

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE
PREPARACIÓN DEL 1,3-DITIOPROPINO Y SUS
APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Química para optar al
grado y título de Maestría Académica en Química.

CHRISTIAN ANDRÉS UMAÑA GAMBOA

Ciudad Universitaria "Rodrigo Facio", Costa Rica

2017

Dedicatoria

A Dios.

A mis padres, Laura y Christian, por heredarme el tesoro más valioso:
la educación.

A mi tía Catalina y a José, por su apoyo incondicional.

Agradecimientos

A mi Profesor Dr. Jorge Cabezas Pizarro, por educarme no solamente en la química, sino también en la vida.

A José, Marta, Javier y Dyanne, porqué sin ellos hubiera durado un año menos en la maestría.

Al Profesor Dr. Leslie W. Pineda Cedeño, por todas las largas discusiones y enseñanzas de rayos X.

Al Profesor Dr. Renato Murillo Masis, por su apoyo incondicional y enseñanzas de espectroscopía.

A la Profesora M. Sc. María Laura Arias Echandi, por su apoyo en este trabajo.

A Eduardo Valerio, de la Unidad Instrumental de la Escuela de Química.

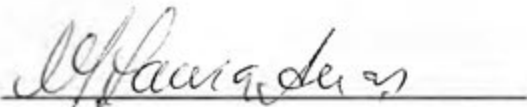
A Dr. Jürgen Antony, de la Unidad de Resonancia Magnética Nuclear de la Escuela de Química.

Al CIPRONA y a la Lic. Lorena Hernández, por las mediciones de espectrometría de masas en alta resolución.

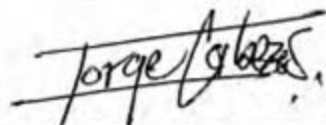
Al Sistema de Estudios de Posgrado, a la Escuela de Química y la Universidad de Costa Rica.

A todas las personas que me brindaron su ayuda en este proceso.

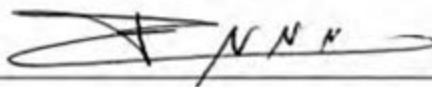
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Química de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Química."



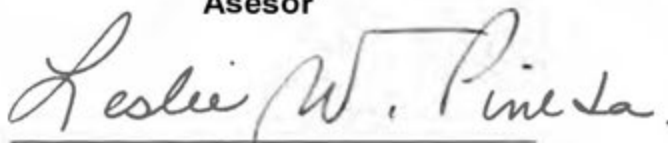
M.Sc. María Laura Arias Echandi
Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado



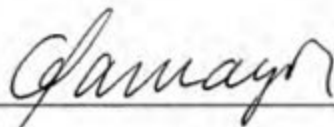
Ph. D. Jorge Cabezas Pizarro
Director de Tesis



Ph. D. Renato Murillo Masís
Asesor

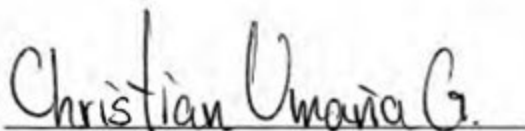


Ph. D. Leslie W. Pineda Cedeño
Asesor



Ph. D. Giselle Tamayo Castillo
Directora

Programa de Posgrado en Química



Christian Umaña Gamboa

Candidato

Índice General

| | |
|---|-----------|
| <i>Dedicatoria</i> | ii |
| <i>Agradecimientos</i> | iii |
| <i>Resumen</i> | vii |
| <i>Índice de Cuadros</i> | viii |
| <i>Índice de Esquemas</i> | ix |
| <i>Índice de Figuras</i> | ix |
| <i>Lista de Abreviaturas</i> | xv |
| CAPÍTULO I: | 1 |
| NUEVA PREPARACIÓN DEL 1,3-DILITIOPROPINO Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍlicos | 1 |
| I.1 INTRODUCCIÓN | 1 |
| <i>I.1.1 Antecedentes</i> | 1 |
| <i>I.1.2 Objetivos</i> | 21 |
| I.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 22 |
| <i>I.2.1 Reacciones preliminares y optimización del método</i> | 22 |
| I.3 CONCLUSIONES | 43 |
| I.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL | 45 |
| <i>I.4.1 Consideraciones generales</i> | 45 |
| <i>I.4.2 Procedimiento típico</i> | 46 |
| <i>I.4.3 Caracterización de los productos sintetizados</i> | 50 |
| CAPITULO II: | 54 |
| SÍNTESIS DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍlicos SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN ACETILÉNICA TERMINAL, MEDIANTE EL USO DEL 1,3-DILITIOPROPINO Y ACOPLAMIENTOS CRUZADOS CATALIZADOS POR PALADIO | 54 |
| II.1 INTRODUCCIÓN | 54 |
| <i>II.1.1 Antecedentes</i> | 54 |
| <i>II.1.2 Objetivos</i> | 65 |
| II.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 66 |

| | |
|---|------------|
| II.2.1 Reacciones preliminares y optimización del método. | 66 |
| II.3 CONCLUSIONES | 74 |
| II.4 SECCIÓN EXPERIMENTAL | 75 |
| II.4.1 Consideraciones generales..... | 75 |
| II.4.2. Procedimiento típico | 76 |
| II.4.3 Caracterización de los productos sintetizados | 78 |
| CAPÍTULO III..... | 82 |
| DISEÑO Y SÍNTESIS DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍLICOS CON ACTIVIDAD CONTRA BACTERIAS GRAM POSITIVAS Y GRAM NEGATIVAS. | 82 |
| III. 1 INTRODUCCIÓN | 82 |
| III.1.1 Antecedentes..... | 82 |
| III.1.2 Objetivos | 85 |
| III.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 86 |
| III.2.1 Pruebas preliminares y derivatizaciones. | 86 |
| III.3 CONCLUSIONES | 92 |
| III. 4 SECCIÓN EXPERIMENTAL..... | 93 |
| III.4.1 Consideraciones generales..... | 93 |
| III.4.2. Procedimiento típico..... | 93 |
| III.4.3 Caracterización de los productos sintetizados | 98 |
| BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS | 100 |
| Anexos..... | 113 |

Resumen

Se desarrolló un nuevo método para la preparación del dianión 1,3-dilitiopropino. Para esto se hizo reaccionar el 2,3-dicloropropeno con magnesio metálico, a fin de generar aleno, el cual fue posteriormente burbujeado a una disolución de *n*-butillitio en condiciones de atmósfera inerte y bajas temperaturas. Además, se desarrolló una nueva metodología para la síntesis regioselectiva de alcoholes homopropargílicos, mediante la propargilación de distintos compuestos carbonílicos con el 1,3-dilitiopropino, con rendimientos obtenidos fueron superiores al 70%.

Se preparó una novedosa metodología para la síntesis de alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal. Al utilizar el nuevo procedimiento del 1,3-dilitiopropino para preparar alcoholes homopropargílicos intermediarios y mediante una variante de la reacción de Sonogashira para realizar el acoplamiento cruzado, en donde se obtuvieron una serie de alcoholes en buenos rendimientos.

Se evaluó la actividad biológica de varios alcoholes homopropargílicos contra una serie de bacterias Gram positivo y Gram negativo. Se encontró que el alcohol 2-fenil-4-pentin-2-ol muestra una actividad biológica importante contra ambos tipos de bacterias. Se reporta el descubrimiento de una nueva estructura química con propiedades antibióticas.

Índice de Cuadros

| | |
|--|----|
| Cuadro I. Obtención del alcohol propargílico (55) a partir de los 2,3-dihalopropenos (65) y (66) mediante el tratamiento con t-BuLi y n-BuLi. | 25 |
| Cuadro IV. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para (55) | 35 |
| Cuadro V. Conversión de aldehídos y cetonas en alcoholes homopropargílicos..... | 37 |
| Cuadro VI. Datos cristalográficos obtenidos para el 1,1-difenilpent-3-in-1,5-diol (56). | 38 |
| Cuadro VII. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para (56)..... | 39 |
| Cuadro VIII. Preparación del 1,1,4-trifenil-3-butin-1-ol (105). | 67 |
| Cuadro IX. Conversión de cetonas en alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal. | 73 |
| Cuadro X. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de alcoholes homopropargílicos seleccionados contra una serie de bacterias Gram positivas y Gram negativas, utilizando la metodología de difusión en agar. | 90 |
| Cuadro XI. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de ciprofloxacina (131) y una selección de alcoholes homopropargílicos, probados contra Escherichia coli (Gram negativa) y Staphylococcus aureus (Gram positiva), utilizando el lector de multidetección Biotek Synergy HT® para la determinación de los valores. | 91 |

Índice de Esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Síntesis de cefalosporolida H (3), un potente anti-inflamatorio aislado de del hongo marino penicillinum sp..... | 2 |
| Esquema 2. Síntesis de frontalín (5), feromona del escarabajo <i>Dendroctonus frontalis</i> Zimmermann. | 2 |
| Esquema 3. Formación del triflato de dihidropirona (7) y posterior conversión para la obtención de un alcohol homopropargílico..... | 3 |
| Esquema 4. Preparación de un alcohol homopropargílico a partir del 2-metiloxetano..... | 3 |
| Esquema 5. Síntesis de 1-(2-propin)-ciclopent-1-ol a partir de propargilzinc | 4 |
| Esquema 6. Preparación de Zn superactivo (Zn^*) y su uso para la propargilación de benzaldehído..... | 4 |
| Esquema 7. Propargilación asimétrica del (R)-2,3-O-ciclohexilidenogliceraldehído (10) mediante síntesis tipo Barbier..... | 4 |
| Esquema 8. Preparación de 3-hidroxi- β -lactamas altamente funcionalizadas mediante la propargilación con polvo de Zn y bromuro de propargilo..... | 5 |
| Esquema 9. Síntesis propuesta por Brown et al para la preparación de alcoholes homopropargílicos utilizando B-alenil-9-BBN | 6 |
| Esquema 10. Propargilación del p-nitrobenzaldehído con trifluoroalenilborato (13) promovida por la arcilla tonsil..... | 6 |
| Esquema 11. Preparación de alenildiisopinocanfeilborano (14) para su aplicación en la formación de alcoholes homopropargílicos asimétricos | 7 |
| Esquema 12. Preparación del (R)-1-fenil-3-in-1-butanol mediante la propargilación con el propargilindio y como promotor cinchonidina (17) | 8 |
| Esquema 13. Método de Trost <i>et al</i> para la formación de alcoholes homopropargílicos asimétricos..... | 9 |
| Esquema 14. Ciclo catalítico propuesto para la formación de alcoholes homopropargílicos, utilizando Et_2Zn como catalítico en presencia de propargilboronato | 10 |

| | |
|---|----|
| Esquema 15. Preparación de alcoholes homopropargílicos mediante la utilización del complejo de titanio (23). | 11 |
| Esquema 16. Preparación selectiva de alcoholes homopropargílicos o dihidrofuranos asimétricos mediante la modulación del entorno estérico del reactivo (24) y el uso del complejo de escandio (27). | 11 |
| Esquema 17. Preparación del alcohol homopropargílico (29), utilizado como bloque de construcción en la síntesis de las halicondrinas y Eribulina (30)..... | 12 |
| Esquema 18. Adición del propargilboronato (32) a la etilmetilcetona (31), mediante la catálisis de cobre..... | 13 |
| Esquema 19. Catálisis mediante el uso de Pd(OAc) ₂ PPh ₃ para la producción de alcoholes homopropargílicos asimétricos. | 13 |
| Esquema 20. Ciclo catalítico para la generación del complejo (38), especie que lleva a cabo la propargilación en la metodología de Marshall <i>et al</i> | 14 |
| Esquema 21. Equilibrio entre las especies organometálicas propargílica y alénica en la síntesis de alcoholes homopropargílicos..... | 15 |
| Esquema 22. Utilización de la metodología de Hooz et al para la propargilación del cloruro de geranilo (48). | 17 |
| Esquema 23. Preparación de 1,3-dilitiopropino (46) a partir de bromuro de propargilo (52) y su uso en la síntesis de alcoholes homopropargílicos | 18 |
| Esquema 24. Preparación de alcoholes bishomopropargílicos mediante la metodología de Cabezas y Vásquez..... | 19 |
| Esquema 25. Reacción de eliminación que sufren los organometálicos de Li y Mg en presencia de un halogenuro vecinal..... | 22 |
| Esquema 26. Preparación de 1,3-dilitiopropino (46) a partir de aleno (47) generado por la reacción de t-BuLi con 2,3-dicloropropeno (65). | 22 |
| Esquema 27. Eliminación del cloruro del tert-butilo mediante la reacción con t-BuLi..... | 23 |
| Esquema 28. Reacciones de reducción y adición de n-BuLi sobre benzofenona (53)..... | 24 |

| | |
|--|----|
| Esquema 29. Preparación de 1,3-dilitiopropino (46) a partir de aleno (47) generado por la reacción de magnesio con 2,3-dicloropropeno (65). | 25 |
| Esquema 30. Fraccionamientos propuestos para la estructura (55). | 31 |
| Esquema 31. Carácter bidentado del 1,3-dilitiopropino (46). | 41 |
| Esquema 32. Isomerización del derivado alénico (81) al alcohol homopropargílico (80) mediante el uso de la reacción zipper. | 41 |
| Esquema 33. Esquema general para las reacciones de acoplamiento cruzado. .. | 55 |
| Esquema 34. Mecanismo general para los ciclos catalíticos de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio..... | 56 |
| Esquema 35. Preparación de estilbeno (91) mediante la reacción de Heck..... | 57 |
| Esquema 36. Reacción de Heck intramolecular en la preparación del paclitaxel. 58 | |
| Esquema 37. Preparación del intermediario (93) mediante una "doble Heck", en la síntesis del LY2623091 (94)..... | 58 |
| Esquema 38. Preparación del precursor polimérico (95) mediante la metodología de Suzuki..... | 59 |
| Esquema 39. Preparación de la feromona sexual de <i>Aonidiella citrina</i> (96) mediante el uso de la metodología de acoplamiento de Negishi. | 60 |
| Esquema 40. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Sonogashira..... | 61 |
| Esquema 41. Preparación del tazaroteno (97) por medio de la reacción de Sonogashira. | 61 |
| Esquema 42. Preparación del producto (98) mediante la reacción de Sonogashira y utilizando alcohol homopropargílico como alquino terminal. | 62 |
| Esquema 43. Uso de la reacción de Sonogashira para la obtención de (93), para realizar una Diels-Alder intramolecular y sintetizar el producto (94).. .. | 63 |
| Esquema 44. Reacción de Sonogashira en one-pot para la preparación de benzosultamas. | 64 |
| Esquema 45. Síntesis de flavonas mediante una reacción de Sonogashira en un solo paso..... | 64 |

| | |
|--|----|
| Esquema 46. Reacción preliminar para la formación del producto de acoplamiento cruzado (105), utilizando la metodología de Cabezas, Pereira y Amey, en conjunto con la reacción de Sonogashira. | 66 |
| Esquema 47. Preparación del 2-fenil-5-(o-tolil)-4-pentin-2-ol (108) mediante el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del intermediario (106) con o-yodotolueno..... | 68 |
| Esquema 47. Fraccionamientos para la estructura (108)..... | 69 |
| Esquema 48. Preparación del (Z)-2,11-dodeca-6-en-4,8-diino-2,11-diol (129) mediante el acoplamiento cruzado de (106) y (120). | 88 |
| Esquema 49. Ciclación de Bergman propuesta para el compuesto (129). | 88 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Panaxitriol (1) y Golfomicina A (2), ejemplos de productos activos biológicamente y con la unidad estructural homopropargílica..... | 1 |
| Figura 2. Estructuras químicas de BI 653048 (15) y Harmicina (16), compuestos con propiedades farmacológicas importantes. | 7 |
| Figura 3. Posible escenario mecanístico para la isomerización de los intermediarios propargílico y alénico..... | 16 |
| Figura 5. Cromatograma de iones totales (TIC) obtenido por GCMS para la reacción de formación de 1,3-dilitiopropino y posterior adición de benzofenona..... | 23 |
| Figura 6. a) TIC para una muestra gaseosa tomada del frasco de reacción para la formación de aleno (47) a partir de 2,3-dicloropropeno y magnesio. b) Espectro de masas por impacto electrónico (70 eV) obtenido de la muestra gaseosa para el aleno. c) Espectro de masas por impacto electrónico (70 eV) obtenido de la muestra gaseosa para el THF..... | 29 |
| Figura 8. Espectro de ¹ H-RMN del crudo de reacción entre el 1,3-dilitiopropino (46) y benzofenona (53) para la formación de 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (55)..... | 32 |
| Figura 9. Estructura de estado sólido para el 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (55) obtenida por XDR. Elipsoides de desplazamiento dibujadas al 50% de probabilidad. (C, negro; H, blanco; O, rojo)..... | 34 |
| Figura 10. Celda unidad obtenida por XRD para el compuesto (55). (C, negro; H, blanco; O, rojo)..... | 35 |
| Figura 11. Estructura de estado sólido para el 1,1-difenilpent-3-in-1,5-diol (56) obtenida por difracción de rayos X monocristal. Elipsoides de desplazamiento dibujadas al 50% de probabilidad. (C, negro; H, blanco; O, rojo)..... | 38 |

| | |
|--|----|
| Figura 12. Celda unidad obtenida por XRD para el compuesto (56). (C, negro; H, blanco; O, rojo)..... | 39 |
| Figura 13. Señales en el ¹ H-RMN correspondientes al non-1,2-dien-4-ol (81)..... | 40 |
| Figura 14. Espectro de ¹ H-RMN para el crudo de la reacción zipper realizado a la mezcla de alcoholes (80) y (81). | 42 |
| Figura 15. Configuración del equipo utilizado en la preparación del 1,2-dilitiopropino (46). | 47 |
| Figura 16. TIC para la señal correspondiente al producto (108). | 69 |
| Figura 17. Espectro de ¹ H-RMN del 2-fenil-5-(o-tolil)-4-pentin-2-ol (108)..... | 70 |
| Figura 18. Espectro HMBC del compuesto (108), mostrando la correlación entre el metilo en el anillo aromático y los carbonos acetilénicos..... | 71 |
| Figura 19. Estructura química de la ciprofloxacina (131), un antibiótico comercial de amplio espectro..... | 89 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------------------|---|
| δ | Desplazamiento químico |
| ^1H -RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno |
| ^{13}C -RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono |
| Ar | Arilo |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil |
| BINOL | 1,1'-bi-2-naftol |
| CBS | Reducción Corey-Bakshi-Shibata |
| CCDC | Cambridge Crystallographic Data Center |
| CIM | Concentración Inhibitoria Mínima. |
| COSY | Correlation spectroscopy |
| Cp | Ciclopentadienilo |
| Da | Dalton |
| dd | Doblete de dobletes |
| ddd | Doble-doble de dobletes |
| dr | Proporción diastereomérica |
| ee | Exceso enantiomérico |
| ESI | Electrospray ionization |
| Et | Etilo |
| GCMS | Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas |
| HMBC | Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy |
| HRMS | High Resolution Mass Spectra |
| HSQC | Heteronuclear single quantum correlation spectroscopy |
| IR | Espectroscopía de infrarrojo |
| J | Constante de acoplamiento |

| | |
|----------------|--|
| KAPA | 3-aminopropilamina de potasio |
| m | Multiplete |
| m/z | Relación masa / carga |
| Me | Metilo |
| MeLi | Metil litio |
| <i>n</i> | Normal |
| NA | No aplica |
| <i>n</i> -BuLi | Butil litio |
| NIST | National Institute of Standards and Technology |
| p.f. | Punto de fusión |
| Ph | Fenil |
| Ppm | Partes por millón |
| Rt | Temperatura ambiente |
| S | Singulete |
| <i>T</i> | Tert |
| TBDMS | <i>t</i> -butildimetilsilano |
| TBDPS | <i>t</i> -butildifenilsilano |
| TBSCI | Cloruro de tert-butildimetilsilano |
| TEMPO | (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)-oxyl |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TIC | Cromatograma de iones totales |
| TMEDA | N,N,N',N'-tetrametiletildiamina |
| TMS | Trimetilsilano |
| t.r | Tiempo de retención |
| XDR | Difracción de rayos X monocristal |

Capítulo I: Nueva preparación del 1,3-dilitiopropino y su aplicación en la síntesis de alcoholes homopropargílicos.

I.1 Introducción

I.1.1 Antecedentes

En el campo de la síntesis orgánica, los grupos funcionales que tienen la capacidad de ser transformados en una gran variedad de formas son altamente apreciados. El grupo alquino posee esta cualidad, ya que es excepcionalmente versátil y disponible siempre a la funcionalización regio y estereoselectiva.¹

Dentro de los compuestos acetilénicos de mayor interés se encuentran los alcoholes homopropargílicos. Esta unidad estructural está presente en muchos productos de origen natural de importancia biológica, como el Panaxitriol (**1**);² además de compuestos sintéticos como la Golfomicina A (**2**) (**Figura 1**).³

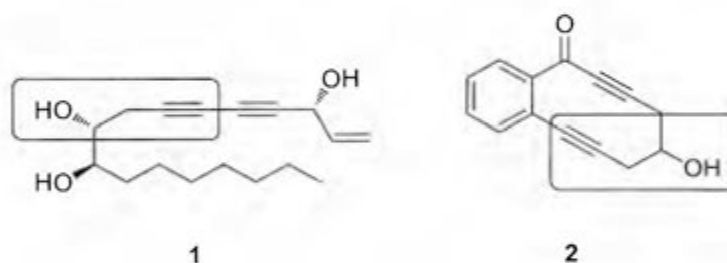
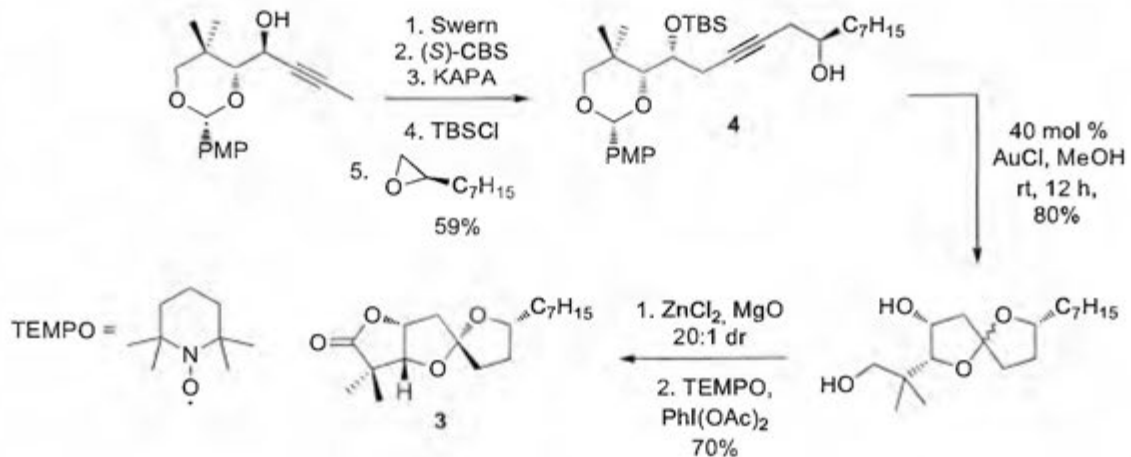


Figura 1. Panaxitriol (**1**) y Golfomicina A (**2**), ejemplos de productos activos biológicamente y con la unidad estructural homopropargílica.

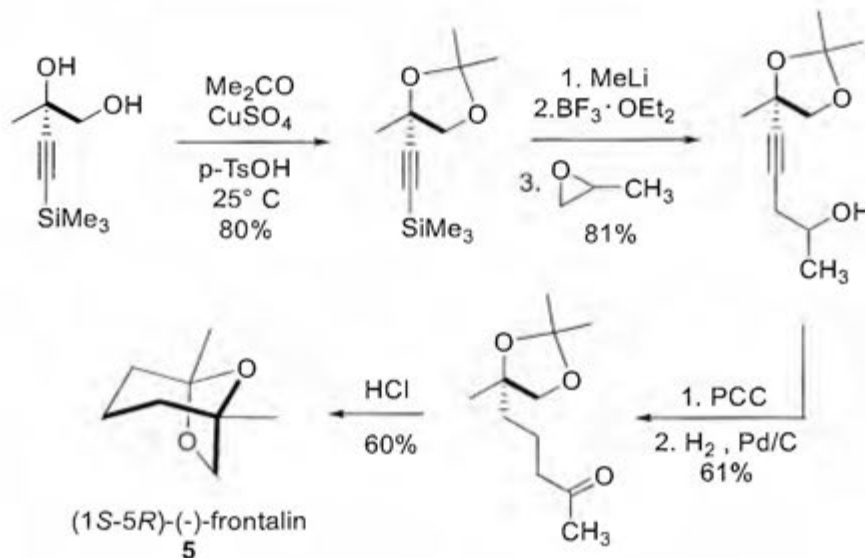
Asimismo, los alcoholes homopropargílicos tienen una extensa utilidad sintética, ya que pueden ser empleados como reactivos de partida o intermediarios sintéticos para la preparación de olefinas funcionalizadas y demás compuestos orgánicos. En la síntesis de la cefalosporolida H (**3**) (**Esquema 1**), un potente anti-inflamatorio aislado del hongo marino *Penicillium sp.*, el alcohol intermediario (**4**) fue clave para la obtención del espirocetal de (**3**).⁴

A la vez, los alcoholes homopropargílicos han sido utilizados en la síntesis enantioselectiva de productos naturales importantes, como es el caso del frontalin

(5) (**Esquema 2**),⁵ la feromona encargada de la atracción sexual de la familia de escarabajos *Scolitidae*.⁶ Dentro de esta familia, el insecto *Dendroctonus frontalis* Zimmermann, mejor conocido como el escarabajo del pino meridional, causa una gran destrucción a los bosques de pinos del suroeste de Estados Unidos y Canadá.^{6,7}



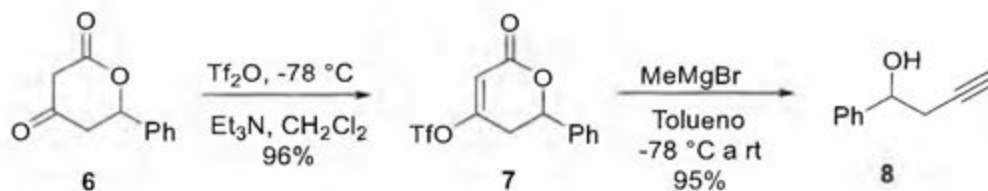
Esquema 1. Síntesis de cefalosporolida H (3), un potente anti-inflamatorio aislado de del hongo marino *Penicillium* sp.⁴



Esquema 2. Síntesis de frontalin (5), feromona del escarabajo *Dendroctonus frontalis* Zimmermann.⁵

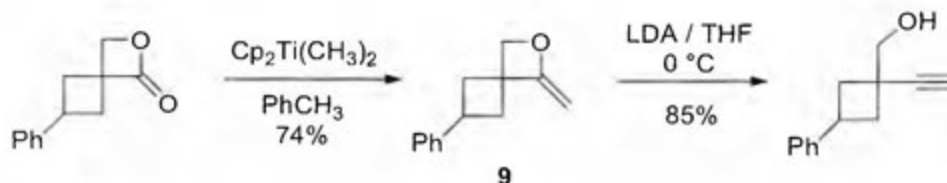
Existen numerosas y diversas metodologías para la preparación de los alcoholes homopropargílicos. En la literatura se pueden encontrar métodos electroquímicos,⁸

el uso de baños ultrasónicos,⁹ complejos de cromo tipo salen,¹⁰ y hasta titanocenos¹¹ para la preparación de este tipo de alcoholes. Una metodología inusual consiste en la apertura de anillo de dihidropironas (**6**) para la obtención de un producto homopropargílico (**8**).¹² Es importante recalcar que estas metodologías sintéticas son poco frecuentes.



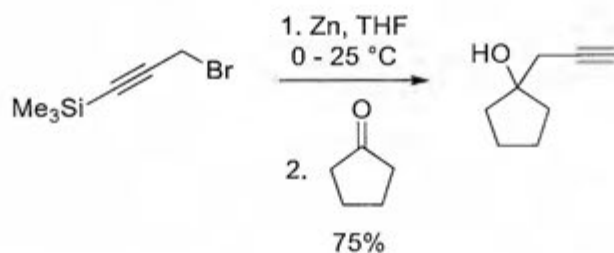
Esquema 3. Formación del triflato de dihidropirona (**7**) y posterior conversión para la obtención de un alcohol homopropargílico.¹²

Un procedimiento similar al anterior, consiste en la apertura de 2-metiloxetanos (**9**) con LDA, los cuales se preparan de las β -lactonas correspondientes.¹³ Estas rutas son totalmente novedosas, pero se deben de preparar los heterociclos a partir de los hidroxiaácidos específicos, los que le imprime un grado de complejidad alto a estos procedimientos.

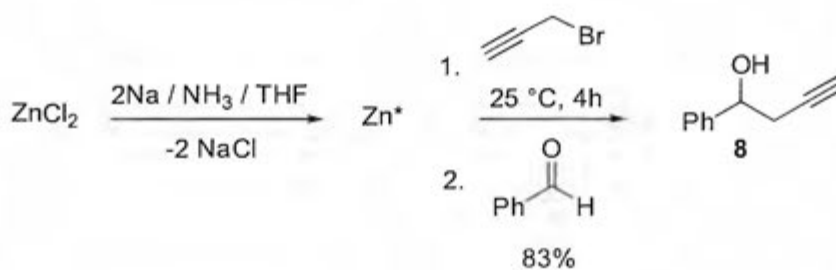


Esquema 4. Preparación de un alcohol homopropargílico a partir del 2-metiloxetano.¹³

Las estrategias más utilizadas para la propargilación son aquellas basadas en la reacciones tipo Barbier (**Esquema 5**)¹⁴ y Reformatzky. Una de las principales características de estas reacciones es que se necesita emplear metales con superficies altamente activas, motivo por el cual Makosza y Grela desarrollaron un método para obtener zinc altamente activo (Zn^*) sin la necesidad de emplear agentes de transferencia de electrones (naftaleno y bifenilo) (**Esquema 6**).¹⁵

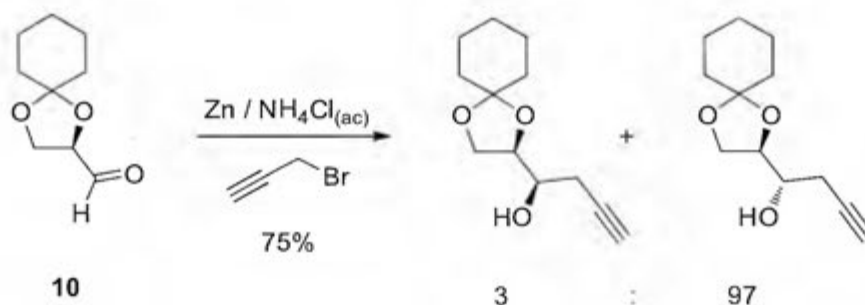


Esquema 5. Síntesis de 1-(2-propin)-ciclopent-1-ol a partir de propargilzinc. ¹⁴



Esquema 6. Preparación de Zn superactivo (Zn^*) y su uso para la propargilación de benzaldehído. ¹⁵

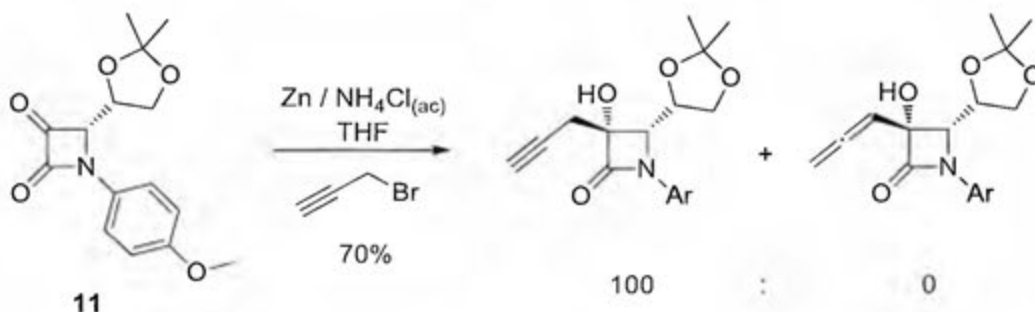
Este tipo de metodología ha sido empleado para la formación de alcoholes homopropargílicos asimétricos a partir del (*R*)-2,3-*O*-ciclohexilidenogliceraldehído (**10**) (**Esquema 7**). Esta reacción se llevó a cabo con Zn en polvo en una disolución acuosa de NH_4Cl , y al cabo de 8 h se obtuvo 75% del producto homopropargílico y 1.2% del isómero alénico. Esta síntesis es el primer reporte de una propargilación de un aldehído en presencia de agua. ¹⁶



Esquema 7. Propargilación asimétrica del (*R*)-2,3-*O*-ciclohexilidenogliceraldehído (**10**) mediante síntesis tipo Barbier. ¹⁶

Otro ejemplo del uso de alcoholes homopropargílicos consiste en la síntesis de 3-hidroxi- β -lactamas a partir de 2,3-diona-azetidina (**11**) (**Esquema 8**). ¹⁷ En esta

metodología se obtiene únicamente un enantiómero con un rendimiento del 70%, y además no se reporta la presencia del isómero alénico.

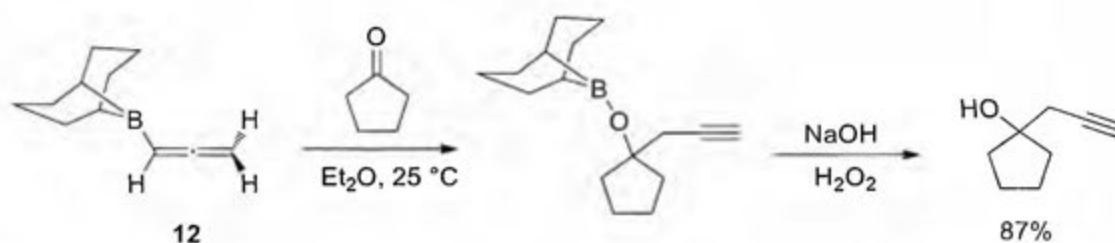


Esquema 8. Preparación de 3-hidroxi-β-lactamas altamente funcionalizadas mediante la propargilación con polvo de Zn y bromuro de propargilo. ¹⁷

Los procedimientos anteriores tienen la ventaja de que son simples, ya que consisten solamente de un paso para la formación del producto homopropargílico y presentan rendimientos buenos. Como una desventaja esta la preparación del Zn superactivo, ya que si el metal no presenta una superficie libre de impurezas las reacciones no tienen rendimientos elevados, además en la mayoría de los casos se obtiene un porcentaje del isómero alénico.

