jurado por sus aportaciones en la mejora del presente trabajo.
- Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química: Q.F.B. Rocío Patiño Maya, Dra. María del Carmen García González, M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apán y M. en C. Antonio Nieto Camacho.
- A la Dra. María Elena Sánchez Vergara, por la realización de los estudios dopajes de los ácidos dieninoicos.
- Al Dr. Rubén Alfredo Toscano, del laboratorio de difracción de rayos-X por la elucidación de la estructura de rayos-X
- Al Personal administrativo de la Coordinación y Sección Escolar del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas.
- A mis compañeros y amigos del laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química.
- A mis padres y hermanos.

Índice de Contenido

Lista de abreviaturas	I
Compuestos sintetizados	III
Resumen	VI
Abstract	VIII
Introducción	1
1. Antecedentes	3
1.1 Piridina	14
1.2 Inonas	14
1.3 Lactonas	19
1.4 Compuestos de organosilio	26
1.5 Dienos	32
1.6 Alenos	36
2. Hipótesis	41
3. Objetivos	42
4. Resultados	44
4.1 Síntesis y caracterización de inonas	44
4.2 Síntesis y caracterización de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	48
4.3 Síntesis y caracterización de ácidos dihidropiridínicos	49
4.3.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C	54
4.3.2 Estudio de espectroscopia de IR	56
4.3.3 Estudio de espectrometría de masas	57
4.3.4 Propuesta de mecanismo de reacción	58
4.3.5 Evaluación de la actividad biológica	59
4.4 Síntesis y caracterización de ácidos δ -bromolactonas	62
4.4.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C	64
4.4.2 Estudio de espectroscopia de IR	66

4.4.3 Estudio de espectrometría de masas	67
4.4.4 Propuesta de mecanismo de reacción	68
4.4.5 Evaluación de la actividad biológica	69
4.5 Síntesis y caracterización de ácidos dieninoicos	71
4.5.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C	74
4.5.2 Estudio de espectroscopia de IR	76
4.5.3 Estudio de espectrometría de masas	77
4.5.4 Estudio de difracción de rayos X	78
4.5.5 Propuesta de mecanismo de reacción	79
4.5.6 Evaluación de la actividad biológica	80
4.5.7 Evaluación como dopantes en semiconductores orgánicos	82
4.6 Síntesis y caracterización de alenos tetrasustituidos	88
4.6.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C	89
4.6.2 Estudio de espectroscopia de IR	91
4.6.3 Estudio de espectrometría de masas	92
4.6.4 Propuesta de mecanismo de reacción	94
5. Conclusiones generales	95
6. Sección experimental	97
7. Anexos	126
Referencias	141

Lista de abreviaturas

Δ : símbolo de calentamiento.

Å: angstrom.

a: señal ancha.

Bu:butilo

BHJ: heterounión de volumen

Bn: bencilo

BQ: benzoquinona.

Conc: concentrado.

°C: grados Celsius.

δ : desplazamiento químico.

δ^+ : carga parcial positiva.

δ^- : carga parcial negativa.

d: señal doble.

dd: señal doble de doble.

DART: análisis directo en tiempo real

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

DMAD: acetilendicarboxilato de dimetilo.

DME: dimetoxietano.

Eg: banda prohibida

ϵ_r : permitividad relativa

EM: espectrometría de masas.

g: gramos.

Fc: Ferroceno

GEA: grupo electroattractor.

GED: grupo electrodonador.

G.S.: grupo saliente.

h: horas.

Hal: halógeno

Hz: hercios.

IE: impacto electrónico.

i-Pr: isopropilo.

IR: infrarrojo.

J: constante de acoplamiento.

LDA: diisopropilamido de litio.

m: señal múltiple.

M: metal.

M^+ : ión molecular.

m/z: relación masa/carga.

MHz: megahercios.

min: minutos.

mL: mililitros.

mmol: milimol.

Mpa: megapascales

n: número de átomos en la cadena.

MW: microondas

NBS: *N*-bromosuccinimida.

Nu: nucleófilo.

NXS: *N*-halosuccinimida.

ORTEP: oak rich thermal elipsoid

Plot.

PBA: ácido peroxibenzoico.

p.f.: punto de fusión.

Ph: fenilo.

ppm: partes por millón.

Py: piridina.

RMN: resonancia magnética nuclear

s: señal simple.

t: señal triple.

T.A.: temperatura ambiente.

TBAF: fluoruro de tetra-*n*-

butilamonio.

Tf: grupo trifluorometansulfonilo.

Tf₂O: anhídrido

trifluorometansulfónico.

TMS: grupo trimetilsilano.

TMSCl: clorotrimetilsilano.

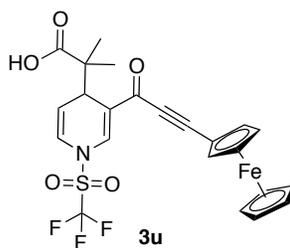
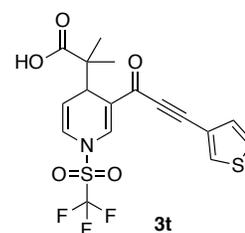
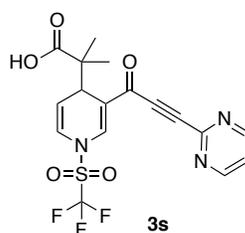
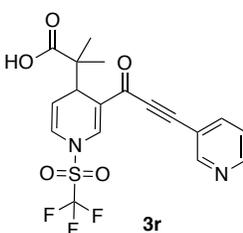
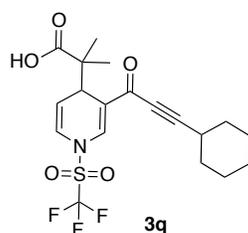
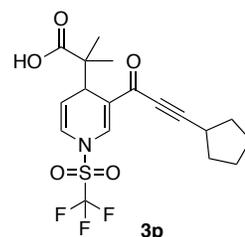
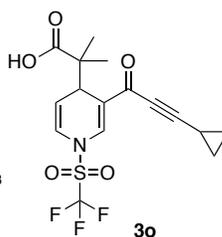
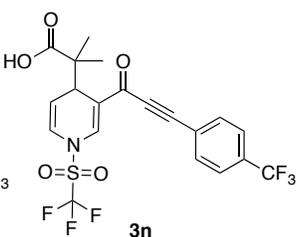
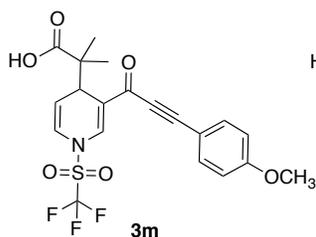
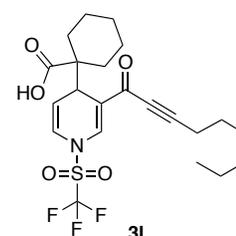
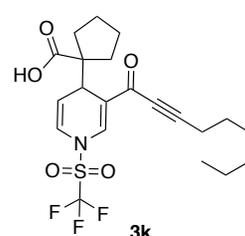
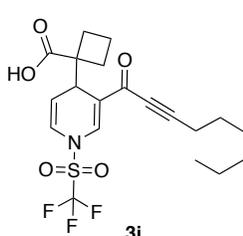
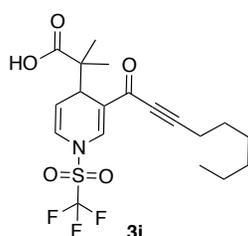
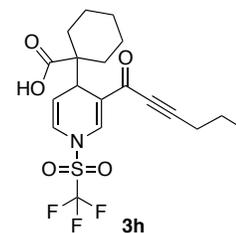
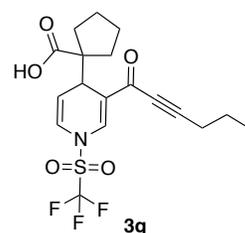
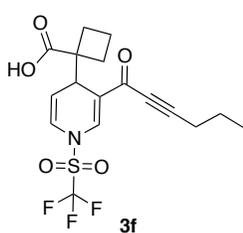
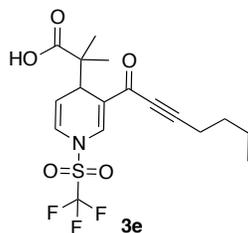
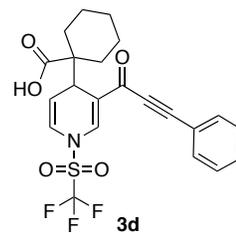
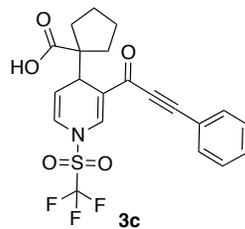
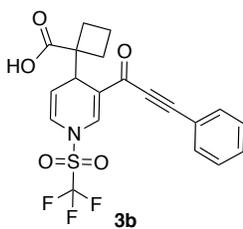
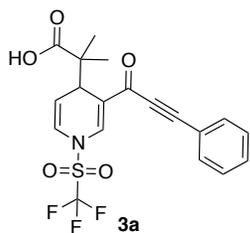
THF: tetrahidrofurano.

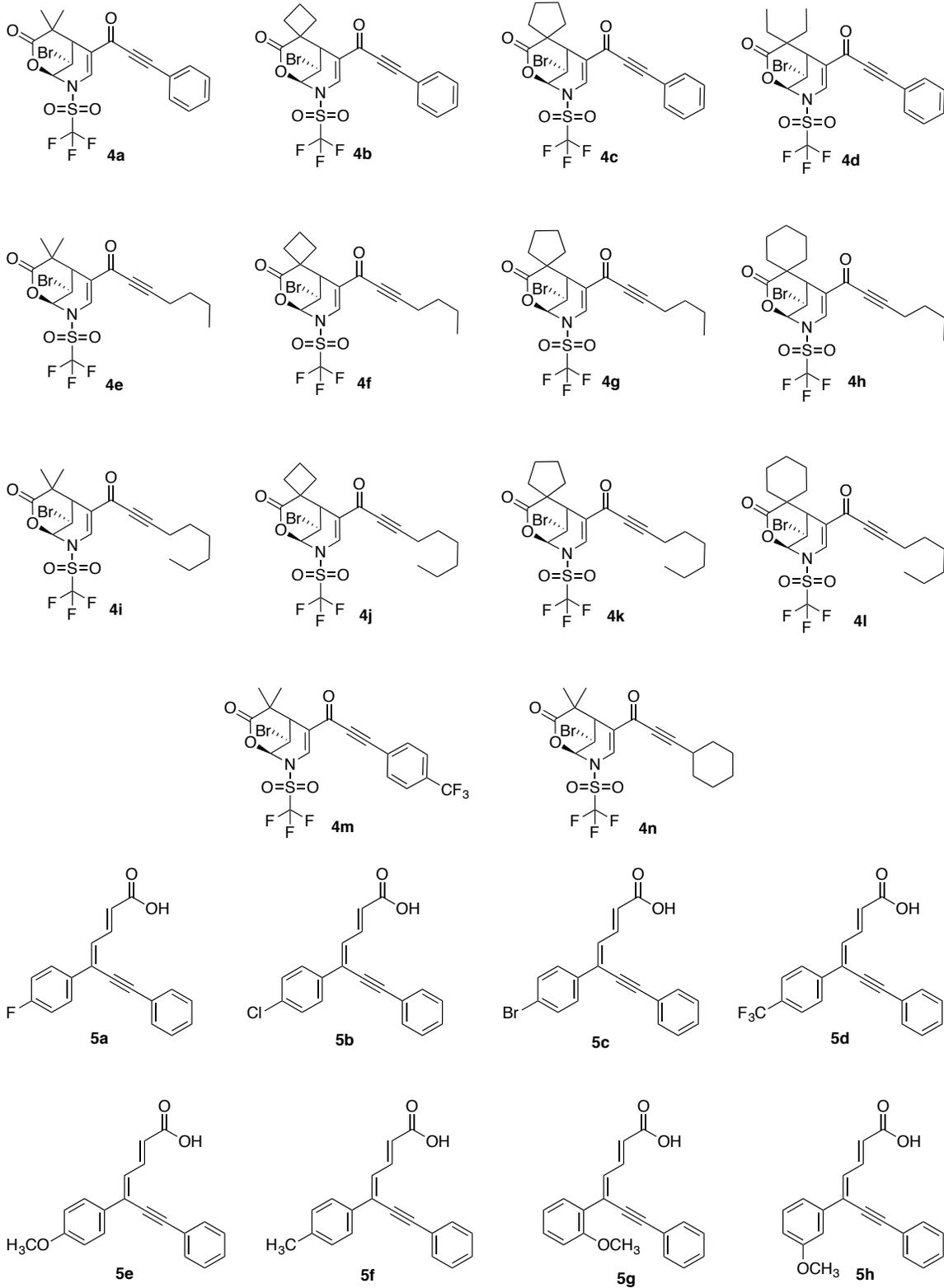
THP: tetrahidropiraniolo.

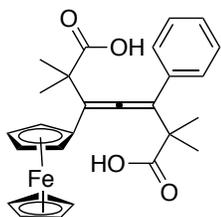
TR: tiempo de reacción.

Y: heteroátomo

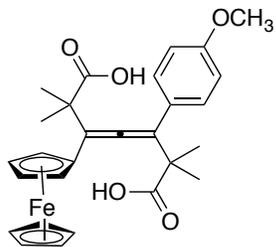
Compuestos sintetizados



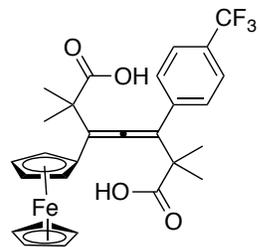




6a



6b



6c

Resumen

Las inonas son sistemas de Michael altamente reactivos, que se pueden encontrar ampliamente en compuestos naturales y sintéticos. Sus estructuras y propiedades únicas las han convertido en productos de interés en química medicinal, ya que están presentes en compuestos biológicamente activos. Asimismo, constituyen intermedios versátiles en síntesis orgánica. En consecuencia, han recibido considerable atención en la síntesis de heterociclos. Debido a la presencia de un carbonilo y un alquino polarizado en un mismo motivo estructural, las inonas son consideradas como moléculas altamente reactivas que pueden reaccionar con mono y binucleófilos en los procesos de adición y adición-ciclocondensación.

Por otro lado, la activación de compuestos *N*-heterocíclicos es un instrumento de gran utilidad en síntesis orgánica para la funcionalización de este tipo de compuestos. La activación del sistema heteroaromático ocurre generalmente sobre el átomo de nitrógeno, utilizando agentes activantes, tales como halogenuros de alquilo, cloroformatos de alquilo, cloruros de ácido, anhídrido trifluometansulfónico, entre otros. Uno de los sistemas más estudiados frente a este tipo de reactividad es la piridina, debido a que ha permitido el acceso a moléculas con propiedades interesantes, dentro las que destacan estructuras con propiedades citotóxicas relevantes.

Por lo anterior, se prevé que al combinar estructuralmente dos especies químicas distintas conocidas como farmacóforos, que por separado exhiben actividad biológica, se genere un efecto sinérgico que derive en una mejora sobre la actividad biológica en comparación con las especies aisladas. Basados en esto se diseñaron lactonas polifuncionales esperando que presenten su actividad citotóxica incrementada.

En la primera parte de este trabajo, se estudio la selectividad en la adición nucleofílica de acetales de *bis*(treimetilsilil)cetena sobre el fragmento de piridina presente en las inonas *N*-heterocíclicas. Se reviso de igual modo la generalización de dicha reacción frente a inonas de diferente naturaleza, las cuales presentaran

sustituyentes alifáticos, aromáticos y heteraromáticos. Lo anterior, con la finalidad de poder revisar si este tipo de modificaciones pudieran influir sobre la actividad biológica de las moléculas.

Posteriormente, se analizó el proceso de ciclación de los ácidos dihidropiridínicos obtenidos, en la preparación de lactonas bicíclicas. La formación del anillo fue promovida mediante condiciones de bromolactonización. Se estudio la actividad citotóxica de este tipo de moléculas, encontrándose que exhibían una mayor inhibición citotóxica con respecto a los ácidos dihidropiridínicos.

Se examinó la reactividad de las inonas heterocíclicas frente a un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena con una doble ligadura adicional en su estructura, conduciéndonos a la formación de ácidos dieninoicos, tres de los cuales fueron evaluados como materiales dopantes de semiconductores en dispositivos electrónicos orgánicos.

Finalmente, se sintetizaron tres alenos tetrasustituídos que tienen en su estructura un fragmento de ferroceno los cuales, debido a las propiedades electrónicas propias del sustituyente organometálico, se prevé su posible aplicación en química de materiales.

Abstract

The inones are highly reactive Michael systems, which can find multiple natural and synthetic products. Its unique structures and properties have been converted into products of interest in medicinal chemistry. They are found in biologically active compounds. Also, versatile intermediate methods in organic synthesis. Consequently, they have received considerable attention in the synthesis of heterocycles. Due to the presence of a carbonyl and a polarized alkyne in the same structural motif, the probes are considered as highly reactive molecules that can react with mono and binucleophiles in the addition and supplement-cyclocondensation processes. Therefore, several methodologies have been developed that involve inones to access a wide range of scaffolds using this simple building block.

On the other hand, the activation of N-heterocyclic compounds is a very useful instrument in organic synthesis that has been effective for the functionalization of this type of compounds. Activation of the heteroaromatic system occurs frequently on the nitrogen atom, for this purpose activating agents are often used, such as alkyl halides, alkyl chloroformates, acid chlorides, trifluoromethanesulfonic anhydride, among others. One of the most studied systems against this type of reactivity is pyridine, because it has allowed access to molecules with interesting properties, within specific structures with relevant cytotoxic properties.

Therefore, verify that two chemical species determined by pharmacophore are combined structurally, separately exhibits biological activity, a synergistic effect is generated that results in an improvement on the biological activity compared to the affected species. Based on this, polyfunctional lactones were designed waiting for them to have increased cytotoxic activity.

In the first part of this work, the selectivity in the nucleophilic extension of acetals of bis (trimethylsilyl)ketene on the pyridine fragment present in N-heterocyclic inones were studied. The generalization of this reaction against inones of different nature, which have aliphatic, aromatic and heteroaromatic substituents, were also reviewed. With the proposal of being able to check if this type of modification influences the biological activity of the molecule in question.

Subsequently, an analysis of the cyclization processes of the dihydropyridine acids affected in the formation of bicyclic lactones was carried out. Ring formation was promoted by bromolactonization conditions. Likewise, in the study of the cytotoxic activity of this type of molecules, it is found that they exhibit a greater cytotoxic inhibition with respect to dihydropyridine acids.

Then, the reactivity of the heterocyclic inones was examined against an acetal of bis (trimethylsilyl)ketene that presented an additional double ligation in its structure, leading to the formation of dieninoic acids which three were evaluated as semiconductor doping materials in electronic devices organic

Finally, three tetrasubstituted allenes are synthesized that have in their structure a fragment of ferrocene which, due to the electronic properties of the organometallic substituent, are considered its possible application in materials chemistry.

Introducción

Como ha sido reportado en la literatura los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena reaccionan con derivados de piridinas activadas, en nuestro grupo de investigación se han informado reacciones con otros heterociclos en presencia de cantidades estequiométricas de agentes activantes: como el anhídrido trifluorometansulfónico o cloroformiato de etilo para dar los correspondientes ácidos dihidropiridincarboxílicos. Los cuales pueden formar lactonas bicíclicas a través de una reacción intramolecular, esta ruta sintética ha sido ampliamente aplicada para obtener compuestos polifuncionales con importancia biológica.

En este trabajo presentamos el estudio de la reactividad de inonas e inonas *N*-heterocíclicas activadas, mediante la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena para acceder a una familia de ácidos carboxílicos. Los derivados de inonas *N*-heterocíclicas dieron lugar a una serie de novedosas lactonas bicíclicas.

En los antecedentes se plantea un marco de referencia para darle contexto a este trabajo. Se abordan de manera concreta los aspectos químicos y de reactividad de la piridina y las inonas, también se ilustra parte de su gran relevancia como unidades estructurales dentro de moléculas que exhiben amplias y diversas actividades biológicas. Para los esteres cíclicos, denominados lactonas, se discute su síntesis y se ejemplifican algunos sistemas encontrados en la naturaleza con actividad biológica relevante. Para los compuestos de organosilicio se ejemplifica su utilidad en síntesis orgánica como reactivos destacados, especialmente como fuente de nucleófilos en la construcción de enlaces C-C y C-O.

Una vez definidos los antecedentes se consolidó el objetivo principal del proyecto que básicamente consistió en la síntesis de ácidos dihidropiridínicos y sus lactonas correspondientes a partir del inonas *N*-heterocíclicas.

Por otro lado, se preparó una nueva familia de ácidos dieninoicos a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a inonas catalizada por

eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), utilizando este mismo tipo de inonas aromáticas se sintetizaron tres alenos, que presentan en su estructura un fragmento de ferroceno.

Dentro del análisis y discusión de los resultados obtenidos se discuten los procesos químicos involucrados en cada uno de los pasos de reacción, la regioselectividad en la adición nucleofílica de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, así también se habla de la elucidación espectroscópica de los productos obtenidos.

Cumpliendo una parte fundamental de los objetivos de este trabajo, se evaluó la actividad biológica de los ácidos carboxílicos y sus correspondientes lactonas. Esta actividad biológica se determinó mediante ensayos de citotoxicidad sobre líneas celulares de cáncer, la actividad exhibida por los compuestos sintetizados fue comparada contra la de un estándar. Los resultados fueron analizados para hacer una selección de compuestos que serán posteriormente evaluados con la idea de contribuir al desarrollo de nuevos fármacos.

Una parte importante de este trabajo, fue la la aplicación y evaluación de los derivados de ácidos carboxílicos, como materiales dopantes de semiconductores en dispositivos electrónicos orgánicos

1. Antecedentes

1.1 Piridina

La piridina es un heterociclo aromático de seis miembros, análogo al benceno, que presenta un sistema conjugado de seis electrones π deslocalizados en el anillo. La molécula es de naturaleza plana y cumple los criterios de Hückel para la aromaticidad.¹ Comúnmente, no se encuentra en la naturaleza. Por otro lado, sus derivados están ampliamente distribuidos, formando parte de productos naturales, o bien como moléculas que presentan cierta relevancia en el área farmacéutica, agroquímica y en la ciencia de materiales(**Figura 1**).²

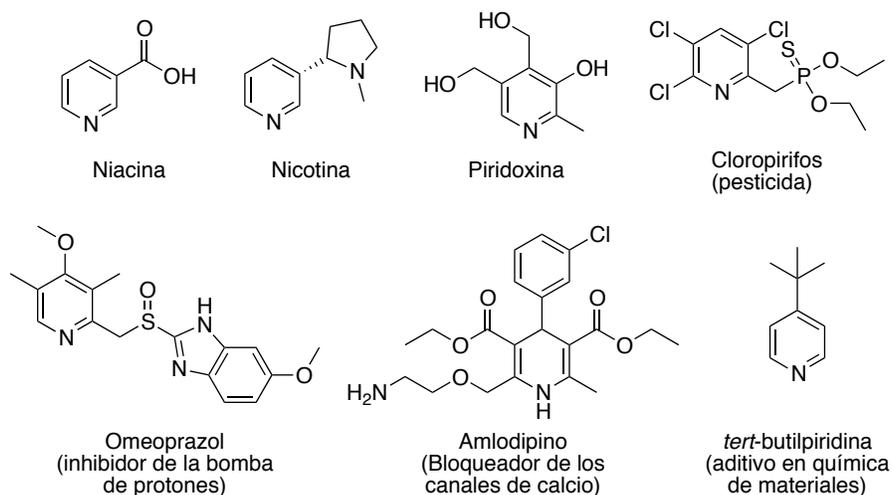


Figura 1. Derivados de piridinas y dihidropiridinas de presencia común

El átomo de nitrógeno de la piridina tiene una hibridación sp^2 y posee un par de electrones libres en un orbital sp^2 , que es perpendicular al sistema π , por lo que no participa en el sistema aromático. Como resultado, la piridina tiene un comportamiento de base de Brønsted, protonándose fácilmente, formando un catión piridinio(**Figura 2**).³

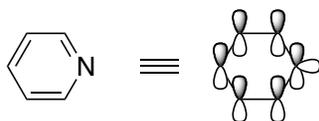


Figura 2. Estructura electrónica de la piridina

1.1.1 Reactividad de la piridina

La piridina está estructuralmente relacionada con el benceno, pero sus propiedades son sustancialmente diferentes, debido a la presencia del átomo de nitrógeno electronegativo dentro del anillo. La piridina es deficientes en electrones y se comportan como base de Lewis (**Figura 3**).⁴ Por ejemplo, la piridina muestra una reactividad extremadamente baja en reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEAr) como la halogenación o nitración.⁵

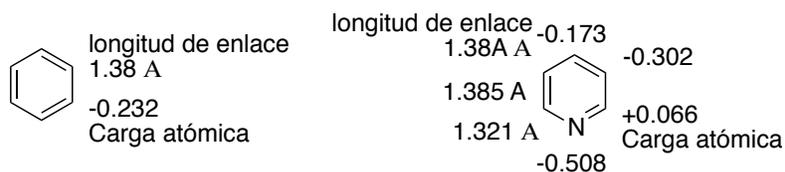


Figura 3. Longitudes de enlace y cargas atómicas en el benceno y la piridina.

Por el contrario, la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) de la piridina se lleva a cabo con relativa facilidad, debido a su estructura electrónicamente, reacciona con una variedad de nucleófilos y generalmente se requieren nucleófilos fuertes. Esta tendencia, puede entenderse claramente a partir de sus estructuras canónicas en la que las posiciones C2 o C4 son electrofílicas (**Figura 4**).⁵

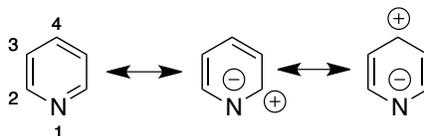
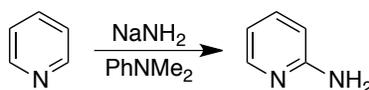


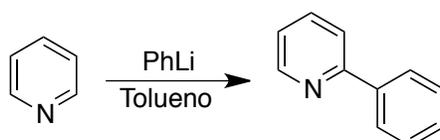
Figura 4. Estructuras resonantes de la piridina.

En 1914, se publicó un trabajo pionero para la funcionalización de piridina por Chichibabin y colaboradores, aprovechando la naturaleza electrofílica de la posición C2 de la piridina sintetizaron la 2-aminopiridina, mediante la reacción de piridina con azida de sodio en *N,N*-dimetilaniolina (**Esquema 1**).⁶



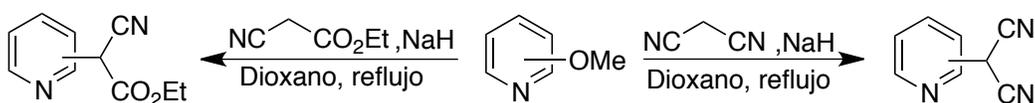
Esquema 1. Funcionalización de piridina en la posición 2.

Los nucleófilos organometálicos pueden atacar a la piridina directamente, pero esto a menudo conduce a bajos rendimientos.⁷ Además, las especies organometálicas derivadas de piridina, particularmente en la posición 2, han sido tradicionalmente inestables y de difícil acceso.⁸ Evans y Allen descubrieron que la piridina puede reaccionar con nucleófilos de carbono. Por ejemplo, con el fenillitio da preferentemente la adición en la posición C2 formándose 2-fenilpiridina (**Esquema 2**).⁹



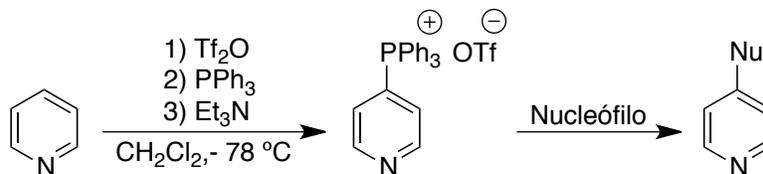
Esquema 2. Adición de fenillitio a piridina en C2

El grupo metoxilo en posiciones α y γ pueden ser sustituidos de manera efectiva por una amplia variedad de nucleófilos a través de un mecanismo de adición eliminación (**Esquema 3**). El proceso se ve favorecido por dos factores principalmente 1) la electronegatividad del sustituyente y 2) su carácter como buen grupo saliente.¹⁰ De igual manera se ha observado la misma reactividad con la presencia de halógenos.



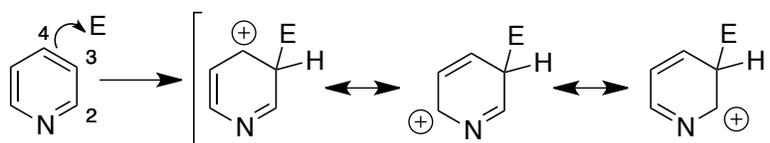
Esquema 3. Reacciones de sustitución nucleofílica sobre piridinas.

Recientemente, McNally y sus colaboradores informaron un nuevo enfoque de dos etapas para la funcionalización de piridina en C4 (**Esquema 4**).¹¹ Sales de fosonio, preparadas mediante reacciones de azinas con trifenilfosfina en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico,¹² sufren reacciones de S_NAr con varios nucleófilos, como alcóxidos, tiolatos, azidas o reactivos de organolitio.



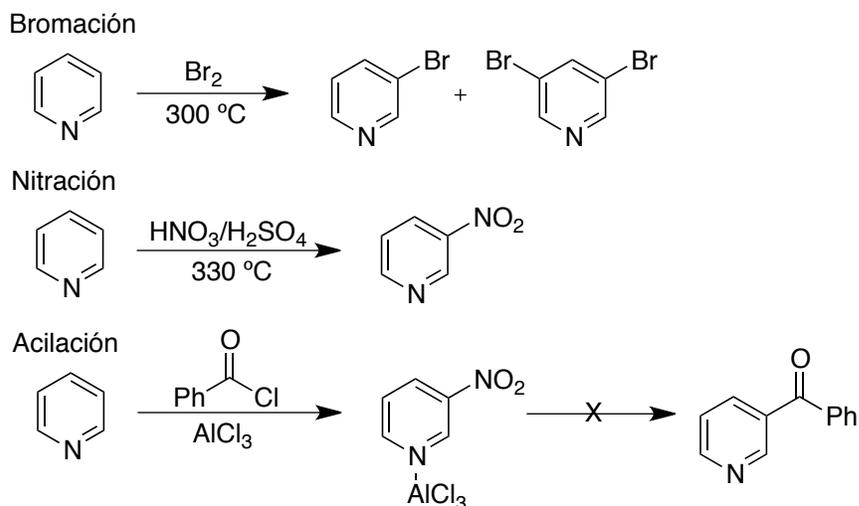
Esquema 4. Funcionalización de piridina en la posición 4

En comparación con el benceno, las reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA) sobre la piridina, se llevan a cabo más lentamente; por lo general, en condiciones drásticas y se producen exclusivamente en la posición C3. La reactividad de la piridina es comparable a la del nitrobeneno (aproximadamente 10^{-7} veces con respecto al benceno). Los sustituyentes electrodonadores, en la piridina, aumentan la reactividad de la SEAr.¹³ La regioselectividad sobre C3 de la piridina en las reacciones de SEAr puede entenderse analizando los intermediarios de reacción implicados, comparando los complejos- σ resultantes de la adición de electrófilos en las posiciones 2, 3 y 4, de la piridina, que demuestran que sólo el ataque electrofílico en la posición 3 evita la participación de formas altamente energéticas, con carga positiva en el nitrógeno, desestabilizando los complejos- σ (**Esquema 5**).



Esquema 5. Intermediarios de reacción en reacciones de sustitución electrofílica.

Los ejemplos clásicos revelan que las reacciones SEAr requieren temperaturas superiores a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Como base de Lewis, la piridina inactiva los ácidos de Lewis y en consecuencia, no da reacciones de Friedel-Crafts (**Esquema 6**).⁵



Esquema 6. Ejemplos clásicos de reacciones de sustitución electrofílica de piridinas

1.1.2 Sales de N-piridinio

Durante las últimas décadas, las sales de piridinio se han considerado andamios altamente privilegiados que se encuentran en muchos compuestos naturales y bioactivos (**Figura 5**).¹⁴ Los productos naturales que contienen sales de piridinio como Njaoaminiums y Pachychalines son bien conocidos por su presencia en varias esponjas marinas del orden de Haplosclerida.¹⁵

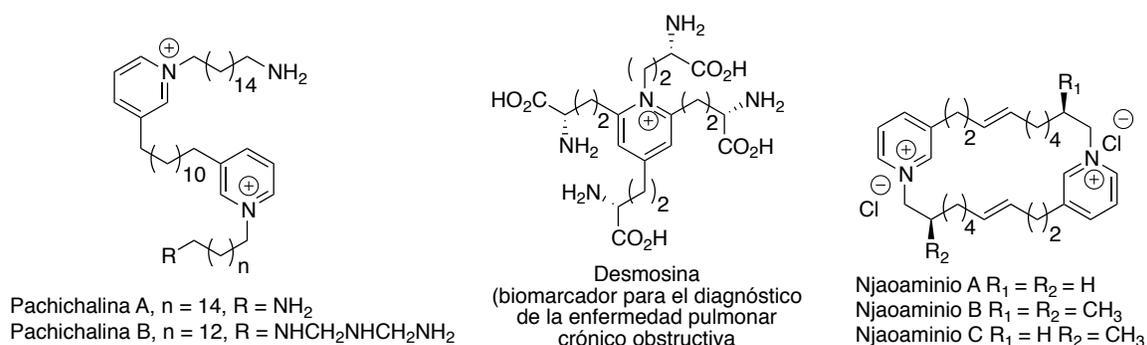


Figura 5. Productos naturales que contienen sales de piridinio.

Las sales de piridinio que son líquidas a temperatura ambiente, son llamadas "líquidos iónicos de piridinio",¹⁶ como las sales de 1-alkilpiridinio, las cuales se han utilizado como disolventes en síntesis y catálisis.¹⁷ En química orgánica, las

sales de piridinio poseen un valor sintético, debido a que sirven como intermedios para la construcción de productos naturales que pueden contener núcleos de indol, piperidina, dihidro y tetrahidropiridina farmacológicamente activos (**Figura 6**).¹⁸

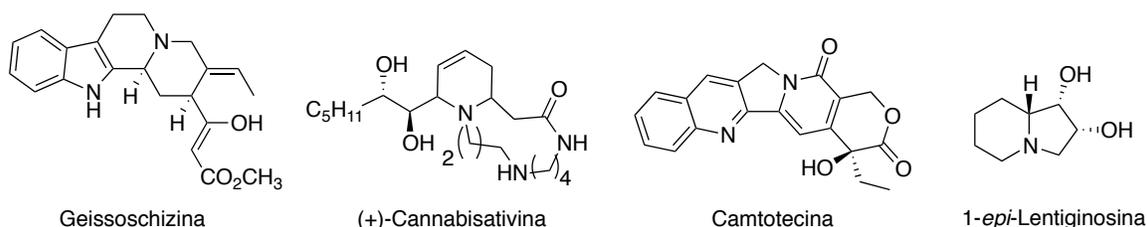


Figura 6. Productos naturales obtenidos usando sales de piridinio.

La funcionalización directa de la piridina sigue siendo un desafío importante debido a la baja quimioselectividad y la menor energía del sistema π con respecto al benceno.⁴ Como resultado, la sustitución electrofílica aromática no es efectiva sin la presencia de sustituyentes que activen el anillo de piridina.¹⁹ Además, los derivados de piridina que no contienen un buen grupo saliente generalmente no reaccionan hacia la sustitución nucleofílica aromática.²⁰ Todos los aspectos de la reactividad general de las piridinas pueden verse favorecidos de forma sustancial por la *N*-activación. Las especies de piridinio resultantes pueden ser más electrofílicas y/o más nucleófilas que el heterociclo original no activado. Además, la acidez del enlace α -C-H en las sales de piridinio, permite su fácil desprotonación, en comparación con la reacción de derivados de piridina frente a bases fuertes (**Figura 7**).²¹

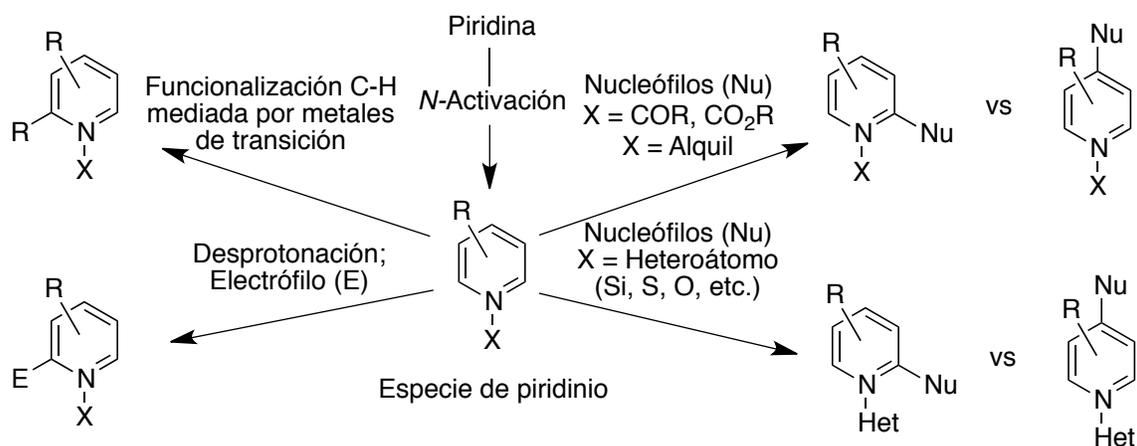


Figura 7. Funcionalización de especies de piridinio *N*-activadas.

Entre los métodos de activación más útiles, para la preparación de sales de piridinio, se pueden destacar tres, sales de *N*-acilo, *N*-sulfonilo y *N*-alquilpiridinio en los procesos de dearomatización. Las sales de *N*-acilpiridinio, son especies inestables generadas a bajas temperaturas y reaccionan in situ con una variedad de nucleófilos.²²

1.1.3 Reactividad de sales de piridinio *N*-activadas

En principio, las sales de piridinio son especies altamente reactivas en comparación con los heterociclos de piridina. Las sales de piridinio pueden comportarse como electrófilos y 1,3-dipolos para sufrir diversas reacciones tales como condensación, adición de Michael, adición 1,3-dipolar, sustitución nucleofílica y reacciones de transposición. La sal de piridinio contiene sitios electrofílicos reactivos en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo. Por lo tanto, se obtienen mezclas de 1,2 y 1,4-dihidropiridinas sustituidas cuando son atacadas por un nucleófilo.²³

Los compuestos organometálicos se adicionan a las sales de piridinio de una forma en particular, según sea su naturaleza. Por lo cual, se ha estudiado la regioselectividad de la adición nucleofílica y el modelo ABDB (Ácido-Base-Duro-Blando) se ha empleado para racionalizar dicha transformación. La naturaleza de las condiciones de reacción permiten adiciones selectivas 1,2 o 1,4 (**Figura 8**).²⁴

En general, nucleófilos duros como los reactivos de Grignard se adicionan en C2, mientras que los reactivos organometálicos suaves, como organocupratos, lo hacen en la posición 4. En casos específicos nucleófilos muy duros como organolitados, pueden efectuar una adición sobre el sustituyente *N*-acilo.

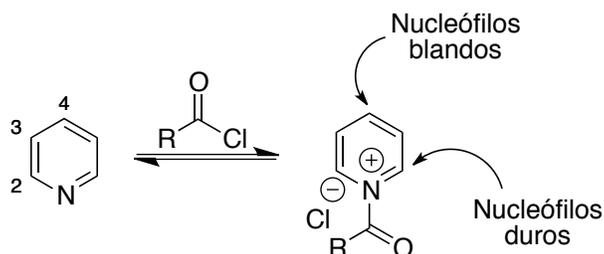
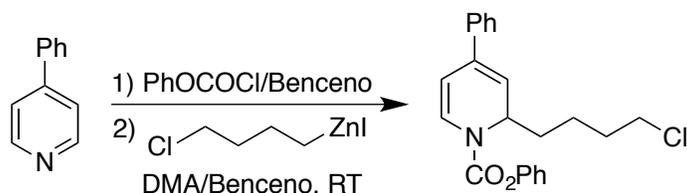


Figura 8. Sitios electrofílicos de las sales de piridinio

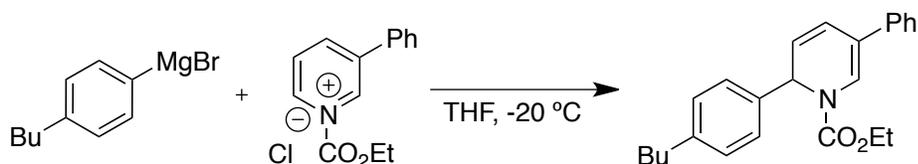
La regioselectividad de las adiciones puede verse influenciada por la presencia de sustituyentes en el anillo, al bloquear sitios electrofílicos o al dirigir nucleófilos a sitios adyacentes. Los grupos en la posición 4 generalmente solo permiten la adición en la posición 2. Los compuestos alquílicos de zinc normalmente presentan una baja regioselectividad con piridinas no sustituidas, pero el uso de piridinas sustituidas en C4 dirigen hacia la formación de 1,2-dihidropiridinas (**Esquema 7**).²⁵



Esquema 7. Adición de reactivos de alquil zinc funcionalizados en C-2.

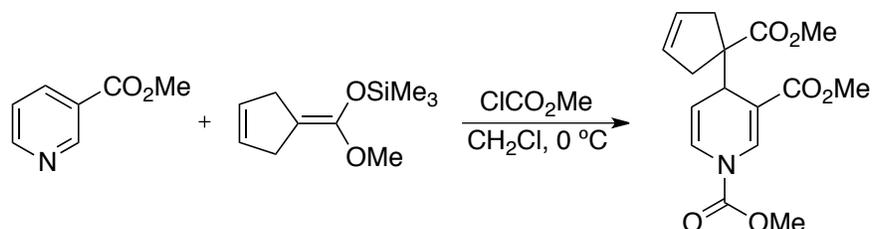
Los sustituyentes en el carbono C3 pueden provocar una clara diferenciación con las posiciones 2 y 6. La presencia de grupos voluminosos en la posición 3 puede bloquear las posiciones adyacentes, proporcionando una adición regioselectiva en C6 (**Esquema 8**).²⁶ Por otro lado, los sustituyentes en C3 puede dirigir nucleófilos duros a la posición 2, mediante un efecto de orto-dirección, debido a que las interacciones agósticas hacen que los reactivos organometálicos se

adicionen preferentemente en la posición más impedida de las sales de piridinio, esto se ha observado cuando el sustituyente en C3 es un metilo.²⁷



Esquema 8. Adición regioselectiva de reactivos Grignard

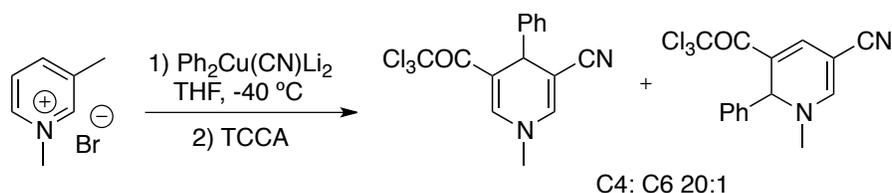
Los nucleófilos blandos se adicionan con alta selectividad en C4 en presencia de sustituyentes en C3 no voluminosos. Los acetales de sililcetena también han demostrado esta regioselectividad al adicionarse a ésteres nicotínicos activados por cloroformiato de metilo (**Esquema 9**).²⁸



Esquema 9. Estereocontrol en la adición a C4 de acetales de sililcetena.

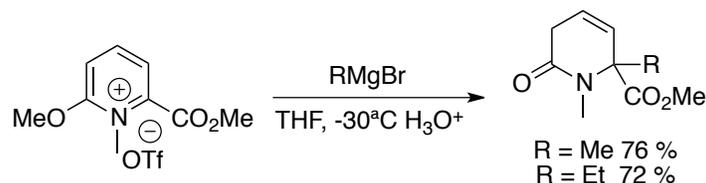
Las sales de *N*-alquilpiridinio en comparación de sus contrapartes de *N*-acilo son menos electrofílicas, requiriendo condiciones de reacción más drásticas para que la adición nucleofílica se efectúe de forma satisfactoria.²⁹ La regioselectividad obtenida en las adiciones nucleofílicas a las sales de *N*-alquilpiridinio depende intrínsecamente de la estructura y el tamaño del de piridina *N*-sustituida, así como de la naturaleza del nucleófilo.³⁰ Las dihidropiridinas a las que se accede mediante la adición nucleofílica a las sales de *N*-alquilpiridinio, son generalmente menos estables que las formadas por la activación de acilo, porque incluyen una funcionalidad enamina reactiva. En consecuencia, generalmente no se aíslan, sino que se someten a reacciones adicionales in situ.

Usando un heterocuprato $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, se ha estudiado la reactividad de sales de *N*-alquilpiridinio con un grupo electroattractor en posición C3, obteniéndose una alta regioselectividad con buenos rendimientos en C4. Las dihidropiridinas resultantes se trataron con anhídrido 1,1,1-tricloroacético (TCAA) para asegurar su estabilidad mediante la incorporación de un grupo electroattractor adicional (**Esquema 10**).³¹



Esquema 10. Adición de arilcupratos a sales de *N*-alquilpiridinio.

Asimismo, se ha reportado la adición altamente regioselectiva de varios reactivos de Grignard a las sales de *N*-metilpiridio (**Esquema 11**).³² Esta metodología es un raro ejemplo en el que se forma un centro de carbono cuaternario a través de una adición selectiva C2 de un nucleófilo a una sal de piridinio que presenta un sustituyente en C2. La alta regioselectividad observada se debe a la interacción favorable entre la posición C2 deficiente en electrones y la posición C2 electrofílica con los reactivos de Grignard.

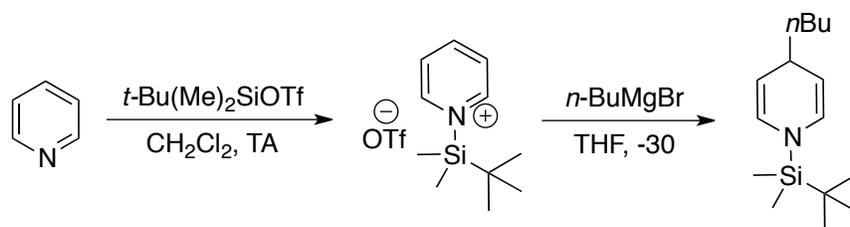


Esquema 11. Adición regioselectiva de reactivos de Grignard a sales de *N*-alquilpiridinio.

El uso de oxígeno, nitrógeno, silicio y otros heteroátomos para activar la piridina constituye un vasto cuerpo de trabajo. Estas piridinas *N*-activadas disminuyen la energía del orbital molecular desocupado más bajo (LUMO) del heterociclo,

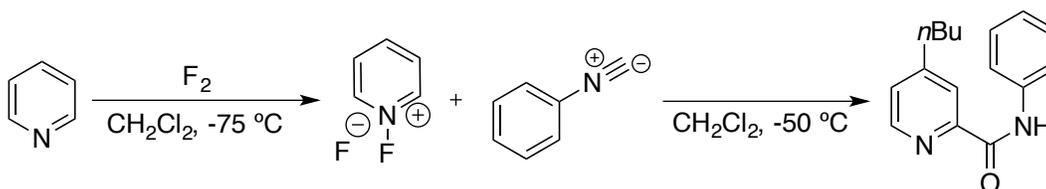
facilitando el ataque de varios nucleófilos para generar piridinas sustituidas.⁷ La formación del enlace *N*-heteroátomo es de fácil acceso y lo más importante en muchos casos puede ofrecer una ruptura más factible del enlace *N*-Heteroátomo que la *N*-C, para la regeneración de la aromaticidad.

La activación del átomo de nitrógeno puede llevarse a cabo, mediante el uso de una especie de silicio, por ejemplo, el trifluorometansulfonato de *t*-butilsilicio, con el cual debido al alto impedimento estérico ejercido por este grupo la adición de reactivos de Grignard, se da exclusivamente en la posición 4 (**Esquema 12**).³³



Esquema 12. Adición nucleofílica sobre piridinas activadas por silicio.

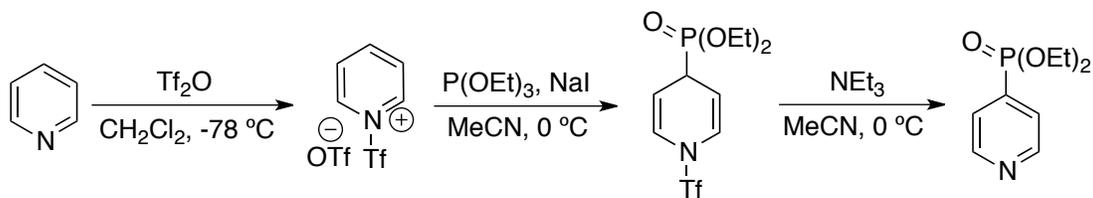
Se ha observado la activación de piridinas, mediante el empleo de flúor (F_2) para la formación de sales de *N*-fluoropiridinio, lo cual permite la obtención de 1,2-dihidropirinas, a través de la adición de isonitrilos, que posteriormente sufre un proceso de rearomatización por la eliminación *in-situ* del átomo de flúor (**Esquema 13**).³⁴



Esquema 13. Formación de derivado de piridina con sales de *N*-fluoropiridinio.

Las sales de piridinio activadas con triflato ofrecen una mayor flexibilidad sintética y en consecuencia, han suscitado mayor interés. Los primeros reportes describieron la adición de fosfinas a la piridina activada.³⁵ La formación completa del triflato de piridinio ocurrió antes del ataque de la fosfina. Una ventaja del método es el hecho de que no se requiere un grupo director en la síntesis, lo cual

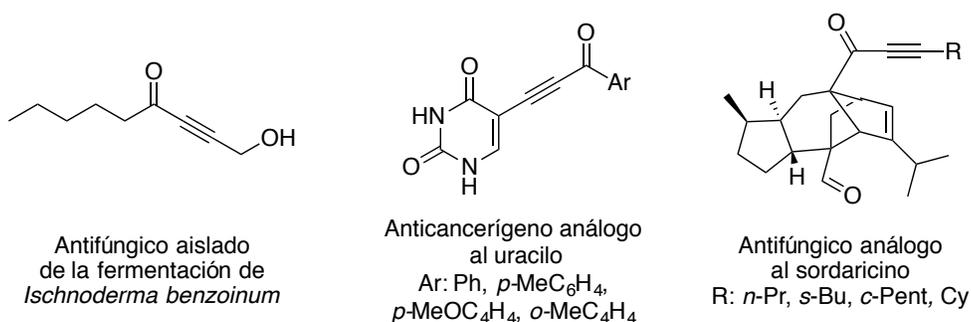
no tiene precedentes en la preparación de estos compuestos. La 1,4-dihidropiridina no es estable y da lugar a la formación de una piridina sustituida en C4 (**Esquema 14**).^{35b}



Esquema 14. Adición de alquilfosfonatos a sales de *N*-trifilpiridinio.

1.2 Inonas

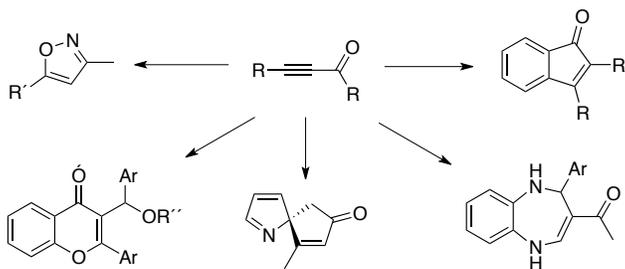
Las inonas son cetonas α, β -acetilénicas, están ampliamente distribuidas en productos naturales y sintéticos. Sus estructuras y propiedades las han convertido en moléculas de interés en química medicinal. Se encuentran en compuestos biológicamente activos (**Esquema 15**).³⁶ Asimismo, constituyen intermedios versátiles en síntesis orgánica.³⁷



Esquema 15. Moléculas biológicamente activas con el fragmento inona.

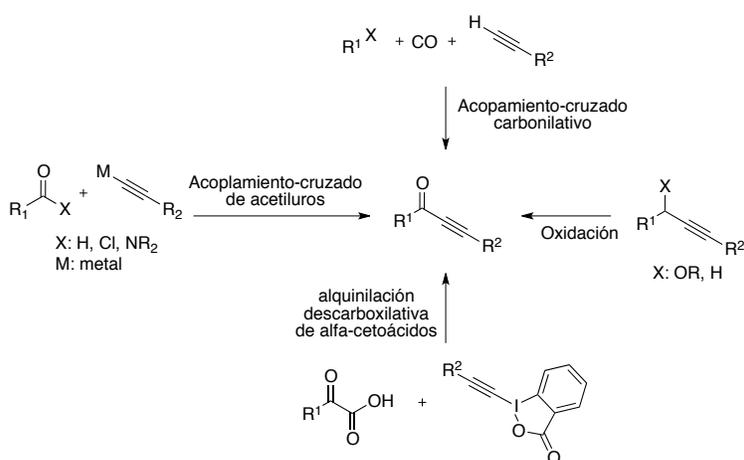
Las inonas son sistemas de Michael altamente reactivos y pueden reaccionar con varios mono y binucleófilos en los procesos de adición y adición-ciclocondensación.³⁸ En consecuencia, han recibido considerable atención como valiosos componentes básicos en la síntesis de heterociclos, tales como isoxazoles, cromonas, triazoles, quinolonas, indenonas, tiazoles, 1,5-benzodiazepinas y productos espirocíclicos, (**Esquema 16**).³⁹ Igualmente, se ha

llevado a cabo la síntesis total de productos naturales por medio de este motivo estructural.⁴⁰



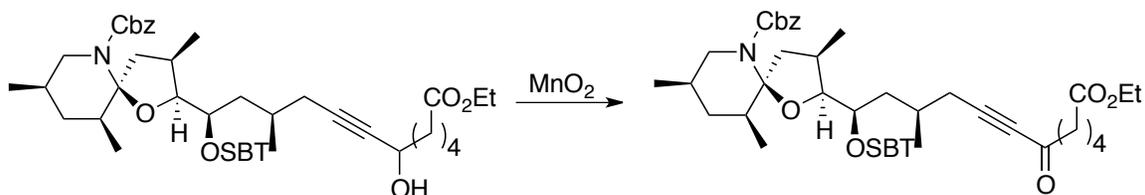
Esquema 16. Algunas aplicaciones de inonas en la construcción de moléculas.

