



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“ADICIÓN DEL O-ETILXANTATO DE POTASIO SOBRE ADUCTOS DE
BAYLIS-HILLMAN MEDIADA POR 9-BBN”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ILSA HERNÁNDEZ IBINARRIAGA



**Ciencias
Químicas**

DR. LUIS D. MIRANDA GUTIÉRREZ

2007

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Demetrio Miranda, quien hizo posible la elaboración de este proyecto con sus ideas, asesoría y conocimiento.

Todos aquellos compañeros que hicieron agradable mi estancia durante la maestría con su ayuda, pláticas, sonrisas, apoyo y enseñanzas.

Los técnicos académicos del Instituto de Química: Ángeles Peña, Elizabeth Hernández, Nieves Zavala, Rocío Patiño, Simón Hernández.

Los sinodales por sus aportaciones en la elaboración de esta tesis.

La Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme realizar este trabajo dentro del Instituto de Química.

CONACYT por el apoyo económico brindado.

Dedicada a mis padres por su gran cariño e inmenso apoyo

Agradezco a:

Mis hermanos quienes con sus ideas, bromas y compañía alegran mi vida.

David, persona maravillosa que me ha enseñado tanto con su sinceridad y amor.

Citlalli por su compañía y gran amistad incondicional.

Mónica por su larga amistad y apoyo.

*“Es justamente la posibilidad de realizar un
sueño, lo que torna la vida interesante”*

Paulo Coelho

Este proyecto se desarrolló en el Instituto de Química
de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo
la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez,
con el apoyo económico de CONACYT
y el Proyecto No. J-42673-Q.

Se presentó en el 16^{avo} Congreso Internacional de Síntesis Orgánica,
en Junio del 2006. Mérida, Yucatán.

ÍNDICE

Resumen	1
Abreviaturas	2
Introducción	4
I. Antecedentes	5
1.1 Reacción de Baylis-Hillman	5
1.2 Importancia de los xantatos	12
1.3 Catálisis con complejos de boro	17
1.4 9-BBN	19
II. Planteamiento del problema	21
III. Hipótesis	21
IV. Objetivos	22
V. Discusión de Resultados	23
VI. Conclusiones	39
VII. Parte Experimental	40
7.1 Preparación de aductos Baylis-Hillman	41
7.2 Síntesis de Xantatos	43
7.3 Protección del grupo hidroxilo	46
7.4 Reacción vía radicales libres	47
Bibliografía	48
Anexos	51

ABREVIATURAS

3-HQD	3-Hidroquinidina
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de acetilo
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
Aliquat 336	Cloruro de tricaprilmetilamonio
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCE	Dicloroetano
DCP	Peróxido de dicumilo
DHP	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
DLP	Peróxido de dilaurilo
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dr	Relación de diastereoisómeros
EA	Electroatractor
EM	Espectrometría de masas
Hex	Hexano
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
M ⁺	Ión molecular
MEM	(2-Metoxietoxi)metilo
MHz	Megahertz
MP	Materia prima
MPML	Metoxi(feniltio)-metil litio
MVK	Metilvinil cetona
m/z	Relación masa carga

n.d.	No determinado
NR ₃	Amina terciaria
p.f.	Punto de fusión
p-TSA	Ácido p-toluensulfónico
Py	Piridina
RAFT	Transferencia reversible en cadena adición-fragmentación
Rf	Frente de referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBS	Terbutildimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano
TsNNaCl	Cloro(tosil)amiduro de sodio

RESUMEN

En las últimas décadas la química de los xantatos ha cobrado gran importancia en síntesis orgánica, ya que han demostrado ser poderosos intermediarios sintéticos para la formación de radicales libres, los cuales son muy útiles para la construcción de enlaces carbono-carbono y por consecuencia de moléculas complejas.

Por otro lado, la reacción de Baylis-Hillman es una herramienta poderosa para la formación de enlaces carbono-carbono, y genera productos con grupos funcionales útiles en transformaciones posteriores.

En este trabajo se desarrolló una metodología para la preparación de xantatos altamente funcionalizados mediante una reacción tipo Michael del *O*-etilxantato sobre aductos Baylis-Hillman, y se favorece con la adición del 9-BBN como ácido de Lewis. Generalmente, los aductos Baylis-Hillman son utilizados para obtener alquenos trisustituídos, sin embargo en este proyecto se conserva el grupo hidroxilo sin necesidad de protegerlo. Los intermediarios obtenidos podrían ser útiles en transformaciones subsecuentes.

La presencia del 9-BBN como ácido de Lewis activa el sistema α,β -insaturado derivado de la reacción de Baylis-Hillman y da selectividad a la reacción de adición 1,4 de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico. En el proceso se obtuvieron los dos diastereómeros del xantato, se corroboró que el 9-BBN participa como activante y que proporciona selectividad en la reacción. También se obtuvo la difracción de rayos X del xantato protegido con tert-butildimetilsilano, lo cual ayudó a la determinación de la configuración relativa del diastereómero mayoritario.

INTRODUCCIÓN

La química de los xantatos^[1] como intermediarios en síntesis orgánica, ha experimentado un amplio desarrollo en las últimas dos décadas debido a la versatilidad que ofrece para producir diversos compuestos. Una de sus principales aplicaciones es la generación de radicales libres, ya que estas reacciones a partir de xantatos, por lo general, se llevan a cabo bajo condiciones suaves y neutras, lo que hace posible emplearlas en presencia de una variedad de grupos funcionales. Con esta metodología se pueden realizar procesos inter- o intramoleculares, lo cual proporciona nuevas aplicaciones sintéticas y permite la preparación de una diversidad de moléculas complejas. Por ejemplo, la adición intermolecular de radicales a olefinas desactivadas.

Los xantatos también se utilizan como grupos protectores;^[2,3] para formación de complejos;^[4] para flotación de minerales;^[5] como agentes suavizantes en la industria de fijadores;^[6] y como insecticidas.^[7]

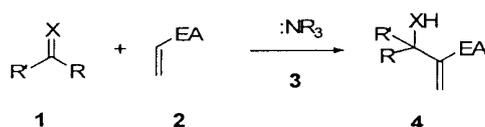
Otra aplicación importante es como agentes de transferencia en el diseño macromolecular vía intercambio de xantatos, en procesos de polimerización viviente.^[8]

I. ANTECEDENTES

1.1 Reacción de Baylis-Hillman

La formación de enlaces carbono-carbono y las transformaciones de grupos funcionales, son los procesos más importantes para la construcción de moléculas complejas. En los últimos años, los requerimientos esenciales para ello se han enfocado, entre otras cosas, a la búsqueda de procesos que involucren la economía de átomos, las transformaciones selectivas, y los procesos catalíticos.

La reacción de Baylis-Hillman^[9] es una reacción útil para la formación de enlaces carbono-carbono con un potencial sintético amplio al genera productos (4) con varios grupos funcionales útiles para transformaciones posteriores. Se puede decir que la reacción economiza átomos, ya que absolutamente todos los átomos de los dos substratos aparecen en el producto. Es una reacción de tres componentes que involucra el acoplamiento de un alqueno que posee un grupo electroattractor (EA) 2, y un electrófilo 1, bajo la influencia catalítica de una amina terciaria 3 (Esquema 1), aunque se han empelado otros catalizadores como las fosfinas.



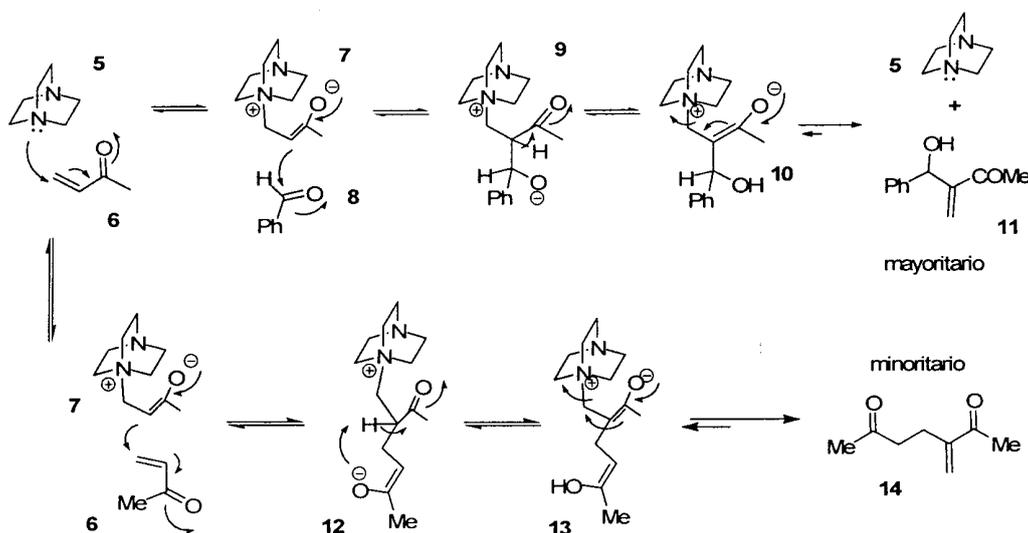
R= aril, alquil, heteroaril; R'= H, COOR, alquil

X= O, NCOOR, CN, COOR, PO(OEt)₂, SO₂Ph, SO₃Ph, SOPh

Esquema 1 – Reacción general para aductos Baylis-Hillman

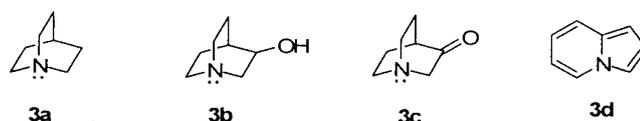
Un ejemplo clásico de la reacción de Baylis-Hillman es la que toma lugar entre la metilvinil cetona (MVK) **6** y el benzaldehído **8**, como electrófilo, bajo la influencia catalítica del DABCO **5**.

El ciclo catalítico (Esquema 2) involucra la adición nucleofílica tipo Michael de la amina al alqueno activado para producir un enolato zwitteriónico **7**, el cual efectúa un ataque nucleofílico tipo aldol sobre el aldehído **8** formando el zwitterion **9**. Una subsecuente protonación y la liberación del catalizador, proporcionan el aducto **11**. Cuando se utilizan alquenos reactivos como alquil vinil cetonas, se forman dímeros (**14**) como subproductos, debido a que reaccionan con si mismo.



Esquema 2 - Ciclo catalítico empleando el DABCO

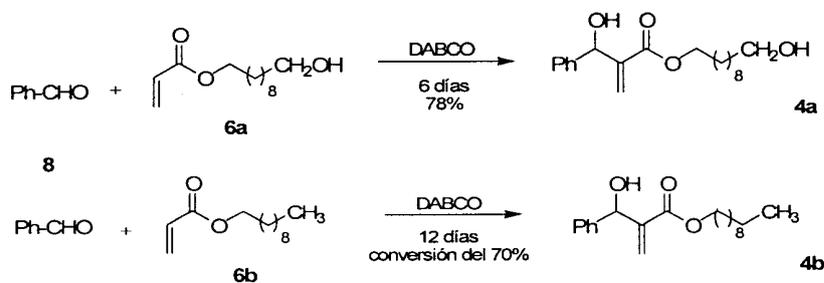
Para obtener una versión asimétrica de ésta reacción se necesita una fuente quiral en cualquiera de los tres componentes utilizados. La mayoría de las investigaciones se basan en el uso de una amina quiral (**3b** ó **3c**, Esquema 3).^[10] Existe una amplia gama de aminas terciarias que se han utilizado, por ejemplo la quinuclidina **3a**, la 3-hidroquinidina (3-HQD) **3b**, la 3-quinuclidinona **3c**, y la indolizina **3d**.



Esquema 3 – Aminas terciarias que se utilizan como catalizadores.

La reacción de Baylis-Hillman es lenta y requiere de varios días ó semanas. Para minimizar este problema se han utilizado alquenos y electrófilos más reactivos, irradiación con microondas, exceso de catalizador, el concepto del hidrógeno enlazado (se presenta cuando se aparece un grupo hidroxilo, ya sea en el sustrato o en el catalizador), un medio acuoso, y presión alta.

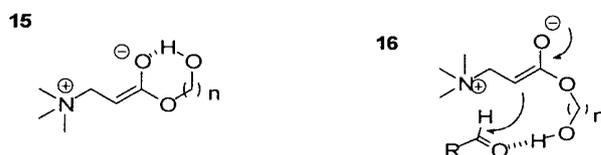
Existen estudios para el concepto del hidrógeno enlazado, que manifiestan que los acrilatos hidroxialquil terminales reaccionan con mayor rapidez que los alquil acrilatos.^[11] Un ejemplo se muestra en el Esquema 4, donde una reacción catalizada con DABCO del acrilato de 10-hidroxidecil (**6a**) con benzaldehído (**8**) se completa en 6 días con un 78% de rendimiento. Mientras que la reacción con acrilato de decilo (**6b**) en las mismas condiciones, no se completó en 12 días.



Esquema 4 – Velocidad de reacción entre los acrilatos hidroxil y alquil terminales.

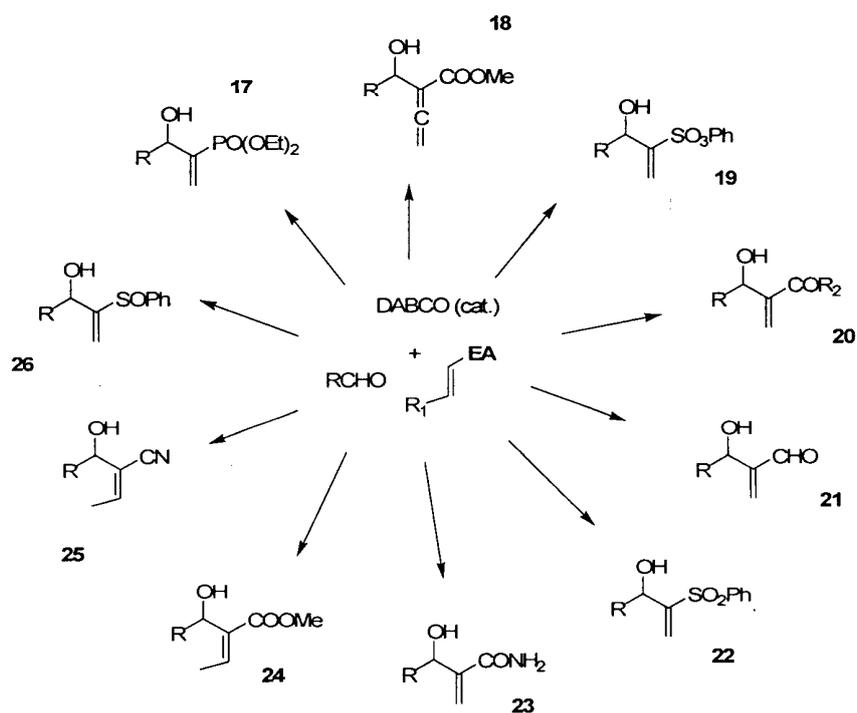
Es evidente, con los resultados de Drews y col.,^[11] que los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en la reacción de Baylis-Hillman. Tomando en cuenta que el paso determinante de la reacción de Baylis-Hillman es el ataque nucleofílico del enolato sobre el aldehído, el enlace de hidrógeno puede ser responsable de la velocidad de reacción

en dos formas: i) estabilizar el aducto formado entre la amina terciaria y el acrilato **15**, ii) y/o la activación del aldehído **16** (Esquema 5).



Esquema 5 – Intervención de los enlaces de hidrógeno en la reacción de Baylis-Hillman.

Existe una gran variedad de alquenos activados que se pueden utilizar: fosfonatos de vinilo (**17**), ésteres arílicos (**18**), sulfonatos de vinilo (**19**), alquilvinil cetonas y aldehídos (**20 y 21**), vinil sulfonas (**22**), acrilamidas (**23**), acrilatos de alquilo (arilo) (**24**), acrilonitrilo (**25**), etc.



Esquema 6 – Diversidad de aductos Baylis-Hillman.

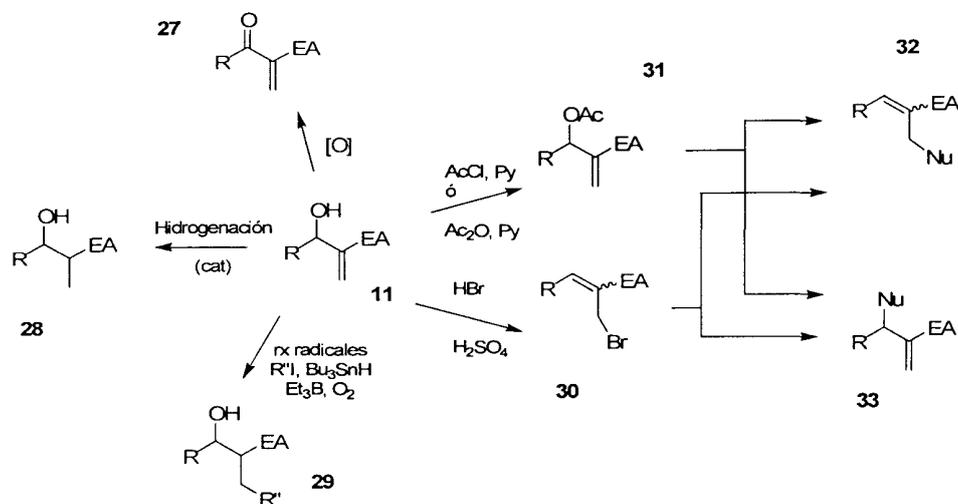
De igual manera se pueden utilizar una variedad de compuestos electrofílicos tales como aldehídos, α -ceto ésteres, 1,2-dicetonas no enolizables, fluorocetonas, y alquenos activados. Como se puede observar, con ésta reacción es posible preparar una amplia variedad de moléculas altamente funcionalizadas (Esquema 6).^[9,11]

Como ya fue mencionado, los aductos de Baylis-Hillman contienen al menos tres grupos funcionales importantes: un grupo hidroxilo (o amino), un alqueno, y un grupo electroattractor; que por su reactividad y proximidad pueden ser muy útiles para transformaciones posteriores. Se han desarrollado una variedad de metodologías para transformar estos aductos, algunos de ellos con altos niveles de estereoselectividad. Las transformaciones posteriores de los aductos se pueden clasificar en cuatro grandes ramas: i) alquenos estereodefinidos, ii) reacciones de cicloadición, iii) reacciones selectivas, y iv) otra variedad de reacciones.^[11]

Con respecto a la rama de alquenos estereodefinidos (Esquema 7), se puede decir que el fragmento olefínico trisustituido es característico de muchos productos naturales.^[12] De esta manera, los aductos Baylis-Hillman, α -metileno- β -hidroxialcanoatos **11**, son precursores versátiles de alquenos trisustituídos (**32**, **33**) (Esquema 7). Para su preparación se puede realizar ya sea una reacción de sustitución S_N2' (**32**); o bien la sustitución directa del grupo OAc (**33**), o la sustitución del bromo (**30**).^[14] Algunos nucleófilos que se pueden utilizar para esta transformación son: reactivos de Grignard,^[11] sales de litio,^[11] isocianatos,^[13] aminas secundarias, aminas primarias alifáticas y aromáticas.^[11]

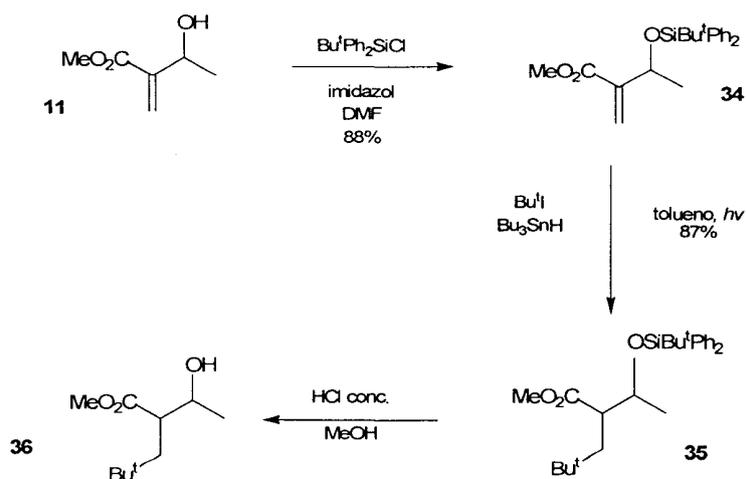
En la mayoría de los casos, para que la sustitución S_N2' genere buenos rendimientos, se utiliza la protección previa del alcohol con acetato (**31**) para después efectuar la sustitución nucleofílica.^[11]

Otras transformaciones subsecuentes son: la oxidación del alcohol (**27**); la adición de un grupo alifático ó aromático vía radicales libres (**29**);^[15] y la hidrogenación selectiva del alqueno (**28**).^[9,11]



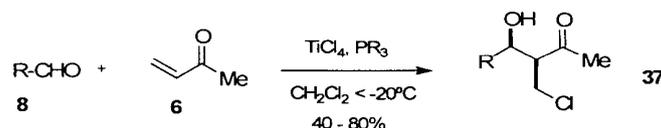
Esquema 7 – Transformaciones de aductos Baylis-Hillman.

