



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio de la reactividad de 3-etinilpiridinas sustituidas
frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICO FÁRMACEUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

GALICIA GALICIA CARLOS ALBERTO



Ciudad Universitaria, CDMX 2023.



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: Álvarez y Toledano Cecilio

Vocal: Chávez Martínez Margarita

Secretario: Porcel García Susana

1° Suplente: Pérez Díaz José Oscar Humberto

2° Suplente: Reyes López Elizabeth

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del
Instituto de Química de la UNAM.

Asesor del tema:

Dr. Álvarez y Toledano Cecilio

Supervisor técnico:

Dr. Ballinas Indili Ricardo

Sustentante:

Galicia Galicia Carlos Alberto

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi Alma Máter y por todos los medios brindados.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el proyecto 202520.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN302420, por el apoyo otorgado.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, por el tiempo brindado, la paciencia, los conocimientos, experiencias compartidas y su grata amistad.

Al Dr. Alfredo Toscano, por la resolución de la estructura de rayos X presentada en la tesis.

Al Dr. Ricardo Ballinas Indilli, por su apoyo, paciencia y dedicación para que este proyecto se llevara a cabo.

A la Q.F.B María del Rocío Patiño Maya, por su ayuda en la preparación y obtención de los espectros de IR presentados en esta tesis.

A Saulo Rosales, por su ayuda en la obtención de cristales para la determinación de rayos X y la obtención de los espectros de masas presentes en esta tesis.

Al H. Jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y los comentarios hechos con el fin de mejorarlo.

Índice de contenido

| | |
|---|-----|
| Lista de abreviaturas | I |
| Lista de los 14 ácidos dihidropiridíncarboxílicos sintetizados..... | III |
| Resumen..... | V |
| Introducción | VI |
| 1. Antecedentes | 1 |
| 1.1 N-heterociclos | 1 |
| 1.2 Piridina | 1 |
| 1.2.1 Reactividad de la piridina | 3 |
| 1.2.2 Sales de N-Piridinio | 7 |
| 1.2.3 Reactividad de las sales de piridinio N-activadas..... | 10 |
| 1.3 Alquinos | 13 |
| 1.3.1 Hidratación de alquinos | 17 |
| 1.4 Compuestos de organosilicio | 23 |
| 1.4.1 Acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena | 24 |
| 1.4.2 Reactividad de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena | 25 |
| 1.5 Reactividad del anhídrido tríflico | 27 |
| 2. Hipótesis | 30 |
| 3. Objetivos..... | 31 |
| 4. Resultados y discusión..... | 32 |
| 4.1 Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena | 33 |
| 4.2 Síntesis de los ácidos dihidropiridíncarboxílicos derivados de las 3-etinilpiridinas sustituidas..... | 34 |
| 5. Espectroscopia de los nuevos compuestos | 41 |
| 5.1 Análisis espectroscópico de la 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina | 42 |
| 5.2 Análisis espectroscópico del compuesto 7a | 44 |
| 5.3 Análisis espectroscópico del compuesto 1c | 48 |
| 5.4 Análisis espectroscópico del compuesto 1b..... | 52 |
| 6. Mecanismo de reacción..... | 57 |
| 7. Conclusiones..... | 67 |
| 8. Metodología experimental | 68 |
| 8.1 Reactivos | 68 |

| | |
|---|----|
| 8.2 Equipo instrumental..... | 68 |
| 8.3 Preparación de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena | 69 |
| 8.4 Preparación de los ácidos carboxílicos | 70 |
| 9. Caracterización espectroscópica | 71 |
| 10. Referencias | 78 |

Lista de abreviaturas

Δ: Símbolo de calentamiento

Ar: Arilo

Å: Angstrom

Cm: Centímetros

°C: Grados Celsius

C: Señal cuádruple

C_{arom}: Carbonos aromáticos

δ⁺: Carga parcial positiva

δ⁻: Carga parcial negativa

d: Señal doble

DART⁺: Análisis Directo en
Tiempo Real

DCM: Diclorometano

δ: Desplazamiento químico

E: Electrófilo

EM: Espectrometría de masas

Et: Etilo

Eq: Equivalente químico

GS: Grupo saliente

h: Horas

H_{arom}: Protones aromáticos

IR: Espectroscopía de infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Señal múltiple

M: Multiplicidad

MH⁺: Especie protonada

Me: Metilo

mmol: Milimolar

m/z: Unidades de masa/carga

MHz: Megahercio

min: Minuto

mm: Milímetro

mL: Mililitro

M⁺: Ión molecular

OTf: Triflato

p.f: Punto de fusión

PM: Peso molecular

Ph: Fenilo

ppm: Partes por millón

R: Grupo alquilo

RMN-¹H: Resonancia magnética
nuclear de protón

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono

s: Señal Sencilla

S_EAr: Sustitución electrofílica aromática

Tf: Grupo trifluorometansulfonilo

Tf₂O: Anhídrido trifílico

TMS: Tetrametilsilano

α: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática

T: Temperatura

t: Tiempo

t.a: Temperatura ambiente

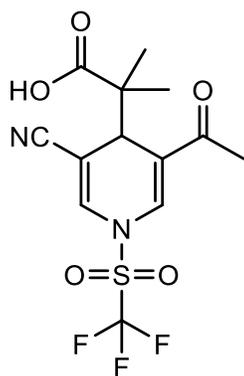
β: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

γ: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

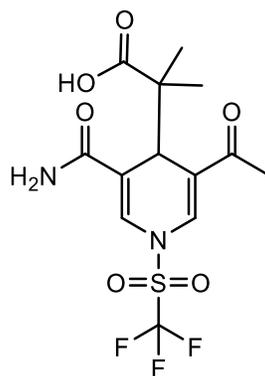
δ: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

v: Vibración

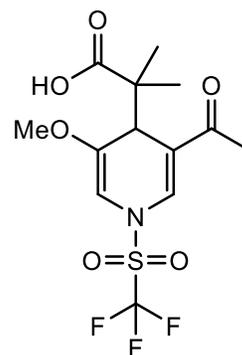
Lista de los 14 ácidos dihidropiridíncarboxílicos sintetizados



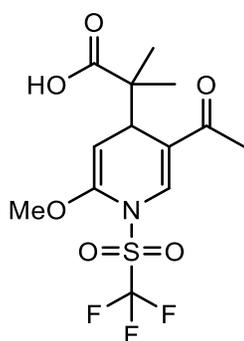
1a



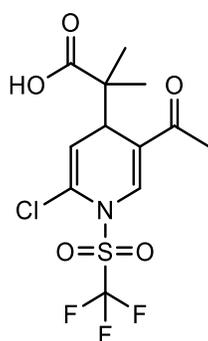
2a



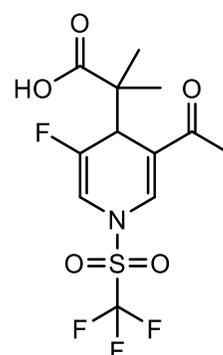
3a



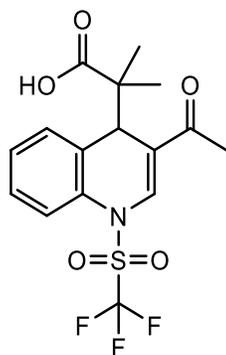
4a



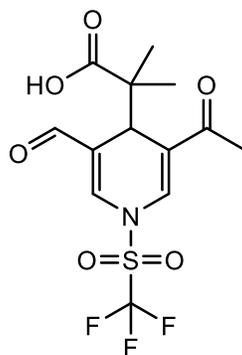
5a



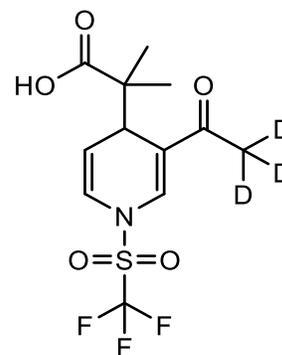
6a



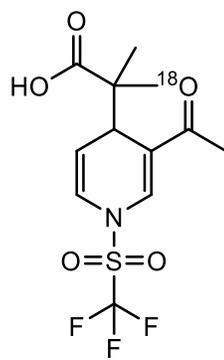
7a



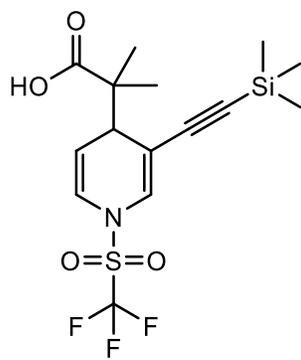
8a



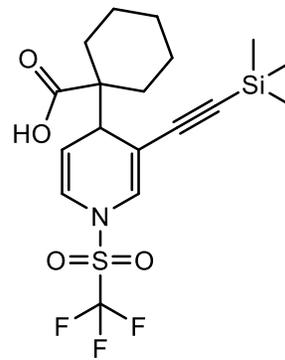
9a



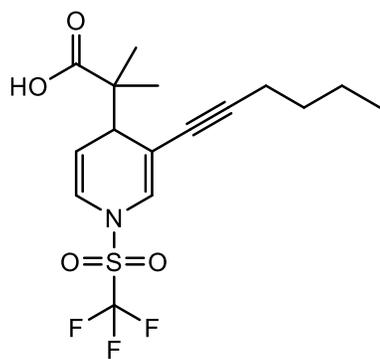
10a



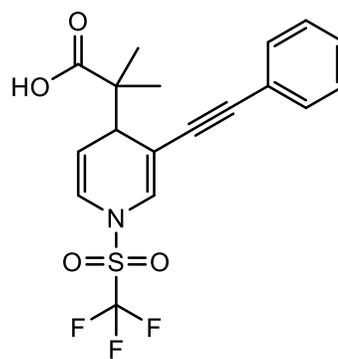
1b



2b



1c



2c

Resumen

En investigaciones previas se ha observado que el uso del anhídrido trifluorometansulfónico como agente activante del anillo de la 3-etinilpiridina permite la formación de sales de *N*-piridinio, que pueden dar reacciones de adición nucleofílica en las posiciones 2 y 4 para formar dihidropiridinas *N*-sustituidas que promueven la hidratación de la triple ligadura.

En base a lo anterior, en este trabajo se prepararon sales de *N*-piridinio de diversas 3-etinilpiridinas monosustituidas; a partir de las cuales se sintetizaron las respectivas 1,4-dihidropiridinas funcionalizadas; que nos permitieron generalizar la reacción de hidratación de alquinos y nos guiaron a proponer el posible mecanismo de reacción.

Por lo cual se sintetizaron 3-etinilpiridinas sustituidas mediante un acoplamiento de Sonogashira, posteriormente se hicieron reaccionar con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena obteniendo los correspondientes ácidos dihidropiridínicos, que permitieron estudiar el mecanismo de reacción para la hidratación de los alquinos terminales.

Introducción

Los heterocíclicos son de gran utilidad en áreas tales como; la biológica, farmacéutica, agroquímica, de materiales y en síntesis orgánica por mencionar algunos ejemplos. Una de las razones del interés en estos compuestos es debido a su amplia distribución en la naturaleza y a su uso en la síntesis de nuevas moléculas con aplicaciones en las áreas antes mencionadas.

La síntesis orgánica es una herramienta muy utilizada para la formación y estudio de nuevas moléculas con potencial aplicación en diversas áreas. Por lo cual es importante el estudio de nuevas metodologías que permitan acceder a una nueva variedad de compuestos.

En el presente trabajo, se estudian los núcleos de las 3-etinilpiridinas sustituidas, que al ser tratadas con el anhídrido trifluorometansulfónico como agente activante, generan las correspondientes sales de *N*-piridinio, las cuales son susceptibles a sufrir un ataque nucleofílico por parte de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, dando como resultado las correspondientes dihidropiridinas sustituidas.

Los alquinos por su parte son utilizados ampliamente para la formación de nuevos grupos funcionales y son considerados como una ventana a la química del carbonilo, por tal motivo son intermediarios químicos de gran valor. Además, por si solos tienen importantes aplicaciones en el área biológica y en la de materiales.

Por lo anterior, el objetivo de este proyecto fue el de estudiar la reactividad de 3-etinilpiridinas sustituidas frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, para formar una nueva familia de ácidos dihidropiridíncarboxílicos.

1. Antecedentes

1.1 N-heterociclos

Los heterociclos pueden ser clasificados de acuerdo con el número de anillos presentes en la molécula como monocíclicos y policíclicos. Las características y comportamiento químico que presentan estas moléculas están definidas por el tamaño del anillo, la presencia de heteroátomos y por sus insaturaciones (**Figura 1**). Están presentes en una gran variedad de productos naturales, la búsqueda de este tipo de compuestos se centra en encontrar moléculas similares a fármacos de naturaleza heterocíclica; por tal motivo los heterociclos de nitrógeno son empleados para la síntesis de nuevas sustancias bioactivas.¹

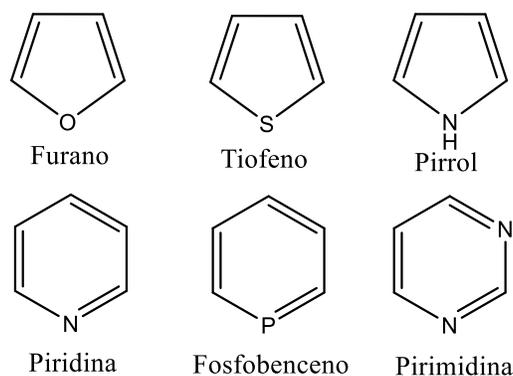


Figura 1. Variedad de compuestos cíclicos

1.2 Piridina

Las piridinas son heterociclos aromáticos de seis miembros, son análogas al benceno, cuentan con un sistema conjugado de seis electrones π deslocalizados en todo el anillo y en su composición química contiene un solo átomo de nitrógeno. La molécula tiene una estructura plana y cumple con los criterios de aromaticidad propuestos por Hückel¹. Es común encontrar derivados de piridina ampliamente distribuidos en una gran

cantidad de productos naturales o formando parte de compuestos relevantes para el área de la química farmacéutica y agroquímica (**Figura 2**). La piridina es un líquido incoloro de olor desagradable con un punto de ebullición de 35°C, es miscible en agua y en disolvente orgánicos comunes.²

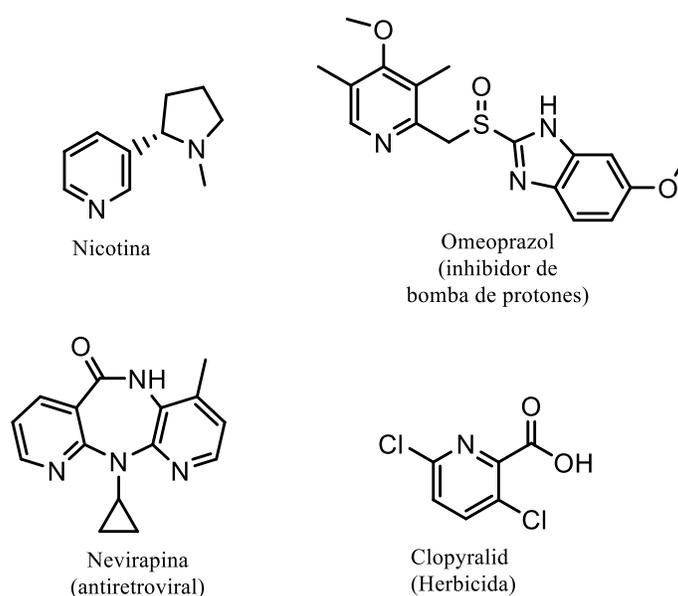


Figura 2. Diversidad de productos con núcleo de piridina

El átomo de nitrógeno presente en el anillo de piridina tiene un par de electrones libres en un orbital sp^2 , el cuál es perpendicular a los electrones π del ciclo, por tal motivo no pueden participar en el sistema aromático (**Figura 3**). Debido a esto, la piridina se comporta como una base de Brønsted con la posibilidad de protonarse fácilmente y formar un catión piridinio.³

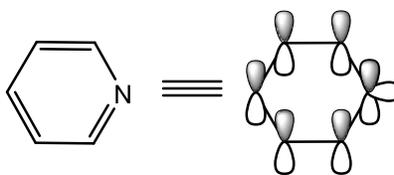


Figura 3. Distribución electrónica de la piridina

1.2.1 Reactividad de la piridina

La piridina y el benceno son estructuralmente similares, sin embargo, cada una de estas sustancias tiene propiedades y comportamientos diferentes. Un ejemplo de ello es que la piridina es resistente a reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) como la nitración y la halogenación. Estas diferencias se deben a la presencia de un átomo de nitrógeno electronegativo dentro del anillo, lo cual causa una deficiencia en su densidad electrónica, sin embargo, debido al par de electrones sobre el átomo de nitrógeno la piridina puede actuar como una base de Lewis.⁴ **Figura 4**

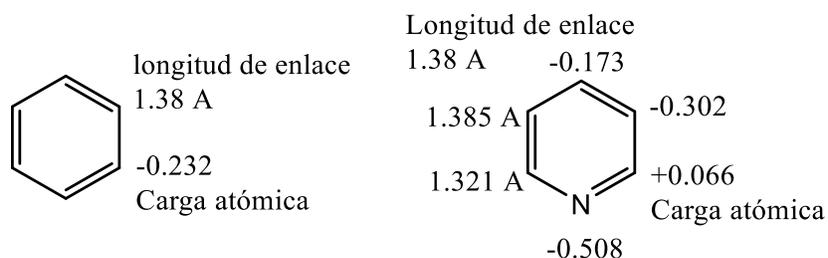
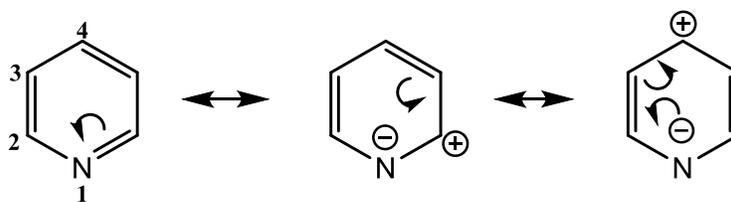


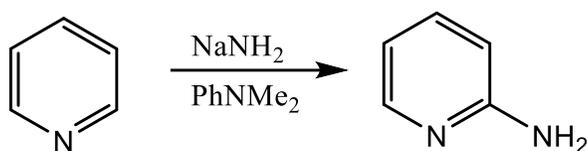
Figura 4. Comparación de las cargas eléctricas y las longitudes de enlace del benceno y la piridina

En contraste, las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) pueden llevarse a cabo en el anillo de piridina con una relativa facilidad con diversos nucleófilos fuertes. Este comportamiento puede explicarse por las estructuras resonantes de la piridina, donde las posiciones C2 y C4 son electrofílicas (**Esquema 1**).⁵



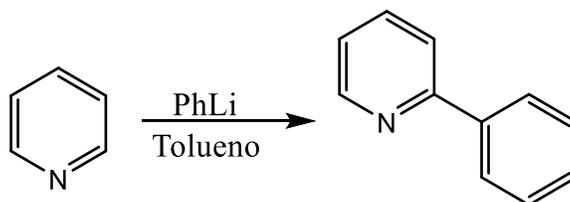
Esquema 1. Estructuras resonantes de la piridina

En 1914 Chichibabin y sus colaboradores, describieron la síntesis de la 2-aminopiridina tomando ventaja de la naturaleza de la posición C2 de la piridina (**Esquema 2**). Para dicha reacción se emplearon la piridina y el azida de sodio en *N, N*-dimetilanilina.⁶



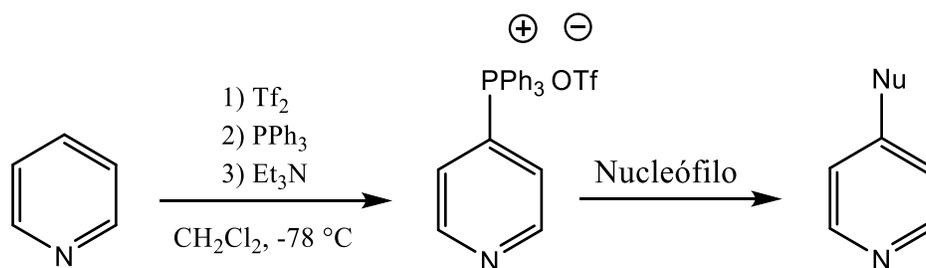
Esquema 2. Funcionalización de la posición C2 de la piridina

En 1938 Evans y Allen encontraron que la piridina puede reaccionar con nucleófilos de carbono. La reacción de la piridina con fenilitio ocurre preferentemente en la posición C2 para dar como resultado a la 2-fenilpiridina (**Esquema 3**).⁷



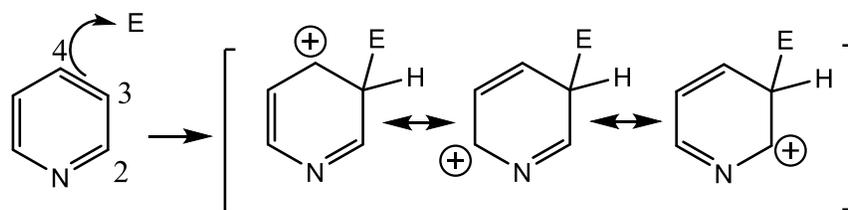
Esquema 3. Adición de fenilo en posición C2

Recientemente, McNally y sus colaboradores reportaron un nuevo enfoque para la funcionalización de la piridina en posición C4 (**Esquema 4**).⁸ Las sales de fosfonio heterocíclicas, que pueden prepararse mediante reacciones de azinas con trifenilfosfina en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico, sufren reacciones de S_NAr con varios nucleófilos como alcóxidos, tiolatos, azidas o reactivos de organolitio.⁵



Esquema 4. Funcionalización de la piridina en C4

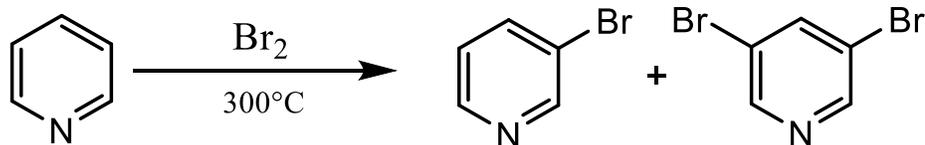
Comparando a la piridina con su homólogo el benceno, notaremos que las reacciones de S_EAr se efectúan con mayor lentitud en el anillo de piridina. Generalmente estas reacciones necesitan de condiciones drásticas y se llevan a cabo en la posición C3. La presencia de sustituyentes electrodonadores en el anillo de piridina aumentan la reactividad de la S_EAr .⁹ La selectividad de la posición C3 en las reacciones de S_EAr de la piridina se puede entender analizando los intermediarios formados durante la reacción, comparando los complejos resultantes de la adición en las posiciones 2, 3 y 4 (**Esquema 5**). Lo anterior sirve para demostrar que solo la adición en C3 evita la participación de especies altamente energéticas y con carga en el nitrógeno, que resta estabilidad a los complejos.



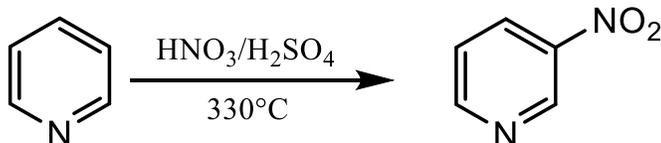
Esquema 5. Intermediarios formados en la S_EAr

Ejemplos clásicos de S_EAr en piridina demuestran que se requieren condiciones drásticas para llevarse a cabo ya que requieren temperaturas superiores a los 300°C (**Esquema 6**).¹⁰

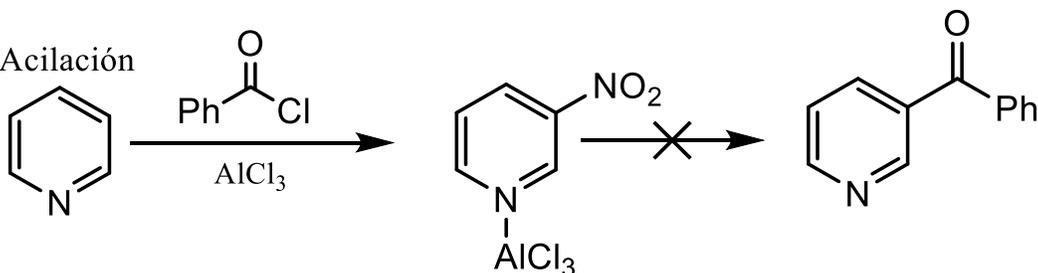
Bromación



Nitración

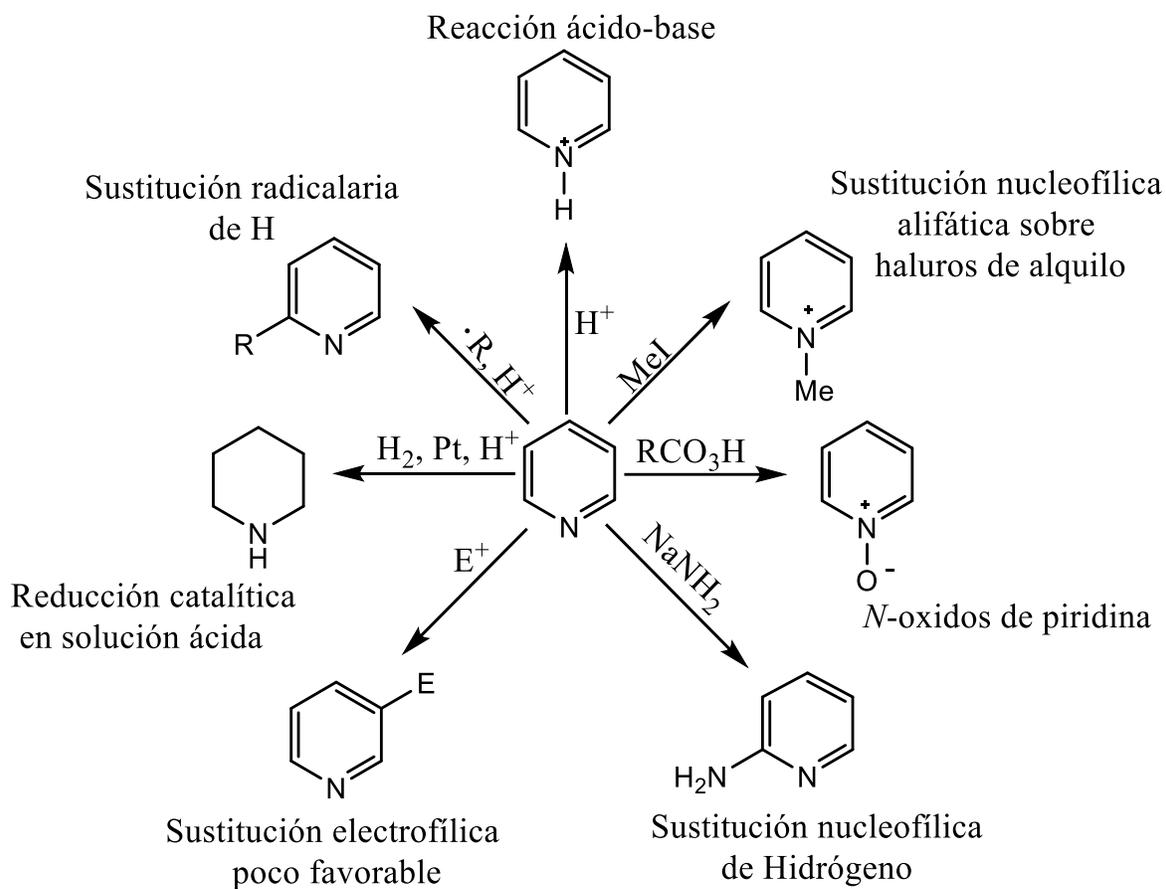


Acilación



Esquema 6. Ejemplos clásicos de reacciones de S_EAr en piridina

El **Esquema 7** muestra las reacciones principales de la piridina y los compuestos obtenidos de estas.¹⁰