Debido a la presencia de un carbonilo y un alquino polarizado en el mismo motivo estructural, las inonas son consideradas como moléculas altamente reactivas; por consiguiente, se han desarrollado varias metodologías que las involucran para acceder a un amplio rango de motivos estructurales usando este simple bloque de construcción.⁴¹ Por lo consiguiente, se han dedicado grandes esfuerzos a la síntesis de inonas e informado numerosas metodologías para tales fines. Los métodos más convencionales se pueden clasificarse en tres estrategias: a) acoplamientos-cruzados de alquiniuros metálicos con derivados de ácidos carboxílicos, b) acoplamientos-cruzados carbonilativos entre haluros y alquinos bajo la atmósfera de monóxido de carbono y c) las oxidaciones directas o indirectas de la posición α al triple enlace (**Esquema 17**).⁴²



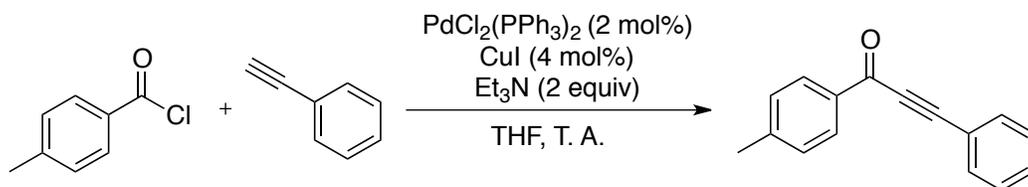
Esquema 17. Métodos convencionales para la síntesis de inonas.

Una de las vías de acceso de inonas es a través de alcoholes propargílicos, que suelen prepararse por reacción de alquinos metálicos con aldehídos o por acoplamientos de Sonogashira de alquinos y halogenuros de arilo. Su oxidación puede realizarse con diferentes tipos de reactivos, entre los que se encuentran el CrO_3 , PCC, MnO_2 y compuestos de yodo hipervalente.⁴³ El dióxido de manganeso es un oxidante suave para alcoholes alílicos y propargílicos en diferentes disolventes y también en líquidos iónicos. Okamura y sus colaboradores describieron en 1985 la oxidación de un alcohol propargílico con un exceso de MnO_2 (**Esquema 18**).⁴⁴



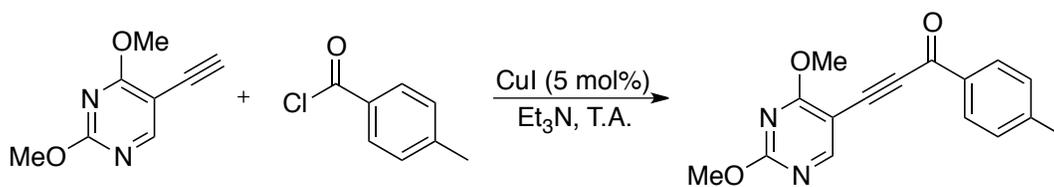
Esquema 18. Síntesis de inona por oxidación de un alcohol propargílico.

Una las estrategias más utilizadas para la síntesis inonas, son las reacciones de formación carbono-carbono entre un carbono sp de un alquino terminal y la carbono sp^2 de un derivado de ácido. Estos procesos se pueden llevar a cabo con derivados de ácido carboxílico con diferentes tipos de alquinos metálicos, en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de cobre y/o paladio.⁴⁵ Los cloruros de acilo se emplean a menudo para la formación de inonas debido a su alta reactividad. Cuando no están disponibles comercialmente o son inestables, pueden generarse in situ a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes. El típico protocolo para formación de inonas es el uso del sistema bimetálico de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y CuI , establecido inicialmente por Sonogashira, bajo condiciones suaves en un exceso de Et_3N (**Esquema 19**).⁴⁵



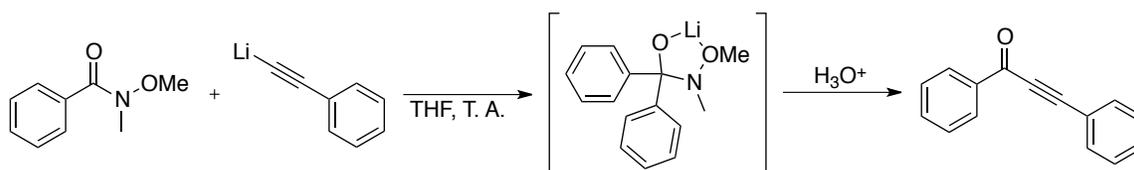
Esquema 19. Formación de inonas por acoplamiento de Sonogashira

En 1999, Chowdhury y Kundu introdujeron un método que permite el acoplamiento entre un cloruro de acilo a temperatura ambiente bajo condiciones suaves, catalizado únicamente por cobre (**Esquema 20**).⁴⁶



Esquema 20. Síntesis de inonas a partir de cloruros de acilo

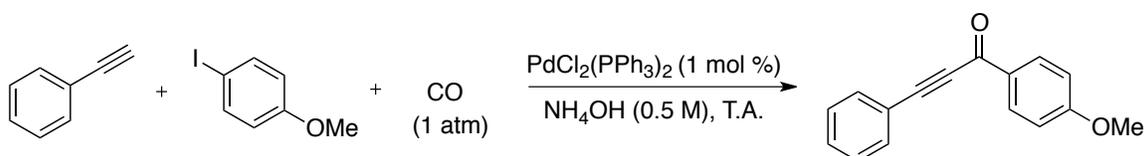
Otra metodología ampliamente utilizada para formación de inonas, es la sustitución nucleofílica de las amidas de Weinreb por acetiluros metálicos. En 1981, Weinreb informó del uso de *N*-metoxi-*N*-metilamidas como agentes de acoplamiento eficaces para las adiciones de acetiluros, estas amidas funcionan como una alternativa estable pero aún reactiva a los cloruros de acilo. Después de la adición del acetiluro, se forma un intermediario tetraédrico, estabilizado por la quelación de los grupos metoxi y alcóxido (**Esquema 21**).⁴⁷



Esquema 21. Adición nucleofílica de acetiluros a amidas de Weinreb.

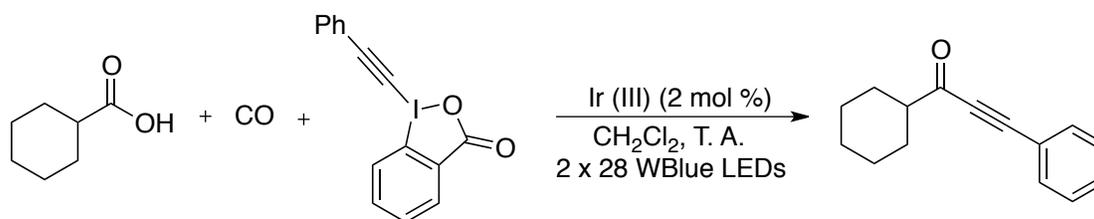
La catálisis con metales de transición en las reacciones de acoplamiento cruzado carbononilativo entre haluros de arilo y alquinos ha ampliado considerablemente

el campo de la síntesis de inonas. El paladio es el metal más empleado en muchas metodologías, debido a su afinidad a los alquinos como su capacidad de coordinación con el monóxido de carbono para lograr productos de acoplamiento cruzado.⁴⁸ Mohamed y Mori realizaron la primera reacción bajo condiciones suaves, a temperatura ambiente (**Esquema 22**).⁴⁹



Esquema 22. Acoplamiento de Sonogashira carbonilativo.

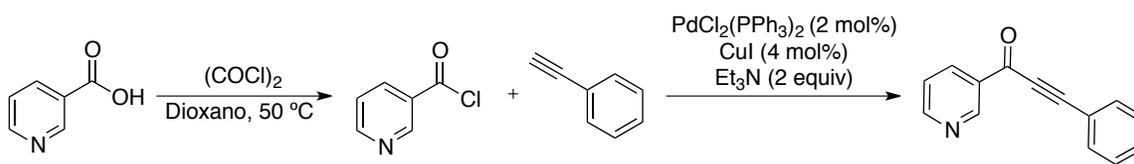
Una nueva estrategia para la síntesis de inonas, es un procedimiento descarboxilativo-carbonilativo. Bajo condiciones fotocatalíticas, los ácidos carboxílicos pueden ser descarboxilados y proporcionar radicales que pueden ser alquilados con etinilbenziodoxolanos (EBX). La reacción se realiza utilizando Ir[dF(CF₃)PPy]2(dtbbPy)PF₆ como fotocatalizador, LEDs azules, Cs₂CO₃ como base y 60 bar de CO en diclorometano a temperatura ambiente (**Esquema 23**).⁵⁰



Esquema 23. Alquiniación fotocatalítica descarboxilante de ácidos carboxílicos.

Las aril-inonas pueden ser fácilmente preparadas por acilación estequiométrica o catalítica de reactivos organometálicos, especialmente por el acoplamiento de Sonogashira. Sin embargo, una limitación esencial de esta metodología hasta la fecha es la falta de un método eficiente para la preparación de inonas con heterocíclicos de Nitrógeno.⁵¹ Los *N*-Heteroarenos son omnipresentes en numerosos productos naturales y en compuestos biológicamente activos en

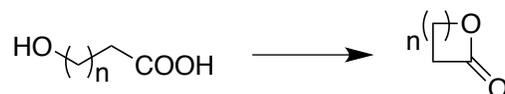
química medicinal.⁵² Sin embargo, la baja reactividad a menudo observada en las reacciones de acoplamiento cruzado, resultado de la inhibición del sustrato o del producto por la coordinación a los metales de transición, ha fomentado la necesidad de desarrollar una metodología convincente y robusta a esta problemática. La activación de ácidos carboxílicos derivados de heterocíclicos por un acoplamiento de Sonogashira con alquinos terminales, proporciona una amplia variedad de inonas *N*-heterocíclicas (**Esquema 24**).³⁸



Esquema 24.

1.3 Lactonas

La función lactona es el resultado de la condensación intramolecular de un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo, dando lugar a la formación de un éster cíclico (**Esquema 25**), dicho motivo estructural se encuentra presente en una gran variedad de productos naturales.⁵³



Esquema 25. Condensación intramolecular para la formación de lactonas.

Anteriormente, a las lactonas se nombraban con base en el número de carbonos que presenta el ciclo, añadiendo el sufijo “ólido”, por ejemplo, 3-propanólido ($n = 2$), 4-butanólido ($n = 3$) o 5-pentanólido ($n = 4$). También, se contempla la nomenclatura común derivada de los ácidos carboxílicos correspondiente y la posición (letra griega) del grupo oxhidrilo en la cadena. Generando así, términos tales como, β -propiolactona ($n=2$), γ -butirolactona ($n=3$) y δ -valerolactona ($n=4$) (**Figura 9**).⁵⁴

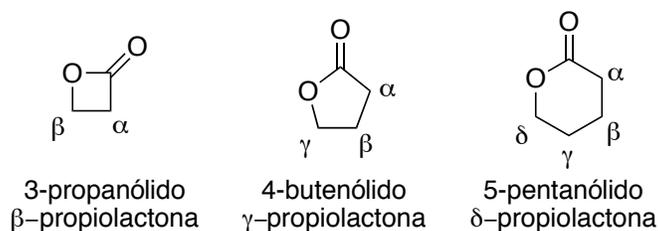


Figura 9. Nomenclatura de lactonas de 3-6 miembros.

Aunque se conocen lactonas desde cuatro átomos hasta más de 20, las más comunes y que presentan mayor estabilidad son las γ - y δ -lactonas (de 5 y 6 miembros respectivamente).⁵⁵ Se conoce algunas lactonas que confieren propiedades organolépticas a los productos que las contienen, tales como fragancias o saborizantes, por lo cual desempeñan un papel importante en la industria alimentaria y de las fragancias. Por ejemplo, se puede mencionar a la γ -butirolactona (aroma a caramelo), a la γ -nonalactona (aroma a coco) δ -decalactona (aroma a durazno), a la lactona del whisky y a la lactona del jazmín (**Figura 10**).⁵⁶

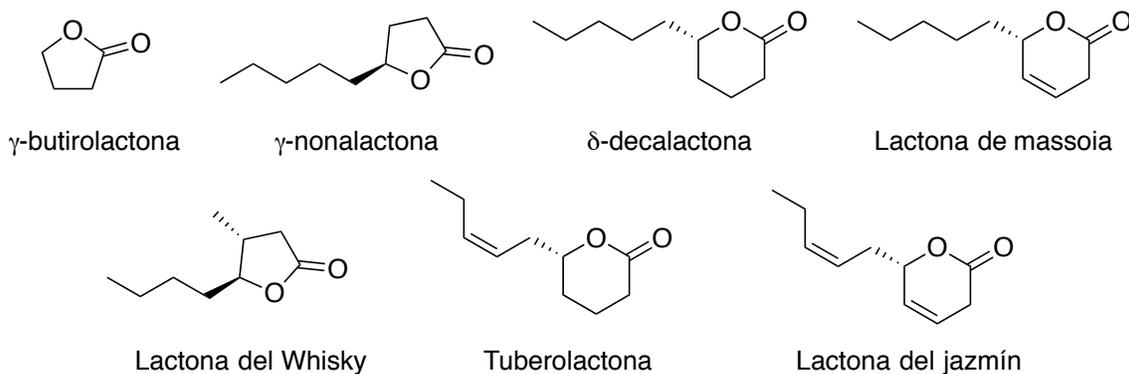
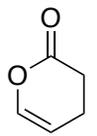
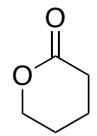
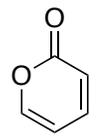
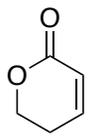


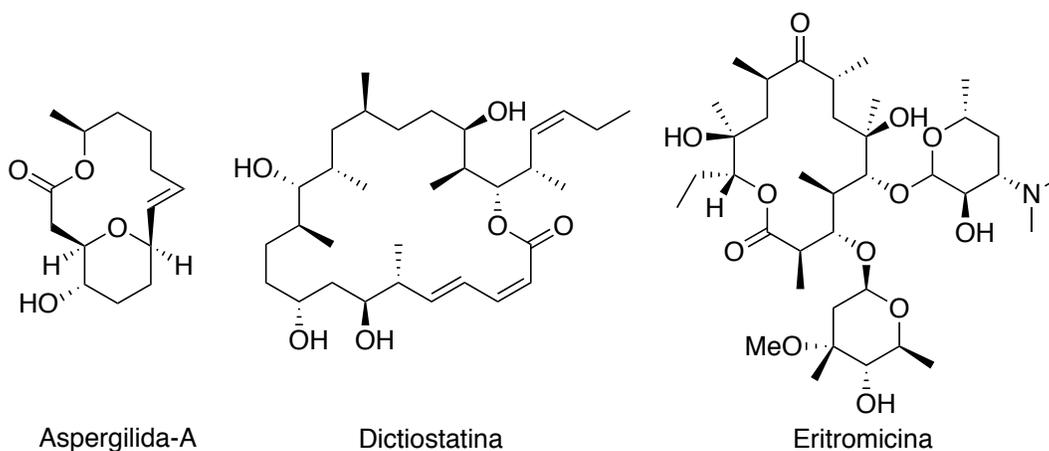
Figura 10. Lactonas con propiedades organolépticas.

Mediante espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR), las lactonas pueden distinguirse claramente de acuerdo con el tamaño de su anillo, esto gracias a que presentan bandas de estiramiento características del grupo carbonilo, dependientes de la tensión que el anillo experimente.⁵⁷ En la **tabla 1**, se presentan ejemplos de clásicos de vibración para lactonas de 4 a 6 miembros.

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

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

Un tipo de lactonas particulares son aquellas que se distinguen por poseer en su estructura anillos de 12 a 22 miembros, éstas son conocidas como lactonas macrocíclicas o macrólidos, igualmente poseen propiedades biológicas relevantes, como la aspergílida-A (actividad citotóxica), la dictioestatina (actividad antitumoral) y la eritromicina-A (actividad antibiótica) (**Figura 11**).⁵⁸ Un gran número de estos compuestos han sido aislados de plantas, microorganismos e invertebrados marinos.⁵⁹

**Figura 11.** Macrólidos con actividad biológica.

Asimismo, existen lactonas que son de gran interés en química medicinal, debido a que poseen una gran variedad de actividades biológicas. Estas son estructuralmente diversas y se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza (**Figura 12**).⁶⁰

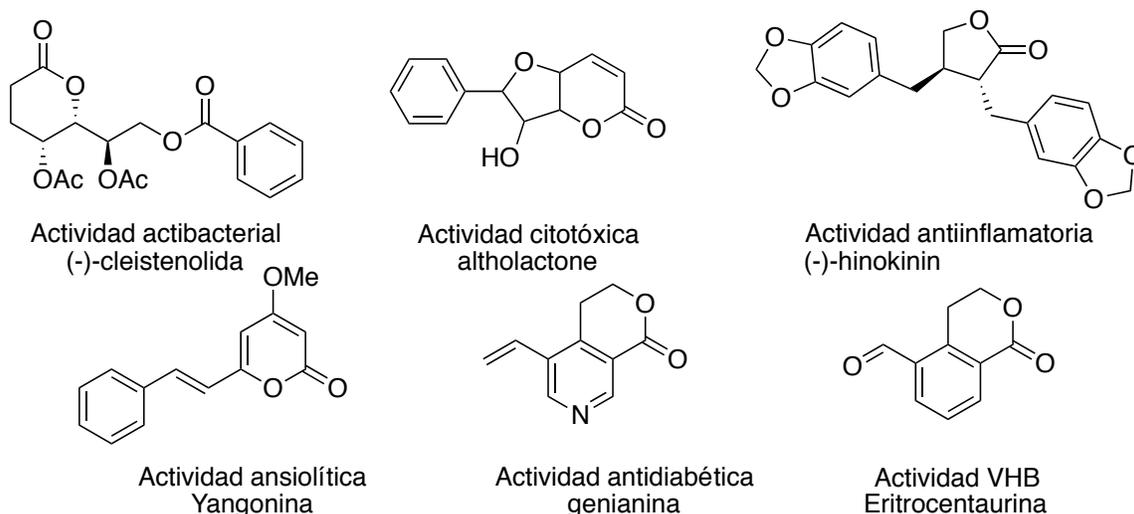
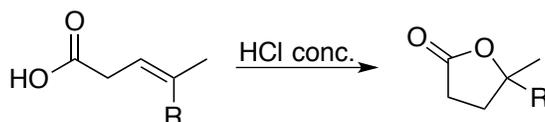


Figura 12. Lactonas con actividades farmacológicas relevantes.

1.3.1 Métodos generales de síntesis de lactonas

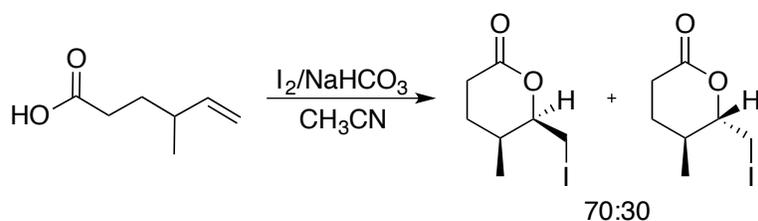
Si bien la química aplicada a la síntesis de las lactonas es muy variada, hay algunas áreas que han sido especialmente productivas, las metodologías empleadas en su formación pueden emplear diferentes tipos de sustratos. A continuación, se describen los métodos más utilizados en la preparación de este heterociclo.

La ciclación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados, mediante el uso de un ácido de Brønsted es uno de los métodos más sencillos para poder llevar a cabo la formación de una lactona (**Esquema 26**).⁶¹



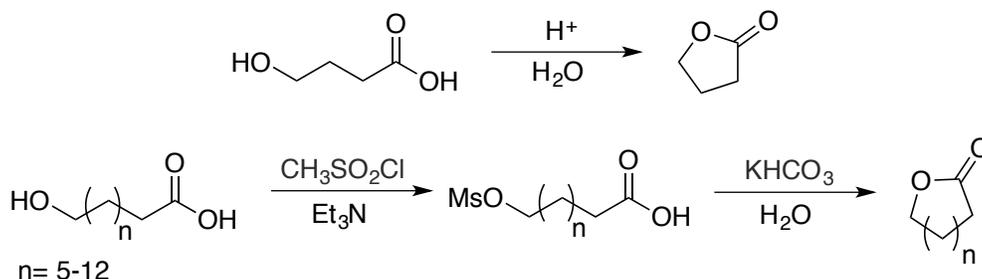
Esquema 26. Lactonización de ácidos carboxílicos insaturados.

La yodolactonización es una de las formas tradicionales de funcionalizar un doble enlace con la generación de nuevos estereocentros. Por ejemplo, la yodolactonización controlada cinéticamente de un alqueno dio lugar a la formación preferente del producto *cis* (**Esquema 27**).⁶²



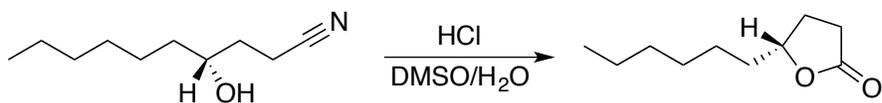
Esquema 27. Ciclación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados.

La ciclación intramolecular de hidroxiaácidos se puede realizar a través de dos rutas, por medio de la activación del grupo carboxilo, utilizando un ácido de Brønsted como catalizador o bien, activando al grupo hidroxilo, mediante un proceso de mesilación (OMs), que posteriormente sufrirá una reacción SN² intramolecular. (**Esquema 28**).⁶³



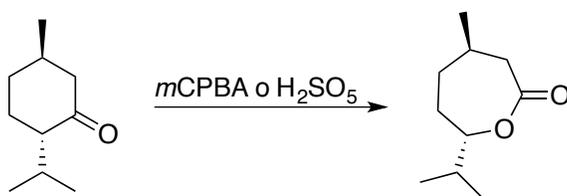
Esquema 28. Ciclación intramolecular de hidroxiaácidos.

Ciclación de un hidroxinitrilo. Bajo condiciones de ácido clorhídrico diluido, se puede llevar a cabo la hidrólisis del grupo nitrilo, que sucesivamente da lugar a la formación de una lactona (**Esquema 29**).⁶⁴



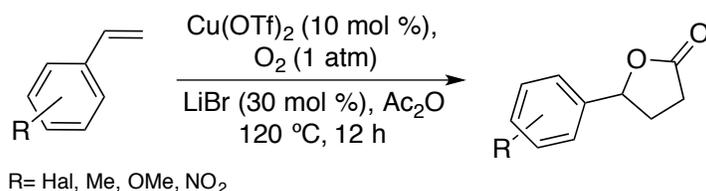
Esquema 29. Ciclación intramolecular de un hidroxinitrilo.

La transformación de las cetonas en esteres cíclicos por medio de los perácidos fue descubierta en 1899 por Adolf von Baeyer y Victor Villiger. El tratamiento de una cetona cíclica con ácido *m*-cloroperbenzoico permite la obtención de una lactona de 7 miembros (**Esquema 30**).⁶⁵



Esquema 30. Síntesis de lactonas mediante la reacción de Baeyer-Villiger.

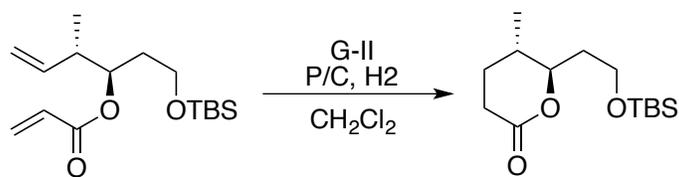
En las últimas décadas se han realizado la formación de enlaces C(sp³)-C(sp³) y C-O a través de la carboesterificación de alquenos con los anhídridos, permitiendo el fácil acceso de γ -lactonas, con el auxilio de un catalizador de Cu (**Esquema 31**).⁶⁶



Esquema 31. Formación de lactonas a través de carboesterificación de alquenos.

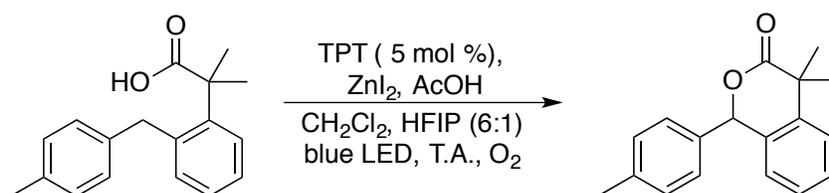
La metátesis de cierre de anillo ha surgido como una herramienta para la construcción de lactonas. Cossy y colaboradores emplearon esta metodología para la formación del anillo B en su síntesis total del macrólido anticancerígeno

leucascandrolida A. El uso del catalizador Grubbs-II seguido de una reducción in situ permitió la formación de la lactona (**Esquema 32**).⁶⁷



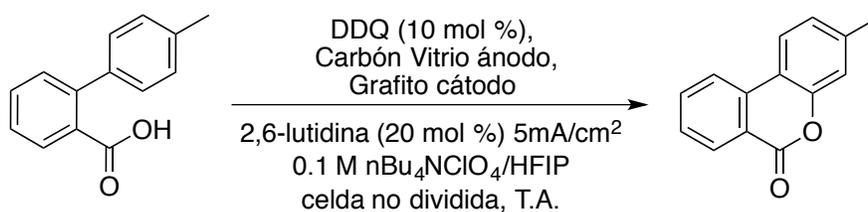
Esquema 32. Síntesis de lactonas mediante metátesis de olefinas.

El grupo de investigación de Hong ha reportado un sistema fotocatalítico eficiente, para la construcción de lactonas, mediante la formación selectiva de enlaces C-O promovida por la luz visible, que se produce a través de la activación directa bencílica C-H (**Esquema 33**).⁶⁸



Esquema 33. Síntesis de δ -lactones catalizada por luz visible.

Recientemente, se ha reportado la lactonización intramolecular de ácidos bifeníl-2-carboxílicos por oxidación electroquímica con DDQ como catalizador redox. Este método proporciona un acceso general y conveniente a 6H-benzo[*c*]cromen-6-onas bajo condiciones suaves, robustas y respetuosas con el medio ambiente (**Esquema 34**).⁶⁹



Esquema 34. Método electroquímico para la formación de lactonas

1.4 Compuestos de organosilicio

La reacción de nucleófilos de silicio, tales como sililenol éteres y acetales de sililcetena (**Figura 13**), con compuestos carbonílicos, es uno de los métodos más usados para la formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica.⁹¹ Se ha estudiado ampliamente este tipo de reacción de adición nucleofílica y es conocida como reacción aldólica tipo Mukaiyama.⁷⁰ Generalmente, presenta la necesidad de ser catalizada por ácidos de Lewis.⁷¹

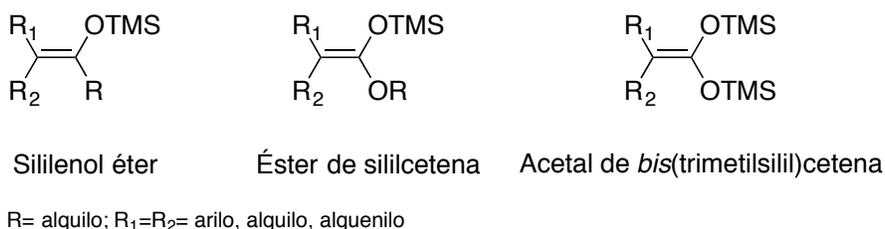


Figura 13. Estructura general de compuestos organosililados.

1.4.1 Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena se pueden considerar como dinucleófilos enmascarados 1,3-carbono-oxígeno, los cuales pueden reaccionar con varios tipos de electrófilos, después de la ruptura de un enlace O-Si. Su nombre se refiere al hecho que pueden considerarse como el equivalente del acetal de una cetena (**Figura 14**).

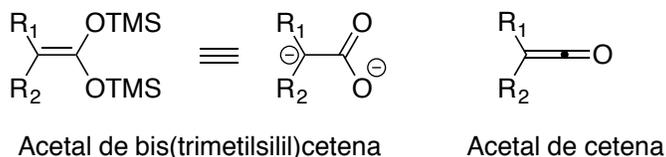
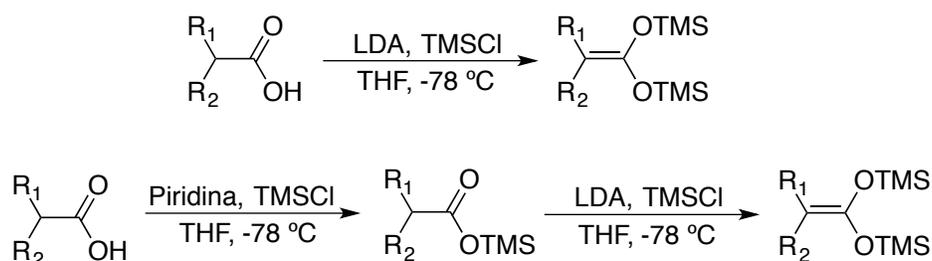


Figura 14. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Este tipo de compuestos fueron descritos por primera vez por Ainsworth en 1972. Pueden ser preparados a través de dos métodos, que involucran uno o dos pasos. Se utiliza como materia de partida ácidos carboxílicos con al menos un átomo de hidrógeno en posición α al carboxilo. El primer método consiste en preparar

inicialmente el éster de trimetilsililo, por medio del tratamiento del ácido carboxílico con piridina y la posterior adición de cloruro de trimetilsilano (TMSCl). Una vez obtenido el éster, este se trata con LDA y cloruro de trimetilsilano, formándose así el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, que es aislado mediante destilación. El segundo método es la formación directa de un dianión, a través de la exposición del ácido carboxílico a dos equivalentes de LDA y la posterior adición de dos equivalentes de TMSCl (**Esquema 35**).⁷²



Esquema 35. Métodos de preparación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

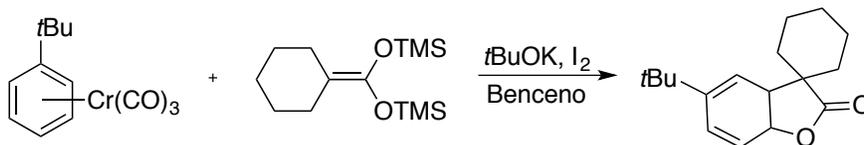
Nuestro grupo de trabajo se ha enfocado a estudiar la reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a diversos tipos de sustratos activados.

1.4.2 Reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena pueden comportarse como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno, teniendo así la capacidad de formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno. Esta singular reactividad ha conducido a este tipo de compuestos a ser un pilar en la síntesis de γ y δ -lactonas. Los sustratos que reaccionan con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena suelen ser electrófilos, o bien, moléculas que son activas mediante su exposición frente a metales de transición que favorecen un ataque nucleofílico. A continuación, se mencionará algunos métodos que implican el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la formación de lactonas.

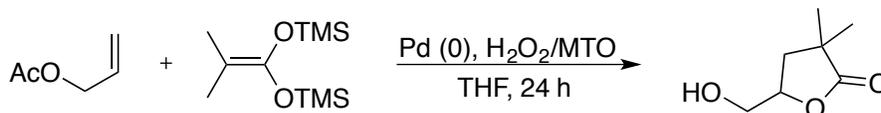
Mediante la preparación de compuestos organometálicos de naturaleza arénica, se puede realizar ataques nucleofílicos de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a

sustratos aromáticos. La posterior adición de una base y iodo conduce a la formación de una γ -lactona (**Esquema 36**).⁷³



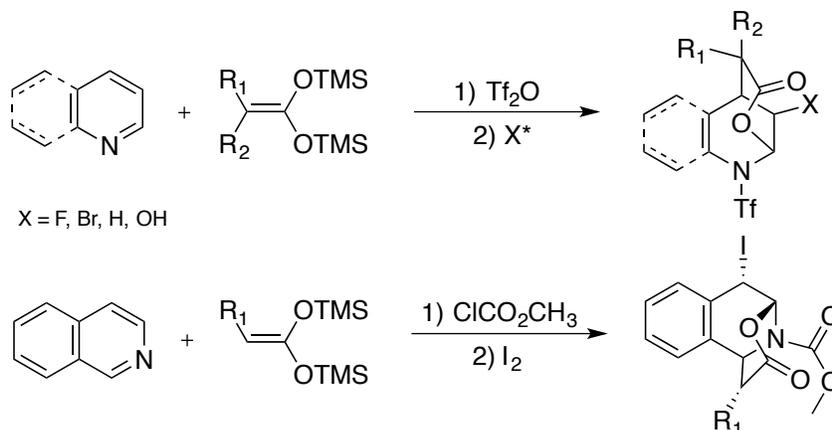
Esquema 36. Formación de lactona a partir de un complejo de tricarbonylcromo.

La reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y complejos de η^3 -alilpaladio, da lugar a la formación de ácidos carboxílicos insaturados, que mediante su posterior tratamiento con un sistema catalítico de H_2O_2 /MTO, permite la obtención de δ -hidroxi- γ -lactonas, a través de un proceso de oxidación-ciclación (**Esquema 37**).⁷⁴



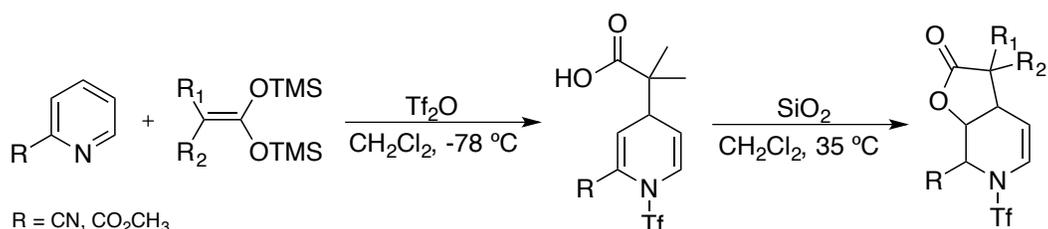
Esquema 37. Síntesis de δ -hidroxi- γ -lactonas

Los dobles enlaces de compuestos *N*-heterocíclicos aromáticos pueden ser activados hacia el ataque nucleofílico, por medio de un intermediario tipo iminio, generados por el empleo de un agente electrofílico. Dicho agente puede involucrar procesos de acilación, alquilación o triflación. A través del uso de aza-compuestos como la piridina, quinolina e isoquinolina es posible obtener δ -lactonas. (**Esquema 38**).⁷⁵



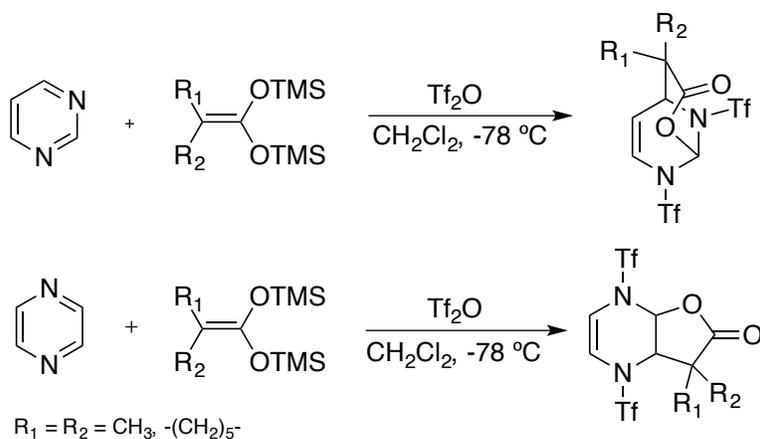
Esquema 38. Formación de δ -lactonas mediante la activación de azaheterociclos.

Se ha descrito en la literatura la síntesis de γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas en posición 2 con grupos electroattractores. El proceso consiste en dos etapas. Primeramente, se lleva a cabo la activación del heterociclo con anhídrido trifílico (Tf_2O) y la posterior adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, conduce a la formación de ácidos 1,4-dihidropiridínicos. Estos pueden ser transformados eficientemente en γ -lactonas bicíclicas a través de una reacción tipo Michael asistida por gel de sílice (**Esquema 39**).⁷⁶



Esquema 39. Síntesis de γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas.

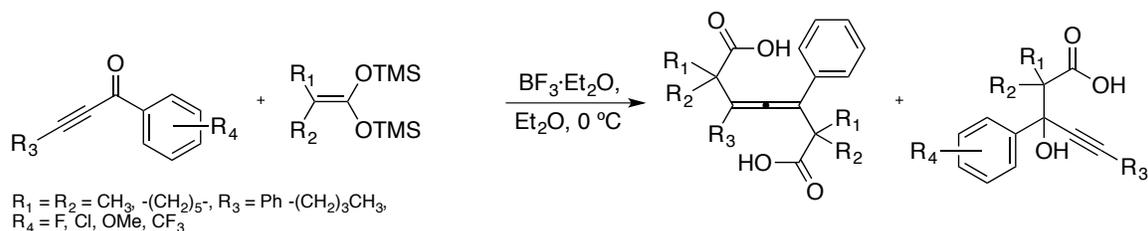
Igualmente, se han preparado lactonas bicíclicas, utilizando compuestos diazoaromáticos, tales como pirazina y pirimidina, permitiendo así la formación directa de lactonas, a través de una doble activación (**Esquema 40**).⁷⁷



Esquema 40. Síntesis de lactonas mediante doble activación de diazaroaromáticos.

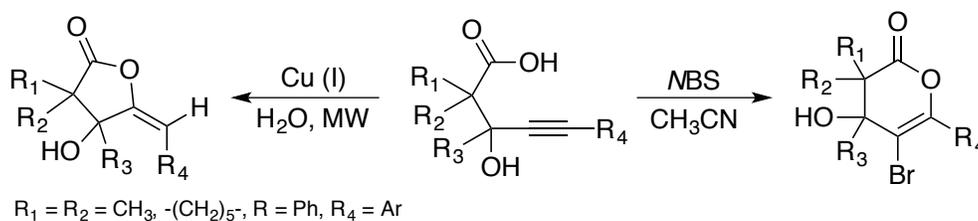
Se ha descrito también un método para la obtención de ácidos 3-hidroxi-pent-4-inoicos y alenos tetrasustituidos, a través de la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre cetonas propargílicas, promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El

estudio sistemático del uso de sustituyentes electroattractores y electrodonadores sobre la especie inona revela una marcada dependencia de los efectos electrónicos sobre la formación del producto (**Esquema 41**).⁷⁸



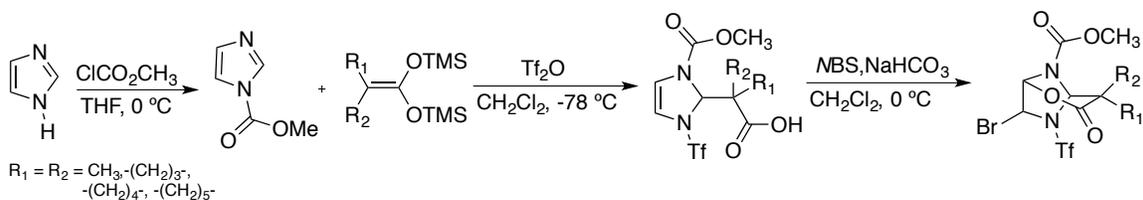
Esquema 41. Síntesis de alenos tetrasustituidos.

El posterior tratamiento de los ácidos 3-hidroxi-pent-4-inoicos, con sales de cobre o *N*-bromosuccinimida (NBS), conduce a la formación de γ -lactonas y δ -bromolactonas, respectivamente (**Esquema 42**).⁷⁹



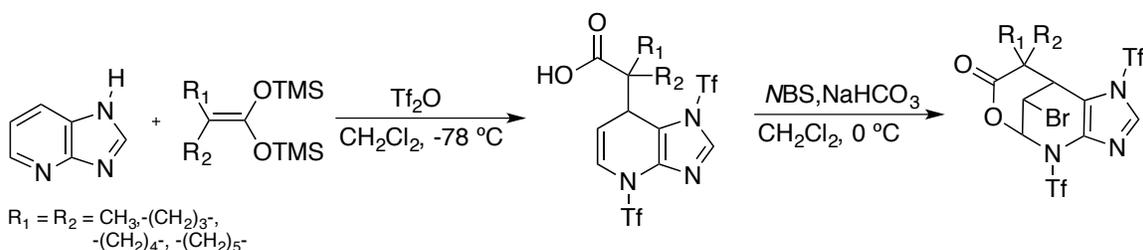
Esquema 42. Lactonización de ácidos 3-hidroxi-pent-4-inoicos

La adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena a imidazol *N*-activados en condiciones suaves, conduce a los correspondientes ácidos 2,3-dihidroimidazilcarboxílicos, La subsecuente reacción de estos ácidos permite el acceso a nuevas δ -lactonas bicíclicas por medio de un procedimiento regioselectivo de cierre de anillo promovido por un NBS (**Esquema 43**).⁸⁰



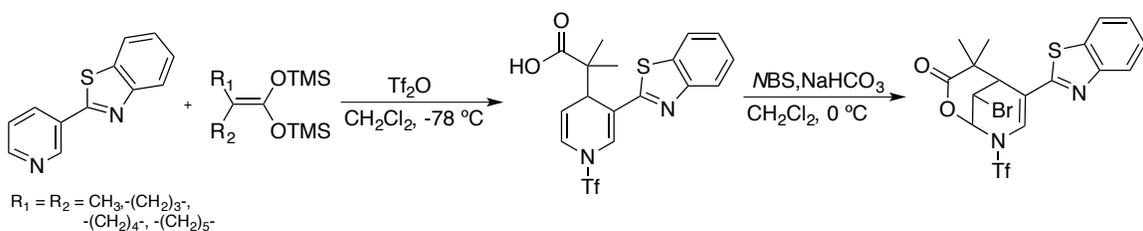
Esquema 43. Síntesis de ácidos 2,3-dihidroimidazoilcarboxílicos.

Se ha informado un método sencillo para la síntesis regioselectiva de derivados de 4,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridinas sustituidos en la posición 7 al reaccionar con diferentes acetales de bis (trimetilsilil) cetena. La funcionalización del fragmento de piridina es preferida sobre el de imidazol en la activación de la imidazopiridina (**Esquema 44**).⁸¹



Esquema 44. Síntesis de *N, N*-bis(trifilil)-1,7-dihidroimidazo[4,5-*b*]piridinas.

Recientemente, se desarrollo un método sencillo para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas sustituidas, a partir del 2-(piridin-3-il)-1,3-benzotiazol y diferentes acetales de bis(trimetilsilil) cetena mediante el uso de anhídrido triflico como agente activante (**Esquema 45**).⁸²



Esquema 45. Adición de acetales de bis(trimetilsilil) cetena a 2-(piridin-3-il)-1,3-benzotiazol.

1.5 Dienes

Los dienos son compuestos que contienen dos enlaces dobles fijos, Los dienos pueden dividirse en tres clases, dependiendo de la ubicación relativa de los dobles enlaces: 1) Los dienos que tienen dobles enlaces separados por un solo enlace se denominan dienos conjugados. Los dienos conjugados tienen una cadena continua de átomos de carbono con hibridación sp^2 , estos son más estables que otros dienos debido a la resonancia. 2) los dienos que presentan los dobles enlaces separados por dos o más enlaces simples, suelen nombrarse dienos aislados u ordinarios, suelen ser menos estables que los dienos isoméricos conjugados. 3) los dienos en los que los dos dobles enlaces son adyacentes se denominan cumulenos, suelen llamarse más específicamente alenos (**Figura 14**).⁸³

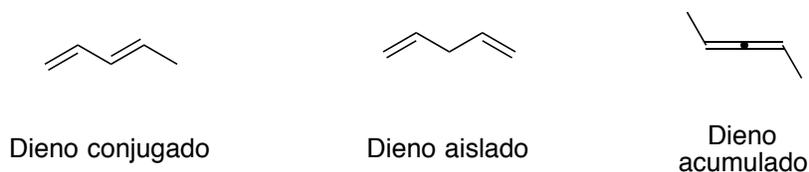


Figura 14. tipos de dienos presentes en una molécula.

Los dienos conjugados son más estables de lo que cabría esperar para dos alquenos aislados. La razón de esto se debe a que los OM (orbitales moleculares) están conjugados. A pesar de que se espera que los orbitales π de los dobles enlaces estén localizados en cada par de carbonos de doble enlace, en realidad hay una superposición entre los dos alquenos (**Figura 15**).⁸⁴

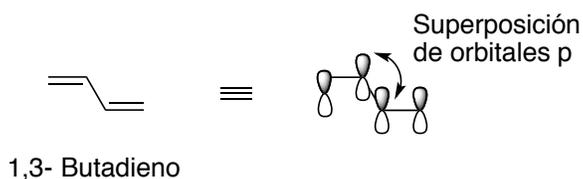


Figura 15. Superposición de orbitales moleculares en dienos conjugados.

Dado que la superposición de estos orbitales proporciona tanta estabilización, los dienos conjugados prefieren estar en conformaciones donde los orbitales p son

todos coplanares. Esto significa que, en términos de superposición orbital, el enlace simple prefiere estar en una conformación *s-cis* o *s-trans*. Estos llevan el nombre de dobles enlaces *cis* y *trans*, aunque el enlace simple puede girar más libremente que un doble enlace real (**Figura 16**).

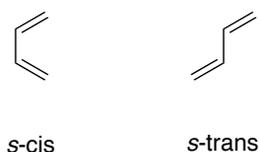


Figura 16. Conformaciones de dienos conjugados.

Sin embargo, la forma *s-cis* tiene un problema: hay una tensión estérica entre los protones en el borde interior de la molécula. Esto lo obliga a rotar unos 38 ° en una forma sesgada, por tal motivo, los dobles enlaces no se encuentran totalmente en el mismo plano. Si hay grupos R más voluminosos en lugar de protones, el enlace central rotará aún más fuera del plano.

En las últimas décadas, se ha dedicado interés al desarrollo de nuevas rutas estereoselectivas de sistemas de polienos conjugados,⁸⁵ una clase de compuestos que incluye productos naturales como la leucotrina B₄ un regulador de la respuesta inmune, metabolitos del ácido araquidónico moléculas involucradas en la visión animal y componentes de las feromonas de insectos.⁸⁶ Estos compuestos orgánicos poliinsaturados, presentan un grado de conjugación con algunas propiedades ópticas y eléctricas inusuales. (**Figura 17**). La preferencia general de los sistemas diénicos por una configuración geométrica *E*, permite un proceso de isomerización de algunos productos inicialmente formados *Z*.⁸⁷

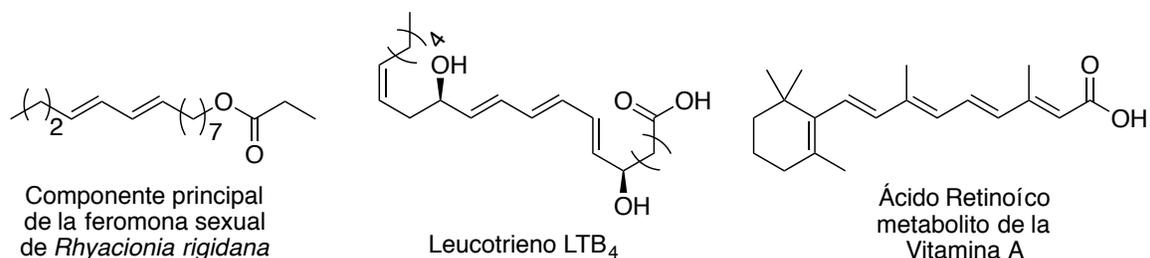
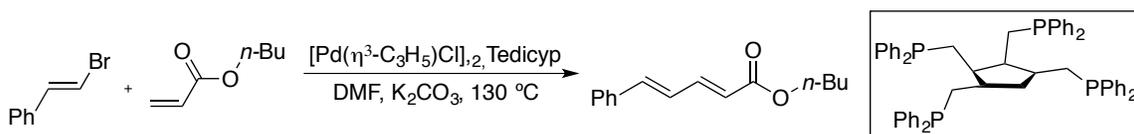


Figura 17. Sistemas diénicos y poliénicos presentes en la naturaleza.

1.5.1 Métodos generales de síntesis de dienos

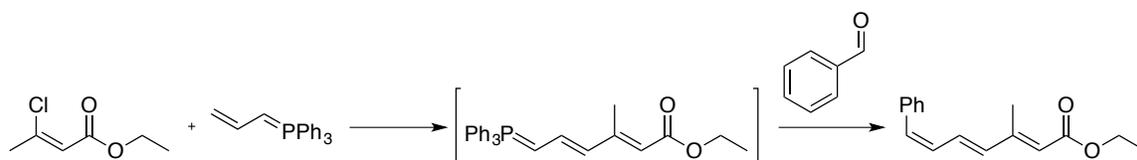
El motivo dieno es una de las unidades estructurales más importantes y ubicuas de la química orgánica. Ha sido la piedra angular de muchas transformaciones sintéticas significativas, está presente en numerosos productos naturales y candidatos a fármacos. Por tal motivo, es digno de mención cualquier nuevo método sintético que pueda simplificar enormemente su preparación.⁸⁸ La síntesis de sistemas diénicos presenta un problema esencial, que ha sido el preparar dicho sistema funcionalizado de una manera altamente estereoselectiva, se han utilizado una amplia variedad de enfoques sintéticos. Estos sistemas conjugados han sido sintetizados por la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de carbaniones estabilizados de fosfonato,⁸⁹ a través de un proceso de migración de hidrogeno 1,3⁹⁰ y comúnmente por reacciones de acoplamiento cruzado con metales de transición de un precursor adecuadamente funcionalizado.⁹¹

El acoplamiento de tipo Heck proporcionan una estrategia versátil para la síntesis de dienos conjugados mediante acoplamiento de alquenos y vinil-haluros. Sin embargo, el alcance de esta reacción está severamente limitado por los desafíos para controlar la regioselectividad del producto. La selectividad es típicamente bajo control del sustrato. El producto s-trans se obtiene con alquenos deficientes en electrones, como acrilatos y estirenos (**Esquema 46**).⁹²



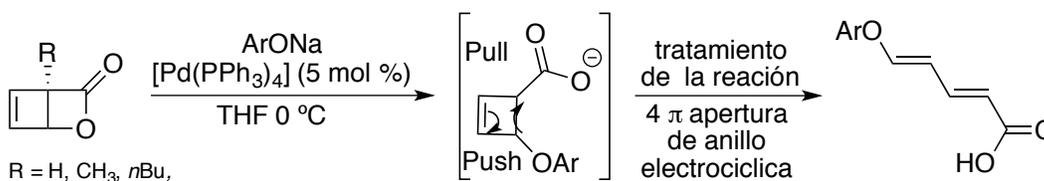
Esquema 46. Reacción de Heck de bromuros de vinilo con alquenos.

El tratamiento de ésteres de cloroacrilato con allidentrifenilfosforanos permite el fácil acceso a compuestos que tienen al menos tres dobles enlaces conjugados con una función carbonilo. Primeramente, ocurre la formación de un intermediario tipo iluro estabilizado, que mediante la adición de benzaldehído da lugar a una reacción de Wittig (**Esquema 47**).⁹³



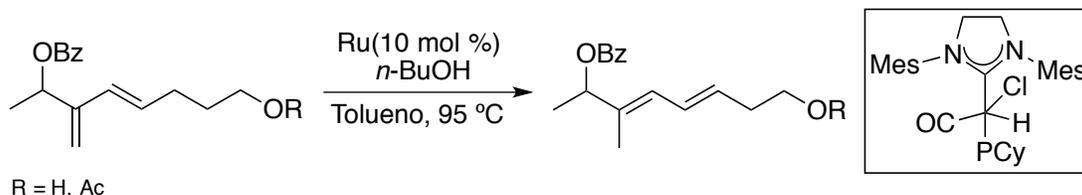
Esquema 47. Síntesis one-pot de polienos mediante iluros estabilizados.

Se ha desarrollado una síntesis domino de dienos funcionalizados y estereodefinidos. Este método depende de una alquilación alílica y una secuencia de apertura de anillo electrocíclica 4π (**Esquema 48**).⁹⁴



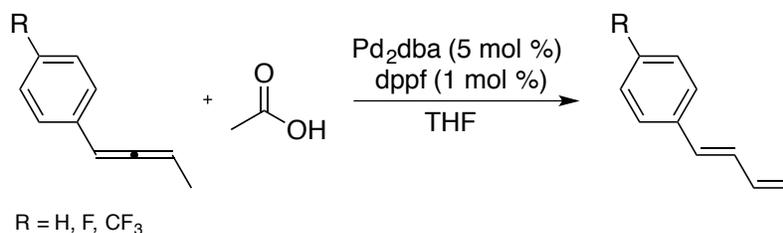
Esquema 48. Síntesis domino estereoselectiva de dienos funcionalizados.

