



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ORGÁNICA E INORGÁNICA**

**Máster Universitario en Química y Desarrollo  
Sostenible**

**Generación Fotoquímica de Carbenos y  
Estudio de su Reactividad**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

*Adrián Álvarez Álvarez*

**Oviedo, Julio 2024**

# Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

## Trabajo Fin de Máster

Curso 2023/2024

D. Adrián Álvarez Álvarez, graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada “*Generación fotoquímica de carbenos y estudio de su reactividad*” bajo la tutela de **Félix Rodríguez Iglesias**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y **Manuel Plaza Martínez**, Investigador *Ramón y Cajal* del mismo departamento.

Los tutores certifican que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al curso académico 2023/2024.

Oviedo, 1 de Julio de 2024

Fdo.: Adrián Álvarez Álvarez

Fdo.: Félix Rodríguez Iglesias

Fdo.: Manuel Plaza Martínez

# Índice

<b>1. Listado de abreviaturas y acrónimos</b>	<b>4</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>6</b>
2.1. Oxicarbenos . . . . .	7
2.2. Adición nucleófila de carbenos . . . . .	10
2.3. Reacciones de inserción en enlaces heteroátomo-H (X-H) . . . . .	13
2.4. Reacciones de cicloadición . . . . .	16
2.5. Reacciones de ciclación . . . . .	19
<b>3. Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>4. Resultados y Discusión</b>	<b>22</b>
4.1. Síntesis de los acilsilanos precursores . . . . .	22
4.1.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-3-fenil-1-(triiisopropilsilil)prop-2-en-1-ona y resultados preliminares . . . . .	24
4.2. Optimización de las condiciones de reacción . . . . .	28
4.3. Estudio del alcance de la reacción . . . . .	30
4.4. Investigaciones mecanísticas . . . . .	33
<b>5. Metodología experimental</b>	<b>35</b>
5.1. Método general 1: Síntesis de tioacetales ( <b>58</b> ) . . . . .	35
5.1.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-2-estiril-1,3-ditiano ( <b>69</b> ) . . . . .	35
5.1.2. Síntesis de ( <i>E</i> )-2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditiano ( <b>107</b> ) . . . . .	36
5.2. Método general 2: Síntesis de tioacetales sililados ( <b>60</b> ) . . . . .	36
5.2.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-triiisopropil(2-estiril-1,3-ditiano-2-il)silano ( <b>108</b> ) . . . . .	37
5.2.2. Síntesis de ( <i>E</i> )-triiisopropil(2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditiano-2-il)silano ( <b>109</b> )	37
5.3. Método general 3: Desprotección de tioacetales . . . . .	37
5.3.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-3-fenil-1-(triiisopropilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>72</b> ) . . . . .	38
5.3.2. Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(4-metoxifenil)-1-(triiisopropilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>83</b> )	38
5.4. Método general 4: Síntesis de alcoholes propargílicos <b>66</b> . . . . .	39
5.4.1. Síntesis de 1-( <i>p</i> -tolil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>110</b> ) . . . . .	39
5.4.2. Síntesis de 3-(trietilsilil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ol ( <b>111</b> )	39
5.4.3. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>112</b> ) . . . . .	40
5.4.4. Síntesis de 4-(1-hidroxi-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-il)benzocitrilo ( <b>113</b> ) .	40
5.4.5. Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>114</b> ) . . . . .	41
5.4.6. Síntesis de 1-(2-nitrofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>115</b> ) . . . . .	41
5.4.7. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>116</b> ) . . . . .	42
5.4.8. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol ( <b>117</b> ) . . . . .	42

5.5.	Método general 5: Reagrupamiento de Meyer-Schuster . . . . .	42
5.5.1.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-( <i>p</i> -tolil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>84</b> ) . . . . .	43
5.5.2.	Síntesis de ( <i>E</i> )-1-(trietilsilil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona ( <b>85</b> ) . . . . .	43
5.5.3.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(4-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>86</b> ) . . . . .	44
5.5.4.	( <i>E</i> )-4-(3-oxo-3-(trietilsilil)prop-1-en-1-il)benzocitrilo ( <b>87</b> ) . . . . .	44
5.5.5.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(2-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>88</b> ) . . . . .	44
5.5.6.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(2-nitrofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>89</b> ) . . . . .	45
5.5.7.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(3-bromofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>90</b> ) . . . . .	45
5.5.8.	Síntesis de ( <i>E</i> )-3-(4-fluorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona ( <b>91</b> ) . . . . .	46
5.6.	Método general 6: Reacción de ciclación fotoquímica intramolecular de acilsilanos $\alpha, \beta$ -insaturados ( <b>56</b> ) . . . . .	46
5.6.1.	Síntesis de ((1 <i>H</i> -inden-1-il)ox)triisopropilsilano ( <b>79</b> ) . . . . .	47
5.6.2.	Síntesis de triisopropil((6-metoxi-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)silano ( <b>93</b> ) . . . . .	47
5.6.3.	Síntesis de trietil((6-metil-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)silano ( <b>94</b> ) . . . . .	48
5.6.4.	Síntesis de trietil((6-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)silano . . . . .	48
5.6.5.	Síntesis de ((6-cloro-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)trietilsilano ( <b>96</b> ) . . . . .	48
5.6.6.	Síntesis de 1-((trietilsilil)oxi)-1 <i>H</i> -indeno-6-carbonitrilo ( <b>97</b> ) . . . . .	49
5.6.7.	Síntesis de trietil((6-fluoro-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)silano ( <b>98</b> ) . . . . .	49
5.6.8.	Síntesis de ((7-bromo-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)trietilsilano ( <b>100</b> ) y (5-bromo-1 <i>H</i> -inden-1-il)oxi)trietilsilano ( <b>99</b> ) . . . . .	50
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b>Referencias</b>	<b>50</b>

# 1. Listado de abreviaturas y acrónimos

- Ac: Acetato
- ac.: Acuoso
- Ar: Aromático
- BDIPS: Benzoildiisopropilsililo
- Bu: Butilo
- <sup>t</sup>Bu: *tert*-Butilo (1,1-dimetiletilo)
- Bn: Bencilo
- 4-CzIPN: 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenceno
- d: Doblete
- DCE: Dicloroetano
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- dr: *Diastereoisomeric ratio* (proporción diastereoisomérica)
- ee: Exceso enantiomérico
- Et: Etilo
- h: Horas
- hep: Heptuplete
- Hex: Hexano
- ISC: *Inter-system crossing* (cruce entre sistemas)
- *J*: Constante de acoplamiento
- m: Multiplete
- Me: Metilo
- min: Minutos
- MOM: Metoximetilo
- MW: *Microwaves* (Microondas)

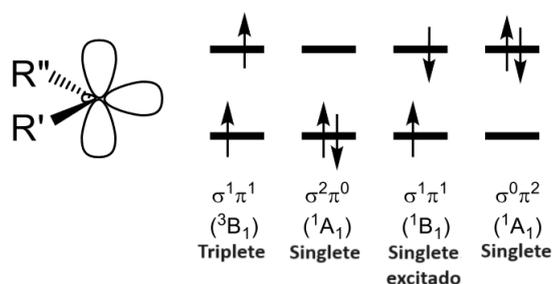
- Ph: Fenilo
- PMB: *p*-Metoxibencilo
- ppm: Partes por millón
- <sup>i</sup>Pr: Isopropilo (1-metiletilo)
- q: Cuartete
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- s: Singlete
- t:Triplete
- TBDPS: *tert*-Butildifenilsililo
- TBS: *tert*-Butildimetilsililo
- TES: Trietilsililo
- TEMPO: (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
- THF: Tetrahidrofurano
- THP: Tetrahidropiraniolo
- TIPS: Triisopropilsililo
- TLC: *Thin layer chromatography* (cromatografía de capa fina)
- TMS: Trimetilsililo
- Ts: Tosilo (*p*-metilbencenosulfonilo)
- UV: Ultravioleta
- VIS: Visible

## 2. Introducción

El uso de procesos con carbenos como intermedios permite llevar a cabo reacciones no accesibles mediante el uso de otras metodologías más tradicionales como pueden ser las reacciones polares o pericíclicas.

Los carbenos son especies neutras, divalentes y con 6 electrones de valencia, generalmente son inestables y no es posible aislarlos, si bien existen excepciones.<sup>1</sup> Esto implica que típicamente han de ser generados en el medio de reacción.

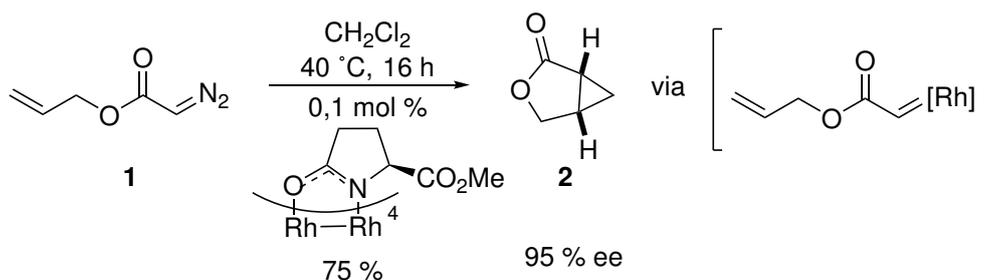
Estas especies generalmente tiene una hibridación de tipo  $sp^2$  y según se encuentren los dos electrones no enlazantes se pueden identificar dos tipos de carbenos. Si los electrones se encuentran apareados en el mismo orbital se denominan carbenos singlete mientras que si se encuentran desapareados en dos orbitales diferentes se denominan carbenos triplete (Figura 1).<sup>2</sup> La naturaleza del carbeno generado depende en gran medida de la molécula en cuestión, si bien es cierto que con una cuidadosa elección de las condiciones en algunos casos puede elegirse cuál de los dos tipos se genera.<sup>3</sup>



**Figura 1:** Diagramas electrónicos de los diferentes tipos de carbenos.

La reactividad química de estos 2 tipos de carbenos, a pesar de sus similitudes estructurales, difiere significativamente. Los carbenos singlete suelen dar lugar a reacciones con mecanismos concertados mientras que los carbenos triplete muestran más bien una reactividad de tipo dirradicalario, típicamente con mecanismos por pasos. Esto tiene una repercusión directa en los tipos de reacciones accesibles a cada uno así como otros aspectos como por ejemplo, la estereoselectividad de la reacción.<sup>4</sup>

Una manera típica de preparación de carbenos lo constituyen las reacciones de descomposición de diazocompuestos catalizadas por metales de transición. Un ejemplo de una reacción representativa se muestra en el Esquema 1.<sup>5</sup>



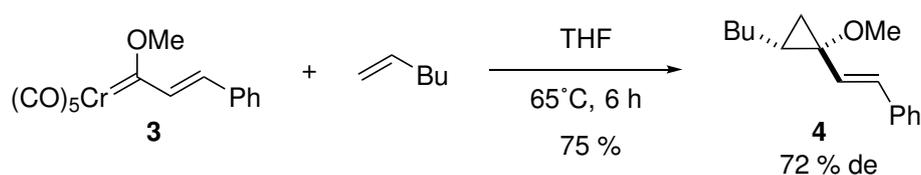
**Esquema 1:** Ciclopropanación intramolecular asimétrica de un carbeno generado *in situ* por descomposición de un diazocompuesto.

Esta reacción ilustra también la estabilización de un carbeno por formación de un complejo metálico, una estrategia ampliamente utilizada en la química de estas especies. Más concretamente, en este ejemplo se puede observar la formación de un complejo carbeno de rodio que posee un ligando quiral y participa en un proceso de ciclopropanación intramolecular asimétrica dando lugar a una lactona bicíclica con alta enantioselectividad.

## 2.1. Oxicarbenos

De entre los diferentes tipos de carbenos destacan los oxicarbenos, los cuales tienen un átomo de oxígeno unido directamente al carbono carbénico.

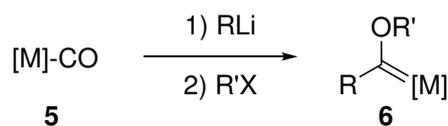
La química de estas especies ha estado prácticamente relegada a los denominados carbenos de Fischer, complejos organometálicos donde el carbeno se une a un centro metálico, generalmente con un metal del grupo 6. Estos compuestos tienen la ventaja de poseer una estabilidad mayor que los carbenos libres sin metal, además de poseer una reactividad muy rica donde el carbono se comporta como un centro electrófilo.<sup>6</sup> Un ejemplo representativo de una reacción con un carbeno de Fischer se muestra en el Esquema 2.<sup>7</sup> En este caso el complejo oxicarbeno metálico participa en un proceso de ciclopropanación intermolecular de una olefina de forma eficiente.



**Esquema 2:** Preparación de un ciclopropano altamente sustituido mediante el empleo de un carbeno de Fischer.

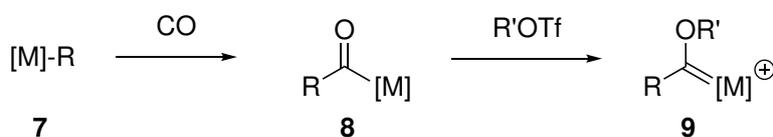
De particular importancia son los carbenos de Fischer unidos con un resto alqueno o alquínico por las singulares oportunidades sintéticas que ofrecen,<sup>8</sup> además de ser elementos estructurales muy comunes en las moléculas orgánicas.

La manera típica de preparación de carbenos de Fischer se basa en la adición de un compuesto organolítico RLi a un ligando carbonilo del complejo metálico, seguido de un tratamiento con un agente alquilante, el cual es capturado por el acilmetalato de litio (Esquema 3).<sup>6</sup>



**Esquema 3:** Síntesis de carbenos de Fischer mediante secuencia de organolítico-agente alquilante.

Si bien esta secuencia es la manera tradicional y más empleada en la síntesis de carbenos de Fischer, existen otros métodos. Recientemente se ha descrito una estrategia sintética alternativa que permite la preparación de estos compuestos sin algunas de las limitaciones de métodos anteriores (Esquema 4).<sup>9</sup> Esta metodología se basa en la inserción de CO en un enlace M–R, seguido de un tratamiento con un agente alquilante para proporcionar el carbeno de Fischer.



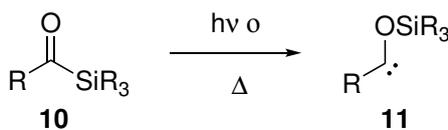
**Esquema 4:** Síntesis de carbenos de Fischer mediante inserción de CO en el enlace M–R.

Los carbenos de Fischer han sido tradicionalmente empleados para acceder a reactividades difíciles de obtener de otra manera. No obstante, a pesar de su utilidad, el uso de esta clase de compuestos presenta varios problemas. La principal limitación es que estos carbenos requieren de una cantidad estequiométrica de un metal, potencialmente tóxico para su estabilización. En segundo lugar, sería deseable poder acceder a oxocarbenos de carácter nucleófilo para poder complementar la reactividad ya desarrollada con los oxocarbenos de Fischer electrófilos.

El desarrollo de una metodología que permita superar estas dificultades es altamente deseable, especialmente en línea con las tendencias actuales de la Química Verde.

En los últimos años, han surgido varias estrategias para solventar estas dificultades y generar oxocarbenos libres de metales, o al menos en condiciones catalíticas. De entre estas estrategias, la generación fotoquímica de carbenos a partir de acilsilanos ha emergido como una metodología muy prometedora.<sup>10</sup>

Los acilsilanos son compuestos que presentan un grupo sililado unido a un carbono carbonílico. Cuando son calentados o irradiados con luz, estos compuestos sufren un reagrupamiento 1,2 del grupo sililado.<sup>2</sup> Este reagrupamiento, denominado Reagrupamiento de Brook permite la generación de un oxicarbeno nucleófilo (Esquema 5).

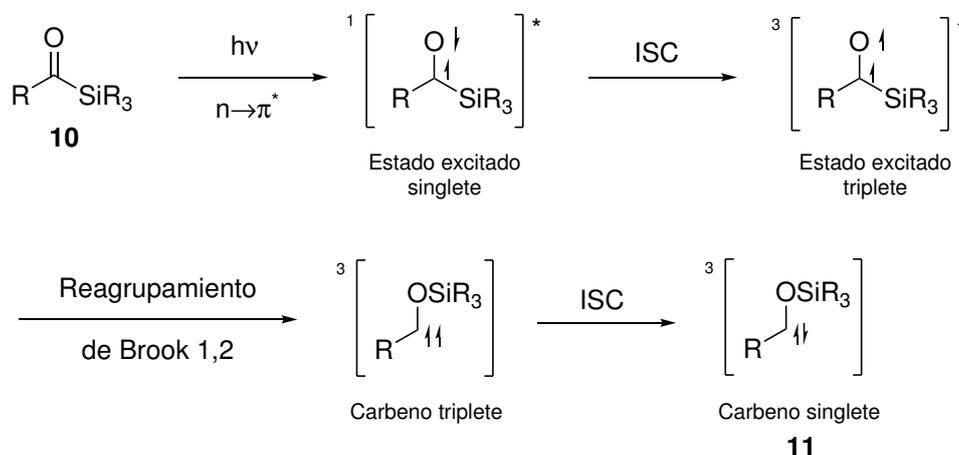


**Esquema 5:** Generación de oxocarbenos mediante el reagrupamiento de Brook.

Si bien la vía térmica requiere de calentamientos elevados (temperaturas típicas por encima

de 250°), la vía fotoquímica transcurre en condiciones muy suaves, típicamente irradiando con luz visible y no necesitando luz UV ni calentamiento adicional.<sup>2</sup>

El mecanismo del reagrupamiento de Brook cuando se efectúa por vía fotoquímica se recoge en el Esquema 6.<sup>10</sup>



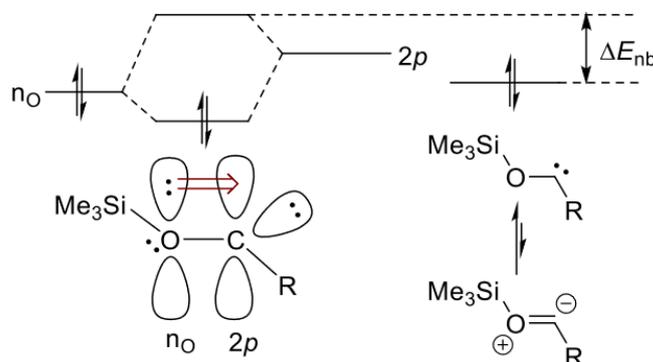
**Esquema 6:** Mecanismo del reagrupamiento foto-Brook en acilsilanos.

En primer lugar, al ser irradiados con luz, los acilsilanos (**10**) pasan al estado excitado singlete. A continuación, mediante un cruce entre sistemas (ISC), se genera el estado excitado triplete, que tiene una mayor vida media. Es este estado sobre el que se produce el reagrupamiento de Brook para generar el carbeno triplete. Por último, en la mayoría de sistemas, el estado de menor energía lo constituye el carbeno singlete, el cual se genera rápidamente mediante otro cruce entre sistemas, para obtener finalmente el carbeno nucleófilo singlete (**11**).