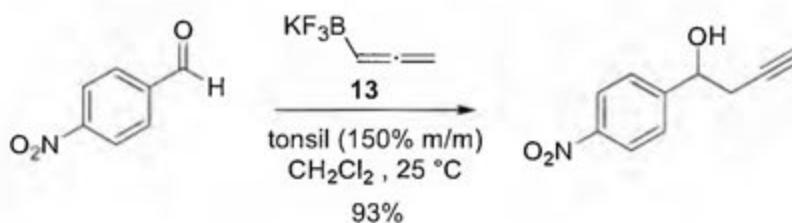
Como una modificación a la reacción de Barbier, se ha intercambiado el zinc metálico por un reactivo organometálico alénico o propargílico de boro,^{18,19} bario,²⁰ magnesio,^{21,22} titanio,²³ silicio,²⁴ paladio,²⁵ indio,²⁶ zinc,²⁷ hierro,²⁸ estaño ²⁸ y litio;^{29,30} con diversos electrófilos. El procedimiento usual consiste en adicionar el electrófilo a una disolución del reactivo organometálico a baja temperatura (generalmente -78 °C) y dejar calentar hasta temperatura ambiente para la hidrólisis.

Uno de los métodos clásicos fue propuesto por Brown, preparando propargilcarbinoles a partir de la adición de [9-borabicyclononil]-aleno (12)(**Esquema 9**) sobre aldehídos y cetonas, para luego tratar con H₂O₂ para obtener los alcoholes con rendimientos buenos y sin la presencia del isómero alénico. ¹⁸



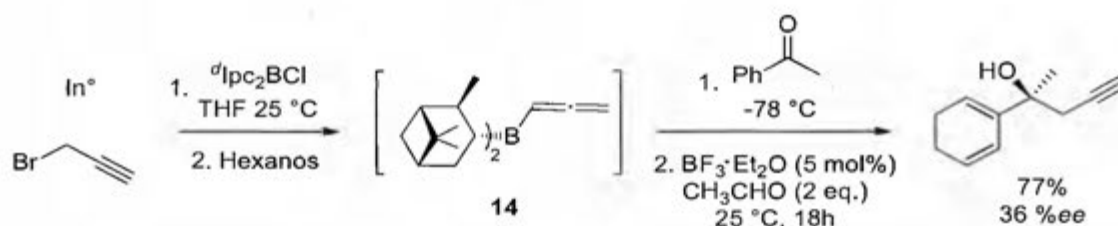
Esquema 9. Síntesis propuesta por Brown *et al* para la preparación de alcoholes homopropargílicos utilizando B-alenil-9-BBN. ¹⁸

El procedimiento de Brown ha sido modificado en diversas ocasiones, generalmente cambiando el grupo bicliclononanil por otro grupo o añadiendo reactivos que promuevan la reacción. Tal es el caso de Oliveria *et al*, ³¹ donde realizaron la propargilación de aldehídos utilizando trifluoroalenilboronato (**13**) (**Esquema 10**) y tonsil, una arcilla derivada del mineral bentonita, compuesta principalmente por SiO₂. Se obtienen rendimientos de hasta el 93% en un tiempo promedio de 7h.



Esquema 10. Propargilación del *p*-nitrobenzaldehído con trifluoroalenilborato (**13**) promovida por la arcilla tonsil. ³¹

Los compuestos de boro son muy utilizados para la formación de productos asimétricos, por lo cual Singaram *et al* ³² utilizaron alenildiisopinocanfeilborano (**14**) para obtener alcoholes homopropargílicos quirales con rendimientos aceptables, aunque no con un buen exceso enantiomérico (**Esquema 11**). El compuesto (**14**) fue preparado a partir de la reacción de indio metálico con bromuro de propargilo, para una adición posterior del cloruro de *d*-diisopinocanfeilborano (*d*lpc₂BCl); luego de 30 min de agitación se añade el compuesto carbonílico y se agita por 3 h, para recuperar el alcohol con BF₃·Et₂O y acetaldehído 18 h después.



Esquema 11. Preparación de alenildiisopinocanfeilborano (**14**) para su aplicación en la formación de alcoholes homopropargílicos asimétricos. ³²

La alta sensibilidad asimétrica del boro ha permitido utilizar la reacción de propargilación en la síntesis de compuestos como el BI 653048 (**15**) (**Figura 2**). Este compuesto sintético fue preparado para actuar como un agonista glucocorticoide para el tratamiento de la artritis reumatoide. Cabe destacar que el procedimiento se diseñó en una escala de 26 Kg. ³³

Los propargilboranos no solamente han sido empleados en la síntesis de alcoholes, sino también se han añadido sobre iminas, para producir aminas asimétricas. La Harmicina (**16**) (**Figura 2**) es un alcaloide aislado en una gran variedad de plantas e invertebrados marinos, que ha mostrado actividad farmacológica antiespasmódica, antipirética y anticáncer. La propargilación de la imina precursora presenta un rendimiento del 68% y un exceso enantiomérico del 90%. ^{34,35}

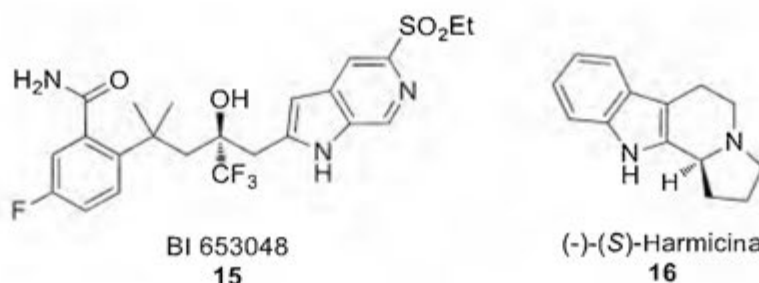
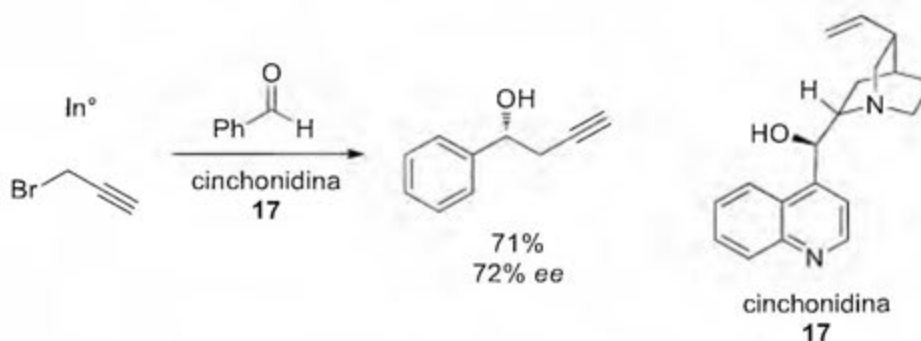


Figura 2. Estructuras químicas de BI 653048 (**15**) y Harmicina (**16**), compuestos con propiedades farmacológicas importantes. ^{34,35}

Siguiendo dentro de la familia de los elementos térreos, al indio se le ha dado un uso muy importante, ya que muestra una regioselectividad bastante elevada para la producción del isómero propargílico. La forma más usual de generar el

propargilo organometálico, es hacer reaccionar indio metálico con bromuro de propargilo, el complejo formado es estable a temperatura ambiente.³⁶

Una particularidad de este organometálico, es que no tiene una reactividad muy elevada, por lo que se necesita generalmente un promotor para llevar a cabo las reacciones.³⁷ Esta particularidad es ventajosa, ya que además de cumplir con la función de activar la reacción, el promotor puede generar un medio asimétrico, con lo que se pueden obtener productos quirales. Loh *et al*³⁸ hacen uso de este recurso sintético, al emplear como promotor cinchonidina (**17**), un alcaloide de la familia de la quinina, con resultados aceptables al realizar las reacciones con aldehídos (**Esquema 12**).



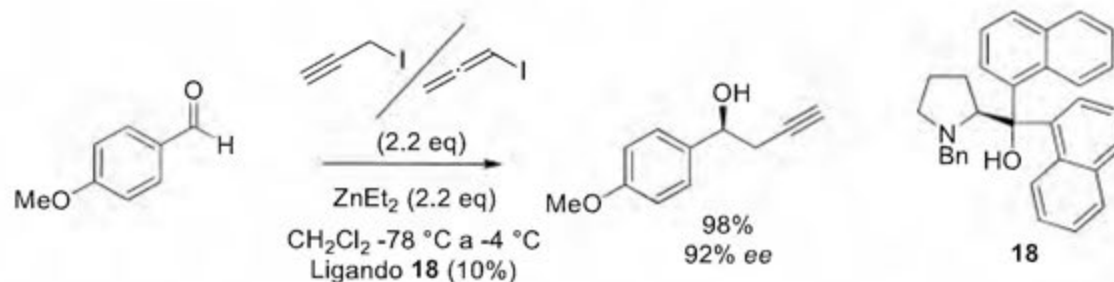
Esquema 12. Preparación del (R) -1-fenil-3-in-1-butanol mediante la propargilación con el propargilindio y como promotor cinchonidina (**17**).³⁸

Aparte del boro y el indio, no es común encontrar referencias de otros elementos del grupo 13 que sean utilizados en la propargilación de aldehídos o cetonas. Una situación similar tienen los congéneres más pesados del carbono, en el grupo 14, donde la gran mayoría de las referencias corresponden a silanos y estanoanos como reactivos organometálicos.³⁹ El silicio se utiliza generalmente como un grupo protector (TBDMS y TMS principalmente) en el carbono *sp* del propargilo; mientras que el estaño ($R\text{-SnBu}_3$) se utiliza en conjunto con metales de transición como el cobre⁴⁰ o el rodio⁴¹ para poder llevar a cabo las reacciones.

Dada su posición en la tabla periódica, el zinc se ubica dentro de los metales de transición, aunque por sus características electrónicas su química es muy similar a la de los elementos del grupo principal. Como ya ha sido abarcado, el zinc es

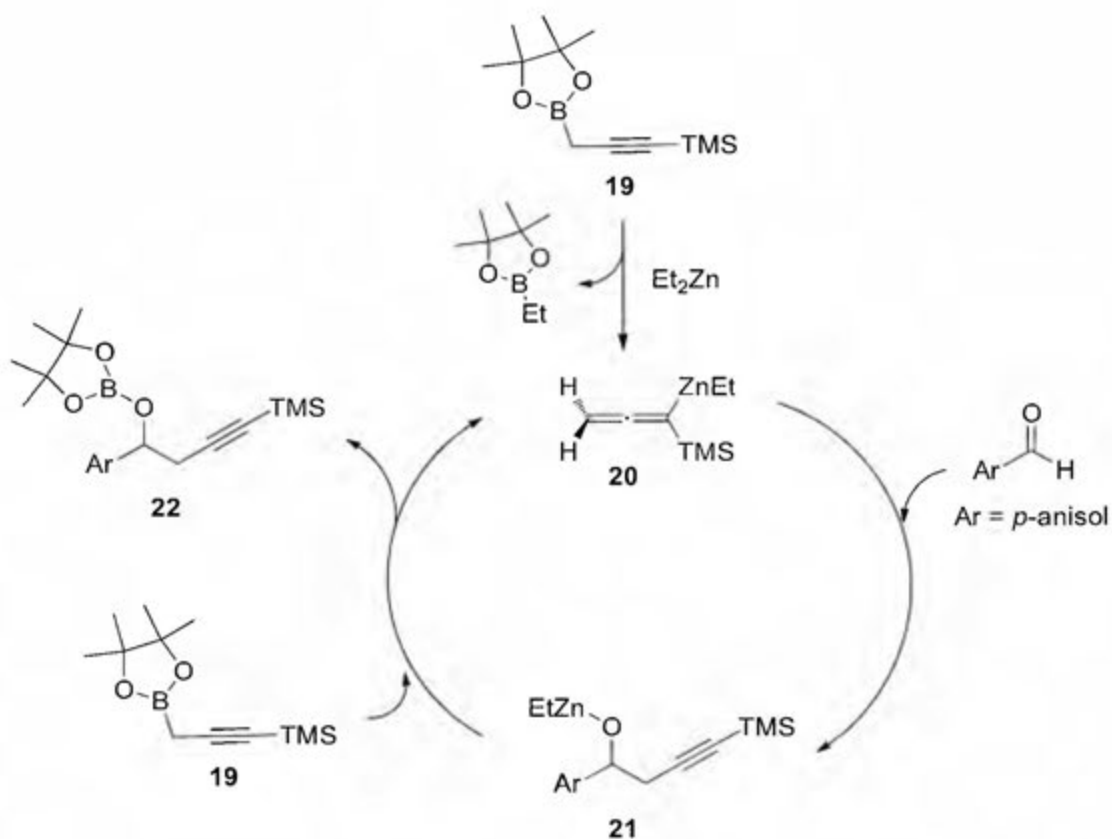
ampliamente utilizado en las reacciones de Barbier; y de igual manera sus compuestos organometálicos son importantes en la síntesis de alcoholes homopropargílicos.⁴²

La química del zinc muestra una versatilidad destacable, ya que se pueden realizar reacciones en niveles estequiométricos o catalíticos. Trost *et al*⁴³ desarrollaron un método para preparar alcoholes homopropargílicos asimétricos mediante el uso de ZnEt_2 y un auxiliar quiral (**18**) (**Esquema 13**). Un detalle interesante es el mecanismo de reacción que presentan que los investigadores, ya que proponen la formación de un complejo bimetalico entre una molécula del ligando y dos del ZnEt_2 , en donde la coordinación del carbonilo favorece el ataque sobre la cara *si*, debido al impedimento estérico de los grupos naftilo y bencilo con el grupo arilo del aldehído.



Esquema 13. Método de Trost *et al* para la formación de alcoholes homopropargílicos asimétricos.⁴³

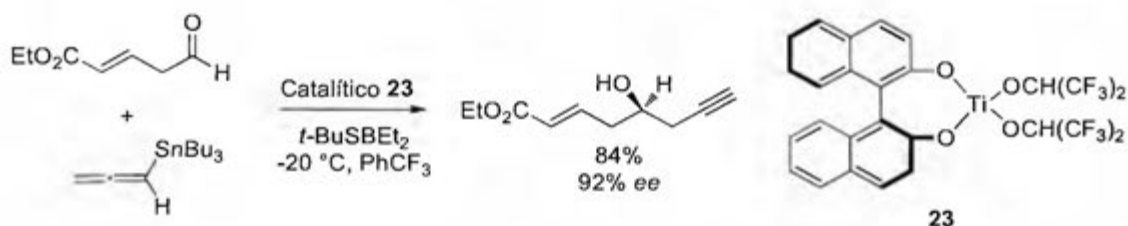
Existen muchos ejemplos de reacciones orgánicas donde se utiliza zinc en cantidades catalíticas.⁴² El grupo de Fandrick desarrolló un procedimiento en el cual se utiliza Et_2Zn como catalítico para la formación de alcoholes homopropargílicos (**Esquema 14**);¹⁹ en la presencia de propargilboronato (**19**), el cual experimenta una transmetalación con el Et_2Zn (2%) para formar el alenilzinc (**20**). Este es el reactivo que lleva a cabo la propargilación para formar la especie (**21**), la cual experimenta una transmetalación para regenerar el alenilzinc y formar el boronato (**22**), que se hace reaccionar en K_2CO_3 metanólico para obtener el alcohol deseado en rendimientos arriba del 85%. Este tipo de procedimiento ha sido utilizado en otro tipo de sustratos como las iminas, con resultados buenos a la vez.⁴⁴



Esquema 14. Ciclo catalítico propuesto para la formación de alcoholes homopropargílicos, utilizando Et_2Zn como catalítico en presencia de propargilboronato.¹⁹

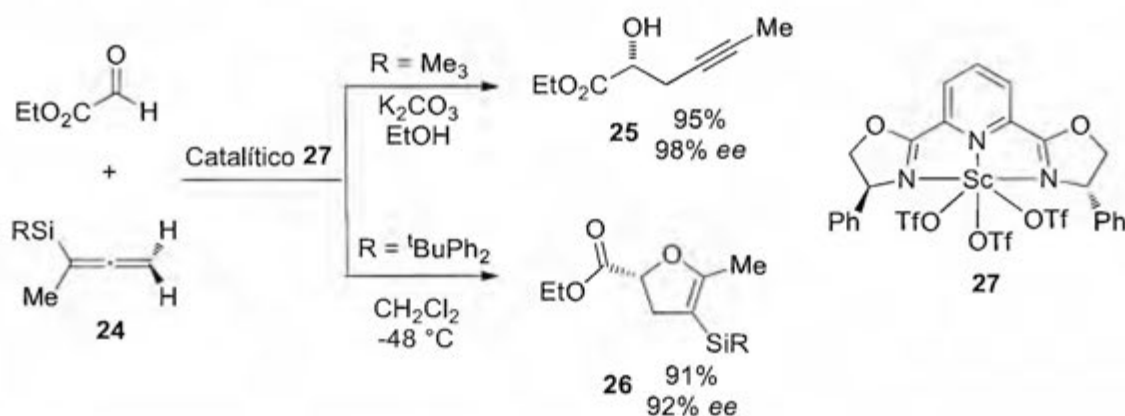
Otro de los metales de transición más comunes en las reacciones de propargilación es el titanio. Una de las ventajas de utilizar los complejos de este metal (ej: titanoceno, Cp_2TiCl_2) es que tienen una regioselectividad y quimioselectividad elevada.¹¹ El grupo de Yu desarrolló una metodología para preparar alcoholes a partir de aldehídos altamente funcionalizados (**Esquema 15**), con una quimioselectividad y enantioselectividad excelente, utilizando el ligando (*S*)-BINOL para formar el complejo con el titanio (**23**).⁴⁵ Este ligando ha sido utilizado en múltiples ocasiones, con rendimientos arriba del 70%.⁴⁶

El zirconio, un congénere más pesado del titanio también ha sido utilizado en las reacciones de propargilación. El uso de los zirconocenos no es tan amplio como el de los titanocenos y, además, presentan rendimientos menores y sin la inducción de asimetría.⁴⁷



Esquema 15. Preparación de alcoholes homopropargílicos mediante la utilización del complejo de titanio (**23**).⁴⁵

Evans presentó una metodología en la cual se utiliza la capacidad del escandio de actuar como un ácido de Lewis para realizar propargilaciones enantioselectivas, con la cualidad de que si se modula el entorno estérico del allenilsilano (**24**) (**Esquema 16**), se pueden obtener alcoholes homopropargílicos (**25**) o dihidrofuranos asimétricos (**27**). Un aspecto importante es que el complejo (**27**) brinda una excelente enantioselectividad aún con grandes variaciones en los sustituyentes del allenilsilano (**24**).⁴⁸

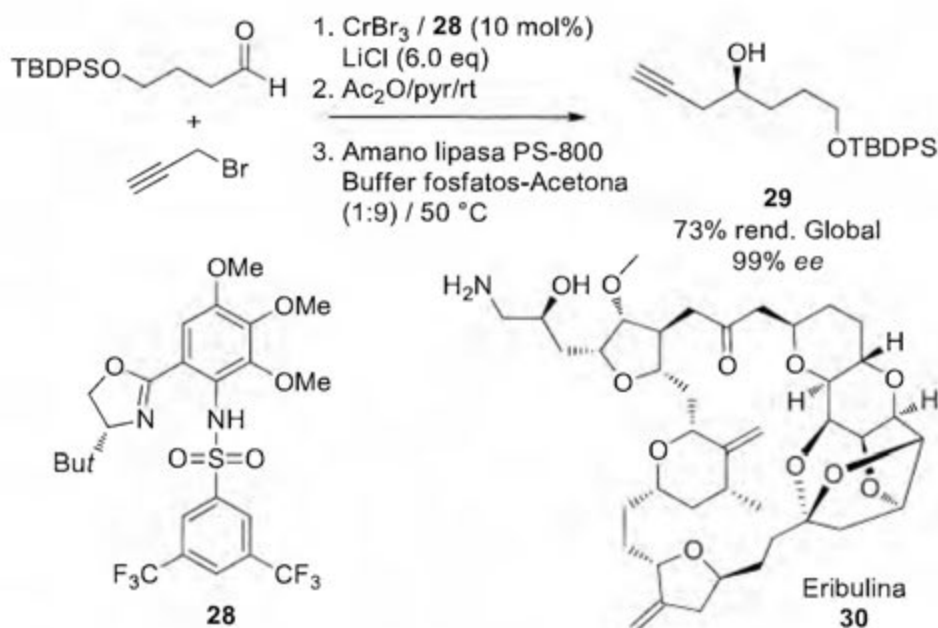


Esquema 16. Preparación selectiva de alcoholes homopropargílicos o dihidrofuranos asimétricos mediante la modulación del entorno estérico del reactivo (**24**) y el uso del complejo de escandio (**27**).⁴⁸

Existe una cantidad apreciable de referencias donde se utiliza cromo como metal para realizar las reacciones de propargilación de aldehídos y cetonas. El primer reporte del uso de este tipo de química fue hecho por Nozaki, Hiyama y colaboradores⁴⁹ en 1977; donde reportan el uso de CrCl_2 y bromuro de propargilo en THF anhidro para obtener alcoholes homopropargílicos a partir de la reacción

con aldehídos, con un rendimiento del 71%, y una proporción de (9.8:1.2) entre los isómeros propargílico y alénico.

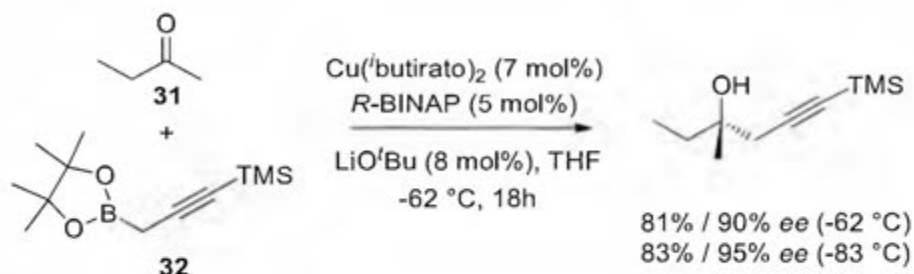
Kishi *et al*^{50,51} utilizaron CrBr_3 en conjunto con el ligando (**28**), en la síntesis enantioselectiva del bloque de construcción (**29**) para la preparación de las halicondrinas y la Eribulina (**30**) (**Esquema 17**). Las halicondrinas son metabolitos secundarios con actividad anticancerígena de esponjas marinas;⁵² mientras que la Eribulina (**30**) es un análogo macrocíclico sintético de estas últimas, utilizado como medicamento contra el cáncer debido a su inhibición mitótica.⁵³



Esquema 17. Preparación del alcohol homopropargílico (**29**), utilizado como bloque de construcción en la síntesis de las halicondrinas y Eribulina (**30**).^{50,51}

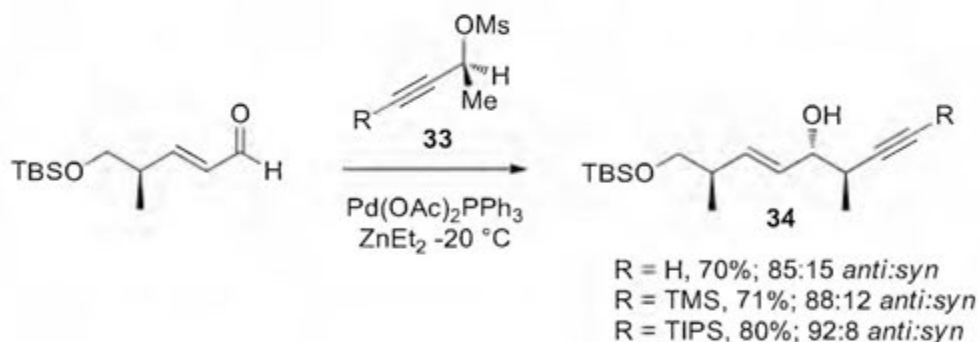
La síntesis de alcoholes homopropargílicos terciarios es un reto importante en la catálisis asimétrica. Uno de los sustratos más desafiantes es la etilmetilcetona (**31**), ya que existe poca diferenciación estérica entre los grupos alquílicos. Fandrick *et al*⁵⁴ lograron catalizar la propargilación asimétrica del propargilborano (**32**) a la cetona (**31**) mediante el uso de cobre y BINAP (**Esquema 18**), obteniendo rendimientos arriba del 77% y con excesos enantioméricos mayores al 84%. Un detalle que no se debe de pasar por alto es el efecto de la temperatura en la reacción, ya que un cambio de -62°C a -83°C aumenta en un 5% el exceso

enantiomérico obtenido. Además, el mecanismo de reacción propuesto para esta catálisis es equivalente al ilustrado en el **Esquema 14**, donde el átomo de cobre tiene la función de anclar tanto la cetona como el propargilo, generando un estado de transición de seis miembros, el cual genera un producto quiral debido a la inducción asimétrica del BINAP.⁵⁵



Esquema 18. Adición del propargilboronato (**32**) a la etilmetilcetona (**31**), mediante la catálisis de cobre.⁵⁴

El grupo de James Marshall desarrolló una metodología para la síntesis de alcoholes homopropargílicos mediante el uso de la catálisis de paladio.⁵⁶ Una de las principales diferencias que tiene este método con los anteriormente discutidos, es que hace uso del mesilato de propargilo (**33**) (**Esquema 19**) en lugar del bromuro de propargilo. Dependiendo del tamaño del grupo funcional unido al carbono *sp* terminal en (**33**), el rendimiento de la reacción aumenta y también la relación *anti:syn* en el producto (**34**).⁵⁷

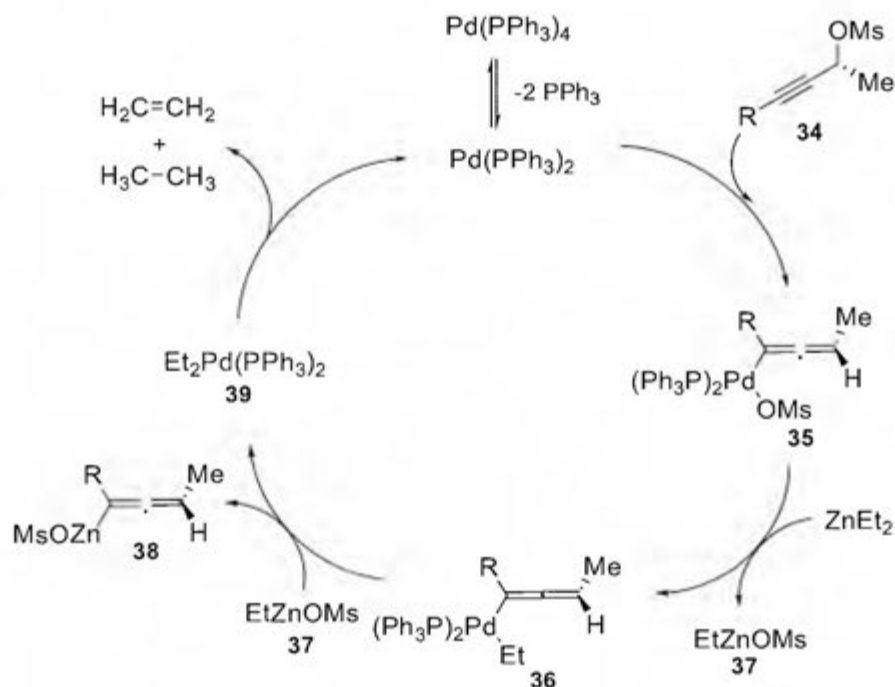


Esquema 19. Catálisis mediante el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{PPh}_3$ para la producción de alcoholes homopropargílicos asimétricos.⁵⁷

El mecanismo de reacción del procedimiento anterior (**Esquema 20**) se lleva a cabo mediante la clásica química de acoplamiento cruzado del paladio (**Capítulo**

II) y el uso de ZnEt_2 como co-catalítico. La especie catalítica de paladio lleva a cabo una adición oxidativa en el mesilato (**34**) para generar la especie (**35**), en la cual hay un intercambio de ligando para desprenderse del mesilato y obtener un etilo del ZnEt_2 y formar el complejo (**36**). Estos dos nuevos complejos (**36**) y (**37**) llevan a cabo una transmetalación e intercambio de ligando, para formar las especies (**38**) y (**39**). De acuerdo a los investigadores, es el complejo (**38**) el que lleva a cabo la propargilación con el aldehído; mientras que el complejo $\text{Et}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ se regenera mediante la pérdida de etano y eteno. ^{56,58}

Las metodologías de propargilación de cetonas y aldehídos son numerosas y de una versatilidad remarcable. Se puede observar el amplio uso de elementos de grupo principal y de transición, hasta elementos de transición interna como el samario. ⁵⁹ Un aspecto destacable de estas metodologías es el rango de posibilidades para obtener alcoholes homopropargílicos quirales, los cuales son importantes en la síntesis de productos naturales.

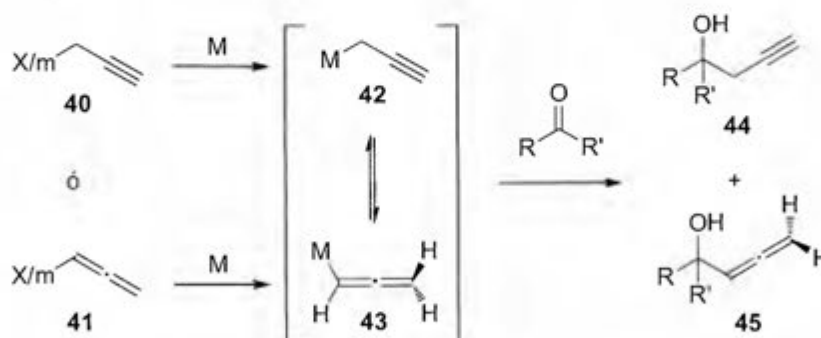


Esquema 20. Ciclo catalítico para la generación del complejo (**38**), especie que lleva a cabo la propargilación en la metodología de Marshall *et al.* ^{56,58}

Una buena parte de los procedimientos anteriormente mencionados tienen en común los siguientes aspectos: ¹

- Condiciones de reacción sensibles a la atmósfera.
- Uso de reactivos de difícil acceso, tanto económico como comercial.
- Síntesis de intermediarios que elevan la dificultad de la secuencia de síntesis.
- Mezclas de isómeros acetilénico y alénico, que son difíciles de separar por métodos convencionales, ⁶⁰ y que a la vez disminuyen el rendimiento del producto de interés.

Es este último punto el que conlleva más trabajo ya que, controlar la regioquímica de la reacción no es tan sencillo, dado que no importa el precursor inicial, (40) ó (41) (**Esquema 21**), las especies organometálicas (42) y (43) se encuentran en un equilibrio cinético. ⁶¹ Una excepción importante es cuando se utilizan metodologías similares a la desarrollada por Brown (**Esquema 9**), ya que al utilizar el reactivo (40) se obtiene el producto (45); es por esta razón que este tipo de metodologías hacen uso inicialmente de reactivos derivados de (41), en aras de conseguir la formación de (44).



Esquema 21. Equilibrio entre las especies organometálicas propargílica y alénica en la síntesis de alcoholes homopropargílicos.

En contraste, cuando existe un intercambio de metal previamente a la adición, la isomerización se presenta y se puede obtener la mezcla de productos (44) y (45).

Esta distribución está determinada por un balance entre el ritmo de isomerización, la estabilidad relativa de las especies y la nucleofilicidad de los complejos propargílico (**42**) y alénico (**43**). Estos factores dependen de la identidad y concentración del metal, el ligando empleado y las condiciones de reacción.⁶¹

Cuando la isomerización es rápida y reversible en la escala de tiempo de la reacción, el procedimiento se rige sobre el principio de Curtin-Hammett, y la diferencia de regioselectividad está gobernada por la rapidez de adición sobre el derivado carbonílico.^{62,63} Dado que $\Delta\Delta G^\ddagger \gg \Delta G^{int}$ (*int* = interconversión), la proporción de productos no está determinada por ΔG^{int} sino por la energía relativa de los estados de transición de (**42**) y (**43**).

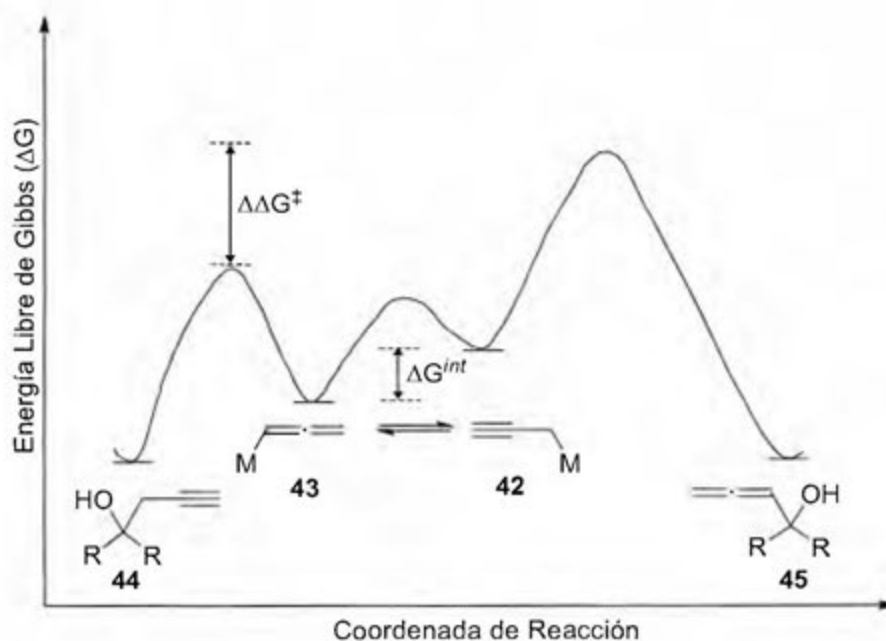
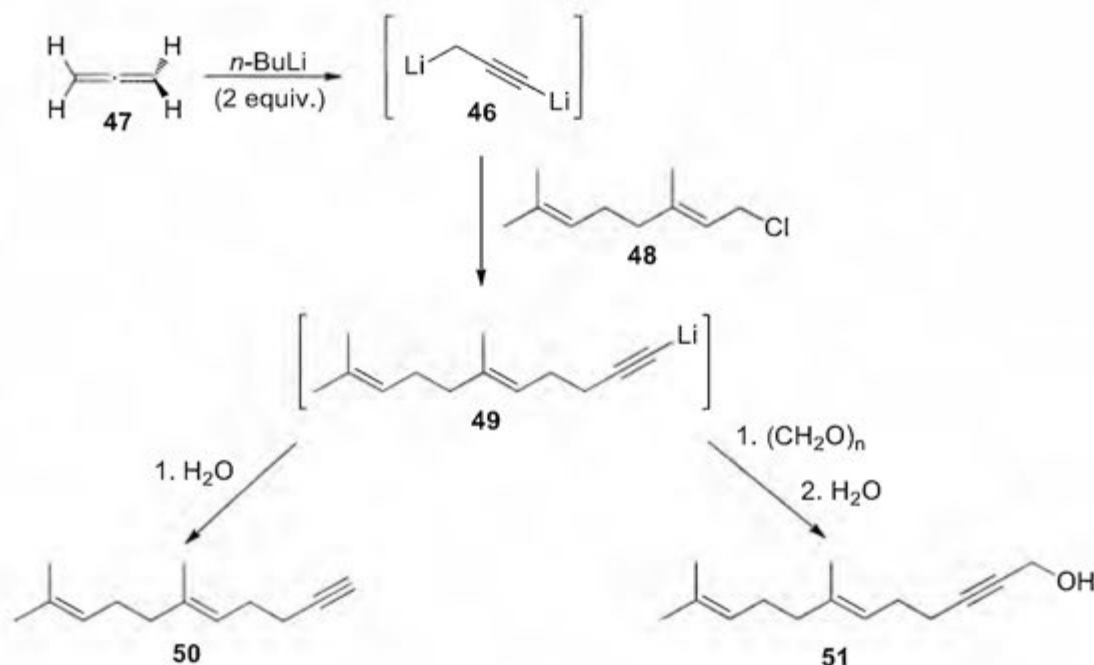


Figura 3. Posible escenario mecanístico para la isomerización de los intermediarios propargílico y alénico.

