

**Universidad de Oviedo**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

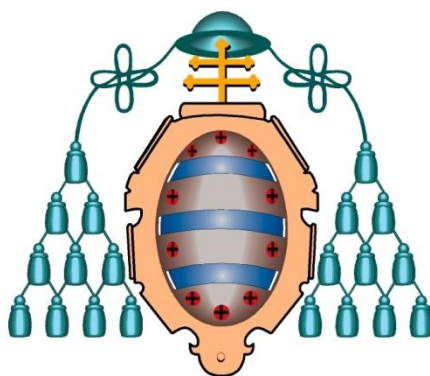
**Programa de Doctorado: Química Organometálica**

**Carbociclaciones selectivas de complejos  
alquini-carbena de Fischer: Síntesis de 2-ciclopentenonas y  
derivados**

**Ana Belén Álvarez Fernández**

**Tesis Doctoral**

**2012**



**Universidad de Oviedo**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

**Programa de Doctorado: Química Organometálica**

**Carbociclaciones selectivas de complejos  
alquilcarbena de Fischer: Síntesis de 2-ciclopentenonas y  
derivados**

**Ana Belén Álvarez Fernández**

**Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Oviedo**

## **AGRADECIMIENTOS**

En estas líneas quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado y apoyado durante estos últimos cinco años.

A mis directores de Tesis, los Catedráticos José Barluenga y Miguel Tomás y el Dr. Ángel Luis Suárez-Sobrino, por la posibilidad de llevar a cabo este trabajo en su grupo de investigación y sin los cuales la realización del mismo no hubiera sido posible.

Al todos los compañeros del laboratorio les quiero agradecer los momentos compartidos dentro y fuera del laboratorio.

A mi familia por todo el apoyo mostrado y sus ánimos.

## RESUMEN

En la presente Memoria se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de complejos alquini-carbeno de Fischer con nucleófilos carbonados. En este estudio se han puesto a punto nuevas metodologías para la construcción de diferentes esqueletos cíclicos carbonados mediante procesos selectivos de carbociclación.

En el capítulo 1 se describe el proceso de adición conjugada de aniones enolato a complejos enil-carbeno de Fischer, seguida de una carbociclación espontánea para dar lugar a derivados de ciclopenteno sustituidos.

En el capítulo 2 se amplía la metodología desarrollada en el Capítulo 1 con el uso de enolatos derivados de 2-propargil malonatos. La presencia del resto propargilo proporciona nuevos procesos de carbociclación, como es una nueva carbociclación *6-endo*, de los derivados 4-alenil-2-ciclopentenona inicialmente formados, catalizada por complejos de Au(I). Estas metodologías permiten la síntesis de sistemas mono- y policarbocíclicos, estructura base de algunos productos naturales.

El capítulo 3 se dedica a la síntesis de 2-ciclopentenonas polisustituidas mediante una carbociclación formal [3 + 2] de complejos alquini-carbeno de Fischer con bromoalquenos. Además, empleando complejos alcoxi(alquini)carbeno de Fischer enantioméricamente puros se ha podido desarrollar con éxito la versión enantioselectiva de la reacción.

## SUMMARY

This work describes the results obtained in the study of the reactivity of Fischer alkynyl carbene complexes with carbon nucleophiles. This study allows the development of new methodologies for the construction of new carbocyclic skeletons by selective carbocyclization processes.

In the chapter 1 the enolate conjugate addition to Fischer enynyl carbene complexes followed by the carbocyclization is described. This process gives access, in a single step, to substituted cyclopentene derivatives.

The chapter 2 expands the methodology developed in chapter 1 using enolates derived from 2-propargyl malonates. The presence of the propargylic moiety allows for new carbocyclization processes. A new *6-endo* carbocyclization of the initially formed 4-allenyl-2-cyclopentenone derivatives, with catalytic amounts of Au(I) complexes is reported. These new methodologies allow for the synthesis of mono- and polycyclic systems, some of them being the basic skeleton of a number of natural products.

Finally, chapter 3 addresses the synthesis of polysubstituted 2-cyclopentenones by a formal [3 + 2] carbocyclization of Fischer alkynyl carbene complexes with bromoalkenes. Moreover, an enantioselective version of this reaction has been successfully developed using enantiopure Fischer alkoxy(alkynyl)carbenes.

## Abreviaturas

|        |   |
|--------|---|
| Ac     | acetilo   |
| Acac   | acetilacetionato  |
| Ar     | arilo   |
| atm    | atmósfera(s)  |
| Bn     | bencilo   |
| Bu     | butilo  |
| Boc    | <i>tert</i> -butoxicarbonil                             |
| col.   | colaboradores   |
| cp     | ciclopentadienilo                                       |
| COSY   | espectroscopía de correlación (correlated spectroscopy) |
| d      | día(s)  |
| DBU    | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                      |
| DEPT   | distorsionless enhancement by polarization transfer     |
| DFT    | density functional theory                               |
| DMAP   | 4-(dimetilamino)piridina                                |
| DIPA   | diisopropilamina  |
| ee     | exceso enantiomérico                                    |
| ed     | exceso diastereoisomérico                               |
| Ed.    | editor(es)  |
| EMAR   | espectroscopía de masas de alta resolución              |
| EMBR   | espectroscopía de masas de baja resolución              |
| equiv. | equivalente   |
| Et     | etilo   |
| FAB    | fast atom bombardment                                   |
| h      | hora(s)   |
| HMBC   | heteronuclear multiple-bond connectivity spectroscopy   |
| HMBC   | heteronuclear multiple-bond coherence spectroscopy      |
| HMPA   | hexametilfosfóricotriamida                              |
| HPLC   | high performance liquid chromatography                  |
| Hz     | Hertzio   |
| IE     | impacto electrónico                                     |
| IR     | infrarrojo  |
| J      | constante de acoplamiento                               |
| KHMDS  | hexametildisilazuro de potasio                          |
| LDA    | diisopropilamiduro de litio                             |

|          |   |
|----------|---|
| LUMO     | lowest unoccupied orbital   |
| May      | mayoritario   |
| Me       | metilo  |
| min      | minutos   |
| Min      | minoritario   |
| MTPA-Cl  | cloruro de $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -metoxiacetilo |
| NaHMDS   | Hexametildisilazuro de sodio  |
| NOE      | nuclear overhauser effect   |
| NOESY    | nuclear overhauser enhancement spectroscopy                                   |
| Nu       | nucleófilo  |
| ORTEP    | Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot  |
| pág      | página(s)   |
| Ph       | fenilo  |
| PMDTA    | N,N,N',N',N''-pentametildietilenotriamina                                     |
| ppm      | partes por millón   |
| Pr       | propilo   |
| rd       | relación de diastereoisómeros   |
| re       | relación de enantiómeros  |
| Rf       | factor de retención   |
| RMN      | resonancia magnética nuclear  |
| rto      | rendimiento   |
| SCF-MO   | Self Consistent Field-Molecular Orbital                                       |
| t        | tiempo  |
| t.a.     | temperatura ambiente  |
| T        | temperatura   |
| TBS      | <i>tert</i> -butildimetilsililo   |
| TFA      | ácido trifluoroacético  |
| TIPS     | triisopropilsililo  |
| Tf       | trifluorometanosulfonilo  |
| THF      | tetrahidrofurano  |
| TLC      | cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)                        |
| TMEDA    | N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina   |
| TMS      | trimetilsililo  |
| vol      | volumen   |
| $\delta$ | desplazamiento químico  |









# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b>  | <b>9</b>  |
| <b>Antecedentes Generales</b>  | <b>11</b> |
| A.1 Concepto de carbeno y complejos metal-carbeno  | 13        |
| A.2 Características de los complejos metal-carbeno de Fischer  | 16        |
| A.3 Síntesis de complejos carbeno de Fischer   | 19        |
| A.4 Eliminación del fragmento metálico   | 26        |
| A.5 Reactividad general de los complejos carbeno de Fischer  | 28        |
| A.5.1 Reacciones en la esfera de coordinación del metal  | 29        |
| A.5.2 Reacciones en el ligando carbeno   | 30        |
| A.5.2.1 Reacciones de adición nucleófila   | 30        |
| A.5.2.2 Reacciones de cicloadición   | 35        |
| A.5.2.3 Reacciones en el enlace metal-carbeno  | 41        |
| A.6 Objetivos  | 57        |
| <b>Capítulo 1: Adición conjugada de aniones enolato a complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclación consecutiva: Síntesis de derivados de ciclopenteno</b>   | <b>59</b> |
| 1.1 Antecedentes Bibliográficos  | 60        |
| 1.1.1 Reacciones de adición conjugada con complejos alquilcarbeno de Fischer   | 61        |
| 1.1.1.1 Adición de heteronucleófilos   | 61        |
| 1.1.1.2 Adición de nucleófilos carbonados  | 63        |
| 1.1.2 Reacciones de adición conjugada con complejos enilcarbeno de Fischer   | 66        |
| 1.1.3 Reacciones consecutivas con complejos enilcarbeno de Fischer   | 68        |
| 1.2 Discusión de resultados  | 71        |
| 1.2.1 Reacciones de carbociclación promovidas por la adición de aniones enolato a complejos enilcarbeno de Fischer   | 72        |
| 1.3 Conclusiones   | 82        |
| <b>Capítulo 2: Reacción de enolatos derivados de 2-propargil malonatos con complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclaciones de alenos catalizadas por metal: Síntesis de sistemas mono- y policarbocíclicos</b> | <b>80</b> |
| 2.1 Discusión de resultados  | 87        |
| Parte A: Reactividad de complejos enilcarbeno de Fischer frente a aniones enolato derivados de 2-propargil malonatos   | 89        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.1.A.1 Síntesis de derivados de 4-alenil-2-ciclopentenona  | 91         |
| 2.1.A.2 Síntesis de sistemas pentafulveno   | 97         |
| Parte B: Carbociclaciones de $\gamma$ -alenil malonatos catalizadas por complejos metálicos   | 107        |
| 2.1.A.1 Síntesis de sistemas biciclo y triciclo angulares   | 113        |
| Parte C: Sistemas tricíclicos carbonados  | 119        |
| 2.2 Conclusiones  | 125        |
| <b>Capítulo 3: Carbociclación [3 + 2] de complejos alquini-carbeno de Fischer con alquenos de litio: Síntesis de 2-ciclopentenonas por carbociclación pseudo-Pauson-Khand</b> | <b>127</b> |
| 3.1 Antecedentes Bibliográficos   | 129        |
| 3.1.1 Métodos de síntesis de 2-ciclopentenonas  | 130        |
| 3.1.2 Síntesis de 2-ciclopentenonas por reacción de Pauson-Khand  | 131        |
| 3.1.2.1 Consideraciones generales   | 131        |
| 3.1.2.2 Reacción intermolecular de Pauson-Khand   | 140        |
| 3.1.2.3 Reacción intermolecular pseudo-Pauson-Khand   | 141        |
| 3.1.2.4 Reacción intermolecular de Pauson-Khand enantioselectiva  | 142        |
| 3.1.3 Complejos alquini-carbeno de Fischer en síntesis enantioselectiva   | 144        |
| 3.2 Discusión de resultados   | 159        |
| 3.2.1 Reactividad de complejos alquini-carbeno de Fischer con alquenos de litio: ciclación pseudo-Pauson-Khand intermolecular   | 160        |
| 3.2.2 Síntesis enantioselectiva de 2-ciclopentenonas por reacción intermolecular pseudo-Pauson-Khand  | 162        |
| 3.3 Conclusiones  | 164        |
| <b>Conclusiones</b>   | <b>169</b> |
| <b>Parte Experimental</b>   | <b>175</b> |
| E.0 Métodos Generales   | 176        |
| E.1 Capítulo 1  | 179        |
| E.2 Capítulo 2  | 191        |
| E.3 Capítulo 3  | 206        |
| <b>Publicaciones</b>  | <b>237</b> |
| <b>Apéndice A: Datos cristalográficos</b>   | <b>341</b> |





## **Introducción**





El trabajo recogido en esta Memoria se encuadra en el campo de la Química Organometálica, entendida como una herramienta fundamental en síntesis orgánica. Concretamente se centra en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas empleando complejos carbeno de Fischer de metales de transición del grupo 6.

Los complejos carbeno de Fischer, gracias a su fácil accesibilidad y amplia reactividad, se han convertido en reactivos organometálicos de metales de transición de gran utilidad en síntesis orgánica. Así, se han convertido en intermedios sintéticos muy versátiles y un buen punto de partida para la síntesis de un gran número de compuestos cíclicos y heterocíclicos, acíclicos o productos naturales. Nuestro grupo de investigación ha contribuido de manera importante al desarrollo de nuevos procesos que ponen de manifiesto el elevado potencial de dichos complejos carbeno.

Los resultados recogidos en esta Memoria se centran en el desarrollo de carbociclaciones estequiométricas empleando complejos alcoxi(alquínil) carbeno de Fischer. Asimismo, se han empleado complejos alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer quirales no racémicos en procesos enantioselectivos. Por otra parte, se han desarrollado carbociclaciones de algunos compuestos, sintetizados previamente a través de complejos carbeno de Fischer, en presencia de cantidades catalíticas de metales carbofílicos. Por tanto, además de la importancia de los compuestos obtenidos por medio de complejos metal carbeno, se desarrolla un nuevo proceso en uno de los campos de mayor expansión actualmente en la química organometálica, como es la catálisis por medio de complejos metálicos carbofílicos.

Antes de la presentación de los resultados obtenidos, en los antecedentes generales se revisan los aspectos más destacables de la química de los complejos carbeno de Fischer, como son sus características, síntesis y reactividad general. Posteriormente, la discusión de resultados se encuentra dividida en tres capítulos:

- Capítulo 1: Adición conjugada de aniones enolato a complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclación consecutiva: síntesis de derivados de ciclopenteno y ciclopentenona.
- Capítulo 2: Reacción de malonatos propargílicos con complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclaciones de alenos catalizadas por metal: síntesis de sistemas mono- y policarbocíclicos.

- Capítulo 3: Carbociclación [3 + 2] de complejos alquín-carbénico de Fischer con reactivos alquénil-litio: síntesis de 2-ciclopentenonas por carbociclación pseudo-Pauson-Khand intermolecular.

Al comienzo de cada capítulo se incluye una revisión bibliográfica con las contribuciones más relevantes en los temas que se tratan en la discusión de resultados.

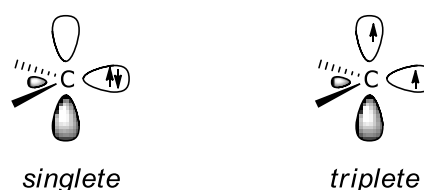
Finalmente, se describen las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos.

## **Antecedentes Generales**



## A.1 Concepto de carbeno y complejos metal-carbeno

Se denomina carbeno<sup>1</sup> a las especies neutras que poseen un átomo de carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia. Si el par de electrones se encuentra apareado en un mismo orbital el carbeno se encuentra en estado singlete y si cada uno ocupa un orbital diferente, el carbeno se encuentra en estado triplete (Figura A.1).



**Figura A.1.** Estados de espín en carbenos

Debido a que estas especies no han alcanzado su octeto, los carbenos son especies altamente reactivas y fueron considerados en sus orígenes como intermedios de reacción de vida media muy corta.

La deficiencia electrónica del carbono carbénico, y por tanto su reactividad, puede ser modulada mediante diferentes estrategias. Así, la presencia de átomos dadores de densidad electrónica unidos directamente al carbono carbénico estabiliza al carbeno disminuyendo la reactividad de la especie. Esta estrategia ha permitido aislar carbenos estables<sup>2</sup>, entre los cuales los diaminocarbenos heterocíclicos son el ejemplo más representativo (Figura A.2).



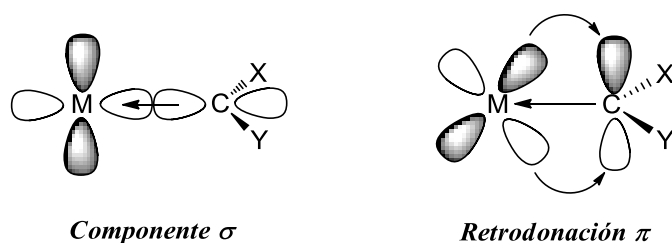
**Figura A.2.** Carbenos estables

<sup>1</sup> W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162-6165.

<sup>2</sup> Para algunas revisiones recientes, véase: a) A. J. Arduengo, *Accounts of Chemical Research* **1999**, 32, 913-921. b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **1999**, 100, 39-92. c) H. D. Roth, *Nature* **2001**, 412, 598-601. d) D. Martin, M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Organometallics* **2011**, 30, 5304-5313.

Otro modo de estabilizar estas especies carbeno consiste en su coordinación a un metal de transición, originando en este caso las especies conocidas como complejos metal-carbeno, donde el carbeno actúa como un ligando neutro de dos electrones (Figura A.2).

Los complejos metal-carbeno, conocidos desde los años 60, presentan un enlace doble formal en el que el ligando carbeno se comporta como un  $\sigma$ -dador/ $\pi$ -aceptor. Si se asume una hibridación  $sp^2$  y un estado fundamental singlete para el ligando carbeno, el enlace carbono-metal se explica mediante dos componentes: una componente  $\sigma$  por donación del par de electrones no enlazante del carbeno al LUMO del fragmento metálico, y una retrodonación  $\pi$  desde el HOMO del fragmento metálico (fundamentalmente un orbital d del metal con simetría adecuada) al orbital vacío del ligando carbeno (Figura A.3).

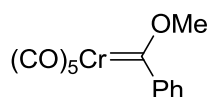


**Figura A.3.** Modelo de enlace en los complejos metal-carbeno

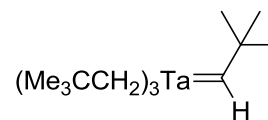
Tradicionalmente, los complejos metal-carbeno se han clasificado atendiendo a las características del fragmento metálico en dos grandes grupos, carbenos nucleófilos y carbenos electrófilos.

Los carbenos electrófilos, también conocidos como complejos carbeno de Fischer, fueron descritos por primera vez por E. O. Fischer y A. Maasböl<sup>3</sup>. En éstos, el carbono carbénico es deficiente en densidad electrónica. El metal, generalmente de los grupos 6, 7 y 8, presenta un estado de oxidación bajo y se coordina con ligandos de carácter  $\pi$ -aceptor, dotando el carbono carbénico de un carácter electrófilo (Figura A.4).

<sup>3</sup> E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580-581.



Fischer, 1964



Schrock, 1974

**Figura A.4.** Tipos de complejos metal-carbeno de Fischer y de Schrock

Por otro lado, los carbenos nucleófilos, conocidos como complejos carbeno de Schrock, fueron descritos diez años más tarde<sup>4</sup> y tienen un enlace metal-carbeno fuertemente polarizado, localizándose una mayor densidad electrónica en el carbono carbénico. Esto se debe al alto estado de oxidación del metal, generalmente de los grupos 4 y 5, que además está coordinado a ligandos dadores (Figura A.4).

Dado que el contenido de esta Memoria está basado en la reactividad de complejos carbeno de Fischer del grupo 6, la revisión bibliográfica que se realiza a continuación se centra en este tipo de complejos. La importancia que presentan este tipo de complejos se debe en parte a una serie de características que los han convertido en herramientas de gran importancia en síntesis orgánica:

- son compuestos estables cuya manipulación y purificación no requiere precauciones especiales
- se pueden sintetizar en escala multigramo y almacenarse en atmósfera inerte, largos periodos de tiempo
- el fragmento metálico proporciona unas propiedades únicas que se traducen en una reactividad muy variada.

<sup>4</sup> R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796-6797.

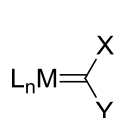
## A.2 Características de los complejos metal-carbeno de Fischer

Los complejos metal-carbeno de tipo Fischer<sup>5</sup> son especies organometálicas en las que el ligando carbeno está estabilizado por un metal perteneciente a los grupos 6, 7, 8, si bien los complejos de metales del grupo 6 son los mejor estudiados. El resto de ligandos que completan la esfera de coordinación del metal suelen tener un fuerte carácter  $\pi$ -aceptor, siendo en la mayoría de los casos ligandos CO (Figura A.5). Estos factores confieren al fragmento metálico una elevada capacidad electrón-aceptora, que se pone de manifiesto en una polarización del enlace metal-carbono carbénico generando una deficiencia electrónica sobre el carbono carbénico.

---

<sup>5</sup> Revisiones: a) E. O. Fischer, *Pure Appl. Chem.* **1972**, *30*, 353-372. b) K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreisel, U. Schubert, K. Weis, *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**. c) K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587-608. d) W. D. Wulff en *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette, Pergamon, New York, **1991**, Vol. 5, pág. 1065-1113. e) M. P. Doyle en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, New York, **1995**, Vol. 12, pág. 387. f) W. D. Wulff en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, New York, **1995**, Vol. 12, pág. 469-547. g) L. S. Hegeudus en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, New York, **1995**, Vol. 12, pág. 549. h) R. Aumann, H. Nienaber, *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 163-242. i) F. Z. Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**. j) J. Barluenga, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1385-1391. k) J. Barluenga, F. J. Fañanás, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4597-4628. l) A. De Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3964-4002. m) M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591-3638. n) J. Barluenga, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1317-1325. ñ) J. Barluenga, J. Santamaría, M. Tomás, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259-2284. o) Y.-T. Wu, T. Kurahashi, A. de Meijere, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5900-5911. p) M. Gómez-Gallego, M. J. Mancheño, M. A. Sierra, *Accounts of Chemical Research* **2004**, *38*, 44-53. q) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539-587. r) Barluenga, J.; Martínez, S. *Arkivoc* **2006**, *vii*, 129. s) M. A. Sierra, I. Fernández, F. P. Cossio, *Chem. Commun.* **2008**, 4671-4682. t) Santamaría, J. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 31. u) K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. v) M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7670-7687. w) I. Fernández, F. P. Cossio, M. A. Sierra, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 479-490. x) Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *ACS Catalysis* **2011**, *1*, 1621-1630.





M = Cr, Mo, W, Fe, Mn, ...

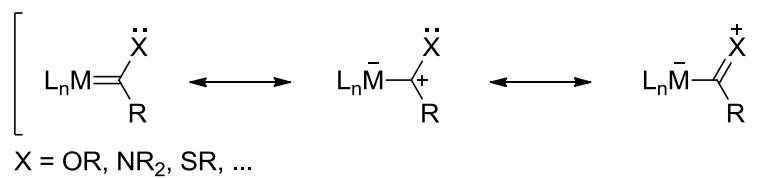
X = OR, NR<sub>2</sub>, SR, OM', ...

Y = H, alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo

L = CO, PR<sub>3</sub>, P(O)R<sub>2</sub>, ...**Figura A.5.** Estructura general de los complejos carbeno de Fischer

Un hecho que determina en gran medida la reactividad de los complejos metal-carbeno de Fischer es la naturaleza electrofílica del carbono carbénico, pudiendo ser modificada en función de los sustituyentes que presente. Por tanto, se puede hacer una clasificación entre complejos carbeno de Fischer no estabilizados por heteroátomo y complejos carbeno de Fischer estabilizados por heteroátomo. En los complejos carbeno no estabilizados<sup>6</sup>, los sustituyentes del carbono carbénico son el hidrógeno o restos carbonados. Así, estos complejos muestran una elevada reactividad y deben manipularse a baja temperatura bajo atmósfera inerte.

Sin embargo, la presencia de un heteroátomo con pares de electrones libres unido al carbono carbénico dota al complejo de una mayor estabilidad. En este caso, el enlace metal-carbeno puede ser considerado como la suma de tres posibles estructuras resonantes, que permiten explicar la estabilización del complejo por deslocalización electrónica (Figura A.6).

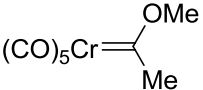
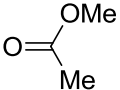
**Figura A.6.** Estructuras resonantes en complejos carbeno de Fischer estabilizados

Teniendo en cuenta este modelo, la estabilidad de los complejos carbeno de Fischer aumenta a medida que se incrementa la capacidad dadora del heteroátomo unido al carbono carbénico y su estabilidad disminuye en el orden: aminocarbeno < alcoxocarbeno < aciloxocarbeno...

A pesar de la estabilización parcial del carbono carbénico, los complejos carbeno de Fischer mantienen un alto carácter electrófilo, hecho que se pone de manifiesto en el alto desapantallamiento del carbono carbénico en resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C, así como

<sup>6</sup> C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5833-5834.

en la acidez de los hidrógenos situados en posición  $\alpha$  con respecto al carbono carbénico<sup>7</sup>. Como se muestra en la Figura A.7, el desplazamiento químico en  $^{13}\text{C}$ -RMN del carbono carbénico es unas 200 ppm superior al del carbono carbonílico. Por otro lado, la diferencia de acidez entre los hidrógenos del carbono en posición  $\alpha$  al carbono carbénico y los hidrógenos del carbono en posición  $\alpha$  al carbono carbonílico de un éster es de unas 12 unidades de  $\text{pK}_a$ . Estas diferencias en los valores de desplazamiento químico y de acidez son consecuencia de la mayor deficiencia electrónica del carbono carbénico.

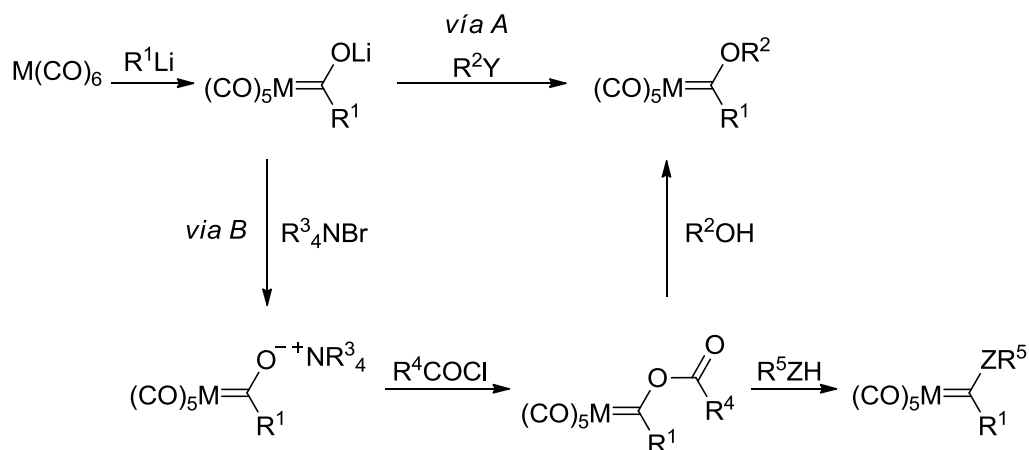
|  |   |  |
|--|---|--|
|  |  |  |
| $\delta$ $^{13}\text{C}$ -RMN          | 360 ppm   | 171 ppm  |
| $\text{pK}_a$ ( $\text{H}_2\text{O}$ ) | 12.3  | 25   |

**Figura A.7.** Datos comparativos de complejos carbeno de Fischer y ésteres

<sup>7</sup> a) C. P. Casey, R. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1230-1231. b) C. F. Bernasconi, W. Sun, *Organometallics* **1997**, 16, 1926-1932. c) C. F. Bernasconi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 299-307.

### A.3 Síntesis de complejos carbeno de Fischer

La metodología más habitual para sintetizar complejos carbeno de Fischer sigue siendo la descrita por sus descubridores, Fischer y Maasböl, en 1964<sup>8</sup>. El método consiste en la adición de un compuesto organolítico a un metal hexacarbonilo del grupo 6, originando un acilmetalato de litio que posteriormente puede ser alquilado empleando un agente alquilante fuerte (Esquema A.1, vía A). Los reactivos de alquilación más comúnmente utilizados son sales de trialquiloxonio<sup>9</sup> (sales de Meerwein), fluorosulfonatos de alquilo<sup>10</sup> o triflatos de alquilo<sup>11</sup>. En ocasiones, la alquilación también puede llevarse a cabo con yoduros del alquilo, si bien se requiere la utilización de un agente de transferencia de fase, resultando además un proceso menos eficaz<sup>12</sup>.



M = Cr, Mo, W

R<sup>1</sup> = alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo

R<sub>2</sub>Y = R<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, MeOTf, MeOSO<sub>2</sub>F

R<sup>3</sup> = Me, Et, Bu

R<sup>4</sup> = Me, *t*-Bu

R<sup>5</sup>Z = RO, RR'<sup>N</sup>, RS

**Esquema A.1.** Síntesis general de complejos carbeno de Fischer

<sup>8</sup> Ref 3

<sup>9</sup> a) E. O. Fischer, A. Maasböl, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2445-2456. b) R. Aumann, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 954-962.

<sup>10</sup> C. P. Casey, C. R. Cyr, A. Boggs, *Syn. Inorg. Met. Org. Chem.*, **1973**, *3*, 249-254.

<sup>11</sup> D. F. Harvey, M. F. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2529-2532.

<sup>12</sup> T. R. Hoye, K. Chen, J. R. Vyvyan, *Organometallics* **1993**, *12*, 2806-2809.

Esta metodología presenta una limitación importante, ya que los agentes alquilantes empleados habitualmente sólo permiten acceder a complejos carbeno con restos OR<sup>2</sup> sencillos, generalmente metoxilo o etoxilo. Para introducir sustituyentes OR<sup>2</sup> más complejos es necesario emplear una metodología alternativa (Esquema A.1, vía B), que implica la generación de un acilmetalato de tetraalquilamonio, de manera que se forma un par iónico débil y por tanto más reactivo que su precursor de litio. Este nuevo acilmetalato reacciona con halogenuros de ácido, a baja temperatura, generando un complejo aciloxicarbeno<sup>13</sup>. El resto acilo es un buen grupo saliente y puede ser sustituido *in situ* por adición de un alcohol, generando el correspondiente alcoxicarbeno<sup>14</sup>. Este método también permite la síntesis de complejos amino- y tiocarbeno por reacción del complejo aciloxicarbeno con aminas<sup>15</sup>, tioles<sup>16</sup> o sales de alquildifenilsulfonio<sup>17</sup>.

Un método alternativo al clásico de Fischer y sus variantes es la preparación de complejos carbeno de Fischer a partir de pentacarbonilmetalatos dianiónicos de sodio o potasio. Éstos reaccionan con cloruros de ácido<sup>18</sup> generando, tras alquilación del acilmetalato, los correspondientes complejos alcoxicarbeno, o bien con amidas en presencia de TMSCl<sup>19</sup>, dando lugar en este caso a complejos amino carbenos (Esquema A.2).

---

<sup>13</sup> J. A. Connor, E. M. Jones, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 3368-3372.

<sup>14</sup> a) L. S. Hegedus, M. A. Schwindt, S. de Lombaert, R. Imwinkelried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264-2273. b) B. C. Södeberg, L. S. Hegedus, M. A. Sierra, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4364-4374.

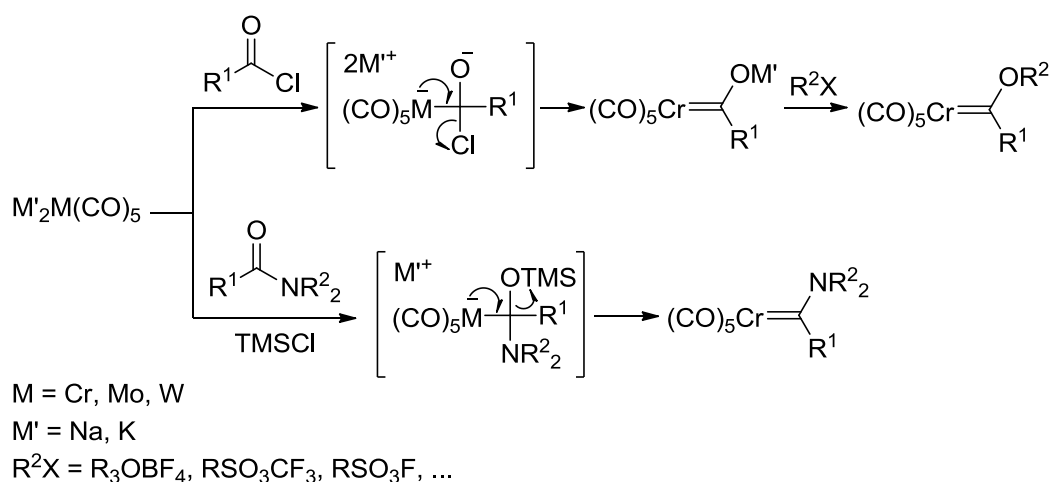
<sup>15</sup> J. M. Vernier, L. S. Hegedus, D. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6914-6920.

<sup>16</sup> A. Yamashita, A. Toy, N. B. Ghazal, C. R. Muchmore, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4481-4483.

<sup>17</sup> H. Matsuyama, T. Nakamura, M. Iyoda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4796-4803.

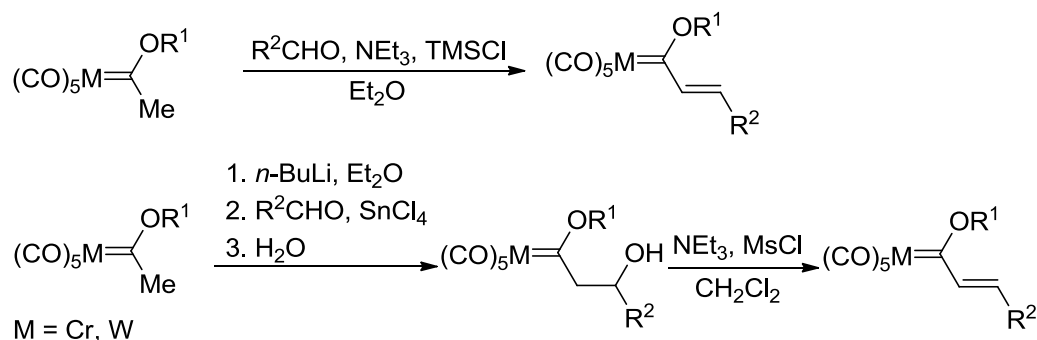
<sup>18</sup> a) M. F. Semmelhack, R. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4099-4100. b) M. F. Semmelhack, G. R. Lee, *Organometallics*, **1987**, *6*, 1839-1844.

<sup>19</sup> a) R. Imwinkelried, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1988**, *7*, 702-706. b) M. A. Schwindt, T. Lejon, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1990**, *9*, 2814-2819.



**Esquema A.2.** Síntesis de complejos carbeno de Fischer a partir de complejos dianiónicos

También es posible obtener complejos carbeno de Fischer elaborados a partir de otros más simples. Así, la síntesis de complejos alquenilcarbeno suele llevarse a cabo mediante condensación aldólica de complejos metilcarbeno con aldehídos. Este método se basa en la acidez de los protones en posición  $\alpha$  respecto al carbono carbénico<sup>20</sup> y es aplicable tanto a aldehídos no enolizables<sup>21</sup> como enolizables<sup>22</sup> siendo necesaria en este último caso una etapa de mesilación y eliminación promovida por la base del aducto aldólico (Esquema A.3).



**Esquema A.3.** Síntesis de complejos alquenilcarbeno de Fischer

<sup>20</sup> Ref 7.

<sup>21</sup> R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537-540.

<sup>22</sup> H. Wang, R. P. Hsung, W. D. Wulff, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1849-1852.

En síntesis orgánica, la preparación de compuestos enantioméricamente puros resulta un aspecto de especial interés. La variada reactividad de los complejos carbeno de Fischer, como se verá más adelante, ha estimulado el desarrollo de metodologías que permiten acceder a complejos carbeno de manera enantiopura y ha permitido, en los últimos años<sup>23</sup>, el desarrollo de procesos asimétricos basados en complejos carbeno de Fischer ópticamente activos. Entre estos complejos carbeno quirales, los complejos que presentan la quiralidad en el grupo estabilizante del carbono carbénico son los que conducen a resultados más relevantes en síntesis enantioselectiva. Además, hay una mayor accesibilidad tanto de los auxiliares quirales como de los complejos carbeno y presentan una sencilla eliminación y recuperación de los auxiliares quirales al final del proceso. En este grupo se encuentran los complejos carbeno derivados de alcoholes, aminas<sup>24</sup>, oxazolidinas<sup>25</sup>, morfolinás<sup>26</sup> y aminoalcoholes quirales no racémicos<sup>27</sup>. Dentro de los alcoholes quirales se puede destacar el empleo del mentol<sup>28</sup> y derivados<sup>29</sup>, 2-fenilciclohexanol y borneol<sup>30</sup> (Figura A.8).

<sup>23</sup> Revisión: W. D. Wulff, *Organometallics* **1998**, *17*, 3116-3134.

<sup>24</sup> a) L. S. Hegedus, R. Imwinkelried, M. Alarid-Sargent, D. Dvorak, Y. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1109-1117. b) B. A. Anderson, W. D. Wulff, A. Rahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602-4611. c) S. Maiorana, E. Licandro, L. Capella, D. Perdicchia, A. Papagni *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1453-1561. d) R. P. Hsung, W. D. Wulff, S. Chamberlin, Y. Liu, R.-Y. Liu, H. Wang, J. F. Quinn, S. L. B. Wang, A. L. Rheingold, *Synthesis* **2001**, *2001*, 0200,0220.

<sup>25</sup> Ref. 93 a). b) L. S. Hegedus, M. A. Schwindt, S. De Lombaert, R. Imwinkelried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264-2273.

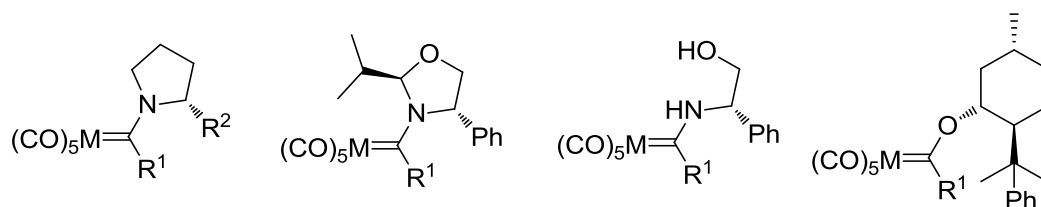
<sup>26</sup> Ref. 93 c). E. Licandro, S. Maiorana, L. Capella, R. Manzotti, A. Papagni, B. Vandoni, A. Albinati, S. H. Chuang, J.-R. Hwu, *Organometallics* **2001**, *20*, 485-496.

<sup>27</sup> a) L. S. Hegedus, G. De Weck, S. D'Andrea, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122-2126. b) L. S. Hegedus, R. W. Bates, B. C. Soderberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 923-927. c) J. M. Vernier, L. S. Hegedus, D. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6914-6920.

<sup>28</sup> a) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, F. Fernández-Marí, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544. b) Ref 93 c). c) K. H. Dotz, C. Stinner, M. Nieger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2535-2536. d) K. H. Dötz, C. Stinner, *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 1751-1765. e) H. Kagoshima, T. Okamura, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7182-7183. f) I. Merino, S. Laxmi Y. R., J. Flórez, J. Barluenga, J. Ezquerro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 648-655. g) J. Barluenga, S. K. Nandy, Y. R. S. Laxmi, J. R. Suárez, I. Merino, J. Flórez, S. García-Granda, J. Montejo-Bernardo, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5725-5736.

<sup>29</sup> (-)-8-fenilmentol: Ref 93 c). a) J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1392-1394. b) J. Barluenga, A. Ballesteros, J. Santamaría, M. Tomás, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 363-368. c) Ref. 97e, d) Ref. 97f. d) J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096-2097. (-)-8-(2-naftil)mentol: Ref. 98b.

<sup>30</sup> Ref 93d, Ref 97d.



**Figura A.8.** Ejemplos de complejos carbeno con quiralidad en el grupo estabilizante del carbono carbénico

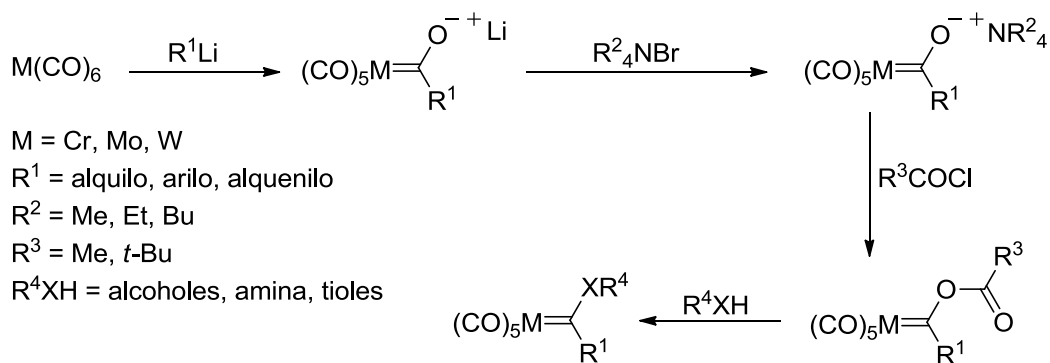
*Síntesis de complejos carbeno quirales no racémicos con quiralidad en el sustituyente estabilizante del carbono carbénico*

La mayor parte de los complejos carbeno quirales pueden sintetizarse siguiendo una modificación de la metodología descrita por Fischer y colaboradores<sup>31</sup>. En el Esquema A.4 se muestra esta metodología, basada en la síntesis de un acilmetalato de tetraalquilamonio que es más reactivo que su precursor de litio. Este nuevo acilmetalato es capaz de reaccionar con cloruros de ácido para dar complejos aciloxicarbeno. El grupo carboxilato es buen grupo saliente y se puede sustituir fácilmente por nucleófilos voluminosos como alcoholes<sup>32</sup> y aminas quirales<sup>33</sup>.

<sup>31</sup> a) E. O. Fischer, T. Selmayr, F. R. Kreißl, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2947-2955.

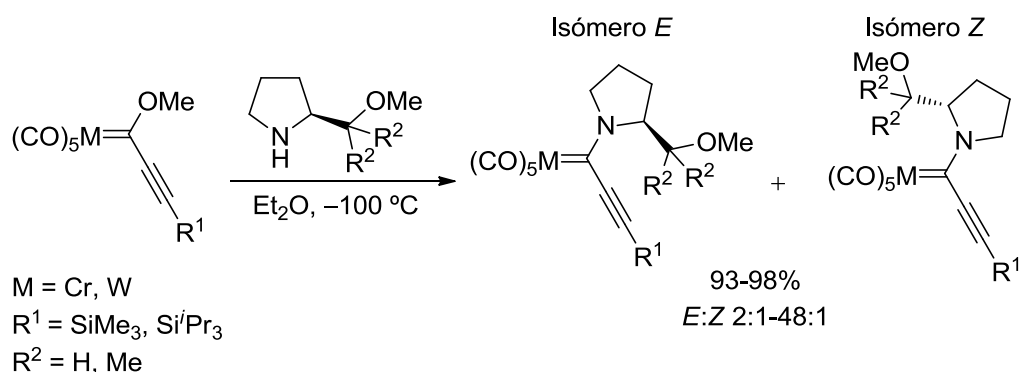
<sup>32</sup> a) J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1392-1394. b) R. P. Hsung, W. D. Wulff, S. Chamberlin, Y. Liu, R.-Y. Liu, H. Wang, J. F. Quinn, S. L. B. Wang, A. L. Rheingold, *Synthesis* **2001**, *2001*, 0200,0220. c) I. Merino, S. Laxmi Y. R., J. Flórez, J. Barluenga, J. Ezquerro, C. Pedregal, *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 648-655.

<sup>33</sup> Ref. 89a.



**Esquema A.4.** Síntesis de complejos carbeno de Fischer a través de complejos aciloxycarbeno

Los complejos amino(alquínil)carbeno pueden prepararse por tratamiento del complejo alcoxi(alquínil)carbeno, que presente en la posición conjugada un grupo trialquilsililo, con aminas quirales. Esta síntesis conduce a mezclas de los isómeros *Z* y *E* (Esquema A.5)<sup>34</sup>.

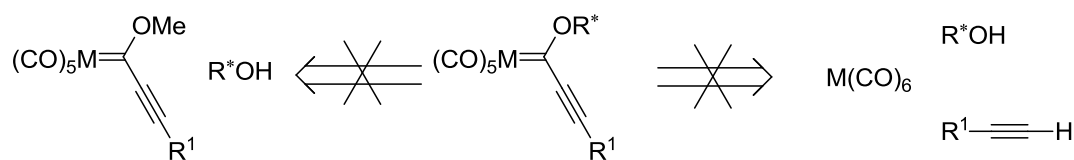


**Esquema A.5.** Síntesis de complejos amino(alquínil)carbeno de Fischer quirales no racémicos

Por el contrario, la síntesis de complejos alcoxi(alquínil)carbeno quirales es más compleja ya que no puede llevarse a cabo a través de procesos de sustitución (Esquema A.5), ni por el procedimiento general (Esquema A.4).

