



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Adición tipo Michael 1,6 de acetales de
bis(trimetilsilil) cetena a *p*-QMs para la
formación de ácidos carboxílicos.**

Tesis

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

PRESENTA:

Zamora Pineda Erik Roberto



CDMX, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

VOCAL: Jacinto Eduardo Pérez Mendoza

SECRETARIO: RICARDO BALLINAS INDILI

1er. SUPLENTE: Mario Alfredo García Carrillo

2° SUPLENTE: Dafne Ramos Córdoba

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

ASESOR DEL TEMA: Dr. Ballinas Indili Ricardo

SUPERVISOR TÉCNICO: Dr. Álvarez y Toledano Cecilio

SUSTENTANTE: Zamora Pineda Erik Roberto

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 IN213523**, 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. Ricardo Ballinas Indilli**, por su apoyo, paciencia y dedicación para que este proyecto se llevara a cabo.

A la **Dra Adriana Romo Pérez**, por su ayuda en la preparación y obtención de los espectros de IR presentados en esta tesis.

A la **Dra Beatriz Quiroz García**, por su ayuda en la preparación y obtención de los espectros de RMN ^1H Y RMN ^{13}C presentados en esta tesis.

A los doctores **Francisco Javier Pérez Flores y Ma. Del Carmen García** por su ayuda en la preparación y obtención de los espectros de masas presentados 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 compuestos sintetizados	ii
Resumen.....	iv
Introducción.....	v
Antecedentes.....	1.
Adición de Michael.....	1.1
Adición tipo Michael 1,6 a <i>p</i> -QMs	1.1.1
Metiliden Quinona.....	1.2
Síntesis de <i>p</i> -QMs.....	1.2.1
Reactividad de las <i>p</i> -QMs.....	1.2.2
Propiedades de las <i>p</i> -QMs.....	1.2.3
Acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	1.3
Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	1.3.1
Reactividad de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	1.3.2
Anhidrido trifluorometensulfónico.....	1.4
Reactividad de Anhidrido trifluorometensulfónico.....	1.4.1
Hipótesis.....	2

Objetivos.....	3.
Objetivos generales.....	3.1
Objetivos particulares.....	3.2
Resultados y discusión.....	4.
Síntesis de <i>p</i> -QMs.....	4.1
Síntesis de los ácidos carboxílicos derivados de las <i>p</i> -QMs sustituidas...4.2	
Rendimientos obtenidos de los nuevos ácidos carboxílicos.....	4.3
Espectroscopia de los nuevos compuestos.....	4.3
Espectroscopía RMN ¹ H 3f	4.3.1
Espectroscopía RMN ¹³ C 6a.	4.3.2
Espectroscopía IR 6a.....	4.3.3
Estudio espectrometría de masas.	4.3.4
Propuesta mecanismo de reacción.....	4.4
Conclusiones.....	5.
Metodología experimental.....	6.
Equipos, Reactivos y disolventes.....	6.1
Síntesis general de los derivados de <i>p</i> -QMs.....	6.2
Procedimiento general para la síntesis de ácidos carboxílicos.....	6.3

Síntesis general de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	6.4
Caracterización espectroscópica.....	7.

Abreviaturas y símbolos.

Å: Angstrom

°C: Grado Celsius

CCF: Cromatografía en capa fina.

δ: Desplazamiento químico

d: Señal doble

dd: Señal doble de doble

EM: Espectrometría de masas

eV: Electronvoltios

Et: Etilo

g: Gramos

Hz: Hercio

IR: Infrarrojo

m: Señal múltiple

Tf₂O: Anhídrido trílico

Min: minutos

J: Constante de acoplamiento

***p*-QMs: para metiliden quinona**

m: Señal múltiple

M+•: Ión molecular

MHz: Megahercios

mmol: Milimoles

mL: Mililitros

QMs: metiliden quinona

p.f.: Punto de fusión

ppm: Partes por millón

s: Señal sencilla

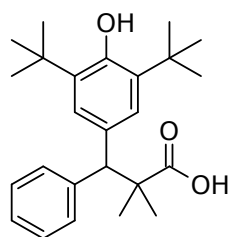
Tf: Triflilo

TfO: Triflato

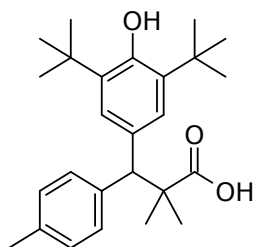
m/z: Unidades de masa/carga

RMN: Resonancia magnética nuclear

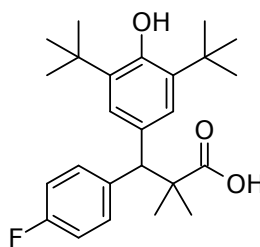
Lista de compuestos sintetizados



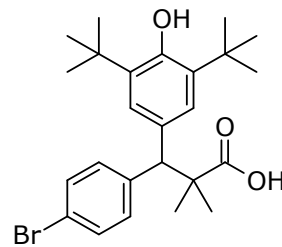
3a



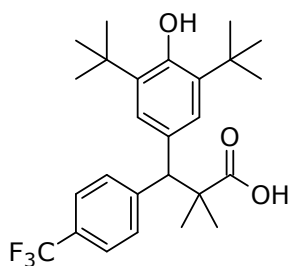
3b



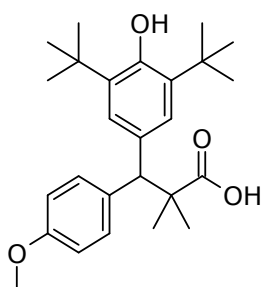
3c



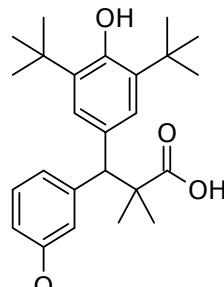
3d



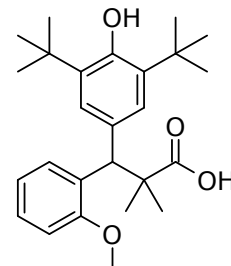
3e



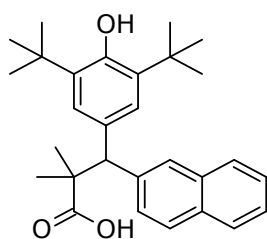
3f



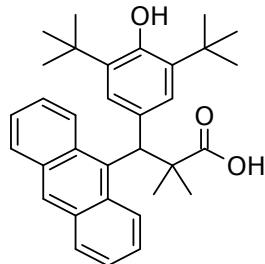
3g



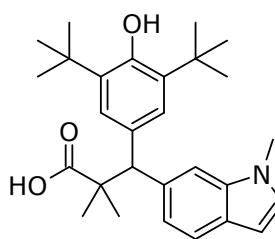
3h



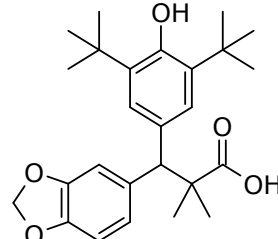
3i



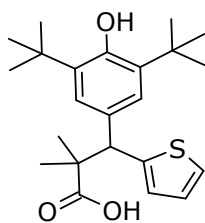
3j



3k



3l



3m

RESUMEN

En investigaciones previas de nuestro grupo de investigación se ha utilizado el anhídrido trifluorometansulfónico como agente activante de diversos azaheterociclos para la formación de sales, que al reaccionar con acetales de *bis*(dimetilsilil)cetena como nucleófilos producen en buenos rendimientos ácidos carboxílicos.

Así mismo, en la literatura se mencionan numerosos ejemplos de adiciones nucleofílicas en la posición 6 de para-metiliden quinonas (*p*-QMs), reacciones que generan moléculas de gran interés debido a su actividad biológica.

Con base en lo anterior, este trabajo propone una nueva vía para la formación de ácidos carboxílicos con rendimientos del 66 al 99% al hacer reaccionar vía una adición 1,6 de Michael, la *bis*-dimetisilicetena sobre diversas *p*-QMs sustituidas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico.

INTRODUCCIÓN

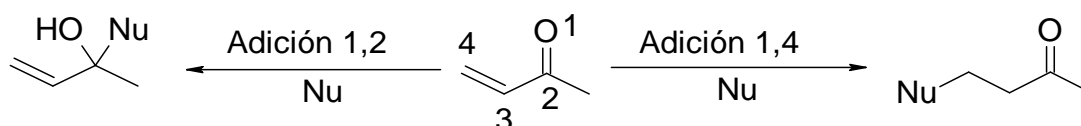
En la continua búsqueda de nuevas moléculas con actividad biológica las metiliden quinona (QM) se han posicionado como moléculas de gran interés para numerosos grupos de investigación.

En el presente trabajo, se estudió el núcleo de diversas *p*-QMs sustituidas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico, para generar una polarización que provoca que las *p*-QMs sean susceptibles a sufrir un ataque nucleofílico por el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, dando como resultado los correspondientes ácidos carboxílicos.

1. ANTECEDENTES

1.1 Adición de Michael

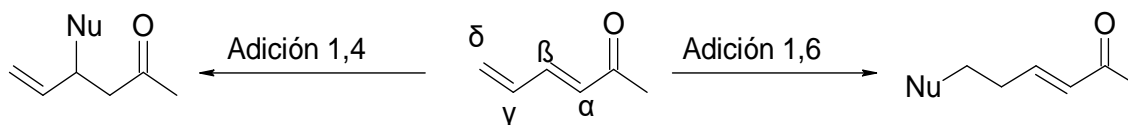
La adición conjugada de nucleófilos de carbono a alquenos electro deficientes es una de las reacciones más viables para la formación de enlaces carbono-carbono.⁽¹⁾



Esquema 1. Adición conjugada Michael 1,2 y 1,4.

Reacción que se ha convertido en una herramienta importante para la síntesis de estereocentros de carbono, importantes para el desarrollo de nuevos compuestos con posible actividad biológica.⁽²⁾

Está disponible un gran número de publicaciones que describen adiciones conjugadas Michael 1,2 y 1,4.⁽³⁻⁶⁾ Sin embargo, la extensión de los efectos electrónicos no se limita a una sola insaturación, pudiéndose dar la presencia de una segunda insaturación en la molécula, provocando otro sitio electro deficiente a experimentar ataques nucleofílicos. Dando como resultado una adición 1,6.



Esquema 2. Adición conjugada Michael 1,4 y 1,6.

A pesar de que resulta difícil definir qué factores favorecen la adición 1,6, se ha identificado que para cualquier sistema hay tres factores involucrados: efectos estéricos, efectos electrónicos y la naturaleza del nucleófilo. Cualquiera de los mencionados definirá el curso de la reacción. (7) Según Ralls, el principal factor electrónico que promueve la adición 1,6 sobre la adición de 1,4 es la operación de polarización terminal de un sistema conjugado. La polarización terminal del sistema coloca la mayor parte de la carga positiva en la posición δ , lo que facilita que el nucleófilo pueda atacar en esta posición. (8)

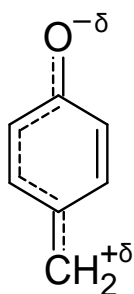
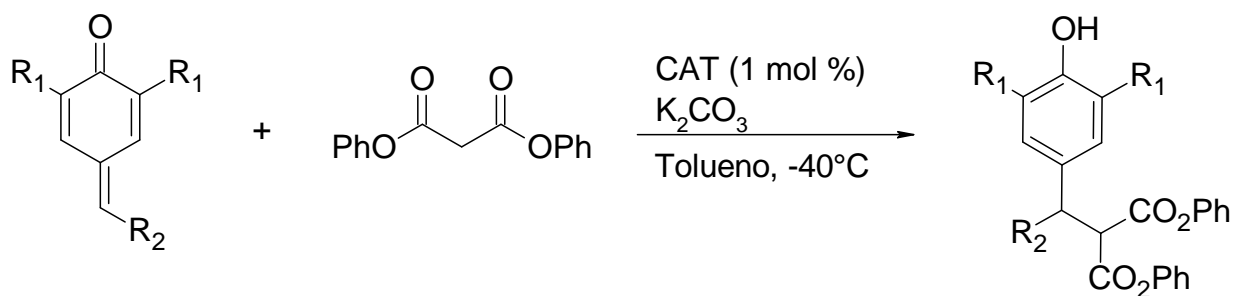


Figura 1. Polarización de un sistema conjugado.

1.1.1 Adición tipo Michael 1,6 a *p*-QMS

El primer informe de adiciones tipo Michael 1,6 en una *p*-metiliden quinona (*p*-QMs) fue presentado por Fan en 2013. (9) Con el objetivo de evaluar el alcance de esta metodología, Fan, en conjunto con su grupo de investigación sintetizó una serie de *p*-QMs. Encontrando que cuando $R_1 = t\text{-Bu}$ la reacción es tolerante a sustituyentes alifáticos y a una serie de anillos aromáticos con grupos electrodonadores y electroattractores en la posición R_2 . En la mayoría de los casos se reportaron rendimientos altos y excelentes enantioselectividades. (10)



R₁ = *t*-Bu, me, Ph, TMS

R₂ = arilo, alquilo

Catalizador = bromuro de amonio modificado con binaftilo

Esquema 3. Adición tipo Michael 1,6 a *p*-QMs.

1.2 Metiliden Quinona

Las metiliden quinonas (QMs) son derivadas de la benzoquinona, molécula con un núcleo de ciclohexanodieno con dos grupos carbonilo dispuestos en posición (1,2) orto o para (1,4). La QMs están constituidas por un núcleo similar conservando un grupo carbonilo y sustituyendo el otro por un metileno, dispuestos de igual manera en posición orto (1,2) o para (1,4).⁽¹¹⁾

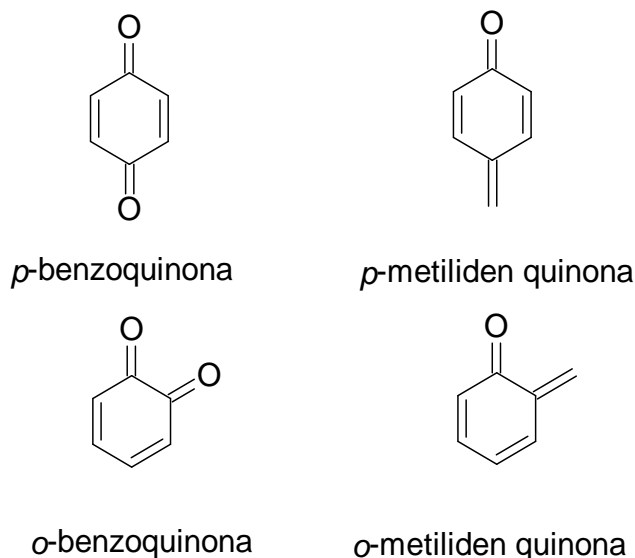


Figura 2. Estructura química metiliden quinona y benzoquinona.