El hecho de que el reagrupamiento de Brook, y por tanto los carbenos se generen a partir del estado excitado triplete es una cuestión importante. Debido a esta característica de la reacción, es posible el empleo de un fotosensibilizador que facilite una transferencia de energía triplete-triplete.<sup>11,12</sup> Esta táctica es especialmente importante en los casos en los que el estado excitado singlete da lugar a reacciones indeseadas.<sup>13</sup> El uso de fotosensibilizadores también es importante cuando la irradiación directa del sustrato no es posible o no es eficiente, por ejemplo, acilsilanos con restos alquílicos.<sup>14</sup>

Cabe esclarecer aquí como una especie muy deficiente en densidad electrónica, como es un carbeno, puede también presentar un carácter nucleófilo. Si se analiza la estructura electrónica de un carbeno singlete se observa que en realidad presenta características comunes tanto a los carbocationes (un orbital  $p$  vacío) como a los carbaniones (un par de electrones centrado en el carbono en un orbital de tipo  $\sigma$ ).<sup>2</sup> En el caso de los carbenos electrófilos (habitualmente aquellos que contienen un éster en posición  $\alpha$ ), la estabilización por efecto resonante del grupo carbonilo contiguo mantiene vacante el orbital  $p$  del carbeno, lo que contribuye a la reactividad observada. En cambio, en el caso de los carbenos derivados del Reagrupamiento de Brook, la estabilización del carbeno viene dada por una donación de densidad electrónica del heteroátomo al orbital  $p$  vacante del carbeno, este aspecto puede observarse en la Figura 2, lo que hace que se

manifieste su carácter nucleófilo. En estas especies, la forma iluro contribuye también de forma significativa al híbrido de resonancia ya que tiene una energía de magnitud similar a la forma de carbeno, como se muestra también en la Figura 2.



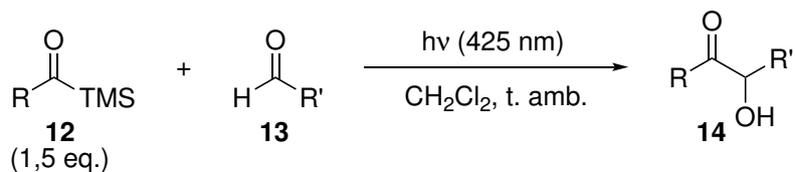
**Figura 2:** Efecto estabilizador del carbeno por la donación de electrones de parte del oxígeno al orbital  $2p$  vacío del carbono, existe también una componente de parte de la forma resonante tipo iluro.

A continuación se hará un resumen de los principales grupos de reacciones en los cuales participan estas especies.<sup>10</sup> Aunque se han descrito otros modos de reactividad derivados de acilsilanos, como por ejemplo la generación de radicales acilo<sup>15</sup> o el uso de los acilsilanos en reacciones catalizadas por metales,<sup>16</sup> éstos no serán recogidos en esta introducción. Además, se hará un especial énfasis en las reacciones de tipo fotoquímico sin la presencia de metales, solo incluyéndose ejemplos de reacciones de tipo térmico o con catálisis metálica a forma de comparación o cuando los ejemplos sean especialmente representativos.

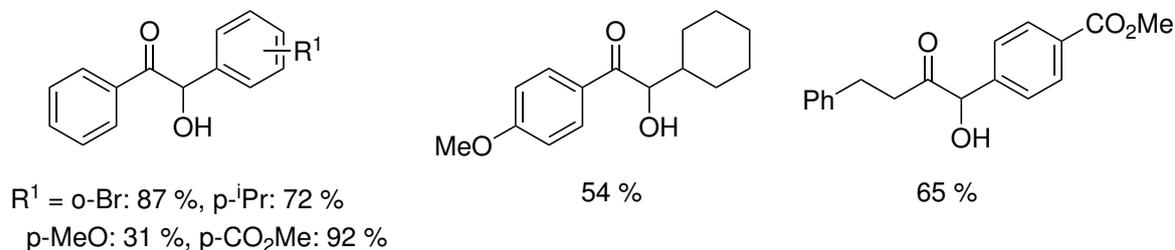
## 2.2. Adición nucleófila de carbenos

Debido al carácter nucleófilo de los oxicarbenos singlete, pueden participar en reacciones de adición nucleófila, algo poco usual en el contexto de la química de los carbenos. Además, dado que el carbeno que se forma está centrado en el carbono originalmente carbonílico (electrófilo), su transformación en un oxicarbeno representa por tanto un método *umpolung* (inversión de la polaridad), al formarse un equivalente acil aniónico.<sup>17</sup>

Así, se han descrito reacciones de tipo benzoínico, de adición directa a carbonilos. Esta reacción ha sido explorada por Huang *et al.* (Esquema 7), mediante irradiación con LEDs azules para obtener los productos de adición benzoínica.<sup>18</sup> Para ello emplean diversos acilsilanos tanto alifáticos como aromáticos y aldehídos como compuestos aceptores. Esta metodología permite acceder a  $\alpha$ -hidroxicetonas en condiciones muy suaves con buenos rendimientos.

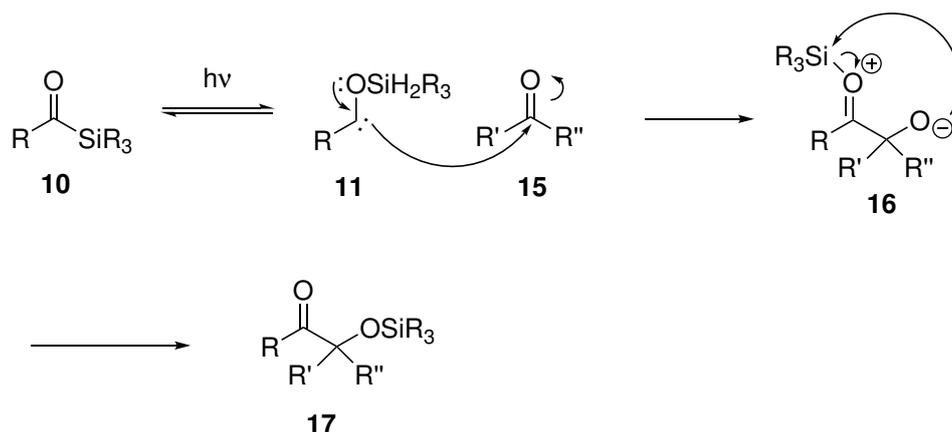


Ejemplos seleccionados:



**Esquema 7:** Adición nucleófila de carbenos a aldehídos.

Para explicar esta transformación, se puede proponer el mecanismo que aparece en el Esquema 8).<sup>2</sup>

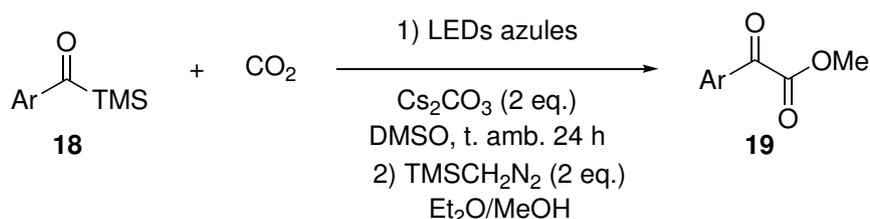


**Esquema 8:** Mecanismo de la reacción de tipo benzoina con siloxicarbemos.

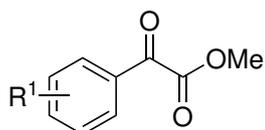
Tras la generación del carbeno **11**, éste puede atacar al compuesto carbonílico **15**, para formar el alcóxido intermedio **16**. El producto final dependerá de que mecanismo siga este intermedio. En este caso, el alcóxido ataca al grupo sililado electrófilo presente en la molécula, esto provocaría una migración de este grupo al otro oxígeno y generaría el producto **17**. El mecanismo seguido en estas reacciones depende fundamentalmente de la congestión estérica del intermedio **16**, pudiendo dar lugar a otros productos, e.g: epóxidos por ataque del alcóxido al carbonilo.<sup>2</sup> A su vez, los productos formados podrían seguir evolucionando de diferentes formas, dependiendo de las condiciones de reacción, en el caso concreto de la reacción del Esquema 7 tras la adición del siloxicarbemo se produciría una desililación que conduce al producto final **14**.

Otro tipo de adiciones directas son las reportadas por Xi *et al.*, donde se produce una carboxilación del acilsilano mediante irradiación de este con luz azul en presencia de una atmósfera de CO<sub>2</sub> (Esquema 9). Esto permite acceder a sustratos 1,2- disustituídos a un nivel de

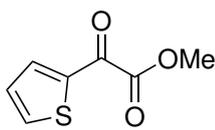
oxidación diferente a los productos de la reacción benzoínica habitual.<sup>19</sup>



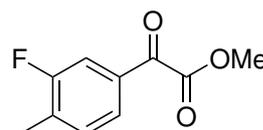
Ejemplos seleccionados:



R<sup>1</sup> = p-H: 70 %, p-Cl: 65 %  
o-Me: 56 %, p-MeO: 71 %



38 %

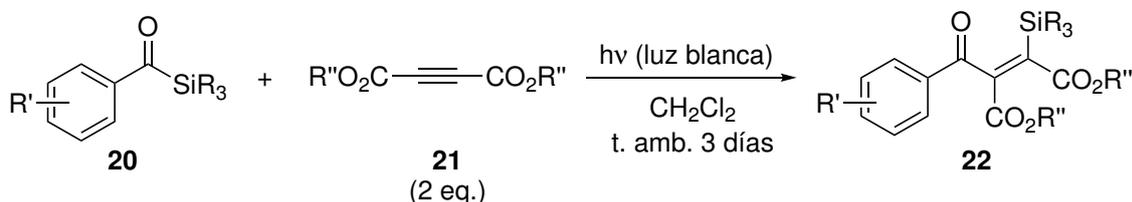


76 %

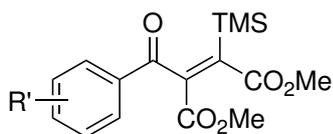
**Esquema 9:** Reacción de carboxilación de carbenos derivados de acilsilanos utilizando CO<sub>2</sub>.

No sólo son posibles reacciones de adición directa sino que también se pueden formar productos resultantes de una adición conjugada (reactividad tipo Stetter), al menos formalmente.

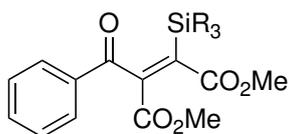
Un ejemplo de esto es el reportado por el grupo de Bolm, donde se produce la adición de un carbeno sobre alquinos deficientes en densidad electrónica (**21**) (Esquema 10).<sup>20</sup>



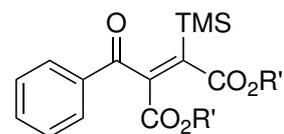
Ejemplos seleccionados



R' = p- Me: 85 %, p-MeO: 94 %  
p-CF<sub>3</sub>: 53 %, o-Me: 12 %



SiR<sub>3</sub> = TMS: 85 %, TES: 31 %  
TBS: 44 %, TBDPS: 27 %



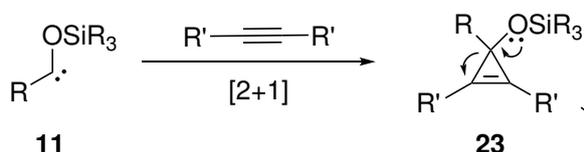
R'' = Me: 81 %, Et: 67 %  
<sup>i</sup>Pr: 40 %, <sup>t</sup>Bu: 53 %

**Esquema 10:** Reacción de adición de carbenos a alquinos deficientes en densidad electrónica.

No está claro exactamente cuál es el mecanismo de esta reacción, o si siquiera transcurre mediante una adición conjugada. En la propuesta inicial, los autores plantean que en primer lugar se produciría la formación del ciclopropeno mediante una reacción [2+1], seguido de un regupamiento Retro-Brook.<sup>20</sup> Esto estaría de acuerdo con el mecanismo propuesto para la versión intramolecular de esta reacción.<sup>21</sup>

No obstante, la formación del mismo producto puede explicarse por un mecanismo alternativo de adición conjugada, seguido de un ataque nucleófilo al grupo sililado, análogo a lo que se observa en algunas reacciones de adición directa de estos mismos compuestos. Ambas opciones se muestran en el Esquema 11.

Mecanismo por ciclopropanación inicial (concertado):



Mecanismo por adición conjugada inicial (polar)



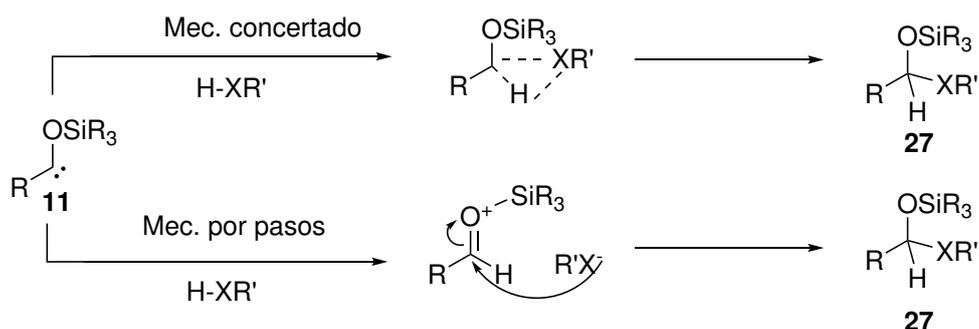
**Esquema 11:** Comparación de las 2 rutas mecanísticas posibles para la adición a alquinos.

Recientemente, se ha demostrado que en una reacción análoga con alquenos en lugar de alquinos<sup>22</sup> y para la que se había postulado, esta vez sí, un mecanismo de adición conjugada, resultó ser un resultado espurio, fruto de una asignación errónea a la estructura de los productos. En realidad, se determinó que los carbenos formaban el ciclopropano correspondiente y la reacción se detenía ahí, no siendo capaces estos productos de seguir evolucionando bajo las condiciones de reacción.<sup>23</sup> Esta última observación parece indicar la mayor facilidad de este tipo de carbenos a producir reacciones de ciclopropanación y ciclopropenación frente a ataques nucleófilos cuando las dos opciones son posibles, lo que favorece más un mecanismo tipo concertado.

Dada la falta de pruebas experimentales y/o cálculos teóricos que apoyen uno de los 2 caminos, el mecanismo por el que transcurren estas reacciones es por el momento incierto.

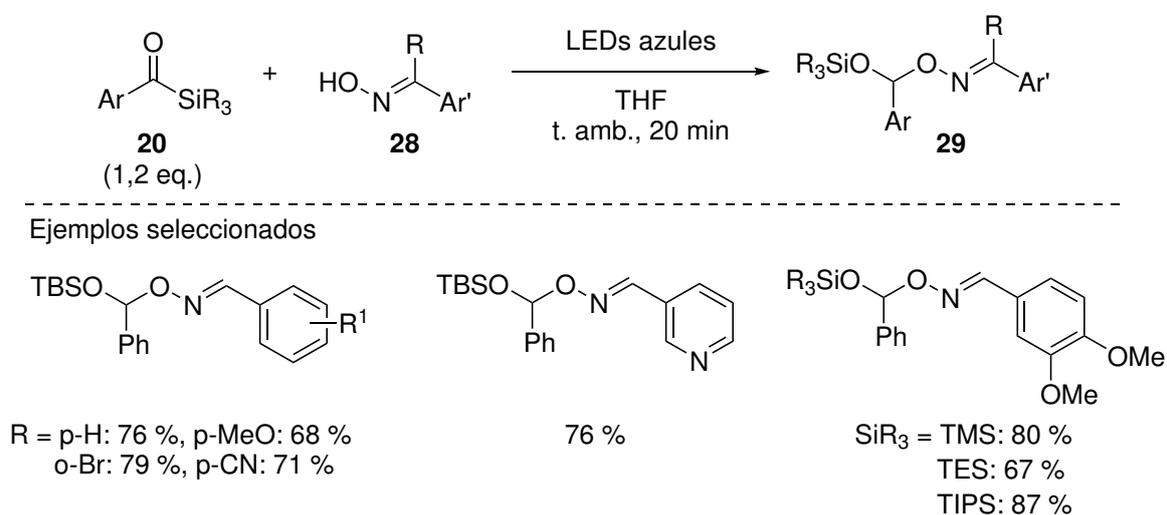
### 2.3. Reacciones de inserción en enlaces heteroátomo-H (X-H)

Las reacciones de inserción en enlaces heteroátomo-H probablemente sean el grupo de reacciones más numerosas y estudiadas de los carbenos derivados de acilsilanos, en general pueden darse por un mecanismo concertado o por pasos (Esquema 12).<sup>2</sup>



**Esquema 12:** Rutas mecánicas por las que puede transcurrir la inserción en enlaces H-X.

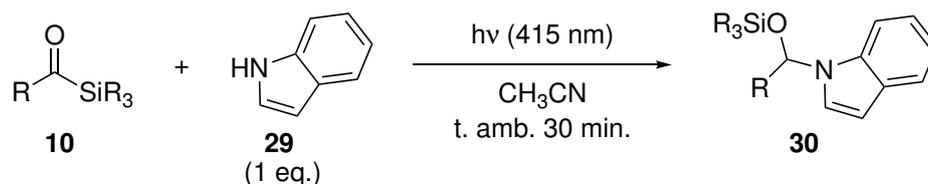
Un ejemplo representativo de inserción en enlaces O-H lo constituye el siguiente protocolo desarrollado por el grupo de Xuan en el que el siloxicarbeno se inserta en el enlace O-H de diferentes oximas (Esquema 13).<sup>24</sup>



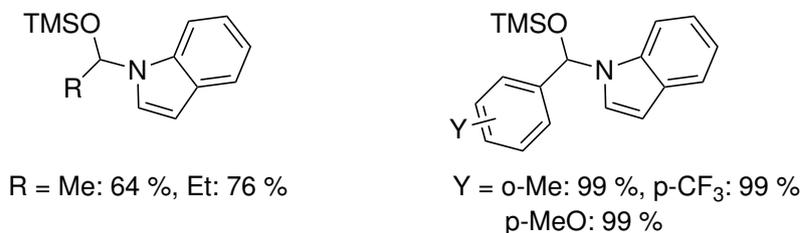
**Esquema 13:** Inserción de siloxicarbemos en el enlace O-H de oximas.

La reacción es significativa por su capacidad de funcionalizar el oxígeno de las oximas en condiciones neutras, permitiendo introducir un amplio abanico de sustratos que a su vez poseen funcionalidades susceptibles de modificación y extensión.