Esquema 7. Reactividad de la piridina

1.2.2 Sales de N-Piridinio

En el transcurso de las últimas décadas, las sales de piridinio han sido consideradas como altamente privilegiadas, se encuentran en una gran variedad de compuestos naturales y bioactivos. (**Figura 5**).¹¹

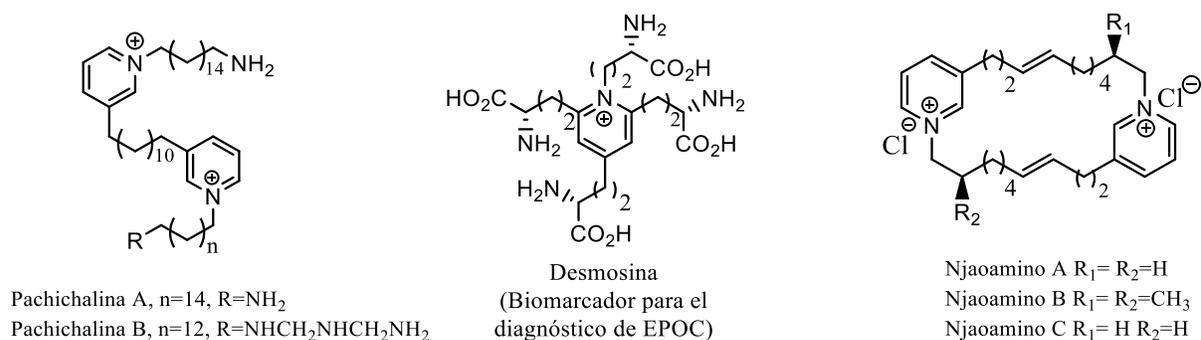


Figura 5. Ejemplos de sales de piridinio contenidas en productos naturales

Las sales de piridinio que son líquidas a temperatura ambiente, también son llamadas “líquidos iónicos de piridinio”,¹² como las sales 1-alkilpiridinio que están bien documentadas como disolventes en síntesis y catálisis.¹³ En química orgánica, estas sales tienen un interminable valor como herramientas para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica (**Figura 6**).¹⁴

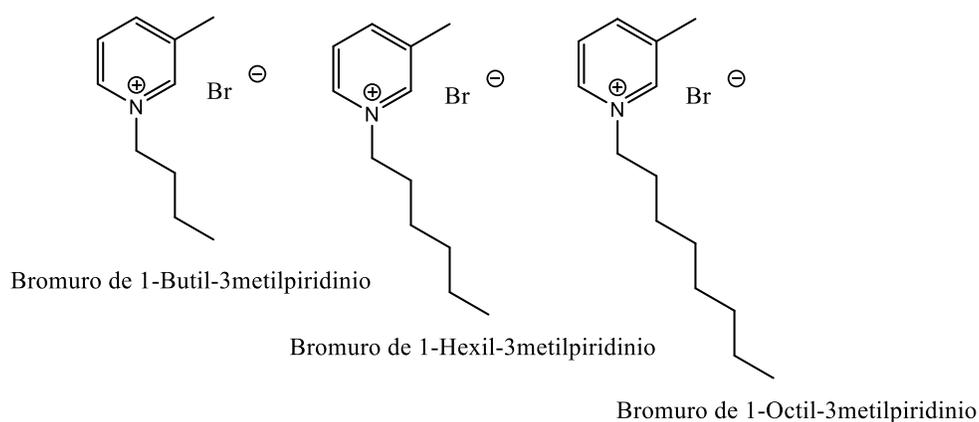
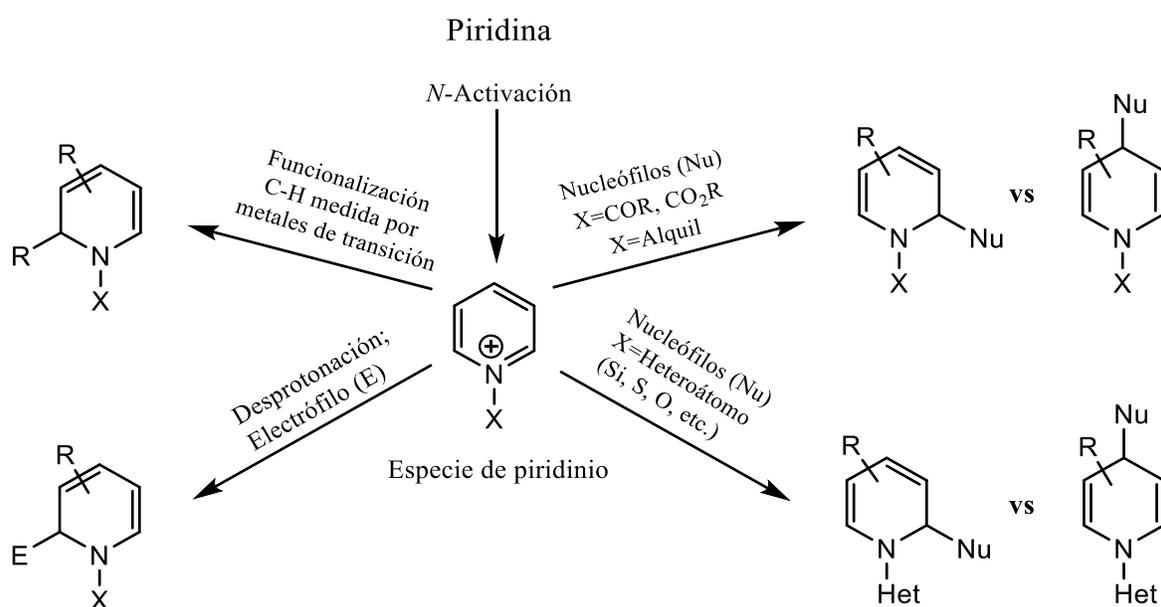


Figura 6. Líquidos iónicos de piridinio con actividad antimicrobiana

Debido a la baja quimioselectividad y la menor energía del sistema π de la piridina respecto al benceno, la funcionalización directa de la misma implica un gran desafío.¹⁵ Por dichos motivos, las reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) no son efectivas sin la presencia de sustituyentes activadores del anillo.¹⁶ Cabe mencionar que los derivados de piridina con ausencia de un buen grupo saliente tampoco son buenos candidatos para una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr).¹⁷ En otras palabras, la reactividad general de las piridinas se puede favorecer gracias a la *N*-activación, ya que las especies resultantes pueden ser más electrofílicas en contraste con el anillo en su forma nativa (**Esquema 7**).¹⁸



Esquema 7. Funcionalización de sales de piridinio *N*-activadas

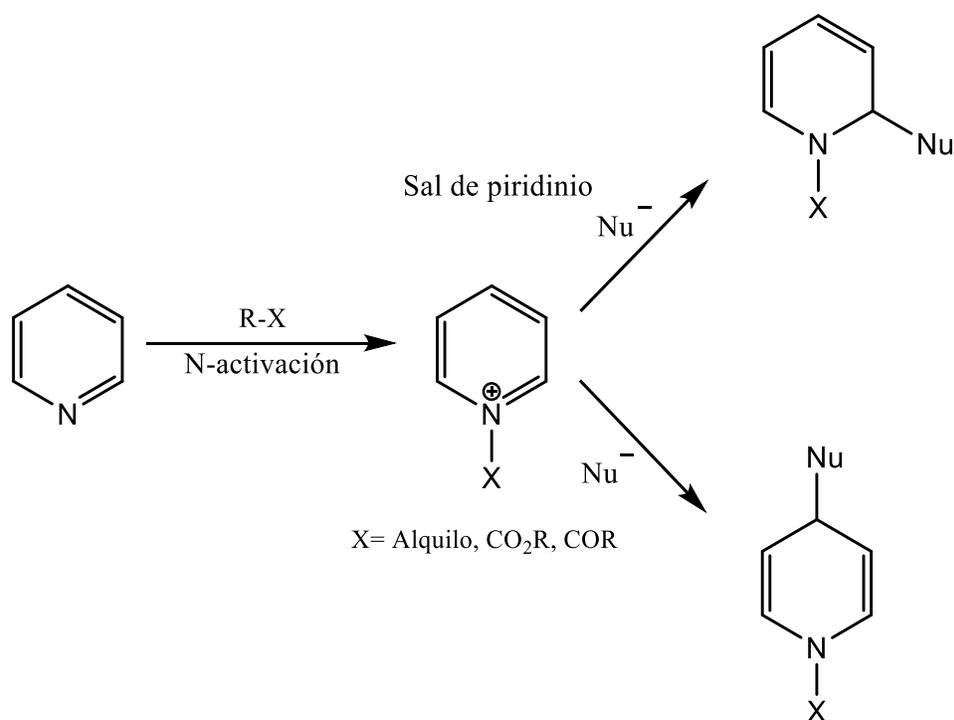
La formación de sales de *N*-acilo, *N*-sulfonilo y *N*-alquilpiridinio son algunos de los métodos de activación más útiles para la preparación de sales de piridinio. Es importante mencionar que las sales de *N*-acilpiridinio

son especies inestables que requieren bajas temperaturas para ser generadas y reaccionan *in situ* con una variedad de nucleófilos.¹⁹

1.2.3 Reactividad de las sales de piridinio N-activadas

Las sales de piridina; en principio, son especies altamente reactivas en comparación con los heterociclos de piridina. Pueden ser sometidas a varias reacciones de adición nucleofílica, mediante el uso de una gran variedad de nucleófilos, con la finalidad de preparar dihidro y tetrahidropiridinas funcionalizadas para la síntesis de alcaloides y moléculas con actividad biológica.^{20,21}

Las sales de piridinio pueden comportarse como electrófilos al y reaccionar con nucleófilos en las posiciones 2,4 o 6, formando 1,2 y 1,4-dihidropiridinas. (**Esquema 8**).²²



Esquema 8. Funcionalización de sales N-activadas

La adición de reactivos organometálicos a las sales de piridinio es utilizada principalmente para el estudio de la regioselectividad de la adición nucleofílica usando el modelo ABDB (Ácido-Base-Duro-Blando) para la racionalización de la transformación.²³ Generalmente, los nucleófilos duros como los reactivos Grignard se adicionan en la posición C2 mientras reactivos organometálicos más blandos se adicionan en la posición C4. En otras palabras, la naturaleza del nucleófilo y las condiciones de reacción pueden permitir la selectividad de la adición 1,2 o 1,4 (**Figura 7**).²²

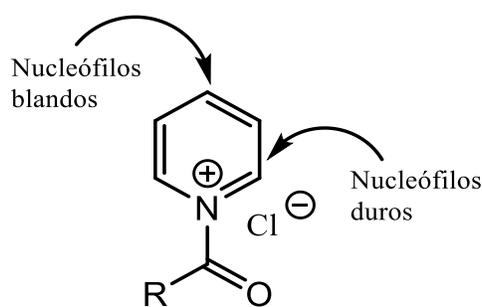
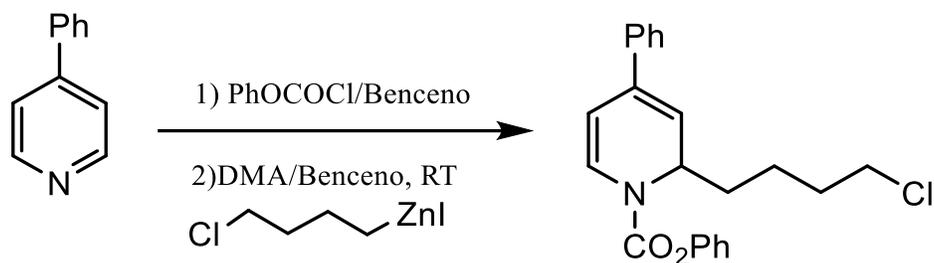


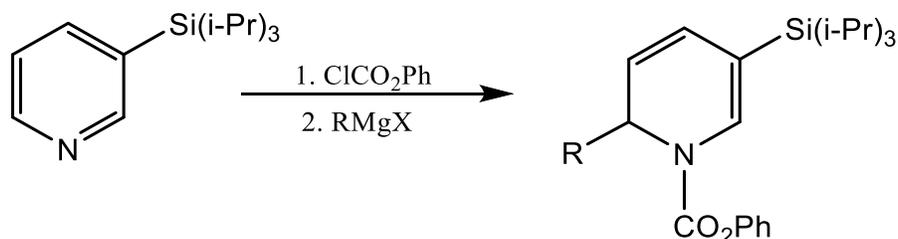
Figura 7. Sitios electrofílicos de las sales de piridinio

La regioselectividad de las adiciones se ve directamente influenciada por diversos sustituyentes presentes en el anillo, al bloquear sus sitios electrofílicos o al dirigir nucleófilos a sitios adyacentes. Los grupos presentes en la posición 4 generalmente solo permiten la adición en la posición 2. Los compuestos alquílicos de zinc; los cuales normalmente presentan una baja regioselectividad con piridinas no sustituidas, al encontrarse con piridinas sustituidas en posición 4 forman 1,2-dihidropiridinas (**Esquema 9**).²⁴



Esquema 9. Funcionalización en C2 con reactivos alquílicos de zinc

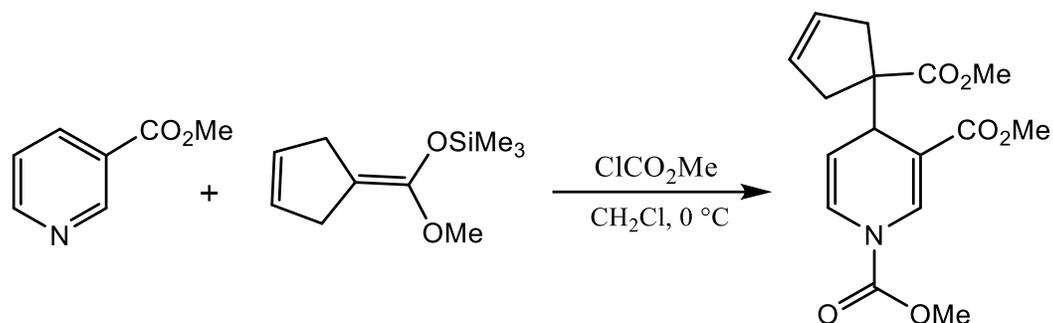
Los sustituyentes en posición C3 pueden provocar una diferenciación respecto a las posiciones 2 y 6. Se ha observado que la presencia de grupos voluminosos en C3 puede bloquear posiciones adyacentes haciendo viable una adición regioselectiva en C6 (**Esquema 9**).²⁵ Adicionalmente se ha visto que los sustituyentes presentes en C3 pueden dirigir a nucleófilos duros a la posición 2 debido a que las interacciones hacen que los reactivos organometálicos se adicionen preferentemente en la posición con mayor impedimento en las sales de piridinio.²⁶



Esquema 9. Adición regioselectiva de reactivos de Grignard

Los nucleófilos blandos por su parte se adicionan con gran selectividad en C4 cuando un sustituyente no voluminoso se encuentra presente en la posición C3. Los acetales de sililcetena han demostrado ésta

regioselectividad al adicionarse a ésteres nicotínicos activados con cloroformiato de metilo (**Esquema 10**).²⁷



Esquema 10. Adición en C4 de acetal de sililcetena

Las sales de *N*-alquilpiridinio en comparación con *N*-acilo son menos electrofílicas; motivo por el cual, requieren condiciones de reacción más drásticas para que la adición nucleofílica pueda llevarse a cabo de forma satisfactoria.²⁸ La regioselectividad en reacciones de adición nucleofílica a sales de *N*-alquilpiridinio depende directamente de la estructura y tamaño de la piridina *N*-sustituida, así como de la naturaleza del nucleófilo.²⁹

1.3 Alquinos

Los alquinos son compuestos versátiles, ya que pueden ser convertidos en una gran variedad de grupos funcionales. Por tal motivo, son considerados como intermediarios sintéticos valiosos; además, por si mismos tienen un gran impacto debido a que tienen aplicaciones importantes en el área biológica y la química de materiales.

Los alquinos son compuestos relativamente no polares y de punto de ebullición bajo, pudiéndose distinguir dos clases de alquinos: los monosustituídos o terminales y los disustituídos o internos (**Figura 8**).

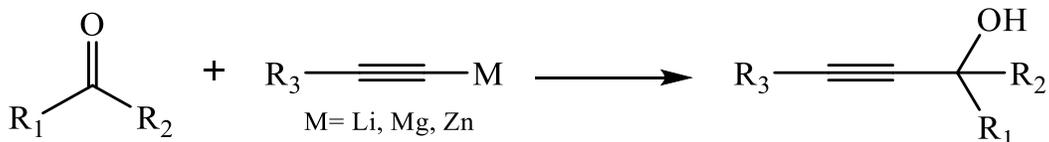


Figura 8. Alquino terminal (lado izquierdo) y alquino interno (lado derecho)

En muchos aspectos, la química de los alquinos se asemeja en gran medida a la de los alquenos; ya que ambas clases de compuestos tienen enlaces π que dominan su reactividad química hacia reacciones de adición electrofílica. Sin embargo, la única diferencia es que los alquinos tienen dos enlaces π para reaccionar. Los alquinos terminales tienen una característica importante ya que el enlace C-H de estos alquinos es suficientemente ácido para que el protón pueda ser removido por bases fuertes. Como consecuencia, la base conjugada (carbanión) es un nucleófilo fuerte.

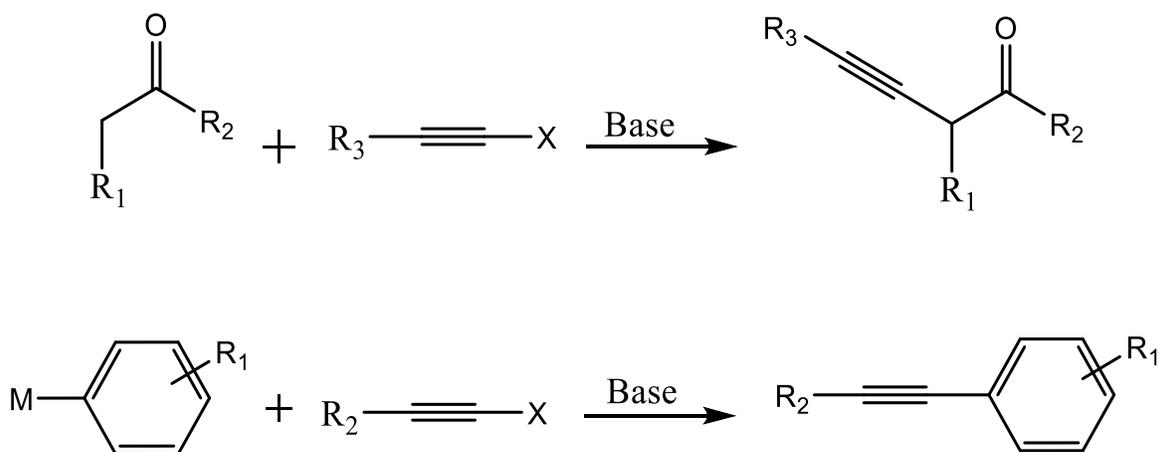
Los momentos dipolares en los alquinos terminales son ligeramente mayores que los momentos dipolares de los alquenos terminales, cabe mencionar que los alquinos internos no presentan momentos dipolares.³⁰

Debido a que estos compuestos tienen una amplia utilidad como grupos funcionales, se han explorado numerosas metodologías para su preparación. En 1972, Corey y Fuch presentaron un método para la transformación de aldehídos a acetilenos.³¹ Esta homologación se lleva a cabo en dos etapas; la primera fase es la conversión del aldehído **I** a la dibromo olefina homologada **II** también llamada como olefinación Ramírez. Los rendimientos observados en esta primera fase se



Esquema 13. Alquilación nucleofílica

Otra estrategia menos utilizada es la alquilación electrofílica de la posición α de un grupo carbonilo o de un enlace C-metal de un compuesto aromático (**Esquema 14**).³⁵



Esquema 14. Alquilación electrofílica

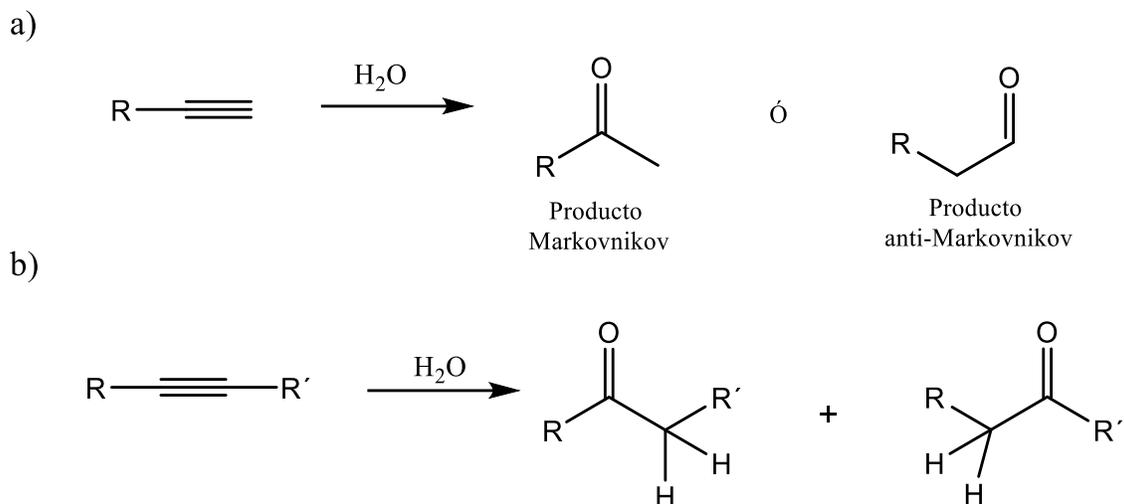
1.3.1 Hidratación de alquinos

Una reacción de gran importancia en alquinos es su hidratación, la cual tiene una amplia historia que data de 1881, esta reacción dirige hacia la formación de derivados carbonílicos, los cuales son de principal interés considerando la amplia disponibilidad de sustratos alquinílicos y la importancia del carbonilo en la síntesis moderna.³⁶

Esta reacción abre una puerta entre la química de los alquinos y la química del carbonilo, esto permite su potencial uso en la síntesis orgánica de una manera enorme. Numerosos compuestos carbonílicos valiosos han sido sintetizados mediante el uso de hidrocarburos insaturados y la adición catalítica de agua. Algunas investigaciones se han centrado en encontrar catalizadores menos tóxicos, entre los más prometedores se encuentran el oro (I), oro (III), platino (II), y el paladio (II).

Desde la observación de Kucherov en 1881 de que las sales de mercurio (II) catalizan la hidratación de alquinos bajo condiciones leves, a la reacción se le han visto muchas aplicaciones en síntesis. Sin embargo, debido a la toxicidad y a los problemas de manejo y disposición de esta clase de compuestos, la reacción de Kucherov se vuelve insostenible para la síntesis orgánica o cualquier otra aplicación a gran escala.³⁷

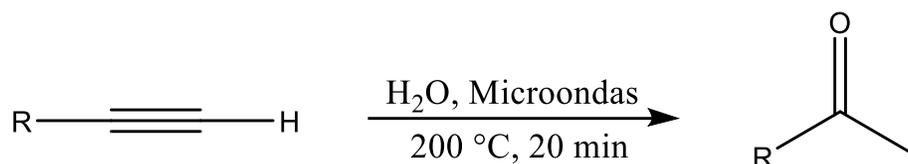
El acetileno y alquinos terminales han sido hidratados a productos de Markovnikov mediante el uso de agua pura a elevadas temperaturas, las cuales van de 200 a 350 °C por un periodo que va desde 0.5 a 3 h. La hidratación de alquinos terminales da como producto una metilcetona (adición tipo Markovnikov) o un aldehído (adición anti-Markovnikov) (**Esquema 15 a**), mientras que los alquinos internos no simétricos pueden dar dos cetonas regioisoméricas (**Esquema 15 b**).³⁸



Esquema 15. Esquema general de hidratación de alquinos

Los procesos químicos frecuentemente emplean enormes cantidades de productos peligrosos y solventes tóxicos, por lo que es de gran importancia optar por nuevas rutas donde los medios puedan ser reutilizables con la finalidad de minimizar el costo económico, así como el impacto ambiental. Uno de los enfoques más prometedores es el uso de agua como una alternativa de medio de reacción.³⁹ Katritzky demostró que el tratamiento de fenilacetileno con agua pura a 250°C produce la deseada acetofenona con un rendimiento del 51%.⁴⁰ Alternativamente Strauss y sus colaboradores, emplearon una solución de ácido sulfúrico diluido (0.5M) en autoclave a 280°C para facilitar la adición del agua al fenilacetileno, permitiendo así la formación de la correspondiente acetofenona con un rendimiento del 90% en una hora.⁴¹ Cabe mencionar que la hidrólisis de alquinos para la formación de cetonas también ocurre en la presencia de sales de metales ácidos como lo son el CuCl_2 , SnCl_2 o AuBr_3 .⁴²

En el año 2004, Vasudevan y Verzal reportaron la hidratación de diversos alquinos (incluidos el fenilacetileno) en agua pura bajo condiciones de microondas a 200°C (**Esquema 16**).⁴³



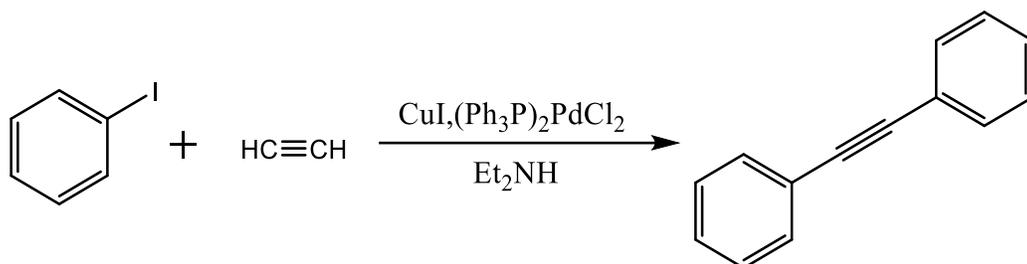
Esquema 16. Hidratación de alquinos

La implementación de las microondas en la síntesis inorgánica trae consigo una gran cantidad de ventajas, las cuales tienen un gran impacto en el desarrollo de nuevos compuestos orgánicos. La síntesis asistida por microondas permite obtener productos con mayor rendimiento, genera una menor cantidad de subproductos, permite obtener productos en un menor número de pasos y además permite una notable mejora en los tiempos de reacción comparándolos con los métodos convencionales.