Los hidruros de rutenio pueden promover la isomerización posicional de 1,3-dienos en 1,3-dienos más sustituidos de una manera estereoconvergente. La reacción se puede llevar a cabo one-pot comenzando con alquinos y alquenos terminales activando la descomposición del catalizador de Grubbs en un hidruro de rutenio, que promueve la isomerización de dienilo (**Esquema 49**).⁹⁵



Esquema 49. isomerización estereoconvergente de 1,3-dienos.

Mediante un proceso de isomerización los alenos alifáticos permiten la formación de 1,3-dienos, la reacción de un aleno 1,1-disustituido con ácido acético dio lugar a el 1,3-butadieno. En consecuencia, la presencia de un hidrógeno alílico en alenos alifáticos, permite la β -eliminación del hidruro del intermediario π -alilpaladio, dando los derivados de dieno como producto principal (**Esquema 50**).⁹⁶



Esquema 50. reordenamiento de un aleno alquil-sustituido a un dieno.

1.6 Alenos

Los alenos son el tipo más simple de cumulenos. La estructura de los alenos se caracteriza por presentar la agrupación 1,2-diénica, es decir, dobles enlaces consecutivos, donde el carbono central con hibridación sp , se encuentra enlazado mediante orbitales π perpendiculares a sus dos carbonos contiguos con hibridación sp^2 .⁹⁷

La hibridación sp^2 - sp - sp^2 presentada en los tres carbonos implicados en la función aleno, guía a que los orbitales p que constituyen los dobles enlaces contiguos exhiban una disposición ortogonal, por lo cual los sustituyentes presentes en la molécula también mostrarán la misma disposición. Como resultado de dicha geometría un aleno asimétricamente sustituido ($A \neq B$), tendrá un par de enantiómeros. (**Figura 18.**)

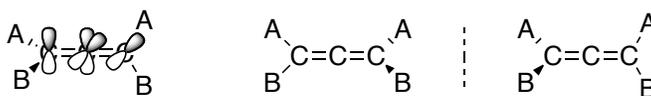


Figura 18. Estructura y enantiómeros de alenos.

El primero en predecir la estructura de un aleno fue van't Hoff en 1875,⁹⁸ pero la primera síntesis fue realizada en 1887 por Burton y Von Pechmann.⁹⁹ Sin embargo, su estructura no fue elucidada hasta 1954 por Jones.¹⁰⁰

La química de los alenos ha tenido un desarrollo tardío comparado con otros grupos funcionales. Esto quizás se debe a que se pensaba que los sistemas de dobles enlaces acumulados debían ser muy inestables, aunado a la falta de

metodologías eficientes para su síntesis. Durante años este tipo de compuestos fueron considerados como simples curiosidades químicas.¹⁰¹

A pesar de su peculiaridad, la subestructura alénica se encuentra presente en la naturaleza, hoy en día se conocen más de 150 productos naturales en donde está presente dicha estructura, particularmente en terpenoides y carotenoides, los cuales han presentado propiedades biológicas interesantes.¹⁰² Uno de los productos naturales más conocidos y estudiados, es la cetona aislada de la especie de saltamontes *Romalea microptera* "grasshopper".¹⁰³ Por otra parte, el enprostil es un aleno sintético que ha demostrado tener una potente actividad inhibidora de la secreción de ácido gástrico (**Figura 19.**)¹⁰⁴

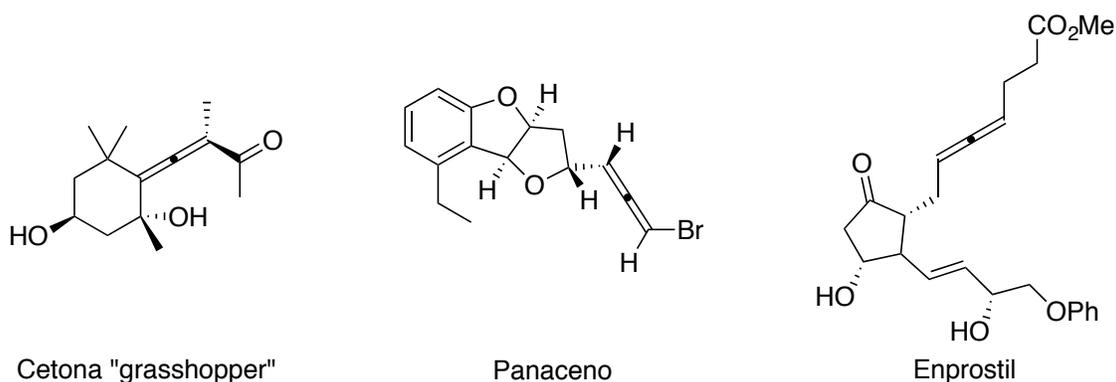


Figura 19. Alenos con propiedades biológicas.

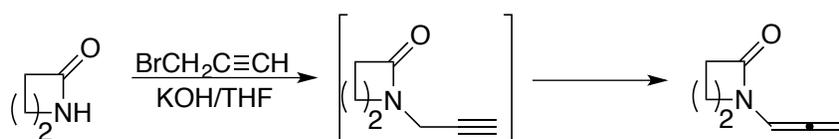
Recientemente la química de los alenos ha suscitado gran fascinación, atrayendo la atención de numerosos investigadores. El número de publicaciones haciendo referencia a éstos se ha elevado considerablemente en las últimas décadas.¹⁰⁵ El interés despertado en esta clase de compuestos radica principalmente en tres de sus propiedades más importantes, las cuales se enlistan a continuación:

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

1.6.1 Métodos generales de síntesis de alenos

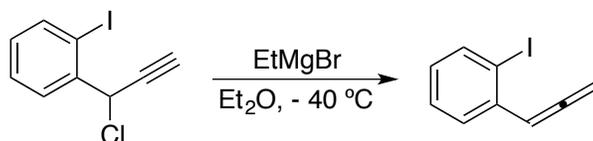
En los últimos años los alenos han demostrado ser intermediarios útiles en la construcción de moléculas de mayor complejidad.¹⁰⁶ Además, han presentado gran aplicación sintética particularmente a través de reacciones de ciclación y cicloadición.¹⁰⁷ Por lo anterior se han realizado esfuerzos en el desarrollo de metodologías eficientes para su obtención. Las rutas sintéticas más empleadas para su preparación están basadas en la isomerización de alquinos,¹⁰⁸ la síntesis mediada por metales de transición en forma estequiométrica¹⁰⁹ o bien catalítica,¹¹⁰ la apertura electrocíclica de anillos,¹¹¹ así como reacciones de adición, eliminación, sustitución y reordenamientos.¹¹² En seguida se mencionan los métodos generales de síntesis de alenos.

Los alquinos quizás son los precursores más empleados en la preparación de alenos. Esto debido a que, por medio de un simple reordenamiento por transferencia de hidrógeno promovida por una base fuerte, como el NaNH_2 a temperaturas elevadas,¹¹³ Estas condiciones pueden ser menos drásticas si el alquino presenta sustituyente que puedan generar un hidrógeno α , o bien se encuentra coordinado a un metal. En estos casos el uso de bases como NaOH , KOtBu y TBAF resulta eficaz. (**Esquema 51**).¹¹⁴



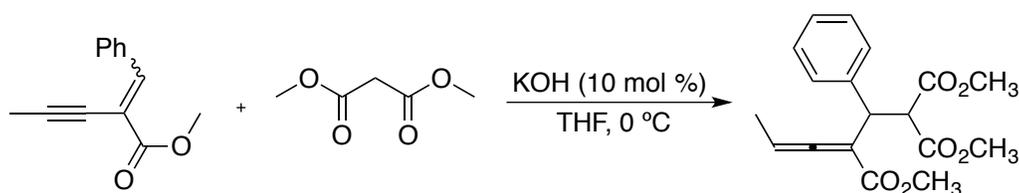
Esquema 51. Síntesis de alenos por isomerización de alquinos.

La reacción de sustitución nucleofílica SN^2 de compuestos propargílicos con un buen grupo saliente es el método más comúnmente empleado y conveniente para la síntesis de alenos, los grupos salientes más comunes son acetatos, carbonatos, mesilatos y haluros. (**Esquema 52**).¹¹⁵



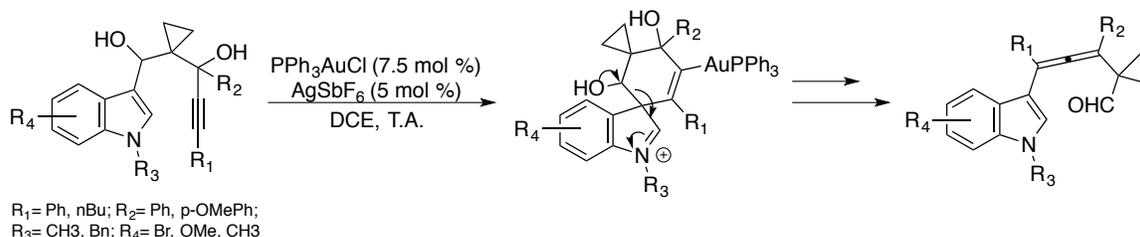
Esquema 52. Síntesis de alenos mediante la adición de reactivos de Grignard.

Los eninos representan una vía útil en la obtención de alenos, ya sea que éstos se encuentren conjugados o no. Cuando éstos se encuentran conjugados la formación del compuesto deseado puede proceder mediante una adición 1,4, generando moléculas altamente funcionalizadas. Se han utilizado una gran variedad de nucleófilos, tales como, boranos, silanos, hidruros, halógenos, así como compuestos organometálicos entre otros (**Esquema 53**).¹¹⁶



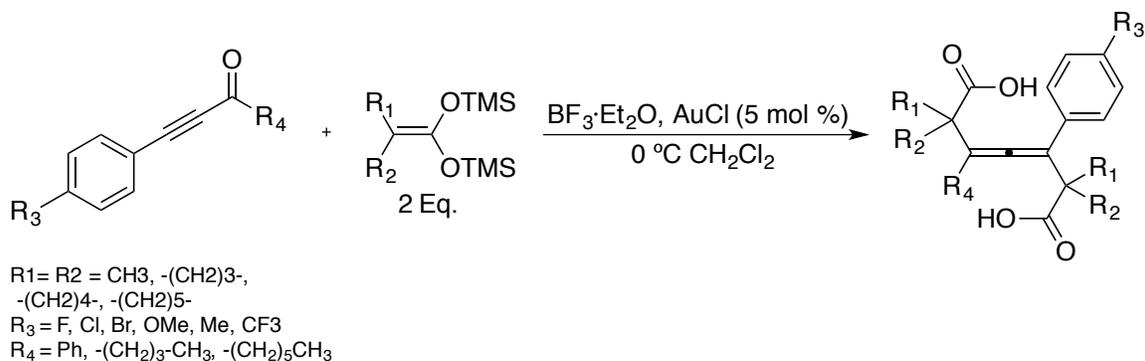
Esquema 53. Síntesis de alenos a partir de eninos conjugados.

Una gran variedad de metales de transición han sido empleados en la preparación de alenos, entre los que se encuentran el Au, Ag, Cu, In, Ni, Pd, Rh, Ru y Zn.¹¹⁷ Gran parte de las síntesis de alenos catalizadas por sales de oro son realizadas bajo condiciones intramoleculares, en las cuales la activación de la triple ligadura es el paso inicial de la reacción que dará lugar a la formación del compuesto deseado. Sin embargo, llegar a éste puede implicar gran número de pasos, tales como ciclaciones, rupturas de anillo y eliminaciones por ejemplo (**Esquema 54**).¹¹⁸



Esquema 54. Síntesis de 3-alenil índoles catalizados por Au.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis de alenos tetrasustituídos, mediante una reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizados como nucleófilos e inonas activadas, los sustituyentes presentes en el anillo aromático pueden ser grupos electrodonadores y electroattractores. La reacción se efectúa bajo condiciones de catálisis con oro (**Esquema 55**).¹¹⁹



Esquema 55. Síntesis de ácidos alénicos a partir de inonas.

2. Hipótesis

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diferentes *N*-heterociclos activados con anhídrido trifílico, obteniendo derivados de ácidos carboxílicos. Asimismo, se han transformado eficazmente estos ácidos en novedosas lactonas bicíclicas, que han exhibido actividad citotóxica significativa, mediante reacciones de halolactonización,.

En dicho contexto, se plantea que las inonas *N*-heterocíclicas al someterse a una reacción con de activación con Tf_2O , sea el fragmento del heterociclo el que se active, para promover la formación de los correspondientes ácidos dihidropiridincarboxílicos al adicionar los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, dejando la funcionalidad inona disponible para futuras transformaciones. Se espera que estos ácidos insaturados formen sus correspondientes bromolactonas, en un segundo paso, empleando la metodología desarrollada por nuestro grupo de trabajo.

Se prevé que al combinar estructuralmente dos especies químicas distintas conocidas como farmacóforos, que por separado exhiben actividad biológica, se genere un efecto sinérgico que derive en una mejora sobre la actividad biológica en comparación con las especies aisladas. Se espera que los ácidos insaturados formen las correspondientes halolactonas, que podrían incrementar la actividad citotóxica.

Por otro lado, se espera poder llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el carbonilo de la inona, con la finalidad de generar sistemas altamente conjugados, que podrían ser utilizados como agentes dopantes de semiconductores en dispositivos electrónicos orgánicos.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Llevar a cabo el estudio de la reactividad de inonas aromáticas e inonas *N*-heterocíclicas activadas en reacciones de adición nucleofílica frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, hacia la obtención de ácidos, lactonas y otros compuestos que presenten relevancia en aplicaciones medicinales y en la química de materiales.

3.2 Objetivos Particulares

- Sintetizar una familia de inonas aromáticas e inonas *N*-heterocíclicas, con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica, mediante las metodologías reportadas en la literatura.
- Preparar una nueva familia de ácidos dihidropiridincarboxílicos generados a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a inonas *N*-heterocíclicas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico.
- Estudiar la reactividad de los ácidos dihidropiridincarboxílicos en reacciones de halolactonización, para llevar a cabo la formación de lactonas bicíclicas de interés biológico.
- Evaluar la sinergia del función inona de los ácidos dihidropiridincarboxílicos y sus correspondientes lactonas a través de ensayos de actividad citotóxica sobre líneas celulares cancerosas humanas de próstata, colon, mama y pulmón.

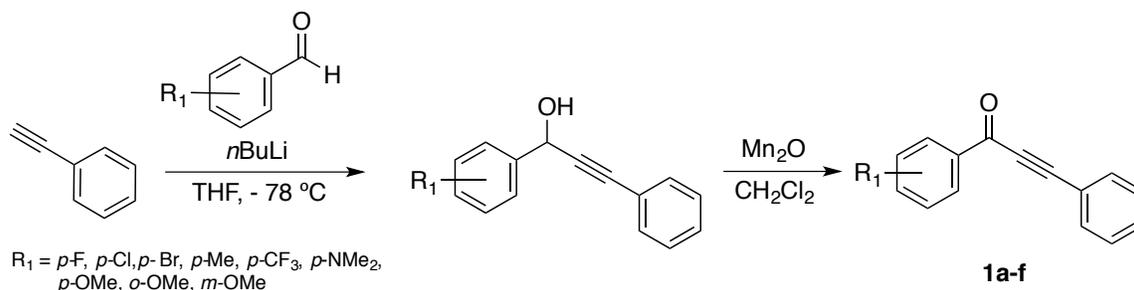
Objetivos

- Preparar una nueva familia de ácidos dieninoicos a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena con un doble enlace adicional a inonas aromáticas catalizada por ácidos de Lewis.
- Sintetizar alenos tetrasustituídos a partir de la reacción de inonas que presenten en su estructura un fragmento de ferroceno y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, mediante una catálisis con metales de transición.
- Evaluar las posibles aplicaciones de los derivados de ácidos carboxílicos, como materiales dopantes de semiconductores en dispositivos electrónicos orgánicos.

4. Resultados

4.1 Síntesis y caracterización de inonas

Las inonas fueron preparadas por medio de la metodología señalada en la literatura,⁴⁴ a partir de alquinos terminales y aldehídos aromáticos. Primeramente, se realizó un tratamiento del fenilacetileno con *n*BuLi, para generar el de acetiluro metálico, al cual se le adicionó in situ el aldehído aromático de elección. Obteniéndose, así el alcohol secundario correspondiente, que posteriormente fue oxidado con un exceso de Mn₂O (Esquema 56)



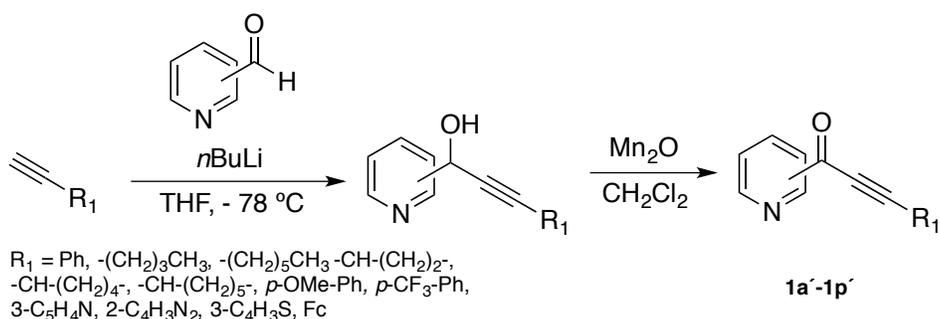
Esquema 56. Síntesis de inonas

Para llevar a cabo el estudio de los efectos estéricos y electrónicos en la naturaleza de las inonas frente a los acetales de *bis*(trimetilsili) cetena, se hicieron variaciones sobre el sustituyente R₁, tanto en su posición *orto*, *meta* y *para*, como en su naturaleza electrónica, con grupos electrodonadores y electroattractores. En general, las inonas aromáticas fueron obtenidas en excelentes rendimientos (Tabla 2).

Estos compuestos se encuentran descritos en la literatura, por lo cual su identidad únicamente se comparó con los datos de ¹H-RMN informados.¹²⁰

Tabla 2. Síntesis de inonas aromáticas		
Compuesto	R ₁	Rendimiento (%)
1a	<i>p</i> -F	89
1b	<i>p</i> -Cl	98
1c	<i>p</i> -Br	90
1d	<i>p</i> -CF ₃	95
1e	<i>p</i> -OMe	99
1f	<i>p</i> -Me	96
1g	<i>o</i> -OMe	88
1h	<i>m</i> -OMe	92
1i	<i>p</i> -NMe ₂	99

Las inonas con un fragmento de piridina se prepararon de manera similar a las inonas aromáticas a partir del tratamiento de un alquino terminal con *n*BuLi y la posterior adición del piridincarboxaldehído seleccionado. Una vez formado el alcohol propargílico, éste se somete a una reacción de oxidación con MnO₂ activado (**Esquema 57**).



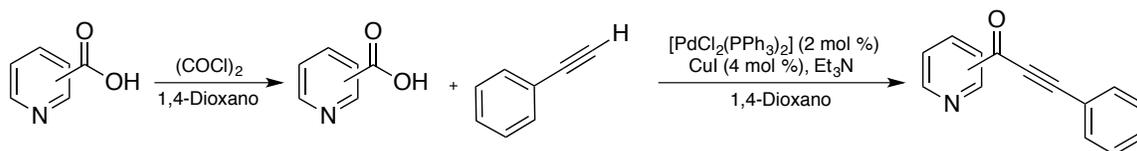
Esquema 57. Procedimiento para la síntesis de inonas *N*-heterocíclicas.

Primeramente, se modificó la posición del aldehído, utilizando el 2, 3 y 4-piridincarboxaldehído. También se decidió cambiar la naturaleza del sustituyente R₁, obteniéndose así inonas con triples ligaduras de carácter alifático, aromático y heteroaromático. Las inonas *N*-heterocíclicas se obtuvieron en rendimientos de buenos a moderados (**Tabla 3**).

Tabla 3. Síntesis de inonas <i>N</i> -heterocíclicas				
Compuesto	R ₁	Posición del aldehído	Base	Rendimiento (%)
1a'	Ph	2	<i>n</i> BuLi	-
1b'	Ph	3	<i>n</i> BuLi	87
1c'	Ph	4	<i>n</i> BuLi	-
1a'	Ph	2	LDA	21
1c'	Ph	4	LDA	14
1a'	Ph	2	LiHMDS	-
1c'	Ph	4	LiHMDS	-
1d'	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	3	<i>n</i> BuLi	81
1e'	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	3	<i>n</i> BuLi	75
1f'	<i>p</i> -OMe-Ph	3	<i>n</i> BuLi	89
1g'	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	3	<i>n</i> BuLi	64
1h'	CH-(CH ₂) ₂ -	3	<i>n</i> BuLi	35
1i'	CH-(CH ₂) ₄ -	3	<i>n</i> BuLi	68
1j'	CH-(CH ₂) ₅ -	3	<i>n</i> BuLi	56
1k'	3-C ₅ H ₄ N	3	<i>n</i> BuLi	67
1l'	2-C ₅ H ₄ N	3	<i>n</i> BuLi	-
1m'	2-C ₄ H ₃ N ₂	3	<i>n</i> BuLi	48
1n'	3-C ₄ H ₃ S	3	<i>n</i> BuLi	54
1o'	3-C ₄ H ₃ O	3	<i>n</i> BuLi	-
1p'	Fc	3	<i>n</i> BuLi	58

Las reacciones con el 2- y 4-piridincarboxaldehído, formaron mezclas complejas que no permitieron un aislamiento satisfactorio, imposibilitando su uso posterior. Por lo cual, se decidió cambiar la base utilizada en el primer paso de reacción, por bases fuertes no nucleofílicas, como diisopropilamido de litio (LDA) y *bis*(trimetilsilamido) de litio (LiHDMS). Obteniéndose, de igual manera mezclas complejas.

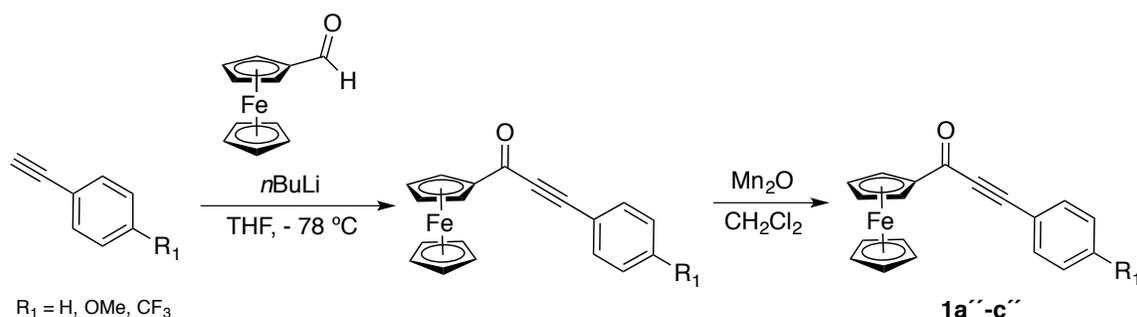
Tomando en cuenta lo anterior, se procedió a realizar acoplamientos de Sonogashira, bajo las condiciones empleadas por Boersch y colaboradores, para obtener en mejores rendimientos las inonas derivadas del 2 y 4-piridincarboxaldehído (**Esquema 58**).³⁸



Esquema 58. Síntesis de inonas *N*-heterocíclicas por acoplamientos de Sonogashira.

Sin embargo, no se lograron resultados del todo satisfactorios. Obteniéndose, únicamente la inona derivada del 4-piridincarboxaldehído con un rendimiento del 33 %. Con base en dichos resultados, se decidió continuar la investigación únicamente con las inonas *N*-heterocíclicas derivadas del 3-piridincarboxaldehído.

Finalmente, con la finalidad de estudiar la influencia de la naturaleza electrónica de un sustituyente organometálico en la reactividad de las inonas, se sintetizaron inonas que presentarán un fragmento de ferroceno en su estructura. Siguiendo la metodología empleada anteriormente (**Esquema 59**).



Esquema 59. Síntesis de inonas con un fragmento de ferroceno.

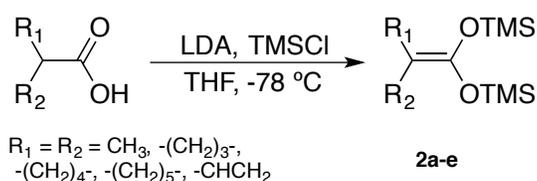
Los rendimientos obtenidos fueron buenos, estos se encuentran contenidos en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Síntesis de inonas con un fragmento de ferroceno

Compuesto	R ₁	Rendimiento (%)
1a''	H	89
1b''	OMe	92
1c''	CF ₃	63

4.2 Síntesis y caracterización de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En el presente trabajo fueron utilizados los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2a-d**, los cuales fueron preparados de acuerdo a la metodología descrita en la literatura por Ainsworth.⁷² Obteniéndose de esta forma los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondientes (**Esquema 60**).

**Esquema 60.** Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Los acetales de cetena utilizados presentan la particularidad de tener sustituyentes simétricos de naturaleza alifática, a excepción del **2e** que tiene una doble ligadura adicional en su estructura (**Tabla 5**).

Tabla 5. Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

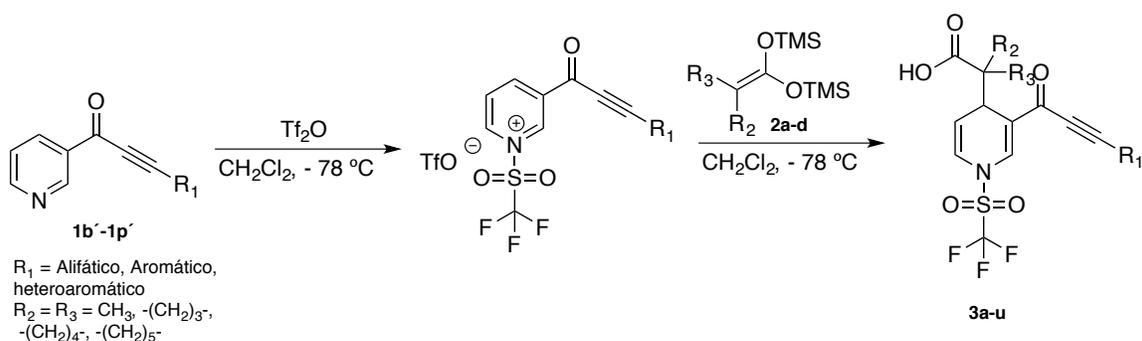
Compuesto	R ₁	R ₂
2a	CH ₃	CH ₃
2b	-(CH ₂) ₃ -	
2c	-(CH ₂) ₄ -	
2d	-(CH ₂) ₅ -	
2e	-CHCH ₂	

Los datos de $^1\text{H-RMN}$ de **2a-2e** corresponden con los informados en la literatura

72

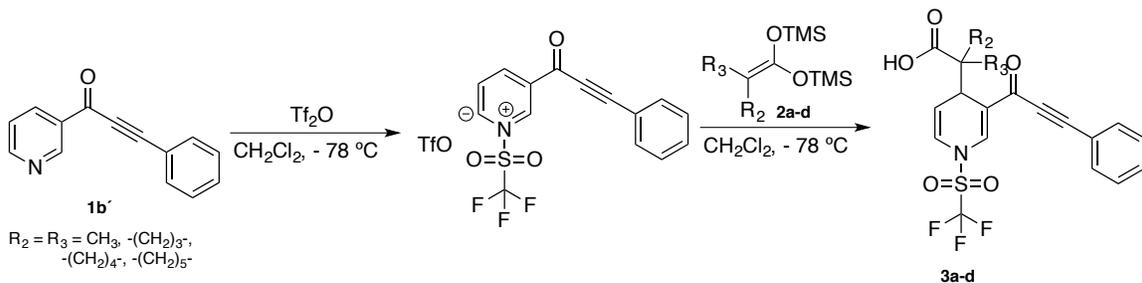
4.2 Síntesis y caracterización de ácidos dihidropiridincarboxílicos

Una vez obtenidos las inonas *N*-heterocíclicas y los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, se procedió a la preparación de los ácidos correspondientes, que de acuerdo con nuestra propuesta de síntesis que contempla: 1) La activación del fragmento de piridina presente en la inona con Tf_2O , 2) La adición nucleofílica del acetal de cetena al anillo heterocíclico (**Esquema 61**).



Esquema 61. Ruta sintética para la obtención de ácidos dihidropiridincarboxílicos.

Primeramente, nos propusimos explorar la importancia de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en la formación de los ácidos dihidropiridincarboxílicos. Se utilizaron acetales con diferentes sustituyentes R_1 y R_2 , siendo estos de naturaleza alquímica y cíclica. Inicialmente, se hizo reaccionar la cetona acetilénica **1a'** con los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2a-d** (**Esquema 62**).

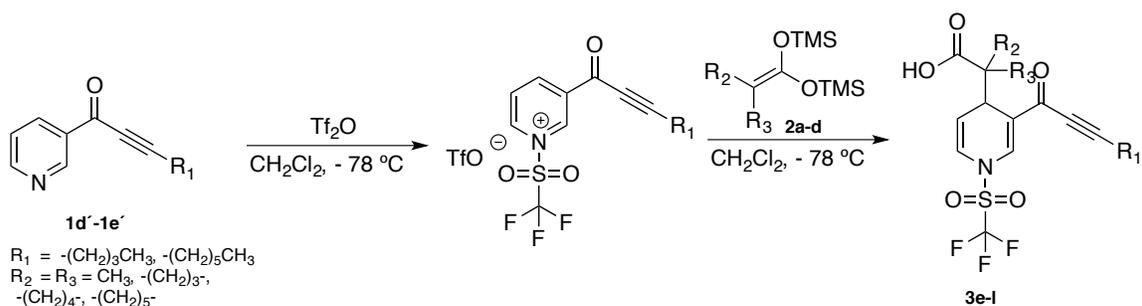


Esquema 62. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos derivados de **1a'**.

Se obtuvieron los ácidos carboxílicos **3a-d** en buenos rendimientos que van del 82% al 93%, como sólidos amarillos, solubles en diclorometano (parcialmente), dimetilsulfóxido y acetona.

Por otro lado, no fue posible destacar la influencia estérica de los sustituyentes en los acetales *bis*(trimetilsilil)cetena, dado que se obtuvieron rendimientos similares para **3a** y **3d**, cuando los sustituyentes son metilos o un ciclohexilo. Por lo cual, un sustituyente voluminoso como un ciclohexilo no afecta su rendimiento.

Posteriormente, con la finalidad de estudiar el efecto del carácter electrónico del sustituyente presente en el alquino, se realizaron cambios en la naturaleza del sustituyente R₁, utilizando inonas que tienen un cadena alifática de 4 y 6 átomos de carbono **1d'** y **1e'** (Esquema 63).

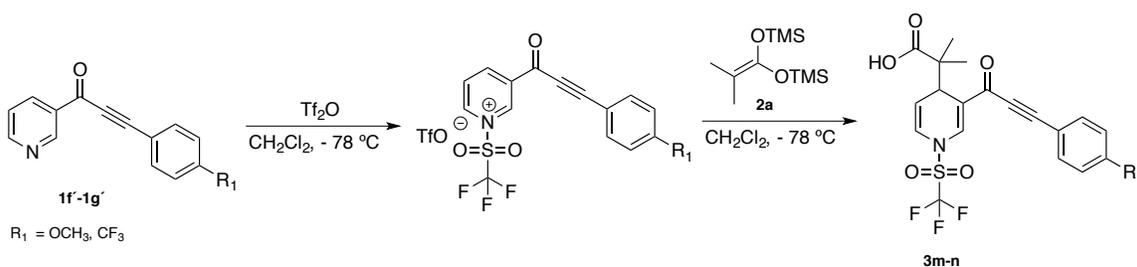


Esquema 63. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos con sustituyentes alifáticos.

Los ácidos carboxílicos **3e-l** se obtuvieron como sólidos amarillos con rendimientos que van de buenos a moderados del 87% al 60%, de menor polaridad en comparación de sus contrapartes con un sustituyente aromático, siendo altamente solubles en diclorometano. Asimismo, exhiben puntos de fusión bajos. Por lo cual, se puede decir que este tipo de propiedades físicas se encuentran intrínsecamente relacionadas con la naturaleza alifática del alquino. Posiblemente, la disminución en las interacciones π de los anillos aromáticos de los ácidos carboxílicos permiten un acomodo cristalino de menor fuerza. Aunado

a esto, se debe considerar que las cadenas alifáticas presentan mayor cantidad de rotámeros en la molécula a diferencia de la estructura fija que promueve el anillo aromático.

Ulteriormente, con la finalidad de estudiar el efecto de la electronegatividad en las inonas para la formación de los ácidos, se utilizaron las inonas que en posición *para* del anillo continen un grupo electrodonador $-OCH_3$ y un grupo electroatractor $-CF_3$ **1f'** y **1g'**. Esto hecho podría ser de importancia en las futuras interacciones en los sistemas biológicos al momento de evaluar la actividad biológica de estas moléculas (**Esquema 64**).

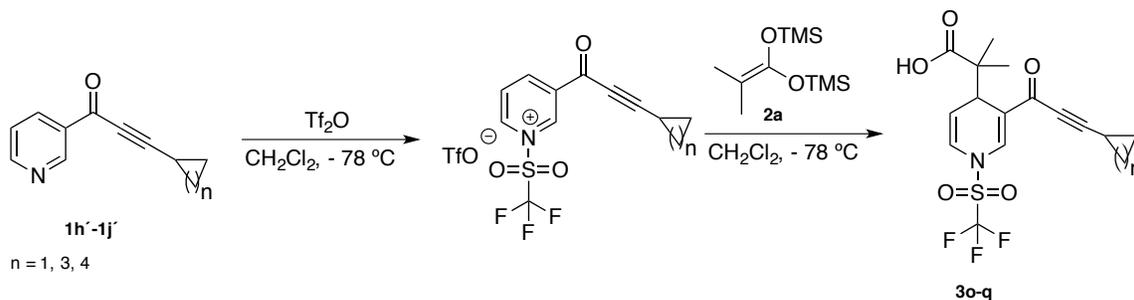


Esquema 64. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos con grupos electroattractores y electrodonadores.

Se obtuvieron los ácidos carboxílicos **3m** y **3n** con rendimientos del 82% y 76% respectivamente. No siendo factible destacar la posible influencia electrónica del sustituyente presente en la inona, debido a que si comparamos los resultados obtenidos son muy similares. Sin embargo, son aceptables considerando en todo momento que donde se lleva a cabo la adición nucleofílica es en una posición remota de la molécula con respecto al sustituyente estudiado.

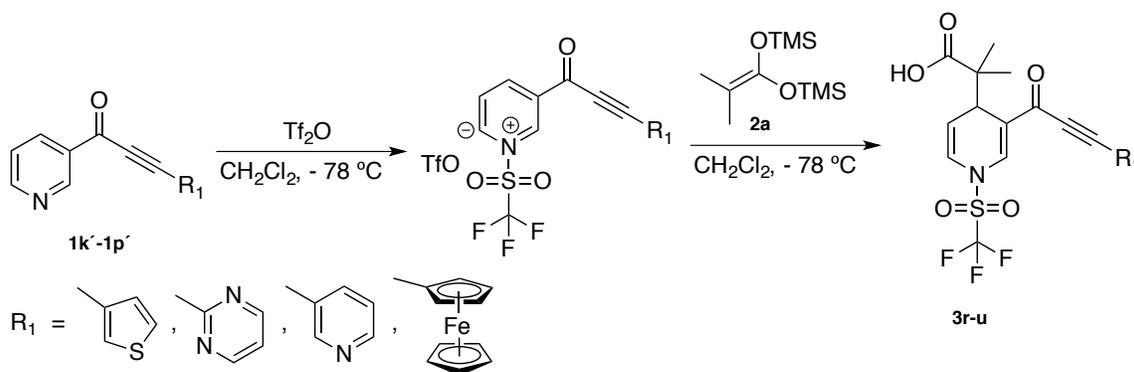
Con las inonas que tienen como sustituyentes ciclos alifáticos de 3, 5 y 6 carbonos **1h'-1j'**, con menores grados de libertad con respecto a sus analogos de cadena abierta, se obtuvieron los ácidos carboxílicos **3o-q** en rendimientos del 56% al 79%. Observándose una menor formación del ácido con anillo de ciclopropilo

como sustituyente, posiblemente debido a una alta tensión anular, que favorece su descomposición (**Esquema 65**).



Esquema 65. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos con ciclos alifáticos.

Finalmente, se generalizó la metodología para la obtención de los ácidos dihidropiridincarboxílicos, empleándose inonas con sustituyentes heterocíclicos y ferroceno en el alquino **1k'-o'** y **1p'** (**Esquema 66**).



Esquema 66. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos con sustituyentes heterocíclicos.

Los ácidos **3r-t**, se obtuvieron en rendimientos moderados del 42-56%. Asimismo, se preparó el ácido **3u**, que contiene como sustituyente ferroceno, lo cual enriquece la metodología, pues da acceso a moléculas que pudieran presentar propiedades electrónicas importantes con miras a una posible aplicación de este tipo de compuestos, no solo en campo de la química medicinal.

Los resultados globales obtenidos de los ácidos dihidropiridincarboxílicos **3a-u** son expresados en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos				
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento (%)
3a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	91
3b	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -		82
3c	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		87
3d	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₆ -		93
3e	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	77
3f	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		72
3g	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		75
3h	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₆ -		87
3i	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	68
3j	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		60
3k	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		65
3l	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₆ -		74
3m	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	82
3n	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	76
3o	-CH-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	56
3p	-CH-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	68
3q	-CH-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	79
3r	C ₄ H ₃ S	CH ₃	CH ₃	48
3s	C ₅ H ₄ N	CH ₃	CH ₃	56
3t	C ₄ H ₃ N ₂	CH ₃	CH ₃	42
3u	C ₁₀ H ₉ Fe	CH ₃	CH ₃	48

Los ácidos dihidropiridínicos **3a-u** tienen una disposición estructural similar. Por lo cual, las señales correspondientes de RMN para los núcleos de ¹H y ¹³C de la dihidropiridina, aparecen en la misma región, encontrándose solo pequeñas diferencias en multiplicidad, integración y desplazamiento químico, para los correspondientes sustituyentes.

4.3.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C

Para ilustrar el patrón general de señales en los espectros de RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C de los ácidos dihidropiridincarboxílicos **3a-u**. Se seleccionó al compuesto **3a**, su espectro de RMN ^1H se muestran en la **Figura 20**.

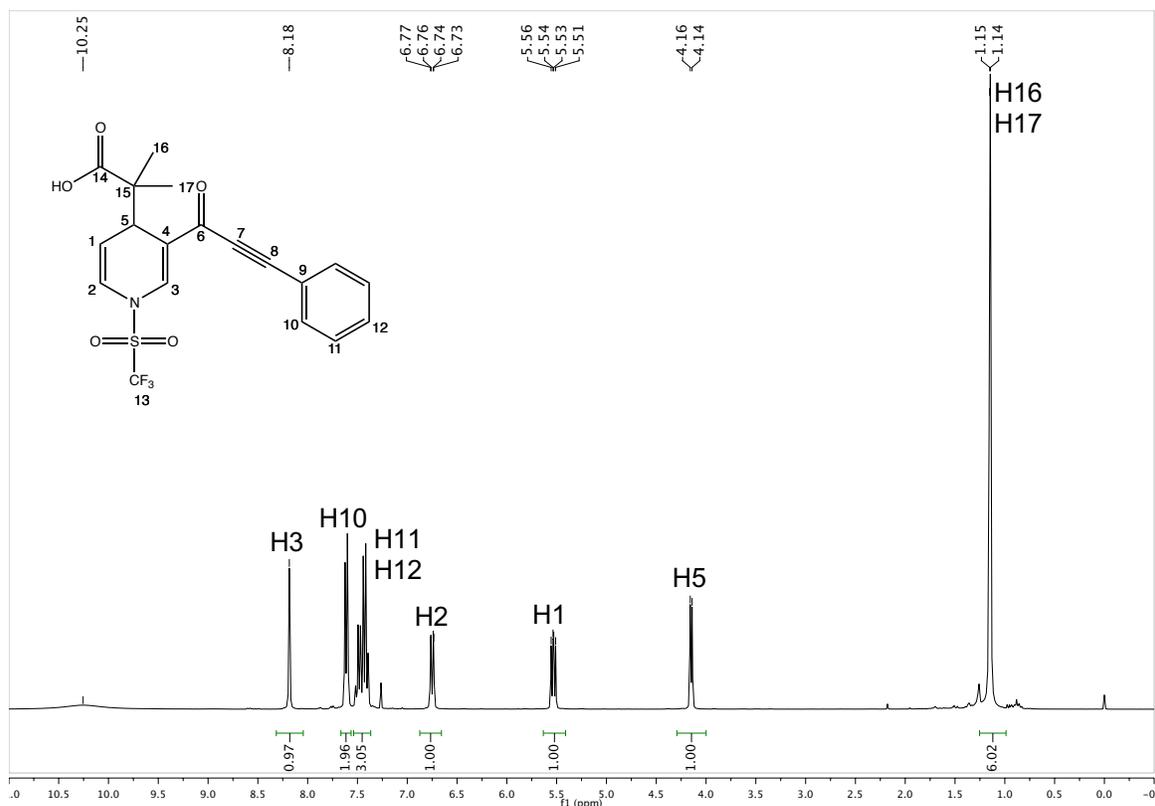


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **3a**.

En el espectro de RMN ^1H de **3a**, se pueden apreciar cinco señales en la región de 8.18 a 5.51 ppm, que corresponden a los núcleos de hidrógenos de carbonos sp^2 de carácter aromático y los de la dihidropiridina. La señal simple (s) en 8.18 se con desplazamiento a alta frecuencia, se asigna a H3 debido a la desprotección ejercida por la cetona α,β -insaturada y el grupo sulfonamida vecinos a este núcleo. Se observan una señal doble de doble (dd) centrada en 6.75 ppm con contantantes de acoplamiento $J = 3$ Hz y 9 Hz correspondiente al núcleo H2 y una señal doble de doble (dd) centrada en 5.53 ppm con contantantes de acoplamiento $J = 6$ Hz y 9 Hz perteneciente a H1. En 7.59 ppm se puede distinguir una señal

doble (d) con una constante de acoplamiento $J=9$ Hz que pertenece al protón H10 del anillo aromático, mientras que la señal múltiple (m) entre 7.53-7.40 ppm, que integra para tres hidrogenos, se asigna a los protones H11 y H12 del anillo aromático. La señal doble (d) en 4.14 ppm con una constante de acoplamiento $J=6$ Hz pertenece al protón H5 del anillo dihidropiridínico. El hecho que se aprecien dos señales simples (s) en 1.15 y 1.14 ppm es debido a que los dos sustituyentes metilo son grupos diastereotópicos distinguibles en RMN.

La asignación de los núcleos de carbono para la molécula **3a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^{13}C se muestran a continuación (**Figura 21**).

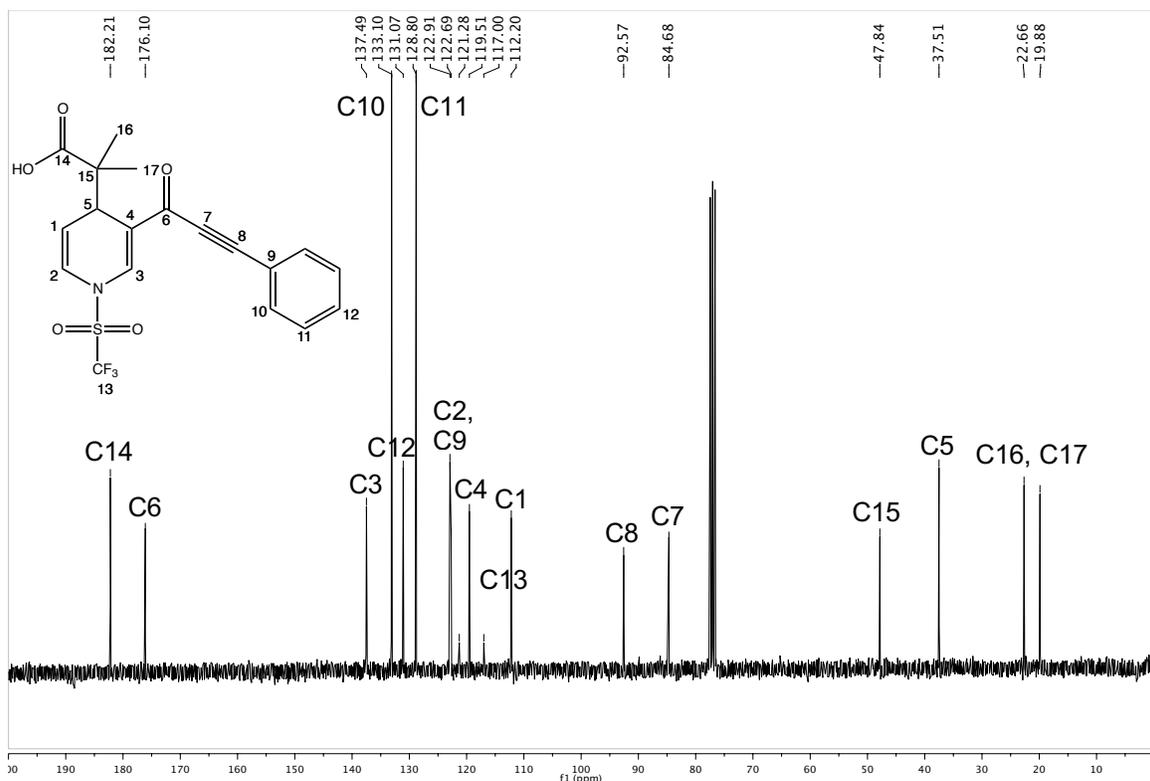


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para **3a**.

El espectro de RMN de ^{13}C de **3a**, permite observar a alta frecuencia las señales correspondientes a los carbonilos ($\text{C}=\text{O}$) del ácido y la inona en 182.2 y 176.1 ppm respectivamente. En la región comprendida 137.4 y 112.2 ppm se localizan las

señales de los carbonos de los anillos aromáticos y la dihidropiridina. Cabe destacar la señal centrada en 119.51 ppm pertenece al carbono del fragmento CF_3 , que presenta un desdoblamiento como resultado del acoplamiento C-F. Asimismo, se aprecian las señales del alquino en 92.5 y 84.6 ppm para los carbonos C8 y C7 respectivamente, mientras que la señal del carbono cuaternario α al carbonilo del ácido C15 aparece en 47.8 ppm y la señal de mayor intensidad en 37.5 ppm, se asigna al carbono C5 del anillo dihidropiridínico. Las señales de los metilos C16 y C17 se observan en 22.6 ppm y 19.88 ppm.

4.3.2 Estudio de espectroscopia de IR

En el espectro de IR de **3a** se observa una banda ancha característica de la vibración del enlace -OH del grupo funcional ácido carboxílico centrada en 2983 cm^{-1} , la banda correspondiente a la tensión $\text{C}\equiv\text{C}$ del alquino se aprecia en 2201 cm^{-1} . La banda del estiramiento $\text{C}=\text{O}$ del carbonilo de ácido se observa en 1690 cm^{-1} . (Figura 22).

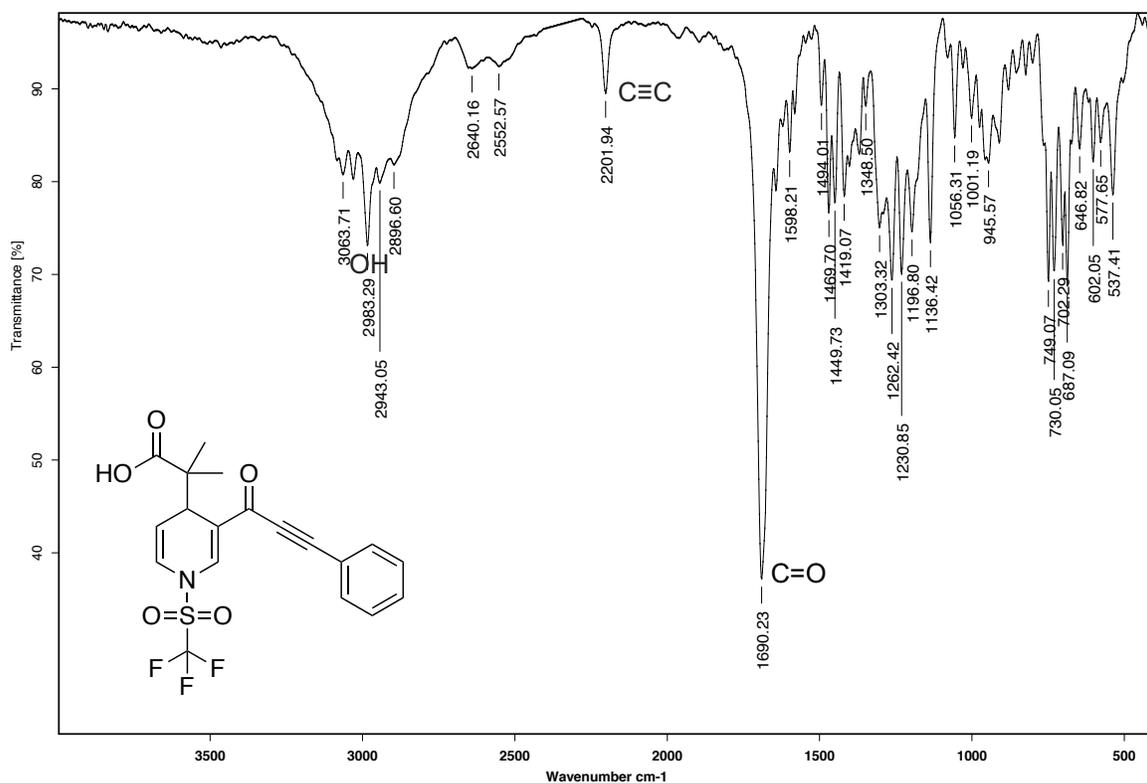


Figura 22. Espectro de IR (pastilla) de **3a**.

4.3.3 Estudio de espectrometría de masas

El espectro de masas de **3a** muestra al pico $[M+1]^+$ en m/z 428 correspondiente al ion molecular del compuesto. También se observa el fragmento resultado de la pérdida de un hidroxilo en m/z 410. A su vez, se puede apreciar el pico base en m/z 340 concerniente a la pérdida del fragmento $C_4H_7O_2$ (**Figura 23**). La determinación de la masa exacta del compuesto **3a**, se realizó mediante la técnica DART⁺ de masas de alta resolución, en el cual se obtuvo una masa 428.0773 u.m.a para $C_{19}H_{17}F_3NO_5S$, valor que es concordante con la masa calculada de 428.0779 u.m.a (**Figura 24**).

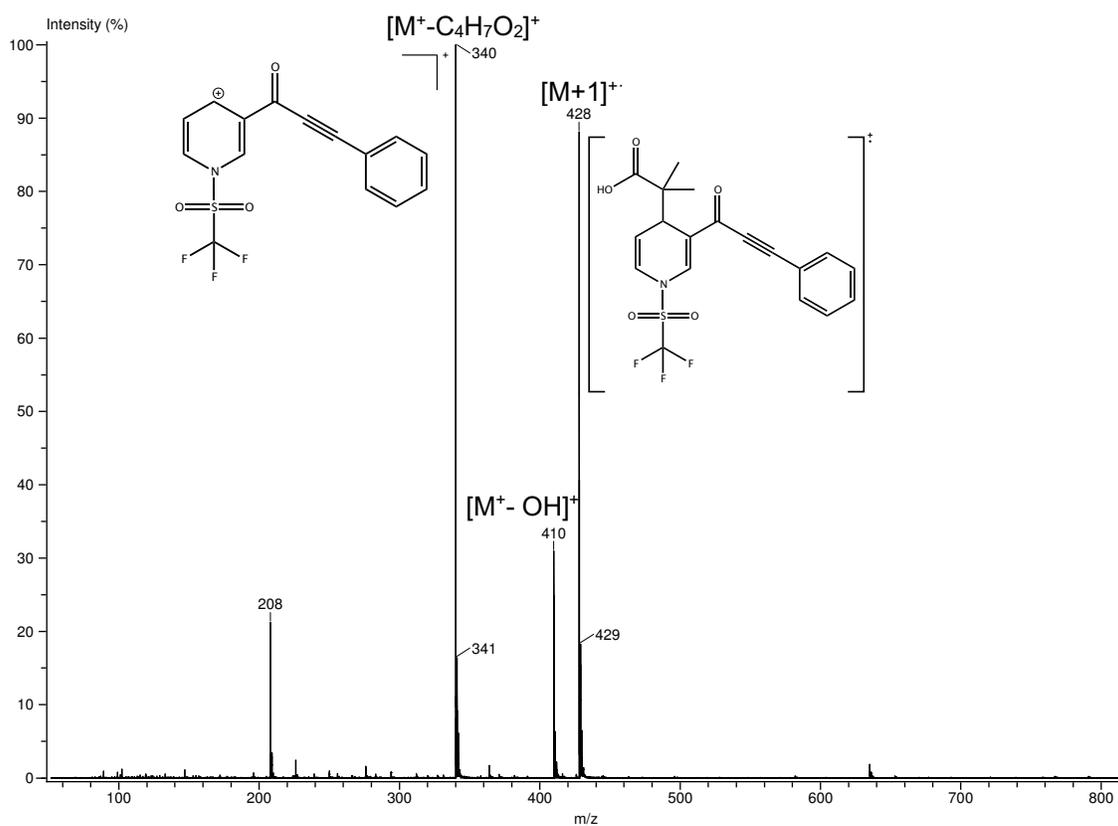


Figura 23. Espectro de masas (DART⁺) de **3a**.