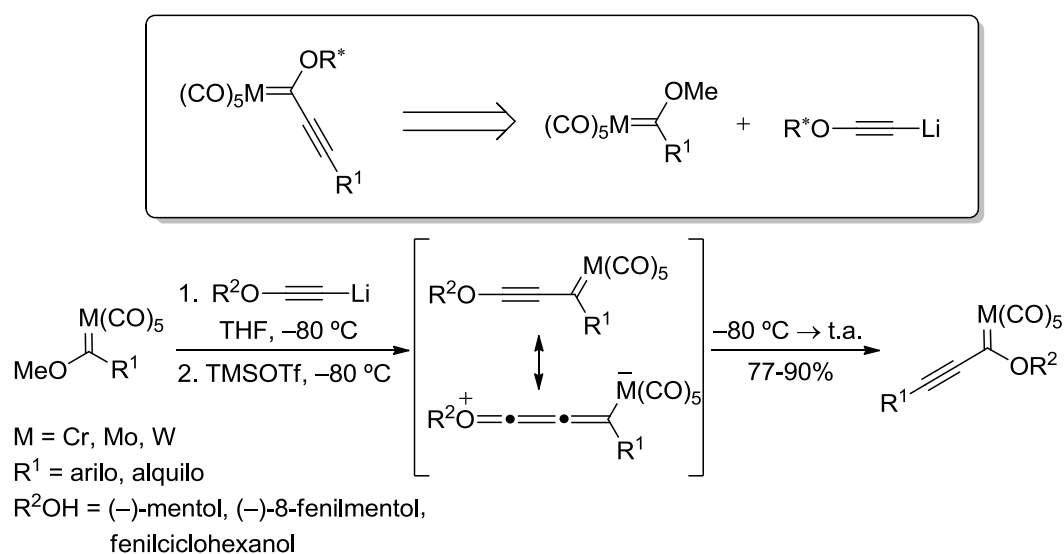
<sup>34</sup> A. Rahm, A. L. Rheingold, W. D. Wulff, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4951-4965.





**Figura A.9.** Síntesis no operativa de los complejos alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer enantioméricamente puros

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la única ruta de acceso a complejos alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer quirales<sup>35</sup>. Así, la reacción de un alcóxicarbeno de Fischer simple con un alcóxiacetiluro, derivado del correspondiente alcohol quiral, seguido del tratamiento con triflato de trimetilsililo, genera un complejo carbeno no estabilizado por heteroátomo. Este complejo carbeno evoluciona, al ascender la temperatura, a un nuevo alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer en el que el grupo estabilizante del carbono carbénico presenta un resto quiral. Esta reacción, transcurre a través de una migración 1,3 del fragmento metálico hacia el complejo carbeno más estable (Esquema A.6).

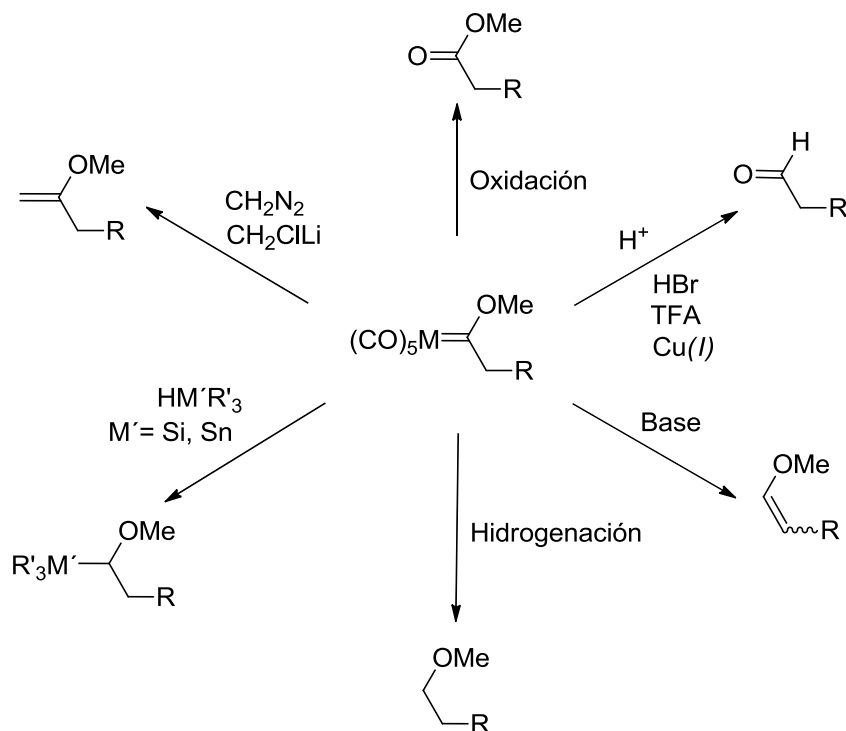


**Esquema A.6.** Síntesis de complejos alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer quirales no racémicos

<sup>35</sup>J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Súa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981-4983.

## A.4 Eliminación del fragmento metálico

A pesar de que los complejos carbeno de Fischer se han convertido en una valiosa herramienta en síntesis orgánica, generalmente el objetivo final es la obtención del compuesto orgánico libre de metal, siendo necesario en ocasiones métodos eficaces de eliminación del fragmento metálico (Esquema A.7).



**Esquema A.7.** Procesos de eliminación del fragmento metálico

El procedimiento más utilizado para eliminar el fragmento metálico consiste en su oxidación al éster correspondiente. Para ello, se utilizan diversos agentes oxidantes como DMSO<sup>36</sup>, CAN  $((NH_4)_2Ce(NO_3)_6)$ <sup>37</sup>, N-óxidos de piridina<sup>38</sup>, dimetildioxirano<sup>39</sup>, yodo<sup>40</sup> o fluoruro de tetrabutilamonio<sup>41</sup> o la exposición al aire y a la luz<sup>42</sup>.

<sup>36</sup> a) C. P. Casey, T. J. Burkhardt, C. A. Bunnell, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127-2134. b) W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6726-6727. c) B. A. Anderson, W. D. Wulff, A. Rahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602-4611.

La reducción al correspondiente éter saturado puede llevarse a cabo utilizando H<sub>2</sub> en condiciones energéticas<sup>43</sup> o empleando borohidruro de sodio<sup>44</sup>. Cuando se utilizan hidruros de trialkilestano o silicio es posible obtener los  $\alpha$ -estanol y  $\alpha$ -silil éteres, sustituidos en el carbono carbónico<sup>45</sup>.

El tratamiento con ácidos permite la obtención de los aldehídos correspondientes<sup>46</sup>, a los que también se ha accedido empleando sales de cobre (I) y agua<sup>47</sup>. En caso de utilizar bases, cuando hay hidrógenos en la posición  $\alpha$ , se obtienen enoléteres como resultado de una reacción formal de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno<sup>48</sup>.

Finalmente, también es posible llevar a cabo reacciones de metilación, análogas a las de los compuesto carbonílicos, utilizando diazometano<sup>49</sup> o clorometillio<sup>50</sup>.

---

<sup>37</sup> a) C. P. Casey, R. A. Boogs, R. L. Anderson. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8974. b) G. Erker, F. Sosna. *Organometallics* **1990**, *9*, 1949

<sup>38</sup> C. M. Lukehart, J. V. Zeile. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *97*, 421.

<sup>39</sup> A. M. Lluch, L. Jordi, F. Sánchez-Baeza, S. Ricart, F. Camps, A. Messeguer, J. M. Moretó. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3021.

<sup>40</sup> D. Perdicchia, E. Licandro, S. Maiorana, B. Bandoni, C. Baldoli. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 827.

<sup>41</sup> J. Barluenga, F. Andina, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, I. Merino, E. Aguilar. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7352

<sup>42</sup> E. Licandro, S. Maiorana, A. Papagni, P. Hellier, L. Capella, A. Persoons, S. Houbrechts. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *583*, 111.

<sup>43</sup> C. P. Casey, M. Neumann. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1651.

<sup>44</sup> a) M. J. Mancheño, M. A. Sierra, M. Gómez-Gallego, P. Ramírez. *Organometallics* **1999**, *18*, 3254.

b) M. Gómez-Gallego, M. J. Mancheño, P. Ramírez, C. Piñar, M. A. Sierra. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4893.

<sup>45</sup> (a) E. O. Fischer, K. H. Dötz. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, C2. (b) E. Nakamura, K. Tanaka, S. Aoki. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9715.

<sup>46</sup> Ref 20b-c, E. O. Fischer, S. Walz, G. Kneis, F. R. Kreissl. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1651.

<sup>47</sup> J. Barluenga, R. Bernardo de la Rúa, D. de Saá, A. Ballesteros, M. Tomás. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4951.

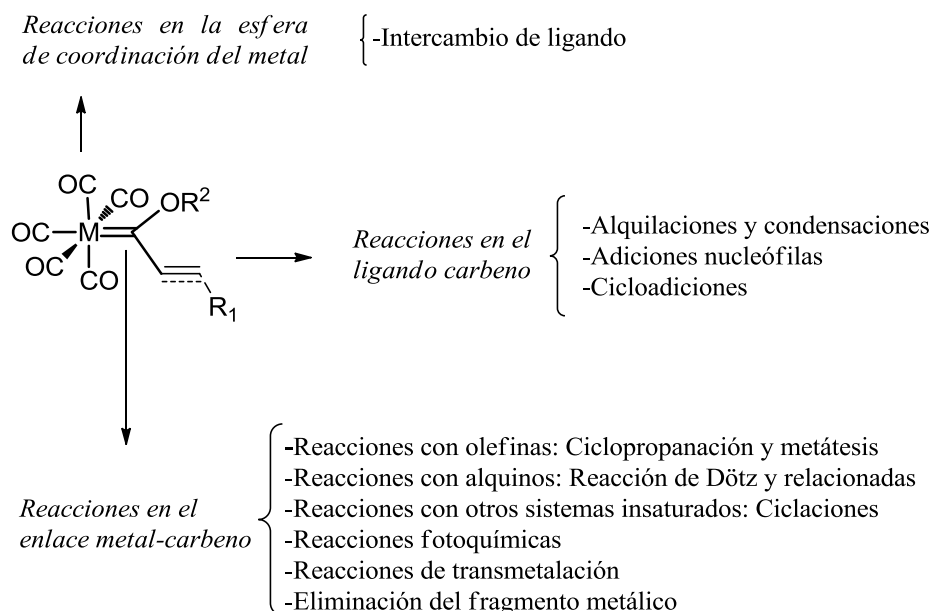
<sup>48</sup> Ref 20b, E. O. Fischer, D. Plabst. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3326.

<sup>49</sup> Ref 20b, C. P. Casey, S. H. Betz, T. J. Brukhardt. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1421.

<sup>50</sup> J. Barluenga, P. L. Bernard Jr., J. M. Concellón. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9471.

## A.5 Reactividad general de complejos carbeno de Fischer

Los complejos carbeno de Fischer son reactivos organometálicos muy versátiles en síntesis orgánica<sup>51</sup> como consecuencia de su elevada y variada reactividad. Esta gran versatilidad es debida, fundamentalmente, a la existencia en su estructura de diferentes puntos reactivos así como a una sensibilidad de las variaciones en las condiciones de reacción. De forma general, la reactividad de los complejos carbeno de Fischer se puede clasificar en tres grandes grupos teniendo en cuenta la parte del complejo que participa en la reacción. Así, podemos encontrar reacciones en la esfera de coordinación del metal, reacciones sobre el ligando carbeno y reacciones en el enlace metal-carbeno (Figura A.10).



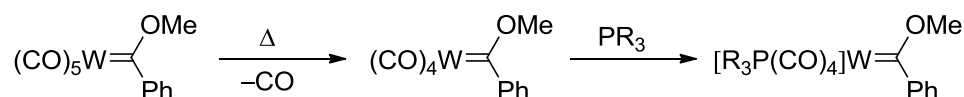
**Figura A.10.** Reactividad general de los complejos carbeno de Fischer

En la Figura A.10 se resume la reactividad general de los complejos carbeno de Fischer. A continuación se detallan las reacciones más destacadas de dichos complejos, dejando para los antecedentes bibliográficos del capítulo 1 los procesos relacionados en particular con complejos alquínico carbeno de Fischer, objeto del trabajo desarrollado en esta Memoria.

<sup>51</sup> Ref. 5

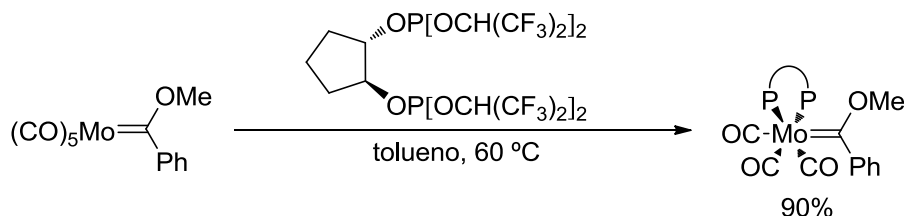
### A.5.1 Reacciones en la esfera de coordinación del metal

El estudio de las reacciones de intercambio de ligando en la esfera de coordinación del metal es de gran importancia debido a que en muchas ocasiones los procesos en los que participan estos complejos carbeno se inician por disociación térmica de uno de estos ligandos. Uno de los primeros ejemplos es la sustitución de ligandos CO por fosfinas en un proceso térmico (Esquema A.8)<sup>52</sup>. La introducción de una fosfina en el complejo induce, debido a su menor capacidad  $\pi$ -aceptora respecto al carbonilo, una mayor retrodonación del metal hacia el carbeno, que aumenta su estabilidad al disminuir su carácter electrófilo.



**Esquema A.8.** Intercambio de ligandos en un complejo carbeno de Fischer

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado complejos carbeno de Fischer con quiralidad en los ligandos de la esfera de coordinación, a través del intercambio de ligandos carbonilo por ligandos fosfito bidentados enantioméricamente puros (Esquema A.9)<sup>53</sup>. En este caso se emplea un ligando con propiedades coordinantes similares a los ligandos CO.



**Esquema A.9.** Intercambio de ligando CO por ligando fosfito bidentado

<sup>52</sup> H. Fischer, E. O. Fischer, C. G. Kreiter, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2459-2467.

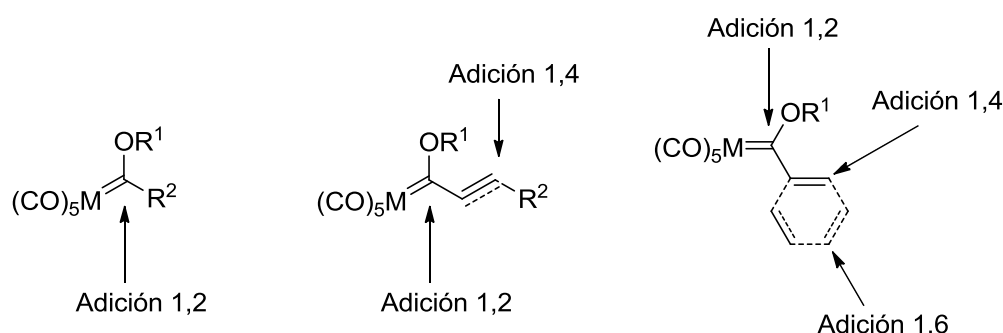
<sup>53</sup> J. Barluenga, K. Muñoz, M. Tomás, A. Ballesteros, S. García-Granda, *Organometallics* **2003**, *22*, 1756-1760.

## A.5.2 Reacciones en el ligando carbeneo

En este apartado se resumen las reacciones que tienen lugar exclusivamente en el ligando carbeneo, sin que el enlace metal-carbono carbénico se vea afectado formalmente en el proceso global.

### A.5.2.1 Reacciones de adición nucleófila

La alta electrofilia del carbono carbénico lo hace susceptible de experimentar adiciones nucleófilas. Cuando el complejo carbeneo está unido directamente a un resto insaturado la electrofilia del carbono carbénico se extiende por conjugación a lo largo de dicho sustituyente. Este hecho implica una competencia entre el ataque al carbono carbénico (adición 1,2) y el ataque a la posición  $\beta$  (adición 1,4), así como la adición 1,6 en complejos arilcarbeneo (Figura A.11). Tanto la naturaleza electrónica y el volumen del fragmento metálico del ligando carbeneo y del nucleófilo, como las condiciones de reacción determinan la regioquímica del proceso.



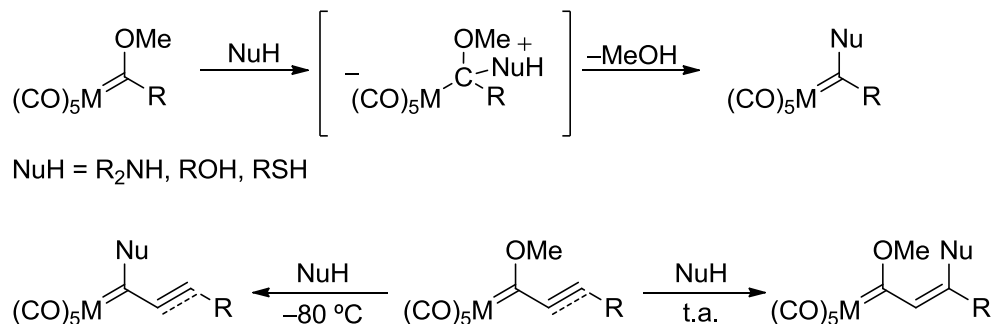
**Figura A.11.** Posiciones electrófilas en complejos carbeneo de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados

#### *Reacciones con nucleófilos heteroatómicos*

La adición de nucleófilos heteroatómicos sobre complejos alcoxi(alquil)carbeneo de Fischer permite obtener nuevos complejos metálicos mediante un proceso de adición-eliminación<sup>54</sup>. La regioquímica de la adición nucleófila en carbenos  $\alpha,\beta$ -insaturados con

<sup>54</sup> a) U. Klabunde, E. O. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7141-7142. b) E. O. Fischer, M. Leupold, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 599-608. c) E. O. Fischer, M. Leupold, C. G. Kreiter, J. Müller, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 150-161. d) M. L. Lage, M. a. J. Mancheño, R. Martínez-Álvarez, M. Gómez-Gallego, I. Fernández, M. A. Sierra, *Organometallics* **2009**, 28, 2762-2772.

heteronucleófilos depende fuertemente de la temperatura (Esquema A.10). Así, mientras que a temperatura ambiente se observa la adición conjugada, a baja temperatura se puede dirigir el ataque al carbono carbénico.



**Esquema A.10.** Reacciones de complejos carbonos  $\alpha,\beta$ -insaturados con nucleófilos heteroatómicos

### **Reacciones con nucleófilos carbonados: adiciones 1,2 y síntesis de complejos carbeno no estabilizados**

La adición 1,2 de compuestos organolíticos a alcoxicarbenos de Fischer que no presenten hidrógenos en  $\text{C}\alpha$ , seguida de tratamiento ácido, constituye una vía de acceso a complejos carbeno de Fischer no estabilizados por heteroátomo. La reactividad de estos complejos carbeno, descritos ya en los años 70<sup>55</sup>, ha sido poco estudiada (Esquema A.11)<sup>56</sup>. Por otra parte, la participación de carbenos no estabilizados como intermedios ha sido propuesta para explicar la formación de algunos productos de reacción en procesos que implican el uso de carbenos estabilizados<sup>57</sup>. En nuestro grupo de investigación se obtuvieron por primera vez, estas especies metálicas (Esquema A.11)<sup>58</sup>. Desde entonces, nuestro grupo está llevando a cabo un estudio sobre el potencial sintético de estos complejos, con unos

<sup>55</sup> a) C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5833-5834. b) E. O. Fischer, W. Held, F. R. Kreißl, A. Frank, G. Huttner, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 656-666. c) E. O. Fischer, W. Held, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *112*, C59-C62. d) C. P. Casey, L. D. Albin, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2533-2539.

<sup>56</sup> a) C. P. Casey, S. W. Polichnowski, A. J. Shusterman, C. R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7282-7292. b) H. Fischer, J. Schmid, R. Markl, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 572-573.

<sup>57</sup> a) N. Iwasawa, K. Maeyama, M. Saitou, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1486-1487. b) H. Kusama, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11592-11593.

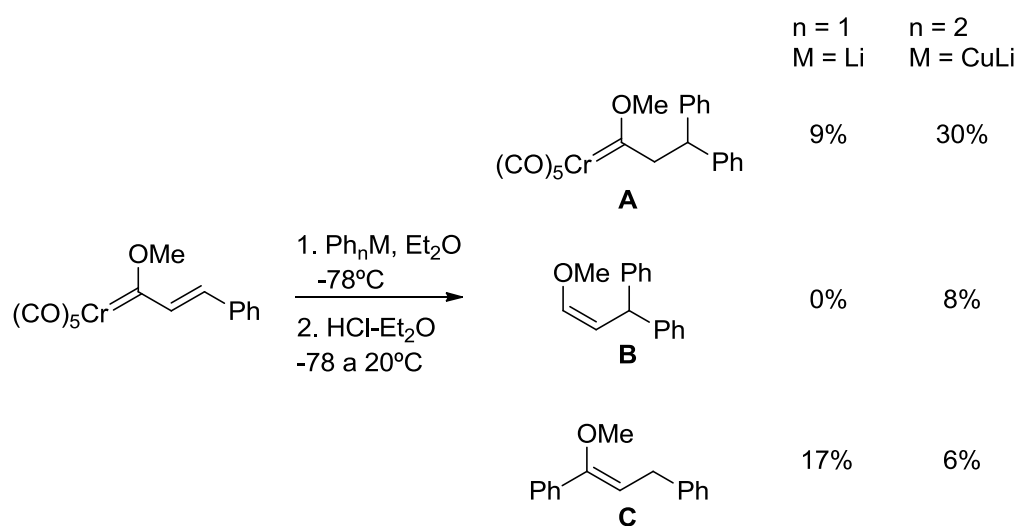
<sup>58</sup> J. Barluenga, A. Ballesteros, R. Bernardo de la Rúa, J. Santamaría, E. Rubio, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1834-1842.





La adición de compuestos organolíticos a complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados da lugar a mezclas de los productos de adición 1,2 y 1,4. Tanto los factores estéricos como la naturaleza del reactivo organometálico juegan un papel determinante en la proporción de estos dos productos.

El grupo del Prof. C. P. Casey llevó a cabo los primeros estudios de reactividad de complejos alquenilcarbeno frente a reactivos organolíticos y organocupratos.<sup>60</sup> Mientras que la adición de compuestos organolíticos conduce mayoritariamente al producto de adición 1,2 (**C**), el uso de organocupratos muestra la tendencia contraria, siendo mayoritaria la obtención del aducto de Michael como mezcla del complejo metal carbeno (**A**) y el enol éter (**B**) procedente de la eliminación del fragmento metálico (Esquema A.12).



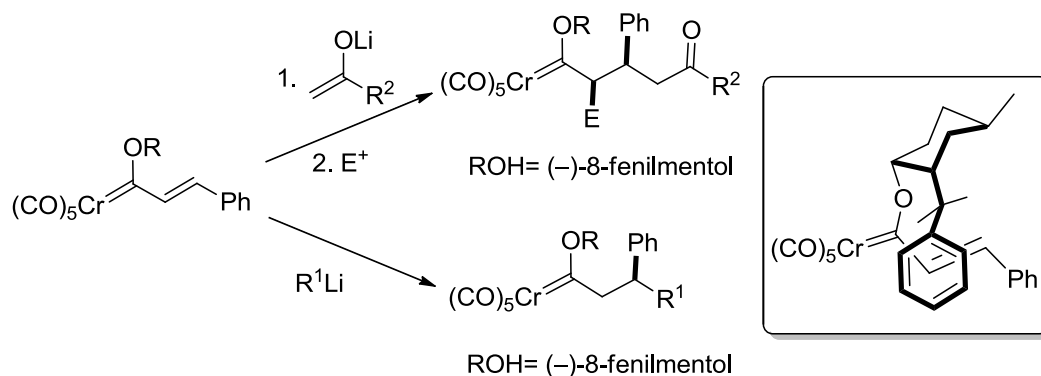
**Esquema A.12.** Adición de compuestos organometálicos a complejos alquenilcarbeno

Una estrategia que permite la obtención exclusiva del producto de adición de tipo Michael, ha sido desarrollada en nuestro grupo de investigación y consiste en la utilización de complejos carbeno con un resto alcoxi voluminoso. Cuando este resto es un auxiliar quiral, como el derivado del (-)-8-fenilmentol, se produce la adición de manera altamente diastereoselectiva<sup>61,62</sup> (Esquema A.13). Estos nuevos carbenos son precursores de estructuras

<sup>60</sup> C. P. Casey, W. R. Brunsvold, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *77*, 345-352.

<sup>61</sup> a) J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1392-1394. b) a) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*,

orgánicas, libres de metal y del auxiliar quiral, con muy buenos excesos enantioméricos.<sup>63</sup> Una explicación de esta inducción asimétrica se encuentra en la conformación más estable que adopta este carbeno debido al efecto conocido como  $\pi$ -stacking<sup>64</sup> (Esquema A.13).



**Esquema A.13.** Adiciones de tipo Michael sobre complejos alquencilcarbeno de Fischer

### Reacciones con nucleófilos carbonados: reacciones de desaromatización

Como se observa en el Esquema A.14, los complejos alcoxi(aril)carbeno de Fischer presentan varias posiciones electrófilas. Cuando se bloquea la adición 1,2 mediante el uso de restos alcoxi voluminosos, el ataque puede dirigirse hacia las posiciones 4 ó 6 del sistema conjugado. De este modo, es posible obtener los productos de desaromatización del anillo aromático utilizando un agente alquilante para atrapar el intermedio aniónico generado tras la adición del nucleófilo<sup>65</sup> (Esquema A.14).

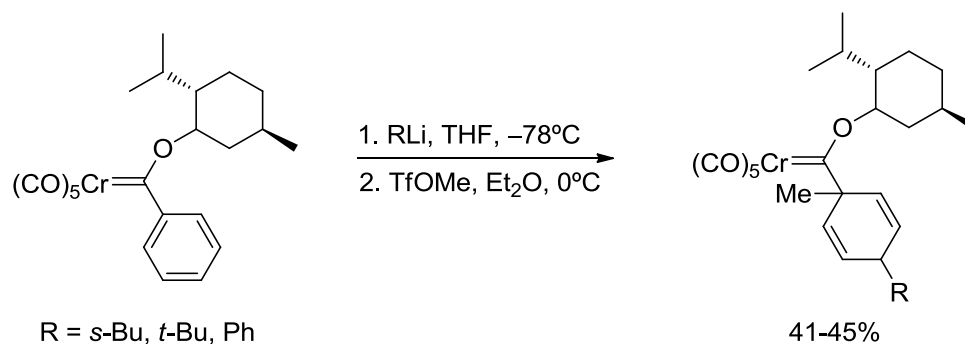
2985-2990. c) E. Nakamura, K. Tanaka, T. Fujimura, S. Aoki, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9015-9020. d) J. Barluenga, A. Diéguez, F. Rodríguez, J. Flórez, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9056-9057.

<sup>62</sup> El uso de  $\text{CeCl}_3$  o aminocarbenos derivados de pirrolidina permite la obtención de los productos de adición 1,4, véase respectivamente: a) K. Fuchibe, N. Iwasawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4907-4915. b) E. Nakamura, K. Tanaka, T. Fujimura, S. Aoki, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9015-9020.

<sup>63</sup> J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 236-242.

<sup>64</sup> a) J. D'Angelo, J. Maddaluno, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114. b) B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, *1995*, 475-497.

<sup>65</sup> a) J. Barluenga, A. A. Trabanco, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13099-13100. b) J. Barluenga, S. K. Nandy, Y. R. S. Laxmi, J. R. Suárez, I. Merino, J. Flórez, S. García-Granda, J. Montejó-Bernardo, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5725-5736.



Esquema A.14. Desaromatización de complejos arilcarbeno de Fischer

### A.5.2.2 Reacciones de cicloadición

Los complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados son capaces de reaccionar como dienófilos con deficiencia electrónica en reacciones de cicloadición con demanda electrónica normal. Así pueden experimentar cicloadiciones [2+2], [3+2] y [4+2] al igual que los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, pero en condiciones más suaves y con mayor selectividad.

#### *Cicloadición [2 + 2]*

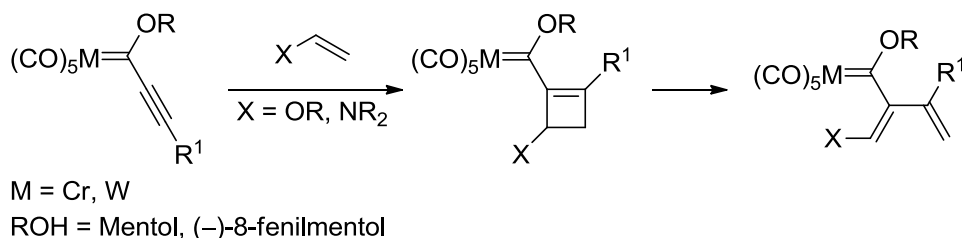
Los complejos alqunilcarbeno de Fischer experimentan, en condiciones suaves, reacciones de cicloadición [2+2] sobre el triple enlace con olefinas electrónicamente ricas dando lugar a complejos ciclobutenilcarbeno (Esquema A.15). Este proceso tiene lugar con una gran variedad de enol éteres,<sup>66</sup> silil enol éteres,<sup>67</sup> y acetales de cetena.<sup>68</sup> Los ciclobutenilcarbenu resultantes, en algunas ocasiones, evolucionan a través de una apertura de anillo hacia los correspondientes metalatrienos.<sup>69</sup>

<sup>66</sup> a) W. D. Wulff, K. L. Faron, J. Su, J. P. Springer, A. L. Rheingold, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 197-219. b) J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero, S. Barluenga, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 541-543.

<sup>67</sup> a) W. D. Wulff, K. L. Faron, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8727-8729. b) F. Camps, C. Miravittles, J. M. Moretó, S. Ricart, A. M. Castaño, A. M. Echavarren, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *436*, 189-198.

<sup>68</sup> F. Camps, A. Llebaría, J. M. Moretó, S. Ricart, J. M. Viñas, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2479-2482.

<sup>69</sup> a) R. Aumann, K. Roths, M. Laege, B. Krebs, *Synlett* **1993**, 667-669. b) R. Aumann, B. Hildmann, R. Fröhlich, *Organometallics* **1998**, *17*, 1197-1201. c) I. Göttker-Schnetmann, R. Aumann, O. Kataeva, C. Holst, R. Fröhlich, *Organometallics* **2001**, *20*, 2889-2904.



Esquema A.15. Reacciones de cicloadición [2 + 2] en complejos carbeno de Fischer

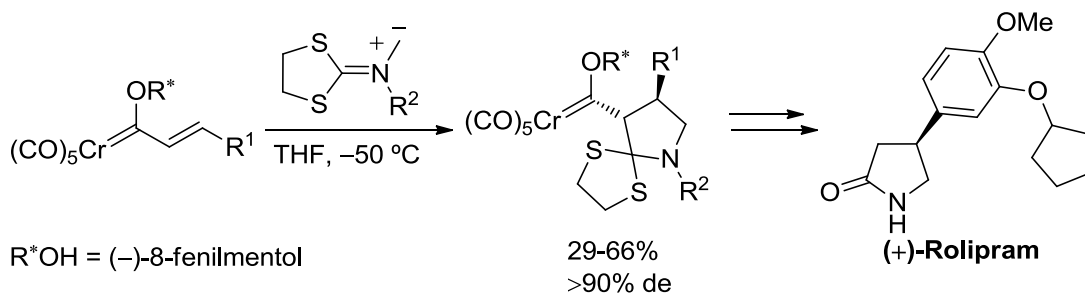
**Cicloadición [3+2]. Reacciones dipolares**

Los alquenil- y alquinilcarbenos, como olefinas y acetilenos activados, participan en reacciones 1,3-dipolares obteniéndose los cicloadductos [3+2]. Esta reacción ha recibido menos atención debido a la competencia entre la reacción de cicloadición y la adición nucleófila 1,2 del dipolo sobre el carbono carbénico.<sup>70</sup> Dicha dificultad se ha superado mediante la introducción de un grupo voluminoso en el grupo alcoxi del carbeno o en el dipolo, obteniéndose así exclusivamente el cicloadducto [3+2]. Esta reacción se puede llevar a cabo con dipolos de naturaleza diversa: diazocompuestos, nitronas, nitriliminas, iluros de diazometino u otros dipolos.<sup>71</sup> Finalmente, se han llevado a cabo cicloadiciones 1,3-dipolares diastereoselectivas. En nuestro grupo de investigación se ha utilizado una de estas reacciones [3+2] diastereoselectiva en la síntesis asimétrica del (+)-Rolipram, un fármaco antiinflamatorio y antidepresivo (Esquema A.16).<sup>72</sup>

<sup>70</sup> Para el primer ejemplo, véase: F. R. Kreissl, E. O. Fischer, C. G. Kreiter, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 57, C9-C11. Para una revisión, véase: B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez, M. A. Sierra, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 551.

<sup>71</sup> a) K. S. Chan, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5229-5236. b) K. S. Chan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2602-2603. c) K. S. Chan, M. L. Yeung, W.-K. Chan, R.-J. Wang, T. C. W. Mak, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1741-1747. d) J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5318-5324. e) C. A. Merlic, A. Baur, C. C. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7398-7399. f) J. Barluenga, F. Fernández-Marí, A. L. Viado, E. Aguilar, B. Olano, S. García-Granda, C. Moya-Rubiera, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 883-896. g) J. Barluenga, F. Fernández-Marí, R. González, E. Aguilar, Gustavo A. Revelli, Argimiro L. Viado, Francisco J. Fañanás, B. Olano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 1773-1783. h) I. Merino, S. Laxmi Y. R., J. Flórez, J. Barluenga, J. Ezquerro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 648-655.

<sup>72</sup> J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, F. Fernández-Marí, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3533-3544.



**Esquema A.16.** Reacción de cicloadición [3 + 2] en la síntesis del (+)-Rolipram

### Cicloadición [4 + 2]

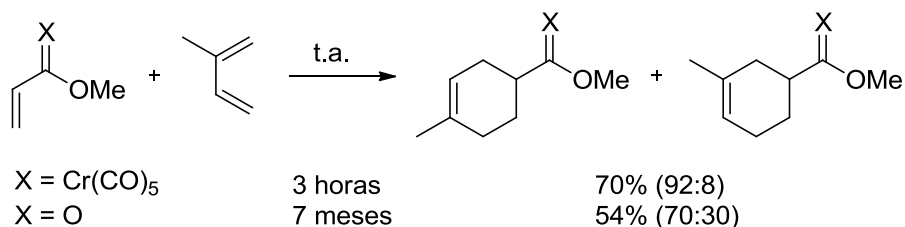
La reacción de Diels-Alder<sup>73</sup> permite la síntesis de carbociclos de seis eslabones de forma útil y se ha convertido en una herramienta muy versátil y de gran importancia en química orgánica.<sup>74</sup> En este sentido, los complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados, debido al fuerte carácter electrón-atractor del fragmento pentacarbonilo metal, se muestran como dienófilos adecuados para reacciones de cicloadición [4+2] con demanda electrónica normal.

En general, las reacciones de tipo Diels-Alder con complejos carbeno de Fischer transcurren con mayor regioselectividad y en tiempos de reacción más cortos que cuando se emplean los ésteres análogos. Estas reacciones dan lugar, generalmente, a una mezcla de productos de adición *endo* y *exo*, siendo habitualmente el isómero *endo* el mayoritario (Esquema A.17).<sup>75</sup>

<sup>73</sup> O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.

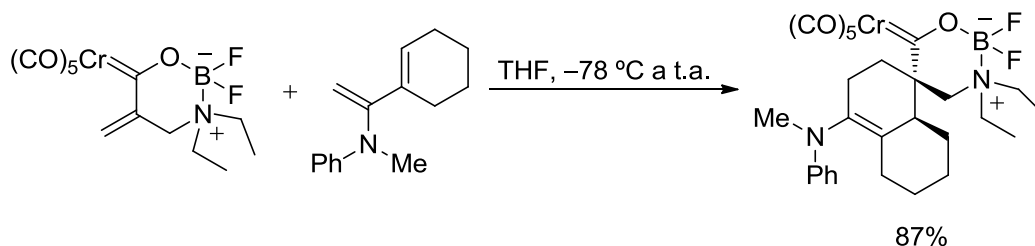
<sup>74</sup> Revisiones recientes: a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650-1667. b) K. C. Nicolau, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.

<sup>75</sup> a) W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6726-6727. b) W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7565-7567. c) W. D. Wulff, W. E. Bauta, R. W. Kaesler, P. J. Lankford, R. A. Miller, C. K. Murray, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3642-3659.



**Esquema A.17.** Reacción de cicloadición Diels-Alder de complejos carbeno de Fischer y sistemas dienófilos análogos

Sin embargo, es posible obtener selectivamente el producto de aproximación *exo* mediante la utilización de complejos con conformación fija *s-cis* (Esquema A.18)<sup>76</sup> o con complejos amino-<sup>77</sup> y amidocarbeno.<sup>78</sup>



**Esquema A.18.** Cicloadición [4 + 2] con aproximación *exo* en complejos carbeno de Fischer

Por último, existen otras características que incrementan la utilidad de los complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados en este tipo de procesos: la variedad de carbo- y heterodienos de diversa naturaleza con los que reaccionan,<sup>79</sup> la eficacia con la que llevan a

<sup>76</sup> a) J. Barluenga, R. M. Canteli, J. Flórez, S. García-Granda, A. Gutiérrez-Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6949–6950. b) J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, S. García-Granda, C. Álvarez-Rúa, *Synlett* **1997**, 1040-1042.

<sup>77</sup> B. A. Anderson, W. D. Wulff, T. S. Powers, S. Tribbitt, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10784–10798.

<sup>78</sup> T. S. Powers, W. Jiang, J. Su, W. D. Wulff, B. E. Waltermire, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6438–6439.

<sup>79</sup> Con 2-aminodienos, véase J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1973-1974. b) J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298. Con 1,3-aminodienos, véase: c) J. Barluenga, F. Aznar, M. Fernández, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1629-1637. Con 1-azadienos, véase: d) J. Barluenga, M. Tomás, J. López-Peigrín, E. Rubio, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3981-3984. Con 2-azadienos, véase:

cabo procesos intramoleculares<sup>80</sup> o en cascada<sup>81</sup> o la posibilidad de obtener productos de forma altamente diastereo- o enantioselectiva.<sup>82</sup> En el Esquema A.19 se muestran algunos de los procesos de Diels-Alder de interés con complejos alquilcarbeno de Fischer, así como el primer ejemplo de una cicloadición asimétrica de un complejo alquilcarbeno de Fischer quiral, que ha sido desarrollado recientemente en nuestro grupo de investigación.<sup>83</sup>

---

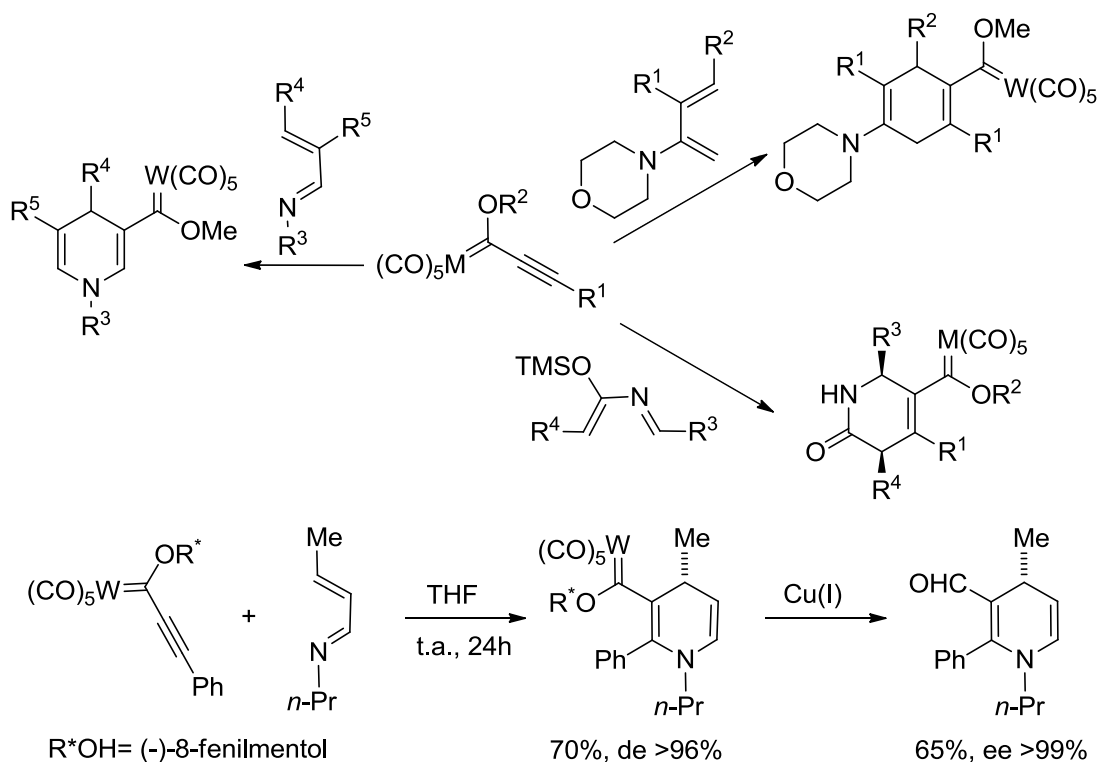
e) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, A. Suárez-Sobrino, *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 9229-9235. Con 1,3-diazadienos, véase: f) J. Barluenga, L. A. López, S. Martínez, M. Tomás, *Synlett* **1999**, *1999*, 219-221.

<sup>80</sup> a) W. D. Wulff, P.-C. Tang, K.-S. Chan, J. S. McCallum, D. C. Yang, S. R. Gilbertson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5813-5832. b) K. H. Dötz, R. Noack, K. Harms, G. Müller, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1235-1252. c) G. Müller, G. Jas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4417-4420. d) W. D. Wulff, T. S. Powers, *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 2381-2393. e) H. Ngoc Hoa Tran, F. Mathey, *Organometallics* **1988**, *7*, 2233-2234.

<sup>81</sup> a) J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *Synlett* **1998**, *1998*, 473-474. b) 66a, b, e y f.

<sup>82</sup> a) J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Súa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981-4983. Para otras referencias adicionales, véase: b) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, S. Barluenga, S. García-Granda, A. A. Paneque-Quevedo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 843-844. c) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, S. Barluenga, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9323-9340. d) J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3659-3662. Véase también: Ref. Barluenga, S. García-Granda, C. Alvarez-Rúa, *Synlett* **1997**, *997*, 1040-1042. e) B. Weyershausen, M. Nieger, K. H. Dötz, *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 4206-4210. f) K. H. Dötz, C. Jäkel, W.-C. Haase, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 119-132.

<sup>83</sup> Ref. 35

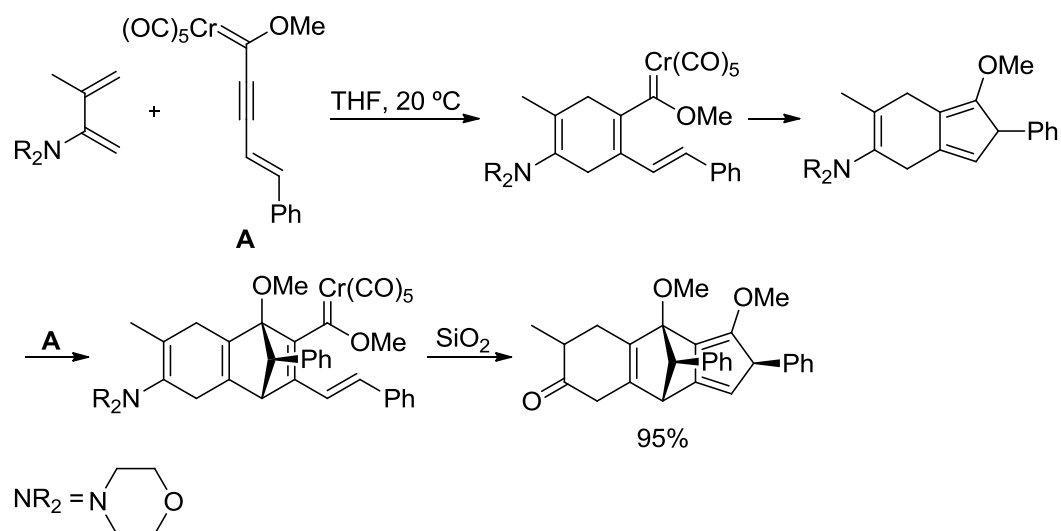


**Esquema A.19.** Ejemplos de reacciones de cicloadición [4 + 2] en complejos carbeno de Fischer

Las reacciones de Diels-Alder con complejos alquini-carbeno de Fischer presentan la ventaja adicional de poder participar en procesos en cascada debido a que el enlace metal-carbeno no participa en la reacción, obteniéndose por tanto un nuevo complejo metal-carbeno susceptible de nuevas modificaciones.<sup>84</sup> En el Esquema A.20 se muestra como el cicloaducto resultante experimenta una ciclopentanulación generando un anillo de ciclopenteno que a su vez sufre otra cicloadición [4 + 2] y ciclopentanulación.

<sup>84</sup> J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.