Las metiliden quinonas son formalmente neutras. Sin embargo, las estructuras de resonancia son muy relevantes, ya que están altamente polarizadas y, por lo tanto, reactivas en esos sitios. ⁽¹²⁾

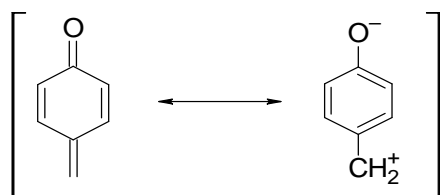
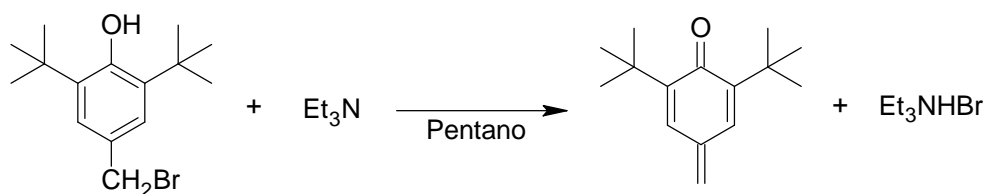


Figura 3. Estructuras resonantes *p*-QMs.

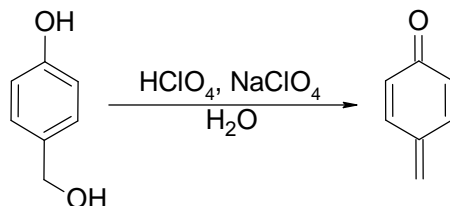
1.2.1 Síntesis de *p*-QMs

Se han reportado numerosos métodos para la síntesis de las *p*-QMs. Tal es el caso de Kanji Omuray y colaboradores, reportando la síntesis de la 2,6-di-*tert*-butil metiliden benzoquinona mediante el tratamiento de bromuro de bencilo en pentano, utilizando Et₃N. ⁽¹³⁾



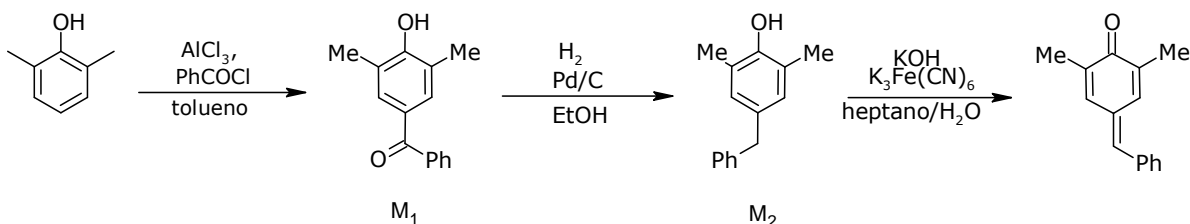
Esquema 4. Síntesis de *p*-QMs.

Otro método de gran sencillez para la generación de *p*-QMS es mediante la escisión catalizada por ácido perclórico del alcohol 4-hidroxibencílico en agua a 25 °C y NaClO₄ como agente oxidante. ⁽¹⁴⁾



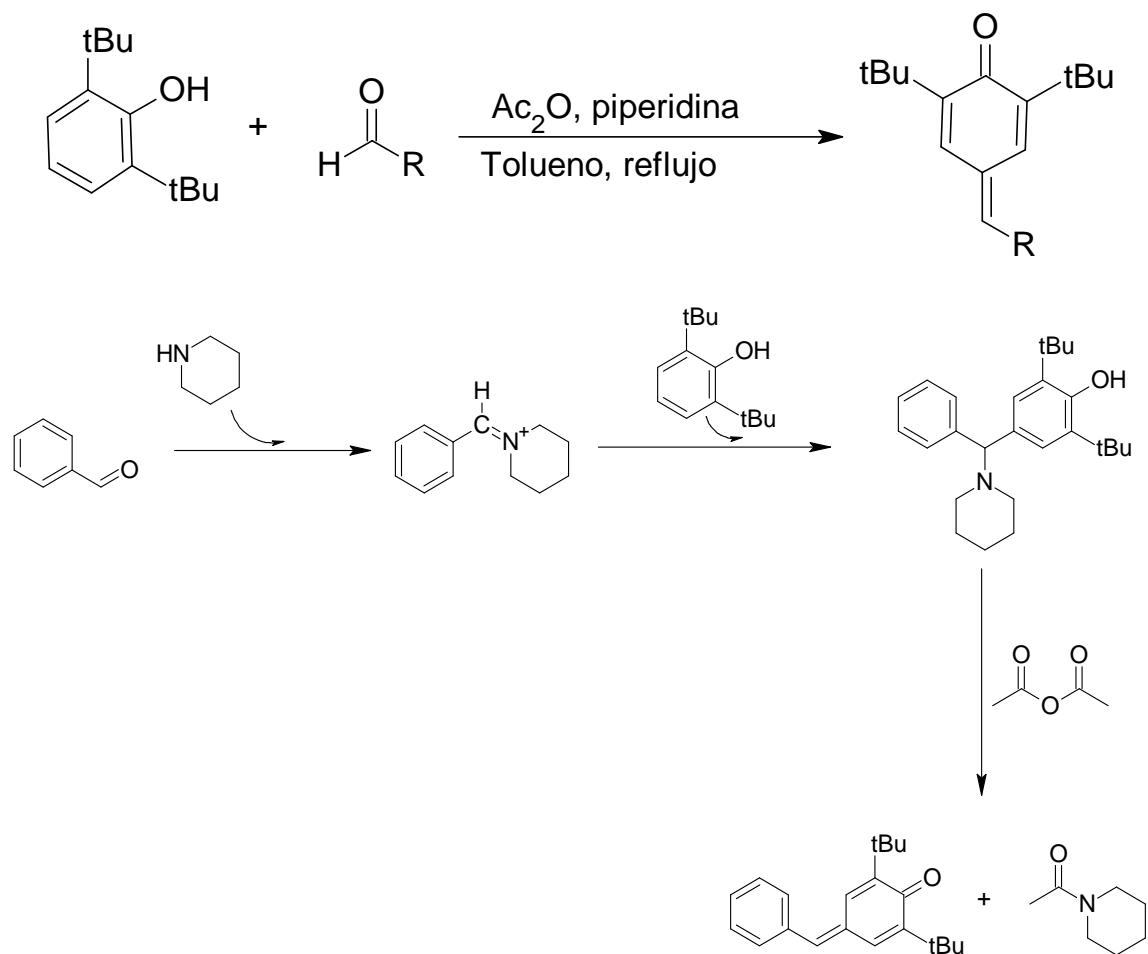
Esquema 5. Síntesis de *p*-QMs mediante escisión catalizada por ácido.

De acuerdo con la literatura, las *p*-QMs también se pueden sintetizar disolviendo di-metil-fenol en tolueno en conjunto con cloruro de benzoilo y AlCl_3 , obteniendo la cetona (M1), este intermediario es reducido al hacerlo reaccionar con hidrogeno y paladio sobre carbono, produciendo el alcano (M2). Finalmente a una solución de KOH y $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ disueltos en agua se le añade una solución de (M2) en heptano para producir la respectiva *p*-QMs. ⁽¹⁵⁾



Esquema 6. Ruta para la síntesis de *p*-QMs.

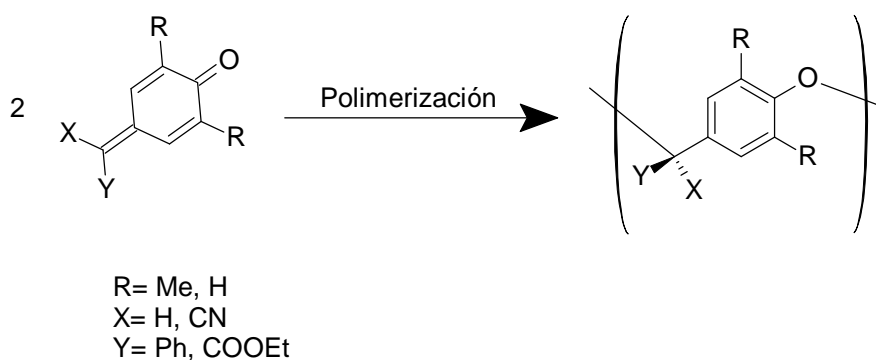
Así mismo las *p*-QMs se pueden obtener mediante la reacción de aldehídos y fenoles, adicionando piperidina como activante y tolueno como disolvente en condiciones de reflujo.⁽¹⁶⁾



Esquema 7. Reacción de la síntesis de *p*-QMs mediante adición de aldehídos a fenoles.

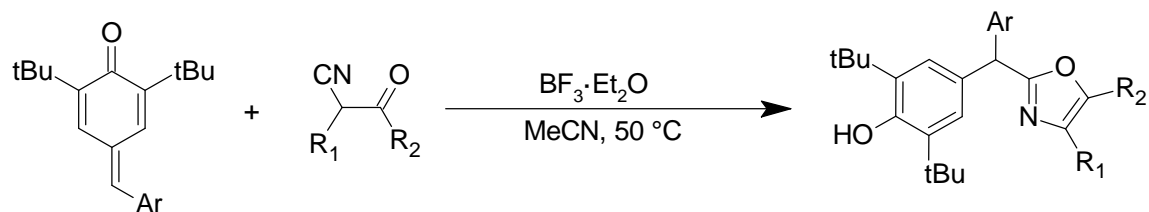
1.2.2 Reactividad de *p*-QMs

Los *p*-QMs pueden ser sensibles a reacciones de polimerización, sufriendo dimerización de extremo a extremo, formando cantidades iguales de una estilbenzoquinona y un dihidroxibifeniletano.⁽¹⁷⁾



Esquema 8. Reacción de polimerización de las *p*-QMs.

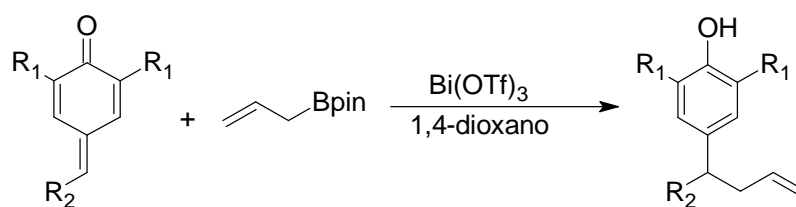
Después de los primeros resultados de adiciones nucleofílicas a *p*-QMs,⁽¹⁰⁾ se desencadenaron una serie de estudios de adiciones 1-6 con diferentes derivados de QMs. Tal es el caso de Lin Yao y colaboradores que describieron una adición de Michael 1,6 catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de α -isocianoacetamidas obre varias *p*-QMs, reacción que proporcionó acceso a 33 ejemplos de arilmetanos sustituidos con oxazol, con rendimientos que van del 95% al 46%. Los autores también utilizaron compuestos aromáticos con grupos electrodonadores para ampliar la utilidad sintética.⁽¹⁸⁾



R₁= H, Me
R₂= Grupo amino cíclico

Esquema 9. Adición 1,6 de α -isocianoacetamidas a *p*-QMs.

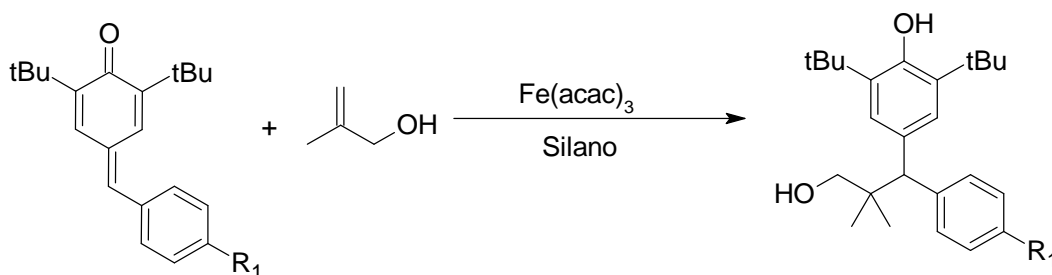
A su vez, Zhang reportó la alilación de las metiliden *p*-quinona mediante la adición 1,6 de éster de pinacol de ácido alilborónico catalizado por triflato de bismuto (III). La reacción procede con 0.5-5% de catalizador dando como resultado altos rendimientos.⁽¹⁹⁾



R₁= *t*-Bu, Me
R₂= Me, F, Cl, Br, I

Esquema 10. Adición 1,6 de esteres de pinacol a *p*-QMs.

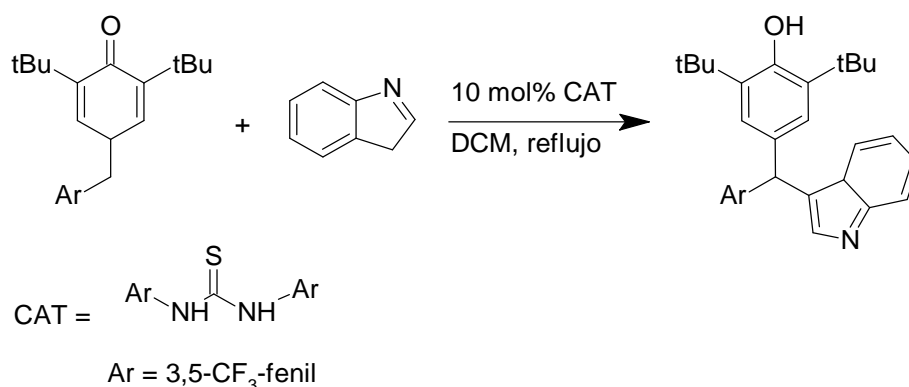
Así mismo en el grupo de trabajo de Shen se reportó la alquilación de las metiliden *p*-quinona mediante la hidro alquilación de olefinas catalizada por *tris*(acetilacetonato) de hierro(III).⁽²⁰⁾



R₁= Me, OMe, Cl, CN, H

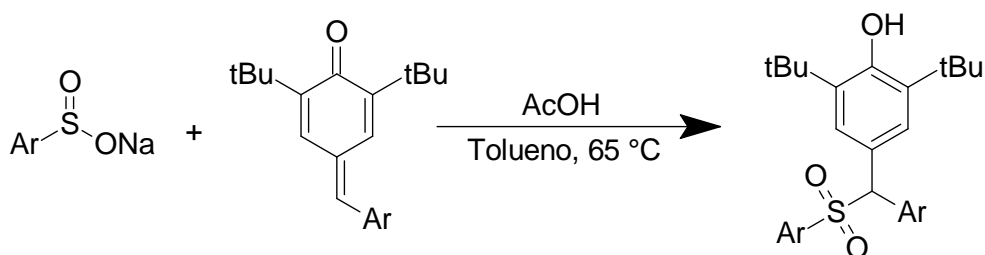
Esquema 11. Alquilación de las *p*-QMs.

