

Trabajo Fin de Máster

Reacciones tipo “Diels-Alder” heterocíclicas

Maksim Bratukhin

**Tutores: José Antonio Palenzuela López, M^a del
Mar Afonso Rodríguez**

Agradecimientos:

A mis tutores, los doctores D. José Antonio Palenzuela López y

D^a. María del Mar Afonso Rodríguez,

por su apoyo y experiencia, proporcionados

durante la realización de este trabajo

ÍNDICE

Resumen	VI
Abstract	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Reacciones tipo “Diels-Alder”	1
1.1.1 Definición.....	1
1.1.2 Reacciones Diels-Alder heterocíclicas	2
1.2 Aplicaciones de los cicloadductos heterocíclicos	3
1.2.1 Aplicaciones industriales	3
1.2.2 Aplicaciones farmacéuticas.....	4
1.2.3 Aplicaciones médicas	4
1.3 Ruta sintética.....	5
2. OBJETIVOS	7
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
3.1 Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2].....	8
3.1.1 Mecanismo de la reacción.....	8
3.1.2 Caracterización RMN ¹ H	8
3.2 Síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	9
3.2.1 Mecanismo de la reacción [2] a [3] (ruta sintética original)	9
3.2.2 Mecanismo de la reacción [4] a [3] (ruta sintética alternativa).....	10
3.2.3 Caracterización RMN ¹ H	12
3.2.4 Caracterización RMN ¹³ C	14
3.2.5 Resumen.....	15
3.3 Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]	16
3.3.1 Comparación de las opciones sintéticas.....	16
3.3.2 Mecanismo de la reacción.....	19
3.3.3 Caracterización RMN ¹ H	20
3.3.4 Caracterización RMN ¹³ C	23

3.3.5 Resumen.....	23
3.4 Síntesis de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6]...	26
3.4.1 Opción sintética.....	26
3.4.2 Mecanismo de la reacción.....	27
3.4.3 Caracterización RMN ¹ H.....	28
3.4.4 Resumen.....	29
3.5 Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7]	29
3.5.1 Mecanismo de la reacción.....	30
3.5.2 Caracterización RMN ¹ H.....	30
3.5.3 Caracterización RMN ¹³ C.....	31
3.5.4 Caracterización HSQC.....	32
3.5.5 Caracterización COSY.....	34
3.5.6 Caracterización UV-Vis.....	35
3.5.7 Resumen.....	36
3.6 Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].....	37
3.6.1 Mecanismo de la reacción.....	37
3.6.2 Caracterización RMN ¹ H.....	37
3.6.3 Caracterización RMN ¹³ C.....	38
3.6.4 Caracterización HSQC.....	40
3.6.5 Caracterización COSY.....	41
3.6.6 Resumen.....	42
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	43
4.1 Instrumentación.....	43
4.1.1 Equipo RMN.....	43
4.1.2 Equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).....	43
4.1.3 Simulación de espectros.....	43

4.1.4 Espectrofotómetro UV-Vis	43
4.2 Reactivos.....	43
4.3 Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2].....	44
4.3.1 Procedimiento experimental.....	44
4.3.2 Datos espectroscópicos	44
4.4 Síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	45
4.4.1 Procedimiento experimental.....	45
4.4.2 Datos espectroscópicos	45
4.5 Síntesis alternativa de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	46
4.5.1 Procedimiento experimental.....	46
4.5.2 Datos espectroscópicos	46
4.6 Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]	47
4.6.1 Procedimiento experimental.....	47
4.6.2 Datos espectroscópicos	47
4.7 Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7]	48
4.7.1 Procedimiento experimental.....	48
4.7.2 Datos espectroscópicos	48
4.8 Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2- dicarboxilato [8].....	49
4.8.1 Procedimiento experimental.....	49
4.8.2 Datos espectroscópicos	50
5. CONCLUSIONES Y FUTUROS TRABAJOS.....	51
6. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	52
7. BIBLIOGRAFÍA	53

Resumen

Este trabajo se dedica a la síntesis de los aductos heterocíclicos por las reacciones tipo “Diels-Alder” y su caracterización por las técnicas espectroscópicas. Las reacciones tipo “Diels-Alder”, descritas por Otto Diels y Kurt Alder en 1928, fueron un avance importante en el mundo de química orgánica sintética, permitiendo la formación de compuestos vía cicloadición [4+2]. La visión clásica de la reacción implica el uso de un dieno y un dienófilo, constituidos solo por los átomos de carbono, sin embargo, experimentando con la adición de heteroátomos en la estructura de los reactivos, la comunidad científica consiguió formar unos heterociclos con las propiedades útiles en el área de medicina y ciencia de materiales. Los dienófilos que contienen uno (o dos) átomos de nitrógeno en su doble enlace presentan un gran interés sintético para estudiar su reactividad y los productos obtenidos.

Abstract

This work is dedicated to the synthesis of heterocyclic adducts by “Diels-Alder” type reactions and their characterization by spectroscopic techniques. The “Diels-Alder” type reactions, described by Otto Diels and Kurt Alder in 1928, were an important advance in the world of synthetic organic chemistry, allowing the formation of compounds via [4+2] cycloaddition. The classic view of the reaction involves the use of a diene and a dienophile, made up only of carbon atoms, however, by experimenting with the addition of heteroatoms in the structure of the reactants, the scientific community managed to form heterocycles with the properties useful in medicine and materials science. Dienophiles that contain one (or two) nitrogen atoms in their double bond present a great synthetic interest to study their reactivity and the obtained products.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Reacciones tipo “Diels-Alder”

1.1.1 Definición

Las reacciones descritas por Otto Diels y Kurt Alder en 1928 son las cicloadiciones $[\pi 4s + \pi 2s]$ que siguen las reglas de Woodward-Hoffmann. La reacción original fue la síntesis del ciclohexeno, llamado “ciclooaducto”, a partir del buta-1,3-dieno, llamado “dieno”, y el eteno, llamado “dienófilo” (Figura 1). Las reacciones de este tipo se convirtieron en una herramienta sintética de elevada importancia para los químicos orgánicos, que permanece útil durante casi un siglo. Por el descubrimiento y descripción de esta reacción, los autores han recibido el Premio Nobel en Química en 1950.

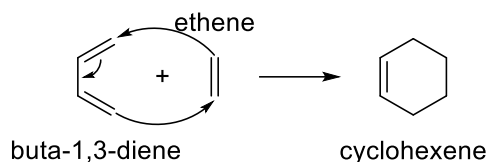


Figura 1: La reacción “Diels-Alder” original.

Se distinguen dos tipos del acercamiento entre el dieno y el dienófilo: “endo” y “exo” (Figura 2). El “endo” es más favorable en la mayoría de los casos, ya que así se consiguen las interacciones atractivas entre los sustituyentes tanto del dieno como del dienófilo. Las reacciones tipo “Diels-Alder” poseen una elevada estereoespecificidad que obedece a las reglas empíricas descritas por Alder y Stein.¹

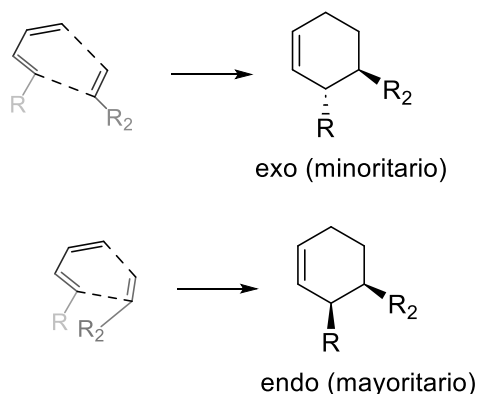


Figura 2: Acercamientos "Exo" y "Endo".

Teniendo en cuenta la alta estereoespecificidad de las reacciones tipo “Diels-Alder”, la comunidad científica consiguió obtener una gran variedad de los compuestos útiles en distintos sectores de la

vida humana, que antes fueron difícilmente conseguibles o, incluso, inconseguibles totalmente. Entre los compuestos de gran interés farmacéutico que fueron sintetizados gracias a las reacciones tipo “Diels-Alder” se puede distinguir la cantaridina (Figura 3).² La cantaridina es el principio activo de la hemolinfa venenosa de los representantes de dos familias de los escarabajos ampolla, *Meloidae* (verdaderos escarabajos ampolla) y *Oedemeridae* (falsos escarabajos ampolla), su principal uso actual en farmacología es el tratamiento tópico del *Molluscum Contagiosum* y las verrugas.³ Además, la cantaridina y otros venenos animales, conseguibles a partir de las reacciones tipo “Diels-Alder”, se investigan como compuestos con probable actividad anticancerígena.⁴ El ejemplo de la cantaridina demuestra una gran utilidad e importancia de los “venenos artificiales” y sus derivados, sintetizados vía las cicloadiciones tipo “Diels-Alder”, en el campo de la biomedicina. Uno de los “venenos artificiales” de este tipo va a discutirse posteriormente en este trabajo.

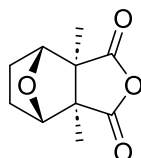


Figura 3: Cantaridina.

1.1.2 Reacciones Diels-Alder heterocíclicas

El desarrollo de este tipo de reacciones ha llevado a los químicos a introducir el uso de dienos y dienófilos que contienen heteroátomos como el azufre, nitrógeno, oxígeno o sus combinaciones (Figura 4), por ejemplo, la reacción de Povarov.⁵ La reacción de Povarov es una reacción multicomponente que mecanísticamente corresponde a una cicloadición [4+2] con demanda inversa de electrones, entre una N-arilimina sustituida (dieno) y un dienófilo rico en electrones.

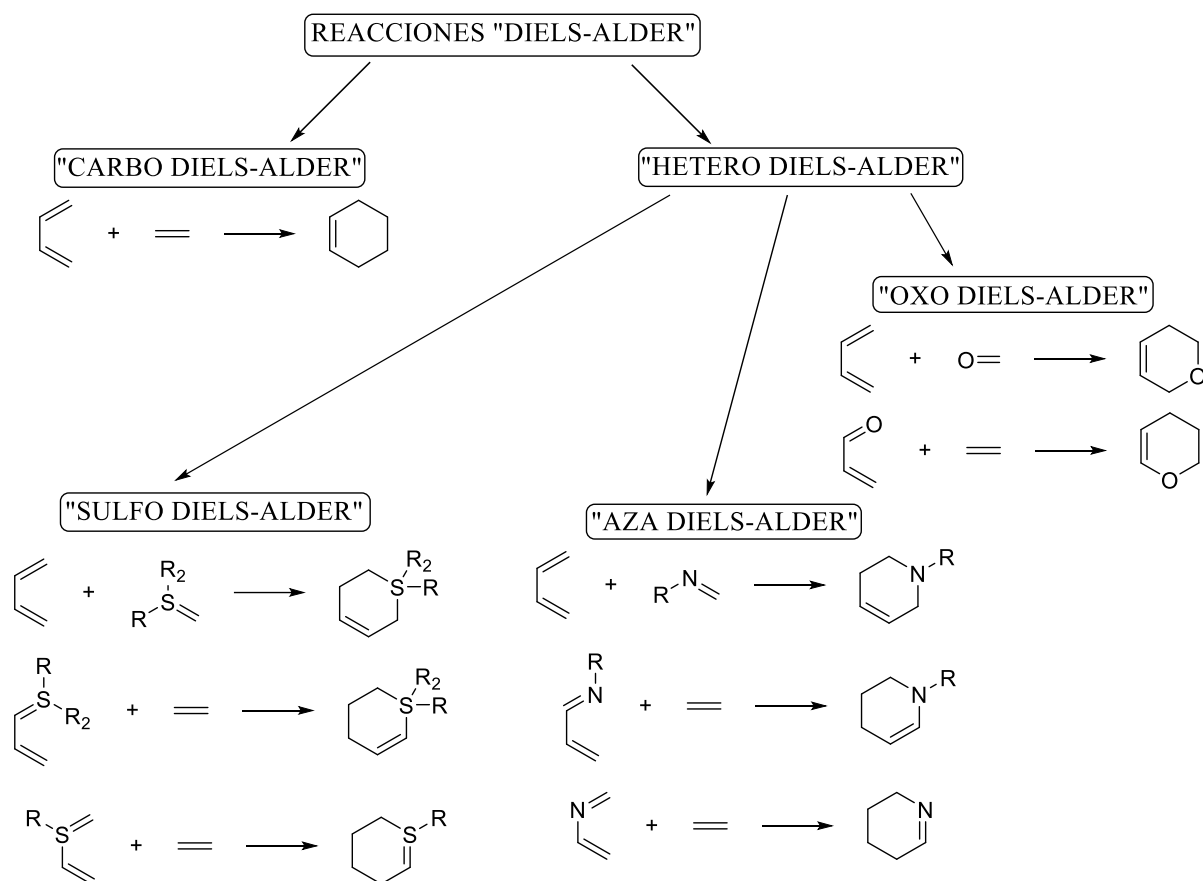


Figura 4: Tipos de las reacciones "Diels-Alder".

La introducción de heteroátomos en la estructura de dienos y deinófilo abre un campo amplio para la síntesis de compuestos de alta importancia en los sectores médicos, alimentarios e industriales. Uno de los avances importantes en el uso de las reacciones Diels-Alder heterocíclicas fue el descubrimiento de los enzimas artificiales que son capaces de catalizar este tipo de reacciones, proporcionando el estado de transición necesario para obtener el isómero bioactivo.⁶ Además, el desarrollo de los recursos computacionales permitió predecir el mecanismo de las reacciones Diels-Alder heterocíclicas en los casos concretos, diseñando el resultado de la síntesis según el área de aplicación del producto.⁷

1.2 Aplicaciones de los cicloaductos heterocíclicos

1.2.1 Aplicaciones industriales

Los compuestos heterocíclicos, obtenidos a partir de las reacciones tipo "Diels-Alder" pueden funcionar como materiales del uso industrial. Gracias a sus propiedades fisicoquímicas ajustables, los cicloaductos pueden proporcionar a la industria unas estructuras asequibles desde el punto de

vista económico, que, además, serán capaz de cumplir las funciones requeridas por las esferas de construcción, producción y suplementación. Uno de los usos mencionados de los cicloaductos es la catálisis heterogénea, proporcionada por su cavidad estructural que puede distribuir eficiente las moléculas de reactivos en el espacio, disminuyendo la energía del estado de transición.⁸ La ventaja que poseen los compuestos heterocíclicos en este tipo de aplicación es su disposición a las modificaciones y ajustes necesarios para aumentar el rendimiento de las reacciones y proporcionar las propiedades fisicoquímicas (cristalinidad, resistencia térmica, resistencia eléctrica, etc.) que sean requeridas por el sector del uso del material.

Una de las aplicaciones recién descubiertas de las reacciones “Diels-Alder” heterocíclicas es su posibilidad de crear los materiales poliméricos auto-regenerables.⁹ Gracias a una alta velocidad de reacción de los “click Diels-Alder heterocíclicas”, los compuestos, que usan este principio como la base de sus propiedades de auto-regeneración, pueden proporcionar unas propiedades fisicoquímicas necesarias para el sector industrial.

1.2.2 Aplicaciones farmacéuticas

Las reacciones tipo “Diels-Alder” permiten formar los esqueletos carbonados de gran variedad de alcaloides. Las investigaciones farmacéuticas demuestran un campo amplio del uso de los alcaloides sintéticos, por ejemplo, siendo un agente antibacterial.¹⁰ Anteriormente en este trabajo se mencionó que las reacciones tipo “Diels-Alder” tienen una alta utilidad para formar los compuestos venenosos para el ser humano, en esta clase de moléculas, también, se puede añadir la mayoría de los alcaloides que se intervienen en el organismo humano, distorsionando las rutas metabólicas.

1.2.3 Aplicaciones médicas

Los cicloaductos obtenidos a partir de las reacciones Hetero Diels-Alder (generalmente los “Aza Diels-Alder”) se encuentran una gran utilidad en el campo de la medicina y biomedicina, ya que las estructuras heterocíclicas que se obtienen pueden poseer un esqueleto carbonado de ciertos productos naturales difíciles de obtener (por ejemplo, el etiquetado bioortogonal en células vivas).¹¹ La ventaja que proporciona la implicación de las reacciones tipo “Diels-Alder” heterocíclicas en este vector del desarrollo de la biociencia es la accesibilidad de las modificaciones estructurales a partir del uso de los precursores especiales. Además, uno de los vectores de investigación que está experimentando un creciente interés por parte de la comunidad

científica, es la biocatálisis de las reacciones tipo “Diels-Alder” heterocíclicas.¹² El alto nivel de la estereoespecificidad de estas reacciones biocatalizadas presenta un avance sintético importante para la investigación de la ciencia in vivo.

1.3 Ruta sintética

Para realizar la investigación de las reacciones “Aza Diels-Alder” heterocíclicas se procedieron a sintetizar los siguientes precursores (Figura 5) y cicloaductos (Figura 6).

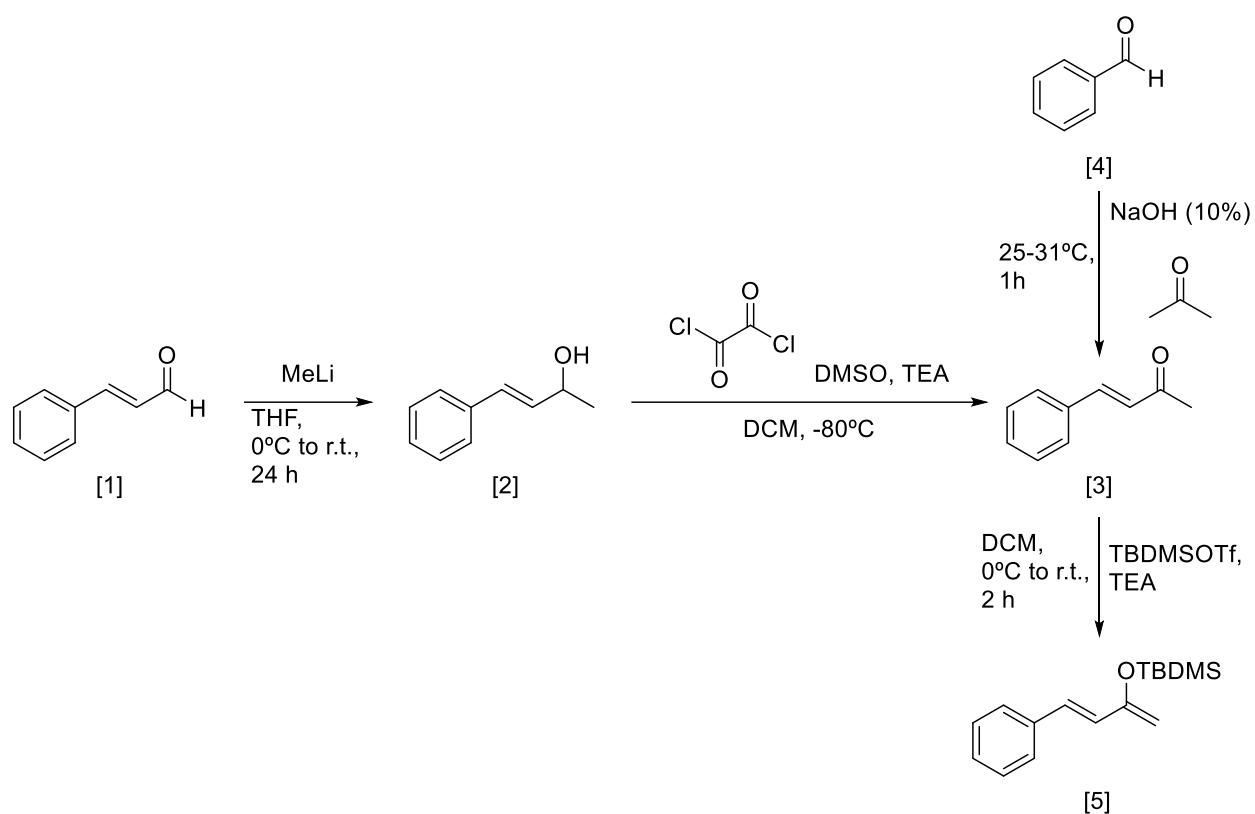


Figura 5: Precursores.

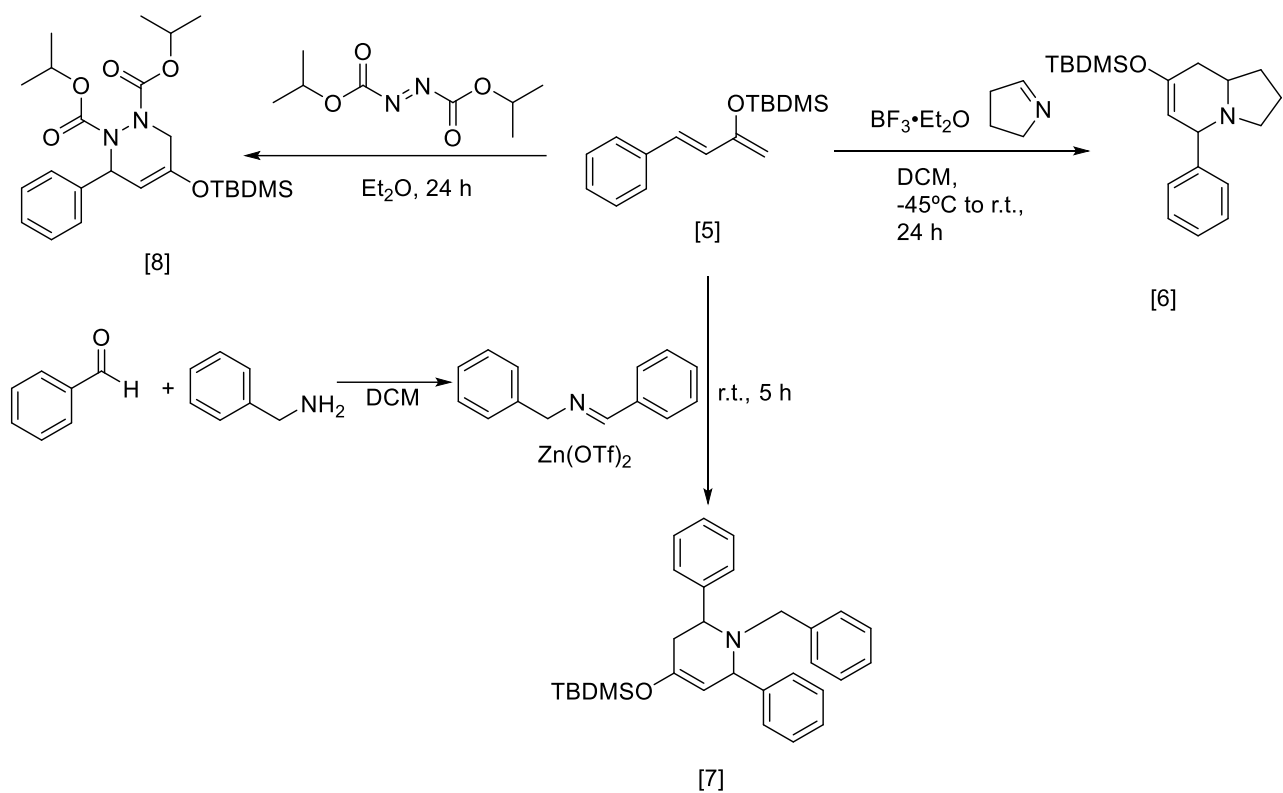


Figura 6: Esquema de síntesis previsto para la formación de los diferentes cicloaductos.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es estudiar el comportamiento de los dienofilos heterocíclicos nitrogenados en las reacciones tipo “Aza Diels-Alder” y el efecto de los catalizadores sobre la síntesis. Para cumplir este objetivo se realizaron varias reacciones entre el (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] y los dienofilos nitrogenados. Los precursores, reactivos y productos obtenidos fueron caracterizados por las técnicas de la espectroscopía RMN (^1H , ^{13}C , HSQC editado, COSY) y la UV-Vis.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2]

La síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por McCourt, R. O., Dénès, F., Sanchez-Sanz, G., Scanlan, E. M., presentando leves modificaciones.¹³ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 80:20).

