



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“Reactividad de diazachalconas frente a acetales de
bis(trimetilsilil)cetena”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.I. Alberto Avila Castro



TUTOR: Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Instituto de Química

MÉXICO, D.F. JUNIO 2013

A mi hermano

A mi madre y mi padre

A Viridiana

A mis abuelos

A toda mi familia y amigos

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a su Instituto de Química.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés y la Dra. Ma. del Carmen Ortega Alfaro.

Al M. en C. Alejandro Rivera Hernández.

A todo el grupo de trabajo del Laboratorio de Química Inorgánica IV del Instituto de Química de la UNAM.

A los miembros del H. Jurado.

A la Dra. Maria Isabel Chávez Uribe por su ayuda en la interpretación de la espectroscopía de RMN y al Dr. Rubén Alfredo Toscano por la resolución de la estructura de rayos X presentada en este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para llevar a cabo mis estudios de Maestría (No. de becario 271004) y al proyecto No. 153059.

A la DGAPA-PAPIIT-UNAM por el apoyo otorgado al proyecto IN 201211.

H. Jurado

Presidente: Dr. Eugene Athanas Bratoeff

Vocal: Dra. Teresa Mancilla Percino

Vocal: Dr René Miranda Ruvalcaba

Vocal: Dr. Alejandro Cordero Vargas

Secretario: Dr. Marcos Hernández Rodríguez

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica 4 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano y fue presentado en modalidad de poster en la 9° reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.

Índice

Introducción.....	i
Nuevos compuestos sintetizados.....	iii
Abreviaturas y símbolos.....	iv

Capítulo 1. Generalidades

1.1 Lactonas.....	1
1.1.1 <i>Importancia biológica.....</i>	1
1.1.2 <i>Métodos generales de síntesis.....</i>	4
1.2 Diazachalconas.....	6
1.2.1 <i>Reactividad de chalconas.....</i>	7
1.3 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena.....	9
1.3.1 <i>Compuestos organosililados.....</i>	9
1.3.2 <i>Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.....</i>	10
1.3.3 <i>Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.....</i>	11

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena en la síntesis de lactonas.....	13
2.1.1 <i>Reacciones con complejos de arentricarbonilcromo.....</i>	13
2.1.2 <i>Reacciones con complejos de π-alilo de paladio.....</i>	16
2.1.3 <i>Reacciones con compuestos azaaromáticos.....</i>	18
2.1.4 <i>Reacciones con compuestos diazaaromáticos.....</i>	20

Capítulo 3. Objetivos e Hipótesis

3.1 Objetivo general.....	23
3.2 Objetivos particulares.....	23
3.3 Hipótesis.....	23

Capítulo 4. Resultados y discusión

4.1 Síntesis de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	25
4.2 Síntesis de diazachalconas.....	25
4.3 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena a la 2,2'-diazachalcona (46a).....	32
4.4 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena a la 3,2'- diazachalcona (46b).....	41
4.5 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena a la 3,2'- diazachalcona (46b).....	53
4.6 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena al compuesto 1.....	60

Conclusiones.....	67
-------------------	----

Capítulo 5. Sección experimental

5.1 Instrumentación y materiales utilizados.....	69
5.2 Procedimiento general para la síntesis de diazachalconas.....	69
5.3 Procedimiento general para la síntesis de lactonas y ácidos carboxílicos a partir de diazachalconas.....	69
5.4 Procedimiento general para la síntesis de derivados de ácidos carboxílico a partir del compuesto 1.....	70
5.5 Caracterización espectroscópica de los productos obtenidos.....	70
5.6 Información cristalográfica.....	76

Referencias.....	79
------------------	----

Introducción

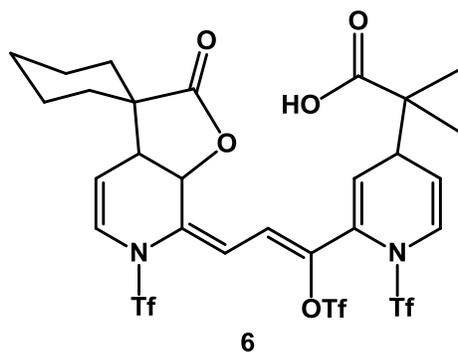
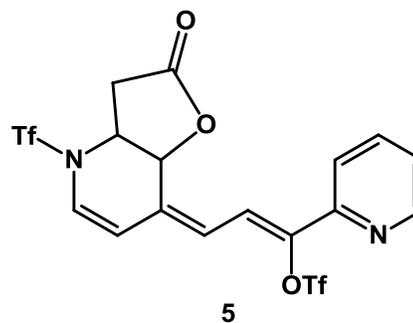
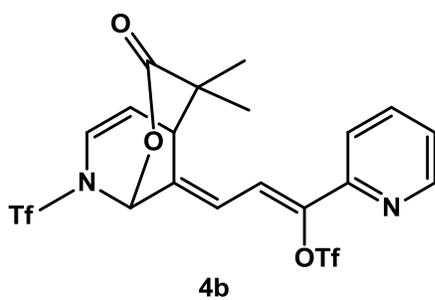
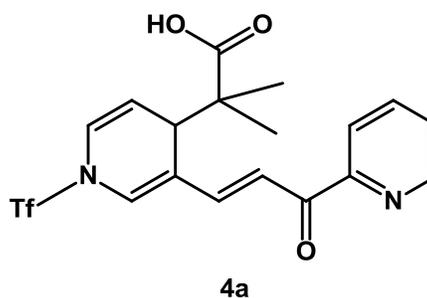
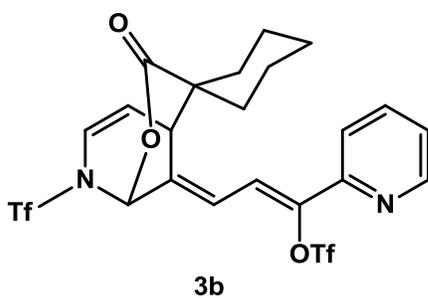
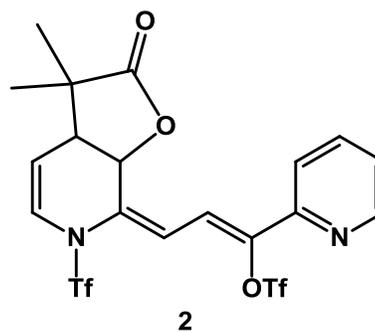
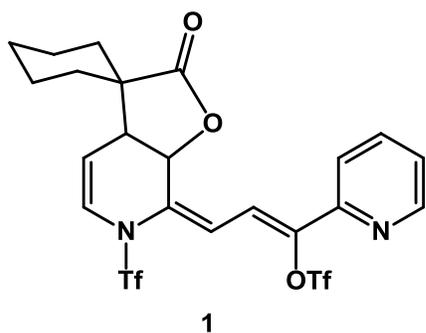
Las lactonas son un grupo importante de compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son precursores de sustancias con una gran variedad de propiedades biológicas. Por otra parte, los heterociclos nitrogenados se encuentran como unidades estructurales en una gran variedad de productos naturales y en compuestos con actividades biológicas diversas.

Debido a lo anterior, la funcionalización de azaheterociclos, así como la síntesis de lactonas son herramientas importantes para la síntesis de sustancias bioactivas.

En años recientes, se ha usado la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a dobles enlaces activados para la síntesis de lactonas, debido a su carácter de dinucleófilos carbono-oxígeno. Nuestro grupo de investigación se ha enfocado anteriormente a la obtención de lactonas bicíclicas a partir de la adición de los acetales mencionados a azaheterociclos activados con un electrófilo apropiado.

Para dar continuidad al estudio de la reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a azaheterociclos activados, en el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de una nueva serie de lactonas policíclicas a partir de la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diversas diazachalconas activadas con anhídrido triflico.

Nuevos compuestos sintetizados



Abreviaturas y símbolos

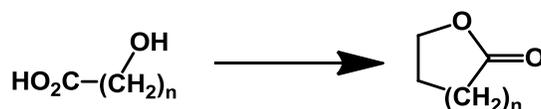
Å	Angstrom
Bu	Butilo
ccf	Cromatografía en capa fina
°C	Grados Celsius
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
COSY	Correlation spectroscopy
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
EM	Espectrometría de masas
eV	Electronvoltios
Et	Etilo
FAB ⁺	Fast atom bombardment
g	Gramos
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
Hz	Hercio
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropil amiduro de litio
m	Señal múltiple
M ⁺	Ión molecular
MHz	Megahercios
min	Minutos
mmol	Milimoles
ml	Mililitros

<i>m/z</i>	Unidades de masa/carga
MTO	Metil-trioxo-renio
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal sencilla
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
td	Señal triple de dobles
THF	Tetrahidrofurano
T.A.	Temperatura ambiente
THAHS	Hidrógeno-sulfato de tetrahexilamonio
TMS	Trimetilsililo
TMSCI	Cloruro de trimetilsilano
Tf	Triflilo
TfO	Triflato
Tf ₂ O	Anhídrido tríflico

Capítulo 1. Generalidades

1.1 Lactonas

La función lactona corresponde a un éster cíclico derivado de la condensación intramolecular de un hidroxíácido (Esquema 1.1). En general, estos compuestos se nombran reemplazando el prefijo *ácido* y la terminación *-oico* del ácido carboxílico de procedencia por el sufijo *-olida* e identificando el carbono unido al oxígeno con un número, por ejemplo la 4-butanolida (**7**) y la 5-pentanolida (**8**), conocidas trivialmente como γ -butirolactona y δ -valerolactona (Figura 1.1).¹



Esquema 1.1

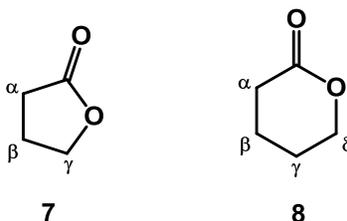


Figura 1.1. Estructura de la γ -butirolactona y δ -valerolactona.

1.1.1 Importancia Biológica

Aunque se conocen lactonas desde cuatro átomos hasta más de veinte, las más comunes y estables corresponden a las γ - y δ -lactonas de cinco y seis miembros, respectivamente. Particularmente, las γ -lactonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, además han jugado un papel clave en la síntesis de diversos tipos de productos naturales, sirviendo como precursores de alcaloides, antibióticos macrocíclicos, feromonas y componentes de saborizantes.^{2,3} Así mismo, los derivados de lactona que poseen cadenas alifáticas laterales cortas son volátiles y se presentan frecuentemente en la composición de aromas de comidas y bebidas (Figura 1.2).⁴

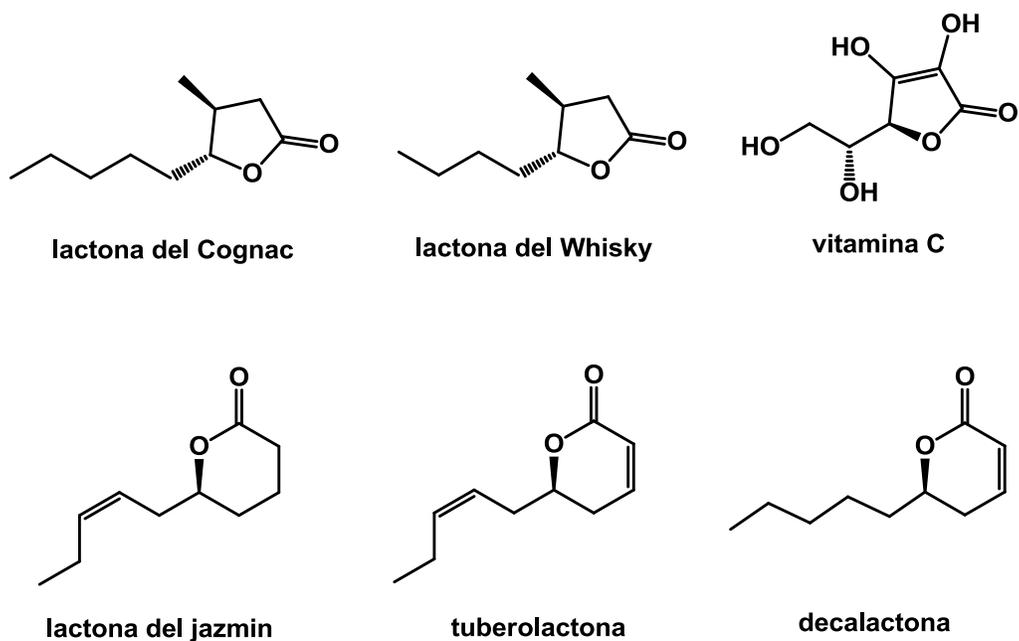


Figura 1.2. Productos naturales que contienen la función lactona.

Por otra parte, un grupo importante de lactonas que pueden ser aisladas de diversas familias de plantas, y que se encuentran distribuidas ampliamente entre las Compositae, son las lactonas sesquiterpénicas. Estructuralmente, poseen como característica común la presencia de un anillo γ -lactona, que contiene, en muchos casos, un grupo α -metileno. Esta clase de compuestos presentan un extenso espectro de actividades biológicas, entre las que destacan (Figura 1.3): actividad antitumoral (vernolepina), antiinflamatoria (helenalina), citotóxica (cinaropicrina), antibacteriana (xantatina) y antihelmíntica (α -santonina).⁵

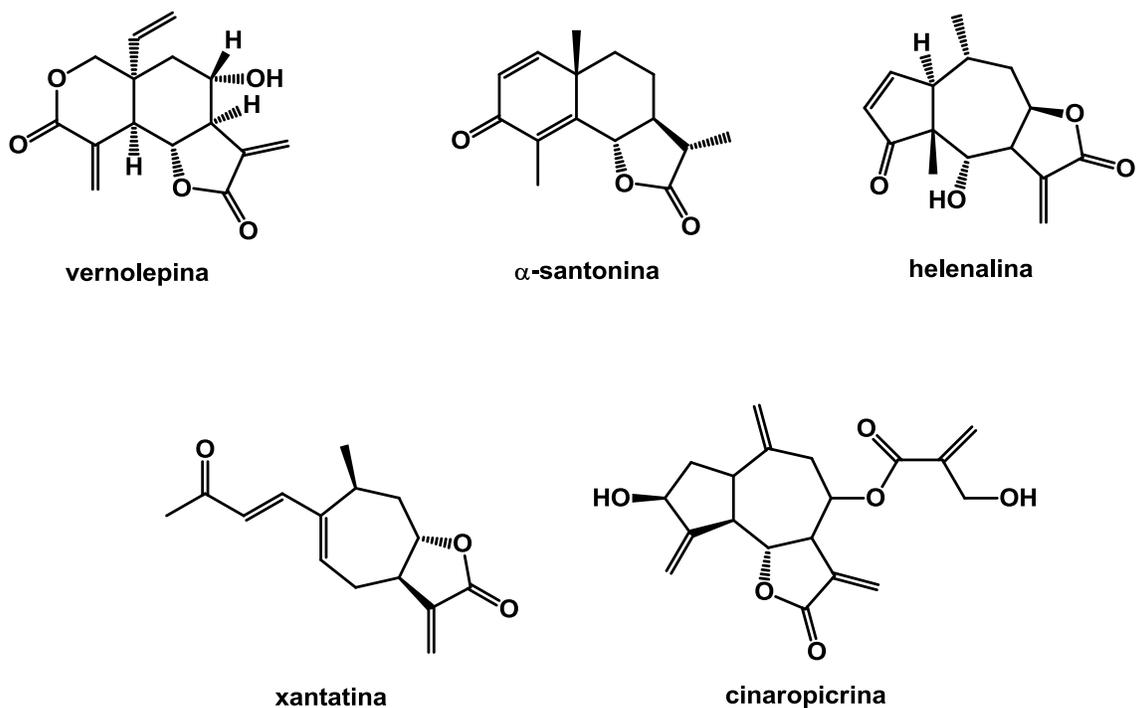


Figura 1.3. Lactonas sesquiterpénicas con actividades biológicas.

Además del grupo ya mencionado, existe un gran número de lactonas con estructuras y atributos diversos (Figura 1.4), entre las cuales se puede mencionar al rosmadial (antioxidante y anticancerígeno), la aspergilida A (actividad citotóxica), la cleistenolida (actividad antibacteriana y antifúngica) y la altolactona (actividad citotóxica).⁶

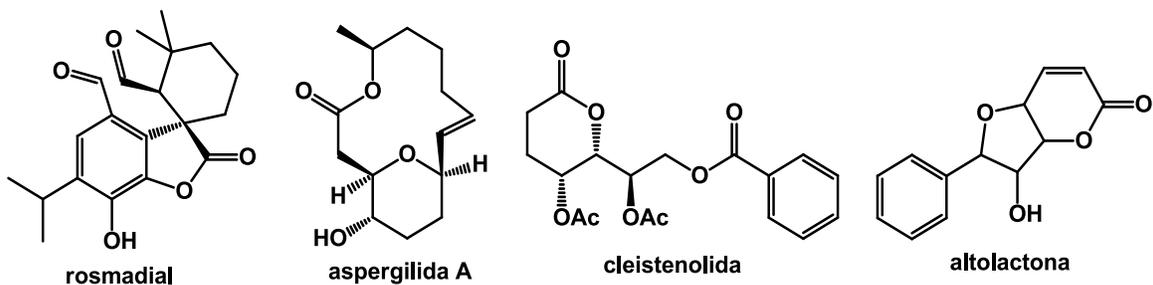
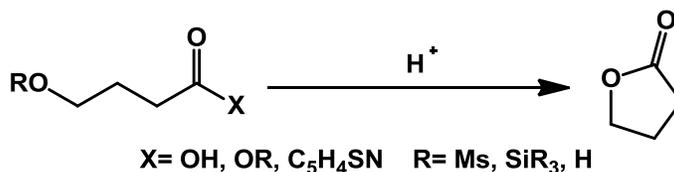


Figura 1.4. Diversas lactonas con actividades biológicas

1.1.2 Métodos generales de síntesis

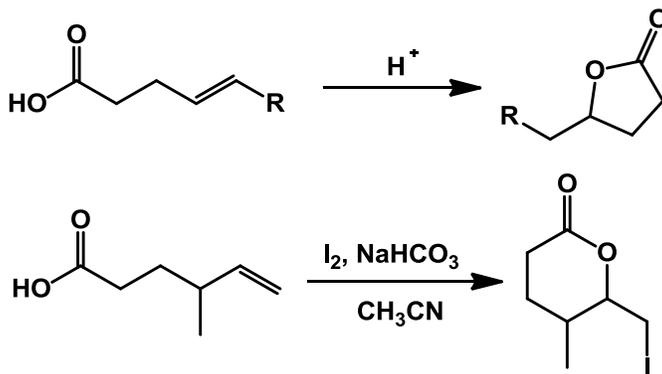
Anillaciones

- a) Anillación intramolecular de hidroxiácidos (Esquema 1.2). Esta reacción involucra una esterificación intramolecular de un hidroxiácido o derivado, pudiendo estar el grupo hidroxilo libre o protegido. Los γ y δ hidroxiácidos se lactonizan fácilmente, además se ha reportado la producción de macrólidos por la conversión de hidroxiácidos en ésteres de 2-piridintiol.⁷



Esquema 1.2

- b) Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados (Esquema 1.3). Este tipo de reacción ocurre en presencia de ácidos fuertes o por medio de la adición electrofílica de halógenos como bromo y yodo (halolactonización).⁸

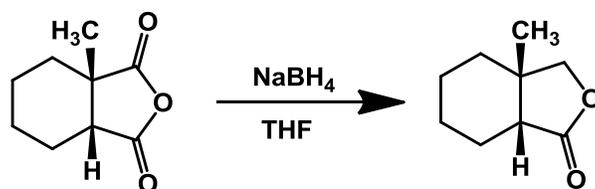


Esquema 1.3

Reducciones y Oxidaciones

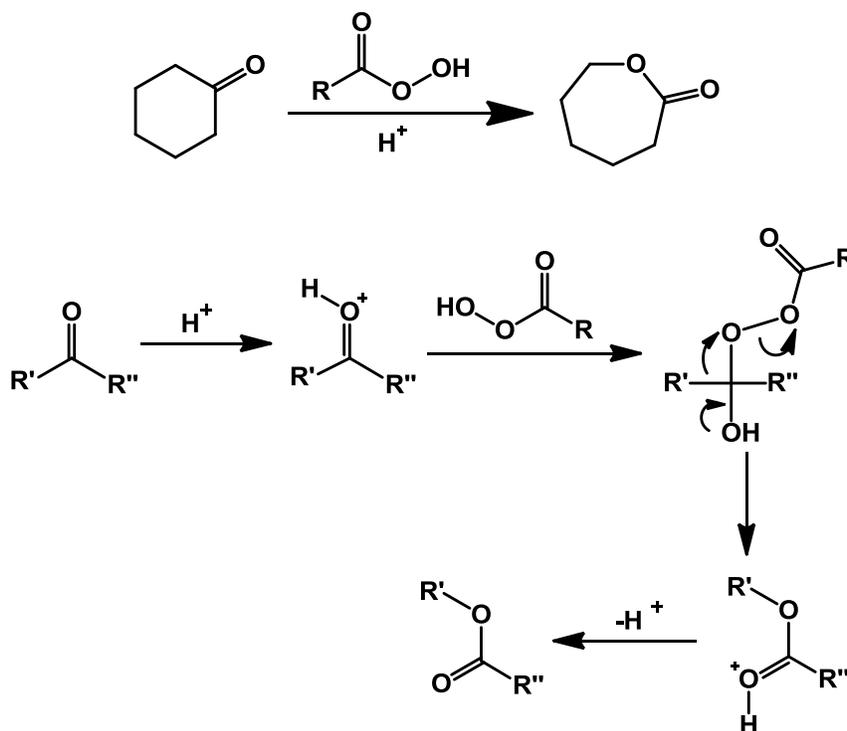
Se ha descrito la reducción de anhídridos cíclicos usando NaBH_4 para generar γ - y δ -lactonas en buenos rendimientos (Esquema 1.4), este procedimiento es más versátil y conveniente que el uso de reactivos como LiAlH_4 , adicionalmente, se observa que esta

reacción presenta una buena regioselectividad en la reducción del carbonilo adyacente al átomo de carbono más sustituido de anhídridos asimétricos.⁹



Esquema 1.4

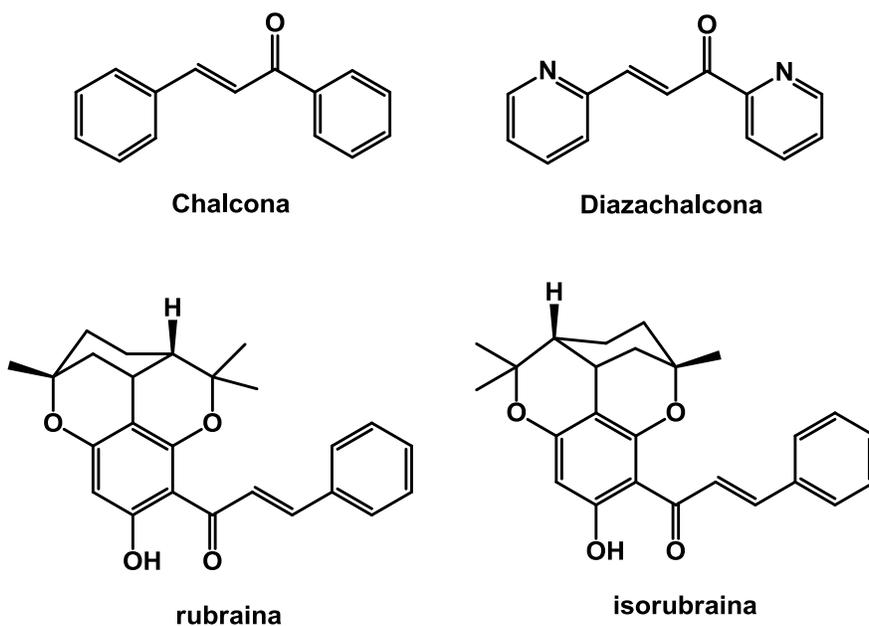
El tratamiento de cetonas cíclicas con perácidos como ácido *m*-cloroperbenzoico o peracético en presencia de un medio ácido produce lactonas (reacción de Baeyer-Villiger). El mecanismo de esta reacción fue clarificado por Doering y Dorfman en 1953 (Esquema 1.5), cabe resaltar que en cetonas no simétricas existe competencia en la migración de los grupos R.¹⁰



Esquema 1.5

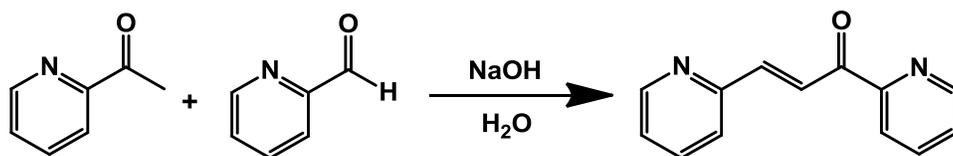
1.2 Diazachalconas

Las chalconas (Esquema 1.6) son derivados de la benzoacetofenona encontrados en algunas familias botánicas.¹¹ A modo de ejemplo se puede mencionar a la rubranina, aislada de *Aniba rosaedora*, cuyos extractos han mostrado propiedades antifúngicas y antimicrobianas. Adicionalmente, se han aislado compuestos con el núcleo de chalcona como la isorubranina y las sumadainas A y B de la planta *Alpinia katsumadai*, la cual es usada en la medicina tradicional China como agente antihemético (Esquema 1.6).¹²



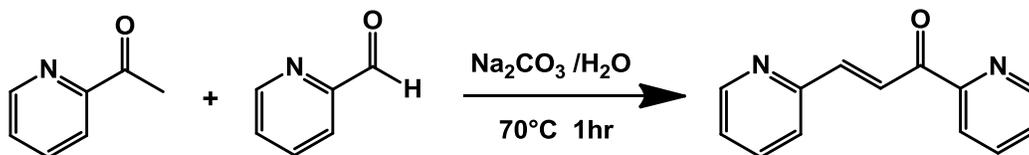
Esquema 1.6

Debido al papel crucial que juegan en la síntesis orgánica y a su flexibilidad como sintones para la obtención de compuestos que contienen anillos de cinco o seis miembros, la síntesis de chalconas y azachalconas ha sido investigada extensivamente en las décadas pasadas.¹³ Tradicionalmente, este tipo de compuestos se sintetizan a partir de aldehídos y cetonas aromáticas con NaOH o KOH como bases en medio acuoso (Esquema 1.7). Cabe mencionar que la síntesis de algunas chalconas en ausencia de disolvente también ha sido reportada.¹⁴



Esquema 1.7

Por otro lado, Zhang y colaboradores reportaron la síntesis de derivados de chalconas y diazachalconas utilizando como base carbonato de sodio (Esquema 1.8).¹³



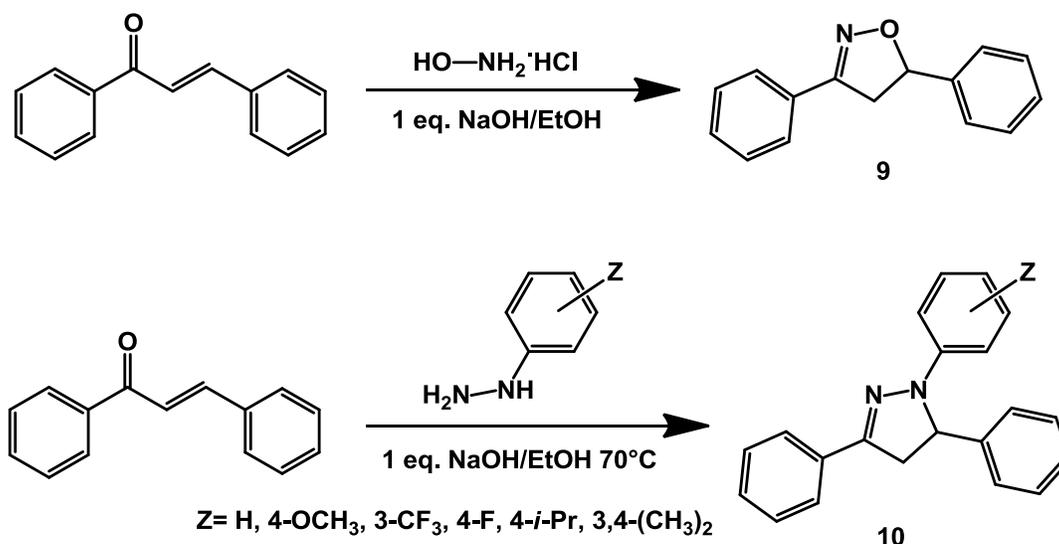
Esquema 1.8

En la última década se ha encontrado que los derivados de diazachalconas presentan potencial actividad antiangiogénica y sirven como precursores en la síntesis de ligantes útiles para la construcción de complejos metálicos supramoleculares.^{14a-b,15}

1.2.1 Reactividad de chalconas

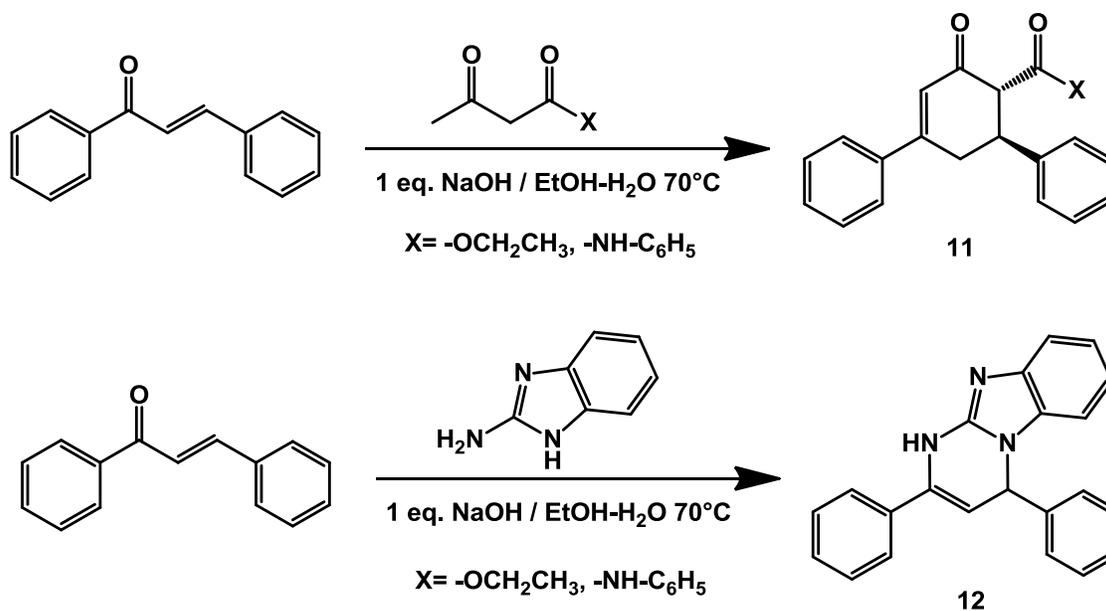
Obtención de sistemas cíclicos de cinco y seis miembros.