**Esquema A.20.** Proceso en cascada iniciado por una reacción de cicloadición [4 +2]

### A.5.3 Reacciones en el enlace metal-carbeno

En este grupo se engloban aquellos procesos en los que interviene de forma directa la función metal-carbeno, los cuales dan lugar a transformaciones en las que tiene lugar la pérdida del fragmento metálico. Se trata, por tanto, de reacciones de transferencia del ligando carbeno, en las que se forman uno o varios enlaces carbono-carbono.

Dentro de este grupo de transformaciones destaca la reactividad frente a olefinas y alquinos, siendo los procesos más estudiados y de mayor aplicabilidad sintética, la ciclopropanación y la reacción de benzanulación de Dötz.

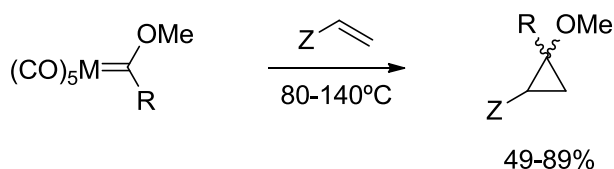
#### *Ciclopropanación de olefinas*

La reacción de ciclopropanación de olefinas (Esquema A.21), por ser una reacción clásica de los carbenos libres, fue una de las primeras reacciones ensayadas por el propio Fischer para confirmar el comportamiento como carbenos de los complejos que llevan su

nombre<sup>85</sup>. Desde entonces muchos han sido los trabajos que han demostrado la utilidad y generalidad de esta reacción en la síntesis de ciclopropanos.<sup>86</sup> Sin embargo, la ciclopropanación no es el único proceso observado al enfrentar los complejos carbeno a olefinas, la aparición de reacciones de competencia depende en gran medida de la naturaleza de la olefina y de las condiciones de reacción.

*Ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes*

Las olefinas electrónicamente deficientes reaccionan con complejos carbeno de Fischer, en condiciones moderadamente enérgicas, dando lugar a los correspondientes productos de ciclopropanación con rendimientos de moderados a buenos (Esquema A.21).<sup>87</sup> En ocasiones, además del aducto de ciclopropanación, se observa la aparición de productos secundarios como aliléteres<sup>88</sup> y enoléteres.



**Esquema A.21.** Reacción de complejos carbeno de Fischer con olefinas electrónicamente deficientes

En general, la principal limitación que presenta la reacción de ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes es la baja diastereoselectividad observada, obteniéndose, en la mayoría de los casos, mezclas de los isómeros *cis/trans*. El empleo de complejos alquenilcarbeno<sup>89</sup> y alquinilcarbeno<sup>90</sup>, o dienos<sup>91</sup> como sustratos, lleva consigo una mejora importante de la diastereoselectividad del proceso de ciclopropanación (Esquema A.22)

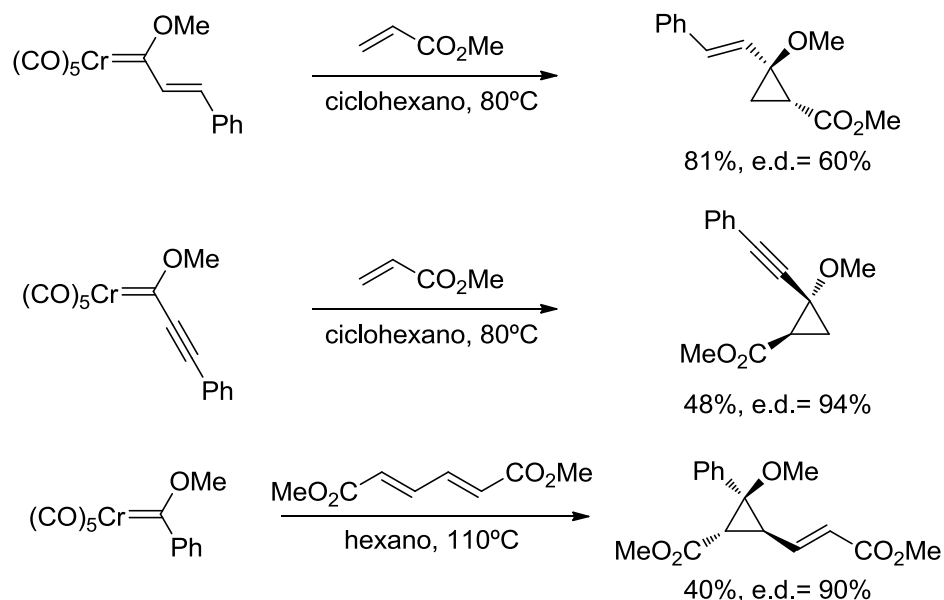
<sup>85</sup> a) E. O. Fischer, K. Heinz Dötz, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1273-1278. b) K. H. Dötz, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1356-1367.

<sup>86</sup> Para algunas revisiones, véase: a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939. b) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411-432. c) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271-288.

<sup>87</sup> a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2315-2318. b) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Organometallics* **1990**, *9*, 3133-3142.

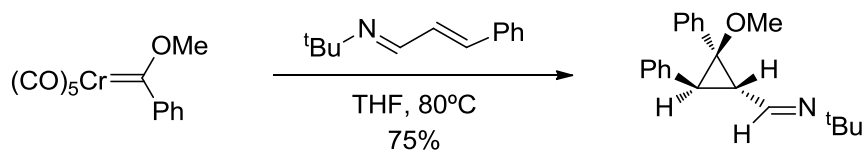
<sup>88</sup> A. Wienand, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1129-1131.

<sup>89</sup> a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 957-965. b) M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Synlett* **1995**, 625-627.



**Esquema A.22.** Ciclopropanación diastereoselectiva de olefinas electrónicamente deficientes

Además, para el caso concreto de los 1-azidienos la ciclopropanación selectiva conduce exclusivamente al isómero *trans* (Esquema A.23).<sup>92</sup>



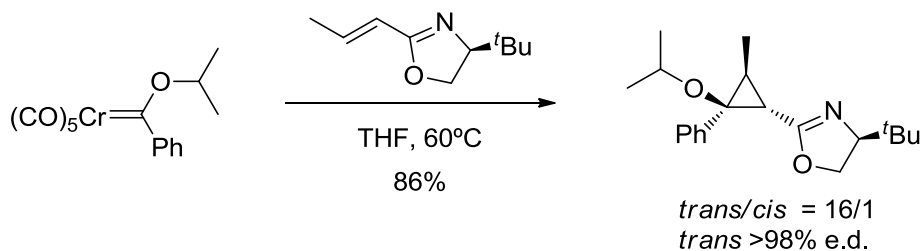
**Esquema A.23.** Ciclopropanación diastereoselectiva de 1-azidienos

Aprovechando la diastereoselectividad encontrada al emplear estos sustratos, se ha desarrollado la versión asimétrica de la reacción empleando en este caso olefinas derivadas de oxazolinas quirales no racémicas (Esquema A.24).<sup>93</sup>

<sup>90</sup> a) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 303-313.

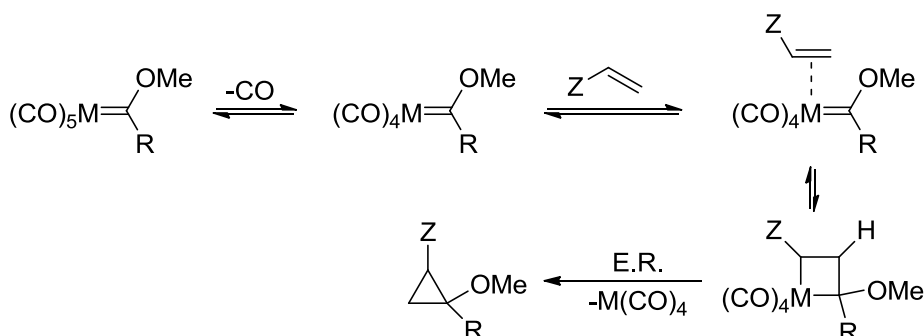
<sup>91</sup> Dienos neutros: D. F. Harvey, K. P. Lund, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8916-8921. Dienos electrónicamente deficientes: a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2319-2320. b) M. Buchert, M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 605-614.

<sup>92</sup> J. Barluenga, M. Tomas, J. A. Lopez-Pelegrin, E. Rubio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 665-666.



**Esquema A.24.** Ciclopropanación de oxazolinas enantioméricamente puras

El mecanismo aceptado para la ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes supone la generación de una vacante de coordinación por disociación de un ligando CO y la posterior coordinación de la olefina. La cicloadición [2 + 2] conduce a la generación de un metalaciclobutano que tras un proceso de eliminación reductora da lugar a la formación del ciclopropano (Esquema A.25).



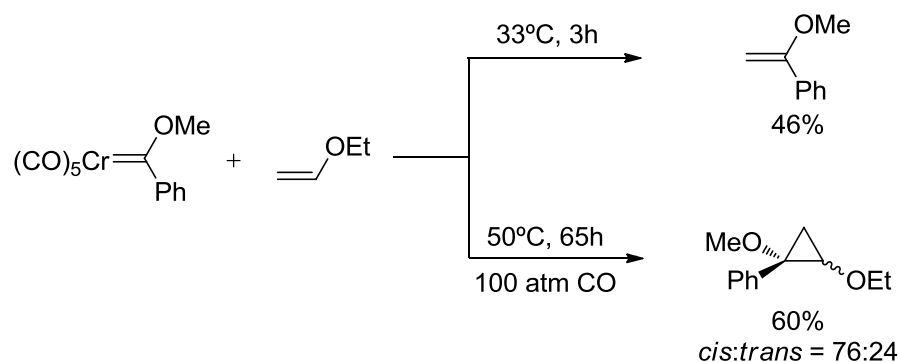
**Esquema A.25.** Mecanismo de ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes

#### Ciclopropanación de olefinas electrónicamente ricas

Al contrario que en el caso anterior, cuando los complejos carbeno de Fischer se enfrentan, en condiciones térmicas, a olefinas electrónicamente ricas no se obtienen los productos de ciclopropanación, sino que se observa la formación de los productos de

<sup>93</sup> J. Barluenga, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, S. García-Granda, R. Santiago-García, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10494-10501.

metátesis.<sup>94</sup> Para acceder a los productos de ciclopropanación es necesario llevar a cabo la reacción empleando altas presiones de monóxido de carbono (Esquema A.26).<sup>95</sup>



**Esquema A.26.** Reacciones de ciclopropanación y metátesis de olefinas ricas

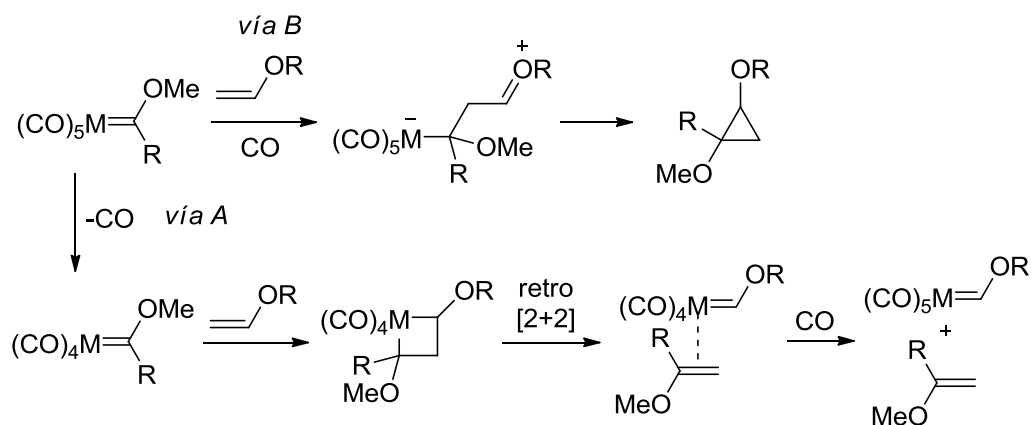
La formación del producto de metátesis comienza, de manera análoga al mecanismo descrito para la ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes, es decir, disociación de un ligando carbonilo, seguida de la coordinación de la olefina y formación del metalaciclobutano. En este caso, no tiene lugar la eliminación reductora del fragmento metálico, sino que el proceso favorecido es una retrociclación [2+2] que genera el complejo olefina-carbeno. La descoordinación de la olefina, sustituida por un ligando carbonilo, da lugar al producto de metátesis (Esquema A.27, vía B).<sup>96</sup>

Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo empleando altas presiones de monóxido de carbono, la disociación inicial del ligando carbonilo queda impedida y por tanto, también la coordinación de la olefina. En este caso, se produce un ataque nucleófilo de la olefina electrónicamente rica al carbono carbénico del complejo carbeno que origina un intermedio zwitteriónico, el cual evoluciona a la formación del producto de ciclopropanación (Esquema A.27Esquema A.27, vía A).

<sup>94</sup> E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3966-3973.

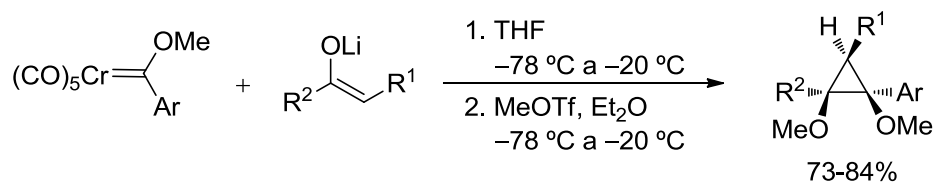
<sup>95</sup> W. D. Wulff, D. C. Yang, C. K. Murray, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 137-144.

<sup>96</sup> C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4908-4916.



**Esquema A.27.** Mecanismo de ciclopropanación y metátesis de olefinas ricas

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se ha desarrollado una síntesis de ciclopropanos altamente sustituidos por reacción entre complejos arilcarbeno de Fischer y enolatos de litio  $\beta$ -sustituidos derivados de cetonas (Esquema A.28).<sup>97</sup> Formalmente, esta reacción representa la ciclopropanación diastereoselectiva, a baja temperatura y en ausencia de monóxido de carbono, de olefinas electrónicamente ricas.



**Esquema A.28.** Ciclopropanación diastereoselectiva de olefinas electrónicamente ricas

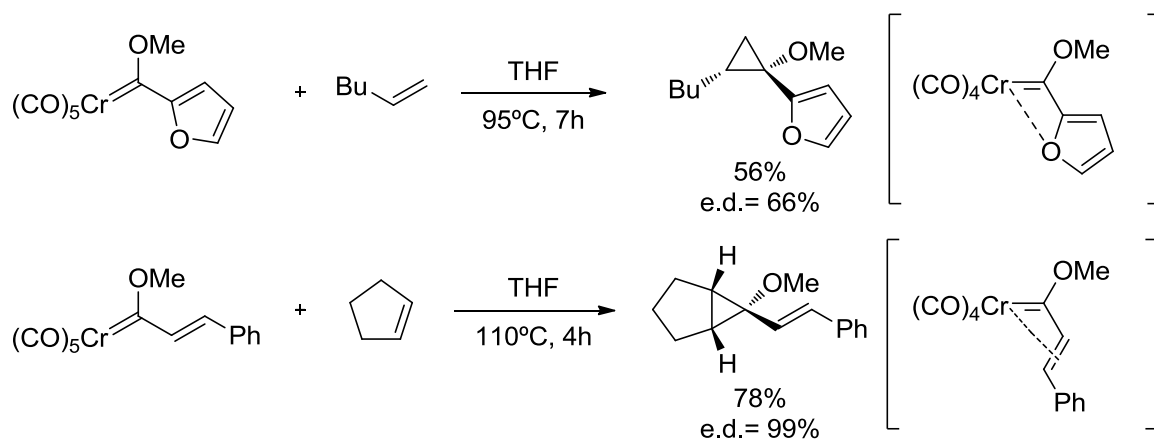
#### Ciclopropanación de olefinas electrónicamente neutras

Hasta hace pocos años, la reacción de ciclopropanación de olefinas no activadas se limitaba a procesos intramoleculares, favorecidos entrópicamente, en los que la olefina forma parte del complejo carbeno.<sup>98</sup> Recientemente, en nuestro grupo de investigación se describió

<sup>97</sup> J. Barluenga, M. G. Suero, I. Pérez-Sánchez, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2708-2709.

<sup>98</sup> a) C. P. Casey, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3754-3764. b) C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, J.-C. Daran, Y. Yeanin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 574-576. c) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics* **1985**, *4*, 736-744.

la ciclopropanación intermolecular de olefinas electrónicamente neutras. Esta reacción es posible en condiciones térmicas, siendo necesaria la presencia en el ligando carbeno de un resto capaz de coordinarse al metal, como en el caso de los complejos heteroaril- y alquencilcarbeno, y actuar como ligando (Esquema A.29).<sup>99</sup>



**Esquema A.29.** Ciclopropanación de olefinas no activadas

Para estas reacciones se acepta un mecanismo disociativo análogo al descrito para las olefinas electrónicamente deficientes (Esquema A.25), existiendo en este caso, como paso clave, la generación de un complejo tetracarbonylo quelato por coordinación al metal de una insaturación o átomo dador del ligando carbeno (Esquema A.29).

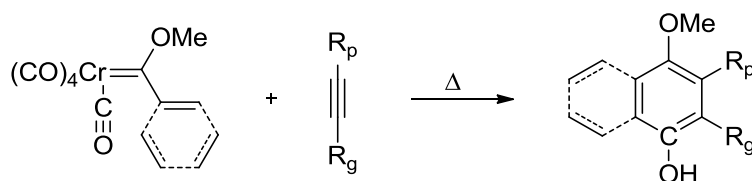
### ***Reacción de benzanulación de Dötz***

La reacción de benzanulación fue descubierta por el Profesor K. H. Dötz en el año 1975<sup>100</sup> (Esquema A.30). Esta reacción es, sin duda, uno de los procesos más estudiados dentro de la química de los complejos carbeno de Fischer y, retrospectivamente, se puede ver

<sup>99</sup> a) J. Barluenga, A. Fernández-Acebes, A. A. Trabanco, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7591-7592. b) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, A. Fernández-Acebes, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8145-8154. c) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4723-4729.

<sup>100</sup> K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644-645.

cómo, a lo largo del desarrollo de esta reacción, se han ido variando todos los parámetros de la misma, dando lugar a una potente metodología para la síntesis de derivados de fenol.<sup>101</sup>



**Esquema A.30.** Reacción de benzanulación de Dötz

La benzanulación con alquinos no simétricos es regioselectiva, estando favorecida la formación del regioisómero que presenta el sustituyente más voluminoso del alquino ( $R_g$ ) en la posición anexa a la del grupo hidroxilo (Esquema A.30).

La reacción tolera diversos alquinos, incluyendo, además de alquil- y arilalquinos, acetilenos con sustituyentes heteroatómicos,<sup>102</sup> así como acetilenos sustituidos con grupos atractores de electrones<sup>103</sup>. En cuanto a la estructura del complejo carbeno, además de con complejos arilcarbeno, la reacción tiene lugar con complejos heteroaril<sup>104</sup> y alquenilcarbeno<sup>105</sup> estabilizados por un grupo alcóxido, así como con complejos aminocarbeno,<sup>106</sup> acilaminocarbeno,<sup>107</sup> sililoxicarbeno<sup>108</sup>; **Error! Marcador no definido.** y con complejos carbeno no estabilizados por heteroátomo<sup>109</sup>. También es posible variar la naturaleza del metal

<sup>101</sup> Revisiones: a) K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187-198. b) A. Minatti, K. H. Dötz, en *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Ed. K. H. Dötz; Springer: New York, **2004**; pág. 123-156.

<sup>102</sup> a) W. D. Wulff, P. C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1132-1133. b) A. Yamashita, T. A. Scahill, C. G. Chidester, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1159-1162.

<sup>103</sup> W. D. Wulff, K. S. Chan, P. C. Tang, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2293-2295.

<sup>104</sup> a) K. S. Chan, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5229-5236. b) W. E. Bauta, S. F. Pavkovic, W. D. Wulff, E. J. Zaluzec, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3249-3252. c) J. F. Quinn, M. E. Bos, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **1999**, 1, 161-164.

<sup>105</sup> K. H. Dötz, R. Dietz, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2517-2526.

<sup>106</sup> a) W. D. Wulff, A. M. Gilbert, R. P. Hsung, A. Rahm, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4566-4575. b) I. Merino, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1995**, 14, 2522-2531. c) J. Barluenga, L. A. Lopez, S. Martínez, M. Tomás, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7588-7589. d) J. Barluenga, L. A. Lopez, S. Martínez, M. Tomás, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4967-4975.

<sup>107</sup> D. B. Grotjahn, F. E. K. Kroll, T. Schäfer, K. Harms, K. H. Dötz, *Organometallics* **1992**, 11, 298-310.

<sup>108</sup> M. F. Gross, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10921-10933.

<sup>109</sup> K. E. Garret, J. B. Sheridan, D. B. Pourreau, W. C. Feng, G. L. Geoffroy, D. L. Staley, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8383-8391.



(molibdeno,<sup>110</sup> wolframio,<sup>111</sup> manganeso,<sup>112</sup> hierro,<sup>113</sup> rutenio<sup>114</sup>), aunque, en general, los mejores resultados se han obtenido con cromo.

El mecanismo de la reacción ha sido ampliamente estudiado. La reacción comienza con la disociación térmica de un ligando carbonilo, generando una especie coordinativamente insaturada que se estabiliza formando un complejo  $\eta^2$  con el alquino. Posteriormente, el acetileno se inserta en el enlace metal-carbono carbénico originando el metalaheptatrieno **I**. Este intermedio puede insertar un ligando carbonilo de la esfera de coordinación del metal generando el complejo metal-cetena **II** que, a su vez, evoluciona mediante un cierre electrocíclico al complejo ciclohexadienona **III**. Finalmente, una aromatización y descoordinación del fragmento metálico permite explicar la formación del producto de benzanulación (Esquema A.31).

---

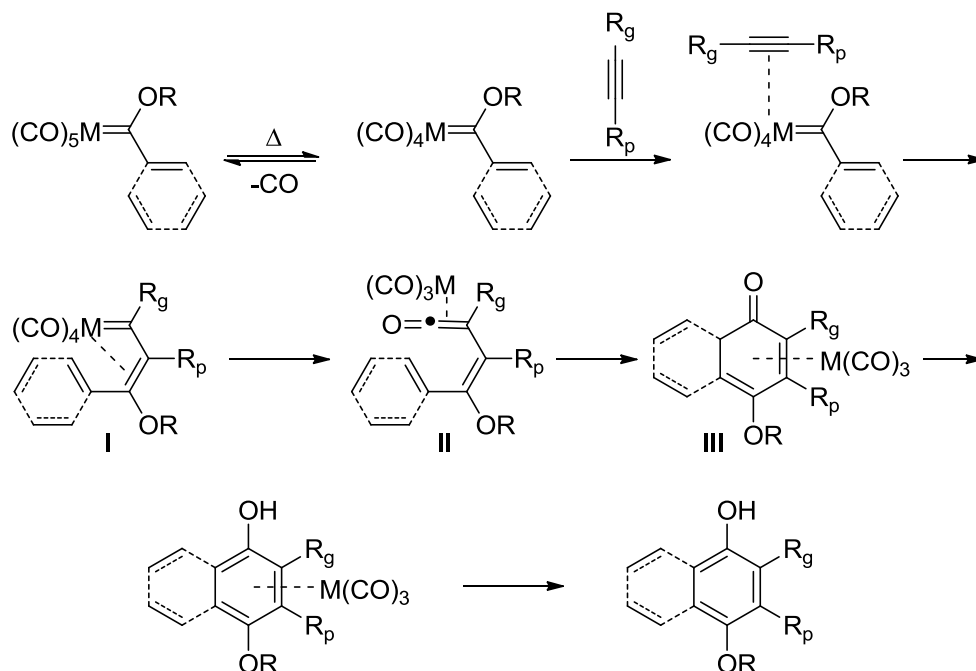
<sup>110</sup> T. A. Brandvold, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1645-1647.

<sup>111</sup> W. D. Wulff, B. M. Bax, T. A. Brandvold, K. S. Chan, A. M. Gilbert, R. P. Hsung, J. Mitchell, J. Clardy, *Organometallics* **1994**, *13*, 102-126.

<sup>112</sup> a) B. L. Balzer, M. Cazanoue, M. Sabat, M. G. Finn, *Organometallics* **1992**, *11*, 1759-1761. b) B. L. Balzer, M. Cazanoue, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8735-8736.

<sup>113</sup> A. U. Rehman, W. F. K. Schnatter, N. Manolache, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9848-9849.

<sup>114</sup> K. E. Stockman, M. Sabat, M. G. Finn, R. N. Grimes, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8733-8735.



Esquema A.31. Propuesta mecánica para la benzanulación de Dötz

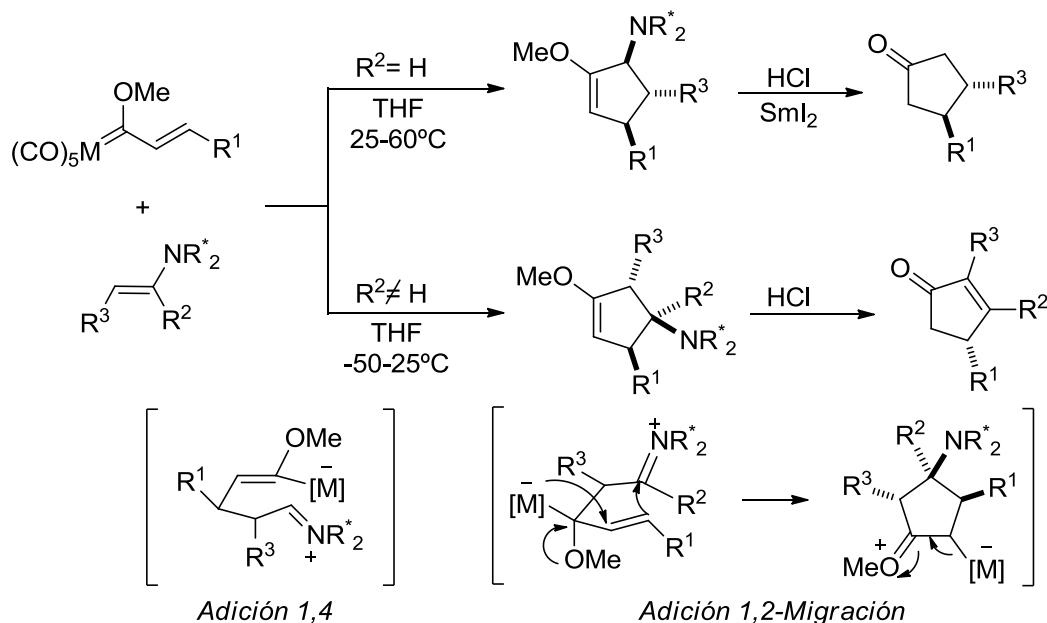
### Reacciones de ciclación $[m + n]$ con complejos carbeno de Fischer

En el apartado anterior se ha revisado la reactividad clásica y más conocida de los complejos carbeno de Fischer con participación del enlace metal-carbono, como la reacción de Dötz y la ciclopropanación. Sin embargo, en los últimos años, se han descrito nuevos modos de reactividad de complejos carbeno de Fischer que permiten la preparación de sistemas cíclicos, especialmente cuando se utilizan carbeno  $\alpha,\beta$ -insaturados, a través de ciclaciones simples o en cascada.

#### Ciclación $[3 + 2]$

Los complejos carbeno  $\alpha,\beta$ -insaturados actúan como sintones C3 en procesos de ciclación  $[3+2]$ . En nuestro grupo de investigación se han estudiado, entre otros, procesos de carbociclación  $[3+2]$ , diastereo- y enantioselectivos, por reacción de alquencilcarbénos con enaminas (Esquema A.32). La regioquímica del producto final es diferente para enaminas derivadas de aldehídos (adición 1,4) o de cetonas (adición 1,2/migración del

fragmento metálico/ciclación).<sup>115</sup> La utilización de enolatos de litio derivados de cetonas como nucleófilos permite obtener también productos de ciclación [3+2], en los que la diastereoselectividad puede controlarse mediante el disolvente utilizado.<sup>116</sup>



**Esquema A.32.** Reacciones de ciclación [3 + 2] entre complejos alquencilcarbeno de Fischer y enaminas

#### Ciclación [4+ 3]

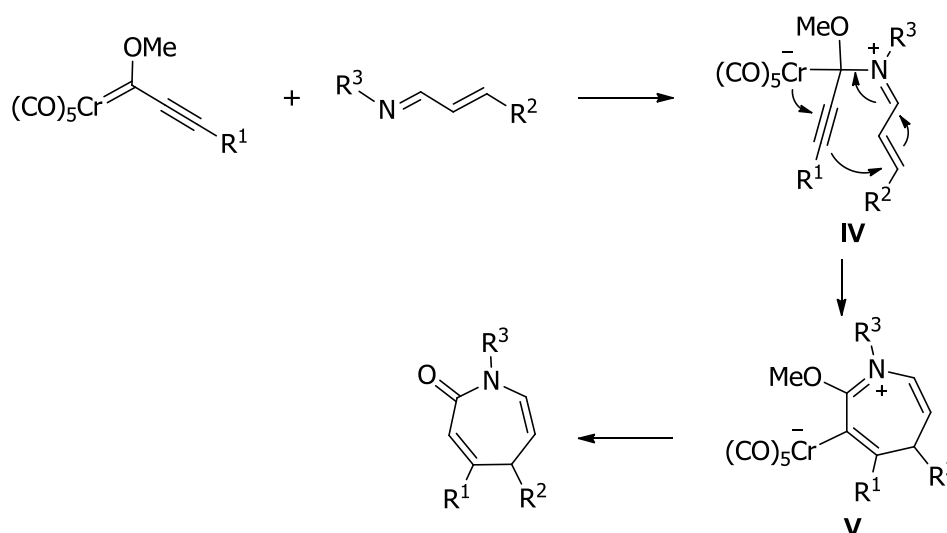
Los complejos carbeno de Fischer actúan como sintones C3 en procesos de ciclación [4+3]. Este proceso ha sido estudiado exhaustivamente en nuestro grupo de investigación y ha

<sup>115</sup> Para la migración, ver pág. siguiente (ciclación [4+ 3]). a) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, C. Brillet, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, J. T. Vázquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4516-4517. Para la reacción de enaminas con alquencilcarbenos: b) A. G. Meyer, R. Aumann, *Synlett* **1995**, *1995*, 1011-1013. (c) R. Aumann, A. G. Meyer, R. Fröhlich, *Organometallics* **1996**, *15*, 5018-5027.

<sup>116</sup> a) J. Barluenga, J. Alonso, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2610-2616. b) J. Barluenga, J. Alonso, F. Rodríguez, F. J. Fañanás. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460. Para otros procesos que permiten obtener carbociclos de 5 eslabones utilizando enolatos de litio particulares: b) J. Barluenga, J. Alonso, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4995-5006.

permitido preparar de manera eficiente y selectiva una gran variedad de de carbo- y heterociclos de 7 eslabones. Además del interés sintético del proceso, este estudio ha permitido establecer un nuevo modo de reacción, específico de estos sistemas, que está basado en un proceso de ciclación promovido por una migración 1,2 del fragmento metálico.

Este comportamiento se demostró en la reacción de ciclación [4+3] de alquínilcarbenos y 1-azadienos.<sup>117</sup> La reacción comienza con un ataque nucleófilo sobre el carbono carbénico, generando el intermedio **IV**, y continúa con la migración del fragmento metálico que conduce a la especie **V**. Si bien, estudios previos por RMN permitieron identificar los intermedios **V**<sup>118b</sup>, el aislamiento y caracterización mediante difracción de Rayos-X de la especie **V** demostró de forma inequívoca la migración del metal propuesta (Esquema A.33). Esta estrategia para la preparación de diferentes heterociclos de 7 eslabones se generalizó a otros sistemas como 2-azadienos y 1-hidroxi-1-azadienos, frente a alquénilcarbenos, en algunos casos en procesos enantioselectivos.<sup>118</sup>

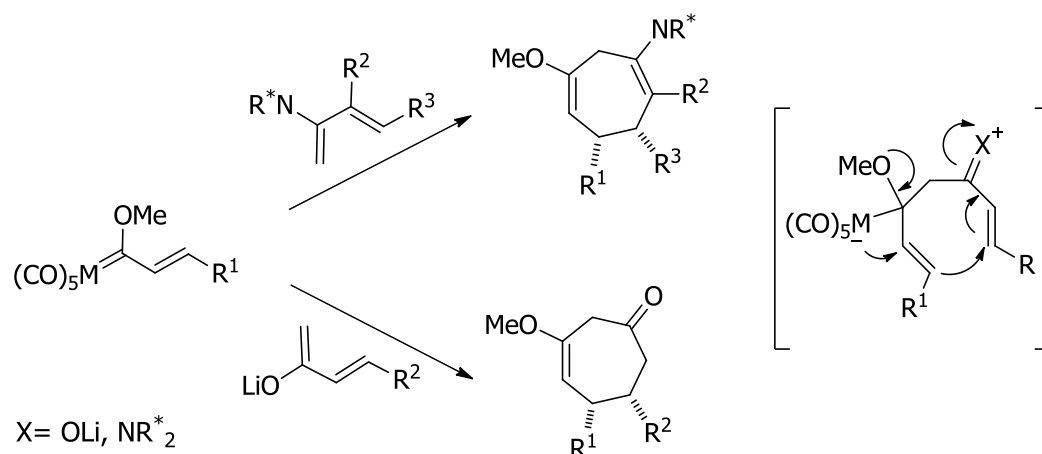


**Esquema A.33.** Reacciones [4 + 3] entre complejos alquínilcarbeno de Fischer y 1-azadienos

<sup>117</sup> J. Barluenga, M. Tomás, E. Rubio, J. A. López-Peigrín, S. García-Granda, P. Pertierra, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 695-696.

<sup>118</sup> a) J. Barluenga, M. Tomas, A. Ballestros, J. Santamaria, F. Lopez-Ortiz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 321-322. b) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballestros, J. Santamaría, R. J. Carbajo, F. López-Ortiz, S. García-Granda, P. Pertierra, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 88-97. c) J. Barluenga, M. Tomás, E. Rubio, J. A. López-Peigrín, S. García-Granda, M. P. Priede, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3065-3071.

La preparación de carbociclos de 7 eslabones puede llevarse a cabo utilizando 2-aminodienos,<sup>119</sup> tanto enantiopuros como aquirales, y enolatos derivados de metilvinilcetonas<sup>120</sup> (Esquema A.34). La reacción transcurre también a través de una migración 1,2 del fragmento  $M(CO)_5$ .



**Esquema A.34.** Reacciones de carbociclación [4 + 3] entre complejos alquencilcarbeno de Fischer y enaminas o enolatos

#### Otros modos de ciclación

Además de estos modos de ciclación [3+2] y [4+3] más usuales, los complejos alquencilcarbeno de Fischer pueden experimentar otros tipos de ciclaciones como las que se muestran en la Figura A.12 (la parte de la molécula que proviene del carbeno se ha marcado con un trazo más grueso).

Cuando se utilizan 1,3-dienos<sup>121</sup> (en determinadas condiciones de reacción) o enolatos de litio derivados de metilalquencilcetonas<sup>122</sup> se obtienen carbociclos de 5 eslabones en un proceso de ciclación formal [4+1]. La reacción con enaminas derivadas de ciclopentanona o

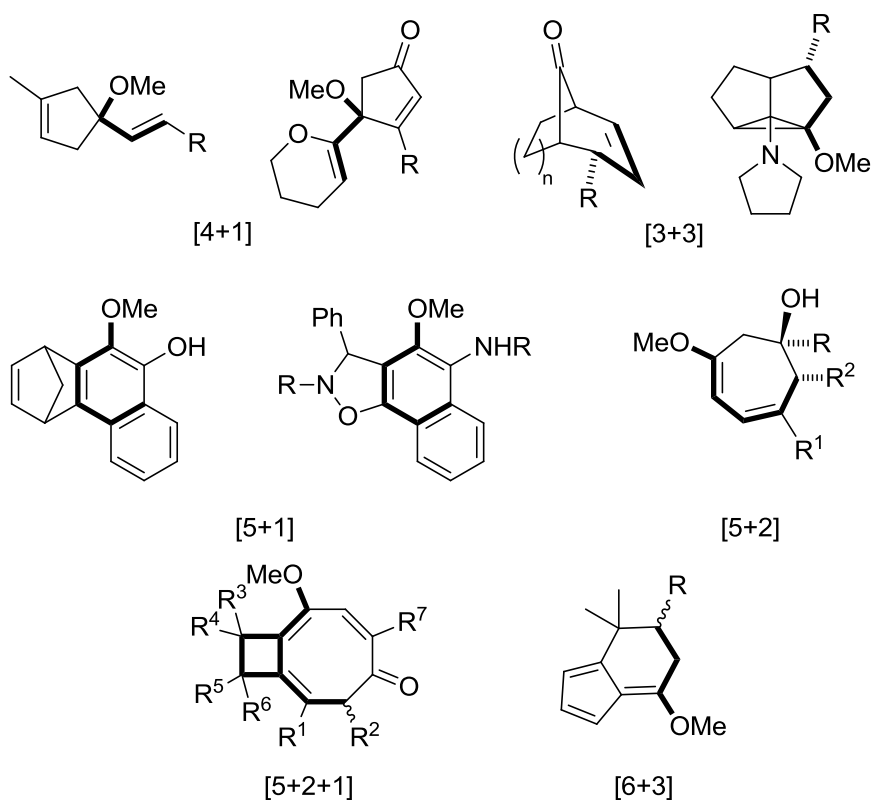
<sup>119</sup> a) J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, J. T. Vázquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9419-9426. b) J. Barluenga, F. Aznar, M. Fernández, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1629-1637.

<sup>120</sup> J. Barluenga, J. Alonso, F. Rodríguez, F. J. Fañanás. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460.

<sup>121</sup> a) M. Hoffmann, M. Buchert, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 876-882. b) J. Barluenga, S. López, J. Flórez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 231-233..

<sup>122</sup> a) J. Barluenga, J. Alonso, F. Rodríguez, F. J. Fañanás. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460. b) J. Barluenga, J. Alonso, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2610-2616.

ciclohexanona conduce a la formación de diferentes productos de ciclación formal [3+3]<sup>123</sup>. Este proceso puede llevarse a cabo de manera diastereo- y enantioselectiva, y constituye una vía única para acceder en una sola etapa sintética a estructuras de tipo biciclo[3.n.1]octanona ( $n = 1, 2$ ) y semibulvalenos.



**Figura A.12.** Ejemplos de procesos de ciclación con complejos alquenilcarbeno de Fischer

<sup>123</sup> a) Barluenga, R. Bernardo de la Rúa, D. de Saá, A. Ballesteros, M. Tomás. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4951; **Error! Marcador no definido.** b) J. Barluenga, A. Ballesteros, R. Bernardo de la Rúa, J. Santamaría, E. Rubio, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1834-1842.

Con complejos dienilcarbeno pueden llevarse a cabo reacciones de ciclación [5 + 1], por inserción de CO<sup>124</sup> e isonitrilos,<sup>125</sup> [5 + 2] con enolatos de litio<sup>126</sup> y [5 + 2 + 1] con alquinos<sup>127</sup>.

La reacción de alquenilcarbenos con sustratos tan particulares como los fulvenos conduce a derivados de indenona en un proceso de ciclación formal [6+3] desconocido hasta ese momento para carbenos de Fischer.<sup>128</sup>

#### *Procesos multicomponente*

Por último, los carbenos de Fischer han demostrado ser adecuados para participar en reacciones multicomponente, que permiten la preparación de una gran variedad de estructuras complejas que presentan además un elevado grado de funcionalización.<sup>129</sup> En el Esquema A.35 se muestran algunos ejemplos recientes de reacciones multicomponente con carbenos de Fischer.<sup>130</sup>

<sup>124</sup> Por vía térmica: a) Y. Lian, W. D. Wulff. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17162. Por vía fotoquímica: (b) C. A. Merlic, D. Xu. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7418. c) C. A. Merlic, E. E. Burns, D. Xu, S. Y. Chen. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8722.

<sup>125</sup> a) J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4149. b) J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5318.

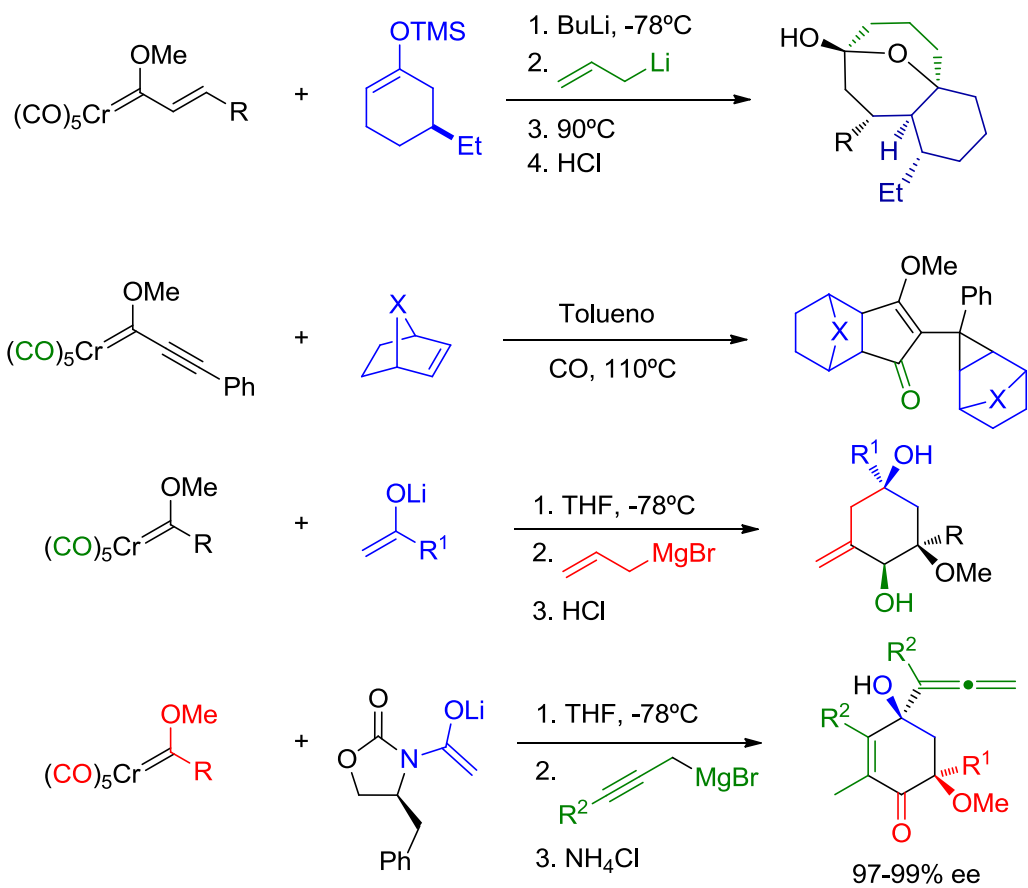
<sup>126</sup> J. Barluenga, J. Alonso, F. J. Fañanás, J. Borge, S. García-Granda. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5510.

<sup>127</sup> J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4346-4348.

<sup>128</sup> a) J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11113. b) J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5696. Para otros modos de reacción con fulvenos, véase: c) J. Barluenga, J. García-Rodríguez, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3201. d) J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás. *Organometallics* **2006**, *25*, 2337. e) J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. T. Tomás. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5948.

<sup>129</sup> Para una revisión: J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539.

<sup>130</sup> a) Ref. 65. b) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Andina, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10978-10979. c) J. Barluenga, I. Pérez-Sánchez, E. Rubio, J. Flórez. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5860. d) J. Barluenga, I. Pérez-Sánchez, M. G. Suero, E. Rubio, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7225-7235. e) J. Barluenga, M. G. Suero, R. De la Campa, J. Flórez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9720-9724.



**Esquema A.35.** Reacciones multicomponente con complejos carbeno de Fischer



## A.6 Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de los Antecedentes generales, los complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados ofrecen mayores alternativas en cuanto a reactividad que los complejos alquil- o arilcarbeno. Entre los primeros, los complejos alquencilcarbeno han sido más estudiados que los correspondientes alquini(carbeno), tanto en reacciones de adición nucleófila, como en reacciones enantioselectivas utilizando de complejos carbeno quirales no racémicos.

Por otro lado, como se verá en los antecedentes del Capítulo 1, en cuanto a la reactividad de complejos alquini(carbeno) de Fischer con nucleófilos carbonados y de cara al desarrollo de reacciones de carbociclación, solamente se encontraban descritos escasos ejemplos de reacciones con complejos alcoxi(alquini)carbeno de Fischer aquirales y quirales no racémicos.

Además, en nuestro grupo de investigación se han sintetizado y se ha comprobado el potencial sintético de los complejos alquini(carbeno) de Fischer eantioselectivamente puros, derivados del (-)-8-fenilmentol. Por tanto, su aplicación en nuevos procesos enantioselectivos resulta de gran importancia y permite prever resultados exitosos.