Un enfoque diferente a los procedimientos planteados anteriormente, fue propuesto por Hooz y Calzada,^{29,64} mediante la preparación del dianión propargílico $C_3H_2Li_2$ (**46**, **Esquema 22**) (1,3-dilitiopropino o propargilida), utilizado en el acoplamiento con halogenuros alílicos, con rendimientos buenos y sin la presencia del isómero alénico. Al hacer reaccionar aleno (**47**) con dos equivalentes de *n*-BuLi, se obtiene el 1,3-dilitiopropino (**46**). Este anión, se acopla

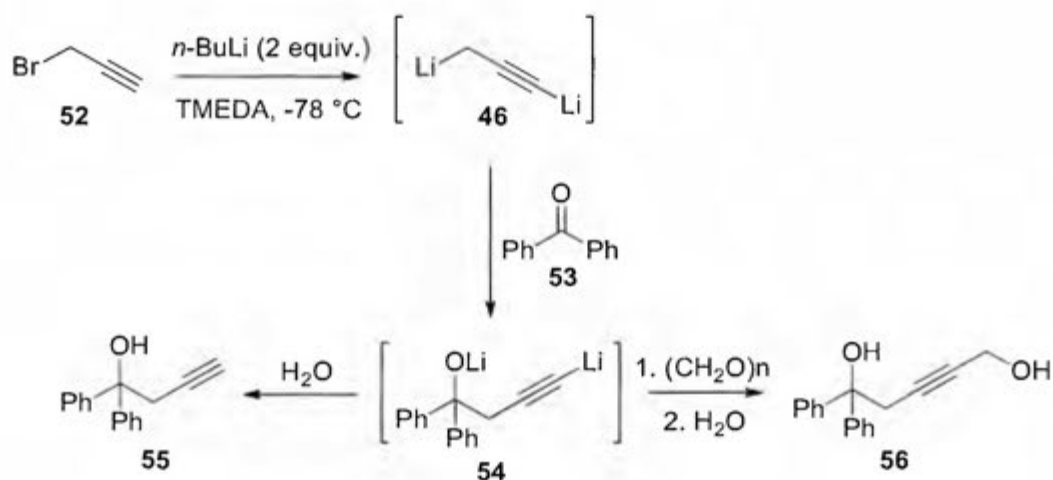
con una regioquímica y rendimientos sumamente altos con el cloruro de geranilo (48), produciendo únicamente el derivado propargílico (50). El anión (49), resultante de la reacción entre (46) y (48) puede ser hidrolizado para la obtención del derivado acetilénico (50); o se puede añadir *in situ* un segundo electrófilo, como paraformaldehído, para obtener el derivado funcionalizado (51).



Esquema 22. Utilización de la metodología de Hooz *et al* para la propargilación del cloruro de geranilo (48).^{29,64}

Este procedimiento ha sido utilizado para la preparación de alcoholes homopropargílicos, con rendimientos arriba del 80%.⁶⁵ De las desventajas que tiene esta metodología es el alto precio del aleno, con un valor de \$1480 por 170 g (4,25 mol, Sigma-Aldrich, 6/2/17), lo que limita su utilización. Para mantener el excelente rendimiento de la reacción, se debe de utilizar como disolvente una mezcla de Et₂O:Hex (1:1), ya que la presencia de una base de Lewis como el THF, afecta la regioquímica de la reacción y, por lo tanto, se obtiene una mezcla de productos (acetilénico : alénico). Al realizar la metalación del aleno con *n*-BuLi en THF (-50° C) o *n*-BuLi-TMEDA en Et₂O (-50° C) y, posteriormente, la adición de 1-yodoheptano, se produce una mezcla de 1,2-decadieno y 1-decino, con una proporción de 1:3.⁶⁴

Para superar la limitación económica, Cabezas *et al*³⁰ desarrollaron un método alternativo para la preparación del 1,3-dilitiopropino (**46**). Este consiste en utilizar bromuro de propargilo (**52**) (**Esquema 23**), que tiene un precio mucho más accesible, \$473 por 625 g (5,25 mol, Sigma-Aldrich, 6/2/17). Al realizar la metalación y el intercambio halógeno-metal de (**52**) con *n*-BuLi en presencia de TMEDA, se obtiene la propargilida (**46**), la cual se puede hacer reaccionar con benzofenona (**53**). El dianión (**54**) formado puede ser hidrolizado para formar el alcohol (**55**), o se puede añadir un segundo electrófilo para obtener el producto disustituido (**56**). Esta metodología presenta rendimientos arriba del 80% para la síntesis de alcoholes del tipo (**55**), y arriba del 70% cuando se añade un segundo electrófilo, como en (**56**).³⁰



Esquema 23. Preparación de 1,3-dilitiopropino (**46**) a partir de bromuro de propargilo (**52**) y su uso en la síntesis de alcoholes homopropargílicos.³⁰

Esta metodología fue utilizada en la preparación de un componente (**57**) (**Figura 4**) de la feromona de la polilla del cacao *Conopomorpha cramerella*.⁶⁶ Además, el procedimiento se empleó, por parte del grupo de Lipshutz en la preparación de la coenzima Q₁₀ (**58**) (**Figura 4**), un importante nutriente utilizado en la respiración celular.⁶⁷ Por otra parte, Roush y Neitz realizaron estudios sintéticos para confirmar una sección estructural de la Landomicina A, llamada landomicinona (**59**) (**Figura 4**); en donde utilizaron el procedimiento antes descrito.⁶⁸

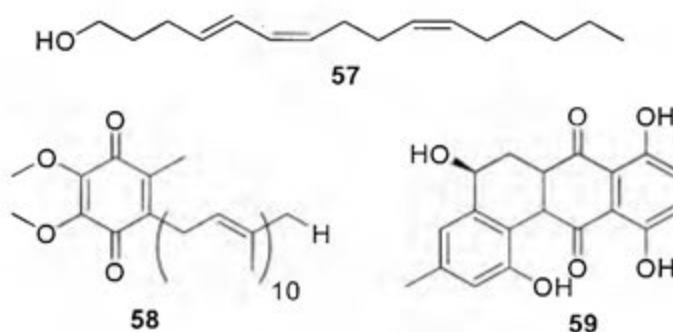
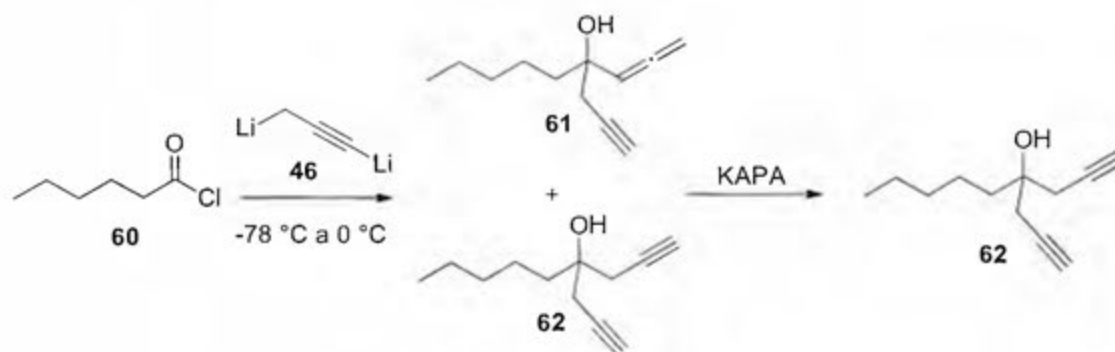


Figura 4. Estructuras de (4E, 6Z, 10Z)-4,6,10-hexadecatrien-1-ol (**57**), coenzima Q₁₀ (**58**) y la landomicinona (**59**).

Al modificar el sustrato, utilizando un cloruro de ácido en lugar de un aldehído, se pueden preparar alcoholes bishomopropargílicos.⁶⁹ Cuando el grupo sustituyente del cloruro de ácido es un arilo, los rendimientos son moderados y se obtiene la adición de dos unidades del 1,3-dilitiopropino. En cambio, cuando el grupo sustituyente es una cadena lineal hidrocarbonada, como en el cloruro de hexanoilo (**60**) (**Esquema 24**), hay además presencia de la adición de una unidad alénica (**61**). Para isomerizar el sustituyente alénico al propargílico (**62**), los investigadores hicieron uso del procedimiento “zipper”,⁶⁹ lo que constituye la primera comunicación del uso de esta reacción para eliminar la presencia del isómero alénico en un alcohol bishomopropargílico.



Esquema 24. Preparación de alcoholes bishomopropargílicos mediante la metodología de Cabezas y Vásquez.⁶⁹

El uso del 1,3-dilitiopropino en las reacciones de propargilación es muy efectivo, dado que se obtienen buenos rendimientos y sin la presencia del isómero alénico del producto, exceptuando esta cualidad cuando se hace uso de cadenas

alquílicas como sustituyente del compuesto carbonílico. Esta metodología tiene dos principales desventajas; la primera es el uso de bromuro de propargilo, el cual es un reactivo tóxico, explosivo arriba de los 185 °C y sensible al choque mecánico.⁷⁰ Además el uso de TMEDA como agente complejante del *n*-BuLi es necesario para llevar a cabo la metalación y transmetalación del bromuro de propargilo con un buen rendimiento, esto constituye la segunda desventaja del método, ya que la TMEDA limita el uso del 1,3-dilitiopropino (**46**) en reacciones que conlleven el uso de metales en cantidades catalíticas, como es el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, dado que la TMEDA puede formar quelatos muy estables con el metal, disminuyendo su capacidad catalítica.⁷¹

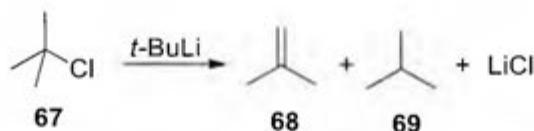
En busca de expandir el rango de reacciones en las cuales se puede utilizar el 1,3-dilitiopropino (**46**), se pensó en desarrollar una metodología que prescindiera del uso de TMEDA y bromuro de propargilo. Además, el procedimiento debería generar resultados semejantes o superiores a los reportados con el procedimiento anterior, en cuanto a rendimiento y regioquímica.

I.1.2 Objetivos

Los objetivos planteados para la elaboración de esta investigación fueron:

- Desarrollar un nuevo método para la preparación del 1,3-dilitiopropino (**46**), a partir de reactivos de bajo costo y fácilmente accesibles, prescindiendo del uso de bromuro de propargilo y TMEDA.
- Establecer un método para la preparación de alcoholes homopropargílicos con buenos rendimientos y alta pureza isomérica.
- Validar la efectividad del reactivo preparado mediante la síntesis de una serie de alcoholes homopropargílicos, a partir del nuevo método.

En el paso de metalación del 2,3-dicloropropeno (**65**), se forma cloruro de tert-butilo (**67**), el cual puede realizar una reacción de intercambio halógeno-metal $\text{Cl} \leftrightarrow \text{Li}$ con la propargilida y llevar a la formación de subproductos. Por esta razón se trató de eliminar esta especie mediante la adición de un equivalente adicional de *t*-BuLi, ya que, la reacción de cloruro de *t*-butilo (**67**) con *t*-BuLi produce 2-metilpropeno (**68**), 2-metilpropano (**69**) y LiCl (**Esquema 27**) mediante una eliminación E_2 . Ambos productos (**68**) y (**69**) son volátiles.



Esquema 27. Eliminación del cloruro del tert-butilo mediante la reacción con *t*-BuLi.

Posterior adición de benzofenona (**53**) a esta mezcla de reacción, mostró que el rendimiento de la reacción fue mínimo (**Cuadro I**, entrada 1). El cromatograma de iones totales (TIC) (**Figura 5**) obtenido del crudo de reacción muestra la obtención mayoritaria de benzhidrol (**70**) (t.r = 4.765 min, 68%) 1,1-difenil-pentan-1-ol (**71**) (t.r = 6.239 min, 24%). El producto esperado, 1,1-difenil-but-3-in-1-ol (**55**) (t.r = 5.672 min, 2%) se obtuvo en mínima cantidad.

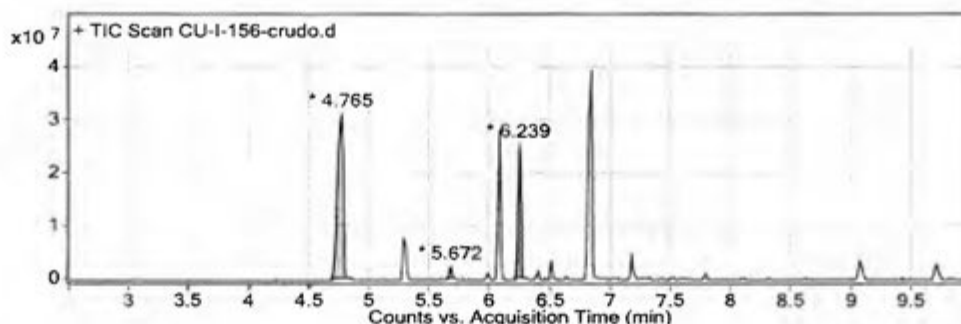
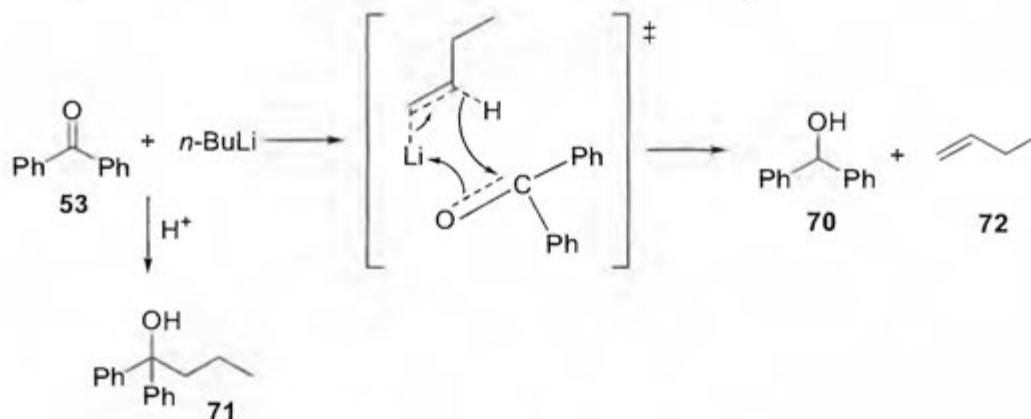


Figura 5. Cromatograma de iones totales (TIC) obtenido por GCMS para la reacción de formación de 1,3-dilitiopropino y posterior adición de benzofenona.

El espectro de ^1H -RMN mostró principalmente una señal a 5.85 ppm correspondiente al protón base del alcohol en el benzhidrol (**70**), y señales en campo alto características de (**71**); no se observaron señales para (**55**). En el

espectro de IR no se observó la presencia de la vibración característica $C_{sp}-H$, cercana a los 3300 cm^{-1} .⁷³

La obtención de los productos principales (**70**) y (**71**) está asociada a reacciones de reducción y adición del $n\text{-BuLi}$ a la benzofenona (**53**) (**Esquema 28**).^{74,75} El proceso de reducción se plantea como un mecanismo concertado con un estado de transición de 6 miembros, en el cual se genera el benzhidrol (**70**) y 1-buteno (**72**). Este proceso de reducción también está reportado para el $t\text{-BuLi}$.^{76,77}

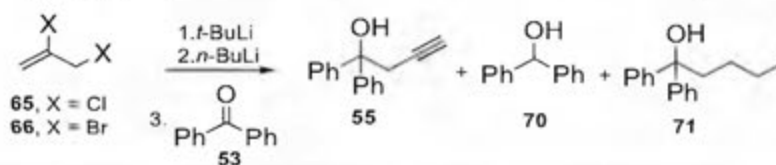


Esquema 28. Reacciones de reducción y adición de $n\text{-BuLi}$ sobre benzofenona (**53**).

Dada la gran cantidad del producto de reducción (**70**) y de adición de $n\text{-BuLi}$ (**71**), la reacción se repitió con 2,3-dibromopropeno (**66**) y un exceso de $t\text{-BuLi}$ (**Cuadro I**, entradas 2 y 3) como promotor de la reacción E_2 y la metalación del aleno, obteniendo en ambos casos benzhidrol (**70**) como producto mayoritario (>90%). Los poco alentadores resultados motivaron a abandonar la estrategia anterior y tratar con la original, utilizando de $t\text{-BuLi}$ como promotor de la E_2 y $n\text{-BuLi}$ para la transmetalación del aleno; la cantidad de los reactivos se variaron en los subsecuentes intentos de obtener la propargilida (**Cuadro I**, entradas 4-6), con un rendimiento máximo del 18% para (**55**). De igual manera se cambió el orden de adición de los reactivos, goteando lentamente el 2,3-dibromopropeno (**66**) sobre el $t\text{-BuLi}$ y posterior adición del $n\text{-BuLi}$, sin llegar a elevar considerablemente el rendimiento de la reacción (**Cuadro I**, entrada 7). Desafortunadamente, la

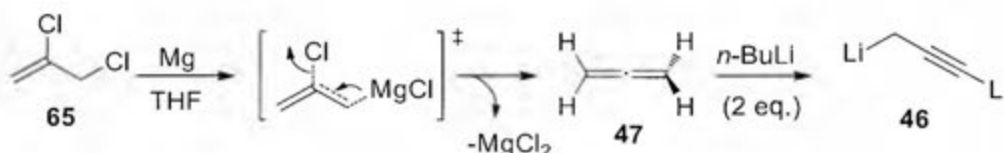
formación del organolitio a partir de los 2,3-dihalopropenos es compleja, y aparentemente se necesita del uso de TMEDA para llevar a cabo la reacción.^{78,79}

Cuadro I. Obtención del alcohol propargílico (**55**) a partir de los 2,3-dihalopropenos (**65**) y (**66**) mediante el tratamiento con *t*-BuLi y *n*-BuLi.



| Entrada | Dihalopropeno (equiv.) | <i>t</i> -BuLi (equiv.) | <i>n</i> -BuLi (equiv.) | 53 (equiv.) | Rendimiento (%) | | |
|---------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|-----------|-----------|
| | | | | | 55 | 70 | 71 |
| 1 | 65 (2.9) | 5.7 | 2.0 | 1.0 | 2 | 68 | 24 |
| 2 | 66 (2.9) | 2.9 | 0.0 | 1.0 | 0 | 98 | 0 |
| 3 | 66 (2.9) | 5.7 | 0.0 | 1.0 | 5 | 91 | 0 |
| 4 | 66 (2.9) | 5.7 | 1.0 | 1.0 | 0 | 85 | 10 |
| 5 | 66 (5.9) | 11.8 | 4.1 | 1.0 | 7 | 44 | 36 |
| 6 | 66 (2.9) | 2.9 | 1.0 | 1.0 | 18 | 48 | 24 |
| 7 | 66 (2.9) | 5.7 | 2.0 | 1.0 | 21 | 60 | 12 |

En vista de que el método con *t*-BuLi y *n*-BuLi no brindó los resultados esperados, se procedió a cambiar ligeramente de estrategia. Es conocido que se puede preparar aleno (**47**) a partir del 2,3-dicloropropeno (**65**) con un exceso de zinc en polvo y bajo un reflujo de etanol.⁸⁰ Por lo tanto, se decidió utilizar una metodología similar, pero utilizando magnesio en lugar de zinc para preparar el reactivo de Grignard, el cual puede presentar una β -eliminación y generar el aleno (**47**) (**Esquema 29**). Este aleno (**47**) puede tratarse con *n*-BuLi de acuerdo a procedimientos reportados anteriormente.²⁹



Esquema 29. Preparación de 1,3-dilitiopropino (**46**) a partir de aleno (**47**) generado por la reacción de magnesio con 2,3-dicloropropeno (**65**).

La primera reacción se realizó en un solo paso, mezclando magnesio y 2,3-dibromopropeno (**66**) en una disolución de (Et₂O:Hex) (1:1), la cual estaba contenida en un balón con condensador a con hielo seco -78 °C para evitar la pérdida del aleno (**47**), una vez terminada esta reacción se trató con *n*-BuLi y posteriormente se la adicionó de benzofenona (**53**). La formación del alcohol (**55**) se obtuvo solamente en un 4% de rendimiento (**Cuadro II**, entrada 1). Se obtuvo un TIC muy similar al presentado en la **Figura 5**, donde los productos mayoritarios fueron (**70**) y (**71**), más una serie de subproductos no identificados.

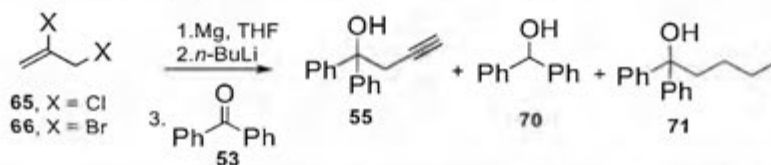
Dado que se obtuvieron resultados muy similares a los del primer procedimiento (**Cuadro I**, entrada 1), se decidió preparar el aleno (**47**) en un recipiente aparte y burbujear el gas generado a la disolución de *n*-BuLi en (Et₂O:Hex) a -78 °C, seguido de la adición de benzofenona (**53**). En este caso el rendimiento de (**55**) se elevó al 20% (**Cuadro II**, entrada 2). Al aumentar la cantidad del 2,3-dibromopropeno (**66**) el rendimiento de (**55**) no mejoró significativamente (**Cuadro II**, entrada 3).

La formación de Grignard del 2,3-dibromopropeno (**66**) consiste en una reacción muy vigorosa y exotérmica. Para prevenir las pérdidas del aleno (**47**), se decidió utilizar 2,3-dicloropropeno (**65**) como material de partida, ya que la formación de Grignard puede ser controlada de una mejor manera. El aleno generado a partir de (**65**) fue tratado con *n*-BuLi y benzofenona (**53**), y se obtuvo el compuesto (**55**) en 18% (**Cuadro II**, entrada 4).

Un aspecto importante es que la reacción se mostró impresionantemente variable, ya que repetir la reacción bajo las mismas condiciones (**Cuadro II**, entradas 1 y 2) mostraron rendimientos totalmente distintos para (**55**), en compañía de cantidades sorprendentes de benzhidrol (**70**) y 1,1-difenilpenta-1-ol (**71**). A pesar del hecho que, probablemente, se estaba generando una gran cantidad de aleno (**47**) a partir de los 2,3-dihalopropenos para reaccionar con el *n*-BuLi (proporción (**65**) o (**66**) / *n*-BuLi = 1.43 a 7.14, **Cuadro II**, entradas 1-4), una cantidad importante del *n*-BuLi quedaba sin reaccionar con el aleno (**47**), ya que reaccionaba con la benzofenona añadida para formar los productos (**70**) y (**71**). Dados los resultados obtenidos, se

consideró que el aleno (**47**) podía no estar formándose en la cantidad adecuada o que se estaba escapando del sistema de reacción.

Cuadro II. Preparación del alcohol propargílico (**55**) a partir de los 2,3-dihalopropenos (**65**) y (**66**), y el tratamiento con Mg y *n*-BuLi.



| Entrada | Dihalopropeno (equiv.) | Mg (equiv.) | <i>n</i> -BuLi (equiv.) | 53 (equiv.) | 46/53 | Rendimiento (%) | | |
|---------|---------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|
| | | | | | | 55 | 70 | 71 |
| 1 | 66 (6.1) | 18.2 | 4.2 | 1.0 | 2.1 | 4 | 54 | 42 |
| 2 | 66 (5.9) | 17.6 | 4.2 | 1.0 | 2.1 | 20 | 48 | 32 |
| 3 | 66 (33.3) | 20.0 | 4.7 | 1.0 | 2.3 | 22 | 63 | 15 |
| 4 | 65 (36.4) | 60.6 | 8.4 | 1.0 | 4.2 | 18 | 60 | 22 |
| 5 | 65 (36.4) | 60.6 | 8.4 | 1.0 | 4.2 | 52 | 33 | 15 |
| 6 | 65 (121) | 388 | 8.4 | 1.0 | 4.2 | 95 | 0 | 0 |
| 7 | 65 (45.4) | 194 | 4.2 | 1.0 | 2.1 | 100 | 0 | 0 |
| 8 | 65 (15.3) | 50.4 | 2.1 | 1.0 | 1.0 | 98 | 0 | 0 |
| 9 | 65 (33.3) | 107 | 2.8 | 1.0 | 1.4 | 100 | 0 | 0 |

Para corroborar la formación del aleno (**47**), se tomó una muestra gaseosa del frasco de generación del gas y se analizó por GC-MS. Inicialmente el TIC obtenido mostraba un pico muy fino a 1.17 min. Un acercamiento a este pico mostraba la superposición de dos señales diferentes, la primera con una intensidad máxima cercana a los 1.10 min, mientras que la segunda la máxima intensidad cercana a los 1.17 min (**Figura 6. a**). La inspección del espectro de masas de la primera señal (**Figura 6. b**) muestra un pico de 32.1 m/z, correspondiente a la masa del oxígeno molecular. Excluyendo la señal anterior, el patrón de fraccionamiento es el característico del aleno, con el ión molecular en 40.1 m/z. De la misma manera, el espectro de masas de la señal de mayor intensidad (**Figura 6. c**) se estudió, observando el pico base en 42.2 m/z y el ión molecular de 72.1 m/z; el patrón de

fraccionamiento corresponde al THF, utilizado como disolvente en la reacción de formación del aleno. Ambos espectros de masas se concuerdan contra los patrones estándar del NIST (**Anexo I y II**).

Una vez corroborada la formación del aleno (**47**), se procedió a repetir la reacción bajo las mismas condiciones iniciales (**Cuadro II**, entrada 4); la generación de aleno (**47**) se realizó en un frasco aparte a partir de la reacción de 2,3-dicloropropeno (**65**) y magnesio en THF, el gas producido fue añadido a través de un burbujeador con glicerina a un frasco con *n*-BuLi en (Et₂O:Hex)(1:1) a -78 °C, además de un condensador a una temperatura de -78 °C. La diferencia fundamental consistió en adaptar un globo al condensador con hielo seco, en lugar de una salida a la línea de N₂. Iniciada la reacción, el gas generado burbujeó a la disolución del *n*-BuLi y al salir de esta infló el globo a medida que la presión del sistema se elevaba. Luego de finalizada la reacción de formación del aleno, la disolución de *n*-BuLi se agitó a -78 °C durante una hora. Luego de transcurrido este lapso, se añadió benzofenona disuelta en Et₂O, seguido de un calentamiento hasta temperatura ambiente. En este caso el porcentaje de rendimiento aumentó hasta un 52% (**Cuadro II**, entrada 5).

Utilizando esta nueva condición (**Figura 15**), se aumentó considerablemente la cantidad de magnesio y 2,3-dicloropropeno (**65**) utilizado, obteniéndose excelentes rendimientos del (95%-100%) (**Cuadro II**, entrada 6-9). Un cambio visual muy importante, fue que a la hora de añadir la benzofenona (**53**) no se generó ningún tipo de color, ya que en las reacciones anteriores se generaba un color azul intenso. La reacción se finalizó mediante la adición de agua, para una posterior extracción y separación con Et₂O, adición de Na₂SO₄ como desecante y concentración al vacío; para obtener un líquido claro con un olor penetrante característico de los compuestos acetilénicos. El espectro de IR del producto obtenido muestra la vibración característica para el grupo hidroxilo en 3410 cm⁻¹ y los estiramientos para el C_{sp}-H en 3292 cm⁻¹ y C_{sp}-C_{sp} en 2119 cm⁻¹.⁸¹

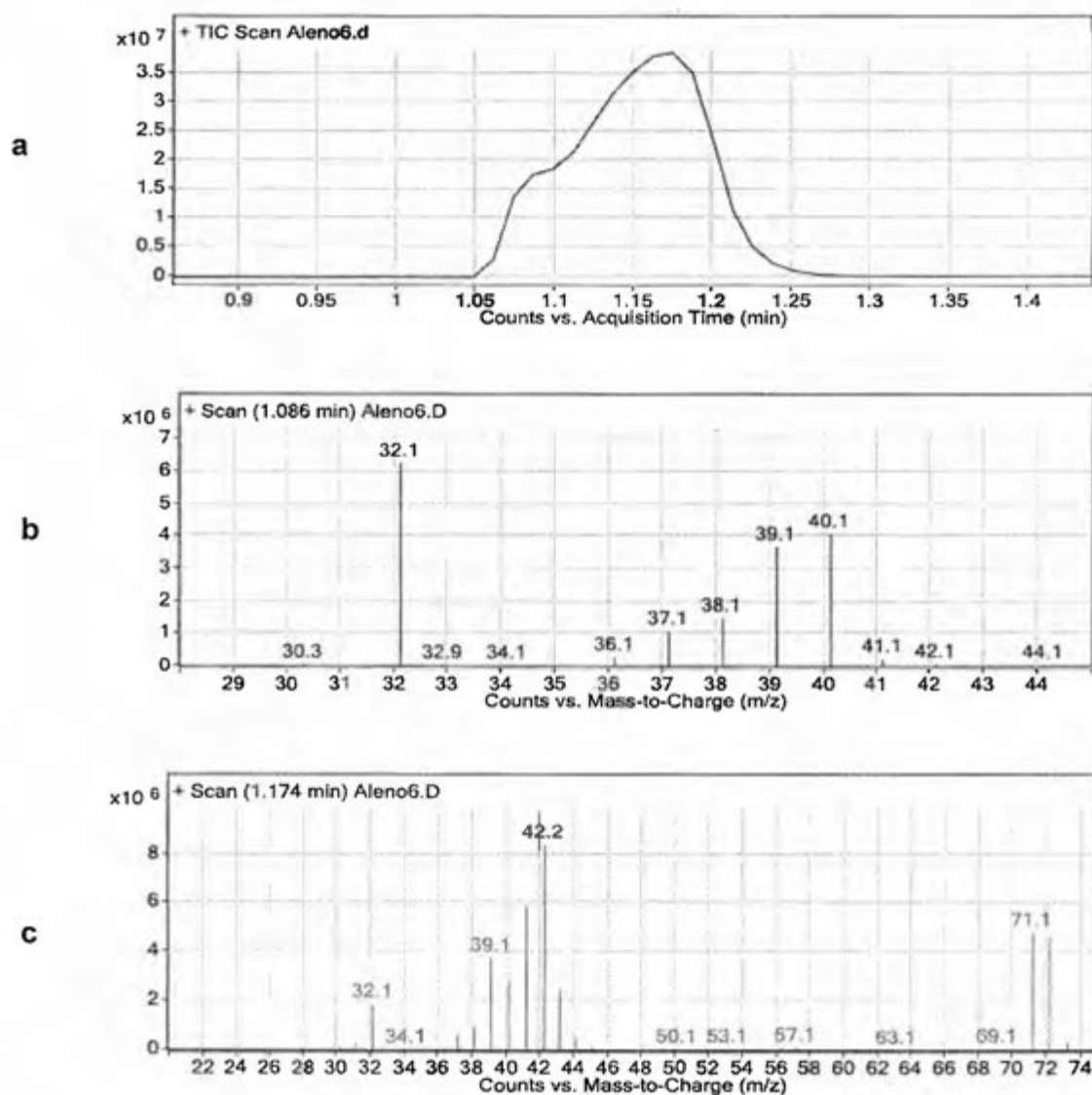


Figura 6. a) TIC para una muestra gaseosa tomada del frasco de reacción para la formación de aleno (**47**) a partir de 2,3-dicloropropeno y magnesio. b) Espectro de masas por impacto electrónico (70 eV) obtenido de la muestra gaseosa para el aleno. c) Espectro de masas por impacto electrónico (70 eV) obtenido de la muestra gaseosa para el THF.

El TIC del crudo de reacción muestra solamente un producto mayoritario ($t_r = 5.684 \text{ min}$) (**Figura 7. a**). El espectro de masas del producto obtenido concuerda con lo esperado para el 1,1-difenilbutan-3-in-1-ol (**55**) (**Figura 7. b**). Se observan 3 fraccionamientos principales en 77.1 m/z, 105.2 m/z y 183.2 m/z. El primer fraccionamiento (77.1 m/z) corresponde al radical anión del benceno (**Esquema 30**); el siguiente fraccionamiento (105.2 m/z) se asocia a la pérdida de la unidad propargílica más un anillo aromático; mientras que el último fraccionamiento (183.2 m/z) muestra el desprendimiento únicamente del propargilo. El radical anión correspondiente a la unidad propargílica (39.1 m/z) también está presente en el espectro obtenido.

Por otra parte, el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción (**Figura 8**) muestra un triplete en 2.07 ppm ($J_4 = 2.5 \text{ Hz}$) que integra para un protón y un doblete en 3.19 ppm ($J_4 = 2.5 \text{ Hz}$) con una integración para dos protones, característico de la unidad propargílica. La sección aromática muestra una integración para 10 protones y no se observa la presencia de benzhidrol (5.87 ppm). Además, no se encontró evidencia de la formación del isómero alénico (**81**) (pág. 42); con señales características entre 4.00 ppm y 5.00 ppm aproximadamente, correspondientes a un doblete de dobletes (dd) para el protón en el carbono 2, y un par de dd para los protones en carbono 4.

El 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**55**) se purificó mediante cromatografía de columna y se eluyó con una mezcla de $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$ (1:4). Las fracciones puras del producto se recrystalizaron en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$ (1:1) mediante evaporación lenta hasta obtener cristales translúcidos y de forma hexagonal, a los cuales se les midió su punto de fusión (58-59 °C).