Sin embargo, las adiciones tipo 1,6 a *p*-QMs no se limitan a la formación de enlaces carbono-carbono.^(21,22) Guangmiao et al., sintetizaron una serie de derivados de indoles con rendimientos altos mediante una adición conjugada 1,6 de indoles a *p*-QMs. La reacción requiere de condiciones muy suaves lo que ayuda a que una gran variedad de indoles puedan ser obtenidos de esta forma.⁽²³⁾



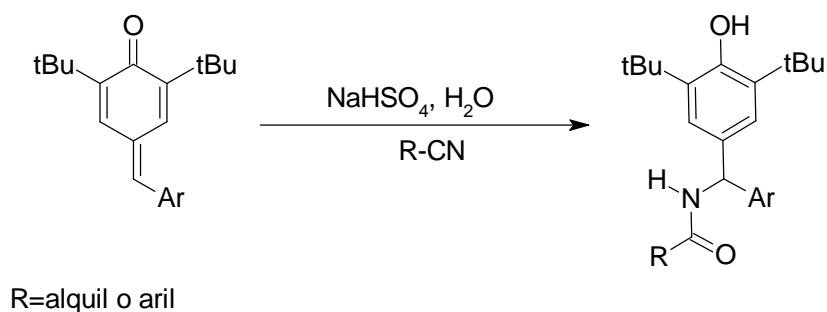
Esquema 12. Adición 1,6 de indoles a *p*-QMs.

El grupo de investigación de Guan informó la síntesis de una serie de diarilmetilsulfonas, a través de una adición conjugada 1,6 de Michael a *p*-QMs promovida por ácido acético.⁽²⁴⁾ Demostrando una vez más la versatilidad de las adiciones 1,6 tipo Michael.



Esquema 13. Síntesis de diarilmetilsulfonas mediante adiciones 1,6 a *p*-QMs.

Volkan describió otro método suave y eficiente para la construcción de amidas, a través de una adición 1,6 de nitrilos a *p*-QMs catalizada por hidrogenosulfato de meturos. La amplia tolerancia de esta reacción al grupo nitrilo dió como resultado altos rendimientos y más de 45 ejemplos.⁽²⁵⁾



Esquema 14. Adición 1,6 de nitrilos a *p*-QMs.

1.2.3 Propiedades de las *p*-QMs

Las *p*-QMs son consideradas responsables de numerosos procesos biológicos, tales como la biosíntesis de lignina, receptores adrenérgicos, inhibición enzimática, alquilación del DNA y entrecruzamiento.⁽¹⁾

Debido a su estructura única y sus propiedades biológicas las *p*-QMs han llamado la atención de numerosos grupos de investigación⁽²⁶⁻²⁹⁾ provocando que en los últimos años hayan sido sintetizadas y estudiadas moléculas derivadas de las *p*-metiliden quinona con propiedades de gran interés.

Tal es el caso de Li y colaboradores donde diseñaron y sintetizaron una serie de derivados de *p*-QMs. Evaluaron su actividad antiproliferativa contra células cancerígenas, encontrando que la mayoría de los compuestos del título mostraron una citotoxicidad de moderada a buena.

El trabajo reveló que los aceptores de Michael retenido en las drogas pueden ser parte de nuevas y potentes estrategias para diseñar medicamentos contra el cáncer. Se muestran a continuación algunas moléculas estudiadas en dicho trabajo.⁽¹¹⁾

Tabla 1. Citotoxicidad de derivados de *p*-QMs.^(30, 31)

Compuesto	Rendimiento	CI ₅₀		
		A549	HepG2	Hela
1a	95 %	27.5+1.3	28.1+2.2	16.7+0.4
1c	64 %	13.2+1.2	13.9+1.0	14.3+0.6
1d	86 %	15.3+1.1	14.8+0.1	12.7+0.3
1f	93 %	25.9+1.3	29.3+2.4	23.8+0.8
1g	89 %	29.9+2.3	36.4+1.8	13.2+0.3
1h	88%	13.2+0.6	11.6+0.6	14.3+0.1

*Las *p*-QMs sintetizadas se muestran en la figura 8 (pag 22).

Otro ejemplo son los elansólidos, moléculas que muestran actividad antibiótica contra bacterias Gram-positivas y citotoxicidad contra células de fibroblastos de ratón.⁽³²⁾

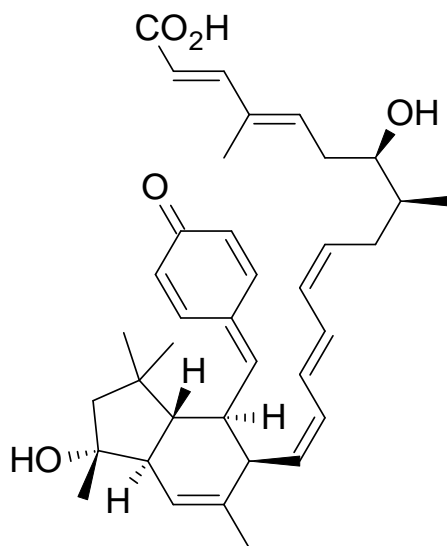


Figura 4. Elansolido A3.

1.3 Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

El nombre de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena refiere a que puede ser considerado como el equivalente de un acetal de cetena (**Figura 5**).

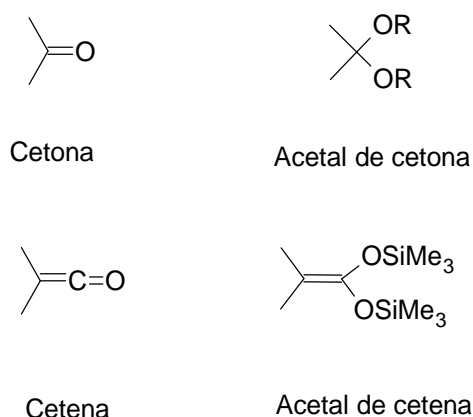
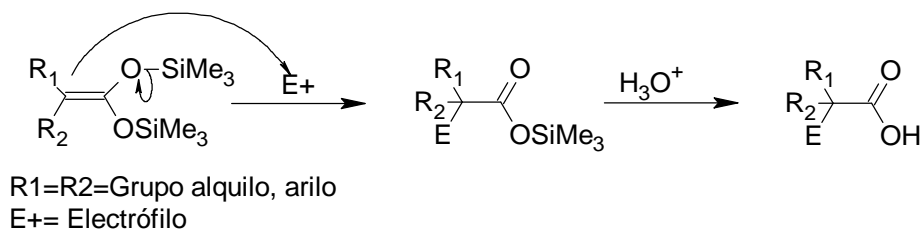


Figura 5. Acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Ainsworth fue el primero en describir este tipo de compuestos en 1972. Estos compuestos pueden ser considerados 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 o moléculas activadas mediante exposición a metales de transición que favorecen un ataque nucleofílico. Reacciones que dan pie a la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno logrando la síntesis de ácidos carboxílicos y en algunos casos lactonas.⁽³³⁾

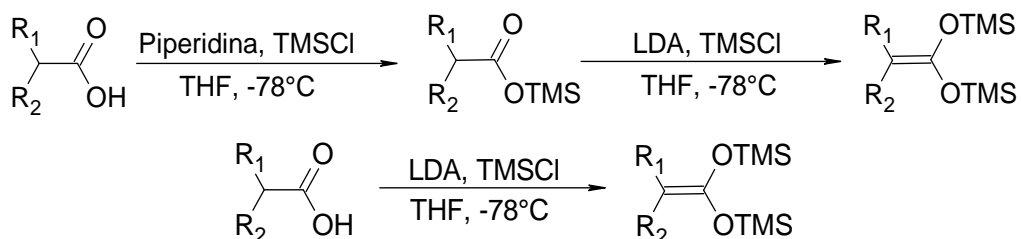


Esquema 15. Reacción del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

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

Se desarrollaron dos vías para la síntesis de estos compuestos. 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.

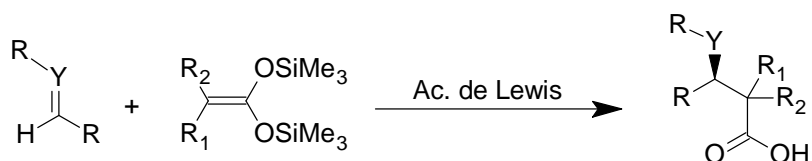
El segundo método de síntesis involucra el tratamiento de un di anión de ácidos carboxílicos con TMCS. Los di aniones se sintetizaron a partir de reaccionar el ácido con dos equivalentes de LDA.⁽³⁴⁾



Esquema 16. Preparación de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

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

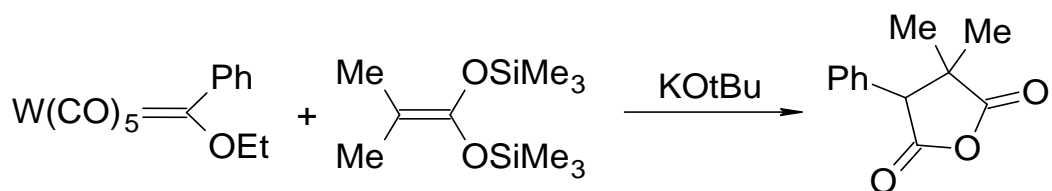
Los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena son ricos en densidad electrónica, comportándose como excelentes nucleófilos de carbono, siendo equivalentes sintéticos con los sililenol éteres y acetales de sililcetena (fuentes de aniones enolatos) para la construcción de enlaces C-C ⁽³⁵⁾ y generar grupos carboxílicos o carbonílicos. El estudio de la reactividad de estas especies nucleofílicas comenzó con la adición sobre electrófilos del tipo carbonilo como aldehídos y bases de Schiff en reacciones tipo aldólicas las cuales permiten sintetizar β-hidroxiácidos o β-aminoácidos según sea el caso.⁽³⁶⁾ (Esquema 9)



Esquema 17. Reacción entre acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena con aldehídos y bases de Schiff.

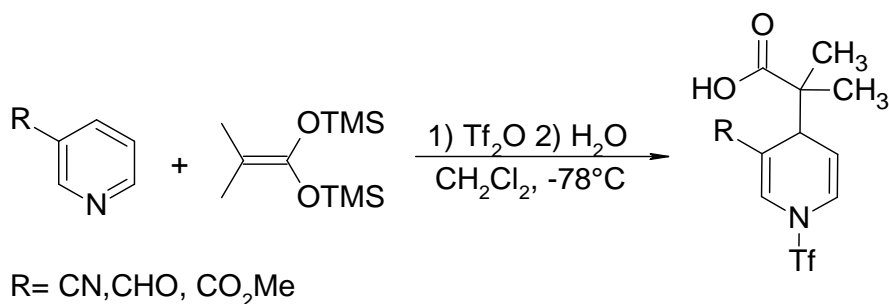
En presencia de ácidos de Lewis, la reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y aldehídos generan β-hidroxiácidos mientras que utilizando una base de Schiff, se obtiene un β-aminoácido. ⁽³⁷⁾

La adición de acetales de cetena no está limitada a compuestos carbonílicos, nuestro grupo de investigación ha reportado la adición de acetales a complejos metálicos adecuados que permite la síntesis del anhídrido correspondiente.⁽³⁸⁾



Esquema 18. Síntesis de anhídridos a partir de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y complejos metálicos.

De la misma manera se ha reportado la síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos a partir de piridinas 3-sustituidas activadas con anhídrido triftico y acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos.⁽³⁸⁾



Esquema 19. Síntesis de ácidos dihidropiridincarboxílicos a partir de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y piridinas 3-sustituidas.

1.4 Anhídrido trifluorometensulfónico

El anhídrido trifluorometansulfónico (CF₃SO₂)₂O es un éster sulfónico, los cuales son muy importantes para la síntesis orgánica moderna. Ya que son precursores de iones carbenio y actúan como intermediarios en reacciones de síntesis. Este reactivo es utilizado para la conversión de varios compuestos a triflatos, fluorosulfatos y nonaflatos.⁽³⁹⁾

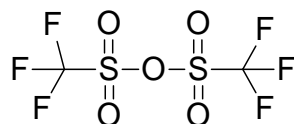
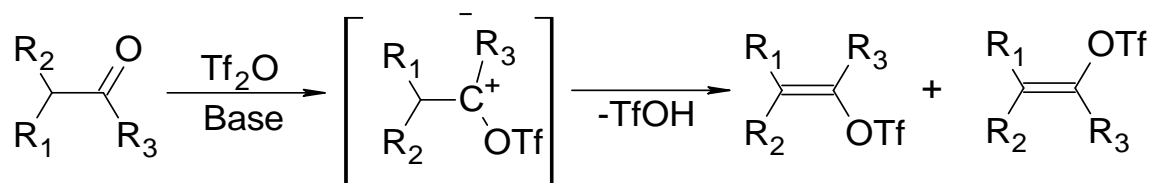


Figura 6. Anhídrido trifluorometensulfónico.