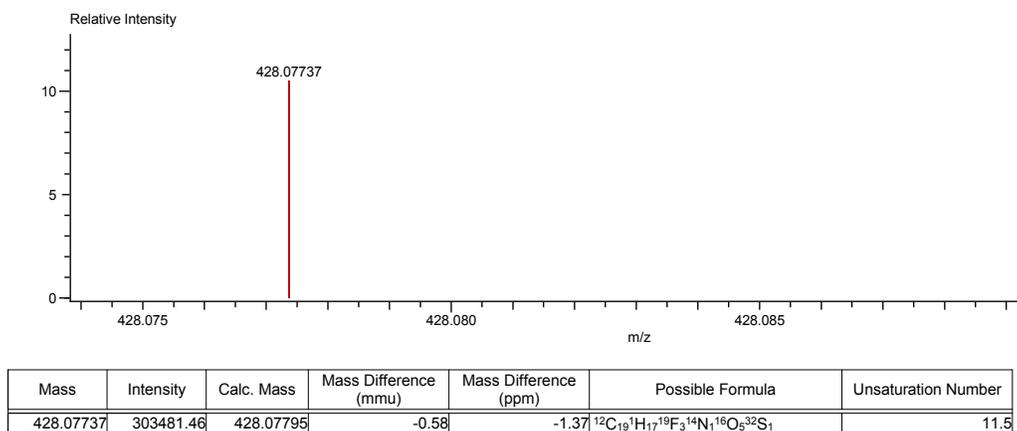
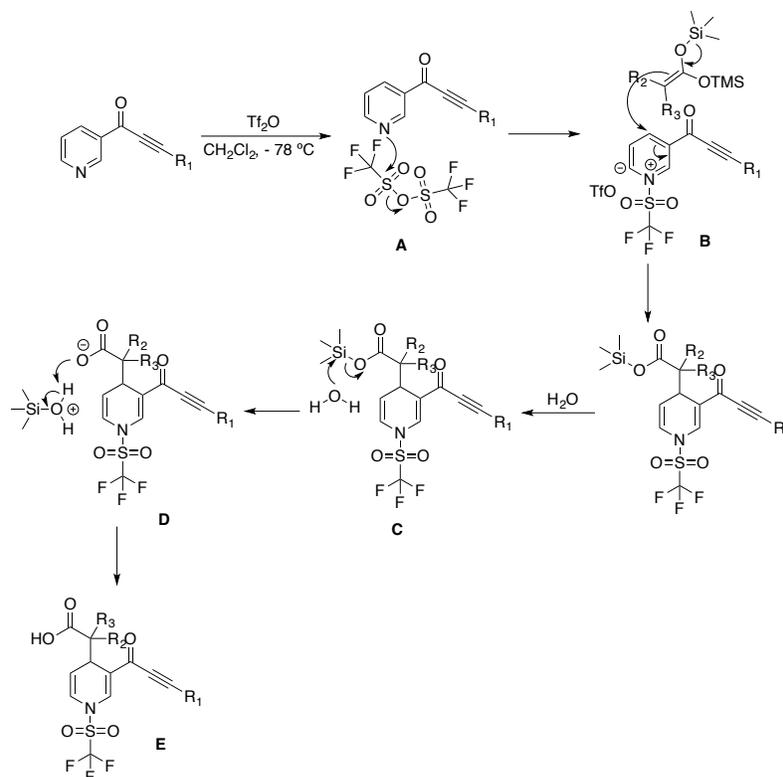


Figura 24. Espectro de masas de alta resolución (DART⁺) de **3a**.

4.3.4 Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, se lleva a cabo la activación del anillo de piridina por medio del anhídrido trifluorometansulfónico (**A**). Posteriormente, se efectúa el ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena en la posición 4 del heterociclo activado (**B**). Seguido de la hidrólisis del enlace O-Si (**D**) y por último se lleva a cabo un equilibrio ácido-base entre el carboxilato y la especie de óxido de silicio, formándose el ácido dihidropiridincarboxílico correspondiente (**E**) (**Esquema 67**).



Esquema 67. Posible mecanismo para la formación de ácidos dihidropiridincarboxílicos.

4.3.5 Evaluación de la actividad biológica

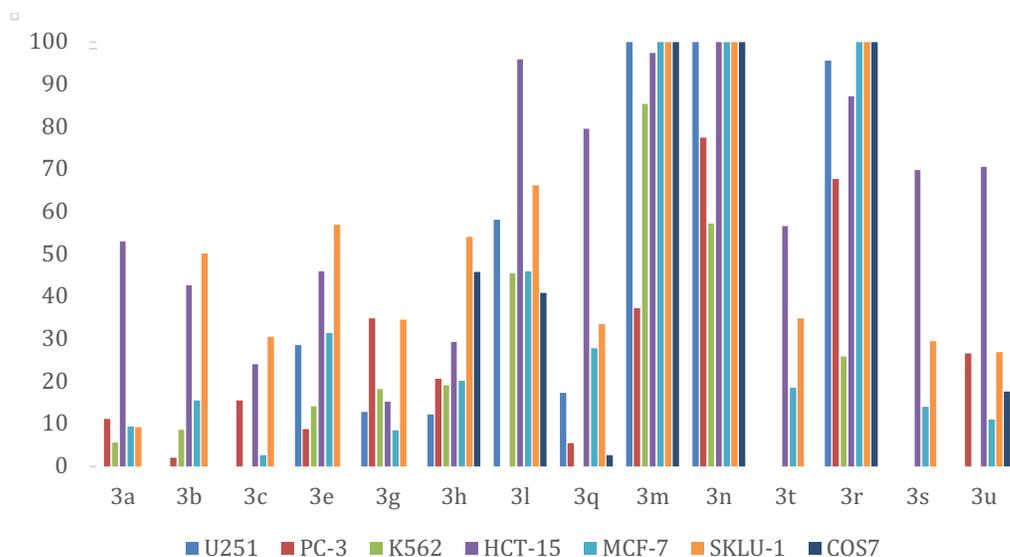
La actividad biológica de los ácidos carboxílicos fue evidenciada al evaluar su citotoxicidad en diversas líneas celulares cancerosas humanas. Para este propósito se desarrolló un ensayo estandarizado conocido como screening primario; el cual consiste básicamente en valorar la actividad citotóxica de los compuestos y dado el caso compararla con un estándar, en nuestro caso el etopósido, conocido también como VP-16 o Vepesid®, que es un medicamento antineoplásico comercial empleado para tratar diferentes tipos de cáncer, como son el cáncer testicular, de pulmón, linfoma, leucemia, neuroblastoma y cáncer de ovario entre otros. Este tipo de medicamento tiene la capacidad de detener e impedir el desarrollo y proliferación de células cancerígenas.¹²¹

Resultados

Los resultados obtenidos en este ensayo para los ácidos carboxílicos seleccionados se puede visualizar en la **Tabla 7** y la **Gráfica 1**, en la cual se representa el porcentaje de inhibición que genera cada ácido a una concentración 25 μM , utilizando como vehículo DMSO sobre las líneas U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón y COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica celulares, comparando esta respuesta con la del fármaco comercial etopósido.

Tabla 7. Actividad citotóxica de los ácidos dihidropiridínicos

Muestra	Código	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
3a	ATC28	NC	11.2	5.6	53	9.4	9.3	NC
3b	ATC29	NC	2.1	8.7	42.7	15.5	50.2	NC
3c	ATC30	NC	15.6	NC	24.1	2.7	30.6	NC
3e	ATC31	28.6	8.8	14.2	46	31.4	57.0	NC
3g	ATC32	12.8	34.9	18.3	15.3	8.5	34.6	NC
3h	ATC33	12.3	20.7	19.2	29.3	20.2	54.1	45.9
3l	ATC34	58.2	NC	45.5	96.0	46.0	66.2	40.9
3q	ATC35	17.3	5.5	NC	79.6	27.8	33.5	2.7
3m	ATC36	100	37.3	85.4	97.4	100	100	100
3n	ATC37	100	77.5	57.2	100	100	100	100
3t	ATC38	NC	NC	NC	56.7	18.6	34.9	NC
3r	ATC40	95.6	67.8	25.9	87.2	100	100	100
3s	ATC41	NC	NC	NC	69.82	14.1	29.5	NC
3u	ATC42	NC	26.6	NC	70.55	11.1	26.9	17.6
Etopósido	-	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54	-



Grafica 1. Representación gráfica del porcentaje de inhibición que generan los ácidos dihidropiridincarboxílicos.

El análisis de los datos indica una baja actividad citotóxica de los ácidos dihidropiridincarboxílicos sobre las líneas sobre las líneas celulares evaluadas, con excepción de los ácidos **3m**, **3n** y **3r** que exhibieron 100 % de inhibición para las líneas celulares de MCF-7= mama y SKLU= pulmón. Pero presentan el inconveniente que también son muy activos frente a la línea no cancerígena COS-7. Estos ácidos se caracterizan estructuralmente por poseer un sustituyente en el anillo aromático de la inona, o bien un cambio de dicho anillo por una piridina como se aprecia en la **Figura 25**.

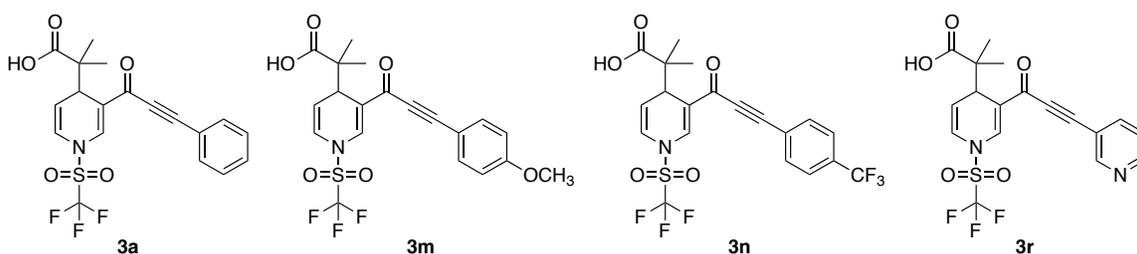
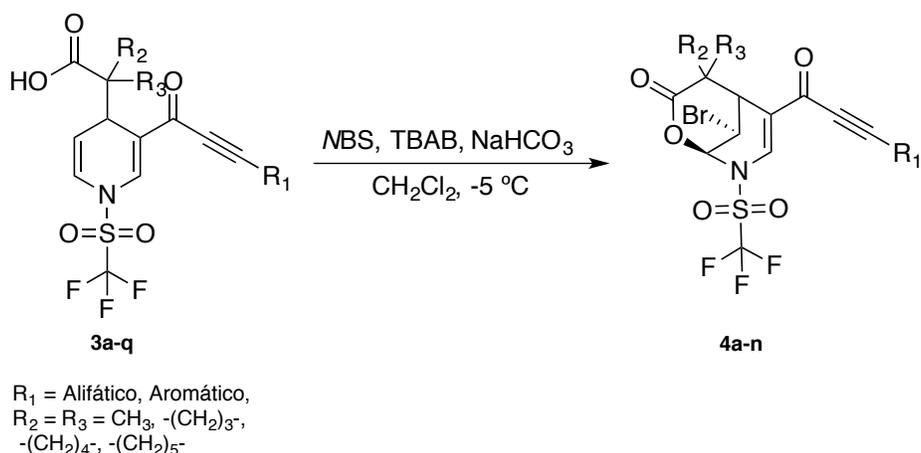


Figura 25. Ácidos dihidropiridincarboxílicos con actividad citotóxica relevante.

Con base en los resultados, se puede inferir que la presencia de un sustituyente en la posición *para* del anillo aromático, permite el incremento de la actividad citotóxica, no importando su naturaleza electrónica, dado que como se puede ver la diferencia sustancial entre **3m** y **3n** es la presencia de un grupo electrodonador y uno electroattractor respectivamente. Posiblemente, los sustituyente en 4 permite una mayor interacción con enzimas de los sistemas biológicos. Asimismo, se puede destacar que la naturaleza del sustituyente en la inona arroja resultados positivos en cuanto a la actividad biológica, esto queda en evidencia al comparar a **3a** que tiene un fenilo como sustituyente y presenta muy baja actividad, mientras que un cambio por su isómero piridina, permite un incremento sustancial en su citotoxicidad. Los resultados arrojan un mayor entendimiento de los fragmentos presentes en la inona para modular la actividad biológica en las futuras moléculas a sintetizar.

4.4 Síntesis y caracterización de δ -bromolactonas

Una vez obtenidos los ácidos carboxílicos, se procedió a la preparación de las δ -bromolactonas por medio de la activación de la doble ligadura del anillo dihidropiridínico con *N*-bromosuccinimida (NBS) y bromuro de tetrabutamonio (TBAB) en un medio ligeramente básico (**Esquema 68**).



Esquema 68. Síntesis de bromolactonas a partir de los ácidos dihidropiridincarboxílicos.

Las bromolactonas se obtuvieron con rendimientos que van de buenos a moderados del al 89% al 57%. Los compuestos son sólidos amarillos, presentando una alta solubilidad en diclorometano. Asimismo, tienen bajos puntos de fusión.

Los rendimientos obtenidos para las δ -bromolactonas **4a-n** se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Síntesis de δ -bromolactonas				
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento (%)
4a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	89
4b	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -		86
4c	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		85
4d	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		90
4e	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	83
4f	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		62
4g	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		75
4h	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		84
4i	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	81
4j	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		48
4k	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		65
4l	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		82
4m	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	65
4n	-CH-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	57

Al igual que los ácidos dihidropiridínicos, las lactonas derivadas de ellos **4a-n** tienen una disposición estructural similar. Por lo tanto, las señales correspondientes de RMN para los núcleos de ¹H y ¹³C de la tetrahidropiridina, aparecen en la misma región, encontrándose diferencias tanto en multiplicidad, integración y desplazamiento químico, para los correspondientes sustituyentes.

4.4.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C

Para ilustrar este patrón general de señales en los espectros de RMN, para los núcleos de ^1H y ^{13}C se seleccionó al compuesto **4e**. La asignación de los núcleos de ^1H para la molécula **4e** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^1H se muestran en la **Figura 26**.

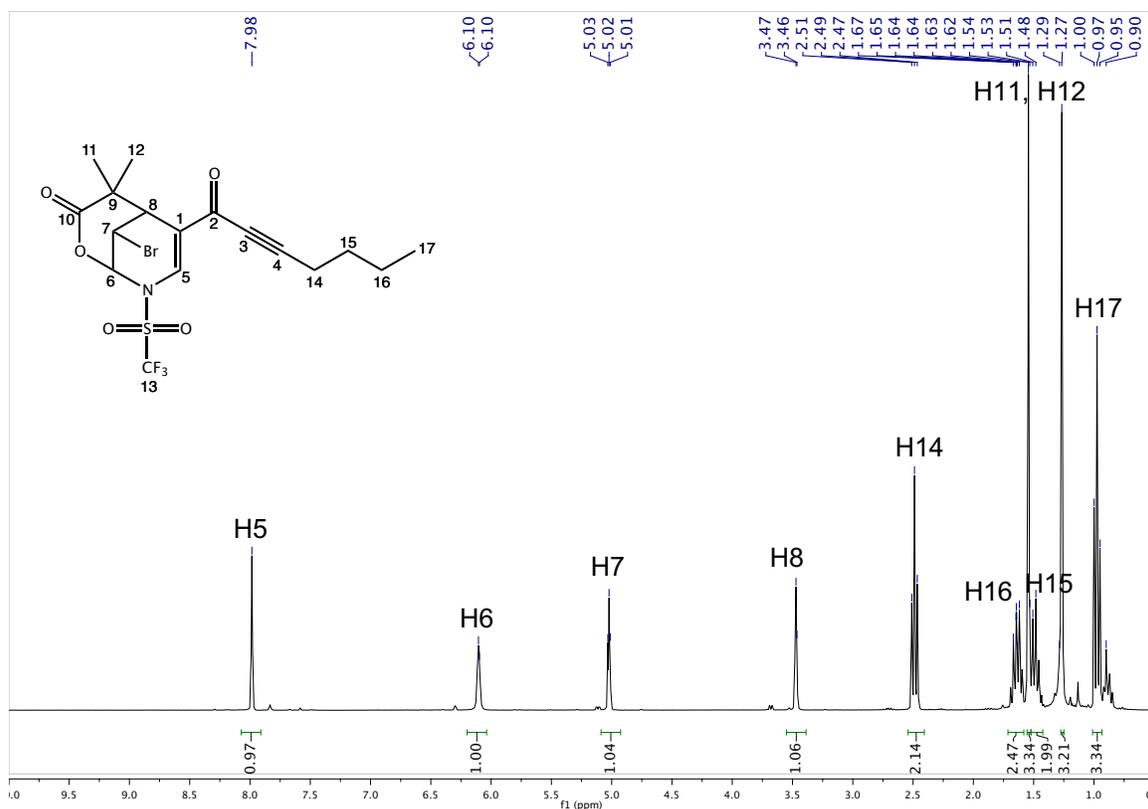


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **4e**.

En el espectro de RMN ^1H de **4e**, se puede apreciar una señal a frecuencia alta asignada al átomo de hidrógeno del doble enlace H5 en 7.98 ppm. Se puede observar también una señal simple (s) en 6.10 ppm perteneciente a H6. Las otras señales del sistema tetrahidropiridínico tienen un desplazamiento en 5.02 ppm como una señal triple (t) con una constante de acoplamiento de $J=3$ Hz y 3.46 ppm como una señal doble (d) con una constante de acoplamiento de $J=3$ Hz, asignadas a los protones H7 y H8 respectivamente. Lo cual, corrobora la transformación del ácido dihidropiridínico a la lactona correspondiente, debido a

que hay un desplazamiento en las señales hacia frecuencias más bajas con respecto al ácido dihidropiridincarboxílico. La señal triple (t) en 2.49 ppm con una constante de acoplamiento de $J=6$ Hz, que integra para 2 protones corresponde a los protones H14, su desplazamiento distintivo con respecto a los demás protones alifático, es dada su vecindad a la triple ligadura. En la región comprendida entre 1.67 ppm y 0.90 ppm se observan los señales esperadas para los protones alifáticos, pertenecientes a la cadena hidrocarbonada y los dos metilos diasterotópicos.

La asignación de los núcleos de carbono para la molécula **4e** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^{13}C se muestran en la **Figura 27**.

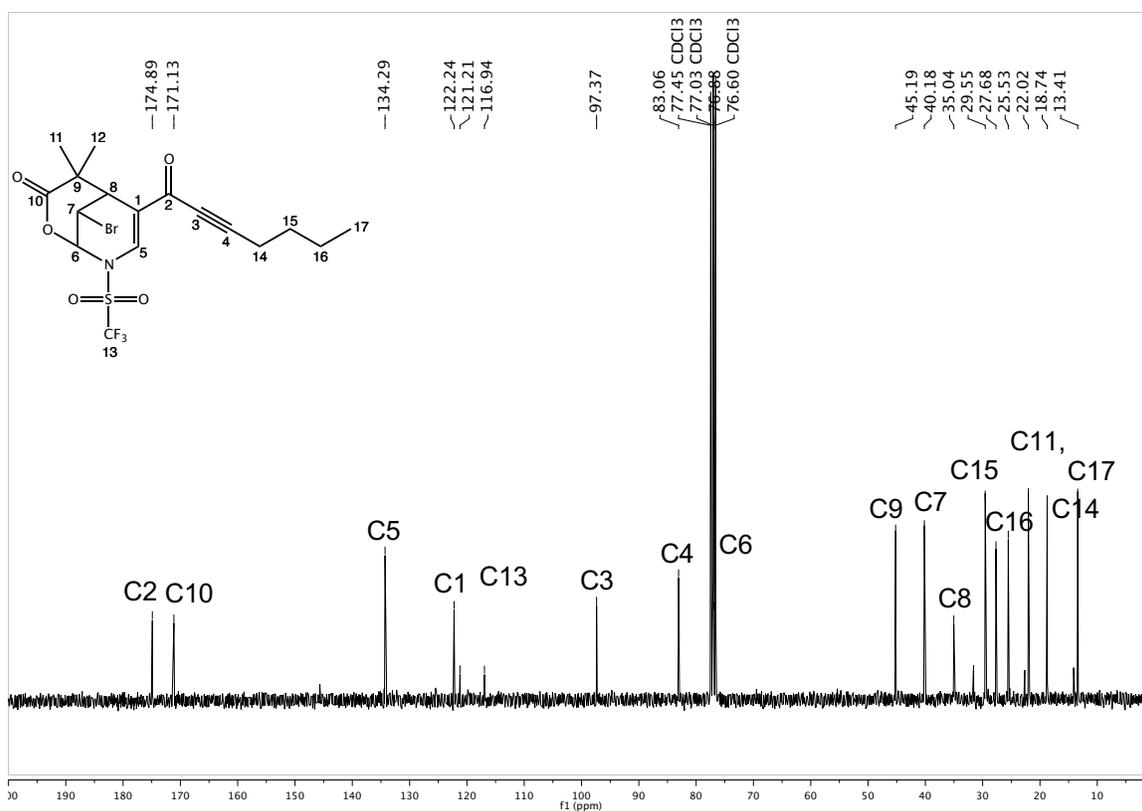


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para **4e**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **4e**, se observan a alta frecuencia las señales correspondientes a los carbonilos ($\text{C}=\text{O}$) de la inona y de la lactona en 174.8 y

171.1 ppm respectivamente. En la 134.2 ppm y 112.2 ppm se puede visualizar los carbonos C5 y C1, pertenecientes a la olefina del sistema tetrahidropiridínico. La señal que aparece en 119.1 ppm corresponde al carbono del fragmento CF₃, dicha señal presenta un desdoblamiento como resultado del acoplamiento C-F. Asimismo, se aprecia las señales de los carbonos de la triple ligadura en 97.3 y 83.0 ppm que son asignadas a los carbono C2 y C4 respectivamente, mientras que el átomo de carbono del cierre de la lactona aparece en 76.8 ppm, enmascarada con las señales propias del disolvente. Los metilos y metilenos, tanto de la cadena alifática como del fragmento dimetilo aparecen a frecuencias bajas en la región comprendida entre 40.1 y 13.4 ppm.

4.4.2 Estudio de espectroscopia de IR

En el espectro de IR de **4e** se observa una banda centrada en 2940 cm⁻¹ perteneciente a los carbonos de la cadena alifática. La vibración clásica de la tensión C≡C del alquino se observa como una banda de baja intensidad en 2223 cm⁻¹. Las bandas de estiramiento del carbonilo de lactona C=O aparece en 1682 cm⁻¹ y la del estiramiento C=C en 1633 cm⁻¹ (**Figura 28**).

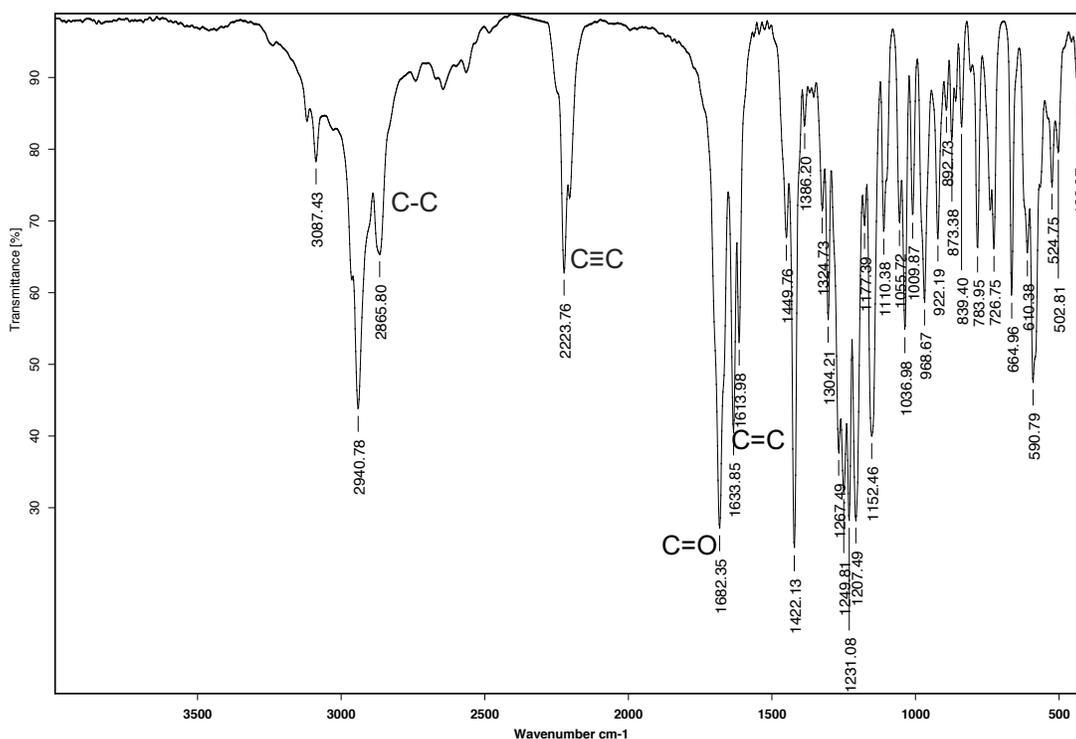


Figura 28. Espectro de IR (pastilla) de **4e**.

4.4.3 Estudio de espectrometría de masas

En el espectro de masas de **4e**, se observa el pico $[M+1]^+$ en m/z 486 correspondiente al compuesto con el isótopo ^{79}Br y el pico correspondiente al isótopo ^{81}Br $[M+2+1]^+$ en m/z 488. Debido a que la técnica de adquisición utilizada es DART^+ aparecen los picos $[M+\text{H}_2\text{O}]^+$ en m/z 503 y 505, para cada uno de los isótopos (**Figura 29**). En el espectro de masa de alta resolución de **4e**, se obtuvo una masa experimental de 486.0187 u.m.a para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{BrNO}_5\text{S}$, valor que corresponde a la masa calculada de 486.0197 u.m.a (**Figura 30**).

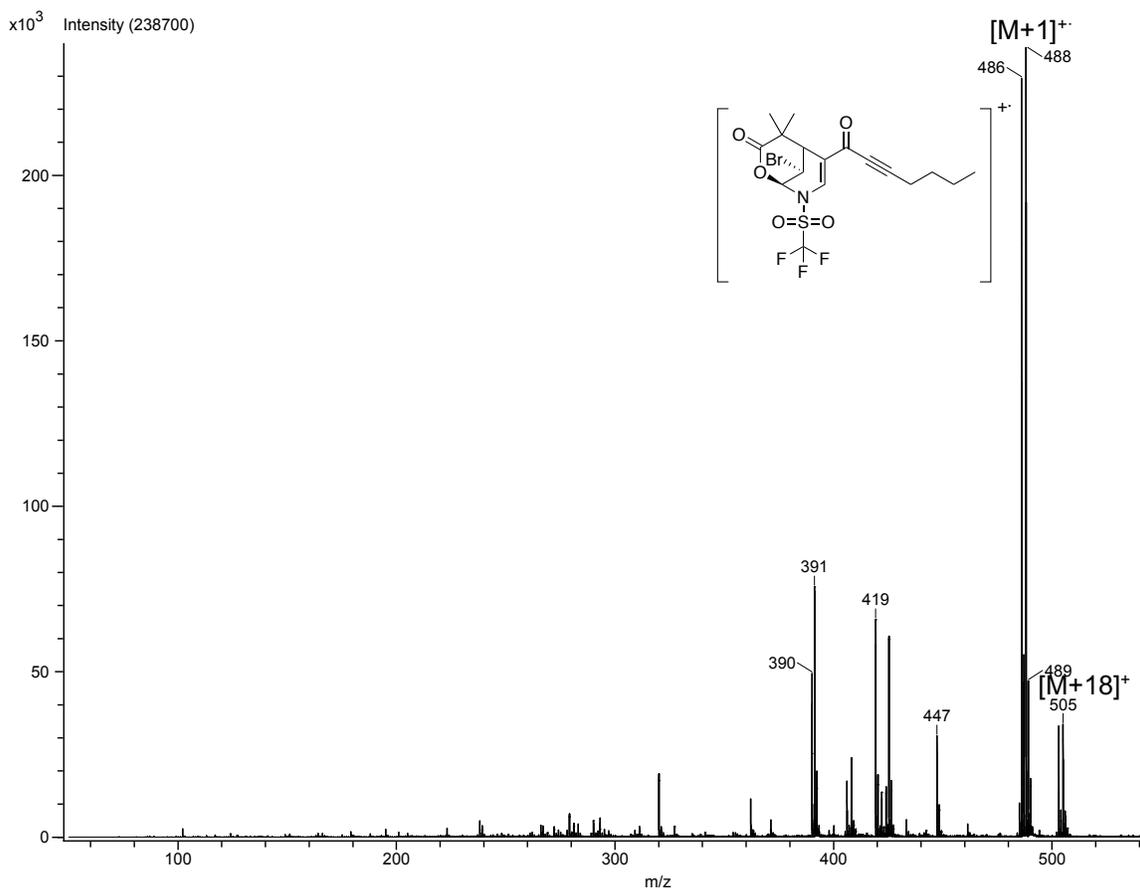


Figura 29. Espectro de masas (DART^+) de **4e**.

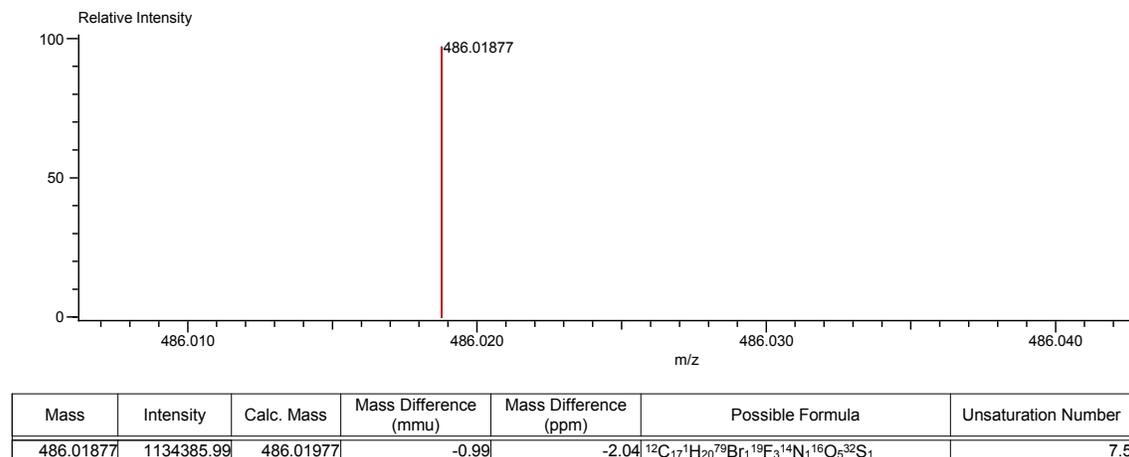
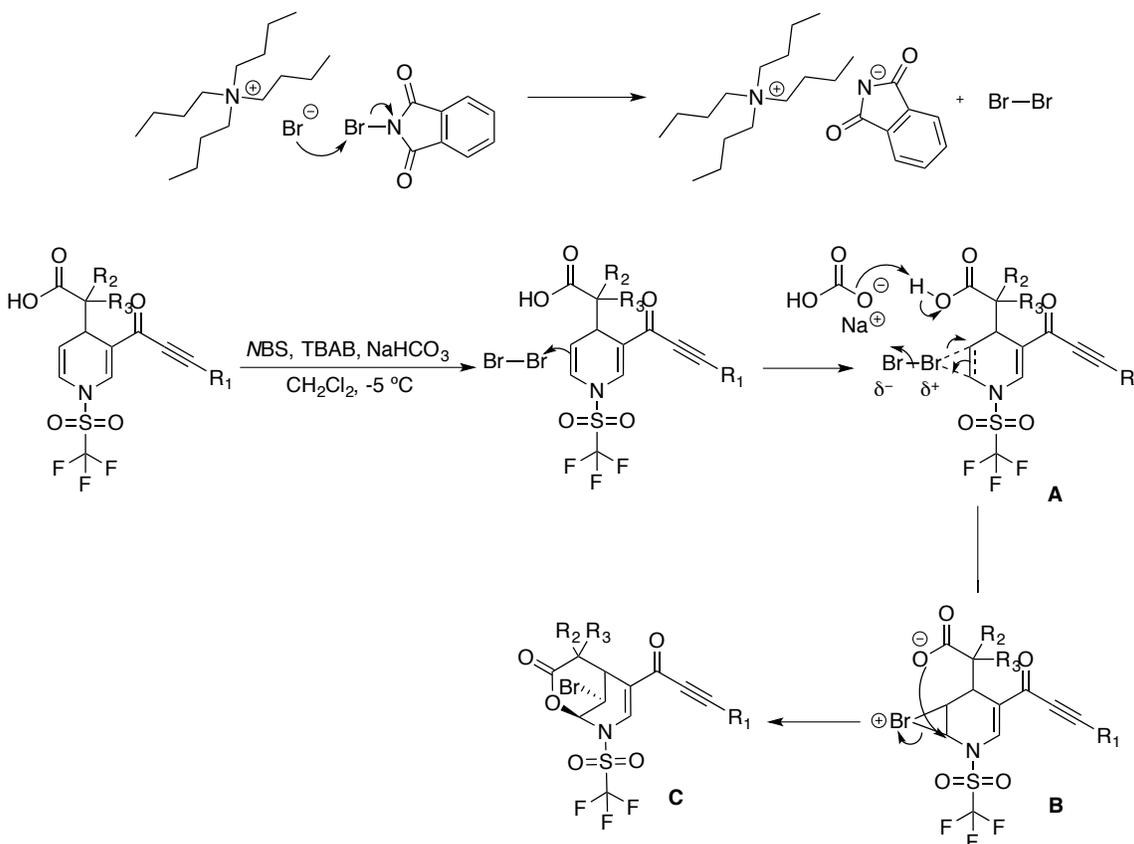


Figura 30. Espectro de masas de alta resolución (DART⁺) de **4e**.

4.4.4 Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, se lleva a cabo la formación de un ion bromonio (**A**). Seguido del ataque nucleofílico del carboxilato a intermediario bromonio (**B**), formándose la lactona correspondiente (**C**) (Esquema 69).



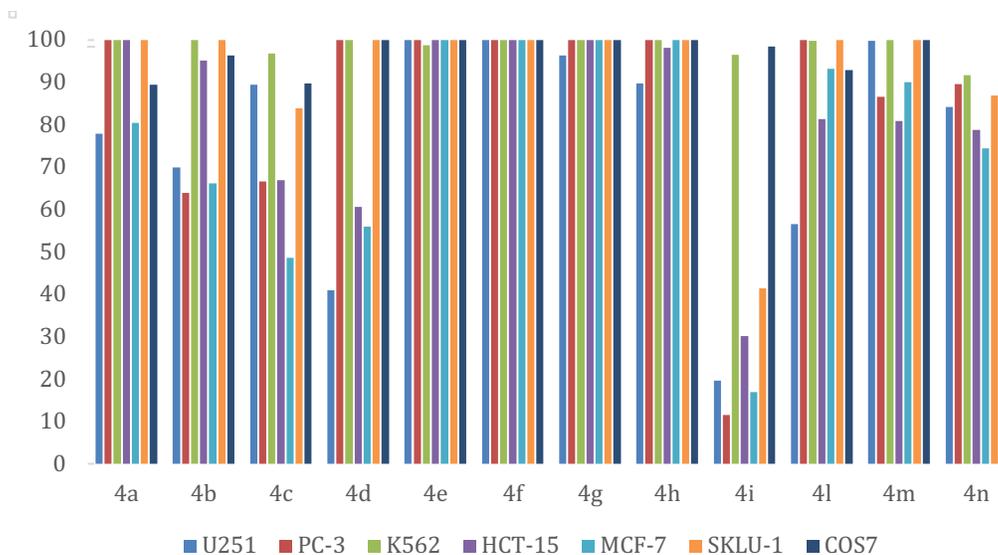
Esquema 69. Posible mecanismo para la bromolactonas.

4.4.5 Evaluación de la actividad biológica

La actividad citotóxica de las δ -bromolactonas fue evaluada en diversas líneas celulares cancerígenas humanas : U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica. Los resultados obtenidos para este ensayo se muestran en la **Tabla 9** y en la **Gráfica 2**. En las cuales, se representa el porcentaje de inhibición que genera cada lactona a una concentración 25 μ M.

Tabla 9. Actividad citotóxica de las bromolactonas

Muestra	Código	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
4a	ATC63	77.9	100	100	100	80.5	100	89.4
4b	ATC64	69.9	63.9	100	95.2	66.2	100	96.3
4c	ATC65	89.5	66.7	96.8	67.0	48.6	83.87	89.7
4d	ATC66	40.9	100	100	60.7	56.0	100	100
4e	ATC67	100	100	98.7	100	100	100	100
4f	ATC68	100	100	100	100	100	100	100
4g	ATC69	96.3	100	100	100	100	100	100
4h	ATC70	89.7	100	100	98.1	100	100	100
4i	ATC71	19.7	11.5	96.5	30.1	16.9	41.36	98.4
4l	ATC72	56.6	100	99.8	81.4	93.2	100	92.9
4m	ATC73	99.8	86.6	100	80.9	90.0	100	100
4n	ATC74	84.2	89.6	91.7	78.8	74.4	86.9	87.9
Etopósido	-	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54	-

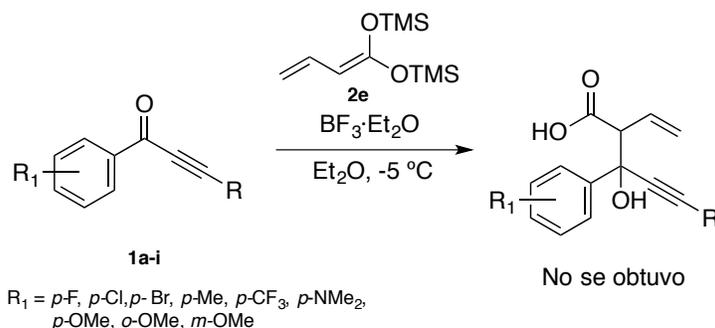


Grafica 2. Representación gráfica del porcentaje de inhibición que generan las δ -bromolactonas.

El análisis de los datos demuestra que todas las bromolactonas presentaron alta actividad citotóxica, a una concentración 25 μ M, sobre las seis líneas celulares evaluadas. En especial las lactonas **4e**, **4f**, **4h** y **4h**, presentaron 100 % de inhibición en casi todas las líneas celulares. Pero al igual que los ácidos tienen el inconveniente que también son muy activas frente a la línea no cancerígena del riñón de mono (COS-7). Estas lactonas se caracterizan estructuralmente por poseer un cadena alifática como sustituyente de la inona, los resultados obtenidos nos indican como la presencia de la funcionalidad lactona incrementa sustancialmente la actividad citotóxica de la molécula en comparación de los ácidos carboxílicos precursores, esto quizás es el resultado de la restricción de los grados de libertad en la molécula al exhibir un biciclo, permitiendo que algunas posiciones claves en la interacción con sistemas biológicos se vean fijadas, además de acuerdo a la literatura la función lactona exhibe en muchos casos actividad biológica.

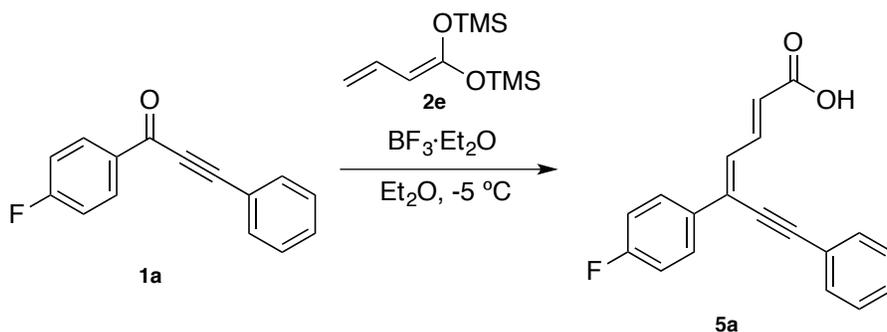
4.5 Síntesis y caracterización de ácidos dieninoicos

Por otro lado, se procedió a llevar a cabo la reacción entre las inonas aromáticas y el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2e** que contiene una doble ligadura adicional, de acuerdo con la metodología de síntesis que contempla; 1) La activación del carbonilo presente en la inona con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y 2) La Adición nucleofílica del acetal de cetena al carbonilo (**Esquema 70**).



Esquema 70. Ruta sintética para la obtención de ácidos dieninoicos.

En la reacción entre la inona **1a** con el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2e**, se podría haber formado el ácido carboxílico correspondiente con un enino en su estructura (**Esquema 70**), el cual podría ser de utilidad en transformaciones hacia la formación de ciclos. Sin embargo, la espectroscopia obtenida del compuesto aislado no correspondió a la del enino. Por el contrario, a la del ácido dieninoico **5a** (**Esquema 71**).

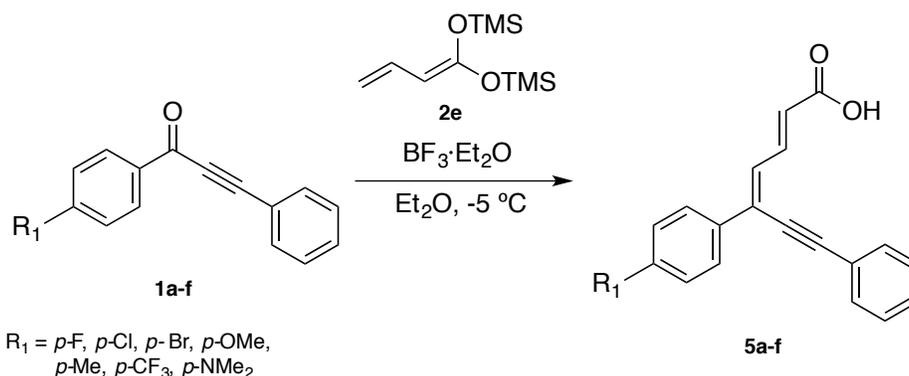


Esquema 71. Síntesis de ácido dieninoico **5a**.

La formación del ácido dieninoico, se explica por la presencia de la doble ligadura adicional en el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2f**, que permite una deslocalización

electrónica sobre este, siendo el carbono más externo el que se adiciona nucleofílicamente al carbonilo.

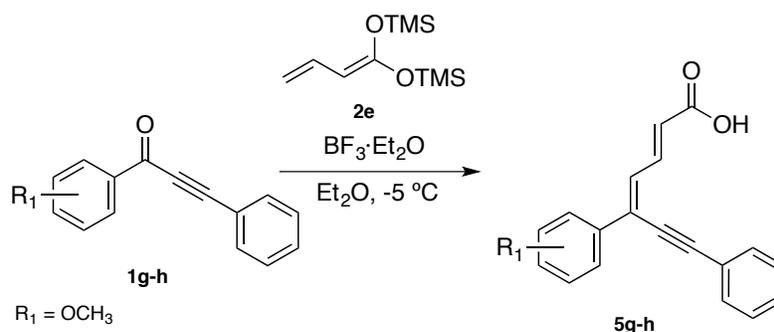
Teniendo plena certeza del producto que se había obtenido a partir de la adición nucleofílica de acetal a la inona de elección, con la finalidad de estudiar el efecto de la electrónico en la formación de los ácidos dieninoicos, se decidió utilizar las inonas que en posición *para* del fenilo presentaran grupos electrodonadores y electroattractores, como Me, NMe₂, F, Cl, Br, CF₃. (**Esquema 72**).



Esquema 72. Síntesis de ácidos dieninoicos con grupos electroattractores y electrodonadores.

Se obtuvieron los ácidos carboxílicos con rendimientos que van del 23 % al 81%. Todos los compuestos son sólidos amarillos, muy polares, solubles en acetona y dimetilsulfoxido. No fue posible determinar la influencia electrónica de los sustituyentes en las inonas, debido a que si se comparan los resultados obtenidos para **5a** y **5e**, cuyos sustituyentes son F y OCH₃ respectivamente, se tienen rendimientos muy similares, siendo estos de naturaleza electrónica contraria. Sin embargo, para el producto **5d**, se tiene un excelente rendimiento del 81% el cual presenta un sustituyente electroattractor CF₃. Para el sustituyente NMe₂, se obtuvieron únicamente trazas, pero dicho resultado se atribuye en gran medida a la conocida coordinación del ácido de Lewis (BF₃·Et₂O) al nitrógeno, lo cual termina envenenando la reacción.

También se revisó el efecto derivado del cambio en la posición del sustituyente en el anillo aromático. Se utilizaron las inonas que en posición *orto* y *meta* del fenilo presentarían el grupo electrodonador -OCH₃ (**Esquema 73**).



Esquema 73. Estudio del cambio en la posición del sustituyente.

Se sintetizaron los ácidos carboxílicos **5g** y **5h** con rendimientos del 18% y 35% respectivamente. Como era de esperar, es posible destacar la posible influencia estérica del sustituyente en posición *orto*, debido a que si comparamos los resultados obtenidos cuando el sustituyente está en *para* y *meta* son ligeramente inferiores, por el impedimento al ataque nucleofílico.

Los resultados obtenidos son expresados en la **Tabla 10**. Se prepararon los ácidos dienenoicos **5a-i**.

Tabla 10. Síntesis de ácidos dienenoicos			
Compuesto	R ₁	Posición	Rendimiento (%)
5a	F	<i>para</i>	27
5b	Cl	<i>para</i>	63
5c	Br	<i>para</i>	75
5d	CF ₃	<i>para</i>	81
5e	OCH ₃	<i>para</i>	23
5f	CH ₃	<i>para</i>	43
5g	OCH ₃	<i>orto</i>	18
5h	OCH ₃	<i>meta</i>	35
5i	NMe ₂	<i>para</i>	trazas

Los compuestos **5a-i** presentan similitudes estructurales y muestran un patrón general de señales en los espectros de RMN, en los cuales solo varían algunos desplazamientos para los núcleos de ^1H y ^{13}C .

4.5.1 Estudio de RMN para ^1H y ^{13}C

Para ilustrar las señales en los espectros de RMN, para los núcleos de ^1H y ^{13}C se seleccionó al compuesto **5a**. La asignación de los núcleos de ^1H para la molécula **5a** con sus correspondientes desplazamientos en el espectro de RMN ^1H se muestran en la **Figura 31**.

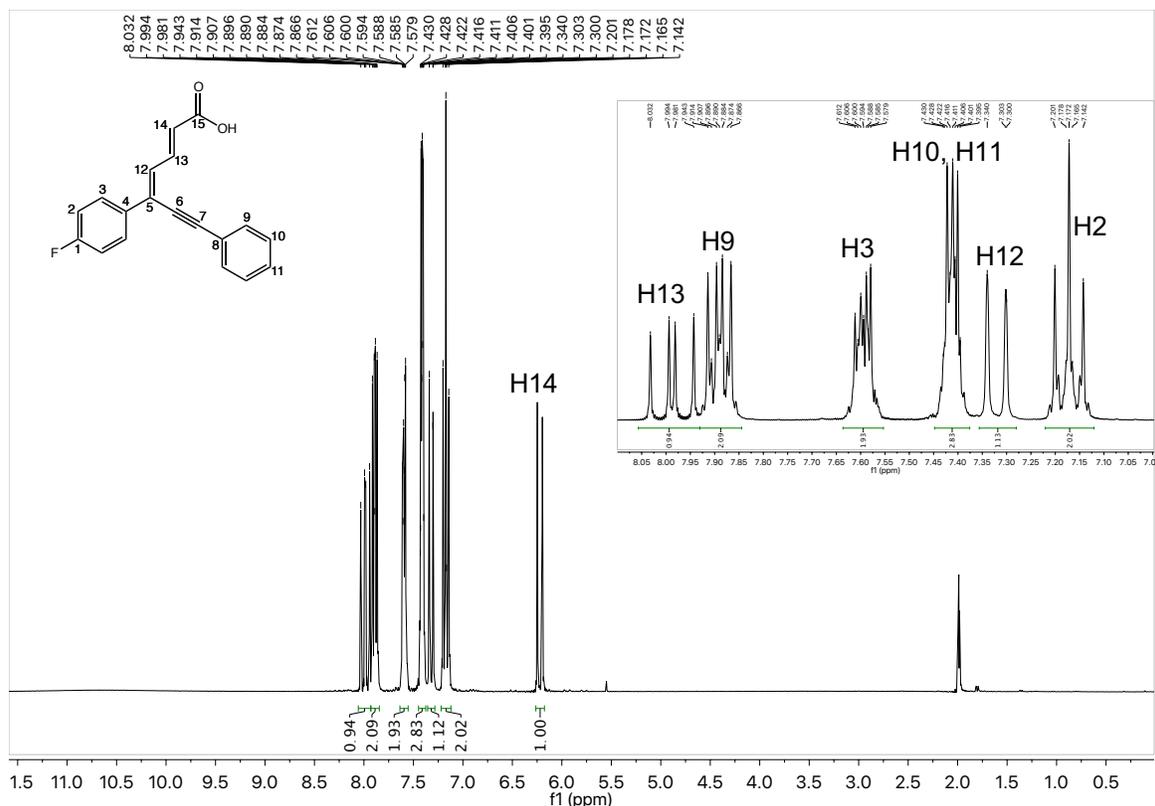


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) para **5a**.

Debido a que nuestra molécula solo presenta hidrógenos unidos a carbonos sp^2 de carácter aromático y pertenecientes a dobles ligaduras, en el espectro de RMN ^1H de **5a** se pueden apreciar siete señales en la región de 8.10 a 6.25 ppm. Primeramente, se observa una señal doble de doble (dd) centrada en 7.98 ppm

que se asigna a H13, con constantes de acoplamiento de $J=15.3$ Hz y $J= 11.4$ Hz. Las señales de los 7 protones de los sistemas aromáticos están comprendidas entre 7.91 y 7.39 ppm y aparecen como señales múltiples. En 7.32 ppm se puede visualizar una señal doble (d) con una constante de acoplamiento de 11.2 Hz asignada a H12. En 6.22 ppm se puede distinguir una señal doble (d) con una constante de acoplamiento $J= 15.3$ Hz que pertenece al protón H14 de la doble ligadura vecina a la función ácido.

La asignación de los núcleos de carbono para la molécula **5a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^{13}C se muestran en la **Figura 32**.

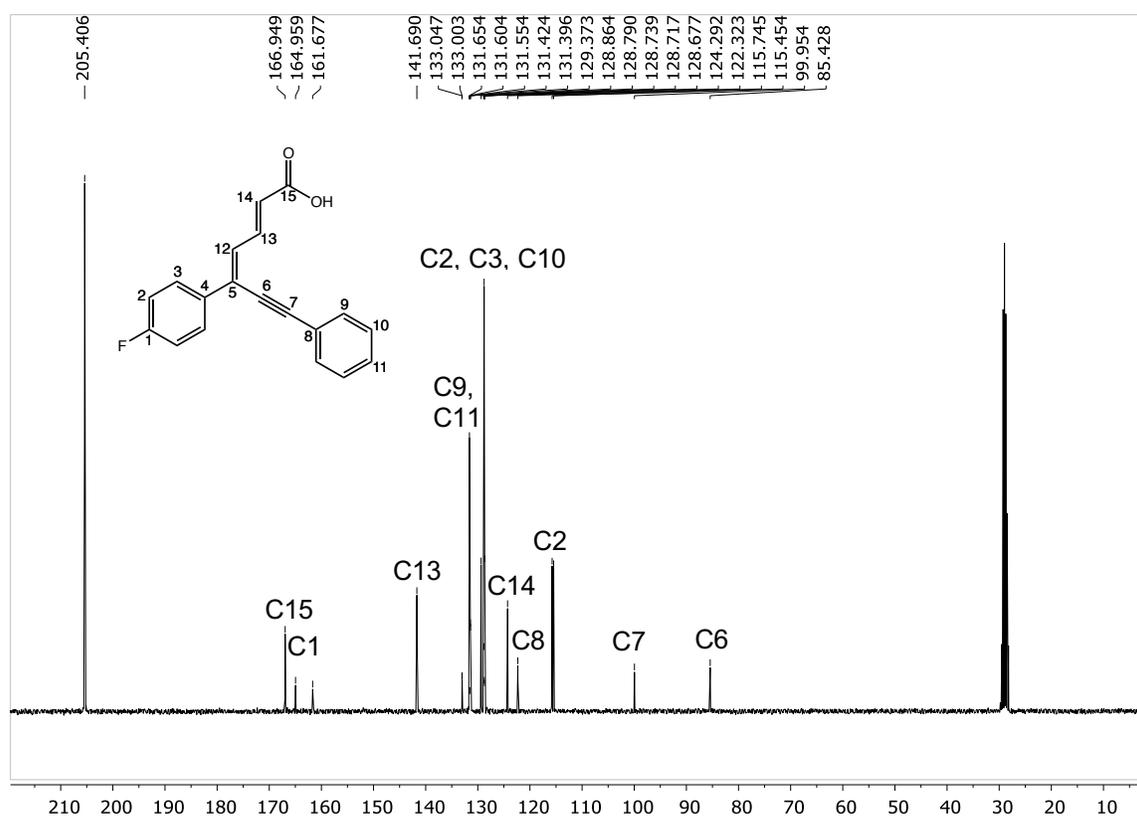


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, Acetona- d^6) para **5a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **5a**, se puede ver a frecuencia alta la señal correspondiente a el carbonilo (C=O) del ácido en 166.9 ppm. La señal del

carbono cuaternario unido a un flúor en 163.3 ppm, presenta un desdoblamiento como resultado del acoplamiento C-F. En la región comprendida entre 141.4 y 122.3 ppm se localizan los carbonos del anillos aromáticos y las dobles ligaduras. Asimismo, se aprecian los carbonos de la triple ligadura en 99.9 y 85.4 ppm asignadas a C7 y C6 respectivamente.