Studer *et al.* recientemente han reportado la reacción de inserción de oxicarbemos generados a partir de acilsilanos en el enlace N-H de indoles (Esquema 14).<sup>25</sup> Los acetales-*N,O* resultantes destacan por su estabilidad a la hidrólisis, siendo estables en agua a más de 80°C. Esto contrasta con los acetales-*N,O* más habituales, los cuales son notables por poseer una labilidad hidrolítica excepcionalmente alta.<sup>26</sup>

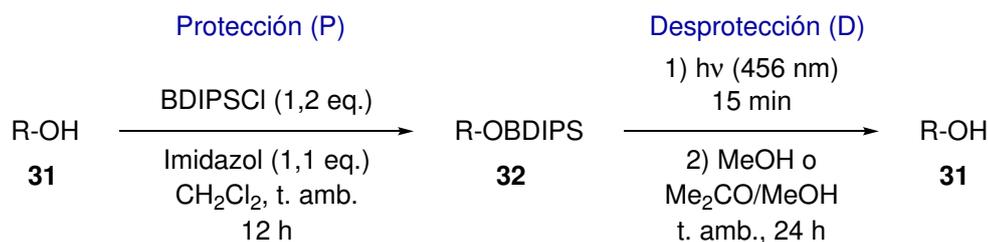


Ejemplos seleccionados

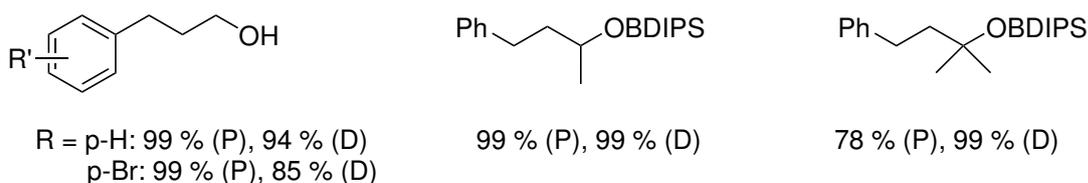


**Esquema 14:** Inserción de siloxicarbenos en el enlace N-H de indoles.

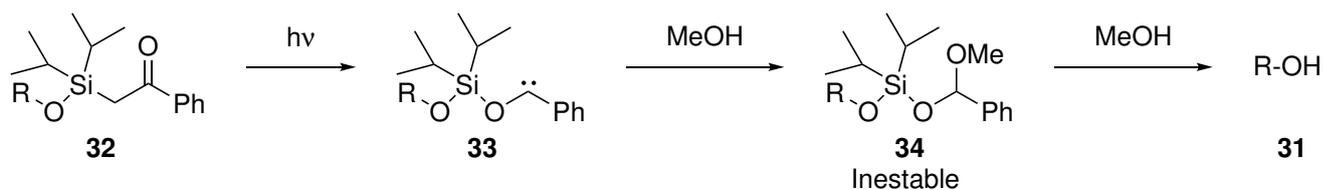
Una de las aplicaciones más novedosas de esta metodología de reacciones de inserción ha sido su reciente utilización en el diseño de un nuevo grupo protector fotolábil para alcoholes, el BDIPS (benzoildiisopropilsililo), capaz de desprotegerse en condiciones excepcionalmente suaves al irradiar al sustrato con luz azul en presencia de MeOH (Esquema 15).<sup>27</sup>



Ejemplos seleccionados



Mecanismo propuesto



**Esquema 15:** Protección y desprotección de alcoholes 1º, 2º y 3º con el grupo BDIPS.

Las condiciones de desprotección de este grupo son ortogonales a las de muchos de los grupos protectores de alcoholes habituales. En un estudio de ortogonalidad realizado por los autores, no se observó una desprotección significativa de otros alcoholes protegidos con grupos Bn, Ac, PMB, MOM o TBDPS.<sup>27</sup>

Además se observó que el grupo BDIPS es capaz de sobrevivir a las condiciones de desprotección de otros grupos protectores tales como THP, MOM, o PMB.<sup>27</sup>

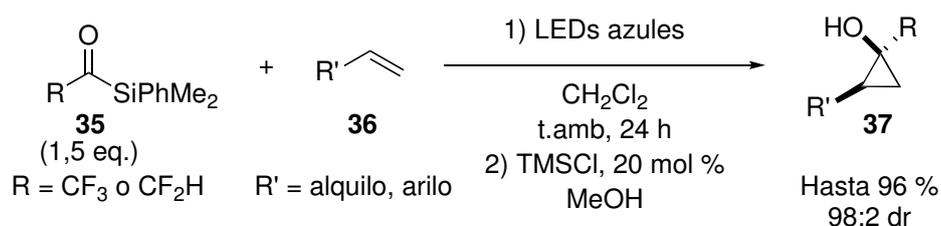
La capacidad de desprotegerse en condiciones tan moderadas radica en la capacidad que tienen los acilsilanos en producir el reagrupamiento de Brook al ser irradiados con luz visible, el mecanismo propuesto se recoge en el Esquema 15.<sup>27</sup>

Al ser irradiado por luz visible, se produce el reagrupamiento de Brook generando el carbeno nucleófilo singlete **33**. A continuación, mediante una reacción de inserción en el enlace O-H del MeOH presente como disolvente se genera el acetal inestable **34**, que por reacción con otro equivalente de MeOH acaba generando el alcohol libre.

Muchas más reacciones de inserción en enlaces heterátomo-H han sido reportadas incluyendo Si-H,<sup>28</sup> B-H,<sup>29</sup> S-H<sup>30</sup> y P-H.<sup>31</sup> Las inserciones en enlaces C-H han sido mucho menos estudiadas, algunos de los ejemplos más exitosos se recogen en la sección sobre reacciones de ciclación.

## 2.4. Reacciones de cicloadición

De las reacciones más habituales y típicas de los carbenos en esta categoría se incluyen las de ciclopropanación y ciclopropenación. Un ejemplo del primer caso lo constituye la metodología desarrollada por el grupo de Shen para la síntesis de ciclopropanoles a partir de acilsilanos (Esquema 16).<sup>32</sup>



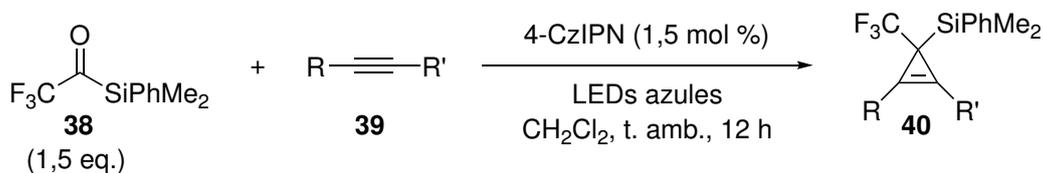
**Esquema 16:** Reacción de ciclopropanación intermolecular de acilsilanos con alquenos terminales.

Esta reacción permite la síntesis de ciclopropanoles mediante una secuencia de cicloadición [2+1] seguido de una desililación por tratamiento con TMSCl. La reacción goza de una generalidad muy amplia y es capaz de tolerar grupos tales como haluros, cetonas, ésteres, amidas o nitrilos. Además, los productos resultantes generalmente se producen con una diastereoselectividad muy alta, con el grupo OH y el resto del alqueno en *cis*.

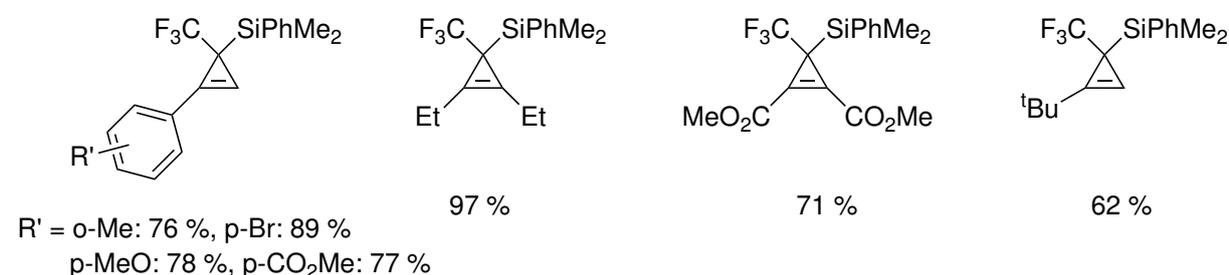
Curiosamente, tanto las pruebas empíricas como los cálculos teóricos apuntan a que el intermedio implicado en esta reacción se trata de un carbeno triplete, en lugar del más habitual carbeno singlete de la química de acilsilanos.<sup>32</sup> Esto también indica que la reacción transcurre por

un mecanismo por pasos y no concertado, como lo haría con un carbeno singlete, lo cual explica la menor diastereoselectividad observada en alguno de los ejemplos. La versión intramolecular de reacciones de ciclopropanación también ha sido reportada recientemente.<sup>33</sup>

El mismo grupo había previamente publicado una reacción análoga con alquinos, proporcionando en este caso los ciclopropenos correspondientes. En este caso la reacción requiere de un fotocatalizador (Esquema 17).<sup>14</sup>



Ejemplos seleccionados



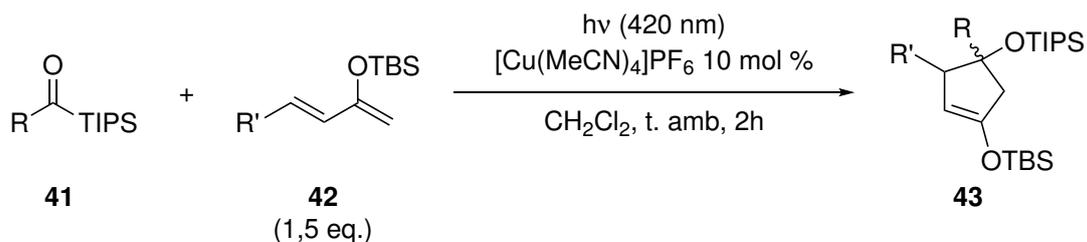
**Esquema 17:** Reacción de ciclopropanación intermolecular de trifluorometilacilsilanos con alquinos.

Es interesante en este caso la estabilidad de los productos observados. Hasta la fecha se trata del único ejemplo en química de acilsilanos donde los ciclopropenos formados son estables y no siguen evolucionando. Existen sin embargo, múltiples ejemplos de reacciones donde se cree que se forma el ciclo de forma transitoria pero es demasiado inestable como para ser aislado.<sup>20</sup>

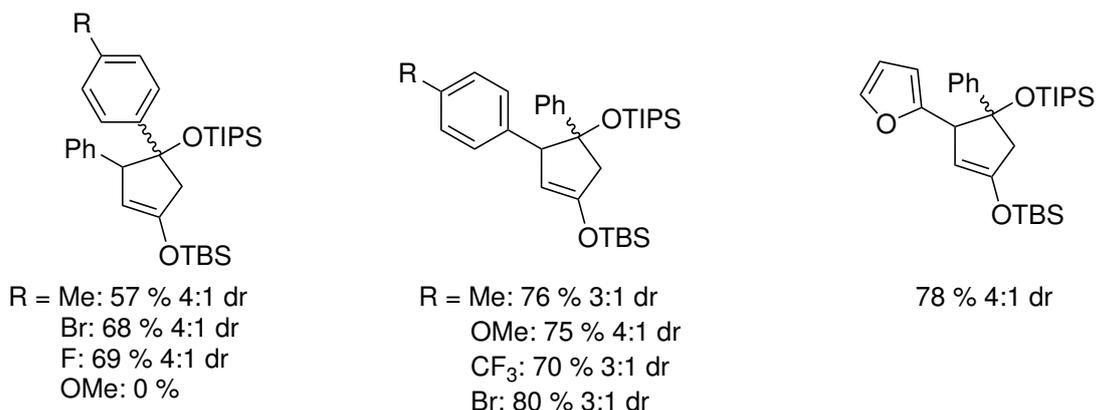
Además, el uso de un carbeno con un sustituyente CF<sub>3</sub> atractor proporciona un carácter más ambivalente al siloxicarbene correspondiente. Este aspecto se observa en la capacidad de estos carbenos de reaccionar con alquinos tanto activados como no activados, en contraste con la necesidad de emplear alquinos altamente deficientes en densidad electrónica cuando el carbeno tiene exclusivamente carácter nucleófilo.

Son posibles también otros tipos de reacciones de cicloadición que conducen a productos diferentes de las [2+1], por ejemplo cicloadiciones formales [4+1], que generan ciclos de cinco eslabones (ver por ej. el trabajo de Shen *et al.*).<sup>34</sup> Estas reacciones, sin embargo, no son procesos concertados sino que transcurren mediante un mecanismo por pasos.

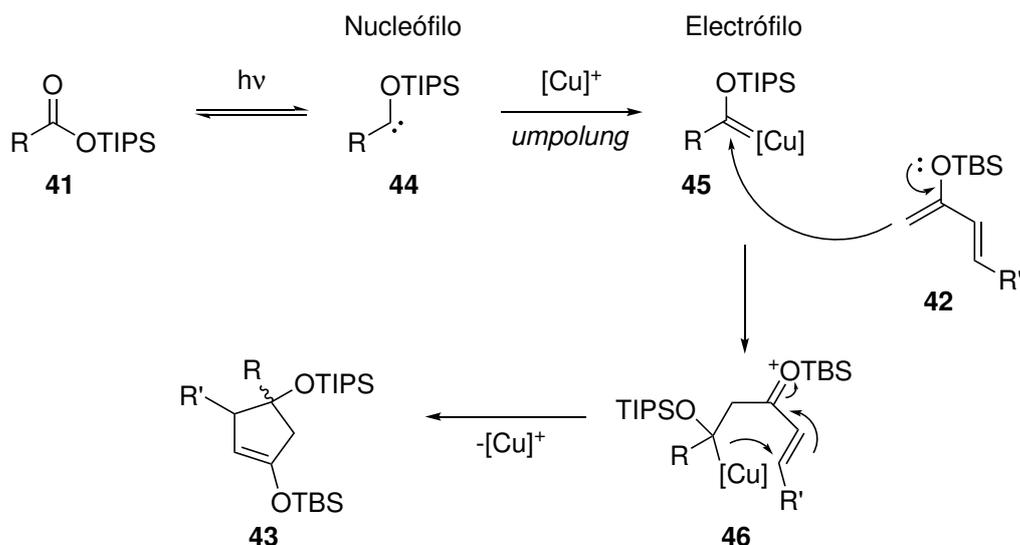
Un ejemplo muy interesante de una cicloadición [4+1] es el reportado por Kusama *et al.*, donde el carbeno generado por irradiación del acilsilano se atrapa con un complejo de Cu para generar *in situ* un carbeno de Fischer (Esquema 18).<sup>35</sup>



Ejemplos seleccionados



Mecanismo propuesto



**Esquema 18:** Cicloadición [4+1] por captura de un siloxicarbeneo por un complejo de Cu.

Una vez formado el complejo carbeno de Fischer **45**, éste reacciona con el silil enol éter **42**, presumiblemente de la forma señalada en el Esquema 18. Tras un ataque del silil enol éter al carbono carbénico, se genera un organometálico de cobre, el cual puede ahora reaccionar mediante una adición conjugada intramolecular, generando el ciclopenteno **43**.

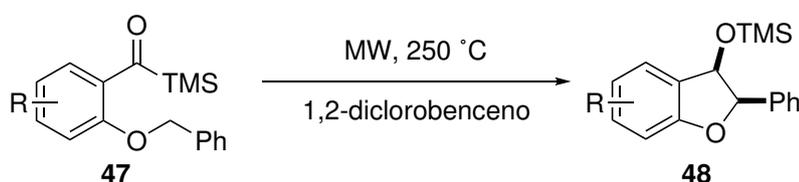
Esta reacción es significativa por varios motivos, en primer lugar representa una manera eficiente de preparar derivados de ciclopenteno altamente sustituidos, además de que los sustituyentes presentes se prestan a una posterior modificación. En segundo lugar, esta reacción representa el primer caso descrito donde se atrapa un siloxicarbeneo con un metal de transición

y se genera el carbeno de Fischer. El resultado es que esta metodología permite eliminar el principal inconveniente de introducir el metal en cantidades estequiométricas para acceder a carbenos de Fischer.

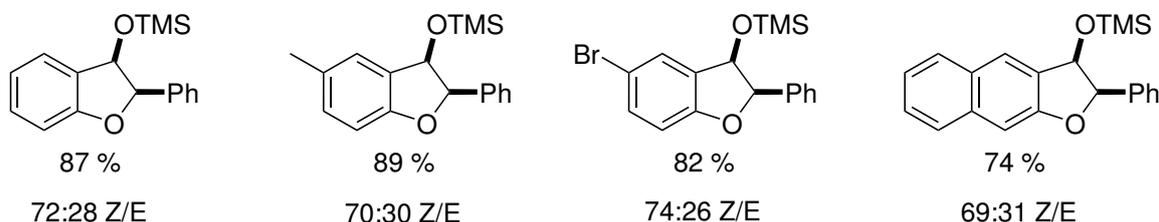
La capacidad de los siloxicarbenos para generar carbenos de Fischer con metales de forma catalítica abre un gran abanico de posibilidades sintéticas y complementa de forma muy satisfactoria la reactividad de estas especies libres de metal.<sup>36</sup> Formalmente el añadir un metal cambia la polaridad del carbeno, de una especie nucleófila a una electrófila,<sup>35</sup> lo que permite acceder a los dos tipos de reactividades según se requiera.

## 2.5. Reacciones de ciclación

Un ejemplo de química térmica de ciclación intramolecular representativo se recoge en el Esquema 19.<sup>37</sup> Formalmente este proceso supone la formación del correspondiente carbeno y su inserción intramolecular en un enlace C-H.



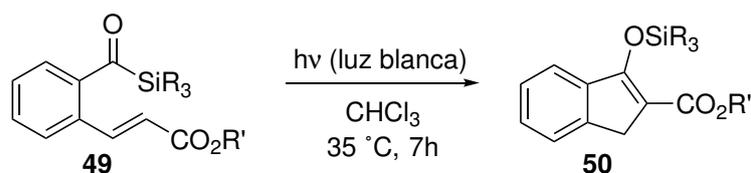
Ejemplos seleccionados



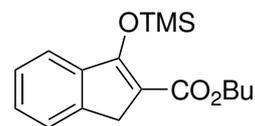
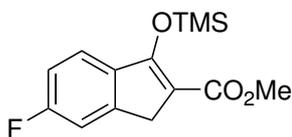
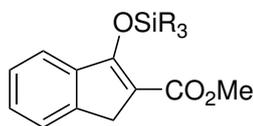
**Esquema 19:** Preparación de benzofuranos por inserción C-H de siloxicarbenos en posiciones bencílicas.

No obstante, el uso de condiciones térmicas en estos casos, es indeseable, siendo la opción fotoquímica más atractiva al transcurrir en condiciones más suaves y siendo más compatible con los objetivos de la Química Verde.