Es importante notar que dentro de este grupo de reacciones se encontraron pocas transformaciones en la literatura, en donde se adiciona un nucleófilo sobre el alqueno sin eliminar el grupo hidroxilo. Una de ellas es vía radicales libres, utilizando Bu_3SnH en presencia de un yodocompuesto (Esquema 8). Sin embargo, este proceso involucra tres reacciones i) una protección del grupo hidroxilo con un silano, ii) la reacción vía radicales libres, y iii) la desprotección del alcohol con HCl en metanol.^[16]



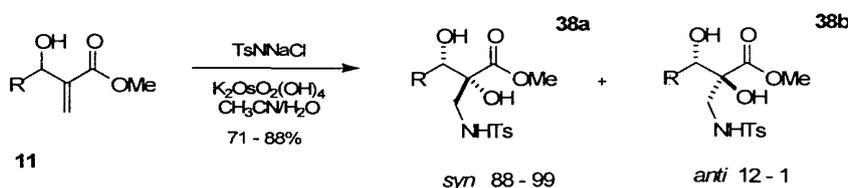
Esquema 8 – Adición de un grupo alquilo, vía radicales libres sobre aductos Baylis-Hillman.

Otra reacción en la que se introduce un cloro sin perder el alcohol, se observa durante la formación del aducto Baylis-Hillman, si el acoplamiento se lleva a cabo en presencia de TiCl_4 utilizando una base de Lewis (PBU_3 , SMe_2 ó NMe_3) (Esquema 9).^[17]



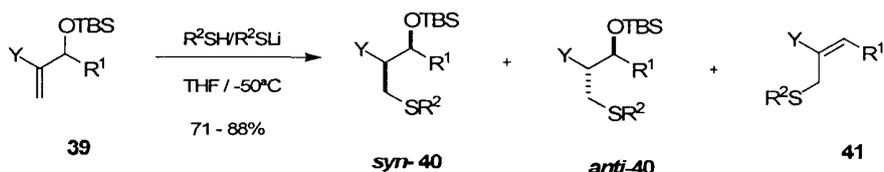
Esquema 9 – Adición de un cloro en la síntesis del aducto Baylis-Hillman.

Un ejemplo más, es la reacción de obtención de los aminoalcoholes **38a** y **38b**. En esta reacción el aducto de Baylis-Hillman **11** se disuelve en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) y se adiciona TsNNaCl (cloro(tosil)amiduro de sodio) y $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (tetrahidroxi dioxosmio de potasio) como oxidante. En ésta reacción se forma preferentemente el diasterómero **38a** (Esquema 10).^[18]



Esquema 10 – Síntesis de amino alcoholes en aductos Baylis-Hillman.

También se han obtenido mezclas de los isómeros derivados β -hidroxi- α -tiometilcarbonilos **40**, sin embargo para conservar el grupo hidroxilo se parte de un alcohol protegido **39** con TBS antes de adicionar el grupo tiol (Esquema 11).^[19]



Esquema 11 – Adición del grupo tiol sobre aductos Baylis-Hillman.

1.2 Importancia de los xantatos

En años recientes las estrategias sintéticas basadas en las reacciones de radicales libres son consideradas con mayor frecuencia por los químicos sintéticos. Con algunos descubrimientos se ha avanzado en el conocimiento del comportamiento de estas especies, lo cual permite predecir su comportamiento en una reacción específica. Actualmente, se pueden utilizar una amplia gama de grupos funcionales para generar radicales libres; generalmente en condiciones suaves y neutras. Todas éstas reacciones requieren de un iniciador, usualmente un azocompuesto ó un peróxido que generan un radical a través de una homólisis, ya sea térmica o por luz ultravioleta. Este radical se propaga mediante diferentes reactivos, los más utilizados son los compuestos de estaño. Sin embargo, estos reactivos son tóxicos, difíciles de eliminar en la purificación del producto y altamente contaminantes.

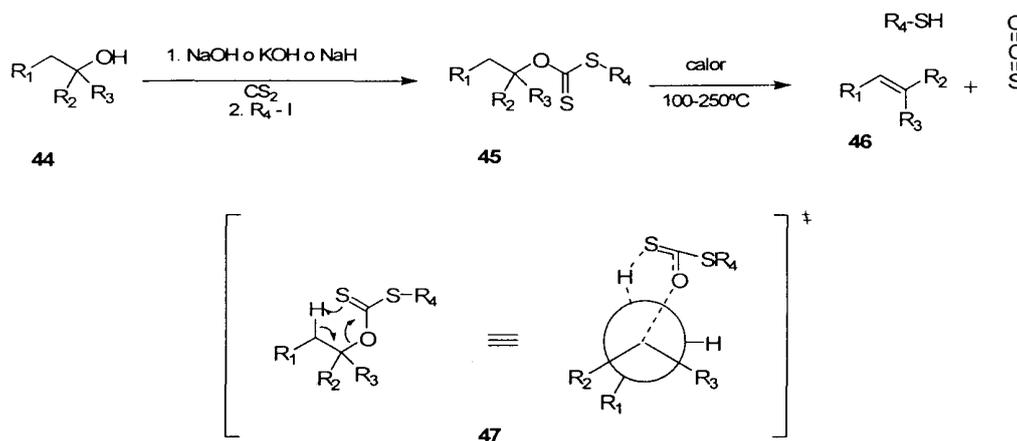
Hace un par de décadas resurgieron estudios de un sistema útil para la generación de radicales, los xantatos ó ditiocarbonatos **42** (Esquema 12).^[20] Hoy día se usan con mayor frecuencia, ya que ofrecen la mejor combinación en términos de reactividad, estabilidad y disponibilidad. El *O*-etilxantato de potasio **43** es una sal comercial y barata; un excelente nucleófilo y se pueden utilizar para el desplazamiento de un buen grupo saliente. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento no existe precedente alguno de la adición de esta sal a los aductos Baylis-Hillman.



Esquema 12 – Estructuras de los xantatos.

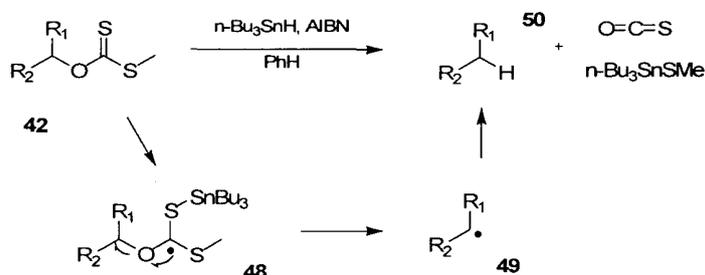
En el ámbito de la síntesis orgánica el desarrollo de los xantatos inició hace un par de décadas; sin embargo, cabe señalar que las sales de xantatos fueron reportadas por Zeise desde 1822.^[1] Más tarde, en 1899 Chugaev descubrió la formación de olefinas por pirólisis de los correspondientes xantatos **45**. Estos xantatos se preparan al desprotonar un alcohol **44** (1°, 2°, y 3°), la subsecuente reacción del alcóxido con CS₂, y la reacción de la sal del

xantato con un yoduro de alquilo (generalmente MeI). La pirólisis transcurre a través de un proceso de eliminación concertado del xantato (**47**) formando la olefina **46** (Esquema 13).^[21]



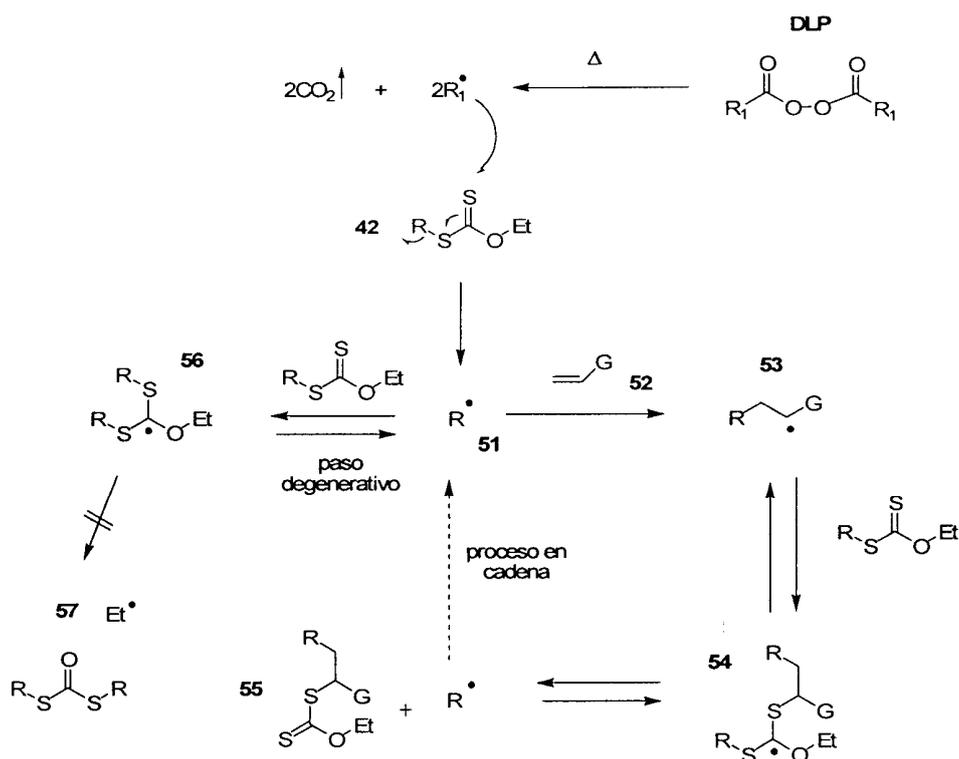
Esquema 13 – Formación de olefinas de Chugaev.

Años más tarde, surgió la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, la cual causó un impacto mayor en la síntesis orgánica. Con esta reacción se puede desoxigenar alcoholes primarios ó secundarios (Esquema 14). El proceso es vía radicales libres, generalmente utilizando $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ como propagador y AIBN como iniciador. En la reacción se genera un radical **48**, el cual a través de una β -fragmentación del enlace C-O genera el radical alquilo **49** que se reduce con el hidruro de tributilestaño. Esta reacción ha tenido un impacto fundamental, ya que promueve la desoxigenación de una molécula en condiciones neutras, lo cual no es un proceso fácil de realizar por la vía iónica.^[1,22]



Esquema 14 - Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie

Durante las últimas dos décadas Zard^[1,23] ha desarrollado y explotado un nuevo sistema para la generación de radicales libres. En este proceso la ruptura sucede en el enlace C-S del xantato, lo cual proporciona una reacción en cadena que ha resultado muy útil para realizar adiciones radicales alquilo sobre un alqueno no activado.

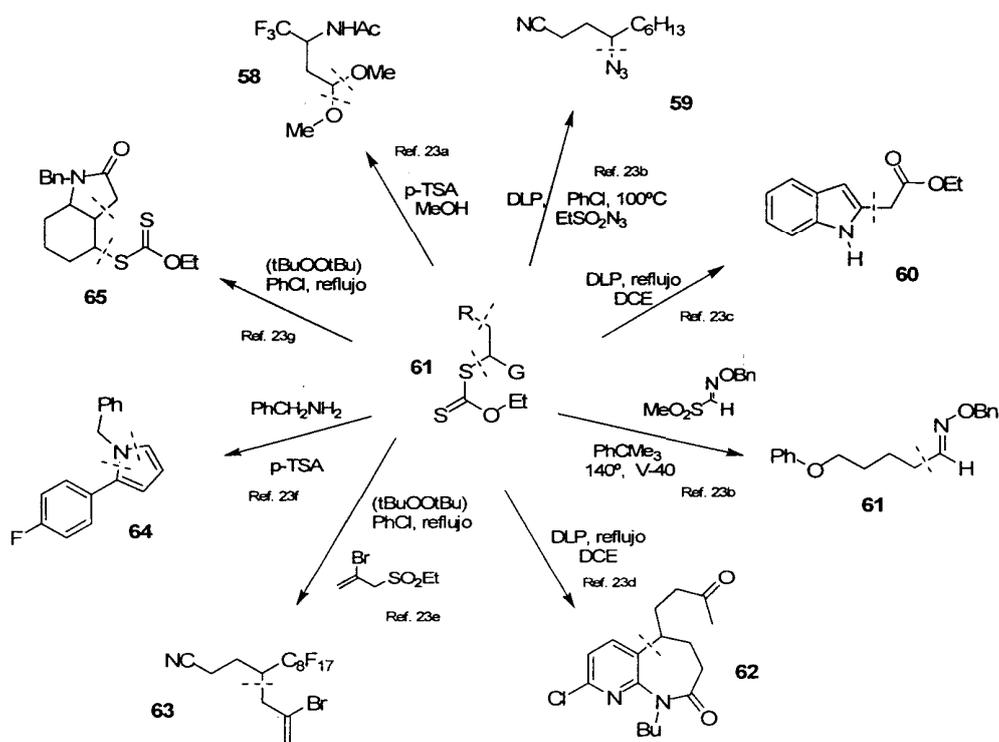


Esquema 15 – Reacción de Zard para la generación y adición de radicales sobre olefinas.

El mecanismo de este proceso se muestra en el Esquema 15. El paso inicial es la fragmentación de un iniciador que generalmente es DLP. En esta etapa se genera un radical que reacciona con el xantato **42** y genera el radical **51**. Éste radical se puede adicionar al grupo tiocarbonilo del otro xantato **42** formando un nuevo radical **56**, el cual tiene dos posibles fragmentaciones. Es importante notar que en el caso de que se fragmente el enlace C-O se generaría un radical etilo (**57**) de mayor energía. Por lo tanto la ruptura del enlace C-S se prefiere, lo cual regenera el radical **51**. Se puede decir que este proceso aumenta considerablemente el tiempo de vida media del radical y hace posible su adición a un

alqueno no activado **52**. Esto genera un nuevo radical **53** que al reaccionar con un xantato **42** forma un nuevo radical intermediario **54**. El radical **54** experimenta una β -fragmentación del enlace C-S, formando el producto **55**, regenerando el radical **51** que propaga el proceso de la reacción en cadena.

De esta manera, la aplicación de la adición intermolecular a olefinas desactivadas extendió el uso de los xantatos, con la que se convirtieron en intermediarios sintéticos muy útiles y en una herramienta poderosa en la formación de enlaces C-C.



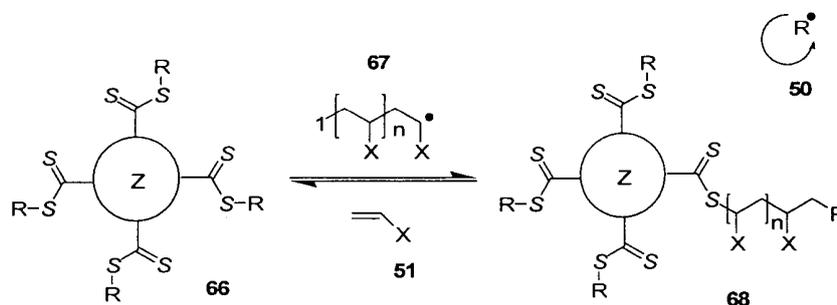
Esquema 16 – Panorama sintético de los xantatos.

El auge de las reacciones vía radicales libres expandió el panorama sintético de los xantatos, ya que una amplia gama de grupos funcionales toleran las condiciones bajo las que proceden. De la misma forma, los productos obtenidos generalmente son

intermediarios para la preparación de moléculas más complejas, ó para unir estructuras separadas; ya sea inter- ó intramolecularmente (Esquema 16). Mediante estas reacciones se pueden obtener azidas (**59**); compuestos aromáticos (**60**); éteres de oxima (**61**); compuestos heteroaromáticos (**64**); ciclos (**62, 65**); entre otras transformaciones (**58, 63**).^[23] Una de sus principales aplicaciones es la preparación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos sustituidos, al igual que su uso como monómeros para construcción de polímeros.^[8]

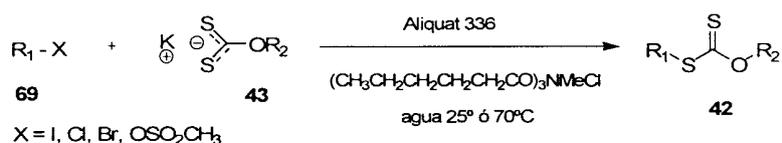
En la preparación de polímeros, los xantatos (agentes MADIX) son un tipo de agente que subsiste satisfactoriamente como micelas en la emulsión de polimerización. Esto les permite la transferencia en cadena vía adición-fragmentación (proceso RAFT), por lo que es un grupo funcional muy eficiente para la polimerización radical “viviente”. Como se les ha nombrado, el mecanismo involucra una serie de pasos reversibles de adición-fragmentación, iniciando con la formación del radical **50** que se adiciona al compuesto vinílico **51** y genera el radical **67**. Este radical **67** puede nuevamente adicionarse a otro compuesto vinílico **51** ó adicionarse al xantato y fragmentarse nuevamente formando otro radical **67** para continuar la polimerización en cadena.

En el Esquema 17 se muestra un diseño céntrico multifuncional **66** para preparar poli(vinilésteres), en este diseño se requiere que el centro de la molécula sea el xantato que propaga la formación de radicales; los brazos irán creciendo en función de que el radical **50** reaccione con el alqueno **51** y se adhiera al inicio de los brazos consecutivamente.



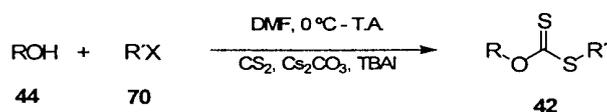
Esquema 17 – Diseño céntrico de agentes MADIX en la polimerización RAFT.

En 1978 Fochi, Degani y col.^[24] propusieron una manera sencilla y barata para preparar xantatos **42**, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular a partir de haluros de alquilo, ya sean primarios o secundarios, ó de metansulfonatos (**69**) con la sal de potasio del ácido *O*-alquilxántico **43** (Esquema 18).