Teniendo en cuenta estas observaciones, se establecieron como objetivos generales:

- El desarrollo de nuevas reacciones de carbociclación por reacción de complejos alquini(carbeno) de Fischer con nucleófilos carbonados.
- El desarrollo de procesos enantioselectivos empleando complejos alquini(carbeno) de Fischer eantioselectivamente puros.



## **Capítulo 1.**

**Adición conjugada de aniones enolato a complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclación consecutiva: síntesis de derivados de ciclopenteno y 2-ciclopentenona**





## 1.1 Antecedentes bibliográficos

### 1.1.1 Reacciones de adición conjugada con complejos alquinilcarbeno de Fischer

Como se ha puesto de manifiesto en los antecedentes generales de esta memoria, el marcado carácter electrófilo del carbono carbénico, determinado por el fuerte efecto electrón-atractor del fragmento pentacarbonilmetal, lo hace susceptible de ataques nucleófilos. Cuando el carbono carbénico está unido directamente a un sustituyente insaturado, otras posiciones se hacen susceptibles de experimentar un ataque nucleófilo. La regioselectividad de las reacciones de los complejos carbeno de Fischer con nucleófilos, depende de la naturaleza del nucleófilo, del propio complejo carbeno, de los efectos estéricos del grupo alcóxido, así como de las condiciones de reacción.<sup>131</sup> Puesto que en este capítulo se estudia la reactividad entre complejos enilcarbeno de Fischer y aniones enolato, los antecedentes recogidos en dicho capítulo se centrarán, por tanto, en las reacciones de adición nucleófila conjugada sobre alquinilcarbénos.

#### 1.1.1.1 Adición de heteronucleófilos

Los complejos alquinilcarbeno de Fischer experimentan reacciones de adición tipo de Michael con nucleófilos carbonados y con heteronucleófilos. Los primeros ejemplos que se conocen se deben a E. O. Fischer y colaboradores<sup>132</sup> y corresponden a la adición de aminas a complejos alcoxi(alquinil)carbeno. Estos sistemas también reaccionan con otros nucleófilos como los alcoholes<sup>133</sup>, tioles<sup>134</sup> y ácidos carboxílicos<sup>135</sup> obteniéndose en todos los casos los correspondientes productos de adición 1,4 con buenos rendimientos **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**(Esquema 1.1).

---

<sup>131</sup> Revisión: J. Barluenga, J. Flórez, F. J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 5-17.

<sup>132</sup> a) E. O. Fischer, F. R. Kreissl, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 35, C47-C51. b) E. O. Fischer, H. J. Kalder, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 131, 57-64. c) A. de Meijere, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 61-72.

<sup>133</sup> a) F. Camps, A. Llebaria, J. M. Moretó, S. Ricart, J. M. Viñas, J. Ros, R. Yáñez, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 401, C17-C19. b) R. Aumann, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 2773-2778. c) A. Segundo, J. M. Moreto, J. M. Vinas, S. Ricart, E. Molins, *Organometallics* **1994**, 13, 2467-2471. d) R. Aumann, *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 725-729.

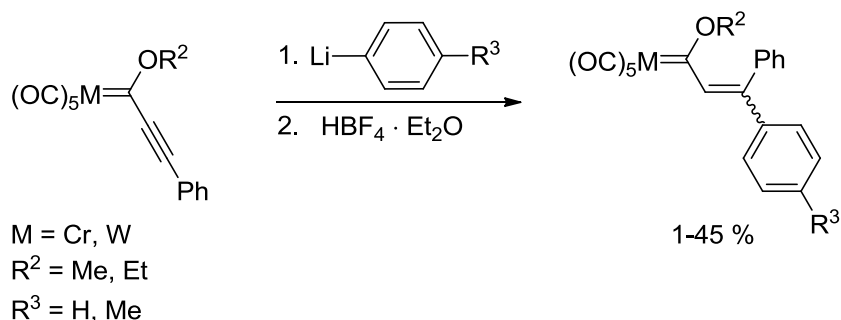
<sup>134</sup> M. Duetsch, F. Stein, R. Lackman, E. Phol, R. Herbst-Irmar, A. de Meijere, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 2051

<sup>135</sup> R. Aumann, B. Jasper, M. Laege, B. Krebs, *Organometallics* **1994**, 13, 3502-3509.



### 1.1.1.2 Adición de nucleófilos carbonados

En lo que respecta a nucleófilos carbonados se encuentra descrita la reacción de adición conjugada de reactivos arillitio<sup>137</sup> sobre complejos alquínilcarbeno de Fischer (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3.** Adición de reactivos arillitio a alquínilcarbénos

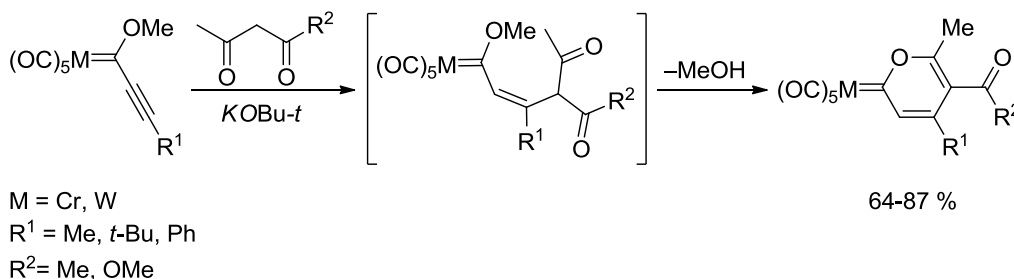
En estos casos la diastereoselectividad de la reacción es baja, obteniéndose los correspondientes complejos alquénilcarbeno como mezclas de diastereoisómeros *Z/E* en proporciones prácticamente equimoleculares.

Por otra parte, la reacción de adición conjugada de enolatos, derivados de compuestos β-dicarbonílicos, a complejos alquénilcarbeno<sup>138</sup> es totalmente regioselectiva y se inicia con una adición 1, 4 del enolato al complejo carbeno, generando un intermedio de tipo alquénilideno que evoluciona a través de un desplazamiento del grupo alcóxido (Esquema 1.4).

<sup>137</sup> H. Fischer, T. Meisner, J. Hofmann, *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 1799-1804.

<sup>138</sup> a) S. L. B. Wang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550-4552. b) K. L. Faron, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6419-6420. c) L. Jordi, J. M. Moretó, S. Ricart, J. M. Viñas, E. Molins, C. Miravittles, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *444*, C28-C30.

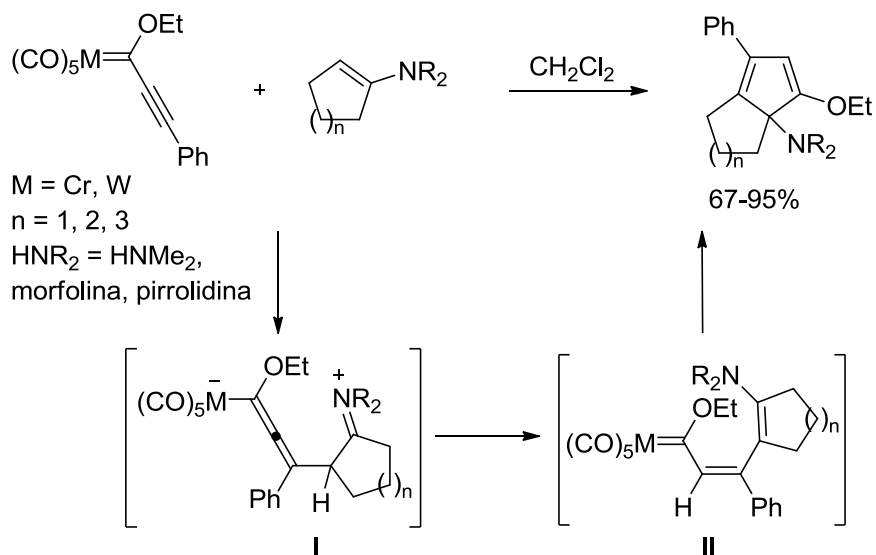




**Esquema 1.4.** Adición de enolatos a alquínilcarbenos

La reacción entre complejos alquínilcarbeno de Fischer y enaminas fue descrita por el profesor Aumann.<sup>139</sup> En este caso, los complejos alquínilcarbeno de Fischer reaccionan con enaminas derivadas de cetonas cíclicas, a temperatura ambiente, generando derivados de ciclopentadieno con buenos rendimientos y de manera totalmente regioselectiva. La formación de estos productos se explica a través de una adición de tipo Michael de la enamina al complejo alquínilcarbeno de Fischer, para dar lugar a un intermedio alenilmetalato **I**. Este intermedio zwitteriónico experimenta una transferencia de hidrógeno generando el alquénilcarbeno de Fischer **II**. La ciclación de este intermedio conduce a la formación de los productos finales tras la eliminación del fragmento metálico (Esquema 1.5; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

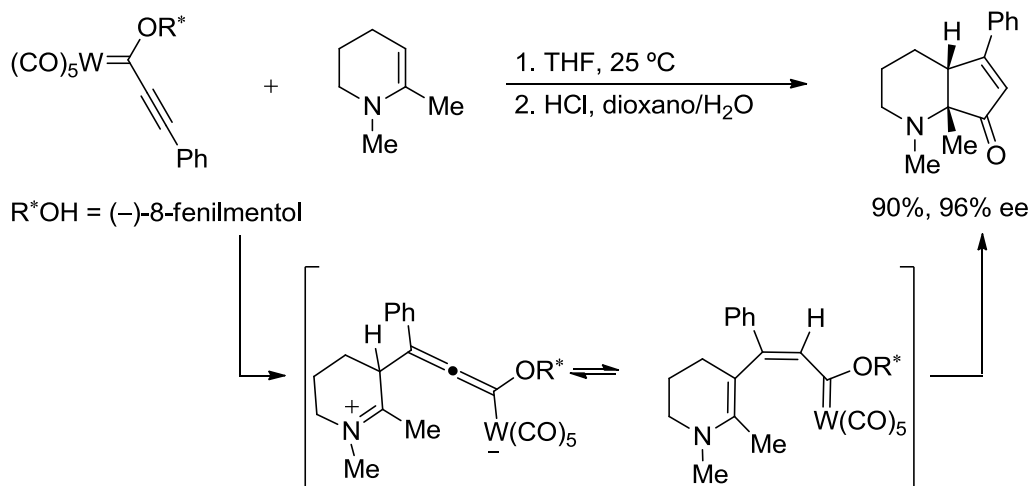
<sup>139</sup> R. Aumann, A. G. Meyer, R. Fröhlich, *Organometallics* **1996**, *15*, 5018-5027.



**Esquema 1.5.** Adición de enaminas a alquini-carbenos

La versión enantioselectiva de esta reacción se ha descrito recientemente en nuestro grupo de investigación. Se ha desarrollado una carbociclación [3 + 2] entre complejos alquini-carbeno de Fischer, derivados del (-)-8-fenilmentol, y la enamina cíclica 1,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropiridina.<sup>140</sup> En el mecanismo de formación de estos aductos [3 + 2] se propone una adición conjugada de la enamina al complejo alquini-carbeno seguido de una ciclación del metalahexatrieno generado. La hidrólisis de estos aductos conduce a las ciclopenta[*b*]piridin-7-onas finales con buenos rendimientos (Esquema 1.6).

<sup>140</sup> J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096-2097.



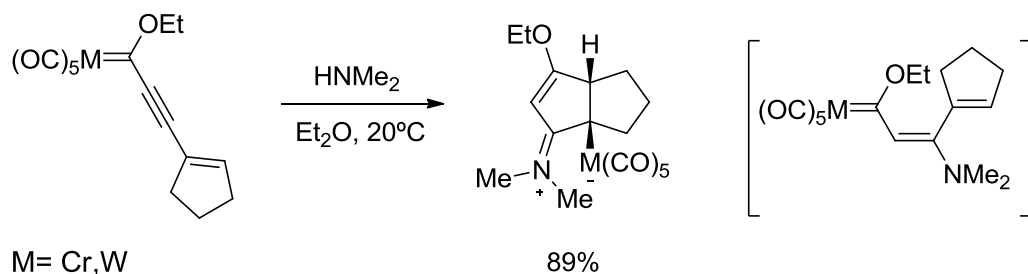
**Esquema 1.6.** Adición de enaminas a alquínilcarbenos enantioméricamente puros

### 1.1.2 Reacciones de adición conjugada de heteronucleófilos a complejos enilcarbena de Fischer

Los complejos enilcarbena de Fischer, alquínilcarbenos que poseen un doble enlace conjugado, se pueden comportar como sintones de 5 carbonos participando en la reacción las dos insaturaciones y el carbono carbénico.

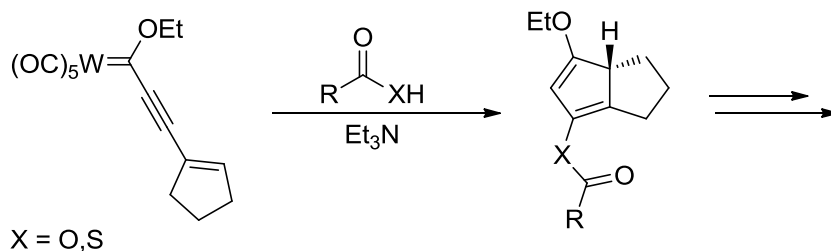
La adición de aminas secundarias<sup>141</sup> a complejos enilcarbena conduce a la formación de derivados de ciclopentadieno. La reacción transcurre a través de una adición de Michael de la amina al complejo carbénico, generando un intermedio 1-metal-1,3,5-hexatrieno que, tras una ciclación, conduce a la formación de los productos finales (Esquema 1.7).

<sup>141</sup> a) R. Aumann, R. Fröhlich, J. Prigge, O. Meyer, *Organometallics* **1999**, *18*, 1369-1380. b) H.-p. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1183-1192. c) Y.-T. Wu, H. Schirmer, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2501-2506. d) H.-P. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, B. Wibbeling, O. Kataeva, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5084-5093. e) H.-P. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, E. Wegelius, *Organometallics* **2001**, *20*, 2183-2190.



**Esquema 1.7.** Adición de aminas secundarias a eninilcarbemos

También se encuentra descrita la adición de otros nucleófilos como son los carboxilatos<sup>142</sup> y los tiocarboxilatos<sup>143</sup> (Esquema 1.8). En estos casos los aductos obtenidos pueden participar una cicloadición [2 + 2] con otra molécula del eninilcarbeno de partida.

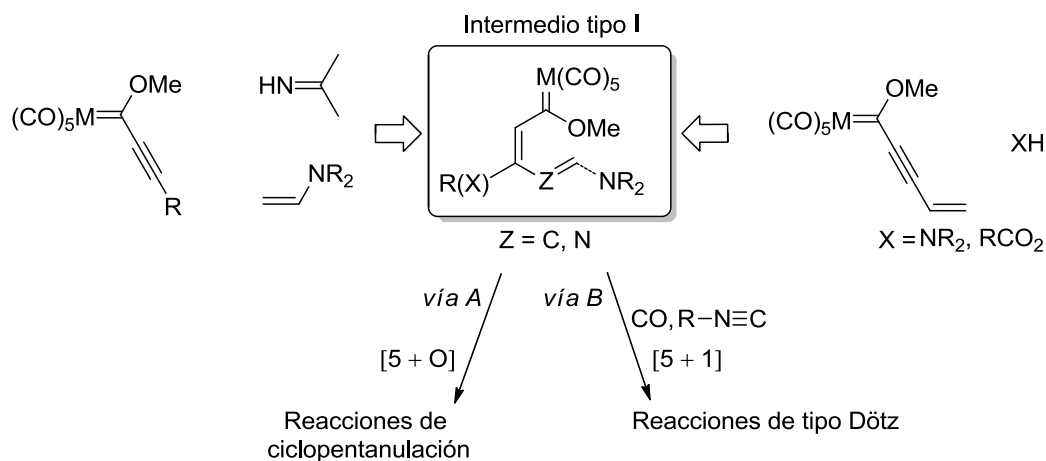


**Esquema 1.8.** Adición de carboxilatos y tiocarboxilatos a eninilcarbemos

Como se ha mostrado, la adición de nucleófilos como iminas y enaminas a complejos alquinilcarbeno y la adición de aminas secundarias y carboxilatos a complejos eninilcarbeno, generan un intermedio metalahexatrieno. Este intermedio metalahexatrieno, análogo al intermedio **I** de la reacción de Dötz (Esquema A.31), es muy versátil y puede evolucionar a través de una ciclopentanulación ([5 + 0]) o por reacción con otro componente, bien con una molécula de CO o isonitrilo produciendo reacciones de tipo Dötz (Esquema 1.9).

<sup>142</sup> H.-p. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 1183-1192.

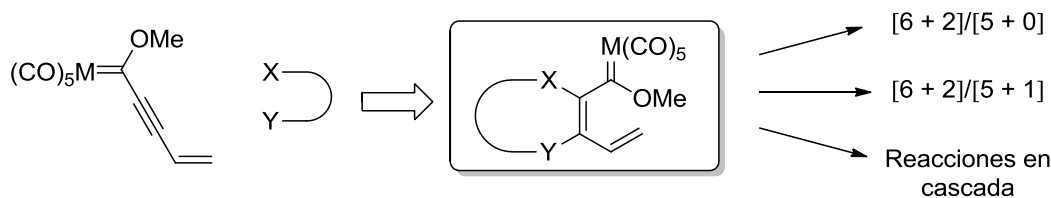
<sup>143</sup> H.-P. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, E. Wegelius, P. Saavenketo, *Organometallics* **2000**, 19, 2373-2381.



**Esquema 1.9.** Esquema general de formación de metalaheptatrienos y su evolución

### 1.1.3 Reacciones consecutivas con eninilcarbenos

Las reacciones de cicloadición con eninilcarbenos constituyen otra estrategia para la generación de estos intermedios metalaheptatrieno, permitiendo así el desarrollo de procesos consecutivos o en cascada (Esquema 1.10).

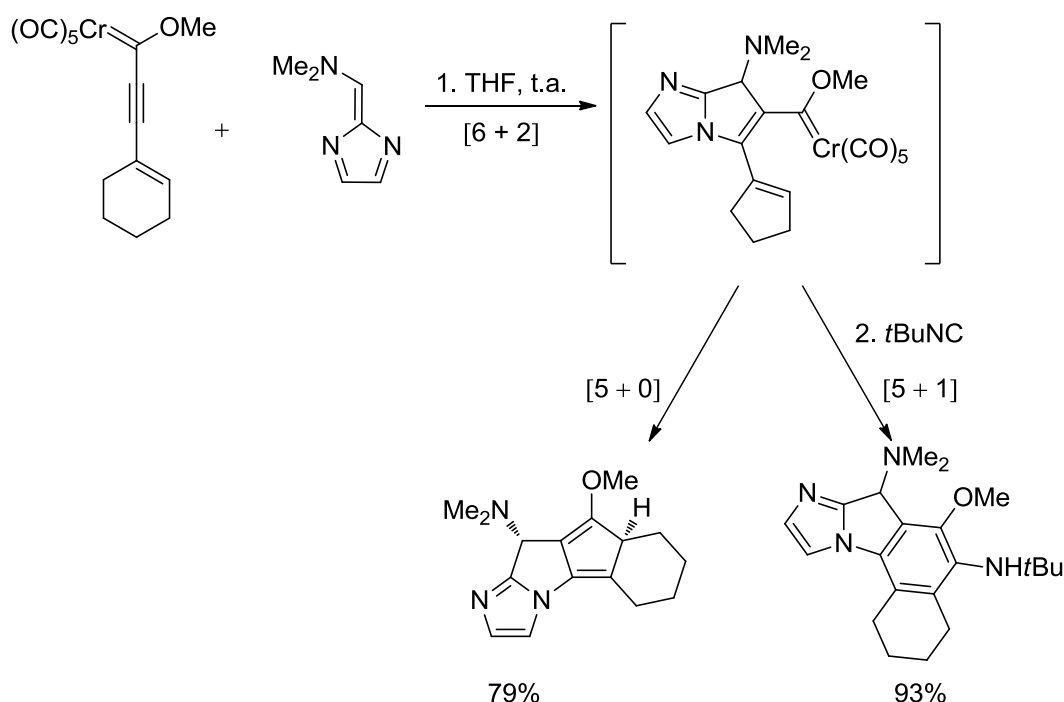


**Esquema 1.10.** Generación del intermedio hexametalatrieno por reacciones de cicloadición con eninilcarbenos

Así, se han desarrollado procesos consecutivos iniciados mediante ciclaciones de orden superior,<sup>144</sup> como las secuencias one-pot  $[6 + 2]/[5 + 0]$  y  $[6 + 2]/[5 + 1]$  de

<sup>144</sup> Otras procesos consecutivos iniciados por ciclaciones de orden superior: a) J. Barluenga, J. García-Rodríguez, S. Martínez, Á. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 767-775. b) J. Barluenga, J. García-Rodríguez, Á. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8800-8806.

enilcarbenos y 1,4-diazafulvenos, en la que se accede a compuestos heteropolicíclicos con excelentes rendimientos (Esquema 1.11).<sup>145</sup> En estos casos, tras la cicloadición [6 + 2] entre el 1,4-diazafulveno y el complejo enilcarbeno, el intermedio hexametalatrieno generado evoluciona de dos formas diferentes en función de las condiciones de reacción. Así, éste intermedio puede evolucionar por ciclopentanulación o a través de una inserción de isocianuro generando el producto de benzoanulación (Esquema 1.11).

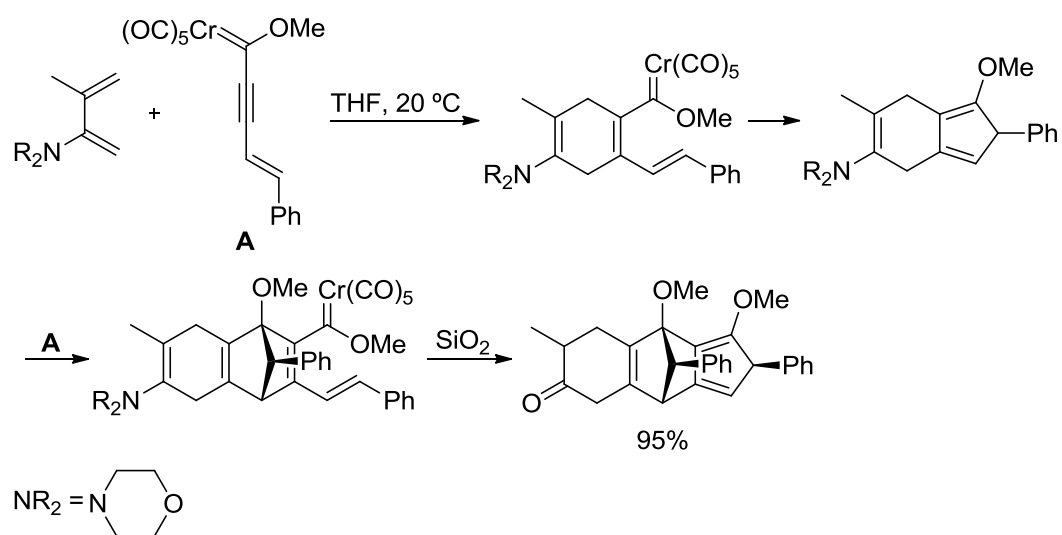


**Esquema 1.11.** Procesos en cascada de 1,4-diazafulvenos y enilcarbenos

También se encuentra descrita la reacción en cascada entre un complejo enilcarbeno de Fischer y un 2-amino-1,3-butadieno.<sup>146</sup> En este caso, el aducto inicial [4 + 2] evoluciona mediante una ciclopentanulación originando un nuevo dieno, que a su vez reacciona a través de una secuencia cicloadición [4 + 2]/ciclopentanulación con otro equivalente del enilcarbeno de partida, generando un tetraciclo altamente funcionalizado (Esquema 1.12).

<sup>145</sup> J. Barluenga, J. García-Rodríguez, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3201-3210.

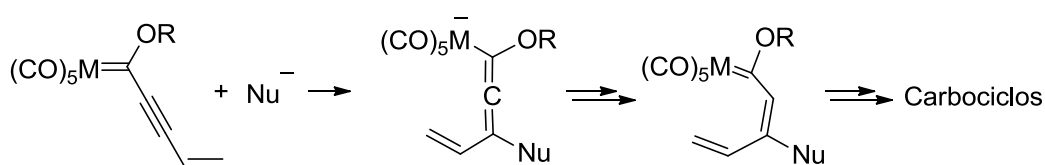
<sup>146</sup> J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.



**Esquema 1.12.** Proceso en cascada de 2-amino-1,3-butadieno y enilcarbenos

## 1.2 Discusión de resultados

Teniendo en cuenta la tendencia de los complejos enilcarbena de Fischer a participar en procesos consecutivos vía intermedios de tipo metalatrieno, como ha sido descrito en los antecedentes, y dado que hasta el momento no se encontraba descrita la reacción de adición conjugada de nucleófilos carbonados a estos complejos carbena, resultaba interesante comenzar un estudio sobre la reactividad de complejos enilcarbena con aniones enolato, que dados los antecedentes, podría ser la base para la formación de carbociclos tal como se representa en el (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Objetivos

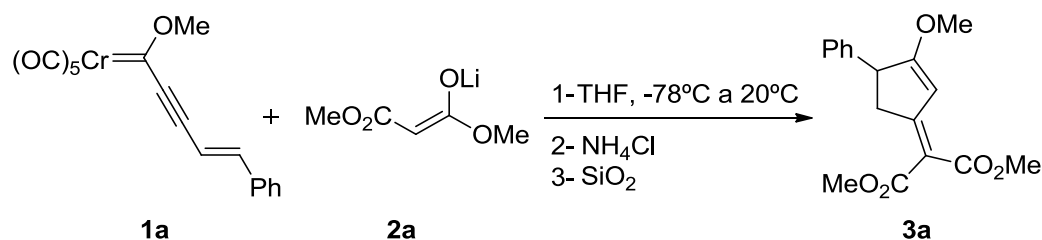
En este apartado se exponen y se discuten los resultados experimentales obtenidos en el estudio de las reacciones entre complejos enilcarbena de Fischer y enolatos de litio derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos y de compuestos carbonílicos fundamentalmente.

### 1.1.1



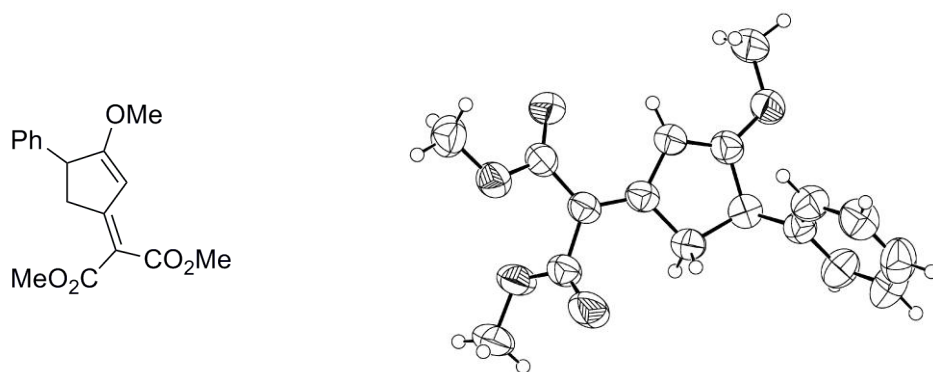
### 1.2.1 Reacciones de carbociclación promovidas por la adición de aniones enolato a complejos enilcarbeno de Fischer

El estudio de la reacción se inició empleando el complejo enilcarbeno **1a**. Así, se adicionó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  una disolución de dicho complejo sobre el enolato **2a**, generado por tratamiento del malonato de dimetilo con LDA a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. Se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos hasta la completa desaparición del complejo carbeno, determinada por cromatografía de capa fina. Finalmente, se retiró el baño frío y una vez que la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente se trató con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La descoordinación de las especies metálicas por exposición al aire y a la luz, seguido de una purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna condujo a la formación del ciclopenteno **3a** con un 82% de rendimiento (Esquema 1.14).



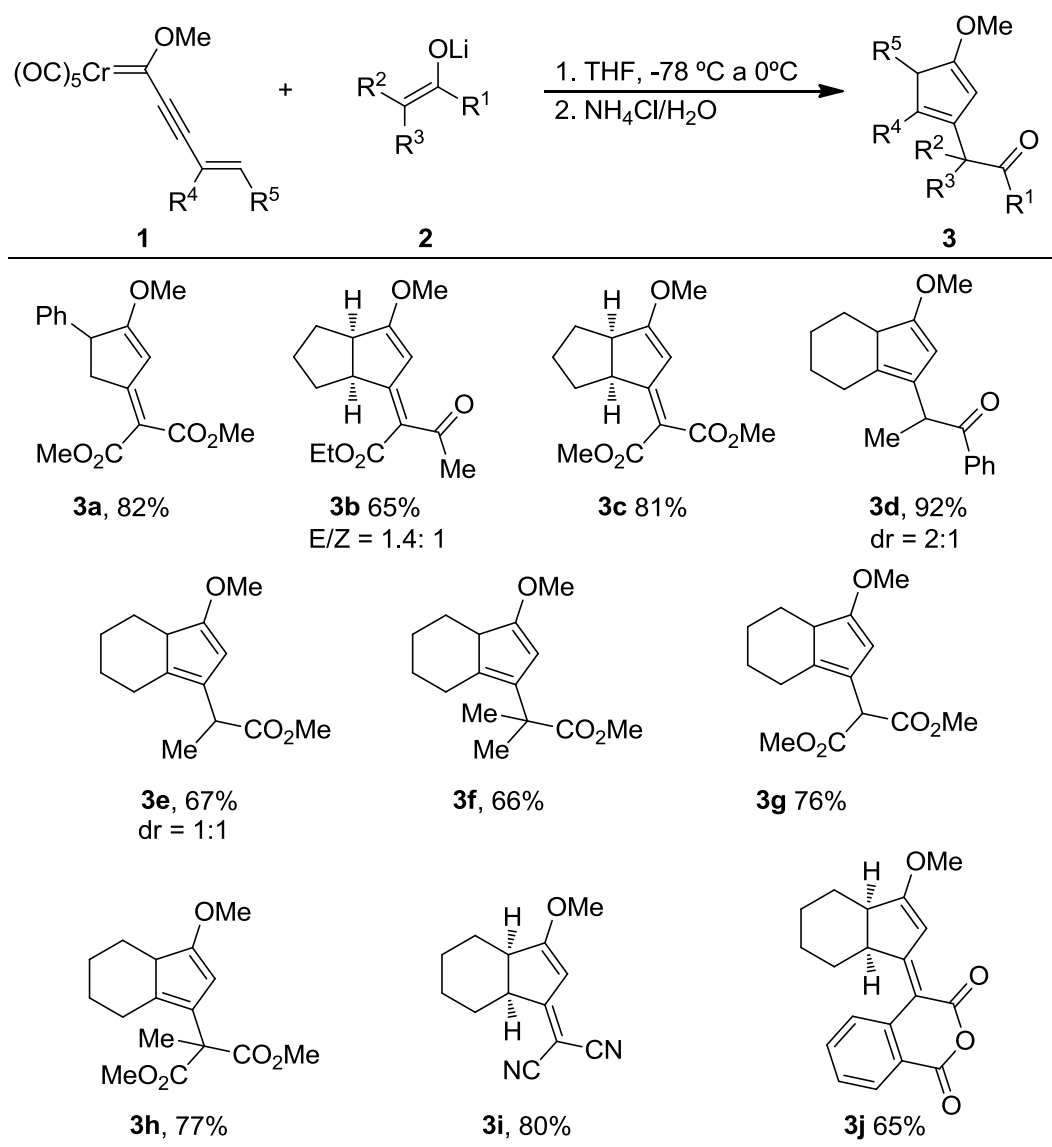
**Esquema 1.14.** Reacción del enilcarbeno **1a** con el enolato de litio **2a** derivado del malonato de dimetilo

La estructura del producto **3a** fue determinada basándose en los datos extraídos de los experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT), así como de espectrometría de masas de alta resolución y fue confirmada por análisis de difracción de Rayos X. En la figura 1.1 se representa el diagrama ORTEP del compuesto **3a**.



**Figura 1.1.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **3a**.

Utilizando el protocolo sintético anteriormente descrito y variando los aniones enolato **2**, así como la estructura del complejo enilcarbano **1**, fue posible obtener los derivados de ciclopenteno **3** que se muestran en Esquema 1.15 Esquema 3.25, con buenos rendimientos (65-92%).

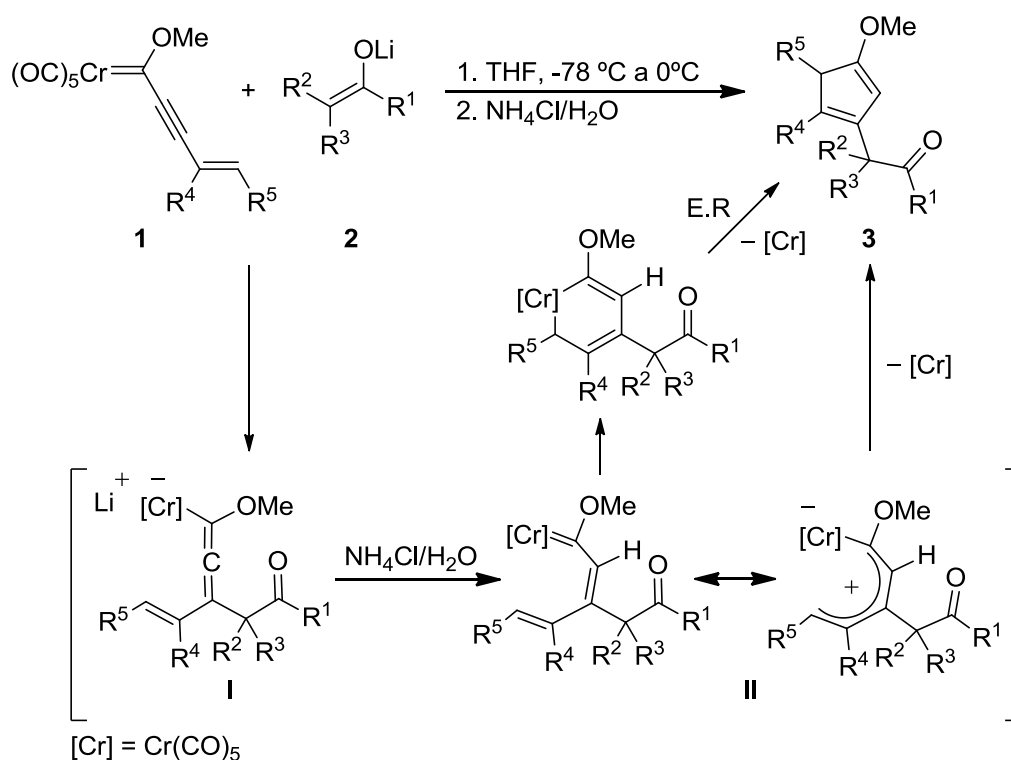


**Esquema 1.15.** Reacción de aniones enolato **2** con complejos enilcarbeno de Fischer **1**

Como se puede ver en el Esquema 1.15, la reacción conduce a los derivados de ciclopenteno **3** con buenos rendimientos, tanto si se utilizan complejos con el grupo alqueno ( $R^4 = H$ ,  $R^5 = Ph$ , producto **3a**), como con cicloalqueno ( $R^4, R^5 = (CH_2)_{3,4}$ ; productos **3b-j**). En cuanto a la generalidad

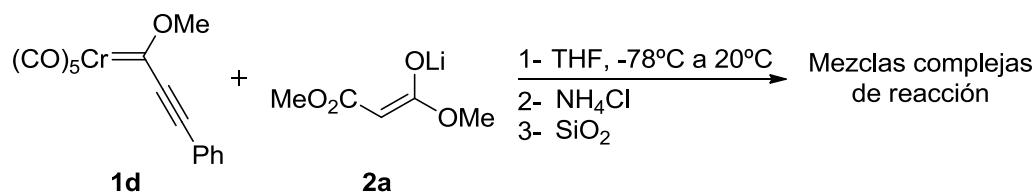
de los aniones enolato empleados, se puede decir que se han usado enolatos derivados de cetonas (producto **3d**), ésteres monosustituidos y disustituidos (productos **3a-c** y **3e-h**). También se han utilizado enolatos derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos (productos **3a-c** y **3g-h**), así como derivados de malononitrilo (producto **3i**) y de anhídrido homoftálico (producto **3j**).

La formación de los ciclopentenos **3** puede explicarse a través del mecanismo que se propone en el Esquema 1.16. El proceso se inicia con una adición conjugada selectiva del anión enolato **2** sobre el complejo carbeno **1**. Esta adición da lugar al intermedio alenilmetalato **I**, que por protonación con una disolución de cloruro amónico genera el intermedio *cis*-metalahexatrieno **II**. El intermedio 1,3,5-metalahexatrieno **II** evoluciona espontáneamente a través de un cierre de anillo con eliminación del fragmento metálico, o a través de una reacción de cierre electrocíclico y eliminación reductora del metal.



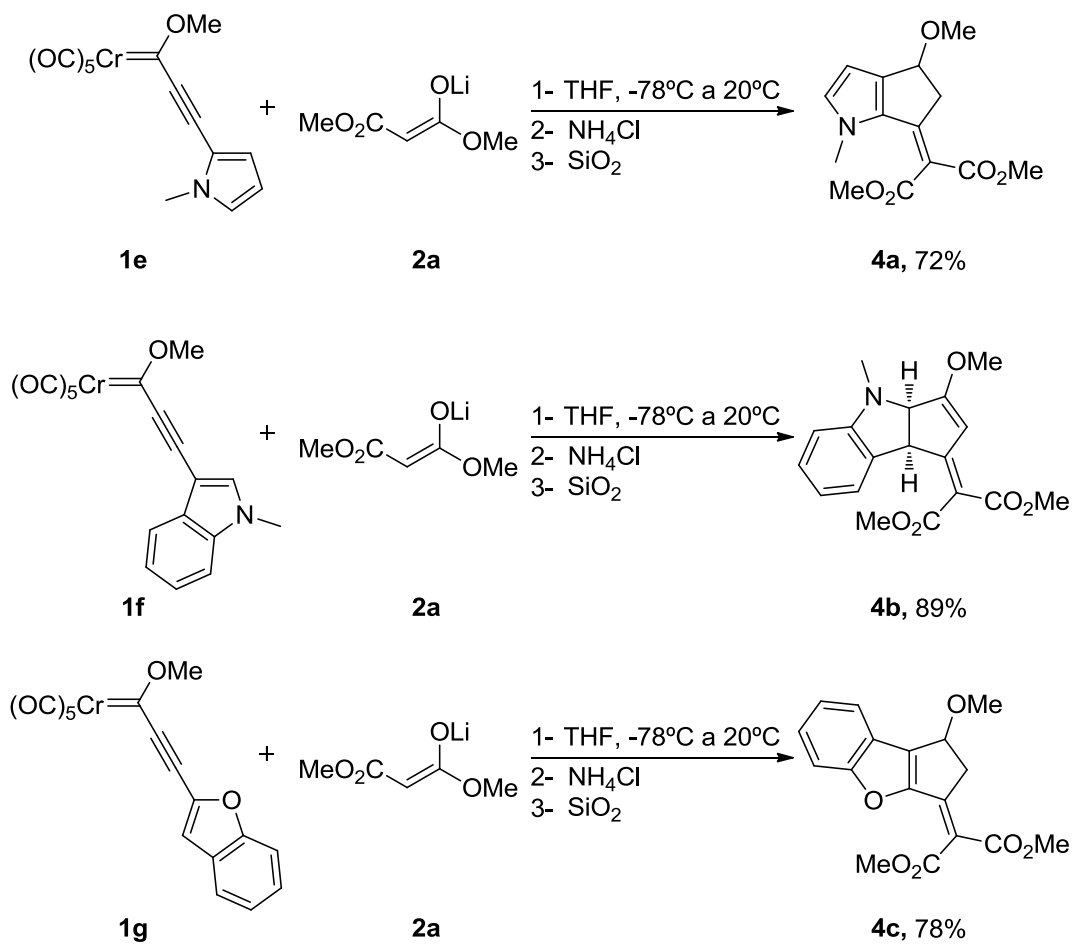
**Esquema 1.16.** Mecanismo propuesto para la formación de los ciclopentadienileteres **3**

Como se ha mostrado, hasta el momento la carbociclación tiene lugar con un doble enlace carbono-carbono no activado, que proviene del complejo enilcarbeno de Fischer. En este punto, resultó muy interesante explorar esta reactividad con complejos alquínilarbeno de Fischer aromáticos, en los cuales el doble enlace implicado en la carbociclación formaría parte de un anillo aromático y permitiría la formación de derivados de indeno. Por tanto, se hizo reaccionar el enolato **2a** con el 2-feniletinilcarbeno de Fischer **1d** en las mismas condiciones de reacción que las descritas anteriormente. Desafortunadamente, en este caso se obtuvieron mezclas complejas de reacción de las que no fue posible la identificación de ningún producto (Esquema 1.17).



**Esquema 1.17.** Reacción del alquínilarbeno **1d** con el enolato de litio derivado del malonato de dimetilo

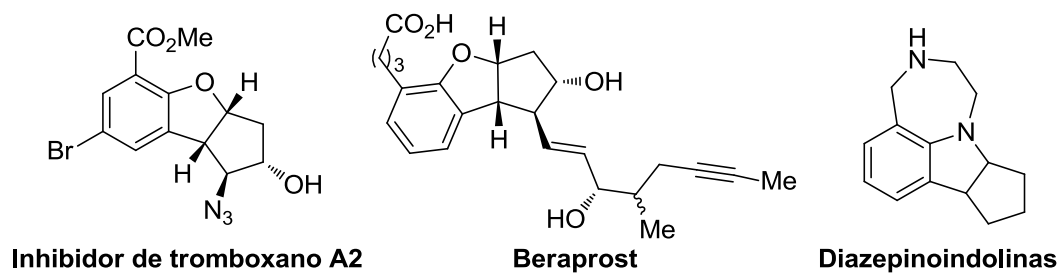
Sin embargo, cuando se enfrenta el enolato **2a**, en las mismas condiciones de reacción, con los complejos alquínilarbeno **1e**, **1f** y **1g**, que contienen restos 2-pirroliletinil, 3-indoliletinil o 2-benzofuraniletinil, respectivamente, se obtuvieron los correspondientes productos de carbociclación **4a-c** con buenos rendimientos (Esquema 1.18).



**Esquema 1.18.** Reacción del enolato **2a** con complejos alquínilcarbano de Fischer heteroarómicos

Este protocolo nos ha permitido acceder, de forma exitosa, a los productos de tipo ciclopenta[*b*]pirroles **4a**, dihidrociclopenta[*b*]indoles **4b** y ciclopenta[*b*]benzofuranos **4c** que se muestran en el Esquema 1.18, resultando una metodología muy interesante para la ciclopentanulación de sistemas heteroarilo. Es importante resaltar que las estructuras de

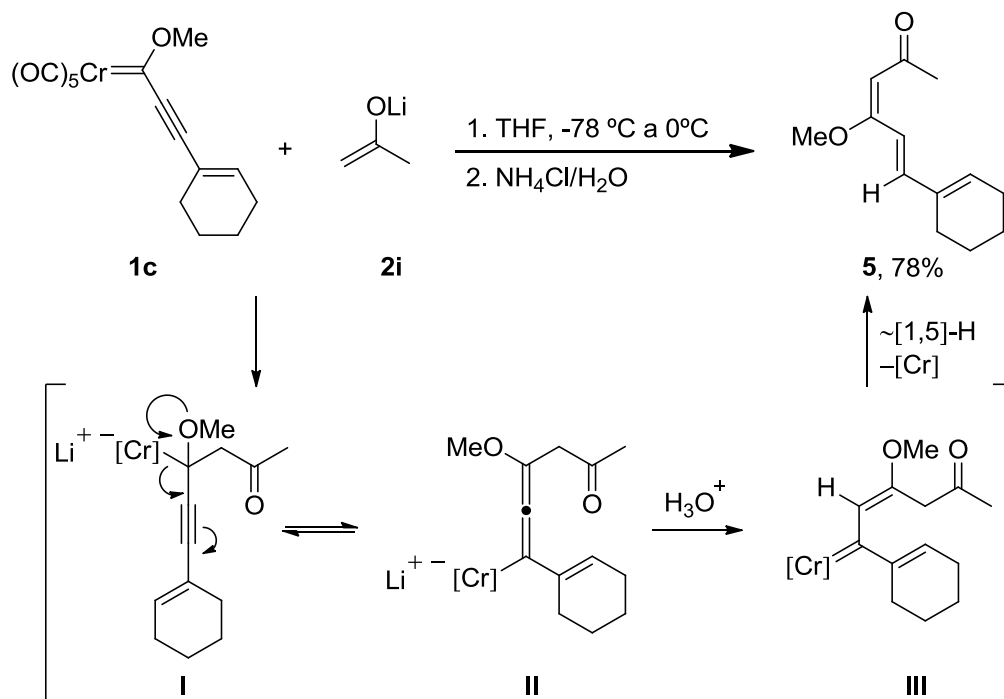
heterociclos fusionadas al anillo de ciclopentano son intermedios valiosos en la síntesis de moléculas biológicamente activas,<sup>147</sup> como los ejemplos que se muestran en el Esquema 1.19.