Un ejemplo de ciclación fotoquímica intramolecular lo constituye la siguiente reacción (Esquema 20):<sup>38</sup>



Ejemplos seleccionados

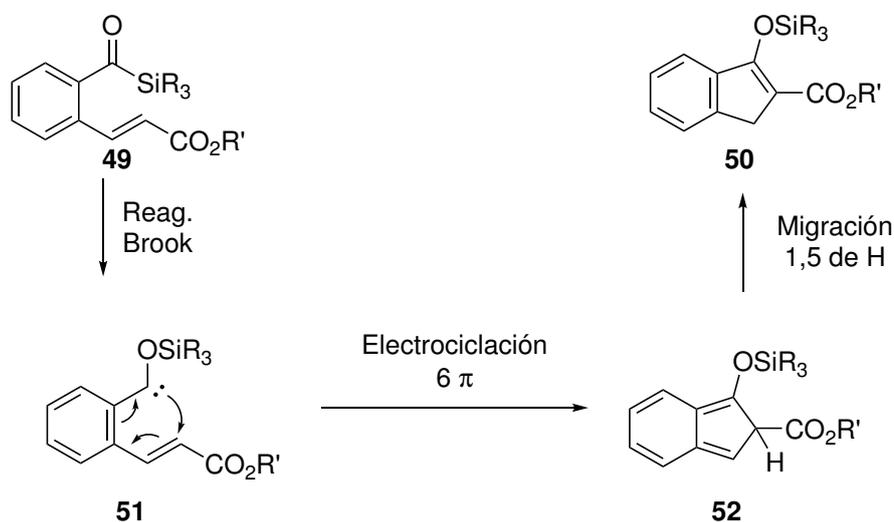


SiR<sub>3</sub> = TMS: 99 %, TES: 99 %  
TBS: 99 %, TBDPS: 99 %

99 %

99 %

Mecanismo propuesto

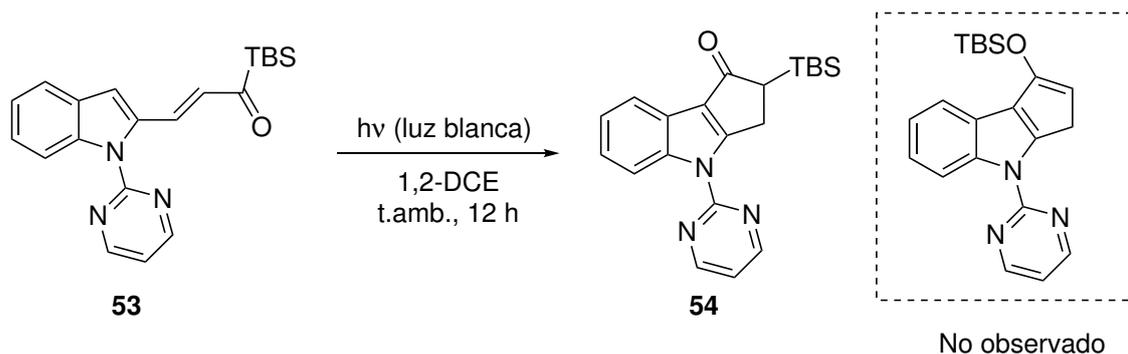


**Esquema 20:** Reacción formal de inserción de siloxicarbenos en un enlace C-H vinílico.

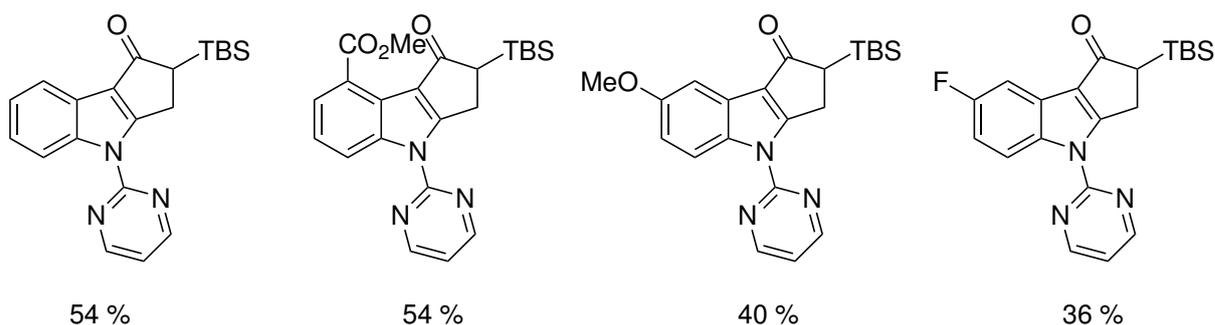
Esta metodología permite la síntesis de indoles a partir de acilsilanos (**49**) que contienen un anillo aromático con un sustituyente vinilo en *orto*. Los rendimientos son excelentes, prácticamente cuantitativos, además de que los productos de partida son fácilmente accesibles mediante una funcionalización C-H con un catalizador de Rh. Sin embargo, el alcance de la reacción es relativamente pequeño.

El mecanismo propuesto por los autores no involucra la inserción concertada C-H, sino que proponen que tras la generación del carbeno se produciría una electrociclación de 6 electrones  $\pi$ . Una transposición sigmatrópica 1,5 de hidruro recuperaría la aromaticidad del anillo de benceno, proporcionando los productos observados.<sup>38</sup>

Una reacción similar, que implica un acilsilano  $\alpha, \beta$ -insaturado sustituido con un indol es el que se muestra en el Esquema 21.<sup>39</sup>



Ejemplos seleccionados



**Esquema 21:** Ciclación de acilsilanos derivados de indoles.

El mecanismo propuesto para esta reacción es análogo al anterior, con la salvedad de que en este caso, curiosamente, no se forma el indenol correspondiente sino que sólo se observa la presencia de las cetonas, proveniente de un último paso de migración 1,3 del grupo sililado.<sup>39</sup>

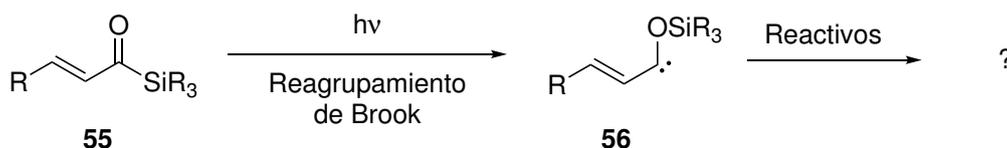
Esta reacción es significativa ya que se trata de las pocas reportadas en la literatura donde participa un acilsilano  $\alpha, \beta$ -insaturado. El principal inconveniente que posee esta reacción son los rendimientos obtenidos, que van de pobres a moderados.

Dada la ausencia en la literatura de reacciones en las que estén involucrados acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados, nos propusimos investigar esta clase de compuestos en el presente Trabajo de Fin de Máster con el fin de poder elucidar la diferente reactividad de estos compuestos tan poco explotados.

### 3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es el estudio de las reacciones de siloxicarbenos nucleófilos derivados de acilsilanos por vía fotoquímica (Esquema 22). En particular, se dedicará especial atención a aquellos que tienen como precursores acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados debido a la ausencia de artículos publicados en la literatura al respecto.

Así mismo, se comprobará si esta clase de compuestos reaccionan de forma similar a sus análogos saturados o aromáticos, o si por el contrario son capaces de presentar reactividades únicas.



**Esquema 22:** Generación de carbenos por reagrupamiento de Brook a partir de acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados.

## 4. Resultados y Discusión

En primer lugar, ya que los acilsilanos no son en general compuestos disponibles comercialmente fue necesario su preparación.

### 4.1. Síntesis de los acilsilanos precursores

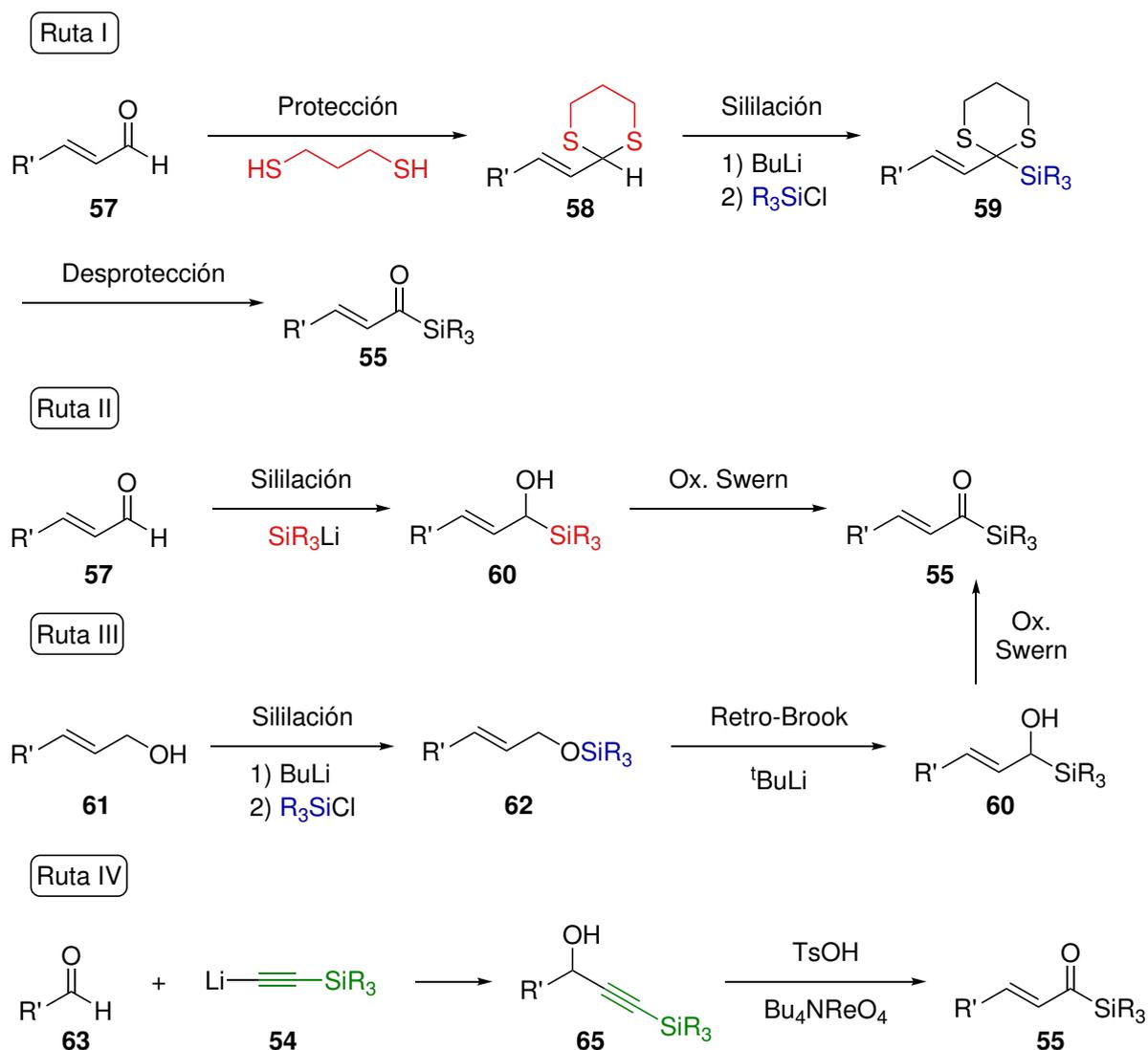
Existen diversas formas de sintetizar acilsilanos, partiendo de sustratos de partida de diferente naturaleza y grupos funcionales. Un buen resumen de estos métodos de preparación puede encontrarse en la revisión realizada por Rong *et al.*<sup>40</sup>

Más concretamente, para acceder a acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados, se puede seguir alguno de los métodos que se señalan en el Esquema 23.<sup>41</sup>

La Ruta I es la forma más habitual y general de sintetizar acilsilanos. Esta ruta comprende la protección de un aldehído  $\alpha, \beta$ -insaturado en forma de tioacetal, seguido de una desprotonación con BuLi y el tratamiento con una fuente electrófila de silicio. Finalmente una desprotección del tioacetal **58** genera el acilsilano **55**.

En la Ruta II, no se emplea la estrategia *umpolung* de la Ruta I, sino que se aprovecha la polaridad natural del aldehído para hacerlo reaccionar con una fuente nucleófila de silicio. Por último una oxidación del alcohol a carbonilo, e.g: mediante una oxidación de Swern, proporciona el acilsilano. Si bien es cierto que esta ruta evita el uso de tioles como reactivos o el uso de grupos protectores, requiere emplear un compuesto organolítico de silicio, reactivos considerablemente más exóticos que sus contrapartidas electrófilas.

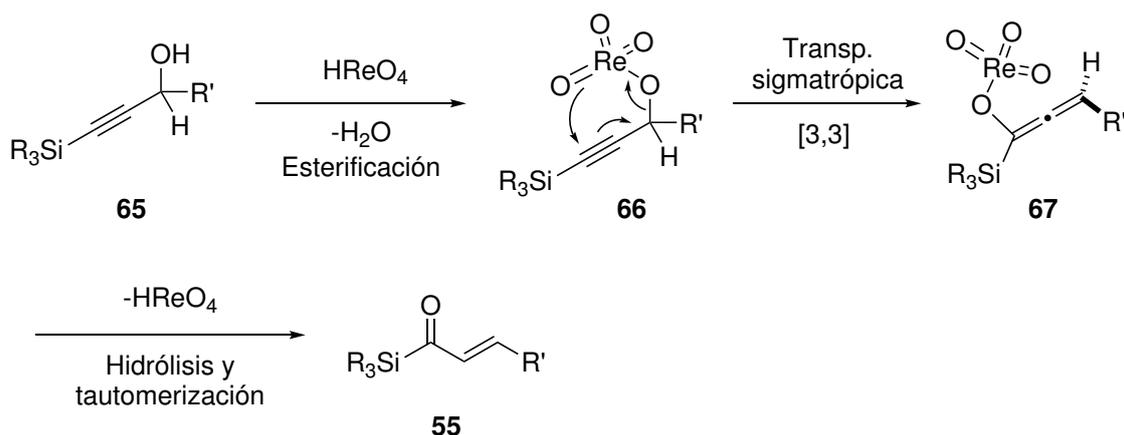
Una tercera estrategia (Ruta III) es aquella que parte de un alcohol alílico, que se protege en forma de éter de sililo. A continuación un retro-reagrupamiento de Brook proporciona el silil alcohol, oxidable al acilsilano. El retro-reagrupamiento de Brook en estos sustratos típicamente se puede inducir cuando se trata el compuesto **62** con una base extremadamente fuerte como <sup>t</sup>BuLi. La necesidad de utilizar este reactivo organolítico, relativamente peligroso hace preferible el uso de una estrategia alternativa.



**Esquema 23:** Selección de métodos de síntesis de acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados.

Por último, un método muy interesante para la síntesis de acilsilanos es el descrito por Orellana y Nikolaev,<sup>42</sup> donde el acilsilano  $\alpha, \beta$ -insaturado se prepara mediante un reagrupamiento de Meyer-Schuster (Ruta IV). Esta útil reacción transforma alcoholes propargílicos en carbonilos  $\alpha, \beta$ -insaturados. En este caso, al emplear un alquino terminal protegido con un grupo sililado se consigue la preparación del acilsilano **56**. En concreto, en esta metodología, el empleo de un catalizador de Re en conjunción con un catalizador ácido permite que la reacción ocurra a temperatura ambiente. Dada la disponibilidad comercial de acetilenos protegidos con un grupo sililado y la capacidad de los alcoholes propargílicos **65** de prepararse por adición a un aldehído, hacen de esta ruta una metodología muy atractiva.

El mecanismo propuesto para el reagrupamiento de Meyer-Schuster (Ruta IV) se recoge en el Esquema 24.<sup>42</sup>



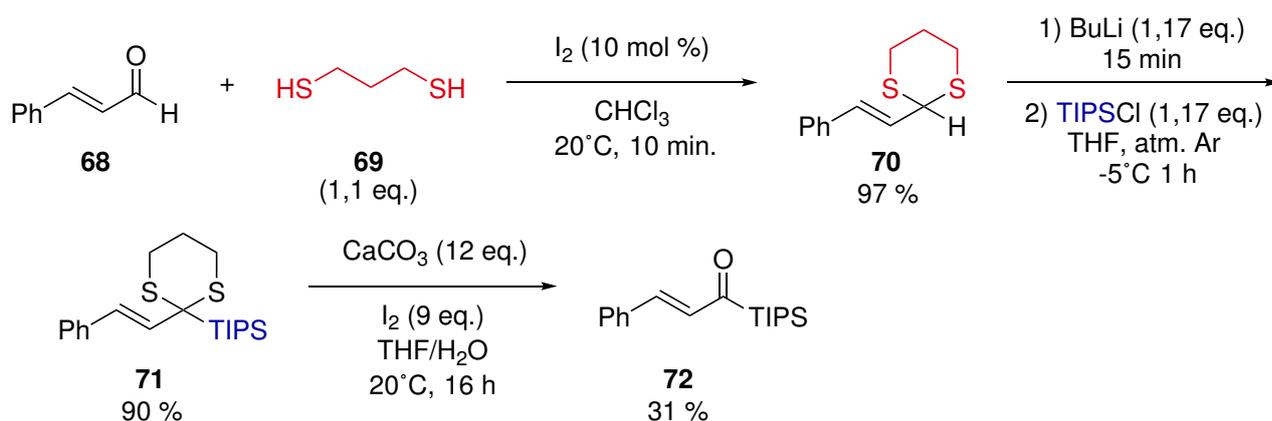
**Esquema 24:** Mecanismo del reagrupamiento de Meyer-Schuster catalizado por Re(VII).

En primer lugar, en presencia de perrenato ocurre una esterificación del alcohol mediante catálisis ácida formando el éster de perrenato **66**. A continuación una transposición sigmatrópica [3,3] genera el aleno intermedio **67**. Por último, una hidrólisis del éster y tautomerización del enol a la forma carbonilo más estable conduce al acilsilano **55** así como a la regeneración del catalizador ácido y de Re.

El abanico de métodos descritos para estos sistemas permite, en principio, prepararlos a partir de precursores de distinta naturaleza y emplear fuentes de silicio tanto nucleófilas como electrófilas. No obstante, un aspecto curioso de la síntesis de acilsilanos es su falta de generalidad.

#### 4.1.1. Síntesis de (*E*)-3-fenil-1-(triisopropilsilil)prop-2-en-1-ona y resultados preliminares

En nuestro caso, se decidió sintetizar en primer lugar el acilsilano **72**. Para ello se empleó la ruta del tioacetal. Las condiciones concretas se recogen en el Esquema 25.



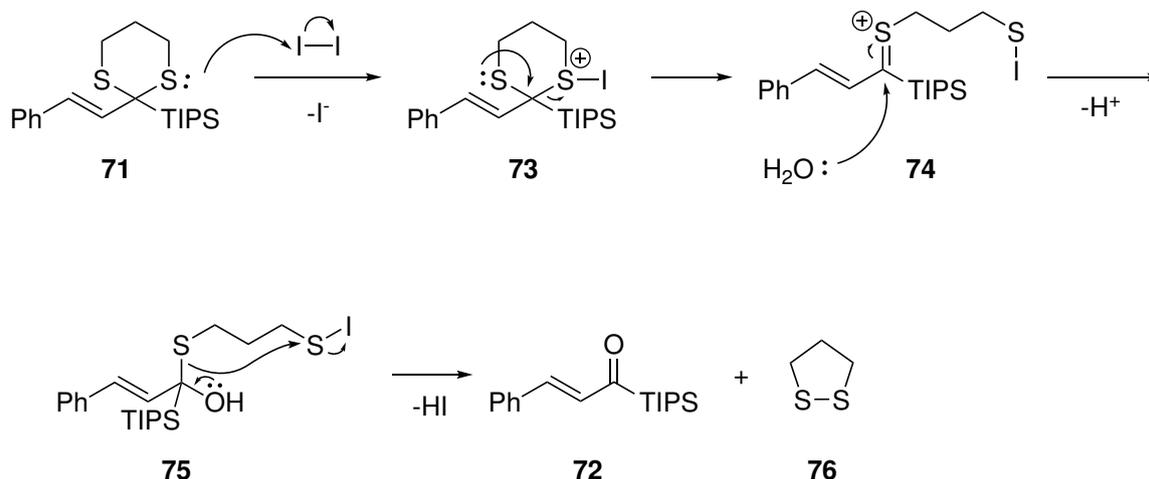
**Esquema 25:** Síntesis del acilsilano **71** empleando la ruta del tioacetal.