Esquema 18 – Síntesis de xantatos propuesta por Fochi y Degani.

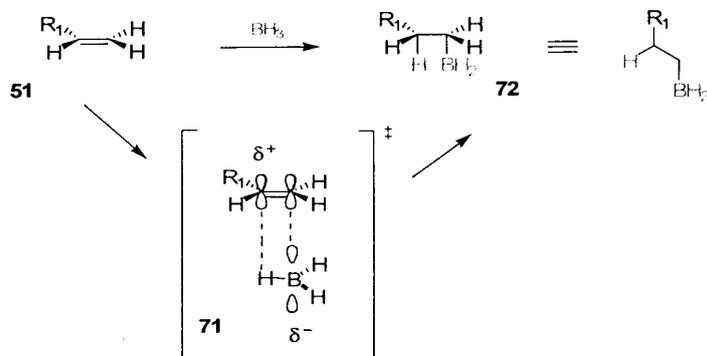
Por otro lado, Jung y col. propusieron una variante a la síntesis convencional de xantatos, que consiste en agregar carbonato de cesio y TBAI (yoduro de tetrabutilamonio) para promover el ataque sobre el disulfuro de carbono (Esquema 19).^[25]



Esquema 19 – Variante de Jung para la síntesis de xantatos.

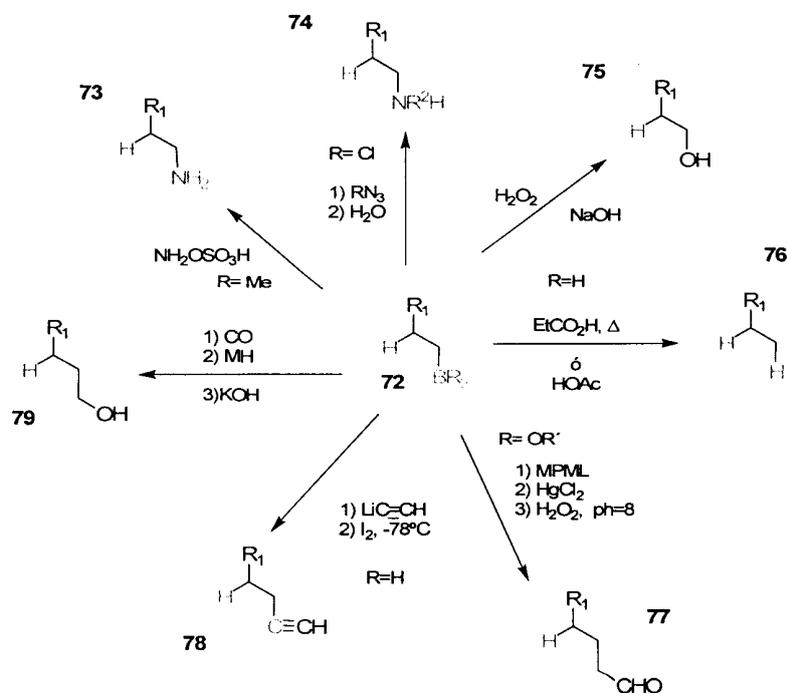
1.3 Catálisis con complejos de boro

La adición de un borano sobre alquenos y alquinos se descubrió en 1956 (Esquema 20). En la década que sucedió, la investigación se dirigió hacia el estudio de las características de la reacción. Se determinó que es una reacción que implica una adición *cis* anti-Markovnikov (**71**), en donde el átomo de boro se adiciona en el lado menos impedido estericamente de la doble ligadura; además se estableció su capacidad de tolerar varios grupos funcionales. Así, inició el desarrollo de la hidroboração y por tanto la química de los organoboranos (**72**) en la síntesis orgánica.^[21]



Esquema 20 – Hidroboración de olefinas y alquinos.

Más tarde, se descubrió que el átomo de boro de los organoboranos 72 puede sustituirse por una amplia variedad de grupos funcionales. Esto los convirtió en intermediarios versátiles en reacciones de sustitución para la preparación de aminas (73, 74), alcoholes (75, 79), aldehídos (77), alquinos (78), etc (Esquema 21).^[26]

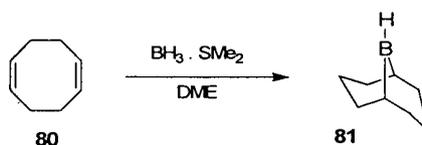


Esquema 21 – Panorama sintético de las transformaciones de organoboranos.

Hasta hace algunos años, los organoboranos se comenzaron a utilizar como ácidos de Lewis, ya que el orbital desocupado del átomo de boro le permite aceptar un par de electrones de algún heteroátomo que los tenga disponibles. Así, se pueden coordinar con átomos como el oxígeno y el nitrógeno. Pueden formar complejos con aminoalcoholes,^[27] diaminas,^[28] α -yodocetonas,^[29] dialcoholes,^[30] aminoácidos,^[31] ésteres,^[32] etc; por lo que consiguen activar, proteger, y conferir diastereoselectividad en los productos generados. Estas características amplían la utilidad de los trialquilboranos como excelentes ácidos de Lewis.^[33]

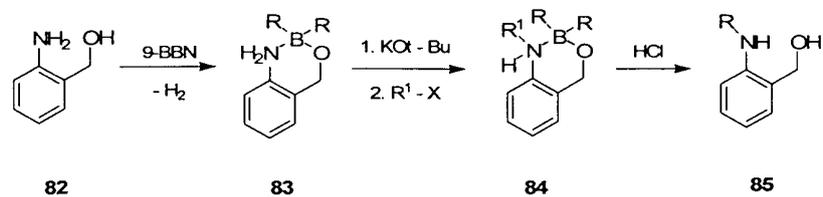
1.4 9-BBN

El 9-BBN (**81**) es un compuesto que en estado sólido existe como un dímero estable térmicamente, el cual se disocia en solución para generar especies monoméricas reactivas. Es un reactivo versátil, tolerante a varios grupos funcionales, y que normalmente se utiliza para reacciones de reducción selectiva e hidroborationes (0-100°C). El 9-BBN se prepara por una reacción de hidroboration cíclica con el 1,5-ciclooctadieno **80** (Esquema 22).^[34]



Esquema 22 – Síntesis del 9-BBN.

El 9-BBN puede ser utilizado como ácido de Lewis, un ejemplo es el informado por Koi y col.^[27] que utilizó aminoalcoholes **82** para obtener un quelato estable **83**, usando 9-BBN como grupo protector del alcohol (Esquema 23). El quelato de seis miembros se forma por un enlace O-B y otro de coordinación B-N, originando un átomo de boro tetracoordinado. Se describió también el mismo procedimiento con diaminas. Como se puede observar, en estos experimentos el hidruro del 9-BBN es el que reacciona al inicio de la reacción.



Esquema 23 – Activación de compuestos por un organoborano como ácido de Lewis.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la gran versatilidad que han demostrado tener los xantatos como fuente de radicales libres, resulta indispensable desarrollar nuevas y mejores metodologías para la preparación de dichos compuestos. En este contexto, es interesante la reacción de adición del xantato de potasio en aductos Baylis-Hillman, lo cual puede expandir el panorama a las diversas transformaciones sobre los aductos Baylis-Hillman. Cabe mencionar que uno de los principales propósitos en la transformación del aducto Baylis-Hillman durante este trabajo es conservar el grupo hidroxilo sin tener que protegerlo, lo cual permitirá obtener intermediarios más funcionalizado en un solo paso.

Aprovechando la funcionalidad de estos α -metilen- β -hidroxialcanoatos se decidió recurrir al uso de un organoborano como ácido de Lewis para activar la doble ligadura, a través de la coordinación del átomo de boro con los dos oxígenos de dicha molécula.

Con este propósito, en investigaciones preeliminares en el laboratorio, se habían utilizado algunos hidruros de boro tales como: LiBH_4 (borohidruro de litio), $(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BHNa}$ (triacetóxiborohidruro de sodio) y EtO-BF_3 (eterato de trifluoruro de boro).^[35] Con ellos se obtuvieron rendimientos bajos de la adición de la sal de potasio del ácido xántico sobre aductos de Baylis-Hillman.

En base a esta observación, se planteó llevar a cabo la reacción utilizando un compuesto de boro que solo tuviera la posibilidad de transferir un hidruro y que no formara más subproductos en el medio.

III. HIPÓTESIS

Se propone una adición eficiente de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico sobre aductos Baylis-Hillman al activarlo con un organoborano que funcione como ácido de Lewis, permitiendo la conservación del grupo hidroxilo sin necesidad de protegerlo.

IV. OBJETIVOS

General

- Adición de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico a un aducto Baylis-Hillman utilizando un organoborano como catalizador.

Particulares

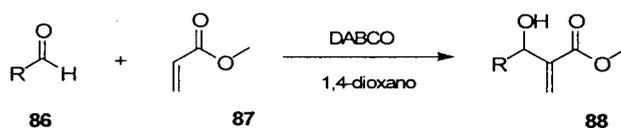
- Sintetizar los aductos Baylis-Hillman.
- Estudiar la reacción de adición de la sal xántica a los aductos Baylis-Hillman.
- Estudiar el efecto del tiempo de reacción, el efecto del disolvente, y el orden de adición de los reactivos.
- Estudiar el posible mecanismo de reacción de la transformación.
- Definir la configuración relativa del producto favorecido.

Adicional

- La posibilidad de obtener un compuesto cíclico vía radicales libres con uno de los xantatos obtenidos.

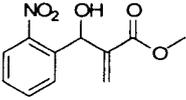
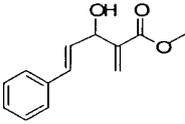
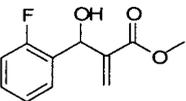
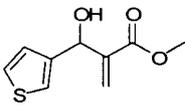
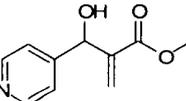
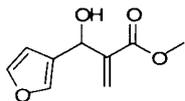
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante la primera etapa del trabajo, se utilizaron las condiciones de una reacción descrita para obtener los aductos Baylis-Hillman **88**.^[36] Los aductos se prepararon a partir del correspondiente aldehído **86** y el acrilato de metilo **87**, utilizando 1,4-dioxano como disolvente y un exceso de catalizador (Esquema 24). En general, se obtuvieron buenos rendimientos (76-87%) después de 85-90 hrs. de reacción, a excepción de los derivados de 4-piridina y fenilvinilo que dieron un rendimiento bajo del producto esperado (**88c** y **88d**, Tabla 1).

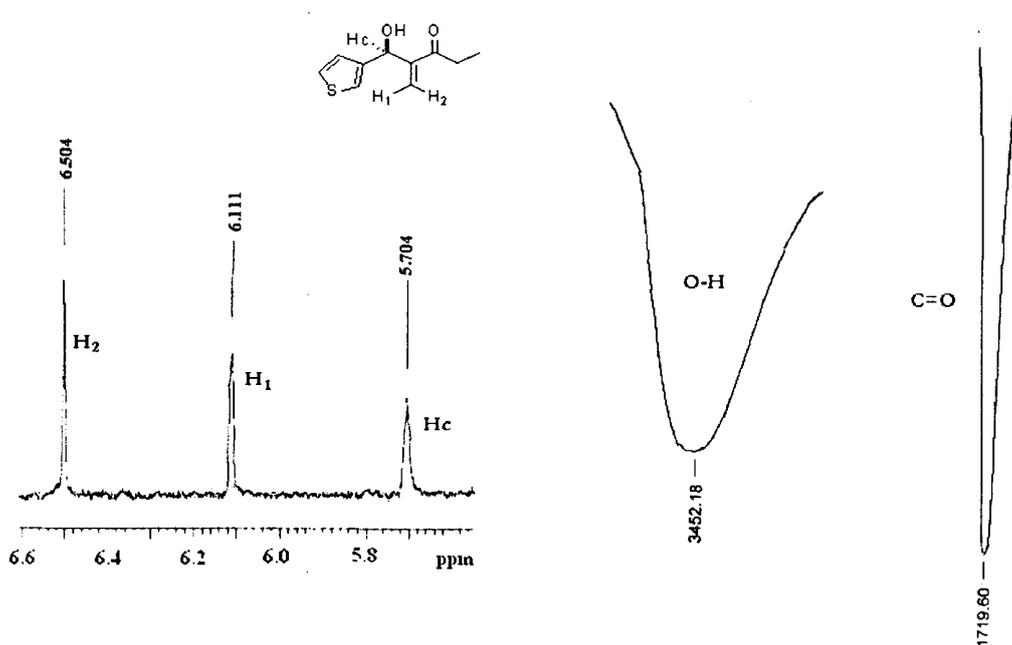


Esquema 24 – Reacción de Baylis-Hillman.

Tabla 1. – Resultados de la preparación de los aductos Baylis-Hillman.

Baylis-Hillman	Rendimiento %	Baylis-Hillman	Rendimiento %
 88a	76	 88d	21
 88b	88	 88e	86
 88c	41	 88f	80

Los rendimientos fueron calculados en base al aldehído. El patrón espectroscópico importante para la caracterización de los productos en los espectros de RMN ^1H , son las señales que aparecen entre 5.5 y 6.5 ppm asignadas: una al protón base del hidroxilo que al estar vecino a un sistema aromático, a una doble ligadura y a un oxígeno, se desplaza a campo bajo; y las otras dos a los protones del alqueno terminal. En el espectro de IR se debe observar una banda intensa y ancha típica de la vibración H-O del alcohol ($3650\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$) y otra larga e intensa para a la vibración C=O ($1790\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$). Un ejemplo de este patrón se muestra en el Esquema 25, para el producto derivado del tiofeno **88e**. El espectro de RMN ^1H de este compuesto muestra en 5.7 ppm una señal simple ancha asignada al protón del nuevo centro estereogénico formado (Hc); y dos señales simples anchas asignadas a los protones de la doble ligadura en 6.1 ppm y 6.5 ppm. En el espectro de IR se observa una señal ancha e intensa en 3452 cm^{-1} asignada a la vibración del OH, y otra delgada en 1719 cm^{-1} asignada a la vibración del C=O (Espectros completos en Anexos, pág. 60).



Esquema 25 – Señales de ^1H RMN y bandas de IR características para el compuesto **88e**

Para los protones geminales observamos una diferencia en sus desplazamientos de 0.4 ppm, esto se debe a que se encuentran en ambientes magnéticos distintos. Si observamos la Figura 1, donde se presenta la conformación menos impedida estéricamente, el protón H₁ se encuentra protegido por el campo del tiofeno, ya que se localiza debajo de la nube π del sistema aromático. Razón por la que su desplazamiento se asignó a mayor campo que el protón H₂.

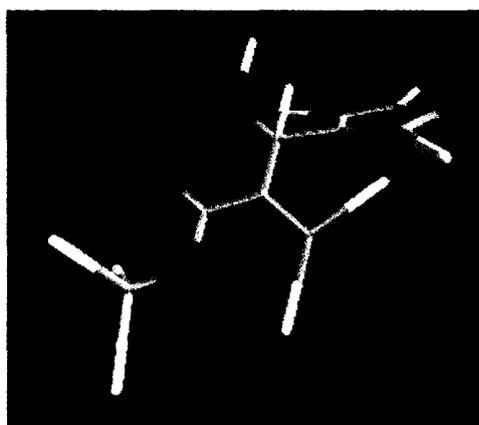
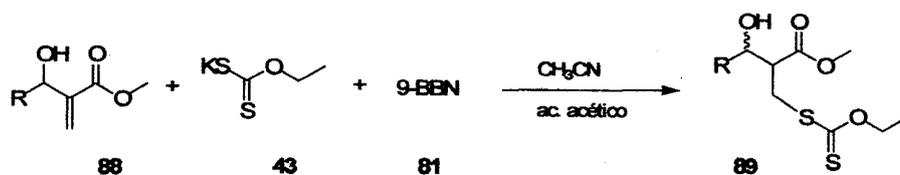


Figura 1 – Imagen 3D del compuesto 88e

Una vez preparados los aductos Baylis-Hillman, se procedió a ensayar la reacción de adición conjugada de la sal del ácido *O*-etilxántico (Esquema 26). En el diseño de las condiciones de reacción, uno de los primeros experimentos que se realizaron fue la reacción entre el aducto Baylis-Hillman 88 y la sal de potasio 43, en ausencia del aditivo. Lo que se observó en esta reacción fue la formación del producto de adición 89 con un rendimiento del 2%, lo que hizo evidente la necesidad de un aditivo que ayudara a la reacción.



Esquema 26 – Reacción utilizada para la síntesis de xantatos.

Fue indudable desde el principio que se necesitaba tener una fuente de protones en el medio de reacción para protonar el anión formado de la adición tipo Michael, y evitar la reversibilidad de la reacción. Con este objetivo se decidió agregar un equivalente de ácido acético. Sin embargo, la presencia de ácido acético establece un equilibrio con la sal xántica produciendo ácido *O*-etilxántico, disminuyendo por consecuencia la eficiencia de la adición nucleofílica.

Tomando en cuenta lo anterior se decidió colocar un exceso de la sal de *O*-etilxantato (2 equivalentes). El avance de las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina y se detuvieron cuando ya no se detectó más materia prima. Después de una serie de experimentos para optimizar las condiciones de reacción se diseñaron dos metodologías generales (Método A y Método B), con las cuales se hicieron reaccionar todos los aductos Baylis-Hillman (Tabla 2). En todos los casos se obtiene la mezcla de diastereoisómeros *syn-anti*, resultado de la presencia de los dos centros estereogénicos en la molécula.

Del análisis estructural del aducto Baylis-Hillman se puede observar una disposición 1,3 del grupo carbonilo con el alcohol. Adicionalmente teníamos ya evidencia de que un borano podría ayudar a la reacción. En base a estas observaciones propusimos que si se colocaba un borano que reaccionara el hidruro, la primera reacción que sucedería sería un ácido-base entre el hidruro y el protón del alcohol, generando así un enlace entre el oxígeno y el boro. De primera instancia se puede ver que el átomo de boro en esta estructura queda en una disposición perfecta para aceptar un par de electrones del oxígeno carbonílico (**90**, Esquema 29), activando de esta manera la doble ligadura conjugada para un ataque nucleofílico. Con este fin, el borano que se utilizó como aditivo fue el 9-BBN.

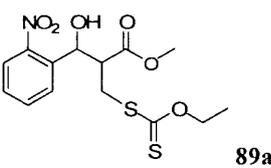
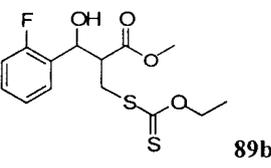
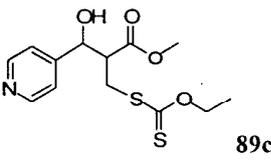
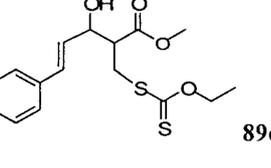
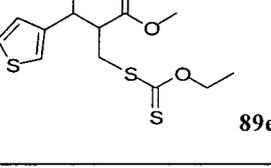
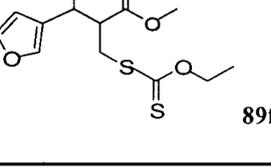
En el método A, a una solución del aducto Baylis-Hillman en acetonitrilo, se le adicionó el 9-BBN en solución de THF (0.5M, Aldrich), para posteriormente adicionar 2 equivalentes de la sal del ácido *O*-etilxántico y un equivalente de ácido acético, dejándola reaccionar durante 48 hrs. a temperatura ambiente.

En el método B, se le agregó la solución de 9-BBN en THF al aducto Baylis-Hillman, se agitó durante 10 min. y después se evaporó el THF. En seguida se agregó acetonitrilo, la sal del ácido *O*-etilxántico y al final el ácido acético. La reacción se lleva cabo a temperatura ambiente.