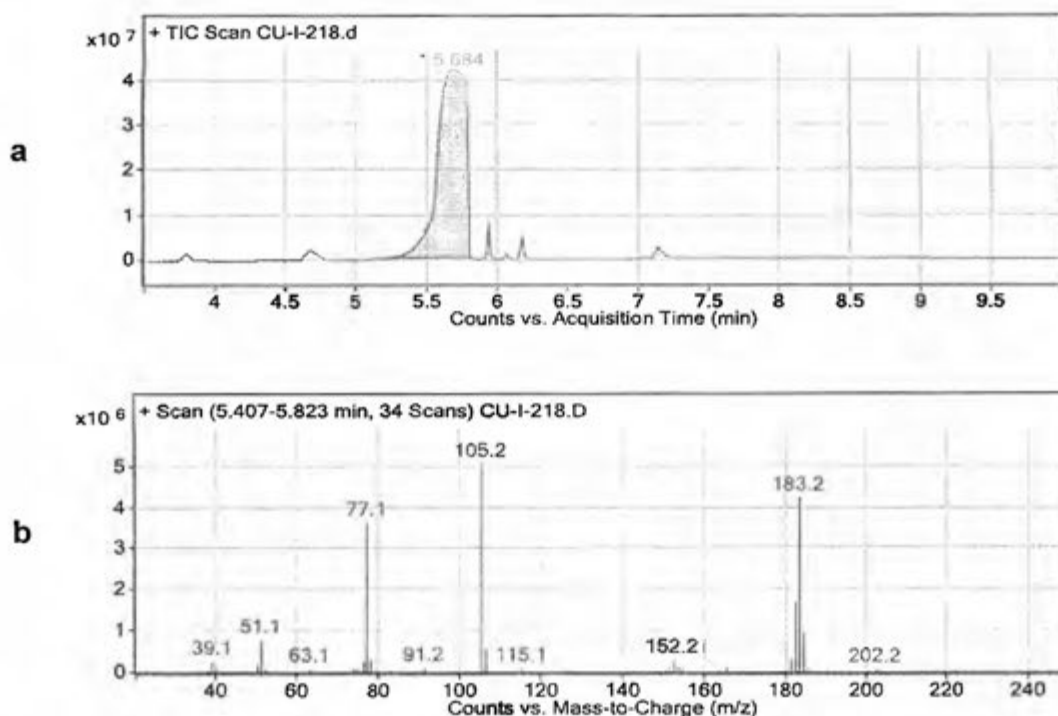
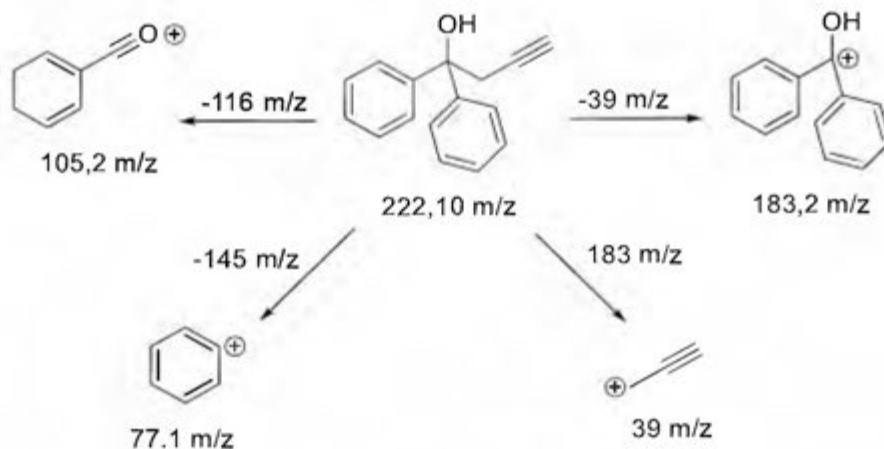


Figura 7. a) TIC obtenido por GCMS para la reacción de formación de 1,3-dilitiopropino (**46**) y posterior adición de benzofenona (**53**). b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico (70 eV) para el producto 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**55**).



Esquema 30. Fraccionamientos propuestos para la estructura (**55**).

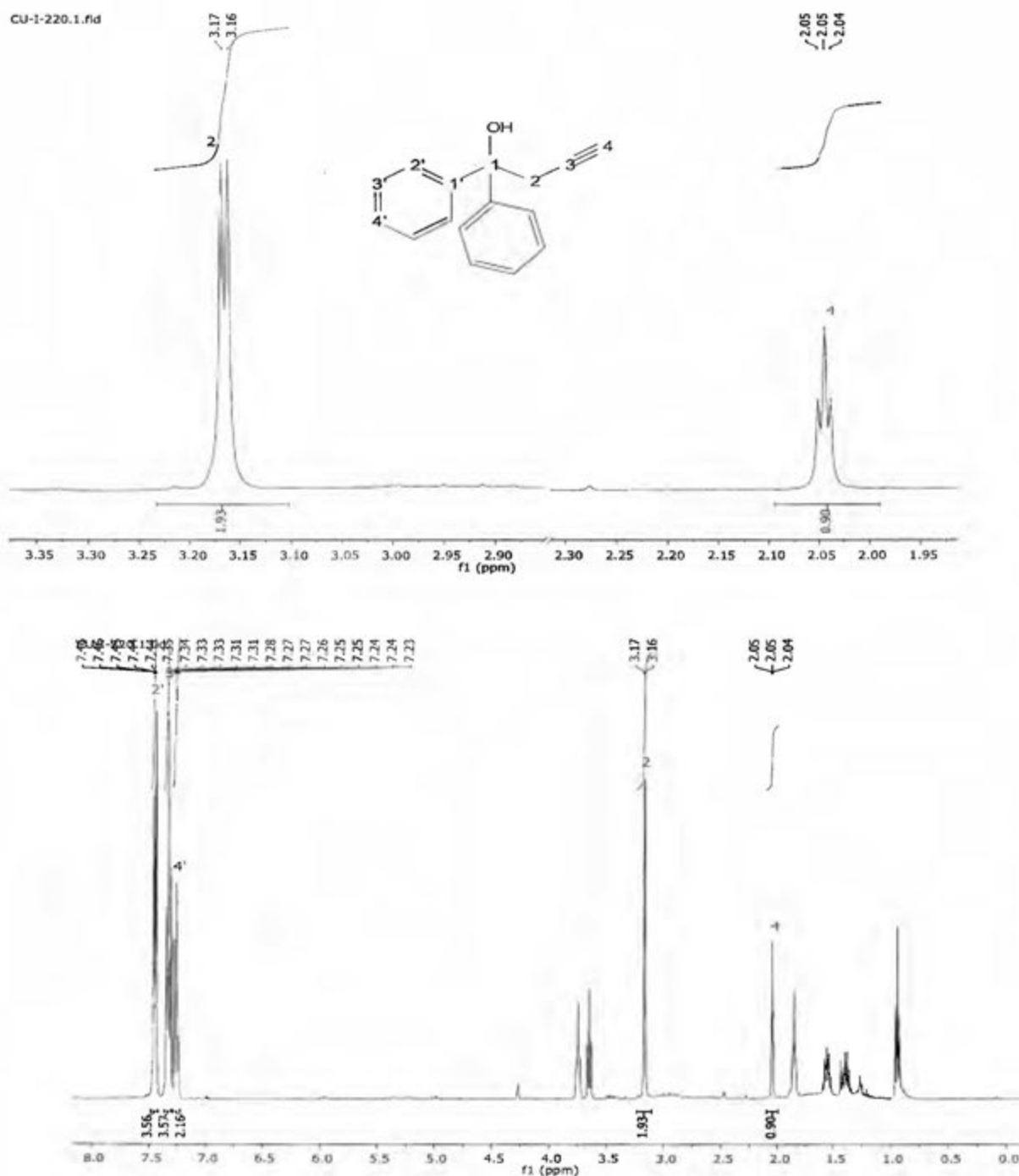


Figura 8. Espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción entre el 1,3-ditiopropano (46) y benzofenona (53) para la formación de 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (55). (400 MHz, CDCl_3)

Los cristales obtenidos fueron aptos para la difracción de rayos X (XDR) y la estructura obtenida se muestra en la **Figura 9** (Estructura sin precedente en la CCDC hasta 2016). Datos relevantes para el cristal se presentan en el **Cuadro III**. El compuesto (**55**) cristaliza en el espacio Ortorrómbico $P 2_1 2_1 2_1$; con una geometría tetraédrica para el átomo de carbono central (C7), el cual está unido a los dos anillos aromáticos, el grupo OH y la unidad propargílica. El tetraedro formado está distorsionado, ya que los ángulos se alejan de la medida ideal para este tipo de geometrías (109.5°), encontrándose ángulos desde los 106.17° hasta los 112.02° (**Cuadro IV**). La distorsión de la geometría puede ser debida a los dos grupos aromáticos que contiene la molécula, que distan mucho en términos de volumen al tetraedro formado por el metano, el cual es tomado como referencia. Las distancias de enlace entre el átomo central y sus sustituyentes están dentro de lo reportado (**Cuadro IV**).⁸²

En el caso del grupo alquino, la distancia entre los dos carbonos *sp* es de 1.191 \AA , lo que está en concordancia con las distancias típicas para este tipo de unidades (1.20 \AA).⁸² El ángulo de enlace entre C14-C15-C16, los átomos que conforman la unidad propargílica, es de 176.22° , lo que evidencia una ligera distorsión con respecto a la geometría lineal (180°).

Un dato interesante que se presenta en la estructura obtenida, es que no existen enlaces de hidrógeno entre las cuatro moléculas que cristalizan en la celda unidad, aun contando la estructura con un grupo hidroxilo (**Figura 10**). Este comportamiento se podría deber a que el átomo de hidrógeno del alcohol se encuentra muy distanciado de átomos aceptores.

Cuadro III. Datos cristalográficos obtenidos para el 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**55**).

| Datos del cristal | |
|--|--|
| Fórmula química | C ₁₆ H ₁₄ O |
| Masa molecular (g mol ⁻¹) | 222.27 |
| Sistema cristalino | Ortorrómbico |
| Grupo espacial | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Temperatura (K) | 100 |
| Dimensiones de la celda unidad (Å) | a = 7.485 b = 9.173 c = 16.995 |
| Ángulos de la celda unidad (°) | α = 90 β = 90 γ = 90 |
| Volumen (Å ³) | 1166.9 |
| Z | 4 |
| F(000) | 472 |
| Densidad (calculada) (g cm ⁻³) | 1.265 |
| Tipo de radiación | Mo Kα |
| Número de reflexiones | 57886 |
| Rango de θ (°) para la medida de la celda | 2.52 - 27.60 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.077 |
| Factor R (%) | 2.72 |

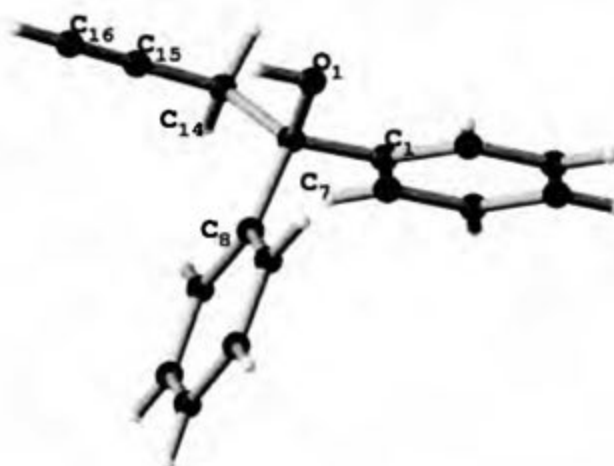
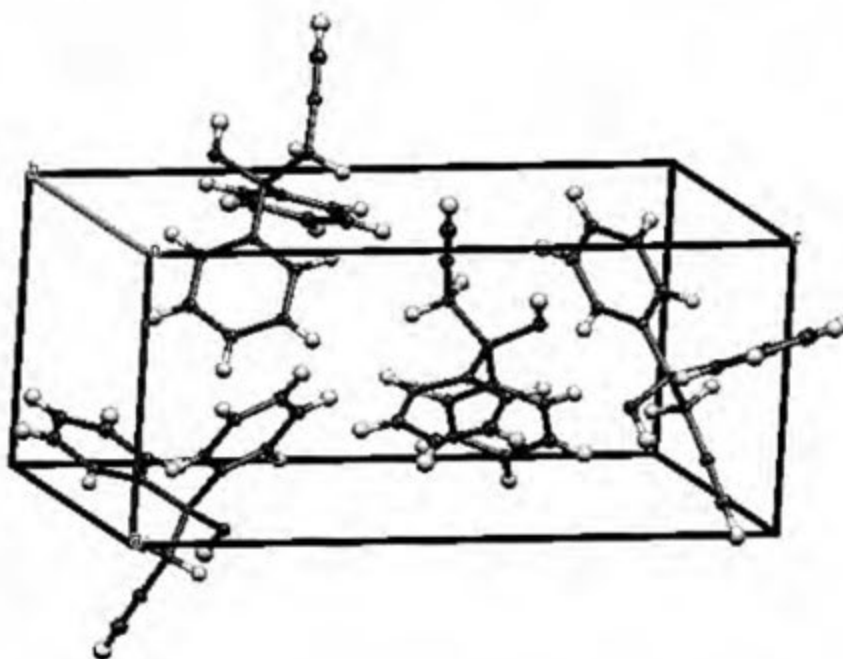


Figura 9. Estructura en estado sólido para el 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**55**). Elipsoides de desplazamiento dibujadas al 50% de probabilidad. (C, negro; H, blanco; O, rojo)

Cuadro IV. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para (**55**).

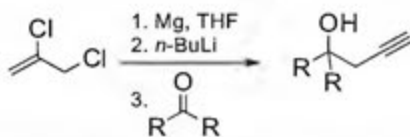
| Átomos | Distancia (Å) | Ángulo (°) |
|-----------|---------------|------------|
| O1-C7 | 1.421 | - |
| C1-C7 | 1.528 | - |
| C15-C16 | 1.191 | - |
| C2-C3 | 1.388 | - |
| O1-C7-C1 | - | 106.17 |
| C1-C7-C8 | - | 108.56 |
| C1-C7-C14 | - | 110.74 |
| C8-C7-C14 | - | 112.02 |

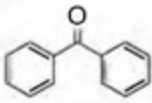
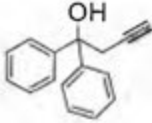
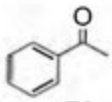
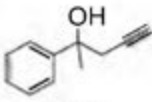
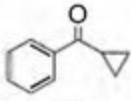
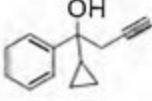
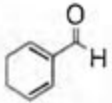
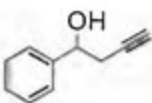
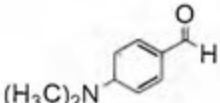
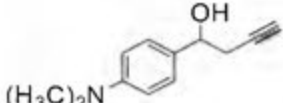
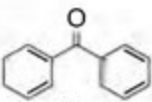
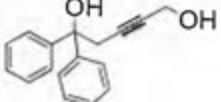
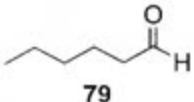
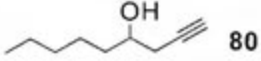
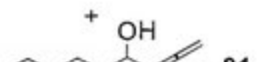
**Figura 10.** Celda unidad obtenida por XRD para el compuesto (**55**). (C, negro; H, blanco; O, rojo)

Para demostrar la reproducibilidad del método, se prepararon una serie de alcoholes homopropargílicos (**Cuadro IV**, entradas 1-7). Los porcentajes de rendimiento son excelentes para todos los derivados preparados. Todos los compuestos fueron caracterizados satisfactoriamente por IR, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, MS y XDR para los productos sólidos (**55**) y (**56**).

Con el objeto de efectuar una comparación con la anterior metodología ³⁰ se añadió paraformaldehído como segundo electrófilo, con el fin de comprobar que el extremo terminal del alquino se mantiene activo luego de la adición al carbonilo. En este caso se obtuvo un 69% de rendimiento del producto (**56**) (**Cuadro V**, entrada 6). Se obtuvieron cristales translúcidos y de forma hexagonal que resultaron aptos para la difracción de rayos X.

El compuesto (**56**) cristalizó en el sistema Monoclínico $P 2_1/c$, con un átomo de carbono central (C1) de geometría tetraédrica (**Cuadro VI**) (estructura sin precedente en la CCDC hasta el 2016). Al igual que en el compuesto (**55**), el tetraedro presenta una distorsión, ya que sus ángulos varían entre 100.07° y 117.34° ; distorsión que es incluso más marcada que la existente en (**55**). Las distancias de enlace entre el átomo central y sus sustituyentes están dentro de lo reportado (**Cuadro VII**).⁸² En el caso del grupo alquino, la distancia de enlace es de 1.203 \AA , lo que equivale a un incremento de 0.1 \AA con respecto a la misma unidad en (**55**). Para este compuesto, sí se presentan enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina, los cuales se presentan como enlaces de color rojo en la celda unidad mostrada en la **Figura 12**.

Cuadro V. Conversión de aldehídos y cetonas en alcoholes homopropargílicos.

| Entrada | Material partida | Producto | Rendimiento (%) ^a |
|---------|--|---|------------------------------|
| 1 |  53 |  55 | 99 |
| 2 |  73 |  74 | 95 |
| 3 |  75 |  76 | 94 |
| 4 |  72 |  8 | 99 |
| 5 |  77 |  78 | 99 |
| 6 |  53 |  56 | 69 ^b |
| 7 |  79 |  80 +  81 | 99 ^c |

a) Rendimientos obtenidos por masa de producto aislado.

b) Segundo electrófilo: (CH₂O)_n.

c) Porcentaje de alcohol alénico: 9% (Calculado por ¹H-RMN).

Cuadro VI. Datos cristalográficos del 1,1-difenilpent-3-in-1,5-diol (**56**).

| Datos del cristal | |
|--|--|
| Fórmula química | C ₁₇ H ₁₆ O ₂ |
| Masa molecular (g mol ⁻¹) | 252.30 |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 2 ₁ /c |
| Temperatura (K) | 100 |
| Dimensiones de la celda unidad (Å) | a = 7.313 b = 22.813 c = 7.953 |
| Ángulos de la celda unidad (°) | α = 90 β = 92.77 γ = 90 |
| Volumen (Å ³) | 1325.3 |
| Z | 4 |
| F(000) | 536 |
| Densidad (calculada) (g cm ⁻³) | 1.265 |
| Tipo de radiación | Mo Kα |
| Número de reflexiones | 30794 |
| Rango de θ (°) para la medida de la celda | 2.71 - 29.97 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.082 |
| Factor R (%) | 4.41 |

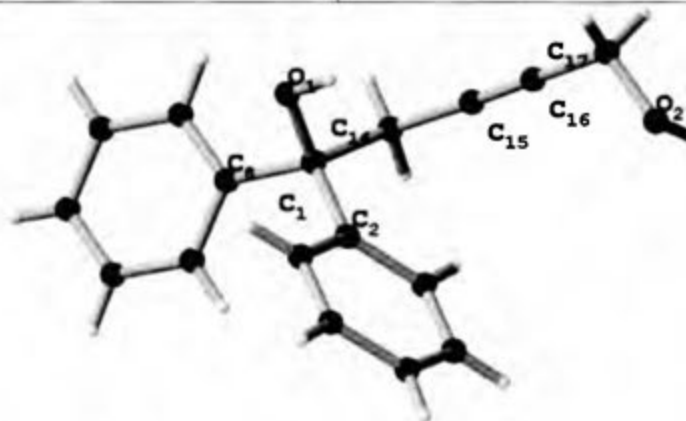
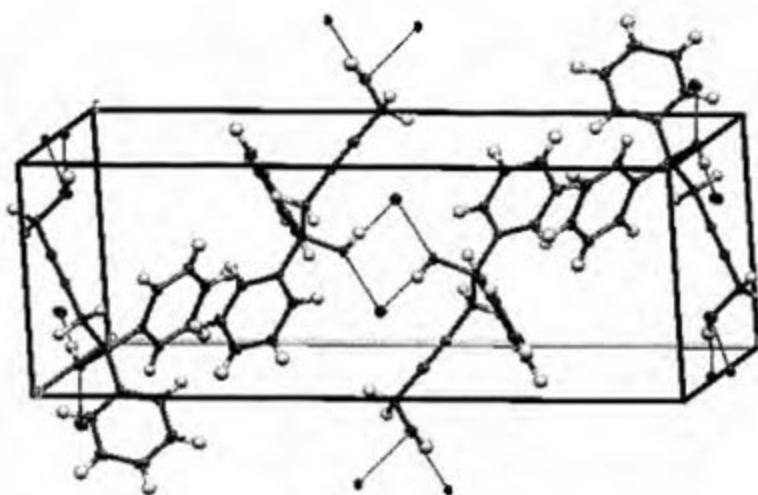


Figura 11. Estructura en estado sólido para el 1,1-difenilpent-3-in-1,5-diol (**56**). Elipsoides de desplazamiento dibujadas al 50% de probabilidad. (C, negro; H, blanco; O, rojo)

Cuadro VII. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para (**56**).

| Átomos | Distancia (Å) | Ángulo (°) |
|-------------|---------------|------------|
| O1-C1 | 1.445 | - |
| C1-C14 | 1.582 | - |
| C15-C16 | 1.203 | - |
| O2-C17 | 1.423 | - |
| O1-C1-C8 | - | 100.07 |
| O1-C1-C2 | - | 114.71 |
| C8-C1-C14 | - | 117.34 |
| C14-C15-C16 | - | 174.15 |

**Figura 12.** Celda unidad obtenida por XRD para el compuesto (**56**). (C, negro; H, blanco; O, rojo)

Al utilizar aldehídos o cetonas aromáticas, la presencia del isómero alénico se mantiene debajo del 5%. Al utilizar un aldehído alquílico como el hexanal (**79**), el porcentaje del alcohol alénico (**81**) se eleva hasta un 9% (**Cuadro V**, entrada 7). El espectro de ^1H -RMN (**Figura 13**) muestra las señales asignadas a los átomos de hidrógeno del isómero alénico encontrado en el crudo de reacción.

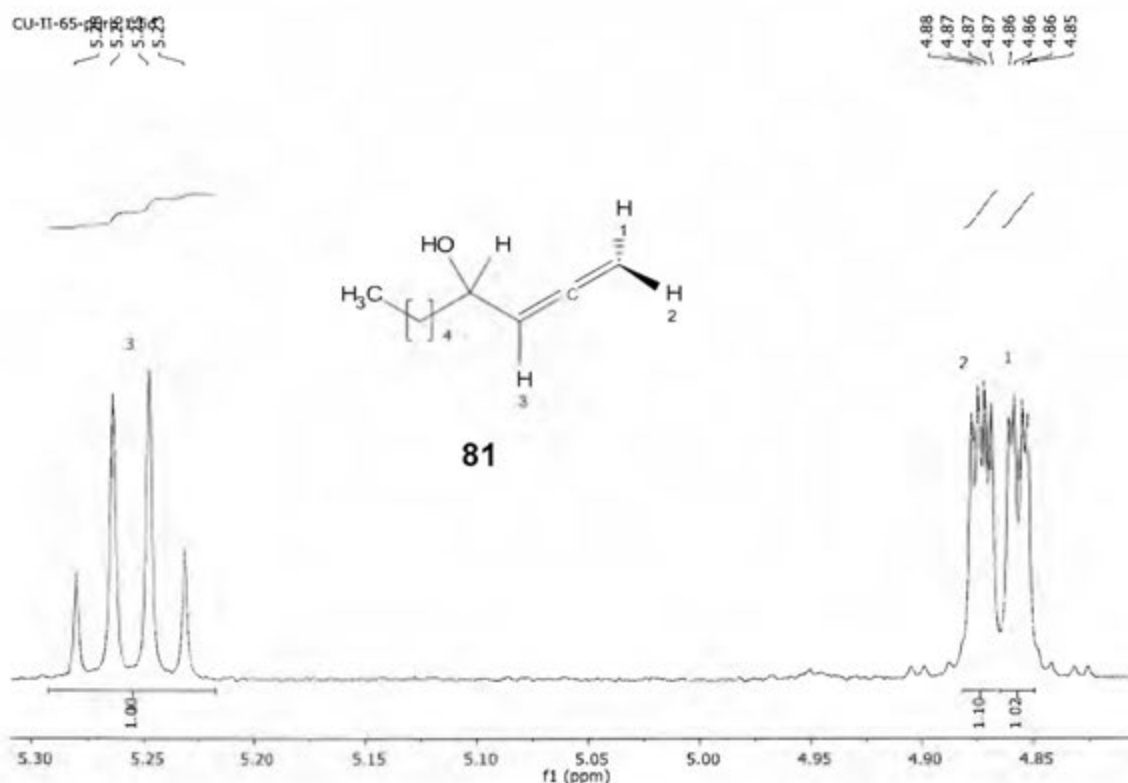
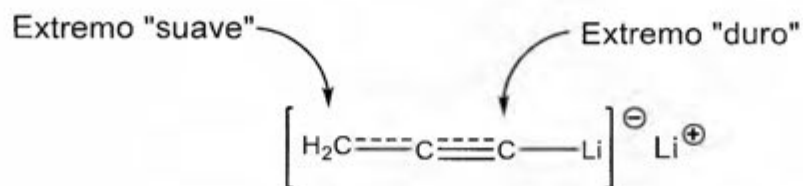


Figura 13. Señales en el ^1H -RMN correspondientes al non-1,2-dien-4-ol (**81**). (400 MHz, CDCl_3)

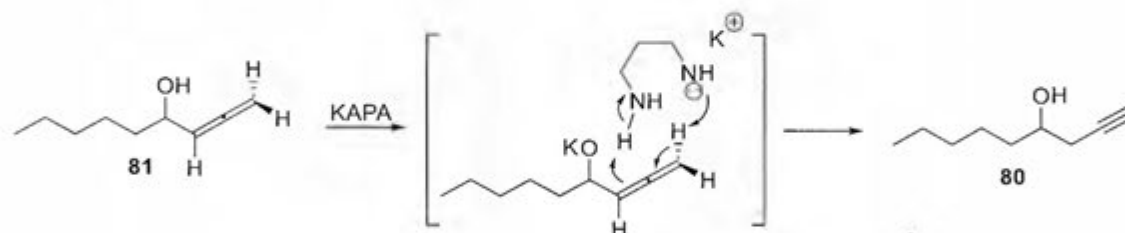
Este resultado está de acuerdo con los con los hallazgos previamente reportados.^{30,69} El 1,3-dilitiopropino (**46**) tiene una carácter bidentado, en el cual un extremo tiene la particularidad de ser un nucleófilo suave, mientras que el otro extremo tiene un carácter duro (**Esquema 31**). Al añadir un electrófilo como la benzofenona (**55**), cuyo carbonilo posee un carácter suave debido a los dos grupos aromáticos adyacentes, el extremo más suave del 1,3-dilitiopropino (**46**) es el que reacciona, produciendo el alcohol (**55**). Al utilizar un electrófilo como el hexanal (**79**), que posee un carbonilo con un carácter "más duro" debido a la ausencia de los

aromáticos, cierta cantidad de la propargilida (**46**) actúa por el extremo más duro, aumentando la proporción del isómero alénico (**81**).



Esquema 31. Carácter bidentado del 1,3-dilitiopropino (**46**).

En vista del aumento de la cantidad del isómero alénico al utilizar hexanal (**79**) como electrófilo, se decidió realizar una reacción "zipper" ⁸³ a la mezcla de alcoholes propargílico (**80**) y alénico (**81**), para isomerizar totalmente el isómero alénico (**81**). De esta forma la mezcla se trató con 3-aminopropilamina de potasio (KAPA) en 1,3-diaminopropano y agitación por 18 h. El mecanismo de reacción planteado (**Esquema 32**) inicia mediante la desprotonación de uno de los átomos de hidrógeno terminales de (**81**), seguido de la isomerización alénico-propargílica, y posterior protonación del metileno a través de uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino adyacente.



Esquema 32. Isomerización del derivado alénico (**81**) al alcohol homopropargílico (**80**) mediante el uso de la reacción zipper.

El espectro de IR de la mezcla de productos (**80**) y (**81**) muestra una vibración en 1956 cm^{-1} , debido a una tensión asimétrica de los tres carbonos sp^2 del aleno.⁸¹ Una vez realizada la reacción zipper, la señal en cuestión no se presenta en el espectro de IR. El $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción muestra una clara desaparición de las señales asignadas a los protones alénicos en 5.26, 4.87 y 4.86 ppm (**Figura 14**).

Además de ser un método eficiente para la interconversión del isómero alénico al propargílico, el resultado obtenido sirve como prueba para el mecanismo

propuesto para la reacción zipper. ⁸⁴ En este mecanismo existe un intermediario alénico, el cual se forma a partir del reactivo acetilénico inicial. Al iniciar con el alcohol (**81**), se comprueba que debe de existir un intermediario alénico, ya que al final de la reacción solo se obtiene el producto propargílico.

Cu-II-71-2.1.fid

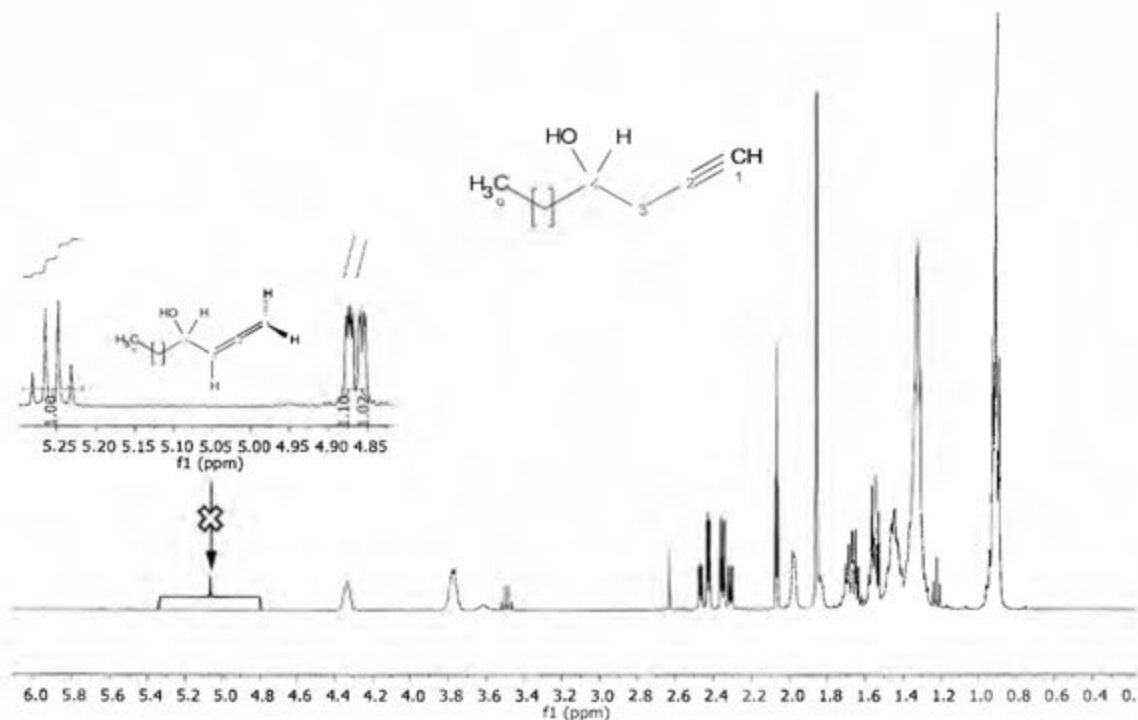


Figura 14. Espectro de ¹H-RMN para el crudo de la reacción zipper realizado a la mezcla de alcoholes (**80**) y (**81**). (400 MHz, CDCl₃)

1.3 Conclusiones

Se desarrolló un nuevo método para la preparación del 1,3-dilitiopropino (**46**) y la síntesis regioselectiva de alcoholes homopropargílicos mono y disustituidos, mediante la adición del dianión a compuestos carbonílicos; basándose en resultados y conclusiones previas de Hooz y Calzada^{29,64} y Cabezas *et al.*^{30,65} El procedimiento elaborado presenta algunas ventajas:

1. El dianión 1,3-dilitiopropino fue sintetizado a partir de aleno; reactivo que fue generado mediante la reacción de 2,3-dicloropropeno y magnesio. El 2,3-dicloropropeno tiene un costo similar al del bromuro de propargilo.
2. El procedimiento desarrollado no utiliza TMEDA como reactivo en la preparación del 1,3-dilitiopropino, por lo que el rango de reacciones en las que puede ser utilizado el dianión es más amplio.
3. Los rendimientos obtenidos son excelentes; con la ventaja de que al solo existir 1,3-dilitiopropino y el electrófilo en la disolución, los crudos de reacción son muy limpios y la purificación posterior se simplifica. Sin embargo, por lo laborioso del procedimiento es difícil escalar a mayores cantidades.

La optimización del método fue un proceso arduo que requirió utilizar muchas variables del procedimiento para poder llegar al sistema más apto. En comparación con las metodologías anteriores, los rendimientos son iguales o superiores, con la excepción del uso de un segundo electrófilo, donde el rendimiento es ligeramente menor. Comparando con las aproximaciones de otros autores, los rendimientos en los productos de reacción son considerablemente mayores; con la gran ventaja de que la regioquímica de la reacción favorece esencialmente al isómero acetilénico.

En el caso de que el isómero alénico incremente su presencia, como al utilizar aldehídos con sustituyentes alquílicos, se demostró que se puede utilizar la reacción zipper para convertir el isómero alénico al propargílico. Este resultado

confirma que existe un intermediario alénico, tal como está propuesto en el mecanismo de reacción.

Se obtuvieron las estructuras de rayos X para dos de los productos sintetizados. Los datos recolectados a partir de estas estructuras, en conjunto con los datos de IR, RMN y MS, permiten conocer más a fondo las características estructurales y químicas de los compuestos. Como buen ejemplo, la distorsión tetraédrica que experimentan los productos, con ángulos muy alejados de la medida ideal. Las estructuras obtenidas no han sido reportadas en la CCDC, por lo que depositar esta nueva información en una base de datos tan reconocida incrementa el nivel de calidad del laboratorio.

1.4 Sección experimental

1.4.1 Consideraciones generales

El equipo empleado (cristalería, barras de agitación y jeringas) fue secado mediante calentamiento a 140 °C por espacio de 8 h mínimo, ensamblado en caliente y enfriado bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos sensibles al aire y humedad se manipularon dentro de una caja seca.

El THF y el Et₂O se emplearon recién destilados sobre potasio y sodio metálicos respectivamente, utilizando benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. El nitrógeno utilizado se hizo pasar por una columna conteniendo diédrita. Los demás reactivos utilizados se purificaron mediante pequeñas variaciones al procedimiento descrito por Perrin.⁸⁵

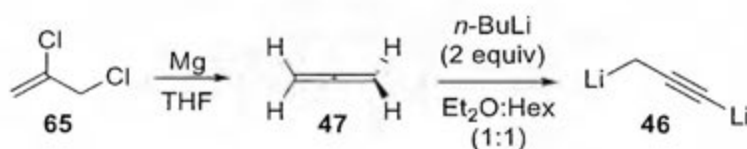
La temperatura de -78 °C se alcanzó mediante baños de mezclas saturadas de hielo seco en etanol. La valoración del *n*-BuLi se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Watson e Eastman.⁸⁶

Para el desarrollo de las cromatografías de capa delgada (TLC) se emplearon cromatofolios de gel de sílice de la casa comercial Merk. Como agentes reveladores se utilizó yodo en cristales, luz ultravioleta de onda corta y una disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol del 95%.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum 1000. Los análisis de GC-FID se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Agilent 7820A. Se utilizó un cromatógrafo Agilent 7820A acoplado a un detector de masas Agilent 5977E (Impacto electrónico 70 eV) para obtener los espectros de masas de baja resolución. Los espectros de ¹H-RMN (400 MHz) y ¹³C-RMN (100 MHz) se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente durante todas las mediciones. Las mediciones de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un Synapt HMDS G1, Q-TOF de Waters. Las estructuras de rayos X se obtuvieron en un equipo Bruker D8 Venture. Para la resolución y refinamiento de las estructuras se utilizó el programa ShelXle.⁸⁷

I.4.2. Procedimiento típico

Preparación del 1,3-dilithiopropino (**46**):



En un balón de tres bocas (100 mL) seco, con pastilla de agitación, atmósfera de N₂ y unido a un condensador de Liebig (**Figura 15**), se añade magnesio metálico (1.55 g, 64 mmol), THF (25 mL) y un pequeño cristal de I₂ (**Nota 1**). Luego se añade una pequeña cantidad (~0.5 mL) de una disolución de 2,3-dicloropropeno (**65**) (2.22 g, 20 mmol) en THF (3 mL) (**Nota 2**). El aleno generado es burbujeado en una disolución de *n*-BuLi (0.65 mL, 1.70 mmol) en Et₂O:Hex (5:4.35) mL contenida en un balón de 50 mL a -78 °C, bajo atmósfera de N₂, con pastilla de agitación y conteniendo un globo a través del septum del balón- (**Nota 3**). Una vez que toda la disolución del 2,3-dicloropropeno fue añadida y el burbujeo cesó, se agita por una hora a -78 °C, para obtener el 1,3-dilithiopropino (**46**) (**Nota 4**).