1.4.1 Reactividad del anhídrido trifluorometensulfónico

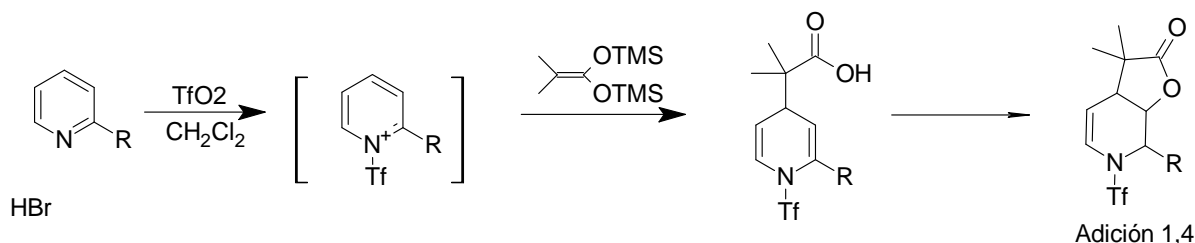
El grupo trifluorometansulfonilo es un electroattractor muy bueno como grupo saliente. En presencia de bases, tales como la piridina, trietilamina, carbonato de sodio, etc, el anhídrido tríflico reacciona con cetonas para generar los respectivos triflatos de vinilo y arilo.

En la siguiente figura se muestra el correspondiente a la reacción de este mismo con los acetales de *bis* silil trimetil cetena.⁽⁴⁰⁾



Esquema 20. Síntesis de triflatos de vinilo o arilo.

De esta misma manera es un reactivo de gran utilidad para la activación de heterociclos aromáticos. Tal es el caso del anillo de piridina sustituido en las posiciones 2 y 3, el cual, puede lograrse mediante la reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en una solución de cloruro de metileno. Esta reacción da lugar a la formación de una sal, que es susceptible a ataques nucleofílicos, dando como resultado la formación de 1,4-dihidropiridinas.⁽⁴¹⁾



Esquema 21. Activación de heterociclos utilizando Tf₂O.

El uso del anhídrido tríflico ha facilitado la síntesis de ácidos y lactonas funcionalizadas mediante la obtención de productos mono y de doble adición de los acetales de sililcetena.⁽⁴²⁾

2. HIPÓTESIS

Hipótesis general:

En nuestro grupo de investigación, con el objetivo de sintetizar nuevos ácidos carboxílicos, se ha realizado la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diversos heterociclos activados.

Se espera que el anhídrido trifluorometansulfónico active el grupo carbonilo de los derivados de las *p*-QMs sintetizadas, lo cual permitirá la reacción de adición nucleofílica 1,6 tipo Michael del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, para conducir a la formación de los respectivos ácidos carboxílicos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos generales:

- Extender los estudios previamente realizados en nuestro grupo de trabajo sobre la reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetena frente a heterociclos, en este caso las *p*-QMs, en la formación de los ácidos carboxílicos correspondientes.
- Preparar una nueva serie de ácidos carboxílicos mediante adiciones tipo 1,6 de Michael de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

3.2 Objetivos particulares:

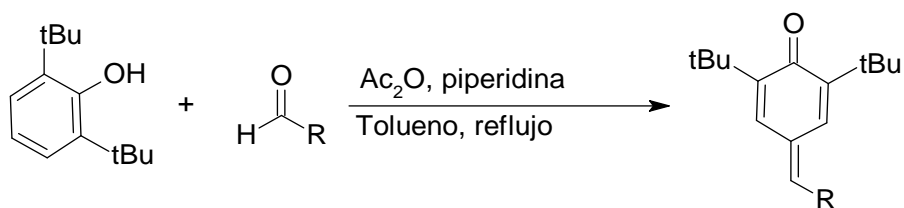
- Sintetizar una familia de *p*-QMs con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica mediante las metodologías reportadas en la literatura.
- Preparar una nueva serie de ácidos carboxílicos mediante el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.
- Caracterizar por medio de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM los nuevos compuestos sintetizados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de *p*-QMs

Para llegar a los objetivos previamente detallados se sintetizaron una serie de *p*-QMs funcionalizadas, haciendo reaccionar el 2,6 diterbutilfenol con diferentes aldehidos en presencia de piperidina como catalizador, con resultados que van de regulares a buenos dependiendo del aldehído utilizado. (**Figura 8**)

Obteniendo los mejores resultados con aldehídos sustituidos con grupos electro donadores.



Esquema 22. Síntesis de derivados de *p*-QMs.

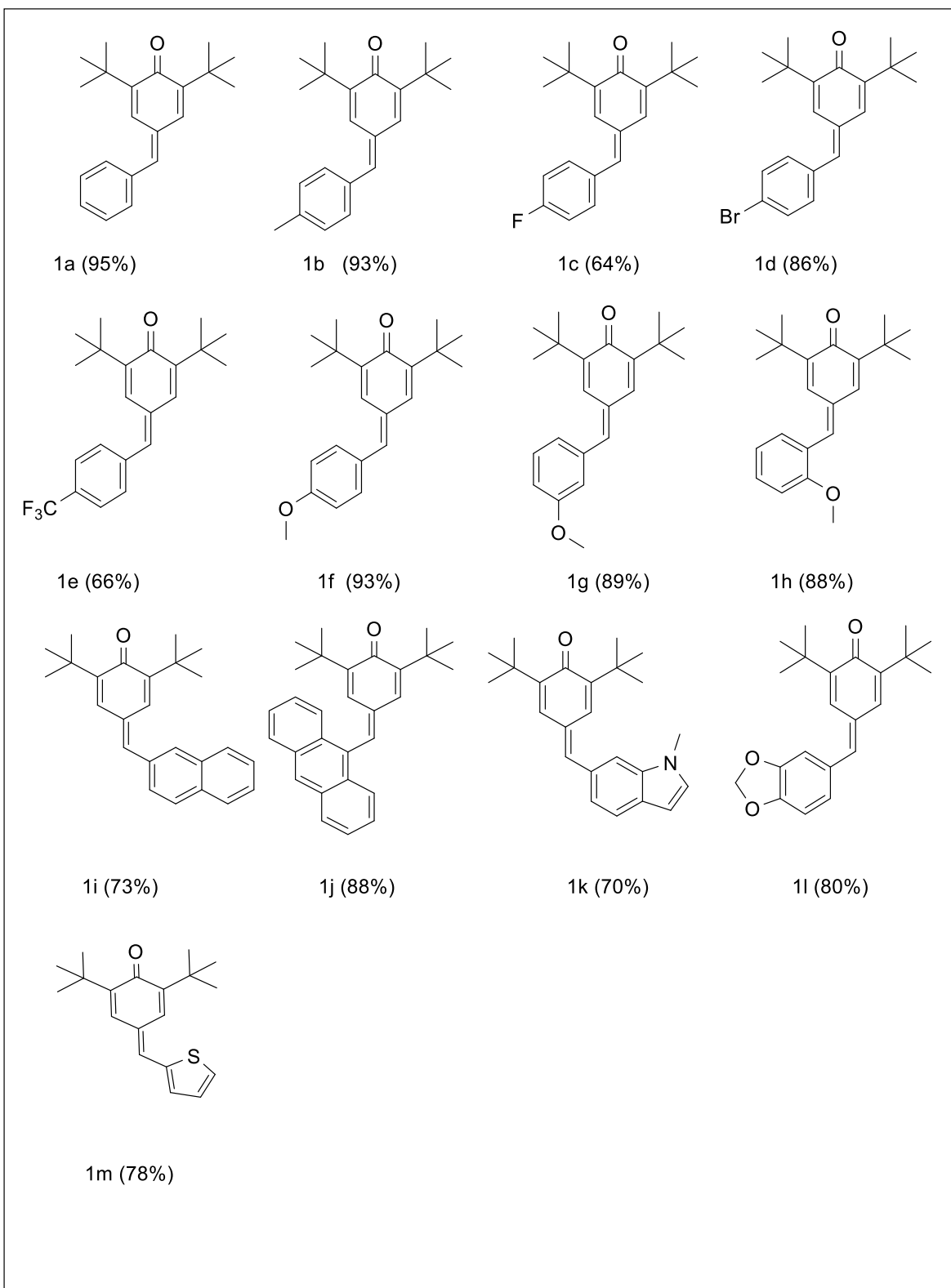
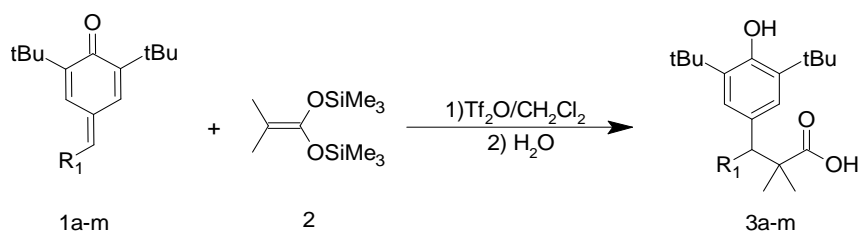


Figura 7. *p*-QMs sintetizadas.

4.2 Síntesis de los ácidos carboxílicos derivados de las *p*-QMs sustituidas

Con los derivados de *p*-QMs correspondientes, se llevó a cabo la síntesis de los ácidos carboxílicos.



Esquema 23. Adición tipo Michael 1,6 de acetal de dimetilos a *p*-QMs

Tabla 2. Rendimientos obtenidos

Entrada	Ácido carboxílico	R ₁	Rendimiento
1	3a	Ph	99 %
2	3b	4-Me-Ph	98 %
3	3c	4-F-Ph	90 %
4	3d	4-Br-Ph	82 %
5	3e	4-CF ₃ -Ph	90 %
6	3f	4-OMe-Ph	70 %
7	3g	3-OMe-Ph	70 %
8	3h	2-OMe-Ph	7 %
9	3i	Naftaleno	63 %
10	3j	Antraceno	98 %
11	3k	C ₉ H ₉ N	79 %
12	3l	C ₇ H ₆ O ₂	99 %
13	3m	Tiofeno	66 %

Se ha observado que la reactividad química de las *p*-QMs frente al acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena es exitosa, independientemente de las modificaciones en los grupos funcionales. No obstante, se han notado rendimientos ligeramente superiores en los derivados de *p*-QMs con sustituyentes electroattractores debido a la polarización sobre el otro extremo de la *p*-QMs como se evidencia comparando la entrada 3 y la entrada 6. También se ha identificado que los rendimientos son menos favorables cuando el sustituyente se ubica en posición orto o meta (entrada 7 y 8), esto debido al impedimento estérico. Por último, se ha identificado que esta reactividad es menor cuando modificamos el núcleo de *p*-QMs introduciendo un heterociclo como se evidencia en las entradas 11 y 13.

4.3 Espectroscopia de los nuevos compuestos.

La caracterización de los nuevos compuestos fue realizada mediante el uso de las técnicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM, confirmando la formación de los respectivos ácidos carboxílicos.

Debido a su similitud estructural, el compuesto **3f** será utilizado a modo de ejemplo para mostrar los datos espectroscópicos que permitieron confirmar la estructura de los ácidos carboxílicos derivados de las *p*-Qms.

4.3.1 Espectroscopía RMN ^1H 3f.

En el espectro de RMN de ^1H de **3f** (Figura 24), se observan las señales características que en general muestran todos los ácidos. Las señales de los protones de los anillos aromáticos aparecen entre 7.31-6.82 ppm. Los hidrógenos correspondientes a los carbonos 10 y 12 se presentan como un doble de dobles y aparecerán a campos más bajos debido a la desprotección que ejerce sobre estos protones los sustituyentes en posición para del anillo del anillo aromático, pudiéndolos diferenciar de esta forma de los hidrógenos correspondientes a los carbonos 9 y 13 que

aparecerán en campos más altos. Los hidrógenos de los carbonos 2 y 4 se muestran como una señal simple en 7.12 ppm debido a la ausencia de hidrógenos vecinos. La señal característica del alcohol unido a un anillo aromático resultado de la adición del acetal se ubica entre 5.06 ppm. La señal que nos indica la adición 1,6 del acetal (C-H) se encuentra en 4.31 ppm. Los hidrógenos asociados al *o*-metilo aparecen en 3.78 ppm, los protones propios de los *t*-butilos se encuentran en 1.41 ppm como una señal simple debido a que son magnéticamente equivalentes, finalmente, los protones de los dos metilos propios del acetal se encuentran en 1.26 y 1.25 ppm presentándose como dos señales simples a pesar de ser magnéticamente equivalentes como consecuencia de los efectos de protección y desprotección de los electrones.

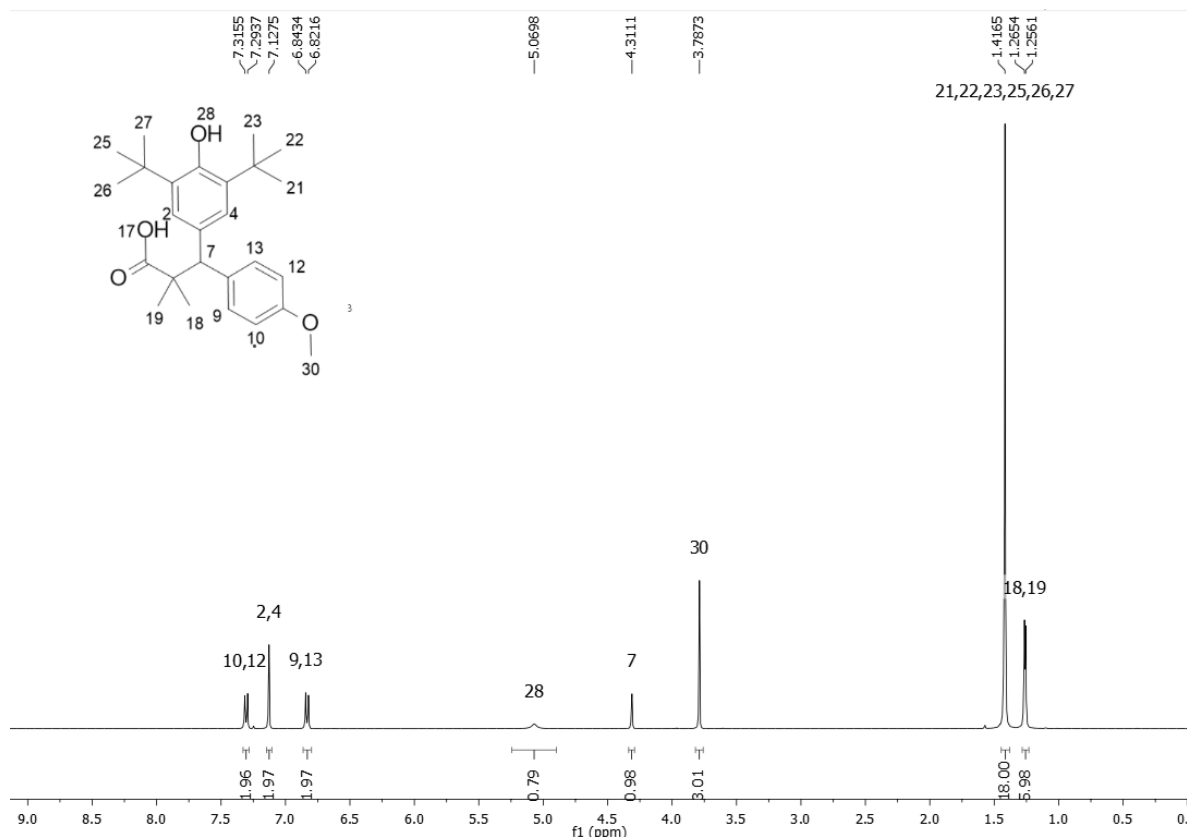


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H del ácido **3f**.