En cuanto a los rendimientos de la reacción, con ambos métodos, se observa una disminución para el caso del método B (Tabla 2). Sin embargo, la relación de isómeros para el método B se eleva en comparación al método A (Tabla 2). En general se obtuvieron buenos rendimientos (77-95%), a excepción de los derivados de tiofeno y de la 4-piridina **89c** con un rendimiento del 20% utilizando el método A (Esquema 26). Es probable que el bajo rendimiento observado para el aducto que contiene el segmento de piridina **89c**, se deba a que el 9-BBN también se coordine al átomo de nitrógeno. El aumento del rendimiento en el método B se debe a que en este método se le agregaron 2 equivalentes de 9-BBN.

El aumento de la diastereoselectividad en la reacción, probablemente se debe a que el átomo de boro se coordina al oxígeno del THF en el método A, evitando una mejor activación del sistema carbonílico α , β -insaturado.

Tabla 2. Rendimientos y excesos diastereoméricos de los xantatos.

Exp.	Xantato	Rendimiento %	Relación diastereomérica <i>anti-syn</i>
1	 89a	95 ^a 82 ^b	56:44 ^a 78:22 ^b
2	 89b	89 ^a 87 ^b 2 [*]	66:34 ^a 85-15 ^b
3	 89c	20 ^a 71 ^b	67:33 ^a 71-29 ^b
4	 89d	77 ^a 74 ^b	n.d. ^a n.d. ^b
5	 89e	77 ^a 95 ^b	65:35 ^a 96-4 ^b
6	 89f	78 ^a 57 ^b	67:33 ^a 66-34 ^b

a - Método A - El 9-BBN se agrega en solución de THF.

b - Método B - Se evapora el THF del 9-BBN antes de agregar CH₃CN.

* - Sin 9-BBN.

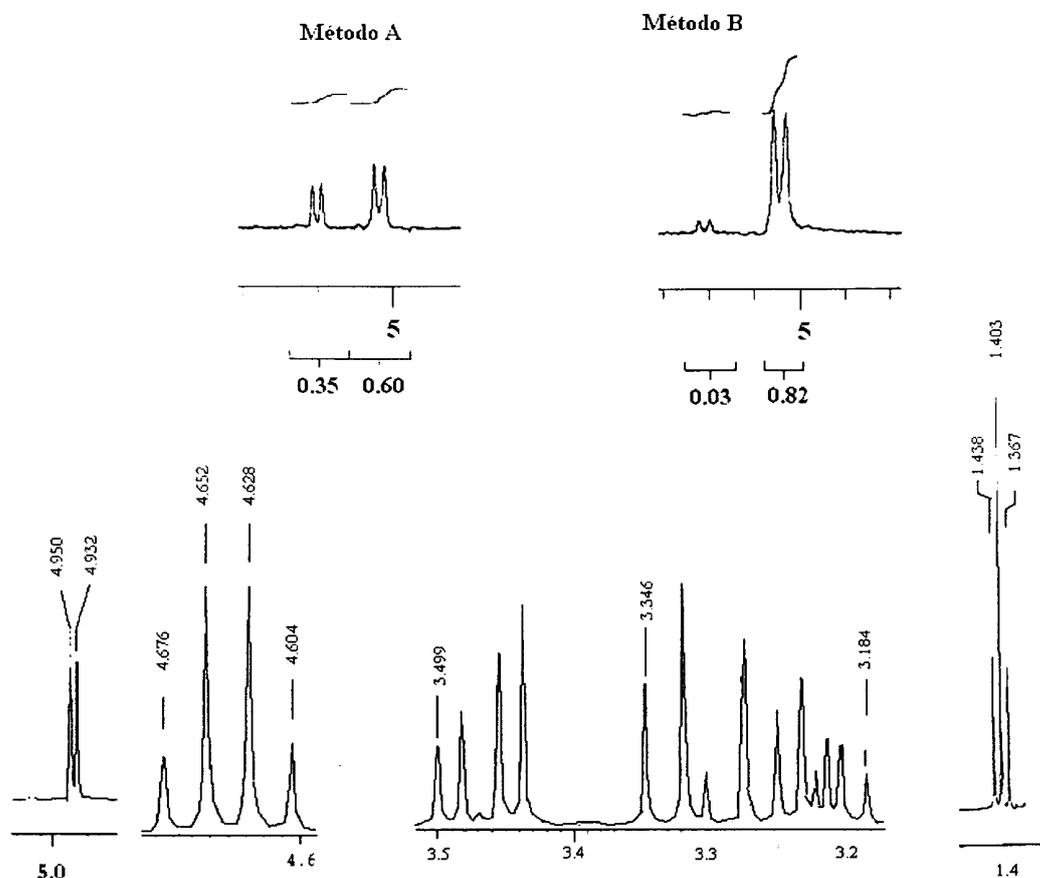
n.d. - No determinado

El exceso diastereomérico fue determinado por RMN ^1H , utilizando la señal para el protón del centro estereogénico, un ejemplo se muestra en el Esquema 27, en la parte superior. Las señales corresponden al producto derivado del tiofeno **89e**. Se puede observar claramente la selectividad cuando se utilizan las condiciones del método B.

En el caso del compuesto derivado del grupo fenilvinilo **89d**, no fue posible obtener la relación de diastereómeros, debido a que las señales se sobreponen. Sin embargo, es posible apreciar la diferencia entre ambos métodos, por la intensidad relativa del resto de las señales en los espectros.

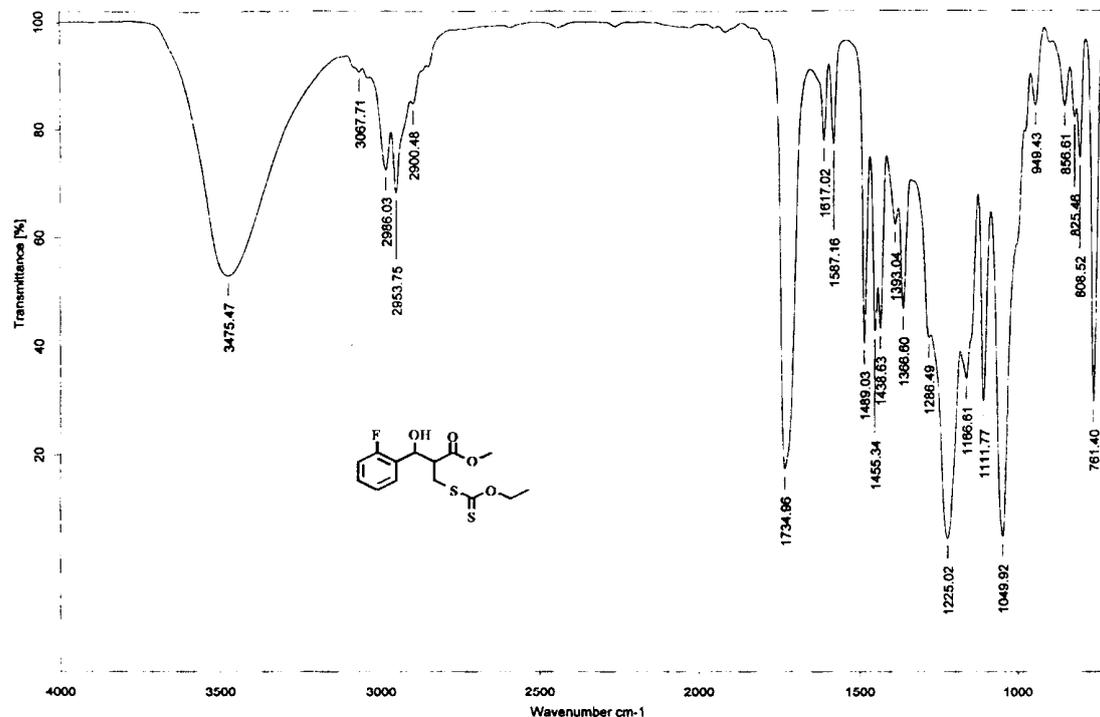
Para la caracterización de estos xantatos es importante mencionar patrones que demuestran su formación. En la RMN ^1H se observa una señal triple alrededor de 1.3 ppm, y un cuarteto alrededor de 4.6 ppm que se asigna al segmento $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. También se observa una señal múltiple entre 3.0 y 3.7 ppm asignada al segmento $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CS}$ que contiene los dos protones del metileno unido al átomo de azufre y el protón con el nuevo centro estereogénico formado (alfa al carbonilo del éster); y finalmente una señal doble entre 4.9 y 5.6 ppm asignado al protón del segmento $\text{CH}-\text{OH}$.

El patrón espectroscópico para el producto derivado del furano se muestra en el Esquema 27. En el espectro de RMN ^1H aparece una señal triple en 1.4 ppm, una señal cuádruple en 4.6 ppm, una señal múltiple en 3.1 y 3.6 ppm, y un doblete en 4.9 ppm. (Espectro completo en Anexos pág. 61)



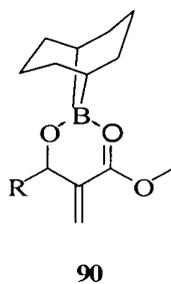
Esquema 27 – Señales características de ^1H RMN para el compuesto **89f**.

En los espectros de IR de estos productos las bandas características que se observan son: i) la asignada a la vibración del enlace H-O como una banda intensa y ancha alrededor de 3460 cm^{-1} ; y ii) otra delgada e intensa alrededor de 1735 cm^{-1} que se asignó a la vibración C=O. Un ejemplo de este patrón se muestra en el Esquema 28 para el producto derivado del fluorobenceno. En este caso las bandas características en el espectro de IR aparecen en las siguientes longitudes de onda: 3476 y 1734 cm^{-1} , respectivamente.



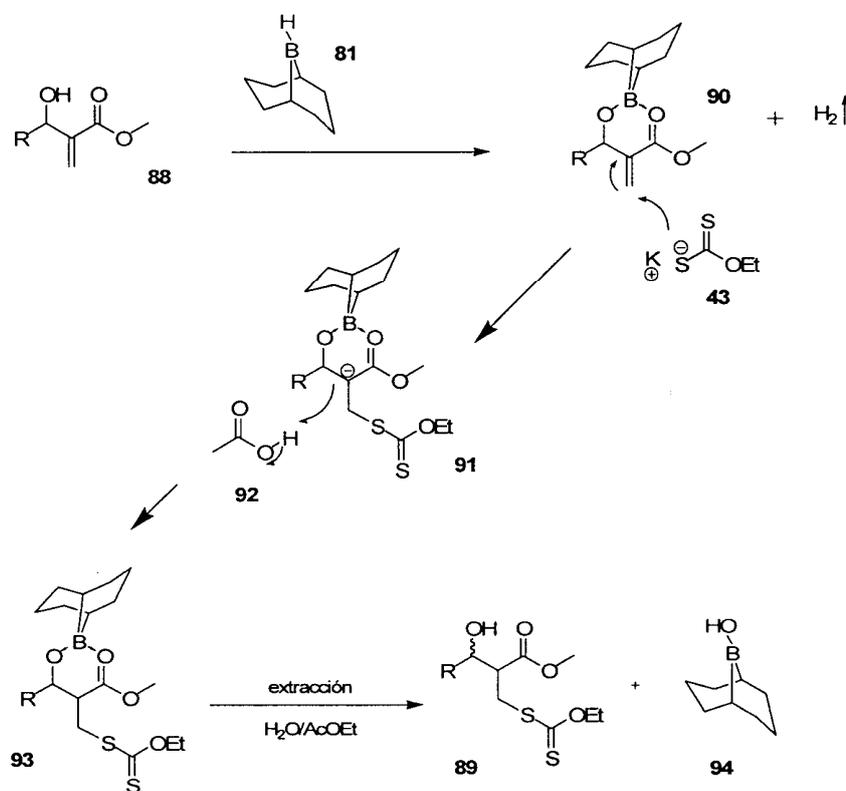
Esquema 28 – Bandas características de IR para el compuesto 89b.

Terminada la caracterización de los xantatos, el siguiente paso fue definir un posible mecanismo de reacción. En este caso la participación del 9-BBN es determinante para la formación del xantato y como sustento de su participación como ácido de Lewis se tiene la hipótesis de que funciona formando el quelato **90** (Esquema 29), que activa el doble enlace del aducto Baylis-Hillman.



Esquema 29

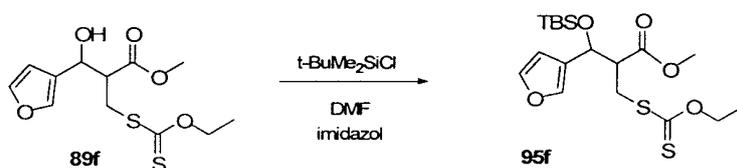
En base a lo anterior es lógico pensar que el orden de adición de los reactivos es importante para la eficiencia de la reacción, ya que primero debe formarse el quelato **90** entre el aducto Baylis-Hillman y el 9-BBN, que activa el doble enlace y facilita la adición de la sal del *O*-etilxantato de potasio **43**. Finalmente se protona el enolato que da lugar a la formación del xantato **89**. Es muy importante mencionar que durante la reacción se conserva el grupo hidroxilo, sin necesidad de protegerlo. En este caso el rendimiento se calcula a partir del aducto Baylis-Hillman. En el Esquema 30 se muestra la propuesta mecanística para la reacción de la adición.



Esquema 30 – Mecanismo propuesto para la síntesis de xantatos.

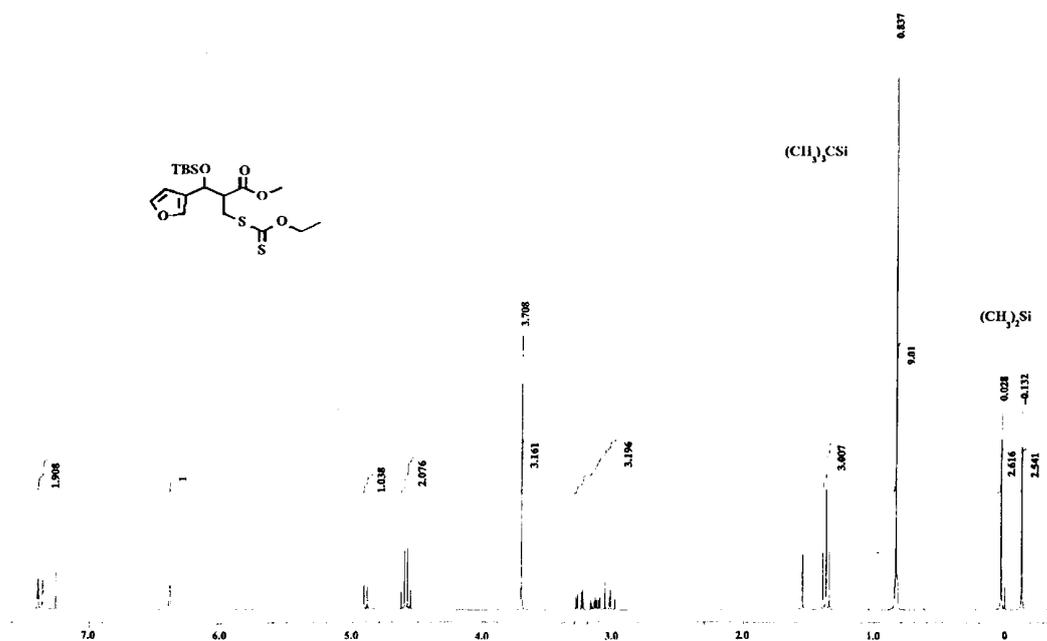
Como se verá más adelante, en una etapa adicional del proyecto, se intentó llevar a cabo la reacción de ciclación por radicales libres, sin embargo bajo las condiciones ensayadas solo se obtuvo una mezcla de productos inseparables. Por ésta razón, se decidió

estabilizar a la molécula protegiendo el grupo hidroxilo, así se probaron varios grupos protectores como: i) el 3,4-dihidro-2*H*-pirano (DHP),^[3,37] sin embargo, al formarse un tercer centro estereogénico se complica su separación; ii) con el (2-metoxietoxi)metil (MEMCI),^[3] desafortunadamente solo se observaron bajos rendimientos; y iii) con el TBSCl^[3,38] se obtuvo un rendimiento del 45-52% (Esquema 31), por lo que se trabajó con este producto.



Esquema 31 – Protección del grupo hidroxilo con TBSCl.

Las principales señales en el espectro de RMN ¹H para el compuesto protegido **95f** son: dos señales simples en 0.01 y -0.22 ppm que se asignaron a los protones de los metilos unidos al silicio, y otra señal simple en 0.03 ppm asignado a los protones del terbutilo (Esquema 32).



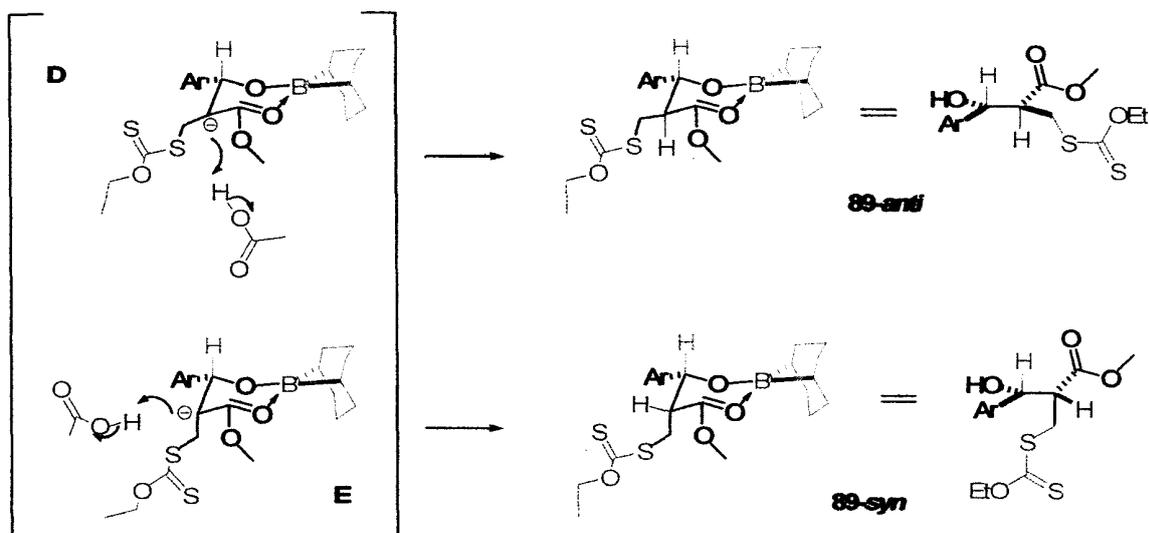
Esquema 32 - Señales de RMN ¹H características para el compuesto **95f**.

El producto protegido **95f** se obtuvo como un cristal incoloro, del cual se determinó su difracción de rayos X con lo que se pudo establecer también la estereoquímica relativa del diastereómero mayoritario, generado en la reacción de adición de la sal del xantato. Como se muestra en la Figura 2, en la proyección de la estructura generada por la difracción de rayos X los dos hidrógenos de ambos centros estereogénicos adquieren una disposición *anti*, al igual que los grupos más voluminosos.



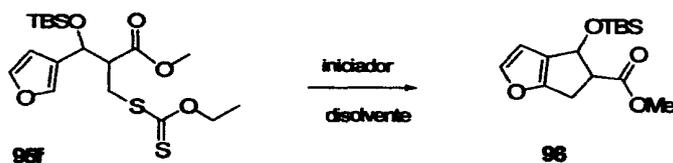
Figura 2 – Estructura de rayos X del compuesto **95f**.