Las chalconas contienen una cetona α,β -insaturada en su estructura, la cual ha sido utilizada para la obtención de diversos sistemas cíclicos de cinco miembros como isoxazolininas (**9**) y pirazolininas (**10**) (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

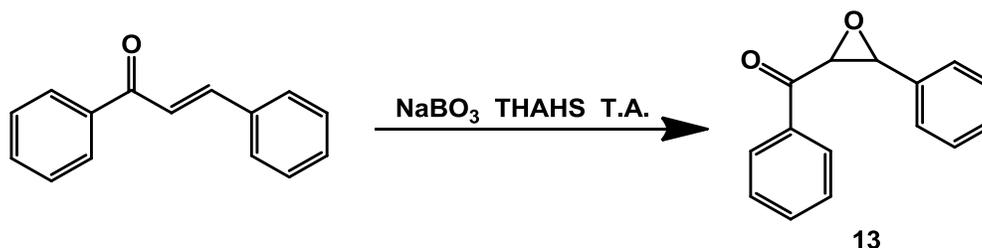
Además, se ha observado la adición tipo Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a chalconas, y en el caso de acetoacetato de etilo o acetanilida, el aducto tipo Michael experimenta una anillación de Robinson para producir derivados de ciclohexenona (**11**) (Esquema 1.10). Otra serie de compuestos derivados de las chalconas que contienen un anillo de seis miembros central son las difeniltetrahidropirimidinas (**12**), obtenidas a partir de la exposición a 2-aminobenzimidazol en condiciones básicas.¹⁶



Esquema 1.10

Epoxidación

La cetona α,β -insaturada de la diazachalcona puede ser convertida en una epoxicetona (**13**) sintéticamente útil a temperatura ambiente con perborato sódico acuoso en presencia de un catalizador de transferencia de fase (Esquema 1.11).¹⁷



Esquema 1.11

1.3 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena

1.3.1 Compuestos organosililados

Los éteres de silil enol **14** y acetales de cetena **15** (Figura 1.4) han sido utilizados ampliamente en la condensación aldólica tipo Mukaiyama. El éxito de este procedimiento yace en el hecho de que la reacción se lleva a cabo de tal forma que el aducto aldólico formado se atrapa como un compuesto sililado neutro y es así que se protege de reacciones secundarias, particularmente de la disociación a los derivados con carbonilos libres, los cuales podrían sufrir condensaciones no selectivas. Se ha establecido además que los acetales de bis(trimetilsilil) cetena (**16**) reaccionan eficiente y estereoselectivamente bajo las condiciones de Mukaiyama.¹⁸

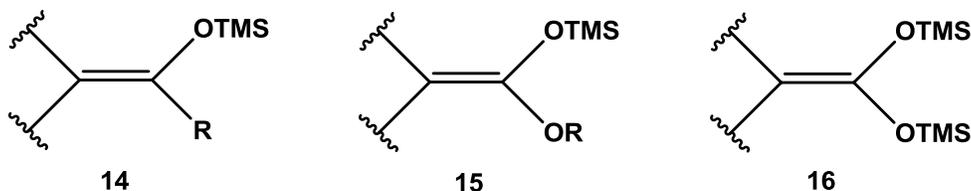
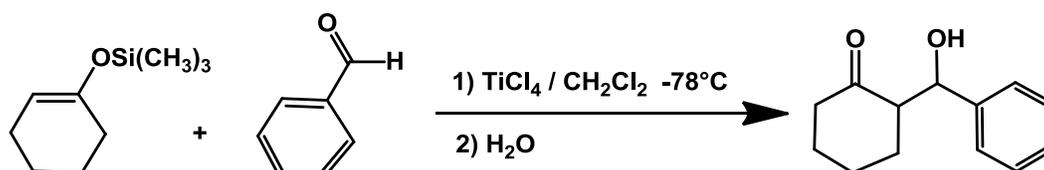


Figura 1.4 Estructura general de éteres de silil enol, acetales de cetena y acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

La condensación aldólica ha sido reconocida como una de las herramientas sintéticas más versátiles en química orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono. Sin

embargo, el aducto aldólico contiene siempre productos de di, poli o autocondensación, lo cual limita el uso de esta reacción. Sin embargo, esta técnica ha tomado enorme beneficio de la creación de sintones enólicos confinados y estereodefinidos. Mukaiyama fue pionero en la evolución de este campo al reportar la reactividad de compuestos enoxi silanos con aceptores carbonílicos en los 1970s. De esta forma, la adición promovida por ácidos de Lewis (como tetracloruro de titanio) de enoxi silanos a compuestos carbonílicos (reacción tipo Mukaiyama) se ha convertido en la técnica de elección para las condensaciones aldólicas (Esquema 1.12).¹⁹

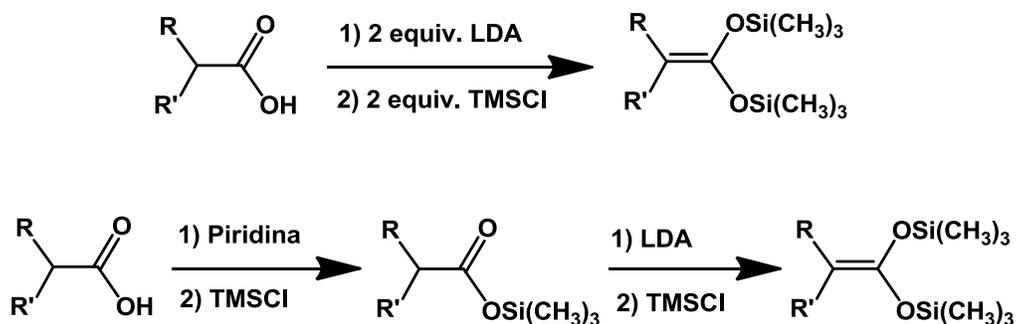


Esquema 1.12

En nuestro grupo de trabajo, nos hemos enfocado en estudiar la reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a diversos sustratos, a continuación se darán detalles de sus características y reactividad.

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

Este tipo de acetales pueden ser preparados mediante dos métodos descritos por Ainsworth en 1972,²⁰ a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos. El primer método implica la adición de dos equivalentes de LDA para formar un dianión derivado del ácido carboxílico, el cual, en seguida reacciona con dos equivalentes de cloruro de trimetil silano. En el segundo método, se somete al ácido carboxílico a tratamiento con piridina y cloruro de trimetilsilano para generar el éster de trimetilsililo, éste se aísla y posteriormente se trata con LDA y cloruro de trimetilsilano para generar el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena final (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

1.3.3 Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil) cetena

Los acetales de bis(trimetilsilil) cetena poseen la estructura general **16**, su nombre deriva del hecho que pueden ser considerados como un equivalente sintético de un acetal de cetena **17** (Figura 1.5).

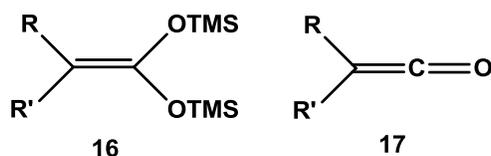
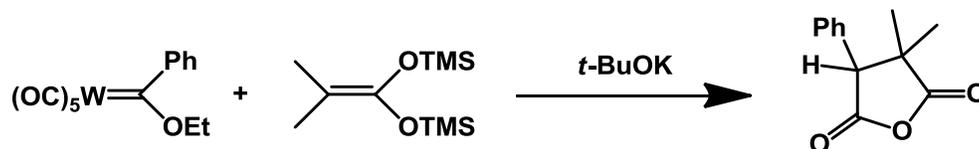


Figura 1.5. Acetal de bis(trimetilsilil) cetena, cetena.

Síntesis de anhídridos

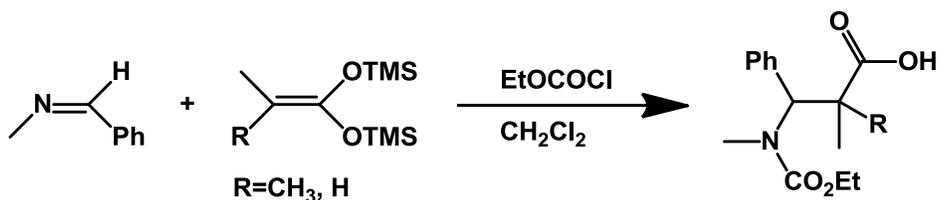
Los acetales de bis(trimetilsilil) cetena reaccionan con carbenos de Fischer en presencia de *tert*butóxido de potasio para producir un anhídrido (Esquema 1.14), el mecanismo involucra el rompimiento de ambos enlaces oxígeno-silicio, la eliminación de un grupo etóxido, la inserción de CO y la eliminación de W(CO)_4 .²¹



Esquema 1.14

Síntesis de β -aminoácidos

La adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a iones iminio tipo Mannich, formados mediante la interacción entre el cloroformiato de etilo y una inima, representa una estrategia altamente eficiente para la síntesis de β -aminoácidos (Esquema 1.15).²²



Esquema 1.15

Síntesis de γ - y δ -lactonas

Se ha descrito en la literatura la preparación de lactonas funcionalizadas, mediante la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diversos sustratos, entre ellos compuestos aromáticos, *N*-heterociclos, etc. Estas reacciones se describirán con más detalle en el siguiente capítulo.

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena en la síntesis de lactonas

De entre los derivados de silil enol, los acetales de *bis*(O-silil) cetena constituyen una clase singular de especies nucleófilas, ya que se comportan como dinucleófilos 1,3-carbono, oxígeno, como resultado del rompimiento de los enlaces oxígeno-silicio (Figura 2.1).²² Esta reactividad ha permitido la síntesis de lactonas a través de su adición a dobles enlaces activados.²¹

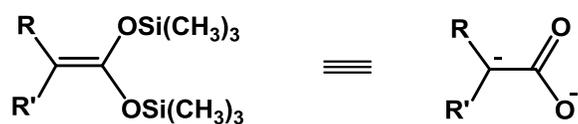
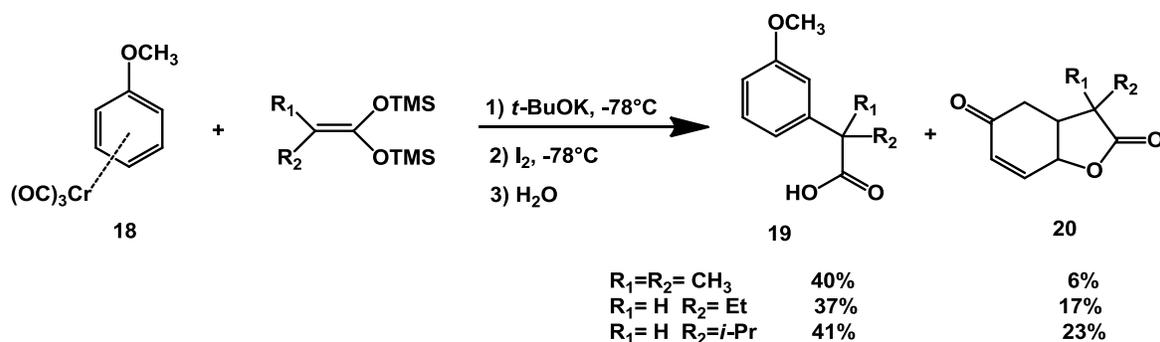


Figura 2.1. Acetales de *bis*(O-silil) cetena.

Se ha descrito la preparación tanto de γ -lactonas como de δ -lactonas empleando a los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena frente a sustratos activados con metales de transición o agentes electrofílicos. En el primer caso, los metales de transición se usan de forma estequiométrica para los complejos de tricarbonilcromo²³ y en cantidades catalíticas para los acetatos alílicos.²⁴ Por otra parte, la activación de azaheterociclos de seis miembros ocurre vía la formación de un intermediario iminio.²⁵

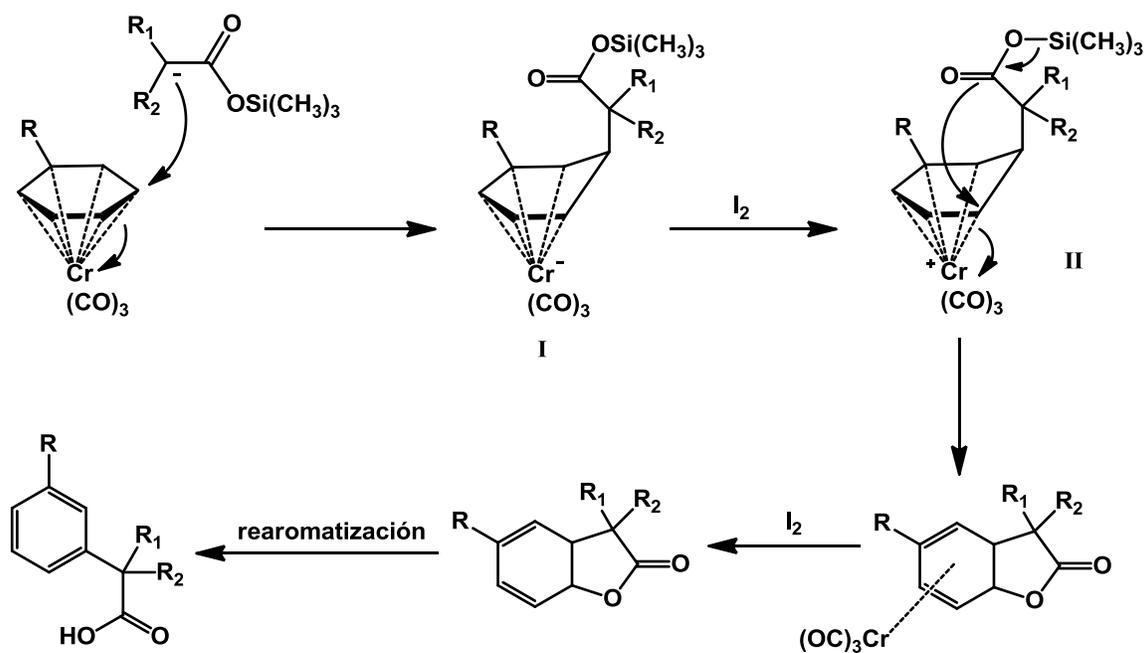
2.1.1 Reacciones con complejos arentricarbonilcromo

En 1999 Rudler²⁶ reportó que la reacción de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena en presencia de *tert*butóxido de potasio con una serie de complejos de arentricarbonilcromo (**18**), después de una oxidación con I₂ seguida de cromatografía en sílica gel, produce ácidos arilcarboxílicos (**19**), y tetrahidrobenzofuran-2,5-dionas (**20**) como resultado de una doble adición nucleofílica del acetal de cetena.



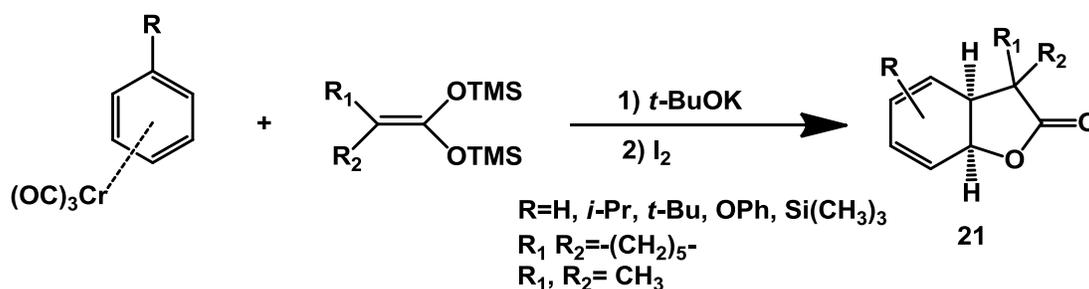
Esquema 2.1

Se ha descrito un posible mecanismo para la obtención *in situ* de las γ -lactonas generadas, el primer paso lleva a la formación de un nuevo enlace carbono-carbono e involucra la formación del complejo de ciclohexadienilo de cromo I debido a la adición del enolato del acetal de silil cetena. En el segundo paso, que conduce a la formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno, el intermediario I es probablemente oxidado en presencia de yodo a un complejo de tricarbonilciclohexadienilcromo (II), el cual posee la estructura II. Entonces, una adición nucleofílica intramolecular por parte del oxígeno del grupo éster de trimetilsilano genera la γ -lactona diénica coordinada, la cual sufre una demetalación en presencia de yodo (Esquema 2.2).²⁷



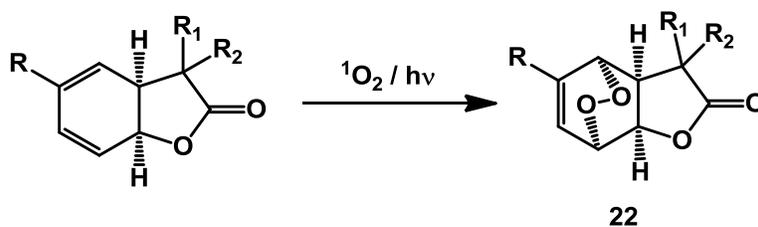
Esquema 2.2

Con base en lo anterior, se han sintetizado diversas γ -lactonas diénicas **21** en rendimientos satisfactorios (del 24% al 71%) a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(TMS)cetena a una serie de complejos de arentricarbonilcromo (Esquema 2.3). Sin embargo, la mayoría de las lactonas obtenidas son inestables y sufren fácilmente una rearomatización que genera los correspondientes ácidos arilacéticos en presencia de ácidos débiles, aún en su purificación usando cromatografía con sílica gel (Esquema 2.2).



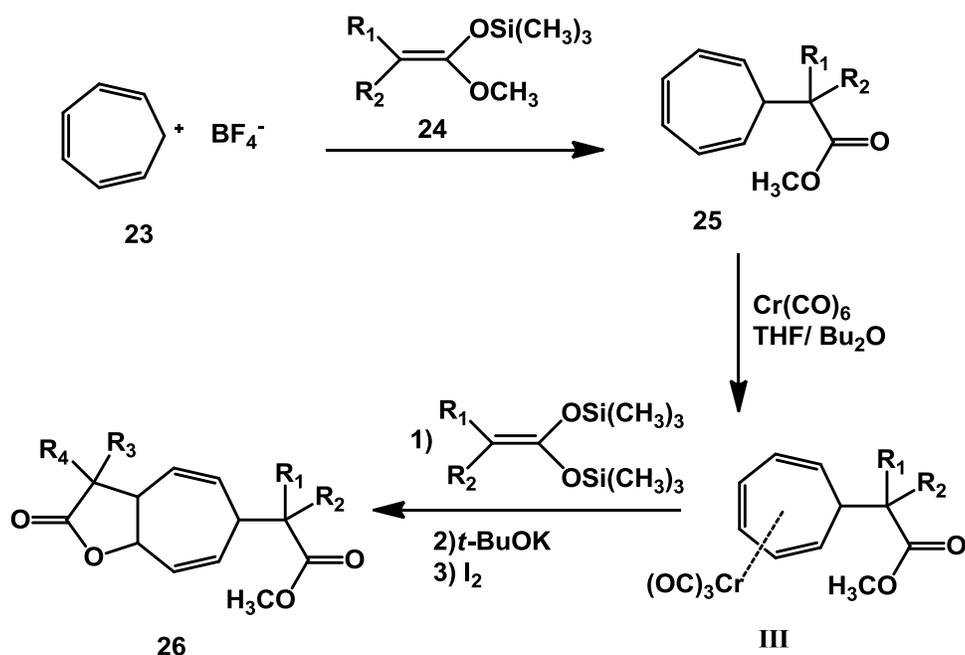
Esquema 2.3

Con miras a estabilizar dichos compuestos, se efectuó una funcionalización del dieno mediante una cicloadición [4 + 2] de oxígeno singulete para preparar peroxilactonas con la estructura **22** (Esquema 2.4). Algunos de los compuestos sintetizados presentaron en estudios de citotoxicidad valores de Cl_{50} mejores a los del *cis*-platino.²⁸



Esquema 2.4

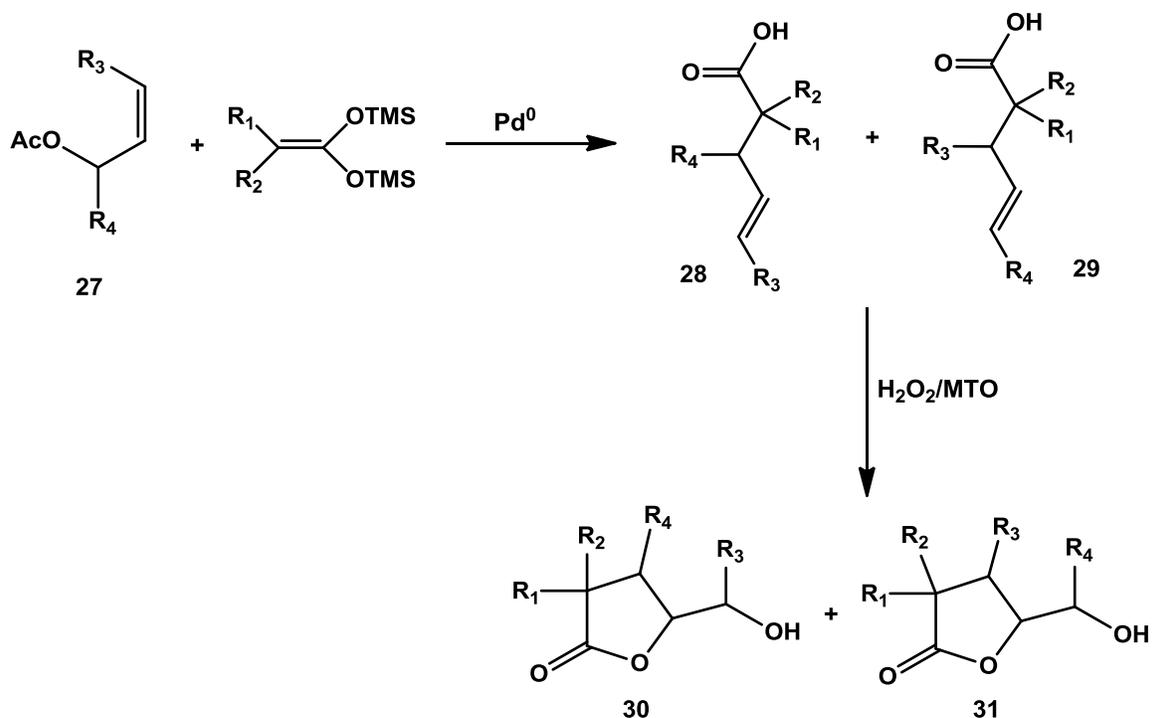
Bajo condiciones similares, se ha descrito la preparación de γ -lactonas (**26**) después de una triple adición nucleofílica al tetrafluoroborato de tropilio (**23**). La introducción de los nuevos grupos funcionales se llevó a cabo en tres pasos; primero, la adición del acetal de cetena **24** con la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, posteriormente, la coordinación del trieno restante (**25**) al tricarbonylcromo, y por último, una vez formado el complejo de cromo **III**, una doble adición de un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena conduce simultáneamente a la formación de un nuevo enlace carbono-carbono y un nuevo enlace carbono-oxígeno (Esquema 2.5).²⁹



Esquema 2.5

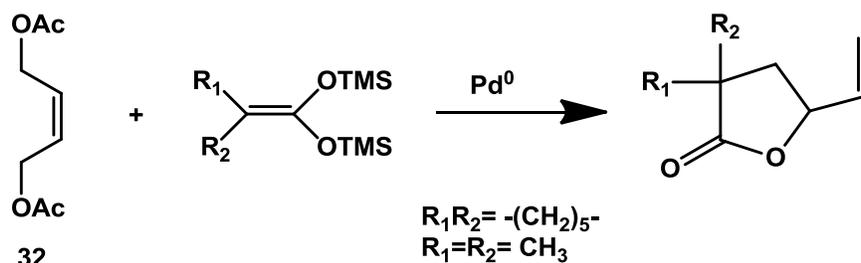
2.1.2 Reacciones con complejos π -alilo de paladio

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena reaccionan con acetatos alílicos (27) en presencia de complejos de Pd(0) (en cantidades catalíticas) para producir ácidos carboxílicos γ -insaturados, los cuales pueden ser convertidos catalíticamente a δ -hidroxi- γ -lactonas por un sistema $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$ (Esquema 2.6). La reacción involucra la formación de un complejo de paladio η^3 -alilo debido a la adición oxidativa del acetato alílico al Pd(0), el cual sufre una sustitución nucleofílica por parte del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena para generar los ácidos 28 y 29, provenientes de reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ y $\text{S}_{\text{N}}2'$, respectivamente. En la siguiente etapa, estos ácidos insaturados son transformados en las δ -hidroxi- γ -lactonas 30 y 31, respectivamente, mediante la apertura intramolecular de un intermediario epóxido generado por una reacción de oxidación utilizando H_2O_2 y MTO como catalizadores.³⁰



Esquema 2.6

La metodología anterior permite el acceso a una serie de ácidos carboxílicos insaturados y δ -hidroxi- γ -lactonas a partir de acetatos alílicos y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena mediante una reacción catalítica de dos pasos que involucra complejos de $Pd(0)$ y oxorenio. Sin embargo, en 2008 se reportó una reacción catalítica que permite la formación de γ -lactonas y que involucra sólo un metal de transición (Esquema 2.7). Esta se lleva a cabo a través de la interacción de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena con diacetatos insaturados (**32**) en presencia de $Pd(0)$, vía la disustitución sucesiva de dos complejos π -alilo con un doble enlace carbono-carbono en común.³¹

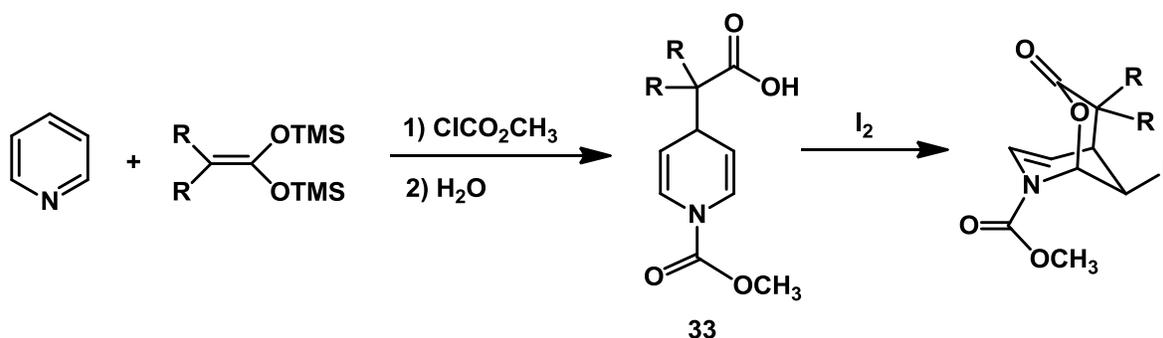


Esquema 2.7

2.1.3 Reacciones con compuestos azaaromáticos

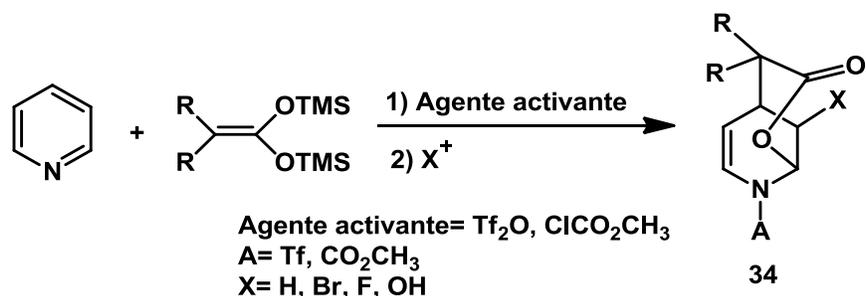
La funcionalización de heterocíclicos nitrogenados es una herramienta poderosa para la síntesis de productos naturales y sustancias bioactivas. La activación del núcleo de piridina hacia la adición nucleofílica puede lograrse por medio de cloroformatos de alquilo, cloruros de acilo, anhídrido trifílico, entre otros. Siguiendo esta aproximación, diversos grupos de investigación, entre ellos el nuestro, han descrito la síntesis *one pot* de δ -lactonas funcionalizadas vía la doble adición nucleofílica de acetales *bis*(trimetilsilil) cetena a piridinas activadas usando cloroformiato de metilo como agente activante y un halógeno apropiado para inducir la formación de las correspondientes halolactonas.³²

En 2002 Rudler³³ reportó la síntesis de γ -lactonas bicíclicas a partir de la reacción entre piridina y acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, vía la activación del *N*-heterociclo hacia el ataque nucleofílico del acetal de cetena, usando cloroformiato de metilo, para generar una dihidropiridina funcionalizada, tratada posteriormente con un exceso de I_2 para promover una halolactonación (Esquema 2.8).



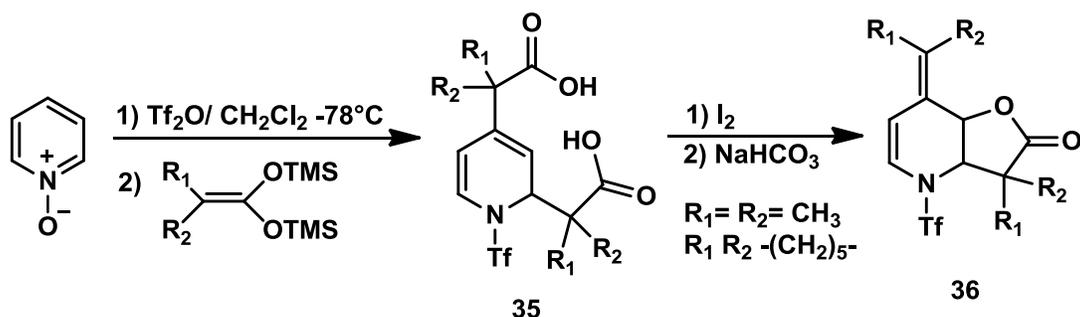
Esquema 2.8

Trabajos subsecuentes han demostrado que la activación del núcleo de piridina hacia la adición nucleofílica no se encuentra limitada a los cloroformatos de alquilo o cloruros de acilo, pudiéndose usar también anhídrido trifílico para tal propósito. Éste produce sales de piridonio más estables, productos de adición en mejores rendimientos y la ausencia de rotámeros a temperatura ambiente también resulta benéfica. De esta forma, la reacción de la piridina con acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena y anhídrido trifílico produce dihidropiridinas ácido-sustituidas aislables, y una reacción subsecuente con un electrófilo apropiado genera las correspondientes δ -lactonas fusionadas a tetrahidropiridinas sustituidas en la posición β al átomo de nitrógeno (**34**) (Esquema 2.9).³⁴



Esquema 2.9

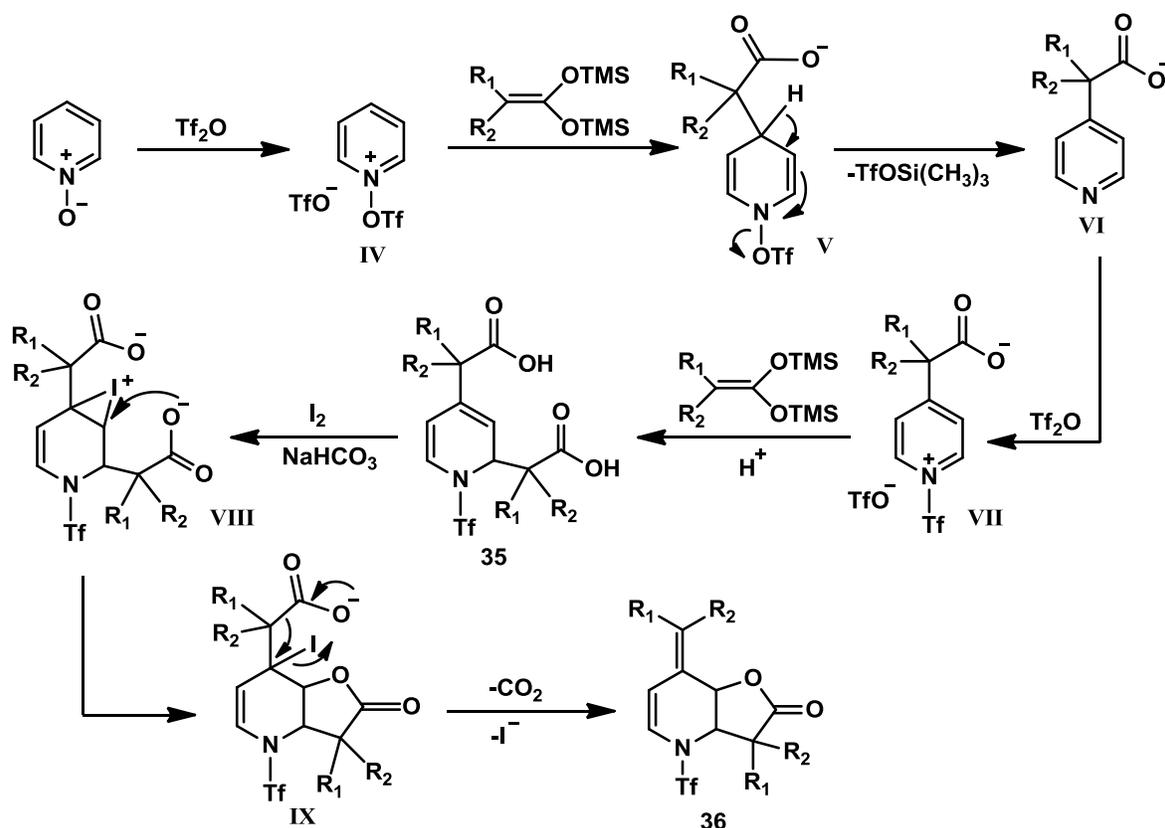
Po otro lado, nuestro grupo de investigación describió que la doble adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a N-óxidos de piridina promovida por anhídrido triflico, bajo condiciones moderadas, genera ácidos *N*-[(trifluorometan)sulfonil]-1,2-dihidropiridin-2,4-dicarboxílicos (**35**) y mediante una reacción de iodolactonización subsecuente se produce la γ -lactona **36**, la cual contiene una insaturación exocíclica debido a una descarboxilación (Esquema 2.10).³²



Esquema 2.10

Se ha establecido un posible mecanismo para explicar la formación de la γ -lactona **36** (Esquema 2.11), primero, el N-óxido de piridina reacciona con el anhídrido triflico para producir la sal de piridonio **IV**, entonces el acetal de *bis*(TMS)cetena se adiciona regioselectivamente en la posición 4 para generar **V**. Una rearomatización del sistema a través de la pérdida de triflato ocurre para la formación de la piridina sustituida **VI**. Una subsecuente activación de esta nueva piridina promovida por un segundo equivalente de anhídrido triflico genera la sal de piridonio **VII**, la cual está favorecida hacia la adición nucleofílica de una segunda molécula de acetal de *bis*(TMS)cetena en posición 2 para producir el correspondiente ácido *N*-[(trifluorometan)sulfonil]-1,2-dihidropiridin-2,4-dicarboxílico. La transformación del ácido dicarboxílico **35** en la γ -lactona **36** podría involucrar la formación de un intermediario iodonio (**VIII**) que favorece la reacción de

anillación intramolecular que genera la yodolactona **IX** que sufre una descarboxilación promovida por el medio básico y la pérdida del ión yoduro.