En la Tabla 3 se muestran los valores obtenidos para la señal del metino CH que nos indica la adición exitosa del acetal a la posición 6 de todas las *p*-QMs sintetizadas observándose ligeras variaciones en el desplazamiento dependiendo de los sustituyentes.

Tabla 3. Resumen señales RMN ¹H

Entrada	Ácido carboxílico	R ₁	RMN ¹ H (ppm) CH
1	3a	Ph	4.35
2	3b	4-Me-Ph	4.29
3	3c	4-F-Ph	4.31
4	3d	4-Br-Ph	4.30
5	3e	4-CF ₃ -Ph	4.39
6	3f	4-OMe-Ph	4.31
7	3g	3-OMe-Ph	4.29
8	3h	2-OMe-Ph	4.99
9	3i	Naftaleno	4.51
10	3j	Antraceno	4.41
11	3k	C ₉ H ₉ N	4.62
12	3l	C ₇ H ₆ O ₂	4.26
13	3m	Tiofeno	4.77

Como se evidencia en la tabla anterior, tanto los sustituyentes electroattractores como los electrodonadores no alteran demasiado la región en la que se presenta la señal de hidrógeno correspondiente al metino. Incluso al modificar el núcleo de las *p*-QMs, dicha señal permanece en regiones similares. Sin embargo, es importante destacar que cuando el sustituyente se ubica en posición orto, como se evidencia en la entrada 8, se observa un desplazamiento de esta señal hacia campo

ligeramente más bajo, esto debido a interacciones intermoleculares. De igual forma, cuando el sustituyente es muy electronegativo como en el caso de la entrada 4 y 5, debido a un efecto inductivo la señal aparece en campos más altos.

4.3.2 Espectroscopía RMN ^{13}C **3f**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) de **3f**, se evidencian los factores de importancia para la elucidación de esta molécula, debido a que en alta frecuencia aparecen los picos de los átomos de $\text{C}=\text{O}$ del ácido en 184 ppm, las señales correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos se encuentra entre 151-110 ppm, en 58 ppm se observa la señal correspondiente al carbono en posición 6 donde se adicionó el acetal, en 30 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos de los *t*-butilos, y finalmente la señal de los metilos propios del acetal en 24 y 23 ppm.

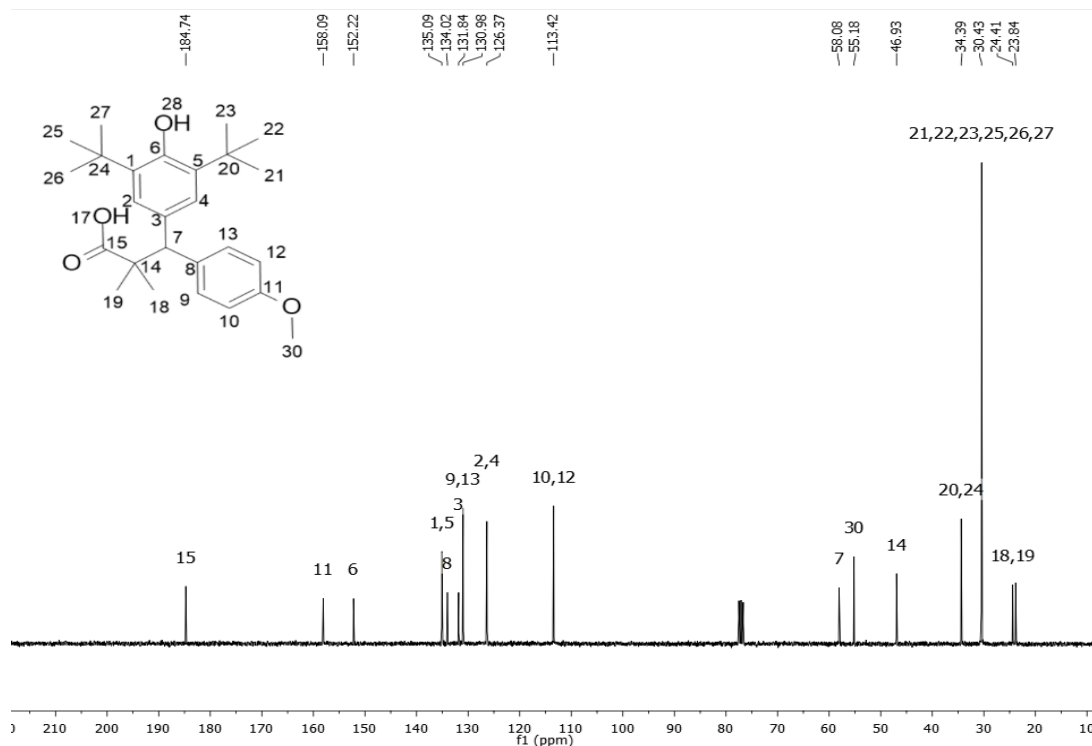


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C del ácido **3f**.

En la Tabla 4 se resumen la señal característica del grupo carbonilo RMN ^{13}C de cada uno de los nuevos ácidos sintetizados, con desplazamiento semejantes al ácido **3f** para las señales características.

Tabla 4. Resumen señales RMN ^{13}C

Ácido carboxílico	R ₁	RMN ^{13}C (ppm) C=O
3a	Ph	184.08
3b	4-Me-Ph	184.52
3c	4-F-Ph	184.53
3d	4-Br-Ph	184.32
3e	4-CF ₃ -Ph	183.97
3f	4-OMe-Ph	184.52
3g	3-OMe-Ph	182.64
3h	2-OMe-Ph	184.72
3i	Naftaleno	179.05
3j	Antraceno	183.65
3k	C ₉ H ₉ N	179.09
3l	C ₇ H ₆ O ₂	184.32
3m	Tiofeno	184.19

Como se puede apreciar en la tabla previa, tanto los sustituyentes electroattractores como los electrodonadores no generan cambios en la región donde se manifiesta la señal. Aún al realizar modificaciones en el núcleo de las *p*-quinonas, la posición se mantiene en valores semejantes. Poniendo en evidencia la adición exitosa del acetal sobre diferentes núcleos de *p*-QMs.

4.3.3 Espectroscopía IR 3f.

En el espectro de infrarrojo de la molécula **3f** (Figura 19), se observa la banda característica para el grupo carbonilo en 1696 cm^{-1} .

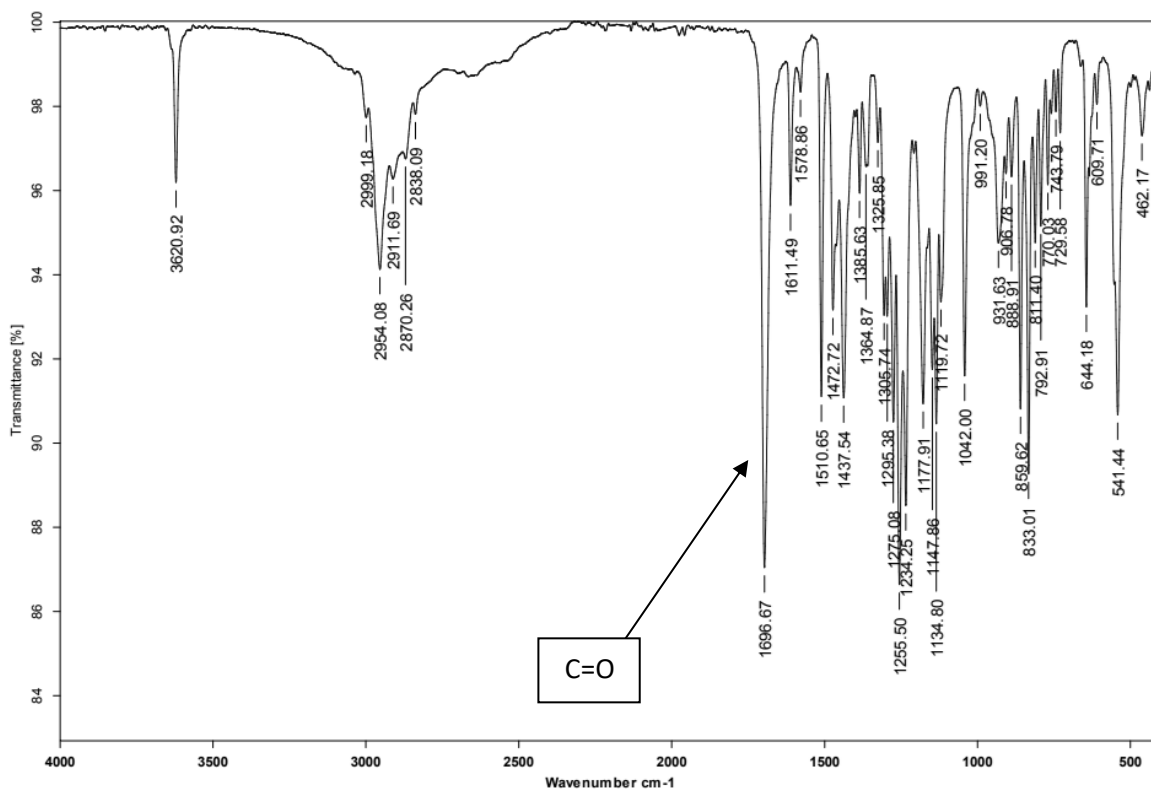


Figura 10. Espectro IR del ácido **3f**.

En la Tabla 5 aparecen las bandas de estiramiento del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos restantes, reportando valores similares al ácido **3f**.

Tabla 5. Resumen señales IR

Ácido carboxílico	Tipo de vibración	Frecuencia de vibración (cm ⁻¹)
3a	C=O	1707
3b		1699
3c		1690
3d		1688
3e		1701
3f		1696
3g		1696
3h		1687
3i		1698
3j		1696
3k		1696
3l		1696
3m		1703

Con los resultados expuestos en la tabla anterior se demuestra una vez más la adición exitosa del acetal a los derivados de *p*-QMs.

4.3.4 Estudio espectrometría de masas.

El espectro de masas por la técnica de DART+ funciona mediante la ionización indirecta por la transferencia de protón, por tal motivo el espectro se caracteriza por la presencia de picos correspondientes a $[M+1]$ o $[M+H]^+$ o $[M+18]^+$ o $[M+NH_4]^+$.

La obtención del pico $[M+18]^+$ a 430 m/z permitió confirmar la identidad del compuesto 3f, de la misma manera en 325 m/z se observa una señal correspondiente al fragmento de la pérdida de todo el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena.

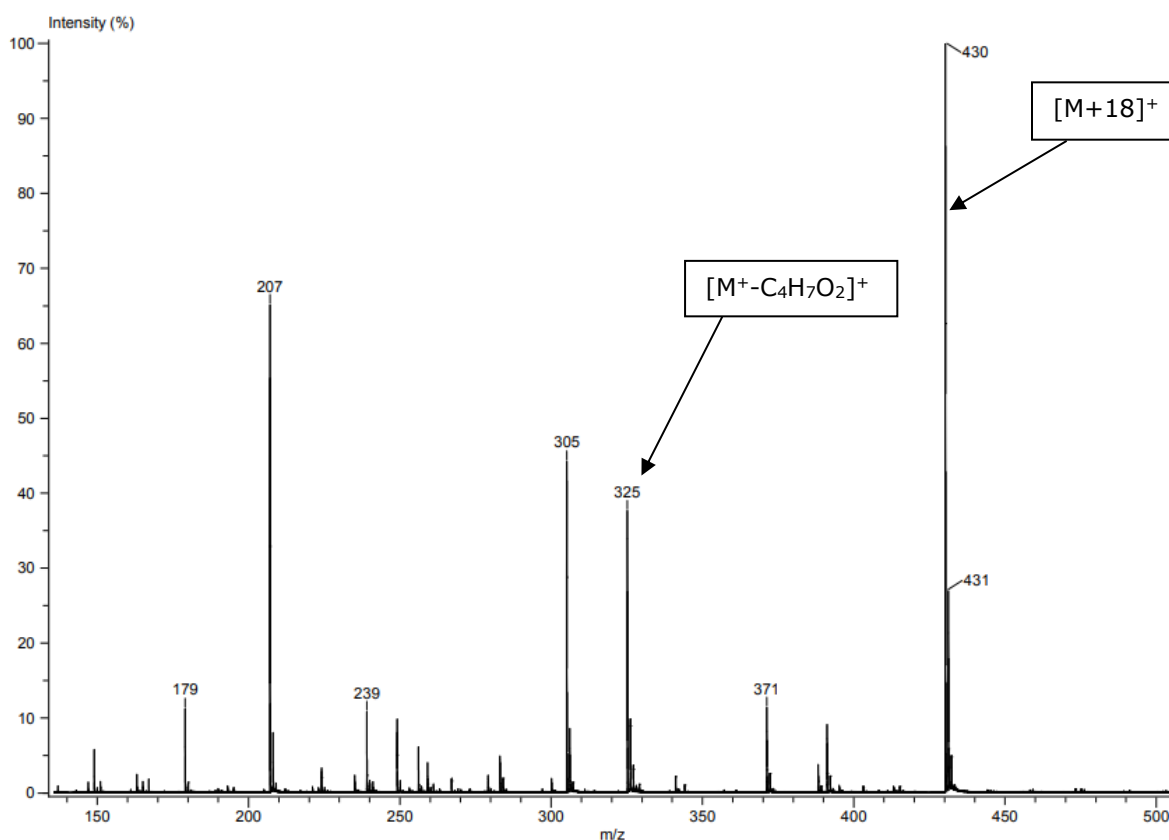


Figura 11. Espectro de masas del ácido **3f**.