La síntesis asistida por microondas ha sido estudiada en compuestos no polares utilizando cilindros de SiC, el cual es un material inerte y altamente absorbente a las microondas. Estas características permiten que el cilindro pueda absorber la energía de las microondas y posteriormente transferirla a la mezcla de reacción, este fenómeno permite que disolventes que no absorben o que absorben muy poco como el hexano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, puedan ser calentados efectivamente a temperaturas superiores a sus puntos de ebullición (200-250 °C) en condiciones de microondas a recipiente sellado.³⁸

1.3.2 Acoplamiento de Sonogashira

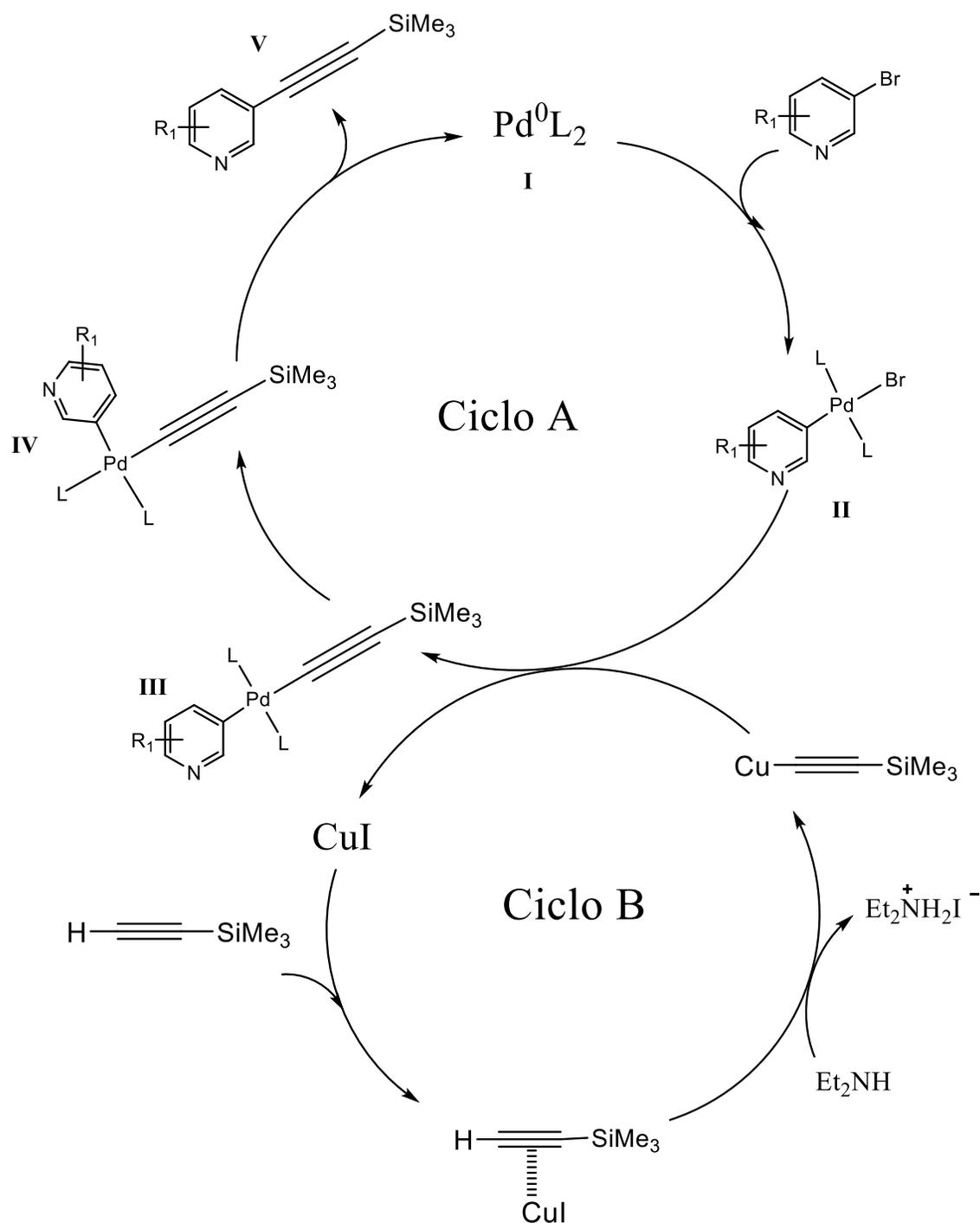
La síntesis de acetilenos en laboratorios ocasionalmente se veía limitada por las condiciones violentas de la reacción y por la dificultad de preparación de los acetiluros de cobre. En 1975 Sonogashira y sus colaboradores reportaron un método donde el hidrógeno acetilénico puede ser sustituido por yodoarenos, bromoalquenos o bromopiridinas en la presencia de cantidades catalíticas de cloruro de *bis*(trifenilfosfina) de paladio (II), yoduro de cobre y dietilamina. Cassar y Heck de manera independiente reportaron un método donde se llevaba a cabo la misma reacción de sustitución empleando un catalizador similar; sin embargo, el método propuesto por Sonogashira permite que la reacción proceda bajo condiciones más suaves con mejores resultados. Por tal motivo el acoplamiento de Sonogashira es el proceso más conocido para llevar a cabo la alquilación de halogenuros de arilo.⁴⁴



Esquema 17. Ejemplo de un acoplamiento de Sonogashira

El mecanismo de la reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por cobre (I) y paladio (II) no ha sido aclarado en su totalidad ya que surgen diversas dificultades al estudiar la acción combinada de dos metales en la reacción. Sin embargo, la propuesta más aceptada es la

que implica la combinación de dos ciclos catalíticos independientes por parte del cobre y del paladio (**Esquema 18**).



Esquema 18. Ciclos catalíticos del acoplamiento de Sonogashira

El primer ciclo corresponde al del paladio y comienza con la especie catalíticamente activa $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ **I** estabilizada por los ligantes presentes, la base y/o las moléculas del disolvente. La adición oxidativa de **I** a un halogenuro de arilo o vinilo permite la formación del complejo **II**, el cual es considerado como el paso limitante de la reacción y las características que tenga el sustrato R-X son de gran importancia, ya que la adición se ve favorecida si X= I o OTf y si los grupos arilo o vinilo tienen grupos electroattractores. El siguiente paso en el ciclo del Pd conecta con el del Cu mediante una reacción de metátesis del acetiluro de cobre para generar la especie intermediaria **III**, la cual genera la especie **IV** tras una isomerización trans/cis. Finalmente, tras una eliminación reductiva se forma el producto de acoplamiento **V** y se regenera el catalizador. En el ciclo del cobre se propone que la base permite la formación del acetiluro de cobre mediante la coordinación del metal Cu al triple enlace del alquino, lo cual incrementa la acidez del protón acetilénico.

1.4 Compuestos de organosilicio

Los compuestos de organosilicio poseen enlaces covalentes entre átomos de carbono y silicio. Generalmente el silicio es tetravalente y se encuentra enlazado a sustituyentes orgánicos formando compuestos con estructura tetraédrica.⁴⁵

En síntesis orgánica, la reacción de nucleófilos de silicio como los sililenol éteres y los acetales de sililcetena (**Figura 9**) con compuestos carbonílicos, es uno de los métodos más empleados para la formación de enlaces carbono-carbono.⁴⁶ Este tipo de reacciones de adición nucleofílica ha sido estudiada ampliamente y es conocida como reacción Mukaiyama.⁴⁷ Generalmente estas reacciones necesitan ser catalizadas por ácidos de Lewis.⁴⁸

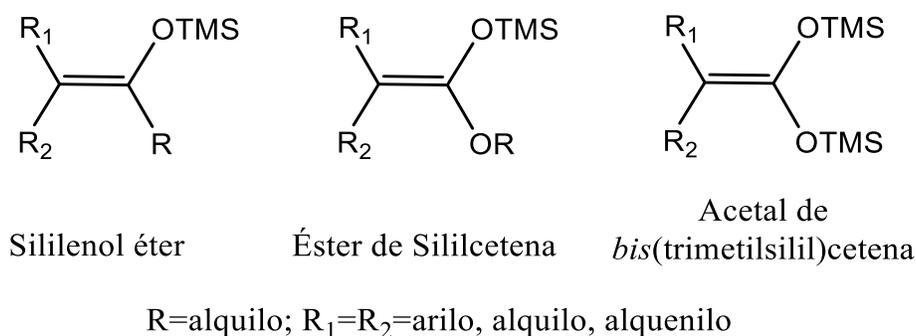


Figura 9. Compuestos de organosilicio

1.4.1 Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

El nombre de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena refiere a que pueden ser considerados como el equivalente de un acetal de cetena (**Figura 10**). Estos compuestos pueden actuar como dinucleófilos enmascarados 1, 3-carbono-oxígeno, los cuales después de la ruptura de un enlace O-Si, pueden reaccionar con una gran variedad de electrófilos.

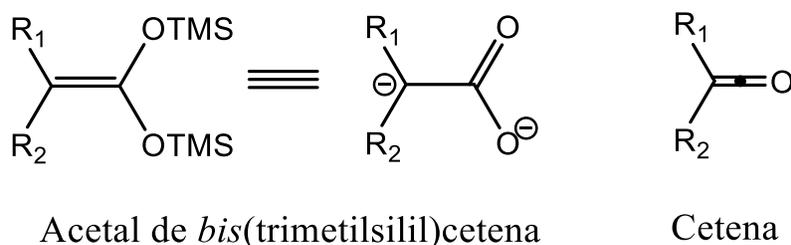
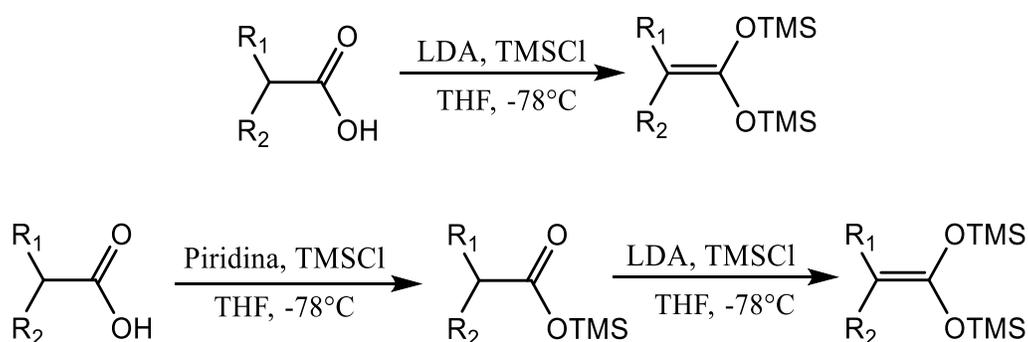


Figura 10. Acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena

Ainsworth fue el primero en describir este tipo de compuestos en el año de 1972. La preparación de esta clase de compuestos puede ser mediante un proceso de uno o dos pasos. Para ello se utilizan ácidos carboxílicos como materia prima, éstos deben contener al menos un átomo de

hidrógeno en la posición α al carboxilo. El primer método consiste en tratar al ácido carboxílico con piridina seguida de la adición de cloruro de trimetilsilano (TMSCl) con el objetivo de obtener el éster de trimetilsilano. Posteriormente el éster es tratado con LDA y cloruro de trimetilsilano para dar origen al acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, el cual es aislado mediante una destilación.

Un segundo método es realizado mediante la formación directa de un dianión, a través de la exposición del ácido carboxílico a dos equivalentes de LDA para después adicionarle dos equivalentes de TMSCl (**Esquema 19**).⁴⁹

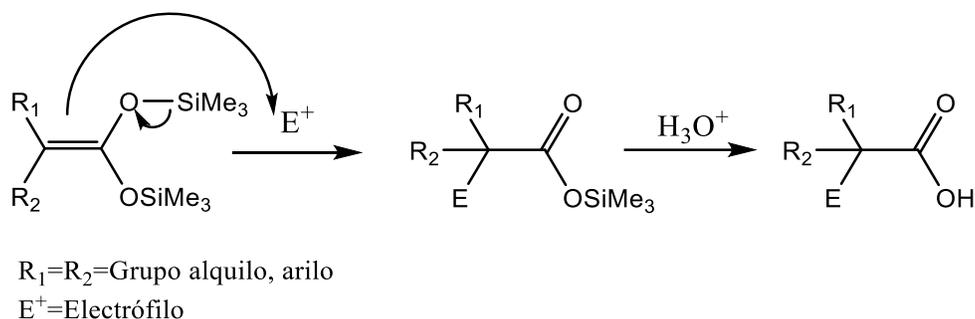


Esquema 19. Preparación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

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

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena pueden comportarse como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno, para formar nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno. Los sustratos que reaccionan con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena suelen ser electrófilos o moléculas que son activas mediante su exposición frente a metales de transición que favorecen un ataque nucleofílico.⁵⁰

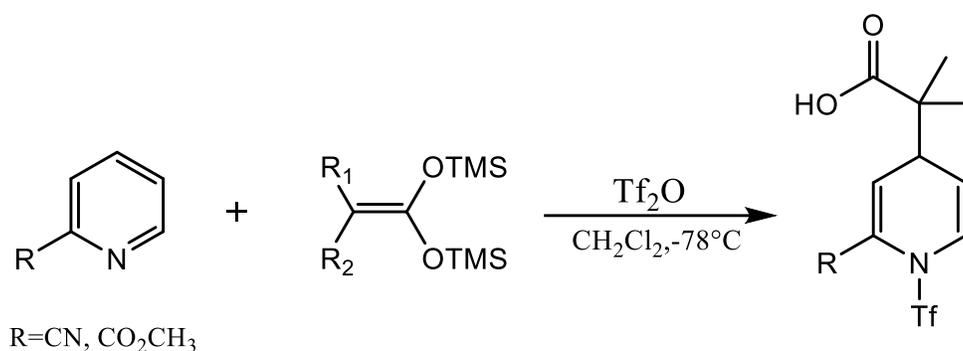
Estos acetales se comportan como enoles, son olefinas ricas en electrones y pueden reaccionar fácilmente con compuestos electrofílicos obteniendo como productos ácidos carboxílicos (**Esquema 20**) o en algunos casos lactonas.⁴⁹



Esquema 20. Reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena

Las reacciones que se llevan a cabo con *N*-heterociclos o azaheterociclos, los cuales contienen uno o más átomos de nitrógeno, con acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena en presencia de anhídrido triflico han sido examinadas y comparadas con aquellos productos que se obtienen empleando cloroformiato de metilo como agente activante y los resultados muestran que se tienen mejores resultados al emplear anhídrido triflico.⁵¹

En la literatura se ha descrito la forma de sintetizar γ -lactonas a partir de piridinas sustituidas en posición 2 con grupos electroattractores. Para llegar a ese compuesto es necesaria la formación de ácidos 1,4-dihidropiridínicos; para ello, se realiza la activación del heterociclo con anhídrido triflico (Tf_2O) y posteriormente se realiza adición del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena (**Esquema 21**).⁵²



Esquema 21. Síntesis de ácidos 1,4-dihidropiridínicos a partir de piridinas sustituidas

1.5 Reactividad del anhídrido trifílico

El anhídrido trifluorometansulfónico ((CF₃SO₂)₂O) (**Figura 11**) es un reactivo utilizado para la conversión de varios compuestos a triflatos.⁵³ Esta molécula es un grupo electroattractor fuerte que se puede comparar con la molécula N(Me)₃⁺. Es importante señalar que algunos compuestos adquieren actividad farmacológica gracias a la adición del grupo triflato.⁵⁴

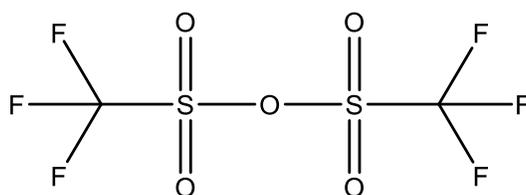
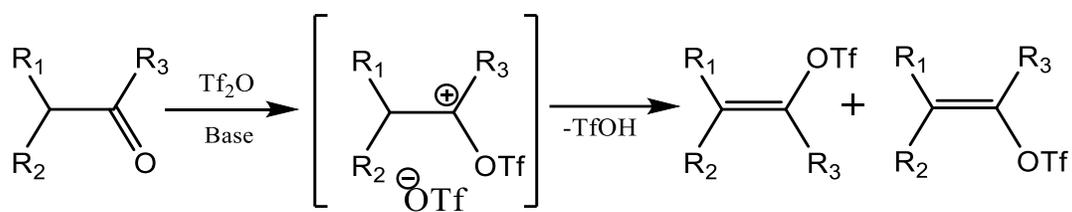


Figura 11. Anhídrido trifluorometansulfónico

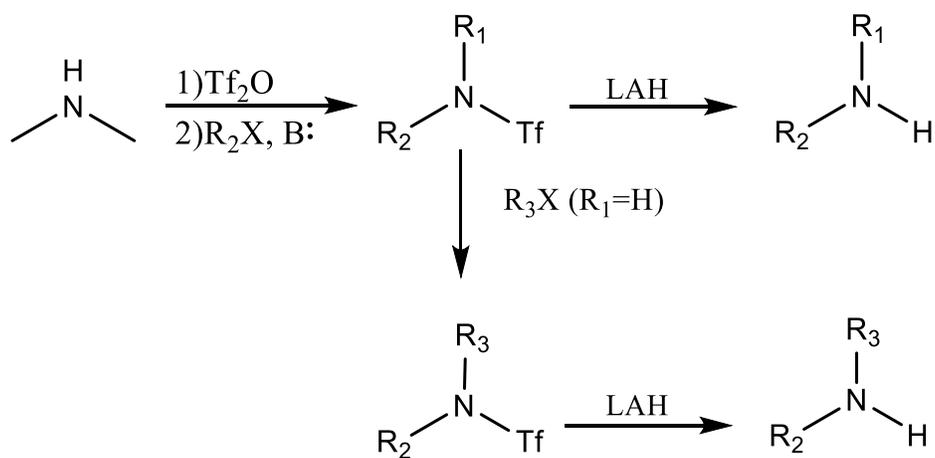
Las reacciones que se llevan a cabo entre el anhídrido trifílico y cetonas en presencia de diversas bases como la piridina, trietilamina y carbonato de sodio y potasio, generan los respectivos triflatos de vinilo y arilo (**Esquema 22**).⁵⁵



Esquema 22. Síntesis de triflatos de vinilo o arilo

El grupo trifluorometansulfonilo es electroattractor y muy bueno como grupo saliente, característica por la cual es útil para la síntesis de aminas y triflatos de vinilo a partir de enolatos.

Las triflamidas generalmente son obtenidas en presencia de una base,⁵⁶ a partir de las correspondientes aminas por tratamiento con anhídrido triflico. La *N*-alquilación y posterior eliminación del grupo Tf por reducción, permite llevar a cabo la protección o alquilación de las aminas (**Esquema 23**).⁵⁷

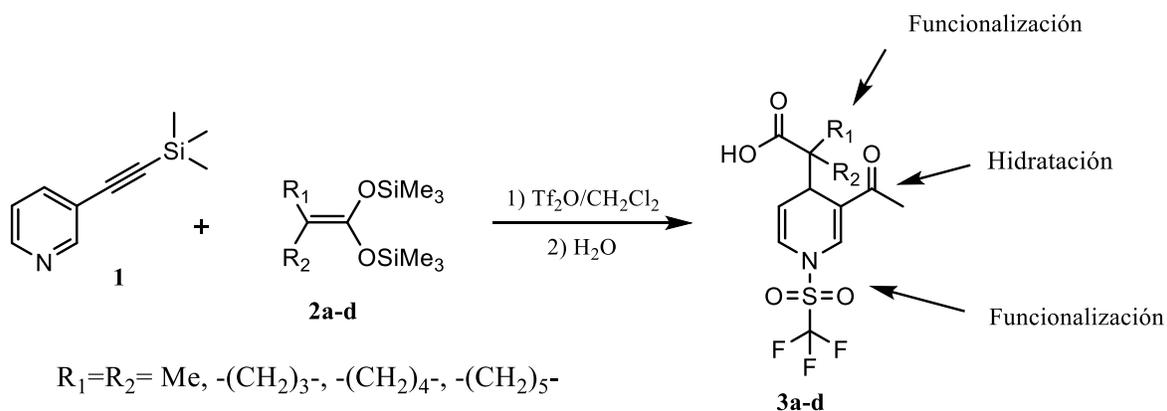


Esquema 23. Protección de aminas utilizando Tf₂O

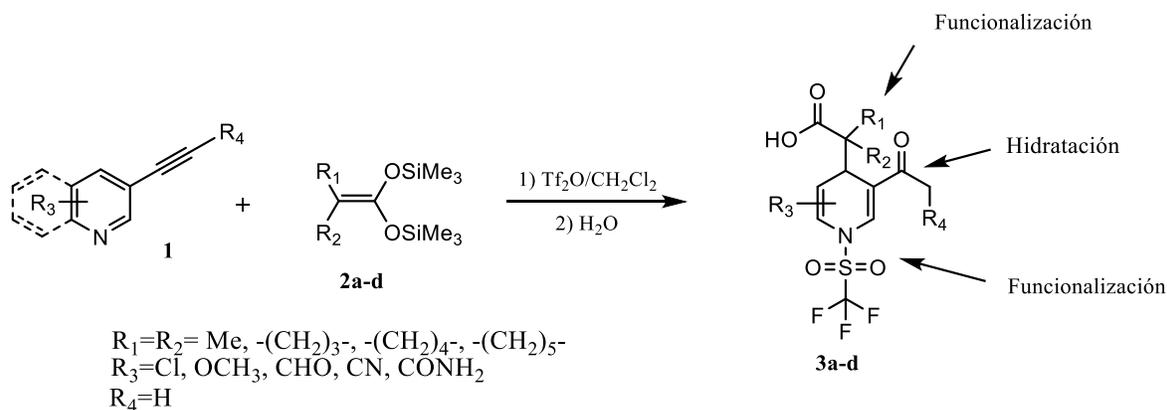
La piridina es una base que se emplea en la preparación de triflatos vinílicos o ésteres de triflato, la interacción que se presenta entre el anhídrido y los *N*-heterociclos hace que se forme la respectiva sal, la cual puede actuar como electrófilo. El uso del anhídrido tríflico como agente activante de compuestos aza y diaza aromáticos facilita la obtención de productos de mono y doble adición de los acetales de sililcetena para la formación de ácidos y lactonas funcionalizadas.⁵⁸

2. Hipótesis

La reacción efectuada entre la 3-[(trimetilsilil)etnil]piridina (**1**) y los acetales de bis(trimetilsilil)cetena (**2a-d**) permite la funcionalización del núcleo de piridina, además de guiar hacia la hidratación del de la triple ligadura (**3a-d**). Se ha observado que la reactividad experimentada es la misma con diferentes sustituyentes en los acetales de bis(trimetilsilil)cetena.



Cabe esperar que la funcionalización del núcleo de 3-[(trimetilsilil)etnil]piridina, permita la formación de 1,4-dihidropirinas funcionalizadas y la reacción de hidratación pueda ser generalizada en la presencia de diferentes sustituyentes.



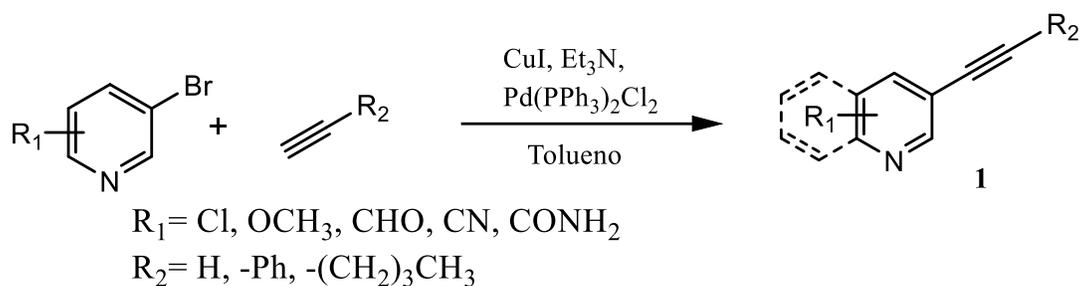
3. Objetivos

General

Estudiar la reactividad entre diferentes 3-etinil-piridinas funcionalizadas y acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

Particulares

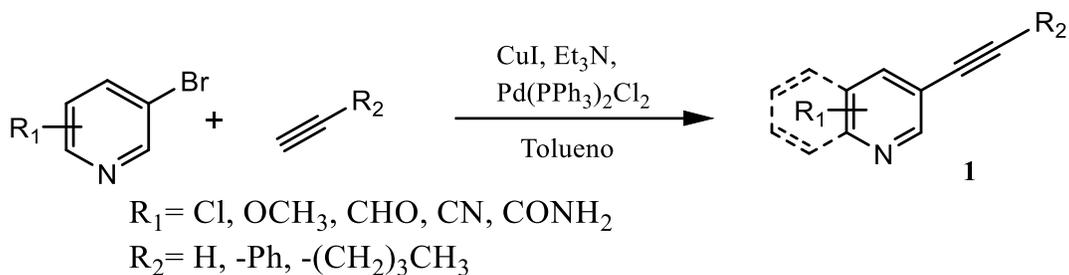
- Llevar a cabo la formación de 3-etinil-piridinas con diferentes grupos funcionales, mediante un acoplamiento de Sonogashira.



- Efectuar la reacción entre las 3-etinil-piridinas funcionalizadas y los acetales de bis(trimetilsilil)cetena.
- Estudiar el mecanismo de formación de la hidratación de alquino en la formación de 1,4-dihidropiridinas.

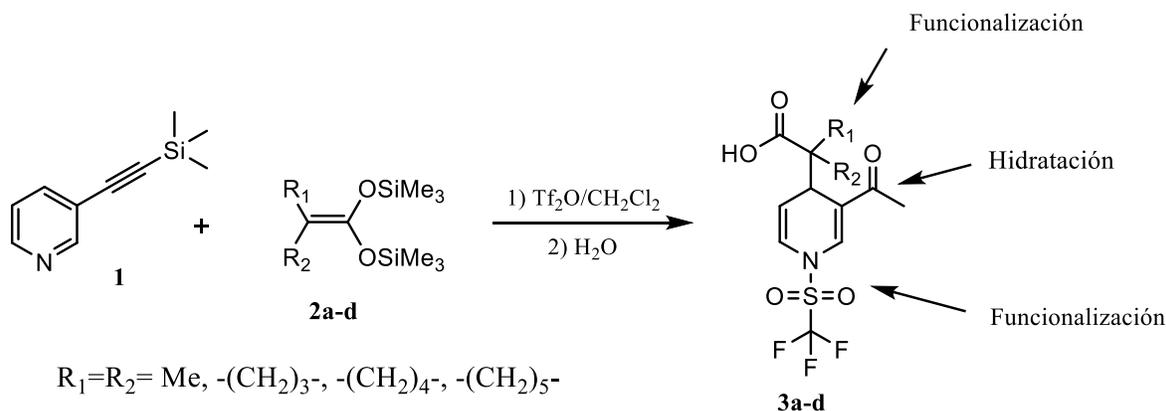
4. Resultados y discusión

El objetivo principal es el estudio de la reactividad de diferentes 3-etinil-piridinas activadas frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena. Para lo cual se sintetizaron varias 3-etinil-piridinas funcionalizadas.