Para la protección se emplearon las condiciones descritas por Forouzabadi *et al.*. En estas condiciones se emplea  $\text{I}_2$  como catalizador en la protección, permitiendo que la reacción transcurre a temperatura ambiente con muy buenos rendimientos. En el segundo paso, la desprotonación

se realiza con BuLi, utilizando TIPSCl como fuente de silicio. Por último, la desprotección del tioacetal se consigue mediante un tratamiento con CaCO<sub>3</sub> y I<sub>2</sub> en gran exceso. Este último paso es el que peor resultados da de la secuencia sintética, con rendimientos mas bien pobres.

En el paso de protección presumiblemente el I<sub>2</sub> actúa como un ácido de Lewis, coordinándose al aldehído y facilitado la reacción con el ditiol **69**.

La manera clásica de desprotección de tioacetales implica su tratamiento con metales pesados, típicamente Hg o Ag debido a la alta insolubilidad de los sulfuros que forman.<sup>26</sup> Dados los problemas que plantean estos reactivos, se han desarrollado tácticas alternativas para la desprotección de tioacetales. Estas técnicas pasan por hacer de los sulfuros mejores grupos salientes y se puede lograr mediante oxidación de los mismos o por alquilación de los átomos de S.<sup>26</sup> En nuestro caso particular, se decidió emplear el método descrito por Bouillon *et al.*, donde se utiliza un exceso de I<sub>2</sub> para lograr la hidrólisis oxidativa, así como un exceso de CaCO<sub>3</sub> que actúa como base heterogénea.<sup>43</sup> El mecanismo propuesto para esta desprotección se recoge en el Esquema 26.<sup>40</sup>



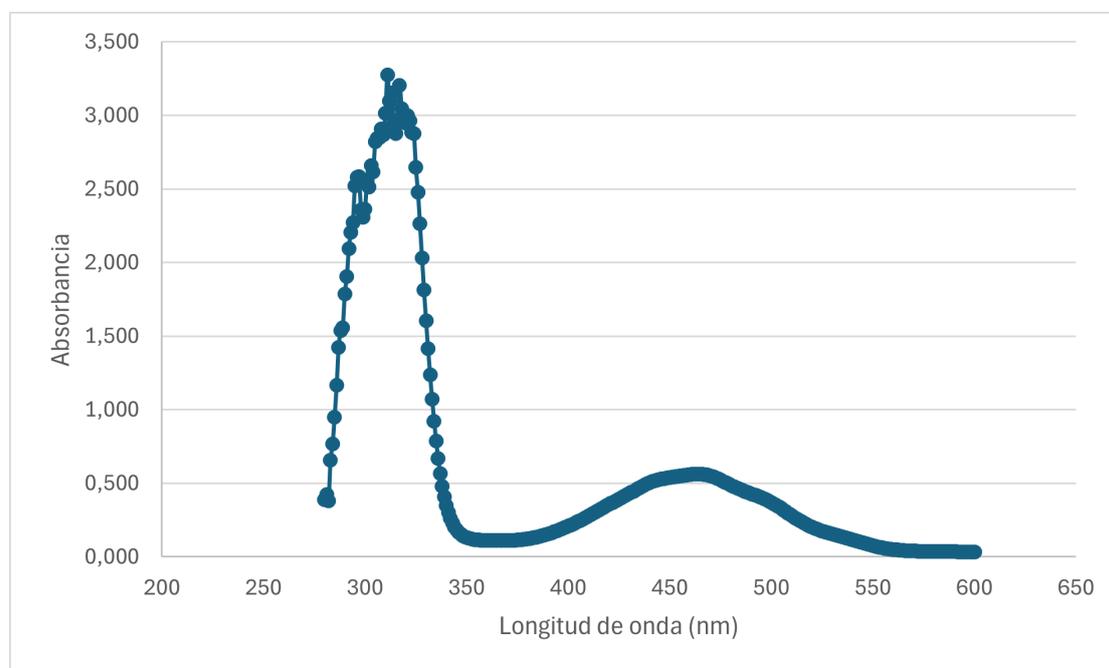
**Esquema 26:** Mecanismo de desprotección de tioacetales mediante hidrólisis oxidativa empleando con I<sub>2</sub> como oxidante.

En primer lugar un ataque nucleófilo de uno de los azufres del tioacetal al I<sub>2</sub> proporcionaría el intermedio **72**. Este intermedio ahora evolucionaría con ruptura de uno de los enlaces C-S mediante una asistencia anquimérica del otro átomo de azufre, proporcionando el intermedio **74**. Este intermedio es susceptible a un ataque nucleófilo por parte del agua presente como disolvente y tras la formación del carbonilo con formación del heterociclo **76**, se obtendría finalmente el acilsilano desprotegido **72**. El HI formado durante la reacción sería neutralizado por el CaCO<sub>3</sub> en exceso.

Este método fue elegido por sus suaves condiciones de desprotección, los tioacetales generalmente requiriendo de condiciones más drásticas para su desprotección. Así como el empleo de reactivos alternativos a los compuestos de metales pesados, significativamente más tóxicos y dañinos para el medio ambiente. Si bien es cierto que los rendimientos obtenidos son

relativamente pobres en esta reacción (31 %).

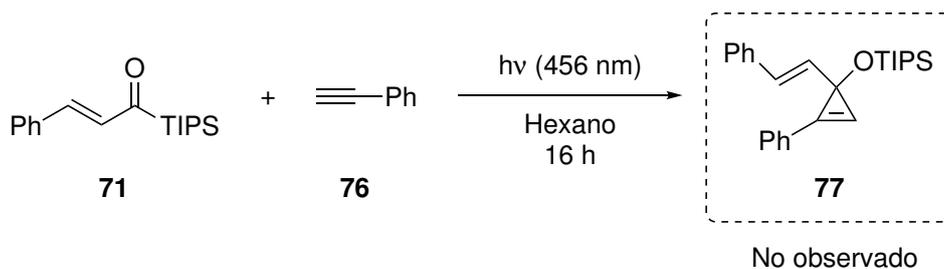
Una vez obtenido el acilsilano **72**, se caracterizó mediante espectroscopía VIS-UV, de tal forma que se pudiesen conocer sus máximos de absorbancia para elegir la frecuencia de irradiación más adecuada en las reacciones fotoquímicas posteriores. El espectro VIS-UV del compuesto **72** en hexano se recoge en la Figura 3.



**Figura 3:** Espectro VIS-UV del acilsilano **72**.

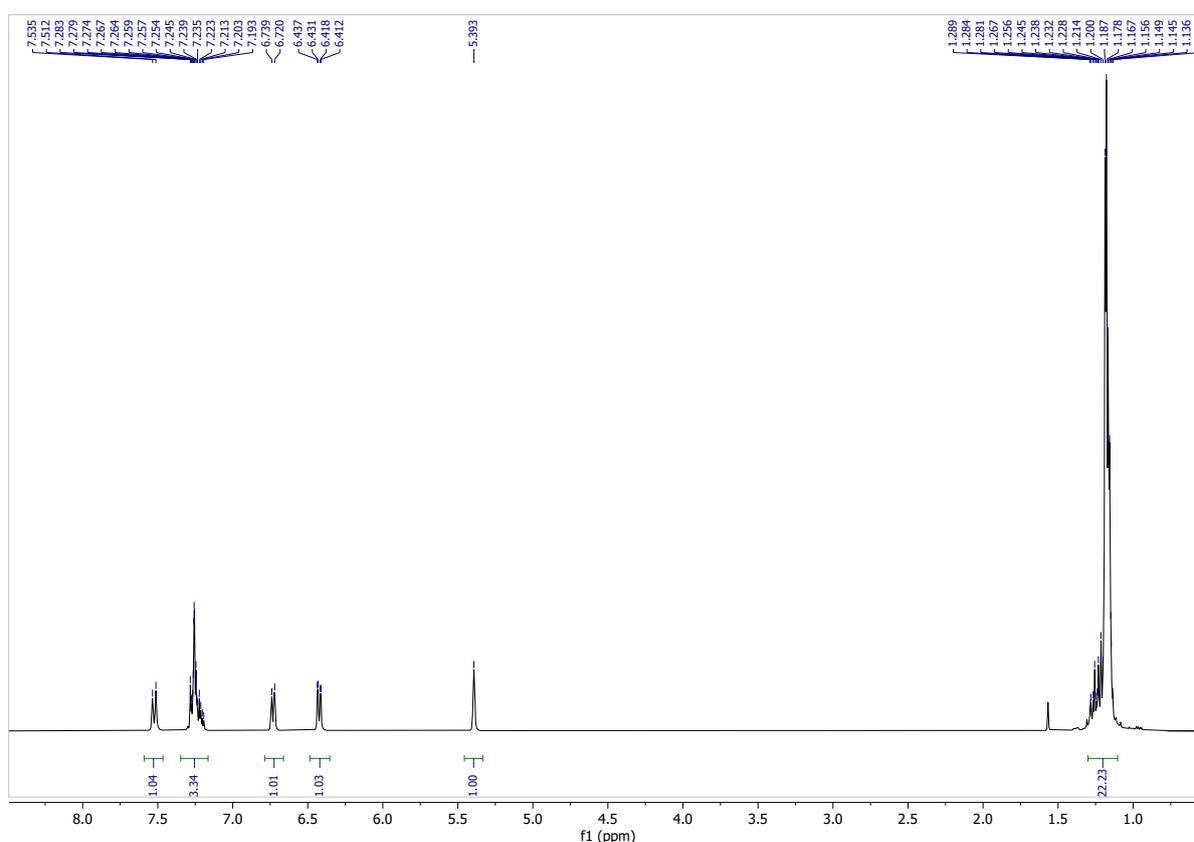
El máximo de absorbancia centrado en 310 nm se corresponde con transiciones de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  del anillo aromático y no son sintéticamente útiles. El máximo a 470 nm se corresponde con la transición  $n \rightarrow \pi^*$  que genera el estado excitado el cual permite el reagrupamiento de Brook. Es esta la transición que se desea conseguir por irradiación de **72** con luz. A la vista de estos resultados se decidieron iniciar los experimentos con la lámpara con  $\lambda = 456$  nm, la cual se corresponde con la zona de la luz azul del espectro visible.

Una vez preparado el acilsilano **72** y estudiado su comportamiento fotoquímico, se valoró qué reacciones químicas podrían tener lugar al irradiar dicho compuesto con luz azul. Durante la etapa inicial de exploración se planteó llevar a cabo una reacción de ciclopropanación empleando el acilsilano **72** y fenilacetileno. Sin embargo, no se detectó la formación del correspondiente ciclopropeno **78** (Esquema 27).



**Esquema 27:** Intento de reacción de ciclopropenación con fenilacetileno.

En lugar del producto esperado **78**, se obtuvo un producto cuyo espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra a continuación (Figura 4).

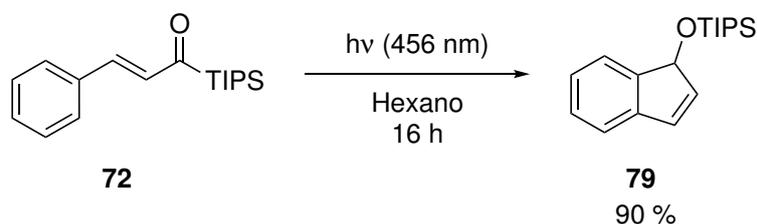


**Figura 4:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto obtenido en la reacción del Esquema 27.

El multiplete a  $\delta = 7,25$  ppm así como el doblete a  $\delta = 7,52$  sugieren un sistema aromático disustituido. Por otra parte las señales a  $\delta = 6,62$  y  $6,42$  son indicativas de la presencia de una olefina, en concreto la constante de acoplamiento ( $J = 5,7$  Hz) es característica de una olefina *cis*, lo que muestra que en la reacción ha tenido lugar una isomerización del doble enlace. Por último, la presencia de un singulete a un desplazamiento químico tan elevado como  $5,39$  ppm excluye varios compuestos.

Con todos estos datos, junto con los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (ver en el Apéndice), se llegó a la conclusión de que había tenido lugar una reacción intramolecular de ciclación del

acilsilano, proporcionando el producto con la estructura **78**. El hecho de que el fenilacetileno no intervenía en la reacción se confirmó repitiendo la reacción en ausencia de éste (Esquema 28), proporcionando el producto de ciclación **79**.



**Esquema 28:** Reacción de ciclación intramolecular observada.

Esta reacción supone formalmente la formación del carbeno y la inserción intramolecular en un enlace C-H del fenilo. Para que esta inserción pueda tener lugar es necesario previamente la isomerización del doble enlace hacia una configuración *cis*, que ocurre en las condiciones fotoquímicas de la reacción.

Esta reacción representa el primer ejemplo descrito en química de acilsilanos en el que se produce una inserción en un enlace C-H de un anillo de benceno.

## 4.2. Optimización de las condiciones de reacción

Los sistemas derivados de indenol e indenonas son esqueletos comunes en multitud de productos naturales, así como estructuras privilegiadas en química médica, formando parte de compuestos con actividades antitumorales o en el tratamiento de la diabetes.<sup>44</sup> Es por ello que se sigue dedicando un considerable interés en métodos novedosos para la síntesis de estos sistemas.<sup>45</sup>

Por tanto, ante los resultados obtenidos, se decidió hacer un estudio de las condiciones óptimas para esta nueva reacción fotoquímica. Para ello se tomó la reacción con el acilsilano **72** como sistema modelo.

Los parámetros a variar fueron el disolvente empleado, la concentración de **71** y la longitud de onda de la lámpara empleada. Los resultados de esta optimización pueden encontrarse en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Desviación de condiciones estándar <sup>a</sup>	Rendimiento de <b>78</b> <sup>b</sup>
1	Ninguna	90 %
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> en lugar de hexano	56 %
3	THF en lugar de hexano	23 %
4	CH <sub>3</sub> CN en lugar de hexano	11 %
5	1,2-DCE en lugar de hexano	30 %
6	1 eq. de TEMPO añadido a la reacción	35 %
7	440 nm en lugar de 456 nm	49 %
8	0,134 M en lugar de 0,067 M	73 %
9	0,033 M en lugar de 0,067 M	95 %

<sup>a</sup> Condiciones estándar: **72** (0,2 mmol), hexano (3 mL), lámpara de  $\lambda = 456$  nm.

<sup>b</sup> Todos los rendimientos tabulados son rendimientos aislados.

En primer lugar se llevó a cabo la optimización del disolvente, observándose que los mejores resultados se obtenían cuando se utilizaba hexano, los rendimientos disminuyendo notablemente con otros disolventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, CH<sub>3</sub>CN y 1,2-DCE). Tras esto, se probó una lámpara con una longitud de onda ligeramente menor, observándose rendimientos peores, probablemente debido a la descomposición del material de partida por emplear un tipo de luz demasiado potente. Ya que la lámpara de las condiciones estándar fue escogida en base al espectro VIS-UV del acilsilano **72**, se decidió no probar otras lámparas adicionales. Por último, ya que la absorción de una molécula en disolución es directamente proporcional a su concentración se realizaron pruebas al doble (Entrada 8) y mitad (Entrada 9) de concentración del sustrato de partida. Estas últimas condiciones resultaron ser las más óptimas para la reacción, con estas últimas condiciones proporcionando el producto deseado con un 95 % de rendimiento. Esto también es lo esperable ya que al tratarse de una reacción intramolecular, una mayor dilución puede favorecer la reacción frente a otros procesos de competencia intermolecular.

Hay que destacar que el aspecto visual de la reacción cambia muy notablemente conforme esta se completa, pasando de una disolución de color naranja intenso inicialmente a una disolución incolora cuando la reacción se completa, lo que habilita un seguimiento fácil de la misma. Una comparación de la reacción antes de ser irradiada y el mismo vial una vez completada la reacción puede verse en la Figura 5.



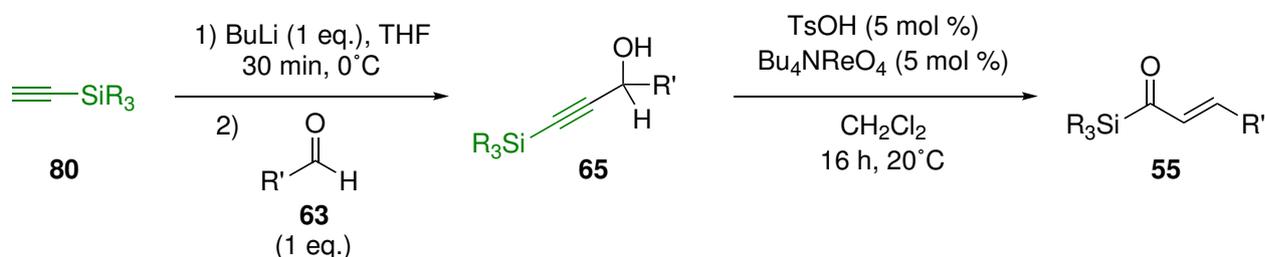
**Figura 5:** Comparación del aspecto de la disolución inicialmente (izquierda) y tras terminar la reacción (derecha) en las condiciones optimizadas.

Mediante TLC se confirmó que la conversión era completa una vez la disolución se volvía completamente incolora. Dado que la pérdida de color es *total* cuando la reacción ha finalizado, este hecho se utilizó para monitorizar el progreso de la reacción, retirando el vial de la lámpara cuando se observó toda pérdida del color inicial.

### 4.3. Estudio del alcance de la reacción

Una vez que se obtuvieron las condiciones optimizadas de la reacción se procedió a explorar el alcance de la misma y la tolerancia que presentaba a distintos grupos funcionales.

Para ello, fue necesario la síntesis de una variedad de acilsilanos de partida. Debido a los inconvenientes que presentaba la estrategia del tioacetal antes presentada se decidió utilizar el reagrupamiento de Meyer-Schuster para la síntesis de varios de los acilsilanos precursores en esta reacción. En concreto y como se expuso anteriormente (Esquema 23), se empleó la metodología desarrollada por Orellana y Nikolaev,<sup>42</sup> donde se utiliza un sistema catalítico dual, con un catalizador ácido y un compuesto de Re. Las condiciones concretas de la ruta se muestran en el Esquema 29.