Como se mostró anteriormente, la reacción es diastereoselectiva y el producto mayoritario es el isómero *anti*. Para explicar esto, se propone la formación de dos enolatos intermediarios (Esquema 33), generados por la adición previa del xantato. El intermediario de seis miembros adopta una conformación tipo silla, de esta manera la adición del protón sucede a través de una dirección *pseudoaxial D*, para generar el isómero **89-anti**; o a través del intermediario *E*, donde la entrada del protón es en dirección *pseudoecuatorial*, generando el isómero **89-syn**. Como se puede observar en el enolato *D*, el xantato adopta una conformación *pseudoecuatorial*, mientras que en el enolato *E* adopta una conformación *pseudoaxial*. Por tanto se puede decir que se prefiere el enolato *D* en donde se evitan las interacciones axiales.



Esquema 33 – Análisis conformacional de los enolatos intermediarios para explicar la diastereoselectividad observada.

Como una extensión lógica de los resultados obtenidos, se hicieron varios intentos para llevar a cabo la reacción de ciclación vía radicales libres utilizando el compuesto protegido **95f**, con el objetivo de obtener el producto ciclizado **96** (Esquema 34). La reacción se llevó a cabo en diferentes solventes e iniciadores como se muestra en la Tabla 3. Desafortunadamente no se detectó la presencia del producto ciclado en ninguno de los experimentos realizados.



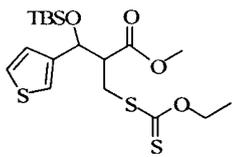
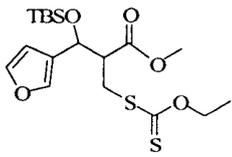
Esquema 34 – Reacción vía radicales libres del xantato sintetizado.

Para esta reacción se utilizaron las condiciones estándar: se disolvió el compuesto **95f** en dicloroetano a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionaron 0.2 mmol de iniciador cada hora hasta consumir la materia prima. En algunos casos se utilizó como iniciador el peróxido de

dicumilo^[39] y en otros el peróxido de dilaurilo,^[40] con este último se consume la materia prima con mayor rapidez, razón por la que se prefirió utilizarlo.

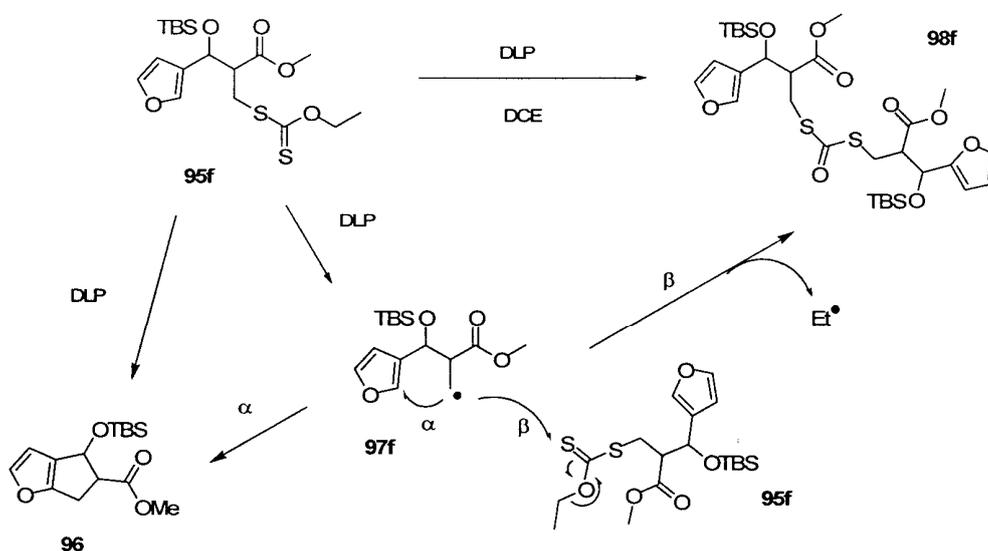
Variando condiciones de reacción, se llevó a cabo irradiación de microondas utilizando como disolvente tolueno (0.25 M), ya que el tolueno tiene un mayor punto de ebullición que el dicloroetano, evitando que se evapore. La reacción transcurre durante 30 min., adicionando 0.2 mmol de DLP cada 3 minutos bajo atmósfera de nitrógeno (100°C, y 250 W). Sin embargo bajo estas condiciones de reacción tampoco se detectó el producto esperado.

Tabla 3. Pruebas para la reacción de ciclación.

Materia Prima	Iniciador	Disolvente
 <p>95e</p>	DCP	PhCl
	DLP DCP	Tolueno Microondas
	DLP y DCP	Dicloroetano
 <p>95f</p>	DLP	Dicloroetano

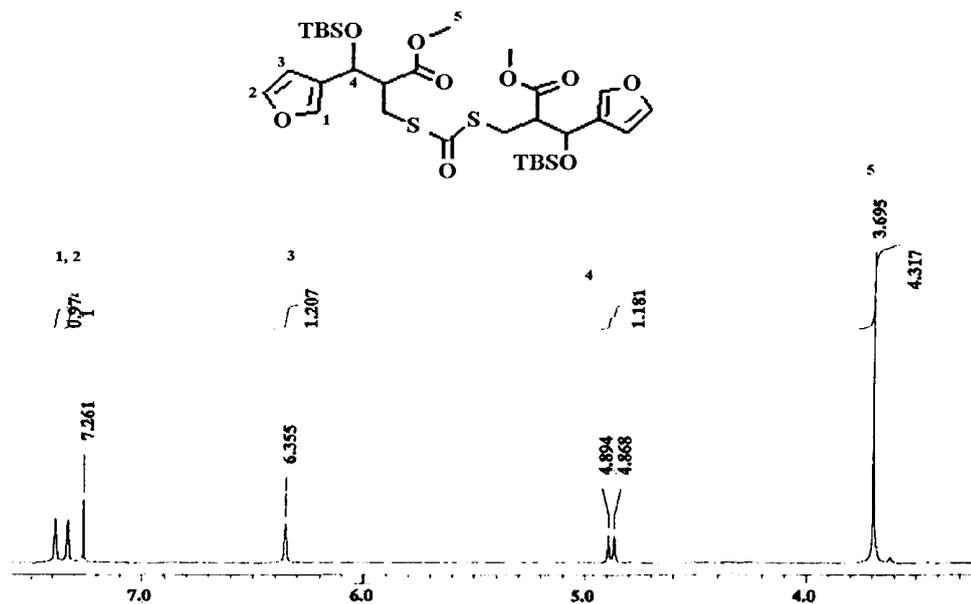
En estas reacciones se consume la materia prima. Desafortunadamente en ninguno de los experimentos se detectó el producto de ciclación. Aparentemente la reacción de ciclación no es lo suficientemente rápida y compite con otros procesos que llevan a la descomposición del radical.

En el caso de la molécula que contiene el segmento de furano se obtiene como uno de los productos mayoritarios el dímero **98f** del xantato.^[41] El dímero se forma al reaccionar el radical del xantato **97f** formado, con el átomo de azufre de otra molécula de xantato para expulsar un radical etilo a través de una β -fragmentación del enlace C-O (Esquema 35). Aparentemente, este proceso resulta ser más rápido que la adición intermolecular esperada.



Esquema 35 – Mecanismo de reacción para la generación del dímero.

Las características en el espectro de RMN ^1H que corroboran la presencia del dímero **98f** son: la presencia de las tres señales de los protones aromáticos en 6.35, 7.33, y 7.39 ppm, la desaparición de la señal cuádruple y de la señal triple correspondiente al grupo xantato de la materia prima (Esquema 36).



Esquema 36 - Señales de ¹H RMN características para el compuesto 98f.

VI. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología eficiente para la síntesis de xantatos utilizando la sal del *O*-etilxantato de potasio como nucleófilo en una adición 1,4 sobre aductos de la reacción de Baylis-Hillman.
- Se observa la activación del aducto Baylis-Hillman por el 9-BBN, que funciona como ácido de Lewis al formar un quelato.
- Se mejora la diastereoselectividad de la reacción cuando se evapora el THF de la solución de 9-BBN.
- Se obtuvieron rendimientos del 76-95% para la preparación de los xantatos; a excepción del compuesto que contiene el segmento de piridina donde aparentemente el átomo de nitrógeno se coordina con el boro contribuyendo a la disminución del rendimiento. Si se colocan dos equivalentes de 9-BBN, se obtiene un buen rendimiento en la reacción.
- Se determinó a través de difracción de rayos X que la configuración relativa del diastereoisómero mayoritario en la formación de xantatos es la *anti*.
- Esta metodología permite conservar el grupo hidroxilo del aducto Baylis-Hillman sin necesidad de protegerlo. Este grupo puede servir para transformaciones posteriores.
- La ciclación de estos xantatos sobre anillos aromáticos no procede bajo las condiciones de reacción estudiadas.
- La ciclación de estos xantatos sobre el anillo de furano no procedió bajo las condiciones experimentales estudiadas; solamente se logró el aislamiento y caracterización de su posible dímero **98f**.

VII. PARTE EXPERIMENTAL

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina en cromatofolios de gel de sílice sobre aluminio 60 F₂₅₄ Merck. Utilizando como reveladores vainillina y luz UV proveniente de una lámpara UV Spectroline de onda corta.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna, empleando gel sílice de 230-400 mallas, como fase estacionaria.

Los puntos de fusión indicados en grados centígrados (°C) se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Para la caracterización de compuestos,^[42] los espectros de RMN ¹H de 200 MHz se determinaron en un equipo Varian Gemini FT 200A, y para los espectros de 300 MHz se utilizó un equipo Eclipse Jeol. Los espectros de ¹³C se obtuvieron en un equipo UNITY 300 a 75.4 MHz. Se emplea CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz. La terminología utilizada es la siguiente:

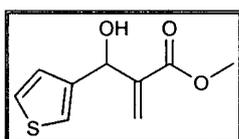
- s = señal simple
- d = señal doble
- dd = doble de doble
- t = señal triple
- c = señal cuádruple
- m = señal múltiple

Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, utilizando la técnica de disolución en CHCl₃.

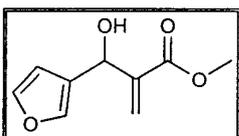
Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA por la técnica de IE a 70 eV.

7.1 Síntesis de aductos de Baylis Hillman

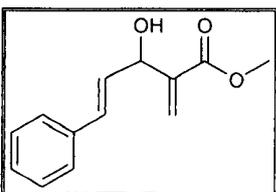
Procedimiento general para la obtención del aducto Baylis-Hillman. Una solución del aldehído (1 mmol) y acrilato de metilo (3 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL), se agitó a temperatura ambiente en presencia de DABCO (2 mmol). La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina hasta completarse (entre 80-96 hrs). Se evaporó el disolvente de la mezcla, el crudo se disolvió en AcOEt y se lavó con H₂O (200/80mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash utilizando AcOEt:Hex como eluyentes con excepción de la piridina.



2-(Hidroxi(tiofen-3-il)metil)acrilato de metilo (88e): 6.6g (86%), aceite amarillo, Rf: 0.25 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 1H, OH), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 5.62 (dd, 1H, *J, CH-OH), 5.84 (dd, 1H, J = 1.2, Hz y *J, C=CH₂), 6.31 (dd, 1H, J = 0.6, 1 Hz, C=CH₂), 7.02 (dd, 1H, J = 4.8, 1.4 Hz, ArH), 7.20-7.30 (m, 2H, ArH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 52.0, 69.9, 121.8, 126.0, 126.2, 141.6, 142.9, 166.8 ; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1718, 3451; EM, (IE) m/z (%) 198 (M⁺, 44), 85 (100).

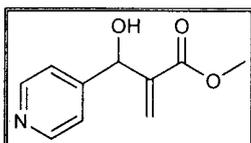


2-(Hidroxi(furan-3-il)metil)acrilato de metilo (88f): 6.4g (80%), aceite amarillo, Rf: 0.31 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (s, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 5.51 (dd, 1H, J = 0.8 Hz y *J, CH-OH), 5.88 (dd, 1H, J = 1.2 Hz y *J, C=CH₂), 6.29-6.30 (dd, 1H, J = 0.8 Hz y *J, C=CH₂), 6.34-6.35 (m, 1H, ArH), 7.35-7.38 (m, 2H, ArH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 52.0, 66.5, 109.0, 125.8, 126.5, 139.7, 141.3, 143.2, 166.7; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1723, 3505; EM, (IE) m/z (%) 182 (M⁺, 81), 95 (100).

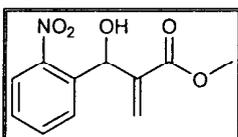


(E)-3-Hidroxi-2-metilen-5-fenilpent-4-enoato de metilo (88d): 1.8g (21%), sólido amarillo, p.f. = 43-44 °C, Rf: 0.47 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 3.08 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 5.15 (d, 1H, J = 6.2 Hz, CH-OH), 5.94 (dd, 1H, J = 1 Hz y

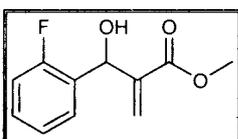
**J*, C=CH₂), 6.31 (dd, 1H, ambas **J*, C=CH₂), 6.31 (dd, 1H, *J* = 6.2, 15.8 Hz, CH=CH-CH), 6.68 (dd, 1H, *J* = 15.8, 1.2 Hz, CH=CH-Ph), 7.25-7.43 (m, 5H, Ph-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 52.0, 72.0, 125.8, 126.5, 127.8, 128.5, 129.1, 131.4, 136.4, 141.1, 166.7; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1716, 3428; EM, (IE) *m/z* (%) 218 (M⁺, 59), 186(100).



2-(Hidroxi(piridin-4-il)metil)acrilato de metilo (88c): 3.7g (41%), sólido amarillo, p.f. = 34-35 °C, Rf: 0.53 (AcOEt:MeOH, 96:4); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 3.38 (s, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 5.56 (dd, 1H, ambas **J*, CH-OH), 5.92-5.93 (dd, 1H, *J* = 1 Hz y **J*, C=CH₂), 6.41-6.42 (dd, 1H, *J* = 0.6 Hz y **J*, C=CH₂), 7.43-7.46 (m, 2H, PyH), 8.56-8.59 (m, 2H, PyH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 52.2, 72.3, 121.9, 127.7, 140.5, 148.0, 152.7, 166.3; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1716, 3097; EM, (IE) *m/z* (%) 193 (M⁺, 90), 161 (100).



2-(Hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato de metilo (88a): 8.9g (76%), aceite naranja, Rf: 0.31 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 5.73-5.74 (dd, 1H, *J* = 0.8, 1.2 Hz, C=CH₂), 6.21 (dd, 1H, ambas **J*, CH-OH), 6.37-6.38 (dd, 1H, *J* = 0.8 y **J*, C=CH₂), 7.43-7.99 (m, 4H, PhH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 52.2, 67.7, 124.6, 126.5, 128.7, 128.8, 133.4, 136.0, 140.6, 166.4; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1720, 3452; EM, (IE) *m/z* (%) 237 (M⁺, 1), 77 (100).



2-(Hidroxi(2-fluorofenil)metil)acrilato de metilo (88b): 4.4g (88%), aceite amarillo, Rf: 0.31 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 3.01 (s, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.75-5.77 (dd, 1H, *J* = 2.2, 1.2 Hz, C=CH₂), 5.88 (dd, 1H, ambas **J*, CH-OH), 6.34 (dd, 1H, ambas **J*, C=CH₂), 6.98-7.52 (m, 4H, PhH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 52.0, 66.9, 67.0, 115.2, 115.4, 124.2, 124.2, 126.4, 128.1, 128.1, 129.4, 129.5, 140.8, 158.3, 161.6, 166.8; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1722, 3448; EM, (IE) *m/z* (%) 210 (M⁺, 41), 123 (100).

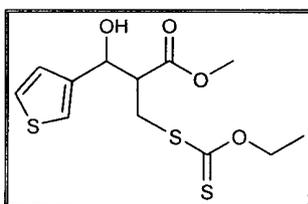
**J* – los acoplamientos pequeños de largo alcance están inmersos en el ancho de la señal. [43]

7.2 Síntesis de xantatos

Procedimiento general para la obtención de los xantatos. Método A. Una solución del aducto Baylis-Hillman (1 mmol) y 9-BBN (1.5 mmol, en solución de THF) en CH₃CN, (5-7mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó durante 10 min, posteriormente se le adicionó la sal del *O*-etilxantato (2 mmol) y al final ácido acético (1 mmol). La reacción tuvo una duración de 50-60 hrs. monitoreando por cromatografía en capa fina, el disolvente se evaporó de la mezcla, el crudo se disolvió en AcOEt y se lavó con H₂O (100/50mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash utilizando AcOEt:Hex como eluyentes.

Procedimiento general para la obtención de los xantatos. Método B. Una solución del aducto Baylis-Hillman (1 mmol) y 9-BBN* (1.5 mmol) en THF se agitó durante 10 min. El THF se evaporó para después adicionar el CH₃CN (10mL), con atmósfera de N₂. Posteriormente se le adicionó la sal del *O*-etilxantato (2 mmol) y al final ácido acético (1 mmol). La reacción tuvo una duración de 50-60 hrs. monitoreando con cromatografía en capa fina, se evaporó el disolvente de la mezcla, el crudo se disolvió en AcOEt y se lavó con H₂O (100/50mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash utilizando AcOEt:Hex como eluyentes.

*En el caso de la piridina se agregan 2 mmol de 9-BBN.

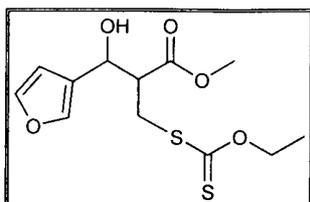


2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-3-(tiofen-3-il)propil

***O*-etilcarbonoditioato (89e):** Método A: 0.6g (77%), Método B: 0.5g (95%), sólido amarillo pálido, p.f. = 44-46 °C, Rf: 0.5 (Hex:AcOEt, 7:3); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (t, 3H, *J*

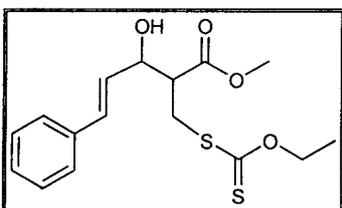
= 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.63 (s, 1H, OH), 3.20-3.44 (m, 3H, CH-CH₂-S-CS), 3.69 (s, 3H, O-CH₃), 4.62 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz O-CH₂-CH₃), 5.04 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH-OH), 7.07 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.4 Hz, Ar-H), 7.24-7.36 (m, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.7,

34.4, 51.2, 52.2, 70.2, 70.9, 122.0, 125.5, 126.5, 142.4, 173.4, 213.7; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1048, 1221, 1733, 3474; EM, (IE) *m/z* (%) 319 (M⁺, 4), 198 (100).



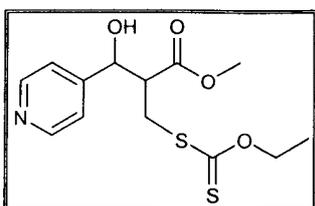
2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-3-(furan-3-il)propil

O-etilcarbonoditioato (89f): Método A: 0.7g (78%), Método B: 0.2g (57%), aceite amarillo, Rf: 0.43 (hexano/acetato de etilo, 7:3); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.17 (s, 1H, OH), 3.18-3.50 (m, 3H, CH-CH₂-S-CS), 3.72 (s, 3H, O-CH₃), 4.64 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.94 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, CH-OH), 6.39-6.40 (m, 1H, Ar-H), 7.41-7.43 (m, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 34.4, 50.5, 52.2, 67.5, 70.3, 108.4, 126.1, 139.7, 143.7, 173.4, 213.8; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1051, 1220, 1738, 3454; EM, (IE) *m/z* (%) 318 (M⁺, 2), 182 (100).