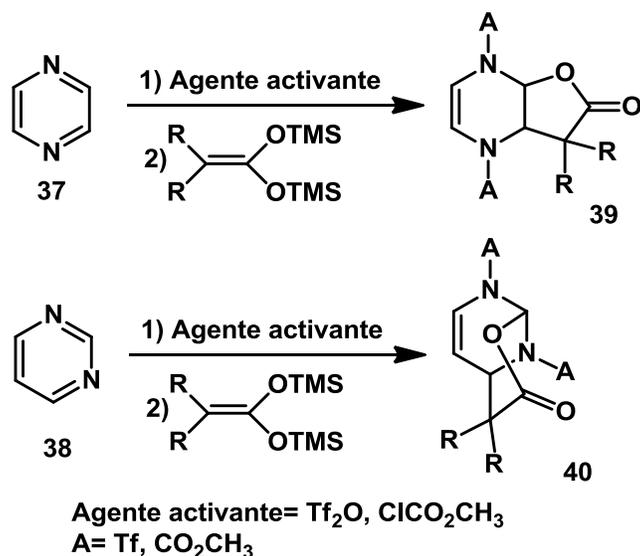
Esquema 2.11

2.1.4 Reacciones con compuestos diazaaromáticos

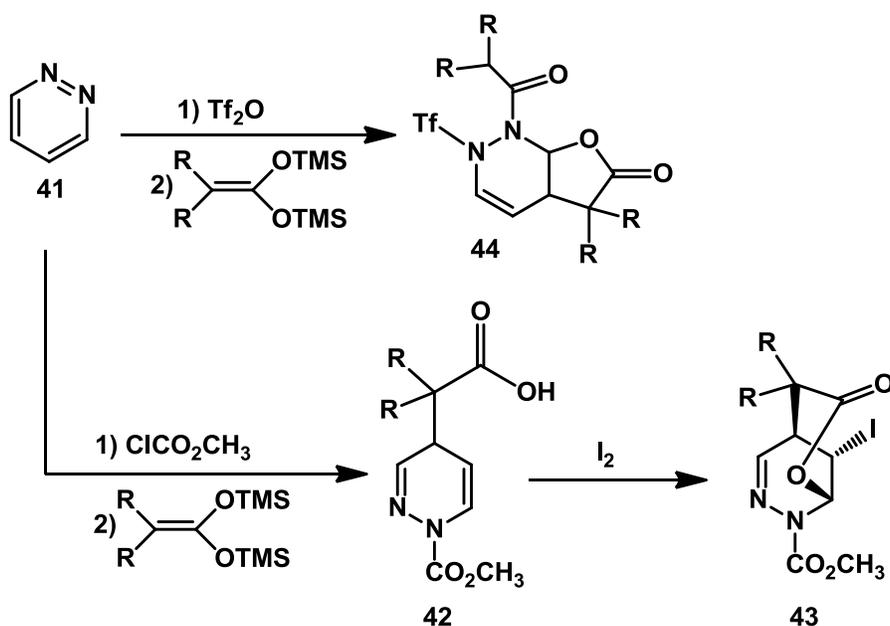
Se ha reportado que la reacción de la pirazina (**37**), quinoxalina y pirimidina (**38**) con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena en presencia de cloroformiato de metilo conduce en los dos primeros casos a γ -lactonas (**39**) y en el caso de la pirimidina a una δ -lactona (**40**). Aunado a esto, la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a los tres diazaheterocíclon mencionados sigue el mismo curso usando anhídrido tríflico como agente activante (Esquema 2.12).

Como regla general, la reacción de pirazinas, quinoxalinas y pirimidinas con acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena origina una serie de γ - y δ -lactonas indistintamente del agente *N*-activante. Sin embargo, en el caso de la piridiazina (**41**) se observó un comportamiento distinto, ya que un intermediario dihidropiridiazina (**42**) fue aislado usando cloroformiato de metilo como agente activante. Este intermediario fue sometido posteriormente a condiciones de halolactonización para producir la correspondiente δ -lactona **43**. El

intermediario dihidropiridazina **42** no fue observado en el caso de la activación con anhídrido triflico; la interacción del segundo átomo de nitrógeno con un acetal de *bis* (trimetilsilil) cetena activado promovió una reacción intramolecular directa del oxígeno nucleofílico del acetal con el carbono electrofílico de la imina, lo cual condujo directamente a la γ - lactona **44** (Esquema 2.13).^{34a,35}



Esquema 2.12



Esquema 2.13

Capítulo 3. Objetivos e Hipótesis

Objetivo general

Extender los estudios realizados sobre la reactividad de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena como dinucleófilos frente a azaheterociclos *N*-activados, hacia las diazachalconas, para la obtención de γ - y δ -lactonas.

Objetivos particulares

- Preparar los diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a partir de sus correspondientes ácidos carboxílicos.
- Preparar las 2,2'-, 3,2'- y 4,2'-diazachalconas, de acuerdo a las metodologías reportadas en la literatura.
- Caracterizar los productos derivados de la reacción entre las diversas diazachalconas preactivadas con anhídrido tríflico y diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Hipótesis

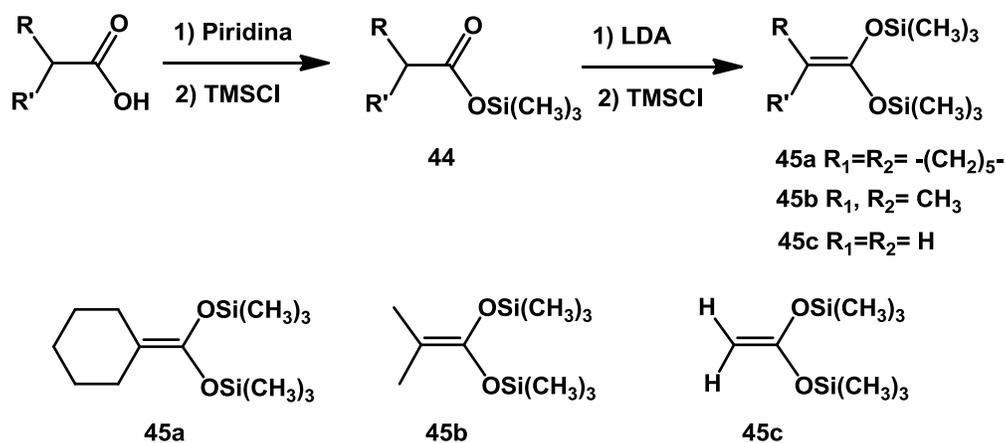
Se ha observado la formación de lactonas y derivados de ácido carboxílico a partir de la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a compuestos azaaromáticos activados con anhídrido tríflico.

Entonces, dada la presencia de dos anillos de piridina en las diazachalconas; uno en posición α a un doble enlace y otro en posición α a un carbonilo, además de la diferencia en la posición de sustitución del anillo α al doble enlace en las diazachalconas empleadas, cabe esperar una regioselectividad en la activación de los heterocícllos.

Capítulo 4. Resultados y Discusión

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

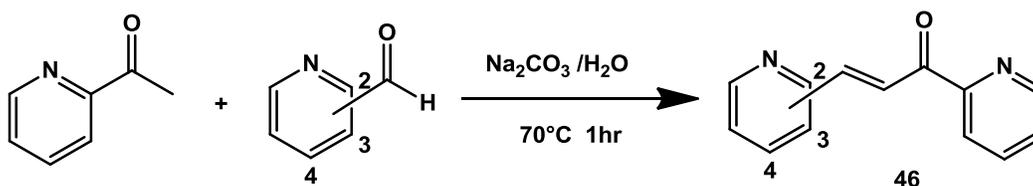
En el presente trabajo se utilizaron los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **39a**, **39b** y **39c**, los cuales fueron preparados de acuerdo a la metodología descrita por Ainsworth,²⁰ que consiste en sintetizar en un primer paso el éster de trimetilsilano **38** a partir del ácido carboxílico correspondiente, tratándolo con cloruro de trimetilsilano en presencia de piridina. El compuesto **38** se aísla y posteriormente se hace reaccionar con LDA y cloruro de trimetilsilano para obtener el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **39** (Esquema 4.1).



Esquema 4.1

4.2 Síntesis de diazachalconas

Las diazachalconas empleadas fueron sintetizadas usando la metodología reportada por Zhang,¹³ la cual involucra una reacción de Claisen-Schmidt entre acetil piridina y piridin-carboxaldehído en presencia de carbonato de sodio usando agua como disolvente y calentando a 70°C por una hora (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

Se prepararon tres derivados de diazachalcona, empleando como materias primas a la 2-acetil piridina y a los 2, 3 y 4-piridin-carboxaldehídos, para obtener los compuestos **46a**, **46b** y **46c** respectivamente (Tabla 4.1). De esta forma la posición del nitrógeno de la piridina α al carbonilo permaneció invariable y sólo se modificó en la piridina α al doble enlace de la cetona conjugada.

Tabla 4.1 Rendimiento y piridin-carboxaldehído precursor de las diazachalconas preparadas.

-Piridin-carboxaldehído	Diazachalcona	Rendimiento
2	46a	60 %
3	46b	58 %
4	46c	63 %

Los compuestos **46a-c** ya han sido reportados en la literatura, su caracterización se realizó empleando técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , y EM. Los espectros de IR y la espectrometría de masas correlacionan esencialmente para las tres diazachalconas y se encuentra resumida en la sección experimental (capítulo 5). En la espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , se encuentran similitudes en los desplazamientos y multiplicidades (en el caso de la RMN ^1H) entre los tres productos, con excepción de las señales correspondientes a los protones y carbonos del anillo de piridina α al doble enlace, proveniente de los diferentes derivados de piridin-carboxaldehído.

La espectrofotometría de IR de estos compuestos muestra las bandas características del estiramiento C=O para una cetona conjugada en $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$, se observan también los estiramientos C=C de la α,β -insaturación y C=N en ~ 1610 y $\sim 1580\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, así como las bandas de las vibraciones H-C (sp^2) de 3080 a 3010 cm^{-1} (Figura 4.1. Espectro de IR del compuesto **46a**).

La espectrometría de masas de **46a** (Figura 4.2) muestra al ión molecular m/z 210, que también es el pico base, además se observa la pérdida del fragmento piridina (m/z 132) y de piridina-carbonilo ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}$) generando al fragmento m/z 104.

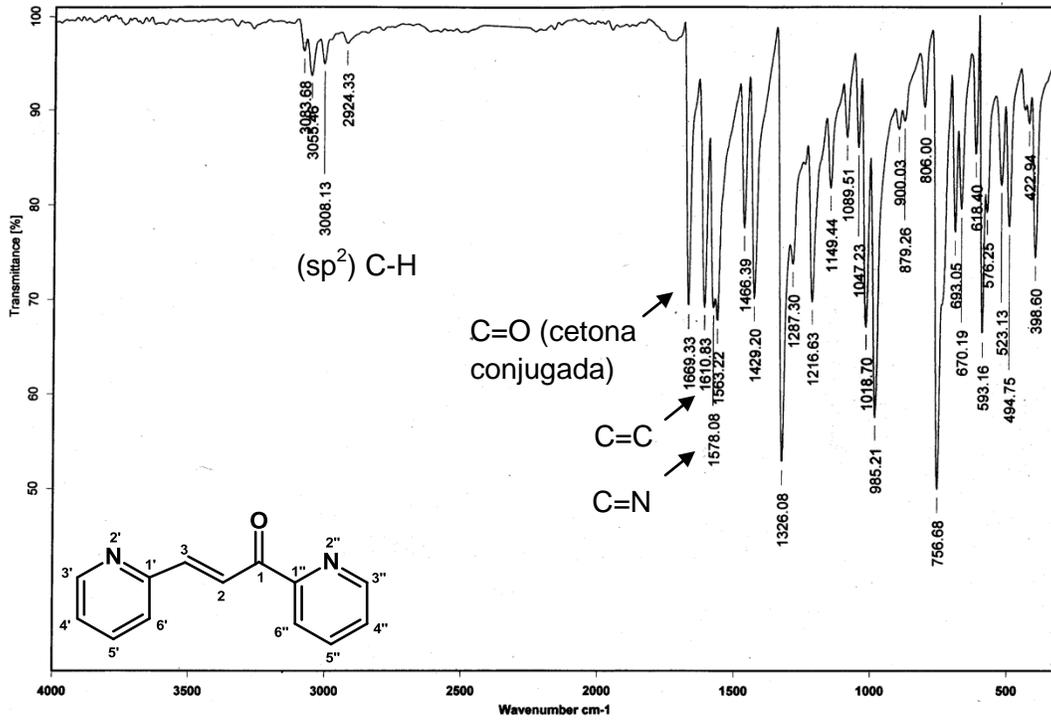


Figura 4.1. Espectro de IR (pastilla) de 46a.

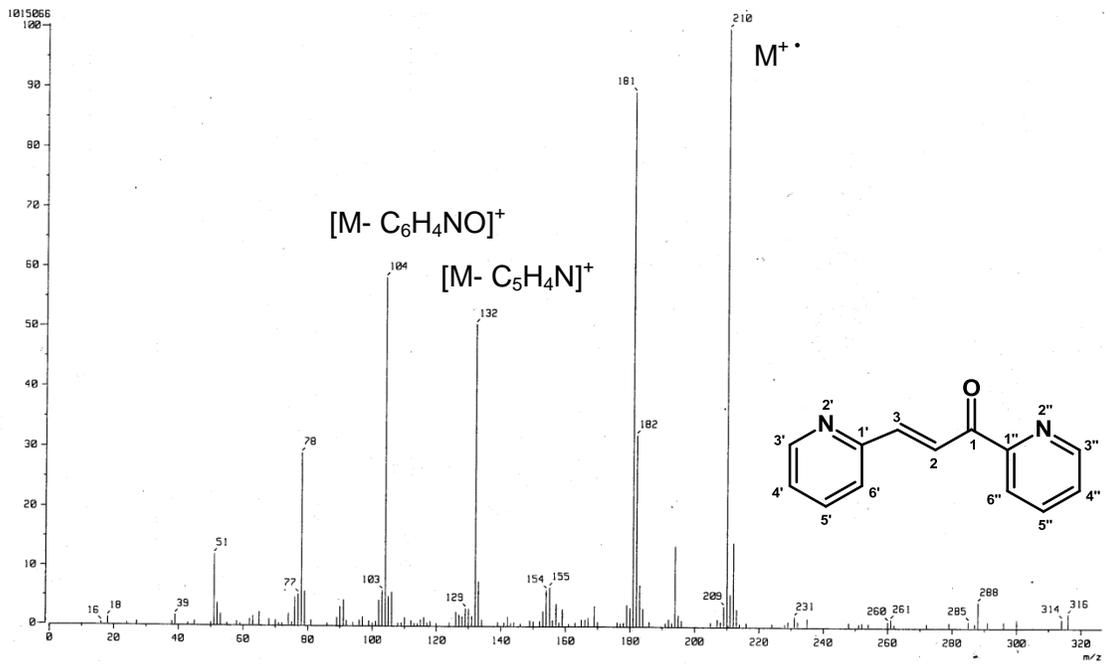


Figura 4.2. Espectro de Masas (IE⁺) de 46a.

En el espectro de RMN ^1H se observa para los tres compuestos la señal de H_2 en 7.9 ppm, mientras que H_3 aparece en 8.4 ppm para **46b** y **46c**, y en 8.7 ppm para **46a**, dichos protones se acoplan entre sí con una constante de 16 Hz, la cual corresponde a una $^3J_{\text{trans}}$ de protones olefínicos. Se asigna a H_3 como la señal con el mayor desplazamiento químico debido a su posición en el carbono β de la cetona α,β -insaturada y a la desprotección que experimenta este carbono en las formas resonantes de dicho grupo funcional. Se observa además el grupo de protones $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$, $\text{H}_{5''}$ y $\text{H}_{6''}$ correspondiente al anillo de piridina α al carbonilo, procedente de la 2-acetil piridina, los cuales conservan los mismos desplazamientos y constantes de acoplamiento para las tres diazachalconas, $\text{H}_{3''}$ presenta el mayor desplazamiento (8.7 ppm) debido a su cercanía al nitrógeno del anillo, el cual, por su electronegatividad lo desprotege y lo desplaza a campo bajo. El protón $\text{H}_{4''}$ es un doble de dobles debido a su acoplamiento con $\text{H}_{3''}$ y $\text{H}_{5''}$, esto no se observa en **46c** claramente por un traslape con $\text{H}_{5''-3''}$. En el caso de $\text{H}_{5''}$, en **46a** y **46b** se observa como un multiplete traslapado con la señal de H_2 , mientras que para **46c** se observa como un triple de dobles con una misma 3J correspondiente al acoplamiento con $\text{H}_{4''}$ y $\text{H}_{6''}$ y una 4J debida al acoplamiento con $\text{H}_{3''}$. Por su parte, $\text{H}_{6''}$ se observa como un doble en 8.2 ppm con una 3J de 7.8 Hz debido a su acoplamiento con $\text{H}_{5''}$, su desplazamiento químico se atribuye a su posición β al carbonilo de la cetona.

Las cuatro señales H' correspondientes al anillo de piridina α al doble enlace variaron en desplazamiento y multiplicidad en los tres compuestos. En **46a** (Figura 4.3), el protón más desplazado del grupo H' es H_3' , como se podría esperar considerando los desplazamientos de los protones H'' , dicho protón se observa como un multiplete (8.72-8.67 ppm) debido a un traslape con el protón H_3 . Los protones H_4' , H_5' y H_6' mostraron la misma multiplicidad que sus análogos H'' , con desplazamientos menores, destacando la diferencia entre el desplazamiento de H_6' y H_6'' (0.6 ppm), lo cual se atribuye a la ya mencionada posición de $\text{H}_{6''}$ respecto al carbonilo, lo cual le desprotege y lo desplaza hacia campo bajo. Cabe destacar que los pares de protones $\text{H}_6'-\text{H}_2'$ y $\text{H}_5'-\text{H}_3'$ en el compuesto **46c** son química y magnéticamente equivalentes y se observan como un par de dobletes en 8.69 ppm y 7.56 ppm respectivamente, la última señal doble se traslapa con la señal de $\text{H}_{4''}$, por lo cual se reporta como una señal múltiple. En el compuesto **46b**, H_2' se presenta como un singulete en 8.9 ppm. H_4' y H_6' se muestran como dos dobles por su acoplamiento vecinal con H_5' con desplazamientos 8.63 y 8.06 ppm respectivamente, siendo H_4' el que se encuentra más desplazado a campo bajo debido a su cercanía con el nitrógeno del anillo. Por último, H_5' se observa en 7.36 ppm como un doble de dobles con dos 3J correspondientes a los acoplamiento ya mencionados.

La asignación de las señales del RMN ^1H fueron corroboradas por medio del experimento de RMN bidimensional COSY, en el cual se observaron las 3J , 4J y 5J pudiendo así identificar las señales inequívocamente. Para **46a**, dicho espectro (Figura 4.4) muestra que el protón $\text{H}_{3''}$ tiene una correlación fuerte (orto) con el protón $\text{H}_{4''}$, mientras que $\text{H}_{6''}$ correlaciona fuertemente con $\text{H}_{5''}$ y tiene una correlación media (meta) con $\text{H}_{4''}$, mientras que este último presenta dos correlaciones orto, una con $\text{H}_{5''}$ y otra con $\text{H}_{3''}$, además de una correlación meta con $\text{H}_{6''}$.

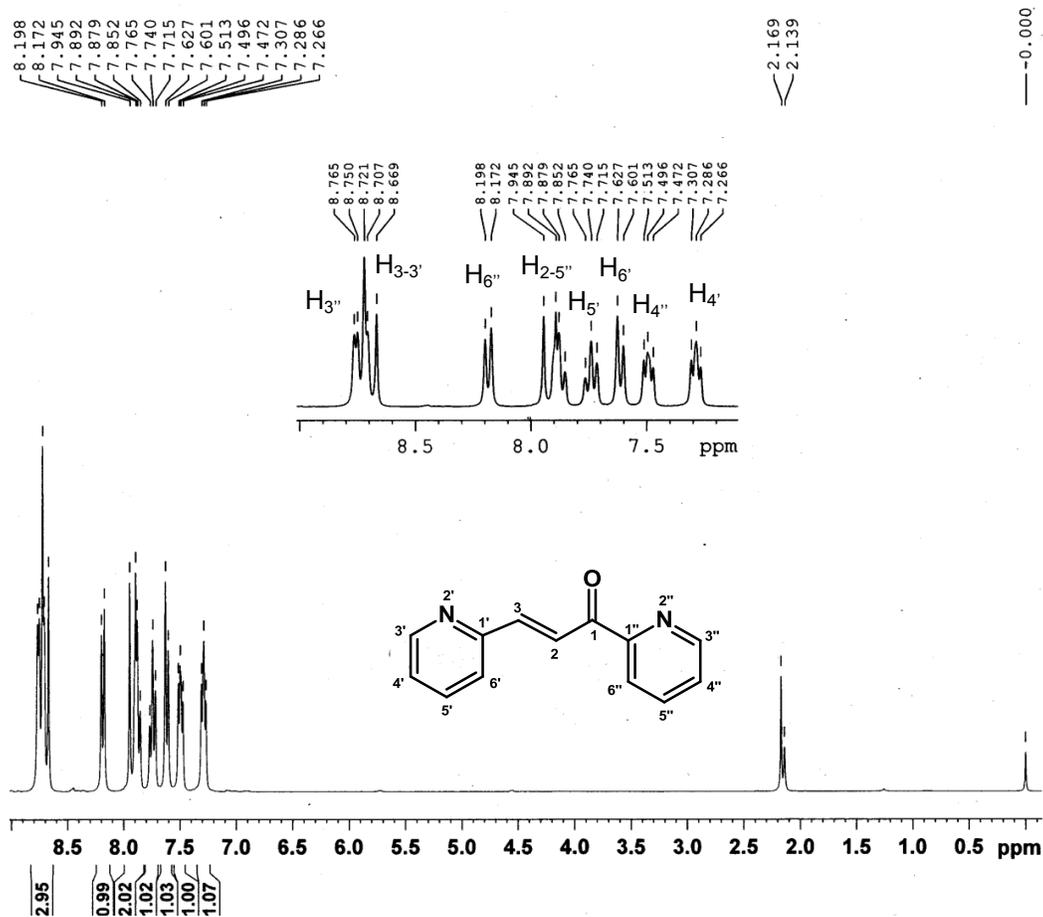


Figura 4.3. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **46a**.

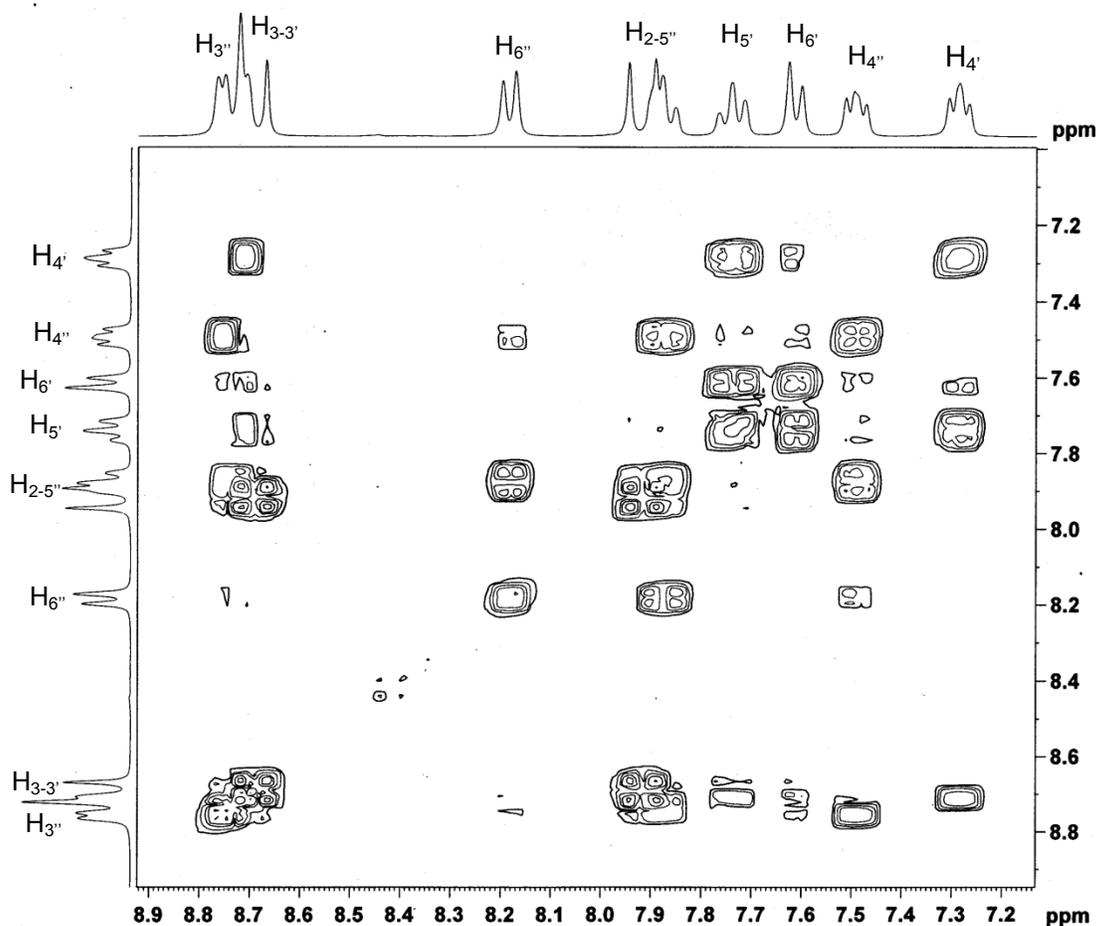


Figura 4.4. Espectro COSY (300 MHz, CDCl_3) de **46a**.

En el espectro de RMN ^{13}C de las diazachalconas sintetizadas los carbonos correspondientes al anillo de piridina C'' conservan los mismos desplazamientos para los tres compuestos, al igual que el carbono C_1 (189 ppm), correspondiente al carbonilo de la molécula. Para el anillo α al doble enlace, el desplazamiento de los carbonos se ve afectado por la posición del nitrógeno en el heterociclo, resaltando para el compuesto **46b**, que los pares de carbonos $\text{C}_{2'-6'}$ y $\text{C}_{3'-5'}$ son química y magnéticamente equivalentes, observándose en 122.2 y 150.4 ppm respectivamente. En el espectro de RMN ^{13}C de **46a** (Figura 4.5), se aprecia que los carbonos C' exhiben desplazamientos químicos muy cercanos a sus análogos C'' . La asignación de las señales de los espectros de RMN ^{13}C de **40a-c** es idéntica a lo reportado por Liptaj y colaboradores.³⁶

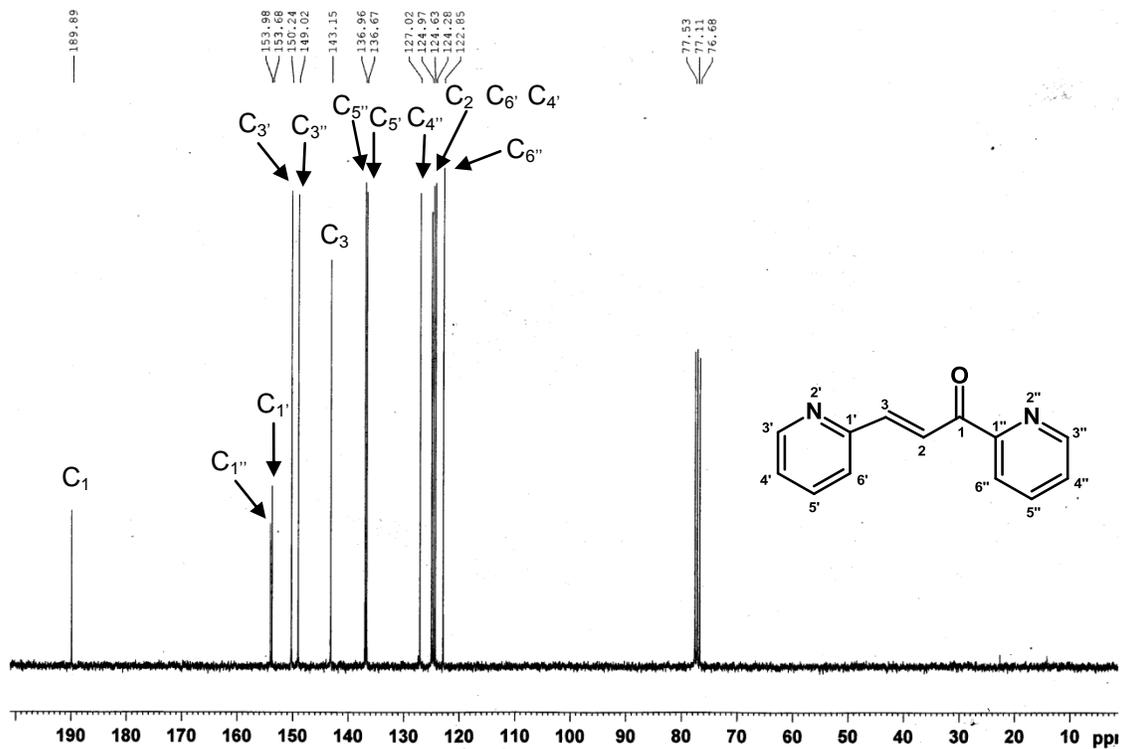
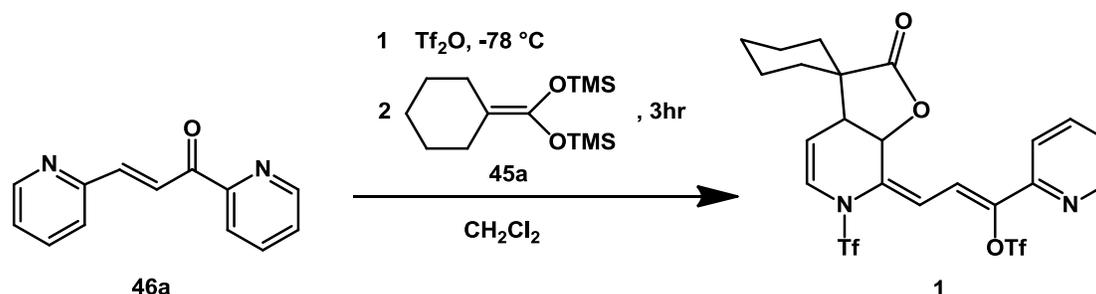


Figura 4.5. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de 46a.

4.3 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a la 2,2'-diazachalcona (**46a**)

La metodología empleada para la adición nucleofílica de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a las diazachalconas activadas con anhídrido triflico se estandarizó empleando la 2,2'-diazachalcona (**46a**), y el organosilano **45a** (Esquema 4.3).



Esquema 4.3

En general, la reacción se llevó a cabo premezclando la diazachalcona con el agente activante a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, posteriormente se agregó el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena y se dejó reaccionar hasta que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente (tres horas). Inicialmente se probó mezclando un equivalente de **46a** con un equivalente de acetal del *bis*(trimetilsilil)cetena y un equivalente del agente activante, esto con el objetivo de activar hacia la adición nucleofílica sólo uno de los anillos de piridina. Las pruebas realizadas usando cloruro de trimetilsilano y cloroformiato de metilo como agentes activantes (entradas 6 y 7 de la Tabla 4.2) no mostraron cambios en la mezcla de reacción. Al probar con anhídrido trifluorometánsulfónico (entrada 1, Tabla 4.2), se observó por cromatografía en capa fina la aparición de una nueva mancha intensa de alta polaridad respecto a las materias primas, así como trazas de otra nueva señal. Por lo anterior y tomando en consideración los reportes de la potenciación en la actividad biológica de los compuestos que contienen el fragmento trifluorometansulfonilo,³⁷ se decidió continuar con el uso de este como agente activante.