En la Figura 22 se muestra el espectro de masas exactas obtenido por la técnica DART+ del ácido **3f**, que confirma la estructura de este. Fue calculado para $[M+18]^+$ encontrado 430.29625 con respecto al teórico que es de 430.29573.

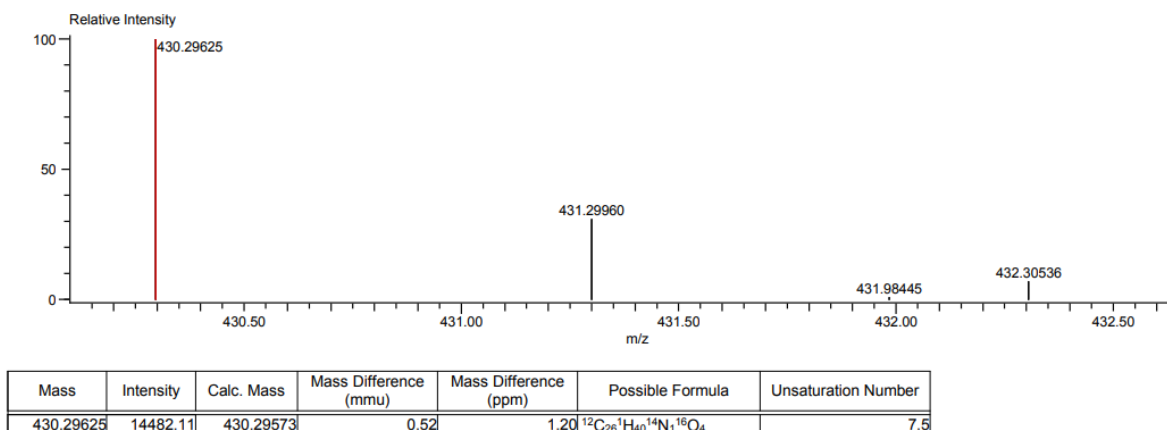


Figura 12. Espectro de masas exactas del ácido **3f**.

De la misma manera, en la Tabla 6 se presentan los valores obtenidos en espectrometría de masas por la técnica DART+, correspondientes a los iones moleculares $[M+18]^+$ de los ácidos carboxílicos.

Tabla 6. Resumen valores obtenidos espectroscopía de masas

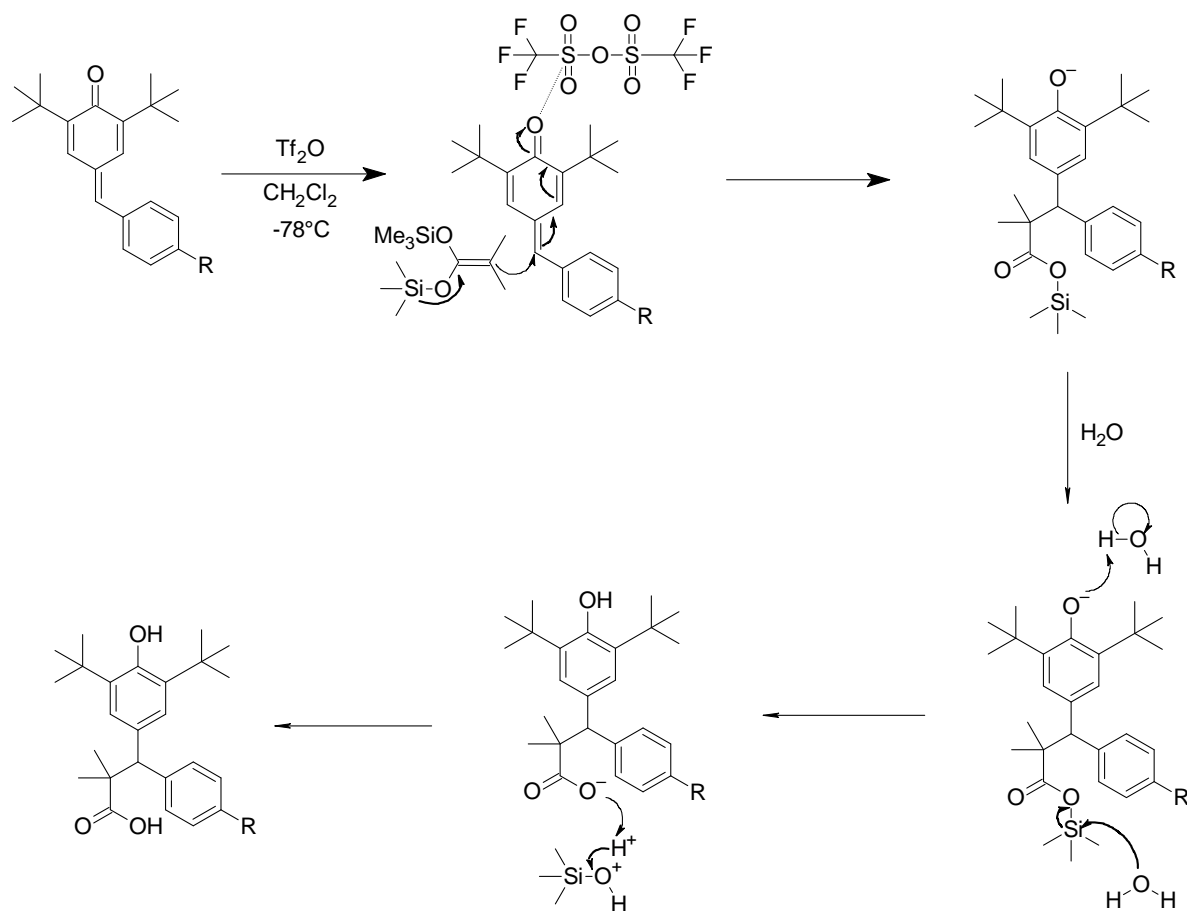
Ácido carboxílico	R ₁	Masa obtenida	Posible fórmula	Número insaturaciones
3a	Ph	400.2835	C ₂₅ H ₃₇ N ₁ O ₃	7.5
3b	4-Me-Ph	414.3008	C ₂₆ H ₄₀ N ₁ O ₃	7.5
3c	4-F-Ph	418.2763	C ₂₅ H ₃₇ F ₁ N ₁ O ₃	7.5
3d	4-Br-Ph	478.1949	C ₂₅ H ₃₇ Br ₁ N ₁ O ₃	7.5
3e	4-CF ₃ -Ph	468.2726	C ₂₆ H ₃₇ F ₃ N ₁ O ₃	7.5
3f	4-OMe-Ph	430.2962	C ₂₆ H ₄₀ N ₁ O ₄	7.5
3g	3-OMe-Ph	430.2955	C ₂₆ H ₄₀ N ₁ O ₄	7.5

3h	2-OMe-Ph	413.2712	C ₂₆ H ₃₇ O ₄	8.5
3i	Naftaleno	450.3008	C ₂₉ H ₄₀ N ₁ O ₃	10.5
3j	Antraceno	483.2918	C ₃₃ H ₃₉ O ₃	14.5
3k	C ₉ H ₉ N	436.2841	C ₂₈ H ₃₈ N ₁ O ₃	10.5
3l	C ₇ H ₆ O ₂	444.2745	C ₂₆ H ₃₈ N ₁ O ₅	8.5
3m	Tiofeno	444.2745	C ₂₃ H ₃₃ O ₃ S ₁	8.5

Finalmente, los valores obtenidos para cada molécula concuerdan con la masa teórica calculada. De esta manera confirmamos la síntesis exitosa de las 13 moléculas expuestas en el presente trabajo.

4.4 Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, se lleva a cabo la activación del anillo de la *p*-QMs por medio del anhídrido trifluorometansulfónico. Posteriormente, se efectúa el ataque nucleofílico del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena en la posición C6 del heterociclo activado. Seguido de la hidrólisis del enlace O-Si y del enlace O-S formándose el ácido carboxílico correspondiente.



Esquema 24. Propuesta de mecanismo de reacción para la síntesis de ácidos carboxílicos derivados de *p*-QMs.

5. Conclusiones

El anhídrido trifluorometensulfónico activó el grupo carbonilo presente en las *p*-QMs, permitiendo la adición nucleofílica del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena en la posición 6 de las *p*-QMs, llevando a la formación de los correspondientes ácidos carboxílicos.

Se sintetizaron y caracterizaron por medio de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM, una nueva familia de 13 ácidos carboxílicos derivados de las *p*-QMs sustituidas.

Se propone un mecanismo de reacción para la síntesis de dichos ácidos.

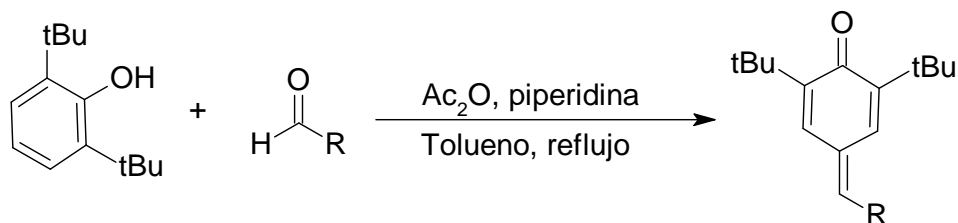
En ausencia del anhídrido trifluorometensulfónico la reacción de adición nucleofílica del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre la posición 6 de las *p*-QMs sintetizadas no se lleva a cabo.

6. Metodología experimental.

6.1 Equipos, Reactivos y disolventes

Todos los reactivos y disolventes utilizados son productos comerciales marca Sigma Aldrich. Se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los compuestos obtenidos en el presente trabajo fueron caracterizados por espectroscopia de IR, utilizando un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla de KBr o película, todos los resultados fueron expresados en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) se realizaron en un equipo Bruker Advance III. Utilizando como disolventes deuterados (CDCl_3 , DMSO-d). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) con TMS como referencia interna. Para los espectros de masas se utilizó un equipo AccuTOF JMS-T100LC para la técnica de DART.

6.2 Síntesis general de los derivados de *p*-QMs

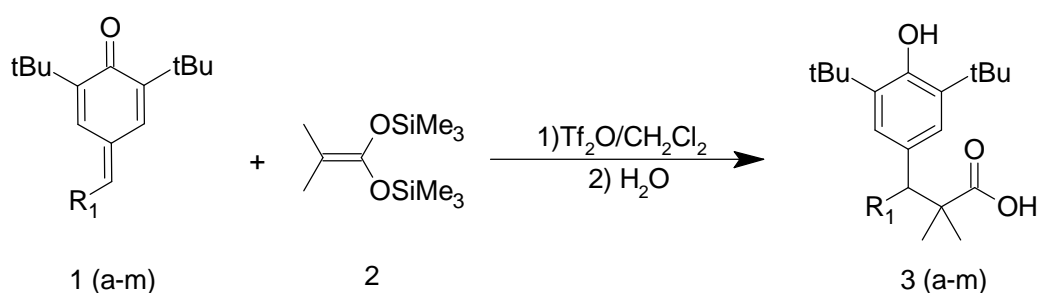


Esquema 25. Síntesis de derivados de *p*-QMs.

En el presente trabajo los derivados de *p*-QMs, fueron preparados de acuerdo con la metodología descrita en la literatura por Amerender y colaboradores.⁽¹¹⁾ Como primer paso se adicionó 1 g del aldehído correspondiente en conjunto con un equivalente de *di-terc*-butilfenol en 20 mL de tolueno. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo en conjunto con una trampa Dean-Stark. Después de una hora se adicionaron 2 equivalentes de piperidina, el tiempo de reacción total fue de 24 horas. Una vez que la mezcla de reacción se encontraba por debajo

de los 100 °C se adicionaron 2 equivalentes de anhídrido acético y se dejó en agitación durante 15 minutos. La fase orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, esta se lavó con agua y salmuera. Posteriormente la fase orgánica se filtró y se secó haciéndola pasar por una columna de percolación con sulfato de sodio. Finalmente el producto crudo se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice, usando con eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo.

6.3 Procedimiento general para la síntesis de ácidos carboxílicos.

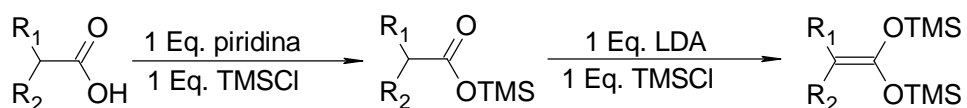


Esquema 26. Adición tipo Michael 1,6 de acetal de dimetilos a derivados de *p*-QMs.

En una vial de vidrio provisto de agitación magnética, se colocaron 0.2 g (2.89 mmol) de *p*-QMs con 15 ml de CH₂Cl₂, la disolución formada se enfrió a -78°C, al alcanzar la temperatura se adicionó Tf₂O (1.2 Eq., 3.46 mmol). Después de una hora de activación se adicionó lentamente acetal de cetena (1.2 Eq, 3.46 mmol), Dejando al medio de reacción el tiempo de reacción total de 24 hrs. Una vez concluida la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. El crudo de reacción fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice, usando con eluyente una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo en proporciones variables, adicionalmente se purifico con una placa preparativa de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo en proporción (80:20).

6.4 Síntesis general de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena

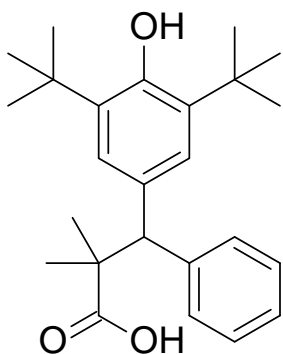
En el presente trabajo los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, fueron preparados de acuerdo a la metodología descrita en la literatura por Ainsworth.⁽³⁴⁾ El método consiste primeramente en la reacción ácido-base del ácido carboxílico de elección, con piridina adicionando después cloruro de trimetilsilano. Una vez sintetizado el éster de trimetilsilicio, se hizo reaccionar con LDA y posteriormente se agregó el cloruro de trimetilsilano, obteniendo los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena por destilación a presión reducida (275mmHg).