4.5.2 Estudio de espectroscopia de IR

En el espectro de IR de **5a** se observa una banda ancha centrada en 2982 cm^{-1} característica de la vibración del enlace -OH del grupo funcional ácido carboxílico. Además, se ve la banda correspondiente a la tensión $\text{C}\equiv\text{C}$ del alquino en 2196 cm^{-1} y una banda del estiramiento $\text{C}=\text{O}$ del carbonilo de ácido en 1680 cm^{-1} . Asimismo, se aprecia una banda intensa para las dobles ligaduras en 1590 cm^{-1} (**Figura 33**).

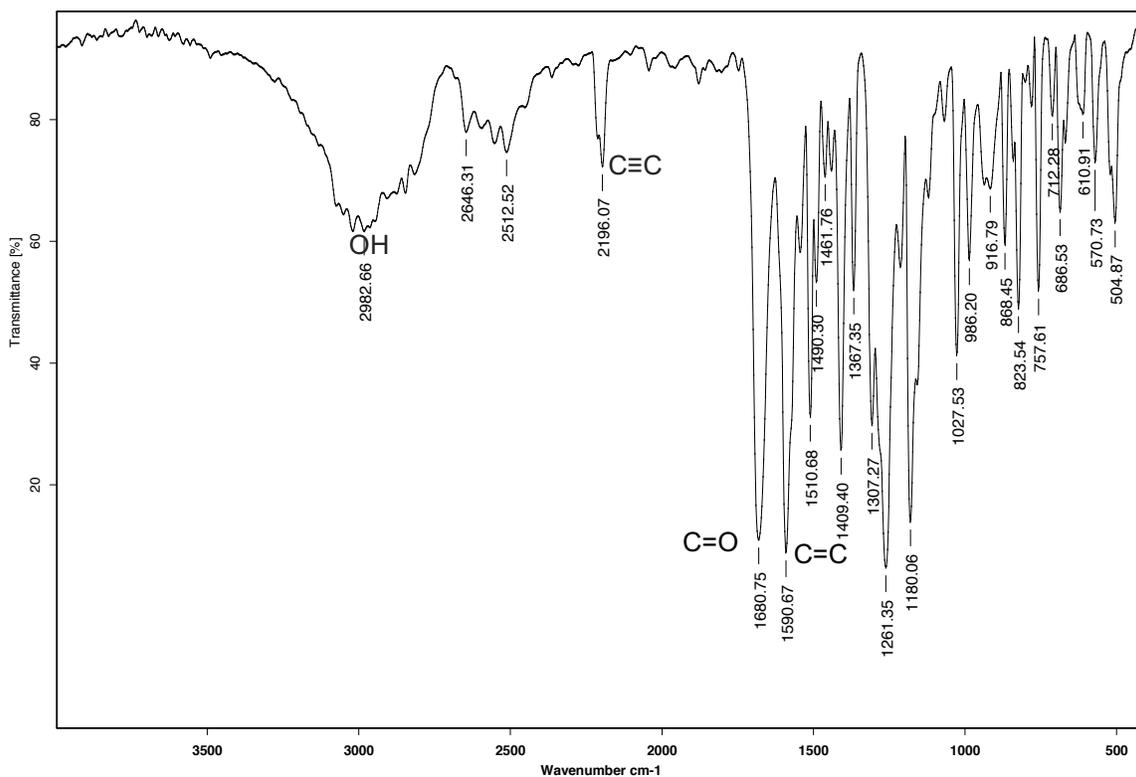


Figura 33. Espectro de IR (pastilla) de **5a**.

4.5.3 Estudio de espectrometría de masas

La espectrometría de masas de **5a** muestra al pico $[M+1]^+$ en m/z 293 correspondiente al ion molecular del compuesto. También se observa el fragmento resultado de la pérdida de un hidroxilo en m/z 275. Debido a que la técnica de adquisición utilizada es DART⁺ se pueden observar el pico $[M+H_2O]^+$ en m/z 310. (**Figura 34**). Se llevó a cabo, de igual modo la determinación de la masa exacta del compuesto **5a**, mediante un análisis de espectrometría de masas de alta resolución, en el cual se obtuvo una masa de 293.0984 u.m.a para C₁₉H₁₄FO₂, valor que verifica la masa calculada de 293.0977 u.m.a (**Figura 35**).

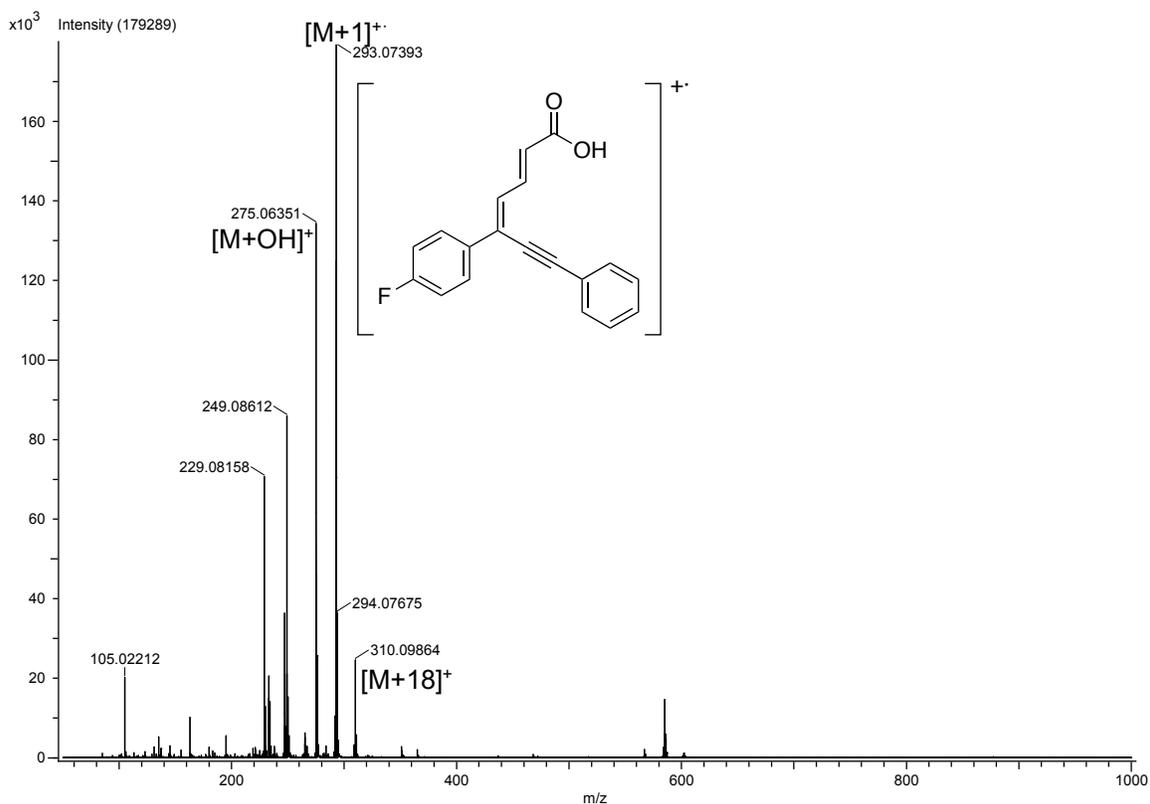


Figura 34. Espectro de masas (DART⁺) de **5a**.

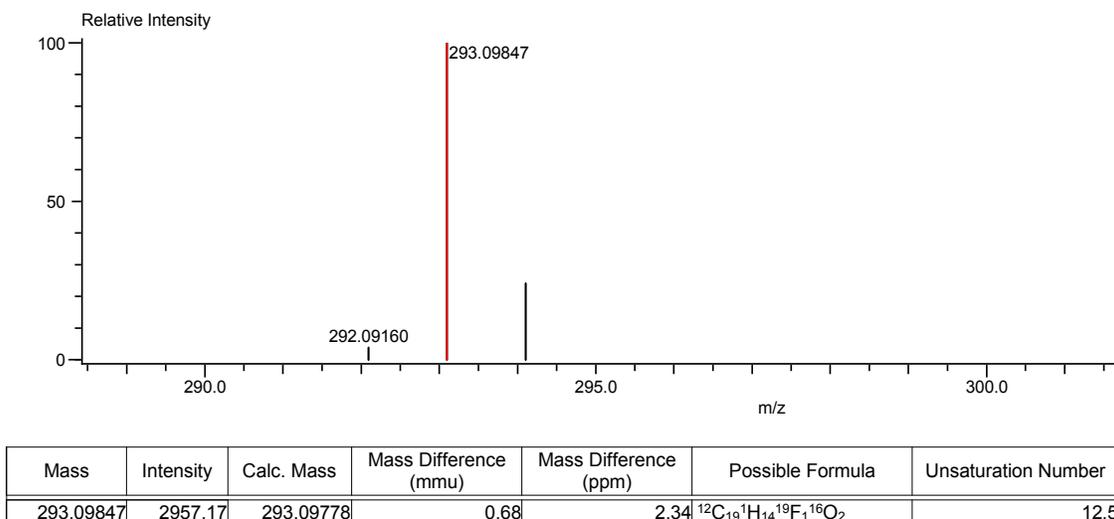


Figura 35. Espectro de masas (DART⁺) de **5a**.

4.5.4 Estudio de rayos X

La obtención de un cristal adecuado, obtenido mediante recristalización en un sistema hexano/diclorometano, permitió realizar el estudio de difracción de rayos-X de monocristal para **5a**. La solución a los picos de densidad electrónica permitió obtener la proyección ORTEP de la **Figura 36**. La estructura obtenida por difracción de rayos X confirma plenamente la formación del ácido dienoinico con el sustituyente F sobre uno de los anillos de aromáticos

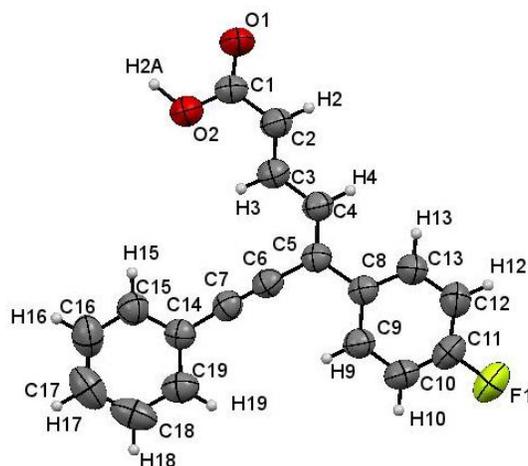
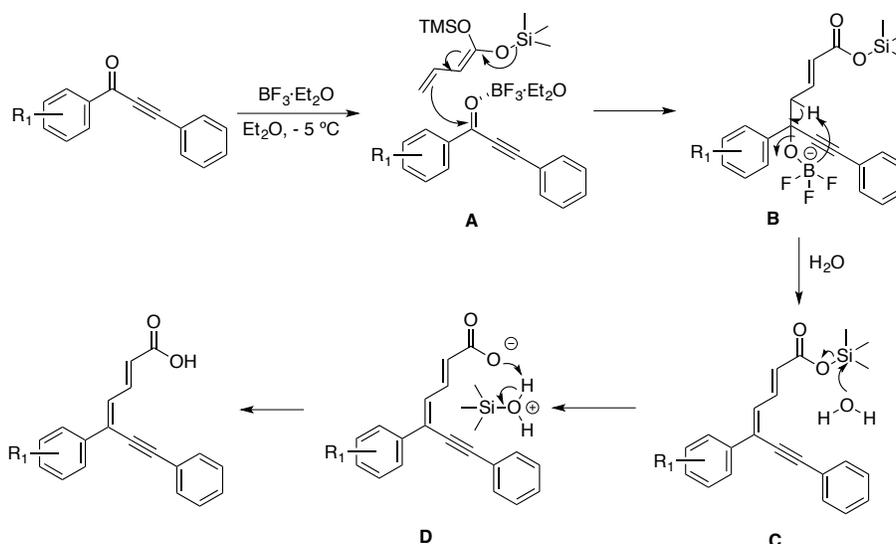


Figura 36. Proyección ORTEP para la estructura del compuesto **5a**.

La estructura de **5a** presenta un grupo especial P 21 / n en un sistema cristalino monocíclico y la disposición estructural mostró la formación del ácido dienoinoico en conformación (*E*, *Z*). Los parámetros geométricos de la distancia de enlace para C-O en carbonilo e hidroxilo mostraron buena diferenciación, con valores de 1.242(19) Å para el carbonilo y 1.289(2) Å para el hidroxilo. Por otro lado, las distancias de enlace de los alquenos muestran una ligera diferencia con respecto a su alargamiento, siendo el más cercano al carboxilo, el de longitud más corta 1.327(2) Å, con respecto al otro doble enlace de 1.352(2) Å. Sin embargo, ambas distancias de enlace están en el intervalo de parámetros aceptables para dobles ligaduras C=C. Con respecto a la triple ligadura, tiene una longitud C≡C de 1.196(2) Å, valor muy coherente para este tipo de enlace. Además, se pueden analizar las interacciones intramoleculares que presentan estas moléculas, haciendo evidente la interacción del tipo de puente de hidrógeno entre el hidroxilo de un ácido carboxílico y el carbonilo de la misma molécula O1-H2A-O2, con una distancia de 1.09(2) Å. Finalmente, se puede observar una interacción intermolecular, ahora entre el oxígeno de un ácido carboxílico con el protón de uno de los anillos aromáticos de otra molécula C12-H12-O1, con un alargamiento de 0.93 Å. Estos tipos de interacciones son comunes en las moléculas de ácidos carboxílicos debido a su tendencia a formar dímeros en su forma cristalina.

4.5.5 Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, se propone la activación del grupo carbonilo por medio del BF₃·Et₂O, seguido del ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena con deslocalización hacia el carbono terminal (**A**). Posteriormente, se efectúa una reacción de eliminación del óxido de boro, posibilitando la formación de un doble enlace adicional (**B**). Después, se efectúa una reacción de hidrólisis del enlace O-Si (**C**). Por último, se lleva a cabo un equilibrio ácido-base entre el intermediario carboxilato y la especie de óxido de silicio, formándose el ácido dienoinoico correspondiente (**D**) (**Esquema 74**).



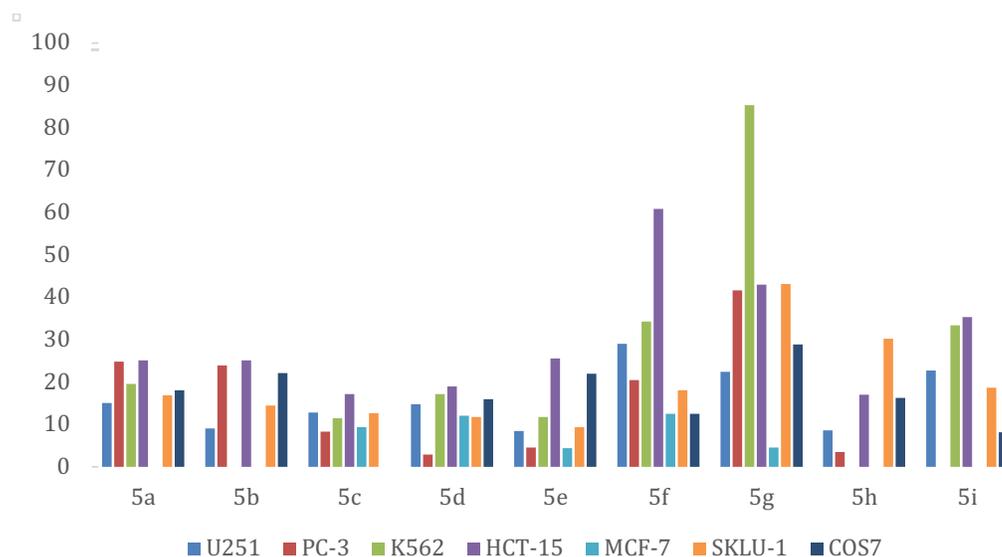
Esquema 74. Posible mecanismo para la formación de ácidos dieninoicos.

4.5.6 Evaluación de la actividad biológica

La actividad citotóxica de los ácidos dieninoicos a 25 μM , fue evaluada en diversas líneas celulares cancerígenas humanas U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón y COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa). Los resultados obtenidos de este ensayo, se muestran en la **Tabla 11** y en la **Gráfica 3**, en las que se representa el porcentaje de inhibición que genera cada ácido utilizando como vehículo: DMSO.

Tabla 11. Actividad citotóxica de los ácidos dieninoicos

Muestra	Código	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
5a	ATC53	15.1	24.9	19.6	25.1	NC	16.9	18.0
5b	ATC54	9.0	23.9	NC	25.2	NC	14.5	22.1
5c	ATC55	12.8	8.3	11.5	17.1	9.3	12.7	NC
5d	ATC61	14.8	2.9	17.1	18.9	12.1	11.7	15.9
5e	ATC56	8.5	4.5	11.7	25.52	4.4	9.4	22.0
5f	ATC57	29.0	20.5	34.3	60.9	12.5	18.1	12.5
5g	ATC58	22.4	41.6	85.4	43.0	4.6	43.2	28.9
5h	ARC59	8.6	3.5	NC	17.0	NC	30.3	16.3
Etopósido	-	95.68	46.87	74.59	86.4	58.4	86.54	-



Grafica 3. Representación gráfica del porcentaje de inhibición que generan los ácidos dienoinicos.

El análisis de los datos muestra que los ácidos dienoinicos presentan baja actividad citotóxica en una concentración 25 μM , ya que no lograron inhibir por lo menos el 50% de las células cancerígenas, con la excepción del ácido **5g**, que tiene 85.4 % de inhibición para la línea celular K562 = leucemia. Además, de la actividad esta molécula tiene una cierta selectividad, ya que al igual que sus análogos presenta una inhibición menor al 50 % en las otras líneas celulares. Asimismo, se puede ver una mayor afinidad hacia las células cancerígenas, pues frente a la línea no cancerígena COS-7, solo alcanza un 28.9 % de inhibición. Dicho ácido se caracteriza estructuralmente por poseer el sustituyente $-\text{OCH}_3$ en posición *orto* del anillo aromático, lo cual hace evidente que la posición del sustituyente en este caso influye sustancialmente en la actividad citotóxica, lo cual queda claro al comparar la inhibición exhibida frente a esa misma línea celular con los ácidos que tienen el mismo sustituyente **5e** y **5h**, ya que para **5e** con el sustituyente en *para* la actividad es muy baja, de apenas el 19.6 % y nula para **5h** con sustituyente en *meta*.

4.5.7 Evaluación como agentes dopantes en semiconductores orgánicos.

Durante los últimos años la demanda de nuevos materiales con propiedades electrónicas modulables ha inducido la investigación en el desarrollo de materiales orgánicos, que presenten brechas energéticas bajas valencia/conducción, como materiales donadores de electrones, o bien como electroaceptores más eficientes.¹²²

El término “semiconductor orgánico” fue introducido en los años 50 por Takeo Iikeda, expresión que describe a un material orgánico eléctricamente conductor.¹²³ Los compuestos semiconductores orgánicos han atraído un gran interés, debido a la aplicación que tienen en el campo de la electrónica como diodos, OLED's, etc,¹²⁴ además, de presentar un proceso de fabricación rentable de bajo costo. Los semiconductores orgánicos se clasifican en función de su tamaño y su masa molar, en dos categorías principales, que son idénticas en términos de comportamiento físico, pero difieren en términos de los procesos de fabricación utilizados. Las moléculas pequeñas, con una masa molar relativamente baja, se pueden depositar por evaporación al vacío. Los polímeros, moléculas con un patrón repetitivo regular, que forman largas cadenas formadas por entidades elementales (monómeros), se emplean mediante técnicas húmedas.¹²⁵

En el campo de la electrónica cabe resaltar que gracias a una gran variedad de valores de banda prohibida (en inglés “band gap”) en semiconductores (1-3 eV), se han llevado avances en la búsqueda de semiconductores orgánicos. La banda prohibida o brecha energética es la diferencia de energía entre la banda de valencia, conocida también en los semiconductores orgánicos como orbital molecular ocupado de más alta energía (en inglés HOMO) y la banda de conducción, conocida como orbital molecular vacío de más baja energía (en inglés LUMO).¹²⁶

El band gap óptico (E_g) es una característica importante de los semiconductores con determinadas aplicaciones en optoelectrónica. La espectroscopia de absorción electrónica, en la región UV-vis es frecuentemente usada para

caracterizar semiconductores en películas delgadas. Debido a la baja dispersión en películas sólidas, son de fácil adquisición los valores de E_g de su espectro de absorción conociendo su espesor. Entre los modelos empíricos para el tratamiento de los datos obtenidos de manera experimental para obtención del E_g , se pueden mencionar algunos métodos propuestos por Tauc, Cody y Sokolov para materiales principalmente amorfos. Los modelos antes mencionados se basan en los principios de Mott y Davis, los cuales indican la existencia de dos tipos de transiciones en semiconductores, las directas e indirectas.¹²⁷ En la transición directa, un electrón en la banda de valencia es absorbido por un fotón, atravesando la banda prohibida para posteriormente pasar por la banda de conducción. En transiciones indirectas, aunado a la absorción del fotón, existe un intercambio de un fotón de la red, lo que permite el cambio en el vector de onda del electrón.

Para los semiconductores cristalinos, la transición de menor valor es el ancho de la banda prohibida, correspondiente a las transiciones directas, por el contrario, en los semiconductores amorfos son las transiciones indirectas las que determinan la band gap.

La determinación precisa de la brecha de banda óptica del material (E_g) es crítica para predecir su posible aplicación y el rendimiento en dispositivos electrónicos. Las técnicas comúnmente utilizadas para las mediciones de E_g incluyen las espectroscópicas basadas en la absorción, como mediciones de transmisión en películas delgadas.

La reducción de la banda prohibida electrónica es un caso de estudio de interés en el campo de los materiales electrónicos orgánicos. Una forma de llevar a cabo este proceso es mediante el dopaje, que bien puede ser de tipo n o p , en el que se extiende la banda p -conjugada de la molécula, o bien, a través de los efectos electrónicos de los sustituyentes presentes en la misma. Para mejorar la conductividad eléctrica de los semiconductores, se utilizan impurezas añadidas a voluntad. A dicha operación se le denomina dopado, el cual puede ser de dos tipos: a) impurezas pentavalentes, que son elementos cuyos átomos tienen cinco

electrones de valencia en su orbital exterior, como el fósforo, el antimonio y el arsénico y b) impurezas trivalentes, que son elementos cuyos átomos tienen tres electrones de valencia en su orbital exterior, como el boro, galio e indio.

Cuando a un material semiconductor se le introducen impurezas de tipo P por un lado e impurezas tipo N por otro, se forma una unión PN. Los electrones libres de la región N más próximos a la región P se difunden en ésta, produciéndose la recombinación con los huecos más próximos de dicha región. En la región N se crean iones positivos y en la región P se crean iones negativos. Por el hecho de formar parte de una red cristalina, los iones mencionados están interaccionados entre sí y, por tanto, no son libres para recombinarse

La capa activa de los semiconductores, generalmente, está constituida por dos componentes, uno electrodonador (D) y otro electroaceptor (A), ensamblados en una estructura bicapa o en forma de mezcla, conocida como heterounión de volumen (BHJ). Los semiconductores del tipo BHJ han mostrado una mayor eficiencia respecto a los dispositivos convencionales en forma de bicapa.¹²⁸

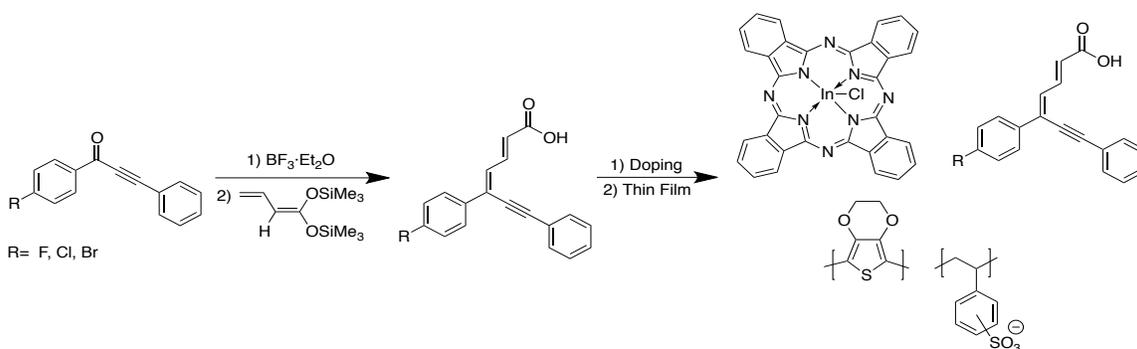
Los semiconductores orgánicos están formados a partir de moléculas conjugadas ricas en electrones π , debido a que los enlaces π son energéticamente accesibles para el transporte de cargas y favorecen la deslocalización electrónica sobre un sistema π conjugado. Dando lugar a la conducción electrónica en la molécula. Sin embargo, la deslocalización también facilita el transporte de carga entre moléculas, dando la mejor distribución espacial de la carga deslocalizada con los estados electrónicos de las moléculas adyacentes.

Debido a la deslocalización de los electrones π , las moléculas conjugadas pueden ser ionizadas con relativa facilidad y un electrón puede pasar del HOMO al LUMO creando una vacancia o un electrón-hueco, posterior a la excitación dicho electrón puede migrar a través de la molécula. Si un electrón es removido del HOMO y pasa al LUMO, se forma un ion radical (excitón) que puede ser positivo (catión) o negativo (anión).

Ciertas moléculas orgánicas en estado sólido pueden ser utilizadas como materiales orgánicos semiconductores. En dichos materiales debe existir un potencial de ionización (donador) y afinidad electrónica (aceptor) adecuados. Para conseguir una separación de cargas eficiente, es necesario que el HOMO y el LUMO del material donador sean superiores en energía a los del material aceptor. Si la diferencia es pequeña, la disociación del excitón se vera dificultada, mientras que, si es grande, habrá pérdida de gran cantidad de energía. En consecuencia, la conductividad de un semiconductor orgánico dependerá de la facilidad con la que un electrón puede pasar de un orbital HOMO a un orbital LUMO entre materiales donadores y aceptores.

Aprovechando la conjugación extendida en los ácidos (2*E*, 4*Z*)-5, 7-difenilhepta-2, 4-dien-6-inoicos, se pensó en su posible aplicación en materiales moleculares orgánicos conjugados, para estudiar su comportamiento como semiconductores orgánicos de tipo n. Estos ácidos (2*E*, 4*Z*)-5, 7-difenilhepta-2, 4-dien-6-inoicos se doparon con el cloruro de ftalocianina de indio (III)(In(III)PcCl). un semiconductor de tipo p. El catión metálico diamagnético de indio (III) fue seleccionado en este estudio como metal central en la cavidad de la ftalocianina para mejorar sus propiedades ópticas.¹²² Además, la ftalocianina de indio (III) sustituida con cloro monoaxial es especialmente conocida como un material prometedor para dispositivos ópticos no lineales (**Esquema 75**).¹²³

El dopaje molecular realizado consistió en mezclar los ácidos con la In(III)PcCl para acortar la distancia entre las dos especies, donante de electrones y aceptor de electrones y así facilitar la transferencia electrónica entre ambas especies. Durante el dopaje, del ácido dieninoico con In(III)PcCl se favoreció la transferencia electrónica por la heterounión a granel mixta (BHJ), dando lugar a una distribución aleatoria entre el ácido y la ftalocianina aumentando sus superficies de contacto.



Esquema 75. Evaluación de los ácidos dienoinicos como agentes dopantes.

Los resultados de microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectrometría de dispersión de rayos X (EDS) para **3b: InPc** se muestran en la **Figura 37**, se obtuvieron resultados similares para el resto de los semiconductores. Los ácidos dienoinicos y el In(III)PcCl integran los semiconductores orgánicos y son responsables de la generación de los portadores de carga. El BHJ favorece y aumenta la superficie de contacto ácido/In (III) PcCl que contribuye a la transición de los pares de electrones. La espectroscopía UV-vis se realizó para analizar las transiciones electrónicas que podrían tener lugar dentro de los semiconductores moleculares.

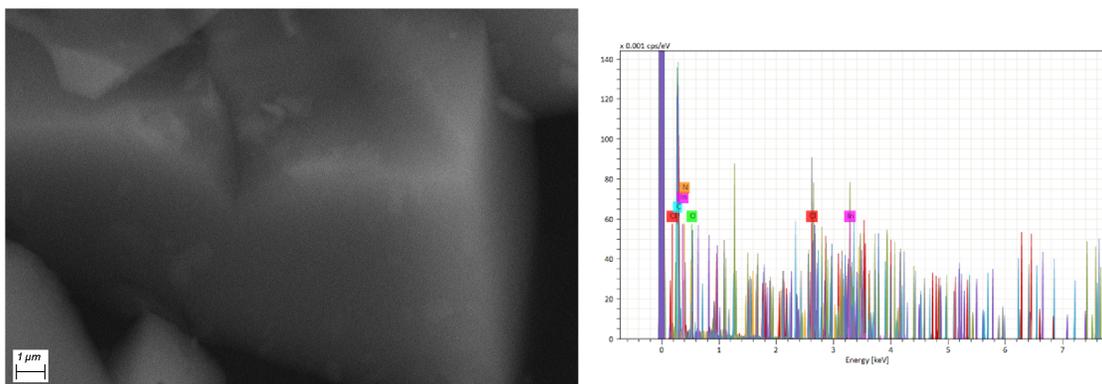


Figura 37. Imagen SEM a 15000x y espectro EDS para 3b: semiconductor InPc

El valor de absorbancia es prácticamente el mismo para los ácidos puros; sin embargo, las propiedades espectrales más significativas son causadas por In(III)PcCl y su sistema de 18 electrones π aromáticos conjugados. El espectro muestra: la banda B en la región UV cercana y la banda Q en el lado rojo del

espectro. Los semiconductores dopados tienen la banda B alrededor de 350 nm. La **Figura 38** muestra los espectros de absorción para cada ácido dieninoico puro y dopado.

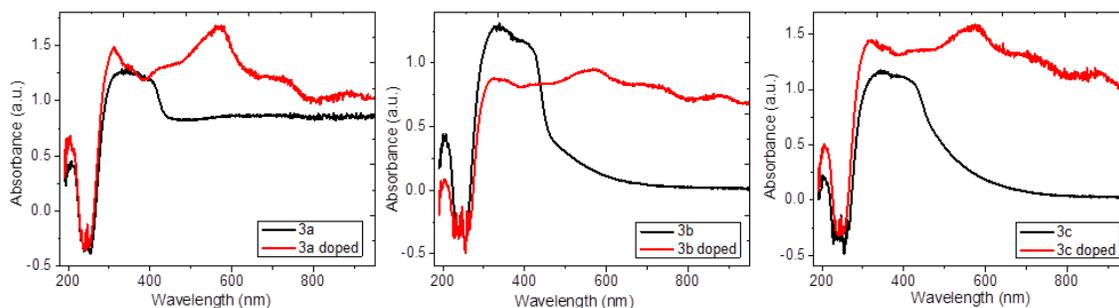
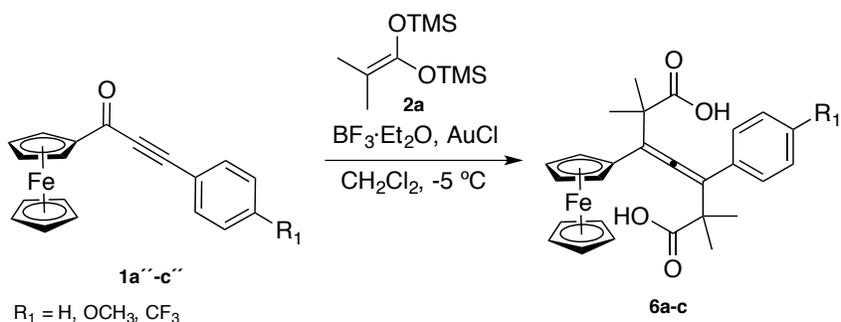


Figura 38. Espectros de absorción para cada ácido dieninoico puro y dopado.

El intervalo de banda óptica de estos semiconductores se evaluó mediante espectroscopía UV-Vis, y los valores encontrados oscilaron entre 1.4 y 2.6 eV. Al comparar el intervalo de banda óptica de los semiconductores dopados con el intervalo de banda de los ácidos puros, se observa una disminución en los valores del intervalo de banda. La heterounión con In (III) PcCl disminuye el valor de E_g . Con el semiconductor dopado obtenido se fabricaron estructuras de heterounión dispersa que luego se mejoraron en su comportamiento eléctrico. Se observó un comportamiento óhmico a bajos voltajes y corriente limitada de carga espacial (SCLC) a voltajes más altos a partir del estudio J(V) llevado a cabo. Sin embargo, en todos los casos, el comportamiento de las estructuras es similar al de un diodo orgánico y los ácidos (2E, 4Z) -5, 7-difenilhepta-2, 4-dien-6-inoico podrían ser utilizados en dispositivos optoelectrónicos.

4.6 Síntesis y caracterización de alenos tetrasustituídos

Se decidió explorar la reactividad de las inonas con el fragmento de ferroceno hacia la formación de alenos tetrasustituídos, para esto se procedió de acuerdo con nuestra propuesta de síntesis que contempla; 1) Doble activación de la inona, en su carbonilo por medio de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y la triple ligadura de una sal de oro 2) la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena (**Esquema 75**).



Esquema 75. Síntesis de alenos tetrasustituídos.

Se hicieron reaccionar las inonas **1a''-1c''** con el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2a** y se obtuvieron los alenos tetrasustituídos **6a-c** como sólidos rojos solubles en diclorometano, en rendimientos moderados que van del 56 % al 24 %.

Se puede destacar la influencia electrónica del fragmento ferroceno, debido a que anteriormente en nuestro grupo de trabajo se había estudiado la reactividad de aril inonas frente a los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, lograndose obtener este tipo alenos en buenos rendimientos. Sin embargo, con las inonas derivadas de ferroceno se recupera gran parte de la materia de partida, lo cual se atribuye a el fuerte carácter electrodonador del ferroceno, disminuyendo la electrofilia del sustrato previamente activado. Los sustituyentes presentes en el anillo aromático también ejercen cierta influencia en la formación de los productos, dado que al comparar los resultados obtenidos para **6b** y **6c**, cuando los sustituyentes son OCH_3 y CF_3 , se obtiene un menor menor rendimiento cuando la naturaleza de este es de carácter electrodonador OCH_3 .

Los rendimientos obtenidos se expresan en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Síntesis de alenos tetrasustituidos		
Compuesto	R ₁	Rendimiento (%)
6a	H	56
6b	OCH ₃	24
6c	CF ₃	47

Los compuestos **6a-c** presentan similitud estructural. Ante este hecho se encontró que tienen un patrón general de señales en los espectros de RMN, con ligeras variaciones, tanto en multiplicidad, integración y desplazamiento químico, para los núcleos de ¹H y ¹³C.

4.6.1 Estudio de RMN para ¹H y ¹³C

Para ilustrar este patrón general de señales en los espectros de RMN, para los núcleos de ¹H y ¹³C se seleccionó al compuesto **6a**. La asignación de los núcleos de ¹H para la molécula **6a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ¹H se muestran en la **Figura 39**.

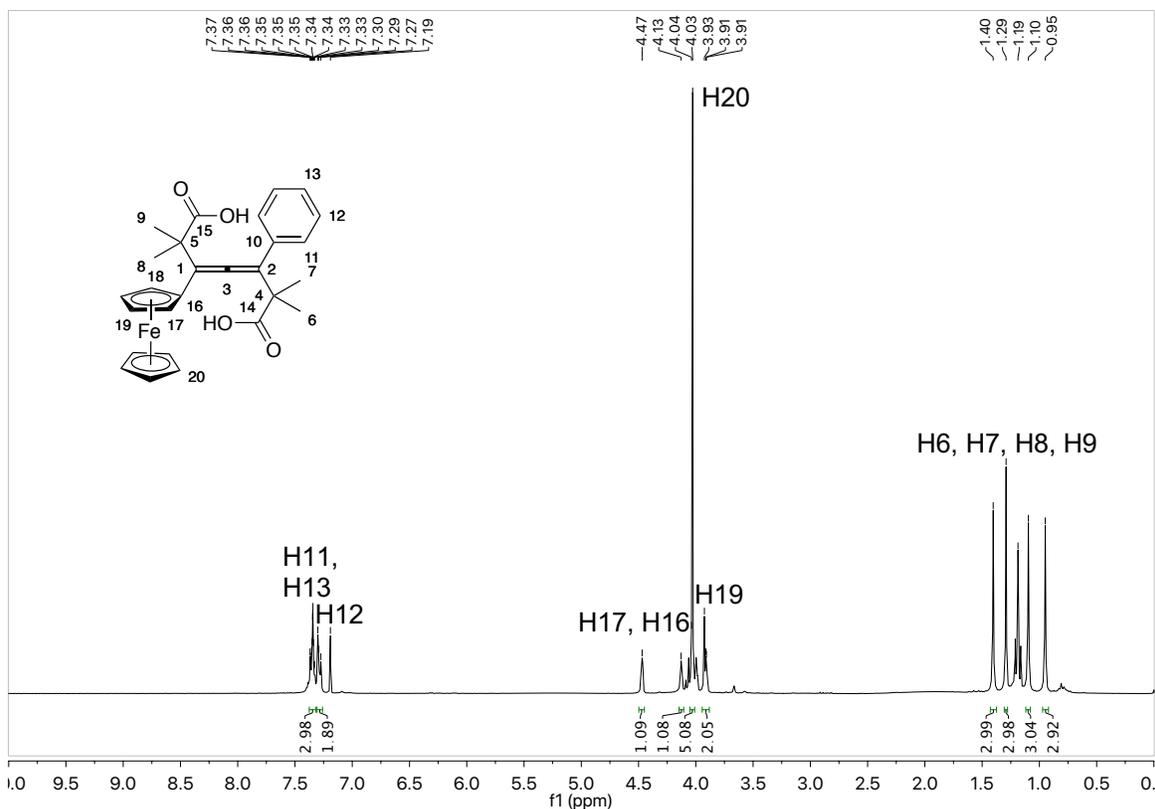


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para **6a**.

Resultados

En el espectro de RMN ^1H de **6a**, se pueden apreciar una señal múltiple en la región comprendida entre 7.37 y 7.19 ppm, que integra para los 5H del anillo aromático. Se observan dos señales simples (s) en 4.47 y 4.13 ppm que corresponde a H17 y H18 de ciclopentadienilo (Cp) sustituido, su desplazamiento difiere sustancialmente posiblemente por interacciones tipo puente de hidrogeno con los oxígenos de los ácidos carboxílicos, mientras que los hidrógenos del Cp no sustituido del ferroceno dan una señal simple que integra para 5H en 4.03 ppm. A baja frecuencia, se pueden ver cuatro señales simples en 1.40, 1.19, 1.10 y 0.95 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilos que integran para 3H cada una. Sin embargo, no se logra observar la señal ancha correspondiente a los hidrógenos de los ácidos carboxílicos.

La asignación de los núcleos de carbono para la molécula **3a** con sus correspondientes señales en el espectro de RMN ^{13}C se muestran a continuación (**Figura 40**).

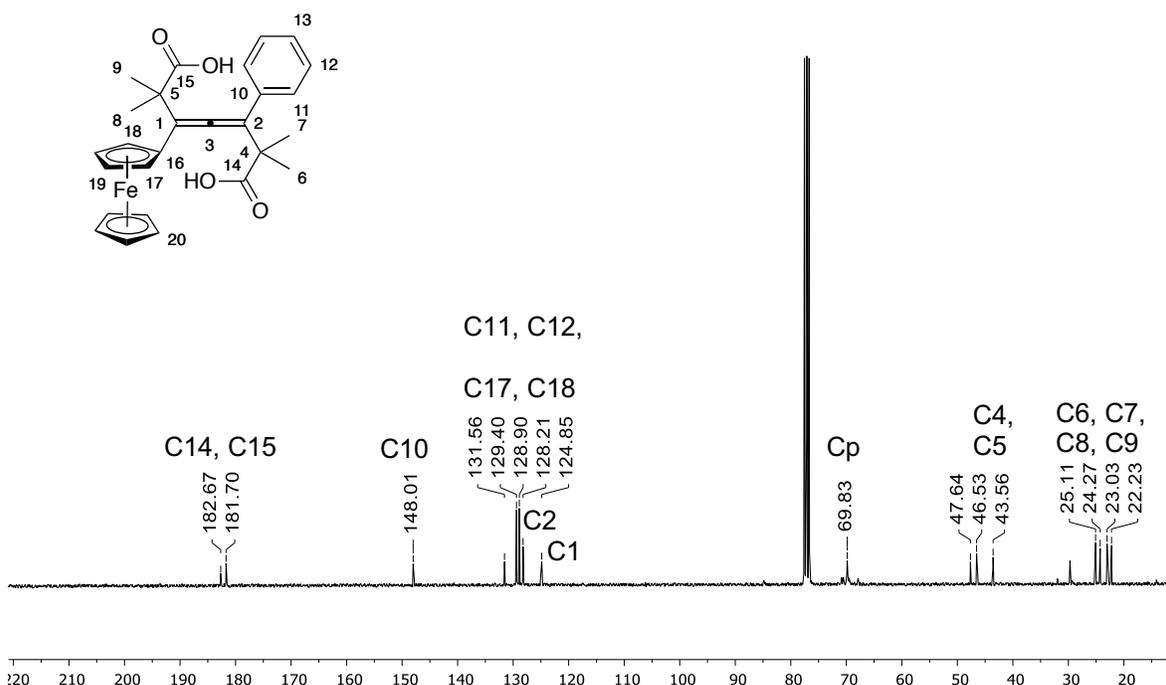


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para **6a**.

El espectro de RMN de ^{13}C de **6a**, no se observa a frecuencia alta aproximadamente a 200 ppm la señal característica al carbono central del aleno ($\text{C}=\underline{\text{C}}=\text{C}$), esto pudiera deberse a la presencia del fragmento ferroceno que no permite la relajación correcta de los núcleos aun en tiempos largos de relajación. Sin embargo, se aprecian claramente las señales pertenecientes a los carbonos del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos, una en 182.6 ppm y la otra en 181.7 ppm. En 148.0 ppm se localiza la señal del carbono cuaternario del anillo aromático C10. Asimismo, se aprecian las señales de intensidad similar concernientes a los otros carbonos aromáticos en 129.4, 128.9 y 128.21 ppm, para C11, C12 y C13 respectivamente. A su vez, se puede observar como la presencia del grupo electrodonador ejerce un claro efecto en los desplazamientos de los carbonos con hibridación sp^2 del grupo aleno, dado que C1 presenta una señal en 124.8 ppm, mientras que la señal de C2, al estar en un ambiente electrónico más desprotegido aparece en 128.21 ppm. Las señales correspondientes a los metilos aparecen en 25.11, 24.27, 23.03 y 22.23 ppm.

4.6.2 Estudio de espectroscopia de IR

En el espectro de IR de **6a** se observa una banda ancha centrada en 2920 cm^{-1} característica de la vibración del enlace -OH de los ácidos carboxílicos y la banda de estiramiento C=O de los carbonilos en 1796 cm^{-1} . Así, como la banda para las dobles ligaduras 1700 cm^{-1} de la función aleno (**Figura 41**).

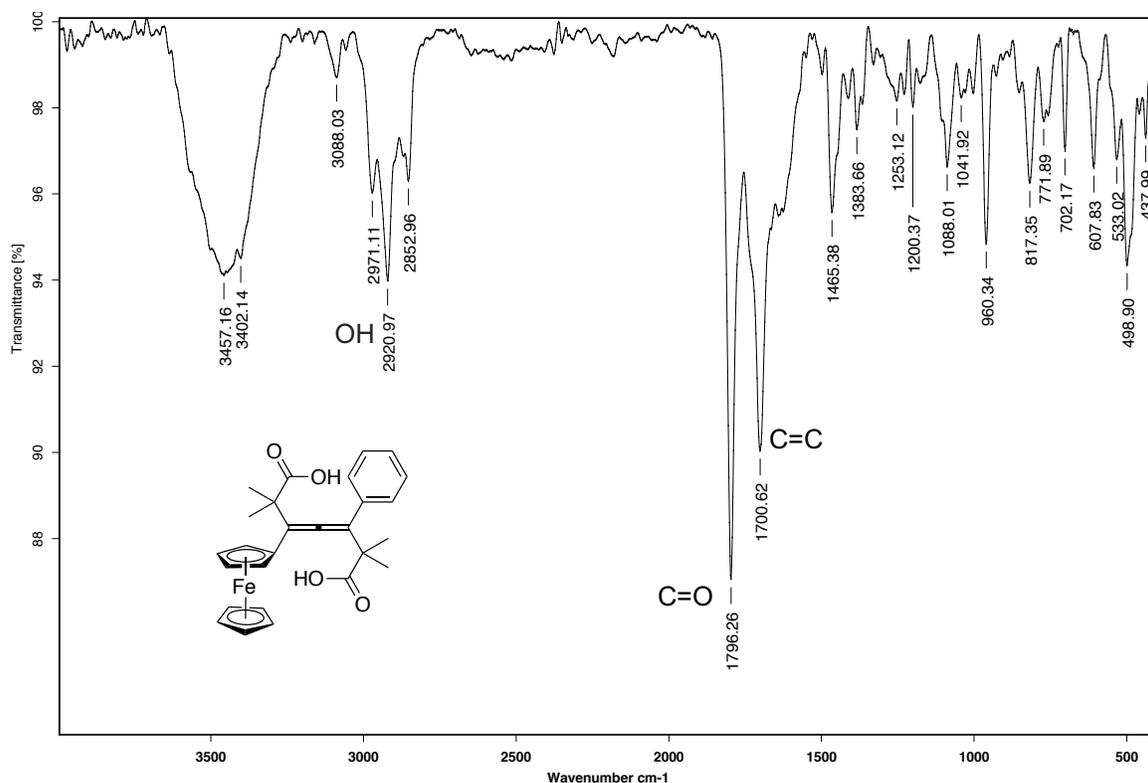


Figura 41. Espectro de IR (pastilla) de **6a**.

4.6.3 Estudio de espectrometría de masas

En el espectro de masas de **6a** aparece el ion molecular $[M+1]^+$ en m/z 473. A su vez, se observan dos picos en m/z 427 y 385 correspondientes a la pérdida de un carboxilo y un fragmento $C_4H_7O_2$ respectivamente. Debido a que la técnica de adquisición utilizada es DART⁺ se pueden observar un pico $[M+H_2O]^+$ en m/z 490 (Figura 42).

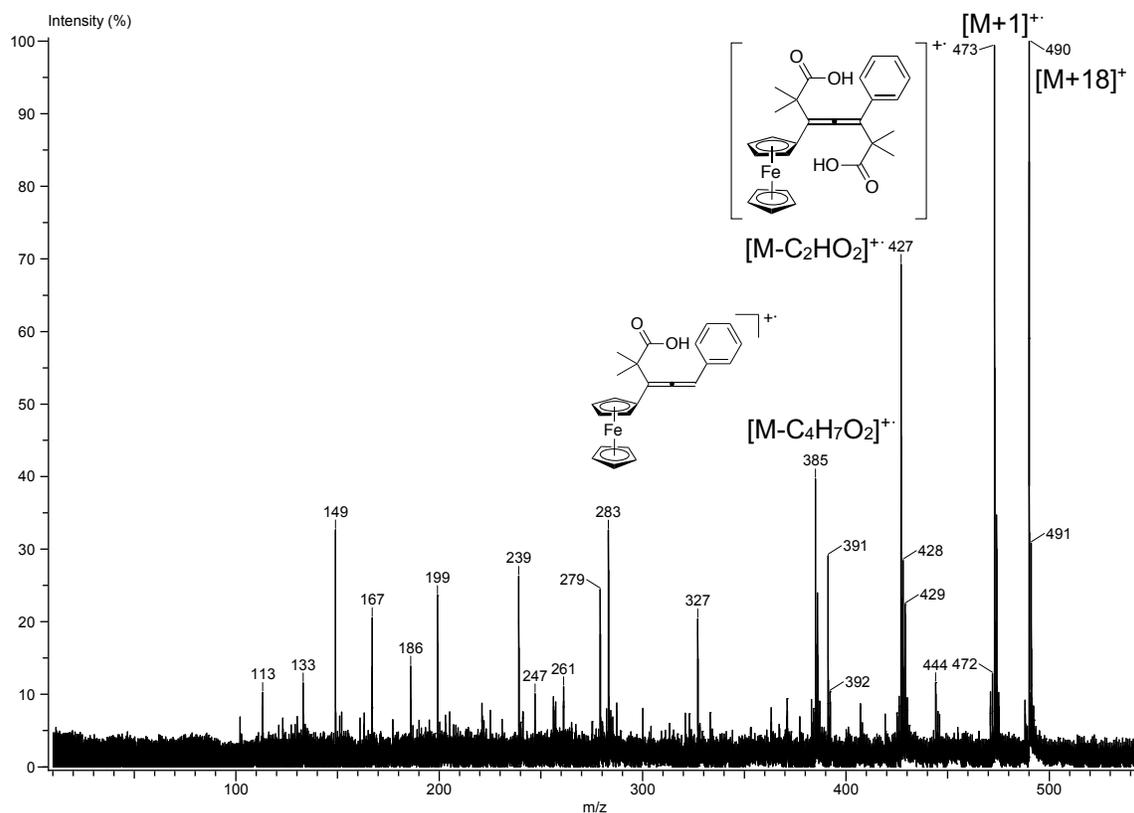


Figura 42. Espectro de masas (DART⁺) de **6a**.

Finalmente, en el espectro de masas de alta resolución podemos corroborar la fórmula molecular del compuesto **6a**, con una masa de 473.1391 u.m.a para C₂₇H₂₉FeO₄ (Figura 43).

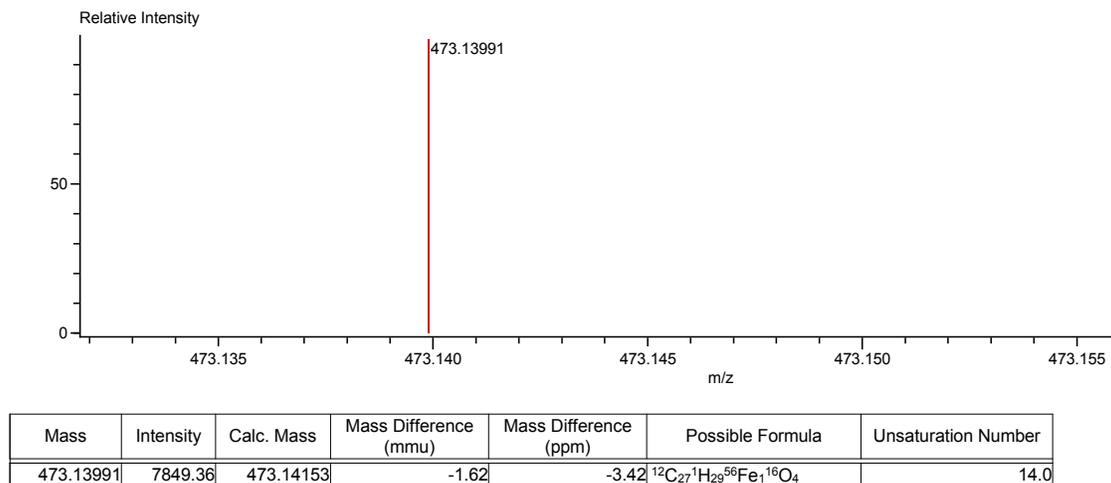
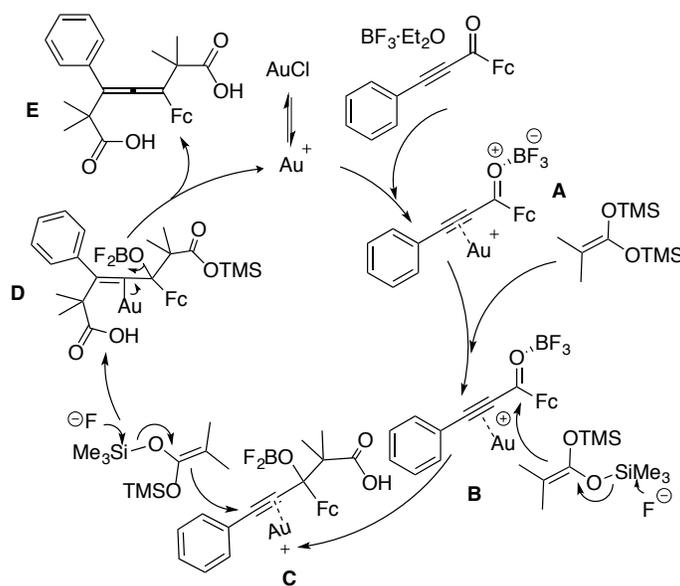


Figura 43. Espectro de masas de alta resolución (DART⁺) de **6a**.