3.1.1 Mecanismo de la reacción

Para formar el (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2], se trata el cinamaldehído [1] con metil-litio, dando lugar a una adición nucleofílica 1,2 al carbonilo (Figura 7). Que tenga lugar la adición 1,2 o 1,4 depende de múltiples variables, pero principalmente está determinada por la naturaleza del nucleófilo. Si el nucleófilo es una base fuerte, tanto la reacción 1,2 como la 1,4 son irreversibles y están bajo control cinético. La ventaja del uso del reactivo organometálico es la seguridad de que el doble enlace alifático permanece inafectado. Además, la sal de litio (LiCl), formada a la hora de adición del cloruro amónico (NH₄Cl), es insoluble en los disolventes apolares, lo que facilita la purificación del producto crudo.

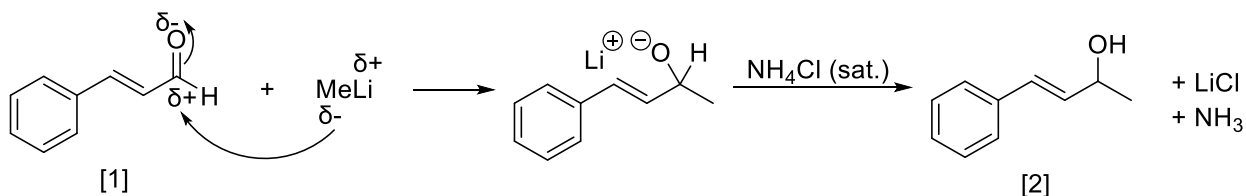


Figura 7: Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2], mecanismo de la reacción.

3.1.2 Caracterización RMN ¹H

En el espectro obtenido se puede observar todas las señales correspondientes al producto esperado, excepto del protón correspondiente al grupo “alcohol” que no aparece en el espectro debido al efecto del “intercambio protón-deuterio” (Figura 8). La integración de las señales coincide con el número real de los átomos de hidrógeno que contiene el compuesto.

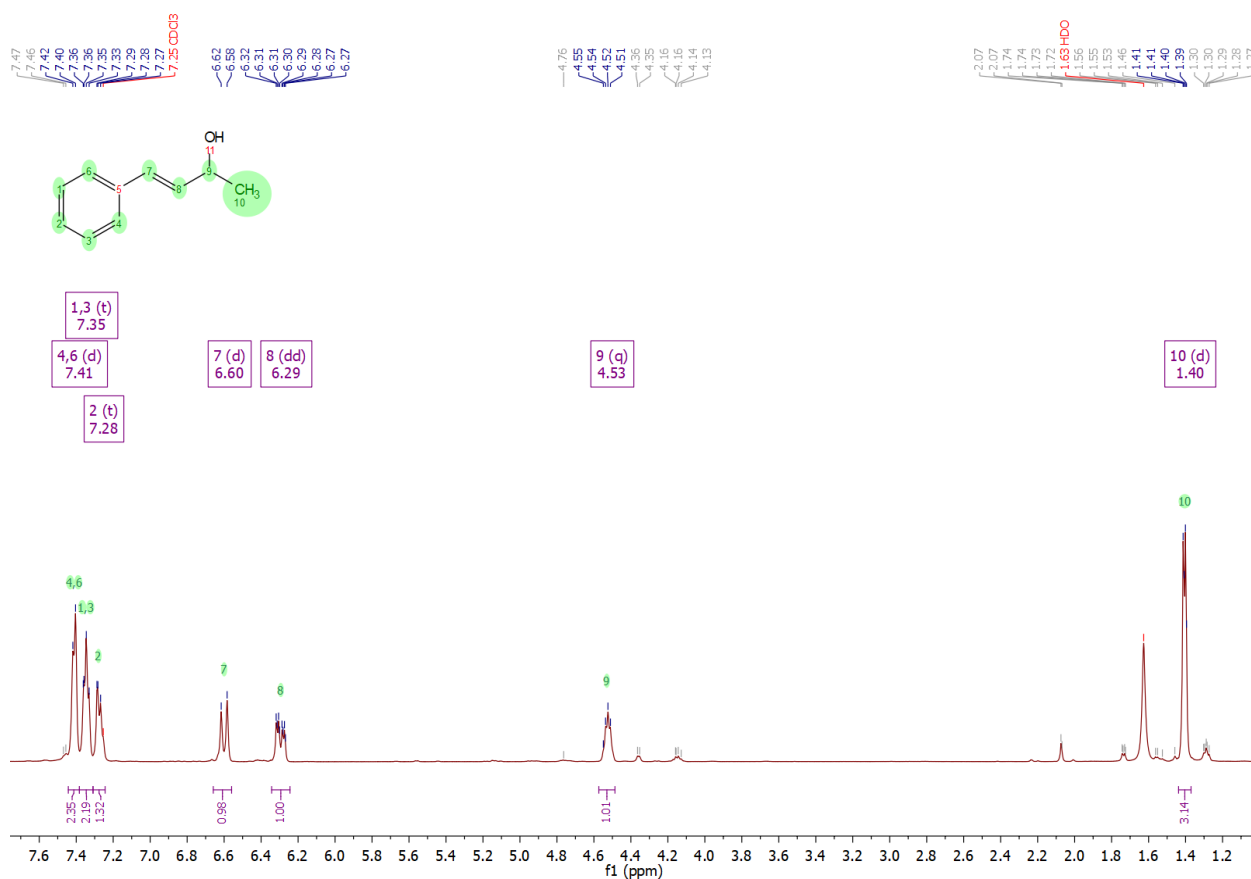


Figura 8: Espectro RMN ¹H del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2].

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm): 1,40 (d, 3H, 10, J = 6,3 Hz); 4,52 (q, 1H, 9, J = 6,7 Hz); 6,30 (dd, 1H, 8, J = 6,6 Hz); 6,60 (d, 1H, 7, J = 15,9 Hz); 7,28 (t, 1H, 2, J = 7,2 Hz); 7,35 (t, 2H, 1/3, J = 7,7 Hz); 7,41 (d, 2H, 4/6, J = 7,4 Hz).

3.2 Síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]

3.2.1 Mecanismo de la reacción [2] a [3] (ruta sintética original)

La síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Rodríguez-Caro, J. F., Afonso, M. M. y Palenzuela, J. A., presentando leves modificaciones.¹⁴ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10).

La ruta sintética original consiste en la transformación del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2] a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] por la reacción de Swern (Figura 9).¹⁵ Esta síntesis implica el uso de la sal de clorosulfonio, formada *in situ*, que cumple el papel del electrófilo para ser atacado por el nucleófilo ((E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2]). La ventaja de esta reacción es que evita el uso de metales tóxicos como el cromo y puede realizarse en condiciones muy suaves, además, la eficiencia de la

oxidación no es influenciada por el impedimento estérico del sustrato. Sin embargo, durante la reacción se liberan las sustancias corrosivas (HCl), también, al emplear cloruro de oxalilo, el primer intermediario es inestable por encima de -60°C .

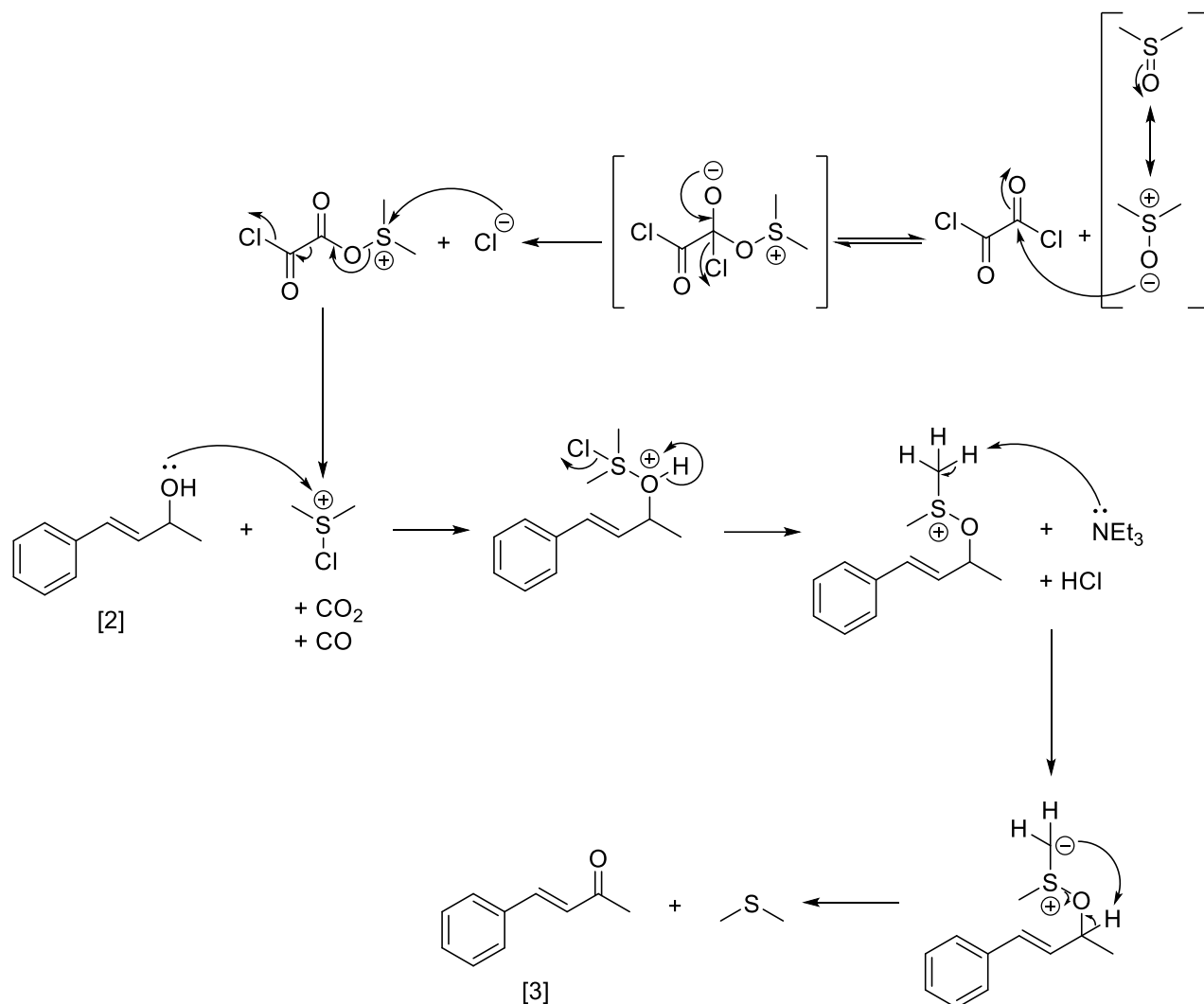


Figura 9: Mecanismo de la reacción (ruta sintética original).

3.2.2 Mecanismo de la reacción [4] a [3] (ruta sintética alternativa)

La síntesis alternativa de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por N. L. Drake y P. Allen, Jr., presentando leves modificaciones.¹⁶ El estado de la reacción se monitoriza por la cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10). Para comprobar la acidez de la disolución se utiliza un papel indicador.

La ruta sintética alternativa consiste en la transformación del benzaldehído [4] a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] por la condensación aldólica (Figura 10). La condensación aldólica posee unas ventajas que no puede proporcionar la oxidación de Swern, entre ellas son la simplicidad del

procedimiento (no se usan reactivos peligrosos, no se necesita la atmosfera inerte, tampoco se requiere la disminución de temperatura de disolución a -78°C) y accesibilidad económica de los reactivos.

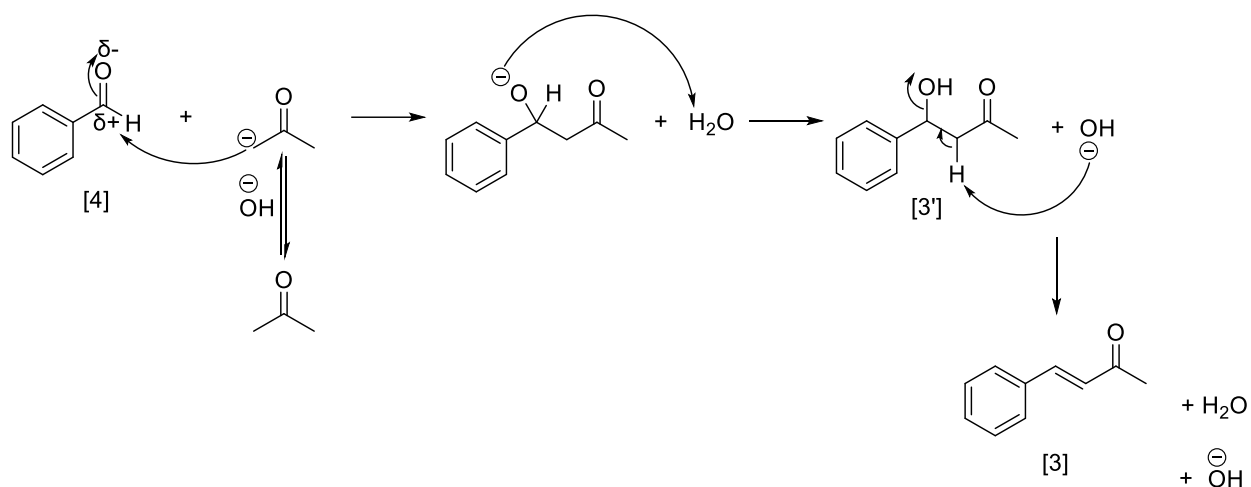


Figura 10: Mecanismo de la reacción (ruta sintética alternativa).

Sin embargo, la condensación aldólica puede producir los compuestos secundarios ([3'], [3''], [3''']) que disminuyen el rendimiento de la reacción y dificultan la purificación del producto crudo (Figura 11).

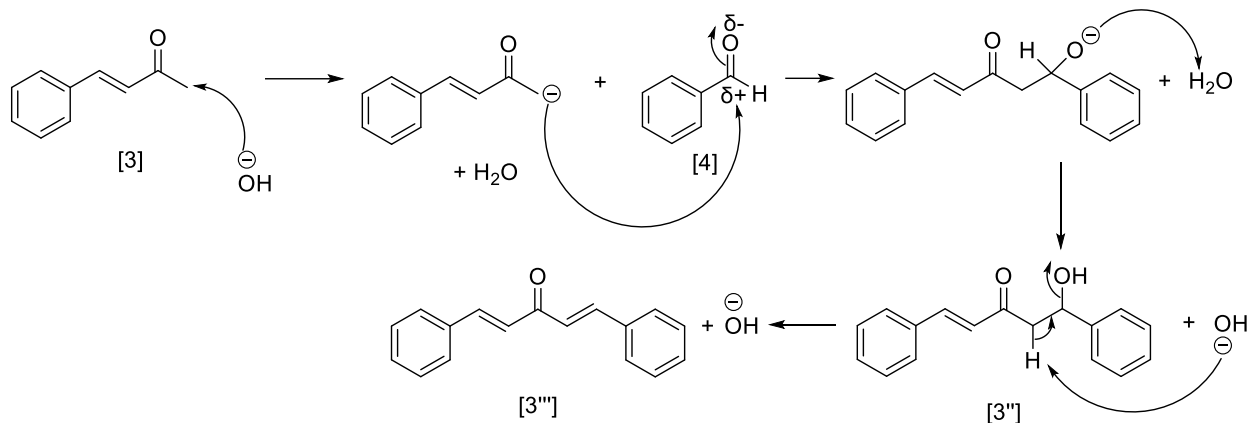


Figura 11: Producto derivado de la condensación aldólica.

Teniendo en cuenta las propiedades de cada ruta sintética, la condensación aldólica se considera como la síntesis óptima de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3].

3.2.3 Caracterización RMN ^1H

En el espectro RMN ^1H del producto, obtenido a partir de la oxidación de Swern (Figura 12) se puede observar claramente todas las señales relacionadas con el compuesto de interés, y la presencia de productos secundarios es pequeña.

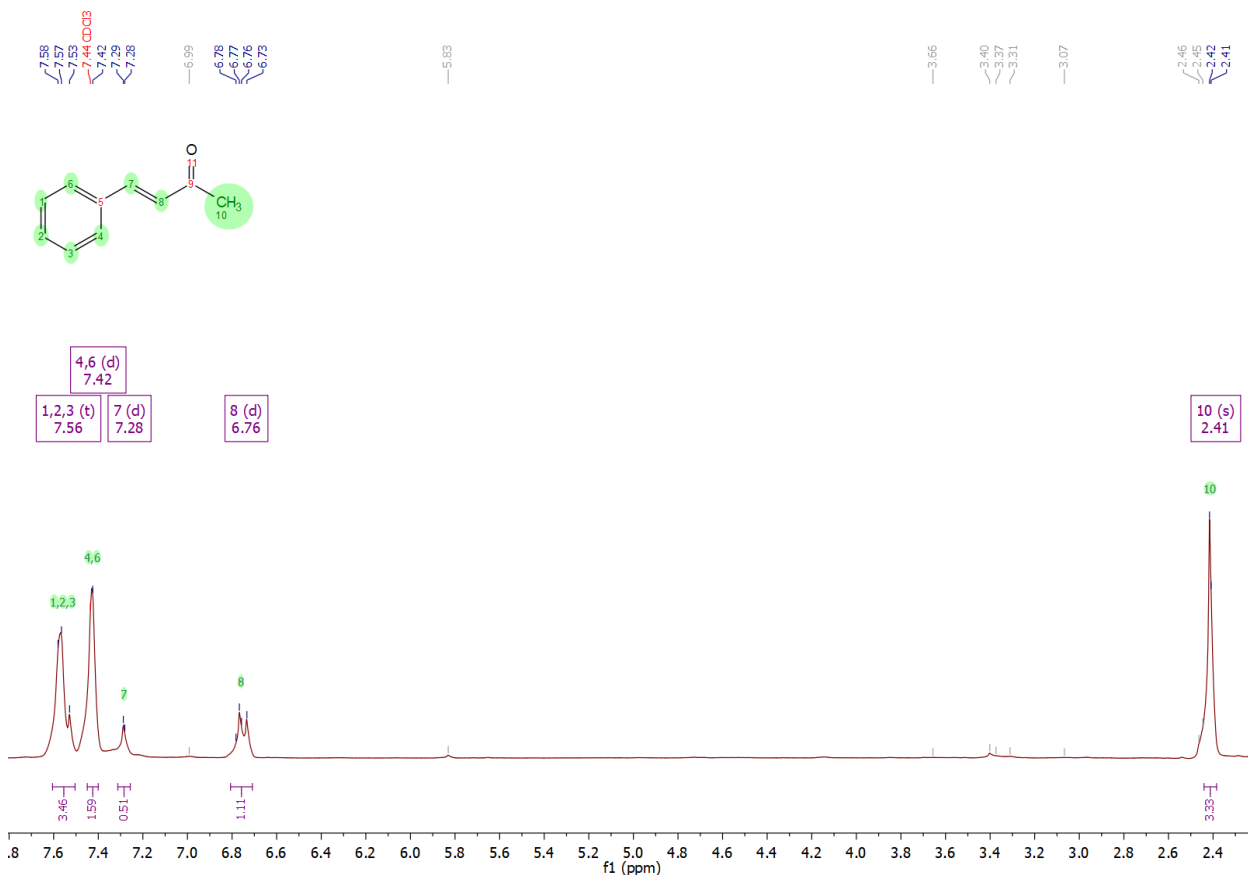


Figura 12: Espectro RMN ^1H de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (ruta sintética original).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 2,41 (s, 3H, 10); 6,77 (d, 1H, 8, $J = 16,4$ Hz); 7,29 (d, 1H, 7, $J = 3,3$ Hz); 7,43 (d, 2H, 4/6, $J = 5,4$ Hz); 7,55 (t, 3H, 1/2/3; $J = 18,3$ Hz).

El espectro del producto, obtenido a partir de la condensación aldólica, se observan impurezas que se consisten en los productos secundarios con el punto de ebullición similar al compuesto de interés (Figura 13). La zona del espectro más afectada por la presencia de impurezas es la zona de las partes aromáticas de la molécula (7,4 – 7,6 ppm) en la cual la identificación de las señales se dificulta considerablemente.

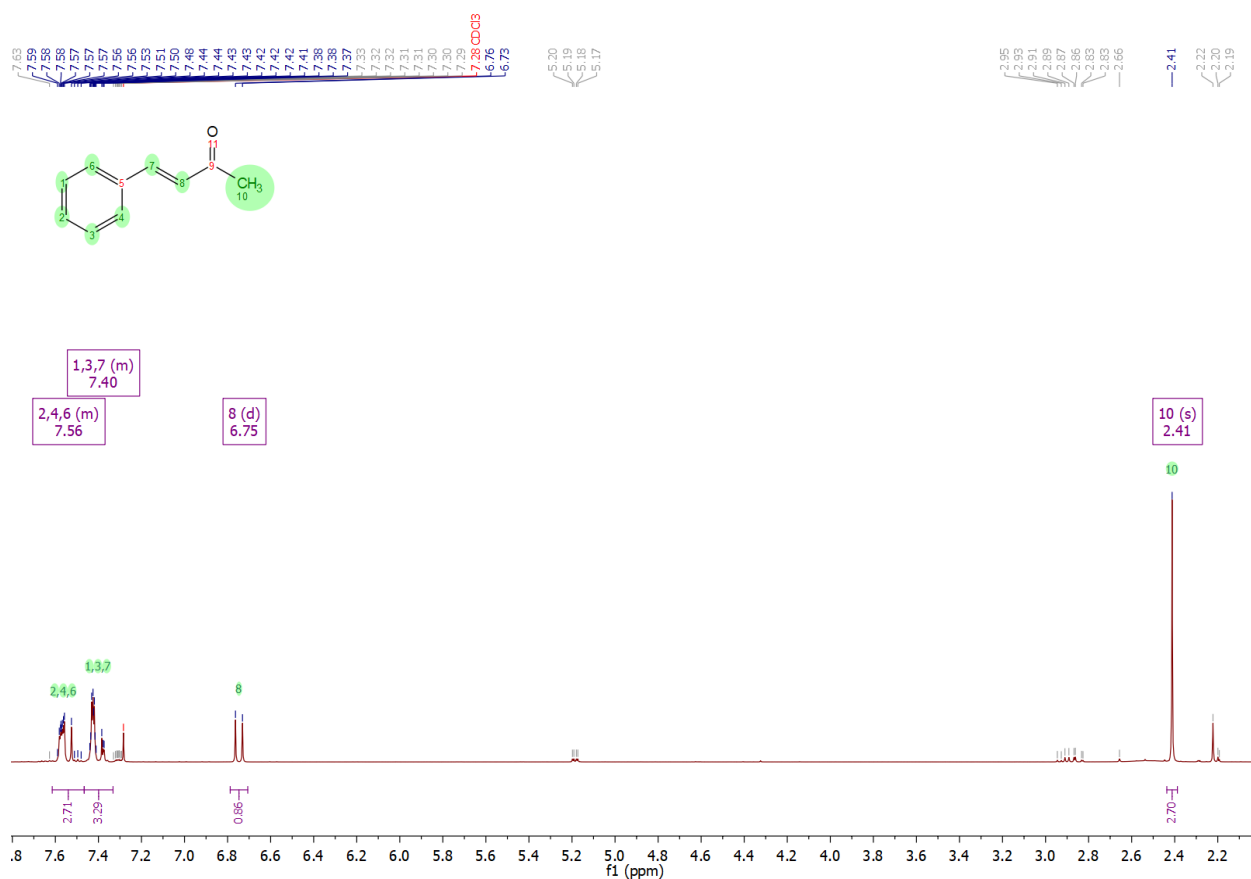


Figura 13: Espectro RMN ^1H de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (ruta sintética alternativa).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 2,41 (s, 3H, 10); 6,73/6,76 (d, 1H, 8, $J = 16,3$ Hz); 7,37/7,38 (d, 1H, 7, $J = 2,3$ Hz); 7,43/7,44 (d, 2H, 4/6, $J = 2,1$); 7,53/7,57/7,58 (t, 3H, 1/2/3, $J = 1,0$ Hz).