Esquema 24. Reacción esperada de la síntesis de síntesis de 3-etinil-piridinas funcionalizadas

Con las 3-etinil-piridinas correspondientes, se llevó a cabo la síntesis de los ácidos dihidropiridínicos, mediante su *N*-activación con anhídrido trifluorometansulfónico seguido de la adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.



Esquema 25. Formación esperada de los ácidos dihidropiridínicos.

4.1 Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sintetizados se muestran en la **Figura 12** y han sido estudiados y caracterizados previamente.⁶⁰

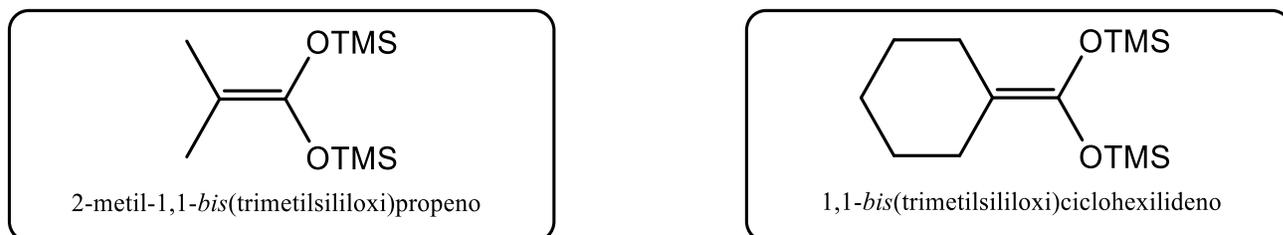
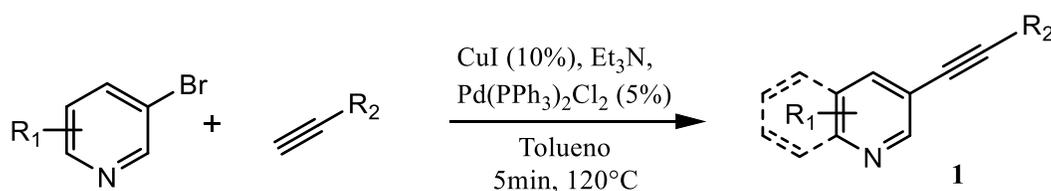


Figura 12. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizados en este proyecto

La síntesis de las 3-etinilpiridinas sustituidas se llevó a cabo mediante un acoplamiento de Sonogashira utilizando 3-bromopiridinas sustituidas con el grupo funcional deseado, diferentes alquinos terminales, yoduro de cobre y el cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio.



$\text{R}_1 = \text{Cl, OCH}_3, \text{CHO, CN, CONH}_2$

$\text{R}_2 = \text{H, -Ph, -(CH}_2)_3\text{CH}_3$

Esquema 28. Síntesis de las 3-etinilpiridinas sustituidas

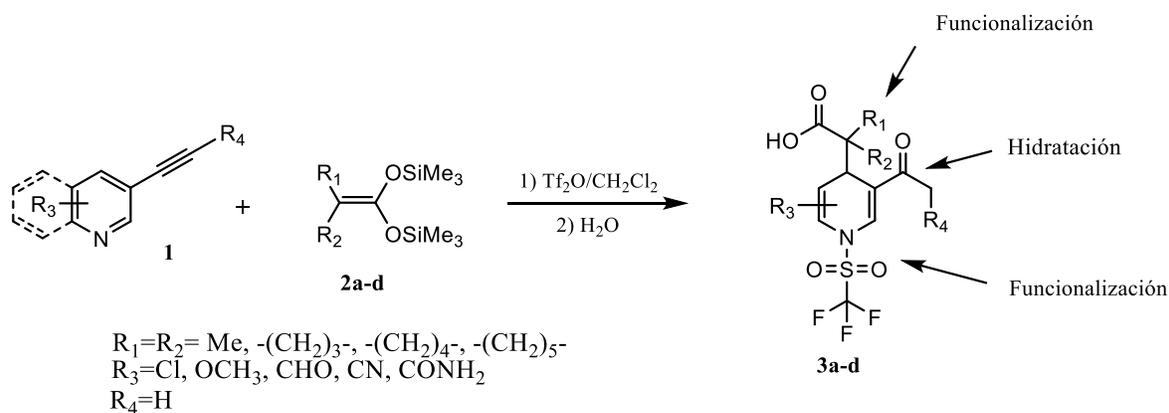
Tabla 1. Tabla de rendimientos de las 3-etinilpiridinas sintetizadas

| 3-etinilpiridinas | R₁ | R₂ | Rendimientos |
|--------------------------|----------------------|--|---------------------|
| 1a | -CN | -SiMe ₃ | 93% |
| 2a | -CONH ₂ | -SiMe ₃ | 86% |
| 3a | -OMe | -SiMe ₃ | 87% |
| 4a | -OMe | -SiMe ₃ | 85% |
| 5a | -Cl | -SiMe ₃ | 92% |
| 6a | -F | -SiMe ₃ | 95% |
| 7a | -(CH) ₄ - | -SiMe ₃ | 83% |
| 8a | -CHO | -SiMe ₃ | 91% |
| 9a | -H | -SiMe ₃ | 90% |
| 10a | -H | -SiMe ₃ | 92% |
| 1b | -H | -SiMe ₃ | 88% |
| 2b | -H | -SiMe ₃ | 90% |
| 1c | -H | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | 85% |
| 2c | -H | -(CH) ₆ - | 88% |

4.2 Síntesis de los ácidos dihidropiridínicarboxílicos derivados de las 3-etinilpiridinas sustituidas

Como primer paso bajo agitación, se llevó a cabo la activación de la 3-etinilpiridina con anhídrido trifluorometansulfónico en una relación estequiométrica de 1.2 equivalentes, después de 3 horas de activación se adicionó el correspondiente acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena manteniendo

la agitación durante 12 horas; al término de las cuales, se agregó agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó. Finalmente, el producto fue purificado mediante el uso de una columna cromatográfica de gel de sílice, con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo eluyendo los correspondientes ácidos dihidropiridíncarboxílicos (**Esquema 29**).

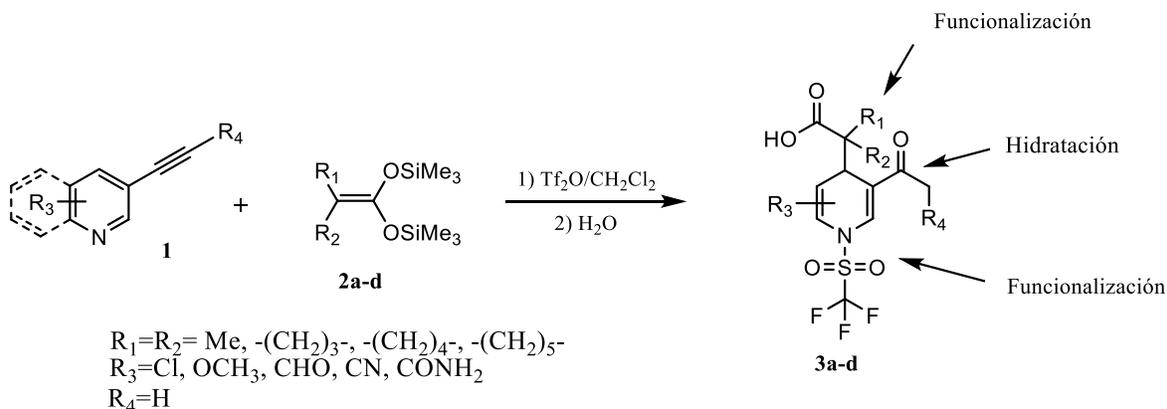


Esquema 29. Síntesis de los ácidos dihidropiridíncarboxílicos funcionalizados

Los resultados espectroscópicos de los productos obtenidos muestran la adición de los acetales en la posición C4 del anillo y la hidratación del alquino al observarse la presencia de un carbonilo y un metilo adicional.

Los resultados de los ácidos dihidropiridínicos sintetizados a partir del alquino con el grupo SiMe₃ se pueden observar en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Ácidos dihidropiridínicos sintetizados con el mismo sustituyente en el alquino



| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | P.Fusión (°C) | Rendimiento |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------------|---------------|-------------|
| 1a | -CH ₃ | -CH ₃ | -CN | H | 136-140 | 81% |
| 2a | -CH ₃ | -CH ₃ | -CONH ₂ | H | 128-130 | 40 % |
| 3a | -CH ₃ | -CH ₃ | -OMe | H | 122-124 | 74% |
| 4a | -CH ₃ | -CH ₃ | -OMe | H | 130-132 | 76% |
| 5a | -CH ₃ | -CH ₃ | -Cl | H | 126-128 | 82% |
| 6a | -CH ₃ | -CH ₃ | -F | H | 126-128 | 58% |
| 7a | -CH ₃ | -CH ₃ | -(CH) ₄ - | H | 140-144 | 78% |
| 8a | -CH ₃ | -CH ₃ | -CHO | H | 198-200 | 66% |

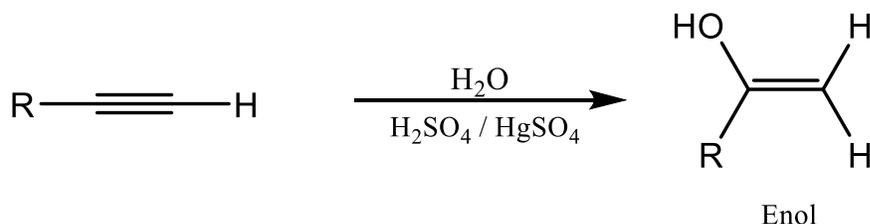
La síntesis de la nueva familia de ácidos dihidropiridínicarboxílicos tuvieron rendimientos que van del 40% al 82%.

Se observó que la reactividad de las 3-etinilpiridinas frente a los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena utilizados, es la misma aun cuando se cambian los grupos funcionales con los cuales está sustituido el núcleo de piridina y manteniendo como constante el sustituyente en el alquino; inclusive, se observó que la hidratación del alquino puede darse incluso sin agregar H₂O antes de la extracción.

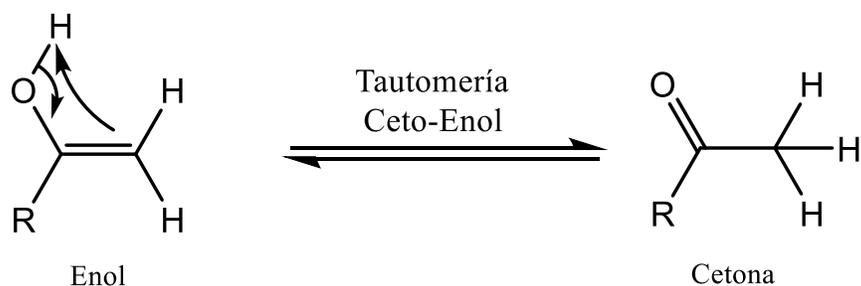
Este proceso puede ser contemplado como una reacción de adición nucleofílica del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena en posición C4 de la piridina y una hidratación *in situ* del alquino en el medio de reacción.

En la literatura, la hidratación de los alquinos se lleva a cabo utilizando un medio fuertemente ácido o utilizando mercurio como catalizador (**Esquema 30**).³⁰

Paso 1. Formación del Enol



Paso 2. Conversión de Enol a Cetona

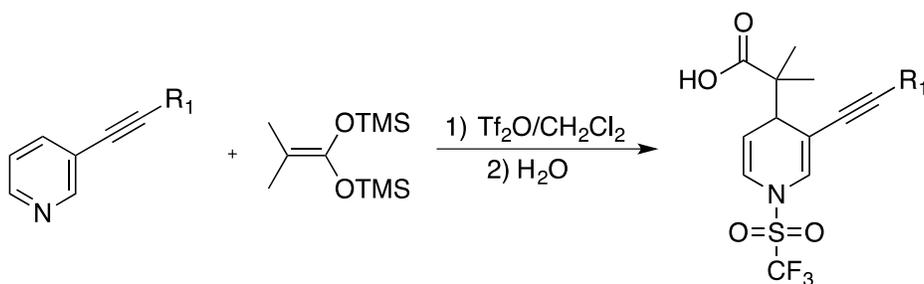


Esquema 30. Reacción de hidratación de alquinos

Como se mencionó anteriormente, la adición de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena y la hidratación del alquino procede sin importar la naturaleza del acetal y del sustituyente en el núcleo de las 3-etinilpiridinas; sin embargo, al cambiar el sustituyente del alquino, el comportamiento no es el mismo.

En estudios anteriores, utilizando un alquino terminal, el rendimiento de la reacción de hidratación es muy bajo. En este caso, al cambiar el trimetilsilicio del alquino por una cadena alifática o por un anillo aromático, la hidratación no se lleva a cabo a pesar de que se realice un tratamiento con H₂O al finalizar la reacción.

Lo mencionado anteriormente indica que la naturaleza del alquino influye directamente en su hidratación; ya que la presencia del grupo trifluorometansulfonilo en el anillo de piridina, retira densidad electrónica al sistema, haciendo que el alquino se convierta en un sistema deficiente en electrones; por lo tanto, cuando el sustituyente no aporta suficientes electrones al sistema, este se vuelve susceptible a la hidratación. Por ello cuando el sustituyente es el grupo trimetilsililo (SiMe₃), la reacción de hidratación se lleva a cabo al contrario de cuando se tiene un sustituyente más rico en electrones como un grupo fenilo o una cadena alifática; donde el sistema deja de ser adecuado para la hidratación de la triple ligadura y por ende no se lleva a cabo. Los datos de rendimientos y puntos de fusión se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Ácidos dihidropiridínicos con diferentes alquinos

| Compuesto | R ₁ | P.Fusión (°C) | Rendimiento |
|-----------|--|---------------|-------------|
| 1c | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | 127-129 | 65% |
| 2c | Ph | 136-138 | 82% |

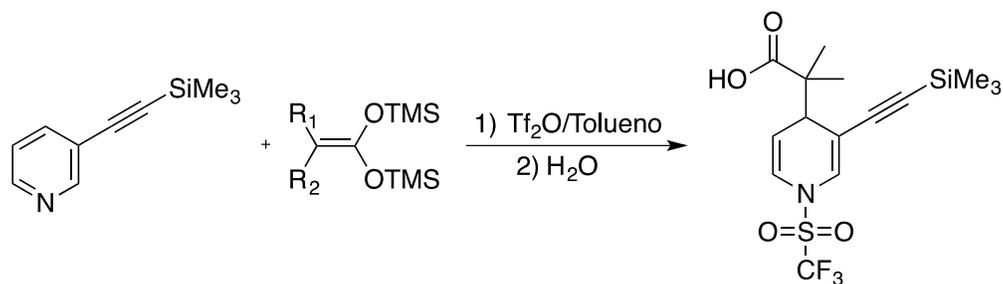
En los experimentos se ha observado que la hidratación de los alquinos puede llevarse a cabo incluso sin un tratamiento con H₂O al término de la reacción. Es por ello que se decidió a cambiar el CH₂Cl₂ por un disolvente aprótico y libre de trazas de agua como el tolueno anhidro; esto, con la finalidad de entender la razón por la cual se lleva a cabo la hidratación cuando existe una fuente de agua y cuando esta aparentemente no existe.

Los resultados indican que la hidratación del alquino se lleva a cabo con el agua que puede estar presente en el medio de reacción. El anhídrido triflico puede absorber humedad del medio ambiente y el CH₂Cl₂ utilizado como medio reacción puede contener trazas de H₂O. El razonamiento es de este modo ya que, al momento de cambiar el medio de reacción por tolueno anhidro, se observa que el alquino se mantiene intacto; es decir, no se lleva a cabo la transformación del alquino al acetilo.

Emplear tolueno anhidro como medio de reacción en lugar de CH₂Cl₂, elimina el factor de la presencia de trazas de agua presentes en el medio; de este modo, no quedan disponibles para reaccionar con el alquino y de

esta manera no se llega a la formación del acetilo. Los resultados de los compuestos que no sufrieron una transformación en el alquino se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Compuestos que no sufrieron hidratación al llevarse a cabo la reacción en tolueno



| Compuesto | R ₁ | R ₂ | P.Fusión (°C) | Rendimiento |
|-----------|------------------------------------|------------------|---------------|-------------|
| 1b | -CH ₃ | -CH ₃ | 120-122 | 83% |
| 2b | -(CH ₂) ₅ - | | 166-168 | 78% |

5. Espectroscopia de los nuevos compuestos

La caracterización de los nuevos compuestos **1-10a**, **1-2b**, **1-2c** fue realizada mediante el uso de las técnicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM, confirmando la formación de los respectivos ácidos dihidropiridíncarboxílicos.

Los compuestos **7a,1b** y **1c** serán utilizados a modo de ejemplo para mostrar los datos espectroscópicos que permitieron confirmar la formación de las 1,4-dihidropiridinas funcionalizadas. De igual manera se presentan los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de la materia prima para observar los cambios posteriores a la reacción.

5.1 Análisis espectroscópico de la 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina

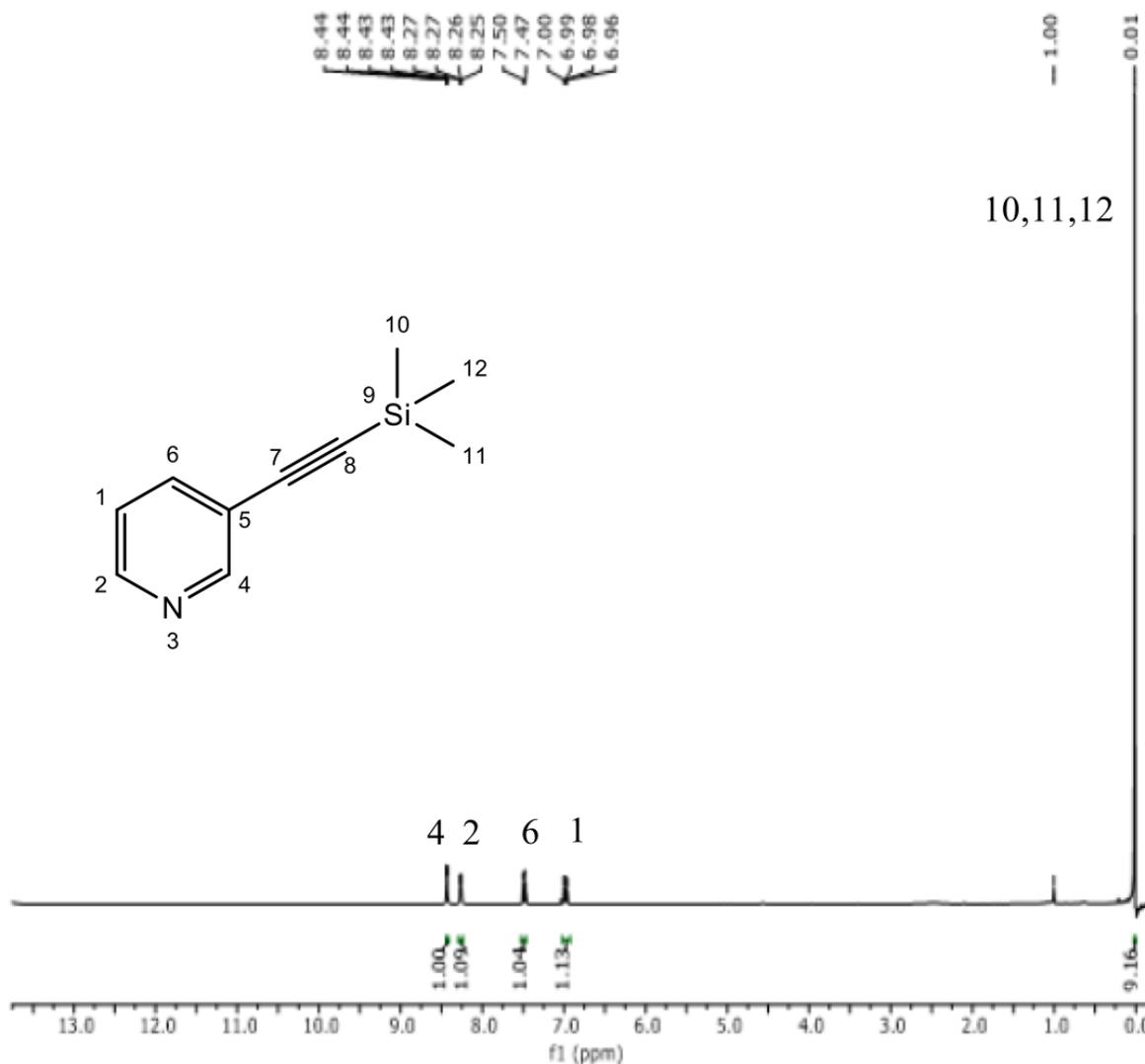


Figura 14. Espectro de RMN ¹H de la 3-etnilpiridina

El espectro ¹H de la 3-etnilpiridina permite observar las señales características que en general muestran todas las 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridinas utilizadas; la presencia de los grupos funcionales en el anillo, desplazan dichas señales dentro de un rango moderado. Estas señales características son las de los protones del anillo de piridina y los protones de los tres metilos unidos al silicio. Las señales que aparecen entre 8.44 ppm y 6.96 ppm corresponden a los protones H4, H2, H6 y H1

de la piridina; finalmente, la señal en 0 ppm que integra para 9H corresponde a los 3 metilos que se encuentran unidos al silicio.

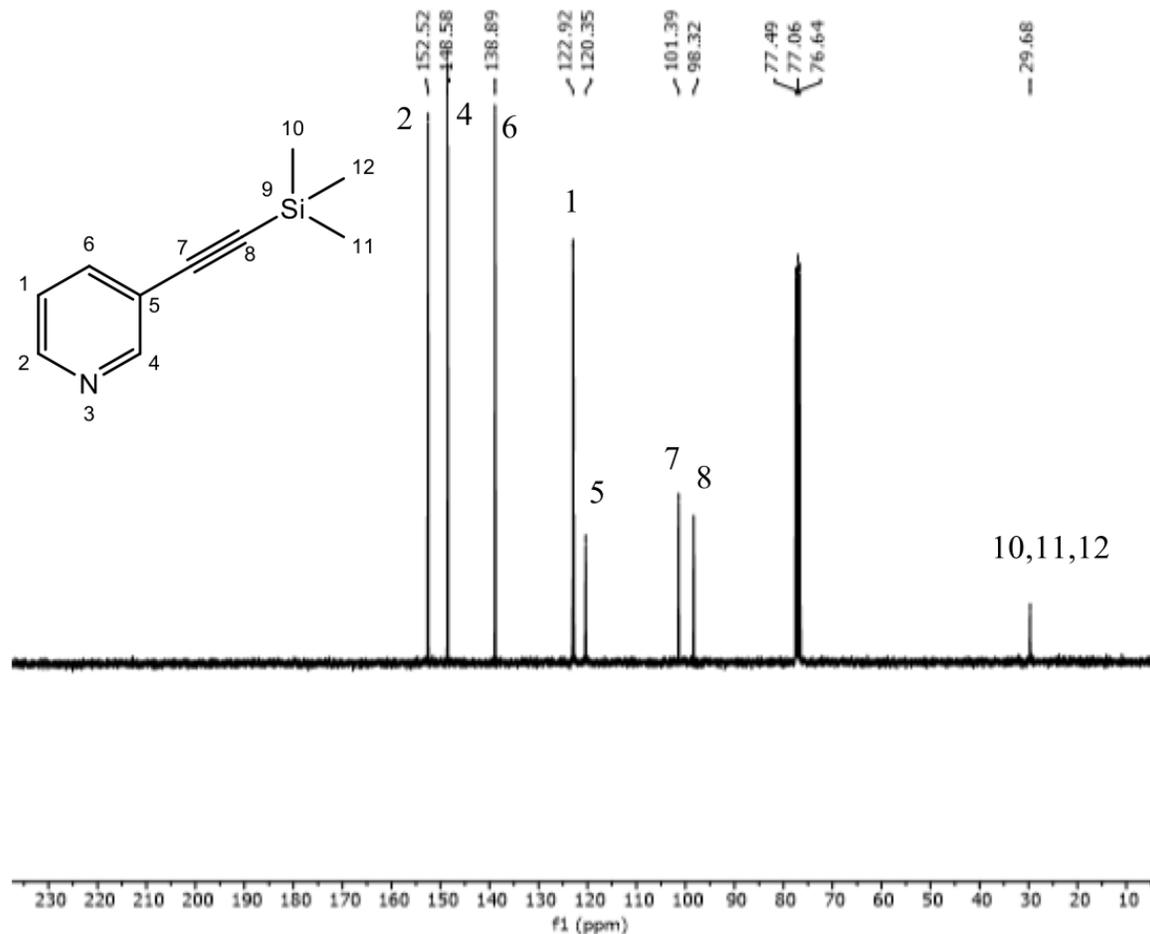


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C de la 3-etinilpiridina

La **Figura 15** muestra el espectro de RMN ^{13}C de la 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridina, las señales de los carbonos C7 y C8 que corresponden a la triple ligadura se observan a 101.39 y 98.32 ppm. La señal en 29.68 ppm se asigna a los carbonos de los metilos unidos al silicio.

Los compuestos sintetizados tienen una gran similitud estructural a excepción de aquellos donde no se llevó a cabo la hidratación del alquino para formar el respectivo acetilo. Por tal motivo las 1,4-dihidropiridinas

1-10a, 1-2b, 1-2c tienen un patrón de señales similares en sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C , las diferencias radican en el desplazamiento químico, la integración y multiplicidad de los sustituyentes presentes en cada una de las nuevas moléculas.