Al aumentar los equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico a dos (entrada 2, Tabla 4.2), se obtuvo un rendimiento de 49% del producto de reacción principal observado con anterioridad. La caracterización de dicho producto permitió determinar que un equivalente del anhídrido triflico activa a uno de los anillos de piridina hacia la adición del acetal de *bis*(trimetil)cetena como se esperaba, sin embargo, el segundo equivalente no reacciona con el anillo de piridina restante, sino con el grupo carbonilo de la cetona presente en la diazachalcona, lo cual resulta predecible, considerando la reactividad reportada de dichos grupos funcionales con el anhídrido triflico.³⁸

En pruebas subsecuentes, se aumentó la cantidad del acetal del *bis*(trimetilsilil)cetena (entradas 3 y 4, Tabla 4.2) para mejorar el rendimiento del compuesto mencionado, no

obstante, se observó una tendencia contraria a lo buscado. Por último, se hizo reaccionar un equivalente de la diazachalcona con tres de anhídrido tríflico y dos del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena, con miras a que el exceso del agente activante propiciara la adición del acetal en ambos anillos de piridina (entrada 5, Tabla 4.2). Sin embargo, en la mezcla de reacción se observó la aparición de al menos cuatro nuevas señales de diversas polaridades, las cuales no pudieron ser aisladas por cromatografía en columna. Por lo tanto, se procedió a usar la combinación de reactantes que produjo un nuevo producto en un rendimiento mayor, correspondiente a la entrada 2 de la Tabla 4.2, es decir, se mezcló un equivalente del compuesto **46a** con dos equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico, dejándole reaccionar por 20 minutos, a una temperatura de -78 °C y posteriormente se agregó un equivalente del compuesto **45a**, dejando la mezcla reaccionar hasta alcanzar la temperatura ambiente (3 horas).

Tabla 4.2. Estandarización de las condiciones para las reacciones de adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diazachalconas activadas.

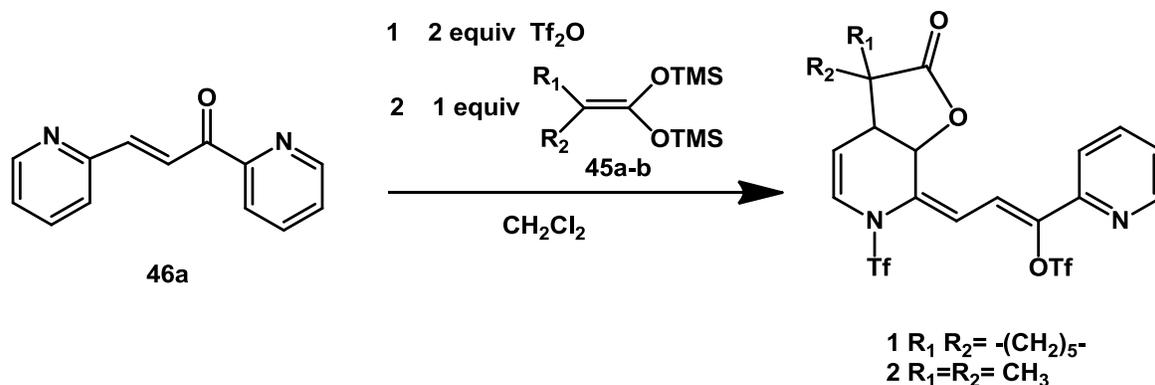
No.	46a	Tf ₂ O	45a	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	1 equiv	1 equiv	1 equiv	-78 °C	3 hr	8 %
2	1 equiv	2 equiv	1 equiv	-78 °C	3 hr	49 %
3	1 equiv	2 equiv	1.5 equiv	-78 °C	3 hr	44 %
4	1 equiv	2 equiv	2 equiv	-78 °C	3 hr	35 %
5	1 equiv	3 equiv	2 equiv	-78 °C	3 hr	- ^a
6	1 equiv	1 equiv*	1 equiv	-78 °C	3 hr	- ^b
7	1 equiv	1 equiv**	1 equiv***	-78 °C	3 hr	- ^b

* Cloroformiato de metilo. ** Cloruro de trimetilsilano. *** **45b**

^a Mezcla de productos no identificables (ccf). ^b No se observa cambio en las materias primas (ccf).

Una vez establecidas las condiciones anteriores, se procedió a aislar y purificar por medio de cromatografía en columna a los productos de reacción de **46a** con los acetales **45a** y **46b** (Esquema 4.4).

De acuerdo a la reactividad de azaheterociclos preactivados con anhídrido tríflico mencionada con anterioridad (Capítulo 2), se esperaba obtener los respectivos derivados de ácido carboxílico, sin embargo, los productos aislados corresponden a las γ -lactonas **1** y **2**. Los rendimientos obtenidos se reportan en la Tabla 4.3.



Esquema 4.4

Tabla 4.3. Rendimientos de la reacción entre 46a y los acetales 39a y 39b.

Acetal de bis(trimetilsilil)cetena	Producto	Rendimiento
45a	1	49 %
45b	2	40 %

La caracterización de los productos **1** y **2** se realizó por medio de las técnicas espectroscópicas IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM, así como técnicas de RMN bidimensional COSY y HETCOR.

La espectrofotometría de IR revela las mismas bandas características para ambos productos (Figura 4.6. Espectro de IR de **2**), entre las cuales, son valiosas para la dilucidación estructural: la vibración del estiramiento C=O y C-O en ~1770 y ~1217 cm⁻¹ respectivamente, correspondientes al carbonilo y enlace C-O de una γ -lactona, el estiramiento del enlace C-F del grupo CF₃ del triflilo en ~1140 cm⁻¹, así como los estiramientos simétrico y asimétrico O=S=O en ~1415 y ~1190 cm⁻¹ respectivamente, provenientes del mismo grupo. Además de las bandas débiles correspondientes a la vibración del enlace H-C (sp³) en 2980-2860 cm⁻¹.

El espectro de masas del compuesto **1** muestra un pico correspondiente al ión molecular en *m/z* 602, al pico base en *m/z* 469 originado de la pérdida del grupo triflilo y también se observa un fragmento con una relación masa-carga de 336, el cual coincide para la pérdida de los dos grupos triflilo. Por último se observa la señal en *m/z* 210 que corresponde al compuesto **46a**, proveniente de la pérdida de dos fragmentos de triflilo y el fragmento proveniente del acetal de cetena **45a**. En caso del compuesto **2**, se observan señales debidas a pérdidas similares a las del compuesto **1** (Figura 4.7).

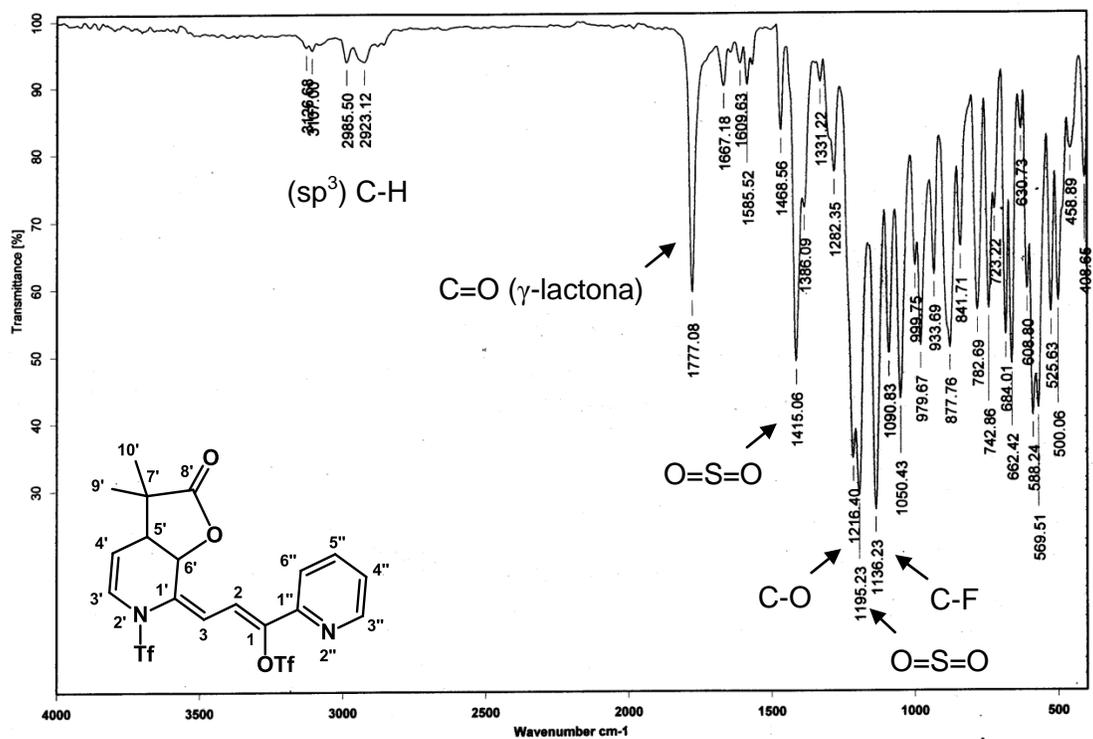


Figura 4.6. Espectro de IR (pastilla) de 2.

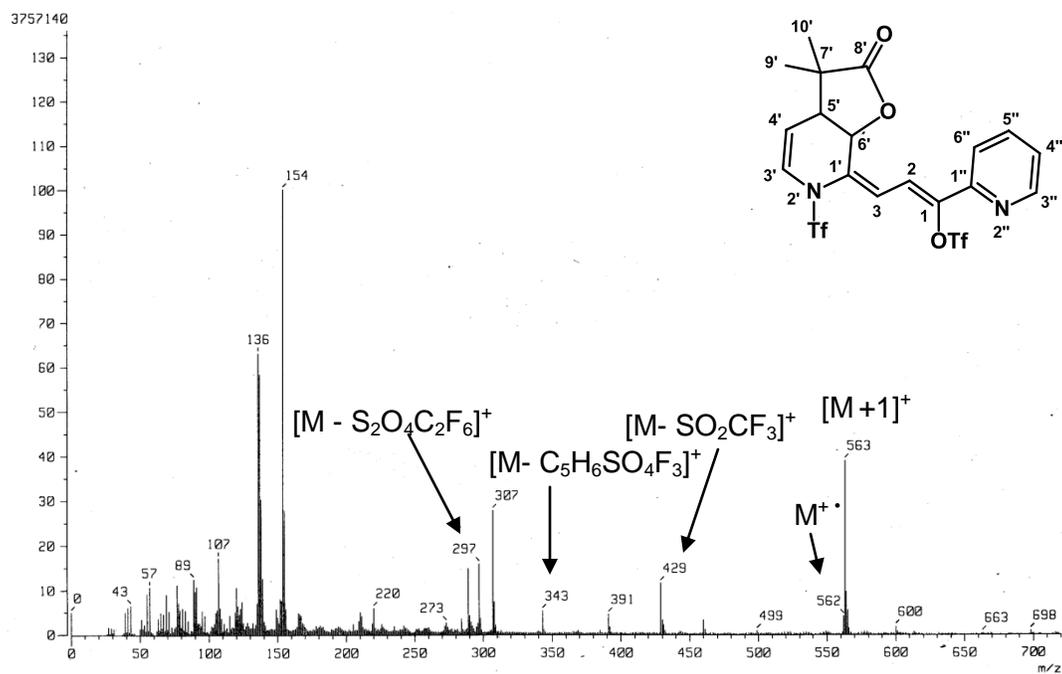


Figura 4.7. Espectro de Masas (FAB⁺) de 2.

Las pérdidas ya mencionadas además de las bandas observadas en el espectro de IR sugieren la adición regioselectiva de **45a-b** a uno de los anillos de piridina, con una posterior anillación para generar las γ -lactonas **1** y **2**, respectivamente. La estructura propuesta fue corroborada por el análisis de RMN.

Los espectros de RMN ^1H de los nuevos compuestos **1** y **2** muestran señales con alta similitud, así, en el espectro del compuesto **2** (Figura 4.8) se observan las señales de los dos protones vinílicos H_2 y H_3 en 7.6 y 7.1 ppm respectivamente ($J= 12$ Hz). La asignación de H_3 como el protón más desplazado de este par en **46a** se invierte para los productos **1** y **2**, tomando en cuenta que el efecto de desprotección debido a su posición en el carbono β de la cetona α,β -insaturada en **46a** no ocurre al ser transformado el carbonilo en un triflato en los compuestos **1** y **2**, la asignación coincide con los respectivos protones en el producto **6**, analizados por la técnica bidimensional de RMN NOESY.

Se observa en ambos productos que el grupo de protones $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$, $\text{H}_{5''}$ y $\text{H}_{6''}$ conserva en general el desplazamiento y multiplicidad respecto a **46a**, lo cual confirma que el anillo de piridina α al carbonilo no ha sido atacado en la reacción. Sin embargo, los protones H' muestran un desplazamiento hacia campo alto, lo cual se atribuye a la pérdida de la aromaticidad del anillo de piridina α al doble enlace.

El protón H_5' (Figura 4.8), unido directamente al átomo de carbono en el cual se formó el nuevo enlace C-C entre el acetal de cetona y el heterociclo se observa alrededor de 3 ppm, mientras que el protón H_6' , el cual se encuentra unido al átomo de carbono en que se da el cierre de la lactona se encuentra en 5.7 ppm. Por su parte H_3' permaneció como el protón más desplazado (6.8 ppm), dada su cercanía con el átomo de nitrógeno, y se observó como una señal doble con una 3J de 8.1 Hz debido a su acoplamiento con el protón vinílico H_4' . Los protones correspondientes a los dos grupos metilo se observan en 1.48 y 1.3 ppm para **2**.

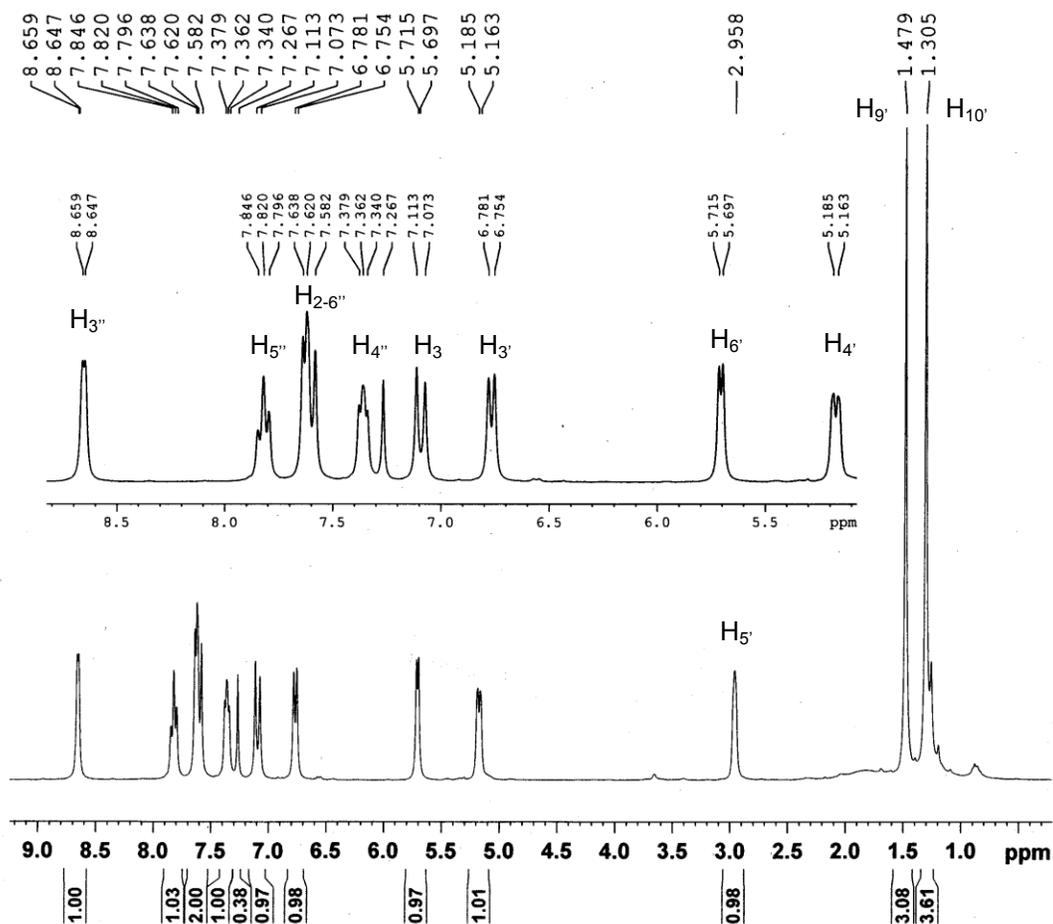


Figura 4.8. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **2**.

La asignación de las señales de RMN ^1H fue corroborada por medio del experimento de RMN bidimensional COSY, en el cual se observaron las 3J , 4J y 5J pudiendo así identificar las señales inequívocamente.

Una vez asignados los espectro de RMN ^1H de **1** y **2** se procedió a identificar los átomos de carbono de la molécula, usando el experimento de RMN bidimensional HETCOR, que permitió observar la correlación heteronuclear C-H a un enlace.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **2** (Figura 4.9), destaca la presencia del carbono carbonílico (C_8) con un desplazamiento correspondiente a una γ -lactona (178 ppm). El carbono de cierre de la lactona (C_6) se observa de manera clásica en 70.1 ppm, el carbono C_5 , que sufrió el ataque inicial del compuesto sililado, aparece en 45.5 ppm y los dos átomos de carbono correspondientes a los grupos metilo del compuesto **2** (C_9 y C_{10}) están en 24.8 y 21 ppm (Figura 4.10). Finalmente, entre 150 y 108 ppm se encuentran los carbonos vinílicos $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$, C_3 , y C_2 , además del grupo de metinos C'' del anillo de piridina α al carbonilo, que conservan un desplazamiento químico similar a aquel que presentaban en el compuesto **46a**. El carbono cuaternario C_7 aparece en 44.25 ppm

y los tres carbonos cuaternarios restantes C₁, C_{1'} y C_{1''} fueron asignados por comparación con los carbonos correspondientes en el producto **6**.

La asignación de la estructura de **2** fue confirmada por medio del análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura 3.11), en el cual, se verificó que la fusión al anillo de piridina generó los estereoisómeros *cis* de la γ -lactona. Entre los datos de longitudes de enlaces relevantes, se observa que las distancias C6-C13 y C14-C15 son de 1.332(3) Å y 1.333(3) Å, respectivamente, esto coincide con el valor reportado para la longitud del enlace Csp²=Csp², de 1.33 Å, adicionalmente los ángulos de enlace C(6)-C(13)-C(14) y C(15)-C(14)-C(13) son de 125.7(2)° y 125.8(2)° respectivamente, lo cuales son ligeramente mayores a los 120° esperados. Por otra parte la distancia C15-O22 es de 1.439(3) Å, lo cual concuerda con el valor esperado para el enlace Csp²-Osp³ (la información completa de longitudes y ángulos de enlace se encuentra en la Tabla 5.1 del Capítulo 5).

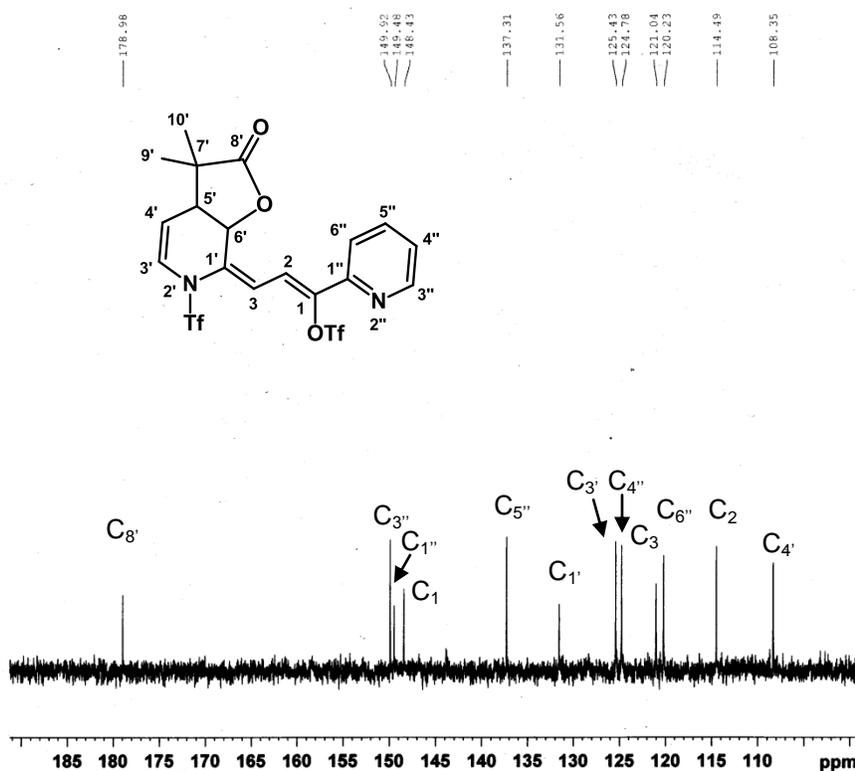


Figura 4.9. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de **2** (expansión).

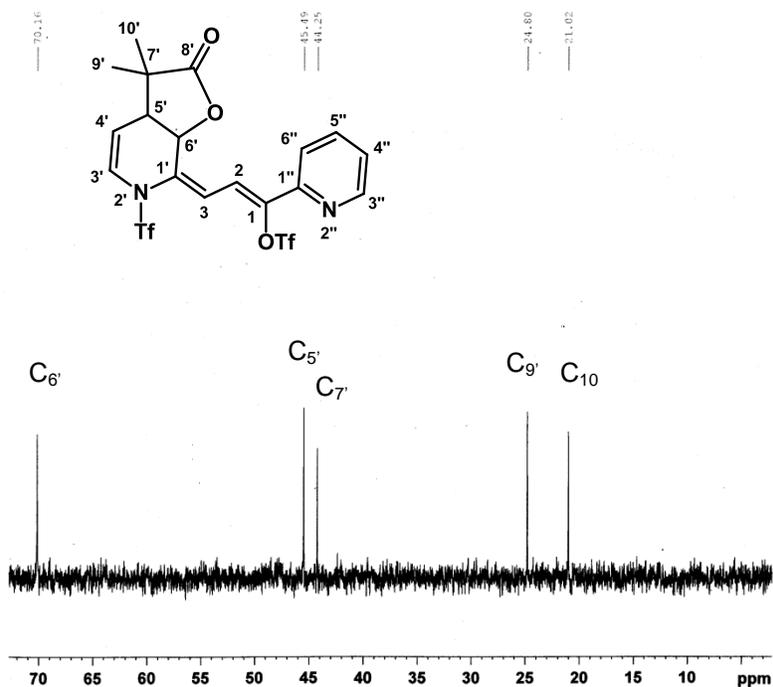


Figura 4.10. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **2** (expansión).

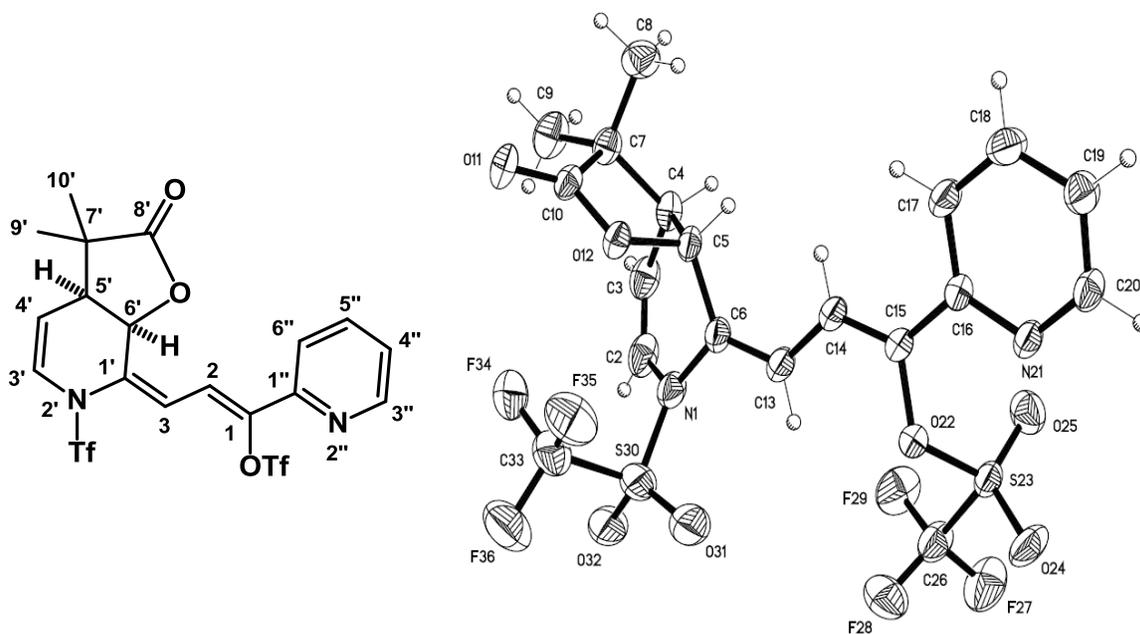
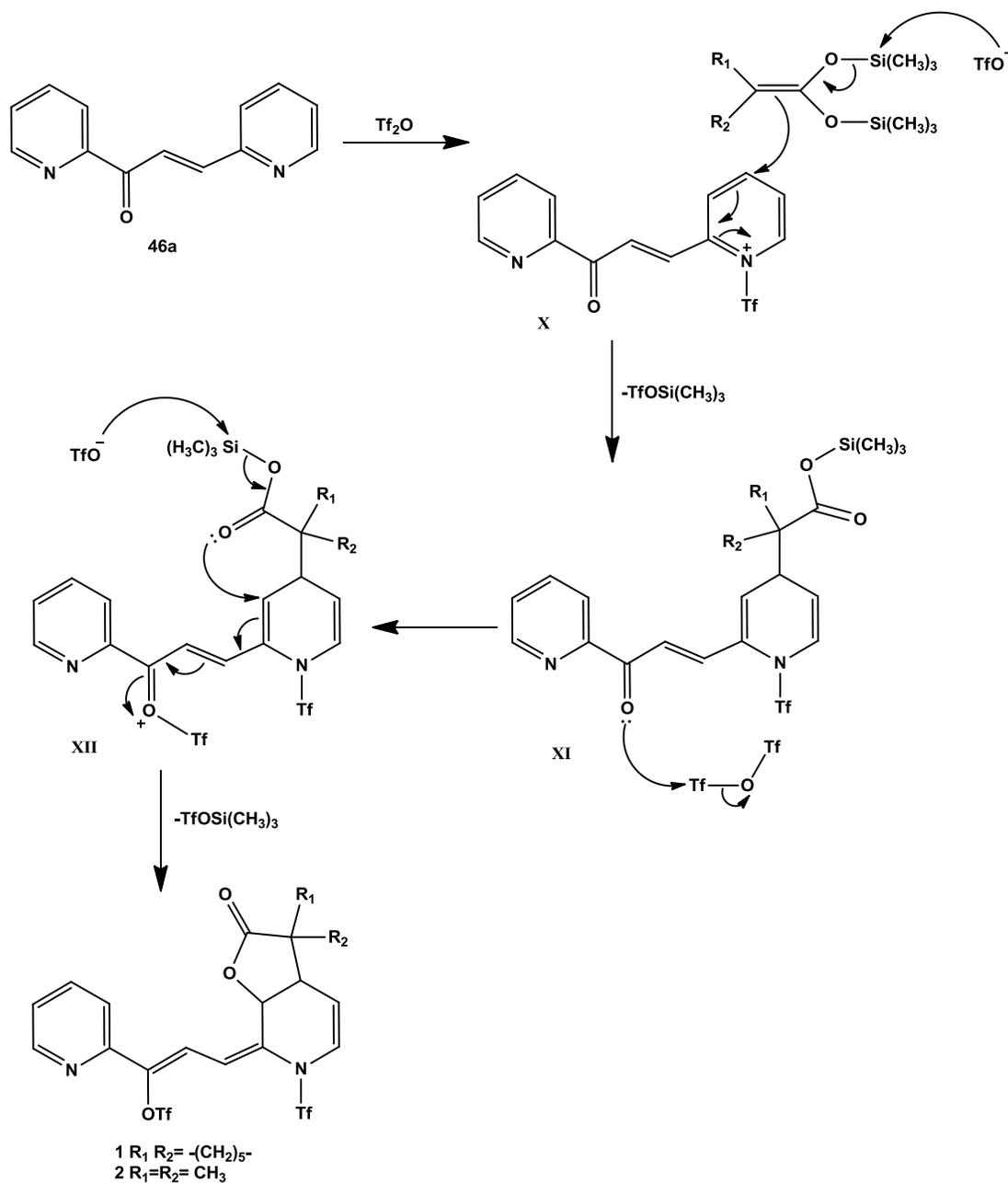


Figura 4.11. Proyección tipo ORTEP de **2**.

Para la formación de los productos **1** y **2** se propone un mecanismo de reacción (Esquema 4.5), en donde como primer paso, la diazachalcona **46a** y el anhídrido trifílico

generan la sal de piridonio **X**, la cual se encuentra activada hacia la adición nucleofílica de los acetales de cetena (**45a** y **45b**) que se efectúa de forma regioselectiva en el carbono en la posición 4 del heterociclo, para generar la 1,4-dihidropiridina **XI**, dicho intermediario es entonces activado por otra molécula de anhídrido triflorometansulfónico (**XII**) y experimenta una anillación tipo 5-exo-trig, de acuerdo a las reglas de anillación de Baldwin,³⁹ que consiste en una adición nucleofílica intramolecular tipo Michael para generar la γ -lactona final **1**.

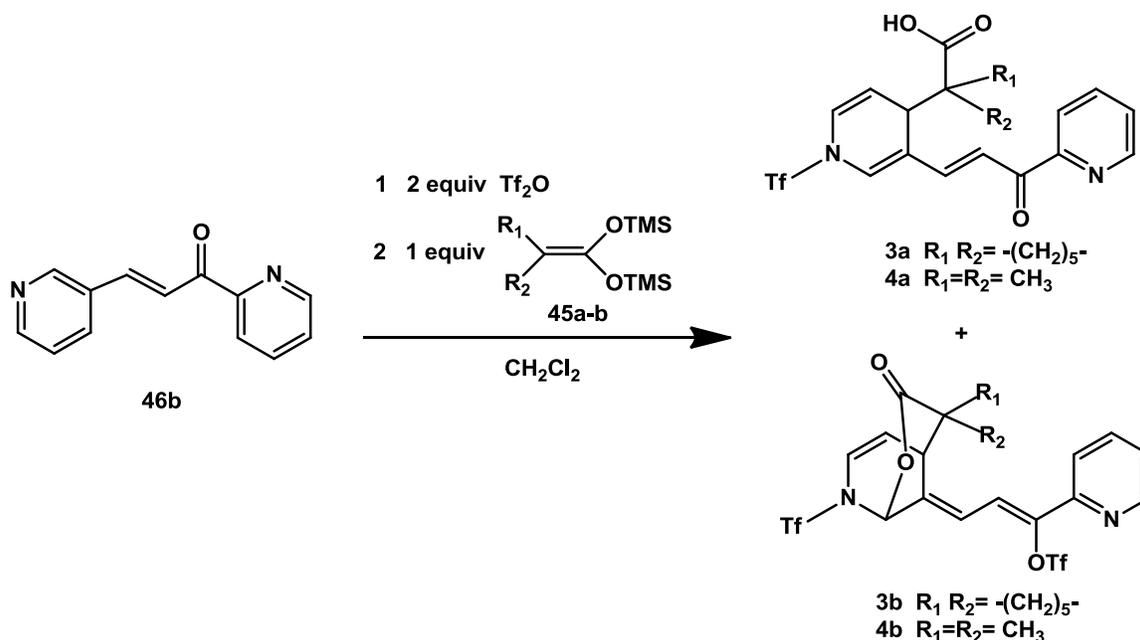


Esquema 4.5

4.4 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a la 3,2'-diazachalcona (**46b**)

Con base en las condiciones de reacción ya descritas para **46a**, se mezcló un equivalente del compuesto **46b** con dos equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó por 20 minutos para permitir la formación de la sal de piridonio. Después se procedió a agregar un equivalente del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**45a-b**), dejando a la mezcla reaccionar hasta que se alcanzase la temperatura ambiente.

Al término de la reacción se observó en la cromatografía en capa fina la aparición de dos productos principales (Esquema 4.6), los cuales se aislaron y purificaron por medio de cromatografía en columna. De acuerdo a lo observado para **46a**, se esperaba un solo producto principal en las reacciones de adición de los compuestos organosililados **45a** y **45b** a la diazachalcona **46b** preactivada con anhídrido triflico, sin embargo, en este caso, se generaron como productos principales a los derivados de ácido carboxílico **3a** y **4a** y en menor proporción a las δ -lactonas **3b** y **4b** (Tabla 4.4).