Comparando los espectros anteriores se puede encontrar la presencia de las trazas del producto secundario [3'] que tiene un punto de ebullición similar a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (Figura 14). Resumiendo la información, obtenida durante la caracterización RMN ^1H de los compuestos resultantes de dos distintas rutas sintéticas, se puede concluir que ambos productos pueden ser utilizados en la síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5].

- - Ruta sintética alternativa
- - Ruta sintética original

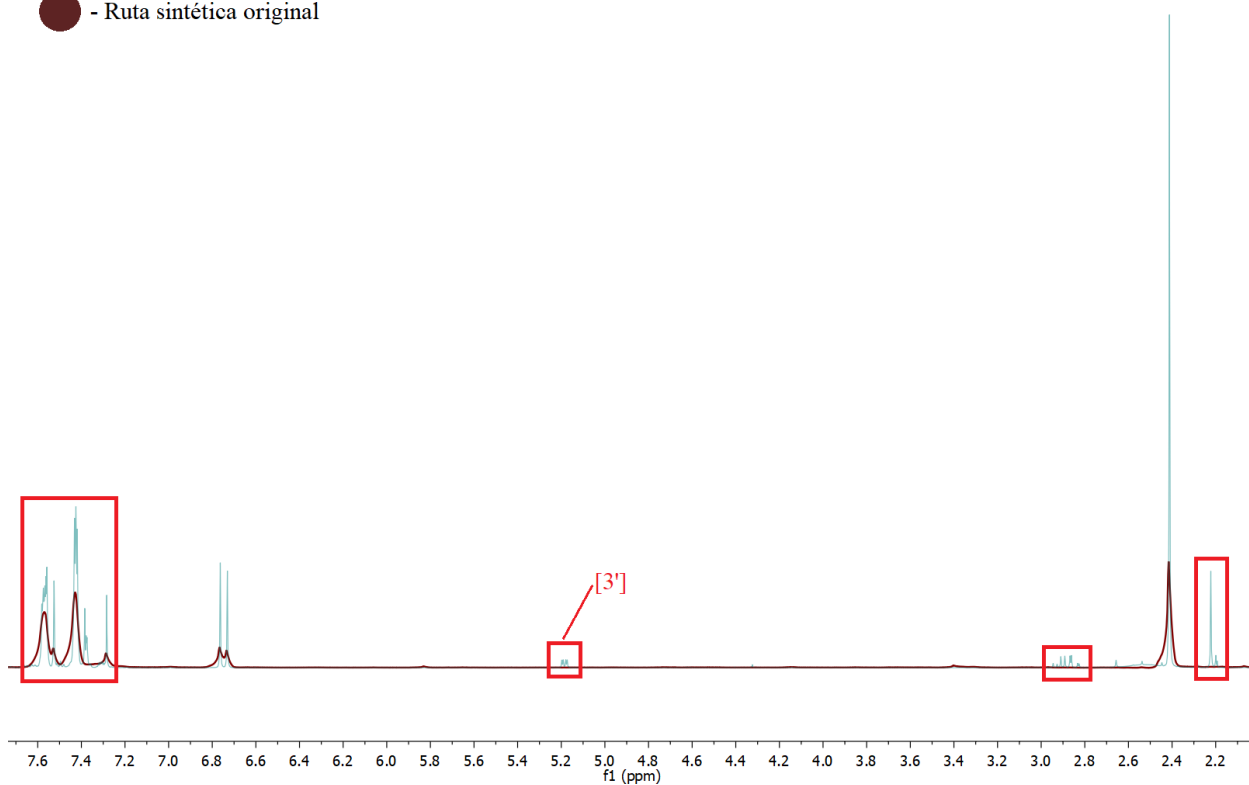


Figura 14: Comparación de los espectros RMN ^1H de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3].

3.2.4 Caracterización RMN ^{13}C

El espectro RMN ^{13}C demuestra todas las señales del compuesto, las identificadas como “9” (carbonilo) y “7/8” (doble enlace alifático) las características.

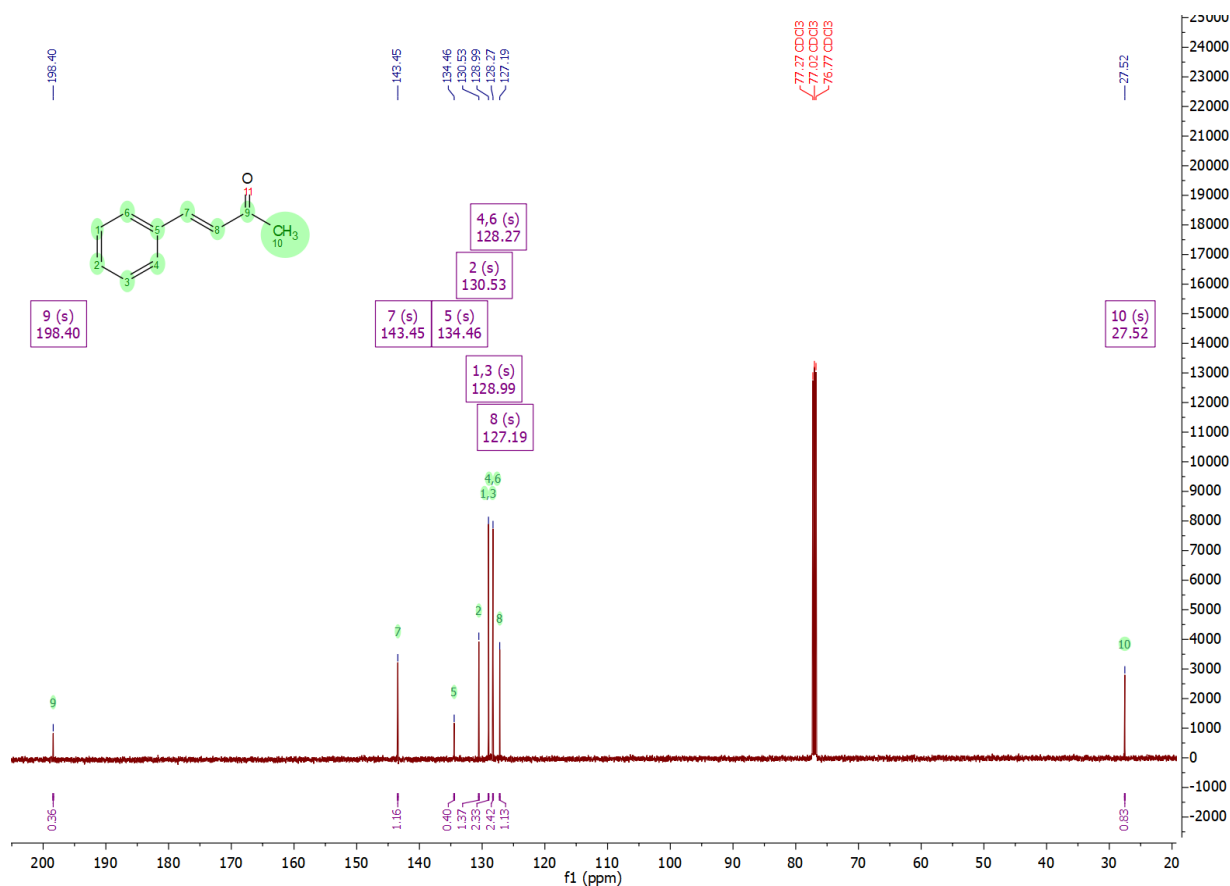


Figura 15: Espectro RMN ¹³C de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (ruta sintética original).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm): 27,52 (10); 127,19 (8), 128,27 (4/6); 128,99 (1/3); 130,53 (2); 134,46 (5); 143,45 (7); 198,40 (9).

3.2.5 Resumen

La (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] se considera el precursor más importante para este trabajo, ya que a partir de este compuesto se sintetiza el “dieno” para su futuro uso en las reacciones tipo “Diels-Alder”. La ruta sintética inicial contiene dos etapas que implican unos reactivos más costosos y, lo más importante, que requieren condiciones específicas del uso (metil-litio, cloruro de oxalilo). Las reacciones, hechas según la ruta sintética original son complicadas en su realización, conducen a bajos rendimientos y requieren una purificación larga. Para optimizar la obtención de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3], se plantea una ruta sintética alternativa que contiene solo una reacción que no implica ningún reactivo corrosivo y caro, además, la purificación del producto obtenido requiere menos cantidad del tiempo. La ruta sintética alternativa consiste en la realización de una condensación aldólica entre un aldehído (benzaldehído [4]) y una cetona (acetona). Como se menciona en el apartado anterior, la condensación aldólica tiene una desventaja que es la formación de otros productos de condensación. Para prevenir la formación de esos compuestos de

condensación aldólica, la concentración de la acetona se mantiene mucho más alta que la concentración del benzaldehído [4] durante toda la reacción.

3.3 Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]

3.3.1 Comparación de las opciones sintéticas

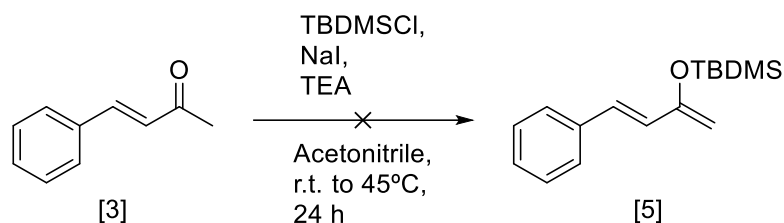


Figura 16: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 1).

La síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 1) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Yasukawa, N., Yokoyama, H., Masuda, M., Monguchi, Y., Sajiki, H., y Sawama, Y., presentando leves modificaciones.¹⁷ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10).

La (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3], TEA y yoduro sódico se disuelven en acetonitrilo, después TBDMSCl se añade gota a gota a la temperatura ambiente. La disolución se calienta a 45°C y se deja agitando hasta el día siguiente, pasado este tiempo, la disolución se enfría a 0°C. La disolución se diluye con el n-hexano frío y la mezcla de la reacción se vierte sobre la mezcla del hielo y la disolución acuosa de NaHCO₃ (sat.) para prevenir la descomposición del producto. La fase acuosa se lava con el n-hexano frío tres veces, después las fases orgánicas combinadas se lavan con la disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre el Na₂SO₄.

En este procedimiento el papel de la base cumple la trietilamina (TEA), el yoduro sódico intercambia el cloro del TBDMSCl por un yodo para aumentar la reactividad de este compuesto, sin embargo, esta combinación de reactivos no tuvo el éxito esperado según el análisis espectroscópico.

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	146	1,00	1,04	1,037	7,1	1
TBDMSCl	150,7	-	1,09	-	7,24	1,02
NaI	149,9	-	1,06	-	7,10	1

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
TEA	101,2	1,19	0,86	0,726	8,5	1,2
Acetonitrilo	-	9	-	-	-	-

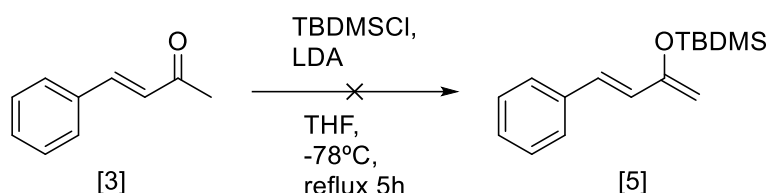


Figura 17: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 2).

La síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 2) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Shojaei, H., presentando leves modificaciones.¹⁸ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10).

La diisopropilamina (DIPA) se mezcla con THF y la disolución se enfría a -10°C . n-Butil-litio (n-BuLi) se añade gota a gota. Pasado 30 minutos, a la suspensión de la diisopropilamiduro de litio (LDA) en THF seco se añade la disolución de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] en THF a -78°C . Pasado 30 minutos de agitación a -78°C , la disolución del TBDMSCl en THF seco se añade gota a gota. La mezcla de reacción se refluja durante 5 horas y después se calienta a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mayoría de THF se evapora al vacío. El n-hexano se añade a la disolución y se filtra a través de la celite. El producto crudo se concentra al vacío.

Esta opción de la síntesis no ha mostrado la presencia del producto ((E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]), tampoco del reactivo ((E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	146	1,00	1,04	1,037	7,1	1
TBDMSCl	150,7	-	1,60	-	10,65	1,5
DIPA	101,2	1,05	0,76	0,722	7,53	1,06
n-BuLi (1,86 M)	64,1	4,05	0,48	-	7,53	1,06
THF	-	15	-	-	-	-

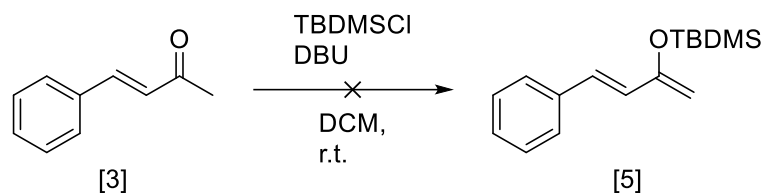


Figura 18: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 3).

La síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 3) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Kraus, G. A. y Taschner, M. J., presentando leves modificaciones.¹⁹ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10).

A la disolución de (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] en DCM seco a la temperatura ambiente se añade el 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el TBDMSCl. La disolución se agita durante 3 horas, después el agua se añade en la mezcla de reacción y el producto se extrae con el acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran y el disolvente se elimina al vacío. Esta opción sintética no funcionó hacia la obtención del dieno.

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	146	0,57	0,59	1,037	4,1	1
DBU	152,2	1,52	1,55	1,018	10,18	2,5
TBDMSCl	150,7	-	1,23	-	8,14	2
DCM	-	6,6	-	-	-	-

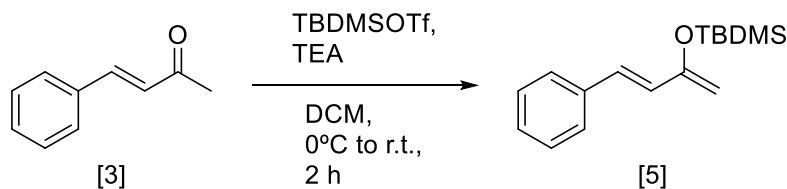


Figura 19: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 4).

La síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 4) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Aono, T., Sasagawa, H., Fuchibe, K., Ichikawa, J., presentando leves modificaciones.²⁰ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía

en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10). Se ha obtenido el producto objetivo con un rendimiento del 92%.

3.3.2 Mecanismo de la reacción

Todas las reacciones de la síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] obedecen a un mecanismo similar, representado en su forma general (Figura 20). La síntesis consiste en la formación del “enolato”, utilizando la base correspondiente (TEA, LDA, DBU), y el ataque nucleofílico del oxígeno sobre el carbono electrofílico del TBDMS-X. El papel de la base (B) en esta reacción es la abstracción del hidrógeno ácido en posición α al carbonilo de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3], para eso, la base debe tener una geometría adecuada para acercarse al reactivo, y, lo más importante, poseer la basicidad necesaria para formar el “enolato”. Otro factor que determina la corriente de la reacción es el grupo saliente del TBDMS-X. El papel del grupo saliente (X) es favorecer la electrofilia del silicio para la formación del silil enol éter. Los resultados de la síntesis con cada par “base/grupo saliente” se discuten detalladamente en los apartados siguientes.

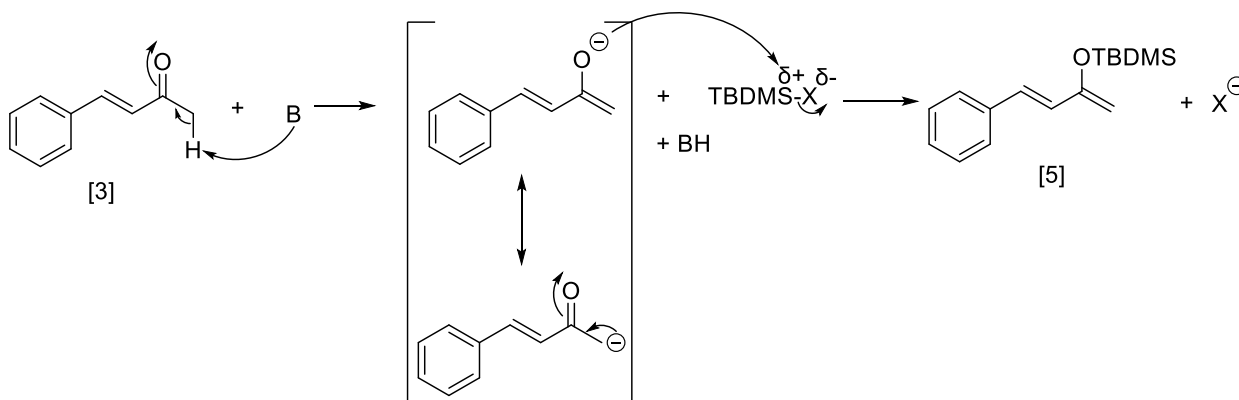


Figura 20: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], mecanismo general de la reacción.

Opción	B	X
1		Cl
2		Cl
3		Cl

Opción	B	X
4		

3.3.3 Caracterización RMN ¹H

Analizando el espectro RMN ¹H del producto, obtenido vía la síntesis “opción 1”, se puede encontrar la presencia de las señales no correspondientes al producto deseado ((E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]) (Figura 21).

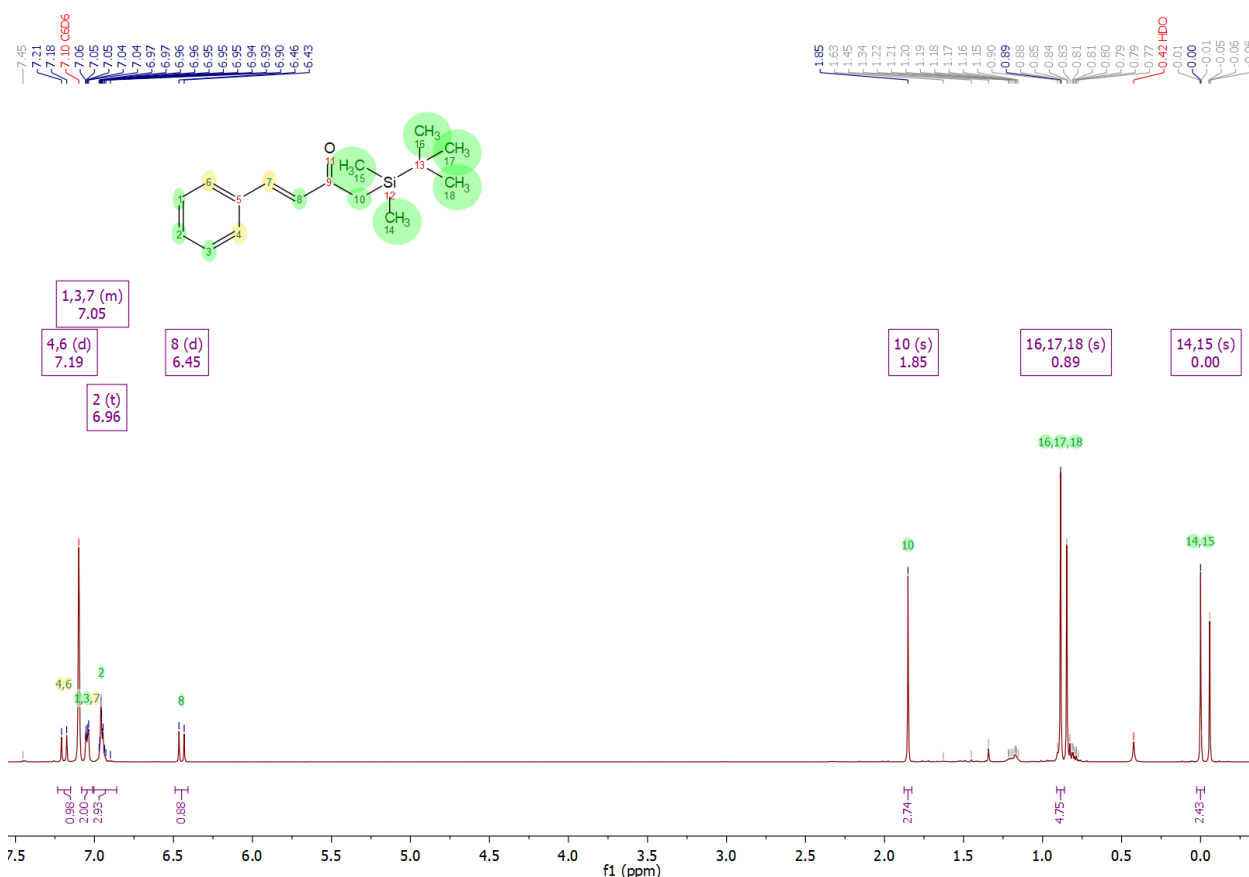


Figura 21: Espectro RMN ¹H del producto, obtenido vía la síntesis “opción 1”.

Sin embargo, teniendo en cuenta la formación del enolato durante la reacción y la presencia del silicio electrofílico en la estructura de TBDMSI/TBDMSCl, se puede proponer una reacción que posiblemente prevaleció sobre la reacción esperada (Figura 22). El grupo de Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., De Nino, A., Iantorno, E., Tagarelli, A. y Palmieri, G. en 1996 ya se reportó una reacción similar.²¹ Obtención del producto (E)-1-(tert-butildimetilsilil)-4-fenilbut-3-en-2-ona [5'] vía la síntesis “opción 1” requiere una investigación más profunda fuera de las competencias de este trabajo.