**Esquema 1.19.** Heterociclos ciclopentanulados con actividad biológica

<sup>147</sup> a) W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 751-764. b) N. Hiroshi, M. Kazuhisa, Y. Hideo, T. Atsuko, O. Kiyotaka, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4493-4494. c) G. S. Welmaker, J. E. Sabalski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4851-4854.

En este punto, la limitación que presenta esta metodología consiste en que está restringida al uso de enolatos sustituidos en la posición  $\beta$ . Así, cuando se adicionó el enolato **2i**, derivado de la acetona, generado por tratamiento del 2-(trimetilsililoxy)propeno con BuLi, sobre el enilcarbeno **1c** se aisló como producto de reacción la trienona **5** con buen rendimiento (Esquema 1.20).



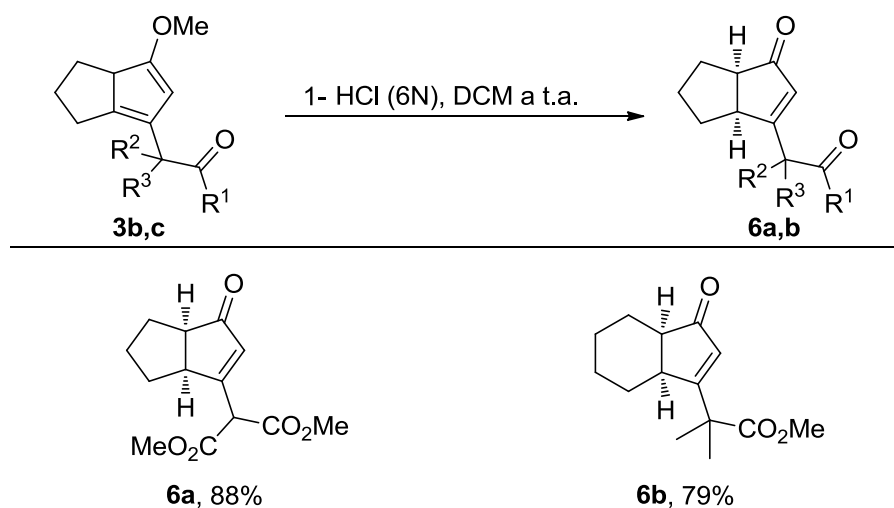
**Esquema 1.20.** Reacción de aniones de la acetona **2k** con el enilcarbeno **1c**

La formación del compuesto **5**, se puede explicar a través del mecanismo propuesto en el esquema anterior. La adición 1,2 del anión enolato al complejo carbeno daría lugar al intermedio **I**. Este intermedio se transforma en el intermedio **II** por migración 1,3 del fragmento pentacarbonylmetal. La hidrólisis final generaría el intermedio **III** que evoluciona mediante una  $\gamma$ -eliminación de hidrógeno y eliminación reductora. Este comportamiento de los complejos carbeno de Fischer con enolatos no sustituidos en posición  $\beta$  ya ha sido



explorado previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>148</sup> Por esta razón, el uso de enolatos primarios como nucleófilos constituye una limitación en esta reacción.

Puesto que los productos obtenidos en esta síntesis de ciclopentenos son susceptibles de hidrolizarse, se llevó a cabo la hidrólisis de algunos de los compuestos resultantes **3**. Así, los productos **3b** y **3e** se trataron con una disolución de HCl (6N) en diclorometano a temperatura ambiente. Tras una extracción y purificación por cromatografía de columna, se aislaron las correspondientes 2-ciclopentenonas **6** con excelentes rendimientos (Esquema 1.21).

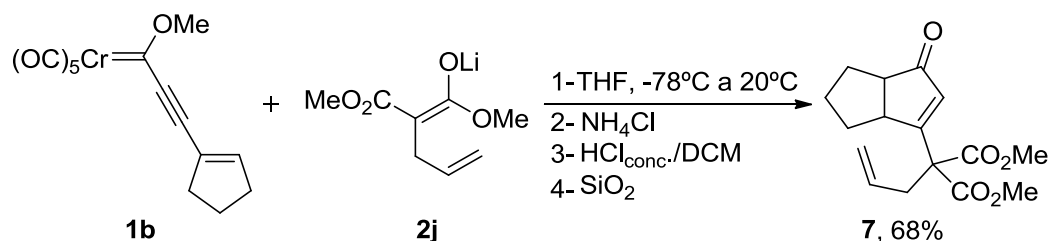


**Esquema 1.21.** Hidrólisis de los ciclopentadienos **3**

Además, como se puede ver en el Esquema 1.22, esta síntesis de 2-ciclopentenonas se puede llevar a cabo de manera directa sin aislar el enoléter intermedio. Así, cuando se empleó el enolato **2j**, derivado del alil malonato de dimetilo, en la reacción con el complejo enilcarbeno **1b** se obtuvo el producto **7** con buen rendimiento. En este protocolo sintético,

<sup>148</sup> J. Barluenga, A. A. Trabanco, J. Flórez, S. García-Granda, M.-A. Llorca, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12129-12130.

una vez generado el enolato **2j** se adicionó a  $-78^{\circ}\text{C}$  el enilcarbeno **1b** disuelto en THF y se mantuvo dicha temperatura durante 15 minutos hasta la completa desaparición del complejo carbeno, determinada por cromatografía de capa fina. Esta mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. A continuación, se trató la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con dietiléter y se hidrolizó el crudo de reacción con  $\text{HCl}$  concentrado en diclorometano, lo que condujo, tras una purificación por cromatografía de columna, a la ciclopentenona **7** con un 68% de rendimiento (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Síntesis de la ciclopentenona **7** por reacción del enilcarbeno **1b** con el enolato de litio **2j**

Por tanto, en este capítulo se ha descrito el comportamiento de los complejos enilcarbeno de Fischer frente a aniones enolato, en el que se puede destacar: la selectividad en la adición conjugada 1,4 de enolatos sobre complejos alqunilcarbeno y la tendencia de los aductos generados en la adición conjugada a evolucionar de forma espontánea a carbociclos de tipo ciclopentadieno.

### 1.3. Conclusiones

Se ha descrito una sencilla vía de acceso a derivados de ciclopenteno funcionalizados a partir de enolatos de litio y complejos enilcarbeno de Fischer. El proceso descrito tiene lugar a través de una carbocilación del intermedio generado por la adición conjugada del nucleófilo al complejo carbeno. Además, esta carbocilación se pudo extender al uso de complejos alquilcarbeno heteroarilo, pudiendo acceder de esta forma a ciclopentenos fusionados al anillo de heterociclos como el pirrol, indol y benzofurano. Adicionalmente, se pueden obtener las correspondientes 2- ciclopentenonas, con excelentes rendimientos, por el simple tratamiento de estos ciclopentadienos con medio ácido.



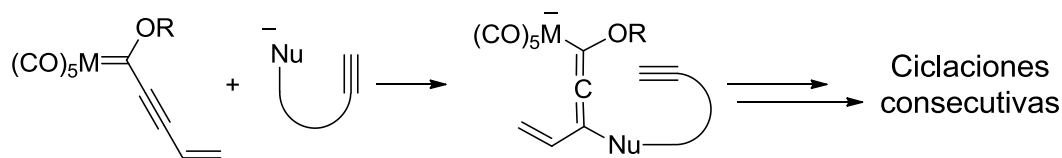
## **Capítulo 2.**

**Reacción de enolatos derivados de malonatos propargílicos con complejos eninilcarbeno de Fischer y carbociclaciones de alenos catalizadas por metal: síntesis de sistemas mono- y policarbocíclicos**



## 2.1 Discusión de resultados

A la vista de los resultados obtenidos en el capítulo anterior y teniendo en cuenta los intermedios implicados en las transformaciones descritas, resulta interesante el estudio de la reactividad entre complejos de tipo alcoxi(eninil)carbeno de Fischer y aniones enolato, que contengan en su estructura otro grupo susceptible de producir una ciclación consecutiva a la carbociclación descrita en dicho capítulo. Con este objetivo, se pensó en utilizar como sustratos de partida malonatos con una insaturación adicional, para poder acceder así a carbociclos de mayor complejidad estructural (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Objetivos

El presente capítulo se encuentra dividido en tres partes bien diferenciadas. En la parte A, se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad entre complejos eninilcarbeno de Fischer y enolatos derivados de malonatos propargílicos. En la parte B, se muestran los resultados de las carbociclaciones catalizadas por metal de compuestos sintetizados en la parte A del presente capítulo. Por último, en la parte C se comenta la importancia y algunos métodos para la síntesis de sistemas tricíclicos carbonados.



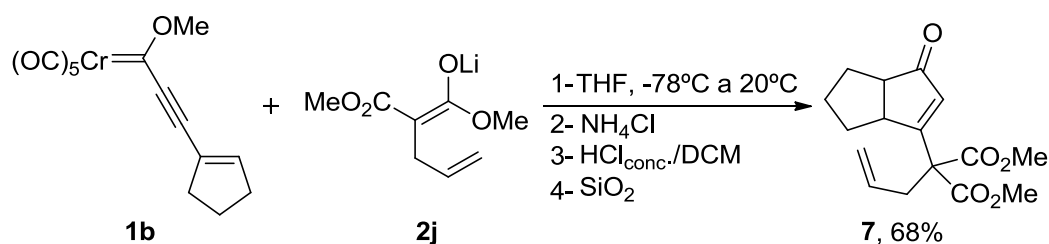


**Parte A:**

**Reactividad de complejos enilcarbeno de Fischer frente a aniones enolato derivados de 2-propargil malonatos**



Observando el resultado mostrado en el Esquema 1.22 del capítulo 1, en el que el resto alilo introducido en la molécula a través del anión enolato **2j** es inerte a posibles ciclaciones consecutivas (Esquema 2.2), se decidió incorporar en el malonato de partida un resto propargilo.

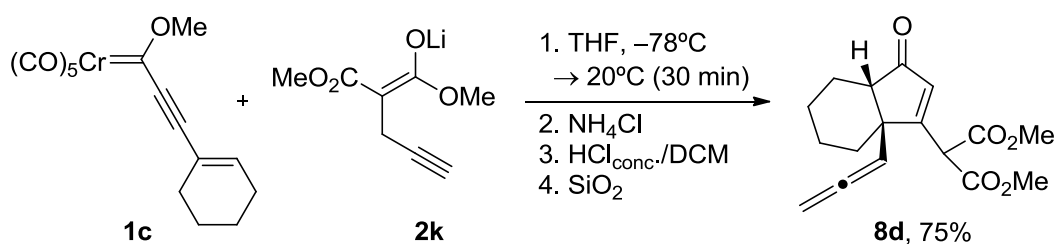


**Esquema 2.2.** Reacción del eninilcarbena **1b** con el enolato de litio **2j** derivado del alil malonato de dimetilo

Este apartado A se subdivide en dos de acuerdo con el tipo de ciclaciones observadas al introducir un resto propargilo adicional en la reacción.

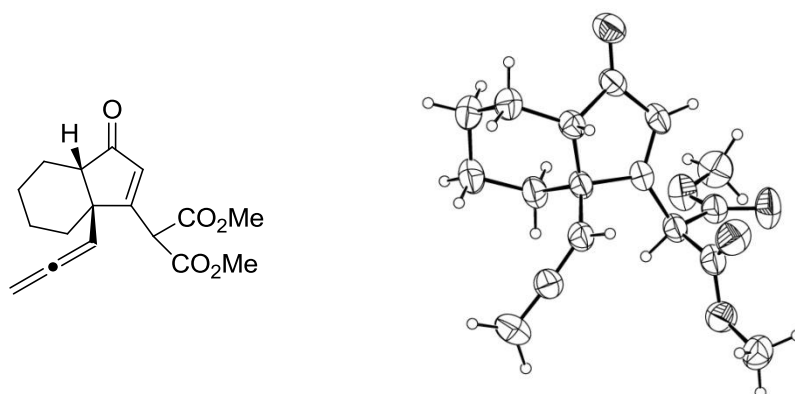
### 2.1.A.1 Síntesis de derivados de 4-alenil-2-ciclopentenonas

El estudio de la reacción se inició empleando el complejo eninilcarbena **1c** y el enolato **2k**, derivado de 2-propargil malonato de dimetilo. De esta manera, se trató el eninilcarbena **1c** con el anión enolato **2k**, preparado por tratamiento del propargil malonato de dimetilo con LDA a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se retiró el baño frío y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se adicionó una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con dietiléter y se hidrolizó el crudo de reacción con  $\text{HCl}$  concentrado en diclorometano. La extracción posterior y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna permitió la obtención del producto **8d** con un 75% de rendimiento (Esquema 2.3).



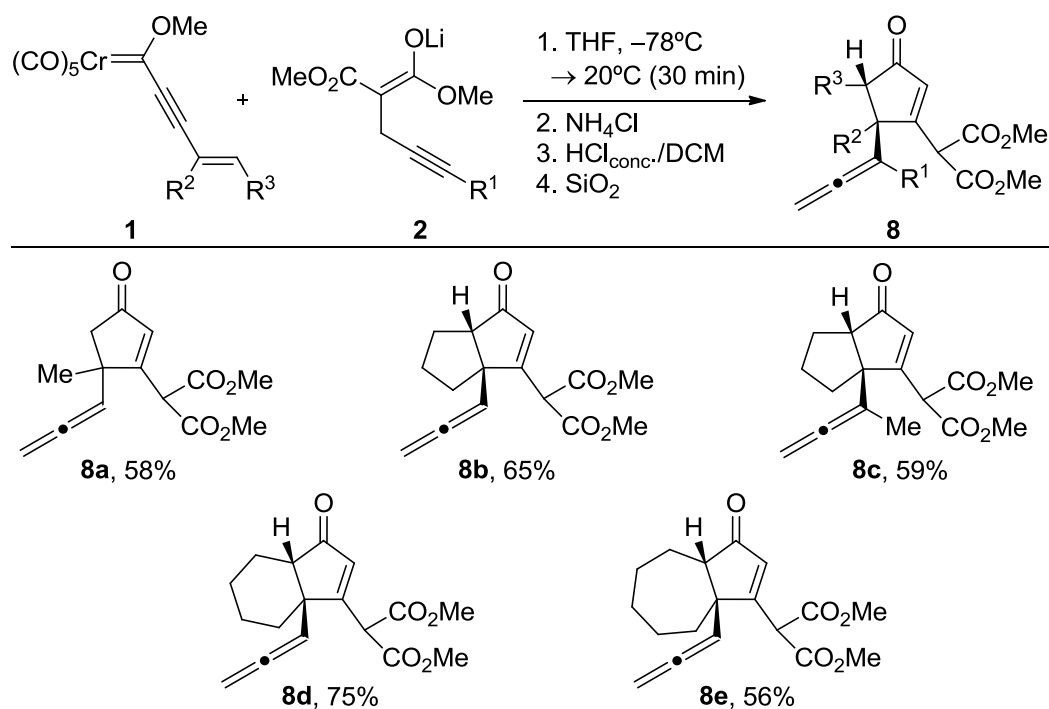
**Esquema 2.3.** Reacción del eninilcarbena **1c** con el enolato de litio **2k**, derivado del 2-propargil malonato de dimetilo

La determinación estructural del compuesto **8d** fue realizada basándose en los experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensional de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y en los datos de espectrometría de masas de alta resolución. Además, su estructura fue confirmada por el análisis de difracción de rayos-X. En la figura se representa el diagrama ORTEP del compuesto **8d**.



**Figura 2.1.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **8d**

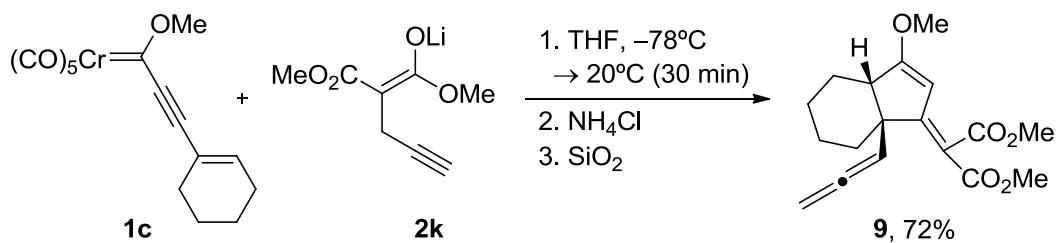
Este inesperado resultado, en el que ha habido un reagrupamiento del resto propargilo además de la ciclopentanulación, resultó general como se puede ver en el Esquema 2.4, al enfrentar otros complejos enilcarbeno **1** con aniones enolato **2**, derivados de propargil malonatos de dimetilo, bajo las mismas condiciones de reacción.



**Esquema 2.4.** Reacción de los aniones enolato **2** frente a complejos enilcarbena de Fischer **1**

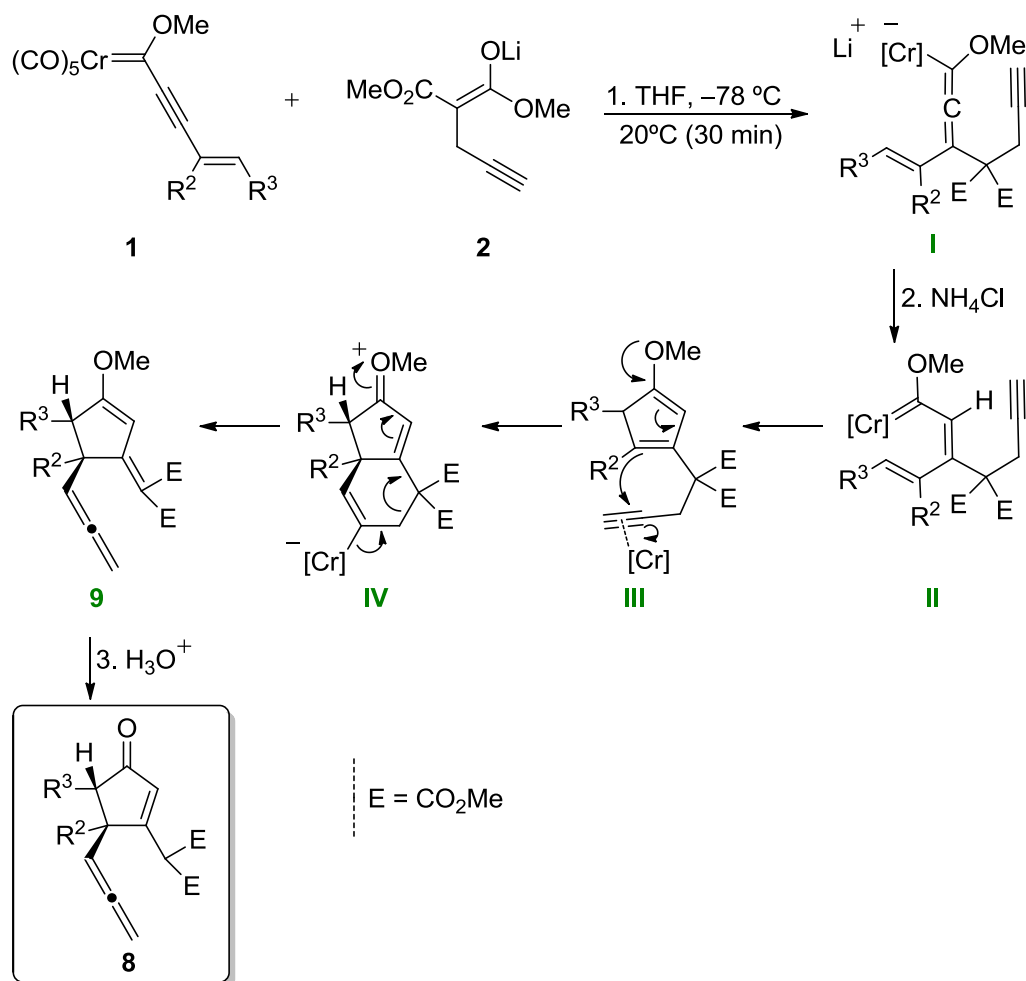
La reacción conduce a las 4-alenil-2-ciclopentenonas **8** con buenos rendimientos, tanto si se utilizan complejos con el grupo alqueno ( $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ; producto **8a**) como con complejos cicloalqueno ( $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_{3,4,5}$ , de 5,6 y 7 eslabones productos, **8b-e**). Asimismo la reacción tiene lugar empleando restos propargilo sustituidos ( $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$ , producto **8c**) (Esquema 2.4).

Con objeto de aislar el enoléter intermedio precursor del anillo de ciclopentenona se modificó la parte final del protocolo de reacción, eliminando el paso de hidrólisis con  $\text{HCl}$  concentrado (Esquema 2.5) Así, purificando el crudo de reacción por cromatografía de columna, tras la hidrólisis con la disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se obtuvo el correspondiente enoléter **9** con un 72% de rendimiento.



Esquema 2.5. Síntesis del enoléter **9**

En el Esquema 2.6 se muestra una propuesta de mecanismo de reacción. El transcurso de estas reacciones se inicia con una adición conjugada del anión enolato **2** sobre el complejo enilcarbeno **1** dando lugar al intermedio alenilmetalato **I**. La protonación de **I** da lugar al intermedio metalahexatrieno **II**, el cual evoluciona, como se ha visto en el capítulo 1, a través de un cierre de anillo a la especie enoléter **III**. Este enoléter, presumiblemente coordinado al metal, reacciona mediante una carbociclación 6-*endo*, favorecida por la disustitución geminal, dando lugar al intermedio **IV**, el cual evoluciona espontáneamente al compuesto **9** mediante una apertura de ciclo, regenerando así la función enoléter. Finalmente, la hidrólisis del enoléter **9** conduce a los productos finales **8**.

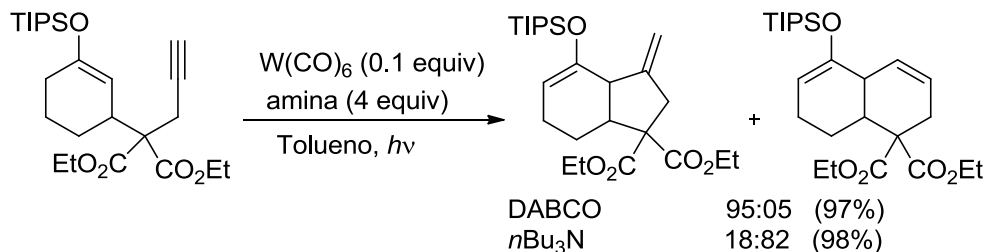


**Esquema 2.6.** Mecanismo propuesto para la formación de los compuestos **8**

La propuesta de carbociclación 6-*endo* de la especie intermedia **III** a la especie **IV** está de acuerdo con las aportaciones hechas por Iwasawa y colaboradores en cuanto a la reactividad de sistemas silil enoléter con alquinos, catalizadas por metales del grupo 6<sup>149</sup>, si bien no se puede descartar una reacción de Cope en presencia de metal.

<sup>149</sup> K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928-1929. b) N. Iwasawa, T. Miura, K. Kiyota, H. Kusama, K. Lee, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4463-4466. c) N. Iwasawa, K. Maeyama, H. Kusama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3871-3873. d) H. Kusama, H. Yamabe, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2569-2571.

Iwasawa y colaboradores muestran ejemplos de ciclaciones competitivas *endo* o *exo* de sililenoléteres con alquinos, promovidas por complejos carbonilo de wolframio que generan derivados de ciclopentano o ciclohexeno con buenos rendimientos. La selectividad del proceso depende del disolvente empleado o del tamaño de la base empleada como aditivo. Con disolventes como el THF se favorece la ciclación *exo* mientras que con disolventes menos dadosos como el tolueno se favorece la ciclación *endo*, al igual que empleando aminas terciarias voluminosas. (Esquema 2.7).

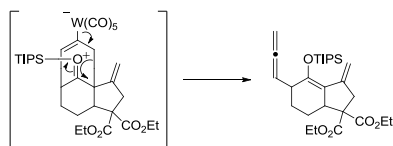


**Esquema 2.7.** Ciclación *exo* y *endo* selectiva de silil enoléteres  $\omega$ -acetilénicos catalizada por el complejo  $W(CO)_5$ •amina

En esta revisión bibliográfica, y en relación con los resultados mostrados en el Esquema 2.6, cabe destacar la formación de un producto secundario conteniendo un resto aleno, como consecuencia de la apertura del ciclo en presencia de metal<sup>150</sup>.

El proceso descrito en este subapartado resulta muy interesante desde un punto de vista sintético ya que se obtienen 2- ciclopentenonas simples o fusionadas (compuestos **8**) que poseen en su estructura un carbono cuaternario puente con un resto alenilo. Estos productos **8** también pueden ser considerados  $\gamma$ -alenil malonatos, resultando, por tanto, muy atractivo el estudio de su reactividad en presencia de metales carbofílicos, campo que actualmente despierta gran interés en síntesis orgánica y cuya aplicación sintética se valorará en la parte B de este capítulo.

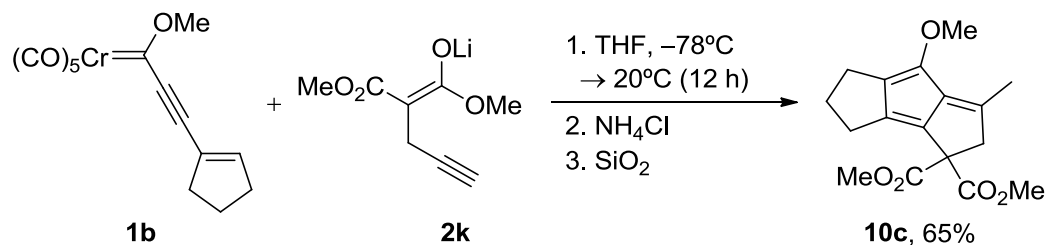
<sup>150</sup> La ruptura del enlace C-C, fue propuesta por Iwasawa para un intermedio muy similar. Ref 1d.





### 2.1.A.2 Síntesis de sistemas pentafulveno

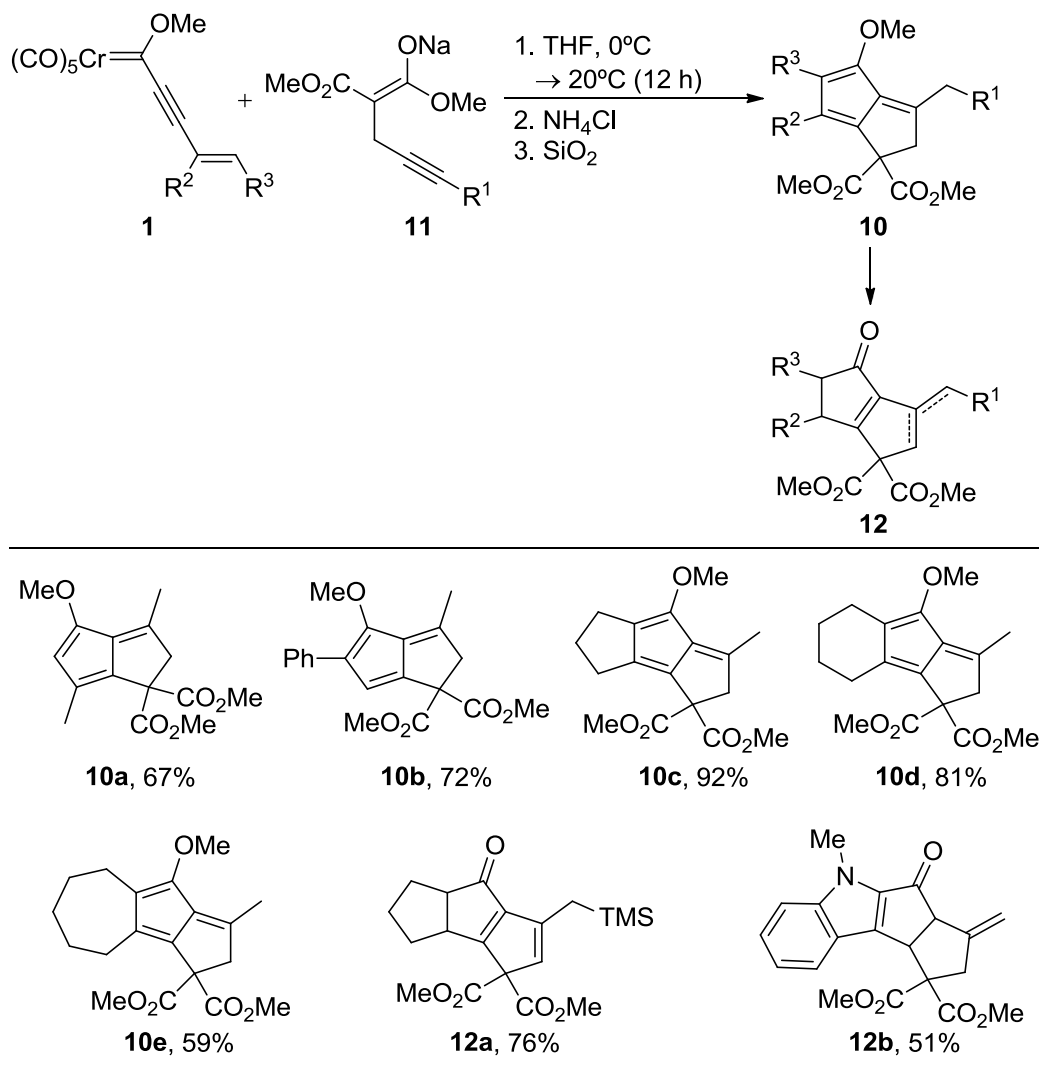
Cuando se ampliaron los tiempos de la reacción descrita anteriormente se observó un cambio en la reactividad. Así, cuando se llevó a cabo la reacción entre el complejo enilcarbeno **1b** y el enolato de litio **2k**, generado por tratamiento del 2-propargil malonato de dimetilo con LDA a 0 °C durante 20 minutos, y se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente 12 horas, se obtuvo, después del correspondiente tratamiento con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl, el triciclo lineal **10c** con un 65% de rendimiento (Esquema 2.8) en lugar de la 4-alenil-2-ciclopentenona **8b** observada con un tiempo de reacción de 30 minutos (Esquema 2.4).



Esquema 2.8. Síntesis del policiclo lineal **10c**

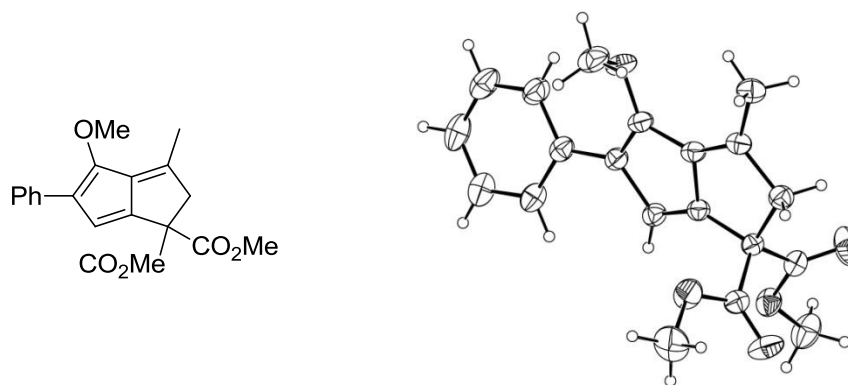
Una optimización posterior de las condiciones de reacción, mostraron un aumento del rendimiento con el empleo de NaH como base para la generación del enolato **2k** (Esquema 2.9). Por ello, la generalización de la reacción se efectuó empleando NaH como base. Así, se adicionó una disolución de los enilcarbenos **1** sobre los enolatos **11**, preparados por tratamiento de los 2-propargil malonatos de dimetilo correspondientes con NaH a 0°C durante 30 minutos, y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas<sup>151</sup>. Tras el tratamiento de la mezcla de reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna se obtuvieron los biciclo y triciclo lineales **10** o subproductos de hidrólisis **12** (Esquema 2.9).

<sup>151</sup> Se ha observado que cuando la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante tiempos más cortos a 12 horas (6 horas) se obtienen mezclas de los productos de tipo **8** y **10**.



**Esquema 2.9.** Reacción de los aniones enolato **11** frente a complejos eninilcarbena de Fischer **1**

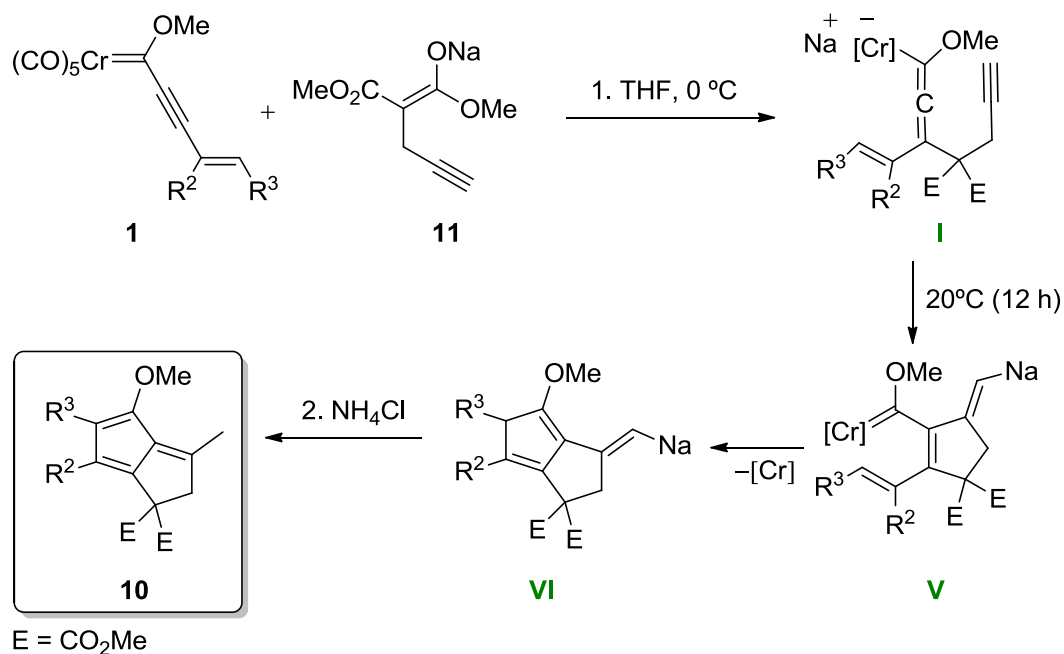
La determinación estructural de estos policiclos lineales **10** y **12**, se realizó basándose en los experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensional (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y DEPT) y en los datos de espectrometría de masas de alta resolución. Además, para el caso del compuesto **10b** su estructura fue confirmada por el análisis de difracción de rayos-X. En la figura se representa el diagrama ORTEP del compuesto **10b**.



**Figura 2.2.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **10b**

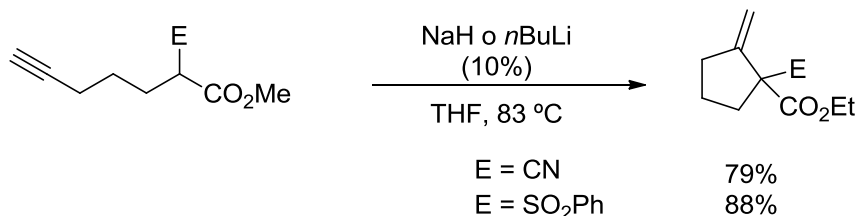
Como se muestra en el Esquema 2.9, empleando el enolato de sodio **11a**, derivado del propargil malonato de dimetilo, se ha podido acceder a fulvenos bicíclicos (**10a-b**) con buenos rendimientos, en caso de utilizar complejos enilcarbena de Fischer acíclicos (**1a-b**). Al emplear complejos enilcarbena de Fischer cíclicos (**1b-d**) se obtuvieron los fulvenos tricíclicos (**10c-e**) fusionados a carbociclos de cinco, seis y siete eslabones, también con buenos rendimientos. Cuando se utiliza en la reacción el anión enolato **11b** ( $R^1 = \text{TMS}$ ), o el complejo carbena **1f** (conteniendo un resto 3-indolil) se obtienen en las condiciones de reacción descritas anteriormente los derivados de 2-ciclopentenona **12a,b**, respectivamente. Es de destacar que la formación de **12b** supone nuevamente una modificación estructural importante de una estructura “privilegiada” como es el esqueleto de indol.

En el Esquema 2.10 Esquema 2.6 se muestra una propuesta de mecanismo de reacción. El transcurso de esta reacción se inicia con una adición conjugada del anión enolato **11** sobre el complejo enilcarbena **1** dando lugar al intermedio alenilmetalato **I**. Presumiblemente este intermedio **I** evoluciona, a tiempos largos de reacción, a través de una adición al triple enlace, generando el intermedio metalahexatrieno **V**. Este nuevo intermedio reacciona, de manera habitual, a través de un cierre de anillo con pérdida de metal dando lugar al intermedio **VI** que tras la hidrólisis final conduce a los productos **10**.



**Esquema 2.10.** Mecanismo propuesto para la formación de los productos **10**

La propuesta de evolución del intermedio **I** a través de una adición al triple enlace se asume teniendo en cuenta los procesos de adición de carbaniones estabilizados a alquinos<sup>152</sup> descritos en la bibliografía, ya que son conocidas las adiciones 5-*exo* de enolatos de litio o sodio a triples enlaces carbono-carbono no activados (Esquema 2.11).<sup>153</sup>



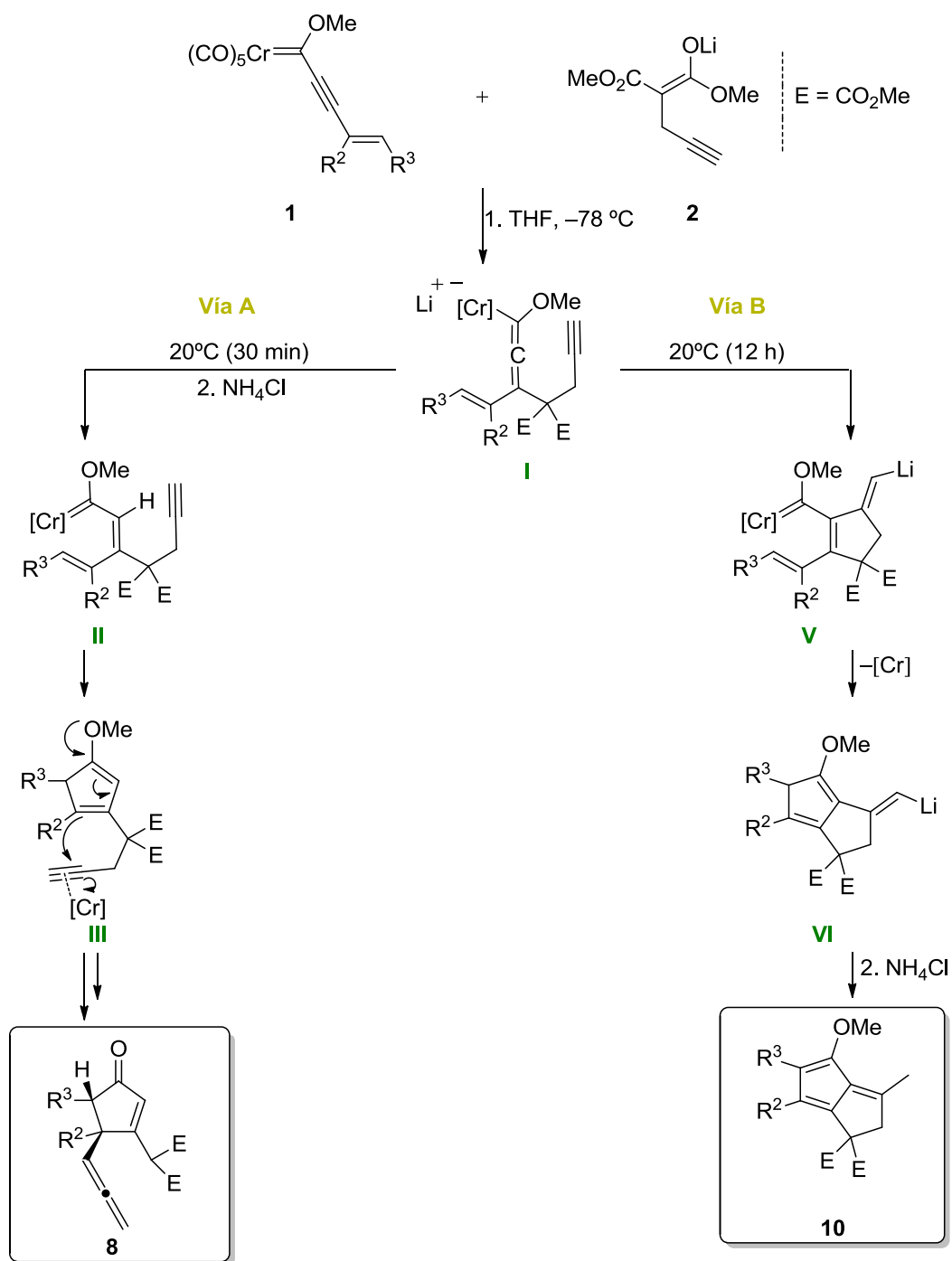
**Esquema 2.11.** Adición de carbaniones estabilizados a alquinos

En el Esquema 2.12 se resumen los dos caminos de reacción observados una vez formado el intermedio común **I**. A tiempos cortos de reacción (30 minutos) si al intermedio **I** no se le deja evolucionar, es decir, si se adiciona la disolución de NH<sub>4</sub>Cl, el intermedio

<sup>152</sup> Para una revisión: F. Dénès, A. Pérez-Luna, F. Chemla, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366-2447.

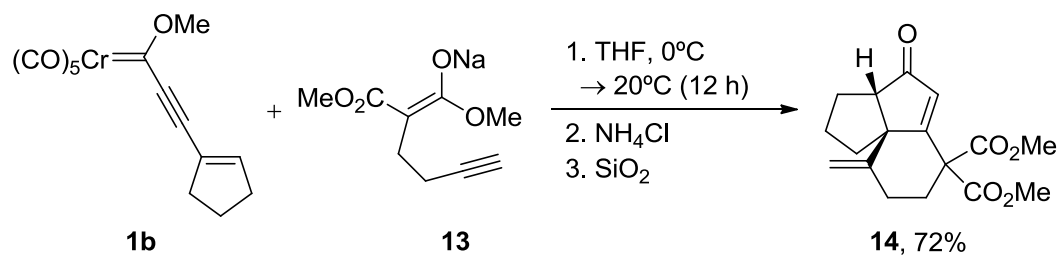
<sup>153</sup> O. Kitagawa, T. Suzuki, H. Fujiwara, M. Fujita, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4585-4588.

metalahexatrieno **II**, resultante de la protonación, experimenta una carboclicación con pérdida de metal dando lugar al compuesto **8** (vía A, Esquema 2.4). Sin embargo, a tiempos largos de reacción (12 horas), y en ausencia de una fuente de protones, el intermedio **I** evoluciona mediante una adición intramolecular del carbono  $\beta$  del metalato, seguido de la ciclopentanulación del metalahexatrieno **V** para dar el compuesto **10** (vía B, Esquema 2.9).



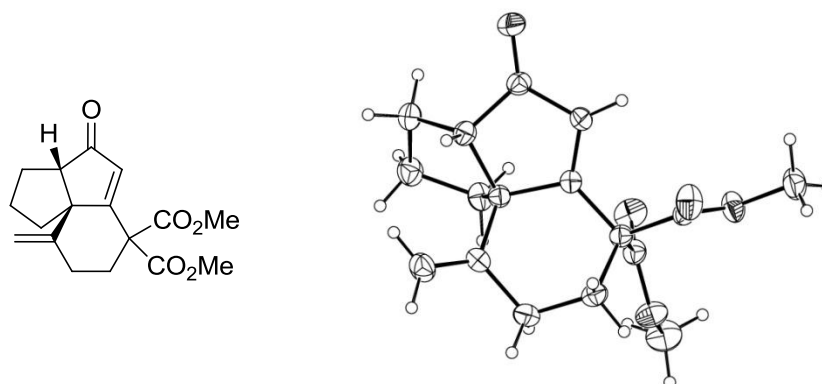
**Esquema 2.12.** Evolución del intermedio **I** en función de los tiempos de reacción

Por otra parte, al llevar a cabo la reacción con el correspondiente enolato derivado del 2-homopropargil malonato de dimetilo **13**, en las condiciones empleadas para la síntesis de los compuestos **10** (NaH a 0 °C, 12 horas a temperatura ambiente) se obtuvo exclusivamente el compuesto **14** (Esquema 2.13), cuya estructura fue determinada mediante experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensional y espectrometría de masas de alta resolución y confirmada por el análisis de rayos X.