Esquema 4.6

Tabla 4.4. Rendimientos de la reacción entre 46b y los acetales de cetena 45a y 45b.

Acetal de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	Producto	Rendimiento
45a	3a	- ^a
	3b	20 %
45b	4a	34 %
	4b	14 %

^a El producto **3a** no pudo ser aislado por técnicas cromatográficas, por lo que no ha sido totalmente caracterizado.

Los productos **3b**, **4a** y **4b** fueron caracterizados por medio de las técnicas espectroscópicas IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM, así como técnicas de RMN bidimensional COSY y HETCOR.

Cabe mencionar en cuanto al producto **3a**, que este presentó una señal característica en cromatografía en capa fina, análoga a la del producto **4a**, sin embargo, a diferencia de este último, no pudo ser purificado por cromatografía en columna o placa preparativa, observándose en su espectro de RMN ¹³C señales del producto **3a** mezcladas con otras, pertenecientes a un probable isómero suyo o debidas a su transformación en **3b**. A continuación se describirá la espectroscopía del producto **4a**.

El espectro de IR del compuesto **4a** (Figura 4.12) muestra bandas características que confirman su identidad, entre ellas destacan: la vibración del estiramiento C=O en 1710.55 cm⁻¹ y del enlace O-H entre 3500 y 2900 cm⁻¹, correspondientes al ácido carboxílico.

En el espectro de masas del compuesto **4a** (Figura 4.13) el pico correspondiente al ión molecular aparece en *m/z* 430, el pico base proveniente de la pérdida del fragmento del acetal de cetena se ve en *m/z* 343, además se observa una señal con una relación masa-carga de 210, correspondiente al compuesto **46b**.

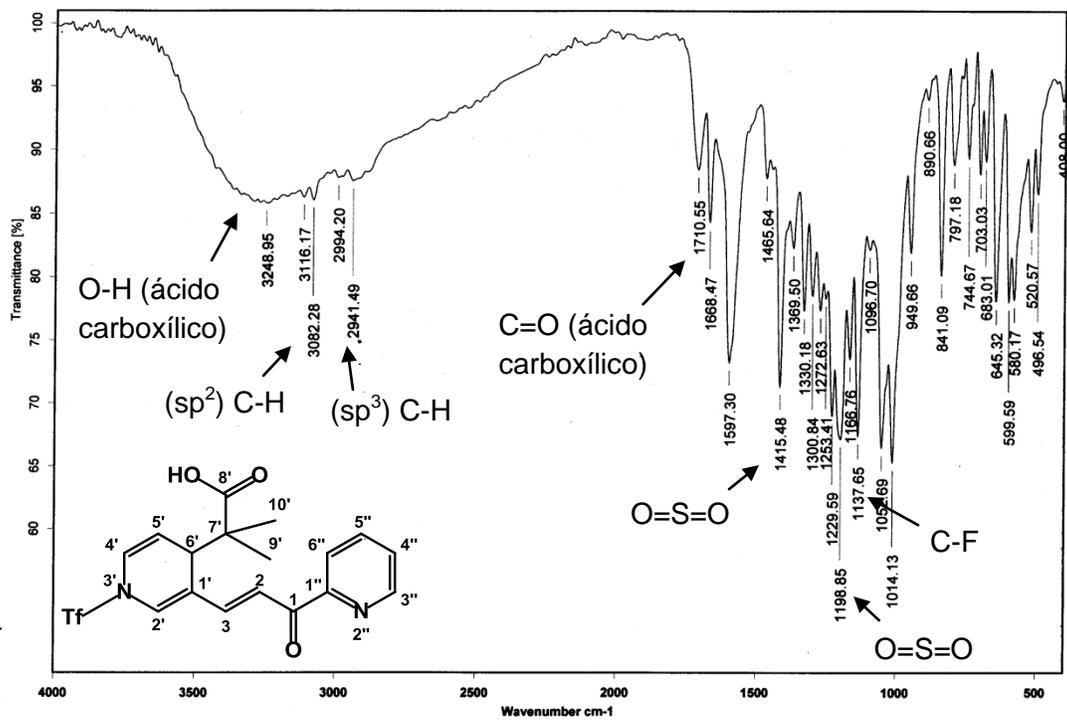


Figura 4.12. Espectro de IR (pastilla) de 4a.

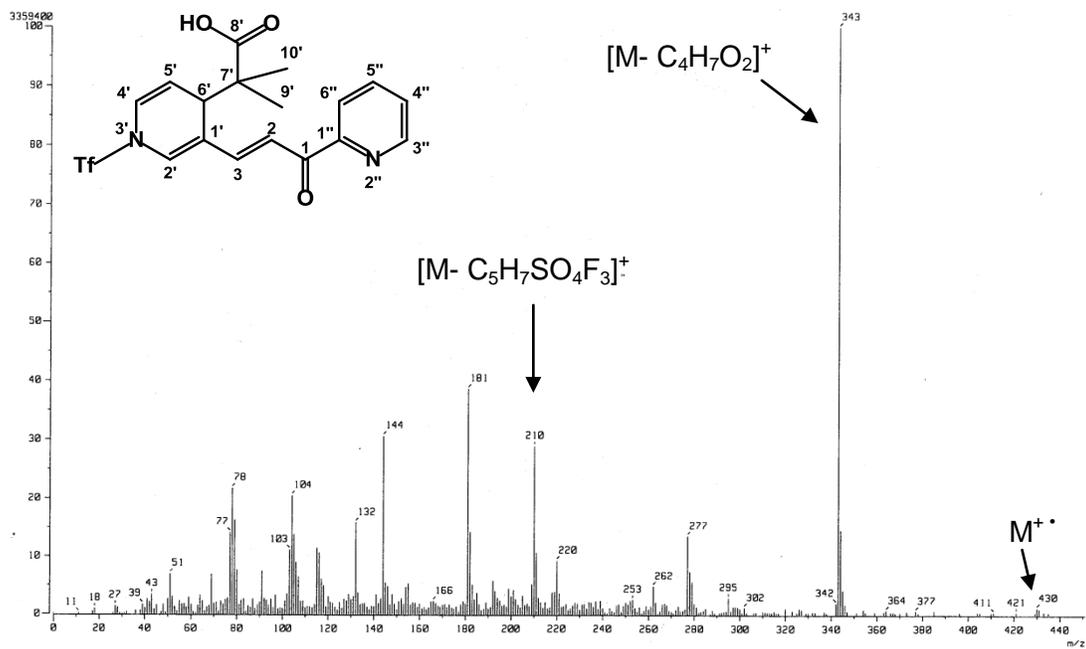


Figura 4.13. Espectro de Masas (IE⁺) de 4a.

En el espectro de RMN ^1H de **4a** (Figura 4.14) se observan los protones vinílicos H_2 y H_3 en 7.4 y 7.9 ppm respectivamente, acoplándose con una constante de 16 Hz, correspondiente a un acoplamiento $^3J_{\text{trans}}$ de un alqueno, resalta, que contrario a los productos **1** y **2**, H_3 se conserva como el protón con el mayor desplazamiento químico de este par, debido a que la cetona α,β -insaturada no ha sido modificada. Los protones $\text{H}_{4''}$, $\text{H}_{5''}$ y $\text{H}_{6''}$ se encuentran como multipletes a campo bajo, mientras que el grupo de protones H' se ha desplazado hacia campo alto.

El protón $\text{H}_{6'}$, se desplaza hasta 3.9 ppm, el protón vinílico $\text{H}_{5'}$ aparece en 5.5 ppm, mientras que $\text{H}_{4'}$ aparece más desplazado a campo bajo (6.94 ppm) debido a su cercanía con el átomo de nitrógeno del anillo. Los grupos de protones $\text{H}_{9'}$ y $\text{H}_{10'}$ correspondientes a los metilos aparecen a campo alto como un singulete en 1.03 ppm.

Las señales del espectro de RMN ^1H del compuesto **4a** fueron asignadas usando el experimento de RMN bidimensional COSY, el cual muestra los acoplamientos vecinales a 3 y 4 enlaces entre los protones de la molécula.

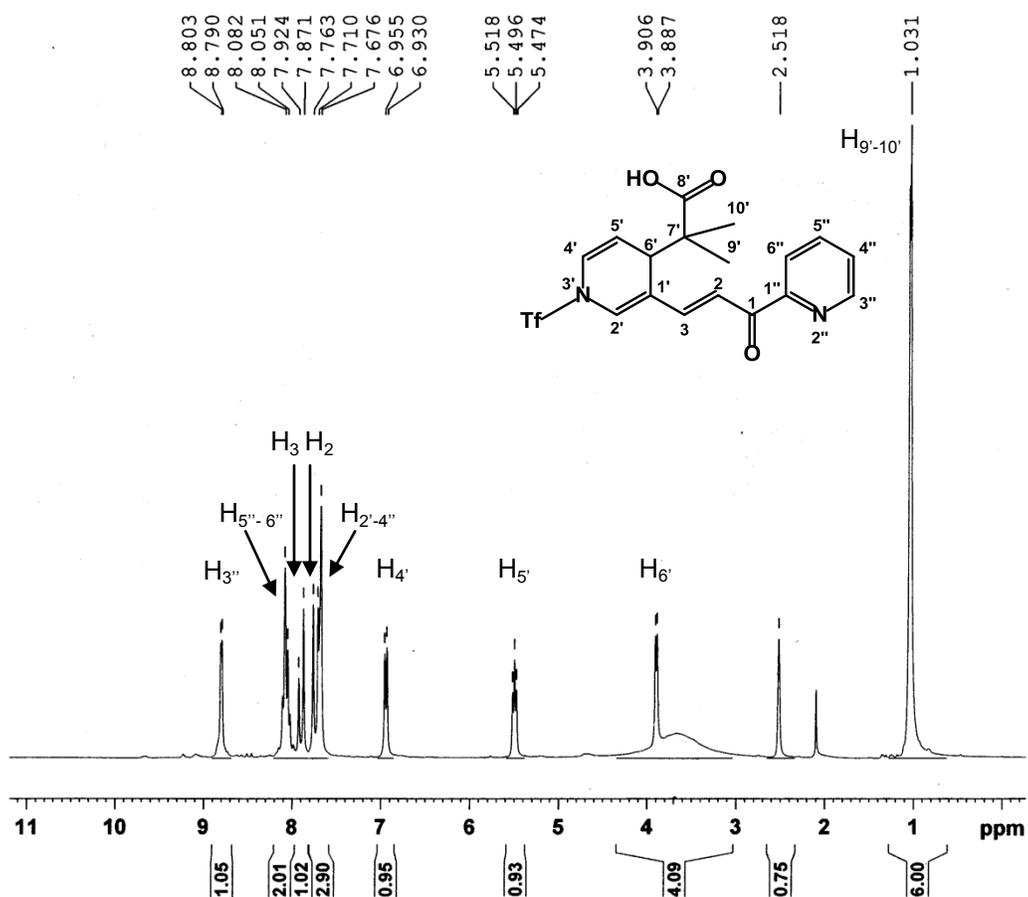


Figura 4.14. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4a**.

En el espectro de RMN ^{13}C de **4a** (Figura 4.15) se observa que las señales del anillo de piridina C'' ($\text{C}_{1''}$ - $\text{C}_{6''}$) conservan un desplazamiento cercano al que mostraban en el compuesto **46b**, lo cual también sucede con el carbono C_1 , correspondiente al carbonilo de la cetona α,β -insaturada, lo cual corrobora que dichas partes de la molécula han permanecido sin sufrir modificaciones.

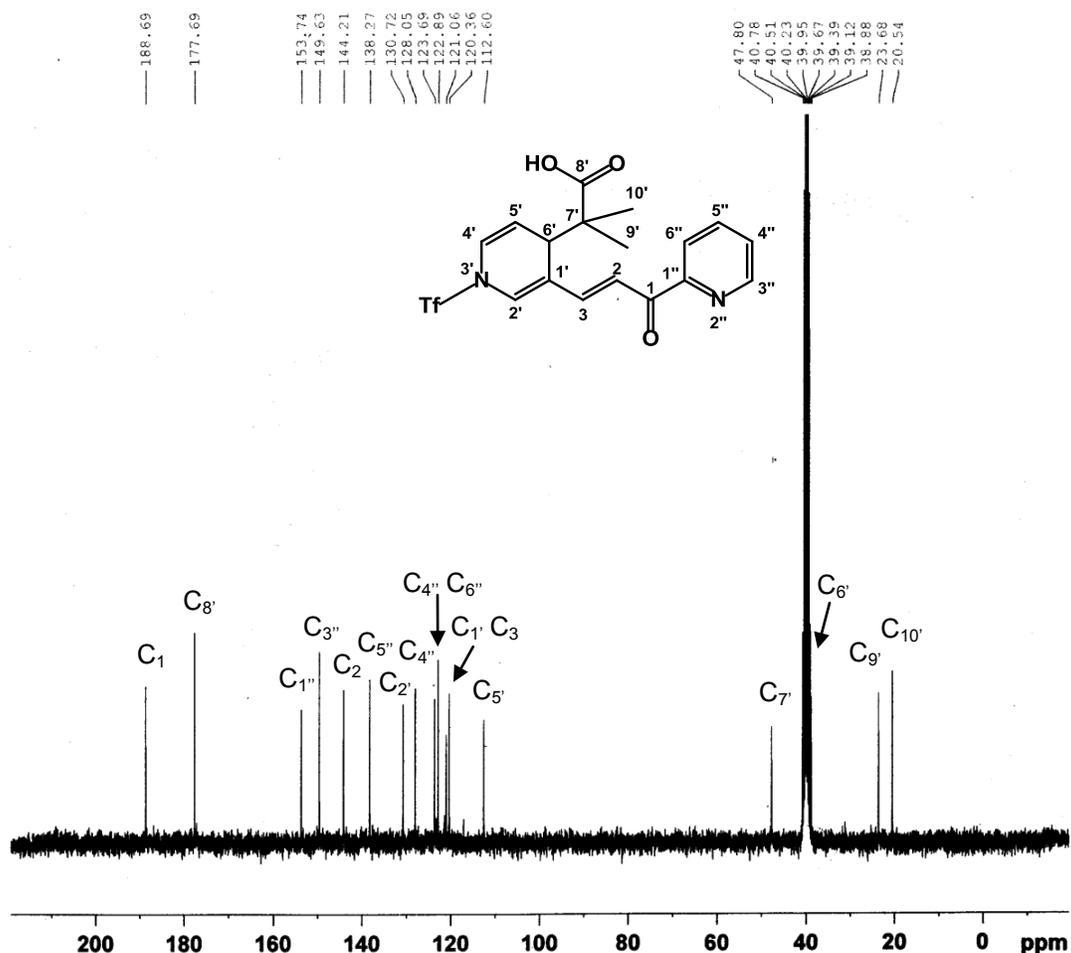


Figura 4.15. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **4a**.

Por otra parte, las señales del anillo de piridina C' en el cual se llevó a cabo la activación y ataque nucleofílico muestran un desplazamiento diferente. El experimento de RMN bidimensional HETCOR (Figura 4.16) muestra que la señal de H_2 correlaciona con el carbono en 130.73 ppm, así como H_4 con el carbono en 123.69 ppm, mientras que a H_5 corresponde el carbono en 112.6 ppm, lo cual se explica debido a que este carbono se encuentra más alejado del átomo de nitrógeno que los dos carbonos vinílicos antes descritos. Por otra parte a campo alto se observa al carbono C_6 (38.88 ppm), en el cual ocurrió la adición del acetal de cetona y además, aparecen las señales de los carbonos

correspondientes a los metilos ($C_{9'}$ y $C_{10'}$) en 20.53 y 23.68 ppm. Los carbonos cuaternarios C_1 y $C_{1''}$ fueron asignados por comparación con las señales de los átomos de carbono correspondientes en el producto **6**.

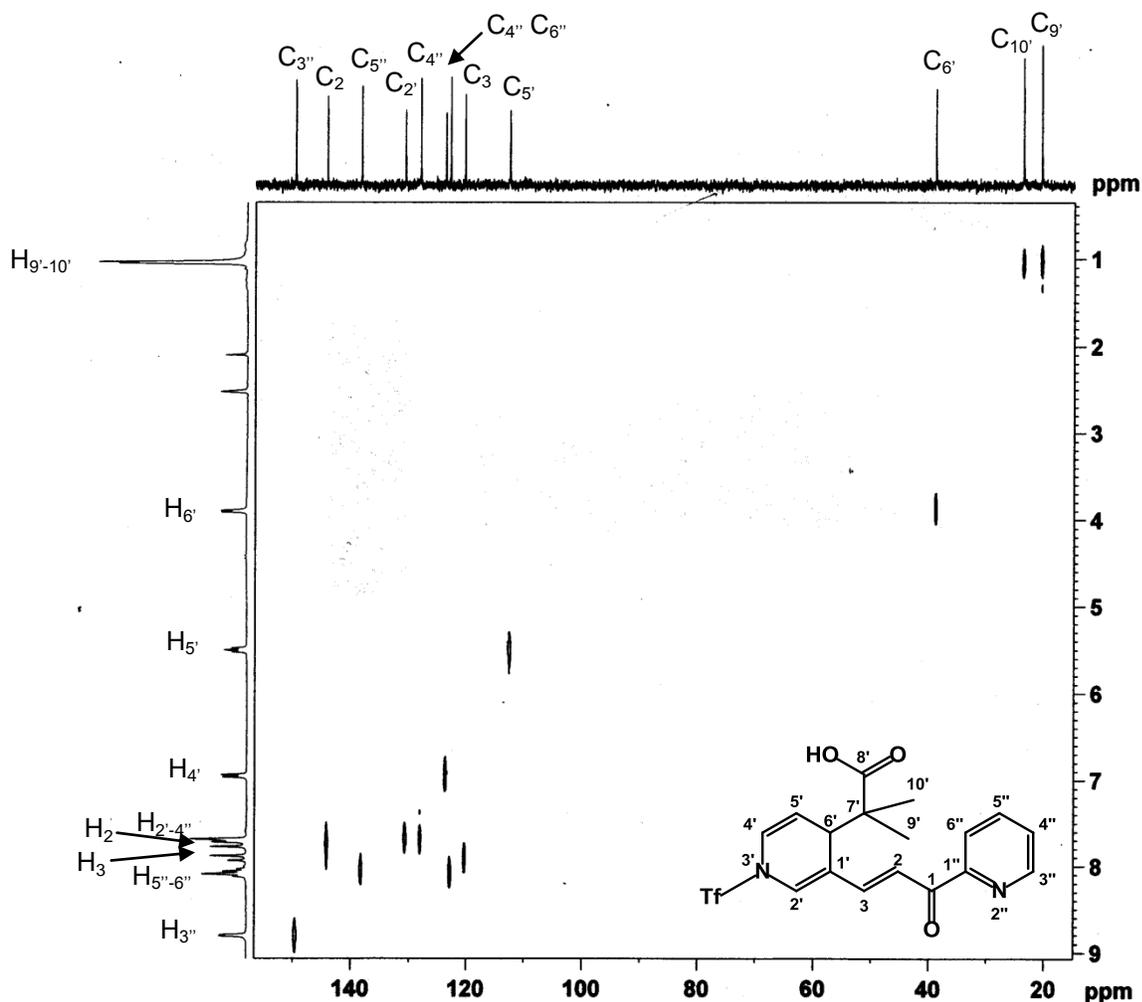


Figura 4.16. Espectro HETCOR (300 MHz, $CDCl_3$) de **4a**.

En cuanto a las lactonas **3b** y **4b**, no se observan en el espectro de IR las bandas características del estiramiento O-H de un ácido carboxílico, por otra parte el estiramiento C=O correspondiente al grupo funcional mencionado ha sido remplazado por una banda en $\sim 1745\text{ cm}^{-1}$, la cual se atribuye a la vibración de C=O de una δ -lactona. Además aparecen las bandas correspondientes a los estiramientos H-C (sp^3) entre ~ 2937 y $\sim 2863\text{ cm}^{-1}$, C-F en $\sim 1130\text{ cm}^{-1}$ y S=O en ~ 1410 y $\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ (Figura 4.17 espectro de IR de **4b**).

La espectrometría de masas del compuesto **4b** muestra al ión molecular en m/z 562, mientras que para el compuesto **3b** se observa al ión $[M+1]^+$ en m/z 603, el pico base para

4b es m/z 429 originado de la pérdida del fragmento de triflilo, y para **3b** tiene una relación masa-carga de 343, debido a la pérdida del fragmento proveniente del correspondiente acetal de cetena y el fragmento de triflilo. Además, para ambos compuestos aparece el pico de m/z 210, correspondiente al compuesto **46b**. A continuación se muestra el espectro de masas del compuesto **4b** (Figura 3.18).

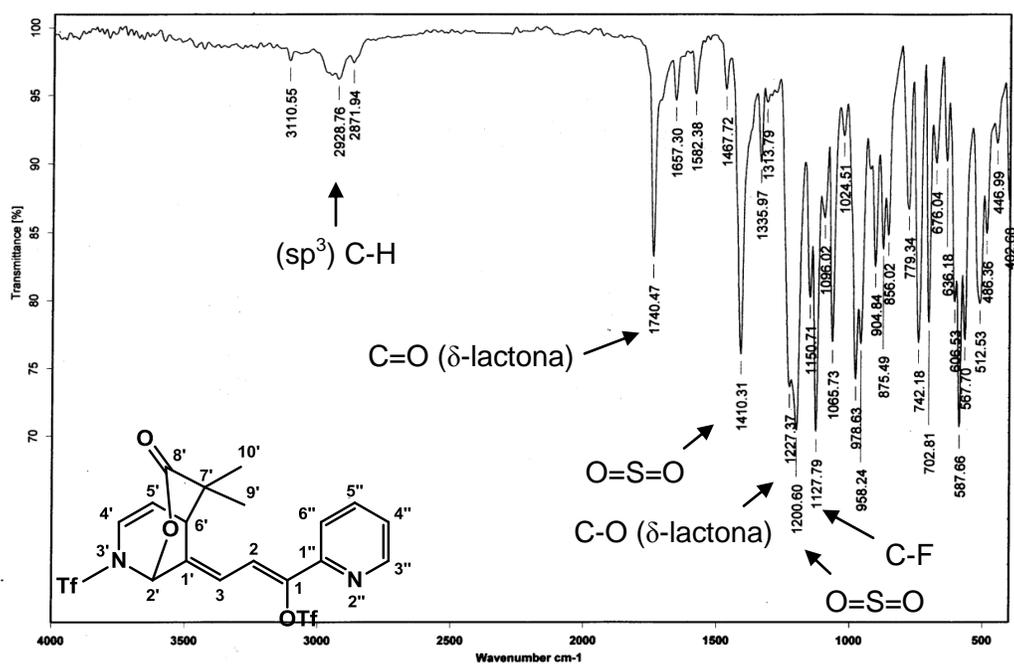


Figura 4.17. Espectro de IR (pastilla) de **4b**.

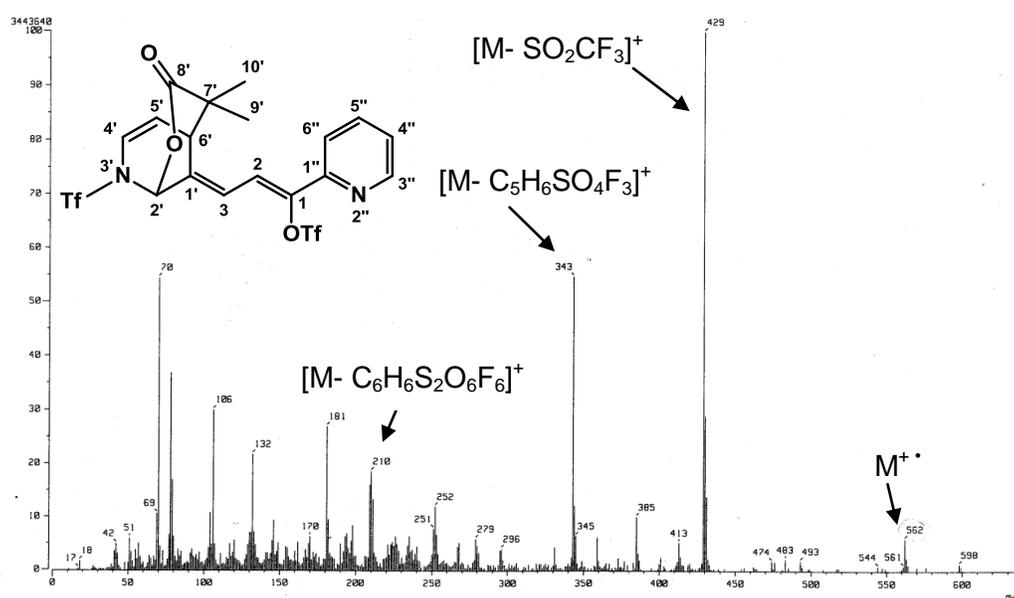


Figura 4.18. Espectro de Masas (IE^+) de **4b**.

Los espectros de RMN ^1H de **3b** y **4b** muestran que el grupo de protones H'' pertenecientes al anillo de piridina α al carbonilo, conservan el desplazamiento y multiplicidad que presentan en la diazachalcona **46b**, a excepción del protón $\text{H}_{6''}$, el cual se observa desplazado hacia campo alto, lo cual puede explicarse considerando que el carbonilo presente en **46b** ha sido transformado en un triflato, este efecto se aprecia en todas las lactonas sintetizadas.

Los protones vinílicos H_2 y H_3 aparecen en 7.5 y 6.8 ppm respectivamente, acoplándose con una constante de 11.7 Hz, coinciden con la asignación en los compuestos **1** y **2**, en que H_2 se atribuye al protón con el mayor desplazamiento químico de este par.

Los protones H' , correspondientes al anillo de piridina en que se ha dado la adición nucleofílica se desplazaron hacia campo alto. El protón $\text{H}_{6'}$ se desplazó en ambos compuestos hasta ~ 3.5 ppm. Mientras que $\text{H}_{2'}$, unido al carbono base de oxígeno se encuentra como un singulete en 6.2 ppm. A campo alto se observan los grupos de protones $\text{H}_{9'}$ y $\text{H}_{10'}$ correspondientes a los metilos de **4b** en 1.48 y 1.29 ppm, y para el compuesto **3b**, se observan los grupos de metilenos $\text{H}_{9'-13'}$ correspondientes al ciclohexilo como una señal múltiple de 1.86 a 1.27 ppm. La Figura 4.19 muestra el espectro del compuesto **4b**.

Las señales del espectro de RMN ^1H de los compuestos **3b** y **4b** fueron asignadas usando el experimento de RMN bidimensional COSY, el cual muestra los acoplamientos vecinales a 3 y 4 enlaces entre los protones de la molécula.

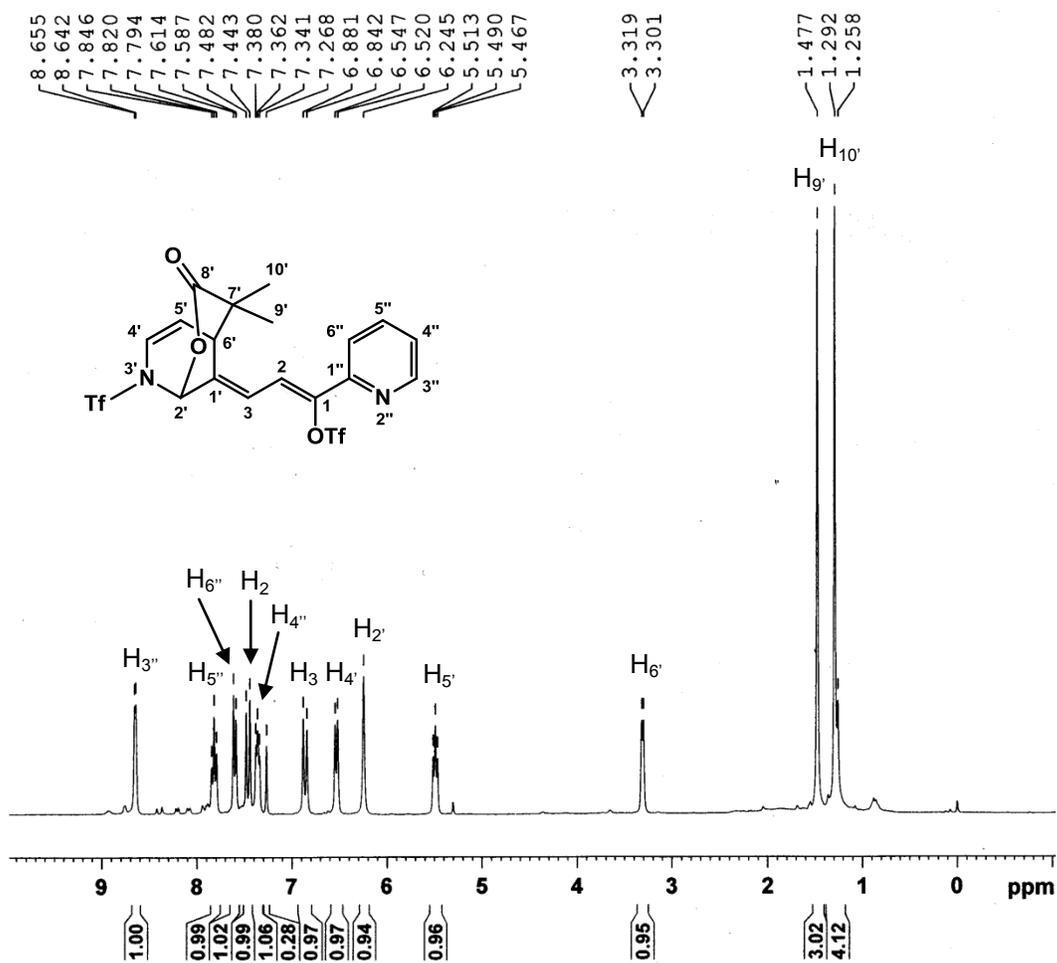


Figura 4.19. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4b**.

En el espectro de RMN ^{13}C de **3b** y **4b** puede verse la señal del carbono C_8 , correspondiente al carbonilo de la δ -lactona en ~ 173 ppm. Las señales del anillo de piridina que sufrió la adición muestran un desplazamiento hacia campo alto. El experimento de RMN bidimensional HETCOR muestra que el protón H_2 correlaciona con el carbono en ~ 85 ppm (C_2), lo cual coincide con lo esperado para el carbono de cierre de lactona, H_6 correlaciona con la señal en ~ 37 ppm, correspondiente al átomo que formó el nuevo enlace C-C entre el heterociclo y el acetal de cetena, y a campo alto también, se observan los carbonos correspondientes a los metilos C_9 y C_{10} en 24.61 y 26.78 ppm en el caso del compuesto **4b**. Para el compuesto **3b**, se observan las señales de los carbonos metilénicos de ciclohexilo (C_{9-13}) en 33.42, 32.07, 25.03, 21.13 y 20.84 ppm. Los carbonos cuaternarios C_1 y $\text{C}_{1'}$ fueron asignados por comparación con los carbonos correspondientes en el producto **6**. Las Figuras 4.20 y 4.21 muestran los espectros de RMN ^{13}C y HETCOR respectivamente, del compuesto **4b**.

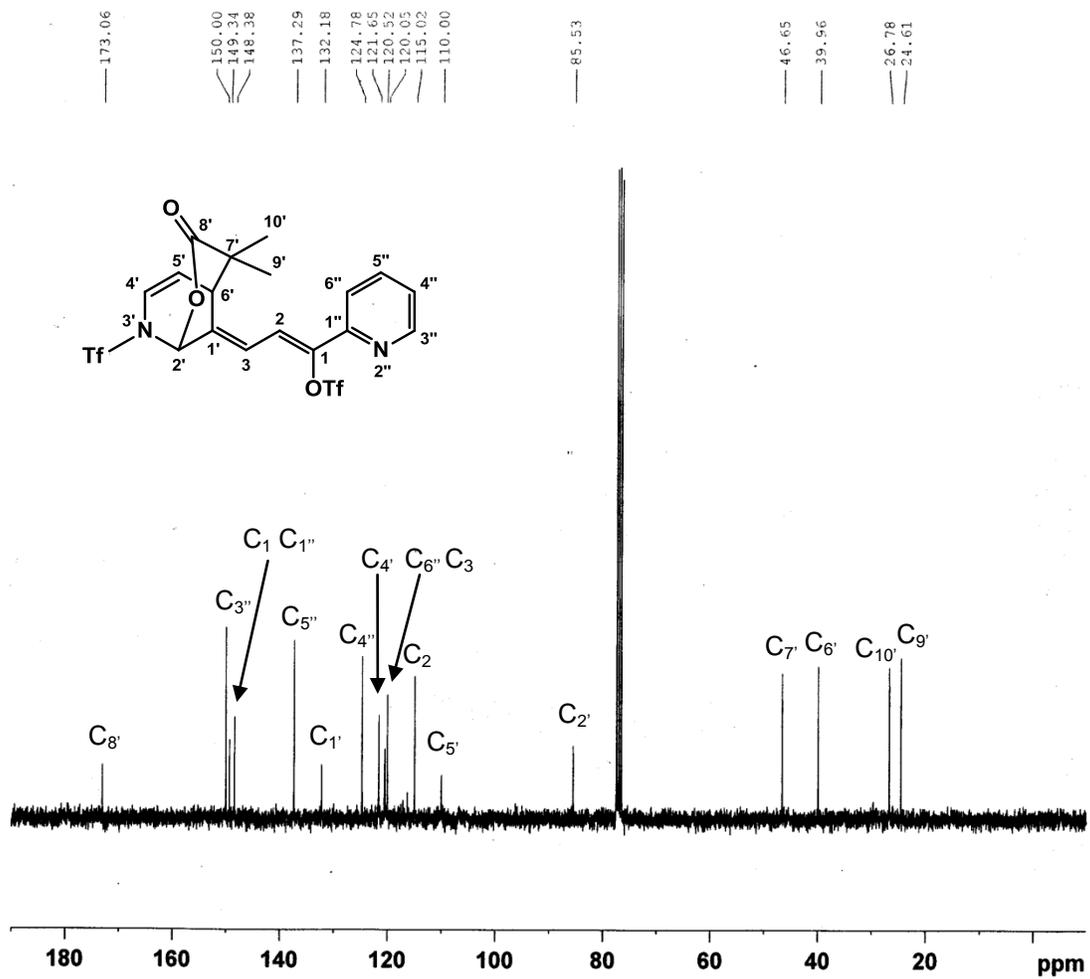


Figura 4.20. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de 4b.