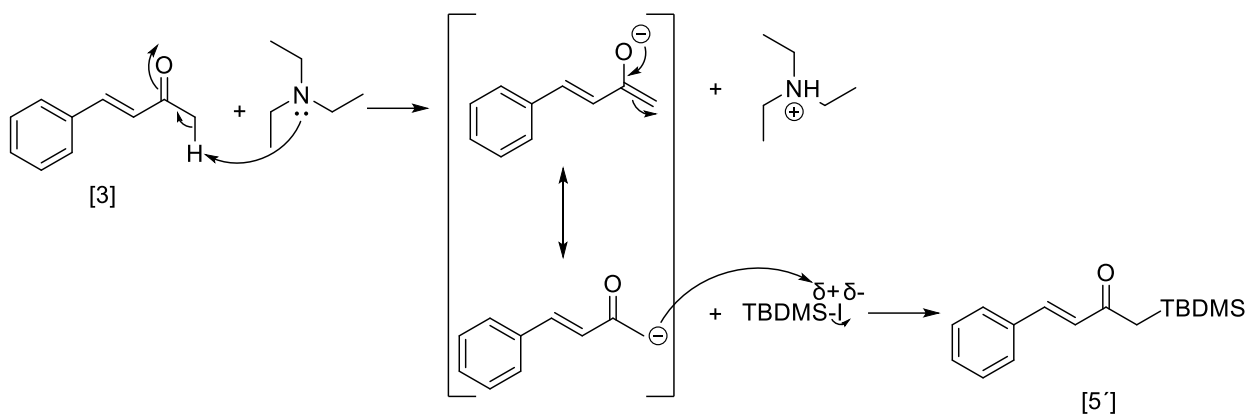


Figura 22: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 1), reacción alternativa.

Analizando el espectro RMN ^1H del producto, obtenido vía la síntesis “opción 3”, se puede encontrar la presencia de las señales correspondientes a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] e impurezas (Figura 23). Se puede concluir que el DBU no posee unas propiedades adecuadas (geometría, basicidad, etc.) para formar el “enolato” correspondiente a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3].

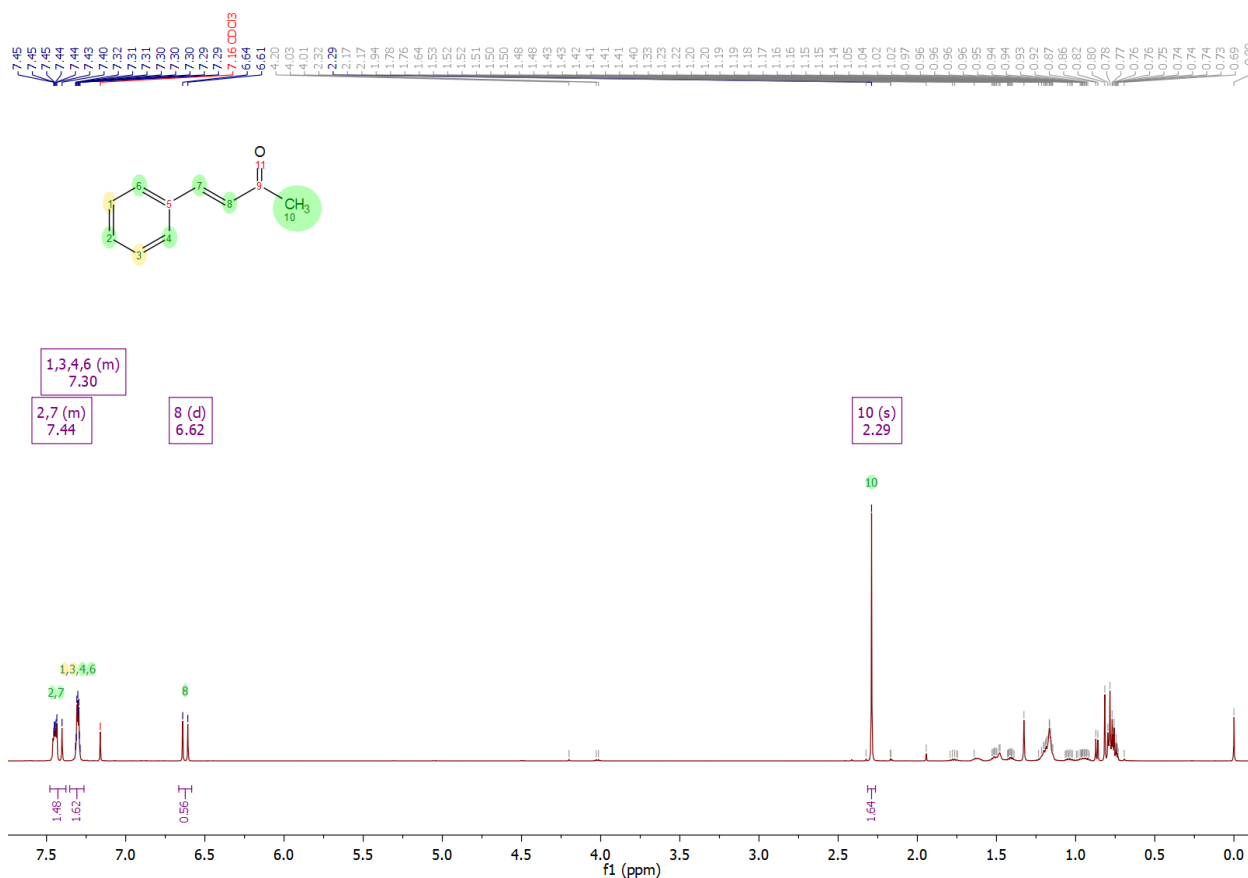


Figura 23: Espectro RMN ^1H del compuesto obtenido ((E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]).

En el espectro RMN ^1H del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], obtenido a partir de la opción “4” de la síntesis, se puede observar claramente las señales del compuesto, siendo la señal “10” (doble enlace terminal) el característico del producto (Figura 24), sin embargo, en el espectro también aparecen impurezas. La presencia de impurezas en el espectro se explica refiriéndose a la alta sensibilidad e inestabilidad del producto obtenido. El mecanismo de desprotección del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] se explica detalladamente en el apartado “3.3.5” (Figura 26). Teniendo en cuenta que el producto es sensible a la humedad, se asume que parcialmente el compuesto se convirtió en la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3], que se comprueba con la presencia de las señales minoritarias de esta molécula. Además, el producto obtenido no se purificó por cromatografía en columna, tampoco por la técnica de HPLC, ya que los intentos anteriores de purificación del producto por una de las dos técnicas, nombradas anteriormente, condujo a la desprotección completa del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], devolviendo la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] como el producto mayoritario en las fracciones coleccionadas.

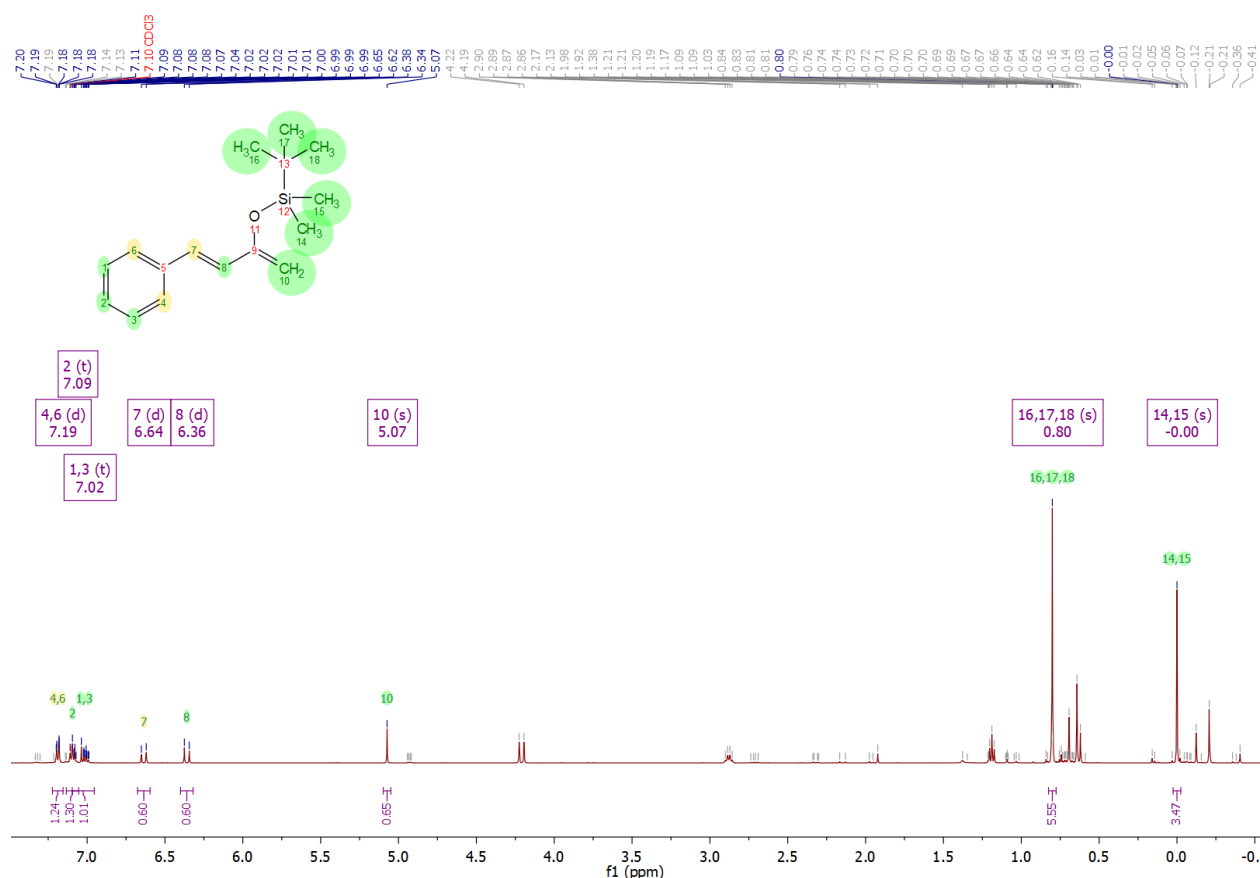


Figura 24: Espectro RMN ^1H del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 4).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 0,01 (s, 6H, 14/15); 0,80 (s, 9H, 16/17/18); 5,07 (s, 2H, 10); 6,36 (d, 1H, 8, $J = 15,7$ Hz); 6,63 (d, 1H, 7, $J = 15,7$ Hz); 7,01 (t, 2H, 1/3, $J = 8,0$ Hz); 7,09 (t, 1H, 2, $J = 7,9$ Hz); 7,18 (d, 2H, 4/6, $J = 7,2$ Hz).

3.3.4 Caracterización RMN ¹³C

La suposición que el producto se desprotege parcialmente durante la preparación y la realización de la espectroscopía se comprueba también, analizando el espectro RMN ¹³C del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], ya que en la zona de los carbonos alifáticos se puede observar la señal de un “CH₃” terminal que teóricamente pertenece a la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (Figura 25).

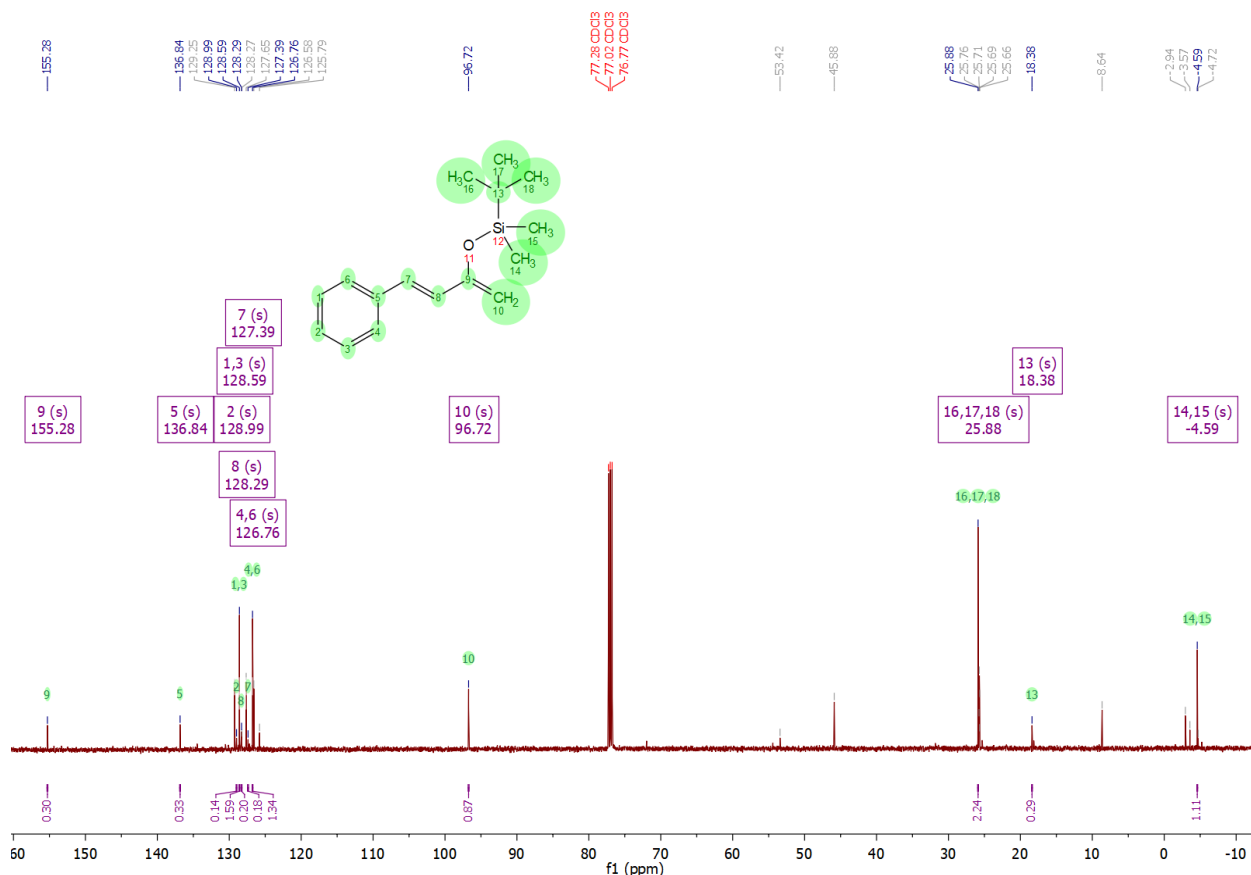


Figura 25: Espectro RMN ¹³C del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (opción 4).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) (δ) (ppm): 4,59 (14/15); 18,38 (13); 25,88 (16/17/18); 96,72 (10); 126,76 (4/6); 127,39 (7); 128,29 (8); 128,59 (1/3); 128,99 (2); 136,84 (5); 155,28 (9).

3.3.5 Resumen

El (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], siendo el dieno de interés elegido para este trabajo, se considera como un compuesto altamente sensible a la humedad, debido a la presencia del grupo enol silil éter (Figura 26). Sin embargo, el grupo silil enol éter, posteriormente en los cicloadductos proporcionará un campo amplio para las posteriores modificaciones

estructurales de las moléculas. Teniendo en cuenta esta información, todas las reacciones y los compuestos, relacionados con este dieno, se llevaron y se guardaron en la atmósfera inerte (Ar), minimizándose la influencia de la luz y la temperatura sobre los reactivos y productos. Una parte de impurezas, encontradas en los espectros RMN realizados durante este trabajo, en todos los casos fueron el resultado de la desprotección parcial del producto. Este hecho se comprueba con la presencia del *tert*-butildimetilsilanol y la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] en las fracciones cromatográficas.

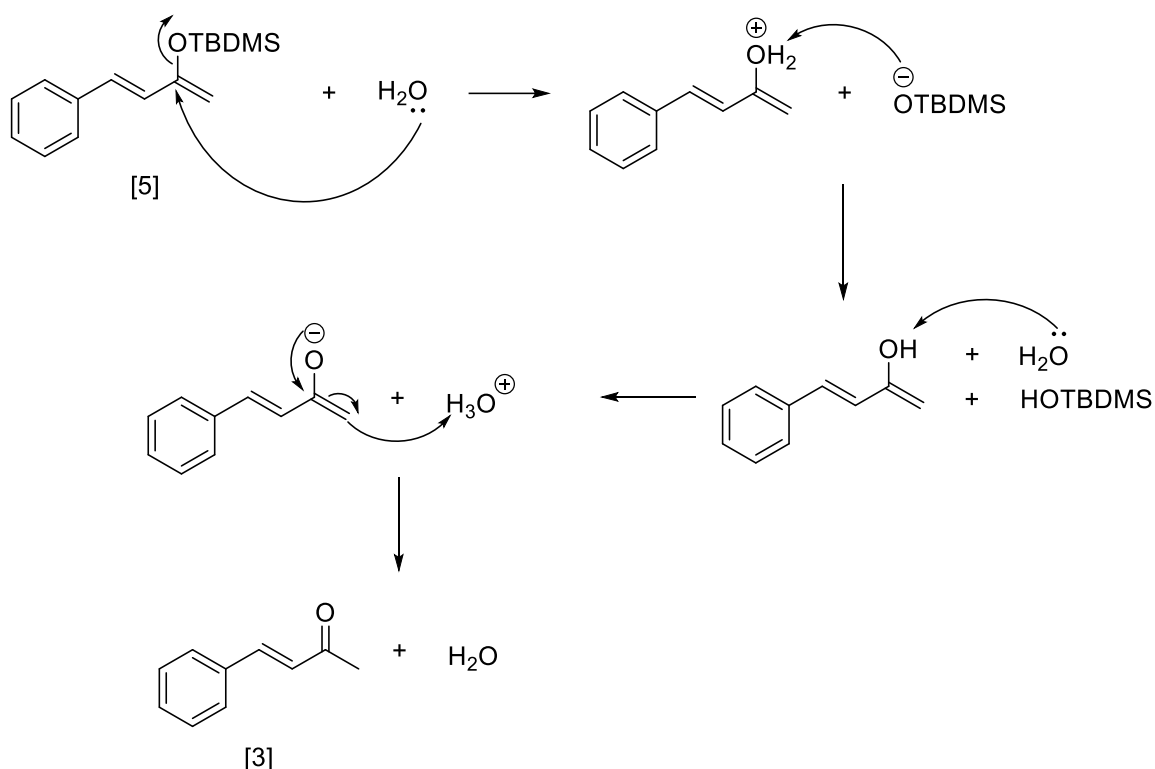


Figura 26: Desprotección del (E)-*tert*-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5].

Sin embargo, los cicloaductos “desprotegidos”, es decir, aquellos en que se ha transformado el grupo funcional silil enol éter en cetona, igualmente demuestran un gran interés desde el punto de vista médico y farmacéutico, ya que la estructura principal de cada producto “desprotegido” sigue siendo un alcaloide que puede someterse al análisis de bioactividad (Figura 27). La desprotección de cada cicloaducto se considera individualmente en el apartado, dedicado al cicloaducto concreto.

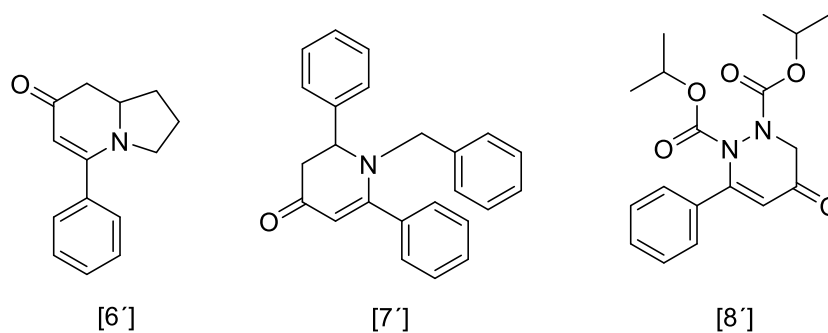


Figura 27: Cicloaductos sin la función enol silil éter.

En este trabajo fueron probadas varias versiones de la síntesis del dieno de interés y todas las reacciones realizadas para sintetizar el (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] se puede dividir en dos clases, debido al reactivo que contiene el grupo protector (Figura 28).



Figura 28: Reactivos silil éter utilizados.

Las reacciones que implican el uso del *tert*-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBDMSOTf) demuestran un éxito en las condiciones de la reacción, correspondientes a la opción “4” (Figura 19). Sin embargo, las reacciones realizadas con el uso del cloruro del *tert*-butildimetilsilano (TBMDSCl) no demuestran la síntesis exitosa del dieno de interés (Figura 29).

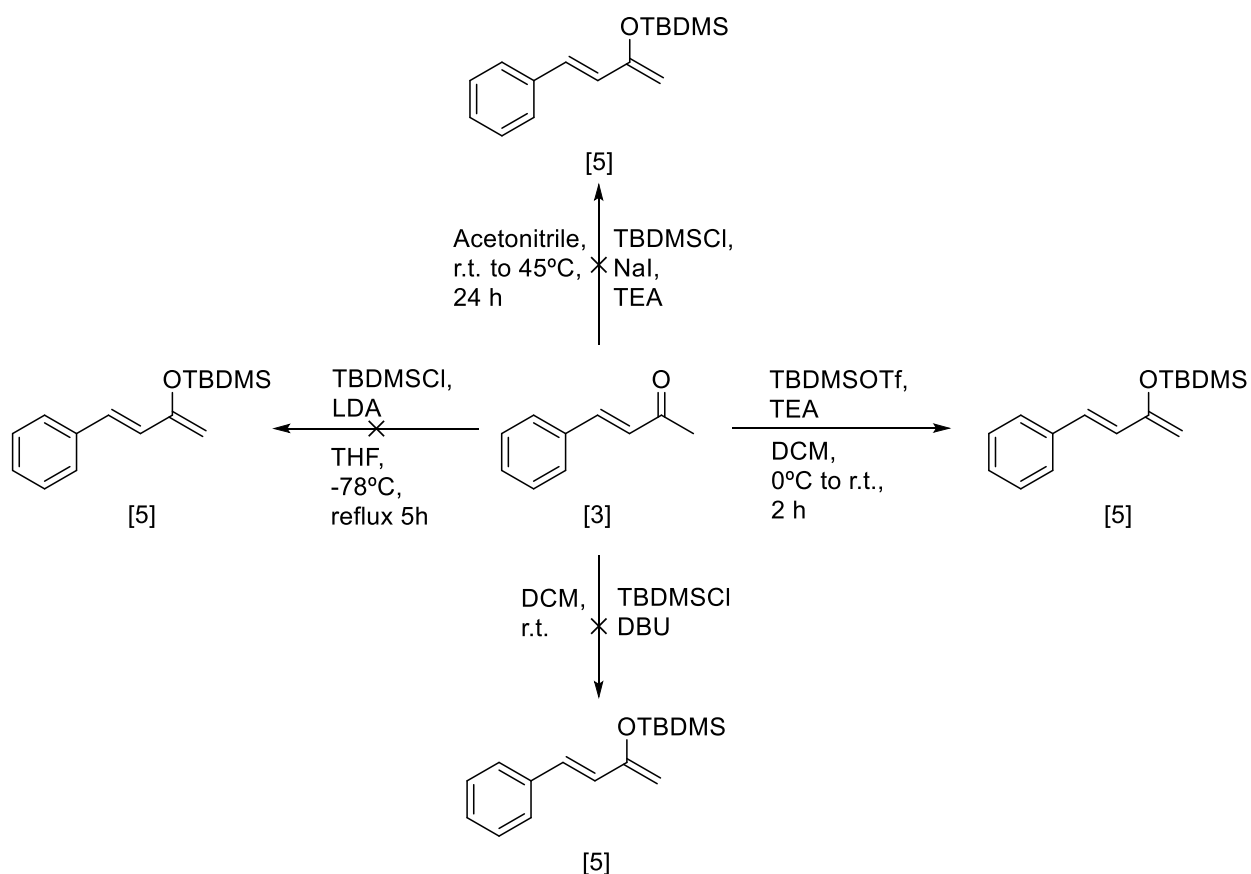


Figura 29: Estrategias en la síntesis del dieno de interés.