**Esquema 2.13.** Reacción del enilcarbena **1b** con el enolato de litio **13**, derivado del homopropargil malonato de dimetilo

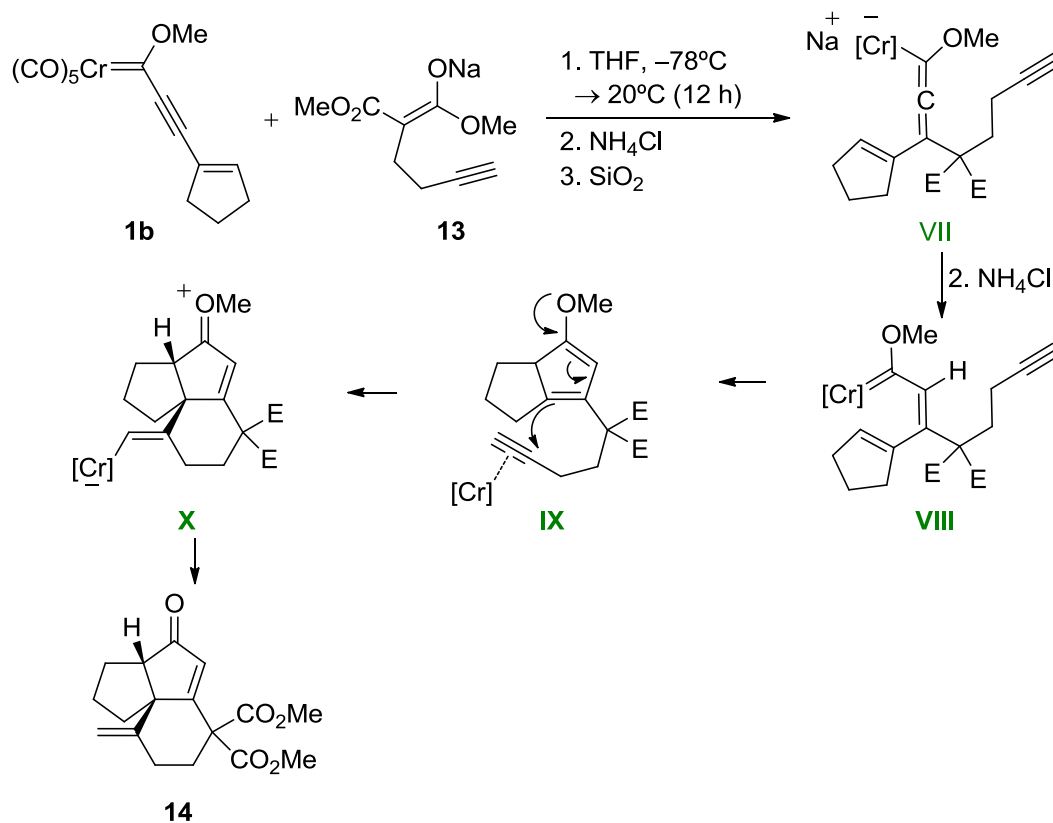
En la figura se representa el diagrama ORTEP del compuesto **14**.



**Figura 2.3.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **14**

Es conocido que los ataques intramoleculares a alquinos que implican una ciclación 6-*exo* no están tan favorecidos, lo cual explicaría que durante tiempos largos a temperatura ambiente el intermedio **VII**, de tipo **I**, no evoluciona a través de la *vía B* (Esquema 2.12) sino a través de la *vía A* (Esquema 2.12), una vez que se adiciona la disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . En este

caso el intermedio tricíclico **X**, resultante de los procesos de ciclopentanulación y ciclación 6-*exo*, sufre la correspondiente protonólisis para dar **14** (Esquema 2.14).



**Esquema 2.14.** Mecanismo propuesto para la formación del producto **14**

Dado este distinto comportamiento al alargar la cadena del sustituyente alquínico situado en el malonato de partida, esta reacción abre la puerta a posteriores estudios en este campo y a la obtención de nuevas estructuras empleando esta estrategia.



Los resultados que se han mostrado en esta apartado son sintéticamente relevantes ya que, empleando los mismos sustratos de partida y mediante una síntesis divergente, se accede a dos familias diferentes de compuestos, en función de las condiciones de reacción empleadas:

- A tiempos cortos de reacción, se accede a 2-ciclopentenonas mono- y bicíclicas que contienen la subestructura de  $\gamma$ -alenoil malonato, las cuales poseen un interés sintético adicional debido a que son susceptibles de ciclaciones intramoleculares que conducirían de forma sencilla a estructuras complejas. El estudio acerca de la reactividad de estos compuestos se discute en la parte B de este capítulo.
- A tiempos largos de reacción, se accede a sistemas con dos o tres carbociclos fusionados linealmente.



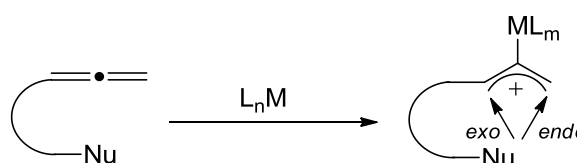
## **Parte B:**

**Carbociclaciones de  $\gamma$ -alenil malonatos catalizadas por complejos metálicos: síntesis de sistemas bicíclicos y tricíclicos angulares**



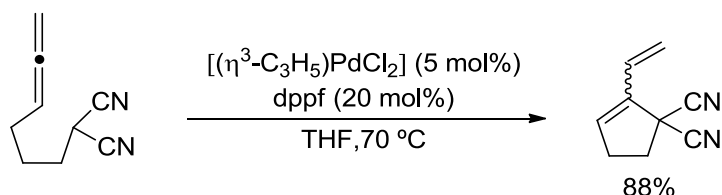
En la primera parte del apartado A se ha discutido la síntesis de 4-alenil-2-ciclopentenonas. Estas estructuras resultan atractivas en cuanto a su uso como sustratos para una carbociclación catalizada por metales de transición. Por tanto, los antecedentes que se muestran en este apartado recogen los ejemplos descritos en la bibliografía, referidos a las carbociclaciones promovidas por metales, de sustratos similares a los correspondientes del Esquema 2.4. Pese a que en las reacciones de carbometalación la función aleno es muy interesante, la reactividad de  $\omega$ -alenil malonatos ha sido menos estudiada que la correspondiente con alquinos.

En la activación de estos sistemas malonato que contienen un resto aleno por metales existe la posibilidad de dos carbociclaciones competitivas *exo* y *endo*. En estos procesos intramoleculares la distancia del nucleófilo al centro reactivo es la causa de control regioquímico (Figura 2.4). También, la naturaleza electrónica y el tamaño de los sustituyentes puede dirigir el proceso.



**Figura 2.4.** Adiciones nucleófilas competitivas *exo* y *endo* en alenos activados por metales

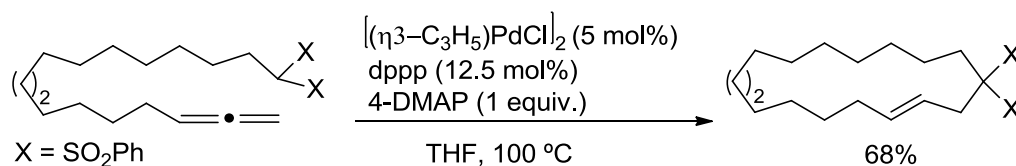
En este contexto, Yamamoto y colaboradores publicaron la carbociclación 5-*exo* de  $\omega$ -alenil malononitrilos empleando una fuente de paladio como catalizador (Esquema 2.15)<sup>154</sup>.



**Esquema 2.15.** Carbociclación de  $\omega$ -alenil malononitrilos catalizada por Pd(0)

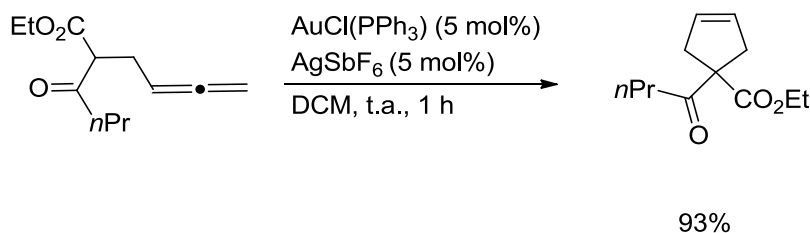
<sup>154</sup>a) M. Meguro, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7453-7456. b) S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1747-1750.

También, el profesor Trost y colaboradores han desarrollado reacciones de carbociclación de  $\omega$ -alenil disulfonas u  $\omega$ -alenil cianosulfonas catalizadas por Pd(0)<sup>155</sup>. En esta síntesis de macrociclos, los autores obtienen los aductos tipo *endo*, constituyendo este modo de carbociclación, durante mucho tiempo, el único ejemplo descrito en la bibliografía (Esquema 2.16).



**Esquema 2.16.** Carbociclación de  $\omega$ -alenil disulfonas catalizada por Pd(0)

Recientemente, el profesor Ma ha puesto a punto una carbociclación de tipo *endo* de 2-(2',3'-alenil)acetilacetatos empleando un catalizador de Au(I).<sup>156</sup> En este caso, los autores obtienen derivados de ciclopenteno a través de un modo de ciclación 5-*endo* con excelentes rendimientos (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17.** Carbociclaciones de  $\omega$ -alenil acetilacetatos catalizadas por Au(I)

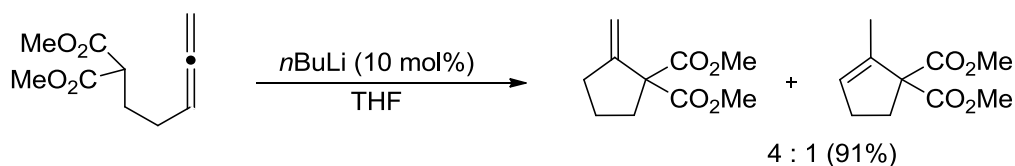
En consonancia con estas dos últimas carbociclaciones, recientemente han aparecido en la bibliografía ejemplos de carbociclaciones o hidroarilaciones *endo* de otros sistemas aleno catalizadas por metal,<sup>157</sup> hecho que pone de manifiesto el interés actual en este campo.

<sup>155</sup> B. M. Trost, P.-Y. Michellys, V. J. Gerusz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1750-1753.

<sup>156</sup> X. Jiang, X. Ma, Z. Zheng, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8572-8578.

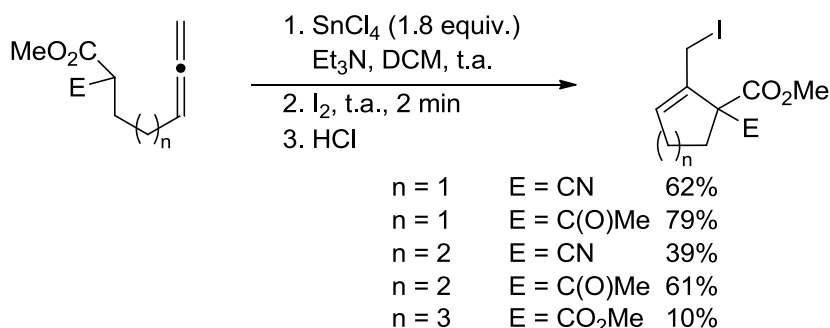
<sup>157</sup> a) T. Miura, K. Kiyota, H. Kusama, K. Lee, H. Kim, S. Kim, P. H. Lee, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1725-1728. b) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821-4824. c) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 4572-4574. d) J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, Á. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827-11831. e) J. Mo, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2570-2573. f) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6545-6555.

La regioselectividad de los procesos revisados contrasta con la observada cuando la reacción tiene lugar, en vez de por activación del aleno, por adición nucleófila del carbanión estabilizado o enolato al aleno. En estos casos la adición se produce exclusivamente al carbono central del aleno. Así por ejemplo, se encuentra descrita la reacción de adición de  $\omega$ -alenil malonatos en presencia de cantidades catalíticas de  $n\text{BuLi}$ , dando lugar a derivados *exo*- y *endo*- de ciclopenteno en relación 4:1 (Esquema 2.18).<sup>158</sup>



**Esquema 2.18.** Carbocilación de  $\omega$ -alenil malonatos catalizada por  $n\text{BuLi}$

Los mismos autores publicaron carbocilaciones de  $\omega$ -alenil malonatos,  $\omega$ -alenil acetoacetatos y de  $\omega$ -alenil cianoacetatos, llevadas a cabo en diclorometano a temperatura ambiente y en presencia de cantidades estequiométricas de  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{Et}_3\text{N}$ . En estos casos, las reacciones son altamente regioselectivas 5-*exo* ó 6-*exo*, debido a la adición exclusiva del enolato de estaño al carbono central del aleno. Los autores, además han podido atrapar el alilo de estaño generado en la carbocilación empleando yodo molecular al final de la reacción y obteniendo así los carbociclos yodados (Esquema 2.19).<sup>159</sup>



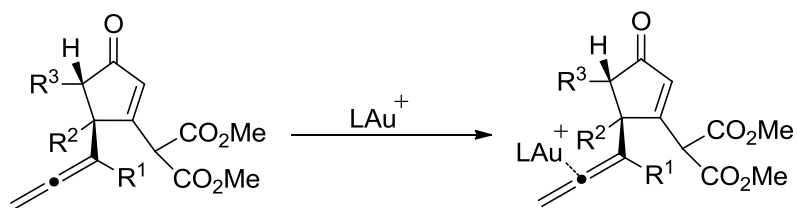
**Esquema 2.19.** Carbocilación de  $\omega$ -alenil malonatos mediada por  $\text{Sn}(\text{IV})$

Por tanto, a la vista de estos antecedentes y teniendo en cuenta que los compuestos obtenidos en el apartado A del presente capítulo presentan una estructura de  $\gamma$ -alenil

<sup>158</sup> O. Kitagawa, T. Suzuki, H. Fujiwara, M. Fujita, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4585-4588.

<sup>159</sup> a) O. Kitagawa, T. Suzuki, H. Fujiwara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2549-2552. b) O. Kitagawa, H. Fujiwara, T. Suzuki, T. Taguchi, M. Shiro, *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 6819-6825.

malonatos, se decidió estudiar su reactividad frente a complejos metálicos de oro y así poder acceder a estructuras policíclicas complejas (Esquema 2.20).



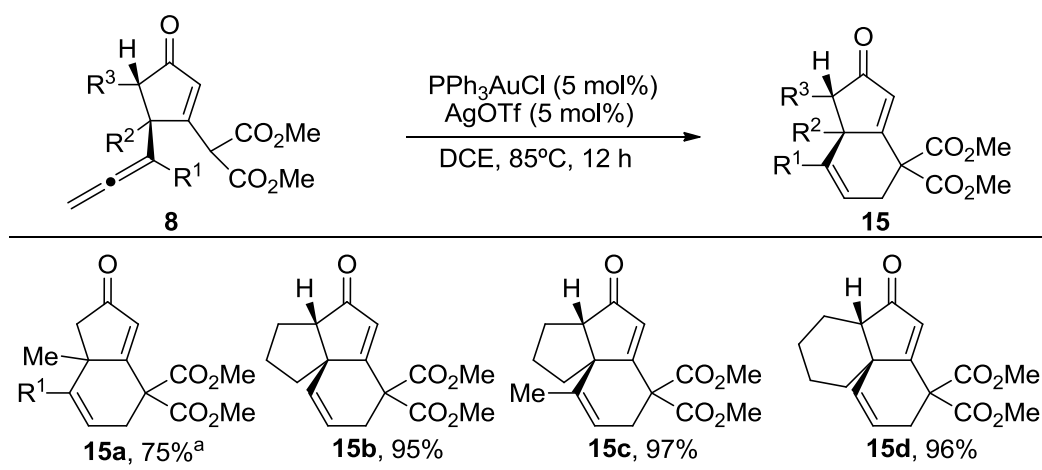
Esquema 2.20. Objetivos



### 2.1.B.1 Síntesis de sistemas bicíclicos y tricíclicos angulares

La optimización de la reacción se llevó a cabo empleando el compuesto **8d**, como sustrato modelo, con catalizadores metálicos ( $\text{PPh}_3\text{AuCl}$ /  $\text{AgOTf}$  y  $\text{PtCl}_4$ ) y calentando a reflujo de DCM y DCE. Se encontraron como condiciones óptimas de trabajo el empleo de  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$ /  $\text{AgOTf}$  como catalizador (5 mol%) calentando a reflujo de DCE durante 12 horas (Esquema 2.21). Por el contrario, no se observó reacción en presencia de  $\text{PtCl}_4$ .

Por tanto, se decidió estudiar la generalidad del proceso (Esquema 2.21) empleando otras 4-alenil-2-ciclopentenonas, obtenidas en la parte A de este capítulo, en las condiciones de reacción indicadas. Así, sobre una disolución de la correspondiente 4-alenil-2-ciclopentenona **8** en 1,2-dicloroetano anhidro (1 mL) se adicionó, en un tubo de carrusel y bajo atmósfera de argón, una disolución del catalizador (5 mol%). A continuación, se lleva a reflujo del disolvente la reacción y se mantiene agitando durante 12 horas. Se eliminan disolventes a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna dando lugar a los sistemas **15**, como productos de reacción.

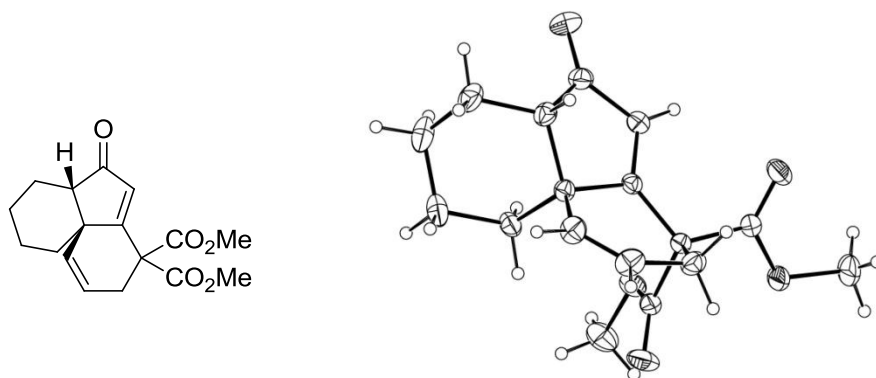


<sup>a</sup> Para la síntesis de el compuesto **9a**:  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (5 mol%), DCE, 85 °C, 12 h.

**Esquema 2.21.** Carbociclación 6-*endo* de los sustratos **8** catalizada por complejos de Au(I)

Los resultados del Esquema 2.21 muestran la generalidad de la carbociclación regioselectiva 6-*endo* de los  $\gamma$ -alenil malonatos **8**, donde los productos se obtienen con rendimientos prácticamente cuantitativos en la mayoría de los casos. Así, se ha podido acceder a estructuras bicíclicas (**15a**) o tricíclicas angulares (**15b-d**) de manera sencilla.

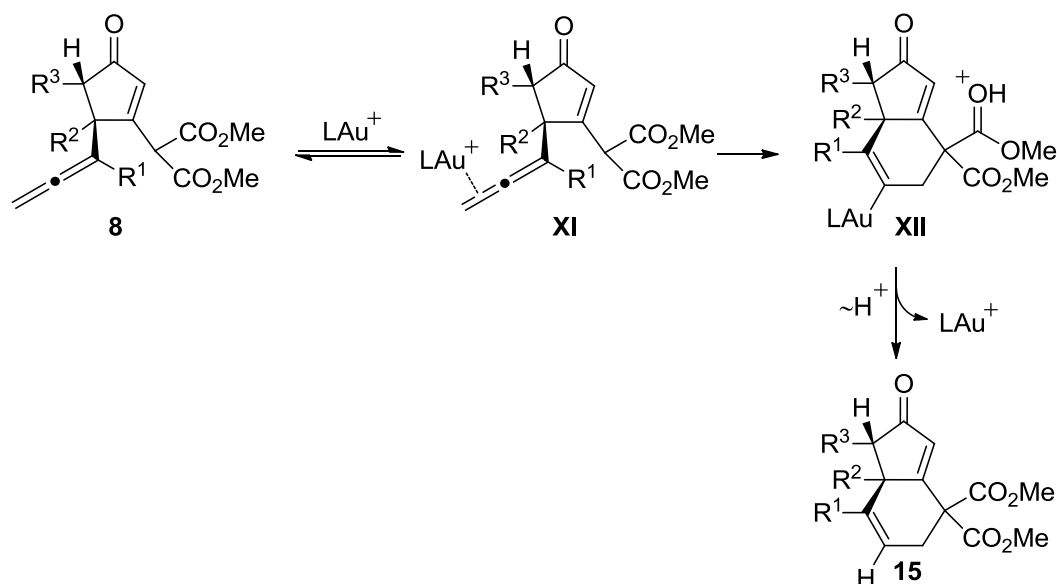
La estructura de los compuestos **15** se determinó mediante técnicas de resonancia magnética nuclear monodimensionales y espectrometría de masas de alta resolución y la del compuesto **15d** fue confirmada por el análisis de difracción de rayos-X. En la figura se representa el diagrama ORTEP del compuesto **15d**.



**Figura 2.5.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **15d**

En el Esquema 2.22 se muestra una propuesta de mecanismo de reacción. Presumiblemente el complejo catiónico de Au(I) se coordina al aleno, preferentemente en el doble enlace carbono-carbono terminal, generando la especie **I**. Posteriormente la adición del átomo de carbono  $\beta$  del enol del compuesto 1,3-dicarbonílico, conduce a la formación del intermedio cíclico de seis miembros **XII**, que tras protonólisis conduce al producto final **15**. Esta propuesta mecanística está de acuerdo con la mostrada por Ma y colaboradores en la ciclación 5-*endo* catalizada por Au(I) (Esquema 2.17).<sup>160</sup>

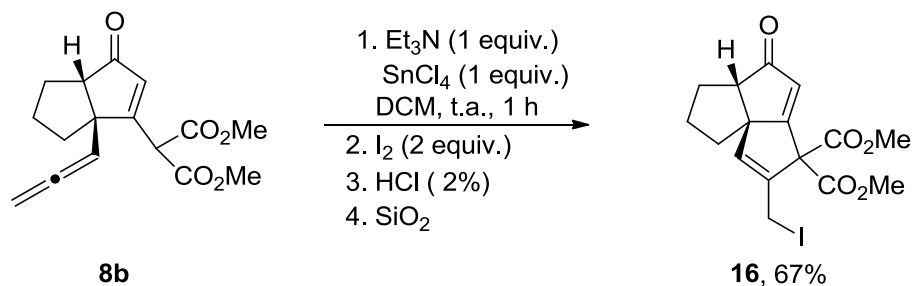
<sup>160</sup> X. Jiang, X. Ma, Z. Zheng, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8572-8578.



**Esquema 2.22.** Mecanismo propuesto para la formación de los productos **15**

A la vista de los antecedentes mostrados y con objeto de acceder a una estructura 5/5/5 angular presente en la familia de los triquinanos, se pensó en la posibilidad de realizar un carbociclación 5-*exo*. Para ello, se requiere que la adición del nucleófilo se produzca sobre el carbono central del aleno. Por tanto, sobre el sustrato **8b** se aplicaron las condiciones de reacción descritas por Taguchi y colaboradores,<sup>161</sup> en las que se genera un enolato de estaño y se emplea una fuente de yodo al final de la reacción con objeto de incorporar este electrófilo en la molécula. Así, sobre el sustrato de partida **8b** disuelto en DCM, se adicionó secuencialmente y a temperatura ambiente Et<sub>3</sub>N (1 equivalente) y SnCl<sub>4</sub> (1 equivalente) y se mantuvo la agitación una hora. Finalmente, se adicionaron 2 equivalentes de yodo molecular y se hidrolizó la mezcla de reacción con una disolución de HCl (2%). La extracción con dietiléter y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna condujo al compuesto de estructura triquinano angular **11** (Esquema 2.23).

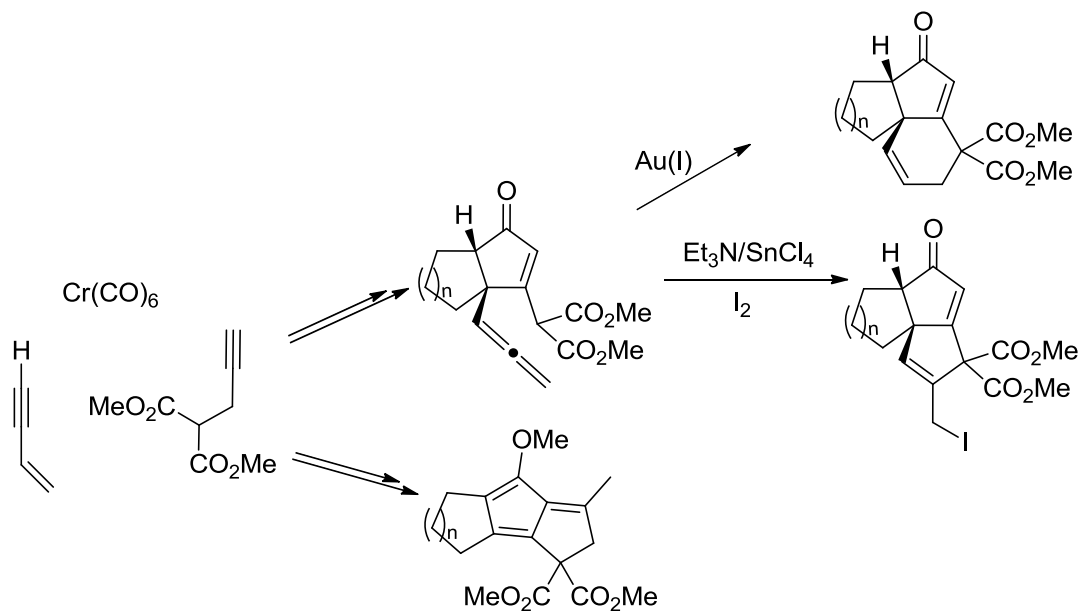
<sup>161</sup> O. Kitagawa, H. Fujiwara, T. Suzuki, T. Taguchi, M. Shiro, *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 6819-6825.



**Esquema 2.23.** Síntesis del triquinano angular **16**

La determinación estructural del compuesto **16** se realizó basándose en los experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensionales (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT) y de espectrometría de masas de alta resolución.

Por tanto, en este capítulo se han puesto a punto de manera eficiente, rutas sintéticas de acceso a compuestos estructuralmente complejos. Así, a través de los procesos de carbociclación descritos, se ha podido acceder a policiclos lineales o angulares a partir, formalmente, de un enino, un complejo hexacarbonilmetálico (reactivos precursores del complejo carbeno de Fischer) y un compuesto de tipo propargil malonato (Esquema 2.24).



**Esquema 2.24.** Síntesis de policiclos lineales y angulares a través de complejos carbeno de Fischer



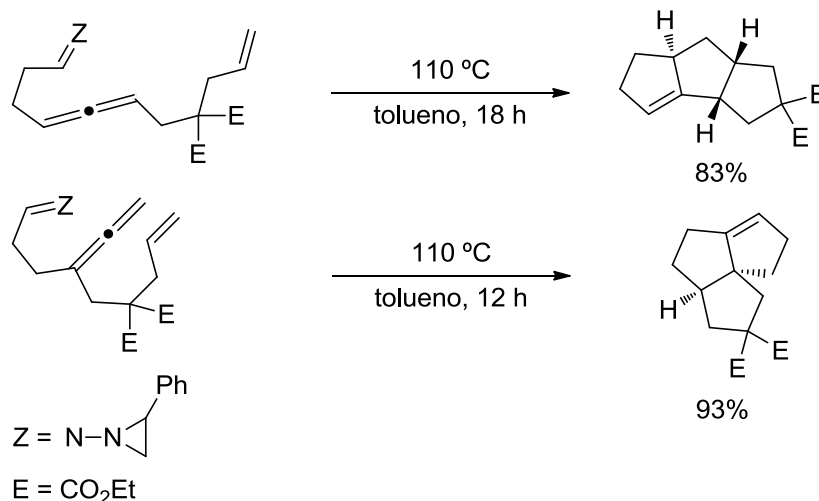


**Parte C:**  
**Sistemas tricíclicos carbonados**





En general las vías de acceso a sistemas tricíclicos carbonados implican procesos radicalarios, como por ejemplo la cicloadición tándem radicalaria de alenil diazocompuestos (Esquema 2.25)<sup>162</sup>.



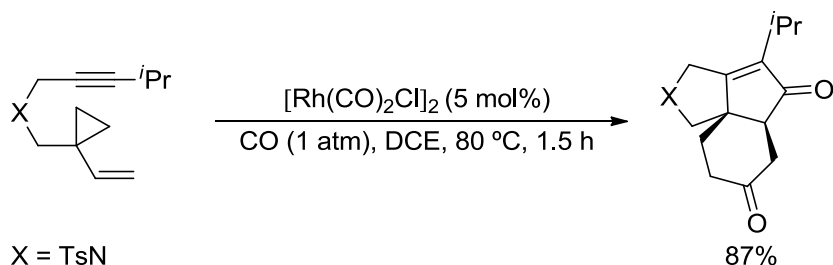
**Esquema 2.25.** Síntesis de triquinanos por cicloadiciones tándem a partir de alenil diazocompuestos

Se requieren sustratos de partida elaborados (alenildiazocompuestos con un resto alqueno) y el proceso sufre: cicloadición dipolar con el aleno, generación de la especie diradical trimetilenmetano diilo TMM, y ciclación radicalaria con el alqueno.

También se puede acceder a este tipo de sistemas a través de cicloadiciones catalizadas por metales de transición. En este contexto, recientemente se ha puesto a punto una cicloadición formal [5 + 1]/[2 + 2 + 1] de 1-alquínil-1-vinilciclopropanos y dos equivalentes de CO, catalizada por Rh(I), en la que se obtienen sistemas triciclo angulares 5/5/6 (Esquema 2.26).<sup>163</sup>

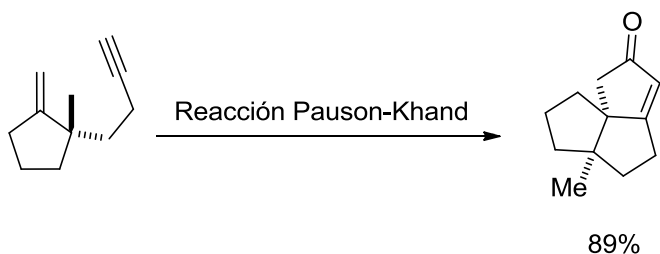
<sup>162</sup> T. Kang, W.-Y. Kim, Y. Yoon, B. G. Kim, H.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18050-18053.

<sup>163</sup> M. Lin, F. Li, L. Jiao, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1690-1693.



**Esquema 2.26.** Síntesis de triciclos angulares por cicloadición de vinilciclopropanos

Otra metodología empleada para la síntesis de estos sistemas 6/5/5 y 5/5/5 consiste en la ciclación intermolecular de Pauson-Khand de eninos cíclicos (Esquema 2.27).<sup>164</sup>



**Esquema 2.27.** Síntesis de triciclos angulares por reacción intramolecular Pauson-Khand

Aparte del interés metodológico, cabe resaltar la importancia de los productos que se obtienen, ya que este tipo de policiclos<sup>165</sup> están presentes en la estructura de numerosos productos naturales. De entre los policiclos lineales cabe destacar a los triquinanos lineales. Así por ejemplo, dicha estructura forma parte de la familia de Hirsutenos, (en el Esquema 2.28 se muestra el Hirsuteno, aislado<sup>166</sup> del *Basidiomycete Coriolus consors*). También están presentes en la familia de Capnellenos, un grupo de sesquiterpenos marinos aislados<sup>167</sup> del coral *Capnella imbricata*. Los Ceratopicanos son otra familia donde se encuentra la estructura

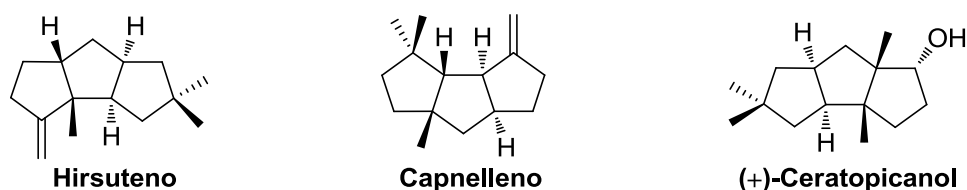
<sup>164</sup> M. Ishizaki, K. Iwahara, Y. Niimi, H. Satoh, O. Hoshino, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2729-2738.

<sup>165</sup> Para una revisión sobre síntesis de poliquinanos: G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671-720. b) para los policiclos lineales ver: Esquema 2.15, parte A.

<sup>166</sup> S. Nozoe, J. Furukawa, U. Sankawa, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 195-198.

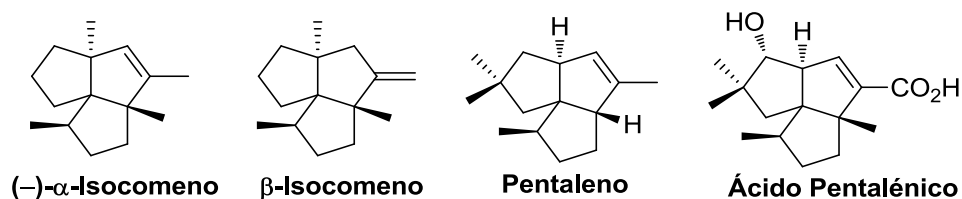
<sup>167</sup> a) E. Ayanoglu, T. Gebreyesus, C. M. Beechan, C. Djerassi, M. Kaisin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1671-1674. b) E. Ayanoglu, T. Gebreyesus, C. M. Beechan, C. Djerassi, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1035-1039.

de triquinano lineal, en la cual el único miembro conocido es el Ceratopiocanol aislado<sup>168</sup> del hongo *Ceratocystis piceae* (Esquema 2.28).



**Esquema 2.28.** Productos naturales con estructura de triquinano lineal

También los policiclos angulares forman parte de la estructura de numerosos productos naturales de entre los que se destacan los triquinanos angulares, en cuyo grupo se encuentran los Isocomenos ( $\alpha$  y  $\beta$ ), aislados<sup>169</sup> del arbusto *Isocoma wrightii* y la familia de Pentalenos y Ácido Pentalénico, aislado este último<sup>170</sup> en la fermentación del *Streptomyces* (Esquema 2.29).



**Esquema 2.29.** Productos naturales con estructura de triquinano angular

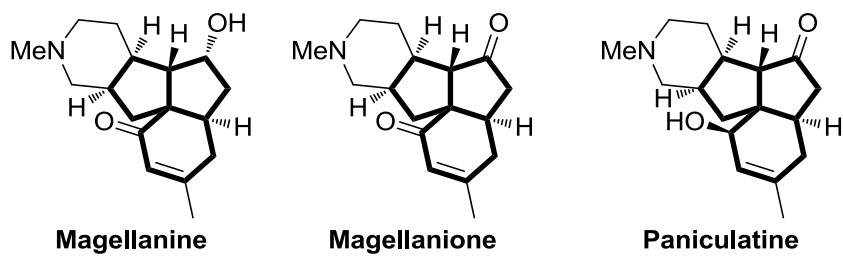
Además de los sistemas triquinano, también existen productos naturales que poseen sistemas tricíclicos angulares, como los alcaloides *Lycopodium* que se muestran en el siguiente esquema.<sup>171</sup> Como se puede observar, estos productos naturales poseen una estructura tricíclica carbonada 5/5/6, muy similar a los productos **15**, fusionada a un anillo de piperidina, lo cual las hace objetivo sintético empleando nuestra metodología.

<sup>168</sup> H.-P. Hanssen, W.-R. Abraham, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2175-2180.

<sup>169</sup> L. H. Zalkow, R. N. Harris, D. Van Derveer, J. A. Bertrand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 456-457.

<sup>170</sup> H. Seto, T. Sasaki, J. Uzawa, S. Takeuchi, H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4411-4412.

<sup>171</sup> Ref 23 a.



**Esquema 2.30.** Productos naturales que contienen sistemas angulares tricíclicos

## 2.3 Conclusiones

En este capítulo se ha descrito la reactividad de los complejos ennilcarbeno de Fischer con los aniones enolato derivados de propargil malonatos de dimetilo.

En la parte A, se han puesto a punto carbociclaciones consecutivas en las que participa el alquino introducido en la reacción a través del malonato de partida. Además, se ha podido acceder a diferentes tipos de estructuras, a través de carbociclaciones selectivas, en función del modo de ciclación del resto alquínico. Por otra parte, la selectividad de estos procesos se ha podido controlar simplemente variando los tiempos de reacción.

En la parte B se ha puesto a punto un protocolo catalítico de carbocilación *6-endo* de  $\gamma$ -alenil malonatos de manera exitosa. Esta reacción constituye el único ejemplo descrito en la bibliografía de carbocilación *6-endo* de alenos con este tipo de sistemas.

En conjunto, se han mostrado protocolos sintéticos de acceso a sistemas bicíclicos o tricíclicos fusionados valiosos, son estructuras base de diferentes productos naturales.



### **Capítulo 3.**

**Carbociclación [3 + 2] de complejos alquínilcarbeno de Fischer con alquénilos de litio: síntesis de 2-ciclopentenonas por carbociclación pseudo-Pauson-Khand intermolecular**

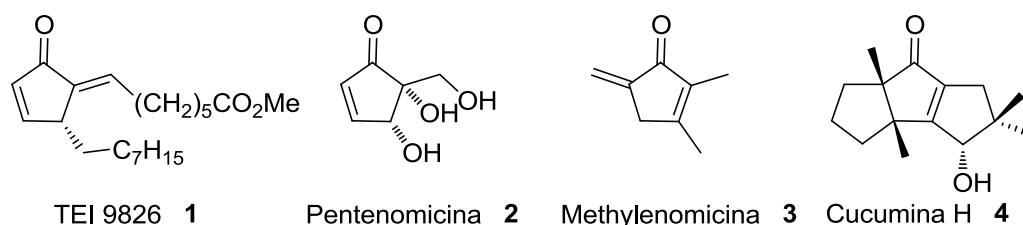




### 3.1 Antecedentes bibliográficos

En este capítulo se describe un sencillo protocolo para la síntesis de 2-ciclopentenonas a partir de una carbociclación [3 + 2] de complejos alquínilcarbeno de Fischer con reactivos alqueniilitio.

Las 2-ciclopentenonas están consideradas como “building blocks” muy útiles en síntesis orgánica. Por otra parte, estos compuestos forman parte de la estructura de una gran variedad de productos naturales y moléculas de elevado interés biológico,<sup>172</sup> entre los que cabe destacar las prostaglandinas, ciclopentenoides naturales como la pentenomicina I o methylenomicina B, o los sesquiterpenos de estructura triquinano lineal (cucumina H) (Figura 3.1).



**Figura 3.1.** Productos naturales en los que está presente el anillo de ciclopentenona.

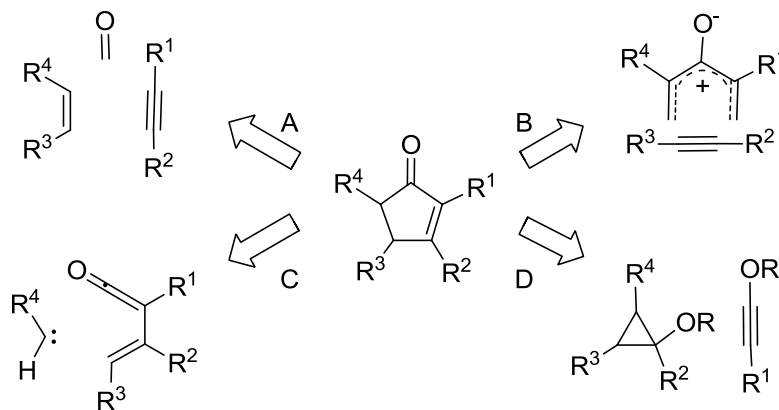
Por tanto, el diseño de nuevas rutas de acceso a ciclopentenonas sustituidas sigue siendo una contribución importante en síntesis orgánica.

En consecuencia, los antecedentes bibliográficos del presente capítulo constan de dos apartados. En el primero de ellos se revisan los métodos de síntesis de 2-ciclopentenonas, centrándose en la reacción de Pauson-Khand. El segundo apartado corresponde a los antecedentes relativos a los procesos enantioselectivos de complejos alquínilcarbenos de Fischer.

<sup>172</sup> a) S. E. Gibson, S. E. Lewis, N. Mainolfi, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3873-3890. b) S. Fukushima, S. Kishimoto, Y. Takeuchi, M. Fukushima, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, 45, 65-75. c) J. K. Gallos, K. C. Damianou, C. C. Dellios, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5769-5771. d) G. Venkata Ramana, B. Venkateswara Rao, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5103-5105. e) A. Srikrishna, D. H. Dethe, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2295-2298.

### 3.1.1 Métodos de síntesis de 2-ciclopentenonas

Los métodos más comunes de síntesis de 2-ciclopentenonas son aquellos que consisten en una carbociclación de varios componentes, los cuales se resumen en la Figura 3.2. De entre éstos, los que han recibido más atención son la carbociclación entre un alqueno, un alquino y una molécula de CO catalizada por metal, conocida como la reacción de Pauson-Khand (vía A)<sup>173</sup> y la ciclación entre un alcoxidienilcatión y un alquino, conocida como la reacción de Nazarov (vía B)<sup>174</sup>. Otros ejemplos de menor generalidad, desarrollados recientemente, son las cicloadiciones [4 + 1] de trialquilsilil vinil cetonas con carbenoides (vía C)<sup>175</sup> y las cicloadiciones [3+ 2] de ciclopropanos con sililoxialquinos (vía D)<sup>176</sup>



**Figura 3.2.** Métodos generales para la síntesis de ciclopentenonas

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, también se han puesto a punto métodos de síntesis de 2-ciclopentenonas utilizando complejos carbeno de Fischer. Así, como se muestra en la Figura 3.3, a través de complejos alcoxi(alquénil)carbeno de Fischer se puede

<sup>173</sup> Revisión sobre la reacción de Pauson-Khand: H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 789-811.

<sup>174</sup> Revisiones sobre la reacción de Nazarov: a) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 2193-2206. b) T. N. Grant, C. J. Rieder, F. G. West, *Chem. Commun.* **2009**, 5676-5688. c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6479-6517.

<sup>175</sup> C. P. Davie, R. L. Danheiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5867-5870.

<sup>176</sup> X. Qi, J. M. Ready, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7068-7070.

acceder a ciclopentenonas, bien por la adición de enaminas<sup>177</sup> o por ciclación [3 + 2] con alquinos en presencia de cantidades catalíticas de Rh (I)<sup>178</sup> o Ni (0)<sup>179</sup>.

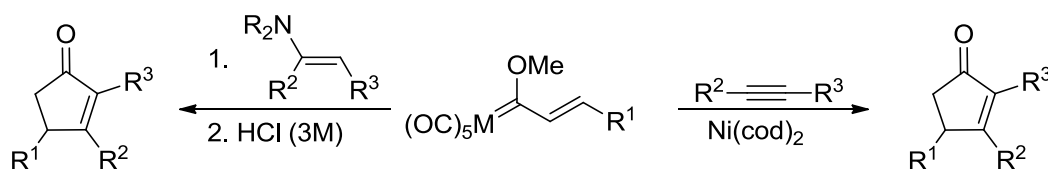
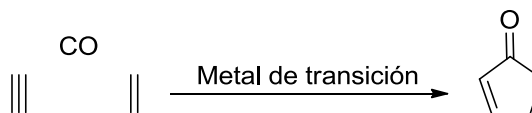


Figura 3.3. Síntesis de ciclopentenonas a través de complejos carbeno de Fischer

### 3.1.2 Síntesis de 2-ciclopentenonas por reacción de Pauson-Khand

#### 3.1.2.1 Consideraciones generales

La reacción de Pauson-Khand, descubierta por P. L. Pauson e I. U. Khand en 1971,<sup>180</sup> constituye la vía de síntesis más común de 2-ciclopentenonas. Este proceso consiste en una cicloadición formal [2 + 2 + 1] de un alquino, un alqueno y monóxido de carbono, promovida por un metal de transición (Esquema 3.1). El metal empleado originalmente en este proceso es un compuesto octacarbonilo de dicobalto (0), pero en la actualidad existen en la bibliografía protocolos que utilizan, de forma catalítica, complejos metálicos de titanio, rodio, iridio y rutenio<sup>181</sup>.



Esquema 3.1. Reacción de Pauson-Khand

<sup>177</sup> J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, C. Brillet, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, J. T. Vázquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4516-4517.

<sup>178</sup> J. Barluenga, R. Vicente, L. A. López, E. Rubio, M. Tomás, C. Álvarez-Rúa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 470-471.