Nota 1. Para que la reacción requiera un menor tiempo de iniciación, el magnesio debe de triturarse mecánicamente, con el fin de exponer la superficie activa.

Nota 2. La reacción necesita un pequeño calentamiento para iniciar, pero basta con utilizar el calor generado por las manos por unos 5 min para iniciar. Luego de esto, la reacción es fuertemente exotérmica, por lo que no se debe de añadir mucho 2,3-dicloropropeno para evitar que el sistema genere demasiado gas aleno y la presión aumente mucho.

Nota 3. El exceso de aleno sale de la disolución de *n*-BuLi y se aloja en un globo de goma adaptado al sistema. Por cuestiones de seguridad, debe de existir una salida a la línea de N₂, pero esta debe de mantenerse cerrada en todo momento para evitar el escape del aleno.

Nota 4. Una vez que la reacción cesó en el balón de 3 bocas, se hace pasar un flujo de N_2 por este balón para que burbujee en el que contiene el n -Buli, con el fin de provocar que todo el aleno pase por la disolución de n -Buli.

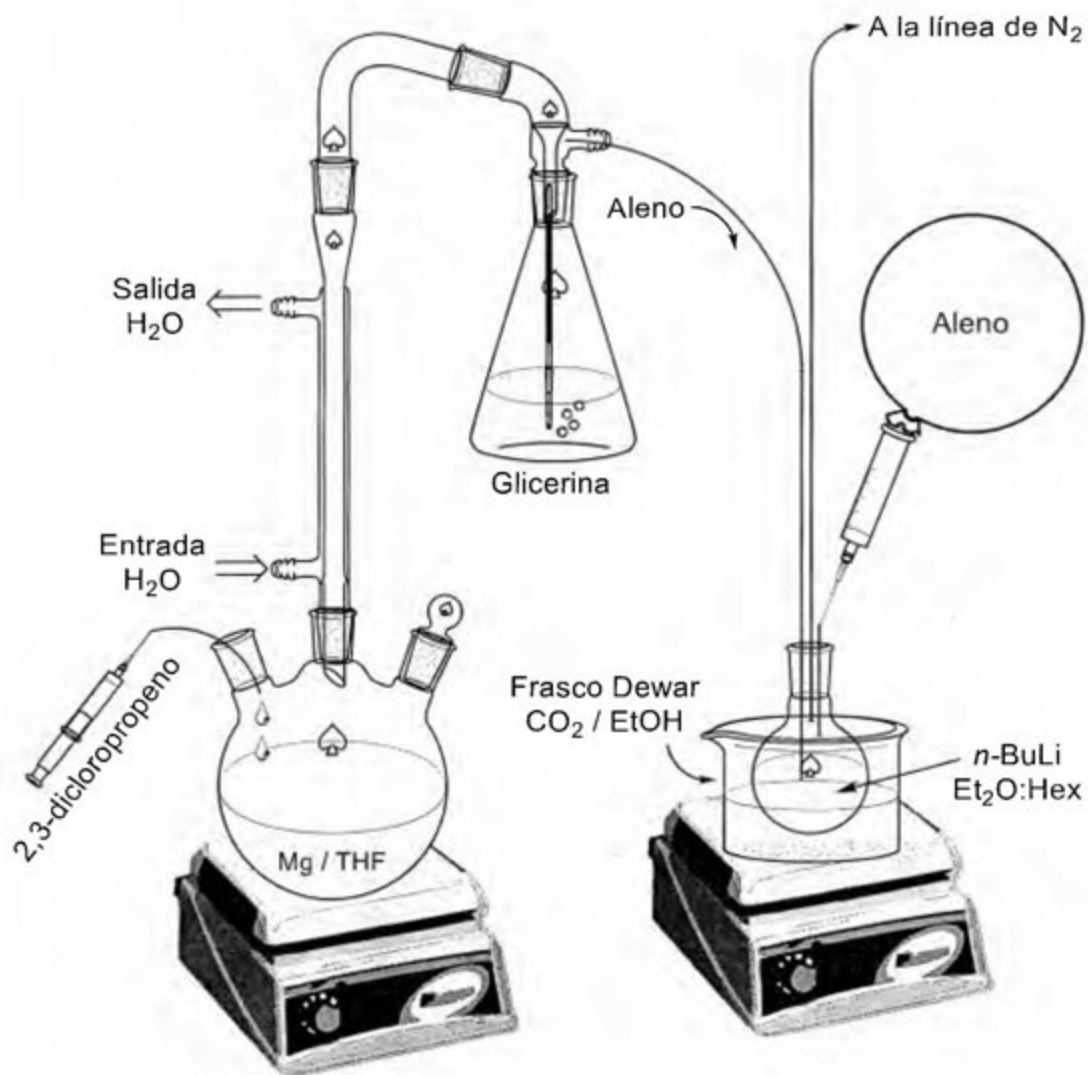
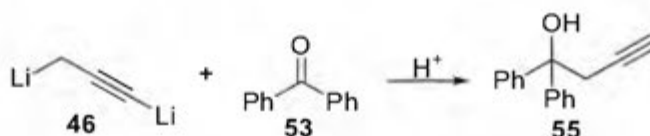


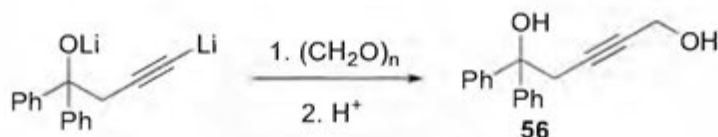
Figura 15. Configuración del equipo utilizado en la preparación del 1,2-dilitiopropino (46).

Acoplamiento del 1,3-dilitiopropino (**46**) con benzofenona (**53**):



A una disolución del 1,3-dilitiopropino (**46**) (0.85 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añade benzofenona (**53**) (0.109 g, 0.60 mmol) disuelta en Et_2O (5 mL). La disolución se agita por 18h hasta llegar a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción se añade H_2O . El crudo de reacción se extrajo con Et_2O (2 x 20 mL). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se rotaevapora al vacío para eliminar el disolvente. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna utilizando sílica como fase estacionaria y una disolución de $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$ (1:4) como fase móvil. Las fracciones puras del producto se concentran al vacío y se recristalizan en $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$ (1:1), para obtener cristales con un punto de fusión de $58\text{-}59\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtienen 0.132 g de producto puro, para un rendimiento del 99%.

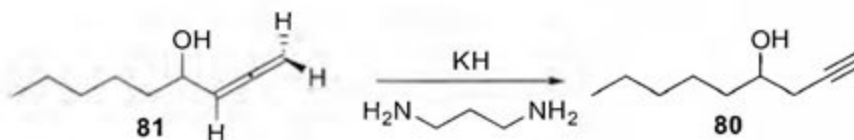
Acoplamiento con un segundo electrófilo.



Luego de la adición de la benzofenona (**53**) (0.109 g, 0.60 mmol) disuelta en Et_2O (5 mL) a la disolución del 1,3-dilitiopropino (**46**) (0.85 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agita la reacción por 3h hasta alcanzar temperatura ambiente. Luego se añade paraformaldehído (0.133 g, 4.44 mmol) en una sola porción (**Nota 5**), seguido de agitación por 18 h. Para finalizar la reacción se añade H_2O . El crudo de reacción se extrajo con Et_2O (2 x 20 mL). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se rotaevapora al vacío para eliminar el disolvente. Se obtienen cristales con un punto de fusión de $82\text{ - }83\text{ }^\circ\text{C}$. Después de purificación, mediante cromatografía de columna se obtuvieron 0.104 g de producto puro, para un rendimiento del 69%.

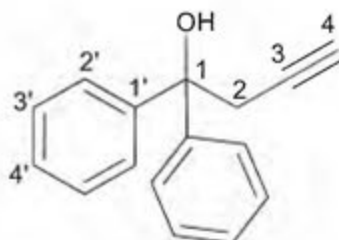
Nota 5. El paraformaldehído debe de ser añadido a través de un embudo de adición de sólidos.

Isomerización del 1,2-nonadien-4-ol (81) al 1-nonin-3-ol (80) mediante la reacción zipper:

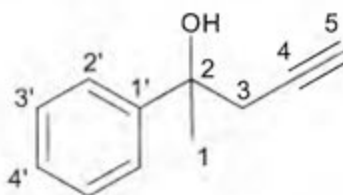


En un balón de 100 mL con pastilla de agitación y bajo atmósfera de N₂, se miden 3.209 g de KH disperso en aceite mineral (Dispersión al 30%). El reactivo es lavado con THF (2 x 20 mL) para eliminar el aceite mineral, y los lavados eliminados a través de canula bajo atmósfera de N₂. El disolvente remanente fue eliminado a vacío para obtener un sólido blanco correspondiente al KH (24 mmol, 0.962 g). Seguidamente se añade 1,3-diaminopropano (25 mL) y se agita por media hora. Luego de transcurrido este tiempo, se añade la mezcla de alcoholes (~7.8 mmol) disuelta en 1,3-diaminopropano (5 ml) y se agita por 18 h. Para finalizar la reacción, se añade esta sobre hielo con cuidado y en una capilla de gases (reacción exotérmica); una vez que la mezcla se enfrío, se extrae con Et₂O (2 x 20 mL), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente al vacío obteniéndose 0.104 g de producto. El rendimiento de la reacción es mayor al 95%.

I.4.3 Caracterización de los productos sintetizados

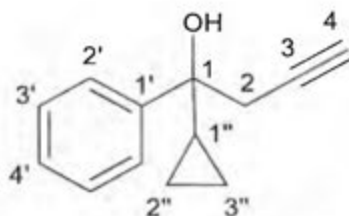


1,1-difenil-3-buten-1-ol (55). IR (KBr): ν_{\max} 3410, 3292, 1493, 1448, 1168, 1054 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (m, 4H, **H2'**), 7.33 (m, 4H, **H3'**), 7.25 (m, 2H, **H4'**), 3.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, **H2**), 2.04 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H4**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 145.4 (**C1'**), 128.2 (**C3'**), 127.3 (**C4'**), 126.1 (**C2'**), 80.2 (**C1**), 77.1 (**C3**), 72.5 (**C4**), 33.4 (**C2**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (5), 77.1 (72), 105.2 (100), 183.2 (85); HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}$ 223.1121, encontrado 223.1121; p.f = 58 – 59 °C.



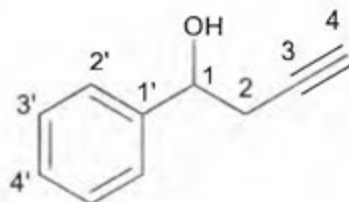
2-fenil-4-pentin-2-ol (74). IR (film): ν_{\max} 3411, 3295, 2119, 1495, 1446, 1375, 1101 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 2H, **H2'**), 7.36 (m, 2H, **H3'**), 7.30 (m, 1H, **H4'**), 2.77 (dd, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H3a**)*, 2.69 (dd, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H3b**)*, 2.43 (singlete ancho, 1H, **OH**), 2.06 (t, $J = 2.6$, 1H, **H5**), 1.65 (s, 3H, **H1**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 146.3 (**C1'**), 128.4 (**C3'**), 127.2 (**C4'**), 124.8 (**C2'**), 80.5 (**C4**), 73.2 (**C2**), 71.7 (**C5**), 34.6 (**C3**), 29.2 (**C1**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (92), 77.1 (35), 105.1 (25), 121.1 (100); HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}$ 161.0966, encontrado 161.0969.

*Señales intercambiables

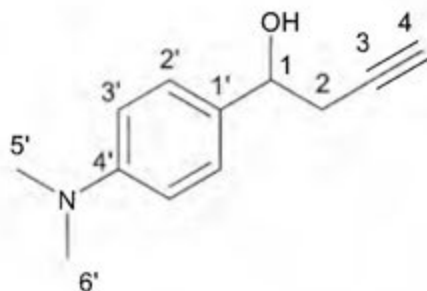


1-ciclopropil-1-fenil-3-butin-1-ol (75). IR (film): ν_{\max} 3548, 3467, 3294, 1493, 1447, 1050 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (m, 2H, **H2'**), 7.38 (m, 2H, **H3'**), 7.30 (m, 1H, **H4'**), 2.93 (dd, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H2a**)*, 2.85 (dd, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H2b**)*, 2.21 (s, 1H, **OH**), 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, **H4**), 1.40 - 1.33 (m, 1H, **H1''**), 0.59 - 0.50 (m, 2H, **H2''**)**, 0.44 - 0.38 (m, 1H, **H3''**)**; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 145.0 (**C1'**), 128.0 (**C3'**), 127.1 (**C4'**), 125.5 (**C2'**), 80.3 (**C3**), 73.7 (**C1**), 71.1 (**C4**), 33.2 (**C2**), 21.2 (**C1''**), 1.5 (**C2''**), 0.9 (**C3''**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (15), 77.1 (52), 105.1 (98), 147.1 (100); HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ 187.1123, encontrado 187.1126.

*Señales intercambiables / **Señales intercambiables

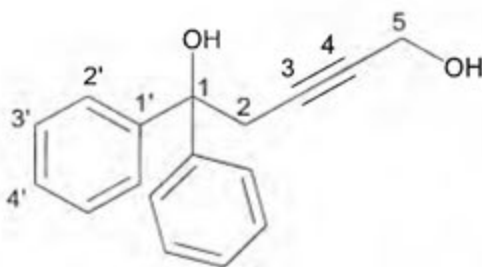


1-fenil-3-butin-1-ol (8). IR (film): ν_{\max} 3367, 3310, 2121, 1493, 1453, 1053 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 - 7.35 (m, 4H, **H2'**, **H3'**), 7.33-7.28 (m, 1H, **H4'**), 4.87 (ddd, $J = 3.2, 6.3, 6.3$ Hz, 1H, **H1**), 2.65 (ddd, $J = 2.7, 6.3, 6.3$ Hz, 2H, **H2**), 2.47 (s, $J = 3.2$ Hz, 1H, **OH**), 2.09 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H4**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 142.4 (**C1'**), 128.5 (**C3'**), 128.0 (**C4'**), 125.7 (**C2'**), 80.6 (**C3**), 72.3 (**C1**), 71.0 (**C4**), 29.4 (**C2**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (5), 41.1 (5), 77.1 (42), 79.1 (75), 107.1 (100); HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$ 147.0810, encontrado 147.0810.

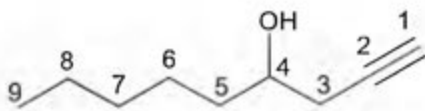


1-(4-(dimetilamino)-fenil)-3-butin-1-ol (78). IR (film): ν_{\max} 3370, 3311, 2119, 1955, 1465, 1348, 1163, 1048 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (m, 2H, **H3'**), 6.72 (m, 2H, **H2'**), 4.80 (dd, $J = 5.6, 7.3$ Hz, 1H, **H1**), 2.96 (s, 6H, **H5'**, **H6'**), 2.70 – 2.63 (ddd, $J = 2.7, 7.2, 16.1$ Hz, 1H, **H2a**)*, 2.65 – 2.58 (ddd, $J = 2.7, 5.6, 16.1$ Hz, 1H, **H2b**)*, 2.26 (Singulete ancho, 1H, **OH**), 2.07 (t, $J = 2.7$, 1H, **H4**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 150.6 (**C1'**), 130.5 (**C4'**), 126.7 (**C2'**), 112.4 (**C3'**), 81.2 (**C3**), 72.2 (**C1**), 70.5 (**C4**), 40.6 (**C5'**, **C6'**), 29.1 (**C2**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (5), 77.1 (18), 150.1 (100), 171.0 (65), 189.0 (M^+ , 16); HRMS (ESI, V^+): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ 190.1232, encontrado 190.1232.

*Señales intercambiables



1,1-difenil-3-pentin-1,5-diol (56). IR (KBr): ν_{\max} 3338, 3257, 2916, 1446, 1188, 1049, 1009 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (m, 4H, **H2'**), 7.33 (m, 4H, **H3'**), 7.26 (m, 2H, **H4'**), 4.17 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H, **H5**), 3.20 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H, **H2**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 145.5 (**C1'**), 128.2 (**C3'**), 127.3 (**C4'**), 126.1 (**C2'**), 82.7 (**C3**), 82.2 (**C1**), 77.4 (**C4**), 51.4 (**C5**), 33.8 (**C2**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (4), 77.1 (47), 105.0 (95), 183.1 (100); HRMS (ESI, V^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ 275.1048, encontrado 275.1052; p.f = 82 – 83 $^{\circ}\text{C}$.



1-nonin-4-ol (80). IR (film): ν_{max} 3349, 3311, 2931, 2119, 1460, 1425, 1078, 1037; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.66 (m, 1H, **H4**), 2.42 (ddd, $J = 2.7, 4.7, 16.8$ Hz, 1H, **H3a**)*, 2.31 (ddd, $J = 2.7, 6.8, 16.8$ Hz, 1H, **H3b**)*, 2.04 (t, 1H, **H1**), 1.53 (m, 2H, **H5**), 1.40 – 1.25 (m, 6H, **H6, H7, H8**), 0.88 (t, 3H, **H9**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 81.1 (**C2**), 70.9 (**C4**), 70.0 (**C1**), 36.3 (**C5**), 31.9 (**C7**), 27.5 (**C3**), 25.4 (**C6**), 22.7 (**C8**), 14.1 (**C9**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.0 (27), 41.1 (47), 55.0 (96), 83.1 (100), 101.0 (38); HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ 141.1279, encontrado 141.1279.

*Señales intercambiables

Capítulo II: Síntesis de alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal, mediante el uso del 1,3-dilitiopropino y acoplamientos cruzados catalizados por paladio.

II.1 Introducción

II.1.1 Antecedentes

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, especialmente el paladio,⁸⁸ son una de las herramientas más importantes en el arsenal de reacciones de los químicos orgánicos. El desarrollo de este campo ha impulsado la síntesis de compuestos con propiedades nuevas y específicas, ayudando al crecimiento de campos como la ciencia de materiales, química biológica y la organometálica.^{89,90}

La formación de enlaces C-C mediante el uso de estos procedimientos tiene la ventaja de llevarse a cabo bajo condiciones de reacción suaves, permitiendo la tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales. La metodología de acoplamiento cruzado ha permitido la síntesis de un sin número de moléculas, especialmente aquellas que tienen gran potencial agroquímico y farmacéutico; con la ventaja de poder trasladar la síntesis a escalas industriales.⁹¹⁻⁹³

Dadas las formidables contribuciones que se han logrado a través de esta química, en el año 2010 se le otorgó el Premio Nobel en Química a los científicos Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki, por sus esfuerzos en la investigación y desarrollo de estas reacciones.^{94,95} Por ejemplo, las reacciones que llevan el nombre de los galardonados han sido utilizadas en la preparación de morfina (**82**) (Heck),⁹⁶ pumiliotoxina A (**83**) (Negishi)⁹⁷ y dinemicina A (**84**) (Suzuki),⁹⁸ productos con importante actividad biológica (**Figura 16**).

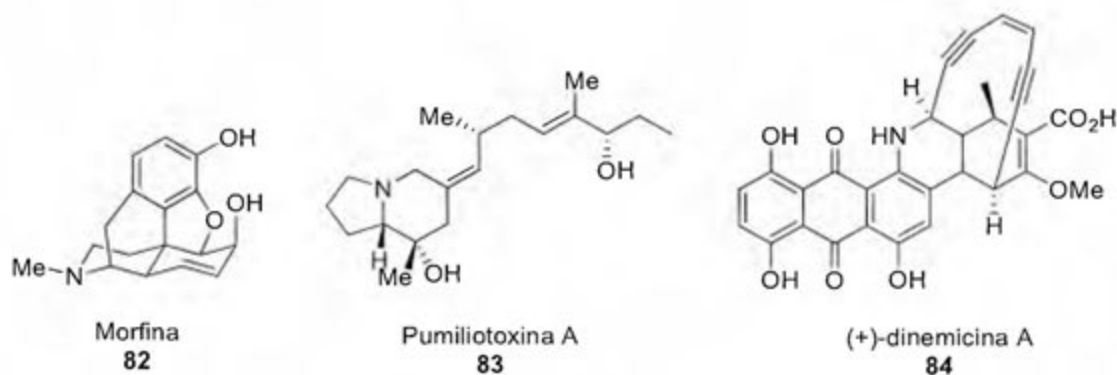


Figura 16. Ejemplos de moléculas sintetizadas mediante el uso de reacciones de acoplamiento mediante catálisis con paladio.

En general, una reacción de acoplamiento cruzado consiste en la formación de un enlace C-C entre un electrófilo orgánico (R^1-X) y un nucleófilo organometálico (R^2-m), en presencia de un catalítico (M) (**Esquema 33**). Es común clasificar la reacción dependiendo del metal utilizado en el nucleófilo. La catálisis es ampliamente dominada por los complejos de metales de transición de los grupos 8-10, especialmente los complejos de paladio.⁹⁹ Cabe destacar que existen reacciones que no "encajan" en el **Esquema 33**, como las variantes de Heck-Mizoroki o la Tuji-Trost, ya que el acoplamiento se realiza directamente sobre un enlace C-H activo, evitando el uso de un organometálico. La activación de dicho enlace es llevada a cabo por una base del medio, produciendo un nucleófilo *in-situ*.¹⁰⁰

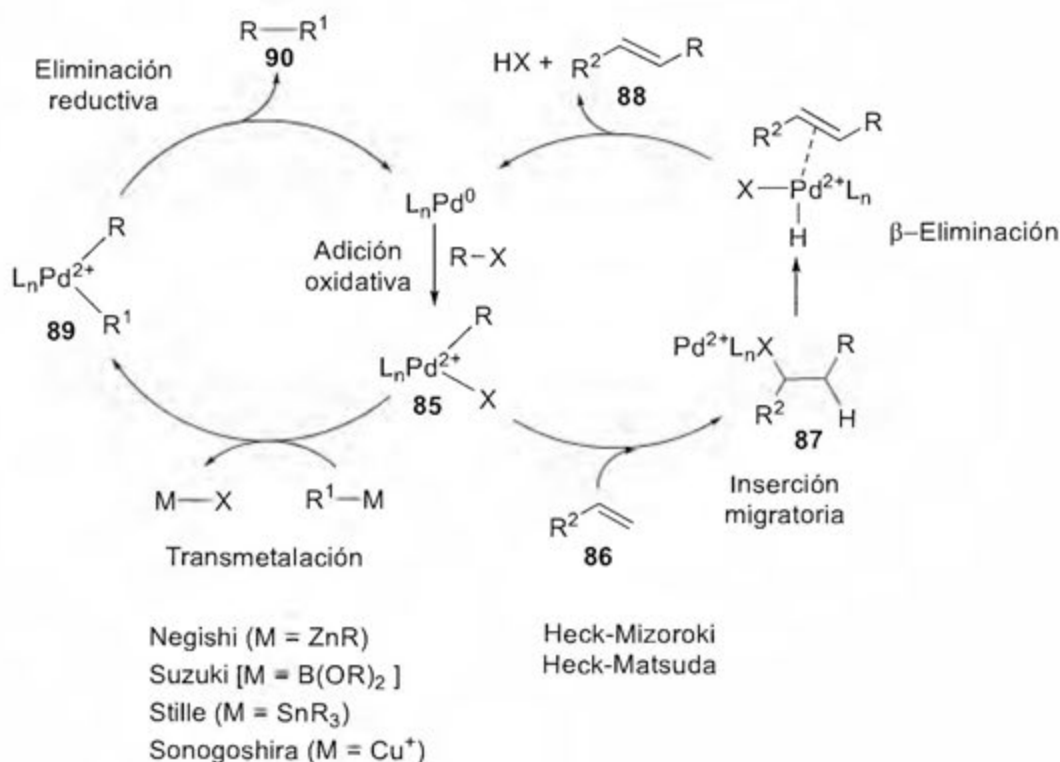


Esquema 33. Esquema general para las reacciones de acoplamiento cruzado.

La secuencia de reacciones para la ruptura y formación de enlaces durante una reacción catalítica, se representa mediante un esquema llamado ciclo catalítico. La forma cíclica es debida a que el punto de inicio del proceso coincide con el punto final, que corresponde a la regeneración del catalítico.¹⁰¹

Las reacciones de acoplamiento inician con la formación de la especie catalítica del metal, un átomo de paladio en estado de oxidación cero y un conjunto de ligandos determinados (L_nPd^0) (**Esquema 34**). Seguido, el catalítico experimenta una adición oxidativa del electrófilo ($R-X$), dando como resultado el incremento en dos unidades del estado de oxidación del paladio (**85**). En este punto, se puede realizar una diferenciación con respecto al tipo de mecanismo y agrupar las variantes de la reacción en dos grandes grupos.

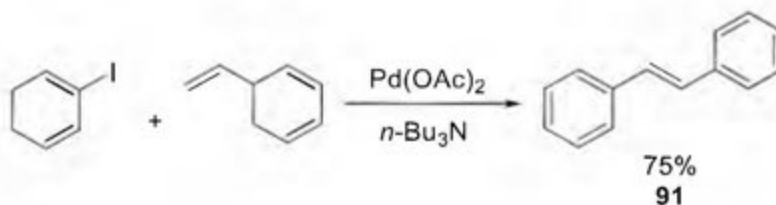
Del lado derecho del **Esquema 34**, se muestra el mecanismo para las reacciones tipo Heck, en la cual la especie de paladio ($2+$) se coordina e inserta en el enlace doble del alqueno (**86**), produciendo la especie (**87**) que experimenta una eliminación de hidruro β . La regeneración del catalítico llega luego de la disociación del producto (**88**) y la reacción con una base para eliminar el ácido formado. ^{102,103}



Esquema 34. Mecanismo general para los ciclos catalíticos de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

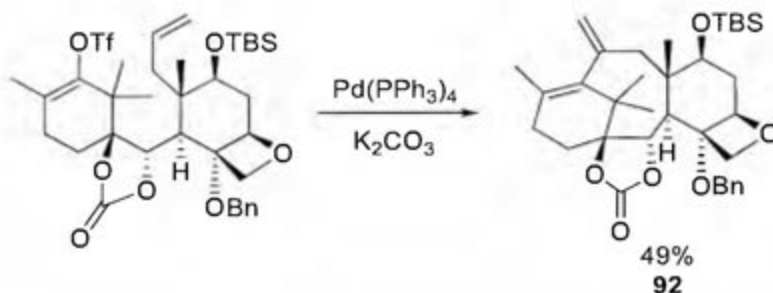
En el lado izquierdo del **Esquema 34** se muestra el segundo grupo; donde la especie divalente de paladio (**85**) cambia de ligando con un nucleófilo organometálico (R^1-M), obteniendo así los dos fragmentos del enlace que se desea formar (**89**). La unión de estos fragmentos se conoce como eliminación reductiva, ya que el producto (**90**) se forma y se disocia del centro metálico, reduciendo en dos su estado de oxidación y regenerando la especie catalítica (L_nPd^0).^{102,103}

Una de las reacciones clásicas por excelencia es el procedimiento desarrollado por Richard Heck en 1972,¹⁰⁴ donde publicó la preparación del *E*-1,2-difeniletano (**85**) (estilbeno) a partir de yodobenceno y estireno en presencia de $Pd(OAc)_2$ (0,1 eq.) y $n-Bu_3N$ (1.0 eq.), con un rendimiento del 75% (**Esquema 35**). Un procedimiento similar fue publicado independientemente por Tsutomu Mizoroki en 1971, como continuación de los trabajos de Fujiwara.¹⁰⁵ Es por esta razón que el procedimiento se conoce como Heck-Mizoroki.



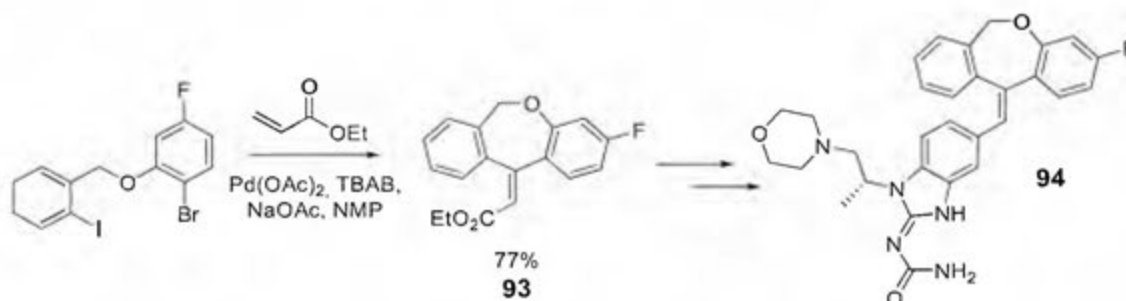
Esquema 35. Preparación de estilbeno (**91**) mediante la reacción de Heck.¹⁰⁴

Masters *et al*¹⁰⁶ utilizaron una reacción intramolecular de Heck, para construir el núcleo tetracíclico del paclitaxel (Taxol) (**92**) (**Esquema 36**). Aunque el Taxol puede ser preparado muy eficientemente a partir de una fuente renovable, los investigadores se enfocaron en lo pertinente en estrategia y desarrollo de la reacción, en vista de tener acceso a otra clase de análogos.¹⁰⁷

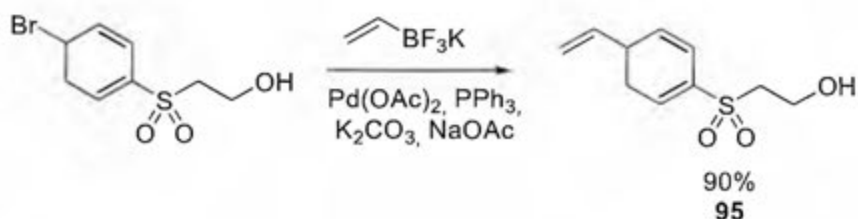


Esquema 36. Reacción de Heck intramolecular en la preparación del paclitaxel.¹⁰⁶ Una de las ventajas de esta metodología consiste en que pueden ser utilizadas en escala de multikilogramos. Un ejemplo es la síntesis del intermediario (**93**) mediante una “doble Heck”, para la preparación del antagonista receptor mineralcorticoide LY2623091 (**94**), en escala de 23 Kg (**Esquema 37**).¹⁰⁶

El acoplamiento de organometálicos de boro se conoce como acoplamiento de Suzuki y es una de las reacciones más utilizadas en las metodologías en síntesis para el acoplamiento de unidades arílicas; además posee un alto grado de tolerancia a grupos funcionales. Un claro ejemplo es la preparación del 4-hidroxietinilsulfonilestireno (**89**) (**Esquema 38**), un precursor polimérico, donde el alcohol no se ve afectado en el transcurso de la reacción.¹⁰⁸



Esquema 37. Preparación del intermediario (**93**) mediante una “doble Heck”, en la síntesis del LY2623091 (**94**).¹⁰⁶



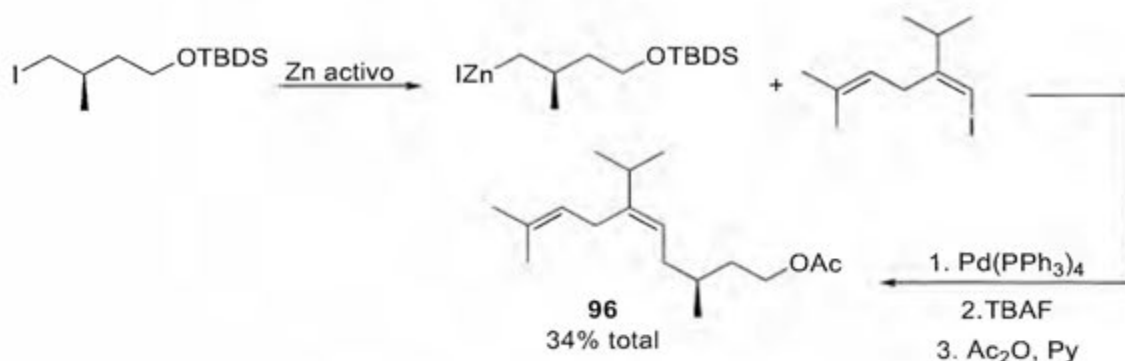
Esquema 38. Preparación del precursor polimérico (**95**) mediante la metodología de Suzuki. ¹⁰⁸

Otras ventajas de este procedimiento es la fácil remoción de los subproductos y la baja toxicidad de los compuestos de boro. ¹⁰³ Además de su alta tolerancia a grupos funcionales, con la metodología de Suzuki puede utilizar una gran variedad de electrófilos con los cuales realizar el acoplamiento. El uso de sulfonas ¹⁰⁹ e incluso amidas ¹¹⁰ han sido reportados como grupos alternativos a los halogenuros, en vista de expandir más el campo de acción de la reacción.

Indudablemente, la reacción de Suzuki es una de las más utilizadas en la industria farmacéutica para la preparación de productos activos, con la gran ventaja de que la reacción puede ser escalada para su utilización en reactores de gran capacidad. ¹¹¹

Hasta el momento, solo se han mostrado procedimientos en los que se realiza el acoplamiento de carbonos sp^2 , que debido a la presencia de enlaces π , facilita la coordinación de los catalíticos. El acoplamiento de carbonos sp^3 es complicado, ya que la presencia de átomos de hidrógeno en posición β con respecto al complejo catalítico genera reacciones paralelas y la inactivación del catalítico.