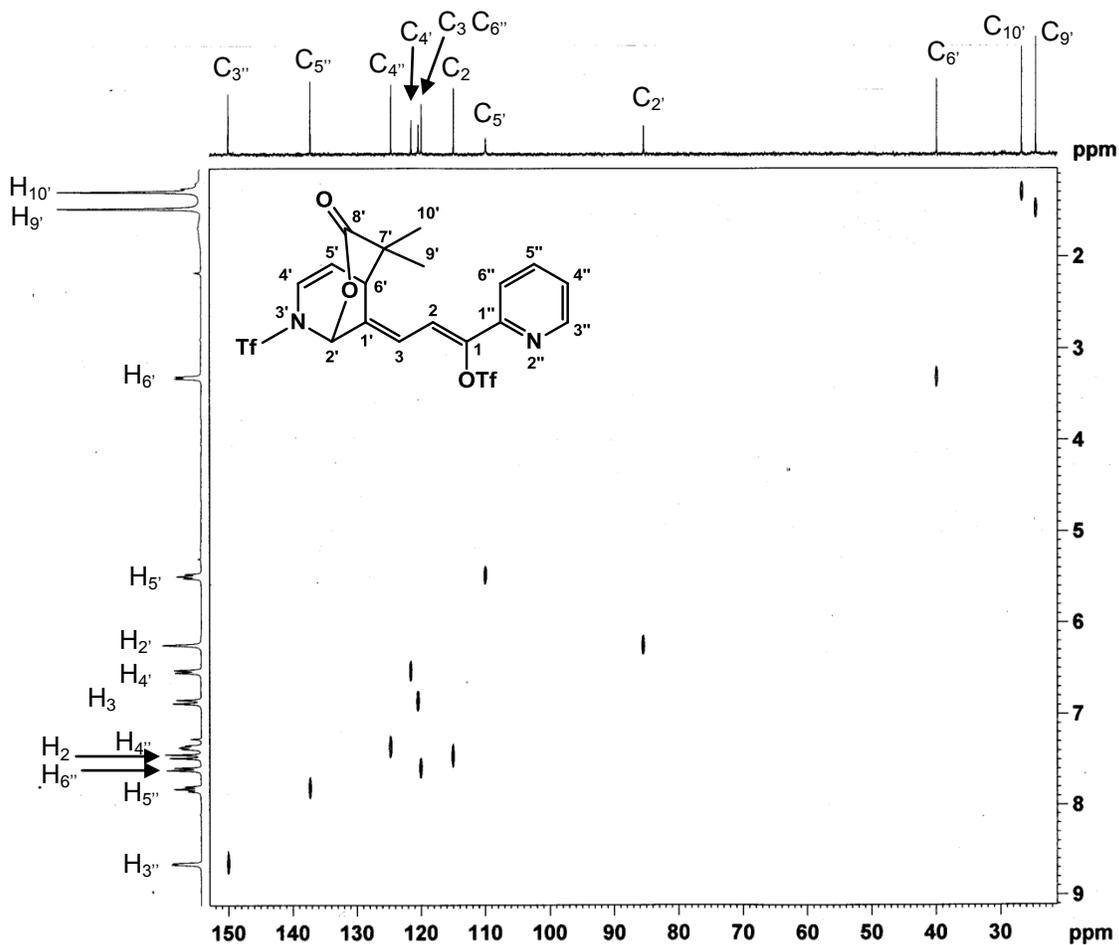
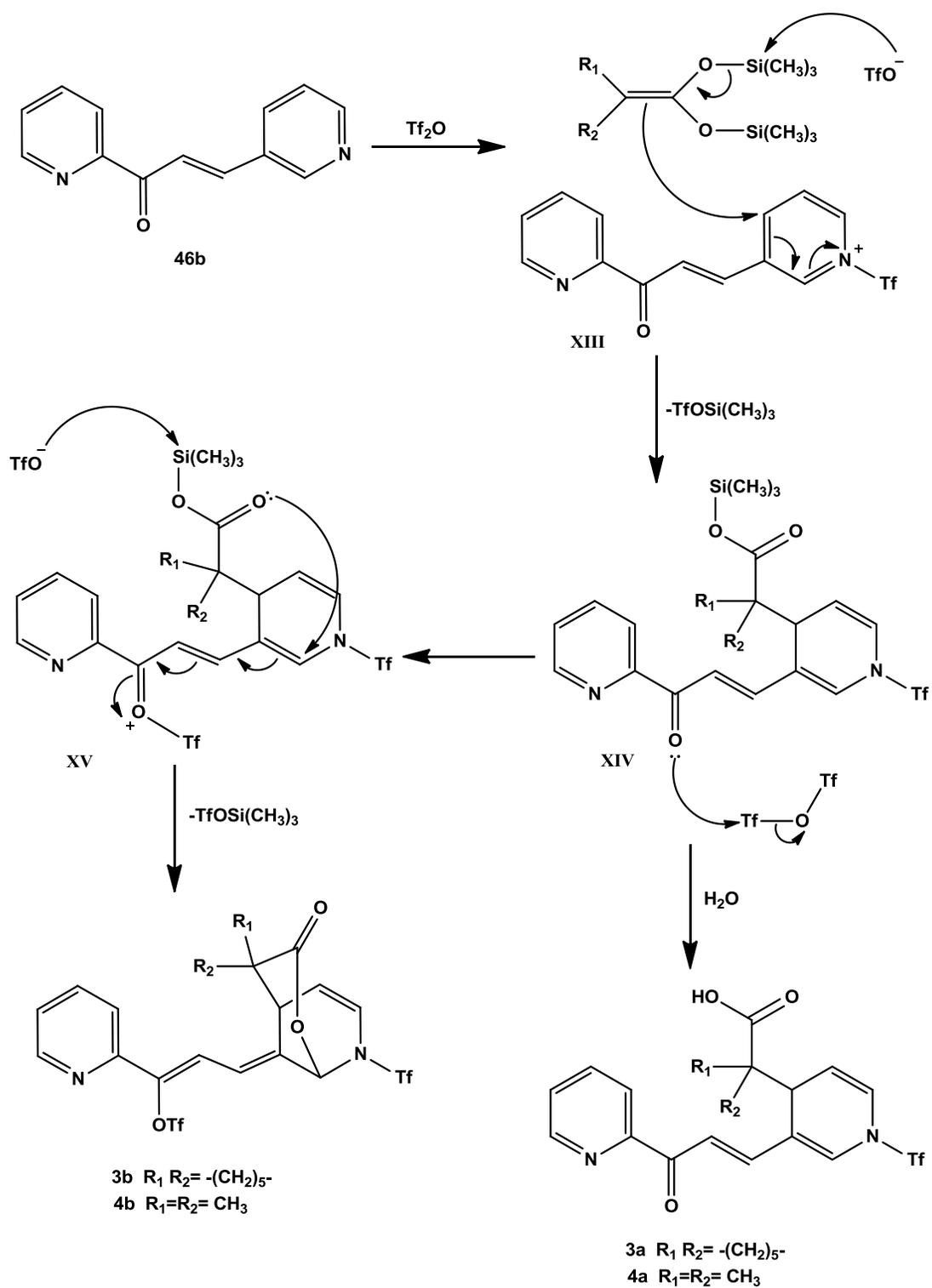


Figura 4.21. Espectro HETCOR (300 MHz, CDCl_3) de **4b**.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se propone un mecanismo de reacción para la formación de los derivados de ácido carboxílico y δ -lactonas observadas (Esquema 4.7), el cual es similar al formulado para el ataque nucleofílico a la diazachalcona isomérica **46a**. Inicialmente, se da lugar a la formación regioselectiva de la sal de piridonio **XIII**, la cual es entonces atacada por los acetales de cetena **45a** y **45b** en la posición 4 del anillo activado, generando la dihidropiridina **XIV**, en este punto, el éster de trimetilsilano puede ser hidrolizado para producir los ácidos carboxílicos observados, mientras que una interacción con otra molécula de anhídrido triflico genera a la especie activada **XV**, la cual lleva a cabo una anillación intramolecular tipo 6-endo-trig (a diferencia de la anillación tipo 5-exo-trig llevada a cabo en la formación de **1** y **2**, ambas favorecidas según Baldwin),³⁹ dada por una adición nucleofílica conjugada a la cetona insaturada para genera así a las δ -lactonas **3b** y **4b**.

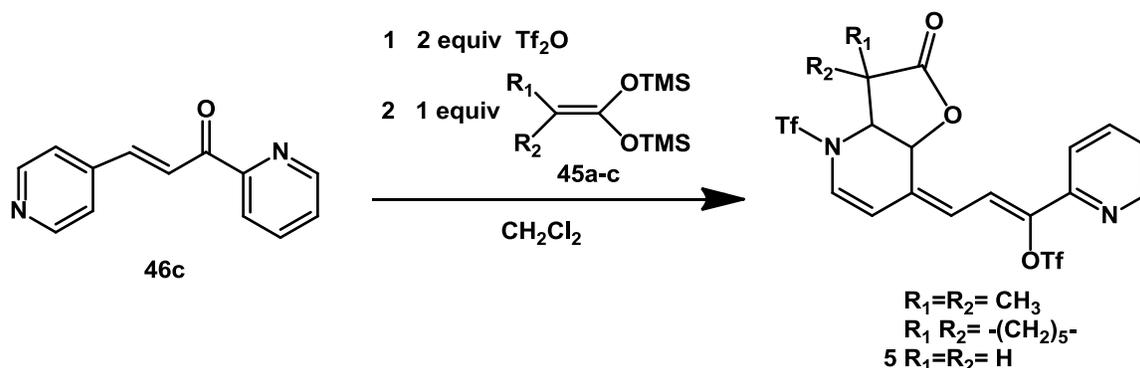


Esquema 4.7

4.5 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a la 4,2'-diazachalcona (**46c**)

Siguiendo la metodología descrita anteriormente, se adicionaron los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **45a** y **45b** al compuesto **46c** preactivado con anhídrido trifílico.

De acuerdo a la reactividad observada en los compuestos **46a** y **46b**, se esperaba obtener a los respectivos productos de adición nucleofílica, sin embargo, como se describe en la Tabla 4.5, no se observó reacción usando dichos organosilanos. Lo anterior, se explicó considerando un mecanismo de reacción que involucra el ataque a la posición 2, en vez de la posición 4 del anillo de piridina. Se presumió que la adición de los acetales **45a** y **45b** a dicha posición se encuentra impedida estéricamente, y tomando esto en consideración, se decidió probar la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45c**, el cual posee un volumen relativamente menor. Dicha reacción generó la γ -lactona **5** en un rendimiento del 8% (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

Tabla 4.5. Rendimientos de la reacción entre **46c** y los acetales **45a-c**.

Acetal de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	Producto	Rendimiento
45a	-	-
45b	-	-
45c	5	8 %

La caracterización de la lactona **5**, se realizó por medio de espectroscopías de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM, así como técnicas de RMN bidimensional COSY y HETCOR.

La espectrofotometría de IR del compuesto **5** (Figura 4.22) muestra las señales del estiramiento C=O y C-O en 1799.2 y 1221.22 cm^{-1} respectivamente, correspondientes al carbonilo y enlace C-O de una γ -lactona. El estiramiento del enlace C-F del grupo CF_3 del trifilato aparece en 1131.31 cm^{-1} , así como los estiramientos simétrico y asimétrico O=S=O

en 1405.86 y 1198.05 cm^{-1} respectivamente, provenientes también del triflilo. Además de las bandas débiles correspondientes a la vibración del enlace H-C (sp^3) en 2930 - 2850 cm^{-1} .

En el espectro de masas del compuesto **5** (Figura 4.23) aparece el pico del ión molecular en m/z 534, el pico base en m/z 401, el cual corresponde a la pérdida del grupo triflilo, además se observa una señal con una relación masa-carga de 268, debido a la pérdida de los dos triflilos. Por último se observa una señal en m/z 343 que corresponde a la pérdida de un fragmento de triflilo y el fragmento proveniente del acetal de cetena **45c**.

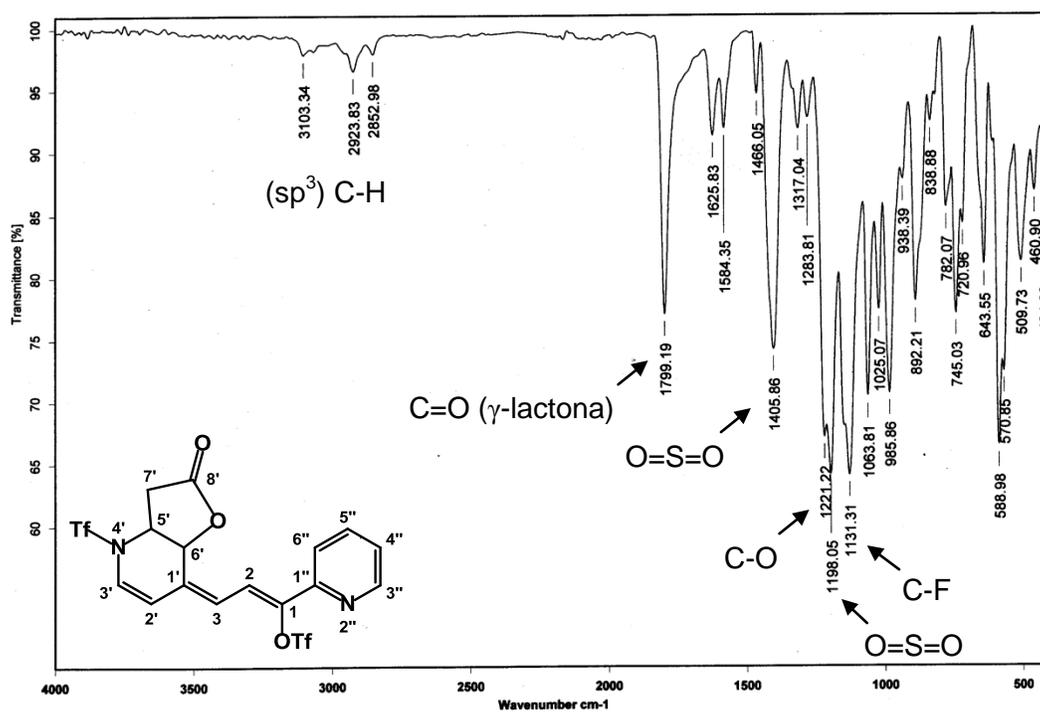


Figura 4.22. Espectro de IR (pastilla) de **5**.

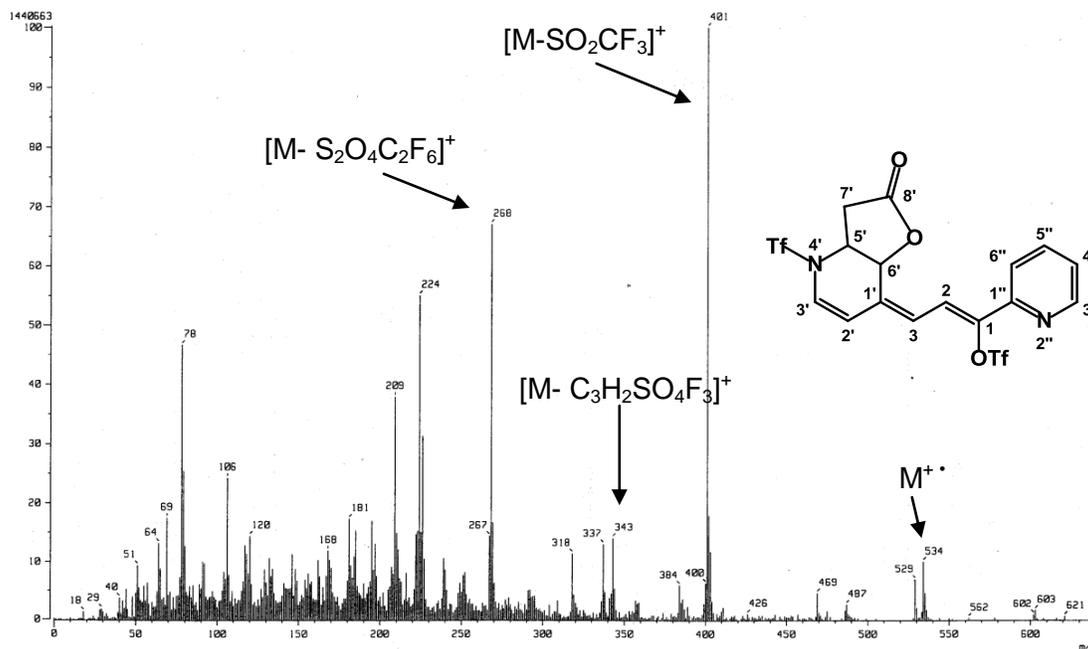


Figura 4.23. Espectro de Masas (IE^+) de 5.

El espectro de RMN 1H (Figura 4.24) muestra a campo bajo las señales de los dos protones vinílicos H_2 y H_3 en 7.7 y 6.7 ppm respectivamente, acoplándose con una constante de 12 Hz, se observa además que el grupo de protones $H_{3''}$, $H_{4''}$, $H_{5''}$ y $H_{6''}$ correspondiente al anillo de piridina que no ha sufrido la adición nucleofílica presenta desplazamientos y multiplicidades muy cercanas a las del precursor **46c**. Por otro lado, los protones H' muestran en general un corrimiento hacia campo alto como se ha observado en los productos de adición **1-4** ya descritos.

El protón H_5 , unido al átomo de carbono en el cual se adicionó el acetal de cetena formando un nuevo enlace C-C se observa en 4.98 ppm, mientras que H_6 , el cual está unido al carbono del cierre de la lactona se encuentra en 5.3 ppm como un doblete debido a su acoplamiento con el protón vecino H_5 . El protón H_2 aparece como una señal doble en 6.34 ppm con una 3J de 8.1 Hz debida a su acoplamiento con el protón H_3 , que se observa como un doble en 6.7 ppm, dada su cercanía al átomo de nitrógeno. Los protones diastereotópicos correspondientes al metileno (H_7 y H_{7a}) aparecen a campo alto en 2.89 y 2.61, respectivamente, como dobles de dobles debido a un acoplamiento vecinal y geminal.

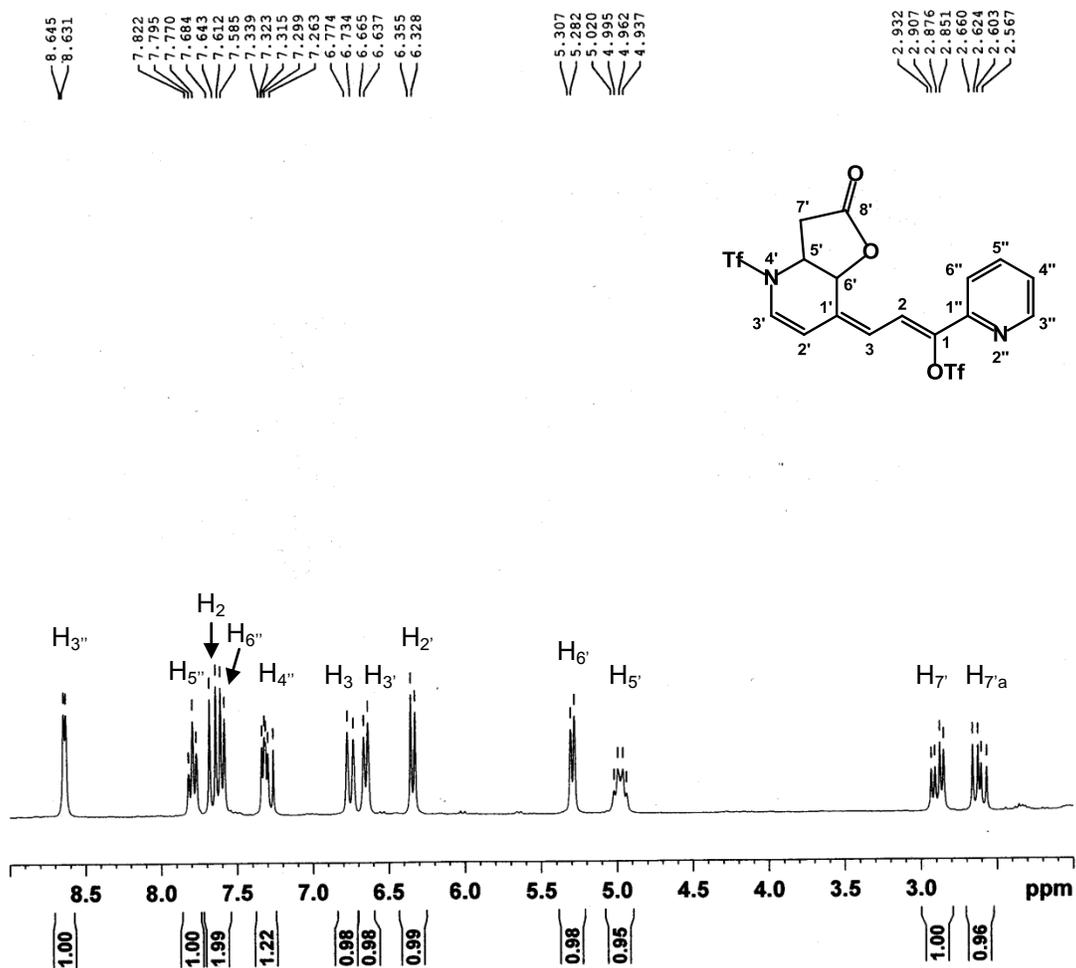


Figura 4.24. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **5**.

Las señales del espectro de RMN ¹H del compuesto **5** fueron asignadas usando el experimento de RMN bidimensional COSY, el cual muestra los acoplamientos vecinales a 3 y 4 enlaces entre los protones de la molécula (Figura 4.25). En dicho espectro se observa que el par de protones del metileno (H₇, H_{7a}) correlacionan fuertemente entre sí (²J) y con el protón H_{5'} (³J), este último por su parte presenta un acoplamiento con el protón H_{6'}. Los protones H_{2'} y H_{3'} solo muestran un acoplamiento fuerte entre sí (³J).

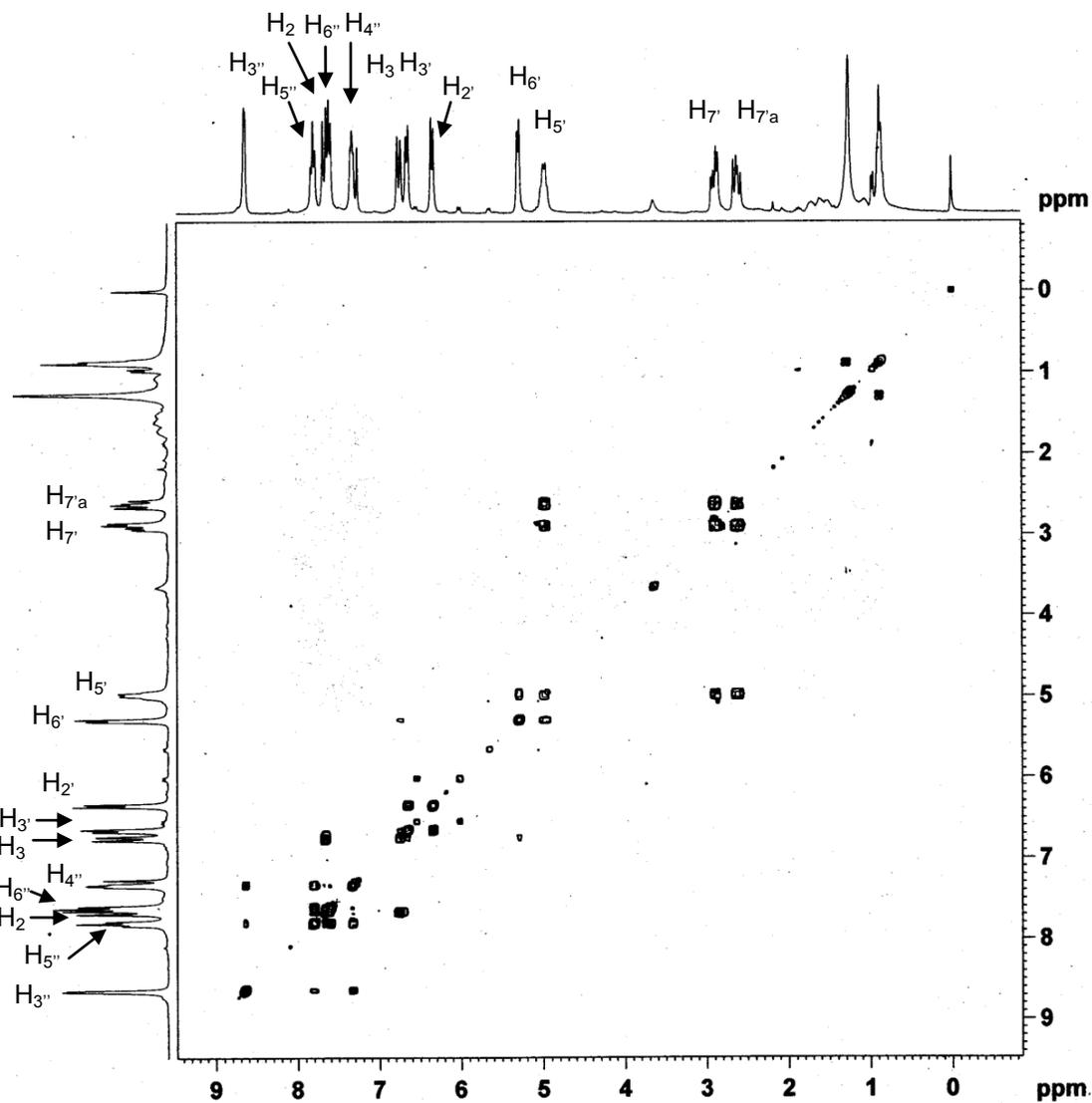


Figura 4.25. Espectro COSY (300 MHz, CDCl_3) de **5**.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.26) se observa que los pares de señales $\text{C}_3\text{-C}_5$ y $\text{C}_2\text{-C}_6$, los cuales eran química y magnéticamente equivalentes en el compuesto **46b** dejan de serlo en **5**, al perder dichos carbonos su simetría; el carbono C_6 , al cual se adicionó el acetal de cetena formando el nuevo enlace C-C se desplaza hasta la región de alifáticos (53.47 ppm), el carbono de cierre de lactona (C_6) aparece, de acuerdo a lo esperado, en 72.8 ppm. El metileno C_7 aparece en 32.28 ppm, y a campo bajo se observan los carbonos vinílicos C_2 y C_3 en 105.89 y 122.64 ppm respectivamente, la diferencia de desplazamientos entre ellos se atribuye a la cercanía de C_3 con el átomo de nitrógeno del anillo. En 170 ppm se observa el carbono correspondiente al carbonilo de la γ -lactona. Las señales fueron asignadas empleando el experimento de RMN bidimensional HETCOR, que permitió observar la correlación heteronuclear C-H a un

enlace. Los dos carbonos cuaternarios C_1 y $C_{1''}$ se identificaron de acuerdo al desplazamiento químico de sus análogos en el producto **6**.

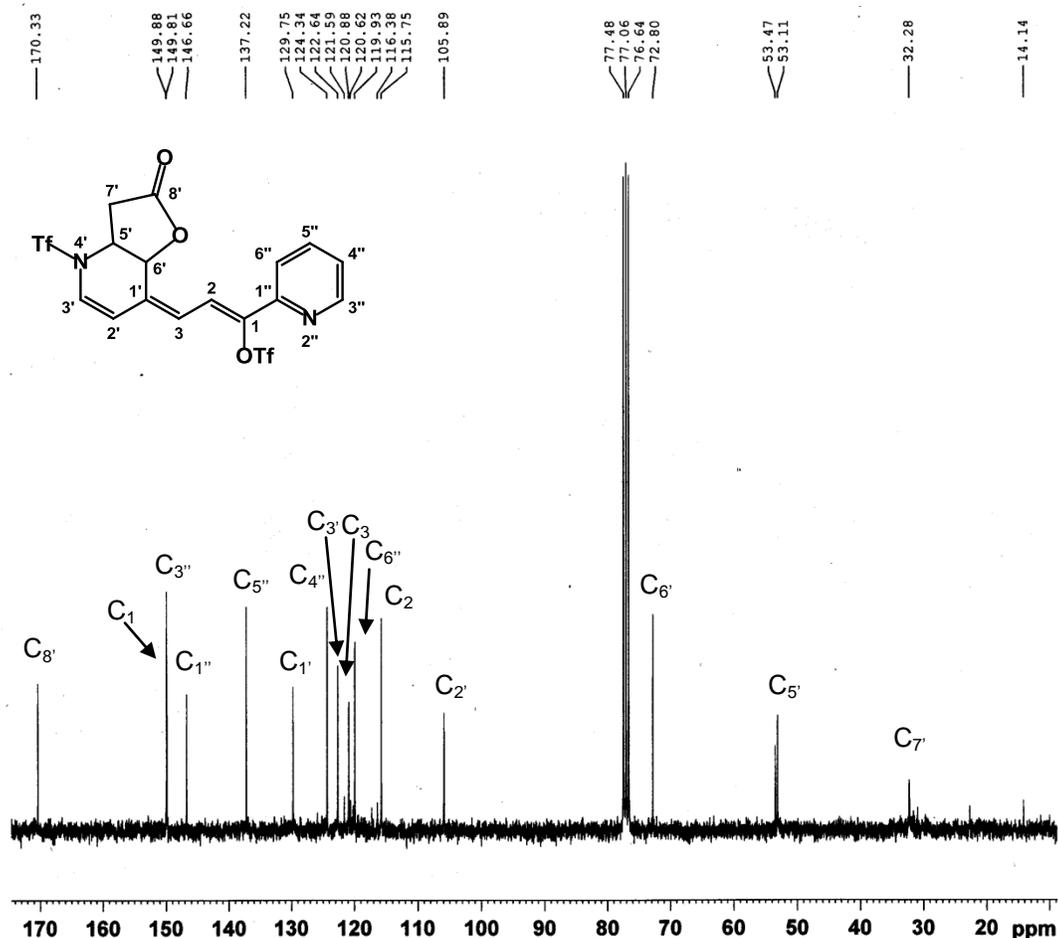


Figura 3.26. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **5**.