4.3.4 Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, se activa el grupo carbonilo por medio del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y la coordinación del Au^+ a la triple ligadura (**A**). Posteriormente, se efectúa un ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena sobre el carbonilo (**B**) Seguido de un segundo ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena a la triple ligadura activada (**C**). Por último, se lleva a cabo la decoordinación de la especie Au^+ , formándose el aleno correspondiente (**D**) (**Esquema 76**).



Esquema 76. Posible mecanismo para la formación de alenos tetrasustituidos.

5. Conclusiones Generales

El presente proyecto fue abordado esencialmente desde un punto de vista de reactividad, con un enfoque en la síntesis orgánica. Se buscó que nuestra investigación no quedará sin tener viabilidades hacia una posible aplicación que pudiera contribuir a remediar problemas que aquejan a nuestra sociedad actual. Por lo anterior, se llevaron a cabo pruebas de actividad citotóxica sobre la gran mayoría de los compuestos sintetizados. El hecho de desarrollar una metodología regioselectiva para poder acceder a nuevas lactonas polifuncionalizadas que adicionalmente exhibieron una considerable actividad citotóxica, nos sirve como incentivo y motivación para continuar planteando y ejecutando proyectos que deriven en una contribución al conocimiento científico. Asimismo, se pudieron obtener compuestos que presentaron actividad significativa como componentes dopantes de dispositivos electrónicos semiconductores. Por otro lado, este trabajo permite continuar la búsqueda de moléculas que presenten una aplicación en la ciencia de materiales, debido a que las metodologías presentada dan el acceso a una amplia gama de moléculas funcionalizadas con tan solo mover pequeños fragmentos de las estructuras mencionadas aquí.

Se sintetizó una nueva familia de ácidos dihidropiridincarboxílicos generados a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a inonas *N*-heterocíclicas.

Se evaluó la sinergia de introducir un grupo inona a derivados de ácidos dihidropiridincarboxílicos y sus correspondientes lactonas a través de ensayos de actividad citotóxica. Encontrándose, que cuando el fragmento aromático de la inona presenta un sustituyente en *para* la actividad biológica se ve incrementada.

Se estudio la reactividad de los derivados de ácidos carboxílicos frente a reacciones de halolactonización, para llevar acabo la formación de las lactonas bicíclicas. Las cuales resultaron tener una actividad citotóxica relevante, lo que

Conclusiones

nos lleva a comprobar que la sinergia de los fragmentos de las lactonas e inonas juntas, exhiben una mayor actividad biológica con respecto a sus análogos aislados.

Se preparó una nueva familia de ácidos dieninoicos, los cuales fueron evaluados como materiales dopantes de semiconductores en dispositivos electrónicos orgánicos.

Se sintetizaron tres alenos tetrasustituídos que tienen en su estructura un fragmento de ferroceno los cuales, debido a las propiedades electrónicas propias del sustituyente organometálico, se prevé su posible aplicación en química de materiales

6. Sección experimental

Material, equipo, reactivos y disolventes

Todos los reactivos químicos y disolventes empleados en la síntesis involucrada en este proyecto se adquirieron de proveedores especializados con una pureza de grado analítico por lo que no requirieron de algún tratamiento de purificación.

La infraestructura tanto de instalaciones, cristalería y equipo especializado para desarrollar este proyecto fue pródigo por el laboratorio 4 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la UNAM.

Todos los compuestos sintetizados en este trabajo de investigación fueron caracterizados por las técnicas de Resonancia magnética nuclear (RMN) en disolución para los núcleos de ^1H y ^{13}C ; espectroscopia infrarroja (IR) en pastilla y espectrometría de masas (EM).

Los experimentos de RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo de ^1H y 75 MHz para el núcleo de ^{13}C . Las muestras de los compuestos reportados se disolvieron en disolventes deuterados como cloroformo (CDCl_3) y acetona- d_6 . En los espectros de RMN para los núcleos de interés los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Los experimentos de IR para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla con KBr. En los espectros de IR la ubicación de las bandas se expresa en números de onda (λ , cm^{-1}).

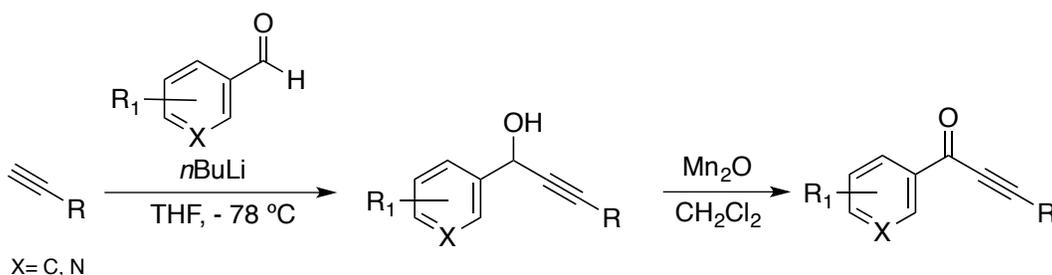
Los experimentos de espectrometría de masas para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo se desarrollaron en un equipo Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC, para la técnica de análisis directo en tiempo real (DART).

Los puntos de fusión para cada uno de los compuestos sintetizados en este trabajo fueron determinados empleando un dispositivo Melt-Temp II.

Determinación estructural por difracción de rayos X

El monocristal del compuesto **2b**, adecuado para su análisis por difracción de rayos-X, fue obtenido por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano/diclorometano a temperatura ambiente. El cristal se montó sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente y la colección de datos fue realizada en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con un detector de radiación monocromática y radiación de Molibdeno (Mo) $K\alpha$ $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$. Las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidad fueron usadas en la determinación del grupo espacial. La estructura se resolvió usando métodos directos y la estructura fue refinada por un ajuste de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrogeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación con parámetros térmicos isotrópicos fijados 1.2 veces más al valor del átomo unido. Los átomos de hidrogeno unidos a átomos de carbono fueron insertados en posiciones calculadas. La solución de la estructura, los refinamientos finales y la generación del archivo CIF fueron hechos usando el software SHELEXTL v 6.10.

Procedimiento general para la síntesis inonas.

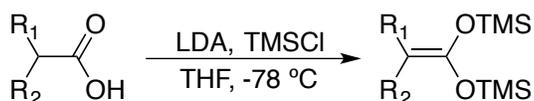


Esquema 77. Procedimiento general para la síntesis de inonas.

En un matraz redondo de 50 mL se colocó el alquino terminal correspondiente (5 mmol), se puso bajo atmosfera inerte, disolviéndose en 5 mL de THF anhidro, se bajo la temperatura a -78°C . Después se adiciono lentamente *n*BuLi (5.5 mmol). Luego de 5 min se agregó gota a gota el aldehído correspondiente (5 mmol)

previamente disuelto en 2 mL de THF. Se dejó correr la reacción durante 2 h a -78°C y después se dejó subir a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó al medio de reacción 10 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo, se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Para llevar a cabo la oxidación del alcohol propargílico obtenido, el crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL), agregándose MnO₂ activado (40 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Concluido el tiempo previamente estipulado, se filtró el medio de reacción en una columna de sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto de interés se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones.

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



Esquema 78. Método general para la síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

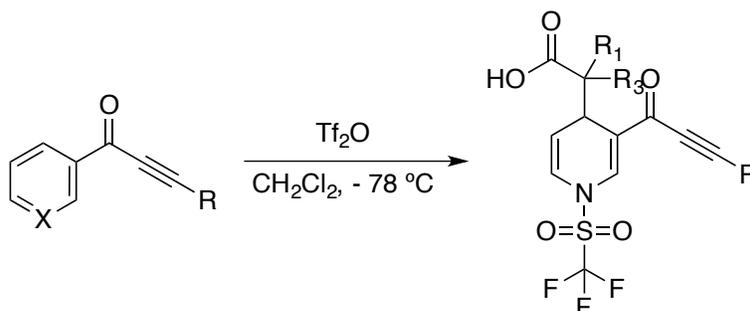
La síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2a-e** fue de acuerdo con la metodología descrita por Ainsworth,^[72] usando los ácidos isobutírico, ciclobutilcarboxílico, ciclopentilcarboxílico, ciclohexilcarboxílico y 3-butenocarboxílico

En un Matraz bola de 100 mL, provisto de agitador magnético, previamente purgado y puesto bajo atmósfera de N₂, se disolvieron 0.1 mol del ácido correspondiente en 30 mL de THF anhidro. El sistema se llevó a -78 °C utilizando una mezcla de CO₂ sólido y acetona. Una vez alcanzada esta temperatura se adicionó mediante goteo lento, 2 equivalentes de LDA. Manteniendo la temperatura a -78 °C se dejó transcurrir 30 minutos para posteriormente adicionar 2 equivalentes de TMSCl. Una vez adicionado, la reacción se deja transcurrir por

Sección experimental

una hora y media a esta temperatura y finalmente se deja alcanzar la temperatura ambiente al sistema. Se monta un equipo de filtración al vacío, muy bien sellado, purgado y bajo atmosfera de N_2 , esto para eliminar las sales de silicio formadas. Empleando una cánula se filtra y colecta la fase orgánica en un balón equipado para inmediatamente después purificar mediante un sistema de destilación a presión reducida, bajo condiciones inerte y anhidra.

Método general para la síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos

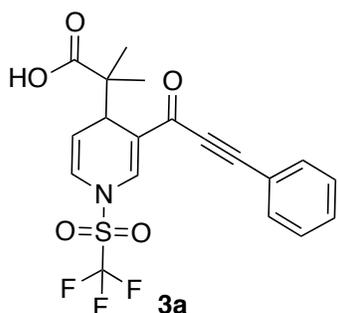


Esquema 79. Método general para la síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos.

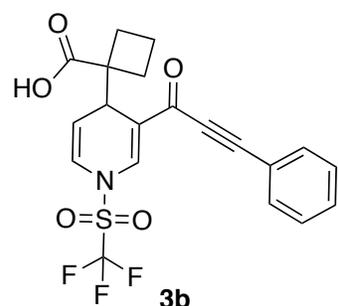
En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitador magnético, se adiciono 0.2 g (0.9651 mmol) de la inona de elección e inmediatamente después se cerró el matraz con un septum para ser purgado y colocado bajo atmosfera de N_2 . Bajo estas condiciones se adicionaron 10 mL de diclorometano anhidro, dejando en agitación durante 5 minutos. Una vez disuelto la inona el sistema se llevo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ utilizando una mezcla de CO_2 sólido y acetona. Una vez alcanzada esta temperatura se adicionó, mediante goteo lento, 1.1 equivalentes de anhídrido triflico. Manteniendo esta temperatura y agitación durante 3 horas se pudo observar la aparición de turbidez de color anaranjado. Pasado este tiempo se adicionó mediante goteo lento 1.1 equivalentes del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena correspondiente. Una vez adicionado se mantiene la temperatura del sistema a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por tres horas, al concluir este tiempo se dejó al sistema alcanzar la temperatura ambiente en agitación vigorosa. La reacción concluyó retirando la atmosfera de N_2 y adicionando 10 mL de agua, para inmediatamente después realizar la extracción y lavado de la fase orgánica (3x5 mL de CH_2Cl_2). La fase

Sección experimental

orgánica se seca por adición de Na_2SO_4 , se filtra sobre celita y el diclorometano es eliminado por evaporación a presión reducida. Los ácidos carboxílicos se purifican en una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones.

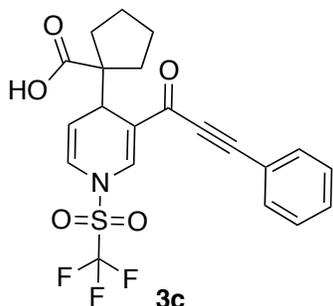


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de la inona **1b'**, 0.24 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 1.0616 mmol), 0.18 mL Tf_2O (1.1 Eq, 1.0616 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 146 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2983 (COO-H), 2201 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$). **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.25 (s, 1H, COOH), 8.18 (s, 1H, CH), 7.62 (d, $J=6.6$ Hz 2H, CH), 7.53-7.40 (m, 3H, CH), 6.75 (dd, $J=9$ Hz, $J=3$ Hz 1H, CH), 5.53 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H, CH), 4.15 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): 182.2 ($\text{C}=\text{O}$), 176.1 ($\text{C}=\text{O}$), 137.4 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 128.8 (CH), 122.9 (CH), 122.69 (C), 119.5 (C), 119.1 ($J=321$, C-F), 92.57 (C), 84.68 (C), 47.84 (C), 37.5 (CH), 22.6 (CH_3), 19.8 (CH_3). **EM-DART $^+$ m/z** (%): 428 (90) [M^++1], 410 (32) [M^+-OH], (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]. **EMAR-DART $^+$ m/z** : calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5$ 428.0779, observada 428.0773.

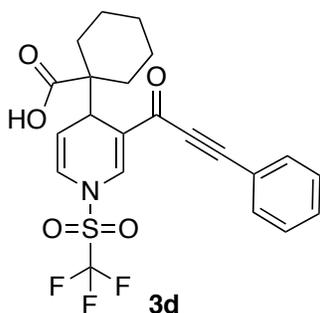


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de la inona **1b'**, 0.26 mL del acetal de cetena **2b** (1.1 Eq, 1.0616 mmol), 0.18 mL Tf_2O (1.1 Eq, 1.0616 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 152 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2991 (COO-H), 2989 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1692 ($\text{C}=\text{O}$). **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.87 (s, 1H, COOH), 8.15 (s, 1H, CH), 7.41 (d, $J=7.5$ Hz 2H, CH), 7.29-7.18 (m, 3H, CH), 6.57 (d, $J=7.5$ Hz 1H, CH), 5.36 (dd, $J=5.4$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 4.00 (d, $J=5.7$ Hz, 1H, CH), 2.47-1.16 (m, 6H, CH_2). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): 182.0 ($\text{C}=\text{O}$), 176.4 ($\text{C}=\text{O}$), 137.4 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 128.8 (CH), 122.9 (CH), 122.69 (C), 119.5 (C), 92.57 (C), 84.68 (C), 47.84 (C), 37.5 (CH), 27.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.5 (CH_2). **EM-DART $^+$ m/z** (%): 440 (40) [M^++1], 394 (100) [M^+-

COOH]. **EMAR-DART**⁺ *m/z* : calculada para C₂₀H₁₇F₃NO₅S 439.0724, observada 439.0773

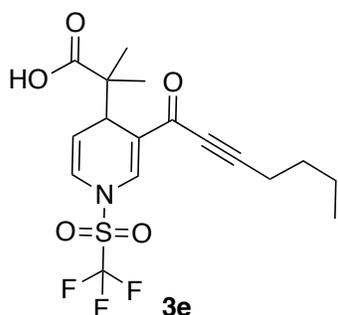


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de la inona **1b'**, 0.27 mL del acetal de cetena **2c** (1.1 Eq, 1.0616 mmol), 0.18 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.0616 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 144 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2979 (COO-H), 2203 (C≡C), 1695 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.45 (s, 1H, COOH), 7.91 (s, 1H, CH), 7.46 (d, *J* = 9.60 Hz 2H, CH), 7.28-7.15 (m, 3H, CH), 6.52 (dd, *J* = 9 Hz, 1H, CH), 5.24 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 3.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 2.52-1.67 (m, 8H, CH₂). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 181.7 (C=O), 175.9 (C=O), 137.4 (CH), 133.1 (CH), 131.2 (CH), 128.6 (CH), 122.7 (CH), 122.69 (C), 119.5 (C), 118.9 (*J* = 321, C-F), 91.84 (C), 84.23 (C), 47.21 (C), 37.5 (CH), 27.1 (CH₂), 26.2 (CH₂) 24.5 (CH₂), 24.2 (CH₂). **EM-DART**⁺ *m/z* (%): 454 (10) [M⁺+1]. **EMAR-DART**⁺ *m/z* : calculada para C₂₁H₁₈F₃NO₅S 454.0945, observada 454.0979.

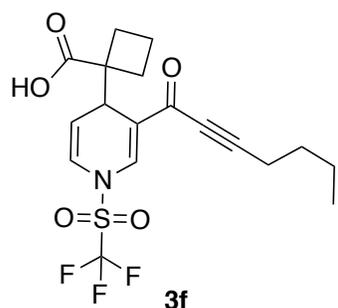


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9651 mmol) de la inona **1b'**, 0.29 mL del acetal de cetena **2d** (1.1 Eq, 1.0616 mmol), 0.18 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.0616 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 162 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2991 (COO-H), 2193 (C≡C), 1696 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.17 (s, 1H, CH), 7.62 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, CH), 7.53-7.40 (m, 3H, CH), 6.77 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.5 Hz 1H, CH), 5.52 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 4.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH), 2.08 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH₂), 1.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH₂), 1.36-1.05 (m, 6H, CH₂). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 178.9 (C=O), 176.0 (C=O), 137.1 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 122.9 (CH), 121.2 (*J* = 874 Hz, C-F), 111.6 (C), 92.4 (C), 84.66 (C), 53.4 (C), 38.6 (CH), 30.0 (CH₂), 29.7 (CH₂) 29.4 (CH₂),

25.4 (CH₂), 23.3 (CH₂). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 468 (30) [M⁺+1] **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₂H₂₁F₃NO₅S 468.1109, observada 468.1107



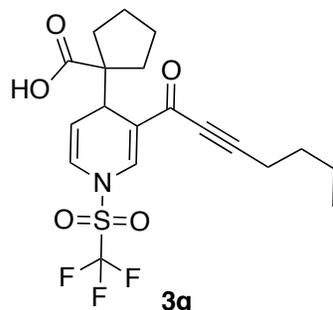
Fue preparado a partir de 0.2 g (1.0681 mmol) de la inona **1d'**, 0.25 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 1.1749 mmol), 0.20 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.1749 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 112 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2940 (COO-H), 2223 (C≡C), 1682 (C=O), 1633 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.20 (s, 1H, COOH), 7.95 (s, 1H, CH), 6.63 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*= 9.0 Hz 1H, CH), 5.42 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 3.97 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H, CH), 2.36 (t, *J*= 6.0 Hz, CH₂), 1.55-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 112.0 (CH), , 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 29.5 (CH₂), 22.3 (CH₃) 21.8 (CH₂), 19.7 (CH₂) 18.5 (CH₃), 13.2 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 408 (30) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₇H₂₁F₃NO₅S 408.1109, observada 408.1113



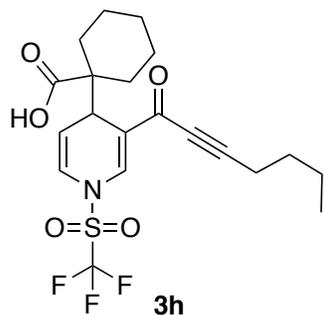
Fue preparado a partir de 0.2 g (1.0681 mmol) de la inona **1d'**, 0.29 mL del acetal de cetena **2b** (1.1 Eq, 1.1749 mmol), 0.20 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.1749 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 108 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2942 (COO-H), 2219 (C≡C), 1687 (C=O), 1643 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.12 (s, 1H, COOH), 8.02 (s, 1H, CH), 6.70 (d, *J*= 7.5 Hz 1H, CH), 5.49 (t, *J*=6.0 Hz, 1H, CH), 4.05 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H, CH), 2.47 (t, *J*= 6.6 Hz, CH₂), 1.62-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.08-1.06 (m, 6H, CH₂), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.93 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.3 (C=O), 137.2 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 112.1 (CH), 95.9 (C), 77.5 (C), 47.7 (C), 37.3 (CH), 29.5 (CH₂), 22.3 (CH), 21.9 (CH₂), 19.7 (CH₂) 18.6 (CH₂), 13.2

Sección experimental

(CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 420 (50) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₈H₂₁F₃NO₅S 420.1117, observada 408.1109

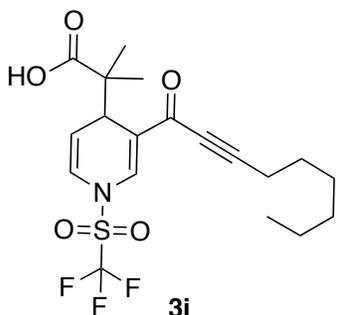


Fue preparado a partir de 0.2 g (1.0681 mmol) de la inona **1d'**, 0.29 mL del acetal de cetena **2c** (1.1 Eq, 1.1749 mmol), 0.20 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.1749 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 114 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2944 (COO-H), 2221 (C≡C), 1680 (C=O), 1641 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, CH), 6.65 (d, J= 7.8 Hz, 1H, CH), 5.50 (dd, J= 5.4 Hz, J= 7.8 Hz, 1H, CH), 4.12 (d, J= 5.4 Hz, 1H, CH), 2.46 (t, J= 6.9 Hz), 2.46 (d, J= 4.5 Hz), 1.62-1.40 (m, 10H, CH₂), 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 112.0 (CH), 119.1 (J= 321, C-F), 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 29.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₂) 21.8 (CH₂), 20.7 (CH₂) 20.5 (CH₂), 13.2 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 434 (50) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₂₃F₃NO₅S 434.1209, observada 434.1213.

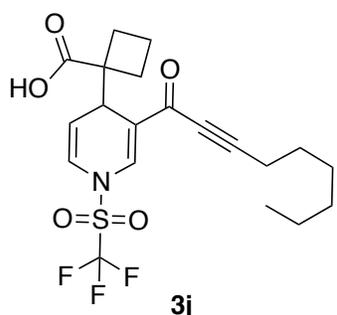


Fue preparado a partir de 0.2 g (1.0681 mmol) de la inona **1d'**, 0.32 mL del acetal de cetena **2d** (1.1 Eq, 1.1749 mmol), 0.20 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.1749 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 122 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2945 (COO-H), 2223 (C≡C), 1689 (C=O), 1639 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.95 (s, 1H, CH), 6.63 (dd, J= 3.0 Hz, J= 9.0 Hz 1H, CH), 5.42 (dd, J=6.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H, CH), 3.97 (d, J= 6.0 Hz, 1H, CH), 2.36 (t, 2H, J= 6.0 Hz), 1.55-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.25 (m, 12H, CH₂), 1.00 (t, J= 6.0 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 112.0 (CH), 119.1 (J= 321, C-F), 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 29.5 (CH₂), 22.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.8 (CH₂), 21.2 (CH₂), 20.7 (CH₂) 20.5 (CH₂), 13.1 (CH₃). **EM-DART⁺**

m/z (%): 448 (60) [M^++1]. **EMAR-DART⁺** m/z : calculada para $C_{20}H_{25}F_3NO_5S$ 448.1419, observada 448.1423.



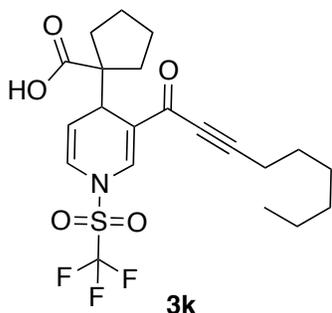
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9289 mmol) de la inona **1e'**, 0.22 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 1.0218 mmol), 0.17 mL Tf_2O (1.1 Eq, 1.0218 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 114 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2942 (COO-H), 2219 ($C\equiv C$), 1682 ($C=O$), 1643 ($C=C$). **RMN-¹H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.13 (s, 1H, COOH), 7.79 (s, 1H, CH), 6.47 (d, $J=7.8$ Hz, $J=3$ Hz 1H, CH), 5.24 (dd, $J=5.7$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 3.83 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CH), 2.20 (t, $J=7.2$ Hz, CH_2), 1.26-0.91 (m, 8H, CH_2) 0.86 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.65 (t, $J=6.0$ Hz, CH_3). **RMN-¹³C** (75 MHz, $CDCl_3$): 182.2 ($C=O$), 176.3 ($C=O$), 137.2 (CH), 122.8 (C), 122.6 (CH), 119.1 ($J=321$, C-F), 112.1 (CH), 96.1 (C), 77.4 (C), 47.7 (C), 37.3 (CH), 31.19 (CH_2), 28.57 (CH_2), 27.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.4 (CH_3), 22.38 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.9 (CH_3). **EM-DART⁺** m/z (%): 436 (100) [M^++1]. **EMAR-DART⁺** m/z : calculada para $C_{19}H_{25}F_3NO_5S$ 436.1407, observada 436.1466



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9289 mmol) de la inona **1e'**, 0.25 mL del acetal de cetena **2b** (1.1 Eq, 1.0218 mmol), 0.17 mL Tf_2O (1.1 Eq, 1.0218 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 118 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2941 (COO-H), 2224 ($C\equiv C$), 1687 ($C=O$), 1646 ($C=C$). **RMN-¹H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.95 (s, 1H, CH), 6.62 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=9.0$ Hz 1H, CH), 5.43 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H, CH), 4.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 2.36 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.55-1.50 (m, 2H, CH_2), 1.42-1.25 (m, 12H, CH_2), 1.00 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, CH_3). **RMN-¹³C** (75 MHz, $CDCl_3$): 182.2 ($C=O$), 176.2 ($C=O$), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 112.0 (CH), 119.1 ($J=321$, C-F), 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 29.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.5 (CH_3), 22.3 (CH_3), 21.8 (CH_2), 21.2 (CH_2), 20.7 (CH_2) 20.5 (CH_2), 13.1

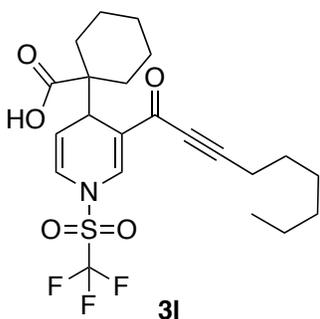
Sección experimental

(CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 448 (100) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₂₅F₃NO₅S 448.1449, observada 448.1463



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9289 mmol) de la inona **1e'**, 0.26 mL del acetal de cetena **2c** (1.1 Eq, 1.0218 mmol), 0.17 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.0218 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 106 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2940 (COO-H), 2223 (C≡C), 1687 (C=O), 1641 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.49 (s, 1H, COOH), 7.99 (s, 1H, CH), 6.64

(d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 5.47 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 4.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 2.44 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.07-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.25 (m, 14H, CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 112.0 (CH), 119.1 (*J* = 321, C-F), 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 29.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.8 (CH₂), 21.2 (CH₂), 20.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 13.1 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 436 (100) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₂₅F₃NO₅S 448.4404, observada 436.4423

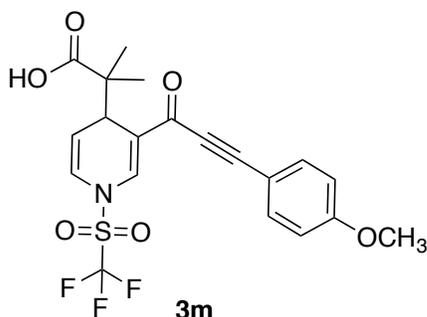


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9289 mmol) de la inona **1e'**, 0.28 mL del acetal de cetena **2d** (1.1 Eq, 1.0218 mmol), 0.17 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.0218 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 120 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2942 (COO-H), 2223 (C≡C), 1684 (C=O), 1639 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)

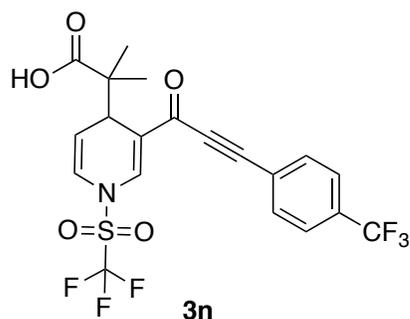
= 10.49 (s, 1H, COOH), 7.99 (s, 1H, CH), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH), 5.46 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 4.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 2.44 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.07-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.25 (m, 16H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃).. **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 112.0 (CH), 119.1 (*J* = 321, C-F), 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 31.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 22.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.8 (CH₂), 21.2 (CH₂),

Sección experimental

20.7 (CH₂) 20.5 (CH₂), 13.1 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 476 (100) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₂H₂₉F₃NO₅S 476.5312, observada 436.5328

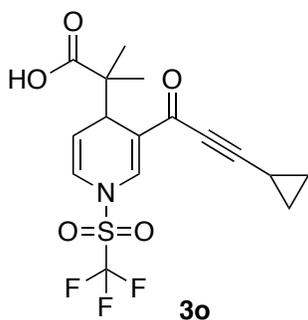


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8429 mmol) de la inona **1f'**, 0.22 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 0.9272 mmol), 0.16 mL Tf₂O (1.1 Eq, 0.9272 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 146 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2984 (COO-H), 2208 (C≡C), 1702 (C=O), 1672 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.25 (s, 1H, COOH), 8.18 (s, 1H, CH), 7.58 (d, *J*= 6.6 Hz 2H, CH), 7.47 (d, *J*= 5.8 Hz, 2H, CH), 6.75 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, CH), 5.56 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 4.15 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H, CH), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.1 (C=O), 160.4 (OCH₃), 137.4 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 128.8 (CH), 122.9 (CH), 122.69 (C), 119.5 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 92.57 (C), 84.68 (C), 55.4 (OCH₃) 47.84 (C), 37.5 (CH), 22.6 (CH₃), 19.8 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 458 (90) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₁₉F₃NO₆S 458.4379, observada 458.4363

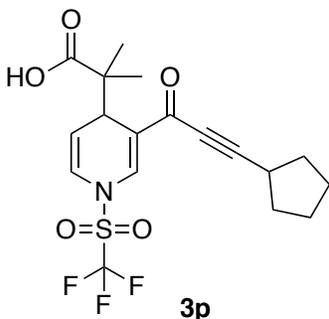


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7266 mmol) de la inona **1g'**, 0.19 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 0.7993 mmol), 0.14 mL Tf₂O (1.1 Eq, 0.7993 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 164 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2982 (COO-H), 2202 (C≡C), 1700 (C=O), 1674 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.25 (s, 1H, COOH), 8.18 (s, 1H, CH), 7.62 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H, CH), 7.53-7.40 (m, 2H, CH), 6.75 (dd, *J*= 9 Hz, *J*= 3 Hz 1H, CH), 5.53 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 4.15 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H, CH), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.1 (C=O), 148.26 (C), 137.4 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 128.8 (CH), 124.10 (*J* = 269.6Hz, CF₃), 122.9 (CH), 122.69 (C), 119.5 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 92.57 (C), 84.68 (C), 47.84 (C), 37.5 (CH), 22.6 (CH₃), 19.8 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 496 (30) [M⁺+1].

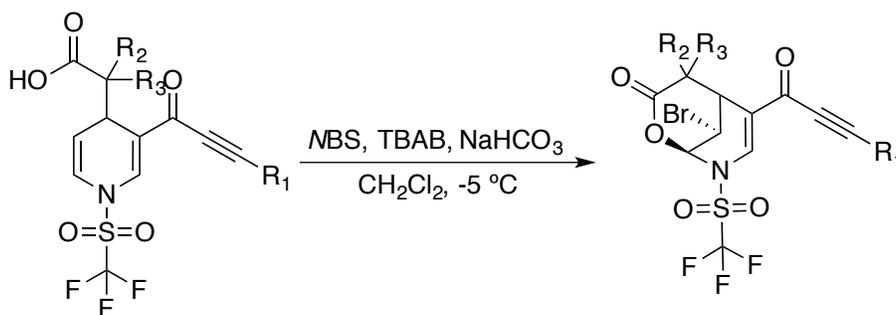
EMAR-DART⁺ m/z : calculada para C₂₀H₁₆F₆NO₅S 496.4023, observada 428.4077.



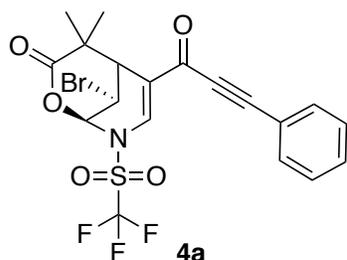
Fue preparado a partir de 0.2 g (1.1682 mmol) de la inona **1h'**, 0.30 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 1.2850 mmol), 0.22 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.2850 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 102 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2940 (COO-H), 2224 (C≡C), 1686 (C=O), 1636 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.20 (s, 1H, COOH), 7.95 (s, 1H, CH), 6.63 (d, *J*= 9.0 Hz 1H, CH), 5.43 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 4.12 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H, CH), 1.35-1.15 (m, 5H, CH₂), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 112.0 (CH), , 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 32.5 (CH), 22.1 (CH₂), 21.8 (CH₂), 18.5 (CH₃), 15.4 (CH₃). **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₁₇F₃NO₅S 392.3756, observada 392.3764



Fue preparado a partir de 0.2 g (1.0037 mmol) de la inona **1i'**, 0.26 mL del acetal de cetena **2a** (1.1 Eq, 1.1041 mmol), 0.19 mL Tf₂O (1.1 Eq, 1.1041 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 118 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2941 (COO-H), 2219 (C≡C), 1680 (C=O), 1641 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02 (s, 1H, CH), 6.63 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, CH), 5.40 (dd, *J*=6.0 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 3.96 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H, CH), 1.42-1.34 (m, 5H, CH₂), 1.25-1.16 (m, 4H, CH₂), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 182.2 (C=O), 176.2 (C=O), 137.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 119.1 (*J*= 321, C-F), 112.0 (CH), , 95.8 (C), 77.4 (C), 47.6 (C), 37.6 (CH), 32.5 (CH), 22.4 (CH₂), 22.1 (CH₂), 21.8 (CH₂), 15.8 (CH₃), 15.4 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 420 (100) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₁₇F₃NO₅S 420.4207, observada 420.4213

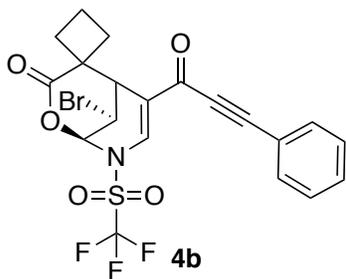
Método general para la síntesis de δ -BromolactonasEsquema 80. Método general para la síntesis de δ -Bromolactonas

En un matraz Schlenk con recirculante a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ equipado con agitador magnético, se adicionaron 0.2 g (0.4679 mmol) del ácido de elección, 1.1 equivalentes (0.5147 mmol) de *N*-bromosuccinimida, 0.3 equivalentes (0.1403 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 1 equivalente (0.4679 mmol) de bicarbonato de sodio, se disolvieron con 15 mL de diclorometano, la reacción se dejó en agitación durante 4 horas. Concluido el tiempo la reacción se lavó con agua (3x10 mL) y posteriormente la fase orgánica se desecó por adición de Na_2SO_4 , se filtró sobre celita y el diclorometano se eliminó por evaporación a presión reducida.



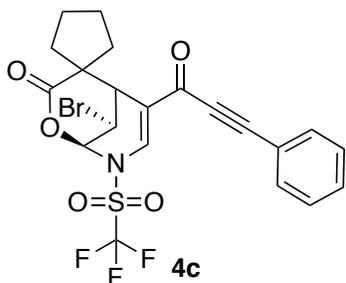
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4679 mmol) del ácido **3a**, 0.091 g de NBS (1.1 Eq, 0.5147 mmol), 0.045 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1403 mmol) y 0.039 g de NaHCO_3 (1.0 Eq, 0.4679 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f $148\text{ }^{\circ}\text{C}$. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2199 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1792 ($\text{C}=\text{O}$), 1696 ($\text{C}=\text{C}$). **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.13 (s, 1H, CH), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 7.53-7.40 (m, 3H, CH), 6.14 (s, 1H, CH), 5.06 (t, $J = 3$ Hz 1H, CH), 3.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): 174.7 ($\text{C}=\text{O}$), 171.0 ($\text{C}=\text{O}$), 136.0 (C), 134.2 (CH), 133.17 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 122.2 (CH), 119.0 (C-F), 93.8 (C), 83.3 (C), 80.0 (CH), 45.19 (C), 40.1 (CH), 27.5 (CH_3), 25.6 (CH_3). **EM-DART $^+$ m/z** (%): 506 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$]. **EMAR-DART $^+$ m/z** : calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$ 506.3018, observada 506.3022.

Sección experimental



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4551 mmol) del ácido **3b**, 0.089 g de NBS (1.1 Eq, 0.5006 mmol), 0.044 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1365 mmol) y 0.038 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4551 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 148 °C. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2202 (C≡C), 1796 (C=O), 1694 (C=C). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

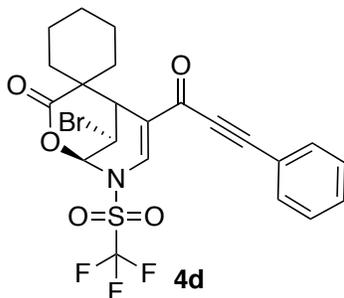
δ (ppm) = 8.09 (s, 1H, CH), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH), 7.51-7.40 (m, 3H, CH), 6.08 (s, 1H, CH), 4.72 (t, *J* = 2.7 Hz 1H, CH), 3.86 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 2.55-2.09 (m, 6H, CH₂). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 174.9 (C=O), 170.2 (C=O), 135.3 (CH), 133.1 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (CH), 119.2 (C-F), 122.2 (CH), 94.0 (C), 84.1 (C), 82.9 (CH), 49.4 (C), 39.7 (CH), 34.5 (CH₂), 27.3 (CH₂), 15.5 (CH₂). EM-DART⁺ *m/z* (%): 518 (98) [M⁺+H]. EMAR-DART⁺ *m/z* : calculada para C₂₀H₁₅BrF₃NO₅S 518.3108, observada 518.3112.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4679 mmol) del ácido **3c**, 0.091 g de NBS (1.1 Eq, 0.5147 mmol), 0.045 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1403 mmol) y 0.039 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4679 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 148 °C. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2199 (C≡C), 1792 (C=O), 1696 (C=C). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

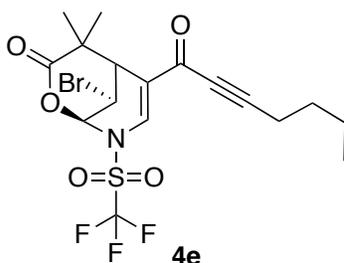
δ (ppm) = 8.04 (s, 1H, CH), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH), 7.55-7.43 (m, 3H, CH), 6.08 (s, 1H, CH), 4.74 (t, *J* = 3.0 Hz 1H, CH), 3.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.32-2.22 (m, 2H, CH₂), 1.97-1.64 (m, 4H, CH) . RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 176.1 (C=O), 171.2 (C=O), 134.9 (CH), 133.1 (CH), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 119.2 (C-F), 122.2 (CH), 97.0 (C), 84.8 (C), 83.0 (CH), 44.6 (C), 39.9 (CH), 38.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 23.6 (CH₂). EM-DART⁺ *m/z* (%): 532 (100) [M⁺+H]. EMAR-DART⁺ *m/z* : calculada para C₂₁H₁₇BrF₃NO₅S 532.3481, observada 533.3262.

Sección experimental



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4278 mmol) del ácido **3d**, 0.083 g de NBS (1.1 Eq, 0.4706 mmol), 0.041 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1283 mmol) y 0.036 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4278 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 136 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2196 (C≡C), 1798 (C=O), 1693 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃):

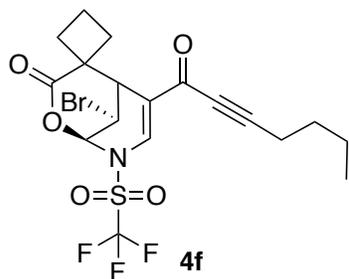
δ (ppm) = 8.10 (s, 1H, CH), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH), 7.51-7.40 (m, 3H, CH), 6.06 (s, 1H, CH), 5.13 (t, J = 3.0 Hz 1H, CH), 3.58 (dd, J = 2.4 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.07-1.22 (m, 10H, CH₂). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.8 (C=O), 172.6 (C=O), 134.6 (C), 133.3 (CH), 131.8 (CH), 128.9 (CH), 119.2 (C-F), 121.4 (CH), 112.0 (CH), 91.7 (C), 84.1 (C), 82.0 (C), 49.2 (C), 39.8 (CH), 35.6 (CH₂), 24.8 (CH₂), 21.2 (CH₂). 20.7 (CH₂). **EM-DART⁺ m/z** (%): 546 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₂H₁₉BrF₃NO₅S 546.3618, observada 546.3632.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4679 mmol) del ácido **3e**, 0.091 g de NBS (1.1 Eq, 0.5147 mmol), 0.045 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1403 mmol) y 0.039 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4679 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 148 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2223 (C≡C), 1682 (C=O), 1633 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (s, 1H, CH),

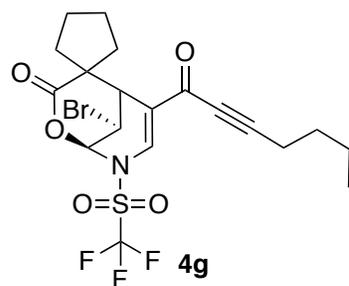
6.10 (s, 1H, CH), 5.02 (t, J = 3 Hz 1H, CH), 3.46 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 2.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH), 1.67-1.48 (m, 7H, CH₂, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 0.96 (t, J = 9Hz 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.8 (C=O), 171.1 (C=O), 134.2 (CH), 122.2 (CH), 119.0 (C-F), 97.37 (C), 83.0 (C), 76.8 (CH), 45.19 (C), 40.1 (CH), 35.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 25.53 (CH₂), 22.02 (CH₃), 18.7 (CH₃), 13.41 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 505 (5) [M⁺+18], 486 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₇H₂₀BrF₃NO₅S 486.3197, observada 486.0187.

Sección experimental



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4768 mmol) del ácido **3f**, 0.093 g de NBS (1.1 Eq, 0.5245 mmol), 0.046 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1430 mmol) y 0.040 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4768 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 136 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2221 (C≡C), 1678 (C=O), 1635 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃):

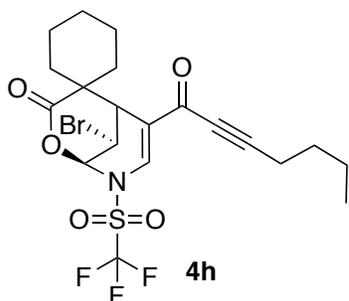
δ (ppm) = 7.95 (s, 1H, CH), 6.08 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 5.04 (t, J = 3 Hz 1H, CH), 3.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH), 1.66-1.43 (m, 6H, CH₂), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.9 (C=O), 171.1 (C=O), 134.2 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (C-F), 97.34 (C), 83.0 (C), 76.8 (CH), 45.17 (C), 40.1 (CH), 35.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 21.9 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.3 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 498 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₈H₁₉BrF₃NO₅S 498.2187, observada 498.2156.



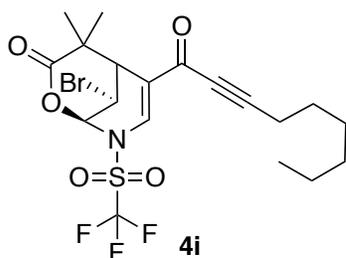
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4614 mmol) del ácido **3g**, 0.090 g de NBS (1.1 Eq, 0.5075 mmol), 0.045 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1384 mmol) y 0.039 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4614 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 122 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2223 (C≡C), 1682 (C=O), 1633 (C=C). **RMN-¹H** (300

MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (s, 1H, CH), 6.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 4.95 (t, J = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH), 2.12-1.42 (m, 8H, CH₂), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 175.2(C=O), 171.7 (C=O), 134.9 (CH), 122.4 (CH), 119.2 (C-F), 97.4 (C), 82.9 (C), 77.0 (CH), 56.0 (C), 40.5 (CH), 40.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.0 (CH₂), 18.7 (CH₂), 13.41 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 512 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₂₁BrF₃NO₅S 512.3197, observada 512.3117.

Sección experimental

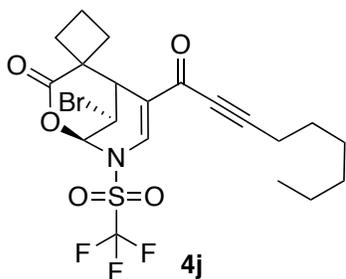


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4469 mmol) del ácido **3h**, 0.087 g de NBS (1.1 Eq, 0.4916 mmol), 0.043 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1340 mmol) y 0.037 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4469 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 132 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2219 (C≡C), 1682 (C=O), 1634 (C=C). δ (ppm) = 7.96 (s, 1H, CH), 6.04 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 4.95 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 3.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 2.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH), 2.18-1.42 (m, 10H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 175.6 (C=O), 171.7 (C=O), 134.9 (CH), 122.4 (CH), 119.2 (C-F), 97.4 (C), 82.9 (C), 77.0 (CH), 46.0 (C), 40.5 (CH), 40.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.4 (CH₂), 22.0 (CH₂), 21.5 (CH₂) 18.7 (CH₂), 13.41 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 526 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₂₃BrF₃NO₅S 526.0197, observada 526.0107.

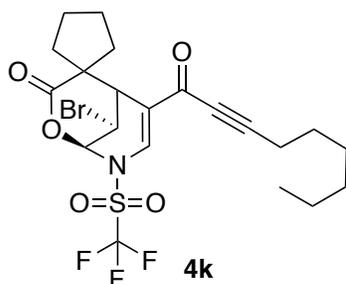


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4592 mmol) del ácido **3i**, 0.090 g de NBS (1.1 Eq, 0.5052 mmol), 0.044 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1377 mmol) y 0.038 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4592 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 114 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2221 (C≡C), 1686 (C=O), 1640 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (s, 1H, CH), 6.07 (s, 1H, CH), 5.05 (t, *J* = 3.0 Hz 1H, CH), 3.46 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 2.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH), 1.61-1.22 (m, 11H, CH₂, CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃), 0.87 (t, *J* = 6.3 Hz 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.8 (C=O), 171.1 (C=O), 134.2 (CH), 122.2 (CH), 119.0 (C-F), 97.37 (C), 83.0 (C), 76.8 (C), 45.19 (C), 40.1 (CH), 35.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.6 (CH₂), 25.53 (CH₂), 25.0 (CH₃), 22.8 (CH₃) 22.02 (CH₃), 18.7 (CH₃), 13.41 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 414 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₂₃BrF₃NO₅S 414.3597, observada 486.3587.

Sección experimental

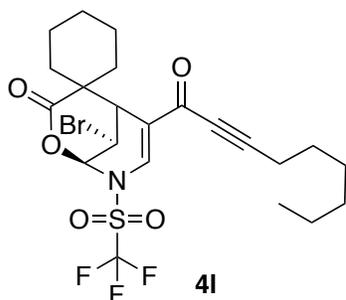


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4469 mmol) del ácido **3j**, 0.087 g de NBS (1.1 Eq, 0.4916 mmol), 0.043 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1340 mmol) y 0.038 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4469 mmol) . Se obtuvo como un semisólido amarillo con p.f 25 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2219 (C≡C), 1691 (C=O), 1642 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (s, 1H, CH), 6.06 (s, 1H, CH), 5.08 (d, *J*= 3.0 Hz 1H, CH), 3.59 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H, CH), 2.44 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H, CH), 2.28-1.12 (m, 14H, CH₂), 0.87 (t, *J*= 6.0 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.9 (C=O), 170.4 (C=O), 134.4 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (C-F), 97.34 (C), 82.9 (C), 77.1 (C), 48.6 (C), 39.5 (CH), 35.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.9 (CH₃). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 526 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₀H₂₃BrF₃NO₅S 526.2147, observada 526.2187.

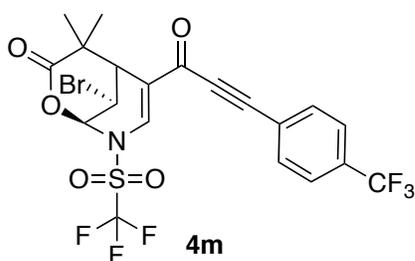


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4333 mmol) del ácido **3k**, 0.084 g de NBS (1.1 Eq, 0.4767 mmol), 0.042 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1300 mmol) y 0.036 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4333 mmol) . Se obtuvo como un semisólido amarillo con p.f 25 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2220 (C≡C), 1684 (C=O), 1638 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91 (s, 1H, CH), 6.02 (s, 1H, CH), 5.09 (d, *J*= 3.0 Hz 1H, CH), 3.59 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H, CH), 2.46 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H, CH), 2.18-1.25 (m, 16H, CH₂), 0.87 (t, *J*= 6.0 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.9 (C=O), 170.4 (C=O), 134.4 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (C-F), 97.34 (C), 82.9 (C), 77.1 (C), 48.6 (C), 39.5 (CH), 35.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.3 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.9 (CH₃). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 540 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₁H₂₅BrF₃NO₅S 540.3919, observada 540.3945.

Sección experimental

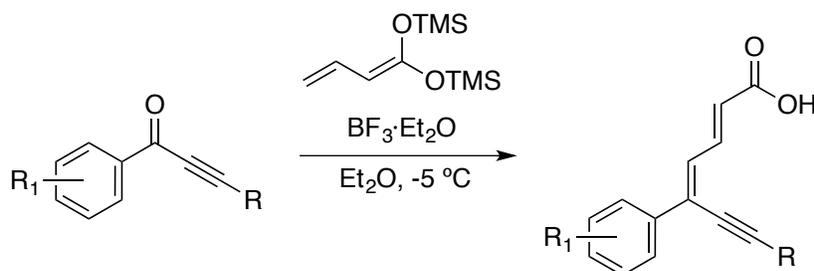


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4205 mmol) del ácido **3l**, 0.082 g de NBS (1.1 Eq, 0.4626 mmol), 0.040 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1261 mmol) y 0.035 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4205 mmol). Se obtuvo como un semisólido amarillo con p.f 25 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2223 (C≡C), 1682 (C=O), 1633 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.93 (s, 1H, CH), 6.02 (s, 1H, CH), 5.14 (d, *J* = 3.0 Hz 1H, CH), 3.59 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 2.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH), 2.08-1.05 (m, 18H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.9 (C=O), 170.4 (C=O), 134.4 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (C-F), 97.34 (C), 82.9 (C), 77.1 (C), 48.6 (C), 39.5 (CH), 35.0 (CH₂), 34.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.3 (CH₂), 18.9 (CH₂), 13.9 (CH₃). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 554 (100) [M⁺+H]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₂H₂₇BrF₃NO₅S 554.4207, observada 554.4287.

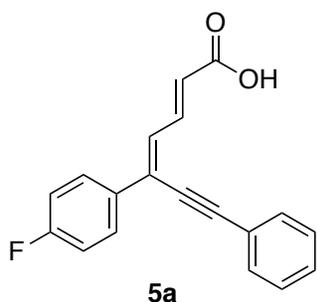


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.4037 mmol) del ácido **3n**, 0.079 g de NBS (1.1 Eq, 0.4440 mmol), 0.039 g de TBAB (0.3 Eq, 0.1211 mmol) y 0.033 g de NaHCO₃ (1.0 Eq, 0.4037 mmol) . Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 124 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2213 (C≡C), 1682 (C=O), 1623 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 (s, 1H, CH), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH), 7.48-7.40 (m, 3H, CH), 6.08 (s, 1H, CH), 4.72 (t, *J* = 3.0 Hz 1H, CH), 3.62 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): 174.8 (C=O), 170.4 (C=O), 135.3 (CH), 133.1 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (CH), 119.1 (C-F), 122.2 (CH), 94.3 (C), 85.1 (C), 81.9 (CH), 49.4 (C), 39.7 (CH), 27.3 (CH₃), 25.5 (CH₃). **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₀H₁₅BrF₆NO₅S 575.3019, observada 575.3087.

Procedimiento general para la síntesis de ácidos dieninoicos

**Esquema 81.** Procedimiento general para la síntesis de ácidos dieninoicos

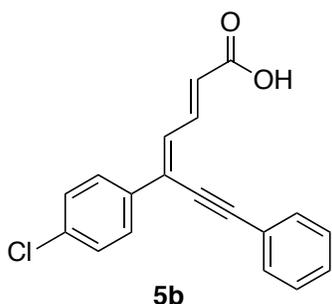
En un matraz Schlenk con recirculante a equipado con agitador magnético, se adicionaron 0.2 g (0.8309 mmol) de la inona de elección se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, después se agregó CH_2Cl_2 anhidro (15 mL), la disolución formada se puso a $-5\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió 1.1 equivalentes (0.9140 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ manteniendo la agitación durante 45 min. Posteriormente se adicionó lentamente 1.0 equivalentes (0.8309 mmol) del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**2e**). Dejando al medio de reacción el tiempo necesario para que la materia prima se consuma por completo, siguiendo su curso por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice, usando con eluyente una mezcla de n-hexano y acetato de etilo en proporciones variables.



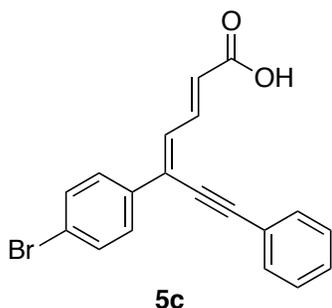
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8919 mmol) de la inona **1a**, 0.2 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.9810 mmol), 0.11 mL de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 Eq, 0.8919 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f $178\text{ }^\circ\text{C}$. **IR** (KBr, pastilla) (cm^{-1}): 2988 (COO-H), 2195 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$) 1594 ($\text{C}=\text{C}$). **RMN- ^1H** (300 MHz, acetona- d^6): δ (ppm) = 10.83 (s, 1H, COOH), 8.01 (dd, $J=15.3\text{ Hz}$, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.88 (ddd, $J=7.2\text{ Hz}$, $J=3.9\text{ Hz}$, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H, CH), 7.61-7.56 (m, 2H, CH), 7.43-7.38 (m, 3H, CH), 7.32 (dd, $J=11.1\text{ Hz}$, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.17 (dt, $J=8.7\text{ Hz}$, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H, CH), 6.22

Sección experimental

(dd, $J=15.3$ Hz, $J=0.9$ Hz, CH). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d⁶): δ (ppm) = 166.8 (C=O), 163.3 ($J_{C-F}=246$ Hz, C-F), 141.6 (CH), 133.0 (C), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 124.3 (CH), 122.3 (C), 115.6 ($J_{C-F}=21.9$ Hz, CH-F), 99.3 (C), 85.4 (C). **EM-DART⁺ m/z** (%): 310 (10) [M⁺+18], 293 (100) [M⁺+1], 275 (28) [M⁺-OH], 247 (8) [M⁺-COOH] 381 (5) [M-1]⁺, 365 (5) [M⁺-OH]⁺, 295 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₁₄FO₂ 293.0977, observada 293.0984.