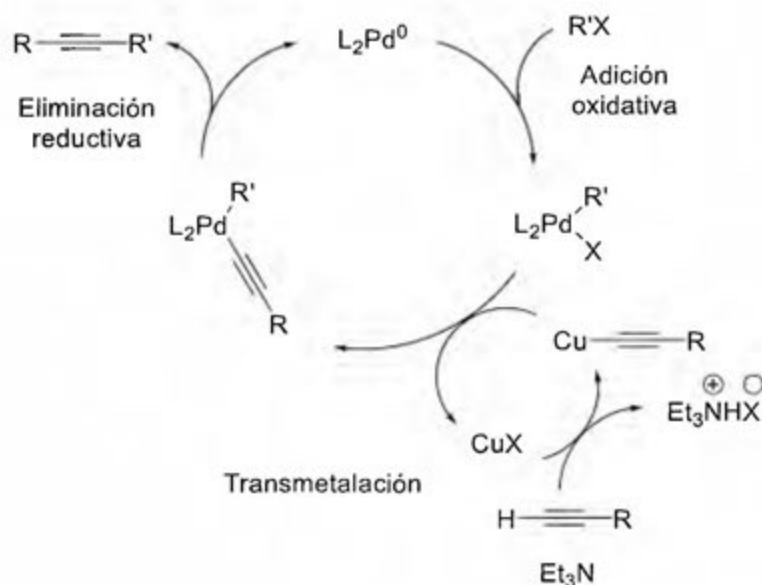
La reacción de Negishi es de los pocos procedimientos en los que se realiza acoplamientos sp^3 - sp^2 . Esta metodología ha sido utilizada para la preparación de la feromona sexual de *Aonidiella citrina* (**96**) (**Esquema 39**), un tipo de cochinilla que afecta seriamente las plantaciones de cítricos. Es importante recalcar que la estereoquímica del metilo en posición β al zinc se mantiene sin modificaciones durante el procedimiento, aun estando en una posición geminal con un hidrógeno, que puede llevar a cabo una eliminación β . ¹¹² Existe mucha investigación con este procedimiento, dada la posibilidad de realizar acoplamientos con carbonos sp^3 . ¹¹³



Esquema 39. Preparación de la feromona sexual de *Aonidiella citrina* (**96**) mediante el uso de la metodología de acoplamiento de Negishi.¹¹²

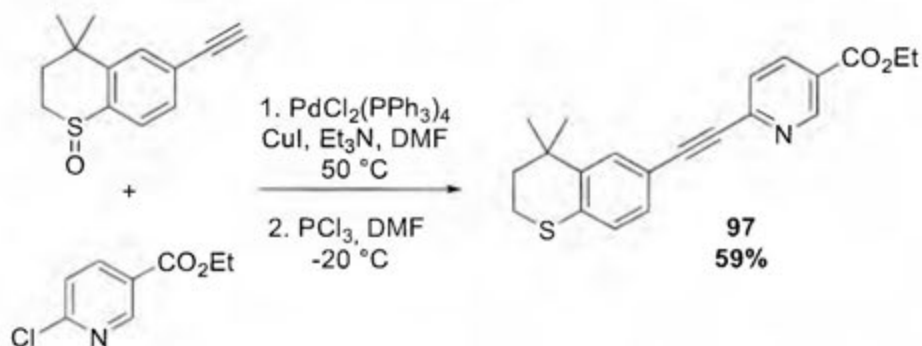
Como se ha mostrado en este trabajo, los alquinos constituyen un grupo funcional muy importante en la síntesis orgánica dada su versatilidad. Uno de los primeros procedimientos para el acoplamiento de estas unidades fue reportado por Heck, sin embargo, su desventaja es la necesidad de un calentamiento muy vigoroso.¹¹⁴ Fue Kenkichi Sonogashira quién reportó la ingeniosa combinación de Cu(I) y Pd(0) como co-catalíticos para el acoplamiento de carbonos *sp*, en una de las formas más suaves de formar enlaces carbono-carbono.¹¹⁵ Schilz y Plenio realizaron numerosos experimentos para obtener la combinación "ideal" de sustratos y catalíticos.¹¹⁶ Un excelente compendio de las múltiples aplicaciones de la reacción de Sonogashira fue publicado por Chinchilla y Nájera.¹¹⁷

Este procedimiento tiene una particularidad con respecto a las demás reacciones de acoplamiento, ya que se proponen dos ciclos catalíticos dentro de la reacción (**Esquema 40**). En el ciclo principal, la especie catalítica de paladio sufre una adición oxidativa con el electrófilo orgánico, para luego experimentar una transmetalación con el organocuprato. Es aquí donde se interceptan los dos ciclos, ya que el proceso de formación del organometálico está regido por la catálisis del cobre en conjunto con la amina terciaria. Transcurrida la transmetalación, el complejo de paladio lleva a cabo una eliminación reductiva para formar el enlace C-C y regenerar la especie catalítica.



Esquema 40. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Sonogashira.

Este procedimiento ha sido utilizado para la síntesis de compuestos farmacéuticos, como por ejemplo el tazaroteno (**97**) (**Esquema 41**), un retinoide utilizado para el tratamiento del acné y la psoriasis.¹¹⁸ Cabe destacar que la reacción se llevó a cabo en una escala mayor a los 20g. La posibilidad de sintetizar compuestos en escalas de multigramo, permite la preparación de compuestos que son difíciles de obtener en cantidades apreciables, tales como la exigulida¹¹⁹ y el callyspongiolida,¹²⁰ productos aislados de esponjas marinas con actividad anticancerígena *in-vitro*.

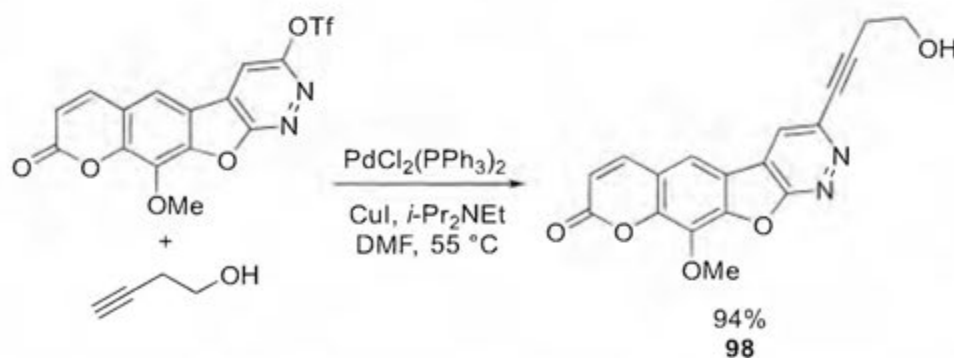


Esquema 41. Preparación del tazaroteno (**97**) por medio de la reacción de Sonogashira.¹¹⁸

La facilidad con la que se lleva a cabo la reacción de Sonogashira ha hecho que pueda ser utilizada como procedimiento en la enseñanza de técnicas de laboratorio de química orgánica, al ser planteada como una práctica para estudiantes de pregrado. La manipulación de alquinos, compuestos aromáticos, metales de transición y el uso de espectroscopía de infrarrojo y RMN son algunas de las técnicas involucradas al utilizar esta reacción. ¹²¹

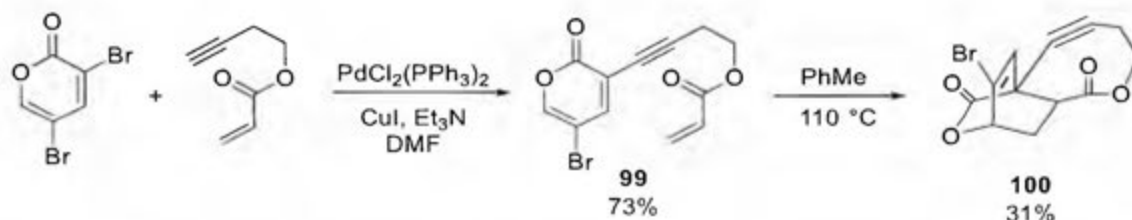
Aunque es un procedimiento sencillo y no requiere de reactivos sumamente complejos, existe mucha investigación en desarrollar una reacción de Sonogashira que sea más "verde". Se ha reportado reacciones que no necesitan de ligandos especiales, cobre y la amina para obtener el producto de acoplamiento. ¹²² En un enfoque similar, se ha tratado de utilizar otro tipo de metales de transición, ejemplo manganeso, para evitar el uso de paladio. ¹²³ Existen ejemplos donde no se utiliza del todo un metal para efectuar la catálisis de la reacción, ya sea paladio o cobre, pero con la pérdida de las condiciones suaves características, ya que se debe de utilizar calentamiento vigoroso. ¹²⁴

Los alcoholes homopropargílicos poseen un extremo con un carbono *sp* terminal, lo que los hace un sustrato idóneo para realizar un acoplamiento cruzado por medio de la reacción de Sonogashira. Uriarte y González hacen uso de esta cualidad para preparar el producto (**98**) (**Esquema 42**), una furanocumarina con propiedades fotoreactivas. Esta reactividad es utilizada para el tratamiento de varias enfermedades de la piel. ¹²⁵



Esquema 42. Preparación del producto (**98**) mediante la reacción de Sonogashira y utilizando alcohol homopropargílico como alquino terminal. ¹²⁵

Un procedimiento similar utiliza la unidad homopropargílica, como un éster del ácido acrílico, para la preparación del compuesto (**99**) (**Esquema 43**) en un rendimiento aceptable del 73%. El producto obtenido lleva a cabo una reacción de Diels-Alder intramolecular para formar el derivado (**100**).¹²⁶



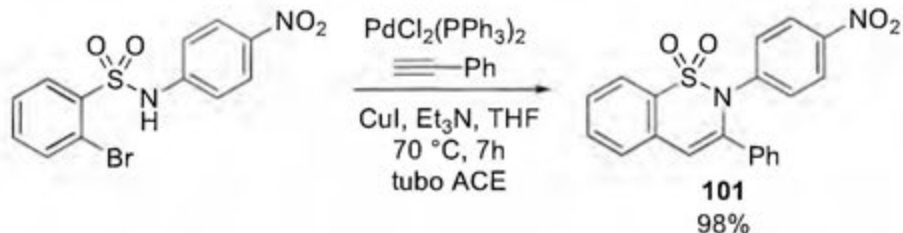
Esquema 43. Uso de la reacción de Sonogashira para la obtención de (**93**), para realizar una Diels-Alder intramolecular y sintetizar el producto (**94**).¹²⁶

La unidad de construcción homopropargílica y la reacción de Sonogashira constituyen un buena pareja en la síntesis de moléculas complejas con propiedades bioactivas, como el EC144,¹²⁷ que actúa como inhibidor de la proteína Hsp90; o el ácido bongkreico,¹²⁸ un compuesto anti-apoptótico utilizado en pruebas celulares.

Muchas de las reacciones de Sonogashira reportadas son secuenciales, lo que significa que se debe de obtener un producto para luego continuar con el siguiente paso de reacción. Este tipo procedimiento es el más utilizado en síntesis orgánica, pero tiene la desventaja que en secuencias de reacción largas el rendimiento del producto final es bajo, ya que hay pérdidas características de los procesos de separación y purificación.

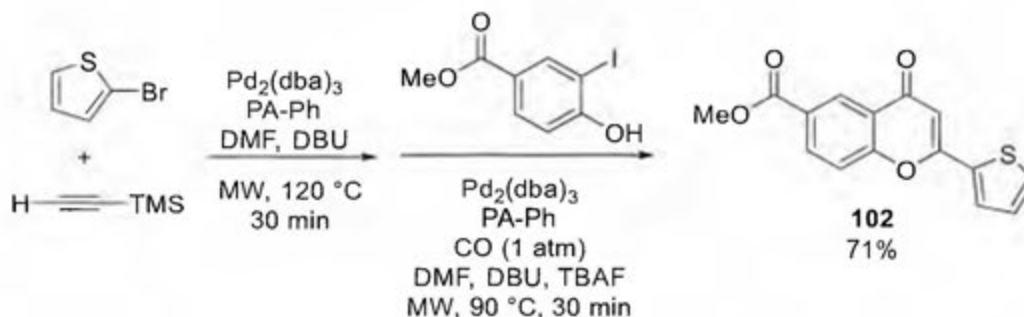
Una de las alternativas más llamativas son las reacciones en un solo paso (*one-pot*), en donde se realizan una serie de cambios químicos dentro de un mismo reactor. El uso de este tipo de metodología permite evitar los largos procesos de separación y purificación, traduciéndose en un aumento del rendimiento químico y ahorro de tiempo. En el caso de la reacción de Sonogashira, existen reportes de reacciones en un solo frasco; como por ejemplo en la preparación de benzosultamas como el producto (**101**) (**Esquema 44**).¹²⁹ Otra de las ventajas de

estas reacciones es que se pueden realizar variantes estructurales en los reactivos y se siguen obteniendo resultados con buen rendimiento.



Esquema 44. Reacción de Sonogashira en *one-pot* para la preparación de benzosultamas.¹²⁹

Las flavonas son una serie de metabolitos secundarios con amplia variedad de actividad biológica. Pueden ser sintetizados a partir de una reacción de una doble Sonogashira en un solo paso,¹³⁰ obteniendo una amplia gama de derivados como (96) (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis de flavonas mediante una reacción de Sonogashira en un solo paso.¹³⁰

La tendencia con respecto a las reacciones de Sonogashira con la metodología de un solo paso, es que la formación del enlace producto de la reacción de acoplamiento es la primera que se lleva a cabo, para luego proceder a trabajar en la formación de los demás enlaces.

El método secuencial es el más común para la formación C-C entre un alcohol homopropargílico y un electrófilo. Una extensa búsqueda bibliográfica no evidenció referencias de procedimientos en donde se preparara un alcohol homopropargílico para luego realizar una reacción de Sonogashira al estilo con algún electrófilo, todo en un mismo frasco de reacción.

II.1.2 Objetivos

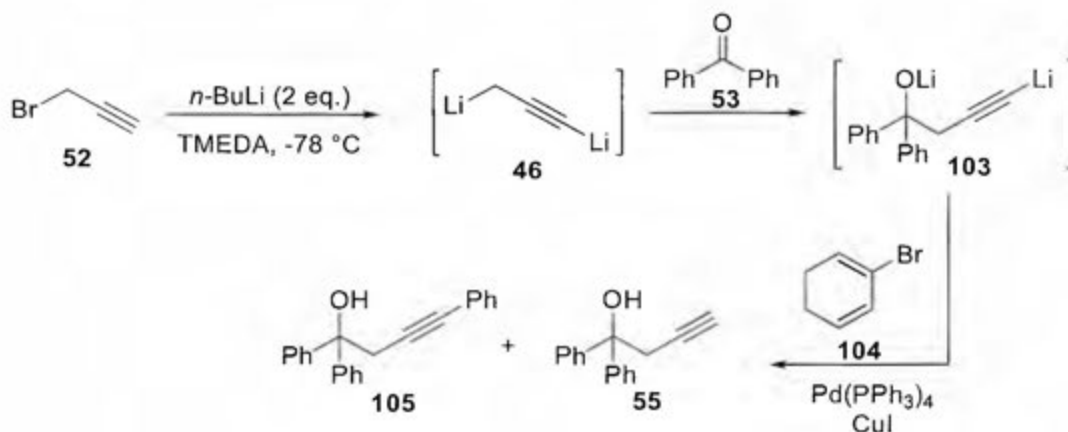
Los objetivos planteados para la elaboración de esta investigación fueron:

- Desarrollar una metodología para la síntesis de alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal, utilizando intermediarios de acetiluros, tipo (54), para efectuar acoplamientos cruzados con paladio.
- Sintetizar una serie de derivados de alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal, utilizando la metodología anterior para mostrar su aplicabilidad.

II.2 Resultados y discusión

II.2.1 Reacciones preliminares y optimización del método.

Inicialmente se llevó a cabo la reacción de acoplamiento catalizada por paladio del intermediario (**103**) (**Esquema 46**), utilizando la metodología de Cabezas, Pereira y Amey³⁰ para la preparación de este. Luego de la adición de benzofenona (**53**) al 1,3-dilitiopropino (**46**) y posterior calentamiento a temperatura ambiente, se añadió una disolución en THF de bromobenceno (**104**) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄] a la mezcla de reacción, seguido por la adición de CuI y agitación por 18 h. El análisis del crudo de reacción mostró una mezcla del producto de acoplamiento (**99**) (27%) y el alcohol homopropargílico (**55**) (73%, **Cuadro VIII**, entrada 1). En vista de que se obtuvo el producto de acoplamiento (**105**), se repitió la reacción utilizando una agitación más prolongada (72 h). El rendimiento del producto (**105**) no se vio modificado en una forma apreciable (**Cuadro VIII**, entrada 2).

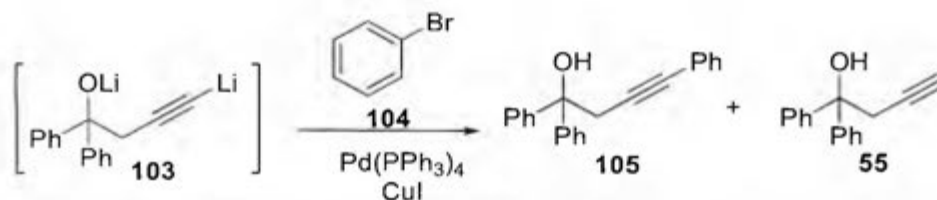


Esquema 46. Reacción preliminar para la formación del producto de acoplamiento cruzado (**105**), utilizando la metodología de Cabezas, Pereira y Amey,³⁰ en conjunto con la reacción de Sonogashira.

Existe una considerable cantidad de reportes en donde se discute sobre los complejos que puede formar el paladio con TMEDA y sus derivados.^{131–134} En nuestro caso, es posible que la TMEDA se coordine fuertemente al paladio, formando un complejo quelato que no es activo hacia la adición oxidativa, por lo

que la catálisis de paladio se ve comprometida y se reportan bajos rendimientos aún después de 72 h de reacción (**Cuadro VIII**, entrada 3).

Cuadro VIII. Preparación del 1,1,4-trifenil-3-butin-1-ol (**105**).



| Entrada | Preparación de (103) | Tiempo | 105 (%) ^a | 55 (%) ^a |
|---------|--|--------|-----------------------------|----------------------------|
| 1 | (52) + <i>n</i> -BuLi (2 eq.) + TMEDA | 18 | 27 | 73 |
| 2 | (52) + <i>n</i> -BuLi (2 eq.) + TMEDA | 72 | 25 | 75 |
| 3 | (55) + <i>n</i> -BuLi (2 eq.) + TMEDA | 18 | 0 | 100 |
| 4 | (55) + <i>n</i> -BuLi (2 eq.) | 18 | 13 | 87 |
| 5 | (55) + PhBr, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ + CuI | 18 | 20 | 80 |

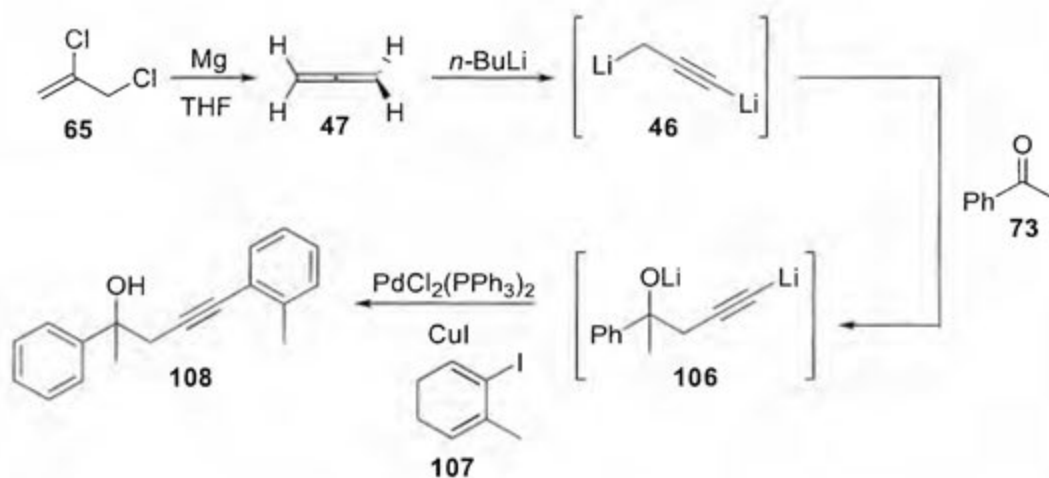
a) Rendimientos calculados por GC-MS

Con el fin de determinar si la TMEDA estaba afectando de manera adversa la reacción de acoplamiento, se realizaron una serie de reacciones modelo. Una de estas reacciones consistió en tomar el producto (**55**) y tratarlo con dos equivalentes de *n*-BuLi, sin la adición de TMEDA, para una posterior adición de bromobenceno (**104**), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ y CuI . El producto de acoplamiento (**105**) se obtuvo en un 13% de rendimiento (**Cuadro VIII**, entrada 4). Además, se utilizó el procedimiento de Sonogashira para realizar el acoplamiento del bromobenceno (**104**) con (**55**), con un 20% de rendimiento para el producto (**105**) (**Cuadro VIII**, entrada 5).

Las reacciones modelo fueron muy esclarecedoras, ya que mostraron que es posible obtener el producto de acoplamiento a partir del intermediario (**103**). Conjuntamente, se evidenció que era necesario el uso de yoduros como electrófilos, ya que los rendimientos con los bromuros fueron bastante bajos. Esta reportado que para obtener rendimientos aceptables en la reacción de

Sonogashira utilizando bromuros, se necesita de calentar la reacción hasta al menos 50 °C.¹³⁵

En vista de que la nueva metodología de preparación del 1,3-dilitiopropino (**46**) no necesita del uso de TMEDA, se procedió a optimizar la reacción de acoplamiento del intermediario (**106**) con el *o*-yodotolueno (**107**) (**Esquema 47**). La reacción entre (**73**) y (**46**) se realizó a -78 °C y después de llevar a temperatura ambiente durante un periodo de 3 horas, se añadió una disolución de PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) y *o*-yodotolueno (1.5 eq.) en THF. La disolución de color amarillo claro brillante no tuvo ningún cambio evidente hasta que se le añadió CuI (5 mol%) suspendido en THF, ya que la coloración se oscureció levemente hasta un color amarillo opaco. La reacción se agitó durante 18 h, y se finalizó mediante la adición de una disolución saturada de NaCl, posterior extracción con Et₂O y secado de la fase orgánica con Na₂SO₄.



Esquema 47. Preparación del 2-fenil-5-(*o*-tolil)-4-pentin-2-ol (**108**) mediante el acoplamiento cruzado catalizado por paladio del intermediario (**106**) con *o*-yodotolueno.

El espectro de IR del crudo de reacción muestra la clara ausencia del estiramiento C_{sp}-H (~3300 cm⁻¹). Las señales correspondientes al alcohol (3429 cm⁻¹) y el estiramiento de los carbonos *sp* del triple enlace (2222 cm⁻¹) se mantuvieron en el mismo rango.

El análisis del TIC del crudo mostró un claro remanente del *o*-yodotolueno (**107**) y una pequeña señal con un tiempo de retención mayor al del alcohol homopropargílico (**74**). El espectro de masas posee fraccionamientos mayoritarios en 43.1 m/z, equivalente al radical del acetaldehído (**Figura 16**) (**Esquema 47**), formado por la pérdida del anillo aromático y el enlace entre el carbono base del alcohol y el metileno unido al triple enlace; un fraccionamiento en 77 m/z correspondiente al anillo aromático monosustituido; un fragmento en 121.1 m/z, pico base del espectro asignado al radical del 1-fenil-1-etanol, formado por la pérdida del enlace entre el carbono base del alcohol y el metileno α al triple enlace de (**108**); y por último una señal en 130 m/z, correspondiente al catión formado por la unidad propargílica y el anillo disustituido.

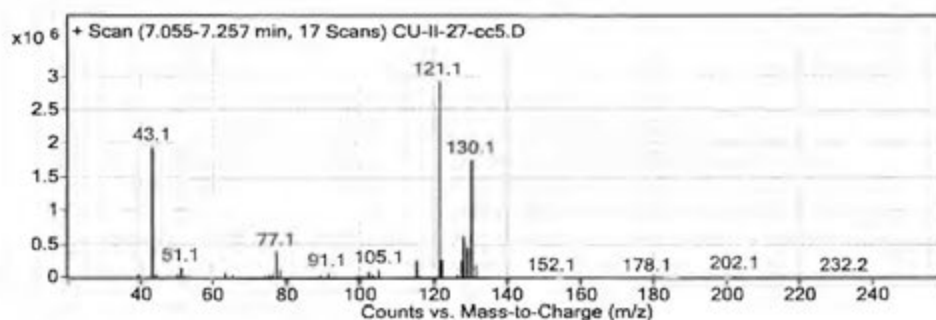
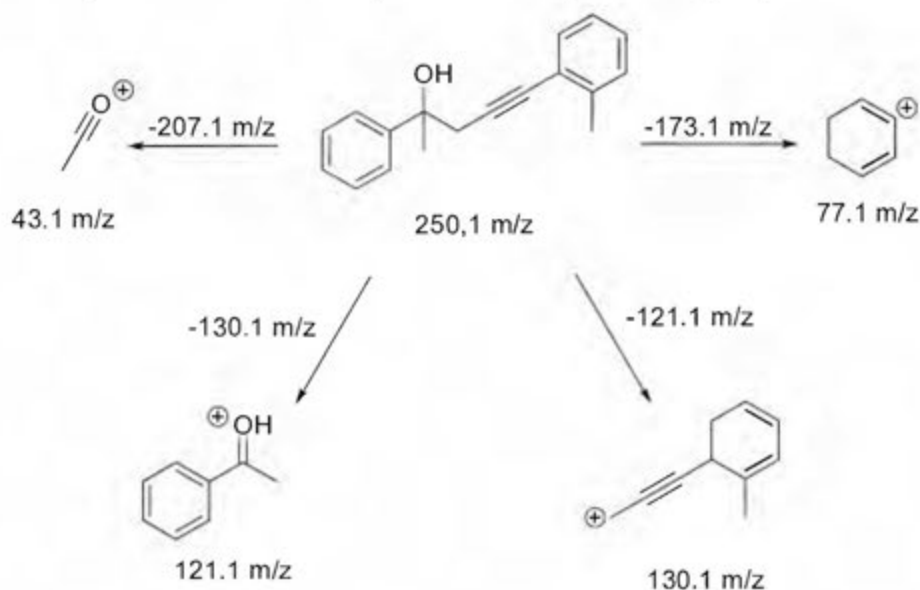


Figura 16. TIC para la señal correspondiente al producto (**108**).



Esquema 47. Fraccionamientos propuestos para la estructura (**108**).

Dada la gran cantidad del *o*-yodotolueno remanente en el crudo de reacción, se realizó la purificación del producto en columna cromatográfica con mezcla de disolventes Hex:Et₂O (8:2). Se obtuvo 0.120 g de un líquido ligeramente amarillento sin el característico olor de los acetilenos terminales; correspondiente a un rendimiento del 80% (**Cuadro IX**, entrada 1).

El análisis del espectro de ¹H-RMN (**Figura 17**) muestra en la zona aromática un total de 9 átomos de hidrógeno. La señal en 2.06 ppm asignada al hidrógeno acetilénico desapareció, lo que llevó a la simplificación del desdoblamiento de los hidrógenos 3 y 3' en el metileno, ya que pasaron de mostrar un doblete de dobletes a un doblete cada uno. En el espectro HMBC se observa la correlación entre el metilo unido al anillo aromático con los dos carbonos *sp* del triple enlace, lo que constituye una prueba definitiva para comprobar que la reacción de acoplamiento fue efectiva. Adicionalmente, se observaron todas las correlaciones esperadas en los espectros de H,H-COSY, HSQC y HMBC.

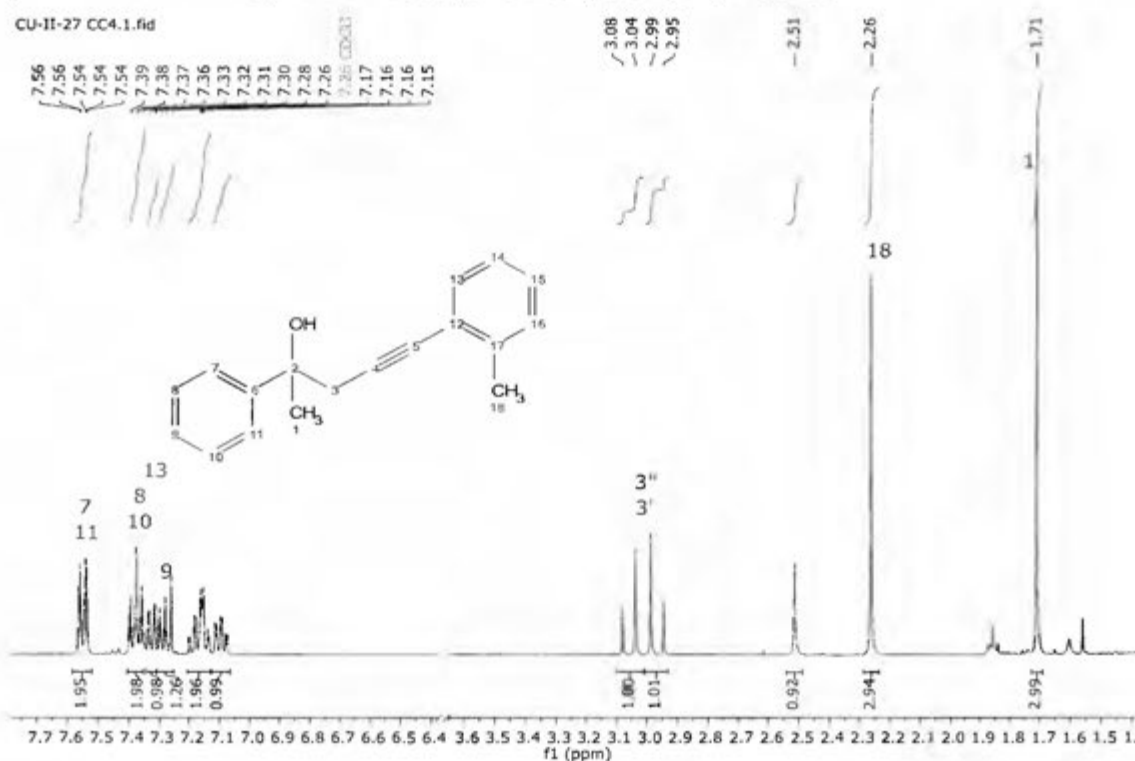


Figura 17. Espectro de ¹H-RMN del 2-fenil-5-(*o*-tolil)-4-pentin-2-ol (**108**). (400 MHz, CDCl₃)

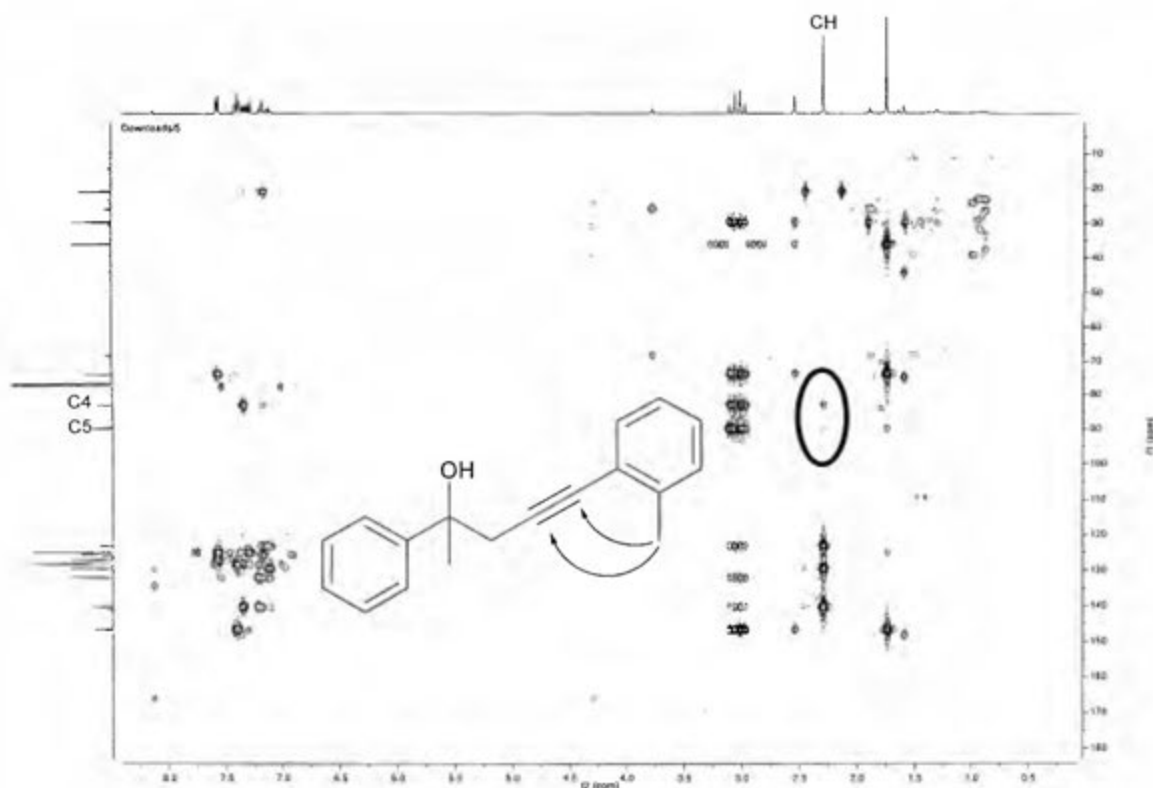


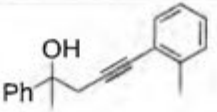

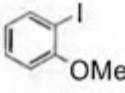
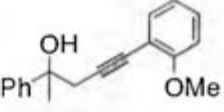

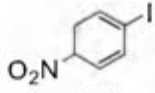
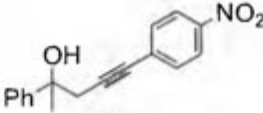

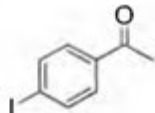
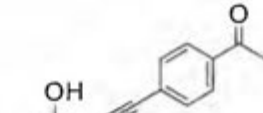

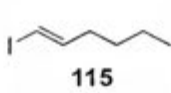
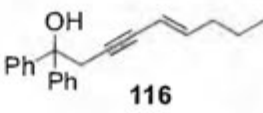


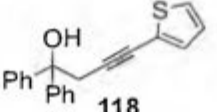

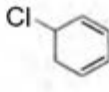
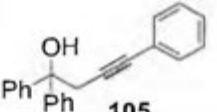

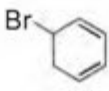
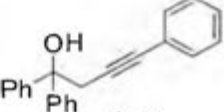


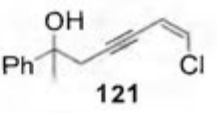


Figura 18. Espectro HMBC del compuesto (**108**), mostrando la correlación entre el metilo en el anillo aromático y los carbonos acetilénicos. (400 MHz, CDCl_3)

Los rendimientos de la reacción no se ven afectados al utilizar otro tipo de electrófilos para realizar el acoplamiento con el intermediario (**106**) (**Cuadro IX**, entradas 2 y 3). Es importante recalcar que existe una tolerancia a grupos funcionales como el carbonilo, ya que al utilizar 4-yodoacetofenona (**114**) como electrófilo la reacción se lleva a cabo normalmente (**Cuadro IX**, entrada 4), sin que sea evidente en los espectros de RMN la presencia de algún derivado de una reacción secundaria, por ejemplo, ataque de la propargilida (**46**) al carbonilo.

Al utilizar *E*-1-yodo-1-penteno (**115**) se obtiene el enino (**116**) en un 55% (**Cuadro IX**, entrada 5); el descenso en el rendimiento puede estar asociado a la alta inestabilidad de los yoduros vinílicos, que tienen a descomponerse de manera muy rápida. El tiofeno es una unidad presente en muchos compuestos naturales,¹³⁶ por lo que se procedió a realizar el acoplamiento con 2-yodotiofeno (**117**) obteniendo un rendimiento del 69% (**Cuadro IX**, entrada 6).