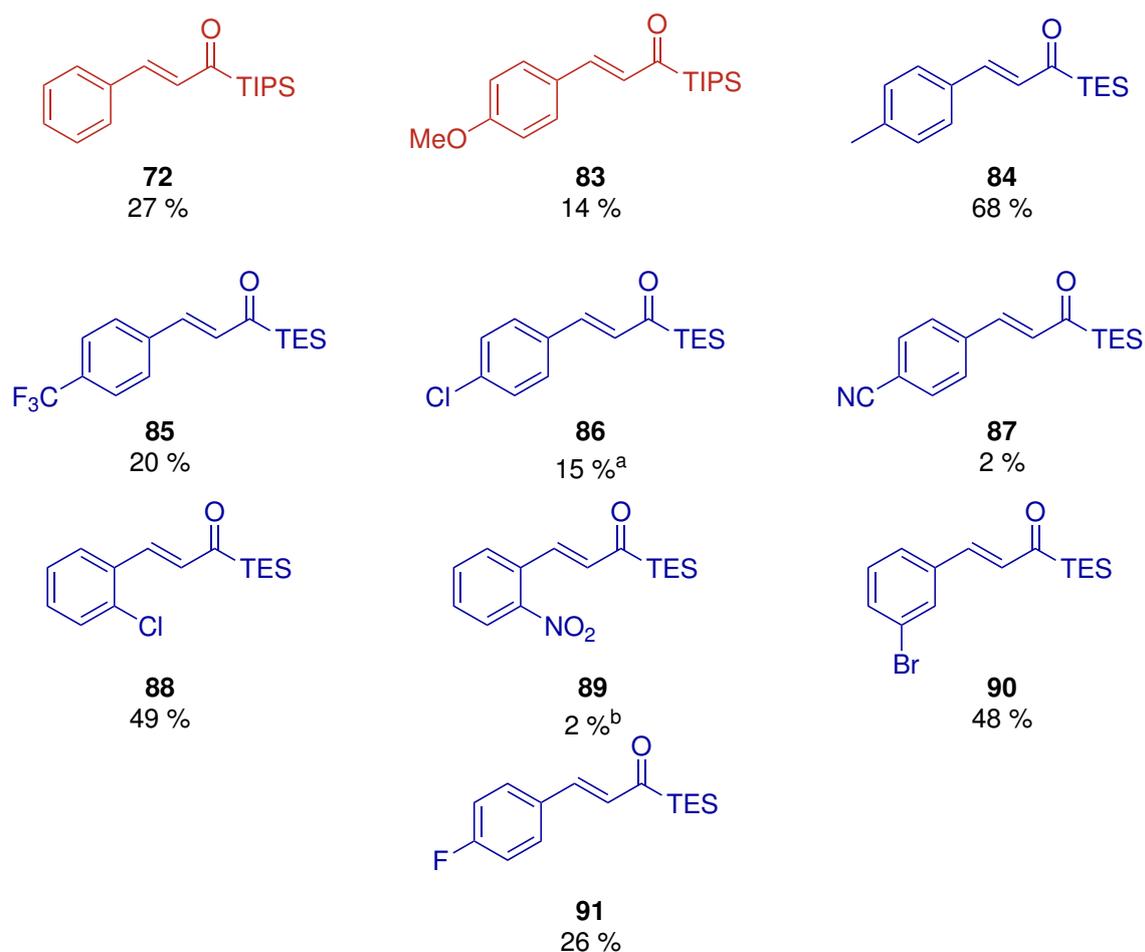
**Esquema 29:** Ruta de síntesis de acilsilanos empleando el reagrupamiento de Meyer-Schuster.

En primer lugar se trata al acetileno protegido **80** con BuLi a baja temperatura para desprotonar la posición terminal. Una vez completada la reacción se añade el aldehído correspondiente

**63**, produciéndose la formación del alcohol propargílico **65**. Para el reagrupamiento de Meyer-Schuster simplemente se disuelve el sustrato **65** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añaden los catalizadores y se deja agitando a temperatura ambiente. Los rendimientos de esta ruta en general van de moderados a buenos, oscilando entre el 50 % y 80 % para cada uno de los pasos salvo en un par de casos menos satisfactorios que se comentarán más adelante.

Este método tiene la ventaja de requerir una etapa menos que la ruta del tioacetal anteriormente comentada, pero tiene una menor falta de generalidad, no funcionando con sustituyentes altamente dadores, grupos sililados muy voluminosos (como el TIPS) o alcoholes terciarios.

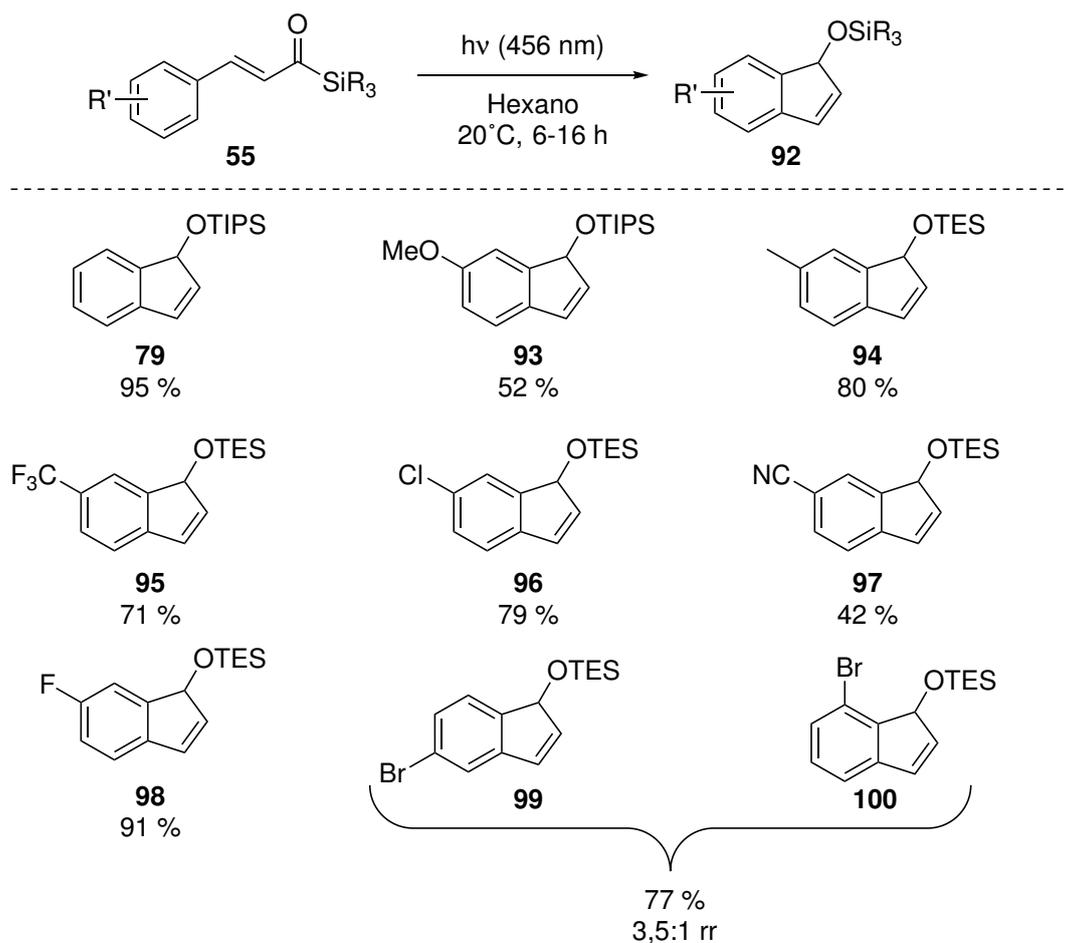
A pesar de esto y debido a las ventajas que esta metodología presenta, se decidió sintetizar los acilsilanos precursores para el estudio del alcance de la reacción con este método. Los acilsilanos que por la particular naturaleza de sus sustituyentes precludan el empleo de esta estrategia fueron sintetizados por la vía del tioacetal. En el Esquema 30 se muestran los acilsilanos preparados en este trabajo, con los rendimientos globales de su preparación desde los reactivos comerciales. Así mismo y a modo de comparación, se muestran los acilsilanos que fueron sintetizados por la ruta del tioacetal en rojo y los que fueron preparados mediante el reagrupamiento de Meyer-Schuster en azul.



**Esquema 30:** Acilsilanos sintetizados para la ciclación fotoquímica.

Como se puede observar, los rendimientos empleando la ruta del reagrupamiento de Meyer-Schuster son, en general, mayores que los obtenidos por la ruta del tioacetal excepto en un par de casos **87** y **89** donde el reagrupamiento funciona inusualmente mal. Esta observación muestra que la síntesis de acilsilanos empleando el reagrupamiento de Meyer-Schuster es una opción muy favorable, evitando el uso de tioles y acortando la secuencia sintética en un paso.

Una vez que se obtuvieron los acilsilanos, precursores de la reacción de ciclación fotoquímica, se procedió al estudio del alcance de la misma, los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 31.



**Esquema 31:** Derivados de indenol obtenidos en la reacción de ciclación fotoquímica.

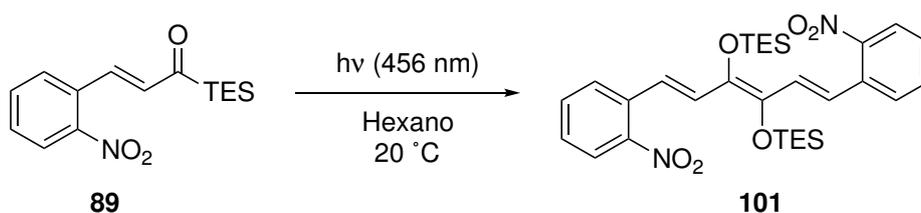
Como se puede observar, los rendimientos van, por lo general, de buenos a excelentes, salvo en el caso del producto **97**, que se obtuvo con un rendimiento más modesto.

Es importante señalar que la reacción es capaz de tolerar varios grupos funcionales entre los que se encuentran halógenos (F, Cl y Br) **98**, **96** y **99-100**, éteres (**93**) y nitrilos (**97**). También se observa que la reacción funciona bien tanto con grupos atractores, neutros o dadores de densidad electrónica en el anillo aromático.

A su vez, puede verse que los impedimentos estéricos del grupo sililado no influyen significativamente en la reacción, permitiendo la ciclación independientemente del grupo empleado, TES o TIPS.

Con los acilsilanos sustituidos en *orto* o *para* no hay más que un posible producto de ciclación pero con los sustratos sustituidos en *meta*, como **90** existen 2 posibilidades. En el caso de **90**, se obtuvo una mezcla de regioisómeros que no fue posible separar al co-eluir en la columna. Los regioisómeros se obtuvieron en una proporción 3,5:1 si bien no fue posible la realización de pruebas adicionales que permitiesen determinar cuál de los dos se obtuvo de forma mayoritaria.

Curiosamente cuando la reacción se intentó con el acilsilano **89**, con un grupo NO<sub>2</sub> en la posición *orto* en el anillo aromático no se detectó el producto de ciclación esperado sino que se obtuvo exclusivamente el producto **101**, proveniente de un proceso de dimerización del siloxicarbena intermedio (Esquema 32).



**Esquema 32:** Obtención del producto de dimerización en un sustrato infructuoso.

#### 4.4. Investigaciones mecanísticas

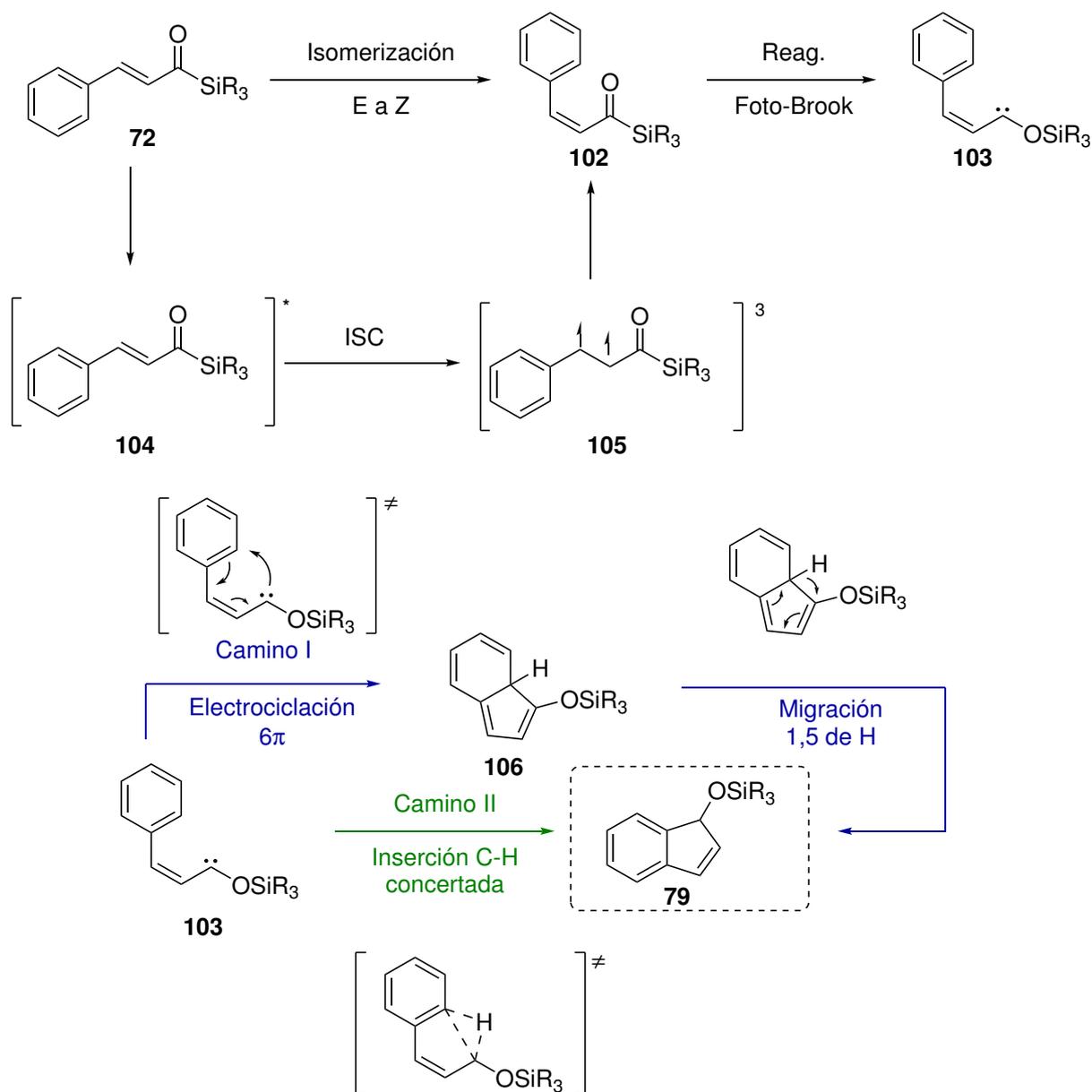
El hecho de que se obtengan los productos de dimerización, e.g: **101**, sugiere que la reacción transcurre a través de un intermedio de tipo carbena, estos productos secundarios siendo el resultado de una dimerización de 2 carbenos en disolución.

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, se asume que la irradiación con luz visible genera el correspondiente siloxicarbena a partir del acilsilanos **55**.

Así mismo, los resultados del experimento con TEMPO (entrada 6 en la Tabla 1), parecen indicar que la reacción no transcurre a través de radicales. Así mismo, es poco probable que se vea involucrado un carbena de tipo triplete, ya que estas especies también reaccionarían con el TEMPO. Estos experimentos indican entonces que el intermedio más probable para la reacción sea un siloxicarbena de tipo singlete.

Ante estos resultados, la estructura de los productos obtenidos y con referencias de trabajos ya publicados en la literatura se proponen 2 vías mecanísticas que pudiesen explicar la formación de los productos de ciclación. El mecanismo propuesto se recoge en el Esquema33.

En primer lugar tendría lugar una isomerización *E-Z* del doble enlace promovida por la luz. Habitualmente estas reacciones transcurren a través del estado excitado de tipo triplete. Por absorción de un fotón se llegaría al estado excitado **104** que mediante un cruce entre sistemas genera el estado excitado triplete **105**. Este intermedio dispone de giro libre alrededor del enlace C-C, lo que permite la isomerización del doble enlace tras la relajación de este al estado fundamental con formación del doble enlace. A continuación tendría lugar un reagrupamiento foto-Brook, generando el siloxicarbena **103**.



**Esquema 33:** Caminos mecanísticos propuestos para la reacción de ciclación fotoquímica.

Existen ahora 2 caminos mecanísticos posibles que explican la formación del producto de ciclación. El camino I comprende una electrociclación  $6\pi$ , generando el intermedio **106**. Este compuesto reaccionaría ahora rápidamente mediante una migración 1,5 de hidruro para recuperar la aromaticidad del anillo de benceno, proporcionando el derivado de indenol **79**.

El camino II consistiría en la inserción del siloxicarbeno **103** en el enlace C-H de forma concertada, dando lugar en un solo paso el producto **79**.

Debido a una falta de tiempo durante el desarrollo de este trabajo, no ha sido posible realizar pruebas mecanísticas adicionales en profundidad para elucidar cuál de las vías propuestas es la más probable. Para ello quedan pendientes diferentes pruebas experimentales que permitan apoyar la existencia de uno de las 2 posibilidades. Entre los experimentos planificados a este respecto se incluyen la detección de intermedios como **102** en el medio de reacción, medidas

del efecto isotópico cinético y regresiones de Hammett.

Así mismo, se están llevando a cabo cálculos teóricos que permitan esclarecer el mecanismo de este proceso.

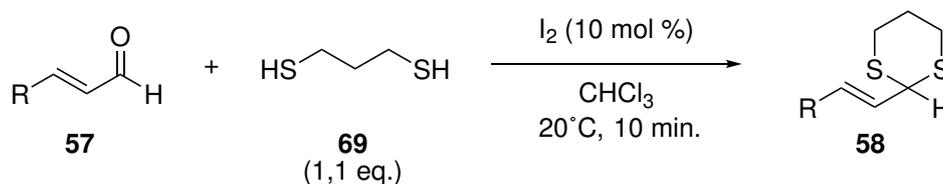
## 5. Metodología experimental

Las técnicas de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ ) se realizaron en un espectrómetro Bruker NAV400 y AV300 con un intercambiador automático de muestras, el disolvente utilizado fue cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en unidades de ppm respecto del tetrametilsilano utilizando para la calibración los picos residuales del disolvente, así mismo las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en hercios (Hz). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de fusión Gallenkamp y son sin corregir.

El seguimiento de las reacciones se realizó de forma visual o mediante cromatografía de capa fina (TLC) y revelado por luz ultravioleta y  $\text{KMnO}_4$ .

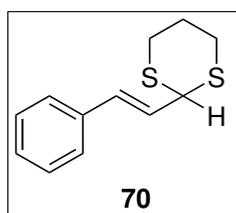
Los espectros de RMN se encuentran en el Apéndice.