El mecanismo propuesto para la formación de la γ -lactona **5** difiere de los mecanismos ya descritos para las reacciones anteriores (ver Esquemas 4.5 y 4.7) en que la sal de piridonio, activada hacia la adición nucleofílica de los acetales de cetona (**45a-c**), es atacada exclusivamente por el acetal de cetona **45c** en la posición 2 del anillo, en vez de en posición 4, la cual se ha reportado como preferente hacia el ataque de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetona a piridina activada con anhídrido trifílico.⁴⁰

El hecho de que la posición 4 se encuentra sustituida, y por lo tanto, la adición de los acetales de cetona está orientada hacia la posición 2 del anillo podría explicar que no se observen los productos de adición en la posición 2 de los acetales **45a** y **45b**, ya que estos, debido a su tamaño, aunado al del trifililo sustituyente del nitrógeno, desfavorecen el ataque nucleofílico en dicha posición. Este efecto se ve minimizado para el acetal de

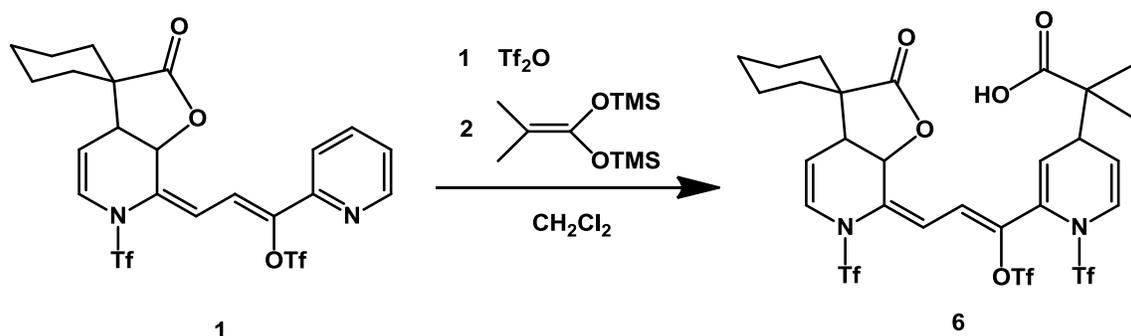
cetena **39c**. Una vez generada la 1,4-dihidropiridina, esta experimenta una anillación tipo 5-exo-trig, de acuerdo a las reglas Baldwin,³⁹ que consiste en una adición nucleofílica intramolecular tipo Michael catalizada por una molécula de anhídrido trifluorometansulfónico para generar el producto **5** final.

4.6 Reacciones de adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena al compuesto 1

Habiendo evaluado la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a las diazachalconas **46a-c** y observándose una activación regioselectiva del anillo de piridina α al doble enlace para generar los productos **1-5** ya descritos, bajo las condiciones de reacción también mencionadas, se propuso someter al producto **1** a nuevas condiciones de activación con anhídrido triflico para así llevar cabo un segundo ataque nucleofílico, esta vez en el anillo de piridina restante α al triflato (Esquema 4.9).

Para lograr el objetivo propuesto, se hizo reaccionar a **1** con un equivalente de anhídrido triflico a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó la mezcla por 20 minutos y después se procedió a agregar un equivalente del acetal del *bis*(trimetilsilil)cetena **46b**, dejando a la mezcla reaccionar hasta que se alcanzase la temperatura ambiente (entrada 1, Tabla 4.6). Al monitorear la reacción por cromatografía en capa fina no se observaron cambios, por lo que se procedió a repetir la reacción agregando un exceso de anhídrido triflico (2.5 equivalentes) usando el mismo procedimiento, observándose así la aparición de un nuevo producto, menos polar (entrada 2, Tabla 4.6). Cabe mencionar que el cloruro de trimetilsilano fue usado como agente activante bajo las mismas condiciones, sin observarse modificaciones en la mezcla de reacción (entrada 3, Tabla 4.6).

Una vez establecido lo anterior, se procedió purificar el crudo de reacción por medio de una cromatografía en columna, obteniéndose un 54% de un nuevo compuesto al cual fue asignada la estructura **6**.



Esquema 4.9

Tabla 4.6. Rendimientos de la adición de 39b al compuesto 1.

No.	Compuesto 1	Tf ₂ O	39b	Temperatura	Producto	Rendimiento
1	1 equiv	1 equiv	1 equiv	-78°C		- ^a
2	1 equiv	2.5 equiv	1 equiv	-78°C	6	54%
3	1 equiv	1 equiv*	1 equiv	-78°C		- ^a

* Cloruro de trimetilsilano. ^a No hay reacción.

La caracterización del producto **6**, se realizó por medio de espectroscopías de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM, así como técnicas de RMN bidimensional COSY, NOESY, HSQC y HMBC.

La espectroscopía de IR del compuesto **6** (Figura 4.27) muestra además de la banda de la vibración del enlace C=O en 1770 cm^{-1} correspondiente la γ -lactona del compuesto de partida, una nueva banda en 1707 cm^{-1} atribuida al estiramiento C=O de un ácido carboxílico.

En el espectro de masas (Figura 4.28) aparecen el pico perteneciente al ión molecular más uno en m/z 823 y el pico base en m/z 735, el cual corresponde a la pérdida del fragmento proveniente del acetal de cetena **45b**, además se observa un pico con una relación masa-carga de 469, debido a la pérdida de dos grupos trifilo y el fragmento proveniente de **45b**.

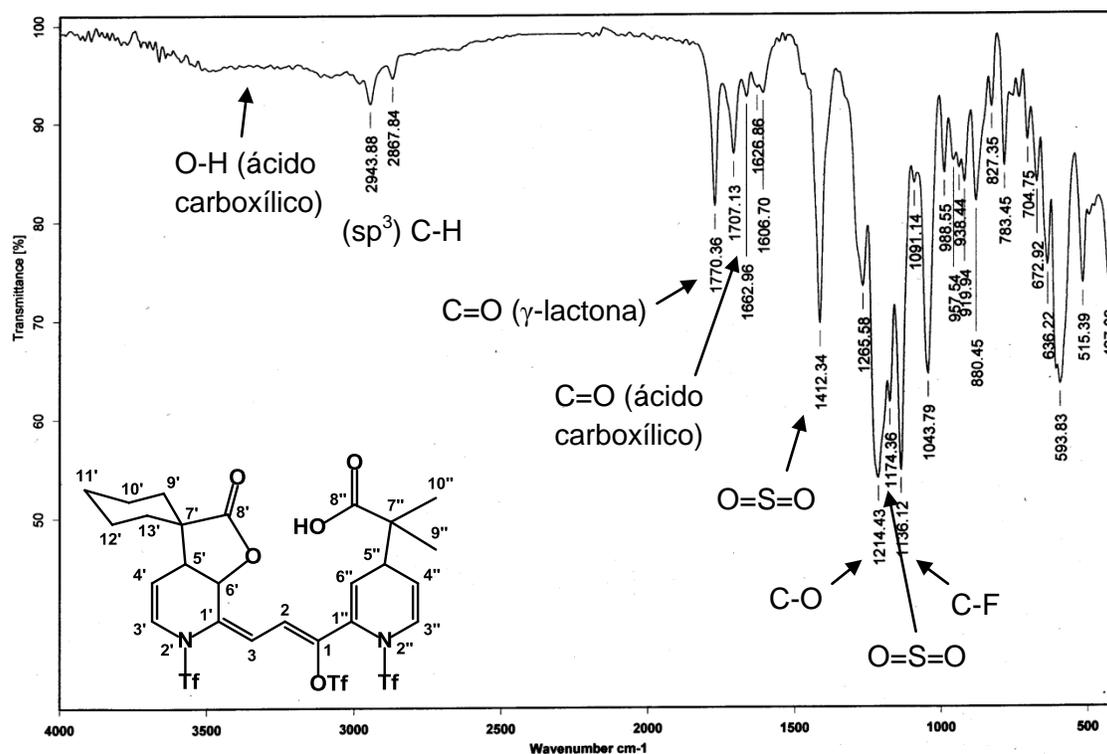


Figura 4.27. Espectro de IR (pastilla) de **6**.

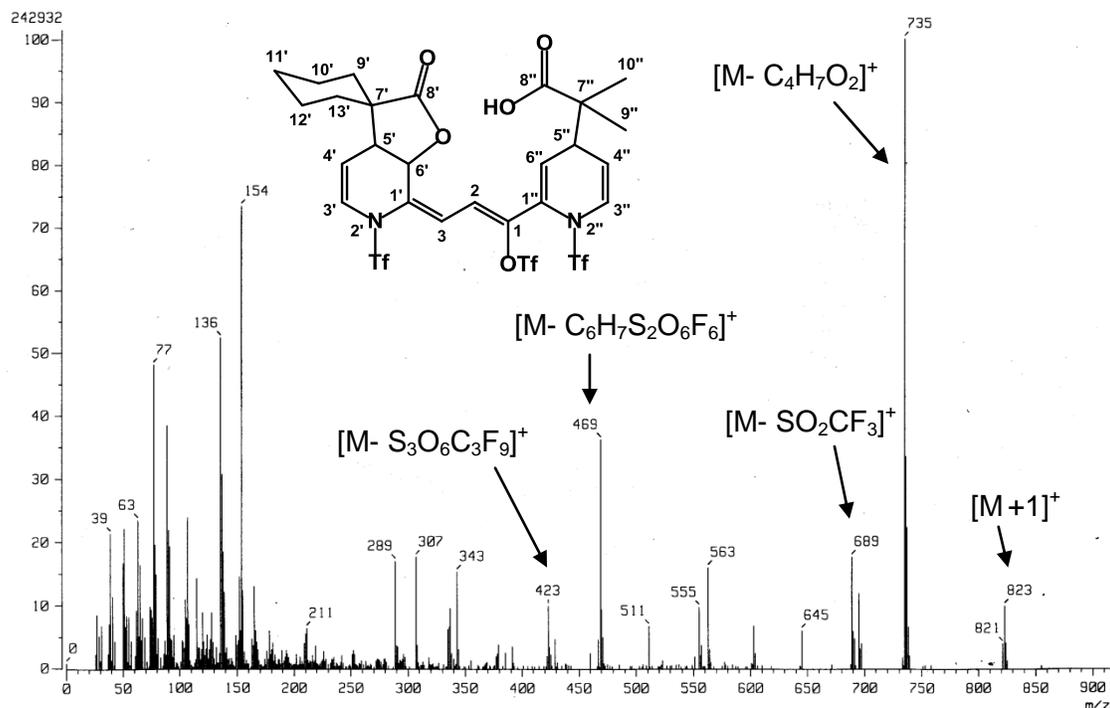


Figura 4.28. Espectro de Masas (IE^+) de **6**.

El espectro de RMN 1H de **6** (Figura 4.29) muestra que las señales de los protones H'' han sufrido un corrimiento hacia campo alto en relación a **1**, adquiriendo desplazamientos análogos a los protones H' .

Los protones H_3 y $H_{3''}$ se observan como señales dobles de dobles en 6.8 y 6.7 ppm respectivamente, con una 4J y una 3J . H_6 y $H_{6''}$ se observan en 6 y 6.2 ppm, mientras que H_4 y $H_{4''}$ se encuentran en 5.4 y 5.6 ppm. A campo alto, en 3.4 y 3.5 ppm, se observa a los protones H_5 y $H_{5''}$ respectivamente, como señales simples. Por otra parte, los grupos de protones H_9'' y $H_{10''}$ aparecen en 1.22 y 1.19 ppm. Las señales correspondientes a los protones metilénicos $H_{9-13'}$ se ven como una señal múltiple de 1.87 a 1.39 ppm.

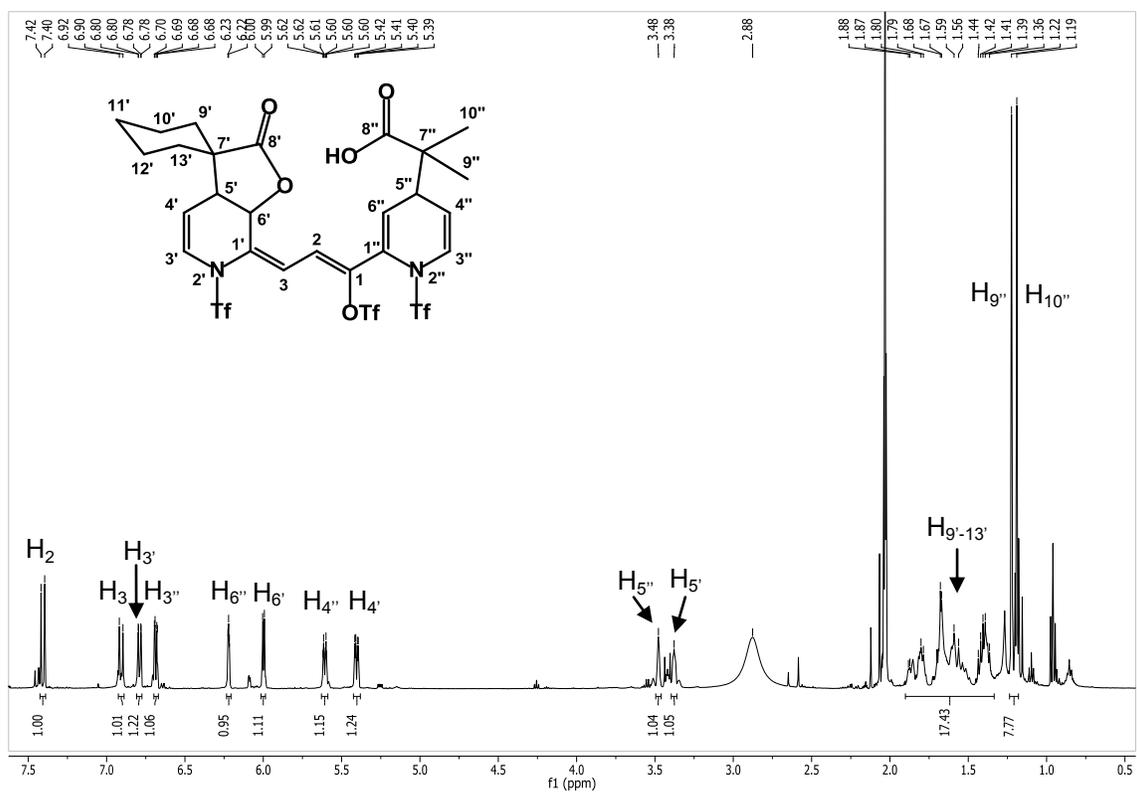


Figura 4.29. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$) de **6**.

El espectro bidimensional NOESY (Figura 4.30) permitió observar las correlaciones homonucleares espaciales entre átomos de ^1H de la molécula. En dicho espectro resaltan las correlaciones entre el protón H_2 y los protones H_6 y $\text{H}_{6'}$, mientras que H_3 no presenta tales correlaciones, lo cual confirma la identidad de este par de protones. Adicionalmente, se observa que $\text{H}_{5'}$ correlaciona con los singuletes correspondientes a H_9 y H_{10} , y que H_5 presenta correlaciones con la señal múltiple correspondiente a los metilenos H_{9-13} . Finalmente, debido a la correlación de $\text{H}_{5'}$ con H_6 , se confirmó que sólo fueron generados los enantiómeros *cis* de la γ -lactona.

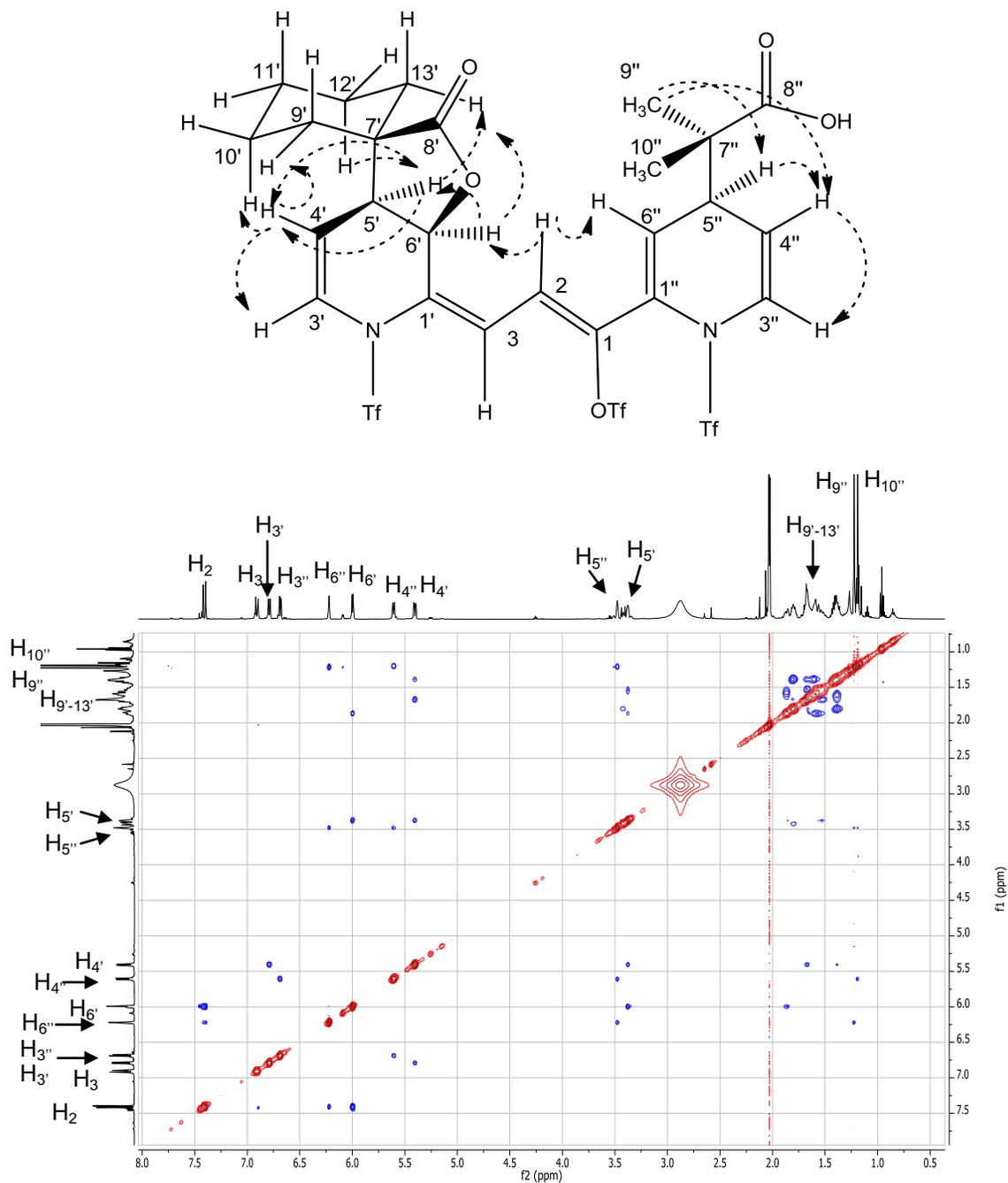


Figura 4.30. Espectro NOESY (500 MHz, C₂D₆CO) de **6**.

Una vez asignado el espectro de RMN ¹H se procedió a identificar los átomos de carbono de la molécula, usando los experimentos de RMN bidimensional HETCOR y HMBC, el primero permitió observar la correlación heteronuclear C-H a un enlace, el segundo a múltiples enlaces.

El espectro de RMN ¹³C (Figura 4.31) muestra a la señal del carbono vinílico C_{6''} en 128 ppm, mientras que C_{6'}, carbono base de oxígeno de la γ -lactona, se observa en 70.81

ppm. Los carbonos C_5' y $C_{5''}$, posición del ataque inicial del acetal de cetena, aparecen en 42 ppm. Por su parte, los carbonos de los metilos $C_{9''}$ y $C_{10''}$ se ven en 22.7 y 22.3 ppm, respectivamente, y los cinco carbonos metilénicos $C_{9'-13'}$ aparecen en 32.24, 22.98, 22.43, 25.87 y 30.45 ppm.

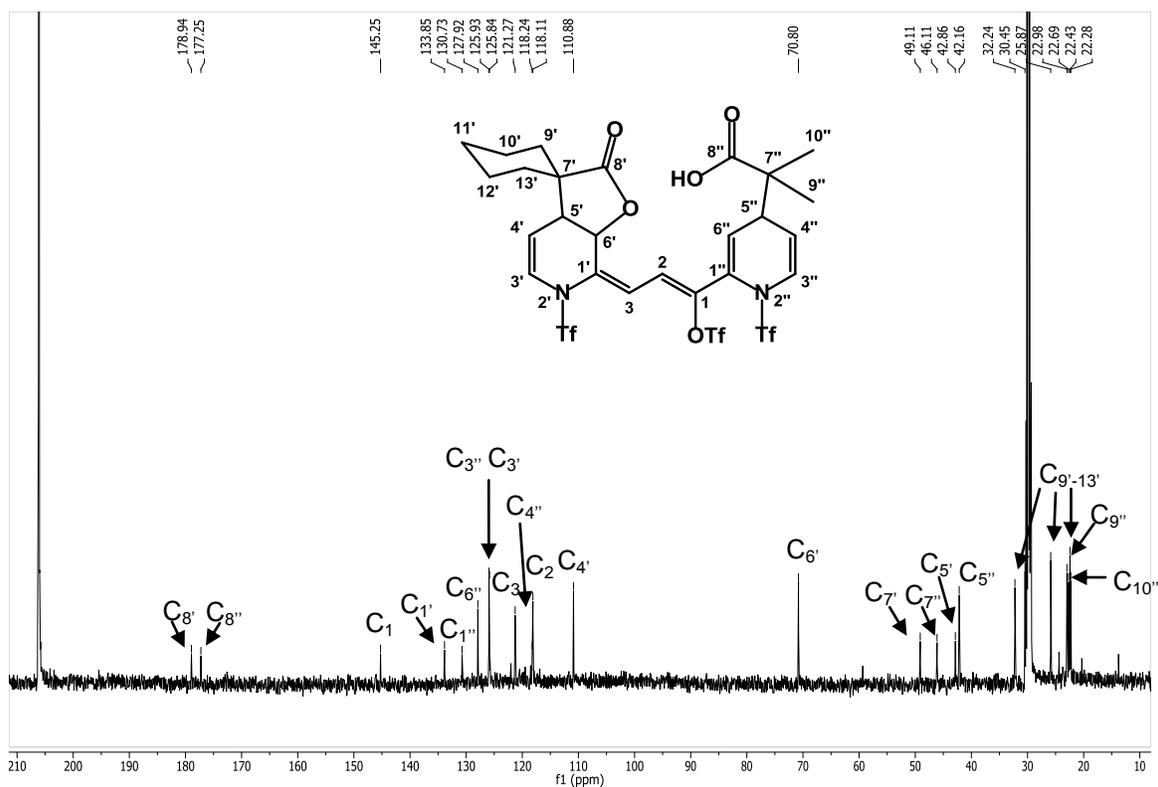


Figura 4.31. Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$) de **6**.

El experimento bidimensional HMBC (Figura 4.32) permitió identificar a los carbonos cuaternarios C_8' , C_8'' , C_1 , C_1' , C_1'' , C_7' y C_7'' . Se observa que el carbono C_8' correlaciona con el protón H_5' y el multiplete $H_{9'-13'}$, C_8'' correlaciona con los metilos H_9' y H_{10}' . El carbono C_1 muestra una correlación con H_2 , H_3 y $H_{6''}$, C_1' con H_2 , H_3 , H_3' y H_6' , mientras que C_1'' se acopla con H_2 , H_3'' y H_6'' . A campo bajo, C_7' correlaciona con H_5' y con el multiplete $H_{9'-13'}$, y C_7'' con H_5'' y con los metilos H_9'' y H_{10}'' .

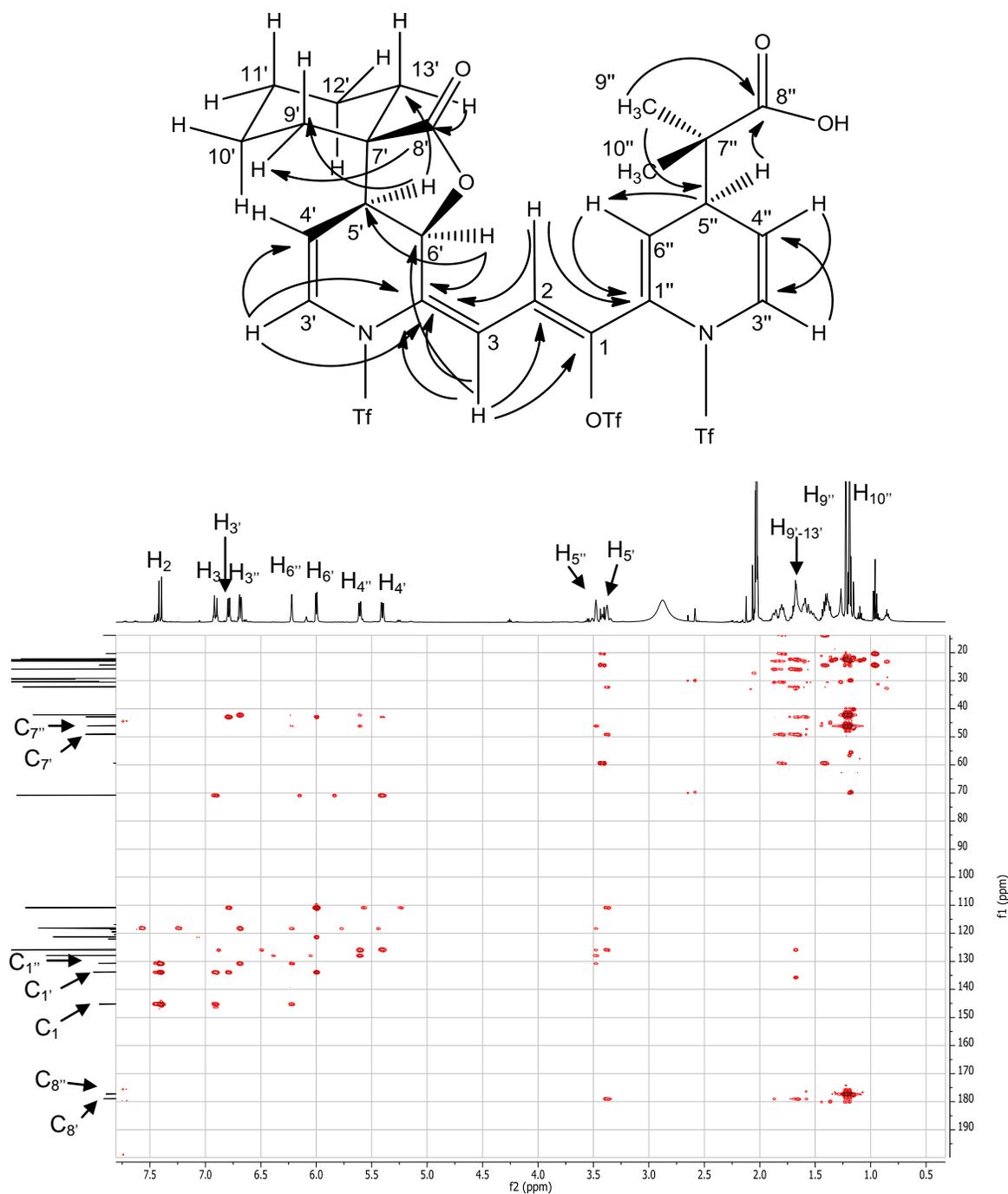


Figura 4.32. Espectro de HMBC (500 MHz, C_2D_6CO) de **6**.

El mecanismo mediante el cual se presume que se obtiene el producto **6** es análogo a los ya descritos para la síntesis de los productos **1-5** (ver Esquemas 4.5 y 4.7) e involucra la obtención de una sal de piridonio, para que mediante un ataque del compuesto **45b**, se llegue a un intermediario dihidropiridina, el cual al ser hidrolizado, genera el producto **6**.

Conclusiones

- Se lograron sintetizar una serie de nuevas γ - y δ -lactonas policíclicas en una reacción one pot, a partir de la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a 2,2'-, 3,2'-, 4,2'-diazachalconas activadas con anhídrido triflico.

El primer paso de la reacción involucra la activación del heterociclo para su subsecuente ataque por parte del acetal de cetena, en un segundo paso se lleva a cabo una anillación intramolecular por medio de una adición tipo Michael catalizada por una molécula de anhídrido triflico.

- Se observó una regioselectividad en la activación de los anillos de piridina presentes en la diazachalcona hacia la adición de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, aislándose únicamente los derivados del ataque a la piridina α al doble enlace.
- Se logró aislar un ácido carboxílico intermediario en la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b** a la 3,2'-diazachalcona.
- Se llevó a cabo la funcionalización del anillo de piridina α al triflato de la γ -lactona **1** mediante su activación con anhídrido triflico y una posterior adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b**, obteniéndose el derivado de ácido carboxílico correspondiente (**6**).

Lo anterior es de suma importancia ya que involucra un método de adición selectiva de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena a diazachalconas para la formación de precursores de dilactonas altamente funcionalizados, en una reacción de dos pasos que permite introducir acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena diferentes en cada anillo de piridina de la molécula.

Capítulo 5. Sección Experimental

5.1 Instrumentación y materiales utilizados

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopía de IR, utilizando un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27, empleando la técnica de pastilla de KBr, todos los resultados fueron expresados en números de onda (cm^{-1}).

En el caso de los espectros RMN se utilizó un equipo Bruker Avance III y un equipo Varian (500 MHz), utilizando disolventes deuterados (CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ y $(\text{CD}_3)\text{CO}$). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm con TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se determinaron en un equipo JEOL JMS-AX505, empleando las técnicas de ionización por impacto electrónico (IE^+) o bombardeo con átomos rápidos (FAB^+).

La cromatografía en columna se realizó utilizando sílice gel de 70-230 mesh. Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de distribuidores comerciales y usados sin previa purificación. Los puntos de fusión se determinaron por medio de un aparato Melt-Temp II y se reportan como no corregidos.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de Mo K α (0.71073 Å), la resolución estructural de los compuestos por Métodos Directos⁴¹ y los refinamientos se realizaron mediante el programa SHELXTL v 6.10.⁴²

5.2 Procedimiento general para la síntesis de diazachalconas

En un matraz redondo de 100 ml se mezclaron la 2-acetil piridina y el correspondiente piridin-carboxaldehído en proporciones 1.05 a 1.0 equivalentes, se disolvió la mezcla en agua y se adicionó Na_2CO_3 en proporción 25 % mol. La mezcla se calentó a 70 °C y se dejó reaccionar con agitación magnética durante una hora. Una vez terminada la reacción la mezcla se dejó reposar una noche y posteriormente se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, posteriormente el producto se purificó por columna cromatográfica de sílice gel, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo apropiada.

5.3 Procedimiento general para la síntesis de lactonas y ácidos carboxílicos a partir de diazachalconas

En un matraz redondo de 50 ml se disolvió 1 equivalente de diazachalcona **46a-c** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se proveyó agitación magnética y atmósfera de nitrógeno y luego la

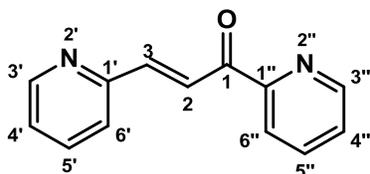
mezcla se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando un baño de hielo seco en acetona. Posteriormente se agregaron 2 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico por medio de una jeringa y se dejó agitando por 20 minutos. Al término de este tiempo, se adicionó 1 equivalente del acetal de *bis*(trimetil) cetena **45a-c**. Se dejó reaccionar hasta que el baño alcanzase la temperatura ambiente. Una vez a esa temperatura, se extrajo la mezcla de reacción con agua/diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica de sílice gel, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo apropiada.

5.4 Procedimiento general para la síntesis de derivados de ácido carboxílico a partir del compuesto 1

En un matraz redondo de 50 ml se disolvió 1 equivalente de monolactona **1** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se proveyó agitación magnética y atmósfera de nitrógeno y luego la mezcla se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando un baño de hielo seco en acetona. Posteriormente se agregaron 2.5 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico por medio de una jeringa y se dejó agitando por 20 minutos. Al término de este tiempo, se adicionó 1 equivalente del acetal de *bis*(trimetil) cetena **45b**. Se dejó reaccionar hasta que el baño alcanzase la temperatura ambiente. Una vez a esa temperatura, se extrajo la mezcla de reacción con agua/diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica de sílice gel, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo apropiada.

5.5 Caracterización espectroscópica de los productos obtenidos

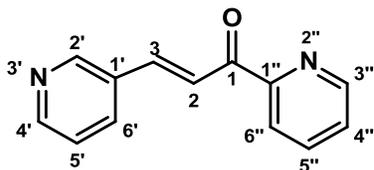
(2E)-1,3-di(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (46a):



Se preparó a partir de 2 ml (17.8 mmol) de 2-acetil piridina, 1.62 ml (17.1 mmol) de 2-piridin-carboxaldehído y 0.47 g (4.43 mmol) de carbonato de sodio. Se obtuvo como un sólido blanco amarillento con $\text{pf} = 62\text{-}64\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2.13 g, 10.14 mmol, 60%). **IR** ν (cm^{-1}): 3083.68, 3055.46, 3008.13 (H-C (sp^2)), 1669.33 (C=O cetona conjugada), 1610.83 (C=C α,β -insaturación), 1578.08 (C=N piridina), 1563.22 (C=C piridina). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.95-7.85 (m, 2H, $\text{H}_{2,5'}$), 8.72-8.67 (m, 2H, $\text{H}_{3,3'}$), 7.28 (dd, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J = 5.1, 7.5$ Hz), 7.74 (td, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, $\text{H}_{6'}$, $J = 7.5$ Hz), 8.75 (d, 1H, $\text{H}_{3''}$, $J = 4.5$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $\text{H}_{4''}$, $J = 5.1, 7$ Hz), 8.19 (d, 1H, $\text{H}_{6''}$, $J = 7.8$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz,

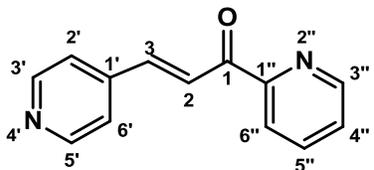
CDCl₃) δ : 189.89 (C₁), 124.97 (C₂), 143.15 (C₃), 153.68 (C_{1'}), 150.24 (C_{3'}), 124.28 (C_{4'}), 136.67 (C_{5'}), 124.63 (C_{6'}), 153.98 (C_{1''}), 149.02 (C_{3''}), 127.02 (C_{4''}), 136.96 (C_{5''}), 122.86 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 210 (100) M⁺, 132 (50) [M-78]⁺, 104 (58) [M-106]⁺.