Cuadro IX. Conversión de cetonas en alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal.

| Entrada | Material de partida | Electrófilo | Catalítico | Producto | Rendimiento |
|---------|---|--|---------------------------------|---|-------------|
| 1 |  73 |  107 | $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ |  108 | 80 |
| 2 |  73 |  109 | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ |  110 | 96 |
| 3 |  73 |  111 | $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ |  112 | 89 |
| 4 |  53 |  113 | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ |  114 | 63 |
| 5 |  53 |  115 | $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ |  116 | 55 |
| 6 |  53 |  117 | $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ |  118 | 69 |
| 7 |  53 |  119 | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ |  105 | 33 |
| 8 |  53 |  104 | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ |  105 | 45 |
| 9 |  73 |  120 | $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ |  121 | 62 |

II.3 Conclusiones

Se desarrolló una novedosa metodología para la síntesis de alcoholes homopropargílicos sustituidos en la posición acetilénica terminal. Al utilizar el nuevo procedimiento del 1,3-dilitiopropino (**46**) para preparar las sales de los alcoholes homopropargílicos intermediarios tipo (**103**) y una variante de la reacción de Sonogashira para realizar el acoplamiento cruzado, se obtuvieron una serie de alcoholes en buenos rendimientos.

En la optimización del método se buscó realizar una sinergia entre las mejores características de cada reacción, como es la no utilización de TMEDA para la preparación de los alcoholes; y las condiciones suaves y tolerancia a grupos funcionales del acoplamiento de Sonogashira.

Esta metodología cuenta con la ventaja de que se realiza en un solo frasco de reacción, por lo que no es necesario aislar el alcohol homopropargílico y luego realizar una reacción de Sonogashira. Para obtener los mejores rendimientos, se deben de utilizar electrófilos que contengan yodo como halogenuro, ya que al utilizar bromuros o cloruros los rendimientos tienen a bajar del 50%. No se evidenció ningún cambio en el rendimiento de la reacción al utilizar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como precatalítico. Adicionalmente, la purificación de los productos no es compleja, lo que reduce el tiempo que tiene que ser invertido.

La reacción posee amplia aplicabilidad y tolerancia a diversos grupos funcionales (ej. **114**). Además, permite la síntesis estereoespecífica de eninos (ej. **116**, **121**).

II.4 Sección experimental

II.4.1 Consideraciones generales

El equipo empleado (cristalería, barras de agitación y jeringas) fue secado mediante calentamiento a 140 °C por espacio de 8 h mínimo, ensamblado en caliente y enfriado bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos sensibles al aire y humedad se manipularon dentro de una caja seca.

El THF y el Et₂O se emplearon recién destilados sobre potasio y sodio metálicos respectivamente, utilizando benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. El nitrógeno utilizado se hizo pasar por una columna conteniendo diédrita. Los demás reactivos utilizados se purificaron mediante pequeñas variaciones al procedimiento descrito por Perrin.⁸⁵

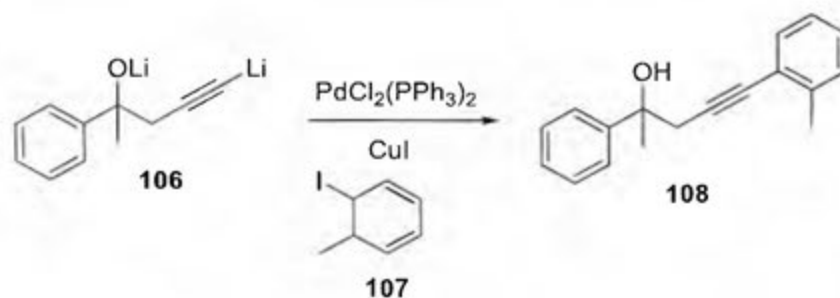
La temperatura de -78 °C se alcanzó mediante baños de mezclas saturadas de hielo seco en etanol. La valoración del *n*-BuLi se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Watson e Eastman.⁸⁶

Para el desarrollo de las cromatografías de capa delgada (TLC) se emplearon cromatofolios de gel de sílice de la casa comercial Merk. Como agentes reveladores se utilizó yodo en cristales, luz ultravioleta de onda corta y una disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol del 95%.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum 1000. Los análisis de GC-FID se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Agilent 7820A. Se utilizó un cromatógrafo Agilent 7820A acoplado a un detector de masas Agilent 5977E (Impacto electrónico 70 eV) para obtener los espectros de masas de baja resolución. Los espectros de ¹H-RMN (400 MHz) y ¹³C-RMN (100 MHz) se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente durante todas las mediciones. Las mediciones de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un Synapt HMDS G1, Q-TOF de Waters. Las estructuras de rayos X se obtuvieron en un equipo Bruker D8 Venture. Para la resolución y refinamiento de las estructuras se utilizó el programa ShelXle.⁸⁷

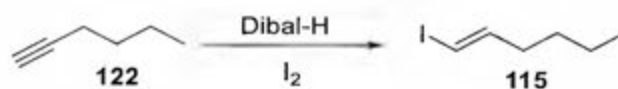
II.4.2. Procedimiento típico

Preparación del 2-fenil-5-(*o*-tolil)-4-pentin-2-ol (**108**).



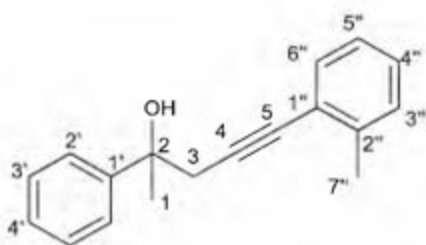
A una disolución del 1,3-dilitiopropino (**46**) (0.85 mmol, Preparación: ver página 48) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió acetofenona (**73**) (0.085 g, 0.60 mmol) disuelta en Et_2O (3 mL) para obtener el alcohol intermediario (**106**). La reacción se agita por 3 horas hasta llegar a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una mezcla del *o*-yodotolueno (**107**) (0.196 g, 0.90 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.042 g, 10 mol%) en THF (5 mL) y se agita por 5 min, para luego adicionar una suspensión del CuI (0,006 g, 5 mol%). La disolución se agita por 18h adicionalmente. Para finalizar la reacción se añade NH_4OAc (10%) y para realizar la extracción Et_2O (2 x 20 mL). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se rotaevapora al vacío para eliminar el disolvente. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna utilizando sílica como fase estacionaria y una disolución de $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$ (1:4) como fase móvil. Las fracciones puras se mezclan para obtener 0.132 g del producto, para un rendimiento del 80%.

Preparación del *E*-1-yodo-1-hexeno (109).



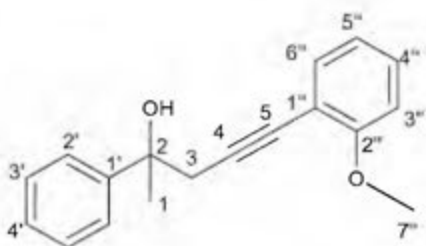
En un balón de 2 bocas con condensador de reflujo, pastilla de agitación y atmósfera de N₂, se añade 1-hexino (**122**) (0.57 mL, 5.0 mmol) disuelto en hexano (2.0 mL). Lentamente, se gotea hidruro de diisopropil aluminio (Dibal-H, 0.879 mL, 5.0 mmol), lo que aumenta la temperatura de la reacción. La disolución se refluja por 2h, para luego eliminar el hexano a vacío. Al líquido residual se le añade THF (3 mL) y se baja la temperatura hasta -50 °C. De manera muy controlada, se añade una disolución de I₂ (1.269 g, 5.0 mmol) en THF (5 mL). Cuando la disolución obtiene el color oscuro del yodo, se eleva la temperatura hasta los 25 °C. Se agita la mezcla por 30 min adicionales. Para finalizar la reacción, se gotea muy lentamente H₂SO₄ (20%), y cuando el burbujeo no es intenso, se añade la reacción sobre H₂O. A la mezcla resultante se le añade Et₂O (20 mL) y se filtra por una capa de Celite[®]. El filtrado se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. Se obtiene 0.347 g de producto, equivalente a un 38% de rendimiento.

II.4.3 Caracterización de los productos sintetizados



2-fenil-5-(*o*-tolil)-4-pentin-2-ol (108). IR (film): ν_{\max} 3554, 3429, 2222, 1601, 1485, 1446, 1069 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (m, 2H, **H2'**), 7.38 (m, 2H, **H3'**), 7.32 (m, 1H, **H6''**), 7.28 (m, 1H, **H4'**), 7.18 (m, 1H, **H4''**), 7.15 (m, 1H, **H3''**), 7.10 (m, 1H, **H5''**), 3.06 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, **H3a**)*, 2.96 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, **H3b**)*, 2.51 (s, 1H, **OH**), 2.26 (s, 3H, **H7''**), 1.71 (s, 3H, **H1**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 146.7 (**C1'**), 140.3 (**C2''**), 132.1 (**C6''**), 129.5 (**C3''**), 128.4 (**C3'**), 128.1 (**C4''**), 127.2 (**C4'**), 125.6 (**C5''**), 125.0 (**C2'**), 123.1 (**C1''**), 89.8 (**C4**), 82.9 (**C5**), 73.8 (**C2**), 36.0 (**C3**), 29.6 (**C1**), 20.8 (**C7''**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (78), 77.1 (15), 115.1 (10), 121.1 (100), 130 (57), HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$ 250.1358, encontrado 250.1352.

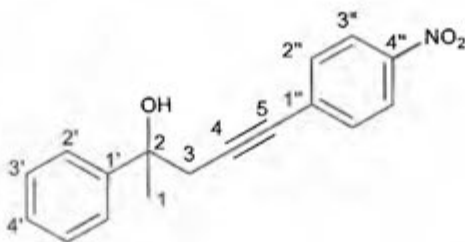
*Señales intercambiables



2-fenil-5-(2-metoxifenil)-4-pentin-2-ol (110). IR (film): 3504, 2233, 1492, 1463, 1102 ν_{\max} cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (m, 2H, **H2'**), 7.37 (m, 2H, **H3'**), 7.30 (m, 1H, **H4'**), 7.27 (m, 1H, **H6''**), 7.24 (m, 1H, **H4''**), 6.88 (m, 1H, **H3''**), 6.85 (m, 1H, **H5''**), 3.87 (s, 3H, **H7''**), 3.00 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, **H3a**)*, 2.94 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, **H3b**)*, 1.72 (s, 3H, **H1**); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 160.4 (**C2''**), 146.8 (**C1'**), 133.0 (**C6''**), 129.5 (**C4''**), 128.3 (**C3'**), 127.0 (**C4'**), 124.9 (**C2'**), 120.5 (**C5''**), 112.5 (**C1''**), 110.6 (**C3''**), 90.5 (**C4**), 80.6 (**C5**), 73.6 (**C2**), 55.9 (**C7''**), 36.3 (**C3**), 29.4 (**C1**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (78), 77.1 (21), 115.1 (20),

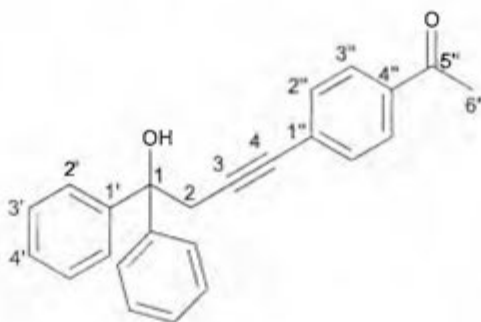
121.1 (95), 131.1 (33), 146.1 (100); HRMS (ESI, V⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉O₂ 267.1385, encontrado 267.1390.

*Señales intercambiables



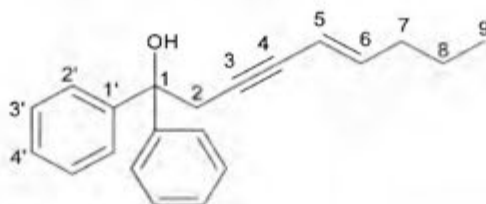
2-fenil-5-(4-nitrofenil)-4-pentin-2-ol (112). IR (KBr): ν_{\max} 3546, 3412, 2223, 1593, 1493, 1446, 1107 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (m, 2H, H_{3''}), 7.53 (m, 1H, H_{2'}), 7.45 (m, 2H, H_{2''}), 7.39 (m, 2H, H_{3'}), 7.30 (m, 1H, H_{4'}), 3.02 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H_{3a})*, 2.94 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H_{3b})*, 2.34 (s. ancho, 1H, OH), 1.73 (s, 3H, H₁); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 147.0 (C_{4''}), 146.3 (C_{1'}), 132.5 (C_{2''}), 130.4 (C_{1''}), 128.5 (C_{3'}), 127.4 (C_{4'}), 124.9 (C_{2'}), 123.6 (C_{3''}), 92.3 (C₄), 82.3 (C₅), 73.9 (C₂), 36.0 (C₃), 29.4 (C₁); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (58), 77.1 (10), 121.1 (100), 161.1 (5), 122.1 (10); HRMS (ESI, V⁺): m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₁₆NO₃ 282.1130, encontrado 282.1125.

*Señales intercambiables

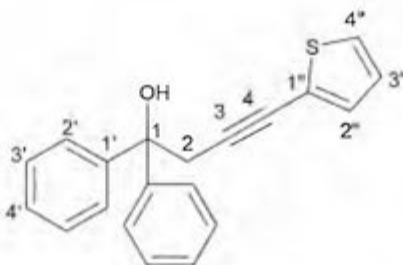


1-(4-(4,4-difenil-1-butin-4-ol)fenil)-1-etanona (114). IR (KBr): ν_{\max} 3498, 2225, 1670, 1598, 1267 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{3''}), 7.49 (m, 4H, H_{2'}), 7.35 (m, 4H, H_{3'}), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{2''}), 7.28 (m, 2H, H_{4'}), 3.40 (s, 2H, H₂), 2.56 (s, 3H, H_{6''}); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 197.3 (C_{5''}), 145.5 (C_{1'}), 136.1 (C_{4''}), 131.8 (C_{2''}), 128.2 (C_{3'}), 128.1 (C_{3''}), 128.0 (C_{1''}), 127.4 (C_{4'}), 126.2 (C_{2'}), 89.5 (C₃), 83.3 (C₄), 77.6 (C₁), 34.6 (C₂), 26.6

(C6''); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (9), 77.1 (48), 105.1 (85), 158.1 (28), 183.1 (100), 322.2 ($M^+ - H_2O$, 10); HRMS (ESI, V^+): m/z [$M + H$] $^+$ calculado para $C_{24}H_{21}O_2$ 341.1542, encontrado 341.1541. p.f = 123 – 124 °C.

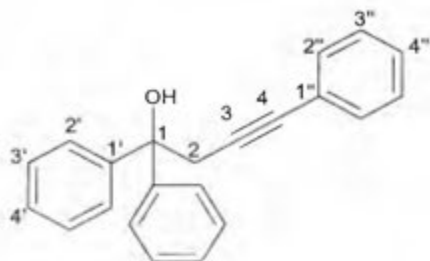


(E)-1,1-difenil-5-en-3-decin-1-ol (116). IR (film): ν_{max} 3500, 3082, 1968, 1599, 1447 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (m, 4H, H2'), 7.32 (m, 4H, H3'), 7.24 (m, 2H, H4'), 6.00 (m, 1H, $J = 1.6, 7.1, 16.0$ Hz, H6), 5.37 (m, 1H, $J = 1.7, 7.1, 16.0$ Hz, H5), 3.25 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz, H2), 2.61 (s, 1H, OH), 2.02 (m, 2H, $J = 1.6, 7.1, 16.0$ Hz, H7), 1.37 (m, 1H, H8), 0.88 (t, 3H, H9); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.9 (C1'), 144.8 (C6), 128.2 (C3'), 127.3 (C4'), 126.3 (C2'), 109.4 (C5), 83.7 (C3), 83.6 (C4), 77.4 (C1), 35.1 (C7), 34.5 (C2), 22.0 (C8), 13.8 (C9); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 51.1 (10), 77.1 (5), 108.1 (20), 183.1 (85), 262.1 (100); HRMS (ESI, V^+): m/z [$M + H$] $^+$ calculado para $C_{22}H_{25}O$ 305.1905, encontrado 305.1905.

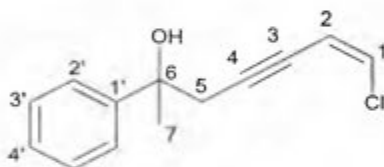


1,1-difenil-4-(2-tiofenil)-3-butin-1-ol (118). IR (KBr): ν_{max} 3525, 3470, 2219, 1447, 1425, 1341 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (m, 4H, H2'), 7.35 (m, 4H, H3'), 7.27 (m, 2H, H4'), 7.17 (dd, 1H, $J = 1.2, 5.2$ Hz, H4''), 7.05 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.7$ Hz, H2''), 6.90 (dd, 1H, $J = 3.7, 5.2$ Hz, H3''), 3.39 (s, 2H, H2), 2.96 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.7 (C1'), 131.9 (C2''), 128.3 (C3'), 127.4 (C4'), 126.9 (C4''), 126.8 (C3''), 126.4 (C2''), 123.2 (C1''), 89.9 (C3), 77.9 (C4), 77.6 (C1), 34.9 (C2); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 51.0 (8), 77.0 (50), 105.0

(82), 122.0 (14), 183.0 (100), 286.0 ($M^+ - H_2O$, 10); HRMS (ESI, V^+): m/z [$M + H$] $^+$ calculado para $C_{20}H_{17}OS$ 305.1000, encontrado 305.1005. p.f = 68 – 70 °C.



1,1,4-trifenil-3-butin-1-ol (105). IR (KBr): ν_{max} 3560, 1487, 1446, 1347, 1278, 1167 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (m, 4H, $H_{2'}$), 7.34 (m, 4H, $H_{4'}$), 7.28-7.24 (m, 7H, $H_{4'}$, $H_{2''}$, $H_{3''}$, $H_{4''}$), 3.37 (s, 2H, H_2), 3.00 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.8 ($C_{1'}$), 131.8 ($C_{3''}$), 128.3 ($C_{2''}$), 128.3 ($C_{3'}$), 128.2 ($C_{4''}$), 127.4 ($C_{4'}$), 126.4 ($C_{2'}$), 34.6 (C_2); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 51.0 (8), 77.0 (43), 105.0 (78), 115.0 (13), 183.0 (100), 280.0 ($M^+ - H_2O$, 10); HRMS (ESI, V^+): m/z [$M + H$] $^+$ calculado para $C_{22}H_{19}O$ 299.1436, encontrado 299.1431.



(Z)-1-cloro-6-fenil-1-en-3-heptin-6-ol (121). IR (KBr): ν_{max} 3401, 2214, 1601, 1494, 1446, 1098 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (m, 2H, $H_{2'}$), 7.36 (m, 2H, $H_{3'}$), 7.27 (m, 1H, $H_{4'}$), 6.34 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_1), 5.83 (dt, 1H, $J = 2.2, 7.4$ Hz, H_2), 2.95 (dd, 1H, $J = 2.2, 16.9$ Hz, H_5), 2.89 (dd, 1H, $J = 2.2, 16.9$ Hz, $H_{5'}$), 2.50 (s, 1H, OH), 1.69 (s, 3H, H_7); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.5 ($C_{1'}$), 128.4 ($C_{3'}$), 128.3 (C_1), 127.2 ($C_{4'}$), 124.9 ($C_{2'}$), 112.1 (C_2), 94.8 (H_4), 78.1 (C_3), 73.6 (C_6), 36.1 (C_5), 29.4 (C_7); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (76), 77.1 (15), 99.0 (4), 105.1 (8), 121.1 (100), 183.2 ($M^+ - HCl$, 10) HRMS (ESI, V^+): m/z [$M^+ - HCl$] calculado para $C_{13}H_{13}O$ 185.0966, encontrado 185.0968.

Capítulo III: Diseño y síntesis de alcoholes homopropargílicos con actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas.

III. 1 Introducción

III.1.1 Antecedentes

Con el descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming en 1928, se inició la era de los antibióticos. Estos compuestos tienen la habilidad de eliminar o interrumpir el proceso de desarrollo en las bacterias. El tratamiento efectivo de las infecciones bacterianas ha sido un componente esencial en la medicina moderna durante los últimos 70 años.¹³⁷ Aún con todas las ventajas que proveen los antibacterianos, la capacidad intrínseca de las bacterias para desarrollar resistencia a los antibióticos, aunado al mal uso de estos por parte de los seres humanos, han extendido un problema de magnitudes globales, denominado multirresistencia bacteriana.

Las bacterias son intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos; asimismo, pueden desarrollar resistencia a los medicamentos vía mutaciones en los genes cromosomales o por transferencia genética horizontal.¹³⁸ Los mecanismos por medio de los cuales las bacterias generan resistencia se pueden resumir en cuatro categorías:¹³⁹

1. Modificación enzimática del antibiótico: Se realiza un cambio en la estructura del medicamento para que se pierda la funcionalidad, por medio de la expresión de enzimas.

2. Bombas de salida: proteínas especializadas, ubicadas en la pared celular, bombean los antimicrobianos ubicados dentro del espacio periplásmico y los expulsan fuera del microorganismo.

3. Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: modificaciones en la capa lipídica restringen el paso de los medicamentos.

4. Alteraciones del sitio de acción: las bacterias pueden realizar modificaciones en el sitio donde se une un antibiótico para interrumpir las funciones vitales de este.

Al generar resistencia, los tratamientos de infecciones bacterianas se tornan más limitados, costosos, tóxicos, o en algunos casos inexistentes.¹⁴⁰ De acuerdo a los centros de prevención y control de enfermedades de los Estados Unidos, cerca de dos millones de personas anuales en este país adquieren infecciones provocadas por bacterias multirresistentes, de las cuales 23 000 han sido fatales.¹⁴¹

La continua aparición de bacterias multirresistentes llama a la necesidad de descubrir y desarrollar nuevas clases de medicamentos para mantener la salud pública en un buen estado.¹⁴² Solamente cuatro antibióticos de una clase estructural novedosa han salido al mercado en los últimos 40 años, daptomicina,¹⁴³ linezolid,¹⁴⁴ fidaxomicina¹⁴⁵ y bedaquilina¹⁴⁶. Además, es importante el hecho de que estos compuestos solamente son efectivos contra bacterias tipo Gram positivo, lo que deja a las bacterias multirresistentes tipo Gram negativo con un menor número de opciones para su tratamiento.¹⁴⁷

Los patógenos Gram negativos más sobresalientes incluyen a *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter species*; y por parte de las Gram positivas se encuentran *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*. Estas bacterias se conocen comúnmente como los patógenos "ESKAPE".¹⁴⁸ En el caso de las Gram negativas, la última opción de tratamiento recae en el uso de colistina, un polipéptido macrocíclico con fuertes efectos nefrotóxicos.¹⁴⁷

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos que se puedan utilizar contra bacterias superresistentes, se ha visto condicionado por una serie de infortunadas circunstancias. Primero, la investigación en productos antibacteriales no se ha desarrollado en su máximo potencial;^{149,150} segundo, los modelos de negocios de las grandes farmacéuticas no ven tan rentable el desarrollo de nuevos antimicrobianos,^{151,152} lo que ha causado una reestructuración dentro de las

empresas, con el resultado de una pérdida en financiamiento y equipo humano, traducido a una menor capacidad para el descubrimiento de fármacos.¹⁵³

En la era dorada de los antibacterianos (1940-1960), se descubrieron la gran mayoría de los compuestos utilizados hoy en día, β -lactamas, aminoglucósidos, tetraciclinas, glicopéptidos, macrólidos, cloranfenicoles, ansamicinas y estreptograminas.¹⁵⁴ Muchas de las vías por las cuales estos antibióticos ejercen un efecto bactericida o bacteriostático han podido ser caracterizadas, lo que da un potencial para el diseño y síntesis de nuevos tipos de fármacos.¹⁵⁵ Antraciclinas,¹⁵⁶ fosfoglicolípidos,¹⁵⁷ péptidos pequeños^{158,159} y β -lactamas,¹⁶⁰ han sido algunos de los compuestos diseñados sobre una base de los existentes y puestos a prueba.

Los alcoholes homopropargílicos han sido utilizados ampliamente en la síntesis de productos con actividad antibiótica, como en la preparación de bafilomicin V₁,¹⁶¹ ácido galantínico,¹⁶² 6-desoxieritronolida,¹⁶³ garvensintriol¹⁶⁴ y brefeldin A.¹⁶⁵ Cabe destacar que, en estos ejemplos, la unidad homopropargílica se encuentra enmascarada dentro de la estructura final, lo que quiere decir que el alcohol se presenta como un éter o un éster; el triple enlace reducido a un doble enlace u oxidado a un epóxido; el alcohol homopropargílico no es evidente *per se* dentro de los compuestos citados anteriormente.

Las nuevas tendencias en el descubrimiento de estructuras novedosas con propiedades antibióticas, han dejado de lado los compuestos naturales, y se han enfocado en moléculas pequeñas generalmente menores a los 250 Da, dado que pueden ser modificadas químicamente de manera sencilla y rápida.¹⁶⁶ Aunque los alcoholes homopropargílicos son ampliamente usados dentro de las rutas sintéticas de muchos compuestos antibacteriales, no existen referencias en las que se evalúe su capacidad antibiótica, especialmente los de estructuras relativamente sencillas.

III.1.2 Objetivos

El objetivo planteado para la elaboración de esta investigación fue:

- Sintetizar y evaluar la actividad antibacteriana de diversos alcoholes homopropargílicos, mediante las técnicas de difusión en agar y el lector de multidetección Biotek Synergy HT®.

III.2 Resultados y discusión

III.2.1 Pruebas preliminares y derivatizaciones.

Se pensó utilizar los alcoholes homopropargílicos (**8**), (**55**) y (**74**) sintetizados en la primera parte de esta tesis para evaluar su actividad antibacteriana contra varios microorganismos Gram positivos y Gram negativos. En los ensayos llevados a cabo en placas Petri de los compuestos seleccionados, se observó un halo de inhibición evidente, el resultado es interesante, dado que abre las puertas a muchas más aplicaciones de los alcoholes homopropargílicos. Posteriormente, la concentración inhibitoria mínima (CIM) para los alcoholes (**8**), (**74**) y (**55**) (**Cuadro X**, entradas 1, 2 y 3) fue obtenida la metodología de difusión en agar.

De los tres compuestos, el alcohol (**8**) fue el que mostró una actividad menor, al ser activo solamente contra cuatro de las siete bacterias utilizadas. Los compuestos (**74**) y (**55**) presentaron actividad contra seis de las siete bacterias. Dado los resultados de CIM para cada compuesto, fue evidente que el alcohol (**74**) presentaba valores más pequeños de inhibición que el producto (**55**). Además, el compuesto (**74**) fue activo contra todas las bacterias Gram negativo, lo que aumentó el interés en estudiar a fondo este alcohol homopropargílico.

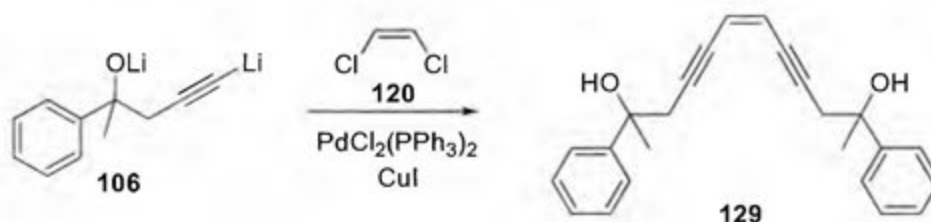
Con el fin de entender cuáles partes de la molécula eran vitales para mantener la actividad antibacteriana de la molécula, se procedió a modificar la molécula y observar si la concentración inhibitoria mínima incrementaba o por el contrario se veía disminuida. En la primera prueba, se utilizó alcohol homopropargílico (**123**) (**Cuadro X**, entrada 4), excluyendo al grupo fenilo y metilo, donde se obtuvo una pérdida total de la actividad biológica, ya que no se produjo ningún halo de inhibición en las placas Petri.

En la siguiente prueba, se eliminó el propargilo de la molécula base (**74**), trabajando con el 1-fenil-1-etanol (**124**) (**Cuadro X**, entrada 5), en este caso el compuesto no fue activo. De aquí se concluye que tanto el anillo bencénico, como la unidad homopropargílica son necesarias para la actividad antimicrobiana. En vista de los resultados negativos obtenidos de la eliminación de ciertas porciones

estructurales de (74), se decidió realizar cambios inicialmente sobre las partes más reactivas de esta, las cuales son el hidroxilo y el enlace triple terminal. Se propuso formar el alcóxido de sodio del compuesto (74), mediante su reacción con NaH, para formar la sal respectiva (125). En la entrada 6 del **Cuadro X**, se muestran las concentraciones inhibitorias mínimas para el compuesto (125). Los resultados son importantes por qué se obtiene inhibición en todas las bacterias utilizadas, además de que presentan valores más bajos que los obtenidos con (74). Estos resultados pueden estar asociados a un aumento de la solubilidad del compuesto (125).

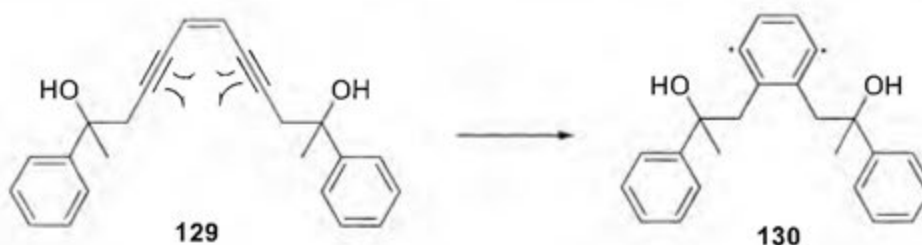
En búsqueda de una aproximación diferente, se llevó a cabo una reacción de acetilación sobre (74). El compuesto (126) (**Cuadro X**, entrada 7) no mostró ningún tipo de actividad sobre las bacterias. Este resultado evidencia que es necesaria la presencia del grupo hidroxilo para que el compuesto posea actividad. Por otro lado, la adición de un átomo de bromo en el carbono terminal *sp* (127) (**Cuadro X**, entrada 8), muestra resultados muy llamativos porque la actividad aumenta en comparación con (74). Al añadir un ácido carboxílico (128) (**Cuadro X**, entrada 9) a la estructura base, la actividad antibacteriana se mantiene, pero las concentraciones inhibitorias son más altas que las mostradas por el derivado bromado (127).

Con el fin de utilizar la metodología de acoplamiento desarrollada en este trabajo, se propuso sintetizar el endiino (129), a partir de la reacción entre (106) y el *cis*-dicloroetileno (120) (**Esquema 48**). Los endiinos son funcionalidades presentes en muchos productos naturales y exhiben una amplia actividad biológica. ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹



Esquema 48. Preparación del (Z)-2,11-dodeca-6-en-4,8-diino-2,11-diol (**129**) mediante el acoplamiento cruzado de (**106**) y (**120**).

Los endiinos pueden llevar a cabo un proceso de cicloaromatización, conocido comúnmente como ciclación de Bergman (**Esquema 49**).¹⁷⁰ Este proceso se relaciona con la actividad biológica de las moléculas, ya que induce ruptura del ADN.^{171,172} De manera no prevista, las condiciones de reacción favorecieron la formación del enino (**121**) (**Cuadro X**, entrada 10), el cual mostró actividad importante contra las bacterias Gram positivas principalmente.



Esquema 49. Ciclación de Bergman propuesta para el compuesto (**129**).

Los compuestos (**74**), (**125**) y (**127**) se compararon contra la ciprofloxacina (**131**) (**Figura 19**), un antibiótico comercial de amplio espectro de la familia de las carboxifluoroquinilinas,¹⁷³ con el fin de observar si las concentraciones inhibitorias mínimas se encontraban en el mismo rango del antibiótico comercial. Para este análisis se utilizó el lector de multidetección Biotek Synergy HT, con el fin de determinar la curva de crecimiento de los microorganismos y una concentración inhibitoria mínima de menor rango.

Las pruebas se realizaron contra las bacterias *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, bacterias Gram negativo y Gram positivo respectivamente. Los resultados mostraron que el set de compuestos seleccionados inhibe a la misma concentración (80.0 µg/mL) que la ciprofloxacina (**131**) contra la bacteria Gram

negativo (**Cuadro XI**). En comparación con la bacteria Gram positivo, los productos (**74**) y (**125**) mostraron la misma concentración (80.0 $\mu\text{g/mL}$) de inhibición que la ciprofloxacina (**131**), mientras que el alcohol (**127**) presentó una CIM en una dilución menor (160 $\mu\text{g/mL}$) a la del antibiótico comercial.

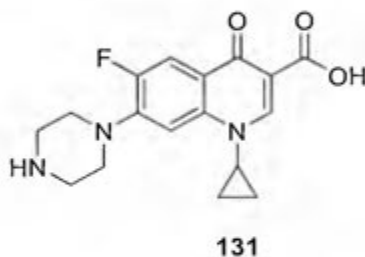
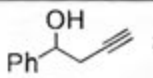
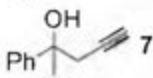
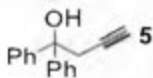
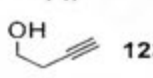
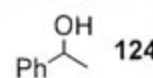
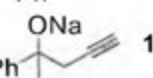
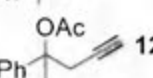
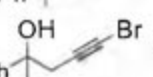
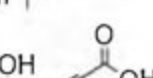



Figura 19. Estructura química de la ciprofloxacina (**131**), un antibiótico comercial de amplio espectro.

Una comparación con la estructura hidrocarbonada básica de los principales antibióticos no mostró ninguna semejanza con la estructura básica del alcohol (**74**).^{174,175} Además una búsqueda en las bases de datos CDrug¹⁷⁶ y Drugbank¹⁷⁷ no arrojó compuestos de estructura similar a los alcoholes sintetizados, lo que refuerza el hecho de que se tratan de estructuras novedosas con actividad antibacteriana. Por otra parte, al carecer de información no se puede realizar pensar en el tipo de mecanismo de acción que tienen los compuestos en la célula bacteriana.

Cuadro X. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de alcoholes homopropargílicos seleccionados contra una serie de bacterias Gram positivas y Gram negativas, utilizando la metodología de difusión en agar.

| Entrada | Compuesto | Concentración inhibitoria mínima (mg/mL) | | | | | | |
|---------|--|--|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | <i>Lactobacillus plantarum</i> | <i>Listeria monocytogenes</i> | <i>Leuconostoc mesenteroides</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Salmonella enteritidis</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| 1 |  8 | 50 | 25 | (-) | 25 | 50 | (-) | (-) |
| 2 |  74 | (-) | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 100 |
| 3 |  55 | 100 | 100 | 25 | 50 | 50 | (-) | 100 |
| 4 |  123 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 5 |  124 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 6 |  125 | 25 | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 50 |
| 7 |  126 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 8 |  127 | 12 | 25 | 50 | 12 | 25 | 25 | (-) |
| 9 |  128 | 25 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 10 |  121 | 20 | 20 | 20 | 20 | (-) | (-) | 20 |

Cuadro XI. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de ciprofloxacina (**131**) y una selección de alcoholes homopropargílicos, probados contra *Escherichia coli* (Gram negativa) y *Staphylococcus aureus* (Gram positiva), utilizando el lector de multidetección Biotek Synergy HT® para la determinación de los valores.

| Concentración inhibitoria mínima (µg/mL) | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Entrada | Compuesto | <i>Escherichia coli</i> | <i>Staphylococcus Aureus</i> |
| 1 | Ciprofloxacina (131) | 80.0 | 80.0 |
| 2 | (74) | 80.0 | 80.0 |
| 3 | (125) | 80.0 | 80.0 |
| 4 | (127) | 80.0 | 160 |

III.3 Conclusiones

Se evaluó la actividad biológica de varios alcoholes homopropargílicos contra una serie de bacterias Gram positivo y Gram negativo. Se encontró que el alcohol 2-fenil-4-pentin-2-ol (**74**) muestra una actividad biológica importante contra ambos tipos de bacterias. Este resultado es importante dado que se reporta el descubrimiento de una nueva estructura química con propiedades antibióticas.