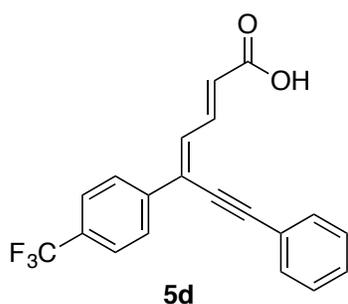
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8309 mmol) de la inona **1b**, 0.19 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.8309 mmol), 0.11 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.9140 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 192 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2968 (COO-H), 2191 (C≡C), 1679 (C=O) 1606 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.52 (s, 1H, COOH), 7.85 (dd, $J=6.9$ Hz, $J=2.4$ Hz, 2H, CH), 7.78 (dd, $J=15$ Hz, $J=3.6$ Hz, 1H, CH), 7.63-7.59 (m, 2H, CH), 7.53-7.45 (m, 6H, CH), 6.28 (dd, $J=15$ Hz, CH), 7.17 (dt, $J=8.7$ Hz, $J=2.1$ Hz, 2H, CH), 6.22 (dd, $J=15.3$ Hz, $J=0.9$ Hz, CH). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆): 167.8 (C=O), 141.1 (CH), 135.2 (C), 134.4 (CH), 132.7 (CH), 131.9 (CH), 131.9 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (C), 126.4 (CH), 121.9 (CH), 100.0 (C), 85.6 (C). **EM-DART⁺ m/z** (%): 326 (8) [M⁺+18], 309 (100) [M⁺+1], 291 (36) [M⁺-OH], 265 (24) [M⁺-COOH]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₁₉H₁₄ClO₂ 309.0707, observada 309.0697.



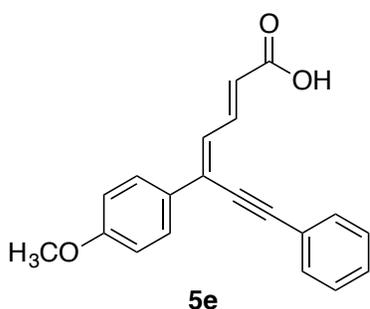
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7014 mmol) de la inona **1c**, 0.17 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.7715 mmol), 0.10 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.7014 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 208 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2925 (COO-H), 2201 (C≡C), 1679 (C=O) 1608 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, acetona-d₆): δ (ppm) = 10.83 (s, 1H, COOH), 8.05 (dd, $J=15.3$ Hz, $J=11.4$ Hz, 1H, CH), 7.87 (ddd,

Sección experimental

$J=6.6$ Hz, $J=2.7$ Hz $J=1.8$ Hz, 2H, CH), 7.69-7.64 (m, 4H, CH), 7.52–7.45 (m, 4H, CH), 6.32 (dd, $J=15.3$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H, CH). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d₆): 166.7 (C=O), 141.4 (CH), 135.8 (C), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 124.8 (CH), 122.9 (C), 122.2 (CH), 100.0 (C), 85.0 (C). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 371 (5) [$M^{+}+18$], 354 (40) [$M^{+}+1$], 274 (50) [$M^{+}-Br$], 230 (100) [$M^{+}-COOHBr$]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₁₉H₁₄BrO₂ 354.0255, observada 354.00263.



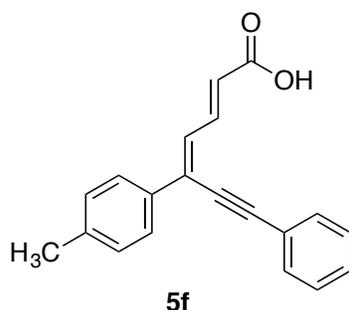
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.7292 mmol) de la inona **1d**, 0.16 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.8022 mmol), 0.09 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.7292 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 188 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2945 (COO-H), 2198 (C≡C), 1682 (C=O) 1612 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.60 (s, 1H, COOH), 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, CH), 7.87-7.78 (m, 3H, CH), 7.68-7.62 (m, 3H, CH), 7.52–7.48 (m, 3H, CH), 6.35 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, CH). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆): 167.7 (C=O), 140.7 (CH), 140.3 (C), 134.4 (C), 132.0 (CH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 127.5 (CH), 124.6 ($J_{C-F}=269.7$ Hz, CF₃), 121.8 (CH), 100.2 (C), 85.4 (C). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 360 (6) [$M^{+}+18$], 343 (40) [$M^{+}+1$], 325 (100) [$M^{+}-OH$]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₀H₁₄F₃O₂ 342.0982, observada 342.0964.



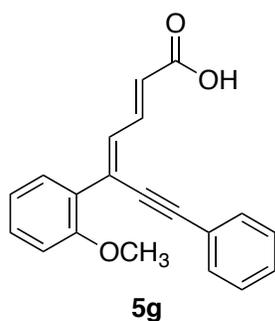
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8464 mmol) de la inona **1e**, 0.21 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.9310 mmol), 0.10 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.8464 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 192 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2988 (COO-H), 2194 (C≡C), 1681 (C=O) 1616 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.58 (s, 1H, COOH), 7.84 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, CH), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, CH), 7.64-7.61 (m, 2H, CH), 7.51-7.43 (m, 3H, CH), 6.25 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, CH), 3.75 (3H, OCH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆): 167.9 (C=O), 158.9

Sección experimental

(C), 141.3 (CH), 139.2 (C), 132.9 (CH), 131.9 (CH), 131.6 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (C), 126.8 (CH), 125.4 (C), 122.1 (C), 100.2 (C), 85.9 (C), 55.7 (OCH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 322 (10) [M⁺+18], 305 (100) [M⁺+1], 288 (30) [M⁺-OH], 260 (25) [M⁺-COOH]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₁₇O₃ 305.3507, observada 305.3514.



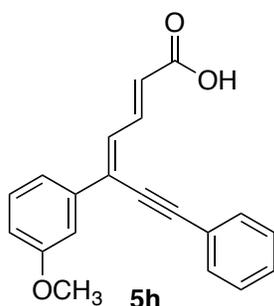
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.9079 mmol) de la inona **1f**, 0.23 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.9987 mmol), 0.11 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.9079 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 192 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2986 (COO-H), 2198 (C≡C), 1676 (C=O) 1598 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.83 (dd, *J*=15.3 Hz, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 7.75 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, CH), 7.64-7.61 (m, 2H, CH), 7.51-7.43 (m, 3H, CH), 6.25 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, CH), 2.35 (3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆): 167.9 (C=O), 141.4 (CH), 139.4 (C), 133.5 (CH), 131.9 (CH), 131.3 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (C), 126.8 (CH), 125.4 (C), 122.1 (C), 99.7 (C), 86.1 (C), 21.32 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 289 (100) [M⁺+1], 244 (30) [M⁺-COOH]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₁₇O₂ 289.1227, observada 289.1245



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8464 mmol) de la inona **1g**, 0.21 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.9310 mmol), 0.10 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.8464 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 188 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2988 (COO-H), 2194 (C≡C), 1681 (C=O) 1616 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, Acetona-d₆): δ (ppm) = 10.83 (s, 1H, COOH), 7.75 (dd, *J*=15.3 Hz, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 7.87-7.74 (m, 2H, CH), 7.69-7.64 (m, 7.32, 4H, CH), 7.52-7.45 (m, 4H, CH), 6.32 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d₆): 166.7 (C=O), 157.8 (C), 141.4 (CH), 135.8 (C), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 124.8 (CH), 123.2 (C), 122.2 (CH), 100.4 (C), 86.1 (C), 56.4 (OCH₃). **EM-**

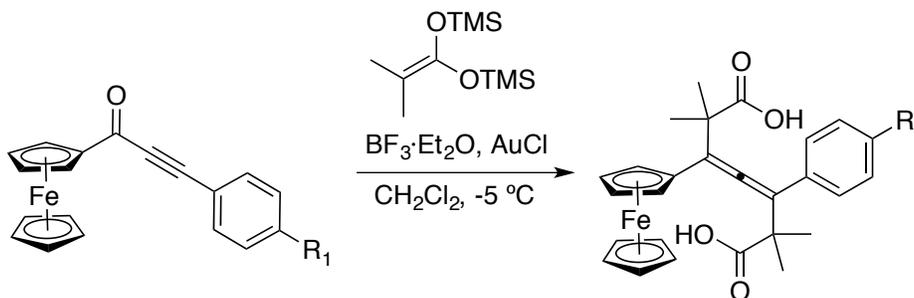
Sección experimental

DART⁺ m/z (%): 322 (5) [M⁺⁺+18], 305 (100) [M⁺⁺+1], 260 (25) [M⁺-COOH]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₁₇O₃ 305.3507, observada 305.3528.

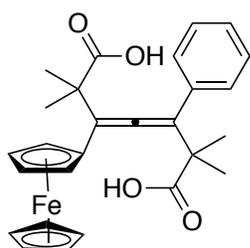


Fue preparado a partir de 0.2 g (0.8464 mmol) de la inona **1h**, 0.21 g del acetal de cetena **2e** (1.1 Eq, 0.9310 mmol), 0.10 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.8464 mmol). Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f 184 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2978 (COO-H), 2182 (C≡C), 1679 (C=O) 1601 (C=C). **RMN-¹H** (300 MHz, Acetona-d₆): δ (ppm) = 10.72 (s, 1H, COOH), 7.69 (dd, J=15.3 Hz, J=11.4 Hz, 1H, CH), 7.79-7.71 (m, 2H, CH), 7.68-7.65 (m, 7.32, 4H, CH), 7.56-7.44 (m, 4H, CH), 6.35 (d, J=15.3 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, acetona-d₆): 166.8 (C=O), 160.5 (C), 141.2 (CH), 135.8 (C), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (C), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 124.8 (CH), 123.1 (C), 121.9 (CH), 99.6 (C), 85.8 (C), 55.8 (OCH₃). **EM-DART⁺ m/z (%)**: 322 (10) [M⁺⁺+18], 305 (100) [M⁺⁺+1], 288 (25) [M⁺-OH]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₀H₁₇O₃ 305.3507, observada 305.3543.

Procedimiento general para la síntesis de alenos tetrasustituidos.

**Esquema 82.** Procedimiento general para la síntesis de alenos tetrasustituidos.

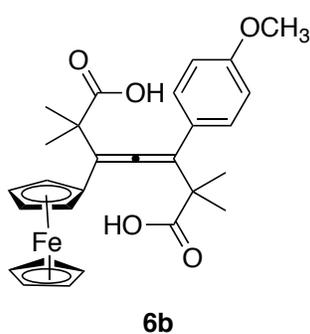
En un matraz Schlenk con recirculante a equipado con agitador magnético, se adicionaron 0.94 mmol de la inona de elección y 0.047 mmol de AuCl (5 mol%), se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, después se agregó CH₂Cl₂ anhidro (15mL), la disolución formada se puso a -5 °C, se añadió BF₃·Et₂O (0.94 mmol) manteniendo la agitación durante 5 min. Posteriormente se adicionó lentamente 1.89 mmol del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**2a**). Dejando al medio de reacción el tiempo necesario para que la materia prima se consuma por completo, siguiendo su curso por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice, usando con eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo en proporciones variables.

**6a**

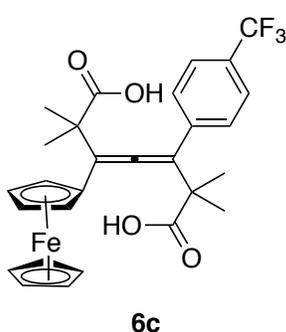
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.6365 mmol) de inona **1a''**, 0.30 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.2731 mmol), 0.08 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.6365 mmol) y 0.0074 g de AuCl (5 mol %, 0.0318 mmol). Se obtuvo como un sólido rojo con p.f 176 °C. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2971 (COO-H), 1796 (C=O), 1700 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.33 (m, 3H, CH), 7.30-7.26 (m, 2H, CH), 4.47 (s, 1H, Cp), 4.13 (s, 1H, Cp), 4.05-4.00 (m, 5H, Cp), 3.91 (t, 2H, Cp), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H,

Sección experimental

CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.6 (C=O), 181.7 (C=O), 148.0 (C), 131.5 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (C), 124.8 (C), 69.8 (C), 47.6 (C), 46.5 (C), 43.5 (C), 25.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.2 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 490 (100) [M⁺+18], 473 (98) [M⁺+1], 427 (70) [M⁺-COOH], 385(40) [M⁺-C₄H₇O₂]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₇H₂₉FeO₄ 473.1415, observada 473.1399.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5813 mmol) de inona **1b''**, 0.26 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.1627 mmol), 0.07 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.5813 mmol) y 0.0067 g de AuCl (5 mol %, 0.0290 mmol). Se obtuvo como un sólido rojo con p.f 171 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2979 (COO-H), 1794 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.30 (m, 3H, CH), 7.28-7.24 (m, 2H, CH), 4.43 (s, 1H, Cp), 4.12 (s, 1H, Cp), 4.08-4.02 (m, 5H, Cp), 3.91 (t, 2H, Cp), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.6 (C=O), 181.7 (C=O), 148.0 (C), 131.5 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (C), 124.8 (C), 87.5 (C), 71.4 (C), 70.9 (C), 69.8 (C), 47.6 (C), 46.5 (C), 43.5 (C), 25.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.2 (CH₃). **EM-DART⁺ m/z** (%): 503 (40) [M⁺+1]. **EMAR-DART⁺ m/z** : calculada para C₂₈H₃₁FeO₅ 503.1514, observada 503.1497.



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.5233 mmol) de inona **1c''**, 0.24 mL del acetal de cetena **2a** (2 Eq., 1.0466 mmol), 0.07 mL de BF₃·Et₂O (1 Eq, 0.5233 mmol) y 0.0060 g de AuCl (5 mol %, 0.0261 mmol). Se obtuvo como un sólido rojo con p.f 166 °C. **IR** (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2981 (COO-H), 1786 (C=O). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38-7.34 (m, 3H, CH), 7.32-7.27 (m, 2H, CH), 4.46 (s, 1H, Cp), 4.13 (s, 1H, Cp), 4.05-4.00 (m, 5H, Cp), 3.91 (t, 2H, Cp), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

Sección experimental

δ (ppm) = 182.6 (C=O), 181.7 (C=O), 148.0 (C), 131.5 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (C), 124.8 (C), 87.5 (C), 71.4 (C), 70.9 (C), 69.8 (C), 47.6 (C), 46.5 (C), 43.5 (C), 25.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.2 (CH₃). **EM-DART⁺ *m/z*** (%): 558 (100) [M⁺⁺¹⁸], 541 (20) [M⁺¹]. **EMAR-DART⁺ *m/z*** : calculada para C₂₈H₂₈F₃FeO₄ 541.1326, observada 541.1399.

Pruebas biológicas

Ensayos preliminares de citotoxicidad. Determinación del porcentaje de inhibición celular.

Para los ensayos preliminares de citotoxicidad se utilizaron seis diferentes líneas celulares de cáncer humano que pertenecen a la colección del Instituto Nacional de Cancer (NCI, National Cancer Institute por sus siglas en inglés): U251 células del glioblastoma humano, PC-3 adenocarcinoma de próstata, K562 leucemia mieloblástica crónica, HCT-15 adenocarcinoma de colon, MCF-7 líneas celulares de cáncer de mama y SKLU-1 adenocarcinoma de pulmón.

Preparación de las líneas celulares

Las células fueron adaptadas al medio de cultivo RMPI-1640 (medio 1640 del Roswell Park Memorial Institute) agregando suero fetal bovino al 10% y una mezcla de antibióticos y antimicóticos al 10% y 2 mM de glutamina. Con excepción de la línea K-562, las líneas celulares restantes se adhirieron a las botellas de cultivo y para cosecharlas se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.05%. Posteriormente al desprendimiento de las células se desprendieron de la botella del medio de cultivo, se les adicionó entre 5 y 10 mL del medio de cultivo para llevar a cabo la inactivación de la tripsina, la cual permite la digestión de las proteínas de adherencia. Las células en suspensión fueron colocadas en tubos Eppendorf y se sometieron a centrifugación durante 3 minutos; ya formado el paquete celular, se adicionó el medio de cultivo. Se tomaron 0.05 mL de la suspensión del inocuo y se volvieron a suspender en 0.045 mL de azul de triptófano.

Conteo de células viables

Se tomó una alícuota de 10 μ L y se realizó el conteo de las células en una cámara Neubauer con ayuda de un microscopio. El número de células por cada mL de suspensión se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$C = (RC) (10^{-4})$$

Siendo: C = número de células en 1 ml de suspensión

Sección experimental

RC = Promedio de células obtenidas del conteo de la cámara de Neubauer
Una vez determinado el número de células por mL se depositó el inocuo en un volumen celular de 10 μ L/pozo.

Ensayo de actividad citotóxica

Se utilizaron microplacas de poliestireno, cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37 °C bajo una atmósfera de CO₂ al 5% y 100% de humedad relativa. Una vez que las células se encontraron en fase exponencial de crecimiento se les adicionó soluciones de los compuestos a evaluar en concentraciones de 50 μ L en 100 μ L de DMSO y se aforó hasta 200 μ L, para finalmente incubar las células durante 48 horas bajo las mismas condiciones.

Al finalizar el periodo de incubación se fijaron las células *in situ*, añadiendo 50 μ L de ácido tricloacético al 50% para las células adheridas, y 80% para las células en suspensión, para incubarse nuevamente durante un periodo de 1 hora a 4 °C. Se llevo a cabo un a tinción de las células con 100 μ L de sulforodamina B (SRB) al 0.4 % y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se lavo 3 veces con una disolución de ácido acético al 1%. Posteriormente se adicionó 100 μ L de una disolución *buffer tris* al 10 mM.

Finalmente, la absorbancia se determinó en un lector de microplacas, con una longitud de onda de 515 nm. La intensidad de la coloración es directamente proporcional al número de células vivas, resultando que una mayor coloración indica un menor porcentaje de inhibición de crecimiento celular. Se determinó la citotoxicidad, por medio de la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de inhibición celular} = 100 - (B/A \times 100)$$

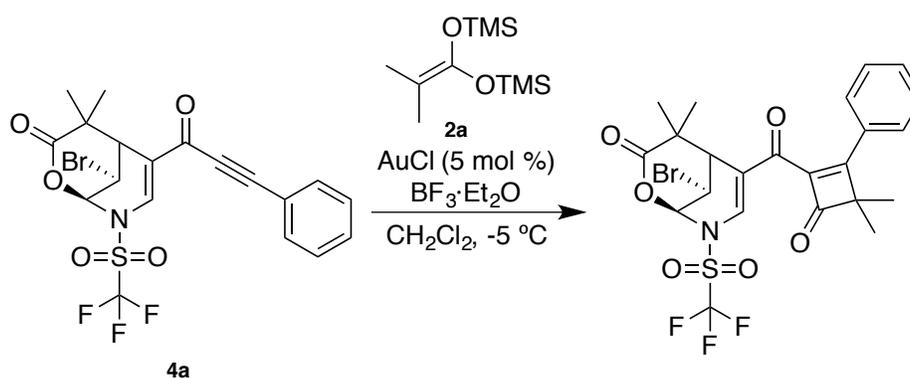
siendo: A = Absorbancia de las células sin tratamiento

B = Absorbancia de las células tratadas con los compuestos o la sustancia de referencia.

7. Anexos

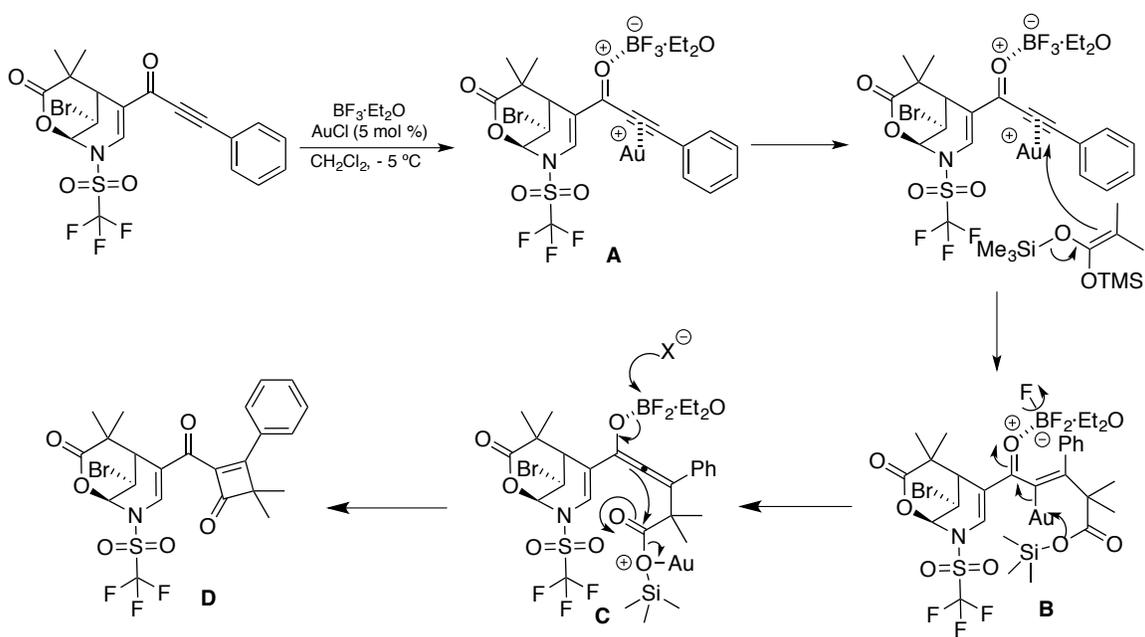
Experimentos complementarios

Con la finalidad de demostrar la utilidad del fragmento inona como un bloque constructor de moléculas altamente funcionalizadas, una vez formadas las bromolactonas, se llevo cabo un experimento preliminar, para probar su reactividad, se utilizo la bromolactona **4a**. La cual fue doblemente activada con AuCl el triple enlace y con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ el carbonilo, después de unos minutos de activación, se adicionó el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2a** (**Esquema 83**), aislando de dicha reacción el compuesto **7a**.



Esquema 83. Formación de la butenona **7a**.

Un probable mecanismo para la formación de **7a**, contempla primeramente la activación de ambos grupos funcionales de la inona (**A**), seguido de la adición nucleofílica de acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena a la triple ligadura activada, para dar lugar a la formación del ester de silicio (**B**), posteriormente el ataque del oxígeno del ester de silicio a el átomo de oro da lugar a un a deslocalización electrónica que facilita la formación de un intermediario tipo alénico (**C**), que in situ sufre una descarboxilación formandose el cierre de anillo (**D**).



La obtención de un cristal adecuado, obtenido mediante recristalización en un sistema hexano/diclorometano, permitió realizar el estudio de difracción de rayos-X por monocristal para **7a**. La solución a los picos de densidad electrónica permitió obtener la proyección ORTEP de la **Figura 44**. La estructura obtenida por difracción de rayos X confirma plenamente la formación de la butenona.

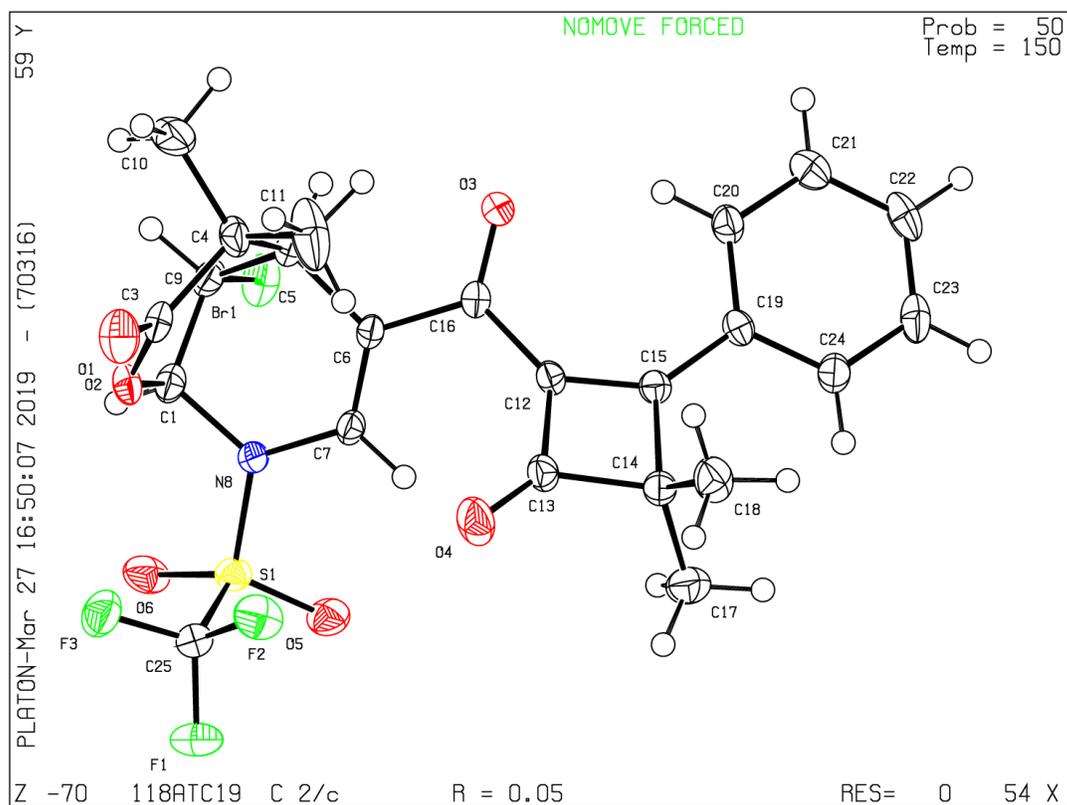
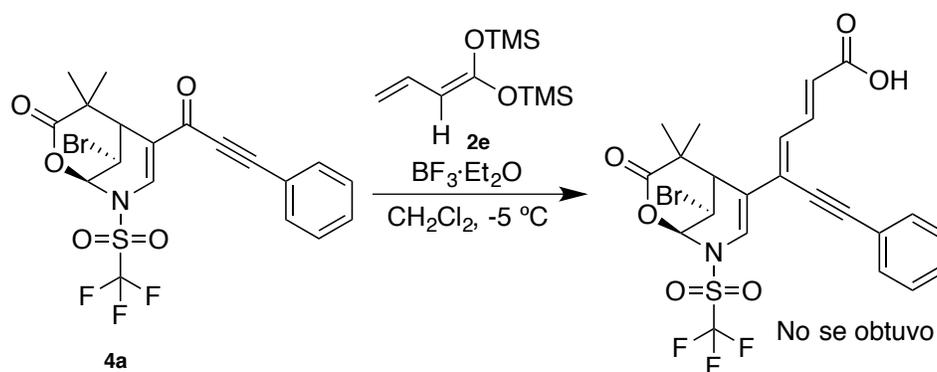


Figura 44. Proyección ORTEP para la estructura del compuesto **7a**.

Finalmente, se relizo una reacción en el cual se activo al carbonilo de la bromolactona **4a** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. después de unos minutos de activación, se adicionó el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2e** (**Esquema 84**).



Esquema 84. Reacción entre la bromolactona **4a** y el acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena **2e**.



Synthesis, Doping and Characterization of new Molecular Semiconductors Containing (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids

R. Ballinas-Indili¹ · M. E. Sánchez-Vergara² · Rubén A. Toscano¹ · C. Álvarez-Toledano¹Received: 9 October 2019 / Revised: 17 December 2019 / Accepted: 23 December 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

This work refers to the synthesis and characterization of new (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids. We describe the nucleophilic addition of bis(trimethylsilyl)ketene acetals (TMS) to aryl ynones substituted by halogen groups activated by boron trifluoride diethyl etherate (BF₃·Et₂O) for the stereoselective synthesis of dienynoic acid. The molecular materials were structurally characterized by IR spectroscopy, NMR spectroscopy and X-ray diffraction. After the characterization the synthesized acids were doped with indium(III) phthalocyanine chloride (In(III)PcCl) in order to generate a organic semiconductor that was characterized by UV–Vis spectroscopy to subsequently obtain their optical bandgap (E_g) values. The E_g value was compared to that obtained for the pure state dienynoic acids in order to evaluate the doping effect with the In(III)PcCl. The E_g diminished from values near 2.6 eV obtained for pure compounds to values around 1.4 eV for the same compounds, but now with doping. With the molecular semiconductors obtained were manufactured structures of disperse heterojunction which later were evaluated in their electric behavior. A behaviour ohmic at low voltages and Space Charge Limited Current (SCLC) at higher voltages was observe from the study *J(V)* carried out.

Keywords Dienynoic acid · Molecular semiconductor · Optical bandgap · Electrical properties

1 Introduction

Most of the solid-state electronics device that are currently on the market are manufactured with semiconductor materials; however, the high cost of germanium, the technological limitations associated with the use of silicon, and the successful development in the organic semiconductor materials have led to the development of organic electronics. Examples include the development of the first organic transistor (OFET) based on a semiconducting film of polythiophene [1] and the first hybrid solar cells made from conjugated

polymers [2–4]. Organic semiconductors can be classified in different categories: one integrates conjugated polymers, while in the second category we find semiconductors based on small molecules, also called molecular materials. These organic semiconductors are especially promising in the field of organic electronics [5–7] since they present some advantages over silicon technologies, such as their relatively simple processability, low cost production, large coverage area, and flexibility. The most important aspects to consider during the synthesis and preparation of the organic semiconductor were the generation of structures with high π -conjugation, molecular packing with strong overlapping. In recent decades, interest has been devoted to the development of new stereo-selective routes to conjugated polyenes and polyenyne systems [8], a class of compounds which includes natural products such leukotrine B₄, a regulator of immune response and retinaldehyde, a chemical compounds involved in animal vision [9, 10]. These molecules are polyunsaturated organic compounds that interacted in conjugation process, resulting in some unusual optical and electrical properties [11–13]. In this paper we presented the direct formation of stereo-defined dienes functionalised

✉ M. E. Sánchez-Vergara
elena.sanchez@anahuac.mx

✉ C. Álvarez-Toledano
cecilio@unam.mx

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior Ciudad Universitaria, C. P. 04510 Ciudad de México, México

² Universidad Anáhuac México, Estado de México, Avenida Universidad Anáhuac 46, Col. Lomas Anáhuac, C.P. 52786 Huixquilucan, México

under mild conditions and with complete atom economy [14–16]. The essential synthetic problem has been to prepare the functionalized diene system in a highly stereo-selective manner, and a wide variety of synthetic approaches have been used. 2,4-Dienoic acids and their derivatives are useful starting materials for the preparation of available natural products with fixed configurations *E,E*-, *E,Z*-, and *Z,Z*-isomers. The conjugated polyenes have been synthesized by the Horner–Wadsworth–Emmons reaction from stabilized phosphonate carbanions and several coupling reactions, such as the Suzuki approach, McMurry coupling, and the Stille approach [17–25]. Abarbri et al. reported obtaining dienynoic acids under Sonogashira conditions from alkynes and iodoalkadienoic acid using dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) and copper (I) iodide as catalysts under mild experimental conditions [26]. An efficient procedure has been described for the synthesis of captodative dienyne acids by reaction of the corresponding Fisher alkynyl carbene complexes with 2-(trimethylsiloxy) furan in a one-pot process [27].

Here, we describe the stereoselective synthesis of (2*E*, 4*Z*) dienynoic acids based on the nucleophilic addition of *bis*(TMS)ketene acetals to aryl ynones substituted by halogen groups using an efficient and simple procedure (Fig. 1). It is important to note that the diene products were obtained in geometrically pure (*E,Z*)-configurations, highlighting the mildness of the reaction conditions and the simplicity of the procedure. A strategy to increase their charge mobility is to introduce electro-acceptant groups, where hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms [28]. Marks et al. synthesized type-*n* semiconductors, making functional thiophene oligomers with perfluorinated substituents [29–32], while Bao et al. synthesized derivatives of imides with different halogens as substituents in the nucleus of perylene and different fluorinated substituents in imidic positions [33, 34]. In the current study, the introduction of halogens in the structure of the (2*E*, 4*Z*) dienynoic acids it was carried out in order to enhance their behaviour as *n*-type semiconductors. The objective of the present study was centred in two parts, (i) the synthesis and characterization of conjugated molecular materials based on (2*E*, 4*Z*)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids. To ensure *n*-type semiconductor behaviour,

the synthesis of (2*E*, 4*Z*) dienynoic acids is based on the nucleophilic addition of *bis*(TMS)ketene acetals to aryl ynones substituted by electro-acceptor groups (F^- , Cl^- , Br^-). (ii) These (2*E*, 4*Z*)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids were doped with the *p*-type semiconductor indium(III) phthalocyanine chloride (In(III)PcCl) and the molecular semiconductors were optically characterized. The diamagnetic indium(III) metal cation was selected in this study as central metal in the phthalocyanine cavity for enhance the optical properties [35–37]. Additionally the mono-axially chloro substituted indium(III)phthalocyanine is especially known as a promising material for nonlinear optic devices [38–40].

2 Experimental Section

We started the study with the reaction of 1-(4-fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (see Fig. 1). All reagents and solvents were obtained from commercial sources and used without further purification. Starting materials included bis(trimethylsilyl) ketene acetal **2**, which was prepared according to a published method [41] and alkynones (**1a–c**), which were prepared following the literature reported method [42]. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a Bruker Tensor 27 spectrometer in KBr pellets, and all data are expressed in wavenumbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a Bruker Advance III, 300 MHz using $CDCl_3$ and $DMSO-d_6$ as solvents. Chemical shifts are in parts per million (δ), relative to TMS. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = double doublet, and m = multiplet. The MS-EI spectra were obtained with an AccuTOF JMS-T100LC using 19.8 eV as the ionization energy and using ethylene glycol as a matrix. Suitable X-ray quality crystals of **3a** and **3c** were grown through slow evaporation of an ethyl acetate/*n*-hexane solvent mixture at room temperature. Single white crystals of compounds **3a** and **3c** were mounted on a glass fibre at room temperature. The crystals were then placed on a Bruker SMART APEX CCD diffractometer equipped with Mo $K\alpha$ radiation. Decay was negligible in both cases. Systematic absences and intensity statistics were used in space group determinations. The structures were determined using direct methods [43]. Anisotropic structure refinements were achieved using full-matrix, least-squares techniques on all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were placed in idealized positions, based on hybridization, with isotropic thermal parameters fixed at 1.2 times the value of the attached atom. Structure solutions and refinements were performed using SHELXTL v 6.10 [44].

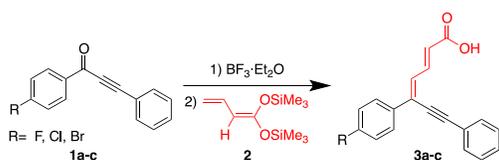


Fig. 1 Synthesis of (2*E*, 4*Z*) dienynoic acids

2.1 General Procedure for the Synthesis of (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic Acids 3(a–c)

BF₃·Et₂O (0.44 mL, 4.44 mmol) was added to a solution of 1-(4-fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**1a**) (0.5 g, 2.22 mmol) in anhydrous diethyl ether (11.14 mL, 0.2 M) at 0 °C under a nitrogen atmosphere and stirred for 30 min. Then, we slowly added bis-(trimethylsilyl) ketene acetal **2** (0.59 mL, 2.22 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred for 4 h at 0 °C. The reaction mixture was washed with water (11.14 mL) and extracted with dichloromethane (3 × 15 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate as the eluent.

2.2 (2E,4Z)-5-(4-fluorophenyl)-7-phenylhepta-2,4-dien-6-ynoic Acid (3a)

A yellow solid was obtained. Chromatography column (hexane/ethyl acetate), mp 178–180 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 2988 (COO–H), 2195 (C≡C), 1679 (C=O) and 1594 (C=C). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): δ (ppm) = 10.83 (s, COOH), 8.01 (dd, J = 15.3 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 7.88 (ddd, J = 7.2 Hz, J = 3.9 Hz, J = 2.1 Hz, 2H, CH), 7.61–7.56 (m, 7.32, 2H, CH), 7.43–7.38 (m, 3H, CH), 7.32 (dd, J = 11.1 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH), 7.17 (dt, J = 8.7 Hz, J = 2.1 Hz, 2H, CH), 6.22 (dd, J = 15.3 Hz, J = 0.9 Hz, CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.88 (C=O), 163.31 (J_{C–F} = 246 Hz, C–F), 141.67 (CH), 133.02 (C), 131.60 (CH), 131.43 (CH), 129.37 (CH), 128.84 (C), 128.79 (CH), 128.67 (CH), 124.30 (CH), 122.31 (C), 115.6 (J_{C–F} = 21.9 Hz, CH–F), 99.39 (C), 85.41 (C). MS (DART⁺) m/z (%): 310 (10) [M⁺+18], 293 (100) [M⁺+1], 275 (28) [M⁺–OH], 247 (8) [M⁺–COOH]. MSHR calculated for C₁₉H₁₅FO₂: 293.1056, found 293.1050.

2.3 (2E,4Z)-5-(4-chlorophenyl)-7-phenylhepta-2,4-dien-6-ynoic Acid (3b)

A yellow solid was obtained. Chromatography column (hexane/ethyl acetate), mp 192–194 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 2968 (COO–H), 2191 (C≡C), 1679 (C=O) and 1606 (C=C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.52 (s, COOH), 7.85 (dd, J = 6.9 Hz, J = 2.4 Hz, 2H, CH), 7.78 (dd, J = 15 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, CH), 7.63–7.59 (m, 2H, CH), 7.53–7.45 (m, 6H, CH), 6.28 (dd, J = 15 Hz, CH), 7.17 (dt, J = 8.7 Hz, J = 2.1 Hz, 2H, CH), 6.22 (dd, J = 15.3 Hz, J = 0.9 Hz, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 167.80 (C=O), 141.10 (CH), 135.25 (C), 134.47 (CH), 132.79 (CH), 131.97 (CH), 131.94 (C), 130.08 (CH), 129.42 (CH), 129.34 (CH), 128.59 (CH), 127.94 (C), 126.44 (CH), 121.95

(CH), 100.06 (C), 85.63 (C). MS (DART⁺) m/z (%): 326 (8) [M⁺+18], 309 (100) [M⁺+1], 291 (36) [M⁺–OH], 265 (24) [M⁺–COOH]. MSHR calculated for C₁₉H₁₄ClO₂: 309.0707, found 309.0697.

2.4 (2E,4Z)-5-(4-bromophenyl)-7-phenylhepta-2,4-dien-6-ynoic Acid (3c)

A yellow solid was obtained. Chromatography column (hexane/ethyl acetate), mp 208–210 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 2925 (COO–H), 2201 (C≡C), 1679 (C=O) and 1608 (C=C). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): δ (ppm) = 10.83 (s, COOH), 8.05 (dd, J = 15.3 Hz, J = 11.4 Hz, 1H, CH), 7.87 (ddd, J = 6.6 Hz, J = 2.7 Hz, J = 1.8 Hz, 2H, CH), 7.69–7.64 (m, 7.32, 4H, CH), 7.52–7.45 (m, 4H, CH), 6.32 (dd, J = 15.3 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆): δ (ppm) = 166.74 (C=O), 141.45 (CH), 135.83 (C), 132.01 (CH), 131.84 (CH), 131.61 (CH), 129.42 (C), 128.80 (CH), 128.72 (CH), 128.43 (CH), 124.83 (CH), 122.92 (C), 122.25 (CH), 100.05 (C), 85.09 (C). MS (DART⁺) m/z (%): 371 (5) [M⁺+18], 353 (40) [M⁺+1], 274 (50) [M⁺–Br], 230 (100) [M⁺–COOHBr]. MSHR calculated for C₁₉H₁₄BrO₂: 354.0255, found 354.0263.

2.5 Doping of (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic Acids

Indium(III) phthalocyanine chloride was used in this study to obtain molecular semiconductors. They were purchased from a commercial source and required no further purification. A series of three semiconductors were doped by a simple reaction in absolute methanol between **3a**, **3b**, **3c** and In(III)PcCl in a conventionally heated reactor (Monowave 50) with a pressure sensor. The reactor was operated with a borosilicate glass vial and manually closed by a cover with an integrated pressure (0–20 bar) and temperature sensor. 663 mg (1 mmol) of In(III)PcCl was added to 292 mg (1 mmol) of **3a** or 308 mg (1 mmol) of **3b** or 353 mg (1 mmol) of **3c**, respectively, and dissolved in methanol. These were kept in the reactor for 30 min and cooled by lowering the pressure and temperature of the system. The doped semiconductor was filtered, washed with methanol/water (1:1) and dried in vacuum. Structural characterization of these semiconductors was performed by energy-dispersive X-ray (EDS), infrared (IR) and ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopies. A ZEISS EVO LS 10 scanning electron microscope was coupled to a Bruker microanalysis system and operated at a voltage of 20 kV and a focal distance of 25 mm. IR analysis was carried out using a Nicolet iS5-FT spectrophotometer and a Unicam spectrophotometer model UV300 in the wavelength range of 200–1100 nm was employed for UV-vis spectroscopy. The electrical behaviour of doped semiconductors was evaluated using the four-tips collinear

method with equal spacing and inline over simple structures. The structures was fabricated on glass substrates coated with a tin-doped In_2O_3 (ITO) film. Subsequently buffer layer of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)poly(styrenesulfonate) (PEDOT:PSS) were deposited by spin-coating aqueous polymer solutions, with added organic semiconductors. Film deposition was carried out in a Smart Coater 200 in the following two-step process: 300 rpm for 7 s, followed by drying at 110 °C for 30 min. ITO/PEDOT:PSS act as anode, the doped semiconductor acts as the active layer and finally, a top Ag contact was deposited as cathode. The $I(V)$ behaviour were obtained using a sensing station with lighting controller circuit from Next Robotix and an auto-ranging Keithley 4200-SCS-PK1 pico-ammeter were employed.

3 Results and Discussion

3.1 Synthesis and Characterization of Dienynoic Acids as Conjugated Semiconductors

We started the study with the reaction of 1-(4-fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (see Fig. 1). One mmol **1a** in dry dichloromethane at 0 °C was added to 1.1 mmol of $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. The formation of a brown solution was observed after 30 min, and subsequently was added an 1.0 mmol of ketene acetal **2** reacted for 4 h at 0 °C. Then, the product of the reaction was washed with distilled water to remove boron waste and it was subjected to an extraction process with 3×15 mL of dichloromethane. To ensure high purity, needed for use of this compound as a semiconductor, purification of the organic phase was carried out by column chromatography with a hexane-ethyl acetate elution system. The corresponding (2*E*,4*Z*)-5-(4-fluorophenyl)-7-phenylhepta-2,4-dien-6-ynoic acid **3a** was obtained as a yellow solid in 27% yield. According to their physical data, the observed product results from the nucleophilic addition of the ketene acetal **2** to carbonyl of the ynone **1a**. In the ^1H NMR spectrum of **3a**, can be identified by the signal appearing at 8.01 ppm, which corresponds to the methine H13, which appears at a high frequency due to the electronic desprotection by being between double bonds, the multiplicity presented as a signal double

of doubles is due to their interaction with the methines H12 and H14. Likewise, the signal corresponding to H12 can be observed at 7.41 ppm, as a double signal with a coupling constant of $J = 11.1$ Hz. The proton H14 appears also with as double signal to 6.24 ppm, with coupling constant of $J = 15.3$ Hz. The value of both constants gives information about the configuration of the system, because by being the methines in trans position, the stereochemistry of the molecule most be (*E*, *Z*), confirming that the thermodynamic product is obtained. Another characteristic signal of the system is the wide signal at 10.80 ppm, which corresponds to the proton of the carboxylic acid. The other signals correspond to the two aromatic systems, both the disubstituted and the monosubstituted. The ^{13}C NMR spectra confirmed the incorporation of a carboxylic acid by the signal appearing at 166.88 ppm and the signal at 99.93 ppm and 85.41 ppm correspond to the alkyne. These signals give certainty that the triple bond was not compromised in the process of nucleophilic addition of the ketene acetal to the ynone **1a**, which is of great benefit since there is a conjugated system and the presence of a halogen allows for a *push-pull* system (Fig. 2), where the carbonyl can pull electronic density, and the triple bond can donated electronic density for compensate in part the electronic delocalation. Since the halogens have the particularity to be an electron donating group by resonance and electron withdrawing group by inductive effect, they can be generated a molecule with semiconductor properties behaviour.

To carry out a more precise elucidation of the structure of **3a**, an IR spectroscopy study took place. In the spectrum, the presence of functional groups in the molecule in question could be observed. The vibration correspondent to carboxylic acid COO-H is observed in 2968 cm^{-1} . The triple bond was evident with a low intensity band at 2191 cm^{-1} , typical of an internal alkyne. The bands correspondent to stretch vibrations for a double bond C=O of carboxylic acid appears at 1679 cm^{-1} and the vibrations of the doubles bonds C=C are observed 1606 cm^{-1} . Due to the intensity of this band, it is possible that the signal of both double bonds overlapped, it is possible to mention that corresponds to a conjugated dyeno, since it's in the characteristic zone for this type of systems. Additionally, the mass spectrometry

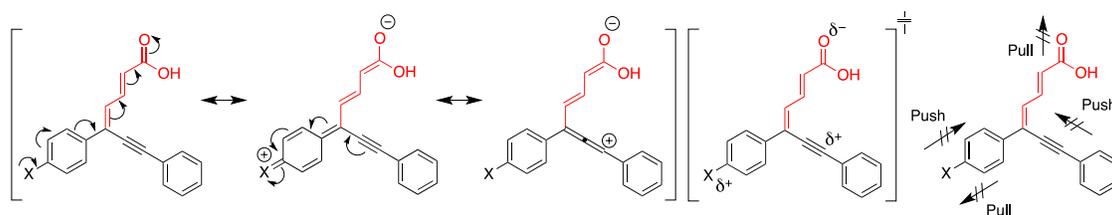


Fig. 2 Push-pull systems of (2*E*, 4*Z*) dienynoic acids

analysis by means of the DART⁺ technique was carried out, observing the base peak at 293 *m/z*, corresponding to [M + 1] when using an indirect ionization method. Access is given to the molecular ion plus a hydrogen and the molecular ion plus ammonium [M + 18], which is obtained in the peak at 310 *m/z*. Peaks of higher *m/z* ratios are not observed. This suggests that compound **3a** presents a high degree of purity. Finally, the peaks observed by HRMS (DART⁺) at

293.1050 *m/z* confirmed the expected masses, in accordance with their calculated mass of 293.1056 and the molecular formula of C₁₉H₁₄FO₂. Suitable X-ray quality crystals of **3a** were grown through slow evaporation of an ethyl acetate/*n*-hexane solvent mixture at room temperature. The structure of **3a** was verified by X-ray analysis (Fig. 3a; Table 1). **3a** showed a special group P 21/*n* in a monocyclic crystalline system, and the structural disposition showed the formation

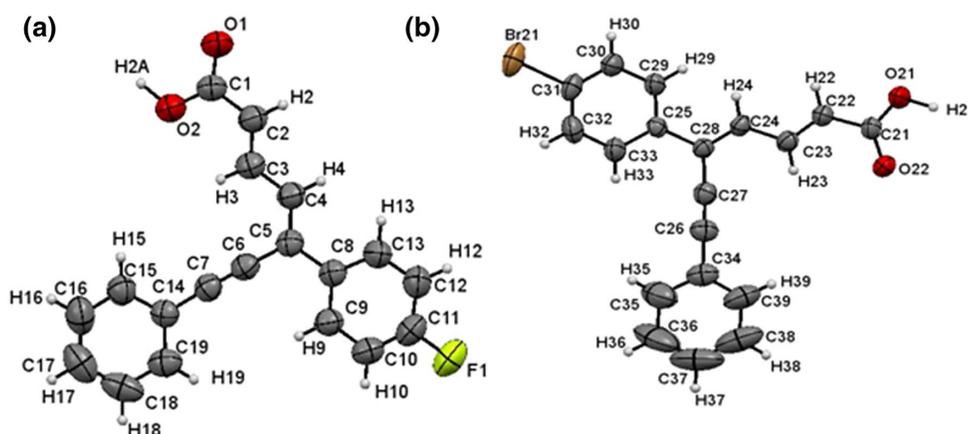


Fig. 3 ORTEP of structure of (a) **3a** and (b) **3c**. Thermal ellipsoids at 50% probability level

Table 1 Crystal data and structure refinement for **3a** and **3c**

Compound	3a	3c
Empirical Formula	C ₁₉ H ₁₃ FO ₂	C ₁₉ H ₁₃ BrO ₂
Formula Weight (g mol ⁻¹)	292.29	353.20
Crystal size (nm)	0.374 × 0.230 × 0.217	0.36 × 0.18 × 0.18
Color	Yellow	Yellow
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	P 21/ <i>n</i>	Pna2
<i>a</i> (Å)	5.9471(3)	13.6906(16)
<i>b</i> (Å)	21.8990(9)	31.234(4)
<i>c</i> (Å)	11.8841(5)	7.6144(8)
α (°)	90	90
β (°)	98.818	90
γ (°)	11.8841	90
<i>V</i> (Å ³)	1529.44(12)	3256.0(6)
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.269	1.441
<i>Z</i>	4	8
Number of collected reflections	27333	35969
Number of independent reflections	4287, <i>R</i> _{int} = 0.0540	9482, <i>R</i> _{int} = 0.073
Maximum and minimum transmission	0.959 and 0.9705406	0.63 and -0.33
Data/restraints/parameters	8/30/16	8/30/16
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0540 <i>wR</i> 2 = 0.1241	<i>R</i> = 0.053 <i>wR</i> 2 = 0.109
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> = 0.0996 <i>wR</i> 2 = 0.1499	<i>R</i> = 0.0996 <i>wR</i> 2 = 0.1499
Absorption correction method	Multi-scan	Multi-scan

of dienynoic acid in conformation (*E*, *Z*). Geometric parameters of the bond distance for C–O in carbonyl and hydroxyl showed good differentiation, with a distance of 1.242(19) Å for the carbonyl and 1.289(2) Å for the hydroxyl. On the other hand, the bond distances of alkenes show a slightly difference respect to their elongation, being the nearest to the carboxyl, that of shorter length 1.327(2) Å, respect to the other double bond of 1.352(2) Å. However, both bond distances are in the range of acceptable parameters for a double bond. With respect to the triple bond, it has a length of C≡C of 1.196(2) Å, very coherent distance for this type of bond. Also, the intermolecular interactions that these molecules present can be analysed, making the hydrogen bridge type interaction evident between the hydroxyl of a carboxylic acid and the carbonyl of the same molecule O₁–H_{2A}–O₂, with distance of 1.09(2) Å. Finally, an intermolecular interaction can be observed, now between the oxygen of a carboxylic acid with the proton of one of the aromatic rings of another molecule (C₁₂–H₁₂–O₁), with an elongation of 0.93 Å. These types of interactions are common in molecules of carboxylic acids due to their trend to form dimers in their crystalline structure.

Subsequently, we explored this reaction of due different aryl ynones **1** bearing Cl and Br substituents reacted with **2**, which led to the formation of compounds **3b** and **3c** (see Fig. 1) in yields of 63% and 75%, respectively. Both synthesized dienynoic acids showed similar properties, even when the halogen atom was changed. All are yellow crystalline solids, with low solubility in polar solvents such as ethyl acetate, ethanol, and methanol. This could be because the carboxylic acids tend to form dimeric structures, which provides stability to their crystalline lattice. In the ORTEP projection of compound **3c** shown in Fig. 3b; Table 1, the formation of an intermolecular dimer can be seen. However, the use of polar solvents, not protic solvents, such as dimethylformamide or dimethylsulfoxide, allows for proper solubility, perhaps because this type of intermolecular interaction is diminished by providing excellent solvation. On the other hand, the melt points were measured; all acids have high thermal stability with melt points around 200 °C (188, 182, and 200 °C for **3a**, **3b**, and **3c**, respectively). Since the physical properties of compounds **3b** and **3c** are similar, only the crystalline structure of **3c** will be described and analysed by X-ray diffraction (XRD) (Fig. 3b; Table 1). The proper monocrystal was obtained from an *n*-hexane-ethyl acetate solution. The structural arrangement showed the formation of dienynoic acid with (*E*, *Z*) conformation of the double bonds. Crystallized in a special group (Pna2₁) in an orthorhombic crystalline system, the geometric parameters of the bond distances for C–O of the carbonyl and the hydroxyl show good differentiation to a 1.257(6) Å distance for the carbonyl and 1.286(7) Å distance for hydroxyl. On the other hand, the bond distances show slight differences

with respect to their elongation, being the nearest to the carbonyl, that of shorter length 1.324(7) Å, respect to the other double bond with a distance of 1.346(7) Å. However, both bond distances are in the range for the acceptable parameters for a double bond. With respect to the triple bond, it has an elongation of 1.188(7) Å, which is a very coherent distance for this type of bond. On the other hand, the hydrogen bond geometry shows the intermolecular interaction between the carbonyl and hydroxyl (O₁–H₁–O₂₂) of two different molecules of acid **3c**, with a distance of 0.99(6) Å and O₂₁–H₂₁–O₂ with a distance of 1.01(7) Å. These are characteristic of the marked tendency of the acids to form dimers. Details about crystallographic information are provided in the supporting information.