(E)-2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enil

O-etilcarbonoditioato (89d): Método A: 0.6g (77%), Método B: 0.3g (74%), sólido amarillo, p.f. = 74-75 °C, Rf: 0.42 (Hex:AcOEt, 7:3); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.86 (s, 1H, OH), 3.07-3.13 (dt, 1H, *J* = 9, 5.7 Hz, CO-CH-CH₂), 3.34-3.56 (m, 2H, CH-CH₂-S), 3.72 (s, 3H, O-CH₃), 4.63 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 5.28 (s, 1H, CH-OH), 6.22 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.3 Hz, CH=CH-Ph), 6.66 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, CH=CH-Ph), 7.24-7.39 (m, 5H, Ph-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 29.6, 50.8, 52.0, 70.1, 73.0, 126.7, 127.9, 128.6, 128.8, 132.3, 136.4, 172.9, 214.0; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1049, 1222, 1734, 3455; EM, (IE) *m/z* (%) 340 (M⁺, 2), 218 (100).



2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propil

O-etilcarbonoditioato (89c): Método A: 0.2g (20%), Método

B: 0.3g (71%), aceite amarillo, Rf: 0.39 (AcOEt:MeOH, 96:4);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-

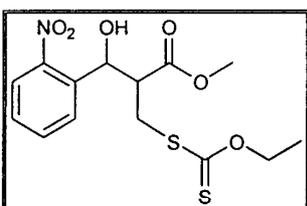
CH₃), 2.04 (s, 1H, OH), 3.12-3.50 (m, 3H, CH-CH₂-S), 3.62 (s, 3H, O-CH₃), 4.63 (c, 2H, *J*

= 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 5.02 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, CH-OH), 7.34 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, Py-H),

8.52-8.54 (m, 2H, Py-II); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 34.5, 51.2, 52.1, 70.4, 70.6,

121.4, 148.8, 151.8, 172.5, 213.8; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1050, 1222, 1737, 3224; EM, (IE)

m/z (%) 316 (M⁺+H, 2), 108 (100).



2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propil

O-etilcarbonoditioato (89a): Método A: 0.4g (95%), Método B:

0.4g (82%), aceite naranja, Rf: 0.36 (Hex:AcOEt, 7:3); RMN ¹H

(200 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.69

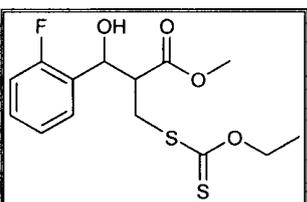
(s, 1H, OH), 3.38-3.52 (m, 3H, CH-CH₂-S), 3.58 (s, 3H, O-CH₃), 4.65 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz,

O-CH₂-CH₃), 5.63 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, CH-OH), 7.43-7.51 (m, 1H, Ph-H), 7.61-7.74 (m,

2H, Ph-H), 8.00 (m, 1H, Ph-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 32.1, 49.8, 52.4, 69.6,

70.1, 125.1, 128.9, 129.2, 136.2, 147.6, 173.4, 214.2; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 1050, 1221, 1736,

3497; EM, (IE) *m/z* (%) 36, (M⁺+H, 3), 29 (100).



2-(Metoxycarbonil)-3-hidroxi-3-(fluorofenil)propil

O-etilcarbonoditioato (89b): Método A: 0.5g (89%), Método B:

0.7g (87%), aceite amarillo, Rf: 0.49 (Hex:AcOEt, 7:3); RMN

¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃),

2.16 (s, 1H, OH), 3.25-3.42 (m, 3H, CH-CH₂-S), 3.64 (s, 3H, O-CH₃), 4.60 (c, 2H, *J* = 7.2

Hz, O-CH₂-CH₃), 5.25 (s, 1H, CH-OH), 7.01-7.34 (m, 2H, Ph-H), 7.43 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.8

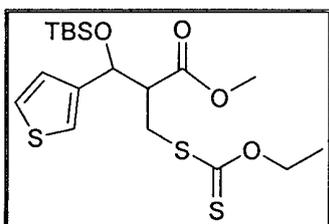
Hz, Ph-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 34.3, 50.9, 52.1, 68.9, 70.2, 115.2, 115.5,

124.4, 127.6, 127.9, 128.1, 129.6, 129.7, 158.1, 161.3, 173.2, 213.4; IR (CHCl₃) cm⁻¹

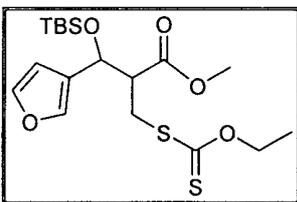
v: 1050, 1225, 1735, 3476; EM, (IE) *m/z* (%) 333 (M⁺+H, 3), 87 (100).

7.3 Protección del grupo hidroxilo

Procedimiento para la protección del alcohol. Una solución del xantato (1 mmol), imidazol (2 mmol), y TBSCl (1.1 mmol) en DMF (2mL/g de MP), se agitó a temperatura ambiente hasta consumir materia prima, monitoreando por cromatografía en capa fina. Se evaporó el disolvente de la mezcla, el crudo se disolvió en AcOEt y se lavó con H₂O (200/100mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash utilizando AcOEt:Hex como eluyentes.



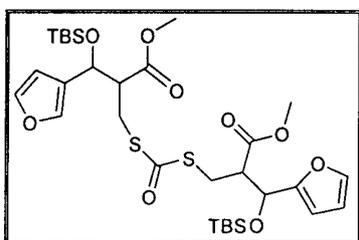
2-(Metoxycarbonil)-3-O-(tert-butildimetilsilil)-3-(tiofen-3-il)propil-O-etilcarbonoditioato (95e): 0.6g (75%), sólido blanco, p.f. = 53-54 °C, Rf: 0.55 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : -0.24 (s, 3H, CH₃-Si), -0.01 (s, 3H, CH₃-Si), 0.80 (s, 9H, (CH₃)₃-Si), 1.33 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.91-3.21 (m, 3H, CH-CH₂-S), 3.69 (s, 3H, O-CH₃), 4.55 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.95 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, TBSO-CH), 7.03-7.06 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.3 Hz, Ar-H), 7.13-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -4.9, 13.7, 18.0, 25.6, 33.9, 51.9, 53.6, 70.1, 72.4, 122.3, 126.1, 126.2, 142.6, 172.8, 213.6; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 839, 1051, 1085, 1221, 1739; EM, (IE) *m/z* (%) 434 (M⁺, 3), 255 (100).



2-(Metoxycarbonil)-3-O-(tert-butildimetilsilil)-3-(furan-3-il)propil-O-etilcarbonoditioato (95f): 1.1g (52%), cristal incoloro, p.f. = 62-64 °C, Rf: 0.40 (Hex:AcOEt, 8:2); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : -0.13 (s, 3H, CH₃-Si), 0.03 (s, 3H, CH₃-Si), 0.84 (s, 9H, (CH₃)₃-Si), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.99-3.29 (m, 3H, CH-CH₂-S), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 4.59 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, TBSO-CH), 6.38-6.99 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Ar-H), 7.39-7.41 (m, 1H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -4.8, 13.7, 18.0, 25.6, 33.8, 51.9, 53.0, 68.7, 70.1, 108.9, 126.1, 139.9, 143.5, 172.7, 213.8; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 840, 1053, 1089, 1221, 1739; EM, (IE) *m/z* (%) 418 (M⁺, 3), 239 (100).

7.4 Reacción vía radicales libres

Procedimiento general para la obtención del ciclo. Una solución de la MP (1 mmol) en dicloroetano (0.09-0.2 M), se agitó en reflujo. Alcanzada la temperatura se le agregó el DLP en proporciones de 0.2 mmol/h, hasta consumir la materia prima. Se evaporó el disolvente y el crudo se lavó con CH₃CN con filtro de celita y silica con kitazato, después se evaporó y se pasó por columna con hexano (30 mL), y finalmente se purificó por cromatografía en placa fina preparativa, con AcOEt:Hex (2/98mL) como eluyentes. En el caso de utilizar el microondas para llevar a cabo la reacción se usan las siguientes condiciones: 100°C, 250 W, 5 min. para alcanzar condiciones establecidas, y 30 min. de reacción. En este caso es una solución del xantato (1 mmol) en tolueno (0.25 M) se agregó cada 3 min. bajo atmósfera de N₂ 1.5 mmol de DLP. Para purificar se describe previamente.



Compuesto 98f, dímero del xantato protegido (98f): 3mg (2%), aceite amarillo Rf: 0.17 (Hex:AcOEt, 98:2); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : -0.14 (s, 6H, CH₃-Si), 0.02 (s, 6H, CH₃-Si), 0.83 (s, 18H, (CH₃)₃-Si), 2.77-3.12 (m, 6H, CH-CH₂-S), 3.70 (s, 6H, O-CH₃), 4.87 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, TBSO-CH), 6.36 (s, 2H, Ar-H), 7.33 (s, 2H, Ar-H), 7.38-7.39 (m, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : -5.4, -4.8, 28.4, 51.9, 53.8, 68.4, 108.7, 125.8, 139.9, 143.6, 172.6, 198.0; IR (CHCl₃) cm⁻¹ v: 858, 1089, 1740.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685.
2. Trimnell, D.; Doane, W.; Russel, C.; Rist, C. *Carbohydrate Research* **1969**, *11*, 497-507.
3. T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, Ed. John Wiley & Sons, INC. N.J., 1999, págs. 41-43, 127-132, 465-466, 483.
4. Walters, M.; Barad, J.; Sireci, A.; Golen, J.; Rheingold, A. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 633-640.
5. Mielczarski, J.; Suoninen, E.; Johansson, L. S.; Laajalehto, K. *International Journal of Mineral Processing* **1989**, *26*, 181-91.
6. *Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 1732-1733.
7. Alexander, B. H.; Gertler, S. I.; Oda, T.; Brown, R.; Ihndris, R.; Beroza, M. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 626-634.
8. a) Adamy, M.; Van Herk, A.; Destarac, M.; Monteiro, M. *Macromolecules.* **2003**, *36*, 2293-2301. ; b) Bernard, J.; Favier, A.; Zhang, L.; Nilasaroya, A.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *Macromolecules.* **2005**, *38*, 5475-5484.
9. Basavaiah, D.; Rao, A.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
10. a) Aggarwal, V.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 692-700. b) Du Y; Han X; Lu X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967-4971; c) Notz W.; List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387.
11. Basavaiah, D.; Dhrama Rao, P.; Suguna Hyma, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
12. Das, B.; Chowdhury, N.; Banerjee, J.; Majhi, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6615-6618.
13. Srihari, P.; Singh, P.; Jain, R.; Yadav, J. *Synthesis* **2006**, *16*, 2772-2776.
14. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1417-1420.

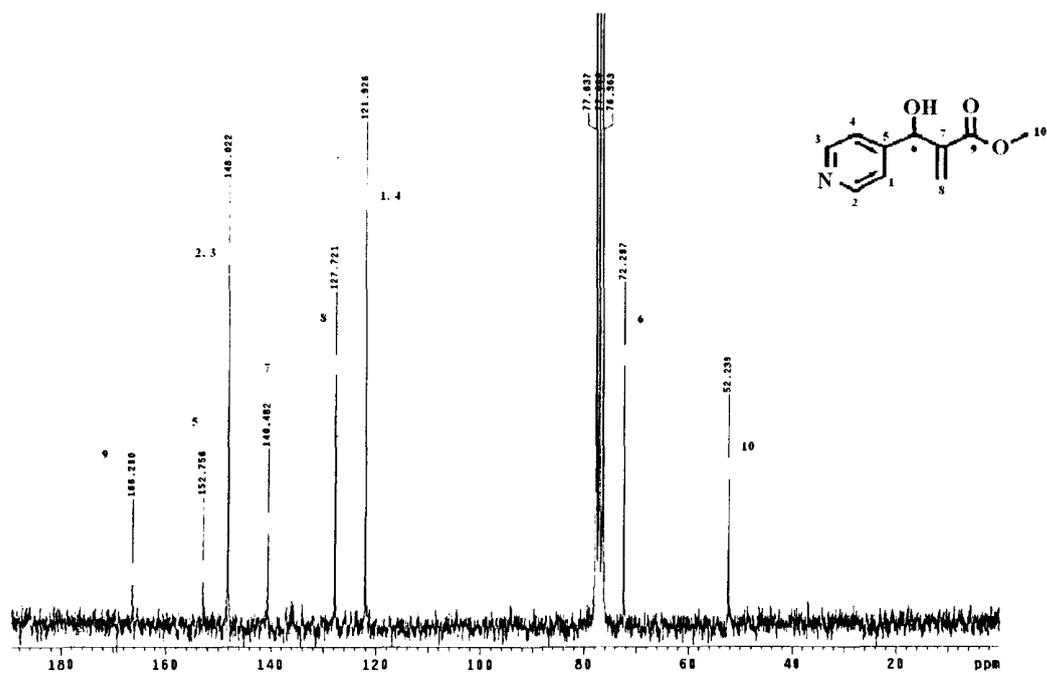
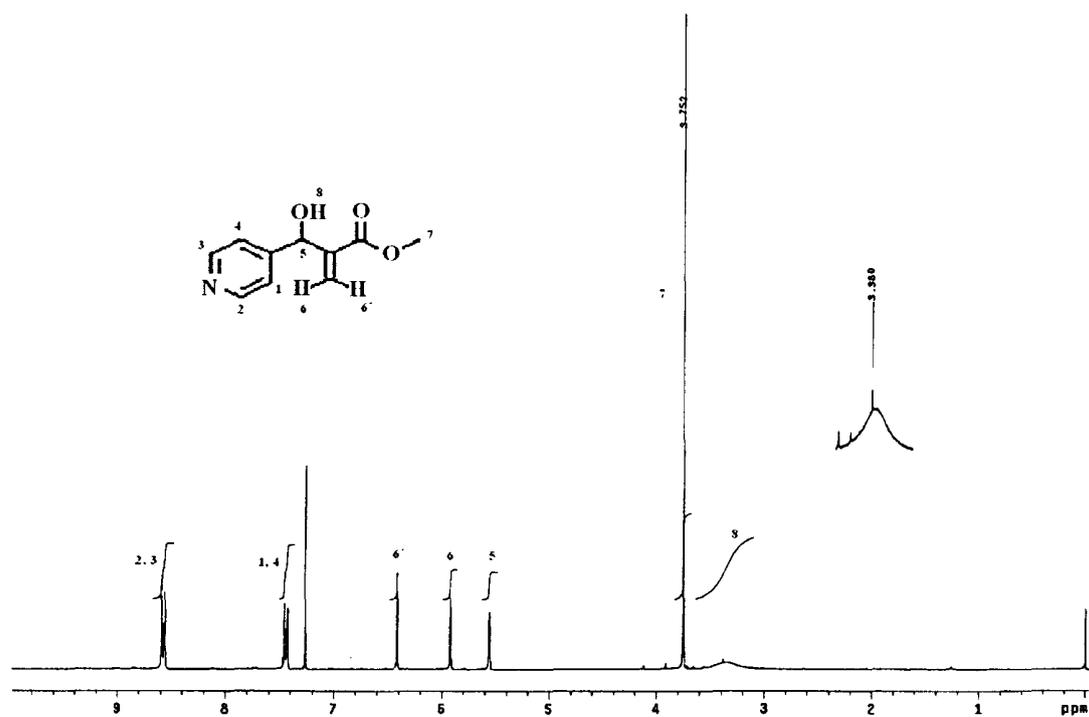
15. a) Mase, N.; Wantanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2797-2800; b) Mase, N.; Wake, S.; Wantanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5553-5556; c) Bulliard, M.; Zehnder, M.; Giese, B. *Helv. Chim.* **1991**, *74*, 423-424.
16. Bulliard, M.; Zeitz, H.; Giese, B. *Synlett* **1991**, 423-424.
17. Shi, M.; Jiang, J.; Cui, S.; Feng, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 390-393.
18. Pringle, W.; Sharpless, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5151-5154.
19. Kamimura, A.; Morita, R.; Matsuura, K.; Omata, Y.; Shirai, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6189-6191.
20. Bullmer, G.; Mann, F. *J. Chem. Soc.* **1945**, *147*, 666-686.
21. László Kurti, Barbara Czako Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Elsevier Academic Press, California, 2005, págs. xvii-xliv, 66, 83, 84.
22. Jie Jack Li. Named Reactions. Springer, Berlin, 2002, págs. 20, 194.
23. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016.
a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655-2657; b) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496-6497; c) Ozornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montano V.; Miranda, L. D. *Chem. Comm.* **2003**, 2316-2317; d) Baqué, E.; El Qacemi, M. Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671-3674; e) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angw. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864-2867; f) Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 75-78; g) Forbes, J. E.; Tahilhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565-2568.
24. Fochi, R.; Degani, I. *Synthesis* **1978**, 365-368.
25. Salvatore, R.; Sahab, S.; Jung, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2055-2058.
26. a) Brown, H.; Singaram, B. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, *59*, 879-894; b) Brown, H.; Singaram, B. *Accounts Chem. Research* **1988**, *21*, 287-293.
27. Bar-Haim, G.; Kol, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3549-3551.
28. a) Bar-Haim, G.; Kol, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6682-6683; b) Bar-Haim, G.; Kol, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2643-2644.
29. Mukaiyama, T.; Imachi, S.; Yamane, K.; Mizuta, M. *Chem. Lett.* **2002**, 698-699
30. Gawdzik, B.; Iwanek, W. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2019-2023.