Las derivatizaciones de la estructura base (**74**) mostraron que el grupo fenilo y el alcohol son imprescindibles para la actividad, ya que si se eliminan las propiedades antibióticas desaparecen. Se comprueba con la acetilación de hidroxilo (**119**) y la utilización del alcohol homopropargílico (**116**). Sucede lo mismo con el triple enlace, exceptuando que si este se modifica en la posición terminal la actividad biológica se mantiene e incluso aumenta.

En comparación contra un antibiótico comercial, ciprofloxacina (**124**), los alcoholes seleccionados tienen una concentración inhibitoria del mismo nivel contra *Escherichia coli*. En el caso de *Staphylococcus aureus*, solamente el alcohol (**120**) tiene una actividad menor.

Aunque se trata de una molécula sencilla, el alcohol (**74**) muestra una gran versatilidad a la derivatización, en vista de sintetizar derivados con una mayor capacidad antibiótica. Todos estos resultados deben enfocarse para la generación de un producto novedoso, para la lucha contra las infecciones de bacterias multirresistentes.

III. 4 Sección experimental

III.4.1 Consideraciones generales

El equipo empleado (cristalería, barras de agitación y jeringas) fue secado mediante calentamiento a 140 °C por espacio de 8 h mínimo, ensamblado en caliente y enfriado bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos sensibles al aire y humedad se manipularon dentro de una caja seca.

El THF y el Et₂O se emplearon recién destilados sobre potasio y sodio metálicos respectivamente, utilizando benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. El nitrógeno utilizado se hizo pasar por una columna conteniendo diédrita. Los demás reactivos utilizados se purificaron mediante pequeñas variaciones al procedimiento descrito por Perrin.⁸⁵

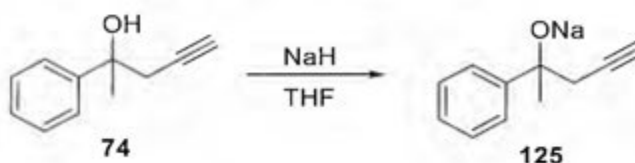
La temperatura de -78 °C se alcanzó mediante baños de mezclas saturadas de hielo seco en etanol. La valoración del *n*-BuLi se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Watson e Eastman.⁸⁶

Para el desarrollo de las cromatografías de capa delgada (TLC) se emplearon cromatofolios de gel de sílice de la casa comercial Merk. Como agentes reveladores se utilizó yodo en cristales, luz ultravioleta de onda corta y una disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol del 95%.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum 1000. Los análisis de GC-FID se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Agilent 7820A. Se utilizó un cromatógrafo Agilent 7820A acoplado a un detector de masas Agilent 5977E (Impacto electrónico 70 eV) para obtener los espectros de masas de baja resolución. Los espectros de ¹H-RMN (400 MHz) y ¹³C-RMN (100 MHz) se midieron en un espectrómetro Bruker Avance III 400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente durante todas las mediciones. Las mediciones de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un Synapt HMDS G1, Q-TOF de Waters. Las estructuras de rayos X se obtuvieron en un equipo Bruker D8 Venture. Para la resolución y refinamiento de las estructuras se utilizó el programa ShelXle.⁸⁷

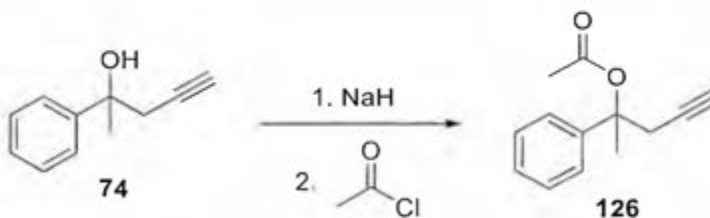
III.4.2. Procedimiento típico

Preparación del 2-fenil-4-pentin-2-óxido de sodio (**125**).



En una caja seca, se miden aproximadamente 0.060 g de NaH dispersos en aceite mineral, los cuales son adicionados a un balón de fondo redondo con pastilla de agitación y septum, los cuales han sido previamente tarados. El reactivo es lavado con THF (2 x 20mL) para eliminar el aceite mineral y los lavados eliminados a través de cánula bajo atmósfera de N₂. El disolvente remanente fue eliminado a vacío para obtener un sólido blanco correspondiente al NaH (4.04 mmol, 0.097 g). Seguidamente se añade THF (10 mL), luego se adiciona lentamente una disolución del alcohol (**74**) (4.00 mmol, 0.640 g) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. La suspensión de NaH en THF (color blanco) se torna de color café claro luego de 30 min y se observa la desaparición del NaH. La disolución se agita por 2h adicionalmente, para luego eliminar el disolvente mediante el rotavapor. Se obtienen 0.692 g del producto (**125**) para un 95% de rendimiento. El producto se utilizó sin ninguna purificación adicional.

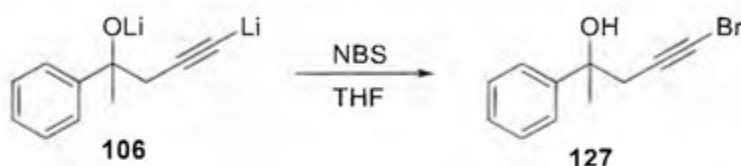
Preparación del acetato de 2-fenil-4-pentin-2-ilo (**126**).



En una caja seca, se miden aproximadamente 0.157 g de NaH dispersos en aceite mineral, los cuales son adicionados a un balón de fondo redondo con pastilla de agitación y septum, los cuales han sido previamente tarados. El reactivo es lavado con THF (2 x 20mL) para eliminar el aceite mineral y los

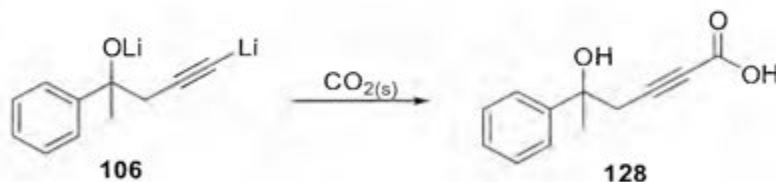
lavados eliminados a través de cánula bajo atmósfera de N_2 . El disolvente remanente fue eliminado a vacío para obtener un sólido blanco correspondiente al NaH (3.90 mmol, 0.094 g). Seguidamente se añade THF (10 mL), luego se adiciona lentamente una disolución del alcohol (**74**) (3.90 mmol, 0.624 g) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Luego de 1h de agitación, se gotea muy lentamente cloruro de acetilo (4.68 mmol, 0.367 g) disueltos en THF (5 mL) y se agita por 18h. La finalización y purificación de la reacción es la usual. Se obtienen 0.107 g de producto puro, para un rendimiento del 14%.

Preparación del 5-bromo-2-fenil-4-pentin-2-ol (**127**).



El intermediario (**106**) fue preparado a partir del procedimiento de Cabezas, Pereira y Amey.³⁰ A una disolución de (**106**) (8.2 mmol) en $Et_2O:Hex$ (1:1) se le añade a través de un embudo de adición de sólidos NBS (10.0 mmol, 1.77 g) y se agita por 18h. La finalización y purificación de la reacción es la usual. Se obtienen 1.176 g de producto puro, para un rendimiento del 60%.

Preparación del ácido 5-fenil-2-hexin-5-hidroxi carboxílico (**121**).



El intermediario (**106**) fue preparado a partir del procedimiento de Cabezas, Pereira y Amey.³⁰ Una disolución de (**106**) (8.2 mmol) en $Et_2O:Hex$ (1:1) fue añadida sobre una pastilla de hielo seco recién hecha y morterizada. El crudo de reacción se trató con una disolución saturada de $NaHCO_3$, para separar el ácido carboxílico del alcohol (**74**) que se formó adicionalmente (**Nota 1**). La fase acuosa

se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL). Se obtuvo 0.162 g de producto, para un rendimiento del 20%.

Nota 1. El ¹H-RMN del crudo de reacción muestra una relación del ácido: alcohol de (3:1).

Preparación de las bacterias.

La actividad antibacterial fue evaluada contra *Lactobacillus plantarum* (ATCC 14917), *Listeria monocytogenes* (ATCC 19116), *Leuconostoc mesenteroides* (ATCC 8293-2), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442). Todas las bacterias fueron amablemente suplidas por el Laboratorio de Bacteriología de la Escuela de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Preparación de suspensiones.

Cada microorganismo fue inoculado en un caldo de tripticasa de soya más levadura (Oxoid®) y cultivado a 37 °C hasta alcanzar la concentración deseada. La suspensión de las bacterias se cultivó hasta alcanzar 0.5 unidades del estándar de McFarland, (1,5 x10⁸ CFU/ml).

Método de difusión en agar.

Todas las pruebas se realizaron por duplicado. Cada microorganismo a ser probado se dispersó uniformemente con un hisopo de algodón estéril. Para *L. plantarum* y *L. mesenteroides* se utilizó agar MRS y agar de tripticasa de soya para las demás bacterias. Todas las placas de agar se prepararon utilizando 20 mL de agar y permitiendo que solidificara uniformemente. Cinco huecos de 7 mm de diámetro fueron cortados, dejando 20 mm de distancia entre cada uno. 100 µL de la suspensión inoculada fueron dispersados en las correspondientes placas de agar. 5 diluciones en serie de 100, 50, 25, 12.5 y 6 mg/mL se prepararon para cada compuesto. 50 µL de cada disolución fue añadida a cada hueco de la placa. Los sistemas de prueba se incubaron por 24 h a 35 °C bajo condiciones aeróbicas, excepto para *L. plantarum* y *L. mesenteroides* que se cultivaron bajo

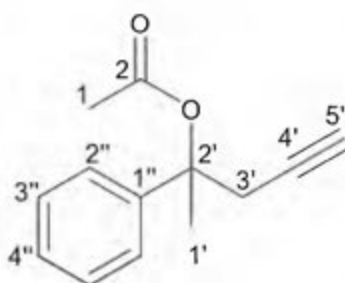
condiciones capnófilas. La concentración inhibitoria mínima se definió como la menor concentración de muestra que previno el crecimiento visible de las bacterias.

Ensayos bactericidas.

Para cada experimento se utilizó una placa de microtitulación para cultivo de tejidos de 96 pocillos. La mezcla del bioensayo consistió en 50 μ L de tripticasa de soya más levadura (Oxoid®). Se utilizaron 50 μ L de cada suspensión de bacterias (*E. coli* y *S. aureus*) así como 50 μ L de cada compuesto a las diferentes concentraciones (20, 10, 5.0, 2.5, 1.2, 0.62, 0.31, 0.16 y 0.078 mg/mL). Se utilizó un pocillo como control positivo y dos como control negativo (No se añadieron bacterias). Para cada bacteria se utilizaron 4 filas de pocillos, donde las primeras 3 eran para los productos sintetizados y la cuarta para el antibiótico comercial. En el primer pocillo se evaluó la concentración de 20 mg/mL y se siguió hasta las diluciones posteriores. La placa se cultivó por 24 h a 37 °C. El punto final se evaluó con el lector de multidetección Biotek Synergy HT. El protocolo incluyó una lectura a temperatura ambiente utilizando una longitud de onda de 450 nm.

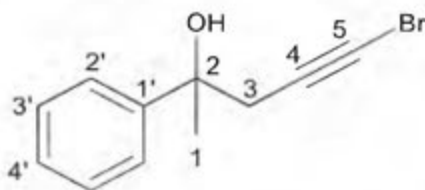
III.4.3 Caracterización de los productos sintetizados

La caracterización de los productos (**8**), (**74**) y (**55**) se encuentran en el Capítulo I. Los datos espectroscópicos de (**121**) se encuentran en la sección experimental del Capítulo II. Los compuestos (**123**) y (**24**) se obtuvieron de la casa Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.



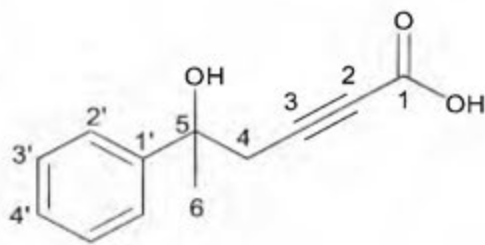
2-fenil-4-pentin-2-ilo (126). IR (film): ν_{\max} 3292, 2119, 1754, 1495, 1447, 1375, 1369, 1228, 1126 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 2H, **H2''**), 7.36 (m, 2H, **H3''**), 7.30 (m, 1H, **H4''**), 2.78 (dd, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H3'a**)*, 2.71 (d, $J = 2.6, 16.6$ Hz, 1H, **H3'b**)*, 2.19 (s, 3H, **H1**), 2.06 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, **H5'**) 1.65 (s, 3H, **H1'**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 39.1 (10), 43.1 (51), 77.1 (18), 105.1 (15), 121.1 (100), 142.1 (15), 163.1 (20), 202.2 (1).

*Señales intercambiables



5-bromo-2-fenil-4-pentin-2-ol (127). IR (film): ν_{\max} 3411, 2119, 1495, 1446, 1375, 1101 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 2H, **H2'**), 7.36 (m, 2H, **H3'**), 7.30 (m, 1H, **H4'**), 2.78 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, **H4a**)*, 2.71 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, **H4b**)*, 1.65 (s, 3H, **H6**); MS (EI) m/z (intensidad rel.) 43.1 (83), 77.1 (20), 105.1 (13), 116 (2), 121.1 (100), 222.1 (1).

*Señales intercambiables



Ácido 5-fenil-2-hexin-5-hidroxi carboxílico (128). IR (film): ν_{\max} 3400-2600, 2239, 1692, 1495, 1446, 1377, 1070 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 12.25 (s, 1H, COOH), 7.49 (m, 2H, H2'), 7.36 (m, 2H, H3'), 7.30 (m, 1H, H4'), 2.92 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H4a)*, 2.85 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H4b)*, 1.65 (s, 3H, H6).

*Señales intercambiables

Bibliografía

- (1) Pereira, A. Un nuevo método para la preparación del 1,3-dilitiopropino y sus aplicaciones en síntesis, Tesis de maestría, Universidad de Costa Rica, 2002.
- (2) Yadav, J. S.; Maiti, A. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 4955–4961.
- (3) Nicolaou, K. C.; Skokotas, G.; Furuya, S.; Suemune, H.; Nicolaou, D. C. *Angew. Chem. Int. Ed* **1990**, *29* (9), 1064–1067.
- (4) Tlais, S. F.; Dudley, G. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 570–577.
- (5) Chen, S.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4349–4357.
- (6) Dupuis, G.; Berland, N. Frontalin: origin and synthesis <http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/fronta4.htm>.
- (7) Bartlett, P. A.; Marlowe, C. K.; Connolly, P. J.; Banks, K. M.; Chui, D. W.; Dahlberg, P. S.; Haberman, M.; Kim, J. S.; Klassen, K. J.; Lee, R. W.; Lum, R. T.; Mebane, E. W.; Ng, J. A.; Ong, J.; Sagheb, N.; Smith, B.; Yu, P. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61*, 816.
- (8) Kurono, N.; Sugita, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2000**, *56* (6), 847–854.
- (9) Lee, A. S.; Chu, S.; Chang, Y.; Wang, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1551–1553.
- (10) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Tino, R.; Umani-ronchi, A.; Ciamician, D. C. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1063–1069.
- (11) Meloche, J. L.; Vednor, P. T.; Gianino, J. B.; Oliver, A. G.; Ashfeld, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5025–5028.
- (12) Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5050–5051.
- (13) Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6782–6783.

- (14) Daniels, R. G.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1579–1582.
- (15) Makosza, M.; Grela, K.; Fabianowski, W. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 9575–9580.
- (16) Chattopadhyay, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104–6107.
- (17) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1411–1414.
- (18) Brown, H. C.; Khirel, U. R.; Racberlaz, U. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 15–18.
- (19) Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88–91.
- (20) Yanagisawa, A.; Suzuki, T.; Koide, T.; Okitsu, S.; Arai, T. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3* (10), 1793–1800.
- (21) Shinokubo, H.; Miki, H.; Yokoo, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *51* (43), 11681–11692.
- (22) Viola, A.; Macmillan, J. H.; Yates, B. L.; Proverb, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (3), 6967–6974.
- (23) Justicia, J.; Sancho-Sanz, I.; Álvarez-Manzaneda, E.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295–2300.
- (24) Danheiser, R.; Carini, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (2), 3925–3927.
- (25) Tamaru, Y.; Goto, S.; Tanaka, A.; Shimizu, M.; Kimura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 878–880.
- (26) Loh, T. P.; Lin, M. J.; Tan, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (3), 507–509.
- (27) Zweifel, G.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4565–4567.
- (28) Ghosh, P.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (39), 5202–5205.
- (29) Hooz, J.; Cabezas, J.; Musmanni, S.; Calzada, J. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 120.

- (30) Cabezas, J.; Pereira, A.; Amey, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (39), 6819–6822.
- (31) Freitas, J. J. R.; Couto, T. R.; Cavalcanti, I. H.; Freitas, J. C. R.; Barbosa, Q. P. S.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 760–765.
- (32) Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342–4353.
- (33) Fandrick, D. R.; Reeves, J. T.; Bakonyi, J. M.; Nyalapatla, P. R.; Tan, Z.; Niemeier, O.; Akalay, D.; Fandrick, K. R.; Wohlleben, W.; Ollenberger, S.; Song, J. J.; Sun, X.; Qu, B.; Haddad, N.; Sanyal, S.; Shen, S.; Ma, S.; Byrne, D.; Chitroda, A.; Fuchs, V.; Narayanan, B. A.; Grinberg, N.; Lee, H.; Yee, N.; Brenner, M.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3592–3615.
- (34) Fandrick, D. R.; Hart, C. A.; Okafor, I. S.; Mercadante, M. A.; Sanyal, S.; Masters, J. T.; Sarvestani, M.; Fandrick, K. R.; Stockdill, J. L.; Grinberg, N.; Gonnella, N.; Lee, H.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6192–6195.
- (35) Spindola, H. M.; Vendramini-costa, D. B.; Rodrigues, M. T.; Foglio, M. A.; Pilli, R. A.; Carvalho, J. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *102*, 133–138.
- (36) Lin, M.; Loh, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13042–13043.
- (37) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889–898.
- (38) Loh, T.; Lin, M.; Tan, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507–509.
- (39) Ding, C.; Hou, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914–1937.
- (40) Kundu, A.; Prabhakar, S.; Vairamani, M.; Roy, S. *Organometallics.* **1999**, *18*, 2782–2785.
- (41) Banerjee, M.; Roy, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2137–2140.

- (42) Wu, X.-F.; Neumann, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3141–3160.
- (43) Trost, B. M.; Ngai, M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900–1903.
- (44) Fandrick, D. R.; Johnson, C. S.; Fandrick, K. R.; Reeves, T.; Tan, Z.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *12*, 748–751.
- (45) Yu, C.; Kim, J.; Shin, M.; Cho, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5487–5490.
- (46) Konishi, S.; Hanawa, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 1603–1605.
- (47) Stec, J.; Henderson, A. R.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1112–1115.
- (48) Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095–12096.
- (49) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561–568.
- (50) Jackson, K. L.; Henderson, J. A.; Motoyoshi, H.; Phillips, A. J.; Daisuke, P.; Blunt, J.; Munro, M.; Pettit, G. R.; Kishi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *14*, 2346–2350.
- (51) Liu, S.; Kim, J. T.; Dong, C.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4520–4523.
- (52) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701–710.
- (53) Smith, J. A.; Wilson, L.; Azarenko, O.; Zhu, X.; Lewis, B. M.; Littlefield, B. A.; Jordan, M. A. *Biochemistry.* **2010**, *49*, 1331–1337.
- (54) Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Reeves, J. T.; Gao, J.; Ma, S.; Li, W.; Lee, H.; Grinberg, N.; Lu, B.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10332–10335.
- (55) Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Tang, W.; Capacci,

- A. G.; Rodriguez, S.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600–7601.
- (56) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812–3813.
- (57) Marshall, J. A.; Eidam, P.; Eidam, H. S.; Uni, V.; Road, M.; Box, P. O.; Charlottes, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844.
- (58) Marshall, J. a. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153–8166.
- (59) Aurrecoechea, M.; Fan, R.; Gorgojo, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1893–1901.
- (60) Fu, F.; Le, K.; Hoang, M.; Loh, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3437–3439.
- (61) Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11629–11636.
- (62) Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*; McGraw-Hill: New York, 1962.
- (63) Carey, F.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 5ta ed.; Springer: New York, 2007.
- (64) Hooz, J.; Calzada, J.; McMaster, D. *Tetrahedron Lett* **1985**, *26* (3), 271–274.
- (65) Cabezas, J. A.; Alvarez, L. X. *Tetrahedron Lett* **1998**, *39*, 3935–3938.
- (66) Cabezas, J. A.; Pereira, A. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2594–2597.
- (67) Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Berl, V.; Schein, K.; Wetterich, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4095–4097.
- (68) Roush, W. R.; Neitz, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4906–4912.
- (69) Cabezas, J. A.; Vásquez, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1894–1897.
- (70) Forshey, D. R.; Cooper, J. C.; Martindill, G. H.; Kuchta, J. M. *Fire Technol.* **1969**, *5* (2), 100–111.
- (71) Canty, A. J.; Denney, M. C.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics*

- 2004, 23 (5), 1122–1131.
- (72) Rieke, R. D.; Bales, S. E.; Hudnall, P. M.; Burns, T. P.; Poindexter, G. S. *Org. Synth.* **1988**, 6, 845.
- (73) Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 2 ed.; Thieme: Stuttgart, 2008.
- (74) Levine, R.; Kadunce, W. *Chem. Commun.* **1970**, 922–923.
- (75) Yamataka, H.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2573–2575.
- (76) Armstrong, D. R.; Brouillet, E. V.; Kennedy, A. R.; Garden, J. a; Granitzka, M.; Mulvey, R. E.; Trivett, J. J. *Dalt. Trans.* **2014**, 43, 14409–14423.
- (77) Hatano, M.; Matsumura, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 573–576.
- (78) Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 817–818.
- (79) Klein, J.; Medlik-Balan, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 877–878.
- (80) Cripps, H. N.; Kiefer, E. F. *Org. Synth.* **1962**, 42 (September), 12.
- (81) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*; Editorial Alhambra: Madrid, 1980.
- (82) Bond Lengths and Energies
<http://www.science.uwaterloo.ca/~cchieh/cact/c120/bondel.html>.
- (83) Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 891–892.
- (84) Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis. Vol. 1: General Discussions and Organometallics of Main Group Metals in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1980.
- (85) Perrin, D.; Armarego, W. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ra ed.; Pergamon Press: New York, 1995.

- (86) Watson, S.; Eastman, J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 165.
- (87) Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *J. Appl. Cryst.* **2011**, *44*, 1281–1284.
- (88) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- (89) Hegedus, L.; Söderberg, B. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 3ra ed.; University Science Books: Sausalito, California, 2010.
- (90) Crabtree, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th ed.; Wiley: New Jersey, 2014.
- (91) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- (92) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- (93) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- (94) Bäckvall, J.-E. *Sci. Backgr. Nobel Prize Chem.* **2010**.
- (95) Wu, X. F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (48), 9047–9050.
- (96) Overman, E.; Hong, C.; Kado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029.
- (97) Hirashima, S.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9873–9874.
- (98) Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072–6094.
- (99) García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634.
- (100) Tamao, K.; Miyaura, N. In *Cross-Coupling Reactions*; Miyaura, N., Ed.;

Springer: Berlin, 2002; pp 1–6.

- (101) García, M. Theoretical Study on Pd-catalyzed Cross Coupling Reactions, Universitat Autònoma de Barcelona, 2012.
- (102) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186–2214.
- (103) Bates, R. *Organic Synthesis Using Transition Metals*, 2 ed.; Wiley: West Sussex, 2012.
- (104) Nolley, J. P.; Heck, R. F. *J. Org. Chem* **1972**, *37*, 2320–2322.
- (105) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- (106) Hansen, M. M.; Kallman, N. J.; Koenig, T. M.; Linder, R. J.; Richey, R. N.; Rizzo, J. R.; Ward, J. A.; Yu, H.; Zhang, T. Y.; Mitchell, D. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 208–217.
- (107) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- (108) Grosjean, C.; Henderson, A. P.; He, D.; Ilyashenko, G.; Knowles, J. P.; Whiting, A.; Wright, A. R. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 434–441.
- (109) Nambo, M.; Keske, E. C.; Rygus, J. P. G.; Yim, J. C.; Crudden, C. M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1108–1112.
- (110) Lei, P.; Meng, G.; Szostak, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1960–1965.
- (111) Cole, K. P.; Campbell, B. M.; Forst, M. B.; Groh, J. M.; Hess, M.; Johnson, M. D.; Miller, R. D.; Mitchell, D.; Polster, C. S.; Reizman, B. J.; Rosemeyer, M. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 820–830.
- (112) Xu, Z.; Negishi, E. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4311–4314.
- (113) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540–1552.

- (114) Dieck, H.; Heck, F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- (115) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (116) Schilz, M.; Plenio, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2798–2807.
- (117) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- (118) Frigoli, S.; Fuganti, C.; Malpezzi, L.; Serra, S. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 646–650.
- (119) Zhang, Z.; Xie, H.; Li, H.; Gao, L.; Song, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4706–4709.
- (120) Zhou, J.; Gao, B.; Xu, Z.; Ye, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6948–6951.
- (121) Cranwell, P. B.; Peterson, A. M.; Littlefield, B. T. R.; Russell, A. T. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*, 1110–1114.
- (122) A, D.; Sarmah, M.; Bora, U.; Thakur, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3760–3763.
- (123) Qi, X.; Jiang, L.; Wu, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1706–1710.
- (124) Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919–3922.
- (125) González-Gómez, J. C.; Uriarte, E. *Synlett* **2003**, *14*, 2225–2227.
- (126) Shin, J.; Shin, S.; Cho, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8015–8018.
- (127) Shi, J.; Van De Water, R.; Hong, K.; Lamer, R. B.; Weichert, K. W.; Sandoval, C. M.; Kasibhatla, S. R.; Boehm, M. F.; Chao, J.; Lundgren, K.; Timple, N.; Lough, R.; Ibanez, G.; Boykin, C.; Burrows, F. J.; Kehry, M. R.; Yun, T. J.; Harning, E. K.; Ambrose, C.; Thompson, J.; Bixler, S. A.; Dunah, A.; Snodgrass-Belt, P.; Arndt, J.; Enyedy, I. J.; Li, P.; Hong, V. S.; McKenzie, A.; Biamonte, M. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7786–7795.
- (128) Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*,

340–343.

- (129) Debnath, S.; Mondal, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3940–3948.
- (130) Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210–3213.
- (131) Hubin, T. J.; Alcock, N. W.; Busch, D. H. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, 1404–1406.
- (132) Blake, A. J.; Gould, R.; Hyde, T. I.; Schroder, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1730–1732.
- (133) Blake, A. J.; Gould, R.; Hyde, T.; Schroder, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 431–433.
- (134) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Cohen, H.; Giorgi, C.; Golub, G.; Meyerstein, D.; Navon, N.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1998**, 1625–1631.
- (135) Li, J. H.; Liang, Y.; Xie, Y. X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4393–4396.
- (136) Ibrahim, S. R. M.; Abdallah, H. M.; El-Halawany, A. M.; Mohamed, G. A. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 197–220.
- (137) Blaskovich, M. A. T.; Zuegg, J.; Elliott, A. G.; Cooper, M. A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 285–287.
- (138) Blair, J. M. A.; Webber, M. A.; Baylay, A. J.; Ogbolu, D. O.; Piddock, L. J. V. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 42–51.
- (139) Tafur, J.; Torres, J.; Villegas, M. *Infect* **2008**, *12*, 227.
- (140) Tijerino, A.; Jiménez, A.; Bolaños, H.; Chanto, G.; Acuña, M. *Informe de vigilancia: Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos.*; Costa Rica, 2010.
- (141) Services, U. . D. of H. and H. *Antibiotic resistance threats in the United States*; 2013.
- (142) Ichikawa, S.; Yamaguchi, M.; Hsuan, L. S.; Kato, Y.; Matsuda, A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 151–156.

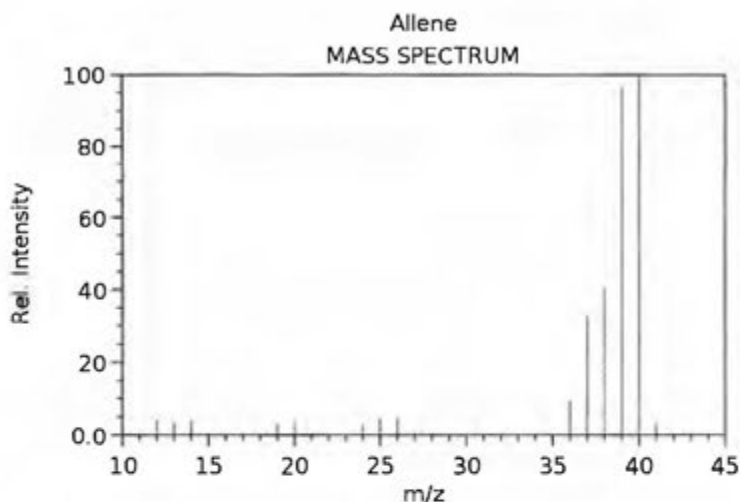
- (143) Raja, A.; LaBonte, J.; Lebbos, J.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 943–944.
- (144) Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010–2023.
- (145) Scott, L. J. *Drugs.* **2013**, *73*, 1733–1747.
- (146) Fox, G. J.; Menzies, D. *Infec. Dis. Ther.* **2013**, *2*, 123–144.
- (147) Huggins, W. M.; Minrovic, B. M.; Corey, B. W.; Jacobs, A. C.; Melander, R. J.; Sommer, R. D.; Zurawski, D. V; Melander, C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 27–31.
- (148) Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Bradley, J. S.; Edwards, J. E.; Gilbert, D.; Rice, L. B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 1–12.
- (149) Saleem, M.; Nazir, M.; Ali, M. S.; Hussain, H.; Lee, Y. S.; Riaz, N.; Jabbar, A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 238–254.
- (150) Butler, M. S.; Blaskovich, M. a; Cooper, M. a. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 571–591.
- (151) Kinch, M.; Patridge, E.; Plummer, M.; Hoyer, D. *Drug Discov. Today.* **2014**, *19*, 1283–1287.
- (152) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 711–713.
- (153) Moloney, M. *Trends Pharmacol. Sci.* **2016**, *37*, 689–701.
- (154) Walsh, C. T.; Wencewicz, T. A. *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 7–22.
- (155) Kohanski, M. A.; Dwyer, D. J.; Collins, J. J. *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, *8*, 423–435.
- (156) Chaires, J. B.; Leng, F.; Przewloka, T.; Fokt, I.; Ling, Y. H.; Perez-Soler, R.; Priebe, W. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 261–266.
- (157) Yuan, Y.; Fuse, S.; Ostash, B.; Sliz, P.; Kahne, D.; Walker, S. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 429–436.

- (158) Cherkasov, A.; Hilpert, K.; Jenssen, H.; Fjell, C. D.; Waldbrook, M.; Mullaly, S. C.; Volkmer, R.; Hancock, R. E. W. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *4*, 65–74.
- (159) Deshayes, S.; Xian, W.; Schmidt, N. W.; Kordbacheh, S.; Lieng, J.; Wang, J.; Zarmer, S.; Germain, S. S.; Voyen, L.; Thulin, J.; Wong, G. C. L.; Kasko, A. M. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 793–804.
- (160) Broccolo, F.; Cainelli, G.; Caltabiano, G.; Cocuzza, C. E. A.; Fortuna, C. G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Musumarra, G.; Musumeci, R.; Quintavalla, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2804–2811.
- (161) Marshall, J. a; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733–740.
- (162) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *48*, 5754–5757.
- (163) Gao, X.; Woo, S. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4223–4226.
- (164) Yadav, J.; Reddy, U. V. S.; Anusha, B.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5529–5531.
- (165) Raghavan, S.; Yelleni, M. K. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10912–10921.
- (166) Waldrop, G. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 397–399.
- (167) Golik, J.; Clardy, J.; Dubay, G.; Groenewold, G.; Kawaguchi, H.; Konishi, M.; Krishnan, B.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3461–3462.
- (168) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G.; Mcgahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468.
- (169) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; Vanduyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715–3716.
- (170) Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661.

- (171) Walker, S.; Gange, D.; Gupta, V.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3197–3206.
- (172) Walker, S.; Valentine, K. G.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6428–6429.
- (173) Drakopoulos, A. I.; Ioannou, P. C. *Anal. Chim. Acta* **1997**, *354*, 197–204.
- (174) Harvey, R. A.; Clark, M. A.; Finkel, R.; Rey, J. A.; Whalen, K. *Pharmacology*, 5ta ed.; Lippincott, Williams and Wilkins, 2012.
- (175) Seija, V.; Vignoli, R. *Principales grupos de antibióticos*, 2da ed.; FEFMUR, 2006.
- (176) BSB. CDrug <http://bsb.kiz.ac.cn/CDRUG/>.
- (177) Wishart, D. S.; Knox, C.; Guo, A. C.; Cheng, D.; Shrivastava, S.; Tzur, D.; Gautam, B.; Hassanali, M. *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 901–906.

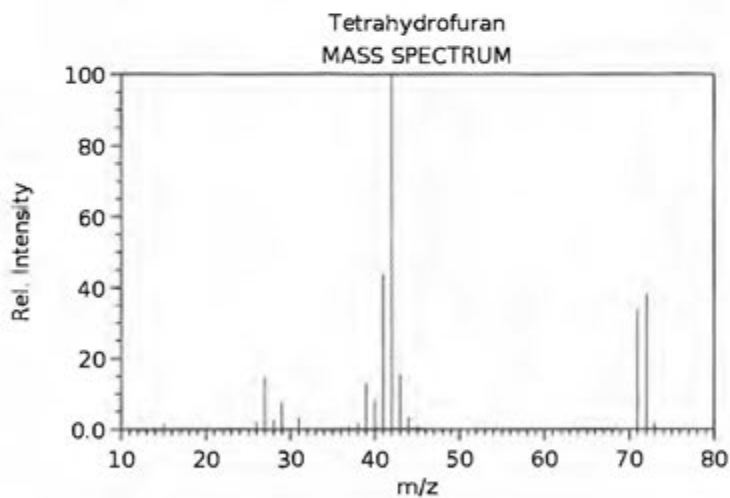
Anexos

I. Espectro de masas de ionización electrónica (70 eV) del aleno. Estándar del NIST.



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

II. Espectro de masas de ionización electrónica (70 eV) del THF. Estándar del NIST.



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)