### 5.1. Método general 1: Síntesis de tioacetales (58)



Según procedimiento de la literatura,<sup>46</sup> se disuelve el aldehído **57** en  $\text{CHCl}_3$  (0,2 M), a esta disolución se añade 1,3-etanoditiol **69** (1,1 eq.) y  $\text{I}_2$  (0,1 eq.), se deja agitando a  $20^\circ\text{C}$ . El progreso de la reacción se sigue mediante TLC. Cuando la conversión es completa se añade a la mezcla reactiva  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. 0,1 M (1 mL por mL de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{NaOH}$  ac. 0,1 10%). A continuación se añade más  $\text{CHCl}_3$  y se separan las fases. La fase orgánica se separa, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se filtra y se elimina el disolvente. El producto resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

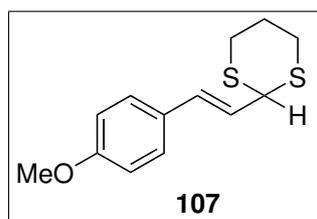
#### 5.1.1. Síntesis de (*E*)-2-estiril-1,3-ditiano (69)



El tioacetal **70** fue sintetizado de acuerdo al método general 1, empleando *trans*-cinamaldehído (3,32 mL; 26,4 mmol), 1,3-propanoditiol (2,90 mL; 29 mmol) y I<sub>2</sub> (0,67 g; 2,6 mmol). El producto se aisló como un sólido amarillo (5,69 g; R % = 97 %). Se utilizó en la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.48 – 7.27 (m, 6H), 6.79 (d, *J* = 15.7, 1H), 6.30 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.7, 1H), 3.09 – 2.86 (m, 4H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H).

### 5.1.2. Síntesis de (*E*)-2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditiano (**107**)

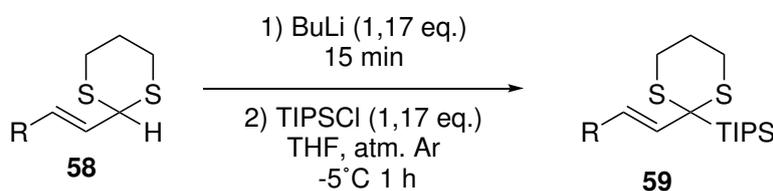


El tioacetal **107** fue sintetizado de acuerdo al método general 1, empleando *trans*-4-metoxi-cinamaldehído (1,62 g; 10 mmol), 1,3-propanoditiol (1,11 mL; 11,0 mmol) y I<sub>2</sub> (0,25 g; 0,1 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 5:1 (R<sub>f</sub> = 0,35), obteniéndose como un (0,79 g; R % = 31 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 – 2.79 (m, 4H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 1H).

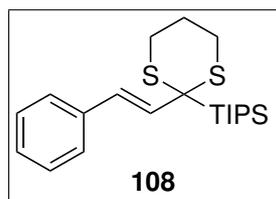
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 159.7 (C), 133.0 (CH), 128.9 (C), 128.0 (CH), 123.7 (CH), 114.1 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 25.3 CH<sub>2</sub>.

## 5.2. Método general 2: Síntesis de tioacetales sililados (**60**)



Según procedimiento de la literatura,<sup>13</sup> se disuelve el sustrato en THF anhidro (0,6 M) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y se añade BuLi (1,17 eq.) 2,5 M en Hex. a -5 °C. Se deja agitando la disolución 15 minutos y tras esto se añade TIPSCl (1,17 eq.), dejándose agitar la mezcla durante 1 hora. Pasado esto se añade una disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. saturada, se añade AcOEt y se separan las fases. La fase acuosa se extrae 2 veces más con AcOEt y la fase orgánica resultante se lava con una disolución de NaCl ac. saturada. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente. El producto se purifica mediante cromatografía en columna.

### 5.2.1. Síntesis de (*E*)-triisopropil(2-estiril-1,3-ditiano-2-il)silano (**108**)

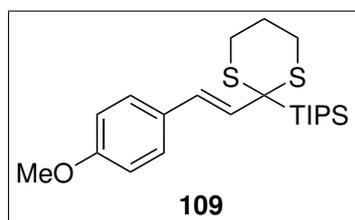


El compuesto **108** fue sintetizado de acuerdo al método general 2, empleando (*E*)-2-estiril-1,3-ditiano (**69**) (5,30 g; 23,8 mmol), BuLi 2,5 M en Hex. (11,2 mL; 27,9 mmol) y TIPSCl (5,97 mL; 27,9 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,67$ ) para proporcionar el producto como un aceite de color ámbar (8,14 g; R % = 90 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.42(dt,  $J = 13.8, 3.6$  Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.53 (hep,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  137.5 (C), 133.3 (CH), 131.6 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 46.0 (C), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 (CH), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.2.2. Síntesis de (*E*)-triisopropil(2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditiano-2-il)silano (**109**)



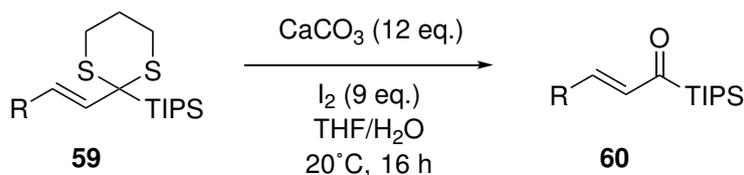
El compuesto **109** fue sintetizado de acuerdo al método general 2, empleando (*E*)-2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditiano (**107**) (0,79 g; 3,13 mmol), BuLi 2,5 M en Hex. (1,47 mL; 3,67 mmol) y TIPSCl (0,79 mL; 3,67 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 50:1 ( $R_f = 0,30$ ) para proporcionar el producto (1,152 g; R % = 90 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 – 3.02 (m, 2H), 2.36 (dt,  $J = 14.4, 3.9$  Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.48 (hep,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  159.0 (C), 131.1 (CH), 130.4 (C), 127.4 (CH), 114.3 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 46.0 (CH), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 (CH).

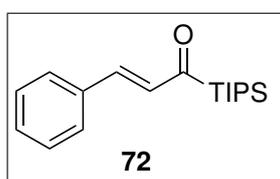
## 5.3. Método general 3: Desprotección de tioacetales

Según procedimiento de la literatura,<sup>43</sup> se disuelve el tioacetal en una mezcla 4:1 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 M) y se añaden  $\text{CaCO}_3$  (11 eq.) y  $\text{I}_2$  (9 eq.), dejándose agitar a 20 °C durante 16 horas. Tras



esto se añade a la disolución Et<sub>2</sub>O y una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturada, dejándolo agitar durante 20 minutos. Pasado este tiempo, la mezcla reactiva se filtra sobre celita y se separan las fases. La fase acuosa se extrae 5 veces con Et<sub>2</sub>O, la fase orgánica resultante se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente. El producto se purifica mediante cromatografía en columna.

### 5.3.1. Síntesis de (*E*)-3-fenil-1-(triisopropilsilil)prop-2-en-1-ona (**72**)

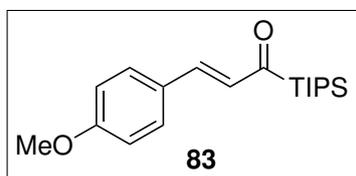


El compuesto **72** fue sintetizado de acuerdo al método general 3 empleando (*E*)-triisopropil(2-stiril-1,3-ditian-2-il)silano (**108**) (1,720 g; 4,54 mmol), CaCO<sub>3</sub> (5,45 g; 54,5 mmol) y I<sub>2</sub> (10,37 g; 40,9 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 50:1 (R<sub>f</sub> = 0,28) para proporcionar el producto como un aceite naranja (0,529 g; R % = 31 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.57 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.41 (hep, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 235.4 (C), 138.2 (CH), 135.1 (C), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 18.8 (CH), 11.3 (CH<sub>3</sub>).

### 5.3.2. Síntesis de (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(triisopropilsilil)prop-2-en-1-ona (**83**)

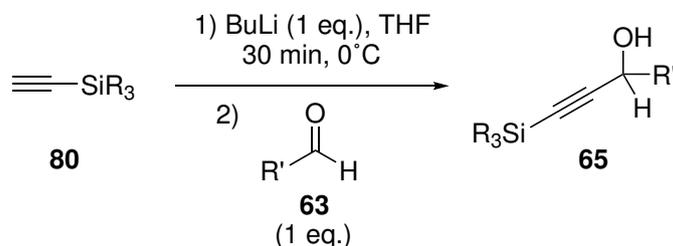


El compuesto **83** fue sintetizado de acuerdo al método general 3 empleando (*E*)-triisopropil(2-(4-metoxiestiril)-1,3-ditian-2-il)silano **109** (1,15 g; 2,81), CaCO<sub>3</sub> (3,37 g; 7,44 mmol) y I<sub>2</sub> (6,42 g; 5,58 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 50:1 (R<sub>f</sub> = 0,35) para proporcionar el producto (0,450 g; R % = 50 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.39 (hep, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H).

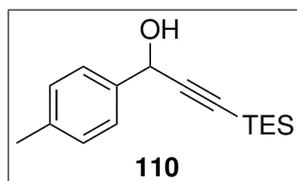
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  234.7 (C), 161.6 (C), 138.1 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (C), 114.5 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 11.3 (CH).

#### 5.4. Método general 4: Síntesis de alcoholes propargílicos 66



Según procedimiento de la literatura,<sup>42</sup> se disuelve el acetileno protegido en THF anhidro (0,2 M) bajo atmósfera inerte a 0 °C. A esta disolución se añade BuLi (1 eq.), tras 30 minutos de agitación se añade el aldehído disuelto en THF (1 eq.) (0,2 M). Tras 16 horas, se añade a la mezcla reactiva una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturada, AcOEt y se separan las fases. La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl ac. saturada, la fase orgánica resultante se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente. El producto resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

##### 5.4.1. Síntesis de 1-(p-tolil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (110)



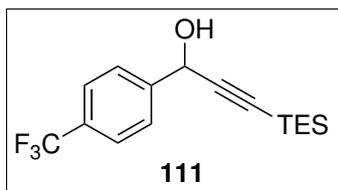
El compuesto **110** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-metilbenzaldehído (0,59 mL; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 ( $R_f = 0,24$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (1,186 g; R % = 91 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.44 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.38-2.36 (m, 4H), 1.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.66 (q,  $J = 8.1$ , 6H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  138.2 (C), 137.7 (C), 129.3 (CH), 126.9 (CH), 106.5 (C), 88.83 (C), 65.0 (CH), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 4.4 ( $\text{CH}_2$ ).

##### 5.4.2. Síntesis de 3-(trietilsilil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ol (111)

El compuesto **111** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,68 mL; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna

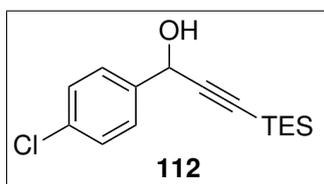


Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,29$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (0,554 g;  $R\% = 35\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 5.55 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 2.24 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 1.03(t,  $J = 8.4$  Hz, 9 H), 0.66 (q,  $J = 8.4$  Hz, 6 H).

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  -62.8

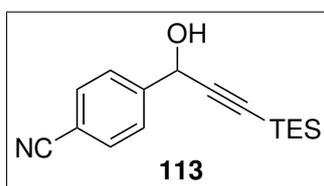
#### 5.4.3. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-3-(triethylsilyl)prop-2-in-1-ol (112)



El compuesto **112** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-clorobenzaldehído (0,703 g; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,34$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (0,738 g;  $R\% = 53\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.45 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.63 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H).

#### 5.4.4. Síntesis de 4-(1-hidroxi-3-(triethylsilyl)prop-2-in-1-il)benzonitrilo (113)



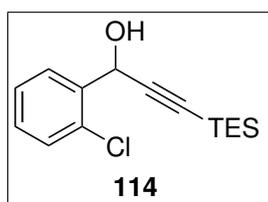
El compuesto **113** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-cianobenzaldehído (0,656 g; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 4:1 ( $R_f = 0,31$ ) para proporcionar el producto en forma de sólido amarillo (0,923 g;  $R\% = 68\%$ ).

**p.f = 49-51 °C**

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.68 (s, 4H), 5.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 0.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 0.63 (q,  $J = 8.1$  Hz, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  145.5 (C), 132.5 (CH), 127.4 (CH), 118.8 (C), 112.2 (C), 105.0 (C), 90.7 (C), 64.3 (CH), 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 4.3 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 5.4.5. Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**114**)

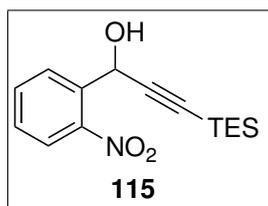


El compuesto **114** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-clorobenzaldehído (0,56 mL; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 ( $R_f = 0,25$ ) para proporcionar el producto en forma de sólido amarillo (1,088 g; R % = 78 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 3H), 5.83 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9H), 0.63 (q,  $J = 7.8$ , 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  137.9 (C), 133.2 (C), 129.8 (2xCH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 105.0 (C), 89.6 (C), 62.6 (CH), 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 4.4 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 5.4.6. Síntesis de 1-(2-nitrofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**115**)

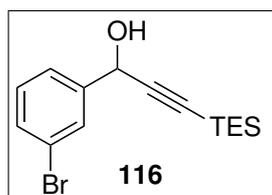


El compuesto **115** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 2-nitrobenzaldehído (0,75 g; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 5:1 ( $R_f = 0,28$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (0.571 g; R % = 39 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.67 (td,  $J = 7.6$ , 1.4 Hz, 1H), 7.50 (td,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.9$  Hz, 6H), 0.62 (d,  $J = 8.1$ , 9H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  148.4 (C), 135.4 (C), 133.8 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 125.2 (CH), 103.7 (C), 90.0 (C), 62.0 (CH), 7.5 ( $\text{CH}_3$ ), 4.3 ( $\text{CCH}_2$ )

#### 5.4.7. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**116**)

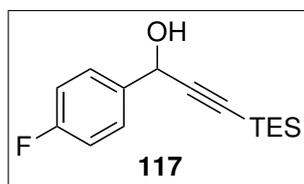


El compuesto **116** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 3-bromobenzaldehído (0,57 mL; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 ( $R_f = 0,21$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (1,163 g; R % = 72 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.74 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 5.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.01 (t,  $J = 7.8$  Hz 9H), 0.64 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  142.7 (C), 131.5 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 125.5 (CH), 122.7 (C), 105.5 (C), 90.1 (C), 64.4 (CH), 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 4.4 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 5.4.8. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**117**)



El compuesto **117** fue sintetizado de acuerdo al método general 4, empleando 4-fluorobenzaldehído (0,56 mL; 5 mmol), TES-acetileno (0,89 mL; 5 mmol) y BuLi 2,5 M en Hex (2,0 mL; 5 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 ( $R_f = 0,29$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (1,064 g; R % = 79 %).

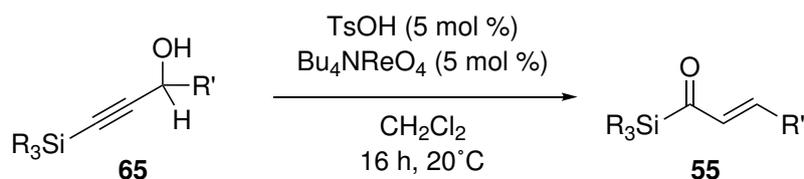
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.63 – 7.46 (m, 1H), 7.06 (t aparente,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.65 (q,  $J = 7.9$  Hz 6H).

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.9.

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$   $^{13}\text{C NMR}$  162.8 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 246.7$  Hz) (C), 136.5 (C), 128.7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz) (CH), 115.5 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 21.7$  Hz) (CH), 106.1 (C), 89.5 (C), 64.4 (CH), 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 4.4 ( $\text{CH}_2$ )).

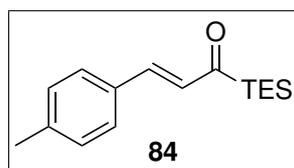
### 5.5. Método general 5: Reagrupamiento de Meyer-Schuster

Según procedimiento de la literatura,<sup>42</sup> se disuelve el sustrato en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 M) y a esta disolución se añade TsOH (5 mol %) y  $\text{Bu}_4\text{NReO}_4$  (5 mol %). La mezcla resultante se deja



agitando a 20 °C durante 16 horas. Tras esto se añade H<sub>2</sub>O, se separan las fases y la fase acuosa se extra 1 vez con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se lava con H<sub>2</sub>O, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente. El producto se purifica mediante cromatografía en columna.

### 5.5.1. Síntesis de (*E*)-3-(*p*-tolil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (84)

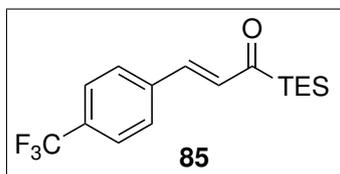


El compuesto **84** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 1-(*p*-tolil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**110**) (1,18 g; 5,53 mmol), TsOH (44,2 mg; 0,23 mmol) y Bu<sub>4</sub>NReO<sub>4</sub> (113,3; 0,23 mmol) . El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 (R<sub>f</sub> = 0,29) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (0,886 g; R % = 75 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 236.2 (C), 142.1 (CH), 141.1 (C), 132.3 (C), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 7.5 (CH<sub>3</sub>, 3.2 CH<sub>2</sub>).

### 5.5.2. Síntesis de (*E*)-1-(trietilsilil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (85)

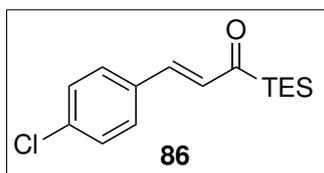


El compuesto **85** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 3-(trietilsilil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ol (**111**) (0,554 g; 1,76 mmol), TsOH (16,9 mg; 0,09 mmol) y Bu<sub>4</sub>NReO<sub>4</sub> (43,4 mg; 0,09 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 10:1 (R<sub>f</sub> = 0,48) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (0,308 g; R % = 56 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.67 (s, 4 H), 7.39 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 1.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 9 H), 0.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 6 H).

<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ -62.8.

### 5.5.3. Síntesis de (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**86**)

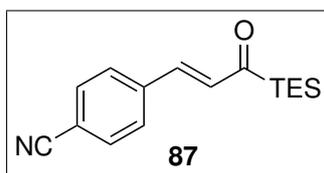


El compuesto **86** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 1-(4-clorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**112**) (0,738 g; 2,63 mmol), TsOH (25,2 mg; 0,13 mmol) y Bu<sub>4</sub>NReO<sub>4</sub> (64,0 mg; 0,13 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 (R<sub>f</sub> = 0,26) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (0,213 g; R % = 29 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 6H), 0.84 (q, *J* = 8.2, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 236.3 (C), 139.9 (CH), 136.4 (C), 133.6 (C), 132.0 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 7.5 (CH<sub>3</sub>), 3.1 (CH<sub>2</sub>).

### 5.5.4. (*E*)-4-(3-oxo-3-(trietilsilil)prop-1-en-1-il)benzoniitrilo (**87**)



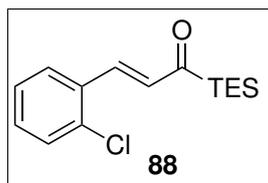
El compuesto **87** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 4-(1-hidroxi-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-il)benzoniitrilo (**113**) (0,543 g; 2,00 mmol), TsOH (19,2 mg; 0,05 mmol) y Bu<sub>4</sub>NReO<sub>4</sub> (49,3 mg; 0,05 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 (R<sub>f</sub> = 0,24) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (0,016 g; R % = 3 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 9H), 0.88 – 0.81 (m, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) δ 139.6 (C), 138.0 (CH), 133.5 (CH), 132.8 (CH), 128.7 (CH), 118.5 (C), 113.5 (C), 7.4 (CH<sub>3</sub>), 2.9 (CH<sub>2</sub>).