It is important to note that all diene products were obtained in geometrically pure (*E*, *Z*)-configurations, highlighting the mildness of the reaction conditions and the simplicity of the procedure. The proposed pathway of this Mukaiyama-type aldol reaction begins with the formation of intermediate **A** by the nucleophilic addition of ketene acetal **2** to the ynone **1**; the dehydration of intermediate **A** gives the corresponding dienyne **B**. Finally, intermediate **B** can undergo hydrolysis, leading to the formation of suitable dienynoic acid **3**. Although the yield of the reaction is moderated, the molecular materials obtained present high purity, proven by the NMR, mass spectrometry, and XRD results. Impurities in organic semiconductors for applications in electronic devices are undesirable because they may act as traps for charges, resulting in a decrease in average mobility. Due to the information above, two main approaches are currently used to obtain high purity organic semiconductors: simplification/optimization of synthetic routes or repeated purification of the final products. The synthesis proposed in the present study to obtain **3a**, **3b**, and **3c** is not only simplified, but the purification by chromatography performed in the three compounds generates the expected purity.

3.2 Doping of Semiconductors

The molecular doping carried out consisted of mixing each acid with In(III)PcCl to shorten the distance between the two species, electron-donor and electron-acceptor, and to ease the electronic transfer between both. During doping, the dienynoic acid was unpurified with In(III)PcCl in a way that could favour electronic transfer by the mixed bulk heterojunction, (BHJ), giving place to a random distribution between the acid and the phthalocyanine and increasing their contact surfaces. The BHJ is formed by the mixture of these compounds in absolute methanol, which generates dispersed phases and interconnects one to the other, amongst which there is a greater contact surface [45]. The supramolecular interaction is through weak bonds van der Waals. These bonds form segregated blocks with intermolecular

overlap in which the spacing between the molecules generates bands through which conduction channels are formed. The doped materials, named **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl**, and **3c':InPcClBr**, were analysed by IR spectroscopy to monitor the chemical structure of the dienynoic acid and the In(III)PcCl. The signs referring to dienynoic acids are at 2968 cm^{-1} for the vibration of COO-H, 2191 cm^{-1} for the internal alkyne, 1679 cm^{-1} for the vibration of C=O, and 1606 cm^{-1} for the C=C bond. With respect to InPcCl, the bands responsible for C=N appear at 1481, 1334, and 1279 cm^{-1} , while the bands located around 1160, 1119, and 748 cm^{-1} result from the interaction of C-H [46, 47]. On the other hand, from IR spectroscopy it is possible to identify the different crystalline structures, α and β , in Pcs [48]. The α -form of Pc can be characterized by a band around 720 cm^{-1} , while the β -form can be characterized by one band around 778 cm^{-1} [49]. Table 2 shows the characteristic signs for each doped material, **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl**, and **3c':InPcClBr**, and as can be seen, in all cases are present a mixture of Pc, in α -form, as well as in β -form. Based on the IR spectroscopy results, it is observed that doping with In(III)PcCl was performed properly, so efficient charge transport between both molecules joined by BHJ is expected. On the other hand, IR spectroscopy did not detect the presence of external impurities that could affect charge transport.

The organic semiconductors **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl**, and **3c':InPcClBr**, were analysed by SEM and EDS to

verify the presence of the chemical elements of the doped semiconductors. In all cases, the presence of indium, nitrogen, and chlorine from Pc and the oxygen and the halogens F, Cl, or Br from dienynoic acid was found. The results of SEM and EDS for **3b':InPcClCl** are shown in Fig. 4, similar results were obtained for the rest of the semiconductors. The dienynoic acids and In(III)PcCl integrate the organic semiconductors and they are responsible for the generation of the charge carriers. The BHJ favour and increase the contact surface acid/In(III)PcCl that contributes to the transition of electron-hole pairs. UV-vis spectroscopy was carried out in order to analyse the electronic transitions that could take place within the molecular semiconductors. Figure 5 shows the absorption spectra for each dienynoic acid pure and doped. The absorbance value is practically the same for pure acids; however, the most significant spectral properties are caused by In(III)PcCl and its aromatic cyclic conjugated 18- π -electron system. The spectrum shows: the *B*-band in the near UV region and the *Q*-band on the red side of the spectrum. The doped semiconductors have the *B*-band around 350 nm [47]. The electronic $n-\pi^*$ transition corresponds to a *B*-band, which gives the fundamental absorption edge. The *B*-band is due to $a_{2u}(\pi) \rightarrow e_g(\pi^*)$ together with $b_{2u}(\pi) \rightarrow e_g(\pi^*)$ transitions [50]. Additionally in the UV-vis spectra of Fig. 5a peak is observed around 650 nm, this corresponds to the *Q*-band of the In(III)PcCl, assigned to the first $\pi-\pi^*$ transition on the Pc macrocycle [47, 51]. The

Table 2 IR spectroscopy characteristic bands for doped materials.

Sample	COO-H ν (cm^{-1})	C \equiv C ν (cm^{-1})	C=O ν (cm^{-1})	C=C ν (cm^{-1})	C=N ν (cm^{-1})	C-H ν (cm^{-1})	α -form ν (cm^{-1})	β -form ν (cm^{-1})
3a':InPcClF pellet	2969	2191	1678	1610	1481, 1334, 1284	1163, 1118, 748	720	780
3b':InPcClCl pellet	2970	2203	1681	1608	1484, 1338, 1281	1161, 1114, 748	720	780
3c':InPcClBr pellet	2973	2206	1694	1609	1480, 1335, 1284	1162, 1117, 748	720	780

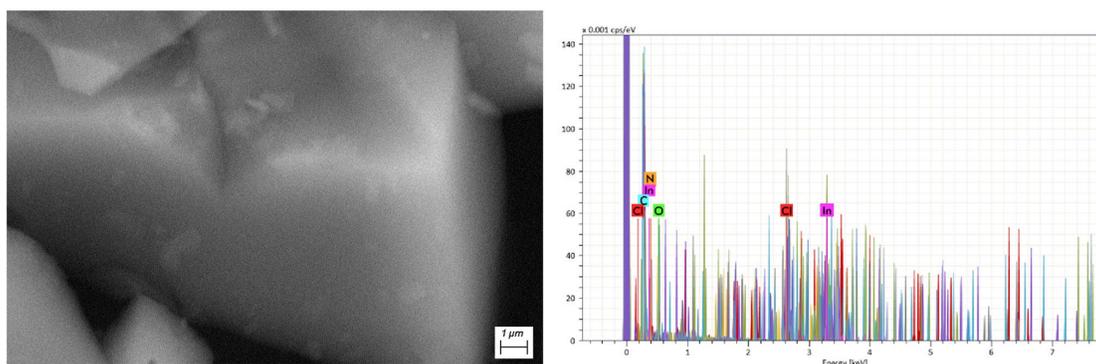


Fig. 4 SEM image at 15000x and EDS spectrum for **3b':InPcClCl** semiconductor

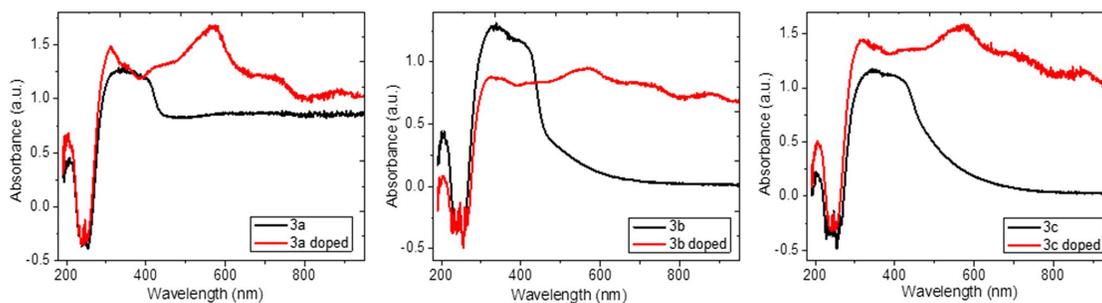


Fig. 5 UV-vis spectroscopy of dienyonic acids pure and **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl** and **3c':InPcClBr** doped

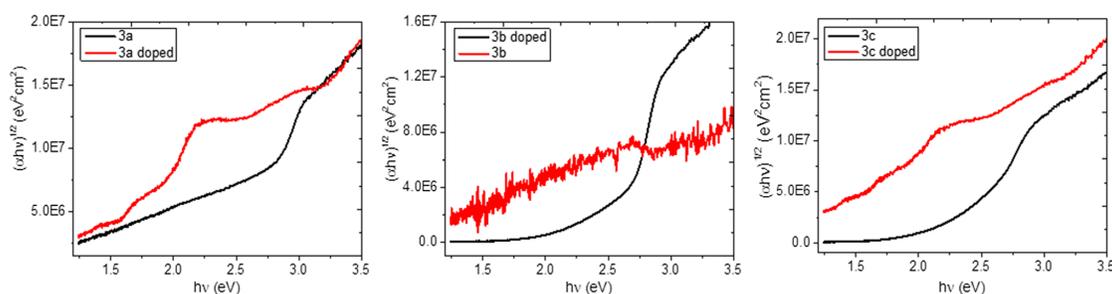


Fig. 6 Absorption curves showing the transitions that correspond to optical bandgaps of dienyonic acids pure and **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl** and **3c':InPcClBr** doped

Q-band is localized on the Pc ring and is sensitive to the environment of the molecule [52]. It is possible to observe in the spectra that around 500 nm, absorption bands are recorded by electron donation process between the ligand and the metal center.

In addition to obtaining the *Q* and *B* bands, UV-vis spectroscopy was used to obtain the optical bandgap (E_g). The bandgap characterizes the electronic behaviour of the material, in organic semiconductors, the difference in energy between the HOMO (highest occupied molecular orbital) and the LUMO (lowest unoccupied molecular orbital), or E_g , is located around 1.5–4.0 eV, which makes charge transport possible and thus their use in optoelectronic devices. The E_g of each dienyonic acid doped was obtained using Tauc's semi-empiric method, used for amorphous semiconductor [53]. The E_g was obtained from (i) the evaluation of absorbance and transmittance from UV-vis spectroscopy, (ii) the calculation of absorption coefficient (α) and (iii) the calculation of photon energy ($h\nu$). E_g should be determined by extrapolating the linear trend observed in the spectral dependence of $(\alpha h\nu)^{1/2} = f(h\nu)$ over the axis of photon energy [53] (see Fig. 6). Table 3 shows the E_g values obtained of each dienyonic acid doped. It should be mentioned that to determine the effect of In(III)PcCl, the E_g

Table 3 Optical bandgap (E_g) for pure and doped dienyonic acids

Sample	E_g (eV)
3a	2.60
3b	–
3c	2.35
3a':InPcClF	1.70
3b':InPcClCl	2.60
3c':InPcClBr	1.41

for compounds **3a**, **3b**, and **3c** without doping was obtained. It is important to observe how the In(III)PcCl and the BHJ significantly diminishes the value of E_g from **3a':InPcClF** and **3c':InPcClCl**, from values between 2.35–2.6 eV obtained for pure compounds to values near 1.4–1.7 eV for the same compounds but now with Pc doping. In the case of **3b** the presence of In(III)PcCl is evident, since apparently the behavior of acid **3b** changes to semiconductor with 2.60 eV bandgap. E_g for molecular semiconductors has typical values between 1.5 and 4.0 eV, so the results obtained are within the expected range. However the evaluation of the electrical behavior of the organic semiconductors provides complementary information to establish the usability or non-usability of this molecular semiconductors in optoelectronic

applications. Until now it has been considered that the molecular semiconductor **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl**, and **3c':InPcClBr** are in equilibrium; however, besides evaluating their electric behaviour in dark conditions, they were illuminated with electromagnetic radiation in order to carry out the excitation of charge carriers and for each absorbed photon, generating an electron-hole pair. Additionally, thanks to the BHJ inside the semiconductor doped, there is a transfer of carriers from one semiconductor to another (from dienyonic acid to In(III)PcCl), which is verified from the E_g values obtained (reported in Table 3).

The current-voltage $I(V)$ relationship of each molecular semiconductor was evaluated using ITO/PEDOT:PSS as the anode [54, 55], **3a':InPcClF**, **3b':InPcClCl** and **3c':InPcClBr** as the active layer and Ag as the cathode. From $I(V)$ evaluations in lighting conditions as well as in dark conditions, the current density (J) transported in each structure was determined. The forward and reverse biased $J(V)$, characteristic of the structures at room temperature, are exhibited in Fig. 7. Figure 7a shows the $J(V)$ graphic for the ITO/PEDOT:PSS/Ag structure in order to establish a comparative study between **3-InPcCl** semiconductors and the PEDOT:PSS. It is evident that the presence of the

doped semiconductor **3-InPcCl** modifies the transport properties. The $J(V)$ graphs of the structures with active layers of **3a':InPcClF** and **3b':InPcClCl** (Fig. 7b and c, respectively) in the dark and under illumination show the typical form of organic semiconductors in diode-type devices. It is worth observing how the curves obtained under lighting conditions show higher current transported at voltages greater than 0.5 V, which indicates slight photovoltaic behaviour. The shape of the curve is usually related to imbalances in charge mobilities [56] the presence of interfacial poles [57] energy barriers in the interphase with the active layer and the electrode [58–60], as well as limitations in the charge transport [61]. In the present study, it is considered that the shape of the $J(V)$ curve added to the slope change in 0.8 and 0.5 V for the structures with the layer **3a':InPcClF** and **3b':InPcClCl**, respectively, is an indication of the change of charge transport regime from ohmic at low voltages, to the controlled by a current type SCLC (space charge limited current). This change in the charge transport regime is associated with the charge accumulation inside the structure. Although, according to the graphics of Fig. 7, the rectification mechanism is not present in the structures; asymmetry is observed in the curves, which indicates the importance of the electrodes

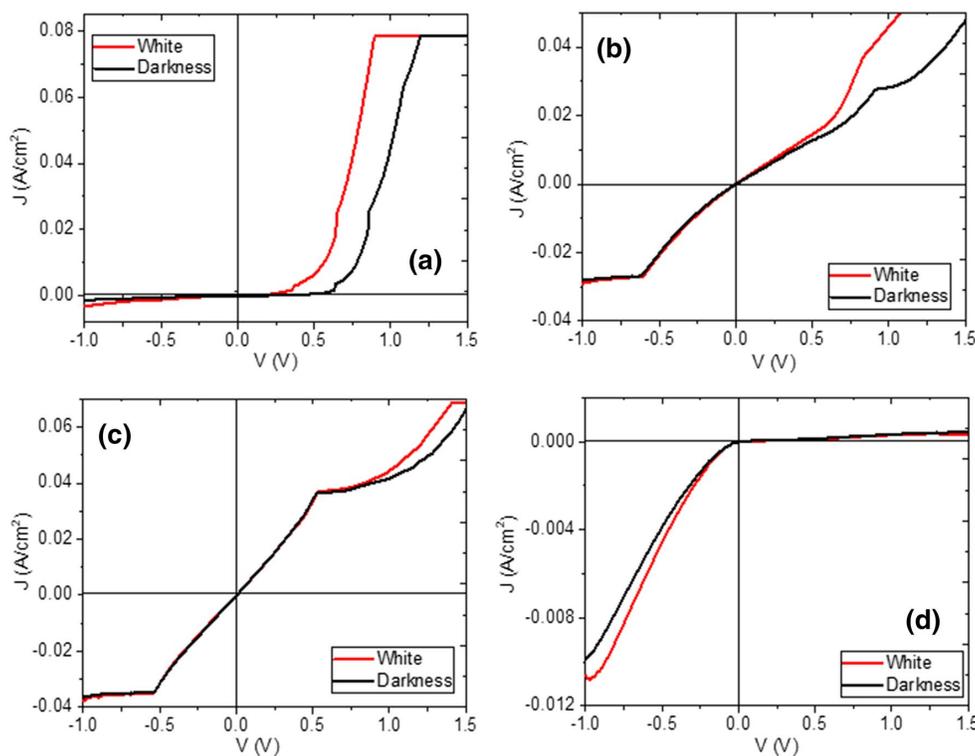


Fig. 7 J versus V plot of the (a) PEDOT:PSS, (b) **3a':InPcClF**, (c) **3b':InPcClCl** and (d) **3c':InPcClBr**

used as the cathode and anode because the electronic transport changes slightly. Since the change in semiconductor **3a':InPcClF** and **3b':InPcClI** is not significant, it could be assumed that their behaviour is ambipolar. With respect to the structure manufactured from the dienynoic acid with bromine **3c':InPcClBr** (see Fig. 7d), insulating behaviour is observed by exchanging the polarity of the structure. Yet, in the third quadrant of the graphic, the behaviour is ohmic. Finally, it is possible to observe that although the differences are small, the structure **3b':InPcClI** is the one that transports highest current density.

4 Conclusions

The new (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids were chemically and structurally synthesized and characterized. These compounds were doped with In(III)PcCl in order to generate molecular semiconductors. The optic bandgap of these semiconductors was evaluated by UV-Vis spectroscopy, and the values found ranged from 1.4 to 2.6 eV. When comparing the optical bandgap of the doped semiconductors to the bandgap of pure acids, a decrease in the bandgap values is observed. The heterojunction with In(III)PcCl diminishes the value of E_g . With the doped semiconductor obtained were manufactured structures of disperse heterojunction which later were enhanced in their electric behavior. A behaviour ohmic at low voltages and Space Charge Limited Current (SCLC) at higher voltages was observed from the study $J(V)$ carried out. However in all cases, the behaviour of the structures is similar to an organic diode and the (2E, 4Z)-5, 7-diphenylhepta-2, 4-dien-6-ynoic acids can be used in optoelectronic devices.

Acknowledgements The authors wish to thank the technical assistance of Rocío Patiño, Saulo C. Rosales, Santiago Inestrillas Hernández, Jackeline Guadalupe Herrera Osuna, Karen Fernanda González Reyes, and IN4. The authors gratefully acknowledge the financial support of CONACYT-México, under the Project Number 252020, and the DGAPA-PAPIIT Project Number IN202917. We would also like to thank the CONACYT for the Ph.D. grant extended to R. B. I. and M.E.S.V. acknowledges the financial support from Anahuac México University, Project Number NNAIASEVM16070616.

References

1. A. Tsumura, K. Koezuka, T. Ando, Macromolecular electronic device: field-effect transistor with a polythiophene thin film. *Appl. Phys. Lett.* **49**, 1210–1212 (1986)
2. S. Ren, N. Zhao, S.C. Crawford, M. Tambe, V. Bulovic, S. Gradecak, Heterojunction photovoltaics using GaAs nanowires and conjugated polymers. *Nano Lett.* **11**, 408–413 (2011)
3. Y. Zhou, M. Eck, M. Kruger, Bulk-heterojunction hybrid solar cells based on colloidal nanocrystals and conjugated polymers. *Energy Environ. Sci.* **3**, 1851–1864 (2010)
4. S.K. Shahenoor, G.S. Sundari, K.V. Kumar, M.C. Rao, Structural and dielectric properties of PVP based composites polymer electrolyte thin films. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **27**, 455–466 (2017)
5. S. Mansurova, D. Nolte, I. Seres, S. Stepanov, R. Ramos, *J. Appl. Phys.* **92**, 1825–1832 (2002)
6. M.C. Gather, S. Mansurova, K. Meerholz, Determining the photoelectric parameters of an organic photoconductor by the photoelectromotive-force technique. *Phys. Rev. B* **75**, 165203 (2007)
7. K. Sasikumar, R. Bharathikannan, J. Chandrasekaran, M. Raja, Effect of organic additives on the characteristics of Al/organic additive: ZrO₂/p-Si metal-insulator-semiconductor (MIS) type Schottky barrier diodes. *J. Inorg. Organomet. Polym.* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10904-019-01216-x>
8. M. Furber, J.M. Herbert, R.J. Taylor, Stereoselective synthesis of 2Z, 4E-dienats by addition of organometallic reagents to pyrylium perchlorate. *J. Chem. Soc.* **1**(4), 683–690 (1989)
9. K.C. Nicolaou, R.E. Zipkin, R.E. Dolle, B.D. Harris, A general and stereocontrolled total synthesis of leukotriene B₄ and analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 3548–3552 (1984)
10. G. Wald, The molecular basis of visual excitation. *Nature* **219**, 800–807 (1968)
11. C.E. Orfanos, R. Ehlert, H. Gollnick, The retinoids. *Drugs* **34**, 459–503 (1987)
12. L. Eyrrolles, E. Kawachi, H. Kagechika, Y. Hashimoto, K. Shudo, Synthesis and biological activity of carboxyphenylquinolines and related compounds as new potent retinoids retinobenzoic acids. *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 2575–2580 (1994)
13. A. Wada, S. Hiraishi, N. Takamura, T. Date, K. Aoe, M. Ito, A novel method for a stereoselective synthesis of trisubstituted olefin using tricarbonyliron complex: a highly stereoselective synthesis of (all-E)- and (9Z)-retinoic acids. *J. Org. Chem.* **62**, 4343–4348 (1997)
14. A. Matsumoto, K. Sada, M.M. Tashiro, T. Tsubouchi, T. Tanaka, T. Odani, S. Nagahama, T. Tanaka, T.I. Katsunari, S. Saragai, S. Nakamoto, Reaction principles and crystal structure design for the topochemical polymerization of 1,3-dienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 2502–2505 (2002)
15. C. Souris, M. Luparia, F. Frédéric, D. Ausidisis, C. Farès, R. Goddard, N. Maulide, An atom-economical and stereoselective domino synthesis of functionalised dienes. *Chem. Eur. J.* **19**, 6566–6570 (2013)
16. C. Souris, M. Luparia, F. Frédéric, D. Ausidisis, C. Farès, N. Maulide, Direct domino synthesis of azido-dienoic acids: potential linker units. *Synlett* **24**(10), 1286–1290 (2013)
17. M. Julia, B. Badet, D. Uguen, A. Callipolitis, *Bull Soc Chim Fr*, (1976) 513–518
18. P. Chabardes, J.P. Decor, J. Varagnat, Elimination de groupements arylsulfonyles en milieu heterogene. *Tetrahedron* **33**, 2799–2805 (1977)
19. K. Uneyama, S. Torii, Alicyclic terpenoids from cyclocitryl phenyl sulfides IV synthesis of methyl esters of vitamin A1 and A2 acids and their geometric isomers. *Chem. Lett.* **6**, 39–40 (1977)
20. E. Vedejs, J.P. Bershas, A new route to stabilized ylides: a one-pot polyene synthesis. *Tetrahedron Lett.* **16**, 1359–1362 (1975)
21. M. Alami, B. Crousse, G. Linstrumelle, L. Mambu, Larchevêque M (1993) Total stereocontrolled synthesis of lipoxin B₄. *Synlett* **03**, 217–218 (1993)
22. J.K. Stille, The palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **25**, 508–524 (1986)
23. J.K. Stille, B.L. Groh, Stereospecific cross-coupling of vinyl halides with vinyl tin reagents catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 813–817 (1987)
24. T.N. Mitchell, Palladium-catalysed reactions of organotin compounds. *Synthesis* **9**, 803–815 (1992)

25. V. Farina, V. Krishnamurthy, W.J. Scott, The stille reaction. *Org. React.* **50**, 1–61 (1997)
26. M. Abarbri, J.L. Parrain, A. Duchêne, J. Tribonnet, Stereoselective synthesis of trienoic acids: synthesis of retinoic acids and analogues. *Synthesis* **17**, 2951–2970 (2006)
27. J. Barluenga, G.P. García, D. De, M.A. Súa, R.B. Fernández, A. De la Rúa, E. Ballesteros, M. Aguilar, Tomás, Chromium(0) alkynylcarbene complexes as C β -electrophilic carbene equivalents: regioselective access to dienyne and dienediynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 2610–2612 (2007)
28. Q. Tang, Y. Tong, W. Hu, Q. Wan, T. Bjørnholm, Assembly of nanoscale organic single-crystal cross-wire circuits. *Adv. Mater.* **21**, 4234–4237 (2009)
29. A. Facchetti, Y. Deng, A. Wang, Y. Koide, H. Sirringhaus, T.J. Marks, R.H. Friend, Tuning the semiconducting properties of sexithiophene by α,ω -substitution- α,ω -diperfluorohexylsexithiophene: the first n-type sexithiophene for thin-film transistors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 4547–4551 (2000)
30. A. Facchetti, M.H. Yoon, C.L. Stern, H.E. Katz, T.J. Marks, Building blocks for n-type organic electronics: regiochemically modulated inversion of majority carrier sign in perfluoroarene-modified polythiophene semiconductors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 3900–3903 (2003)
31. A. Facchetti, M.H. Yoon, C.L. Stern, G.R. Hutchison, M.A. Ratner, T.J. Marks, Building blocks for N-type molecular and polymeric electronics. Perfluoroalkyl- versus alkyl-functionalized oligothiophenes (nTs; n = 2–6). Systematic synthesis, spectroscopy, electrochemistry, and solid-state organization. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 13480–13501 (2004)
32. M.H. Yoon, S.A. DiBenedetto, A. Facchetti, T.J. Marks, Organic thin-film transistors based on carbonyl-functionalized quaterthiophenes: high mobility N-channel semiconductors and ambipolar transport. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 1348–1349 (2005)
33. R. Schmidt, J. Hak Oh, Y.S. Sun, M. Deppisch, A.M. Krause, K. Radacki, H. Braunschweig, M. Konemann, P. Erk, Z. Bao, F. Würthner, High-performance air-stable n-channel organic thin film transistors based on halogenated perylene bisimide semiconductors. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6215–6228 (2009)
34. M. Gsänger, J. Hak Oh, M. Könemann, H. Wolfgang Höffken, A.M. Krause, Z. Bao, F. Würthner, A crystal-engineered hydrogen-bonded octachloroperylene diimide with a twisted core: an n-channel organic semiconductor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 740–743 (2010)
35. O.L. Osifeko, T. Nyokong, Effects of symmetry and the number of positive charges on the photocatalytic activity of indium phthalocyanines when embedded in electrospun fibers. *Inorg. Chim. Acta* **458**, 50–57 (2017)
36. M.A. Köksoy, B. Köksoy, M. Durmus, M. Bulut, Preparation, characterization and photophysical properties of novel tetra 7-(diethyl 2-methylmalonatoxy)-3-(p-oxyphenyl) coumarin-substituted zinc(II) and indium(III)chloride phthalocyanines. *J. Organomet. Chem.* **822**, 125–134 (2016)
37. A.M. Sevim, H.Y. Yenilmez, M. Aydemir, A. Koca, Z.A. Bayır, Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical properties of novel phthalocyanine complexes of manganese, titanium and indium. *Electrochim. Acta* **137**, 602–615 (2014)
38. I. Özçeşmeci, A. Gelir, A. Gül, Synthesis and photophysical properties of indium(III) phthalocyanine derivatives. *J. Lumin.* **147**, 141–146 (2014)
39. M. Hanack, D. Dini, M. Barthel, S. Vagin, Conjugated macrocycles as active materials in nonlinear optical processes: optical limiting effect with phthalocyanines and related compounds. *Chem. Rec.* **2**, 129–148 (2002)
40. Y. Liu, Y. Chen, L. Cai, J. Wang, Y. Lin, J.J. Doyle, J.W. Blau, Optical limiting properties of axially substituted indium phthalocyanines in the solid PMMA composite films. *Mater. Chem. Phys.* **107**, 189–192 (2008)
41. C. Ainsworth, Y. Kuo, Ketene alkyltrialkylsilyl acetals: synthesis, pyrolysis and NMR studies. *J. Organomet. Chem.* **46**, 59–71 (1972)
42. T. Zhao, B. Xu, Palladium-catalyzed tandem amination reaction for the synthesis of 4-quinolones. *Org. Lett.* **12**, 212–215 (2010)
43. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, A program for automatic solution of crystal structures by direct methods. *J. Appl. Crystallogr.* **27**, 435–436 (1994)
44. G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **64**, 112 (2008)
45. A.J. Heeger, 25th anniversary article: bulk heterojunction solar cells: understanding the mechanism of operation. *Adv. Mater.* **26**, 10–28 (2014)
46. N. Touka, H. Benelmadjat, B. Boudine, O. Halimi, M. Sebais, Copper phthalocyanine nanocrystals embedded into polymer host: preparation and structural characterization. *J. Assoc. Arab. Univ. Basic Appl. Sci.* **13**, 52–56 (2013)
47. M.M. El-Nahass, K.F. Abd-El-Rahman, A.A. Al-Ghamdi, M. Asiri, Optical properties of thermally evaporated tin-phthalocyanine dichloride thin films, SnPcCl₂. *Phys. B* **344**, 398–406 (2004)
48. Hart MM (2009) Cationic exchange reactions involving dilithium phthalocyanine. Thesis for the degree of Master of Science, Wright State University, (2009)
49. L. Galfo, M.R. Cordeiro, A.R. Freitas, W.C. Moreira, E.M. Giroto, V. Zucolotto, The effects of temperature on the molecular orientation of zinc phthalocyanine films. *J. Mater. Sci.* **45**(3), 1366–1370 (2010). [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00276-2](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00276-2)
50. M. Novotny, J. Bulir, A. Bensalah-Ledoux, S. Guy, P. Fitl, M. Vrnata, J. Lancok, B. Moine, Optical properties of zinc phthalocyanine thin films prepared by pulsed laser deposition. *Appl. Phys. A* **117**, 377–381 (2014)
51. M.M. El-Nahass, A.M. Farag, K.F.A. El-Rahman, K.F.A. Darwish, Dispersion studies and electronic transitions in nickel phthalocyanine thin films. *Opt. Laser Technol.* **37**, 513–523 (2005)
52. M.M. El-Nahass, M. Sallam, H.A.M. Ali, Optical properties of thermally evaporated metal-free phthalocyanine (H2Pc) thin films. *Int. J. Mod. Phys. B* **27**, 4057–4071 (2005)
53. J. Tauc, Optical properties and electronic structure of amorphous Ge and Si. *Mater. Res. Bull.* **3**, 37–46 (1968)
54. J. Ouyang, C.-W. Chu, F.-C. Chen, Q. Xu, Y. Yang, High-conductivity poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrene sulfonate) film and its application in polymer optoelectronic devices. *Adv. Funct. Mater.* **15**, 203–208 (2005)
55. Y.-K. Han, M.-Y. Chang, W.-Y. Huang, H.-Y. Pan, K.-S. Ho, T.-H. Hsieh, S.-Y. Pan, Improved performance of polymer solar cells featuring one-dimensional PEDOT nanorods in a modified buffer layer. *J. Electrochem. Soc.* **158**, K88 (2011)
56. W. Tress, A. Petrich, M. Hummert, M. Hein, K. Leo, M. Riede, Imbalanced mobilities causing S-shaped IV curves in planar heterojunction organic solar cells. *Appl. Phys. Lett.* **98**, 63301 (2011)
57. A. Kumar, S. Sista, Y. Yang, Dipole induced anomalous S-shape I-V curves in polymer solar cells. *J. Appl. Phys.* **105**, 94512 (2009)
58. J.C. Wang, X.C. Ren, S.Q. Shi, C.W. Leung, P.K.L. Chan, Charge accumulation induced S-shape J–V curves in bilayer heterojunction organic solar cells. *Org. Electron.* **12**, 880–885 (2011)
59. W. Tress, K. Leo, M. Riede, Influence of hole-transport layers and donor materials on open-circuit voltage and shape of I–V curves of organic solar cells. *Adv. Funct. Mater.* **21**, 2140–2149 (2011)
60. W. Tress, S. Corvers, K. Leo, M. Riede, Investigation of driving forces for charge extraction in organic solar cells: transient photocurrent measurements on solar cells showing S-shaped current–voltage characteristics. *Adv. Energy Mater.* **3**, 873–880 (2013)
61. M. Zhang, H. Wang, C.W. Tang, Hole-transport limited S-shaped I–V curves in planar heterojunction organic photovoltaic cells. *Appl. Phys. Lett.* **99**, 213506 (2011)

Referencias

1. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
2. Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Sapande, T. F. *Alkaloids: Chemical and biological perspectives*; Pelletier, W. W., Ed.; Elsevier: New York, **1999**, *13*, 92.
3. Brown, H. C.; McDaniel, D. H.; Häfliger, O.; Nachod, F. C. *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, **1955**
4. Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *47*, 1.
5. Murakami, K.; Yamada, S.; Knaeda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302.
6. Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1216.
7. Joule, J. A.; Mills, K. In *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Publishing Ed., Blackwell Science Ltd.: Oxford, U.K., **2000**; 66.
8. Rewcastle, G. W.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *56*, 155. b) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058.
9. Evans, J. C. W.; Allen, C. F. H. *Org. Synth.* **1938**, *18*, 70.
10. Yamanaka, H. Ohba, S. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 895.
11. Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806.
12. Haase, M.; Goerls, H.; Anders, E. *Synthesis*, **1998**, 195. b) Katritzky, A. R.; Keay, J. G.; Sammes, M. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 668.
13. Katritzky, A. R.; Jonhson, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 608.
14. a) Laville, R.; Amade, P.; Thomas, O. P. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 1033. b) Temraz, T. A.; Houssen, W. E.; Jaspars, M.; Woolley, D. R.; Wease, K. N.; Davies S. N.; Scott, R. H. *BMC Pharmacol.* **2006**, *6*, 10. c) Zhang, Z. M.; McCormick, D. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 10407. d) Dasari, V. R. R. K.; Muthyala, M. K. K.; Nikku M. Y.; Donthireddy, S. R. R. *Microbiol. Res.* **2012**, *167*, 346. e) Mancini, I.; Sicurelli, A.; Guella, G.; Turk, T.; Maček P.; Sepči, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1368. f) Laville, R.; Genta-Jouve, G.; Urda, C.; Fernández, R.; Thomas, O. P.; Reyes F.; Amade, P. *Molecules.* **2009**, *14*, 4716; g) Reyes, F.; Fernández, R.; Urda, C.; Francesch, A.; Bueno, S.; de Eguilior C.; Cuevas, C.; *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *63*, 2432.

15. Sepcik, K. *J. Toxicol.* **2000**, *19*, 139. b) Andersen, R. J.; Van Soest R. W.; Kong F. *Alkaloids Chemical and Biological Perspectives*, ed. S. W. Pelletier, Elsevier Science, Oxford, UK, **1996**, *10*, 301.
16. Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
17. Wasserscheid P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2ed, **2008**.
18. a) Lyle, R. E. *in Pyridine and its Derivatives*, Wiley, New York, NY, **1974**, *1*, 137. b) Goldman S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559. c) Sunkel, C. E.; FaudeCasa, J. M.; Santos, L.; Gomes, M. M.; Villarroya, M.M. Gonzalez, A.; Priego J. G.; Ortega, M. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3205. d) Jaing J. L.; Li, A. H.; Jang, S. Y.; Chang, L.; Melman, N.; Moro, S.; Ji, X.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3055.
19. a) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles.* **1992**, *34*, 2179. b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 229.
20. Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 306.
21. Zoltewicz, J. A.; Sale, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3928.
22. Bertuzzi, G.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Catalysts.* **2018**, *8*, 632.
23. Sowmiah, S.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso C. A. M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 453.
24. a) Ho, T. L. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1. b) Yamaguchi, R.; Nakazono, Y.; Matsuki, T.; Hata E. I.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 215. c) Mayr, H.; Breugst, M.a; Ofial, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470.
25. Comins, D. L.; O'Connor, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1843.
26. Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
27. a) Lyle, R. E.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3250. b) Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3612.
28. Akiba, K.-Y.; Ohtani, A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5328.
29. Mangeney, P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; Commerçon, M.; Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1877.
30. Fleming, I. *In Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **1976**, 66–68.

31. Bennasar, M.-L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9275.
32. Donohoe, T. J.; Connolly, M. J.; Walton, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5562.
33. (a) Akiba, K.-y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3935. b) Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1994.
34. Kiselyov, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2279.
35. a) Anders, E.; Markus, F. *Chem. Ber* **1989**, *122*, 113. b) Anders, E.; Markus, F. *Chem. Ber* **1989**, *122*, 119.
36. a) Imai, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1956**, *76*, 405. b) Fawcett, C. H.; Firu, R. D.; Spencer, D. M. *Physiol. Plant. Pathol.* **1971**, *1*, 163. c) Chowdhury, C.; Kundu, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 7011. d) Quesnelle, C. A.; Gill, P.; Dodier, M.; St. Laurent, D.; Serrano- Wu, M.; Marinier, A.; Martel, A.; Mazzucco, C. E.; Stickle, T. M.; Barret, J. F.; Vyas, D. M.; Balasubramanian, B. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 519. e) Kuklev, D. V.; Domb, A. J.; Dembitsky, V. M. *Phytomedicine.* **2013**, *20*, 1145.
37. a) Chinchilla R.; Nájera, C.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783. b) Fraile, A.; Parra, A.; Tortosa, M.; Alemán, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *70*, 9145. c) Sengee M.; Sydnes, L. K.; *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 587. d) Arai, T.; Ikematsu, Y.; Suemitsu, Y. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1485. e) Whittaker, R. E.; Dermenci, A.; Dong, G. *Synthesis.* 2016, 161.
38. Boersch, C.; Merkul, E.; Müller, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448.
39. a) Bulanov, D. A.; Novokshonova, I. A.; Novokshonov, V. V.; Ushakov I. A.; Sterkhova, I. V. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 335. b) Harigae, R.; Moriyama K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2049. c) Jonu'sis, M.; Šteinys, L.; Bukšnaitytė R.; and Čikotienė, I. *Synthesis*, **2016**, 1. d) Yoshida, M.; Saito, K.; Fujino, Y.; T. Doi, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *70*, 3452. e) Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. Rajagopal, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3974. f) Shao, J.; Huang, X.; Hong, X.; Liu, B.; Xu, B. *Synthesis*, **2012**, 1798. g) Zhou, J.; Zhang, G. L.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 3412. h) Pan, C.; Huang, B.; Hu, W.; Feng, X.; Yu, J. T. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2087. i) Song, Y.-K.; Qian, P.-C.; Chen, F.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *72*, 7589. j) Vasilyev, A. V.; Walspurger, S.; Haouas, M.; Sommer, J.; Pale, P. Rudenko, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3483. k) Vasil'ev, A. V.; Walspurger, S.; Pale, P.; Sommer, J.; Haouas, M.; Rudenko, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1769. l) Vasilyev, A. V.; Walspurger, S.; Pale, P. Sommer, J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3379. l) Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Albanov, A. I.; Kazheva, O. N.; Shilov, V.; D'yachenko, O. A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, *44*, 1532. m) Yin, L.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5935. n) Clarke, A. K.; James, M. J.; Brien, P. O.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13798

40. Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 7112. b) Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.
41. a) Willy, B.; Müller, T. J. *J. ARKIVOC.* **2008**, 195. b) Jeevanandam, A.; Narkunan, K.; Ling, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6014. c) Lee, C. G.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 8705. d) Van den Hoven, B. G.; Ali, B. E.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4131. e) Kirkham, J. D.; Edeson, S. J.; Stokes, S.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5354. f) Hojo, M.; Tomita, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 485. g) Karpov, A. S.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451. (h) Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210. i) Arcadu, A.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 13233.
42. a) Whittaker, R. E.; Dermenci, A.; Dong, G. *Synthesis*, **2016**, 161. b) Huang, H.; Zhang, G.; Chen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872. c) Tan, H.; Li, W.; Wang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8374. d) Wang, H.; Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3054. e) Wang, P.-F.; Feng, Y.-S.; Cheng, Z.-F.; Wu, Q.-M.; Wang, G.-Y.; Liu, L.; Dai, L.; Xu, J.; Xu, H.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9314.
43. a) Isele, G. L.; Scheib, K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2312. b) Cornelius, L. A. M.; Bone, R. G. A.; Hastings, R. H.; Deardorff, M. A.; Scharlach, R. A.; Hauptmann, B. E.; Stankovic, C. S.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3188. c) Yakovleva, E. A.; Ivanchikova, I. D.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 421. d) Cao, Z.; Zhu, H.; Meng, X.; Guan, J.; Zhang, Q.; Tian, L.; Sun, X.; Chen, G.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16979. e) Bao, W. L.; Wang, Q.; Zheng, Y. F. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1029. f) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
44. Najera, C.; Sydnes, L. K.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2019**, *20*, 11110.
45. a) Logue, M. W.; Moore, G. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 131. b) Sun, W.; Wang, Y.; Wu, X.; Yao, X. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2356. Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis*, **1977**, 777.
46. Chowdhury, C.; Kundu, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 7011.
47. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
48. Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 333.
49. a) Mohamed Ahmed, M. S.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057. b) Mohamed Ahmed, M. S.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 160.
50. Zhou, Q.-Q.; Guo, W.; Ding, W.; Wu, X.; Chen, X.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J.

Angew. Chem., Int. Ed. **2015**, *54*, 11196.

51. a) François-Endelmond, C.; Carlin, T.; Thuery, P.; Loreau, O.; Taran, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 40. b) Fuchs, F. C.; Eller, G. A.; Holzer, W. *Molecules*, **2009**, *14*, 3814. c) Willy, B.; Frank, W.; Müller, T. J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 90. d) Merkul, E.; Oeser, T.; Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006.

52. a) Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630. b) Hagan, D. O. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166.

53. Wade, L. G. *Química Orgánica*, 5th, Pearson Prentice Hall, Madrid, **2004**

54. Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 6th, Mc Graw Hill, New York, **2006**.

55. Patai, S., *Suplement B: The chemistry of acid derivatives, Part 1*, John Wiley & Sons, London, **1979**, Capítulo 10.

56. Sabitha, G.; Bahskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179.

57. Jones R. N.; Angell, C. L.; Smith, R.; Can. J. D. J. *Chem. Val.* **1959**, *37*, 2007.

58. Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683. b) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041.

59. Katz, L.; Ashley, G. W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 499. b) Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567.

60. a) Schmidt, B.; Kunz, O.; Biernat, A. *J. Org. Chem.* **75**, **2010**. 2389. b) Tiana, Z.; Chena, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L. F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine*, **2006**, *13*, 181. c) Bartel, L. C.; de Mecca Montalto M.; Fanelli, S. L.; de Castro Rodriguez, C.; Diaz E. G.; Castro J. A. *Hum Exp Toxicol.* **2007**, *26*, 781. d) Ligrestia, A.; Villanoa, R.; Allaràa, M.; Ujváry, I.; Di Marzo, V. *Pharmacol. Res.* **2012**, *66*, 163. e) Marcotullio, M. C.; Pelosi, A.; Curini, M. *Molecules*, **2014**, *19*, 14862. f) Mikio Fujii, M.; Kuramochia, T.; Nakakuki, Y.; Hatazawa, R.; Kiju Konno, K.; Munakata, T.; Hirai. Y. *Tetrahedron Lett.* **2019**. *60*, 721.

61. Morh, P.; Rösslein, L.; Tamma, C. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 2513.

62. Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

63. Regen, S. L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064.

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

65. Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737.
66. Huang, L.; Jiang, H.; Qi, C.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17652.
67. Ferrié L.; Reymond, S.; Capdevielle P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2461.
68. Im, H.; Kang, D.; Choi, S.; Shin, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7437.
69. Lia, L.; Yanga, Q.; Jia, Z.; Luo, S. *Synthesis*, **2018**, 50, 2924.
70. Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929.
- 71 a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96. b) Nishiyama, Y.; Kaiba, K.; Umeda, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 793.
72. Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73.
73. Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 9053.
74. Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Harris, P.; Bellassoued, M. *Chem. Commun.* **2000**, 771.
- 75 a) Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 940. b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724. c) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150. d) Ullah, E.; Rotzoll, S.; Schmidt, A.; Michalik, D.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8997. e) Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2233.
76. Rivera-Hernandez, A.; Chas, G. M.; Rudler, H.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1861.
77. a) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, C.; López-Cortés, J.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, A.; Álvarez-Toledano, Cecilio. *Can. J. Chem.* **2012**. b) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M.C.; Álvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714.
78. López-Reyes, M. E.; Toscano, R. A.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro M.C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 7365.
79. López-Reyes, M. E.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 545.
80. Rivera-Hernández, A.; López-Jimeno, I. S.; Carmona-Reyes, G. A.; Toscano,

- R. A.; Penieres-Carrillo, J. G.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4829.
81. Valencia-Galicia, N. A.; Corona-Sánchez, R.; Ballinas-Indili, R.; Toscano, R.; Macías-Rubalcava, A. M. L.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3168.
82. Ballinas-Indili, R.; Corona-Sánchez, R.; Merecías, S. R.; Ramírez-Apan, M. T.; Toscano, A.; Lomas-Romero, L.; Guerrero-Reyes, R.; Álvarez-Toledano, C. *Arkivoc*, **2019**, 327.
83. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2ed. **1997**. (the "Gold Book").
84. Jiang, G. O.; Zheng, Q. H.; Lian-Gang Zhuo, L. G.; Yu, Z. X. *J. Org. Chem.* **2013**, *23*, 11783.
85. Furber, M.; Herbert, J. M.; Taylor, R. J. *J Chem Soc Perkin. Trans*, **1989**. 683
86. a) Green, R. H.; Lambeth, P. F. *Tetrahedron*. **1983**, *39*, 1687. b) Rokach, J.; Adams, J. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 87. c) Wald, G. *Nature*. **1968**, *219*, 800. d) Hendrick, C. A. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1845. e) Mori, K. *Total Synth. Nat. Prod.* **1981**, *4*, 1. f) Wada, A.; Hiraishi, S.; Takamura, N.; Date, T.; Aoe, K.; Ito, M. *J Org. Chem.* **1997**, *62*, 4343.
87. a) Matsumoto, A.; Sada, K.; Tashiro, M. M.; Tsubouchi, T.; Tanaka, T.; Odani, T.; Nagahama, S.; Tanaka, T.; Katsunari, I.; Saragai, S.; Nakamoto, S. *Angew Chem Int Ed.* **2002**, *41*, 2502. b) Souris, C.; Luparia, M.; Frédéric, F.; Ausidisio, D.; Farès, C.; Goddard, R.; Maulide, N. *Chem Eur J.* **2013**, *19*, 6566. c) Souris, C.; Luparia, M.; Frédéric, F.; Ausidisio, D.; Farès, C.; Maulide, N. *Synlett.* **2013**, *24*, 1286.
88. a) Deagostino, A.; Prandi, C.; Zavattaro, C.; Venturello, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2463. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. c) Negishi, E. I.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474. d) De Paolis, M.; Chataigner, I.; Maddaluno, J. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *327*, 87.
89. Y. Wang, F. G. West, *Synthesis*. **2002**, 99.
90. a) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. b) Lechel, T.; Pfengle, F.; Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 2100. c) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003.
91. a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) Lemhadri, M.; Battace, A.; Berthiol, F.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis*. **2008**, 1142. c) Hansen, A. L.; Ebran, J.-E.; Ahlquist, M.; Norrby, P. O.; Skrydstrup, T. *Angew.*

Chem., Int. Ed. **2006**, *45*, 3349. d) Molander, G. A.; Feliz, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950. e) Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496. (f) Delcamp, J. H.; Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8460.

92. a) Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496. b) Lemhadria, M.; Battace, A. Berthiol, F.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis*, **2008**, *7*, 1142.

93. Vedejs, E.; Bershas, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1359.

94. Souris, C.; Luparia, M.; Frøbault, F.; Audisio, D.; Faris, C.; Goddard, R. Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *16*, 6566.

95. Clark, J. R.; Griffiths, J. R.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3327.

96. Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3809.

97. Patai, S. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Part 1, John Wiley & Sons: New York, **1980**.

98. Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

99. Burton, B. S.; Von Pechmann, H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 145.

100. Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

101. Coppola G. M.; Schuster, H. F. *Allenenes in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, **1984**.

102. Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

103. Ito, M.; Yamano, Y.; Sumiya, S.; Wada, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 939

104. Collins, P.W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533.

105. a) Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287. b) Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724

106. Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.

107. Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry: Syntheses, Concepts, Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 173.

108. Aragoncillo, C. *Anal. Quím.* **2010**, *106*, 268.

109. Krause, N.; Hashmi, A.; Stephen, A. K. *Modern Allene Chemistry* **2004**.
110. Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5384.
111. Ezcurra, J. E.; Pham, C.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4787.
112. a) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 12. b) Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2933.
113. a) Jacobs, T. L.; Akawie R.; Cooper, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1273. b) Enchev, D. D.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 2127. c) Fenández, I.; Monterde M. I.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6029. d) Fotsing, J. R.; Banert, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3704. e) Lepore, S. D.; Khoram, A.D.; Bromfield, C.; Cohn, P.; Jairaj, V.; Silvestri, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7443.
114. a) Kuhn, R.; Rewicki, D. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2611. b) Franck-Neumann, M. Brion, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, 18, 688.
115. a) Rona P.; Crabbé, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3289. b) Claesson, A. Olsson, L. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 524. c) Hammond, G. B.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 476. d) Ma, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6345.
116. Yu, X.; Ren, H.; Xiao Y.; Zhang, J. *Chem.Eur. J.* **2008**, 14, 8481. b) Espenlaub, S.; Gerster, H.; Maas, G. *Arkivoc*, **2007**, 114.
117. a) Crabbé, P.; Fillion, F.; André, D.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859. b) Shen, Z. L.; Wang, S. Y.; Chok, Y. K.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 271. c) Miura, T.; Shimada, M.; Ku, S. Y.; Tamai, T.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7101. d) Fan, X.; Qu, Y.; Wang, Y.; Zhang, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2123. e) Ma, S.; He, Q.; Jin, X. *Synlett.* **2005**, 514. f) Caeiro, J.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Chem Eur. J.* **2008**, 14, 741. g) Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem*, **2009**, 2836 h) Chapman, L. M.; Adams, B.; Kliman, L.T.; Makriyannis, A.; Hamblett. C. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1517. i) Mauleón, P.; Krinsky J. L.; Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 4513.
118. Li, G.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3526.
119. Ballinas-Indili, R. Tesis de Maestría. “*Síntesis de γ -lactonas a partir de alenos tetrasustituídos, mediante la asistencia de microondas*”, UNAM, México, **2015**.
120. a) Park, A.; Park, K.; Lee, S. *Org Lett.* **2011**, 13, 944. b) Huang, B.; Yin, L.; Cai, M. *New J. Chem*, **2013**, 37, 3137. c) Fernandes, R. A.; Bethi, V. *RSC adv.* **2014**, 4, 40561.

121. Rezonja, R.; Knez, L.; Cufer, T.; Mrha, A. *Radiol Oncol.* **2013**, *47*, 1
122. a) Chochos, C.L.; Tagmatarchis, N.; Gregoriou, V. G. *RCS Adv.* **2013**, *3*, 7160. B) Das, S.; Hermann-Westendorf, F.; Schacher, F. H.; Tauscher, E.; Ritter, U.; Dietzek, B.; Presselt, M. *ACS appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, 21512. c) Kozlov, O. V.; Luponosov, Y. N.; Solodukhin, A. N.; Flament, B.; Olivier, Y.; Lazzaroni, R.; Cornil, J.; Ponomarenko, S. A.; Pschenichnikov. *Adv. Optical Mater*, **2017**, *5*, 17024.
123. Inokuchi, H. *Org. Electron*, **2006**, *7*, 62
124. Kim, H. M.; Jeong, B. H.; Hyon, J. Y.; An, M. J.; Seo, M. S.; Hong, J. H. *J. Am. Soc.* **2008**, *130*, 4246. b) Morel, Y.; Irimia, A.; Najechalski, P.; Kervella, Y.; Stephan, O.; Baldeck, P. L. *J. Phys. Chem*, **2001**, *114*, 5391. c) Kawata, S.; Kawata, Y. *Chem. Rev*, **2000**, *100*, 1777. c) LaFratta, C. N.; Fourkas, J. T.; Baldacchini, T.; Farrer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed*, **2007**, *46*, 6238.
125. Puigdollers, J.; Voz, C.; Ortega, P.; Martín, I.; Orpella, A.; Alcobolla, R. *J. Latin-American Technologies*, **2009**, *4*, 4436.
126. a) Brammer, L. *Chem Soc. Rev.* **2004**, *33*, 476.
127. Esobedo-Morales, A.; Sánchez-Mora, E.; Pal, U. *Revista Mexicana de Física*, **2007**, *53*, 18.
128. Scharber, M.; Mühlbacher, D.; Koppe, M.; Denk, P.; Waldauf, C.; Heeger, A.; Brabec, C. *Adv Mater.* **2006**, *18*, 789.
129. a) Osifeko, O. L.; Nyokong, T. *Inorg. Chim. Acta.* **2017**, *458*, 50. b) Köksoy, M. A.; Köksoy, B.; Durmus, M.; Bulut, M. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 125. c) Sevim, A. M.; Yenilmez, H. Y.; Aydemir, M.; Koca, A.; Bayır, Z. A. *Electrochim. Acta.* **2014**, *137*, 602.
130. Özçeşmeci, I.; Gelir, A.; Gül, A. **2014**, *147*, 141. b) Hanack, M.; Dini, D.; Barthel, M.; Vagin, S. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 129. c) Liu, Y.; Chen, Y.; Cai, L.; Wang, J.; Lin, Y.; Doyle, J.J.; Blau, J. W. *Mater. Chem. Phys.* **2008**, *107*, 189