5.2 Análisis espectroscópico del compuesto **7a**

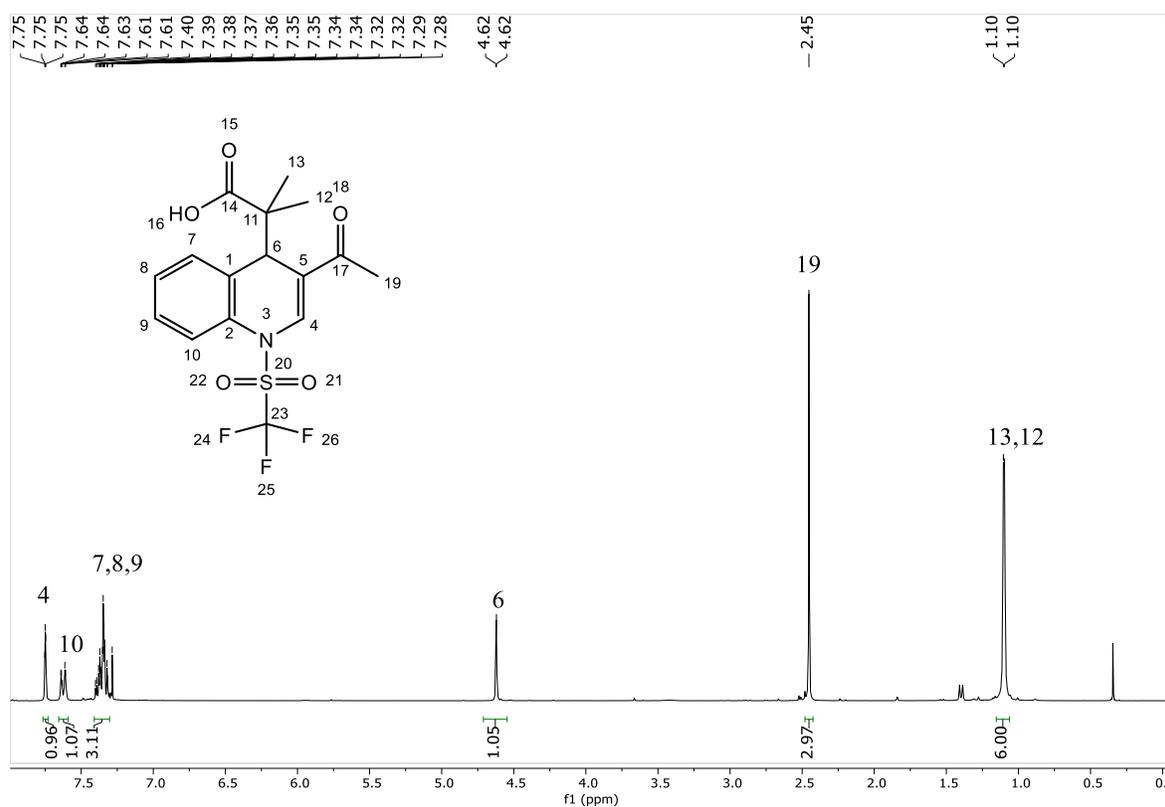


Figura 16. Espectro de RMN ^1H de la molécula **7a**

En el espectro de RMN- ^1H (**Figura 16**) de **7a**, se pueden observar las señales correspondientes al anillo bicíclico de la quinolina en el intervalo de 7.75-4.62 ppm, las cuales pertenecen a los protones H4, H10, H7, H8, H9 y H6. Así mismo podemos observar una señal simple en 2.45 ppm que integra para 3H correspondientes al metilo perteneciente al acetilo.

Finalmente se observa una señal en 1.10 ppm la cual integra para 6H correspondientes a los metilos del fragmento α al ácido carboxílico.

El análisis espectroscópico de RMN- ^1H para el compuesto **7a**, pone en evidencia la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre el átomo C6 del anillo de quinolina.

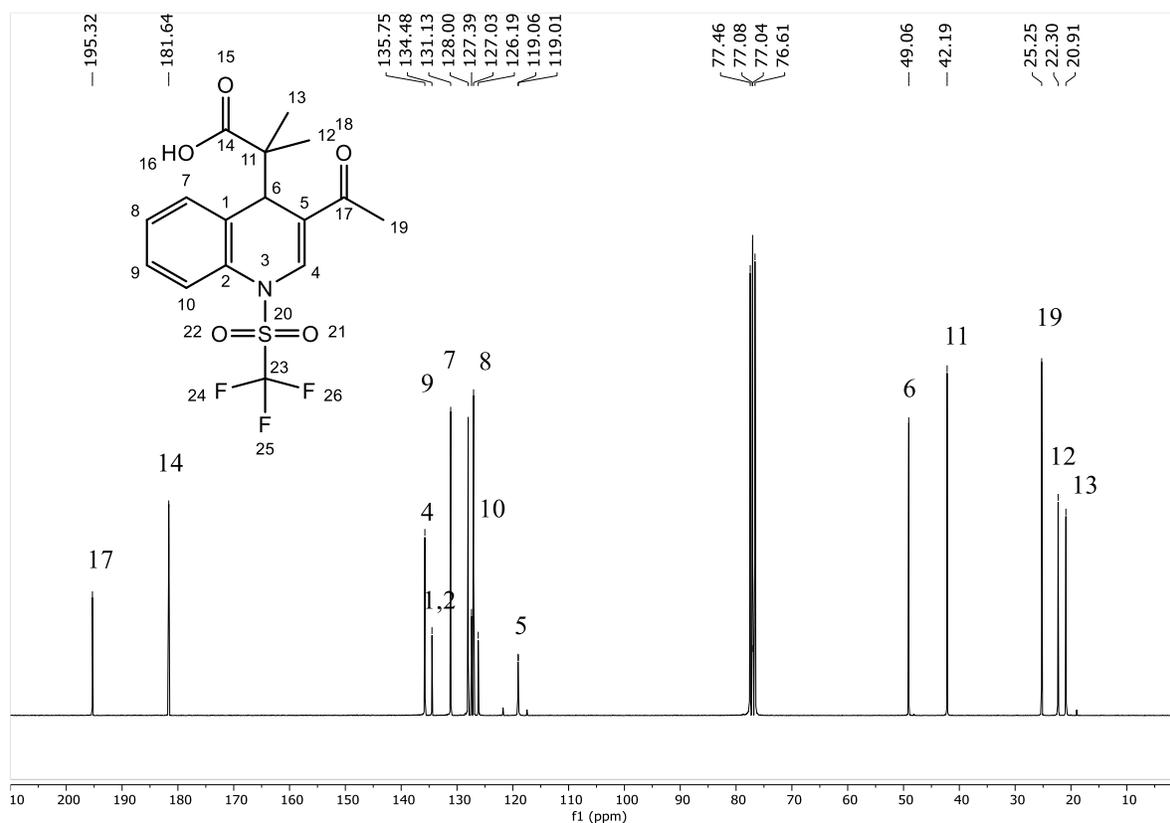


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C para la molécula **7a**

El espectro de RMN ^{13}C (**Figura 17**) de **7a**, pone en evidencia factores de importancia para la elucidación de la molécula ya que es posible observar que en frecuencia alta a 195.32 ppm se hace presente un carbonilo extra al del ácido carboxílico C14 en 181.64 ppm, dicha señal para un carbonilo extra pertenece al acetilo C17 proveniente de la hidratación del alquino.

También es notable la ausencia de los carbonos correspondientes a la triple ligadura, dejando en claro la transformación del alquino.

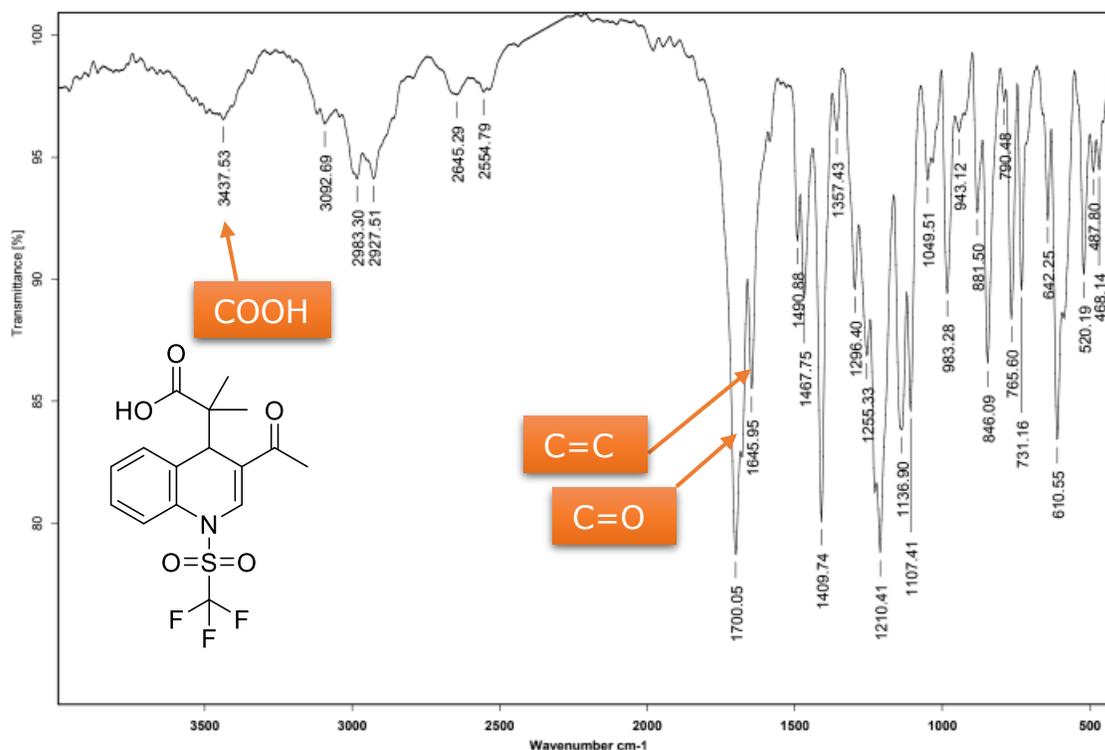


Figura 18. Espectro de IR en pastilla KBr para el compuesto **7a**

En el espectro de infrarrojo de la molécula **7a** (**Figura 18**) se observan las bandas características de grupos funcionales presentes en la molécula y en la **Tabla 5** se enlistan los tipos de vibraciones y las frecuencias.

Tabla 5. Frecuencias de vibraciones características del compuesto **7a**

| Tipo de vibración | Frecuencia de vibración (cm ⁻¹) |
|-------------------------------|---|
| Tensión O-H | 3438 |
| Tensión C=O (cetona) | 1700 |
| Tensión C=C (Dihidropiridina) | 1646 |

En el espectro de IR la ausencia de la banda característica de alquinos pone en evidencia su transformación en el grupo acetilo. La banda a 3438 cm^{-1} corresponde al ácido carboxílico, en 1700 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a la vibración de los carbonilos y en 1646 cm^{-1} la tensión $\text{C}=\text{C}$ de las dobles ligaduras de las dihidropiridinas.

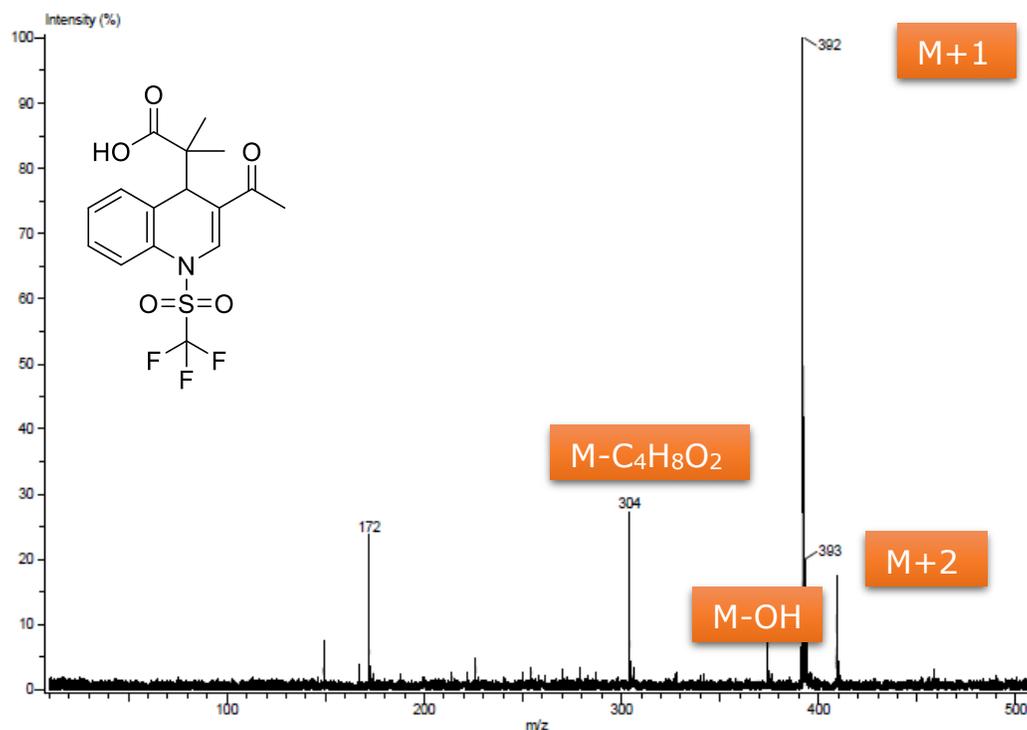


Figura 19. Espectro de masas DART⁺ del compuesto **7a**

El espectro de masas por la técnica de DART⁺ funciona mediante la ionización por la transferencia de protón, por tal motivo el espectro se caracteriza por la presencia de picos correspondientes a M^+ o $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La obtención del pico $[\text{M}+1]$ a 392 m/z permitió confirmar la identidad del compuesto **7a**, de la misma manera se confirmó la presencia del fragmento correspondiente a la pérdida del OH en 374 m/z , en 304 m/z se observa una señal correspondiente al fragmento de la pérdida de todo el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

5.3 Análisis espectroscópico del compuesto **1c**

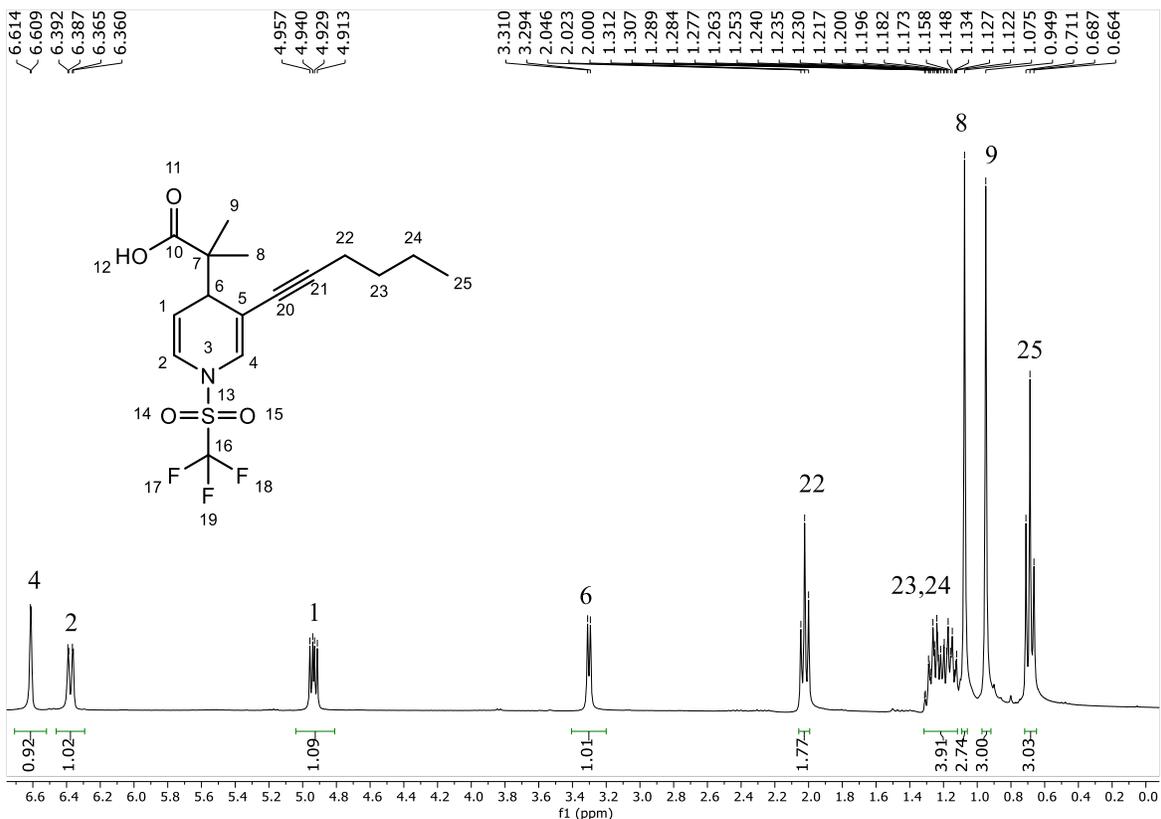


Figura 20. Espectro de RMN ¹H del compuesto **1c**

En el espectro RMN ¹H del compuesto **1c** se pueden observar los 4 protones presentes en el anillo de piridina H4, H2, H1 y H6 a 6.61, 6.38, 4.93, 3.30 ppm respectivamente. Así mismo, se observan las señales que se asignan a los protones de la cadena alifática a 2.02 ppm y de 1.32-1.11 ppm. Finalmente se identifican los 6H correspondientes a los 2 metilos presentes en el fragmento α al carbonilo del ácido carboxílico en 1.08 y 0.95 ppm, la última señal a 0.69 ppm integra para 3H corresponde al metilo de la cadena alifática.

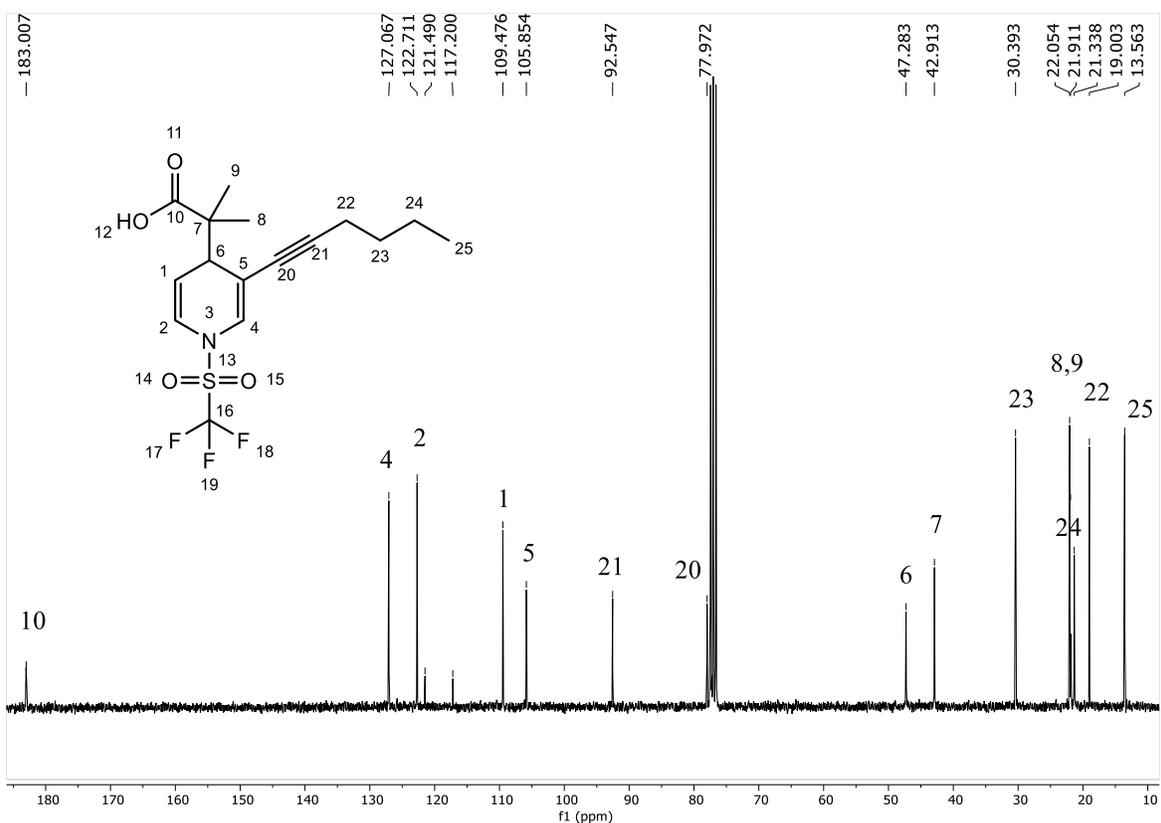


Figura 21. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **1c**

El espectro de RMN ^{13}C de **1c** pone en evidencia que la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena fue exitosa ya que se observa una señal en 183 ppm correspondiente al carbono del carbonilo la cual está presente en todos los compuestos sintetizados y siempre aparece en campos bajos; además, como en todos los compuestos a excepción del **2b** se presentan las señales de los dos metilos correspondientes al acetal, en este caso en 21.9 ppm. Finalmente, las señales de los C21 y C20 que forman la triple ligadura también se observan en 92.5 y 78.0 ppm respectivamente; indicando que el alquino se mantuvo intacto.

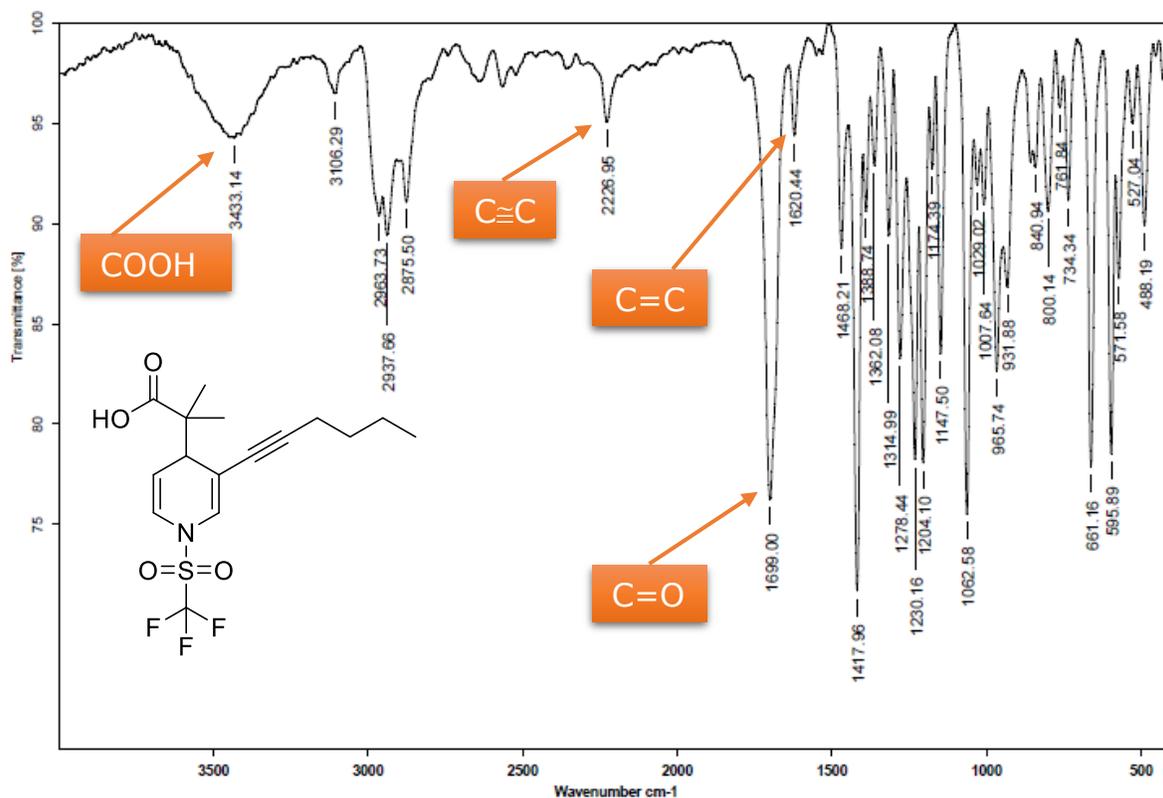


Figura 22. Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **1c**

En el espectro de IR del compuesto **1c** se observan tres bandas que caracterizan a la molécula, las cuales se enlistan en la **Tabla 6** con su respectiva frecuencia de vibración.

Tabla 6. Frecuencias de vibraciones características del compuesto **1c**.

| Tipo de vibración | Frecuencia de vibración (cm ⁻¹) |
|-------------------------------|---|
| Tensión O-H | 3433 |
| C≡C | 2227 |
| Tensión C=O | 1699 |
| Tensión C=C (Dihidropiridina) | 1620 |

En el espectro del compuesto **1c** es posible identificar la banda del alquino comparándolo con el espectro del compuesto **7a**, esto indica que el compuesto **1c** aún tiene en su estructura la presencia de la triple ligadura al igual que como sucedió con el compuesto **1b**.

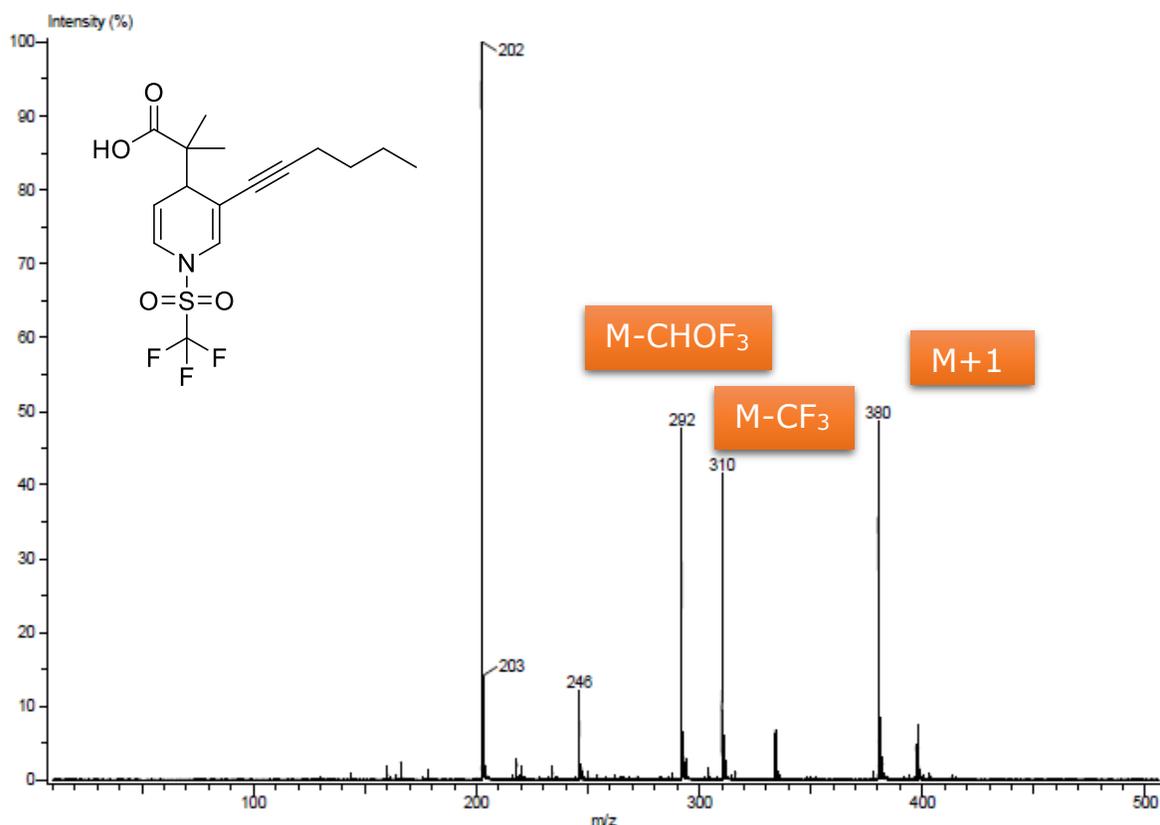


Figura 23. Espectro de masas DART⁺ del compuesto **1c**

En el espectro de masas DART⁺ del compuesto **1c**, el pico de 380 m/z corresponde a la masa esperada [M+1]. De igual forma se pueden observar otros picos correspondientes a fragmentaciones lógicas del compuesto. El pico de 310 m/z corresponde al fragmento que presenta la pérdida de CF₃ y el pico de 292 m/z representa al fragmento que adicionalmente perdió el OH del ácido carboxílico.