Se puede concluir que cambiando las condiciones de la reacción (la base utilizada, el disolvente y la temperatura), no se consigue realizar la síntesis del dieno de interés, utilizando el TBDMSOTf. Sin embargo, existen trabajos reportados que demuestran la síntesis de los dienos de interés similares, utilizando el TBDMSOTf, lo que puede servir como base para las futuras investigaciones.^{20,22,23}

3.4 Síntesis de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6]

3.4.1 Opción sintética

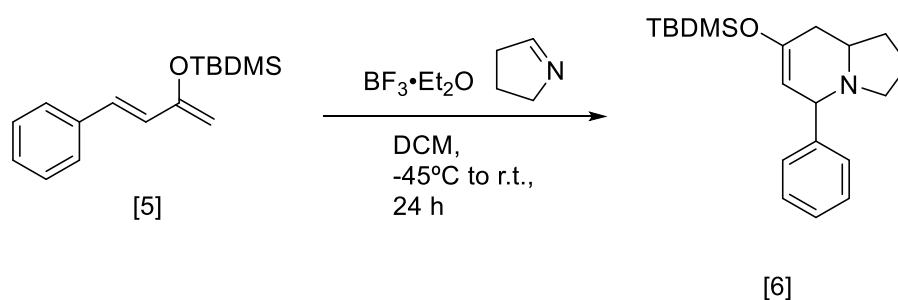


Figura 30: Síntesis de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6].

La síntesis de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Heintzelman, G. R., Meigh, I. R., Mahajan, Y. R. y Weinreb, S. M., presentando leves modificaciones (Figura 30).²⁴ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (DCM/MeOH, 100:1). En un balón en atmosfera de Ar se mezclan el 3,4-dihidro-2H-pirrol y DCM, la disolución se agita y se enfría a -45°C. El catalizador (BF₃•Et₂O) se añade a la mezcla de reacción y se esperan 15 minutos. El (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] se disuelve en DCM y se añade a la disolución anterior gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y se mantiene agitándose hasta el día siguiente. La disolución se lava con NaHCO₃ (diluido), se extrae con DCM, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El producto crudo se purifica por la columna cromatográfica (DCM/MeOH, 100:1) y después por la técnica de HPLC (hexano/acetato de etilo, 40:60).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]	260	0,20	0,21	1,06	0,81	1
3,4-dihidro-2H-pyrrol	69	0,06	0,06	0,95	0,81	1
BF ₃ •Et ₂ O	142	0,10	0,11	1,15	0,81	1
DCM	-	11	-	-	-	-

3.4.2 Mecanismo de la reacción

Esta reacción sigue un mecanismo de una “Aza Diels-Alder”, catalizada por el eterato de trifluoruro de boro (BF₃•Et₂O). El catalizador va a unirse al heteroátomo del dieno para disminuir su estado energético y proporcionar un estado de transición más favorable para la reacción. Gracias a la distribución de las cargas parciales del dieno y dienófilo, se espera la formación de solo un regioisómero como mezcla de compuestos endo-exo (Figura 31).

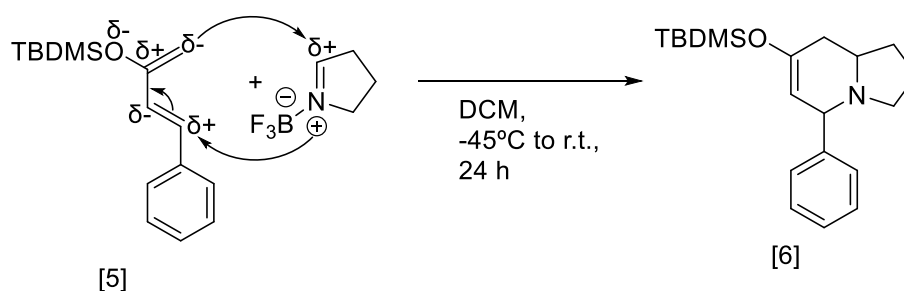


Figura 31: Síntesis de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6], mecanismo de la reacción.

3.4.3 Caracterización RMN ^1H

En el espectro RMN ^1H obtenido no se observan las señales características de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6] (protones del cicloaducto), sin embargo, el espectro presenta la mayoría de las señales que pueden pertenecer al (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5], con lo que se puede concluir que el dieno no ha reaccionado con el dienófilo en las condiciones mencionadas en el apartado anterior.

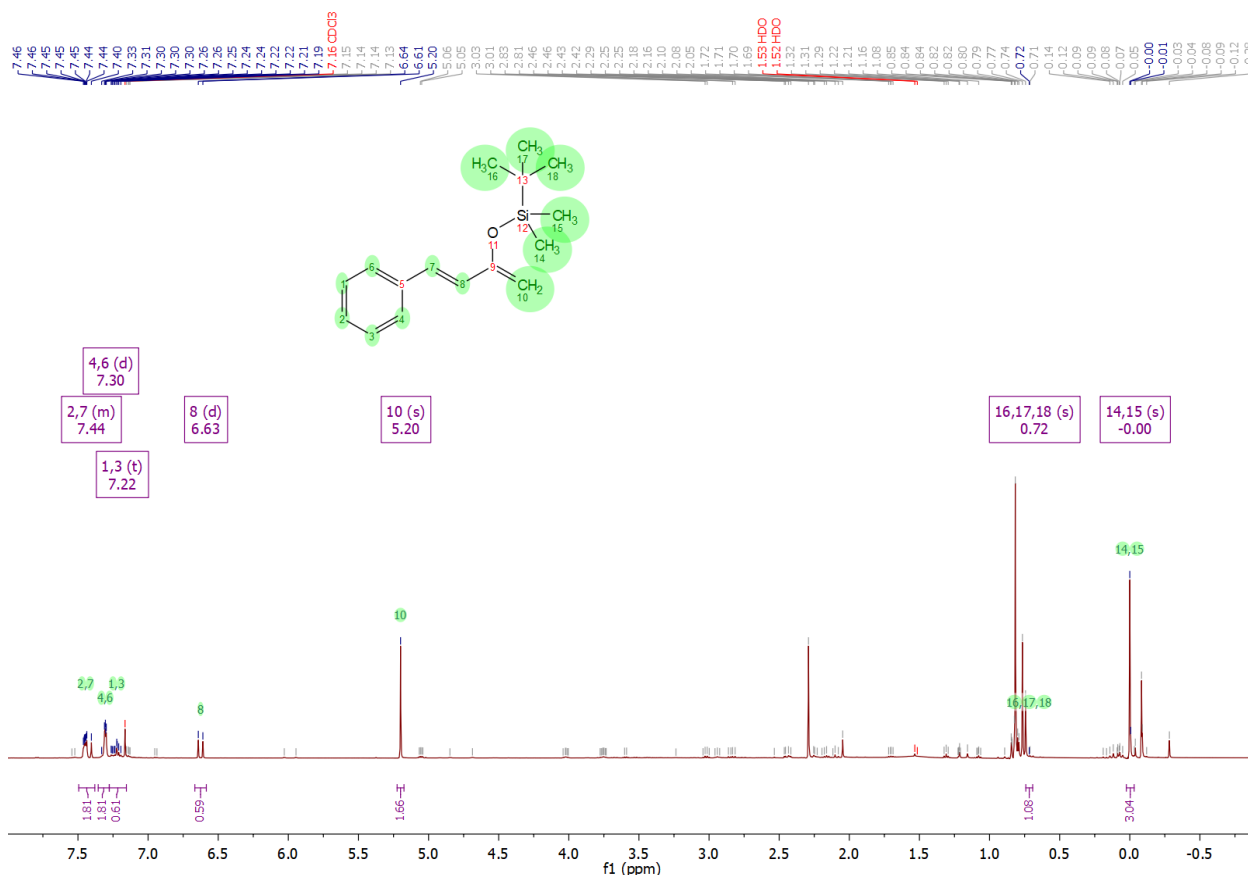


Figura 32: Espectro RMN ^1H del producto obtenido.

Para confirmar la ausencia del producto esperado en la disolución, se realizó una simulación del espectro RMN ^1H de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6] (Figura 33). Analizando el espectro simulado, se puede concluir que ciertas señales minoritarias en el espectro del producto obtenido coinciden con la predicción del programa, sin embargo, tras la purificación del producto obtenido vía cromatografía en columna y la técnica HPLC, el compuesto que corresponde a estas señales no se aisló.

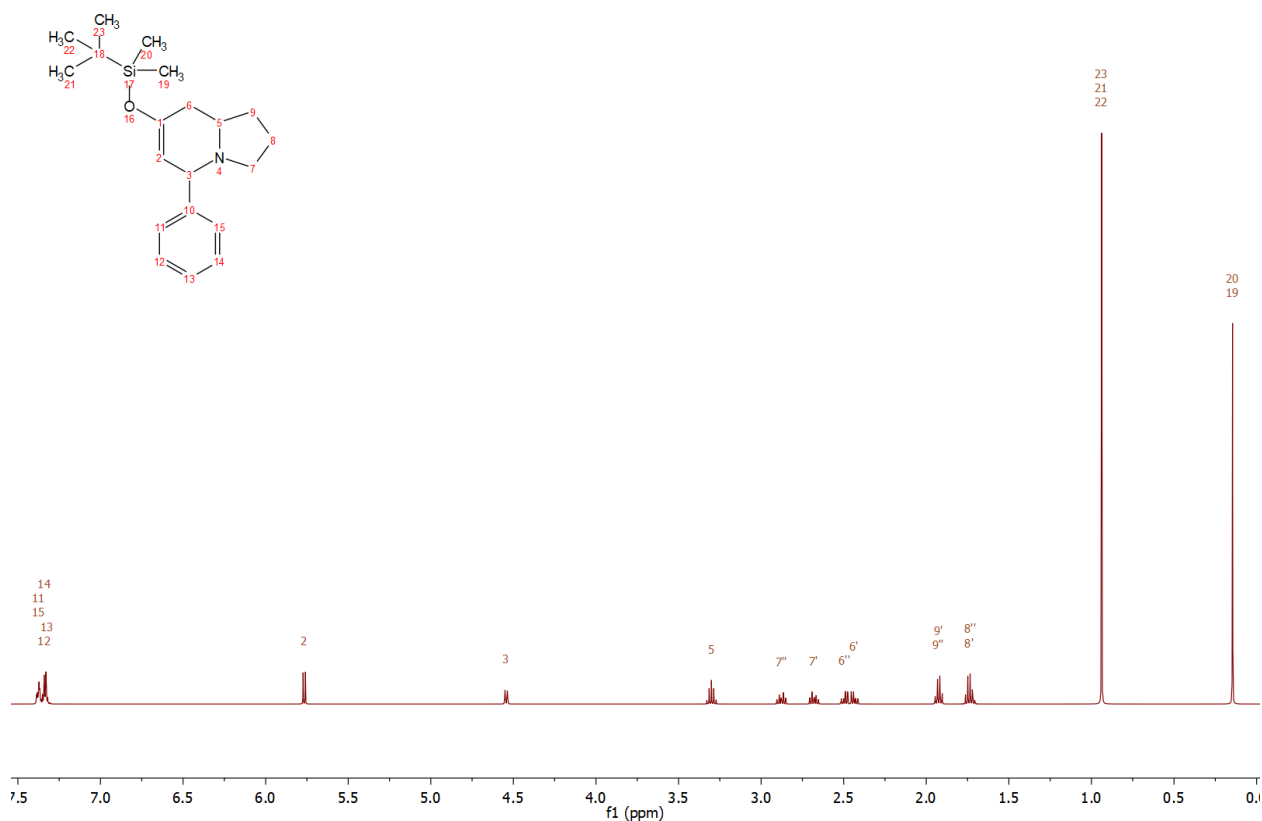


Figura 33: Espectro RMN ^1H de la 8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina [6] (simulado).

3.4.4 Resumen

El producto esperado a sintetizar posee una estructura principal de la indolizina, que es un alcaloide natural presente en el veneno de las ranas de especie *Dendrobates truncatus*. Obtención, aislamiento y modificación de esta molécula vía una reacción “Aza Diels-Alder” puede facilitar la investigación de las propiedades de este compuesto y sus efectos sobre la salud humana. El cambio del catalizador o/y las condiciones de la reacción puede proporcionar una herramienta sintética útil para obtener el compuesto de interés en las cantidades necesarias para las investigaciones médicas y farmacéuticas.

3.5 Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7]

La síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Takasu, K., Shindoh, N., Tokuyama, H. y

Ihara, M., presentando leves modificaciones.²⁵ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano, 100).

3.5.1 Mecanismo de la reacción

Esta reacción tipo “Aza Diels-Alder” se realizó en dos distintas condiciones (Figura 34). El primer intento implicaba el trifluorometanosulfonato de indio (III) ($\text{In}(\text{OTf})_3$), como catalizador para la disminución de la energía libre del dienófilo, que se formaba *in situ* vía una condensación entre benzaldehído y la benzilamina. La reacción anterior no tuvo éxito, por eso, se realizó un segundo intento en cual el papel de catalizador cumplía trifluorometanosulfonato de cinc (II) ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) y el dienófilo se sintetizó separadamente. Así se puede concluir que entre el par de catalizadores organometálicos, nombrados anteriormente, el $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ tiene más propiedades para este proceso sintético que el $\text{In}(\text{OTf})_3$. La formación del dienófilo *in situ* proporciona la ventaja de prevención de la descomposición del reactivo, sin embargo, el dienófilo formado separadamente incrementa la pureza de la reacción y de los productos crudos. La mejor opción para la síntesis de este tipo es formar el dienófilo por separado y usarlo instantáneamente en la reacción “Aza Diels-Alder”.

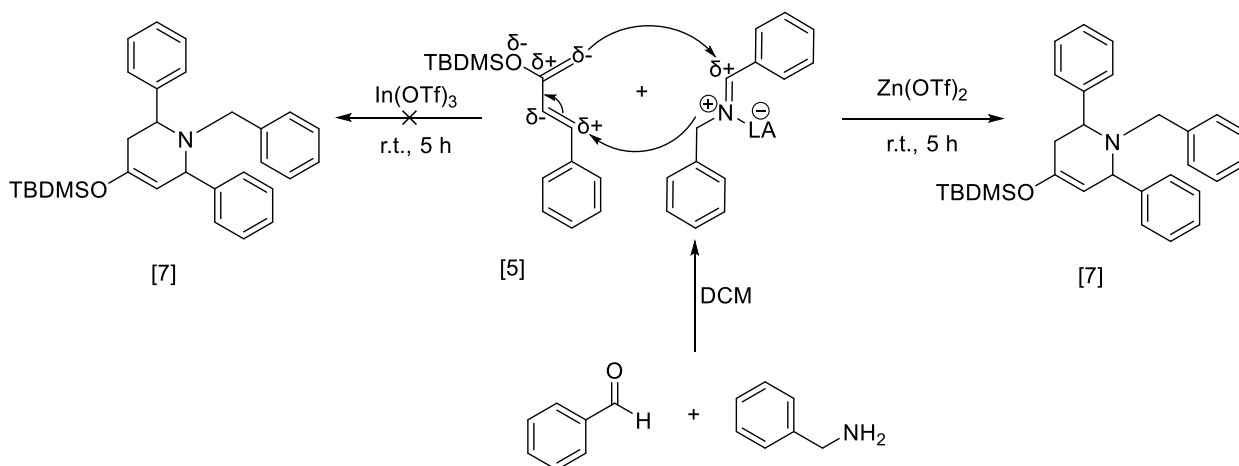


Figura 34: Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7], mecanismo de la reacción.

3.5.2 Caracterización RMN ¹H

El espectro RMN ¹H del producto obtenido posee todas las señales características del compuesto esperado (1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7]). Sin embargo, en el espectro también se observan impurezas. A través de varias cromatografías en columna y HPLC, no se consiguió separar el producto obtenido del dieno, cambiando las

polaridades de las fases móviles utilizadas. Una de las opciones para separar el producto es la implicación de la columna de fase inversa en la cromatografía para aumentar la retención de uno de los compuestos sobre la fase estacionaria.

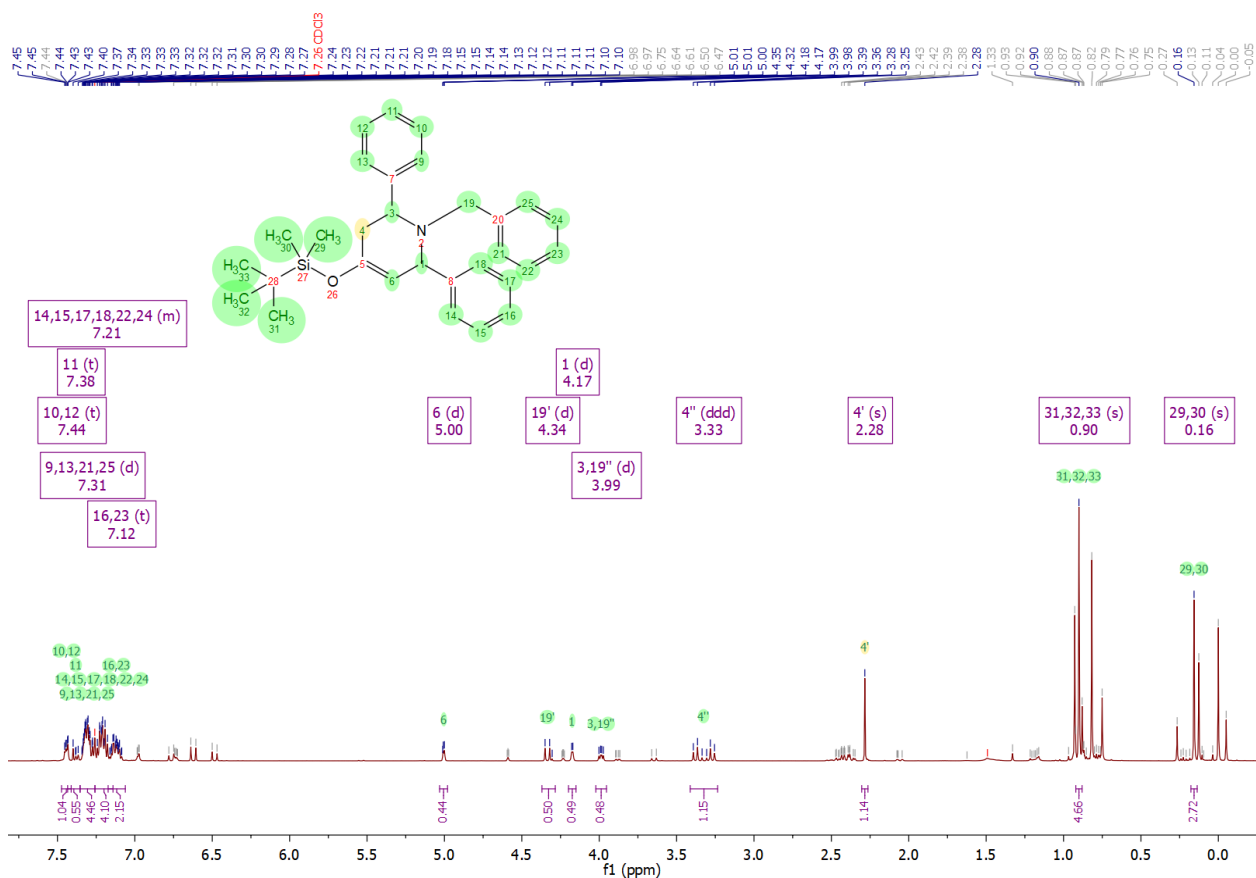


Figura 35: Espectro RMN ^1H de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 0,16 (s, 6H, 29/30); 0,90 (s, 9H, 31/32/33); 2,28 (s, 1H, 4'); 3,33 (ddd, 1H, 4'', $J = 14,9$ Hz); 3,98 (d, 2H, 3/19'', $J = 3,3$ Hz); 4,17 (d, 1H, 1; $J = 4,0$ Hz); 4,33 (d, 1H, 19', $J = 14,7$ Hz); 5,01 (d, 1H, 6, $J = 3,9$ Hz); 7,12 (t, 2H, 16/23, $J = 7,1$ Hz); 7,18-7,24 (m, 6H, 14/15/17/18/22/24); 7,31 (d, 4H, 9/13/21/25, $J = 7,7$ Hz); 7,39 (t, 1H, 11, $J = 7,8$ Hz); 7,44 (t, 2H, 10/12, $J = 3,9$ Hz).

3.5.3 Caracterización RMN ^{13}C

El espectro RMN ^{13}C del producto obtenido también demuestra todas las señales características de la molécula de interés, sin embargo, también se observa la presencia de impurezas en el espectro. La razón de la retención de estas impurezas en el espectro está explicada en el apartado anterior.