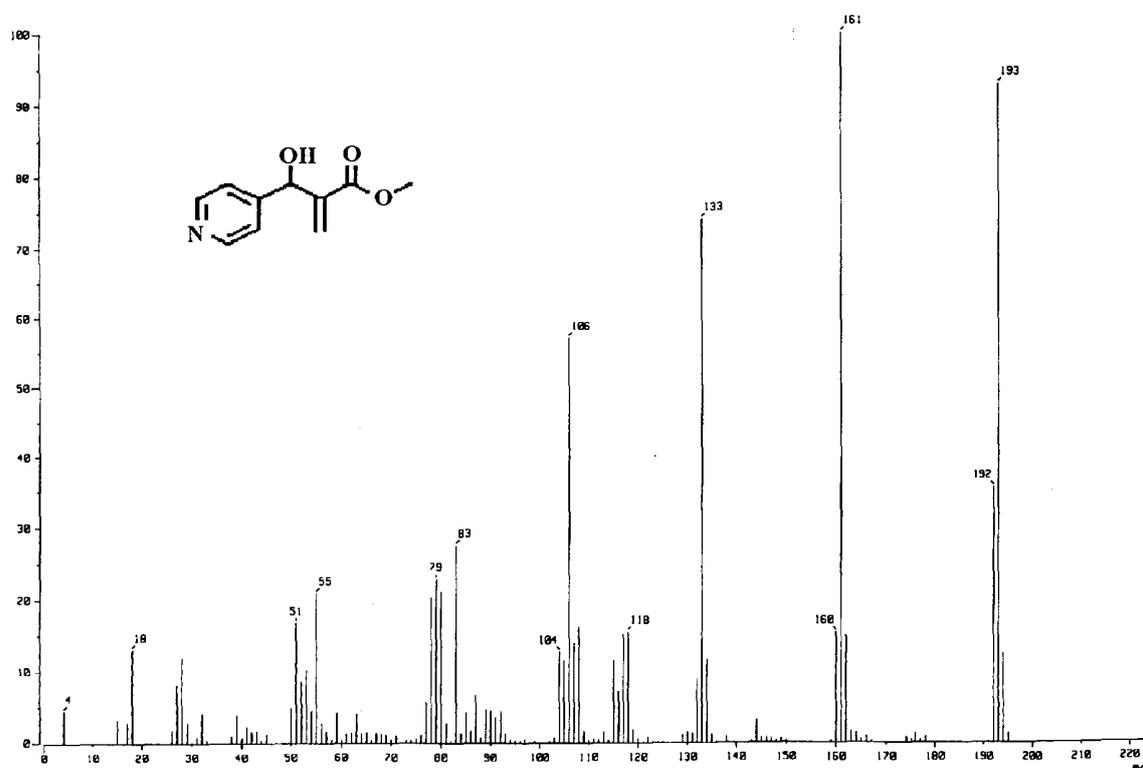
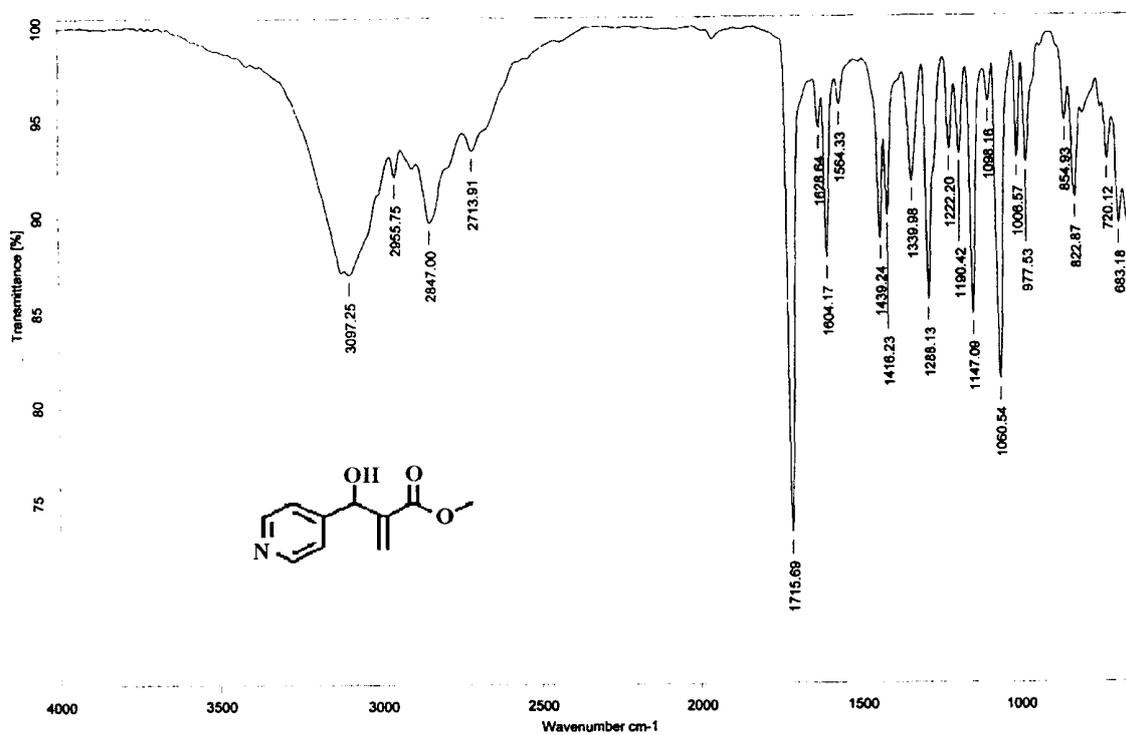
31. a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3028-3034; b) Gong, B.; Lynn, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4763-4765; c) Miller, N. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1459-1466.
32. Brown, H. ; Jayaraman, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6791-6794.
33. a) Ooi, T.; Uraguchi, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8105-8108; b) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37-40 ; c) Sugiyama, S.; Arai, S.; Ishii, K. *Heterocycles.* **2004**, *65*, 149-159 ; d) Syed, B. M.; Gustafsson, T.; Kihlberg, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5571-5575 ; e) Nefkens, G. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 6063-6066 ; f) Farfán, N.; Trujillo, J.; Höpfl, H.; Castillo, D.; Santillan, R. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 21-29; g) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Am Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518-4519.
34. Stentiford, R. *Synlett.* **2000**, *1*, 159.
35. Maribel Sánchez Ramírez, “Adición nucleofílica de la sal de potasio del ácido O-etilxántico en aductos Morita-Baylis-Hillman”, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Marzo 2007, México D.F.
36. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418.
37. Kozluk, T.; Cottier, L.; Descotes, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1875-1880; b) Van Boom, J. H.; Herschied, D. M. *Synthesis* **1973**, 169-170.
38. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
39. Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Osornio, Y. M.; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.
40. Y Osornio, Y. M; Muchowski, J. M.; Miranda, L. D. *Revista de la Sociedad Química de México*, **2004**, *48*, 261-265.
41. Miranda, L. D.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. *Revista de la Sociedad Química de México*, **2004**, *48*, 261-265.
42. a) Silverstein; Milton R. Spectrometric Identification of Organic Compounds. J. Wiley, N.Y., 1974; b), Pretsch E.; Bühlmann P.; Affolter C. Structure Determination of Organic Compounds. Springer-Verlag, 2000.
43. a) Hoye T. R.; Hanson P. R.; Vyvyan J. R. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4096-4103; b) Günter H. NMR Spectroscopy. Jhon Wiley & Sons, Siegen, 2001, pág. 126.

ANEXOS

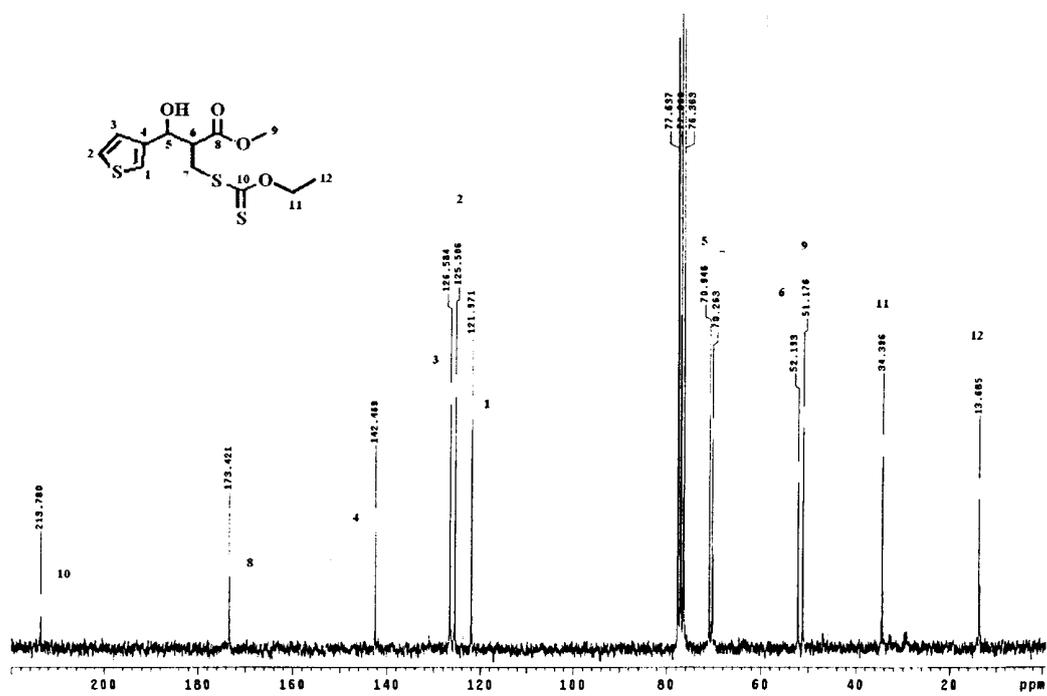
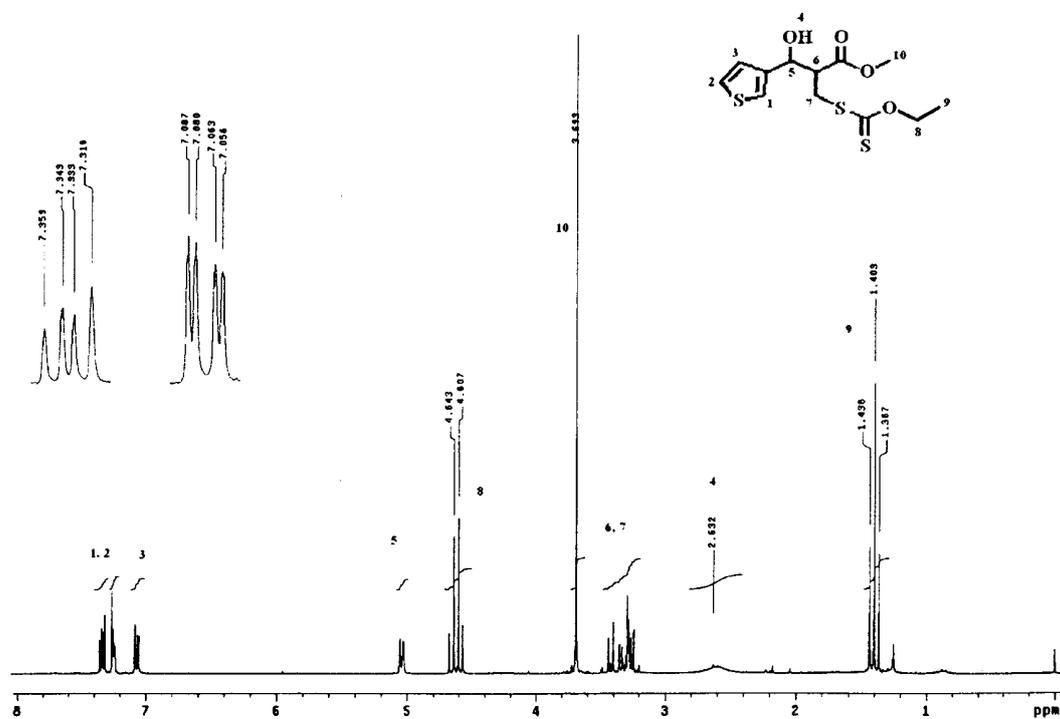
Se presenta la caracterización de un producto de cada serie de compuestos.

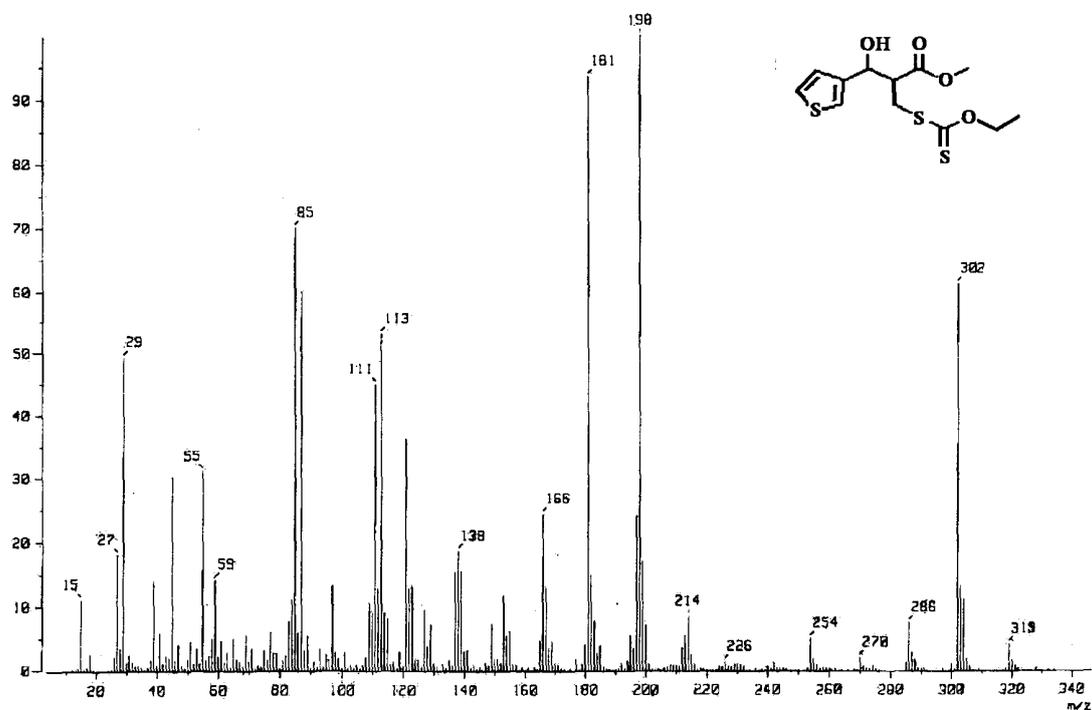
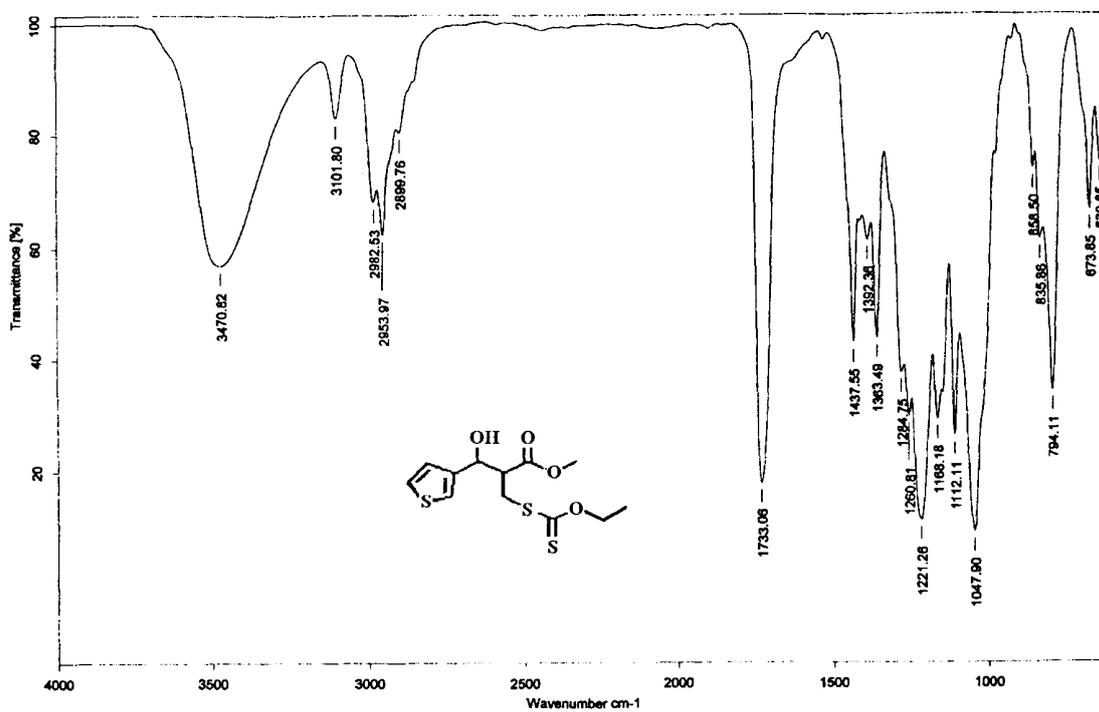
BaylisHillman 88c



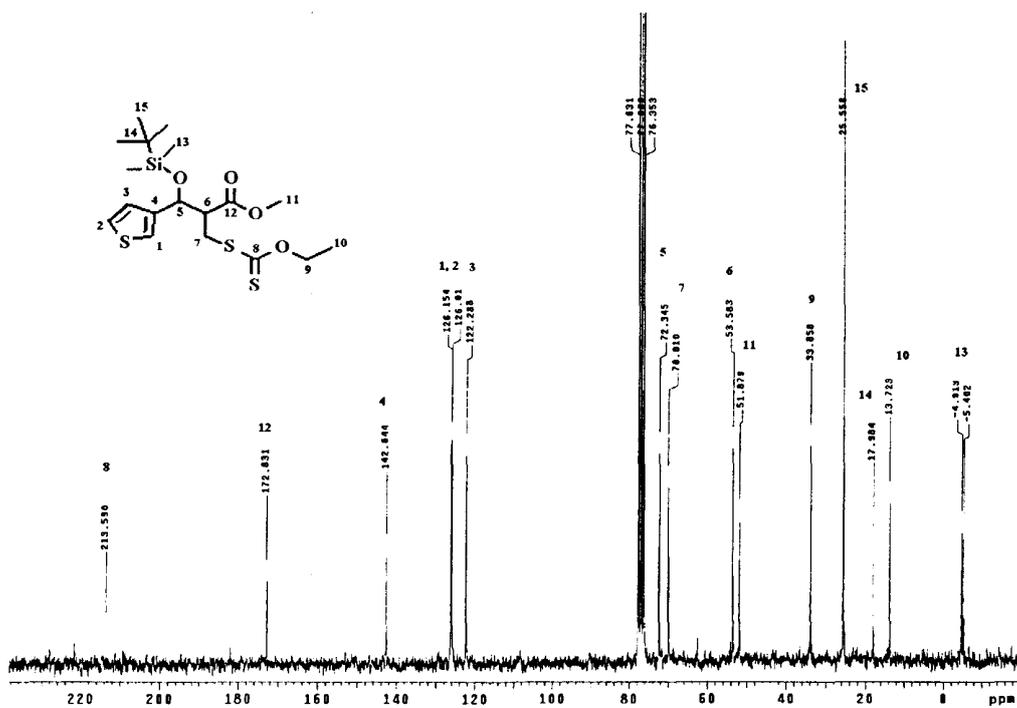
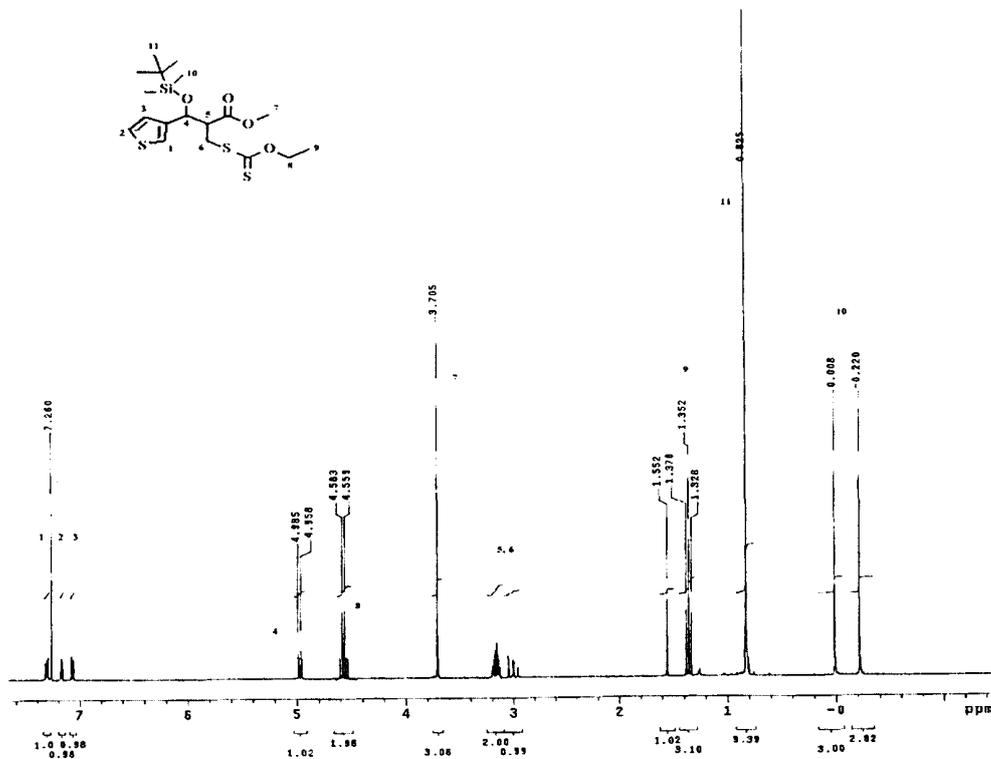