5.4 Análisis espectroscópico del compuesto 1b

Para la síntesis de la 1,4-dihidropiridina conteniendo el ácido en C4 y el acetileno con el SiMe₃, se modificó la metodología en cuento al uso de CH₂Cl₂ como disolvente, ya que se optó por el uso de tolueno para conocer si la hidratación del alquino se debía a la presencia de agua en el medio. Al cambiar el medio de la reacción, la hidratación del alquino no se llevó a cabo.

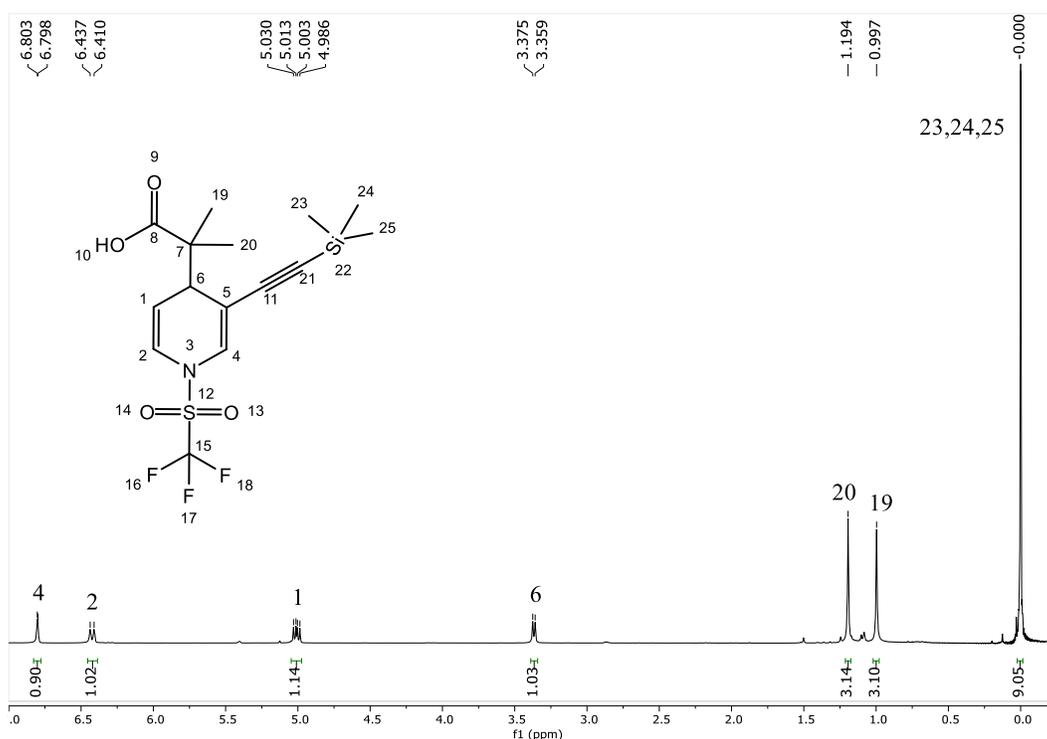


Figura 24. Espectro de RMN ¹H del compuesto **1b**

En este espectro pueden observarse las señales correspondientes a los protones del anillo de la 1,4-dihidropiridina en 6.80, 6.42, 5.01 y 3.37 ppm, correspondientes a los protones H4, H2, H1 y H6 respectivamente. Las señales en 1.19 y 1.00 ppm corresponden a los metilos C19 y C20 del fragmento α al ácido carboxílico, cada una de estas señales integran para 3H. Finalmente se encuentra presente una señal en 0 ppm, la cual integra para 9H correspondientes a los 3 metilos del trimetilsilicio. Lo anterior

permite saber que la molécula no sufrió la hidratación del alquino y en consecuencia la triple ligadura no se transformó en el grupo acetilo.

Comparando los espectros de RMN ^1H de la materia prima y el compuesto **1b**, podemos observar la permanencia de los tres metilos del trimetilsilicio lo cual indica que el alquino no sufrió ninguna alteración después de la reacción.

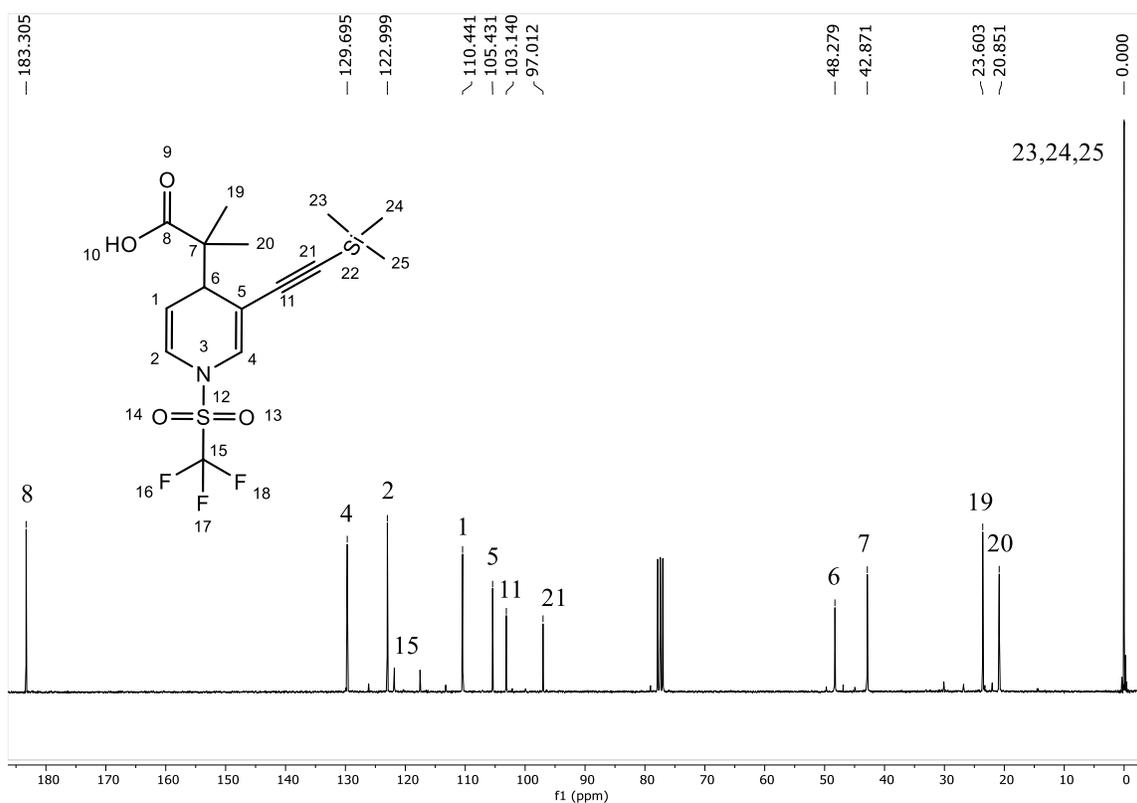


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1b**

El espectro de RMN de ^{13}C de **1b** nos muestra señales que permiten elucidar la molécula ya que en 183.3 ppm aparece la señal perteneciente al carbonilo del ácido carboxílico, indicando la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena ocurrió de la forma esperada; además también se encuentran presentes las señales correspondientes a los metilos del fragmento α al ácido carboxílico. Otras señales que confirman la

estructura son las correspondientes a la triple ligadura C11 y C21 en 103.1 y 97.0 ppm respectivamente; así como, la señal a 0 ppm correspondiente a los metilos unidos al silicio C23, C24 y C25, lo que indica que el alquino no sufrió alteración ya que la misma señal se encuentra en la materia prima.

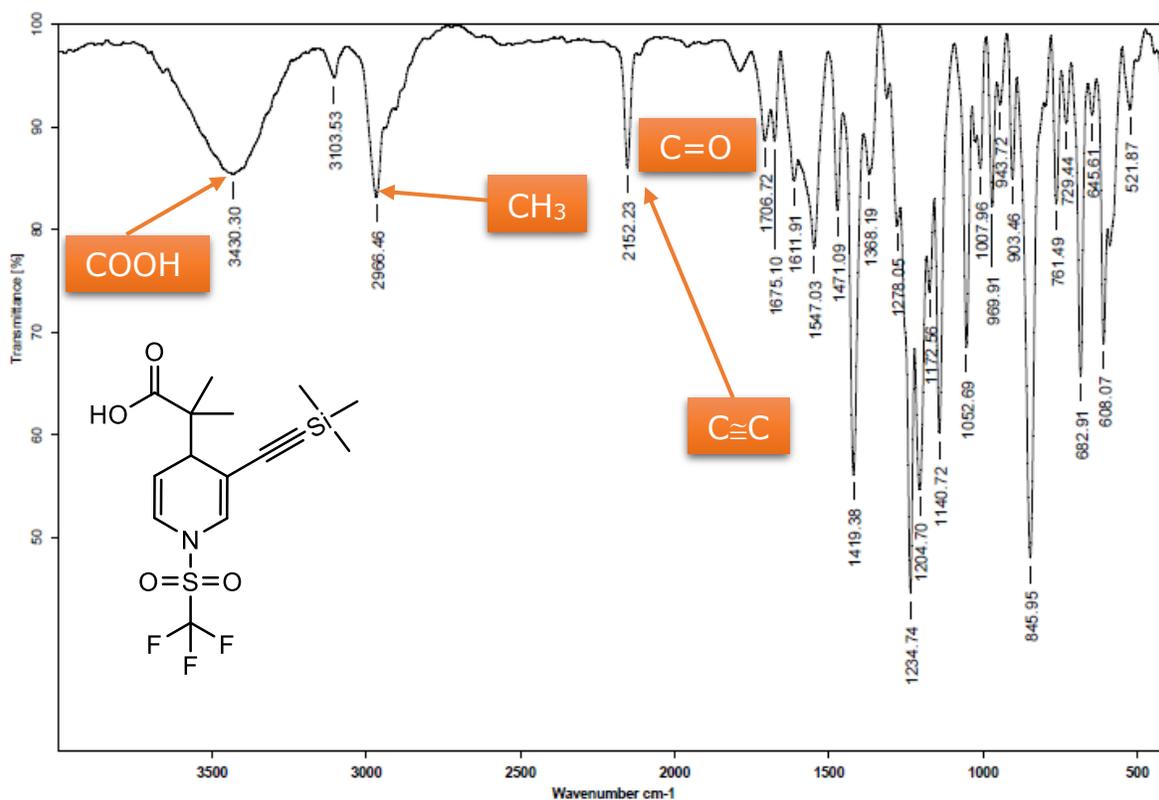


Figura 26. Espectro de IR en pastilla KBr del compuesto **1b**

En el espectro de infrarrojo de la molécula **1b** (**Figura 26**) se observan las bandas características de grupos funcionales presentes en la molécula. La **Tabla 7** enlista los tipos de vibraciones y las frecuencias a las cuales se obtienen las bandas características.

Tabla 7. Frecuencias de vibraciones características del compuesto **1b**

| Tipo de vibración | Frecuencia de vibración (cm ⁻¹) |
|-------------------|---|
| Tensión O-H | 3430 |
| CH ₃ | 2966 |
| C≡C | 2152 |
| Tensión C=O | 1706 |

En este espectro si es posible identificar la banda del alquino comparándolo con el espectro del compuesto **7a**, esto indica que el compuesto **1b** aún tiene en su estructura la presencia de la triple ligadura.

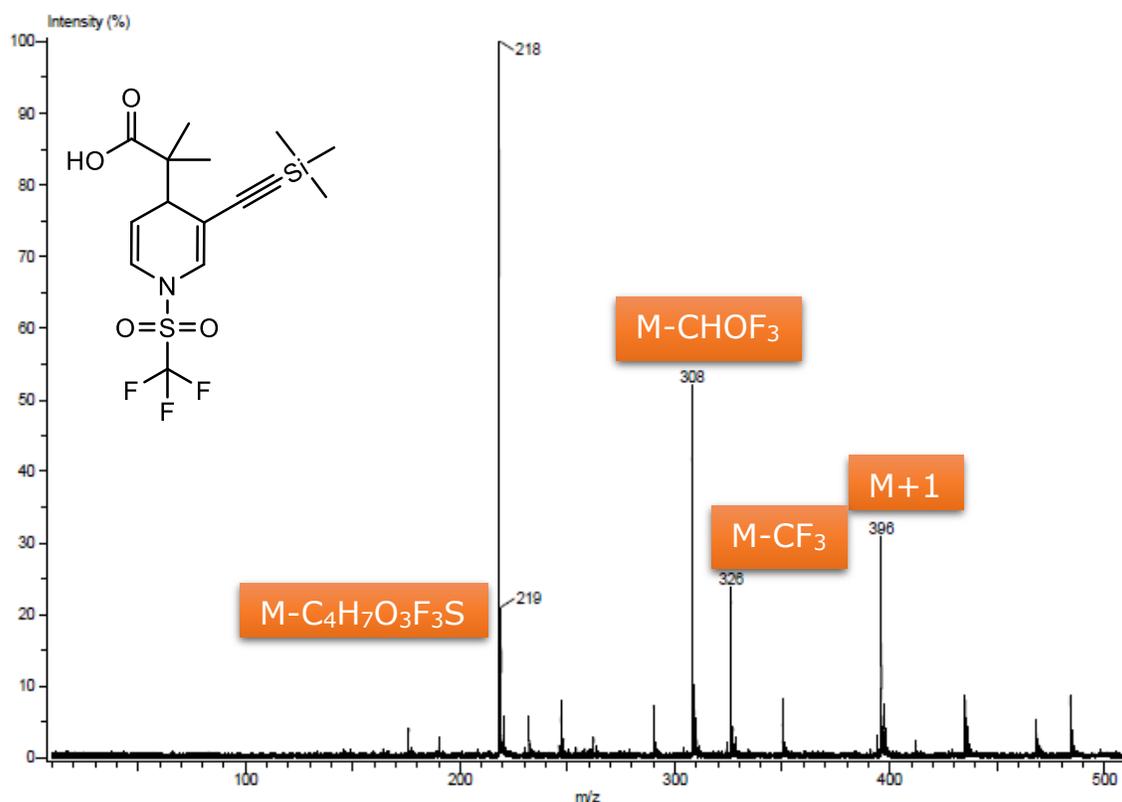


Figura 27. Espectro de masas DART⁺ del compuesto **1b**

En el espectro de masas DART⁺ de **1b**, donde la triple ligadura no se ve afectada, el pico a 396 m/z [M+1] permitió confirmar la identidad de la molécula **1b**, de igual forma se logró identificar el pico 326 m/z correspondiente al fragmento con la pérdida del CF₃ en el grupo triflato, la siguiente fragmentación corresponde al pico 308 m/z el cual indica la pérdida adicional del OH del ácido carboxílico, finalmente el pico en 218 m/z indica la pérdida del resto del triflato y del carbonilo del ácido carboxílico.

6. Mecanismo de reacción

La regioselectividad de la adición del acetal de cetena sobre la sal de *N*-piridinio puede ser explicada mediante el modelo de ácidos-bases duros y blandos.²¹

La 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridina activada por el grupo triflato, es una molécula susceptible para sufrir un ataque nucleofílico en las posiciones C2 y C4; sin embargo, la naturaleza del nucleófilo define la posición preferida en la cual se llevará a cabo la adición, ya que como se muestra la **Figura 28**, en C2 es susceptible a ser atacada por un nucleófilo duro y en C4 por uno blando.

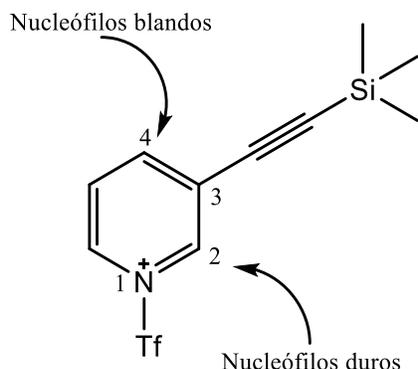
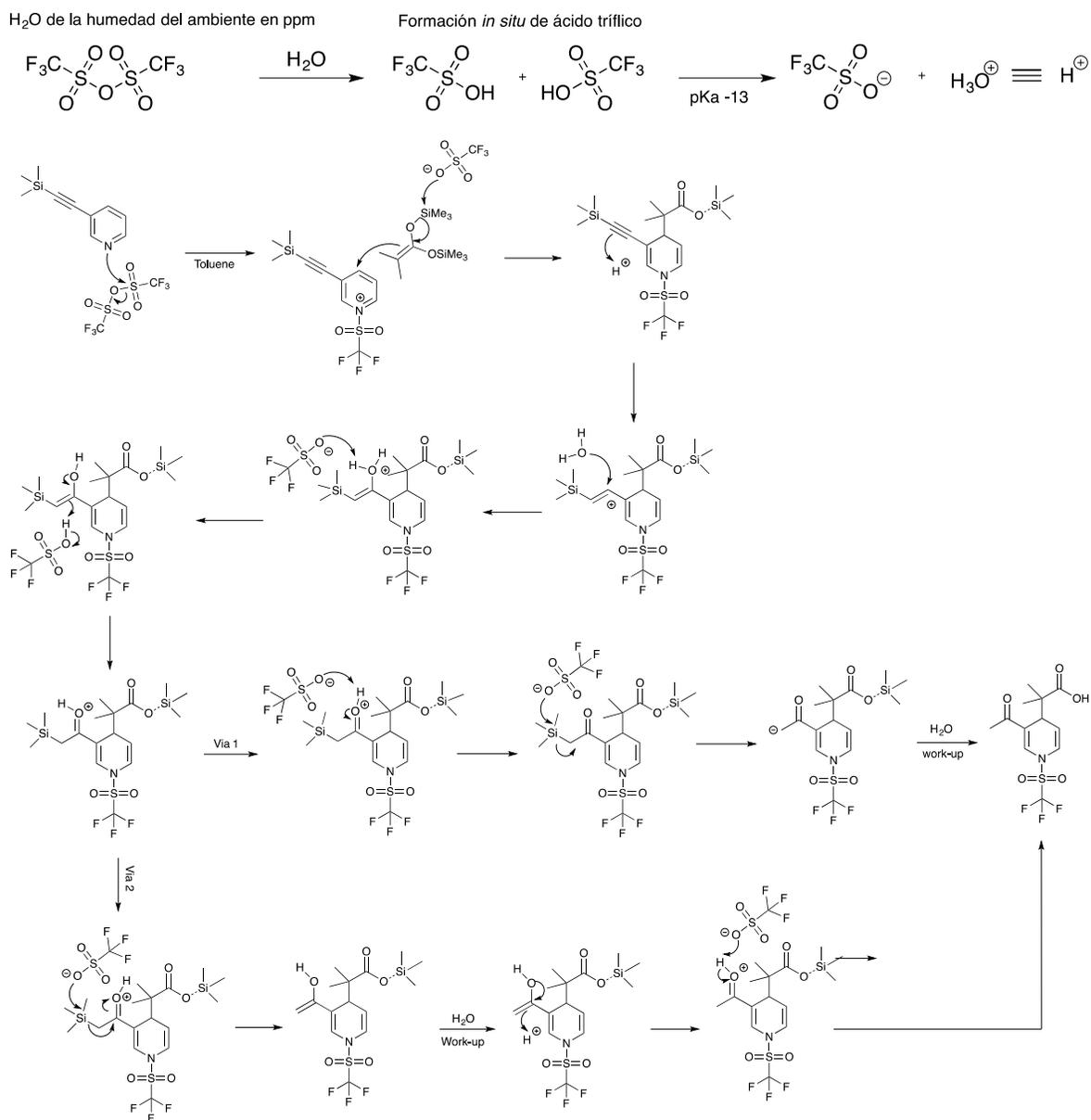


Figura 28. Ataque nucleofílico según modelo de ácidos-bases duros y blandos

El mecanismo de reacción planteado comienza con un ataque nucleofílico por parte de la 3-etnilpiridina a un átomo de azufre presente en el anhídrido triflico para formar la sal de *N*-piridinio. El siguiente paso consiste en atacar a la sal de piridinio en la posición C4 con el acetal de cetena. Posteriormente, se considera que la fuerza motriz de la hidratación es la formación *in situ* de ácido triflico proveniente de la

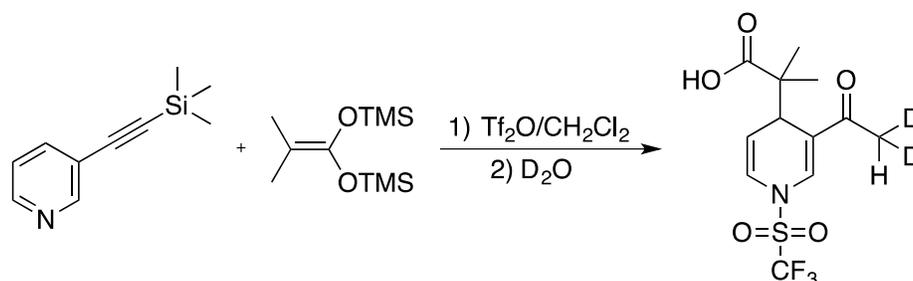
humedad del ambiente en ppm, al no realizar la reacción bajo una caja de guantes, o bien debido a que el anhídrido tríflico no es de un solo uso. Finalmente, se trata con H_2O para obtener de esta forma los correspondientes ácidos carboxílicos (**Esquema 31**).



Esquema 31. Mecanismo de reacción para la formación de los ácidos carboxílicos sintetizados

Con la finalidad de revisar si nuestro mecanismo planteado es congruente, se realizaron experimentos de control en los cuales se buscó ver si la hidración ocurría en el seno de la reacción o en el tratamiento posterior (work-up). Primeramente, se realizó la reacción con las condiciones

establecidas en nuestro protocolo principal, con una variación en el tratamiento posterior utilizando agua deuterada (**Esquema 32**).



Esquema 32. Tratamiento posterior a la reacción con D_2O .

Se puede obtener como producto principal al compuesto con la incorporación de dos deuterios, por lo cual se puede decir que el agua adicionada al medio de reacción contribuye en gran medida a la hidratación del alquino. Como evidencia experimental se presenta los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (**Figura 29 y 30**).

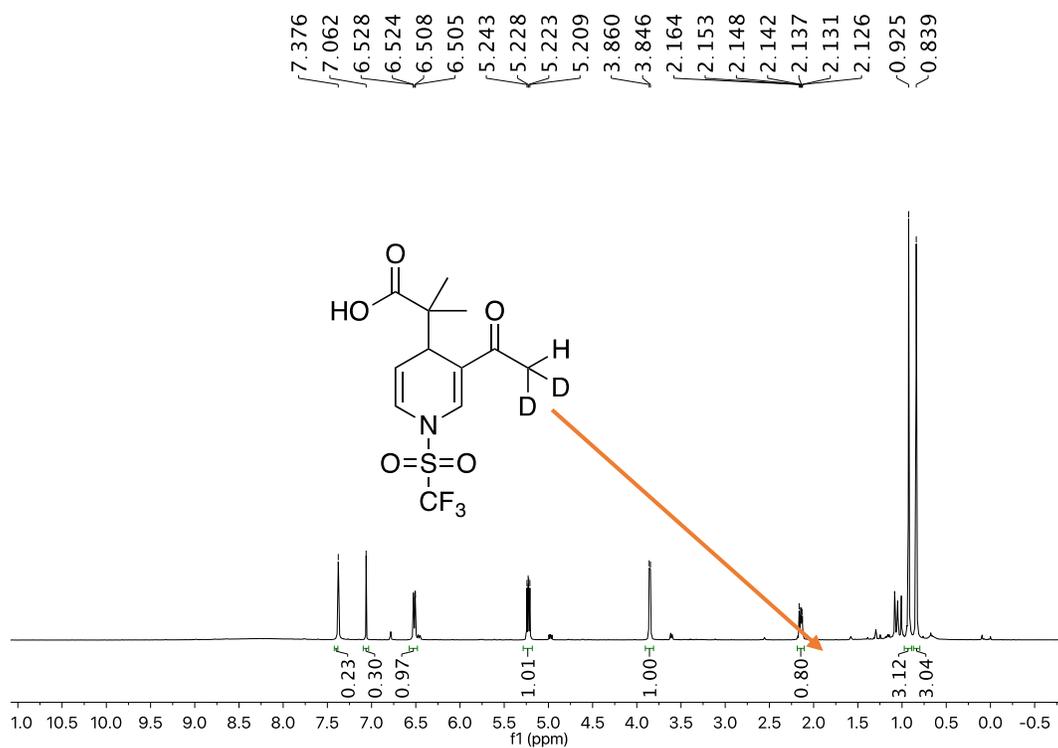


Figura 29. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1b** deuterado

En la **Figura 29** se muestra el espectro de RMN ^1H de la molécula deuterada, se puede observar una señal que integra para 1H en 2.14 ppm. Dicha señal debería integrar para 3H cuando se trata con agua; sin embargo, solo integra para 1H debido a que la molécula incorporó dos átomos de deuterio al ser tratada con agua deuterada.