Esquema 27. Síntesis de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

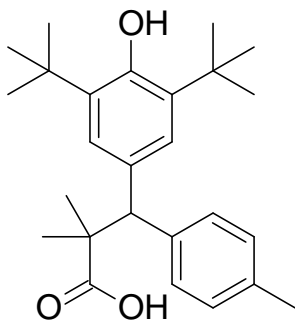
7. Caracterización espectroscópica

1a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.68 mmol) de la *p*-QMs **1a**, 0.2 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.82 mmol), 0.14 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.82 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2979 (COO-H), 1707 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (d, *J*=7.08 MHz, 2H, CH), 7.30-7.20 (m, 3H, CH), 7.12 (s, 2H, CH), 5.06 (s, 1H, OH), 4.35 (s, 1H, CH), 1.40 (s, 18H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.08 (C=O), 152.20 (C-OH), 141.78 (C), 135.00 (C), 131.44 (C), 129.91 (CH), 127.92 (CH), 126.39 (CH), 126.29 (CH), 58.75 (CH), 46.68 (CH), 34.29 (C), 30.32 (CH₃), 24.30 (CH₃), 23.90 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 295 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺ 400 (70) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₅H₃₈O₃N 400.2851, observada 454.2834.

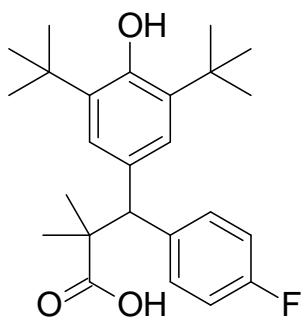
2a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.50 mmol) de la *p*-QMs **1b**, 0.15 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.6 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.6 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2965 (COO-H), 1699 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.25 (d, *J*=6.03 MHz, 2H, CH), 7.12 (s, 2H, CH), 7.07 (d, *J*=6.2 MHz, 2H, CH), 5.04 (s, 1H, OH), 4.29 (s, 1H, CH), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 18H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.52 (C=O), 152.18 (C-OH), 138.71 (C), 135.73 (C), 134.99 (C), 131.67 (C), 129.81 (CH), 128.67 (CH), 126.37 (CH), 58.48 (CH), 46.81 (C), 34.31 (C), 30.36 (CH₃), 24.32 (CH₃),

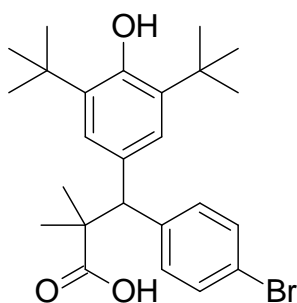
23.83 (CH₃), 20.94 (CH₃). EM-DART+m/z (%):309 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺ 414 (84) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₄₀N₁O₃ 414.2991, observada 414.3008.

3a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.50 mmol) de la *p*-QMs **1c**, 0.15 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.6 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.6 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2955 (COO-H), 1690 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) =7.32-7.28 (m, 2H, CH), 7.06 (s, 2H, CH), 6.94 (d, J=13.05 MHz, 2H, CH), 5.07 (s, 1H, OH), 4.31 (s, 1H, CH), 1.38 (s, 18H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.53 (C=O), 160.59 (d, J=182.57, C-F), 152.42 (C-OH), 137.75 (C), 135.26 (C), 131.45 (CH), 131.36 (C), 131.30 (CH), 126.41 (CH), 114.95 (CH), 114.74 (CH), 58.01 (CH), 46.74 (C), 34.44 (C), 30.42 (CH₃), 24.16 (CH₃). EM-DART+m/z (%):313 (40) [M-C₄H₇O₂]⁺ 418 (100) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₅H₃₇F₁N₁O₃ 418.2757, observada 418.2763.

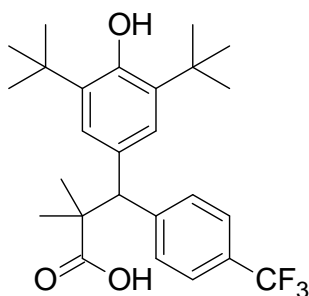
4a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.43 mmol) de la *p*-QMs **1d**, 0.13 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.52 mmol), 0.09 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.52 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2955 (COO-H), 1688 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 (d, J= 8.49 MHz, 2H, CH), 7.24 (t, J=15.33 MHz, 2H, CH), 7.06 (s, 2H, CH), 5.09 (s, 1H, OH), 4.30 (s, 1H, CH), 1.40 (s, 18H, CH₃), 1.26 (s, 6H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.32 (C=O), 152.42 (C-OH), 141.01 (C), 135.22 (C), 131.62 (C),

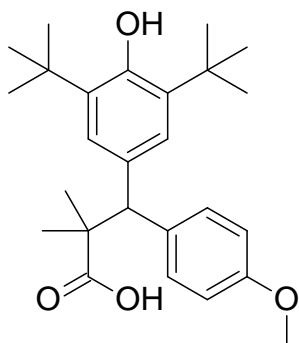
131.08 (CH), 130.86 (CH), 126.34 (CH), 120.37 (C-Br), 58.12 (CH), 46.51 (C), 34.37 (C), 30.35 (CH₃), 24.25 (CH₃), 24.05 (CH₃). EM-DART+m/z (%):373 (55) [M-C₄H₇O₂]⁺ 478 (100) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₅H₃₇Br₁N₁O₃ 478.1956, observada 478.1949.

5a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.44 mmol) de la *p*-QMs **1e**, 0.13 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.52 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.52 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2959 (COO-H), 1701 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.54-7.46 (m, 4H, CH), 7.07 (s, 2H, CH), 5.10 (s, 1H, OH), 4.39 (s, 1H, CH), 1.40 (s, 18H, CH₃), 1.27 (s, 6H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 183.97 (C=O), 152.52 (C-OH), 146.08 (C), 135.35 (C), 130.10 (CH), 128.58 (JCF₃= 96.75 Hz, C) 126.36 (CH), 124.86 (dd, J= 11.25 Hz, C-H), 58.57 (CH), 46.51 (C), 34.32 (C), 30.28 (CH₃), 24.44 (CH₃), 23.95 (CH₃). EM-DART+m/z (%):363 (60) [M-C₄H₇O₂]⁺ 468 (100) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₃₇F₃N₁O₃ 468.2725, observada 468.2726.

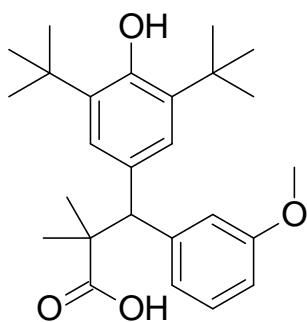
6a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.48 mmol) de la *p*-QMs **1f**, 0.14 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.58 mmol), 0.11 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.58 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2954 (COO-H), 1696 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) =7.30 (d, J=6.54 MHz, 2H, CH), 7.13 (s, 2H, CH), 6.83 (d, J=6.6 MHz, 2H, CH), 5.07 (s, 1H, OH), 4.31 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 18H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃).

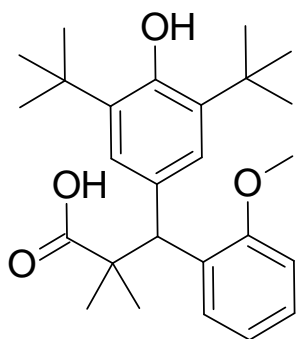
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.74 (C=O), 1528.09 (C-OH), 152.22 (C), 135.09 (C), 134.02 (C), 131.84 (C), 130.98 (C), 126.37 (CH), 113.42 (CH), 58.08 (CH), 55.18 (CH₃), 46.93 (C), 34.39 (CH₃), 30.43 (CH₃), 24.41 (CH₃), 23.84 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 325 (40) [M-C₄H₇O₂]⁺ 430 (100) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₄₀N₁O₄ 430.2957, observada 430.2962.

7a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.48 mmol) de la *p*-QMs **1g**, 0.14 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.58 mmol), 0.11 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.58 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2953 (COO-H), 1696 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44 (d, J=6.03 MHz, 2H, CH), 7.12 (s, 2H, CH), 7.07 (d, J=6.15 MHz, 2H, CH), 5.04 (s, 1H, OH), 4.29 (s, 1H, CH), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 18H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 182.64 (C=O), 159.14 (C-OMe), 152.29 (C-OH), 143.34 (C), 135.02 (C), 131.24 (C), 128.82 (CH), 126.39 (CH), 122.33 (CH), 116.00 (CH), 111.62 (CH), 58.85 (CH), 55.08 (CH₃), 46.71 (C), 34.31 (C), 30.34 (CH₃), 24.29 (CH₃), 24.13 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 325 (100) [M+-C₄H₇O₂]⁺ 430 (45) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₄₀N₁O₄ 430.2957, observada 430.2955.

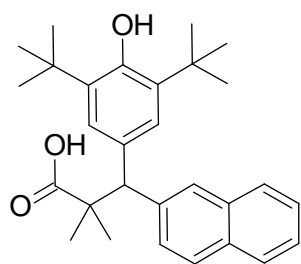
8a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.48 mmol) de la *p*-QMs **1h**, 0.14 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.58 mmol), 0.11 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.58 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2953 (COO-H), 1687 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.25 (d, J=6.18 MHz, 2H, CH), 7.19-7.09 (m,

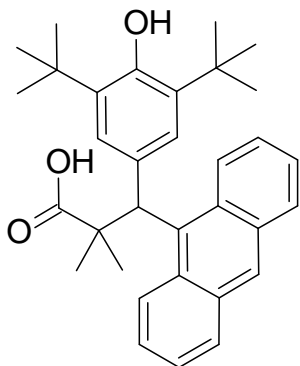
2H, CH), 6.9-6.8 (m, 2H, CH), 5.64 (s, 1H, OH), 4.99 (s, 1H, CH), 3.7 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 18H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.72 (C=O), 157.56 (C-OMe), 152.00 (C-OH), 134.74 (C), 131.77 (C), 130.84 (C), 129.91 (CH), 127.25 (CH), 126.70 (CH), 120.02 (CH), 110.91 (CH), 55.51 (CH), 49.71 (CH₃), 46.60 (C), 34.34 (C), 30.42 (CH₃), 24.84 (CH₃), 24.02 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 325 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺ 412 (10) [M+1]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₃₇O₄ 413.26918, observada 413.2712.

9a)



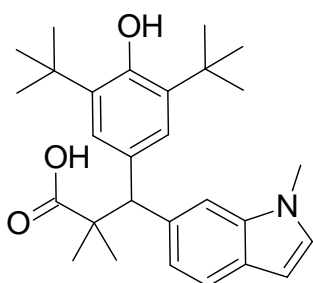
Fue preparado a partir de 0.2 g (0.46 mmol) de la *p*-QMs **1i**, 0.13 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.55 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.55 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2953 (COO-H), 1698 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.30 (s, 1H, COOH), 7.92-7.79 (m, 4H, CH), 7.52 (d, J=8.58, 1H, CH), 7.44 (t, J=3.72, 2H, CH), 7.21 (s, 2H, CH), 6.84 (s, 1H, OH), 4.51 (s, 1H, CH), 1.39 (s, 18H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 179.05 (C=O), 152.63 (C-OH), 140.45 (C), 138.85 (C), 133.24 (C), 132.75 (C), 132.05 (C), 128.96 (CH), 128.47 (CH), 128.17 (CH), 127.74 (CH), 127.51 (CH), 126.41 (CH), 126.01 (CH), 58.93 (CH), 46.22 (C), 35.02 (C), 30.95 (CH₃), 25.33 (CH₃), 24.66 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 345 (55) [M-C₄H₇O₂]⁺ 450 (75) [M+1]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₉H₄₀N₁O₃ 450.3008, observada 450.3008.

10a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.42 mmol) de la *p*-QMs **1j**, 0.12 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.50 mmol), 0.09 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.50 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2957 (COO-H), 1696 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = , 7.78 (d, J= 7.68,1H, CH), 7.52 (d, J=7.71, 1H, CH), 7.40-7.36 (m, 2H, CH), 7.33 (s, 2H, CH), 7.26-7.14 (m, 3H, CH), 6.97 (s, 1H, CH), 5.25 (s, 1H, OH), 4.41 (s, 1H, CH), 1.37 (s, 18H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 179.05 (C=O), 153.18 (C-OH), 141.06 (C), 137.19 (C), 136.52 (C), 135.50 (C), 134.80 (C), 134.67 (C), 129.91 (CH), 129.47 (CH), 128.84 (CH), 128.07 (CH), 127.04 (CH), 126.74 (CH), 126.44 (CH), 125.94 (CH), 125.53 (CH), 123.59 (CH), 53.68 (CH), 50.99 (C), 34.32 (C), 30.21 (CH₃), 23.25 (CH₃), 22.53 (CH₃).EM-DART+m/z (%):395 (100) [M-C₄H₇O₂]⁺ 432 (15) [M+1]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₃₃H₃₉O₃ 483.2899, observada 483.2918.

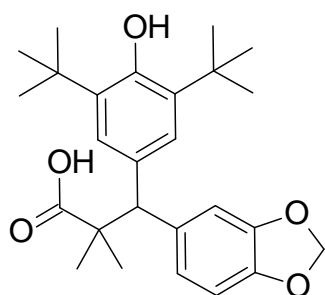
11a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.46 mmol) de la *p*-QMs **1k**, 0.13 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.55 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.55 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹):2949 (COO-H), 1696 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) =12.00 (s, 1H, COOH), 7.48 (s, 1H, CH), 7.45 (d, J=3.69 MHz, 1H, CH), 7.34 (d, J=8.13, 1H, CH), 7.15 (s, 2H, CH), 7.09 (t, J=14.52, 1H, CH), 6.96 (t, J=14.52 MHz, 1H, CH), 6.73 (s, 1H, OH), 4.62 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 18H, CH₃), 1.16 (s,6H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 179.09 (C=O), 152.39 (C-OH), 138.41 (C),

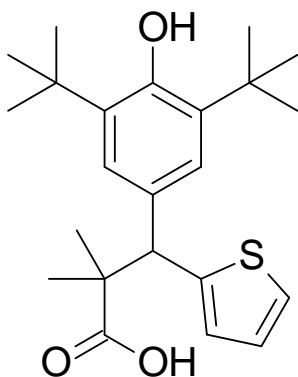
136.08 (C), 132.55 (C), 129.01 (C), 127.21 (CH), 126.53 (CH), 121.41 (C), 119.26 (CH), 118.81 (CH), 114.93 (CH), 109.74 (CH), 55.39 (CH), 46.71 (C), 34.93 (C), 32.87 (CH₃), 30.98 (CH₃), 24.91 (CH₃), 23.49 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 348 (95) [M-C₄H₇O₂]⁺ 436 (45) [M+1]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₈H₃₈N₁O₃ 436.2851, observada 436.2841.