(2E)-1-(piridin-2-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (46b):



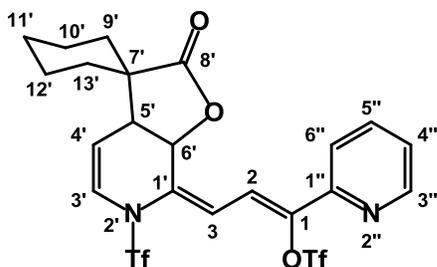
Se preparó a partir de 2 ml (17.8 mmol) de 2-acetil piridina, 1.63 ml (17.2 mmol) de 3-piridin-carboxaldehído y 0.47 g (4.43 mmol) de carbonato de sodio. Se obtuvo como un sólido blanco amarillento (2.08 g, 9.9 mmol, 58%). **IR** ν (cm⁻¹): 3058.32, 3004.47 (H-C (sp²)), 1670.2 (C=O cetona conjugada), 1606.1 (C=C α,β -insaturación), 1579.99 (C=N piridina), 1562.32 (C=C piridina). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.94-7.87 (m, 2H, H_{2,5''}), 8.38 (d, 1H, H₃, *J* = 16.2 Hz), 8.9 (s, 1H, H₂), 8.63 (d, 1H, H₄, *J* = 4.8 Hz), 7.36 (dd, 1H, H₅, *J* = 4.8, 7.8 Hz), 8.06 (d, 1H, H₆, *J* = 7.8 Hz), 8.75 (d, 1H, H_{3''}, *J* = 4.2 Hz), 7.52 (dd, 1H, H_{4''}, *J* = 4.8, 7.5 Hz), 8.2 (d, 1H, H_{6''}, *J* = 7.8 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 188.95 (C₁), 122.8 (C₂), 140.69 (C₃), 130.89 (C_{1'}), 150.48 (C_{2'}), 151.1 (C_{4'}), 123.73 (C_{5'}), 134.67 (C_{6'}), 153.73 (C_{1''}), 148.91 (C_{3''}), 127.16 (C_{4''}), 137.11 (C_{5''}), 123 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 210 (46) M⁺, 132 (34) [M-78]⁺, 104 (39) [M-106]⁺.

(2E)-1-(piridin-2-il)-3-(piridin-4-il)-(E)prop-2-en-1-ona (46c):



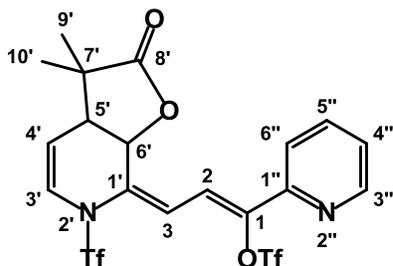
Se preparó a partir de 2 ml (18 mmol) de 2-acetil piridina, 1.62 ml (17.2 mmol) de 4-piridin-carboxaldehído y 0.47 g (4.43 mmol) de carbonato de sodio. Se obtuvo como un sólido blanco amarillento (2.27g, 10.8 mmol, 63%). **IR** ν (cm⁻¹): 3054.18, 3015.68 (H-C (sp²)), 1671.97 (C=O cetona conjugada), 1614.17 (C=C α,β -insaturación), 1584.79 (C=N piridina). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (d, 1H, H₂, *J* = 16.2 Hz), 8.46 (d, 1H, H₃, *J* = 16.2 Hz), 7.56-7.51 (m, 3H, H_{3',5',4''}), 8.69 (d, 2H, H_{2',6'}, *J* = 5.4 Hz), 8.76 (d, 1H, H_{3''}, *J* = 4.2 Hz), 7.9 (td, 1H, H_{5''}, *J* = 1.5, 7.8 Hz), 8.2 (d, 1H, H_{6''}, *J* = 7.8 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 189.1 (C₁), 125.09 (C₂), 141.32 (C₃), 142.29 (C_{1'}), 122.32 (C_{2'}), 150.58 (C_{3'}), 150.58 (C_{5'}), 122.32 (C_{6'}), 153.59 (C_{1''}), 149 (C_{3''}), 127.34 (C_{4''}), 137.18 (C_{5''}), 123.07 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 210 (60) M⁺, 211 (56) [M+1]⁺, 132 (32) [M-78]⁺, 104 (35) [M-106]⁺.

(1Z,3E)-3-(2'-oxo-6'-((trifluorometil)sulfonil)-2'H-spiro[ciclohexano-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-7'(3a'H,6'H,7a'H)-ilideno)-1-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (1a):



Se preparó a partir de 0.5 g (2.38 mmol) de 2,2'-diazachalcona (**46a**), 0.92 ml (5.47 mmol) de anhídrido triflico y 0.84 ml (3.09 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45a**. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f.= 200-202 °C (0.7 g, 1.16 mmol, 49%). **IR** ν (cm^{-1}): 1772.13 (C=O γ -lactona), 1220.71 (C-O γ -lactona), 2937.21, 2861.21 (H-C (sp^3)), 1140.46 (C-F), 1415.93, 1189.43 (SO_2). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, 1H, H_2 , $J = 12$ Hz), 7.09 (d, 1H, H_3 , $J = 12$ Hz), 6.78 (d, 1H, H_3 , $J = 8.1$ Hz), 5.17 (dd, 1H, H_4 , $J = 2.1, 8.4$ Hz), 3.18 (s, 1H, H_5), 5.66 (d, 1H, H_6 , $J = 5.4$ Hz), 8.65 (d, 1H, $\text{H}_{3''}$, $J = 4.5$ Hz), 7.36 (dd, 1H, H_4'' , $J = 4.8, 7.2$ Hz), 7.82 (td, 1H, $\text{H}_{5''}$, $J = 1.8, 8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $\text{H}_{6''}$, $J = 7.8$ Hz), 1.91-1.26 (m, 10H, $\text{H}_{9'-13'}$). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 149.5 (C_1), 114.53 (C_2), 120.92 (C_3), 131.76 ($\text{C}_{1'}$), 125.73 (C_3), 107.88 ($\text{C}_{4'}$), 41.88 (C_5), 70 (C_6), 48.53 (C_7), 178.38 (C_8), 21.9, 22.57, 25.04, 29.62, 31.8 ($\text{C}_{9'-13'}$), 148.43 ($\text{C}_{1''}$), 149.91 ($\text{C}_{3''}$), 124.78 ($\text{C}_{4''}$), 137.32 ($\text{C}_{5''}$), 120.23 ($\text{C}_{6''}$). **EM** (IE^+ , 70 eV) m/z (%): 602 (6) M^+ , 469 (100) $[\text{M}-133]^+$, 336 (45) $[\text{M}-266]^+$, 209 (37) $[\text{M}-393]^+$.

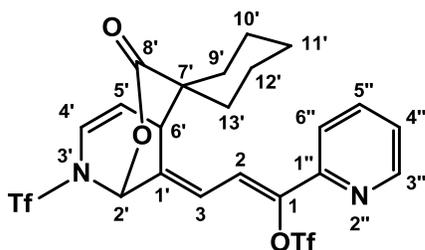
(1Z,3E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-6'-((trifluorometil)sulfonil)-3,3a-dihidrofuro[2,3-c]piridin-7(2H,6H,7aH)-ilideno)-1-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (2):



Se preparó a partir de 0.3 g (1.43 mmol) de 2,2'-diazachalcona (**46a**), 0.55 ml (3.28 mmol) de anhídrido triflico y 0.43 ml (1.86 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b**. Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f.= 184-186 °C (0.32 g, 0.57 mmol, 40%). **IR** ν (cm^{-1}): 1777.08 (C=O γ -lactona), 1216.4 (C-O γ -lactona), 2985.5, 2923.12 (H-C(sp^3)), 1136.23 (C-F), 1415.06, 1195.23 (SO_2). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.58 (m, 2H, $\text{H}_{2-6''}$), 7.01 (d, 1H, H_3 , $J = 12$ Hz), 6.77 (d, 1H, H_3 , $J = 8.1$ Hz), 5.17 (d, 1H, H_4 , $J = 6.6$ Hz), 2.96 (s, 1H, H_5), 5.71 (d, 1H, H_6 , $J = 5.4$ Hz), 1.48 (s, 3H, H_9), 1.31 (s, 3H, H_{10}), 8.65 (d, 1H, $\text{H}_{3''}$, $J = 3.6$ Hz).

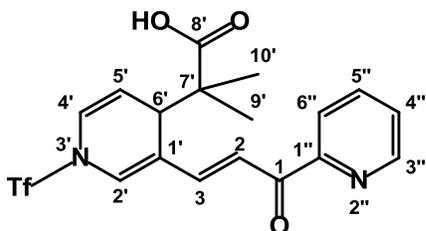
Hz), 7.36, (t, 1H, H_{4''}, *J* = 5.5 Hz), 7.82 (t, 1H, H_{5''}, *J* = 7.5 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.48 (C₁), 114.49 (C₂), 121.04 (C₃), 131.56 (C_{1'}), 125.43 (C_{3'}), 108.35 (C_{4'}), 44.49 (C_{5'}), 70.16 (C_{6'}), 44.25 (C_{7'}), 178.98 (C_{8'}), 24.8 (C_{9'}), 21.02 (C_{10'}), 148.43 (C_{1''}), 149.92 (C_{3''}), 124.78 (C_{4''}), 137.31 (C_{5''}), 120.23 (C_{6''}). **EM** (FAB⁺, 3 eV) *m/z* (%): 563 (40) [M+1]⁺, 429 (11) [M-133]⁺, 343 (5) [M-219]⁺, 297 (16) [M-265]⁺.

(1Z,3E)-3-((1S,5S)-3-oxo-8-((trifluorometil)sulfonyl)-2-oxa-8-azaspiro[biciclo[3.3.1]non[6]eno-4,1'-ciclohexan]-9-ilideno)-1-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (3b):



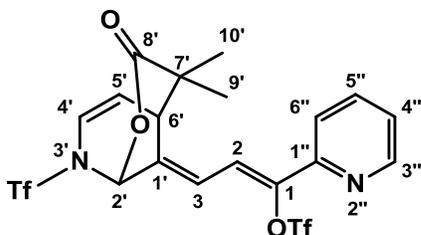
Se preparó a partir de 1 g (4.76 mmol) de 3,2'-diazachalcona (**46b**), 1.84 ml (10.94 mmol) de anhídrido triflico y 1.69 ml (6.18 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45a**. Se obtuvo como un sólido amarillo con p.f.= 162-166 °C (0.78 g, 1.66 mmol, 35%). **IR** ν (cm⁻¹): 1749.36 (C=O δ-lactona), ~1220 (δ-lactona), 2937.67, 2863.29 (H-C (sp³)), 1130.68 (C-F), 1409.28, 1197.77 (SO₂). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.5 (d, 1H, H₂, *J* = 11.7 Hz), 6.84 (d, 1H, H₃, *J* = 11.4 Hz), 6.19 (s, 1H, H_{2'}), 6.54 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 7.8 Hz), 5.46 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.0 Hz), 3.69 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 5.4 Hz), 1.86-1.27 (m, 10H, H_{9'-13'}), 8.67 (d, 1H, H_{3''}, *J* = 3.9 Hz), 7.37 (t, 1H, H_{4''}, *J* = 6 Hz), 7.83 (t, 1H, H_{5''}, *J* = 7.5 Hz), 7.6 (d, 1H, H_{6''}, *J* = 7.8 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.19 (C₁), 115.57 (C₂), 120.39 (C₃), 1132.59 (C_{1'}), 84.72 (C_{2'}), 121.83 (C_{4'}), 109.56 (C_{5'}), 35.12 (C_{6'}), 50.02 (C_{7'}), 172.62 (C_{8'}), 20.84, 21.13, 25.03, 32.07, 33.42 (C_{9'-13'}), 147.82 (C_{1''}), 149.83 (C_{3''}), 124.81 (C_{4''}), 137.64 (C_{5''}), 120.13 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 603 (5) [M+1]⁺, 469 (45) [M-133]⁺, 343 (100) [M-259]⁺, 210 (14) [M-392]⁺.

Ácido (E)-2-metil-2-(3-(3-oxo-3-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonyl)-1,4-dihidropiridin-4-il)propanoico (4a):



Se preparó a partir de 1 g (4.76 mmol) de 3,2'-diazachalcona (**46b**), 1.84 ml (10.94 mmol) de anhídrido triflico y 1.44 ml (6.18 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b**. Se obtuvo como un sólido con *pf*= 163-166 °C (0.7 g, 1.63 mmol, 34%). **IR** ν (cm⁻¹): 3500-2900 (O-H ácido carboxílico), 1710.55 (C=O ácido carboxílico), 2994.2, 2941.49 (H-C (sp³)), 3082.28 (H-C (sp²)), 1137.65 (C-F), 1415.48, 1198.05 (SO₂). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, 1H, H₂, *J*= 15.9 Hz), 7.9 (d, 1H, H₃, *J*= 15.9 Hz), 7.68 (s, 2H, H_{2,4''}), 6.94 (d, 1H, H_{4'}, *J*= 7.5 Hz), 5.5 (t, 1H, H_{5'}, *J*= 6.6 Hz), 3.9 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 5.7 Hz), 1.03 (s, 2H, H_{9,10'}), 8.8 (d, 1H, H_{3''}, *J*= 3.9 Hz), 8.08-8.05, (m, 2H, H_{5'',6''}). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 188.69 (C₁), 144.21 (C₂), 120.36 (C₃), 121.06 (C_{1'}), 130.72 (C_{2'}), 123.69 (C_{4'}), 112.6 (C_{5'}), 38.88 (C_{6'}), 47.8 (C_{7'}), 177.69 (C_{8'}), 20.53 (C_{9'}), 23.68 (C_{10'}), 153.74 (C_{1''}), 149.63 (C_{3''}), 128.05 (C_{4''}), 138.27 (C_{5''}), 122.89 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 430 (1) M⁺, 343 (100) [M-87]⁺, 210 (30) [M-220]⁺.

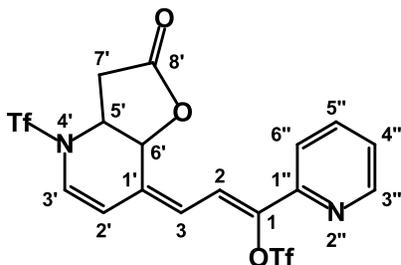
(1Z,3E)-3-((1S,5S)-4,4-dimetil-3-oxo-8-((trifluorometil)sulfonyl)-2-oxa-8-azabicyclo [3.3.1]non-6-en-9-ilideno)-1-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (4b):



Se preparó a partir de 1 g (4.76 mmol) de 3,2'-diazachalcona (**46b**), 1.84 ml (10.94 mmol) de anhídrido triflico y 1.44 ml (6.18 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b**. Se obtuvo como un sólido con *p.f.*= 173-176 °C (0.37 g, 0.66 mmol, 14%). **IR** ν (cm⁻¹): 1740.47 (C=O δ -lactona), 1227.37 (C-O δ -lactona), 2928.76, 2871.94 (H-C (sp³)), 1127.79 (C-F), 1410.31, 1200.6 (SO₂). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (d, 1H, H₂, *J*= 11.7 Hz), 6.86 (d, 1H, H₃, *J*= 11.7 Hz), 6.25 (s, 1H, H₂), 6.53 (d, 1H, H_{4'}, *J*= 8.1 Hz), 5.49 (t, 1H, H_{5'}, *J*= 6.9 Hz), 3.31 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 5.4 Hz), 1.48 (s, 1H, H₉), 1.29 (s, 1H, H_{10'}), 8.65 (d, 1H, H_{3''}, *J*= 3.9 Hz), 7.36 (t, 1H, H_{4''}, *J*= 6), 7.82 (t, 1H, H_{5''}, *J*=7.8 Hz), 7.6 (d, 1H, H_{6''}, *J*=8.1 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 149.34 (C₁), 115.02 (C₂), 120.52 (C₃), 132.18 (C_{1'}), 85.53 (C_{2'}), 121.65 (C_{4'}), 110 (C_{5'}), 39.96 (C_{6'}), 46.65 (C_{7'}), 173.06 (C_{8'}), 24.61 (C_{9'}), 26.78 (C_{10'}),

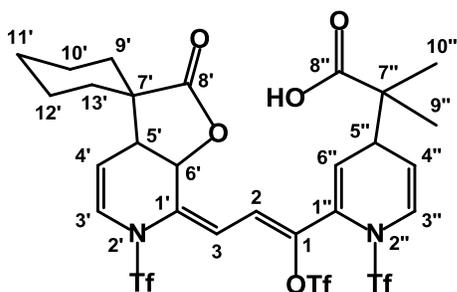
148.38 (C_{1''}), 150 (C_{3''}), 124.78 (C_{4''}), 137.29 (C_{5''}), 120.05 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 562 (6) M⁺, 429 (100) [M-133]⁺, 343 (55) [M-219]⁺, 210 (20) [M-352]⁺.

(1Z,3Z)-3-(2-oxo-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3,3a,4-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-7(7aH)-ilideno)-1-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (5):



Se preparó a partir de 0.67 g (3.19 mmol) de 4,2'-diazachalcona (**46c**), 1.23 ml (7.33 mmol) de anhídrido trifílico y 0.85 ml (4.14 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45c**. Se obtuvo como un sólido café con p.f.= 130-133 °C (0.14 g, 0.26 mmol, 8%). **IR** ν (cm⁻¹): 1799.19 (C=O γ -lactona), 1221.22 (C-O γ -lactona), 2923.83, 2852.98 (H-C (sp³)), 1131.31 (C-F), 1405.86, 1198.05 (SO₂). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, 1H, H₂, *J*= 12.3 Hz), 6.75 (d, 1H, H₃, *J*= 12 Hz), 6.34 (d, 1H, H₂, *J*= 8.1 Hz), 6.65 (d, 1H, H₃, *J*= 8.4 Hz), 4.98 (dd, 1H, H₅, *J*= 7.5, 17.4 Hz), 5.3 (d, 1H, H₆, *J*= 7.5 Hz), 2.89 (dd, 1H, H₇, *J*= 7.5, 16.8), 2.61 (dd, 1H, H_{7a}, *J*= 10.8, 16.8), 8.64 (d, 1H, H_{3''}, *J*= 4.2 Hz), 7.32 (t, 1H, H_{4''}, *J*= 4.8, 7.2 Hz), 7.8 (t, 1H, H_{5''}, *J*= 8.1 Hz), 7.6 (d, 1H, H_{6''}, *J*= 8.1 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 149.88 (C₁), 115.75 (C₂), 120.88 (C₃), 129.75 (C_{1'}), 105.89 (C_{2'}), 122.64 (C_{3'}), 53.11 (C₅), 72.8 (C₆), 32.28 (C₇), 170.33 (C₈), 146.66 (C_{1''}), 149.81 (C_{3''}), 124.34 (C_{4''}), 137.22 (C_{5''}), 119.93 (C_{6''}). **EM** (IE⁺, 70 eV) *m/z* (%): 534 (6) M⁺, 401 (100) [M-133]⁺, 343 (14) [M-191]⁺, 268 (67) [M-266]⁺.

Ácido 2-metil-2-(2-((1Z,3E)-3-(2'-oxo-6'-((trifluorometil)sulfonil)-2'H-spiro[ciclohexano-1,3'-furo[2,3-c]piridin]-7'(3a'H,6'H,7a'H)-ilideno)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)-1,4-dihidropiridin-4-il)propanoico (6):



Se preparó a partir de 0.3 g (0.5 mmol) del compuesto **1**, 0.22 ml (1.29 mmol) de anhídrido tríflico y 0.15 ml (0.65 mmol) de acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena **45b**. Se obtuvo como un sólido blanco con p.f.= 180 °C (0.22 g, 0.27mmol, 54%). **IR** ν (cm⁻¹): 1770.36 (C=O γ -lactona), 1707.13 (C=O ácido carboxílico), 2943.88, 2867.84 (H-C (sp³)), 1136.12 (C-F), 1412.34, 1174.36 (SO₂), 3000-3400 (O-H ácido carboxílico). **RMN** ¹H (500 MHz, C₂D₆CO) δ : 7.4 (d, 1H, H₂, *J*= 12 Hz), 6.9 (d, 1H, H₃, *J*= 12 Hz), 6.79 (dd, 1H, H_{3'}, *J*= 8, 1 Hz), 5.4 (dd, 1H, H_{4'}, *J*= 2.5, 8 Hz), 3.4 (s, 1H, H_{5'}), 6 (d, 1H, H_{6'}, *J*= 5 Hz), 1.87-1.39 (m, 10H, H_{9'-13'}), 6.69 (dd, 1H, H_{3''}, *J*= 13, 2 Hz), 5.61 (dt, 1H, H_{4''}, *J*= 13, 2 Hz), 3.48 (s, 1H, H_{5''}), 6.22 (dd, 1H, H_{6''}, *J*= 2.5, 2 Hz), 1.22 (s, 1H, H_{9''}), 1.19 (s, 1H, H_{10''}). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 145.27 (C₁), 118.14 (C₂), 121.28 (C₃), 133.86 (C_{1'}), 125.86 (C_{3'}), 110.89 (C_{4'}), 42.87 (C_{5'}), 70.81 (C_{6'}), 49.11 (C_{7'}), 178.96 (C_{8'}), 22.43, 22.98, 25.87, 30.45, 32.24 (C_{9'-13'}), 130.74 (C_{1''}), 125.95 (C_{3''}), 118.13 (C_{4''}), 42.17 (C_{5''}), 127.93 (C_{6''}), 46.12 (C_{7''}), 177.27 (C_{8''}), 22.69 (C_{9''}), 22.29 (C_{10''}). **EM** (FAB⁺, 3 eV) *m/z* (%): 823 (10) [M+1]⁺, 735 (100) [M-87]⁺, 689 (18) [M-133]⁺, 469 (36) [M-353]⁺, 423 (14) [M-399]⁺.

5.6 Información cristalográfica

Tabla 5.1. Datos cristalográficos de **2**.

Fórmula	C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₇ S ₂
Peso Molecular (g/mol)	562.46
Tamaño de cristal (mm), color, forma	0.282x0.164x0.106, incoloro, prisma
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclínica
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	<i>a</i> = 10.7840(9) Å α = 90.2300(10)° <i>b</i> = 11.5861(10) Å β = 113.5870(10)° <i>c</i> = 11.7054(10) Å γ = 113.1220(10)°
Volumen (Å³)	1209.93 (18)
Z	2
Densidad calculada (mg/m³)	1.544
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.309
Intervalo θ (°)	1.93 a 25.35
Reflexiones colectadas	9914

Tabla 5.2. Distancias de enlace (Å) de **2**.

N(1)- C(2)	1.434(4)	C(18)- C(19)	1.369(3)
N(1)- C(6)	1.445(3)	C(19)- C(20)	1.376(3)
N(1)- S(30B)	1.620(6)	C(20)- N(21)	1.344(3)
N(1)- S(30)	1.667(5)	O(22)- S(23)	1.5681(16)
C(2)- C(3)	1.313(4)	S(23)- O(24)	1.4071(18)
C(3)- C(4)	1.499(4)	S(23)- O(25)	1.4090(18)
C(4)- C(5)	1.521(3)	S(23)- C(26)	1.842(3)
C(4)- C(7)	1.554(3)	C(26)- F(28)	1.305(3)
C(5)- O(12)	1.459(3)	C(26)- F(29)	1.316(3)
C(5)- C(6)	1.507(3)	C(26)- F(27)	1.318(3)

C(6)- C(13)	1.332(3)	S(30)- O(31)	1.420(5)
C(7)- C(10)	1.516(3)	S(30)- O(32)	1.438(5)
C(7)- C(9)	1.530(3)	S(30)- C(33)	1.842(6)
C(7)- C(8)	1.550(3)	C(33)- F(35)	1.306(6)
C(10)- O(11)	1.197(3)	C(33)- F(36)	1.325(6)
C(10)- O(12)	1.355(3)	C(33)- F(34)	1.330(6)
C(13)- C(14)	1.445(3)	S(30B)- O(31B)	1.403(5)
C(14)- C(15)	1.333(3)	S(30B)- O(32B)	1.417(6)
C(15)- O(22)	1.439(3)	S(30B)- C(33B)	1.829(6)
C(15)- C(16)	1.479(3)	C(33B)- F(35B)	1.310(6)
C(16)- N(21)	1.338(3)	C(33B)- F(34B)	1.323(6)
C(16)- C(17)	1.389(3)	C(33B)- F(36B)	1.329(7)
C(17)- C(18)	1.376(3)	C(18)- C(19)	1.369(3)

Tabla 5.3. Ángulos de enlace (°) de **2**.

C(2)-N(1)-C(6)	117.1(2)	C(9)- C(7)- C(4)	116.3(2)
C(2) N(1)-S(30B)	114.9(4)	C(8)- C(7)- C(4)	111.0(2)
C(6) N(1)-S(30B)	127.4(5)	O(11)- C(10)- O(12)	120.6(2)
C(2)-N(1)-S(30)	121.6(4)	O(11)- C(10)- C(7)	129.2(2)
C(6)-N(1)-S(30)	119.5(4)	O(12)- C(10)- C(7)	110.2(2)
C(3)-C(2)-N(1)	122.6(3)	C(10)- O(12)- C(5)	110.33(18)
C(2)-C(3)-C(4)	124.5(3)	C(6)- C(13)- C(14)	125.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)	111.7(2)	C(15)- C(14)- C(13)	125.8(2)
C(3)-C(4)-C(7)	113.6(2)	C(14)- C(15)- O(22)	117.1(2)
C(5)-C(4)-C(7)	101.80(19)	C(14)- C(15)- C(16)	127.2(2)
O(12)-C(5)-C(6)	107.19(19)	O(22)- C(15)- C(16)	115.39(19)
O(12)-C(5)-C(4)	104.65(17)	N(21)- C(16)- C(17)	122.2(2)
C(6)-C(5)-C(4)	115.9(2)	N(21)- C(16)- C(15)	116.4(2)
C(13)-C(6)-N(1)	121.1(2)	C(17)- C(16)- C(15)	121.4(2)
C(13)-C(6)-C(5)	125.6(2)	C(18)- C(17)- C(16)	119.1(2)
N(1)-C(6)-C(5)	113.3(2)	C(19)- C(18)- C(17)	119.5(3)
C(10)-C(7)-C(9)	110.1(2)	C(18)- C(19)- C(20)	117.9(2)
C(10)-C(7)-C(8)	107.1(2)	N(21)- C(20)- C(19)	124.1(2)
C(9)-C(7)- C(8)	110.1(2)	C(16)- N(21)- C(20)	117.1(2)
C(10)-C(7)-C(4)	101.64(19)	C(15)- O(22)- S(23)	122.57(14)
O(24)- S(23)- O(25)	123.24(12)	F(35)- C(33)- F(36)	109.8(5)
O(24)- S(23)- O(22)	108.69(11)	F(35)- C(33)- F(34)	108.4(5)
O(25)- S(23)- O(22)	111.80(10)	F(36)- C(33)- F(34)	108.2(5)
O(24)- S(23)- C(26)	104.49(13)	F(35)- C(33)- S(30)	111.7(4)
O(25)- S(23)- C(26)	106.92(14)	F(36)- C(33)- S(30)	108.7(4)

O(22)- S(23)- C(26)	98.52(12)	F(34)- C(33)- S(30)	109.9(5)
F(28)- C(26)- F(29)	107.6(2)	O(31B)- S(30B)- O(32B)	123.7(6)
F(28)- C(26)- F(27)	108.8(3)	O(31B)- S(30B)- N(1)	106.5(8)
F(29)- C(26)- F(27)	108.9(3)	O(32B)- S(30B)- N(1)	107.0(9)
F(28)- C(26)- S(23)	111.7(2)	O(31B)- S(30B)- C(33B)	106.6(5)
F(29)- C(26)- S(23)	111.0(2)	O(32B)- S(30B)- C(33B)	107.1(5)
F(27)- C(26)- S(23)	108.8(2)	N(1)- S(30B)- C(33B)	104.5(6)
O(31)- S(30)- O(32)	120.2(5)	F(35B)- C(33B)- F(34B)	108.4(6)
O(31)- S(30)- N(1)	113.0(6)	F(35B)- C(33B)- F(36B)	109.1(6)
O(32)- S(30)- N(1)	107.9(7)	F(34B)- C(33B)- F(36B)	107.3(6)
O(31)- S(30)- C(33)	104.5(4)	F(35B)- C(33B)- S(30B)	112.0(5)
O(32)- S(30)- C(33)	105.0(4)	F(34B)- C(33B)- S(30B)	110.6(5)
N(1)- S(30)- C(33)	104.8(5)	F(36B)- C(33B)- S(30B)	109.3(5)

Referencias

- ¹ Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 6th, Mc Graw Hill, New York, **2006**.
- ² Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725.
- ³ Tejeira, M.; Suarez, P. L.; Gómez, G.; Terán, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5889.
- ⁴ Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8179.
- ⁵ (a) Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 6066. (b) Gertsch, J.; Stichner, O.; Schmidt, T.; Heilmann, J. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2141. (c) Cho, J. C.; Kim, A. R.; Jung, J. H.; Chun, T.; Rhee, M. H.; Yoo, E. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *492*, 85. (d) Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 225.
- ⁶ (a) Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181. (b) Schmidt, B.; Kunz, O.; Biernat, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2389. (c) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, A. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1775. (d) Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 233.
- ⁷ (a) Regen, S. L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064. (b) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- ⁸ (a) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5° ed., McGraw Hill, New York, **2001**.
- ⁹ Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3574.
- ¹⁰ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737.
- ¹¹ Shriner, R. L.; Kurosawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2538.
- ¹² Wang, X.; Lee Y. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10125.
- ¹³ Zhang, Z.; Dong, Y.-W.; Wang, G.-W. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 966.
- ¹⁴ (a) Jones, P. D.; Glass, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2265. (b) Hicks, R. G.; et al *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1887. (c) Marvel, C. S.; Coleman, L. E.; Scott, G. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1785. (d) Palleros, D. R. *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1345.
- ¹⁵ Robinson, T. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4007.
- ¹⁶ Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R.; Coffen, D. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4085.

- ¹⁷ T. S. Straub, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 663.
- ¹⁸ Bellasoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5631.
- ¹⁹ (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503. (b) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929.
- ²⁰ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73.
- ²¹ Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4087.
- ²² Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8277.
- ²³ Xu, Y.; Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4553.
- ²⁴ Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Harris, P.; Bellassoued, M. *Chem. Commun.* **2000**, 771.
- ²⁵ Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724.
- ²⁶ Bellassoued, M.; Chelain, E.; Collot, J.; Rudler, H.; Vaissermann, J. *Chem. Commun.* **1999**, 187.
- ²⁷ Rudler, H.; Comte, V.; Garrier, E.; Bellassoued, M.; Chelain, E.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 284.
- ²⁸ Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9053.
- ²⁹ Rudler, H.; Álvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2409.
- ³⁰ Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaissermann, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 186.
- ³¹ Sandoval-Chavez, C.; Rudler, H.; Parlier, A.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5843.
- ³² Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J.G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Tetraheron Lett.* **2010**, 51, 3186.
- ³³ Rudler, H.; Denise, B.; Parlier, A.; Daran, J.-C., *Chem. Commun.* **2002**, 940.
- ³⁴ (a) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortez, J.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 21, 3714. (b) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Chem. Comm.*

2008, 4150. (c) Xu, Y.; Rudler, H.; Denise B.; Parlier, A.; Chaquin, P.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4541. (d) Rudler, H.; Parlier, A.; Sandoval-Chavez, C.; Herson, P.; Daran, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6843.

³⁵ Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469.

³⁶ Liptaj, T.; Mlynárik, V.; Remko, M.; Durinda, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*.

³⁷ Toscano, R.; Moya, M.; Amabile, C.; Penieres, G.; Álvarez, C. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 308.

³⁸ Wright, M. E.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2886.

³⁹ Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.

⁴⁰ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.

⁴¹ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacovazzo, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. J. *Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.

⁴² Sheldrick, G. M.; Shelx-97, Program for Refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**.