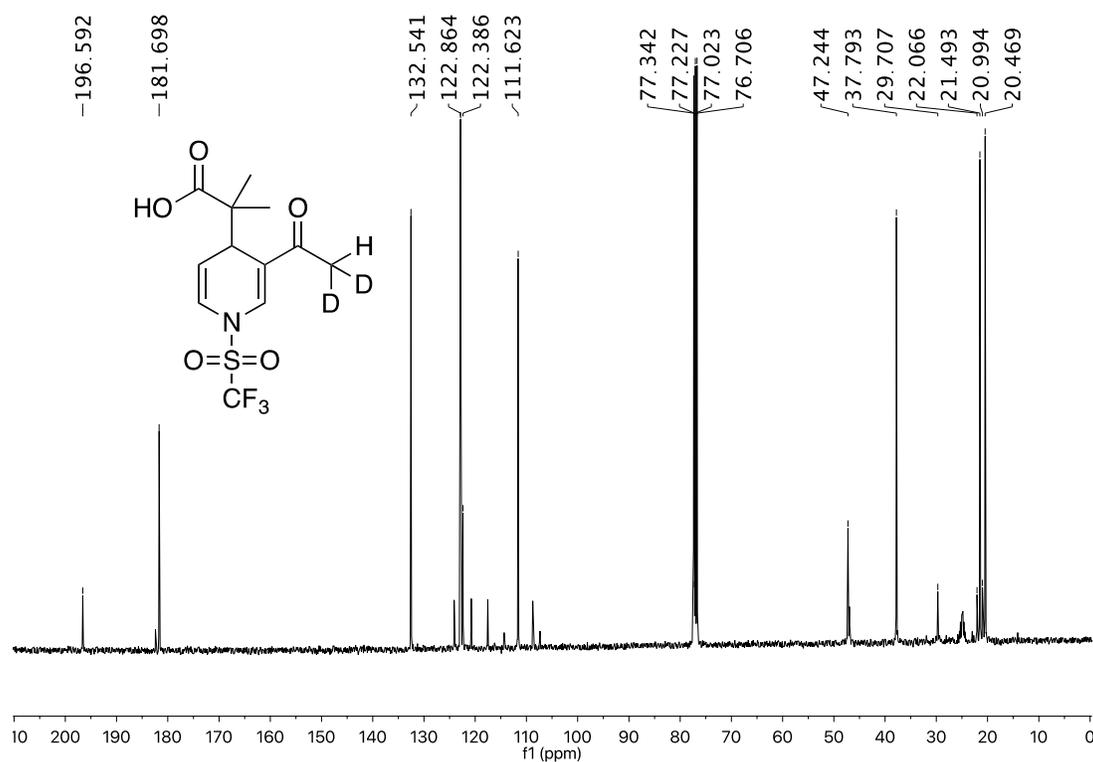
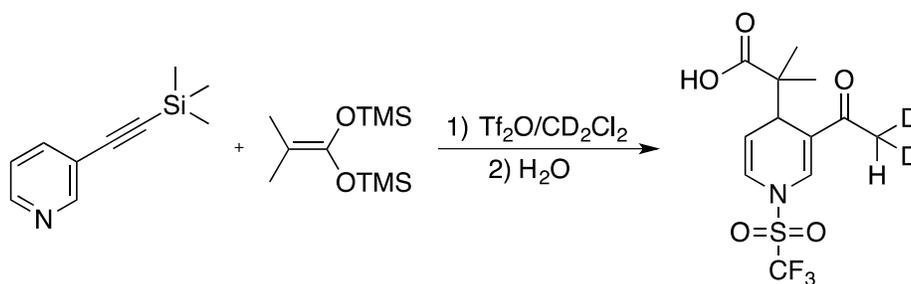


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1b** deuterado

Posteriormente, se llevó a cabo un experimento en el cual se sustituyó el CH_2Cl_2 con diclorometano deuterado (CD_2Cl_2) para ver si la hidratación podría ser *in situ*, los resultados obtenidos nos permiten observar que dicha deuteración ocurre en el seno de la reacción.



Esquema 33. Síntesis de la 1,4-dihidropiridina usando CD_2Cl_2 como disolvente

Asimismo, se pudo comprobar la formación de la especie trideuterada, mediante RMN ^1H . En la cual ya no se observa la señal del metilo correspondiente al grupo acilo.

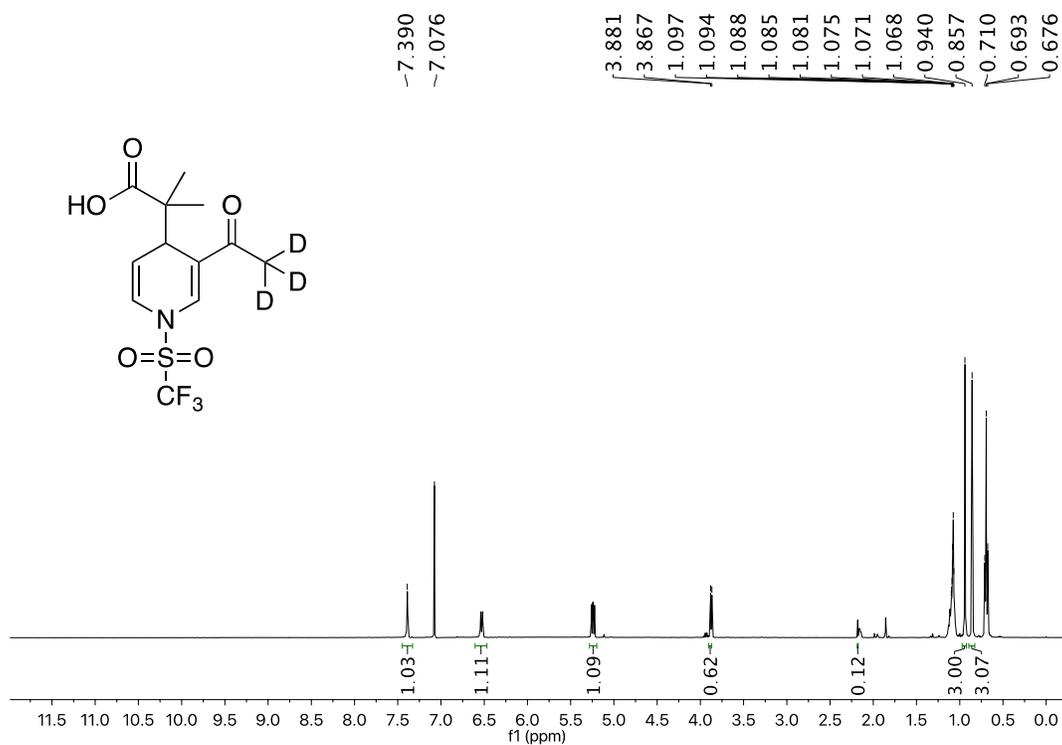


Figura 31. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1b** trideuterado

En la **Figura 31** correspondiente al espectro de RMN ^1H del compuesto trideuterado, se puede notar la ausencia de la señal correspondiente al metilo unido al grupo acilo, la cual aparece alrededor de 2 ppm. Esto se debe a la integración tres átomos de deuterio a la molécula al usar CD_2Cl_2 como disolvente.

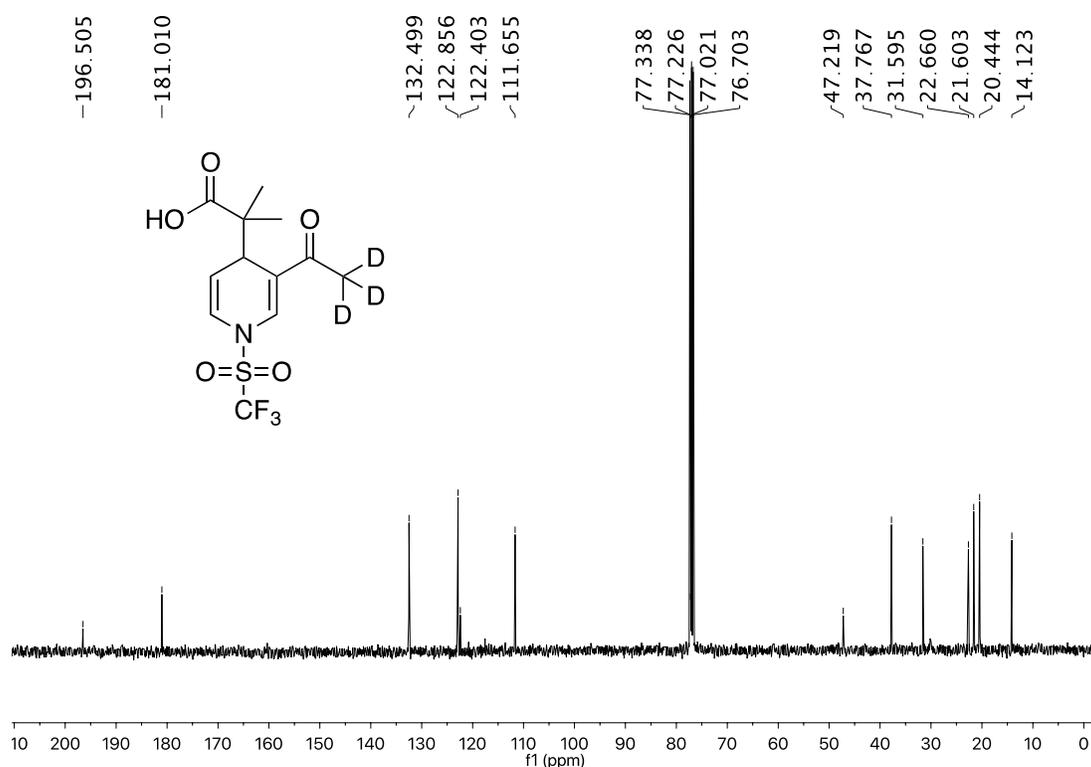
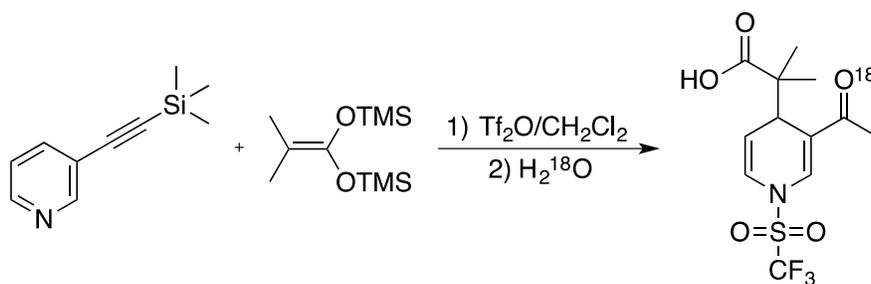


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1b** deuterado.

Finalmente, se realizó un experimento utilizando agua con marcaje isotópico (H_2^{18}O) para el tratamiento final de la reacción.



Esquema 34. Tratamiento posterior a la reacción con H_2^{18}O

Mediante el espectro de RMN- ^1H y el espectro de masas de alta resolución, se pudo corroborar la formación del compuesto marcado isotópicamente, por lo cual se puede decir que el mecanismo planteado es congruente con los resultados obtenidos (**Figura 33 y 34**).

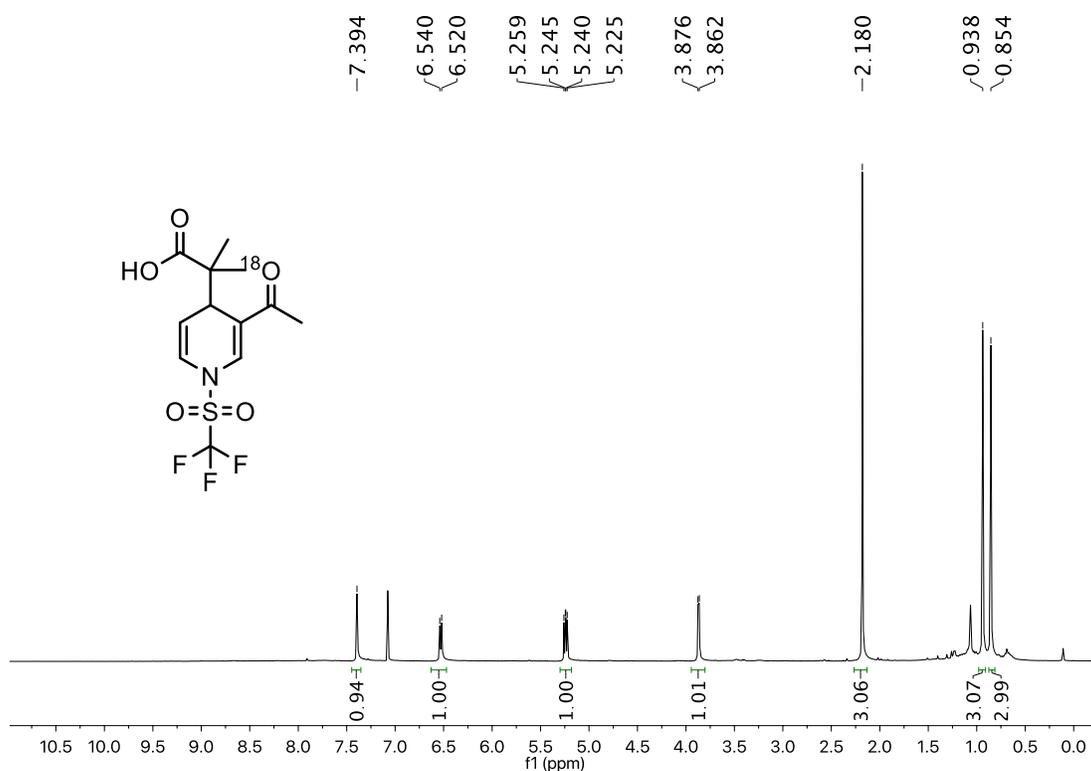
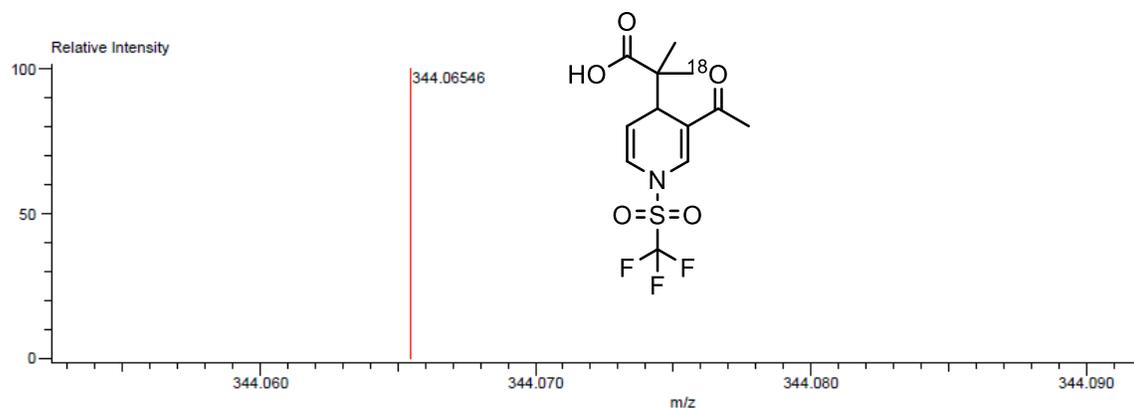


Figura 33. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1b** marcado isotópicamente

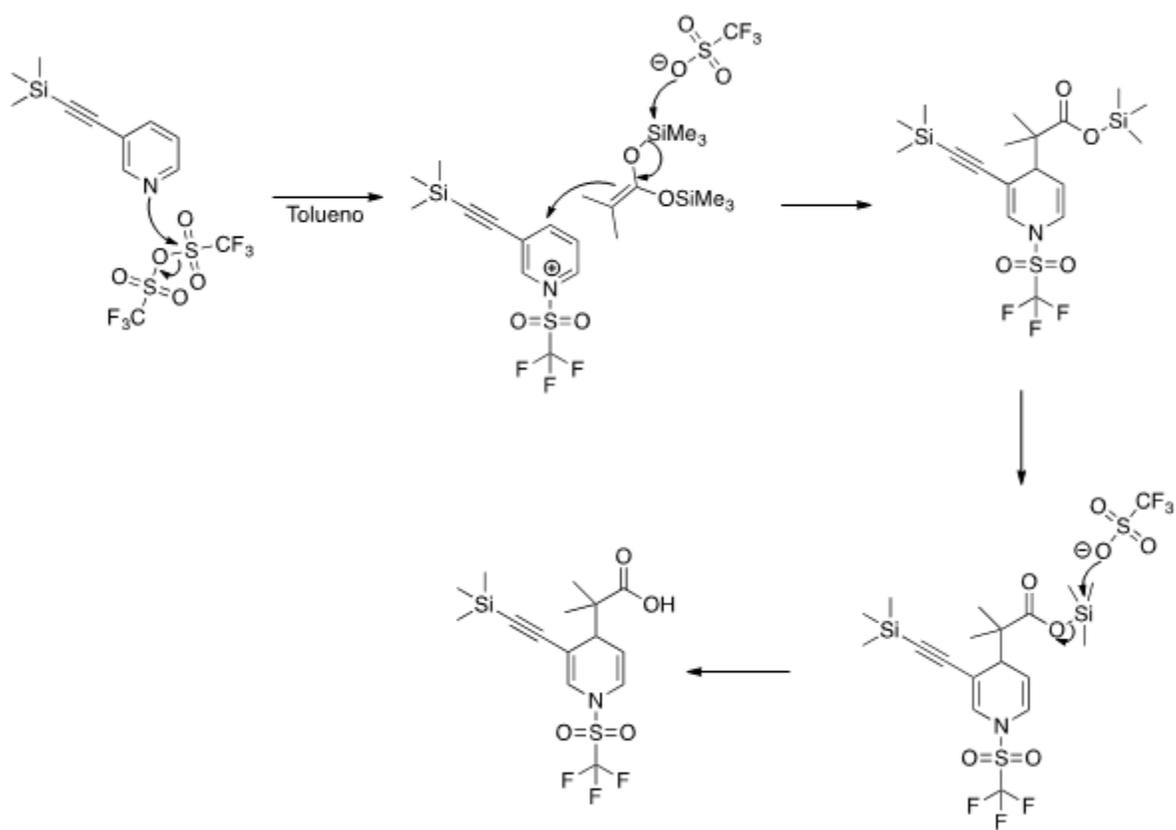


| Mass | Intensity | Calc. Mass | Mass Difference (mmu) | Mass Difference (ppm) | Possible Formula | Unsaturation Number |
|-----------|-----------|------------|-----------------------|-----------------------|--|---------------------|
| 344.06546 | 21030.10 | 344.06656 | -1.09 | -3.17 | $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{15}^{19}\text{F}_3^{14}\text{N}_1^{18}\text{O}_4^{18}\text{O}_1^{32}\text{S}_1$ | 5.8 |

Figura 34. Espectro de masas DART⁺ alta resolución del compuesto **1b** con marcaje isotópico

En la **Figura 34** se puede observar que la posible fórmula incluye un átomo de ^{18}O y un aumento en la masa debido a la presencia de este isótopo.

Con respecto a los resultados obtenidos cuando se utiliza tolueno como disolvente en lugar de diclorometano, se atribuye que la conservación de la triple ligadura se debe a que el tolueno no contiene trazas de agua ya que se trata de un disolvente anhidro; de esta manera, no existe H_2O disponible para que la generación de ácido triflico *in situ* se efectúe. Por lo cual, los intermediarios clave que permiten la hidratación no se forman y en consecuencia, los productos formados serán dihidropiridinas con un fragmento en posición 3 de etiniltrimetilsilano.



7. Conclusiones

Se logró activar el núcleo de piridina sobre el átomo de nitrógeno, además de la adición exitosa de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre la posición C4 del núcleo de piridina. Gracias a lo antes mencionado se pudo sintetizar una nueva familia de 14 ácidos dihidropiridíncarboxílicos, derivados de las 3-etinilpiridinas sustituidas y de igual forma se logró elucidar el mecanismo por el cual se forma el acetilo mediante la hidratación de la triple ligadura.

El estudio de la reactividad de las 3-[(trimetilsilil)-etinil]piridinas sustituidas permitió la generalización de la reacción; ya que, no importa si el sustituyente presente en la 3-etinilpiridina es un sistema rico o deficiente de electrones, la reacción se llevará a cabo.

La hidratación del alquino procede con el agua que puede estar presente en el medio de reacción ya que el anhídrido tríflico puede absorber la humedad del ambiente o el CH₂Cl₂ utilizado como medio reacción puede contener trazas de H₂O. Esto se plantea de este modo ya que, al momento de cambiar el medio de reacción por tolueno, se observa que el alquino se mantiene intacto; es decir, no se lleva a cabo la transformación del alquino al acetilo.

El tolueno al tratarse de un disolvente anhidro no existe H₂O disponible para que la generación de ácido tríflico *in situ* se efectúe; por lo cual, los intermediarios clave que permiten la hidratación no se forman y, en consecuencia, los productos formados serán dihidropiridinas con un fragmento en posición 3 de etiniltrimetilsilano.

8. Metodología experimental

8.1 Reactivos

Todos los reactivos químicos, así como los disolventes utilizados en la síntesis de los compuestos presentes en esta tesis se obtuvieron de Sigma Aldrich, los cuales contaban con una pureza de grado analítico por lo que no requirieron de un tratamiento extra para su purificación.

Las 3-[(trimetilsilil)-etnil]piridinas sustituidas fueron sintetizadas en el laboratorio por lo que si requirieron un tratamiento para su purificación.

Las reacciones que se llevaron a cabo para el proyecto fueron realizadas bajo una atmósfera de nitrógeno.

8.2 Equipo instrumental

Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron caracterizados por las técnicas de Espectroscopia Infrarroja (IR) en pastilla y película, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en disolución para los núcleos de ^1H y ^{13}C y Espectroscopia de Masas (EM) por la técnica de ionización DART⁺.

La determinación del punto de fusión de los compuestos sintetizados se obtuvo mediante el equipo Melt-Temp II. Los espectros de IR obtenidos para este proyecto fueron desarrollados por el equipo Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla de KBr. Las bandas en los espectros de IR están expresadas en números de onda (γ , cm^{-1}).

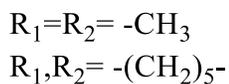
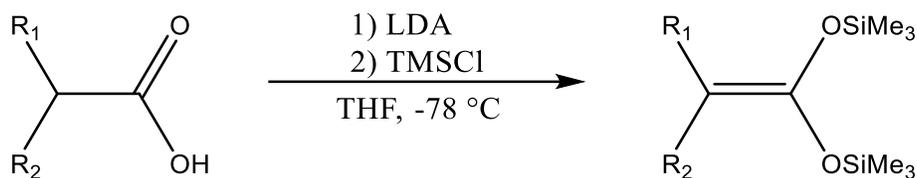
Para la obtención de los espectros de RMN para los núcleos de ^1H y ^{13}C de cada uno de los compuestos sintetizados se empleó un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo de ^1H y de 75 MHz para el núcleo de ^{13}C ; en ambos casos se empleó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) en los espectros de RMN

son reportados en partes por millón (ppm), empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia.

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

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena fueron empleados durante este proyecto fueron preparados según la metodología establecida por Ainsworth.

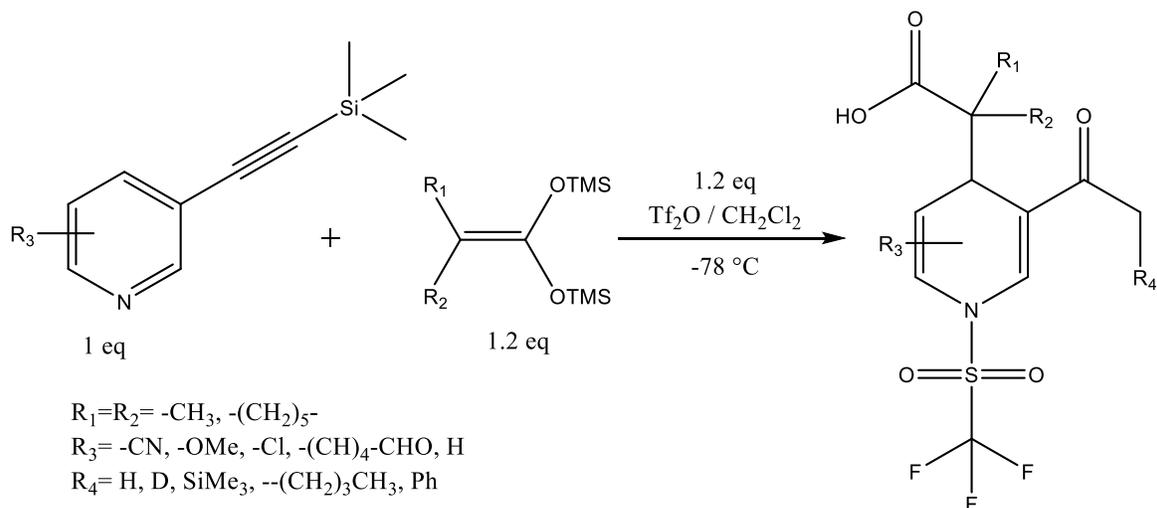
8.3 Preparación de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena



Esquema 32. Metodología para la obtención de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

En un matraz bola de 100 mL con agitador magnético, previamente purgado y con atmósfera de N₂, se disolvieron 0.1 mol del ácido carboxílico correspondiente en 30 mL de THF anhidro. El sistema se llevó a una temperatura de -78 °C con la ayuda de un baño de CO₂ sólido y acetona. Ya alcanzada la temperatura deseada, se adicionaron 2 equivalentes de LDA por goteo lento.

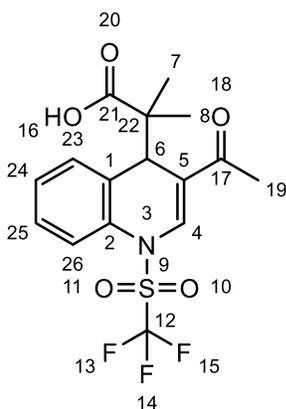
8.4 Preparación de los ácidos carboxílicos



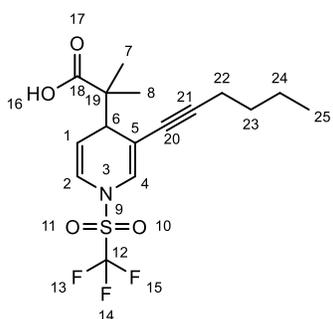
Esquema 33. Metodología para la síntesis de los ácidos dihidropiridíncarboxílicos

En un tubo de reacción con agitador magnético, previamente purgado y con atmósfera de N_2 , se colocaron 200 mg de las 3-etinilpiridinas correspondientes y se disolvieron con 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se colocó en una sonda a $-78\text{ }^\circ C$. Después de 10 min se adicionaron 1.2 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico, dejando que ocurriera la activación por 3 horas. Posteriormente, se adicionaron 1.2 equivalentes del respectivo acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena y se dejó reaccionando toda la noche. Posteriormente se colocó la mezcla de reacción a t.a y se agregaron 15 mL de agua. La mezcla fue transferida a un embudo de separación y se realizaron tres extracciones con 20 mL de CH_2Cl_2 . Posteriormente a la fase orgánica se le agregó sulfato de sodio y se hizo pasar por una columna de precolación con sulfato de sodio, la fase orgánica libre de agua se evaporó a presión reducida utilizando un rotavapor. Finalmente, los productos obtenidos fueron purificados en una columna de sílice en gel y eluidas con mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo.

9. Caracterización espectroscópica

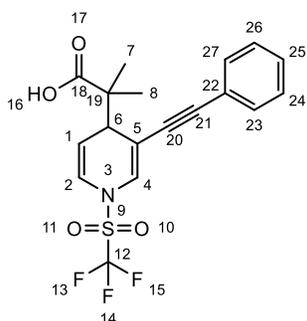


Ácido 2-(3-acetyl-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidroquinolin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 140-144 °C. IR (KBr, cm^{-1}) v_{max} : 1700 (C=O), 1646 (C=O) cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.76-7.74 (m, 1H, $J=0.9$ Hz, CH), 7.63 (dd, 1H, $J= 8.5, 1.5$ Hz, CH), 7.40-7.31 (m, 3H, CH), 4.62 (d, 1H, $J= 0.9$ Hz, CH), 2.45 (s, 3H, CH_3), 1.10 (d, 6H, $J= 2.5$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 195.3 (C), 181.6 (C), 135.7 (C), 134.4 (C), 131.1 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (C), 126.1 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (C), 119.1 (C), 49.0 (C), 42.1 (C), 25.3 (C), 22.3 (CH_3), 20.9 (CH_3). MS (DART) m/z (%): 393 (20) [M+2], 392 (100) [M+1], 374 (15) [M-OH], 304 (30) [M-C₄H₈O₂]. HRMS: calcd for C₁₆H₁₇F₃NO₅S: calculated 392.07795, found 392.07117.