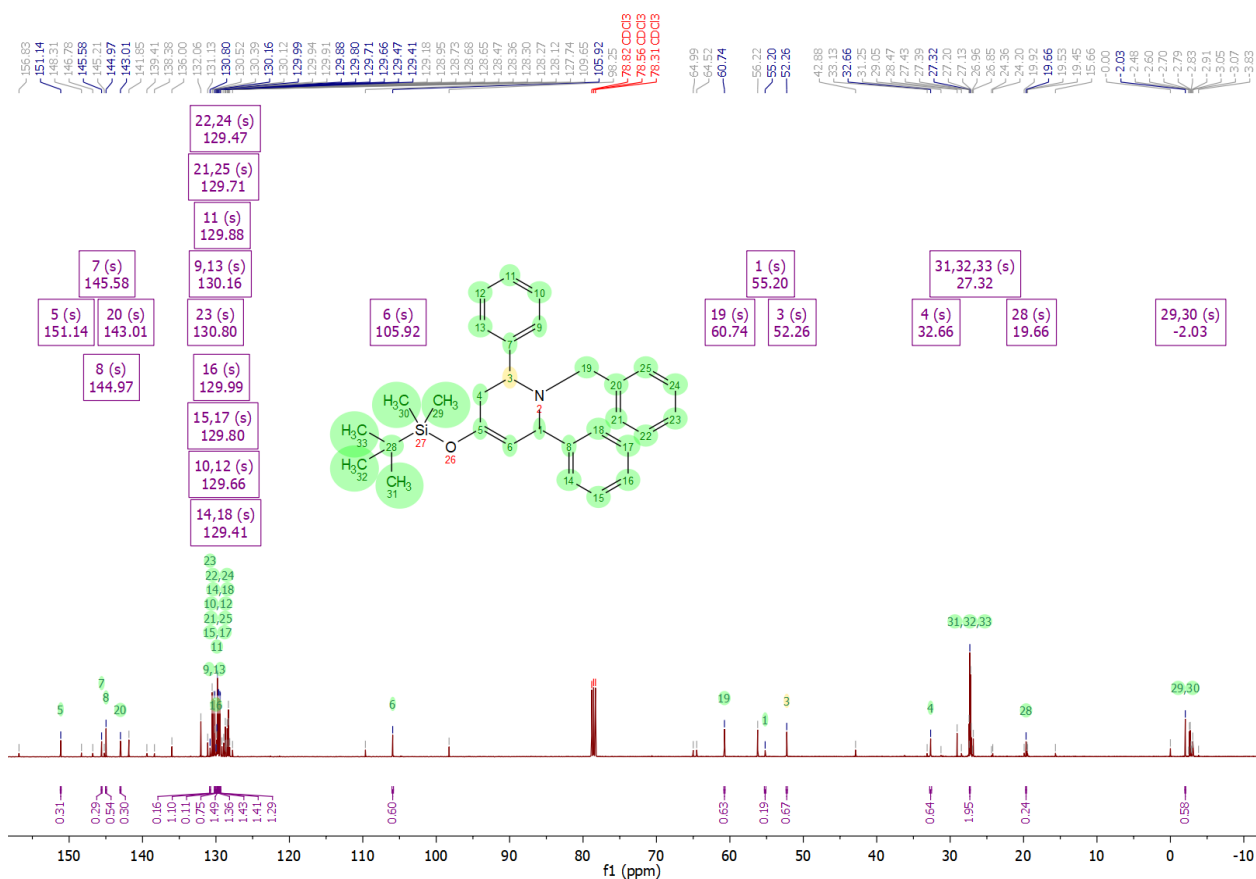


Figura 36: Espectro RMN ^{13}C de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 2,03 (29/30); 19,66 (28); 27,32 (31/32/33); 32,66 (4); 52,26 (3); 55,20 (1); 60,74 (19); 105,92 (6); 129,41 (14/18); 129,47 (22/24); 129,66 (10/12); 129,71 (21/25); 129,80 (15/17); 129,88 (11); 129,99 (16); 130,16 (9/13); 130,80 (23); 143,01 (20); 144,97 (8); 145,58 (7); 151,14 (5).

3.5.4 Caracterización HSQC

El espectro tipo “HSQC editado” muestra la relación de los protones y carbonos enlazados en la estructura de la molécula (Figura 37). En el espectro se observan todas las señales características del producto, sin embargo, la presencia de impurezas dificulta significativamente el análisis del espectro.

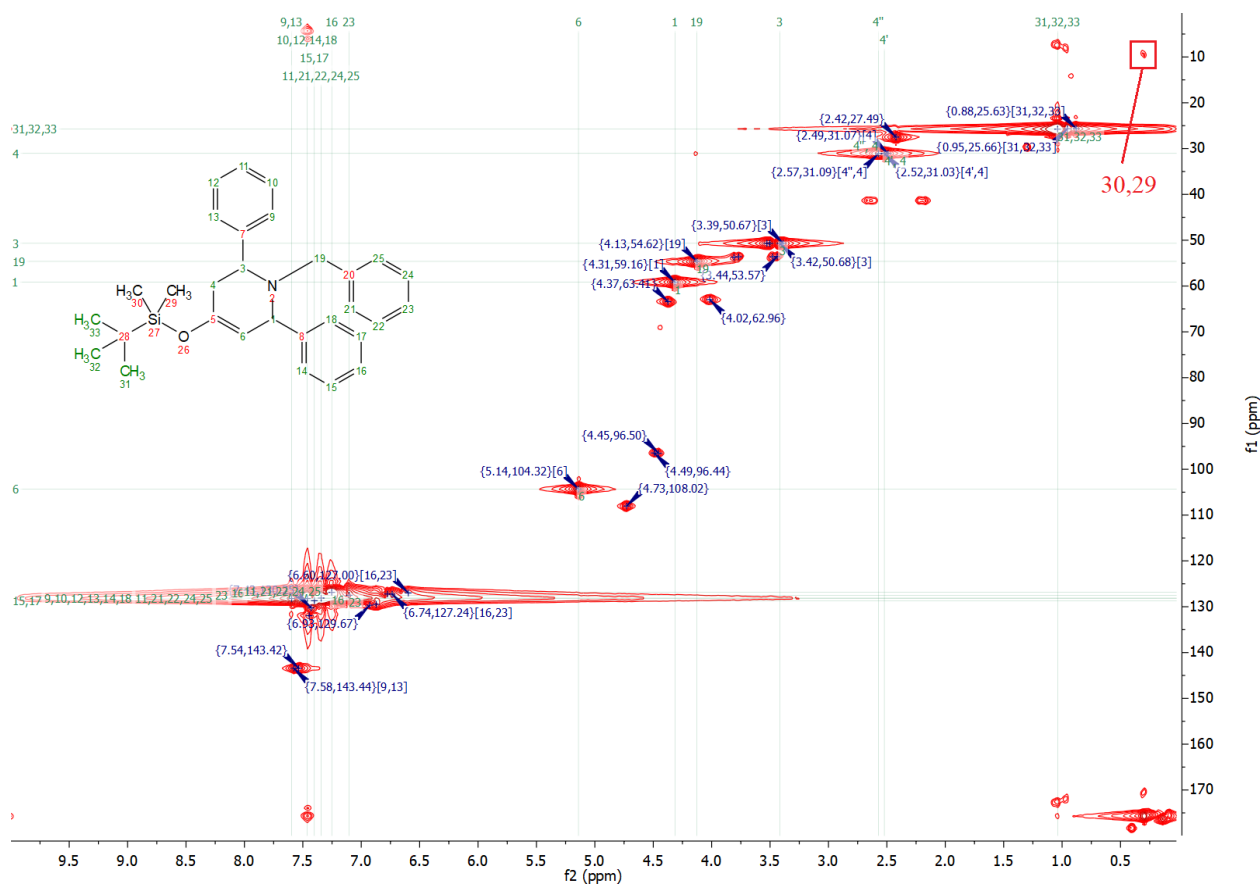


Figura 37: Espectro HSQC editado de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

Para resolver este problema y aumentar la exactitud del análisis, se realizó una simulación del espectro de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7] para correlacionar las señales obtenidas a través del estudio espectroscópico y las señales, proporcionadas por la simulación (Figura 38). El espectro simulado confirma la suposición que el producto está parcialmente desprotegido por la humedad de la atmosfera o/y otros factores.

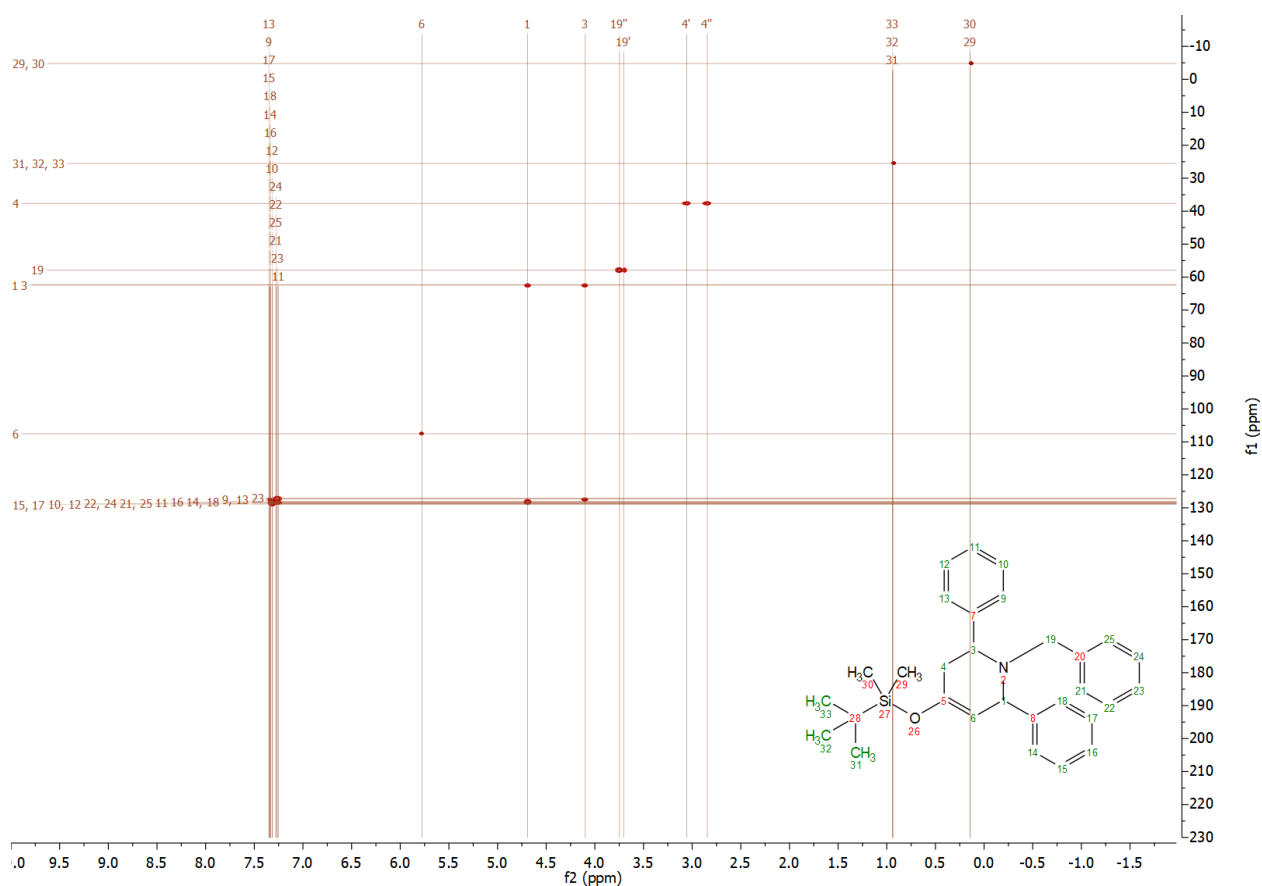


Figura 38: Espectro HSQCed de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7] (simulado).

3.5.5 Caracterización COSY

El espectro COSY se usa para correlacionar los protones de la estructura del compuesto. Generalmente, refiriendo a este espectro se puede identificar los isómeros y encontrar la proporción de cada uno en la mezcla (en el caso de que los isómeros no se separaron). Teniendo una cantidad considerable de las impurezas, no se puede realizar los cálculos de la proporción de isómeros, refiriendo a los integrales de los protones correspondientes a cada uno. Sin embargo, el espectro COSY realizado puede servir como una evidencia adicional sobre la reacción estudiada. En el espectro obtenido (Figura 39) se puede observar una alta correlación de los protones en la zona aromática, ya que el compuesto sintetizado posee tres anillos aromáticos en su estructura. Los protones que se encuentran en la zona alifática poseen un alto nivel de la correlación entre sí, debido a la presencia del grupo funcional enol silil éter.

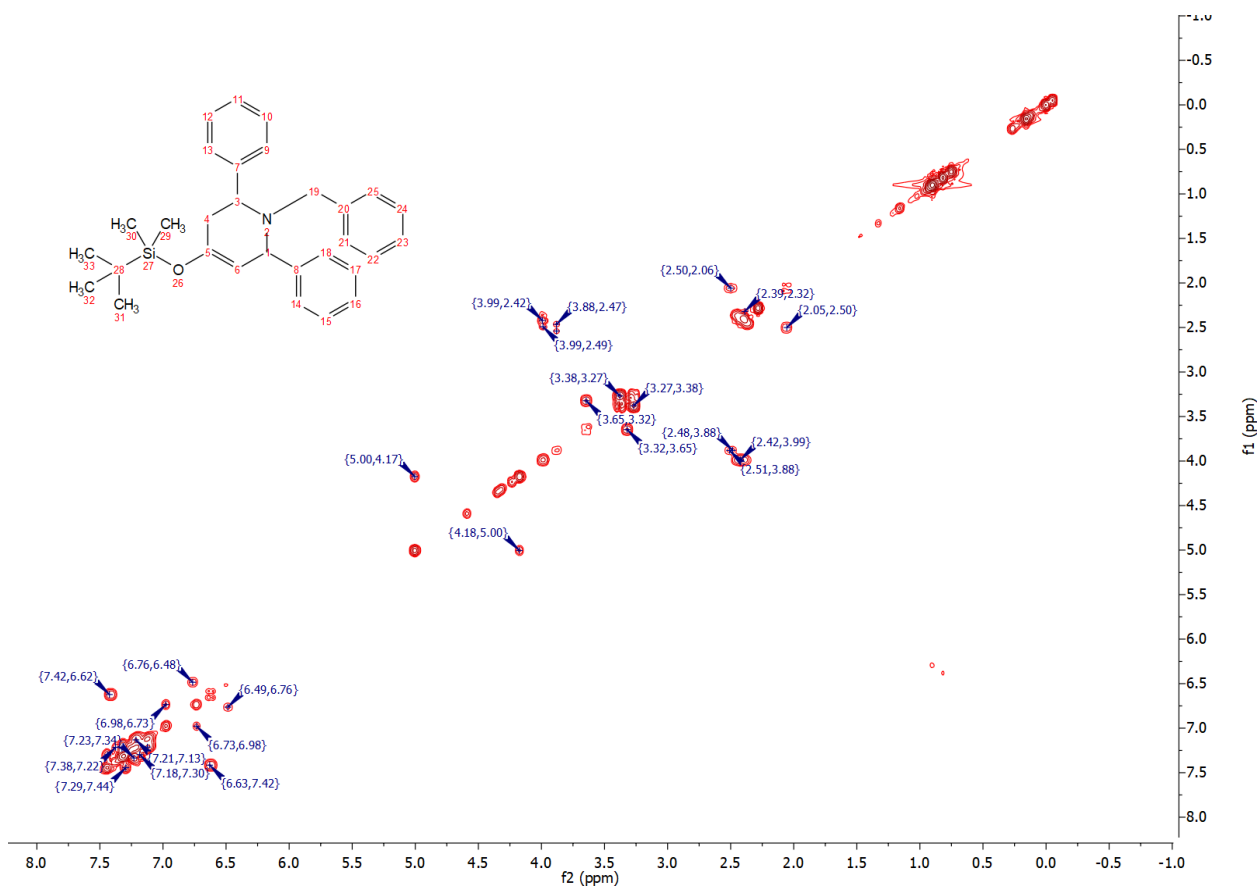


Figura 39: Espectro COSY de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

3.5.6 Caracterización UV-Vis

El producto obtenido posee tres anillos aromáticos en su estructura, sin embargo, los anillos aromáticos no están conjugados entre sí para formar un sistema complejo de los orbitales π . Para comprobar la ausencia de la conjugación entre los orbitales π de distintos anillos aromáticos, se realizó un espectro de la absorbancia UV-Vis del compuesto sintetizado, disuelto en diclorometano (Figura 40). En el espectro obtenido se observan claramente dos señales de absorbancia en el rango de 288 nm (transición “ $\pi\pi^*$ ”, debida a la presencia de los anillos aromáticos no conjugados entre sí) y 228 nm (transición “ $n\sigma^*$ ”, debida a la presencia del heteroátomo), lo que comprueba la ausencia de la conjugación de los orbitales π de distintos anillos aromáticos en la estructura de la molécula.

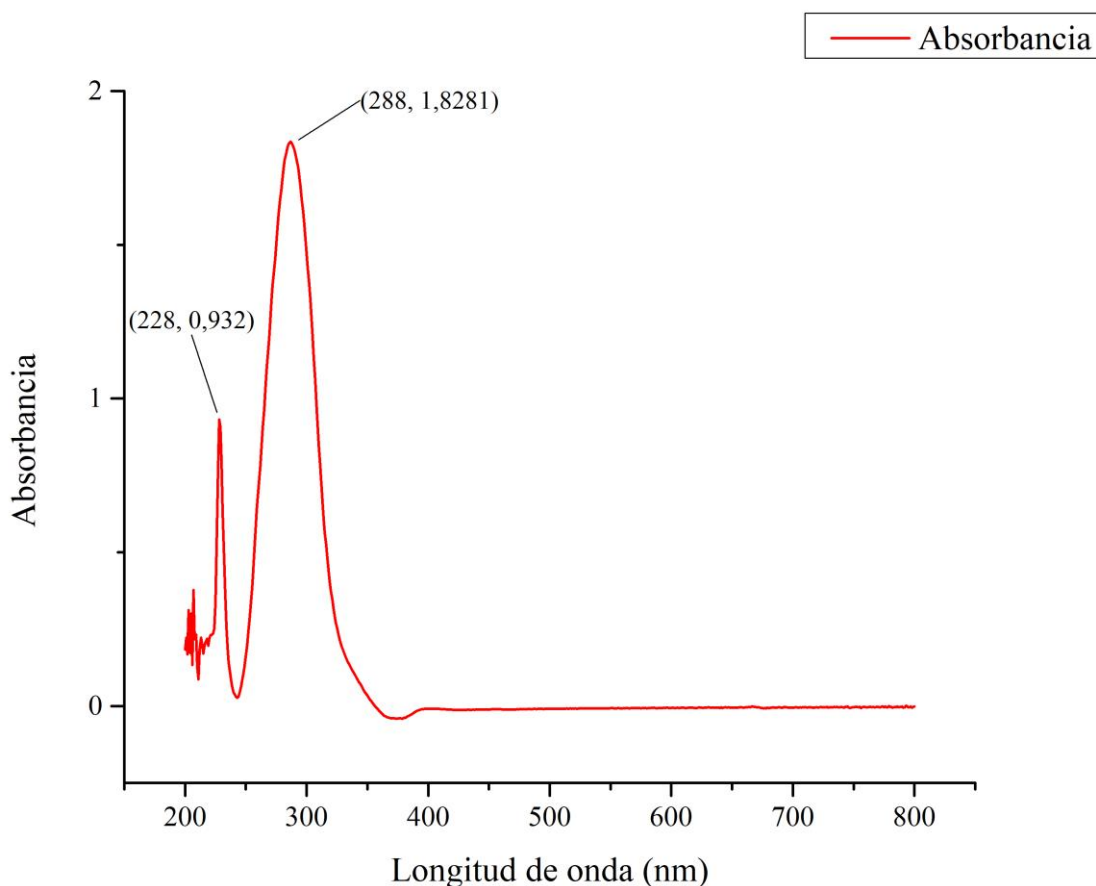


Figura 40: Espectro de la absorbancia UV-Vis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

3.5.7 Resumen

Teniendo en cuenta los datos espectroscópicos obtenidos, se puede confirmar la síntesis exitosa del producto de interés, sin embargo, los problemas, surgidos a la hora de la purificación del compuesto obtenido, dificultan los estudios de la reacción. Encontrando un método eficaz de la purificación del producto, se puede resolver el problema de la presencia de impurezas en los espectros RMN y profundizar los conocimientos de las relaciones isoméricas que puede proporcionar la reacción a estudiar. Sin embargo, el estudio de la influencia del catalizador sobre la corriente de la reacción tenía un éxito a la hora de comparar dos catalizadores organometálicos ($\text{In}(\text{OTf})_3$ y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$), lo que puede proporcionar una información de alto interés científico en futuras investigaciones de esta reacción “Aza Diels-Alder”. Además, el comportamiento estudiado de un dienófilo mononitrogenado puede encontrar su uso en el sector industrial a la hora de producción de las derivadas de la piridina, siendo esa la estructura principal del compuesto sintetizado. Gracias a la implicación de la reacción “Aza Diels-Alder” en la síntesis del esqueleto

carbonado de la molécula de interés, se abre un campo amplio de las modificaciones estructurales del compuesto resultante, lo que puede ser requerido por el sector de uso del producto obtenido.

3.6 Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8]

La síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8] se llevó a cabo siguiendo el procedimiento, descrito por Kapeller, D. C. y Bräse, S., presentando leves modificaciones.²⁶ El estado de la reacción se monitoriza con una cromatografía en capa fina (n-hexano/acetato de etilo, 90:10).

3.6.1 Mecanismo de la reacción

Esta reacción “Aza Diels-Alder” tiene una diferencia con las reacciones, descritas anteriormente, ya que en este caso el dienófilo contiene dos átomos de nitrógeno en vez de uno (Figura 41). Además, el dienófilo está representado por una molécula simétrica lo que asegura la obtención de un solo regioisómero. Esta síntesis no utiliza ningún catalizador debido a la alta reactividad del DIAD.

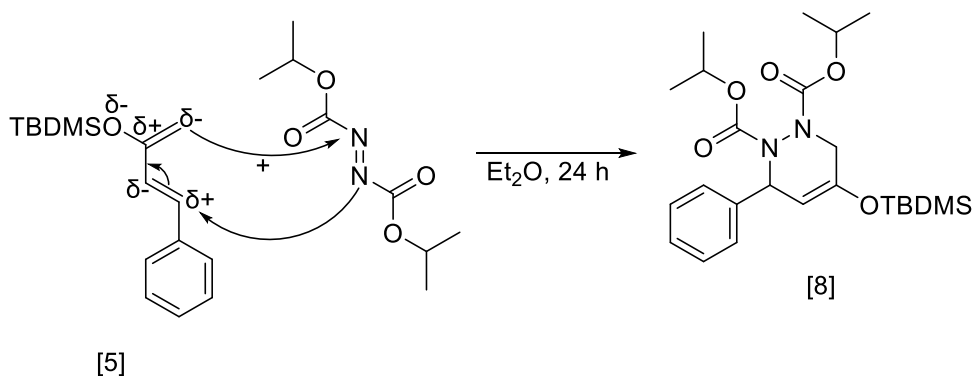


Figura 41: Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8], mecanismo de la reacción.

3.6.2 Caracterización RMN ¹H

El espectro RMN ¹H del producto obtenido posee todas las señales características del compuesto esperado (diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-

dicarboxilato). Algunas de las señales minoritarias de este espectro teóricamente pertenecen al otro isómero del producto, endo-exo, que no se separó por la técnica HPLC.