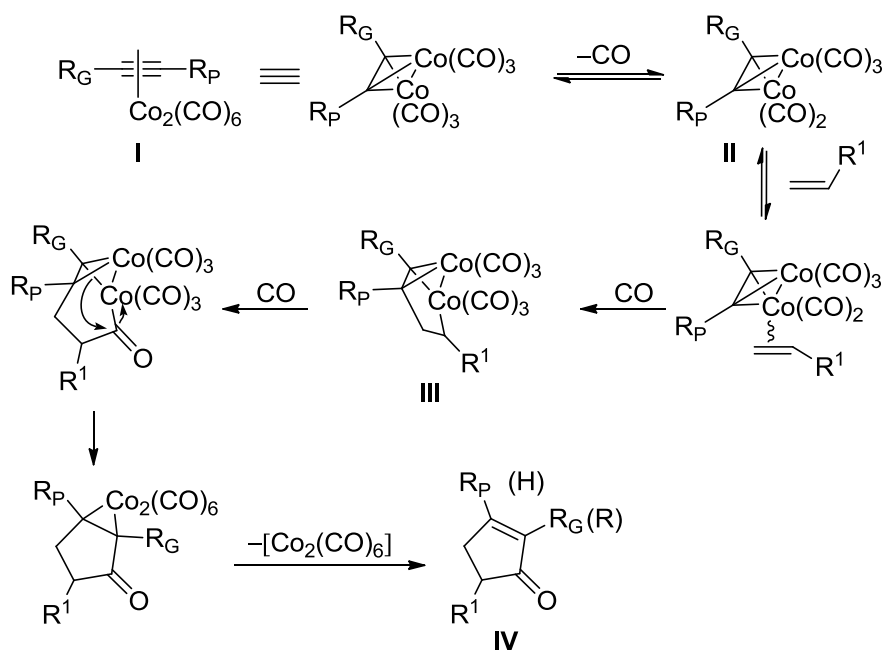
<sup>179</sup> J. Barluenga, P. Barrio, L. Riesgo, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14422-14426.

<sup>180</sup> I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36.

<sup>181</sup> Ref. 2

Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand

La propuesta mecanística comúnmente aceptada fue aportada por el profesor Magnus en 1985 (Esquema 3.2).<sup>182</sup>



Esquema 3.2. Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand

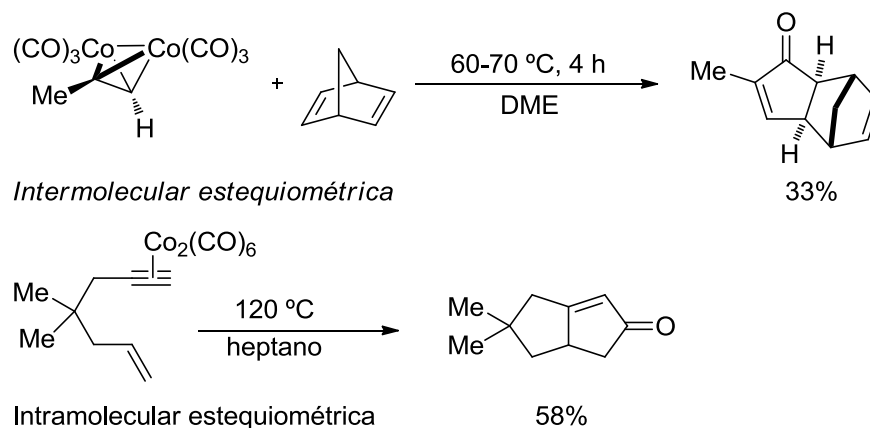
Una vez coordinado el alquino al complejo octacarbonilo de dicobalto (0) (complejo I), el primer paso de la reacción consiste en la disociación de un ligando CO, proceso endotérmico que genera una vacante de coordinación en el intermedio II. Una coordinación del alqueno con el cobalto e inserción en el enlace cobalto-carbono genera el cobaltaciclo III. Por último, una inserción de CO y eliminación reductora da lugar a la ciclopentenona IV.

En general, la regioquímica del proceso referida al alquino sitúa al sustituyente más voluminoso (R<sub>G</sub>) en posición α al carbonilo. En lo que respecta al componente alqueno se observan problemas de regioselectividad.

<sup>182</sup> a) P. Magnus, L. M. Principe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851-4854. b) P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5861-5869.

## Reacciones estequiométricas, catalíticas e intramoleculares enantioselectivas

Puesto que la reacción clásica de Pauson-Khand utiliza cantidades estequiométricas de metal (Esquema 3.3),<sup>183</sup> un paso importante fue el desarrollo de las reacciones de manera catalítica.



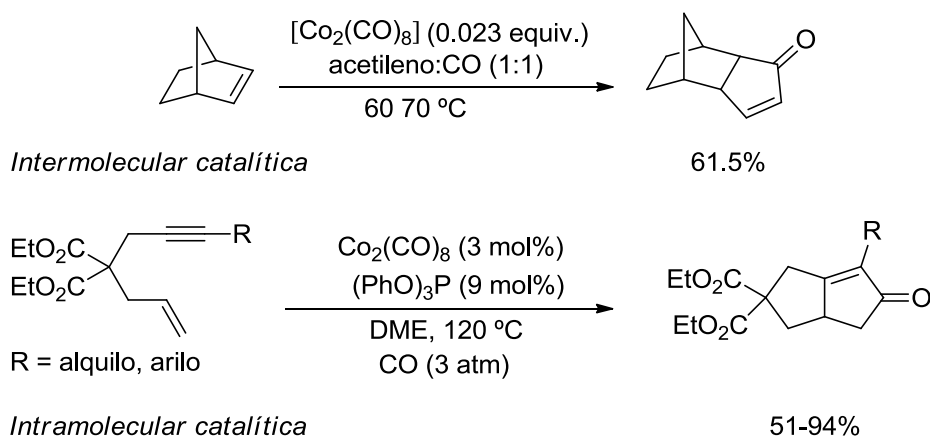
**Esquema 3.3.** Reacción estequiométrica intermolecular e intramolecular de Pauson-Khand

En 1973, Pauson y colaboradores aportaron los primeros ejemplos de la cicloadición intermolecular catalítica con complejos octacarbonilo de dicobalto (0)<sup>184</sup> (Esquema 3.4). También se ha descrito la reacción intramolecular de Pauson-Khand catalizada por un complejo octacarbonilo de dicobalto (0)<sup>185</sup> (Esquema 3.4).

<sup>183</sup> Para la intermolecular: I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977-981. Para la intramolecular: N. E. Schore, M. C. Croudace, *J. Org. Chem* **1981**, *46*, 5436-5438.

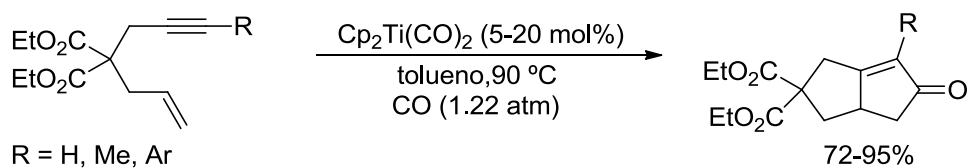
<sup>184</sup> I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 975-977.

<sup>185</sup> N. Jeong, S. H. Hwang, Y. Lee, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160.



**Esquema 3.4.** Reacción catalítica intermolecular e intramolecular de Pauson-Khand

En la actualidad existe una gran variedad de metodologías catalíticas utilizando otros metales. En el Esquema 3.5 se muestra un ejemplo que consiste en una ciclación intramolecular de eninos, catalizada por titanio, en presencia de monóxido de carbono.<sup>186</sup>

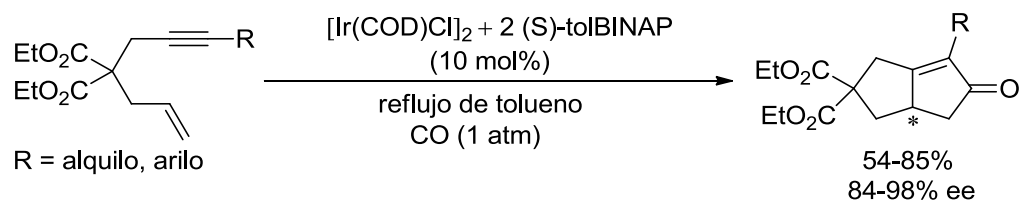


**Esquema 3.5.** Reacción intramolecular de PK catalizada por complejos de Ti(II)

En la versión asimétrica intramolecular de Pauson-Khand, empleando ligandos quirales, se han conseguido importantes resultados en cuanto a rendimientos y valores de enantioselectividad. Así, en el Esquema 3.6 se muestra un ejemplo de este tipo de reacciones donde se obtienen los cicloaductos con excelentes excesos enantioméricos.<sup>187</sup>

<sup>186</sup> F. A. Hicks, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9450-9451.

<sup>187</sup> T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853.



**Esquema 3.6.** Reacción asimétrica intramolecular de Pauson-Khand catalizada por complejos de Iridio en presencia de ligandos quirales

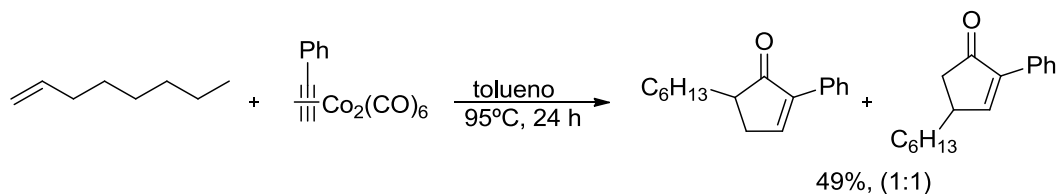
### Limitaciones

Aunque la reacción de Pauson-Khand fue descubierta en su versión intermolecular, la generalidad del proceso es muy limitada por la pobre reactividad y selectividad del componente alqueno fundamentalmente. Sin embargo, la versión intramolecular, mucho más favorecida termodinámicamente, ha sido más desarrollada consiguiéndose mejores resultados.<sup>188</sup> En consecuencia, en el siguiente apartado se revisan los aspectos generales de la reacción intermolecular de Pauson-Khand relacionados con la reactividad y regioselectividad respecto al componente alqueno.

<sup>188</sup> Revisiones sobre la reacción de Pauson-Khand. a) S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022-3037. b) H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 789-811.

### 3.1.2.2 Reacción intermolecular de Pauson-Khand

Como se ha comentado anteriormente, la reacción de Pauson-Khand resulta muy útil en caso de llevarse a cabo de forma intramolecular. Sin embargo, la versión intermolecular, más interesante desde el punto de vista sintético, presenta importantes limitaciones como por ejemplo los bajos rendimientos al utilizar alquenos convencionales y las pobres regioselectividades al emplear alquenos asimétricos<sup>189</sup> (Esquema



3.7).

**Esquema 3.7.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand con alquenos terminales

#### *Estrategias que aumentan la reactividad de olefinas*

La mayor parte de las reacciones de Pauson-Khand intermoleculares descritas en la bibliografía, utilizan olefinas tensionadas como el ciclopropeno<sup>190</sup>, ciclobuteno y sus derivados<sup>191</sup>, ciclopenteno<sup>192</sup>, 2,5-dihidrofurano<sup>193</sup> y norborneno<sup>194</sup>, siendo este último el

<sup>189</sup> a) P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860. b) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119. c) K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283. d) M. Rodríguez Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 2881-2889. e) J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Perez-Serrano, G. Dominguez, J. Perez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. f) A. Devasagayaraj, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 595-596. g) N. Jeong, Y. K. Chung, B. Y. Lee, S. H. Lee, S.-E. Yoo, *Synlett* **1991**, *1991*, 204,206. h) . K. Chung, B. Y. Lee, N. Jeong, M. Hudecek, P. L. Pauson, *Organometallics* **1993**, *12*, 220-223. i) M. Periasamy, M. R. Reddy, A. Devasagayaraj, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6955-6964. j) T. Sugihara, M. Yamada, M. Yamaguchi, M. Nishizawa, *Synlett* **1999**, 771-773.

<sup>190</sup> a) Ref. 4j. b) I. Marchueta, X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3193-3196.

<sup>191</sup> a) X. Verdaguer, J. Vázquez, G. Fuster, V. Bernardes-Génisson, A. E. Greene, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 7037-7052. b) E. Montenegro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. Alvarez-Larena, J.-F. Piniella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 457-471. c) S. E. Gibson, N. Mainolfi, S. B. Kalindjian, P. T. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5680-5682.

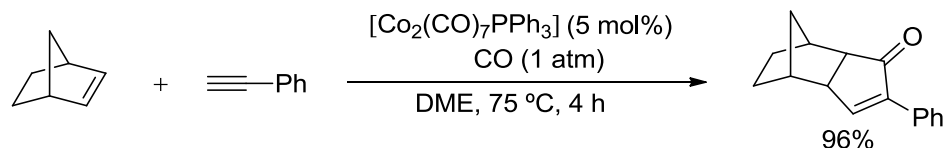
<sup>192</sup> a) Ref. 4f. b) T. Rajesh, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 817-818. c) Ref. 4j.

<sup>193</sup> D. C. Billington, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2905-2908.

<sup>194</sup> a) Ref. 9a. b) Ref. 4f-j. c) J. Solà, A. Riera, M. A. Pericàs, X. Verdaguer, M. A. Maestro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5387-5390. d) S.-G. Lee, S.-D. Hong, Y.-W. Park, B.-G. Jeong, D.-W. Nam, H. Young Jung, H. Lee, K. Ho Song, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2586-2592. e) X. Verdaguer, M. A. Pericàs, A. Riera, M. A. Maestro, J. Mahía, *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877. f)



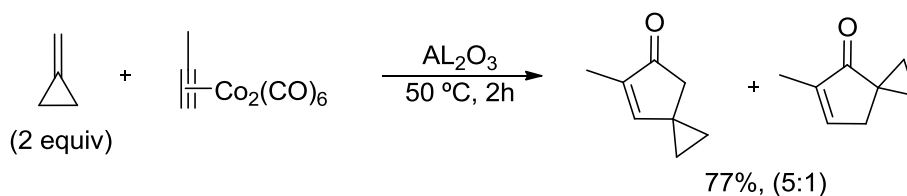
sistema más comúnmente usado en la reacción intermolecular de Pauson-Khand (Esquema 3.8).



**Esquema 3.8.** Reacción intermolecular Pauson-Khand empleando norborneno como sustrato

Este hecho, se puede explicar de acuerdo a un estudio teórico del profesor Gimbert.<sup>195</sup> Estos estudios predicen una mayor reactividad en alquenos capaces de recibir más retrodonación. Por otro lado, es conocida la relación entre el ángulo C=C-C del alqueno (128° ciclohexeno, 112° ciclopenteno, 107° norborneno) y el nivel de energía del LUMO. Es por ello, que olefinas como el norborneno presentan un bajo nivel de energía del LUMO lo que implica una mayor retrodonación y por tanto un mayor orden de reactividad.

Aunque son mucho más escasos, también existen ejemplos de reacciones Pauson-Khand que utilizan metilencicloalcanos, en consonancia con la teoría del LUMO bajo en energía. Como se muestra en el siguiente esquema, el metilenciclopropano reacciona con el complejo de cobalto coordinado previamente al alquino, proporcionando una mezcla de regioisómeros en relación 5:1 (Esquema 3.9).<sup>196</sup>



**Esquema 3.9.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand con alquenos exocíclicos.

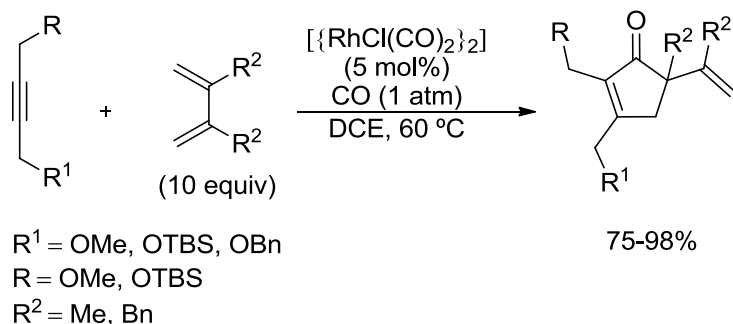
Por otro lado, los dienos conjugados, con un nivel energético del LUMO más bajo, también han demostrado ser más reactivos. Wender y colaboradores,<sup>197</sup> utilizan catalizadores de rodio para conseguir la reacción de Pauson-Khand con buenos rendimientos utilizando dienos simétricos (Esquema 3.10).

L. Shen, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9353-9358. g) D. Konya, F. Robert, Y. Gimbert, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6975-6978.

<sup>195</sup> T. J. M. de Bruin, A. Milet, A. E. Greene, Y. Gimbert, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1075-1080.

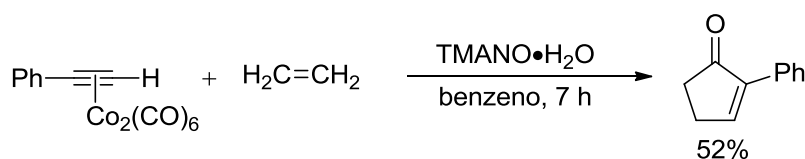
<sup>196</sup> W. A. Smit, S. L. Kireev, O. M. Nefedov, V. A. Tarasov, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4021-4024.

<sup>197</sup> P. A. Wender, N. M. Deschamps, T. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3076-3079.



**Esquema 3.10.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand con dienos.

Finalmente, el uso de promotores, NMO (*N*-óxido de *N*-metilmorfolina) y TMANO (*N*-óxido de trimetil amina), ha permitido una mejora en la reactividad de la reacción de Pauson-Khand (Esquema 3.11).<sup>198</sup> Los problemas intrínsecos de la reacción, como los bajos rendimientos y las drásticas condiciones empleadas (altas temperaturas y largos tiempos de reacción), están asociados a la pérdida del ligando CO del complejo  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  para generar una vacante de coordinación. Con estos reactivos, a través de una oxidación de un ligando CO a  $\text{CO}_2$ , se favorece la formación de la vacante de coordinación que ha de ocupar la olefina.



**Esquema 3.11.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand empleando TMANO como promotor

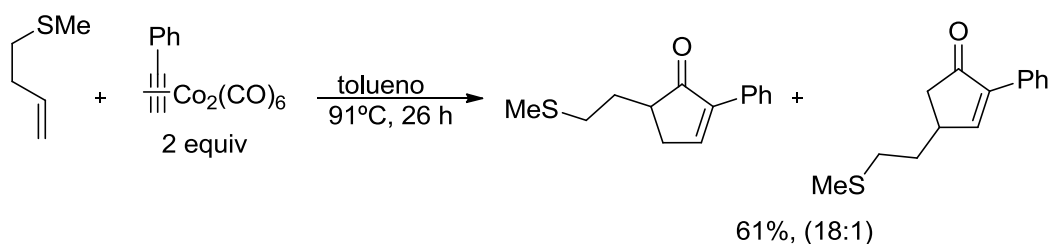
### *Estrategias que aumentan la regioselectividad de olefinas*

Los problemas generales de regioselectividad en la reacción intermolecular de Pauson-Khand fueron abordados por Krafft y colaboradores<sup>199</sup> en 1988. Los autores propusieron que alquenos que llevasen anclados heteroátomos en su cadena carbonada, proporcionan un incremento del rendimiento y del control regioquímico, ya que tienen la capacidad de coordinarse al cobalto formando un complejo quelato. Mientras que los alcoholes y los éteres no manifiestan este comportamiento, los ligandos nitrogenados y

<sup>198</sup> R. A. Gordon, C. Johnstone, J. K. William, *Synlett*, **1995**, 10, 1083-1084

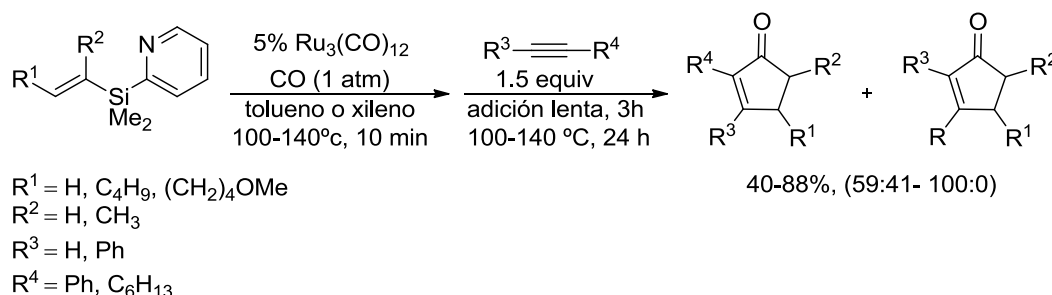
<sup>199</sup> a) M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 968-970. b) M. E. Krafft, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 999-1002. c) M. E. Krafft, C. A. Juliano, I. L. Scott, C. Wright, M. D. McEachin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1693-1703.

sulfurados proporcionan un aumento de los rendimientos con excelente regiocontrol (Esquema 3.12).



**Esquema 3.12.** Pauson-Khand con olefinas que poseen heteroátomos en su estructura

El uso de alquenos con dos heteroátomos en su cadena carbonada, conlleva la formación de los productos, acortando los tiempos de reacción, aumentando los rendimientos y mejorando las selectividades, gracias nuevamente a la posibilidad de coordinación del ligando con el cobalto formando un complejo tridentado. Como ejemplo, que se basa en este concepto introducido por Krafft, se encuentran descrita la reacción que utilizan como componente alqueno el 2-piridildimetilvinilsilano.<sup>200</sup> Cuando el alqueno está sustituido en posición  $\alpha$  y  $\beta$ , se consigue una completa regioselectividad en la incorporación del alqueno al producto final, ya que el sustituyente  $\beta$  del grupo sililo siempre ocupa la posición 4 de la 2-ciclopentenona (Esquema 3.13).

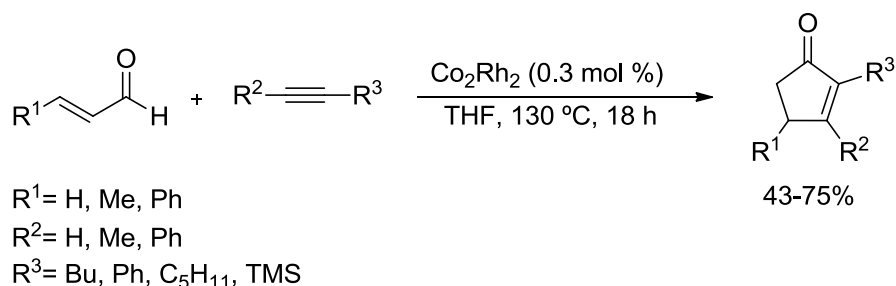


**Esquema 3.13.** Reacción de Pauson-Khand con olefinas que llevan anclado el grupo piridilsililo

<sup>200</sup> a) K. Itami, K. Mitsudo, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3481-3484. b) K. Itami, K. Mitsudo, K. Fujita, Y. Ohashi, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11058-11066.

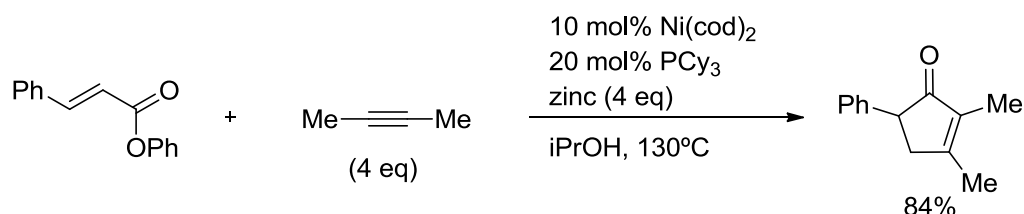
### 3.1.2.3 Reacción intermolecular pseudo-Pauson-Khand

En la bibliografía se encuentran descritos ejemplos interesantes en cuanto a reacciones de tipo Pauson-Khand que no emplean monóxido de carbono, debido a su toxicidad. Chung publica en 2004<sup>201</sup> la reacción catalítica intermolecular de Pauson-Khand con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y nanopartículas bimetálicas (Esquema 3.14), aprovechando estos sustratos como fuente de CO y del componente alqueno.



**Esquema 3.14.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Recientemente, Ogoshi ha publicado una cicloadición de esteres  $\alpha,\beta$ -insaturados con alquinos, catalizada por níquel.<sup>202</sup> Esta cicloadición [3 + 2] en presencia de un disolvente prótico (iPrOH) y utilizando zinc como aditivo, conduce a la formación de 2-ciclopentenonas con buenos rendimientos (Esquema 3.15). En caso de utilizar alquinos internos no simétricos, esta reacción también presenta problemas de regioselectividad.



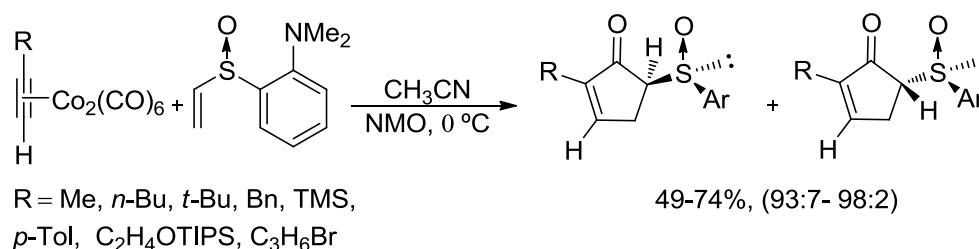
**Esquema 3.15.** Síntesis de ciclopentenonas por cicloadición de esteres  $\alpha,\beta$ -insaturados y alquinos catalizada por Ni (0)

<sup>201</sup> K. H. Park, I. G. Jung, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1183-1186.

<sup>202</sup> M. Ohashi, T. Taniguchi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14900-14903.

### 3.1.2.4 Reacción intermolecular de Pauson-Khand enantioselectiva

En este contexto, se han descrito reacciones de Pauson-Khand enantioselectivas utilizando olefinas con restos quirales, de manera estequiométrica. Carretero y colaboradores han descrito el uso del 2-(*N,N*-dimetilamino)fenilvinil sulfoxido quiral no racémico,<sup>203</sup> como sustrato alqueno-director, en lo que fue la primera versión asimétrica intermolecular de Pauson-Khand con alquenos acíclicos no tensionados. En las condiciones de reacción propuestas por los autores, la reacción tiene lugar con completa regioselectividad, altas diastereoselectividades y en general buenos rendimientos, cuando se emplean alquinos terminales (Esquema 3.16). Sin embargo, bajo estas condiciones, la reacción no tiene lugar cuando se emplean alquinos internos y es necesario llevarla a cabo a altas presiones.



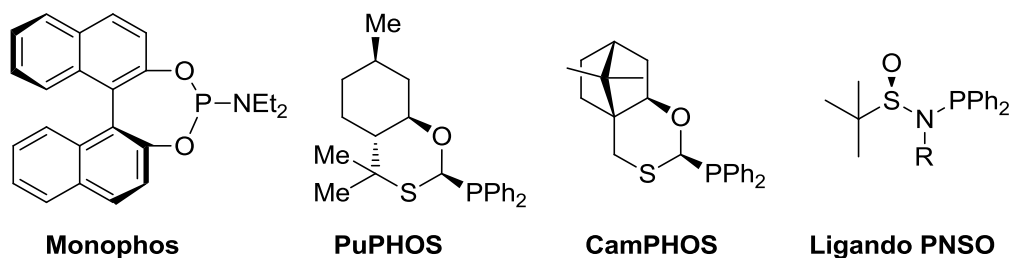
**Esquema 3.16.** Efecto del grupo director vinil sulfóxido quiral no racémico.

En cuanto al uso de ligandos quirales en la reacción de Pauson-Khand intermolecular, en la figura se representan algunos de los ligandos empleados. Uno de ellos es el fosforamidito monodentado derivado del BINOL (**Monophos**) (Figura 3.4) con el que se obtienen resultados de inducción moderada.<sup>204</sup> Mejores resultados han proporcionado los ligandos P, S bidentados como el (**PuPHOS**) y el (**CamPHOS**) (Figura 3.4) utilizado por Pericàs y Riera<sup>205</sup>.

<sup>203</sup>

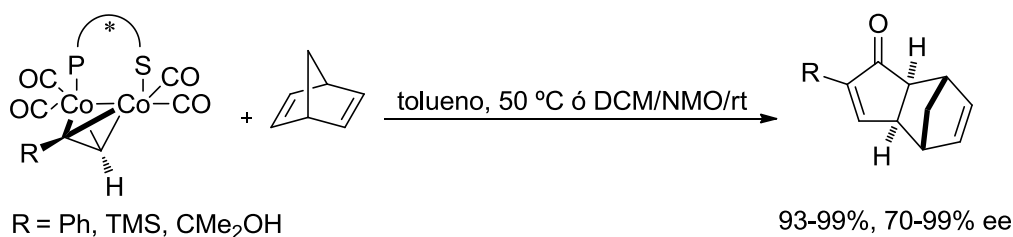
<sup>204</sup> D. Konya, F. Robert, Y. Gimbert, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6975-6978.

<sup>205</sup> a) X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, M. A. Maestro, J. Mahía, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243. b) otro ejemplo que utiliza PuPHOS: J. Solà, A. Riera, X. Verdaguer, M. A. Maestro, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13629-13633.



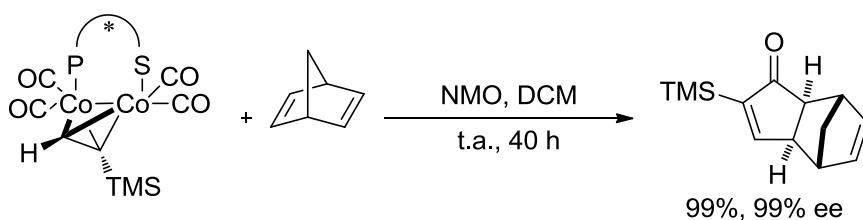
**Figura 3.4.** Ligandos empleados en la reacción de Pauson-Khand

La coordinación del ligando P, S al precursor alquino, coordinado previamente al hexacarbonilo de dicobalto, genera una mezcla diastereomérica de los complejos de cobalto, cuya relación depende del sustituyente del acetileno. Una vez aislado el complejo de cobalto deseado y haciéndole reaccionar con el norbornadieno se obtuvo un resultado sumamente eficiente, alcanzándose el valor de 99% tanto para el rendimiento como para el exceso enantiomérico (Esquema 3.17).



**Esquema 3.17.** Reacción asimétrica intermolecular de Pauson-Khand con el ligando PuPHOS.

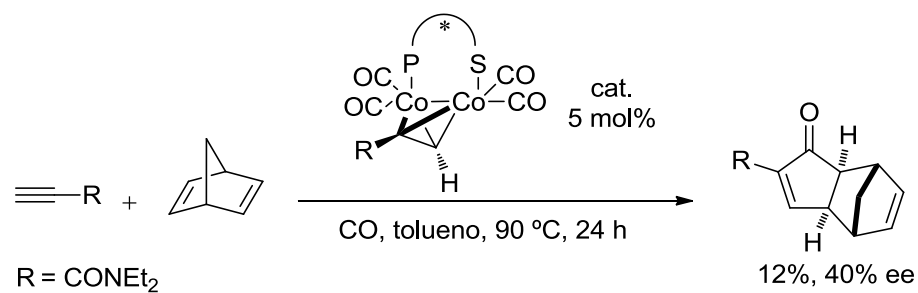
Además de este tipo de ligandos, también han descrito el uso de los ligandos quirales *N*-fosfanil-sulfanamida (**PNSO**) (Figura 3.4) en la reacción asimétrica intermolecular de PK (Esquema 3.18).<sup>206</sup>



**Esquema 3.18.** Reacción asimétrica intermolecular de Pauson-Khand con el ligando PNSO

<sup>206</sup> a) J. Solà, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020-5023. b) M. Revés, T. Achard, J. Solà, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7080-7087.

En todos estos casos se precisa una cantidad estequiométrica de catalizador metálico y de ligando. Sin embargo, Verdaguer y Riera, aprovechando estos ligandos quirales, en 2007 publican la primera reacción asimétrica intermolecular de Pauson-Khand empleando cantidades catalíticas de un complejo de cobalto, que contiene un ligando bidentado (**CamPHOS**), si bien los valores que obtienen de exceso enantiomérico son moderados.<sup>207</sup>



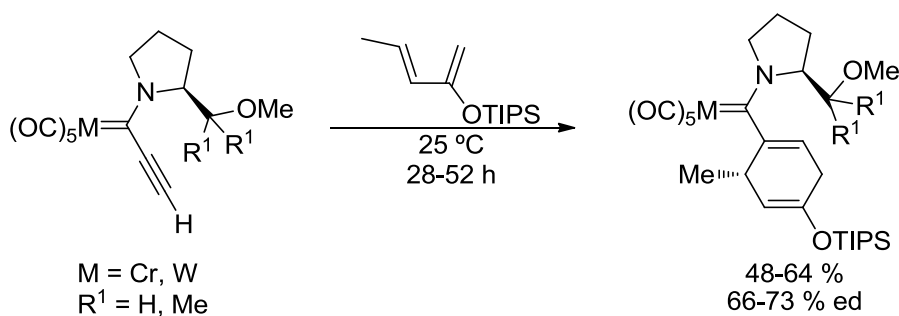
**Esquema 3.19.** Reacción intermolecular de Pauson-Khand con catalizador quiral

<sup>207</sup> A. Lledó, J. Solà, X. Verdaguer, A. Riera, M. A. Maestro, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2121-2128.

### 3.1.3 Complejos alquini-carbena de Fischer en síntesis enantioselectiva

En este apartado se revisan las reacciones enantioselectivas a través de complejos alquini-carbena de Fischer, puesto que en el presente capítulo se muestran los resultados de una carbociclación enantioselectiva a través de dichos complejos. Esta reactividad ha sido menos explorada que la correspondiente con alcoxi(alqueni)carbena de Fischer debido a la falta, hasta hace pocos años, de metodologías para su preparación.

Así, el único ejemplo descrito en la bibliografía, consistía en la cicloadición entre dienos y amino(alquini)carbena de Fischer derivados de una amina quirale.<sup>208</sup> Sin embargo, este proceso presenta la dificultad en la preparación del alquini-carbena de partida y que los cicloadductos [4 + 2] se obtienen con una diastereoselectividad moderada (Esquema 3.20).



**Esquema 3.20.** Cicloadición[ 4 + 2] asimétrica con aminoalquini-carbena quirales

Teniendo en cuenta la mayor reactividad de los complejos alcoxycarbena y los resultados alcanzados con los alcoxi(alqueni)carbena quirales no racémicos,<sup>209</sup> en nuestro grupo de investigación se prepararon (ver Esquema A.6 de los antecedentes generales) y se emplearon, por primera vez, complejos alcoxi(alquini)carbena derivados de alcoholes quirales en ciclaciones diastereoselectivas.<sup>210</sup> El tratamiento de un complejo alquini-carbena

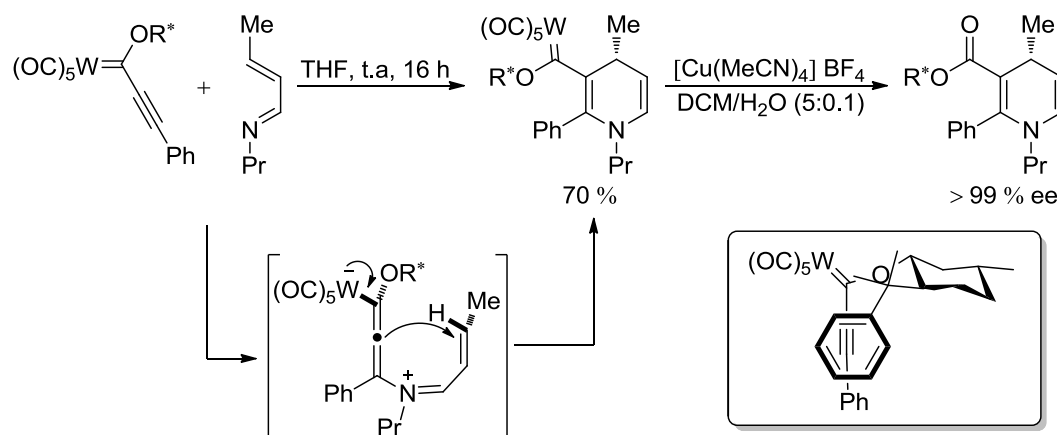
<sup>208</sup> A. Rahm, A. L. Rheingold, W. D. Wulff, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4951-4965.

<sup>209</sup> a) J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Flórez, S. García-Granda, E. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1392-1394. b) H. Kagoshima, T. Okamura, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7182-7183. c) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, F. Fernández-Marí, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544. d) I. Merino, S. Laxmi Y. R., J. Flórez, J. Barluenga, J. Ezquerra, C. Pedregal, *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 648-655. e) J. Barluenga, A. Ballesteros, J. Santamaría, M. Tomás, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 363-368

<sup>210</sup> J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Saa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981-4983.



derivado del (-)-8-fenilmentol con un 1-azadieno, dio lugar al correspondiente cicloaducto [4 + 2] como único regio- y diastereoisómero. La eliminación del fragmento metálico permitió la obtención de la correspondiente 1,4-dihidropiridina de forma enantioméricamente pura (Esquema 3.21).



**Esquema 3.21.** Ciclación [4 + 2] asimétrica con alcóxalquínilcarbenos quirales

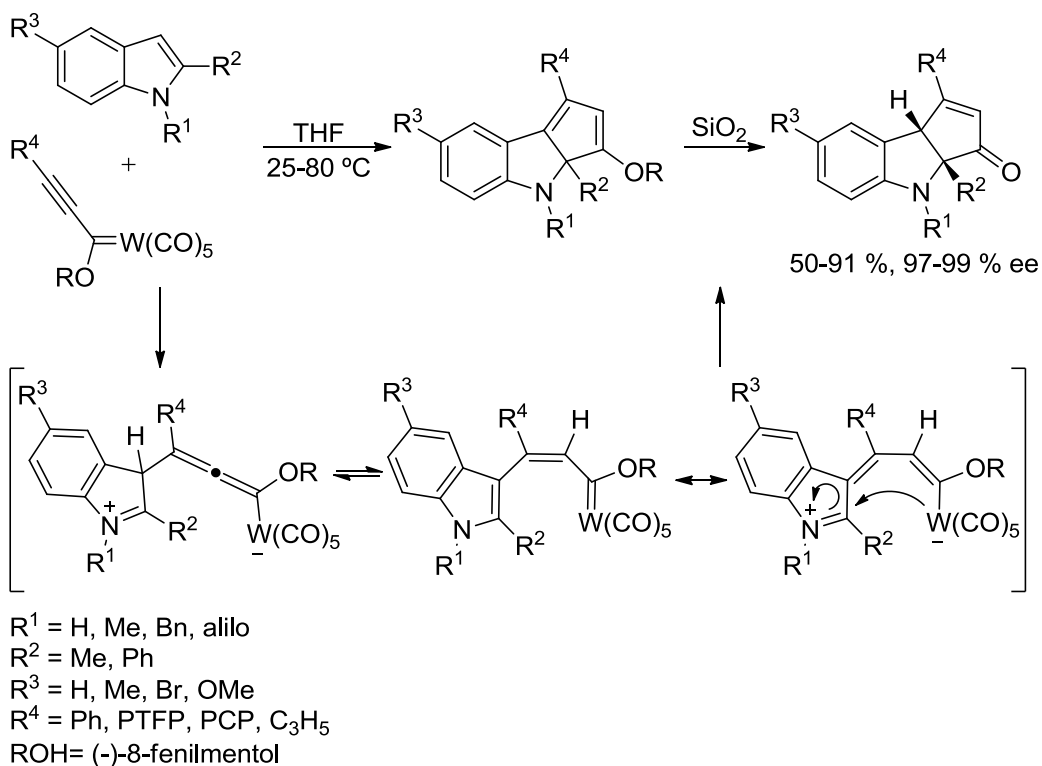
La reacción transcurre a través de una adición conjugada totalmente diastereoselectiva del azadieno al complejo carbeno, probablemente debido a un efecto  $\pi$ -stacking<sup>211</sup> que bloquea una cara del alquino. El intermedio alenilmetalato generado,<sup>212</sup> con quiralidad axial, se cicla por la cara *Re* del doble enlace carbono-carbono obteniéndose el cicloaducto [4 + 2] (Esquema 3.21).

Recientemente, se ha desarrollado una versión enantioselectiva de la carbociclación [3 + 2] entre complejos alquínilcarbeno de Fischer, derivados del (-)-8-fenilmentol e indoles 2-sustituidos.<sup>213</sup> Se ha descrito una vía de acceso a esqueletos de elevado interés, como son las ciclopenta[*b*]indolonas en una única etapa de reacción con excesos enantioméricos, en la mayor parte de los casos, superiores al 99 % (Esquema 3.22).

<sup>211</sup> a) E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6289-6292. b) E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8966-8967. c) J. M. Hawkins, S. Loren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7794-7795.

<sup>212</sup> Intermedio caracterizado por resonancia magnética nuclear en THF-d8 a -50 °C en la ciclación [4 + 2] entre 1-azadienos y metoxi(alquínil)carbenos de Fischer: J. Barluenga, M. Tomás, J. López-Pelegrín, E. Rubio, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3981-3984.

<sup>213</sup> J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2096-2097.



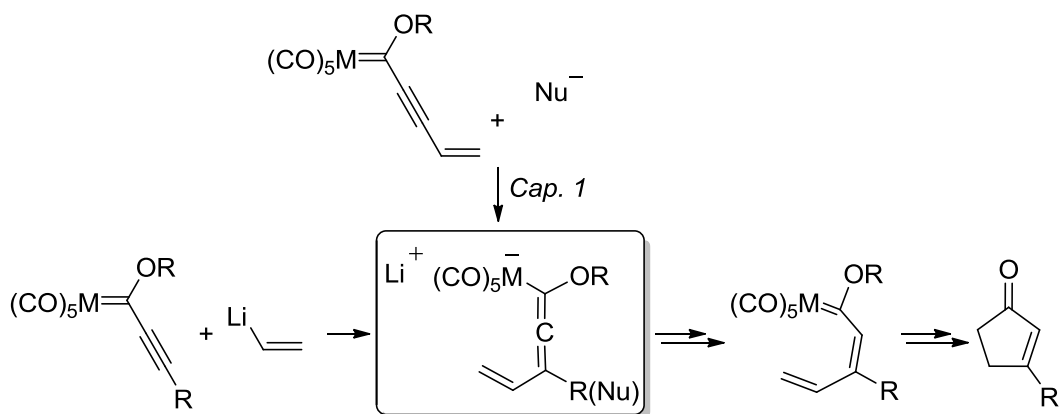
**Esquema 3.22.** Ciclación [3 + 2] entre alquini-carbenos de Fischer quirales e índoles 2-sustituidos

En el mecanismo de formación de estos aductos [3 + 2] se propone una adición conjugada del C-3 del indol al complejo alquini-carbeno, seguido bien de una electrociclación del metalahexatrieno generado y eliminación reductora o a través de una adición directa del intermedio metalato. La hidrólisis de estos aductos en presencia de gel de sílice justifica la obtención de las ciclopenta[*b*]indolonas (Esquema 3.22).



### 3.2 Discusión de resultados

Teniendo en cuenta los resultados expuestos en el capítulo 1, dónde tras la adición de aniones enolato a complejos eninilcarbeno de Fischer se podía acceder, a través de una carbocilación e hidrólisis ácida, a 2-ciclopentenonas, resultaba interesante poder ampliar esta metodología con una estrategia que presenta un mayor potencial y sencillez. De esta forma, el intermedio metalatrieno se podría generar a partir de reactivos más sencillos, como puede ser un alqueno de litio, derivado de un bromoalqueno, y un alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer, mediante una adición conjugada (Esquema 3.23).



Esquema 3.23. Objetivos

El interés de esta estrategia radica no sólo en la accesibilidad de los productos de partida sino también en la posibilidad de generalizar la reacción con una amplia variedad de sustratos. Además, y no menos importante, cabe la posibilidad de utilizar complejos alquínilcarbenos de derivados de alcoholes quirales no racémicos, de cara a poner a punto una versión enantioselectiva de esta síntesis.

En el contexto de los métodos de síntesis de ciclopentenonas, podríamos clasificar esta estrategia como una reacción pseudo-Pauson-Khand intermolecular, que involucra a un alquino, un bromoalqueno y una molécula de CO proveniente del complejo hexacarbonilmetálico. Teniendo en cuenta las dificultades que entraña la reacción de Pauson-Khand intermolecular, parece interesante abordar el estudio del alcance de esta reacción (Figura 3.5).