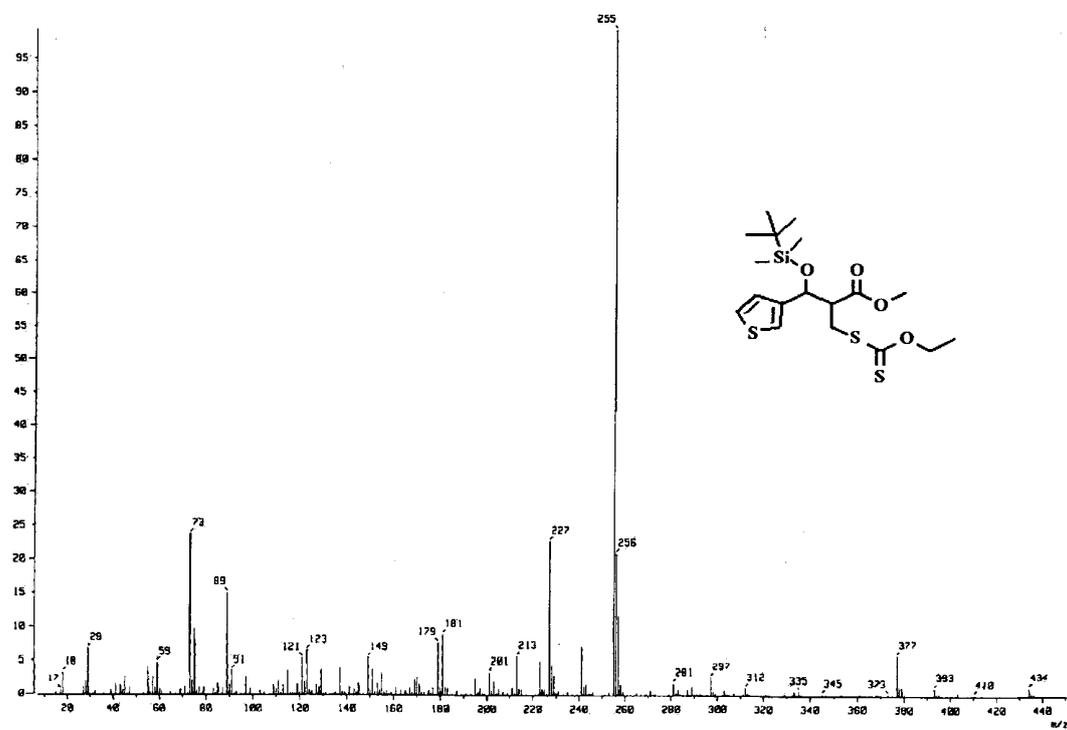
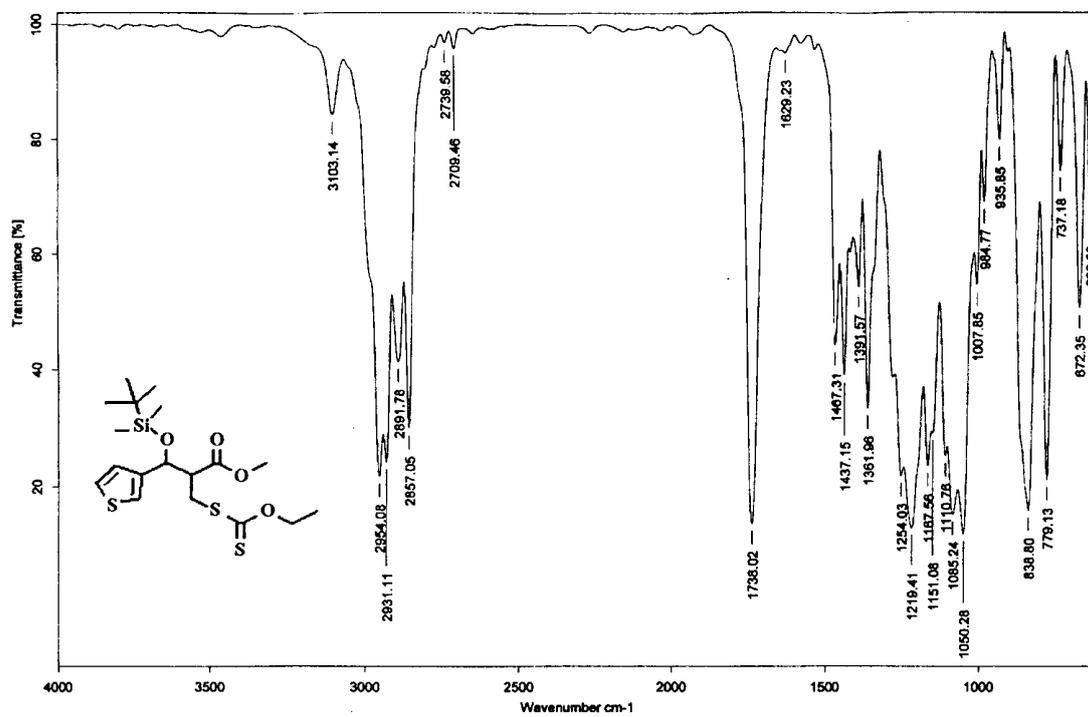
Xantato 89e



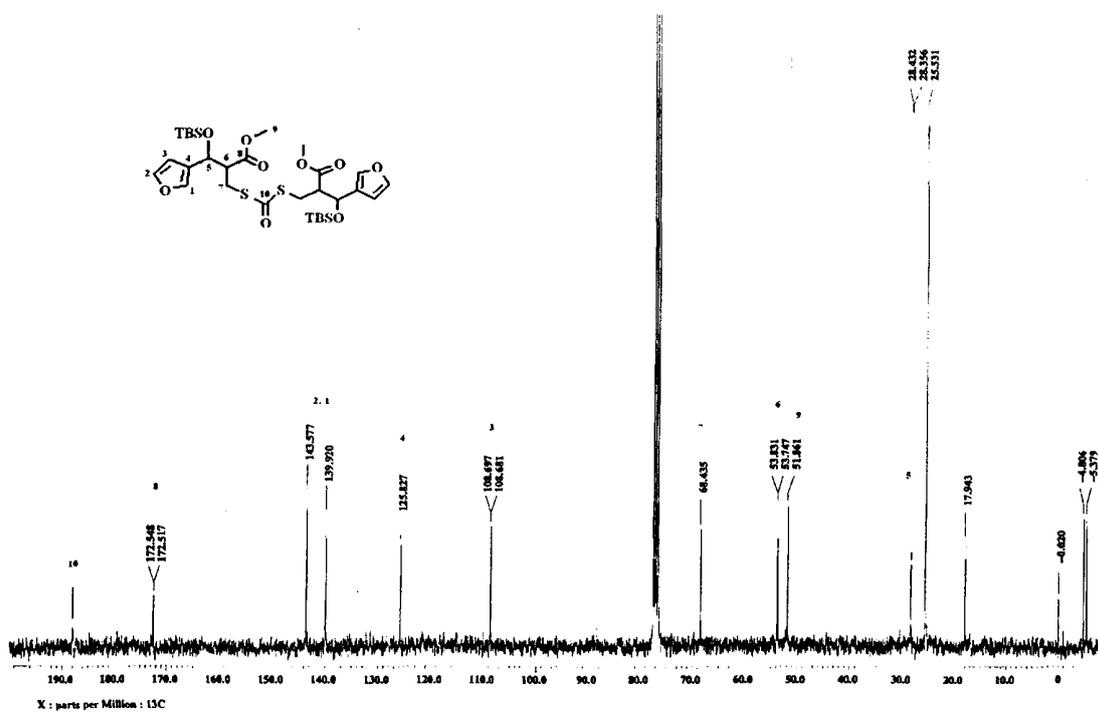
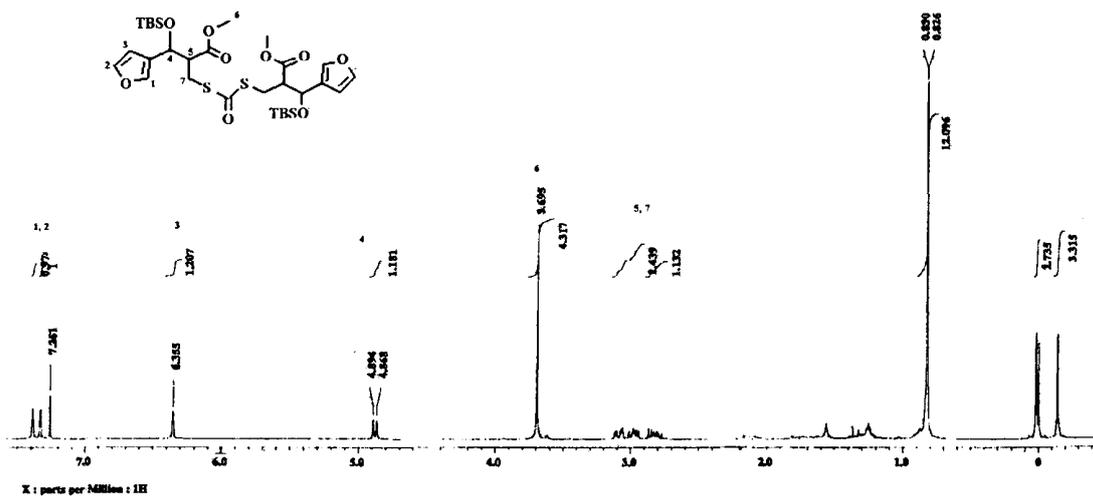


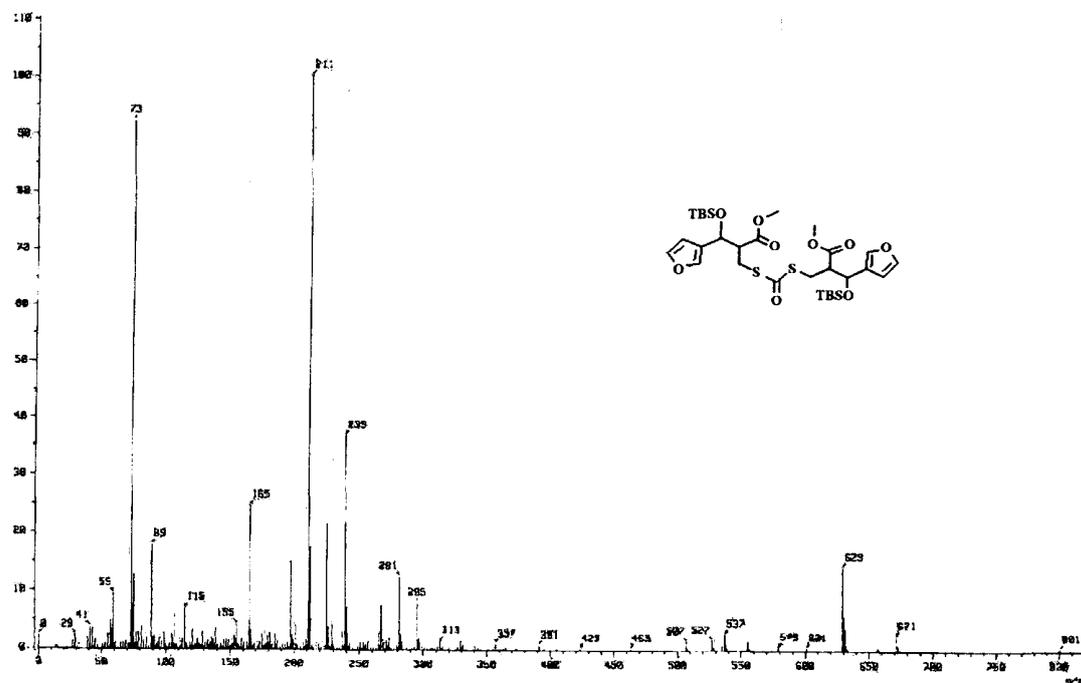
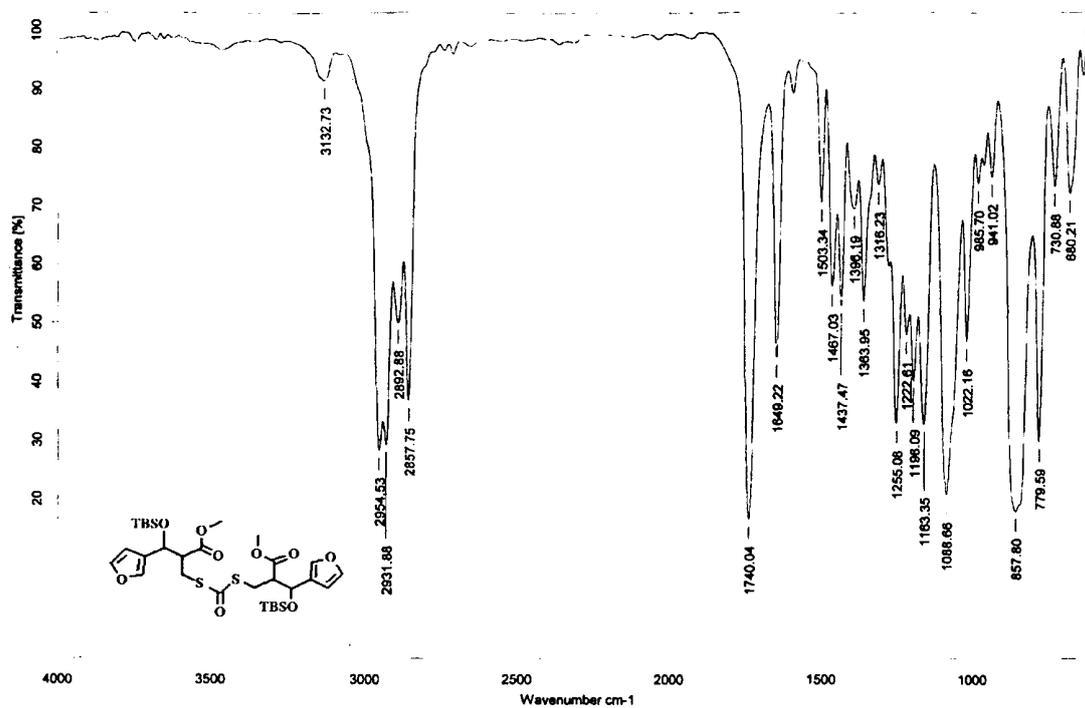
Compuesto protegido 95e



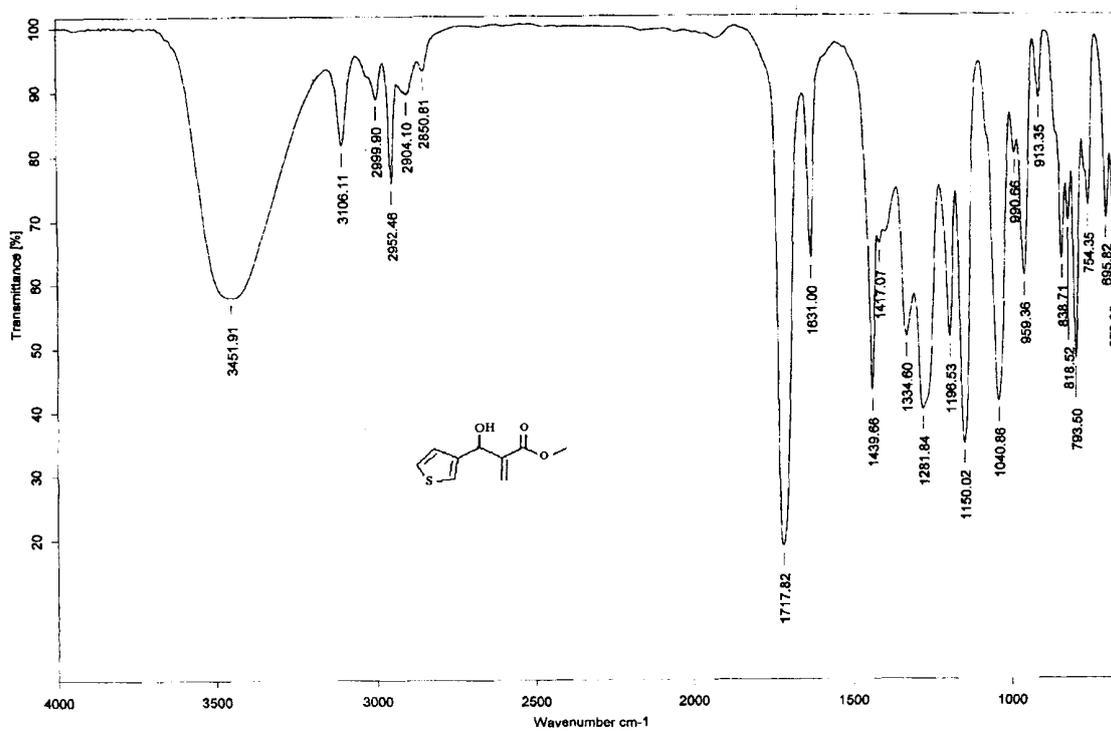
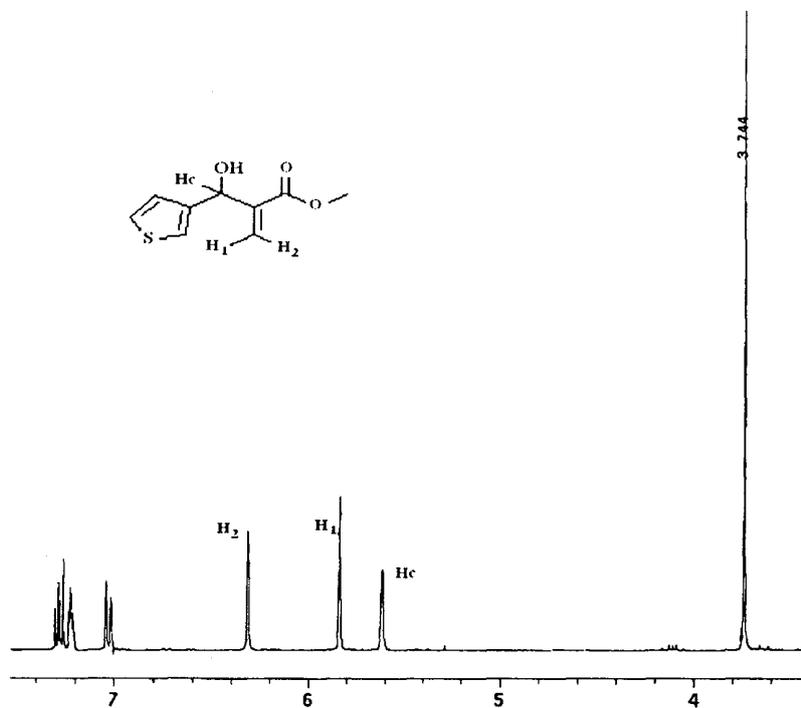


Dímero 98f





Baylis-Hillman 88e



Xantato 89f