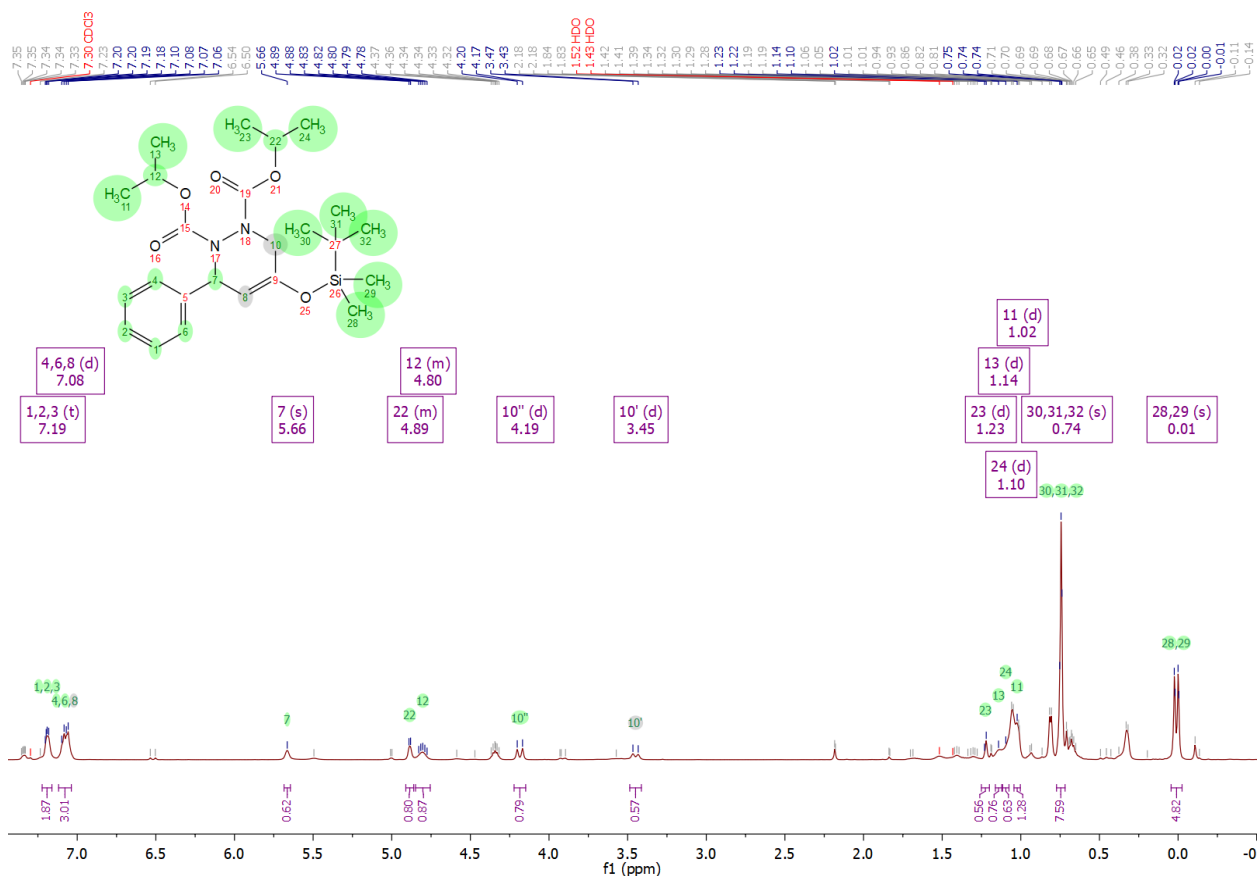


Figura 42: Espectro RMN ^1H del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 0,02 (s, 6H, 28/29); 0,74 (s, 9H, 30/31/32); 1,04 (d, 6H, 11/24, $J = 17,8$ Hz); 1,20 (d, 6H, 13/23, $J = 14,9$ Hz); 3,45 (d, 1H, 10', $J = 16,8$ Hz); 4,18 (d, 1H, 10'', $J = 16,8$ Hz); 4,78-4,83 (m, 1H, 12); 4,88-4,89 (m, 1H, 22); 5,66 (s, 1H, 7); 7,08 (d, 3H, 4/6/8, $J = 13,0$ Hz); 7,19 (t, 3H, 1/2/3, $J = 8,2$ Hz).

3.6.3 Caracterización RMN ^{13}C

El espectro RMN ^{13}C del producto obtenido posee todas las señales características del compuesto esperado (diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato). Se observan las señales correspondientes a los carbonos “15” y “19” con mayor desplazamiento, lo que es correspondiente con la presencia del grupo carbamato debida a la incorporación del dienófilo al cicloadducto.

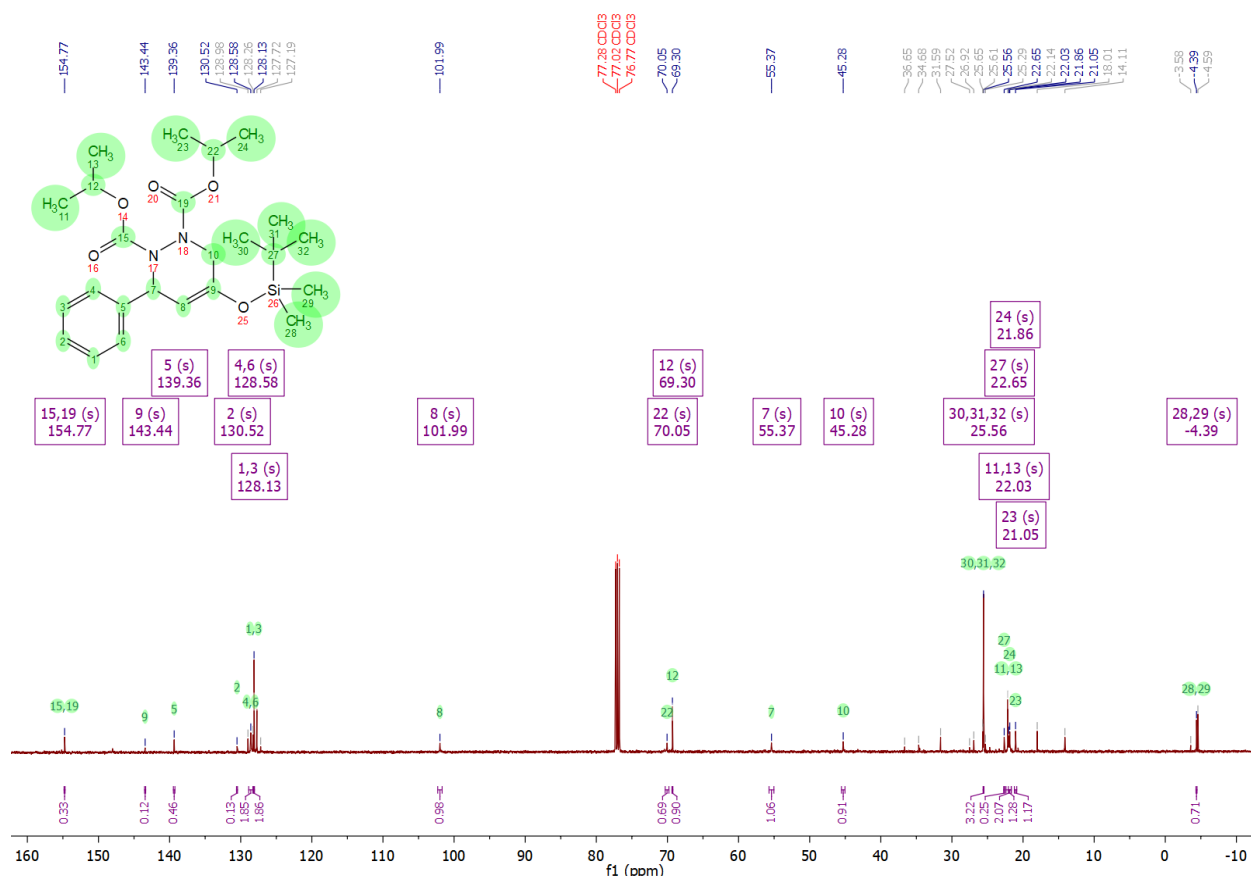


Figura 43: Espectro RMN ^{13}C del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) (δ) (ppm): 4,39 (28/29); 21,05 (23); 21,86 (24); 22,03 (11/13); 22,65 (27); 25,56 (30/31/32); 45,28 (10); 55,37 (7); 69,30 (12); 70,05 (22); 101,99 (8); 128,13 (1/3); 128,58 (4/6); 130,52 (2); 139,36 (5); 143,44 (9); 154,77 (15/19).

Para resolver la cuestión del desplazamiento de las señales de los carbonos “15” y “19” se realizó una simulación del espectro RMN ^{13}C del compuesto esperado de obtener (Figura 44). Las señales estudiadas confirmaron sus posiciones en el espectro con alto grado de coincidencia. Teniendo en cuenta que la distribución de la densidad electrónica de los átomos “15” y “19” se confirmó según la simulación realizada, este aspecto del estudio espectroscópico requiere una profundización mecánica cuántica.

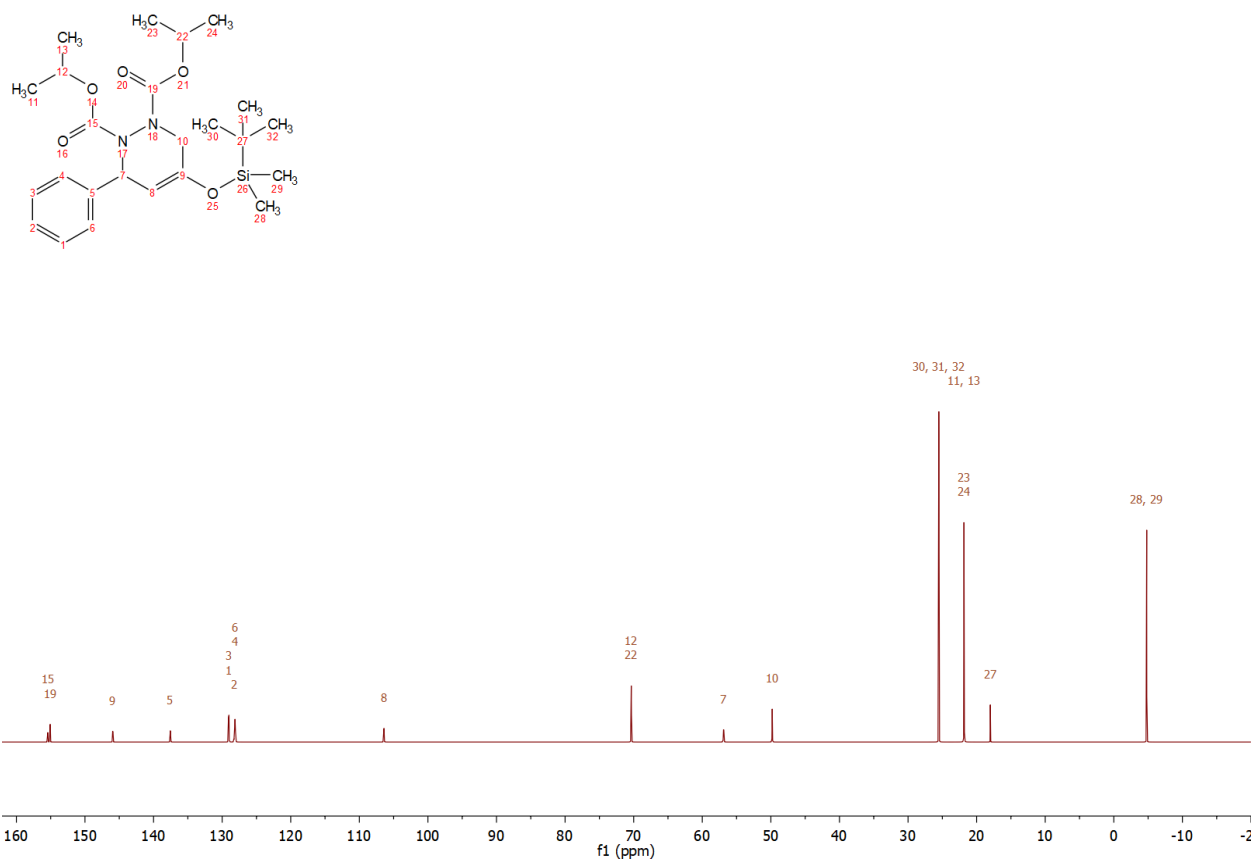


Figura 44: Espectro RMN ^{13}C del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8] (simulado).

3.6.4 Caracterización HSQC

En el espectro HSQC editado se observan todas las señales características del producto, sin embargo, también, se observa la presencia de impurezas. La razón de la aparición de las impurezas en el espectro puede ser la demora en la realización del espectro HSQC editado. Debido a la diferencia en el momento de la realización del espectro HSQC editado respecto al espectro ^1H (el espectro HSQC editado se realizó más de un mes después del espectro ^1H), el producto podría desprotegerse parcialmente, independientemente de las condiciones de conservación bajo de la atmosfera de argón a bajas temperaturas (1°C), evitando el contacto con la luz UV.

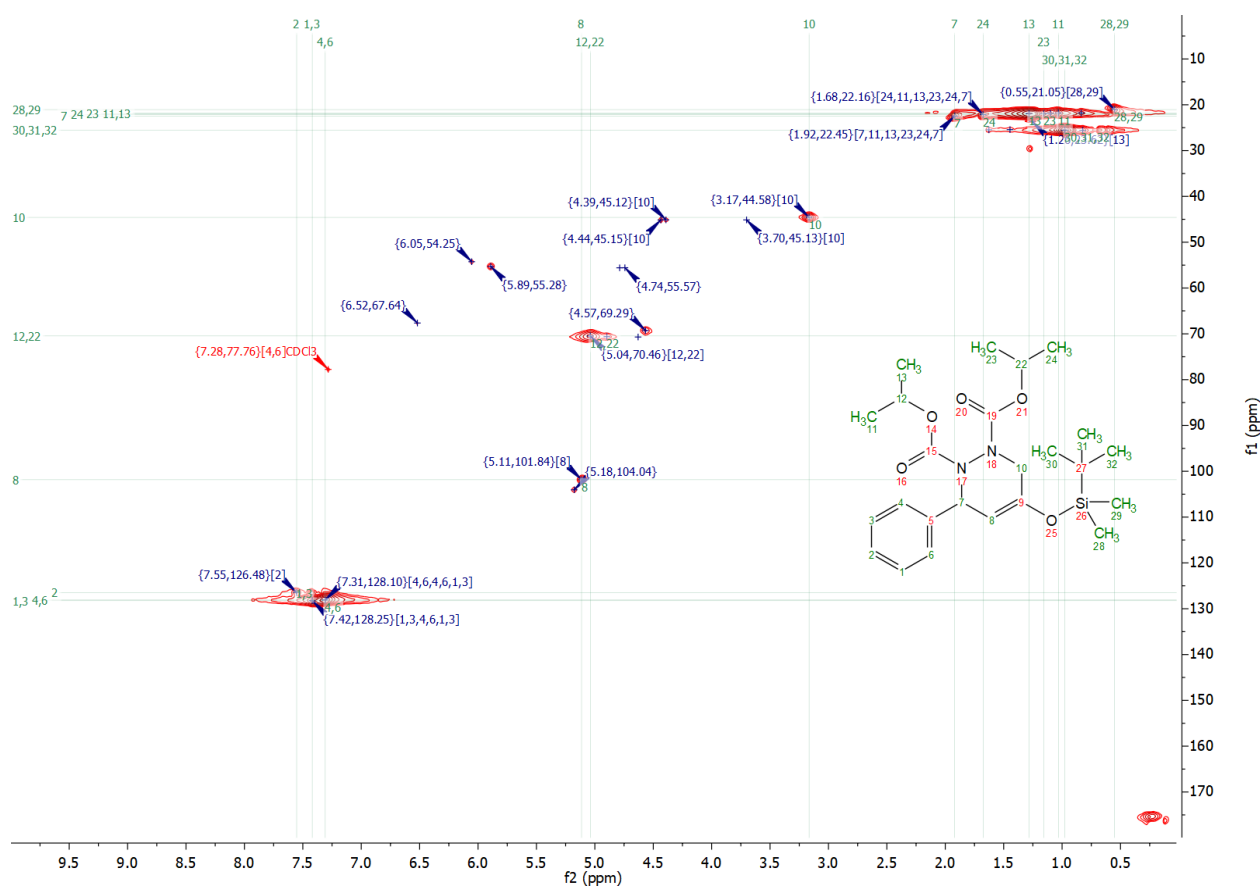


Figura 45: Espectro HSQC editado del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].

3.6.5 Caracterización COSY

El espectro COSY se realizó junto con el espectro HSQC editado, por eso, en el espectro obtenido aparecen unas impurezas que dificultan significativamente el análisis. En el espectro se observan los acoplamiento de los protones alifáticos que pertenecen a los sustituyentes “isopropil” que están desapantallados por la presencia de dos átomos significativamente más electronegativos (oxígenos) en su entorno electrónico. Además, en el espectro se observan las señales del grupo silil enol éter, debido a la ausencia de los átomos electronegativos en su entorno electrónico, sus señales aparecen alrededor de 1 ppm.

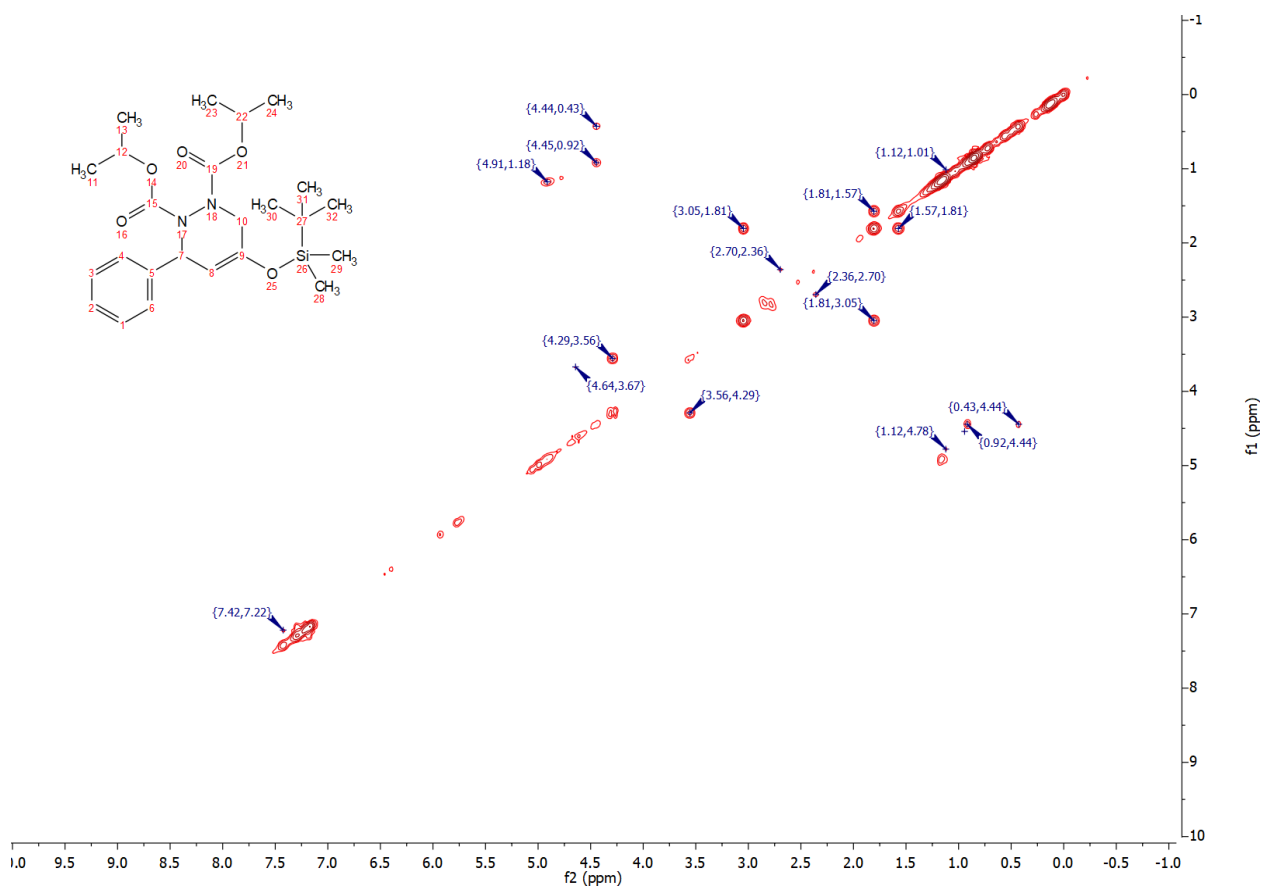


Figura 46: Espectro COSY del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].

3.6.6 Resumen

Durante la caracterización espectroscópica del compuesto obtenido, se encontró un comportamiento inesperado de ciertas señales (carbonos “15” y “19”), lo que se confirmó durante el estudio del espectro simulado del compuesto de interés, sin embargo, este aspecto de la caracterización requiere una investigación más profunda en el futuro. Excepto de la cuestión del desplazamiento inesperado de ciertos átomos de la molécula, según los estudios espectroscópicos, se puede afirmar con alto grado de seguridad que la síntesis tenía éxito a la hora de formar el azacicloaducto vía una reacción “Diels-Alder” heterocíclica sin la presencia de catalizador. Incorporación de dos átomos de nitrógeno adyacentes en la estructura de heterociclo puede proporcionar un campo amplio de las soluciones sintéticas laboristas e industriales para la producción, medicina, farmacia y otras áreas del uso, según las propiedades requeridas por el compuesto, que posee alta capacidad modificatoria gracias a la implicación de una reacción tipo “Aza Diels-Alder”.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Instrumentación

4.1.1 Equipo RMN

Todos los espectros RMN, presentes en este trabajo, fueron realizados en el equipo “Bruker Avance 500”, equipado con un cambiador automático de muestras BACS. Sonda 5mm BBO de detección inversa de tres canales (1H, 13C, banda ancha), sonda HRMAS de detección inversa de tres canales (1H, 13C, 31P) y unidad de enfriamiento Bruker BCU Xtreme. Ubicado en el IUBO-AG.

4.1.2 Equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Todas las purificaciones por la técnica HPLC, realizados en este trabajo, implicaron el uso del equipo siguiente:

- 1) Columna: Waters “ μ -Porasil” 300x7.8 mm.
- 2) Detector de índice de refracción: Knauer “k-2301”.
- 3) Bomba cromatográfica: WATER “510”.
- 4) Inyector: Rheodine “7010”.

4.1.3 Simulación de espectros

Todos los espectros RMN simulados, presentados en este trabajo, están realizados con el programa “MestReNova”, versión “12.0.0-20080”.

4.1.4 Espectrofotómetro UV-Vis

Todos los espectros de la absorbancia UV-Vis, presentados en este trabajo, están realizados en el espectrofotómetro UV-Visible GENESYS 180 Termo Scientific.

4.2 Reactivos

Los reactivos, que no se sintetizaron en el laboratorio, fueron adquiridos de las casas comerciales “Sigma-Aldrich”, “Merck”, y “Panreac”. Los reactivos comerciales de largo periodo de conservación fueron purificados antes de ser utilizados en la síntesis.

4.3 Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2]

4.3.1 Procedimiento experimental

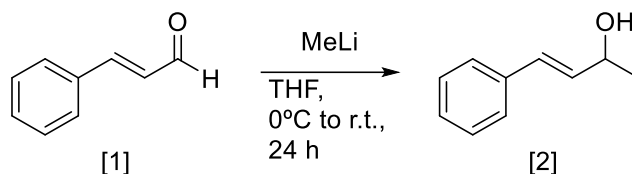


Figura 47: Síntesis del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2].