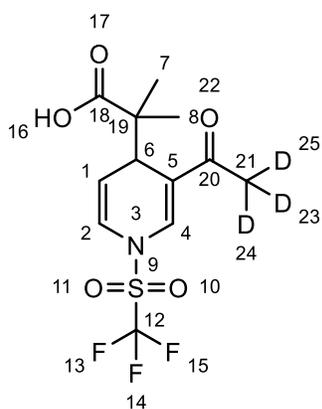
Ácido 2-(3-(hex-1-in-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 128 °C. IR (KBr, cm^{-1}) v_{max} : 1699 (C=O) cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.61 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H, $J= 8.2, 1.7$ Hz, CH), 4.93 (dd, 1H, $J= 8.3, 5.0$ Hz, CH), 3.30 (d, 1H, $J= 4.9$ Hz, CH), 2.02 (t, 2H, $J= 6.9$ Hz, CH_2), 1.32 - 1.11 (m, 4H, CH_2), 1.08 (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 3H, CH_3), 0.69 (t, 3H, $J= 7.1$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 183.0 (C), 127.1 (CH), 122.7 (CH), 109.5 (CH), 105.9 (CH), 92.5 (C), 78.0 (C), 47.3 (C), 42.9 (CH), 30.4 (C), 22.1 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.3 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3). MS (DART) m/z (%): 380 (48) [M+1], 310

(42) [M-CF₃], 292 (47) [M-CHO₂F₃]. HRMS: calcd for C₁₆H₂₁F₃NO₄S: calculated 380.11434, found 380.11013.



Ácido 2-metil-2-(3-(fenilethinil)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)propanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 136-138 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 1697 (C=O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.44-7.40 (m, 2H, CH), 7.36-7.32 (m, 3H, CH), 7.03 (s, 1H, CH),

6.63 (d, 1H, J=8.1 Hz, CH), 5.14 (dd, 1H, J = 8.2, 5.0 Hz, CH), 3.63 (d, 1H, J=5.1 Hz, CH), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)=183.1 (C), 131.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1(CH), 122.7 (CH), 122.5 (CH), 119.4 (J_{CF3}=324.3 Hz, C), 109.6 (C), 105.3 (C), 90.8 (C), 86.9 (C), 47.4 (CH), 42.8 (C), 21.7 (CH₃), 21.3 (CH₃). MS (DART) *m/z* (%): 400 (58) [M+1], 330 (98) [M-CF₃], 312 (100) [M-CHO₂F₃]. HRMS: calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₄S: calculated 400.08304, found 400.08428.

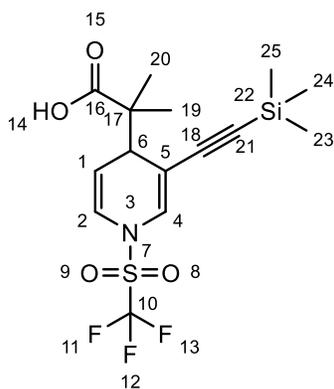


Ácido 2-(3-(acetil-d₃)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico.

Obtenido como un sólido blanco, p. f. 84-88 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 1704 (C=O), 1615 (C=O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.06 (t, 1H, J = 1.1 Hz, CH), 6.93 (dd, 1H, J = 11.0, 1.3 Hz, CH), 5.87 (dd, 1H, J = 10.8, 7.0 Hz, CH), 3.12 (dd, J = 6.9, 1H, 2.7, 1.4 Hz, CH), 1.32 (d, 3H, J = 1.4 Hz,

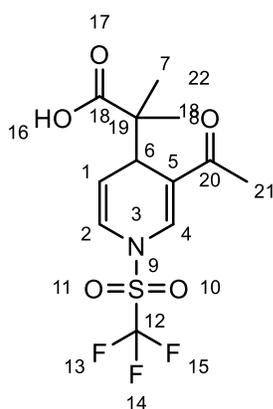
CH₃), 1.27 (d, 3H, J = 1.6 Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 194.8 (C), 181.0 (C), 133.0 (CH), 123.7 (CH), 120.5 (CH), 115.6 (C), 45.4 (C), 44.4 (CH), 26.9 (C), 24.0 (CH₃). MS (DART) *m/z* (%): 344 (30)

[M], 343 (54) [M-1], 342 (20) [M-2], 325 (15) [M-CD₃]. HRMS: calcd for C₁₂H₁₂D₃F₃NO₅S: calculated 345.08113, found 345.05609.



Ácido 2-metil-2-(1-((trifluorometil)sulfonyl)-3-((trimetilsilil)etnil)-1,4-dihidropiridin-4-il)propanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 120-122 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : 1707 (C=O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.80 (s, 1H, CH), 6.42 (d, 1H, J= 8.2 Hz, CH), 5.01 (dd, 1H, J=8.2, 5.1 Hz, CH), 3.37 (d, 1H, J=5.0 Hz, CH), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃),

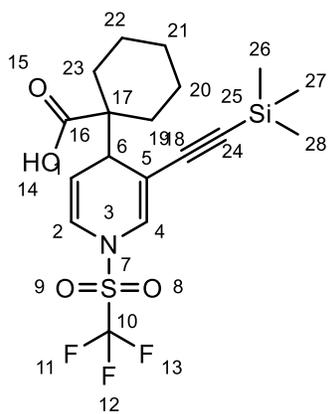
0.00 (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 183.3 (C), 129.7 (CH), 119.7 (J_{CF3}= 324.1 Hz, C), 105.4 (CH), 103.1 (C), 97.0 (C), 48.3 (C), 42.9 (CH), 23.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 0.0 (CH₃). MS (DART) m/z (%): 396 (30) [M+1], 326 (25) [M-CF₃], 308 (55) [M-CHOF₃], 219 (20) [M-C₄H₇O₃F₃S]. HRMS: calcd for C₁₅H₂₁F₃NO₄SSi: calculated 396.09126, found 396.08855.



Ácido 2-(3-(acetil)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 80-82 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} : cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.60 (s, 1H, CH), 6.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz, CH), 5.45 (dd, 1H, J = 7.9, 5.6 Hz, CH), 4.08 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CH), 2.39 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 196.7 (C), 181.0 (C),

133.1 (CH), 123.7 (CH), 120.5 (CH), 115.7 (C), 45.4 (C), 44.4 (CH), 27.0 (CH₃), 24.0 (CH₃). MS (DART) m/z (%): 344 (100) [M+1], 342 (60) [M-

H], 326 (40) [M-OH]. HRMS: calcd for $C_{12}H_{15}F_3NO_4O^{18}S$: calculated 344.06655, found 344.06546.



Ácido

1-(1-((trifluorometil)sulfonil)-3-

((trimetilsilil)etinil)-1,4-dihidropiridin-4-

il)ciclohexane-1-carboxylic. Obtenido como un

sólido blanco, p. f. 166-168 °C. IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} :

1704 (C=O) cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ

(ppm)= 6.79 (s, 1H, CH), 6.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz,

CH), 5.04 – 4.85 (m, 1H, CH), 3.14 (d, 1H, J = 4.9

Hz, CH), 1.75 (d, 2H, J = 12.3 Hz, CH_2), 1.47 (d,

4H, J = 10.9 Hz, CH_2), 1.17 – 1.06 (m, 4H, CH_2), -0.00 (s, 9H, CH_3). ^{13}C

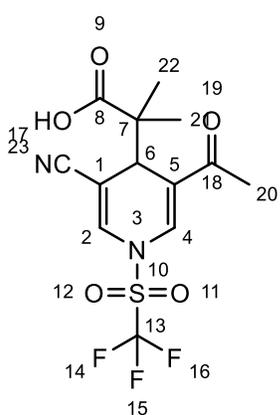
NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 180.2 (C), 130.3 (CH), 123.9 (CH), 115.2

(CH), 107.4 (C), 105.0 (C), 96.8 (C), 50.6 (C), 48.5 (CH), 33.8 (CH_2),

25.8 (CH_2), 23.1 (CH_2), 0.0 (CH_3). MS (DART) m/z (%): 436 (70) [M+1],

326 (100) [M- C_8H_{19}]. HRMS: calcd for $C_{18}H_{24}F_3NO_4SSi$: calculated

436.11651, found 436.12308.



Ácido 2-(3-acetil-5-ciano-1-((trifluorometil)sulfonil)-

1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido

como un sólido blanco, p. f. 136-140 °C. IR (KBr, cm^{-1})

ν_{max} : 1706 (C=O), 1652 (C=O) cm^{-1} . 1H NMR (300

MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.91(s, 1H, CH), 6.70 (s, 1H,

CH), 3.11 (s, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H,

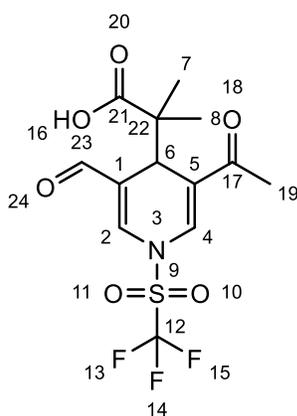
CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ

(ppm)= 197.2 (C), 181.0 (C), 135.0 (CH), 131.1 (CH),

121.3 (C), 116.3 (C), 95.0 (C), 46.7 (CH), 45.0 (C), 27.0 (CH_3), 24.7

(CH_3). MS (DART) m/z (%): 367 (5) [M+1], 366 (20) [M], 349 (13) [M-

OH], 333 (18) [M-CH₄OH]. HRMS: calcd for C₁₃H₁₄F₃N₂O₅S: calculated 367.05755, found 367.07246.

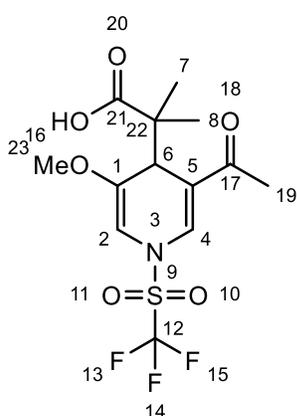


Ácido

2-(3-acetil-5-formil-1-

((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 198-200 °C. IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 1737 (C=O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 9.59 (s, 1H, CH), 6.91 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 1H, CH), 3.09 (s, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 197.3

(C), 191.5 (CH), 181.1 (C), 139.0 (CH), 131.5 (CH), 122.2 (C), 115.6 (C), 44.8 (C), 42.8 (CH), 27.1 (CH₃), 24.7 (CH₃). MS (DART) m/z (%): 371 (8) [M+2]. HRMS: calcd for C₁₃H₁₅F₃NO₆S: calculated 370.05722, found 370.05462.

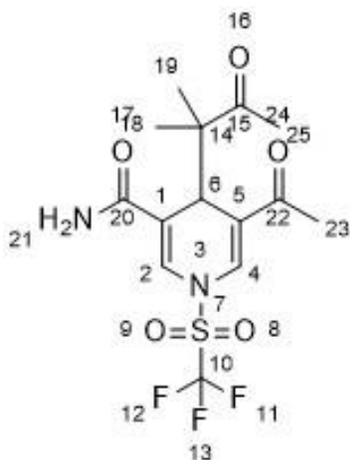


Ácido

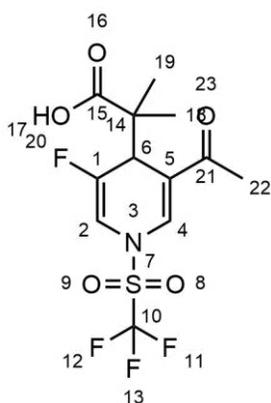
2-(3-acetil-5-metoxi-1-

((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p. f. 122-124 °C. IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} : 1763 (C=O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.90 (s, 1H, CH), 6.60 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.15 (d, 1H, J= 2.24 Hz, CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)=

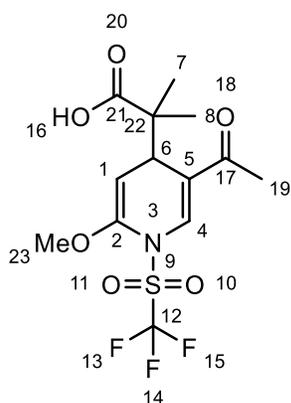
197.5 (C), 180.2 (C), 150.9 (C), 133.2 (CH), 117.1 (C), 103.5 (CH), 56.2 (CH₃), 45.1 (C), 42.9 (CH), 27.0 (CH₃), 24.1 (CH₃). MS (DART) m/z (%): 374 (25) [M+3]. HRMS: calcd for C₁₃H₁₇F₃NO₆S: calculated 372.07287, found 372.07810.



Ácido 2-(3-acetil-5-carbamoil-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como sólido blanco, p.f. 128-130 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.75 (t, 1H, $J=1.10$, CH), 7.09 (s, 2H, NH_2), 6.91 (t, 1H, $J=1.20$, CH), 3.13 (m, 1H, CH), 2.22 (s, 3H, CH_3), 1.32 (d, 3H, $J=1.45$, CH_3), 1.27 (d, 3H, $J=1.45$, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 197.4 (C), 181.0 (C), 169.1 (C), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 46.1 (CH), 44.9 (C), 27.0 (CH_3), 24.7 (CH_3).



Ácido 2-(3-acetil-5-fluoro-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido como sólido blanco, p.f. 126-128 °C. IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1661 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.50 (s, 1H, CH), 6.79 (s, 1H, CH), 4.32 (d, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 195.1 (C), 179.7 (C), 149.5 (C), 131.9 (CH), 122.6 (C), 117.5 (C), 46.3 (C), 41.6 (C), 25.4 (CH_3), 22.0 (CH_3), 21.3 (CH_3).



Ácido

2-(5-acetil-2-metoxi-1-

((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)-2-

metilpropanoico. Obtenido como un sólido blanco, p.

f. 130-132 °C. IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 1790 (C=O),

1724 (C=O), 1625 (C=O) cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3): δ (ppm)= 7.71 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, CH),

3.79 (s, 3H, CH_3), 3.11 (s, 1H, CH), 2.22 (s, 3H, CH_3),

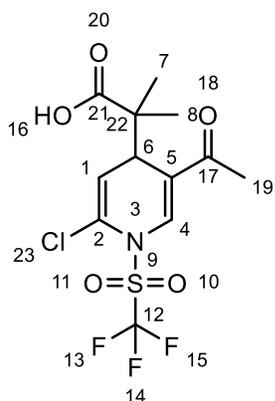
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75

MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 196.6 (C), 181.3 (C), 152.8 (C), 132.6 (CH), 121.2

(C), 102.6 (CH), 56.5 (CH_3), 45.1 (C), 41.5 (CH), 27.0 (CH_3), 24.0 (CH_3).

MS (DART) m/z (%): 391 (25) [M+20]. HRMS: calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$:

calculated 371.08343, found 371.06882.



Ácido 2-(5-acetil-2-cloro-1-((trifluorometil)sulfonyl)-

1,4-dihidropiridin-4-il)-2-metilpropanoico. Obtenido

como un sólido blanco, p. f. 126-128 °C. IR (KBr, cm^{-1}

1) ν_{max} : 1705 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1} . ^1H NMR (300

MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.26 (s, 1H, CH), 5.52 (s, 1H,

CH), 3.84 (s, 1H, CH), 2.19 (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H,

CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ

(ppm)=196.4 (C), 181.1 (C), 149.6 (C), 132.1 (CH),

122.2 (C), 113.6 (C), 45.5 (C), 43.9 (C), 27.1 (CH_3), 24.0 (CH_3). MS

(DART) m/z (%): 376 (100) [M+1], 358 (35) [M-OH]. HRMS: calcd for

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S}$: calculated 376.02333, found 376.02450.

10. Referencias

1. Balaban, A. T., Oniciu, D. C., & Katritzky, A. R. (2004). Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chemical Reviews*, 104(5), 2777–2812.
2. Shimizu, S., Watanabe, N., Kataoka, T., Shoji, T., Abe, N., Morishita, S., & Ichimura, H. (2000). Pyridine and Pyridine Derivatives. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (pp. 769–792). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
3. Brown, H. C.; McDaniel, D. H.; Häfliger, O.; Nachod, F. C. (1955). Determination of Organic Structures by Physical Methods, Academic Press.
4. Campaigne, E. (1986). Adrien albert and the rationalization of heterocyclic chemistry. *Journal of Chemical Education*, 63(10), 860–863.
5. Murakami, K., Yamada, S., Kaneda, T., & Itami, K. (2017). C-H Functionalization of Azines. *Chemical Reviews*, 117(13), 9302–9332.
6. Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. (1914). New Reaction for Compounds Containing the Pyridine Nucleus. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*46, 1216–1236.
7. Evans, J. C. W.; Allen, C. F. H. (1938). 2-Phenylpyridine. *Org. Synth.* 18, 70–71.
8. Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. (2016). Selective Functionalization of Pyridines via Heterocyclic Phosphonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.*138, 13806–13809.
9. Katritzky, A. R., & Johnson, C. D. (1967). Electrophilic Substitution of Heteroaromatic Compounds with Six-Membered Rings. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 6(7), 608–615.

10. Katrizky, A. R.; Taylor, R. (**1990**). *Adv. Heterocycl. Chem.* 47, 1.
11. Laville, R., Amade, P., & Thomas, O. P. (**2009**). 3-Alkylpyridinium salts from Haplosclerida marine sponges: Isolation, structure elucidations, and biosynthetic considerations. *Pure and Applied Chemistry*, 81(6), 1033–1040.
12. Welton, T. (**1999**). Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chemical Reviews*, 99(8), 2071
13. P. Wasserscheid and T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2da ed, **2008**.
14. Goldmann, S., & Stoltefuss, J. (**1991**). 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(12), 1559–1578.
15. Katrizky, A. R.; Taylor, R. (**1990**). *Adv. Heterocycl. Chem.* 47, 1.
16. Katritzky, A. R., & Fan, W. Q. (**1992**). Mechanisms and rates of the electrophilic substitution reactions of heterocycles. *Heterocycles*, 34(11), 2179–2229.
17. Illuminati, G., & Stegel, F. (**1983**). The Formation of Anionic σ -Adducts from Heteroaromatic Compounds: Structures, Rates, and Equilibria (pp. 305–444).
18. Zoltewicz, J. A., & Sale, A. A. (**1973**). On the Interaction of Electron Pairs at Peri Positions. Base-Catalyzed Hydrogen-Deuterium Exchange of Quinoline and 1,5-Naphthyridine. *Journal of the American Chemical Society*, 95(12), 3928–3931.
19. Bertuzzi, G., Bernardi, L., & Fochi, M. (**2018**). Nucleophilic dearomatization of activated pyridines. *Catalysts*, 8(12).

20. Lavilla, R. (2002). Recent developments in the chemistry of dihydropyridines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9), 1141–1156.
21. Bull, J. A., Mousseau, J. J., Pelletier, G., & Charette, A. B. (2012). Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines. *Chemical Reviews*, 112(5), 2642–2713.
22. Sowmiah, S., Esperança, J. M. S. S., Rebelo, L. P. N., & Afonso, C. A. M. (2018). Pyridinium salts: From synthesis to reactivity and applications. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(3), 453–493.
23. Ho, T.-L. (1985). Chemoselectivity of organometallic reactions. *Tetrahedron*, 41(1), 3–86.
24. Comins, D. L., & O'Connor, S. (1987). The addition of alkylzinc iodides to 1-(phenoxy-carbonyl)pyridinium salts. *Tetrahedron Letters*, 28(17), 1843–1846.
25. Comins, D. L., & Abdullah, A. H. (1982). Regioselective addition of Grignard reagents to 1-acylpyridinium salts. A convenient method for the synthesis of 4-alkyl(aryl)pyridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(22), 4315–4319.
26. Lyle, R. E., & Comins, D. L. (1976). Regioselective nucleophilic addition to 3,4-lutidine. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(20), 3250–3252.
27. Akiba, K., Ohtani, A., & Yamamoto, Y. (1986). Synthesis of N-substituted 4-(2-oxoalkyl)-1,4-dihydropyridines and their inverse electron demand Diels-Alder reaction with 3,4-dichlorothiophene 1,1-dioxide. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(26), 5328–5332.

28. Mangeney, P., Gosmini, R., Raussou, S., Commercon, M., & Alexakis, A. (1994). Preparation and Utilization of Chiral Dihydropyridines. Synthesis of Chiral Indoloquinolizines and Benzoquinolizines. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(7), 1877–1888.
29. Fleming, I. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1976, 66–68.
30. Ouellette, R. J., & Rawn, J. D. (2015). Alkynes. *Organic Chemistry Study Guide*, 105–116.
31. Corey, E. J., & Fuchs, P. L. (1972). A synthetic method for formyl→ethynyl conversion. *Tetrahedron Letters*, 13(36), 3769–3772.
32. Habrant, D., Rauhala, V., & Koskinen, A. M. P. (2010). Conversion of carbonyl compounds to alkynes: general overview and recent developments. *Chemical Society Reviews*, 39(6), 2007.
33. Michel, P., Gennet, D., & Rassat, A. (1999). A one-pot procedure for the synthesis of alkynes and bromoalkynes from aldehydes. *Tetrahedron Letters*, 40(49), 8575–8578.
34. Trost, B. M., & Weiss, A. H. (2009). The Enantioselective Addition of Alkyne Nucleophiles to Carbonyl Groups. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351(7-8), 963–983.
35. Brand, J. P., & Waser, J. (2012). Electrophilic alkynylation: the dark side of acetylene chemistry. *Chemical Society Reviews*, 41(11), 4165.
36. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
37. Hintermann, L., & Labonne, A. (2007). Catalytic hydration of alkynes and its application in synthesis. *Synthesis*, 8, 1121–1150.

38. Kremsner, J. M., & Kappe, C. O. (2005). Microwave-assisted organic synthesis in near-critical water at 300°C - A proof-of-concept study. *European Journal of Organic Chemistry*, 17, 3672–3679.
39. Rosan, A. M. (2000). Organic Reactions in Aqueous Media (Li, Chao-Jun; Chan, Tak-Hang). *Journal of Chemical Education*, 77(6), 707.
40. Katritzky, A. R., Luxem, F. J., & Siskin, M. (1990). Aqueous high-temperature chemistry of carbo- and heterocycles. 6. Monosubstituted benzenes with two carbon atom side chains unsubstituted or oxygenated at the .alpha.-position. *Energy & Fuels*, 4(5), 518–524.
41. An, J., Bagnell, L., Cablewski, T., Strauss, C. R., & Trainor, R. W. (1997). Applications of High-Temperature Aqueous Media for Synthetic Organic Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(8), 2505–2511.
42. Jerome, K. S., & Parsons, E. J. (1993). Metal-catalyzed alkyne cyclotrimerizations in supercritical water. *Organometallics*, 12(8), 2991–2993.
43. Vasudevan, A., & Verzal, M. K. (2004). Neutral, Metal-free Hydration of Alkynes Using Microwave Irradiation in -Superheated Water. *Synlett*, (4), 631–634.
44. Sonogashira, K., Tohda, Y., & Hagihara, N. (1975). A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16(50), 4467–4470
45. Altenbach, H., Reibig, H., Krohn, K., Braun, M., & Muizer, J. *Organic Synthesis Highlights*. Weinheim. Wiley, 2008.
46. 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.

47. Casiraghi, G., Zanardi, F., Appendino, G., & Rassa, G. (**2000**). The Vinylogous Aldol Reaction: A Valuable, Yet Understated Carbon–Carbon Bond-Forming Maneuver. *Chemical Reviews*, *100*(6), 1929–1972.

48. Nishiyama, Y., Kaiba, K., & Umeda, R. (**2010**). Rhenium-catalyzed reaction of carbonyl compounds with ketene silyl acetals. *Tetrahedron Letters*, *51*(5), 793–795.

49. Ainsworth, C., & Kuo, Y.-N. (**1972**). ketene bis(trialkylsilyl) acetals: synthesis, pyrolysis and spectral studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, *46*(1), 73–87.

50. Aldeco-Pérez, E., Rudler, H., Parlier, A., Alvarez, C., Apan, M. T., Herson, P., & Toscano, A. (**2006**). A simple synthesis of cytotoxic endoperoxide lactones. *Tetrahedron Letters*, *47*(51), 9053–9056.

51. Garduno-Alva, A., Xu, Y., Gualo-Soberanes, N., Lopez-Cortes, J., Rudler, H., Parlier, A., ... Toscano, R. A. (**2008**). Synthesis of New Polycyclic γ - and δ -Lactones upon Activation of, and Nucleophilic Additions to, Diazines: Influence of the Activating Agents. *European Journal of Organic Chemistry*, *2008*(21), 3714–3723.

52. Rivera-Hernández, A., Chans, G. M., Rudler, H., López Cortés, J. G., Toscano, R. A., & Álvarez-Toledano, C. (**2014**). Reactivity of pyridines bearing EWG with bis-(TMS)ketene acetals. Substituent-induced lactonization reaction. *Tetrahedron*, *70*(10), 1861–1871.

53. Stang, P. J., Hanack, M., & Subramanian, L. R. (1982). Perfluoroalkanesulfonic Esters: Methods of Preparation and Applications in Organic Chemistry. *Synthesis*, 1982(02), 85–126.
54. Boyfield, I., Coldwell, M. C., Hadley, M. S., Johnson, C. N., Riley, G. J., Scott, E. E., ... Thewlis, K. M. (1997). A novel series of 2-aminotetralins with high affinity and selectivity for the dopamine D3 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(15), 1995–1998.
55. Carret, S., & Deprés, J.-P. (2008). Direct aromatization of chlorohydroazulenones with triflic anhydride: access to chloroazulenyl triflates. *Tetrahedron Letters*, 49(39), 5642–5644.
56. Hendrickson, J. B., & Bergeron, R. (1973). Triflamides for protection and monoalkylation of amines and a new gabriel synthesis. *Tetrahedron Letters*, 14(39), 3839–3842. doi:10.1016/s0040-4039(01)87051-9
57. Hendrickson, J. B., Bergeron, R., & Sternbach, D. D. (1975). New "Gabriel" syntheses of amines. *Tetrahedron*, 31(20), 2517–2521.
58. Toscano, R. A., Hernandez-Galindo, M. del C., Rosas, R., Garcia-Mellado, O., Rio Portilla, F. del, Amabile-Cuevas, C., & Alvarez-Toledano, C. (1997). Nucleophilic Reactions on 1-trifluoromethanesulfonylpyridinium trifluoromethanesulfonate (triflylpyridinium triflate, tpt). Ring-Opening and "Unexpected" 1,4-Dihydropyridine Reaction Products. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 45(6), 957–961.
59. Kocienski; P.J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994.
60. Gualo-Soberanes, N., Ortega-Alfaro, MC, López-Cortés, JG, Toscano, RA, Rudler, H. y Álvarez-Toledano, C. (2010). Un enfoque conveniente para las tetrahidrofuro [3,2-b] piridin-2 (3H) -onas mediante la activación

de N-óxido de piridina mediante anhídrido tríflico. *Tetrahedron Letters*, 51 (24), 3186–3189.