### 5.5.5. Síntesis de (*E*)-3-(2-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**88**)

El compuesto **88** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 1-(2-clorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-in-1-ol (**114**) (0,562 g; 2,00 mmol), TsOH (19,2 mg; 0,05 mmol) y Bu<sub>4</sub>NReO<sub>4</sub>

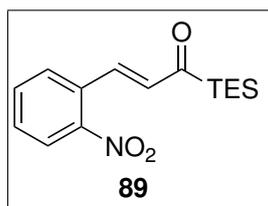


(49,3 mg; 0,05 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,18$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite rojizo (0,352 g g;  $R\% = 63\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.91 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 1.02 (t,  $J = 6.9$  Hz, 9H), 0.93 – 0.83 (m, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  13C NMR 237.1 (C), 139.6 (CH), 135.4 (C), 135.1 (CH), 133.3 (C), 131.3 (CH), 130.3 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 7.5  $\text{CH}_3$ , 3.3  $\text{CH}_2$ .

#### 5.5.6. Síntesis de (*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (89)

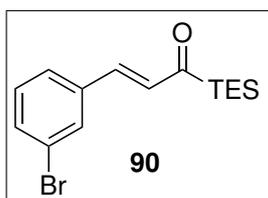


El compuesto **89** fue sintetizado de acuerdo a una modificación del método general 5, 1-(2-nitrofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-en-1-ol (**115**) (0,571 g; 2,11 mmol), TsOH (40.8 mg; 0,21 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NReO}_4$  (104.4 mg; 0,21 mmol), calentando a reflujo durante 3 días. El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/Acetona 10:1 ( $R_f = 0,20$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (35 mg;  $R\% = 6\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.01 (t,  $J = 6.9$  Hz, 9H), 0.93 – 0.83 (m, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  237.2 (C), 148.3 (C), 138.5 (CH), 137.2 (CH), 133.7 (CH), 131.4 (C), 130.4 (CH), 128.8 C(H), 125.1 C(H), 7.4 ( $\text{CH}_3$ ), 3.1 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 5.5.7. Síntesis de (*E*)-3-(3-bromofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (90)

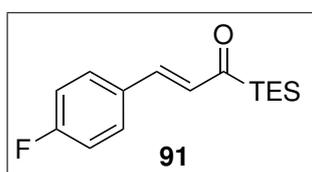


El compuesto **90** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 1-(3-bromofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-en-1-ol (**116**) (0,651 g; 2,00 mmol), TsOH (19,2 mg; 0,05 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NReO}_4$  (49,3 mg; 0,05 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,20$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (0,434 g;  $R\% = 67\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.67 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 9H) 0.83 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  236.3 (C), 139.5 (CH), 137.2 (C), 133.2 (CH), 132.5 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (CH), 126.9 (CH), 123.2 (C), 7.5 ( $\text{CH}_3$ ), 3.00 ( $\text{CH}_2$ ).

### 5.5.8. Síntesis de (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**91**)



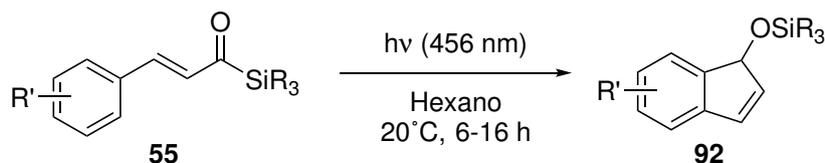
El compuesto **91** fue sintetizado de acuerdo al método general 5, empleando 1-(4-fluorofenil)-3-(trietilsilil)prop-2-en-1-ol (**117**) (0,529 g; 2,00 mmol), TsOH (19,2 mg; 0,05 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NReO}_4$  (49,3 mg; 0,05 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 24:1 ( $R_f = 0,14$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite naranja (0,175 g;  $R\% = 33\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.08 (t aparente,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 7.2$ , 9H), 0.84 (q,  $J = 7.6$  6H).

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  -109.3.

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  236.1 (C), 164.1 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 251.6$  Hz) (C), 140.2 (CH), 131.6 (CH), 131.3 (C), 130.3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$  Hz) (CH), 116.2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.1$  Hz) (CH), 7.5 ( $\text{CH}_3$ ), 3.0 ( $\text{CH}_2$ ).

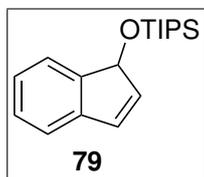
## 5.6. Método general 6: Reacción de ciclación fotoquímica intramolecular de acilsilanos $\alpha, \beta$ -insaturados (**56**)



Se disuelve el sustrato en hexano (0,033 M) en un vial, se sella el vial y se desoxigena la disolución borboteando Ar durante 5 min. Se deja irradiando en una lámpara Kessil a  $\lambda = 456$

nm hasta completa desaparición del color, la conversión se confirma mediante TLC. Se elimina el disolvente y el producto se purifica mediante cromatografía en columna.

### 5.6.1. Síntesis de ((1*H*-inden-1-il)ox)triisopropilsilano (**79**)

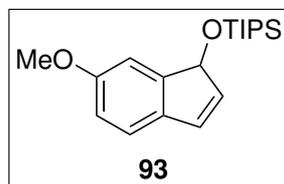


El compuesto **79** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando (*E*)-3-fenil-1-(triisopropilsilil)prop-2-en-1-ona (**71**) (27.3 mg; 0.1 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 40:1 ( $R_f = 0,34$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (25.8 mg; R % = 95 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 6.73 (dq,  $J = 5.7, 0.9$  Hz 1H), 6.42 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 5.39 (s, 1H) 1.35 – 1.06 (m, 21H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  146.5 (C), 142.2 (C), 138.5 (CH), 131.9 (CH), 128.1 (CH), 126.0 (CH), 123.5 (CH), 121.4 (CH), 78.2 (CH), 18.3(CH), 18.2 (CH), 12.6 (CH<sub>3</sub>).

### 5.6.2. Síntesis de triisopropil((6-metoxi-1*H*-inden-1-il)oxi)silano (**93**)

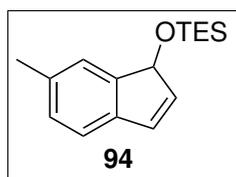


El compuesto **93** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(triisopropilsilil)prop-2-en-1-ona **83** (47.0 mg; 0.15 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 50:1 ( $R_f = 0,25$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (25.0 mg; R % = 52 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.18 – 7.06 (m, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.65 (dq,  $J = 5.7, 0.6$  Hz 1H), 6.28 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.29 – 1.07 (m, 21H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  158.8 (C), 148.5 (C), 136.4 (CH), 135.1 (C), 131.5 (CH), 121.7 (CH), 112.5 (CH), 110.9 (CH), 78.0 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH).

### 5.6.3. Síntesis de trietil((6-metil-1*H*-inden-1-il)oxi)silano (**94**)

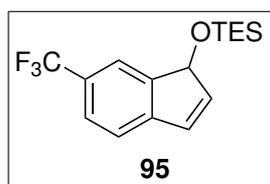


El compuesto **94** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando *E*-3-(*p*-tolil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**84**) (30.4 mg; 0.12 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,24$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (24.3 mg; R % = 80 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.24 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 5.21 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.5$  Hz 9H), 0.60 (q,  $J = 7.5$  Hz 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  146.4 (C), 139.6 (C), 137.2 (CH), 135.8 (C), 132.0 (CH), 128.7 (CH), 124.5 (CH), 121.1 (CH), 77.7 (CH), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 7.0 ( $\text{CH}_3$ ), 5.2 ( $\text{CH}_2$ ).

### 5.6.4. Síntesis de trietil((6-(trifluorometil)-1*H*-inden-1-il)oxi)silano

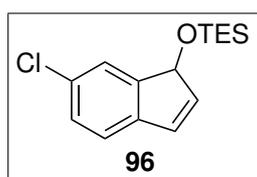


El compuesto **95** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando *E*-1-(trietilsilil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**85**) (29.5 mg; 0.1 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,24$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (22.2 mg; R % = 71 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.56 – 7.52 (d,  $J = 7.8$  1H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 5.7$  1H), 6.51 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 1.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.79 – 0.62 (d,  $J = 7.7$  Hz 6H).

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  -61.8

### 5.6.5. Síntesis de ((6-cloro-1*H*-inden-1-il)oxi)trietilsilano (**96**)

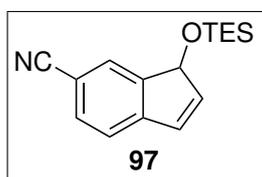


El compuesto **96** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**86**) (15.8 mg; 0.06 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,26$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (12,5 mg; R % = 79 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.37 (dt,  $J = 1.5, 0.7$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.67 (dq,  $J = 5.7, 1.6$ , Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 1.01 (t,  $J = 8.4$ , 9H), 0.70 (q,  $J = 8.7$  Hz 6H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  148.1 (C), 140.7 (C), 138.6 (CH), 132.1 (C), 131.4 (CH), 128.2 (CH), 124.2 (CH), 122.2 (CH), 77.6 (CH), 6.9 ( $\text{CH}_3$ ), 5.2 ( $\text{CH}_2$ ).

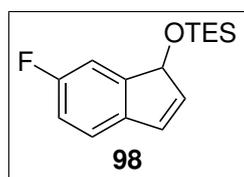
#### 5.6.6. Síntesis de 1-((trietilsilil)oxi)-1*H*-indeno-6-carbonitrilo (**97**)



El compuesto **97** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**87**) (13.0 mg; 0.05 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 7:1 ( $R_f = 0,26$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite amarillo (5.5 mg; R % = 42 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.75 (dq,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.02 (t,  $J = 8.1$ , 9H), 0.71 (q,  $J = 8.1$  6H).

#### 5.6.7. Síntesis de trietil((6-fluoro-1*H*-inden-1-il)oxi)silano (**98**)



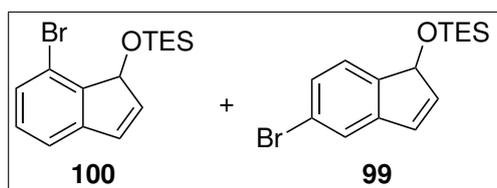
El compuesto **98** fue sintetizado de acuerdo al método general, empleando (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**91**) (26.7 mg; 0.1 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,28$ ) para proporcionar el producto en forma de aceite claro (24.2 mg; R % = 91 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.93 (dt aparente,  $J = 9.3, 2.4$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 5.7, 1.6$ , Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 1.01 (t,  $J = 8.1$ , 9H), 0.69 (q,  $J = 8.3$  6H).

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  -117.0.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)  $\delta$  162.2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.4$  Hz) (C), 148.6 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz) (C), 138.1 (CH), 138.0 (CH), 131.4 (CH), 122.0 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$  Hz) (CH), 114.6 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.9$  Hz) (CH), 111.6 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$  Hz) (CH), 77.6 (CH), 6.9 ( $\text{CH}_3$ ), 5.2 ( $\text{CH}_2$ ).

### 5.6.8. Síntesis de ((7-bromo-1*H*-inden-1-il)oxi)trietilsilano (100) y (5-bromo-1*H*-inden-1-il)oxi)trietilsilano (99)



Los compuestos fueron sintetizados de acuerdo al método general, empleando *E*-3-(3-bromofenil)-1-(trietilsilil)prop-2-en-1-ona (**90**) (61.3 mg; 0.2 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 20:1 ( $R_f = 0,25$ , mezcla de regioisómeros) para proporcionar los productos en forma de aceite claro (47.0 mg;  $R\% = 77\%$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)(mezcla de regioisómeros)  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 11H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 6.69 – 6.62 (m, 4.5H), 6.38 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 4.5H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 3.5H), 1.00 (tt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 44.5H), 0.75 – 0.62 (m, 30H).

$^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)(mezcla de regioisómeros)  $\delta$  145.0, 144.6, 144.3, 144.2, 139.8, 138.6, 131.6, 131.2, 130.2, 130.1, 128.7, 124.8, 124.6, 122.1, 120.4, 119.5, 78.5, 77.3, 7.1, 6.9, 5.4, 5.2.

## 6. Conclusiones

- Se han sintetizado un grupo de acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados con grupos aromáticos con sustituyentes de diversa naturaleza.
- Se ha descubierto una reacción fotoquímica empleando acilsilanos  $\alpha, \beta$ -insaturados. Dicha transformación consiste en una reacción de ciclación intramolecular que posibilita la formación de indenos de una forma sencilla, con muy buenos rendimientos y una buena generalidad.
- Se han realizado diferentes pruebas experimentales para el estudio mecanístico de esta reacción y se han propuesto 2 caminos que puedan racionalizar la formación de los productos de ciclación.

## 7. Referencias

- (1) He, M.; Hu, C.; Wei, R.; Wang, X.-F. y Liu, L. L. *Chemical Society Reviews* **2024**.

- (2) Priebbenow, D. L. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, 362, 1927-1946.
- (3) Durka, J.; Turkowska, J. y Gryko, D. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, 9, 8895-8918.
- (4) Carruthers William; Coldhaim, I., *Modern Methods of organic synthesis, 4th Ed.* 2004.
- (5) Doyle, M. P. y Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7919-7946.
- (6) Barluenga, J. y Aguilar, E. en *Advances in Organometallic Chemistry*; Elsevier: 2017; vol. 67, págs. 1-150.
- (7) Barluenga, J.; Lopez, S.; Trabanco, A. A.; Fernández-Acebes, A. y Florez, J. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 8145-8154.
- (8) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodríguez, F. y Fañanás, F. J. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39, 2459-2462.
- (9) Brown, C. A.; Lilly, C. P.; Lambic, N. S.; Sommer, R. D. e Ison, E. A. *Organometallics* **2019**, 39, 388-396.
- (10) Hong, W. P.; Lim, H. N. y Shin, I. *Organic Chemistry Frontiers* **2023**, 10, 819-836.
- (11) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L. y Glorius, F. *Chemical Society Reviews* **2018**, 47, 7190-7202.
- (12) Dutta, S.; Erchinger, J. E.; Strieth-Kalthoff, F.; Kleinmans, R. y Glorius, F. *Chemical Society Reviews* **2024**.
- (13) Ishida, K.; Tobita, F. y Kusama, H. *Chemistry—A European Journal* **2018**, 24, 543-546.
- (14) Zhou, G. y Shen, X. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, 61, e202115334.
- (15) Capaldo, L.; Riccardi, R.; Ravelli, D. y Fagnoni, M. *ACS Catalysis* **2018**, 8, 304-309.
- (16) Inagaki, T.; Akita, Y. y Tobisu, M. *Organic Letters* **2024**, 26, 2141-2145.
- (17) Hoffmann, R. W., *Elements of synthesis planning*, 2009.
- (18) Ma, L.; Yu, Y.; Xin, L.; Zhu, L.; Xia, J.; Ou, P. y Huang, X. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, 363, 2573-2577.
- (19) Fan, Z.; Yi, Y.; Chen, S. y Xi, C. *Organic Letters* **2021**, 23, 2303-2307.
- (20) Becker, P.; Priebbenow, D. L.; Zhang, H.-J.; Pirwerdjan, R. y Bolm, C. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 814-817.
- (21) Zhang, H.-J.; Becker, P.; Huang, H.; Pirwerdjan, R.; Pan, F.-F. y Bolm, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, 354, 2157-2161.
- (22) Becker, P.; Pirwerdjan, R. y Bolm, C. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54, 15493-15496.
- (23) Atkin, L.; Ross, H. J. y Priebbenow, D. L. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, 88, 14205-14209.

- (24) Cai, B. G.; Li, Q.; Li, L. y Xuan, J. *Green Synthesis and Catalysis* **2022**, *3*, 194-197.
- (25) Stuckhardt, C.; Wissing, M. y Studer, A. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 18605-18611.
- (26) Kocienski, P. J., *Protecting groups*, 2005.
- (27) Lind, F.; Markelov, K. y Studer, A. *Chemical Science* **2023**, *14*, 12615-12620.
- (28) Watanabe, H.; Kogure, T. y Nagai, Y. *Journal of Organometallic Chemistry* **1972**, *43*, 285-291.
- (29) Ye, J.-H.; Quach, L.; Paulisch, T. y Glorius, F. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 16227-16231.
- (30) Zhang, W.; Yang, D.-N.; Guo, D.-D.; Wang, P. y Han, M.-Y. *Organic Letters* **2024**.
- (31) Mo, X.; Xie, Y.; Wei, L.; Gu, X.; Zhang, M.; Zhang, X. y Jiang, J. *Organic Letters* **2023**, *25*, 2338-2343.
- (32) Zhang, Y.; Zhou, G.; Gong, X.; Guo, Z.; Qi, X. y Shen, X. *Angewandte Chemie* **2022**, *134*, e202202175.
- (33) Bunyamin, A.; Hua, C.; Polyzos, A. y Priebbenow, D. L. *Chemical Science* **2022**, *13*, 3273-3280.
- (34) Zhu, Z.; Zhang, W.; Zhang, Y.; Liu, S. y Shen, X. *CCS Chemistry* **2023**, *5*, 325-333.
- (35) Takeuchi, T.; Aoyama, T.; Orihara, K.; Ishida, K. y Kusama, H. *Organic Letters* **2021**, *23*, 9490-9494.
- (36) Zhou, G.; Guo, Z. y Shen, X. *Angewandte Chemie* **2023**, *135*, e202217189.
- (37) Shen, Z. y Dong, V. M. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 784-786.
- (38) Becker, P.; Priebbenow, D. L.; Pirwerdjan, R. y Bolm, C. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 269-271.
- (39) Lu, P.; Feng, C. y Loh, T.-P. *Organic letters* **2015**, *17*, 3210-3213.
- (40) Wang, X.; Liu, F.; Li, Y.; Yan, Z.; Qiang, Q. y Rong, Z.-Q. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5022-5033.
- (41) Honda, M.; Takatera, T.; Ui, R.; Kunimoto, K.-K. y Segi, M. *Tetrahedron letters* **2017**, *58*, 864-869.
- (42) Nikolaev, A. y Orellana, A. *Organic letters* **2015**, *17*, 5796-5799.
- (43) Bouillon, J.-P.; Saleur, D. y Portella, C. *Synthesis* **2000**, *2000*, 843-849.
- (44) Ahn, J. H.; Shin, M. S.; Jung, S. H.; Kang, S. K.; Kim, K. R.; Rhee, S. D.; Jung, W. H.; Yang, S. D.; Kim, S. J.; Woo, J. R. et al. *Journal of medicinal chemistry* **2006**, *49*, 4781-4784.

- (45) Poppek, L.; Cihan, M.; Blanchard, N. y Bizet, V. *Angewandte Chemie* **2024**, *136*, e202315909.
- (46) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N. y Hazarkhani, H. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7527-7529.