El cinamaldehído [1] se mezcla con el tetrahidrofurano (THF) y la disolución se enfría a 0°C. El metil-litio (MeLi) se añade gota a gota y la reacción se mantiene agitando hasta el día siguiente, dejando que se caliente a la temperatura ambiente. Se añade el $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$, el producto se extrae con el acetato de etilo, se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina a vacío. El producto crudo se purifica mediante la cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 80:20), proporcionando (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2] (1,77 g; 75 %).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
Cinamaldehído [1]	132,16	2	2,1	1,05	15,9	1
MeLi (1,6 M)	21,98	20	-	-	31,8	2
THF	-	80	-	-	-	-

4.3.2 Datos espectroscópicos

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39, 1.40, 1.41, 1.41, 4.51, 4.52, 4.54, 4.55, 6.27, 6.27, 6.28, 6.29, 6.30, 6.31, 6.31, 6.32, 6.58, 6.62, 7.27, 7.28, 7.29, 7.33, 7.35, 7.36, 7.36, 7.40, 7.42.

4.4 Síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]

4.4.1 Procedimiento experimental

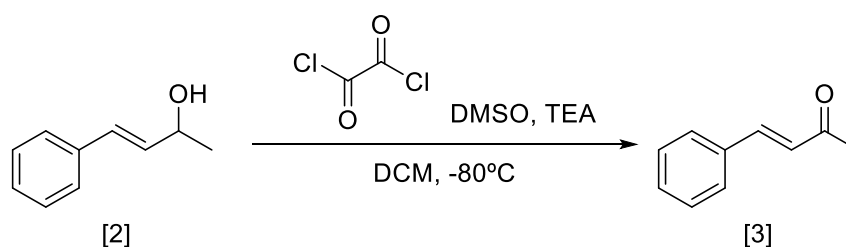


Figura 48: Síntesis de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3].

Dimetilsulfóxido (DMSO) se mezcla con diclorometano (DCM) a -78°C , a la disolución resultante, gota a gota, se añade el cloruro de oxalilo (2,0 M) en DCM y se agita durante 30 minutos. A la mezcla resultante, a -60°C , se añade gota a gota una solución del (E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2] en DCM y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -60°C , luego trietilamina (TEA) se añade gota a gota y la disolución se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye con DCM y se añade el agua. El producto crudo se extrae con DCM, se lava secuencialmente con una solución acuosa de HCl al 1 %, seguido de NaHCO_3 acuoso al 5 % y la disolución acuosa saturada de NaCl. Las capas orgánicas se secan (Na_2SO_4), se filtran y el disolvente se elimina mediante el vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo, 90:10), proporcionando (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (0,07 g; 25%).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-4-fenilbut-3-en-2-ol [2]	148,2	-	0,28	-	1,9	1
DMSO	78,1	0,20	0,22	1,1	2,8	1,5
Cloruro de oxalilo (2,0 M)	126,9	1,13	-	-	2,3	1,2
TEA	101,2	1,31	0,95	0,73	9,4	5
DCM	-	21,2	-	-	-	-

4.4.2 Datos espectroscópicos

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.41, 2.42, 6.73, 6.76, 6.77, 6.78, 7.28, 7.29, 7.42, 7.53, 7.57, 7.58.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 27.52, 127.19, 128.27, 128.99, 130.53, 134.46, 143.45, 198.40.

4.5 Síntesis alternativa de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]

4.5.1 Procedimiento experimental

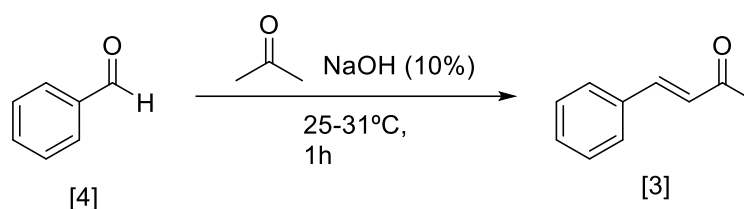


Figura 49: Síntesis alternativa de la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3].

Se mezclan la acetona, el benzaldehído [4] recién destilado y el agua, el matraz se enfría en el baño de agua y hielo. A la disolución resultante, gota a gota, se añade el NaOH_{aq} (10 %), manteniendo la temperatura de la mezcla entre 25 y 31°C. Pasado 1 hora, HCl diluido se añade a la mezcla de la reacción hasta conseguir un medio ácido. El producto crudo se extrae con el acetato de etilo, se seca con el Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El aceite amarillo obtenido se destila a la presión reducida (25 mmHg, 148-152°C) para obtener la (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] (5,06 g; 79%).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
Benzaldehido [4]	106,12	5,0	5,2	1,04	49,0	1
Acetona	58,08	10,0	7,83	0,78	134,8	2,75
NaOH (10 %)	40	2,0	0,20	-	4,9	0,1
Agua	-	5,0	-	-	-	-

4.5.2 Datos espectroscópicos

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.41, 6.73, 6.76, 7.37, 7.38, 7.38, 7.41, 7.42, 7.42, 7.42, 7.43, 7.43, 7.44, 7.44, 7.48, 7.50, 7.51, 7.53, 7.56, 7.56, 7.57, 7.57, 7.57, 7.58, 7.58, 7.59.

4.6 Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]

4.6.1 Procedimiento experimental

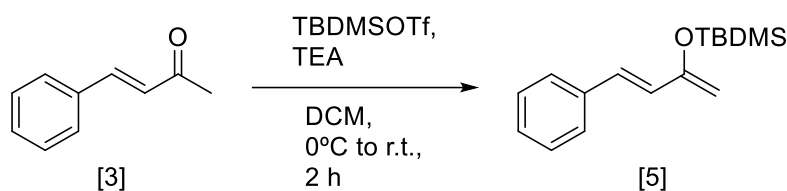


Figura 50: Síntesis del (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5].

La (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3] se adiciona a la disolución de TEA en DCM seco bajo atmósfera de Ar, la disolución se agita y se enfría a 0°C. El tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBDMSOTf) se añade gota a gota. Cuando la adición del TBDMSOTf está acabada, la disolución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La disolución se lava sucesivamente con la disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El disolvente se elimina debajo de la presión reducida para obtener (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] (1,0 g; 92%).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona [3]	146	0,5	0,52	1,037	3,6	1
TEA	101,2	0,99	0,72	0,726	7,1	2
TBDMSOTf	264,34	0,98	1,13	1,151	4,3	1,2
DCM	-	7	-	-	-	-

4.6.2 Datos espectroscópicos

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ -0.00, 0.80, 5.07, 6.34, 6.38, 6.62, 6.65, 6.99, 6.99, 6.99, 7.00, 7.01, 7.01, 7.02, 7.02, 7.02, 7.04, 7.07, 7.08, 7.08, 7.08, 7.09, 7.11, 7.18, 7.18, 7.18, 7.19, 7.20.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -4.59, 18.38, 25.88, 96.72, 126.76, 127.39, 128.29, 128.59, 128.99, 136.84, 155.28.

4.7 Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7]

4.7.1 Procedimiento experimental

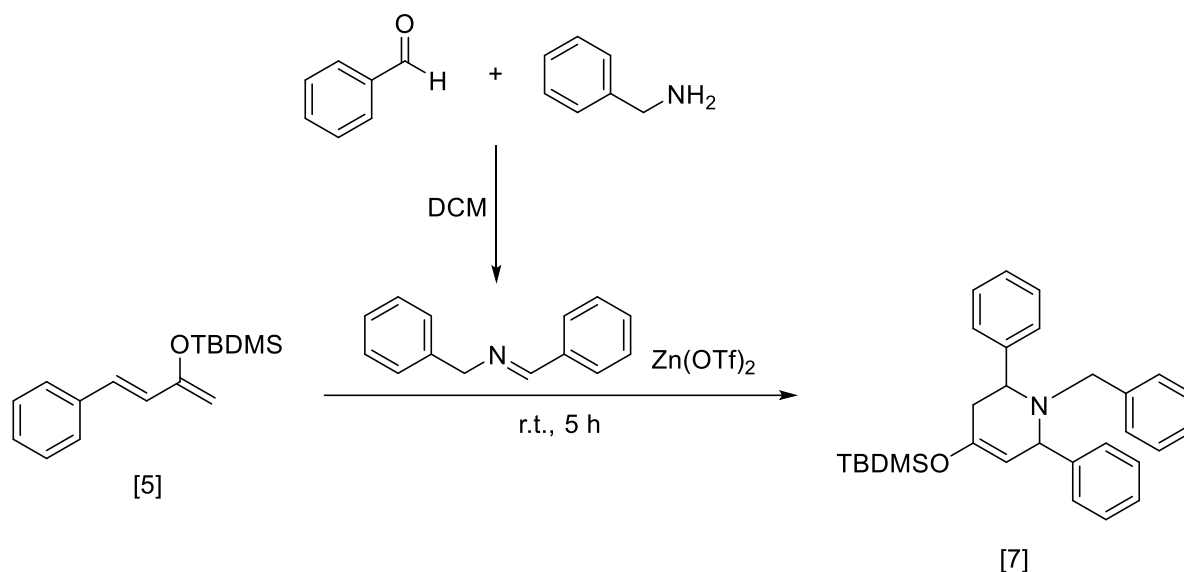


Figura 51: Síntesis de la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7].

En un balón bajo atmosfera de Ar se añaden DCM, la (E)-N-benzil-1-fenilmetanimina y Zn(OTf)₂ y se esperan 5 minutos. Después se añade el (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] gota a gota. La reacción se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. El producto crudo se lava con NaHCO₃ (saturado) y se extrae con DCM. El producto crudo se purifica por la cromatografía en columna (hexano, 100%) y por la técnica de HPLC (hexano/acetato de etilo, 97:3) para obtener la 1-benzil-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,6-difenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [7] (0,228 g, 65 %).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]	260	0,20	0,21	1,06	0,81	1
(E)-N-benzil-1-fenilmetanimina	195	0,15	0,16	1,04	0,81	1
DCM	-	1	-	-	-	-

4.7.2 Datos espectroscópicos

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.16, 0.90, 2.28, 3.25, 3.28, 3.31, 3.34, 3.36, 3.39, 3.97, 3.98, 3.99, 4.00, 4.17, 4.18, 4.30, 4.32, 4.35, 5.00, 5.01, 5.01, 7.08, 7.09, 7.10, 7.10, 7.11, 7.11, 7.11, 7.12,

7.12, 7.13, 7.14, 7.14, 7.15, 7.15, 7.16, 7.18, 7.19, 7.20, 7.21, 7.21, 7.21, 7.22, 7.23, 7.24, 7.27, 7.28, 7.29, 7.30, 7.30, 7.31, 7.32, 7.32, 7.32, 7.33, 7.33, 7.33, 7.34, 7.34, 7.37, 7.38, 7.38, 7.40, 7.43, 7.43, 7.44, 7.45, 7.45.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.03, 19.66, 27.32, 32.66, 52.26, 55.20, 60.74, 105.92, 129.41, 129.47, 129.66, 129.71, 129.80, 129.88, 129.99, 130.16, 130.80, 143.01, 144.97, 145.58, 151.14.

4.8 Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8]

4.8.1 Procedimiento experimental

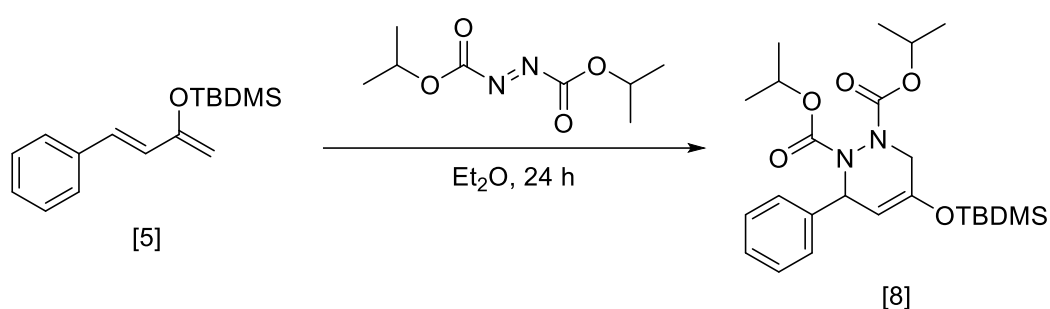


Figura 52: Síntesis del diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8].

En un matraz a atmosfera de Ar se mezclan el diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (DIAD) y el éter etílico. A la disolución resultante se añade el (E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5] gota a gota. La reacción se mantiene en la agitación hasta el día siguiente. El producto crudo se lava con NaHCO_3 (saturado) y se extrae con acetato de etilo. El producto crudo se purifica por la cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo, 90:10) y por la técnica de HPLC (hexano/acetato de etilo, 85:5) para obtener el diisopropil 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-fenil-3,6-dihidropiridazin-1,2-dicarboxilato [8] (0,04 g, 47 %).

Reactivo	PM (g/mol)	V (mL)	m (g)	d (g/mL)	mmoles	Ratio
(E)-tert-butildimetil((4-fenilbuta-1,3-dien-2-il)oxi)silano [5]	260	0,05	0,05	1,06	0,19	1
DIAD	202	0,05	0,05	1,03	0,23	1,2
Et_2O	-	1	-	-	-	-

4.8.2 Datos espectroscópicos

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ -0.01, 0.00, 0.02, 0.02, 0.74, 0.74, 0.75, 1.02, 1.10, 1.14, 1.22, 1.23, 3.43, 3.47, 4.17, 4.20, 4.78, 4.79, 4.80, 4.82, 4.83, 4.88, 4.89, 5.66, 7.06, 7.07, 7.08, 7.10, 7.18, 7.19, 7.20, 7.20.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -4.39, 21.05, 21.86, 22.03, 22.65, 25.56, 45.28, 55.37, 69.30, 70.05, 101.99, 128.13, 128.58, 130.52, 139.36, 143.44, 154.77.

5. CONCLUSIONES Y FUTUROS TRABAJOS

Durante la realización de este trabajo se sintetizaron los precursores requeridos y se realizaron varias reacciones tipo “Aza Diels-Alder”. No todas las reacciones fueron realizadas con éxito sintético, por eso, una de las ampliaciones que puede obtener este trabajo en el futuro es la realización y la optimización de las reacciones presentadas anteriormente. Entre las reacciones a repetir y optimizar, la síntesis que presenta el mayor interés científico es la formación del derivado de la indolizina (compuesto [6]), ya que esta molécula posee un esqueleto de una clase de alcaloides en la cual se encuentran los venenos de las ranas de especie *Dendrobates truncatus*. La síntesis y modificación de este compuesto puede proporcionar unos datos científicos de gran interés en el campo de la farmacia y biomedicina. A la hora de la optimización de las reacciones tipo “Aza Diels-Alder” se puede investigar el efecto del cambio del catalizador al rendimiento de la reacción y a la proporción isomérica obtenida. Además, los productos secundarios, obtenidos durante la síntesis de los precursores ((E)-1-(tert-butildimetilsilil)-4-fenilbut-3-en-2-ona [5']) pueden ser un objeto de las investigaciones futuras, ya que el estudio bibliográfico, realizado sobre este producto, demuestra un campo amplio de los aspectos que pueden ser descritos y profundizados dentro de un trabajo dedicado a la formación de esta molécula específica.

6. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- 1) RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- 2) HSQCed: Coherencia cuántica única heteronuclear editable.
- 3) COSY: Espectroscopia de correlación homonuclear.
- 4) MeLi: Metil-Litio.
- 5) THF: Tetrahidrofurano.
- 6) DMSO: Dimetilsulfóxido.
- 7) DCM: Diclorometano.
- 8) TEA: Trietilamina.
- 9) TBDMSOTf: Tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato.
- 10) HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia.
- 11) MeOH: Metanol.
- 12) DIAD: Diisopropil (E)-diazén-1,2-dicarboxilato.
- 13) TBDMS: Tert-butildimetilsilil.
- 14) TBDMSCl: Cloruro del tert-butildimetilsilano.
- 15) DIPA: Diisopropilamina.
- 16) n-BuLi: n-Butil-litio.
- 17) DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
- 18) LDA: Diisopropilamiduro de litio.
- 19) LA: Ácido de Lewis.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Martin, J. G.; Hill, R. K. Stereochemistry of the Diels-Alder Reaction. *Chem Rev* **1961**, *61* (6), 537–562. <https://doi.org/10.1021/cr60214a001>.
- (2) Dauben, W. G.; Kessel, C. R.; Takemura, K. H. Simple, Efficient Total Synthesis of Cantharidin via a High-Pressure Diels-Alder Reaction. *J Am Chem Soc* *102* (22), 6893–6894. <https://doi.org/10.1021/ja00542a060>.
- (3) Safenraiter, M. E.; Soldini, M. P. C.; del Río, M. G. Cantharidin: A Multipurpose Beetlejuice. *Neotrop Entomol* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s13744-024-01164-3>.
- (4) Naz, F.; Wu, Y.; Zhang, N.; Yang, Z.; Yu, C. Anticancer Attributes of Cantharidin: Involved Molecular Mechanisms and Pathways. *Molecules* **2020**, *25* (14), 3279. <https://doi.org/10.3390/molecules25143279>.
- (5) Kouznetsov, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels–Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of N-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65* (14), 2721–2750. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059>.
- (6) Ghattas, W.; Mahy, J. P.; Réglie, M.; Simaan, A. J. Artificial Enzymes for Diels-Alder Reactions. *ChemBioChem*. Wiley-VCH Verlag February 2, 2021, pp 443–459. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000316>.
- (7) Mlostoń, G.; Urbaniak, K.; Jasiński, M.; Würthwein, E. U.; Heimgartner, H.; Zimmer, R.; Reissig, H. U. The [4+2]-Cycloaddition of α -Nitrosoalkenes with Thiochalcones as a Prototype of Periselective Hetero-Diels–Alder Reactions—Experimental and Computational Studies. *Chemistry - A European Journal* **2020**, *26* (1), 237–248. <https://doi.org/10.1002/chem.201903385>.
- (8) Gallego Sánchez, E. M. SÍNTESIS DE ZEOLITAS CON PROPIEDADES TEXTURALES Y DE CONFINAMIENTO ADECUADAS PARA SU USO COMO CATALIZADORES EN REACCIONES QUÍMICAS DE INTERÉS INDUSTRIAL, 2020.
- (9) Mondal, P.; Jana, G.; Behera, P. K.; Chattaraj, P. K.; Singha, N. K. A New Healable Polymer Material Based on Ultrafast Diels-Alder “click” Chemistry Using Triazolinedione and Fluorescent Anthracyl Derivatives: A Mechanistic Approach. *Polym Chem* **2019**, *1* (37), 57–579. <https://doi.org/10.1039/c9py00499h>.

- (10) Chen, T.; Che, C.; Guo, Z.; Dong, X. Q.; Wang, C. J. Diastereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridazines Containing Indole Scaffolds: Via an Inverse-Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction. *Organic Chemistry Frontiers* **2021**, *8* (16), 4392–4398. <https://doi.org/10.1039/d1qo00623a>.
- (11) Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Boutureira, O.; Guerreiro, A.; Jiménez-Osés, G.; Bernardes, G. J. L. A Minimal, Unstrained S-Allyl Handle for Pre-Targeting Diels-Alder Bioorthogonal Labeling in Live Cells. *Angewandte Chemie (International ed.)* **2016**, *55* (47), 14683–14687. <https://doi.org/10.1002/anie.201608438>.
- (12) Tarasow, T. M.; Eaton, B. E. Diels-Alder Reaction and Biopolymer Catalysis. *Cell Mol Life Sci* **1999**, *55* (11), 1463–1472. <https://doi.org/10.1007/s000180050385>.
- (13) McCourt, R. O.; Dénès, F.; Sanchez-Sanz, G.; Scanlan, E. M. Rapid Access to Thiolactone Derivatives through Radical-Mediated Acyl Thiol–Ene and Acyl Thiol–Yne Cyclization. *Org Lett* **2018**, *20* (10), 2948–2951. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00996>.
- (14) Rodríguez-Caro, J. F.; Afonso, M. M.; Palenzuela, J. A. A Simple Entry to the 5,8-Disubstituted Indolizidine Skeleton via Hetero Diels-Alder Reaction. *Molecules* **2023**, *28* (21). <https://doi.org/10.3390/molecules28217316>.
- (15) Verma, D. Kumar. *Handbook of Organic Name Reactions : Reagents, Mechanism and Applications*, 1st ed.; Dewangan, Yeestdev., Verma, Chandrabhan., Eds.; Elsevier: San Diego, 2023.
- (16) Drake N.L.; Allen P. BENZALACETONE. *Organic Syntheses* **1923**, *3*, 17. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.003.0017>.
- (17) Yasukawa, N.; Yokoyama, H.; Masuda, M.; Monguchi, Y.; Sajiki, H.; Sawama, Y. Highly-Functionalized Arene Synthesis Based on Palladium on Carbon-Catalyzed Aqueous Dehydrogenation of Cyclohexadienes and Cyclohexenes. *Green Chemistry* **2018**, *20* (6), 1213–1217. <https://doi.org/10.1039/C7GC03819D>.
- (18) Shojaei, H. *The Iromycins and the Collinolacton: Synthesis of Microbial Natural Products from Streptomyces Sp.*, 2007.
- (19) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. Timed Diels-Alder Reactions. *J Am Chem Soc* **1980**, *102* (6), 1974–1977. <https://doi.org/10.1021/ja00526a036>.

- (20) Aono, T.; Sasagawa, H.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. *Regioselective Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives: Domino Nickel-Catalyzed Difluorocyclopropanation/Ring Expansion Sequence of Silyl Dienol Ethers.*
- (21) Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Iantorno, E.; Tagarelli, A.; Palmieri, G. Reaction of Dianions of Acyclic β -Enamino Ketones with Electrophiles. 8. Synthesis of Trialkylsilylenaminones and A'-Silylated β -Diketones. *Tetrahedron* **1996**, *52* (27), 9179–9186. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00468-1](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00468-1).
- (22) Ho, G. M.; Huang, C. J.; Li, E. Y. T.; Hsu, S. K.; Wu, T.; Zulueta, M. M. L.; Wu, K. B.; Hung, S. C. Unconventional Exo Selectivity in Thermal Normal-Electron-Demand Diels-Alder Reactions. *Sci Rep* **2016**, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep35147>.
- (23) Ohkata, K.; Lee, Y.-G.; Utsumi, Y.; Ishimaru, K.; Akiba, K.-Y. *Diels-Alder Reactions of 2-[Trialkylsilyl]Oxy]Pyrilium Cations of 2 α -Pyran-2-One and 2H-1-Ben Zopyran-2-One Derivatives*; 1991; Vol. 56. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- (24) Heintzelman, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. Diels-Alder Reactions of Imino Dienophiles. In *Organic Reactions*; Wiley, 2005; pp 141–599. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or065.02>.
- (25) Takasu, K.; Shindoh, N.; Tokuyama, H.; Ihara, M. Catalytic Imino Diels–Alder Reaction by Triflic Imide and Its Application to One-Pot Synthesis from Three Components. *Tetrahedron* **2006**, *62* (51), 11900–11907. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.092>.
- (26) Kapeller, D. C.; Bräse, S. Versatile Solid-Phase Synthesis of Chromenes Resembling Classical Cannabinoids. *ACS Comb Sci* **2011**, *13* (5), 554–561. <https://doi.org/10.1021/co200107s>.