12^a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.46 mmol) de la *p*-QMs **11**, 0.13 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.55 mmol), 0.10 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.55 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2956 (COO-H), 1696 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.10 (s, 2H, CH), 6.83 (d, J= 8.64 MHz, 2H, CH), 6.71 (d, J=7.89 MHz, 2H, CH), 5.92 (s, 2H, CH₂), 5.06 (s, 1H, OH), 4.26 (s, 1H, CH), 1.41 (s, 18H, CH₃), 1.26 (s, 6H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.32 (C=O), 152.36 (C-OH), 147.34 (C), 146.05 (C), 135.79 (C), 135.21 (C), 131.66 (C), 126.32 (CH), 123.13 (CH), 110.54 (CH), 107.79 (CH), 100.90 (CH₂), 58.51 (CH), 46.87 (C), 34.43 (C), 30.45 (CH₃), 24.45 (CH₃), 24.06 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 339 (45) [M-C₄H₇O₂]⁺ 444 (100) [M+18]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₃₈N₁O₅ 444.2750, observada 444.2745.

13a)



Fue preparado a partir de 0.2 g (0.51 mmol) de la *p*-QMs **1m**, 0.14 mL del acetal de cetena **2** (1.2 Eq, 0.62 mmol), 0.11 mL Tf₂O (1.2 Eq, 0.55 mmol). Se obtuvo como un sólido blanco. IR (KBr, pastilla) (cm⁻¹): 2948 (COO-H), 1703 (C=O). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 (s, 2H, CH), 7.21 (d, J= 5.07 MHz, 1H, CH), 7.06 (d, J=2.79 MHz, 1H, CH), 6.98-6.95 (m, 1H, CH), 5.16 (s, 1H, OH), 4.77 (s, 1H, CH), 1.48 (s, 18H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃) 1.26 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 184.19 (C=O), 152.65 (C-OH), 143.83 (C), 135.12 (C), 130.12 (C), 126.94 (CH), 126.57 (CH), 126.07 (CH), 124.12 (CH), 54.53 (CH), 47.90 (C), 34.36 (C), 30.39 (CH₃), 23.34 (CH₃), 22.92 (CH₃). EM-DART+m/z (%): 300 (45) [M-C₄H₇O₂]⁺ 389 (100) [M+1]⁺. EMAR-DART+m/z: calculada para C₂₆H₃₈N₁O₅ 444.2750, observada 444.2745.

Bibliografía APA

- 1.- Perlmutter, P., & Tabone, M. (1995). A Simple Route to Substituted β -Amino Ester Precursors of Carbapenem Antibiotics. *Journal of Organic Chemistry*, 60(3), 719-720
- 2.- Vuagnoux-Daugustin, M., & Alexakis, A. (2007). Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Trialkylaluminium Reagents to Trisubstituted Enones: Construction of Chiral Quaternary Centers. *Chemistry - A European Journal*, 13(33), 9647-9662. DOI: 10.1002/chem.200701001.
- 3.- Alexakis, A., & Benhaim, C. (2002). Enantioselective Copper-Catalysed Conjugate Addition. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(19), 3221-3228. DOI: 10.1002/1099-0690(200210)2002:19<3221::AID-EJOC3221>3.0.CO;2-U
- 4.- Makino, K., Hara, O., Takiguchi, Y., Katano, T., Asakawa, Y., Hatano, K., & Hamada, Y. (2003). Efficient construction of 1,2-dihydroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline rings using tandem Michael-aldol reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(50), 8925-8929. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.10.011. Volume 44, Issue 50.
- 5.- Zhou, Y. F., Li, X., Li, W. J., Wu, C. L., Liang, X. M., & Ye, J. X. (2010). Asymmetric Organocatalytic Michael Addition of α,β -Unsaturated Ketone with 1,2,4-Triazole. *Synlett*, (15), 2357-2360. DOI: 10.1055/s-0030-1258040.
- 6.- Csáký, A. G., de la Herrána, G., & Murcia, M. C. (2010). Conjugate addition reactions of carbon nucleophiles to electron-deficient dienes. *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4080-4102. DOI: 10.1039/b924486g.

- 7.- Silva, E.M.P., & Silva, A.M.S. (2012). 1,6-Conjugate Addition of Nucleophiles to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Diunsaturated Systems. *Synthesis*, 44(20), 3109-3128. DOI: 10.1055/s-0032-1316778.
- 8.- Ralls, J.W. (1959). Unsymmetrical 1,6-Additions to Conjugated Systems. *Chemical Reviews*, 59(2), 329-344. DOI: 10.1021/cr50026a003.
- 9.- Chu, W.-D., Zhang, L.-F. (Zhang, Le-Fen), (2013, August 26). Asymmetric Catalytic 1,6-Conjugate Addition/Aromatization of para-Quinone Methides: Enantioselective Introduction of Functionalized Diarylmethine Stereogenic Centers. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(35), 9229-9233. DOI: 10.1002/anie.201303928.
- 10.- Parra Andmariola, T. A. (2015, May 18). para-Quinone Methide: A New Player in Asymmetric Catalysis. *ChemCatChem*, 7(10), 1524-1526. DOI: 10.1002/cctc.201500176.
- 11.- Li, P., Ma, Y., Wang, K., Shi, X., Yang, J., & Liu, G. (2022). Design, synthesis and antitumor activity of potent and safe para-quinone methides derivatives in vitro and in vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113893.
- 12.- Caruana, L., Fochi, M. F., & Bernardi, L. (2015). The Emergence of Quinone Methides in Asymmetric Organocatalysis. *Molecules*, 20(7), 11733-11764. <https://doi.org/10.3390/molecules200711733>.
- 13.- Omura, K. (1992). Reinvestigation on the Reaction of 2,6-Di-tert-butylbenzoquinone Methide and 2,6-Di-tert-butylphenol. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 306-312. DOI: 10.1021/jo00027a053.
- 14.- Toteva M.M, Moran M., Amyes T. L., & Richard JP. (2003). Substituent Effects on Carbocation Stability: The pK R for p-Quinone Methide. *Journal*

of the American Chemical Society, 125(29), 8814-8819. DOI: 10.1021/ja029588v.

15.- Roiser, L. (Lukas), & Waser, M. (Mario). (2017). Enantioselective Spirocyclopropanation of para-Quinone Methides Using Ammonium Ylides. *Organic Letters*, 19(9), 2338-2341. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00869.

16.- Burra, A. G. (Amarender G.), Uredi, D. (Dilipkumar), Motati, D. R. (Damoder R.), Fronczek, F. R. (Frank R.), & Watkins, E. B. (Blake). (2022). Remote Functionalization of 8-Substituted Quinolines with para-Quinone Methides: Access to Unsymmetrical Tri(hetero)arylmethanes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(32). DOI: 10.1002/ejoc.202200191.

17.- Nakagawa, R. (Risa), Uno, T. (Takahiro), Kubo, M. (Masataka), & Itoh, T. (Takahito). (Año). Asymmetric anionic polymerization of 7-cyano-7-phenyl-1,4-benzoquinone methide. *Polymer Bulletin*, 68(7), 1831-1844. DOI: 10.1007/s00289-011-0653-2

18.- Gao, S., Xu, X. Y., Yuan, Z. B., Zhou, H. P., Yao, H. Q., Lin, A. J., et al. (2016). Unsymmetrical Triarylmethanes 1,6-Addition Arylation of para-Quinone Methides: An Approach to Unsymmetrical Triarylmethanes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(17), 3006-3012. DOI: 10.1002/ejoc.201600385.

19.- Zhang, Z. P. (Zhi-Pei), Dong, N. (Nan), & Li, X. (Xin). (2017). Bismuth-catalyzed allylation of para-quinone methides. *Chemical Communications*, 53(7), 1301-1304. DOI: 10.1039/c6cc06605d.

20.- Shen, Y. Y. (Yangyong), Qi, J. F. (Jifeng), Mao, Z. J. (Zhenjun), & Cui, S. L. (Sunliang). (2016). Fe-Catalyzed Hydroalkylation of Olefins with para-Quinone Methides. *Organic Letters*, 18(11), 2722-2725. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01173.

- 21.- Li, W. (Wenjun), Xu, X. (Xianhong), Zhang, P. (Pengfei), & Li, P. (Pengfei). (2018). Asymmetric Catalysis: Recent Advances in the Catalytic Enantioselective Reactions of para-Quinone Methides. *Chemistry - An Asian Journal*, 13(17), 2350-2359. Special Issue. DOI: 10.1002/asia.201800415.
- 22.- Li, H., Liu, D., Chen, L., Xu, H. (Haiyan), & Lu, H. (2021). Alkoxylation of para-Quinone Methides via Bismuth Complex Catalyzed 1,6-Addition Reactions of Alcohols. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 41(8), 3279-3284. DOI: 10.6023/cjoc202103018.
- 23.- Wu, G. M., Li, T., Liu, F., Zhao, Y. L., Ma, S. Q., Tang, S. C., Xie, X. G., & She, X. G. (2021). Thiourea catalyzed 1,6-conjugate addition of indoles to para-quinone methides. *Tetrahedron Letters*, 81. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153315.
- 24.- Guan, X.-Y., Zhang, L.-D., You, P.-S., Liu, S.-S., & Liu, Z.-Q. (2019). 1,6-Conjugate sulfonylation of para-quinone methides: An expedient approach to unsymmetrical gem-diarylmethyl sulfones. *Tetrahedron Letters*, 60(3), 244-247. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.023>.
- 25.- Akyildiz, V., & Saracoglu, N. (2023). A Ritter-Type Route to Diarylmethane Amides from para-Quinone Methides. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 12(6), e202300121. DOI: 10.1002/ajoc.202300121.
- 26.- Barragán-Huerta, B. E., et al. (2003). Neocandenatone, an isoflavan-cinnamylphenol quinone methide pigment from *Dalbergia congestiflora*. *Phytochemistry*. DOI: 10.1016/j.phytochem.2003.11.011.
- 27.- Takao, K.-i., Sasaki, T., Kozaki, T., Yanagisawa, Y., Tadano, K.-i., Kawashima, A., Shinonaga, H. (1979). Syntheses and Absolute Stereochemistries of UPA0043 and UPA0044, Cytotoxic Antibiotics Having

a p-Quinone-methide Structure. *Tetrahedron Letters*, volumen(número), páginas. DOI: 10.1021/ol016960n.

28.- Ryu, Y. B., Park, S.-J., Kim, Y. M., Lee, J.-Y., Seo, W. D., Chang, J. S., Park, K. H., Rho, M.-C., & Lee, W. S. (2010). SARS-CoV 3CL pro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.152.

29.- Dufrasne, F., Gelbcke, M., Neve, J., Kiss, R., Kraus, J. L. (2011). Quinone methides and their prodrugs: a subtle equilibrium between cancer promotion, prevention, and cure. *Current Medicinal Chemistry*, 18, 3995–4011.

30.- Kaur, N., Singh, P., & Banerjee, P. (2021). Vinylogous Aza-Michael Addition of Urea Derivatives with p-Quinone Methides Followed by Oxidative Dearomative Cyclization: Approach to Spiroimidazolidinone Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(15), 2813–2824. DOI: 10.1002/adsc.202100077

31.- Roiser, L., & Waser, M. (2017). Enantioselective Spirocyclopropanation of para-Quinone Methides Using Ammonium Ylides. *Organic Letters*, 19(9), 2338-2341. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00869. Volume 19, Issue 9.

32.- Dehn, R. (Dehn, Richard) [2], Katsuyama, Y. (Katsuyama, Yohei) [1, 3], Weber, A. (Weber, Arne) [2], Gerth, K. (Gerth, Klaus) [4], Jansen, R. (Jansen, Rolf) [4], Steinmetz, H. (Steinmetz, Heinrich) [4], Höfle, G. (Hofle, Gerhard) [4], Müller, R. (Mueller, Rolf) [1, 3, 4], Kirschning, A. (Kirschning, Andreas) [2]. (2011). Molecular Basis of Elansolid Biosynthesis: Evidence for an Unprecedented Quinone Methide Initiated Intramolecular Diels-Alder Cycloaddition/Macrolactonization. *Angewandte*

Chemie International Edition, 50(17), 3882-3887. DOI: 10.1002/anie.201006880.

33.- 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, 9053–9056. doi:10.1016/j.tetlet.2006.10.093.

34.- Ainsworth, C., & Kuo, Y.-N. (1972). 73 Ketene Bis(trimethylsilyl) Acetals: Synthesis, Pyrolysis and Spectral Studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 46(1), 73-+. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)90476-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)90476-5).

35.- Rudler, H., Parlier, A., Alvarez, C., & Vaissermann, J. (2005). Bis(trimethylsilyl)ketene Acetals Reactions of Bis(trimethylsilyl)ketene Acetals with Several Activated Organic Substrates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(15), 1799-1806. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800227>.

36.- Dubois, J. E., & Axiotis, G. (1984). Ketene Bis(trimethylsilyl) Acetals - Cross-Aldol Type Condensation Reactions with Aldehydes and Schiff Bases. *Journal of Organic Chemistry*, 25(20), 2143-2146. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)81183-8

37.- Mladenova, M., & Bellassoued, M. (1993). A Convenient Synthesis of Aminoacids by ZnBr₂ Promoted Reaction of Ketene bis(Trimethylsilyl) Acetals with Aldimines. *Synthetic Communications*, 23(5), 725-736. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397919308009832>.

38.- Rudler, H., Parlier, A., Álvarez, C., & Vaissermann, J. (2005). Bis(trimethylsilyl)ketene acetals as 1,3-dinucleophiles: Formation of an anhydride from (pentacarbonyl)(phenylethoxy)tungstacarbene. *Journal of*

Organometallic Chemistry, 690, 4087–4089. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.06.012>.

39.- Stang, P. J., Hanack, M., & Subramanian, L. R. (1982). Perfluoroalkanesulfonic Esters: Methods of Preparation and Applications in Organic Chemistry. *Synthesis*, 1982(02), 85–126.

40.- Carret, S., & Deprés, J.-P. (2008). Direct aromatization of chlorohydroazulenones with triflic anhydride: access to chloroazulenyl triflates. *Tetrahedron Letters*, 49(39), 5642–5644. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.07.072.

41.- Rivera-Hernández, A., Chans, G. M., Rudler, H., Cortés, J. G. L., 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

42.- 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. *Tetrahedron Letters*, 45(6), 957-961.