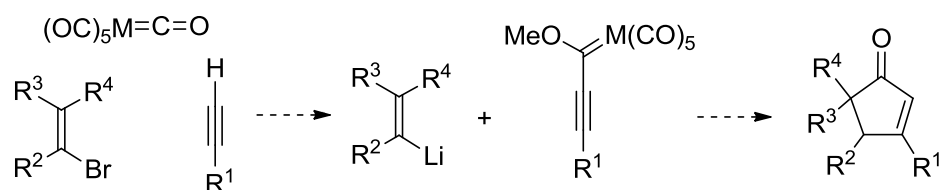
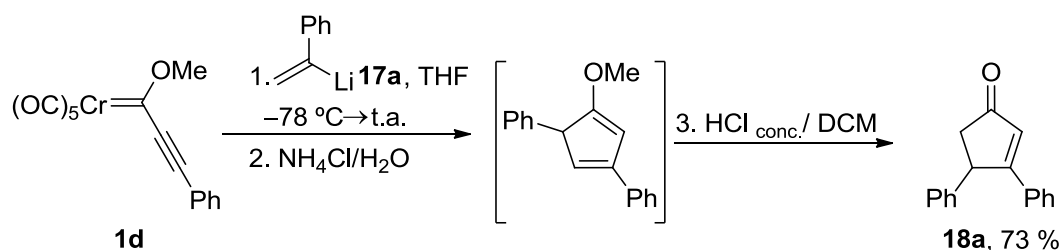


Figura 3.5. Carbociclación pseudo Pauson-Khand

### 3.2.1 Reactividad de complejos alquini-carbena de Fischer con alquenos de litio: ciclación pseudo-Pauson-Khand intermolecular

Se inició el estudio de la reacción empleando el reactivo alqueni-litio **17a**, derivado de  $\alpha$ -bromoestireno comercial. Por tanto, se adicionó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  una disolución del complejo carbena **1d** en THF sobre el alqueni-litio **17a**, generado por tratamiento del  $\alpha$ -bromoestireno con dos equivalentes de *t*-BuLi. A continuación, se mantuvo la reacción a baja temperatura durante 1 h, se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante dos horas y se trató con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Finalmente, la hidrólisis con HCl concentrado en DCM, descoordinación de las especies metálicas por exposición al aire y a la luz y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna, condujo a la 2-ciclopentenona **18a** con buen rendimiento (Esquema 3.24; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



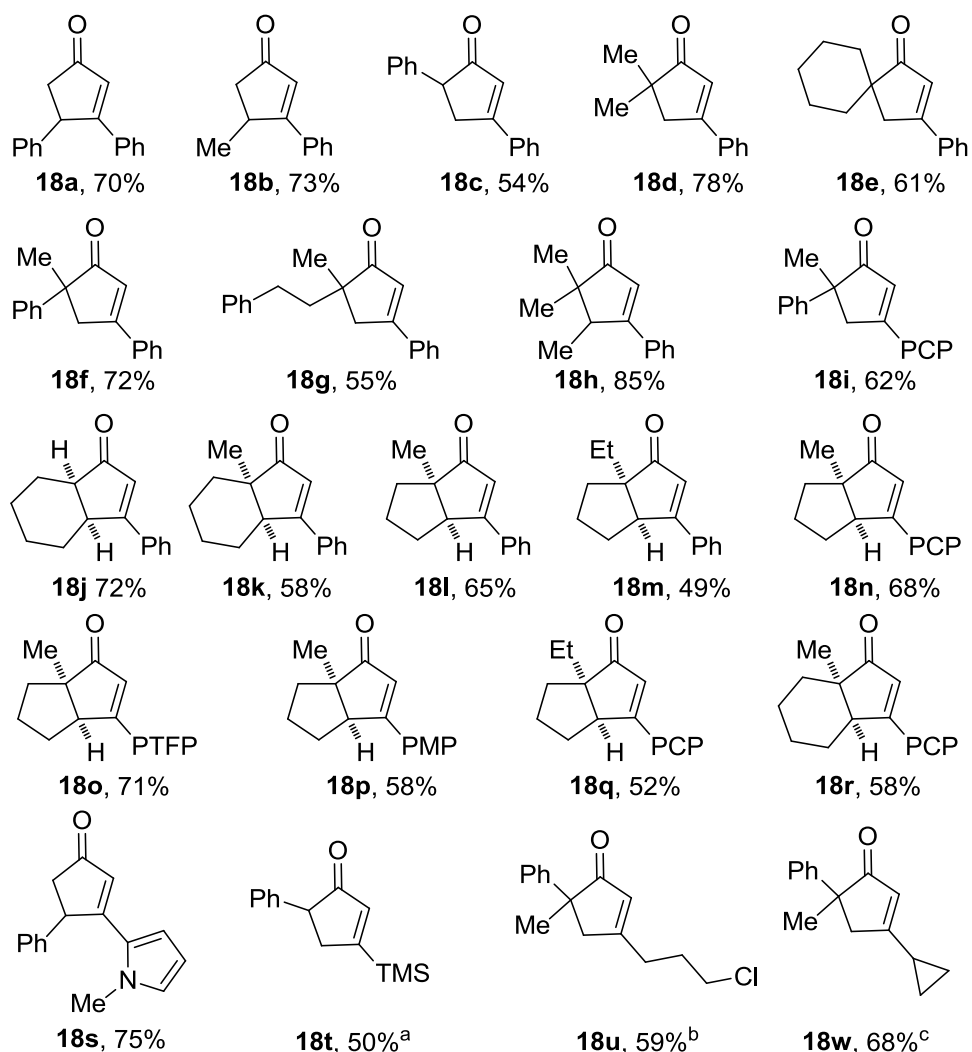
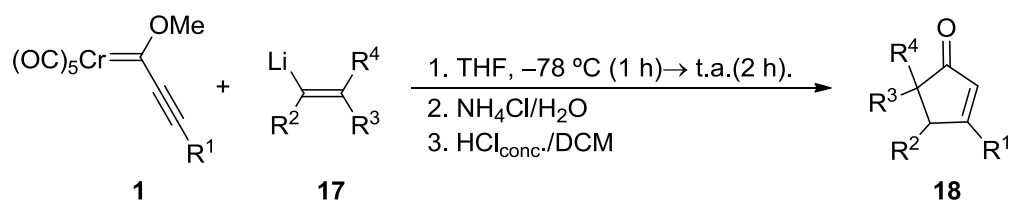
Esquema 3.24. Reacción del alquini-carbena **1d** con el alqueni-litio derivado del  $\alpha$ -bromoestireno

La estructura del producto aislado **18a** fue determinada basándose en los datos de resonancia magnética nuclear monodimensional y de espectrometría de masas de alta resolución. La comparación de estos datos con los datos existentes en la bibliografía para este compuesto, descrito previamente,<sup>214</sup> permitió la confirmación de dicha estructura.

Utilizando el protocolo sintético anteriormente descrito y variando los sustituyentes del reactivo alquenillitio **17**, así como el del complejo alquini-carbena **1**, se obtuvieron los derivados de 2-ciclopentenona **18** que se muestran en el Esquema 3.25 Esquema 3.25, con buenos rendimientos (49-85%). Fue necesario modificar ligeramente las condiciones de reacción cuando se empleó el complejo carbena **1h** ( $R^1 = \text{TMS}$ ) para la síntesis del compuesto **18t**. En este caso, la hidrólisis final se llevó a cabo con una disolución de HCl (3N) con objeto de evitar la protodesililación del producto. En el caso del complejo carbena **1i** ( $R^1 = c\text{-C}_3\text{H}_5$ ) la hidrólisis convencional (HCl concentrado) conduce a la 3-(3-cloropropil)-2-ciclopentenona **18u**, mientras que el empleo de (TFA/THF/H<sub>2</sub>O) permite efectuar la hidrólisis a la correspondiente 3-ciclopropil-2-ciclopentenona **18w**.

---

<sup>214</sup> a) E. J. Corey, H. Uda. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1788-1792. b) E. Polo, A. Barbieri, O. Traverso. *Eur. J. Inorg Chem.* **2003**, 2003, 324-330.



PCP: *p*-Clorofenilo; PTFP: *p*-Trifluorometilfenilo; PMP: *p*-Metoxifenilo

<sup>a</sup> El paso 3 de hidrólisis se llevó a cabo con una disolución de HCl (3N) en DCM. <sup>b</sup> En este caso R<sup>1</sup> = ciclopipilo. <sup>c</sup> La hidrólisis se realizó con TFA (10 eq) en una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O

**Esquema 3.25.** Reacción de complejos alquínilcarbeno de Fischer **1** con reactivos alquenillitio

**17**

Cabe resaltar que la reacción presenta una amplia versatilidad en lo que respecta tanto a los sustratos bromoalqueno como al carbeno. En cuanto a la sustitución R<sup>1</sup> del complejo carbeno **1**, se pueden emplear sustituyentes arilo (**18a-r**), heteroarilo (**18s**), alquilo (**18u-w**) y trialquilsililo (**18t**). Dentro de los sustituyentes aromáticos, pueden emplearse tanto arilos deficientes como ricos en densidad electrónica. En cuanto a la generalidad del alqueno, la reacción tiene lugar con bromoalquenos α ó β-monosustituidos (**18a-c**), β,β-disustituidos (**18d-g** y **18i**), α,β,β-trisustituidos (**18h** y **18k-r**) y bromoalquenos cíclicos.

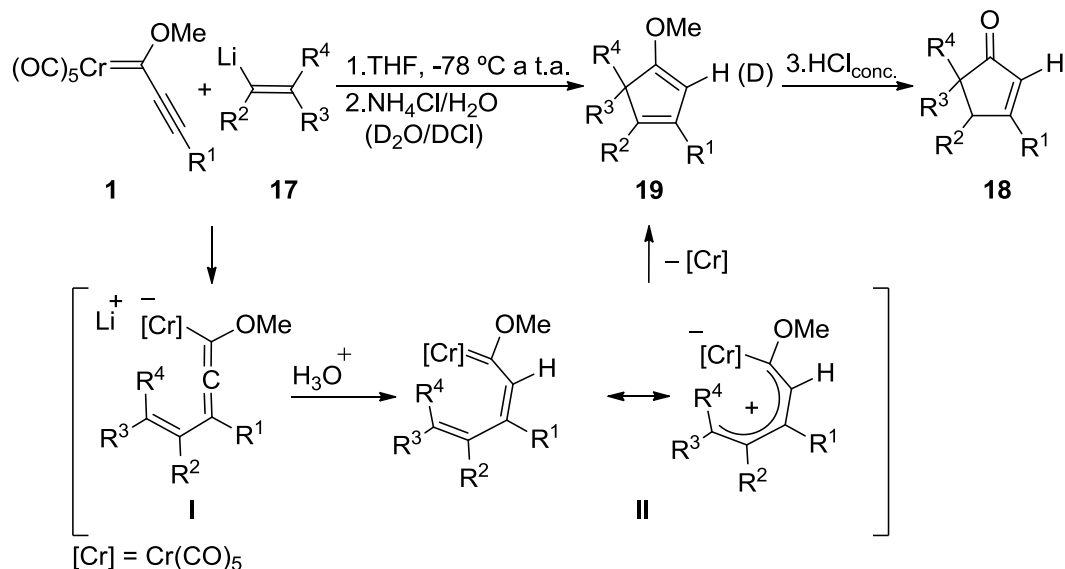
Se debe destacar:

En estas 2-ciclopentenonas **18** se obtiene el regioisómero contrario al que se obtiene en la reacción de Pauson-Khand con alquinos terminales.

La formación de productos que presentan un carbono cuaternario cuando se emplean bromoalquenos β,β-disustituidos y bromoalquenos α,β,β-trisustituidos.

Además, se puede acceder, de manera exclusiva, a los regioisómeros complementarios utilizando α ó β bromoalquenos (ver compuestos **18a** y **18c**) (Esquema 3.25).

En el Esquema 3.26, se muestra una propuesta mecanística para explicar la formación de las 2-ciclopentenonas **18**.

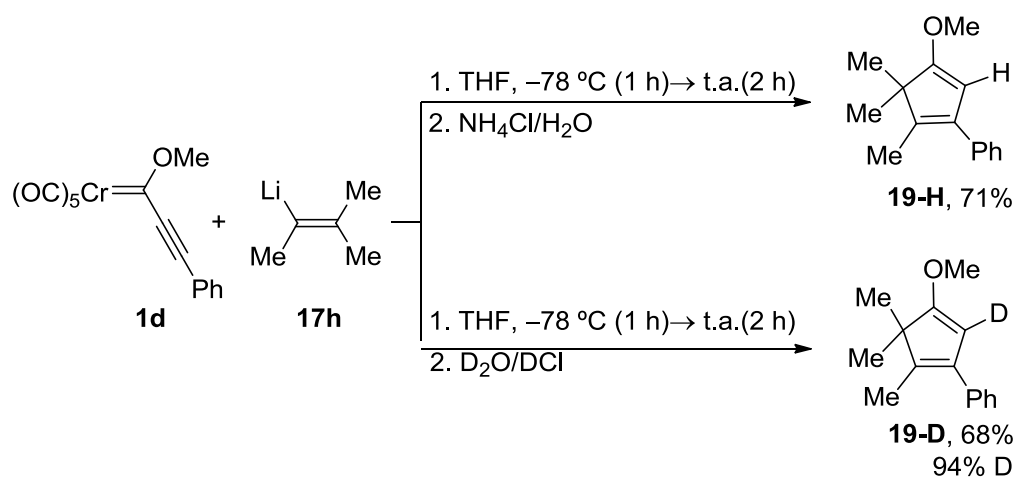


Esquema 3.26. Mecanismo propuesto para la síntesis de las 2-ciclopentenonas **18**



La reacción se inicia mediante una adición conjugada del alquenillito **18** sobre el complejo carbeno **1**. Esta adición da lugar al intermedio alenilmetalato **I**, que por protonación genera el intermedio *cis*-metalahexatrieno **II**. Este intermedio **II** evoluciona espontáneamente a través de un cierre de anillo con eliminación del fragmento metálico, generando el ciclopentadienileter **19** que tras hidrólisis ácida da lugar a las ciclopentenonas **18**.

El compuesto **19** pudo ser atrapado con deuterio empleando D<sub>2</sub>O/DCl en lugar de NH<sub>4</sub>Cl y purificado el crudo de reacción por cromatografía de columna con sílica gel desactivada. Así, se aisló el correspondiente enoleter deuterado **19-D** con un 94% de deuteración (determinado por GC-MS) (Esquema 3.27). El enoleter **19-H** también fue aislado, tras una hidrolisis con una disolución saturada de cloruro amónico y purificación por cromatografía de columna con sílica gel desactivada (Esquema 3.27).

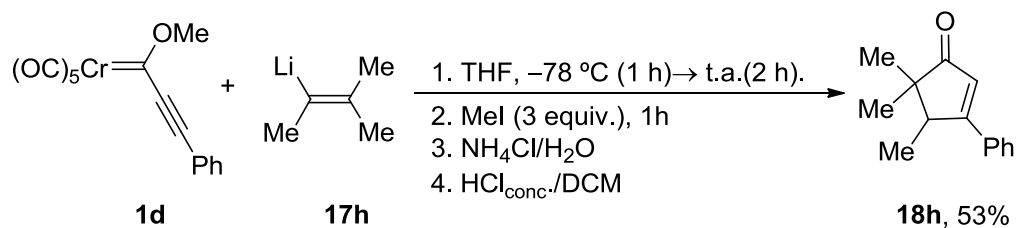


**Esquema 3.27.** Síntesis de los ciclopentadieniléteres **19-H** y **19-D**

Como se observa en el Esquema 3.25, esta metodología presenta como limitación implícita la imposibilidad de obtener ciclopentenonas sustituidas en C-2. A la vista del mecanismo propuesto (Esquema 3.26) y asumiendo la existencia del intermedio **I**, resulta interesante atraparlo con otro tipo de electrófilos y así introducir un nuevo sustituyente en la posición 2 de la ciclopentenona.

Para ello, una vez adicionado el alquenillito **17h** sobre el alquencilcarbeno **1d** a -78 °C, se llevó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas, se adicionó un exceso de yoduro de metilo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras el tratamiento con una disolución saturada de cloruro amónico, hidrólisis con HCl concentrado y

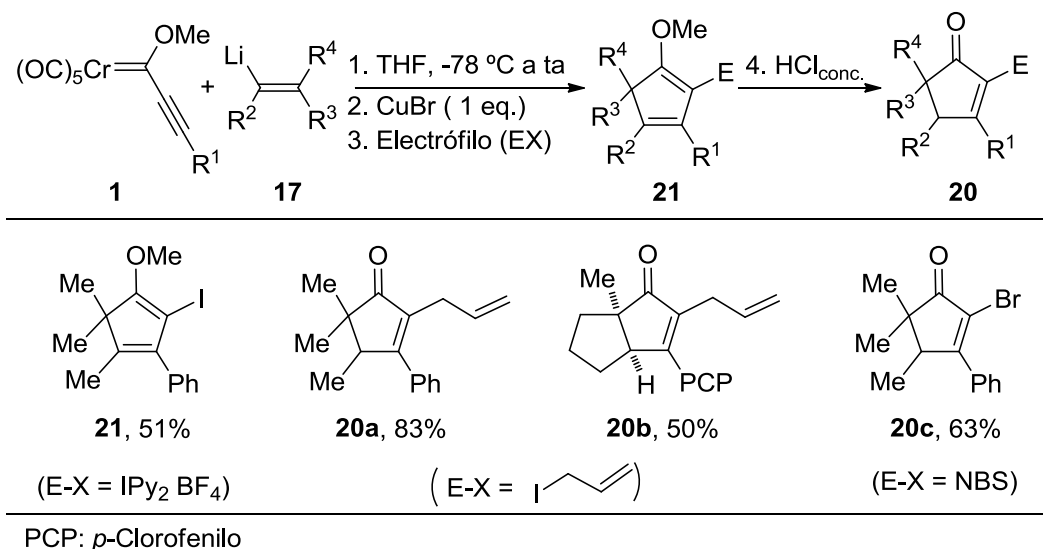
purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna, se aisló la 2-ciclopentenona **18h** (Esquema 3.28).



**Esquema 3.28.** Reacción del alquinilcarbeno **1d** con el alquenillitio **17h** y tratamiento posterior con MeI

A la vista de que en estas condiciones de reacción la 2-ciclopentenona resultante no incorporaba el electrófilo, se pensó en la posibilidad de emplear electrófilos reactivos en presencia de Cu(I). Así, se adicionó el alquinilcarbeno **1d** disuelto en THF sobre el alquenillitio **17h** a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se mantuvo la reacción a baja temperatura 1 hora y se dejó alcanzar temperatura ambiente en dos horas. A continuación, se adicionó un equivalente de bromuro de cobre y se mantuvo una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó un ligero exceso de yoduro de alilo a dicha temperatura y se dejó reaccionar 12 horas. La eliminación de disolventes a presión reducida, hidrólisis con HCl concentrado en diclorometano y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna condujo a la formación de la 2-ciclopentenona **20a** con buen rendimiento (Esquema 3.29).

Aplicando la metodología descrita se ha podido acceder a ciclopentenonas C-2 sustituidas con un resto alilo (**20a-b**) y heteroátomo (**20c**), empleando como electrófilos yoduro de alilo y NBS respectivamente, con buenos rendimientos (Esquema 3.29). En el caso particular de emplear  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  como electrófilo solamente se ha podido acceder al ciclopentadieniléter **21** (Esquema 3.29), ya que si se somete a las condiciones de hidrólisis habituales, el producto evoluciona a la ciclopentenona libre de yodo **18h** (Esquema 3.25).



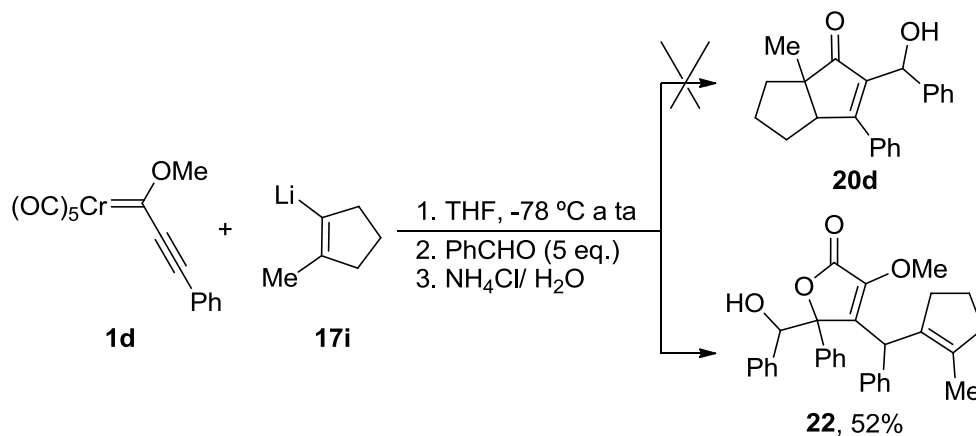
**Esquema 3.29.** . Síntesis de las ciclopentenonas **20** C-2 funcionalizadas

Puesto que en nuestro grupo de investigación se ha demostrado la reactividad de intermedios metalato de cromo, provenientes de complejos carbeno de Fischer, con electrófilos como el benzaldehído,<sup>215</sup> y con objeto de poder funcionalizar la posición C-2 de la ciclopentenona con un grupo hidroxilo, se llevó a cabo la reacción empleando benzaldehído como electrófilo.

Para ello, una vez adicionado el alquenillitio **17i** sobre el alquinilcarbeno **1d** a  $-78^\circ\text{C}$ , se llevó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas, se adicionó un exceso de benzaldehído y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras una hidrólisis con una disolución saturada de cloruro amónico y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna, no se aisló el compuesto esperado **20d** sino que se formó exclusivamente la lactona **22** con un 52% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros

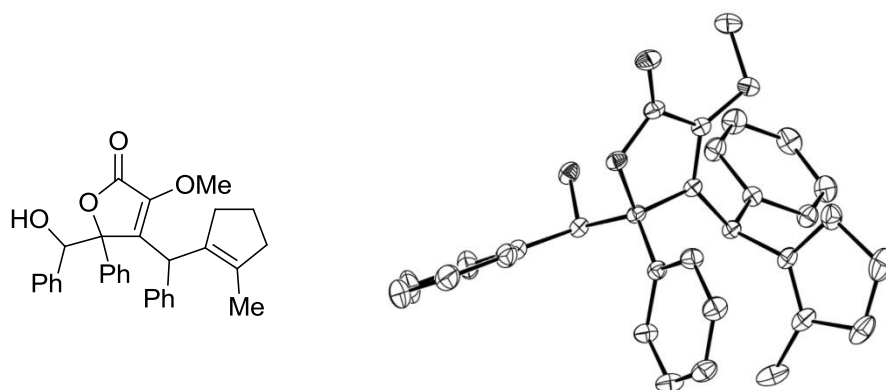
<sup>215</sup> J. Barluenga, I. Pérez-Sánchez, M. G. Suero, E. Rubio, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7225-7235

en relación 2:1 (Esquema 3.30). Posteriormente, la estructura del diastereoisómero mayoritario fue confirmada por el análisis de difracción de rayos-X.



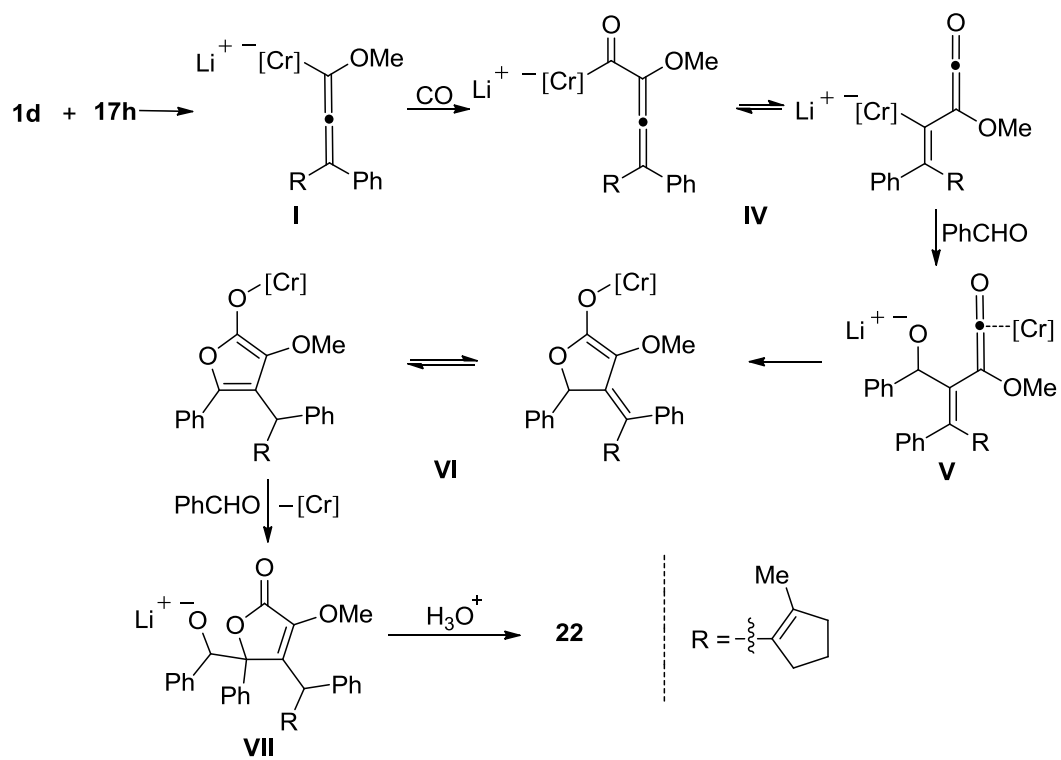
**Esquema 3.30.** Síntesis del compuesto **20** utilizando benzaldehído como electrófilo

En la figura se representa el diagrama ORTEP del compuestos **22**.



**Figura 3.6.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto **22**

Este resultado, se puede interpretar como una ciclación multicomponente que involucra al intermedio **I** (Esquema 3.26), un ligando CO y dos equivalentes de benzaldehído, de acuerdo a la propuesta mecanística que se muestra en el Esquema 3.31.



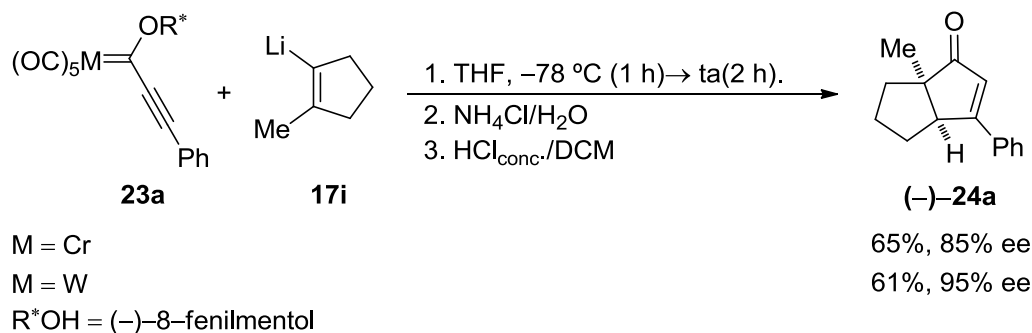
**Esquema 3.31.** Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **22**

### 3.2.2 Síntesis enantioselectiva de 2-ciclopentenonas por reacción intermolecular pseudo-Pauson-Khand

Dado que la metodología descrita ha demostrado ser capaz de conducir a 2-ciclopentenonas sustituidas en todas las posiciones con una amplia variedad de restos, y teniendo en cuenta la importancia que tiene el esqueleto de ciclopentenona en síntesis orgánica, resulta muy interesante desarrollar la versión enantioselectiva de esta reacción.

Para ello, se pensó en emplear complejos alcoxi(alquínil)carbeno de Fischer derivados del (–)-8-fenilmentol, eficientes en síntesis asimétrica como se detalló en los antecedentes. En este nuevo reto, parecía más conveniente el uso de bromoalquenos  $\beta,\beta$ -disustituídos, que conducirían a 2-ciclopentenonas con un carbono cuaternario enantioméricamente puro, no enolizable.

De este modo, una vez generado el alquenillitio **17i** a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , por tratamiento del bromoalqueno correspondiente con dos equivalentes de *t*-BuLi, se adicionó lentamente (4 mL/h), a dicha temperatura, una disolución del complejo carbeno de cromo **23a** en THF. Tras mantener la reacción a baja temperatura durante 1 h, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo la agitación dos horas. Se trató la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y tras extracción con dietiléter y eliminación de disolventes a presión reducida, se hidrolizó con HCl concentrado en DCM. La descoordinación del metal por exposición al aire y a la luz y purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna, condujo a la formación de la 2-ciclopentenona (–)-**24a** con moderado rendimiento y aceptable exceso enantiomérico (65%, 85% ee) (Esquema 3.32).



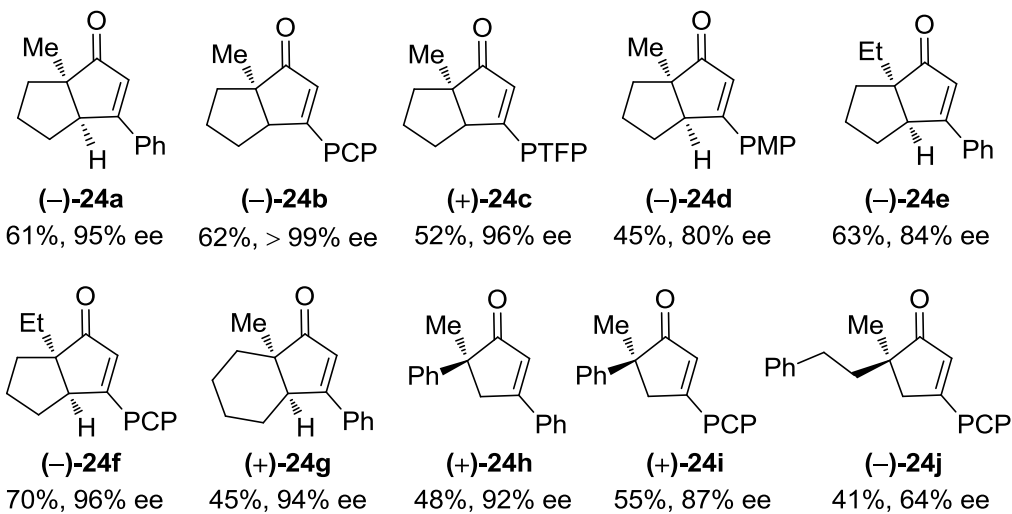
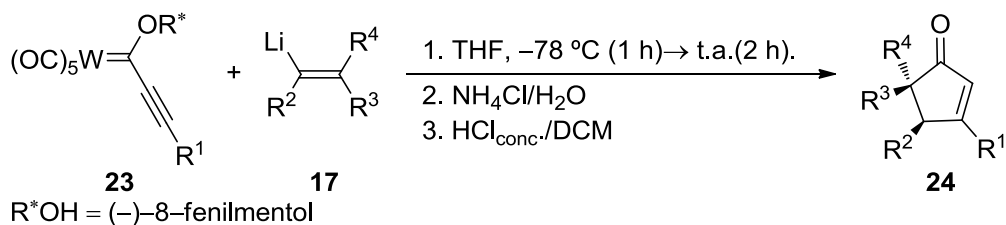
**Esquema 3.32.** Reacción enantioselectiva del alquínilcarbeno **23a** con el alquenillitio **17h**

A la vista de este resultado, se decidió llevar a cabo la reacción con el correspondiente alquilcarbano de wolframio **23a**, puesto que en nuestro grupo de investigación se conocía la mayor efectividad de los complejos alquilcarbano de wolframio en ciclaciones enantioselectivas<sup>216</sup>. En este caso, aplicando el protocolo sintético descrito anteriormente, se obtuvo la ciclopentenona (-)-**24a** con rendimiento similar y con muy alto valor de exceso enantiomérico (95%) (Esquema 3.32). Por ello, en el desarrollo de la versión enantioselectiva de la reacción se emplearon los alquilcarbano de wolframio.

El estudio del alcance de esta reacción se llevó a cabo empleando otros complejos alquilcarbano de wolframio derivados del (-)-8-fenilmentol y otros bromoalquenos  $\beta,\beta$ -disustituidos o  $\alpha,\beta,\beta$ -trisustituidos. Así, el tratamiento sucesivo de los complejos alquilcarbano **23** con los alquenos de litio **17** proquirales, en las condiciones experimentales establecidas anteriormente, condujo a las ciclopentenonas **24** ópticamente activas con rendimientos moderados y en general muy buenos excesos enantioméricos (Esquema 3.33).

---

<sup>216</sup> J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096-2097.



PCP: *p*-Clorofenilo; PTFP: *p*-Trifluorometilfenilo; PMP: *p*-Metoxifenilo

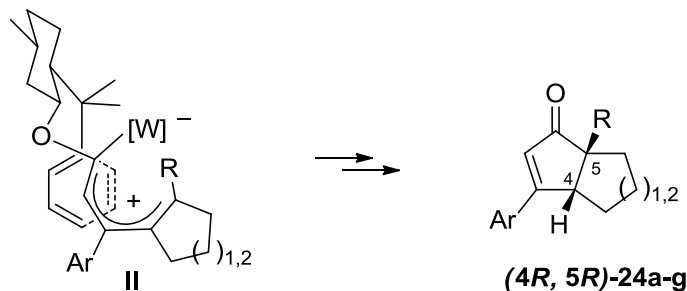
**Esquema 3.33.** Carbociclación enantioselectiva entre alquini-carbenos de Fischer derivados del  $(-)\text{-8-phenylmentol}$  y alqueniilos de litio proquirales.

Como se muestra en el Esquema 3.33, a través de este protocolo se puede acceder a ciclopentenonas ópticamente activas que poseen uno o dos centros estereogénicos en C-4 y C-5. Además, cabe destacar la formación de ciclopentenonas quirales fusionadas a un anillo de ciclopentano o ciclohexano (**24a-24g**), en el caso de utilizar bromoalquenos cíclicos, con excesos enantioméricos por encima del 94%. También se obtienen buenos resultados con bromoalquenos acíclicos (**24h-j**). En cuanto al complejo carbeno de partida **23**, es posible el uso de sustituyentes aromáticos activados electrónicamente, si bien en el caso de un sustituyente rico **24d** la selectividad observada es menor (80% ee) que en el caso de sustituyentes pobres (**24b-c**).

Una explicación para la inducción asimétrica observada estaría de acuerdo con el modelo mecanístico propuesto en el Esquema 3.26, a través de una interacción tipo  $\pi$ -

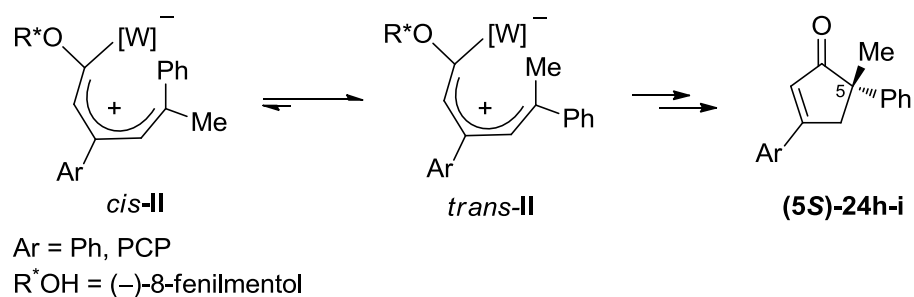


*stacking*<sup>217</sup> del anillo aromático del auxiliar quiral con el catión dienilo. Según esta hipótesis la cara posterior de dicho intermedio quedaría bloqueada obligando a que la formación del enlace C6-C2 se produzca por la cara anterior (Figura 3.7).



**Figura 3.7.** Efecto  $\pi$ -stacking en el intermedio **II**

Los excesos enantioméricos obtenidos utilizando 2-fenilpropenillitio **17h** ( $R^2 = H$ ;  $R^3 = Ph$ ;  $R^4 = Me$ ) como producto de partida, fueron independientes al utilizar el isómero *Z* puro, el *E* puro o mezclas *Z/E* (**24h-i**). Este hecho, se puede entender asumiendo un equilibrio del intermedio *cis-II/trans-II* (Figura 3.8), desplazado hacia la forma *trans* al permitirse una coplanaridad y una conjugación más efectiva del resto fenilo con el dienilcatión.



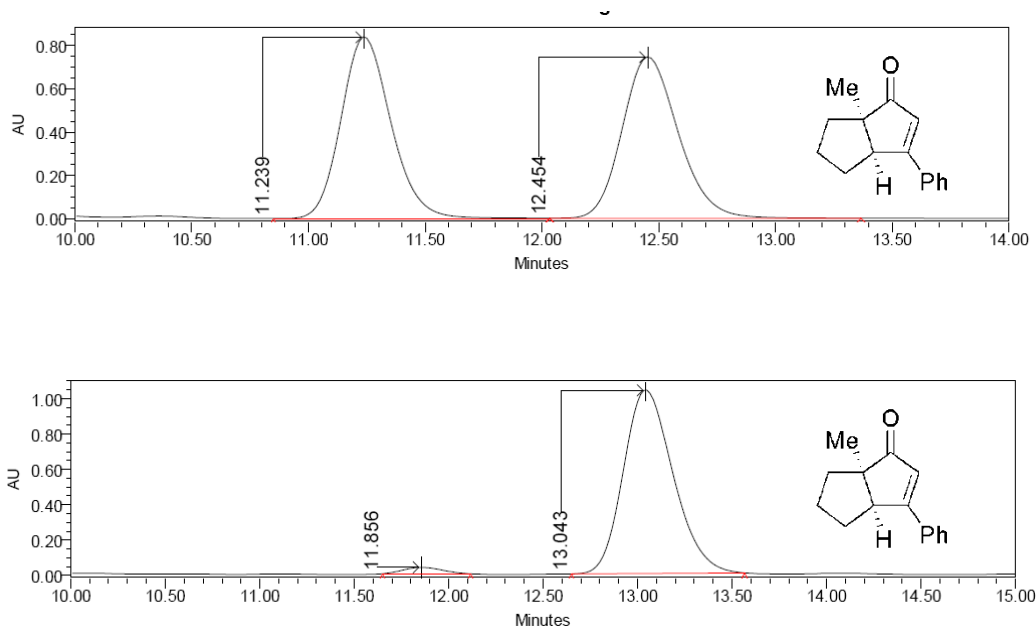
**Figura 3.8.** Equilibración del intermedio *Cis-II/trans-II*

De hecho, cuando el grupo fenilo se reemplaza por un grupo alquilo (**17e**) ( $R^2 = H$ ;  $R^3 = CH_2CH_2Ph$ ;  $R^4 = Me$ ) este efecto discriminatorio del intermedio *cis-II/trans-II* es menor, traduciéndose en una menor inducción quiral (64%) (**24j**) (Esquema 3.33).

La pureza enantiomérica de las ciclopentenonas se determinó mediante el análisis por cromatografía de HPLC con columna de relleno quiral (Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm). Se

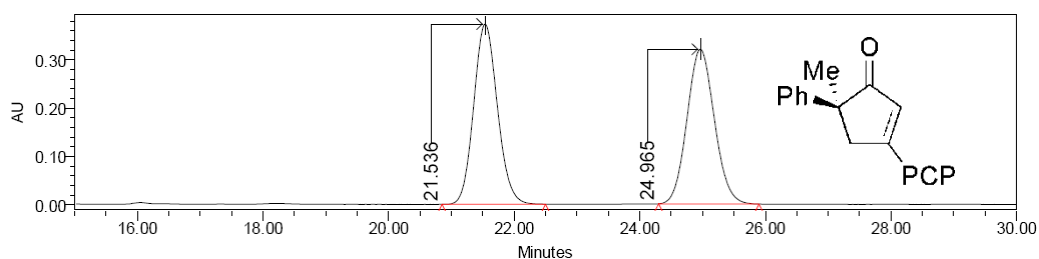
<sup>217</sup> G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, 475-497.

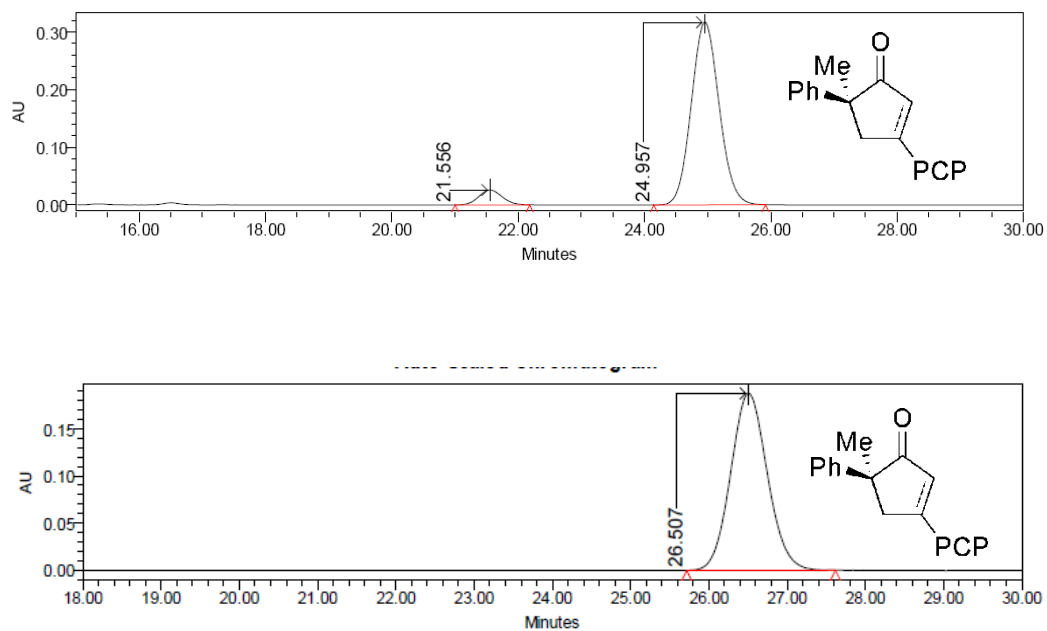
empleó como fase móvil una mezcla de hexano:*i*PrOH en relación 93:7 y un flujo de 0.6 mL/min. En la Figura 3.9 se muestra el cromatograma de la mezcla racémica y del producto enantiméricamente enriquecido correspondiente a la ciclopentenona (–)-**24a**.



**Figura 3.9.** Cromatogramas de HPLC de la ciclopentenona racémica y quiral obtenida con 95% de ee

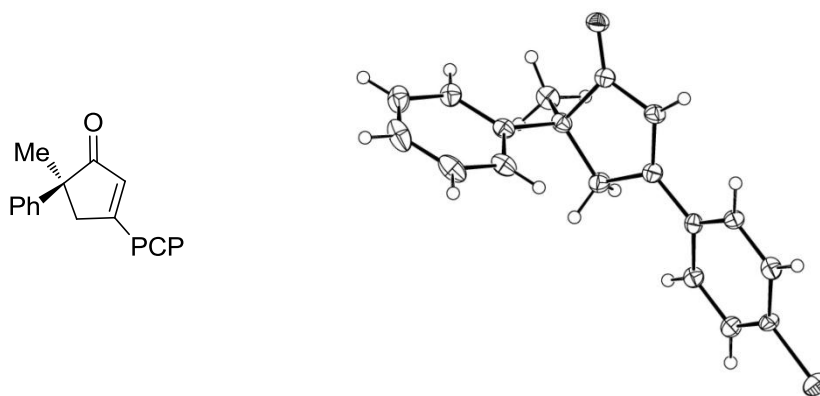
La configuración absoluta de los productos fue determinada mediante un análisis de difracción de rayos-X. Las sucesivas recrystalizaciones del producto (+)-**24i** (87% ee), por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla de disolventes hexano e isopropanol en relación 20:1, permitió obtener cristales enriquecidos en un sólo enantiómero (> 99% ee) y adecuados para su análisis por difracción de rayos-X. En la Figura 3.10 se muestran los cromatogramas de HPLC del producto racémico y quiral (+)-**24i** (87% ee) y (+)-**24i** enriquecido (> 99% ee).





**Figura 3.10.** Cromatogramas de HPLC de la ciclopentenona **24i** racémica y quiral obtenida con un 87% de ee y con un >99% de ee

Además, en la se representa el diagrama ORTEP del producto (+)-**24i**, obtenido con un valor de exceso enantiomérico > 99%.



**Figura 3.11.** Estructura y diagrama ORTEP del compuesto (+)-**24i**

En esta versión enantioselectiva, a pesar de que los productos se aislan con rendimientos moderados, la elevada enantioselectividad con la que tiene lugar el proceso pone de manifiesto la gran eficacia en síntesis orgánica estereoselectiva que presentan los complejos alquilcarbeno derivados del (–)-8-fenilmentol. Además, estos últimos resultados amplían la versatilidad de la reacción de alcoxi(alquil)carbenos de Fischer con derivados de reactivos alquenillitio como método de síntesis enantioselectiva de 2-ciclopentenonas. También resulta muy interesante la obtención de ciclopentenonas que poseen carbonos cuaternarios de forma enantioselectiva, campo de creciente interés en la actualidad<sup>218</sup>.

<sup>218</sup> a) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105-10146.

### 3.3. Conclusiones

Se ha descrito una sencilla vía de acceso a 2-ciclopentenonas polisustituidas a través de alquinos terminales, bromoalquenos y complejos hexacarbonilmetálicos. Es importante destacar que este protocolo amplía y/o complementa en gran medida la reacción intermolecular de Pauson-Khand, especialmente en lo que se refiere al componente alqueno y a la ciclación asimétrica.

Esta reactividad permite el uso de diferentes tipos de bromoalquenos con total regioselectividad. Además, mientras que en la reacción intermolecular de Pauson-Khand con alquinos terminales se obtienen ciclopentenonas 2-sustituidas, en este caso se obtienen las ciclopentenonas 3-sustituidas. También, se ha descrito la posibilidad de funcionalizar la posición 2 de la ciclopentenona y se ha desarrollado la versión enantioselectiva de la carbociclación entre alquenillitios y complejos alquini-carbeno de Fischer derivados del (-)-8-fenilmentol. Esta versión asimétrica permite la obtención de 2-ciclopentenonas que poseen un carbono cuaternario, con altos valores de excesos enantioméricos.



## **Conclusiones**

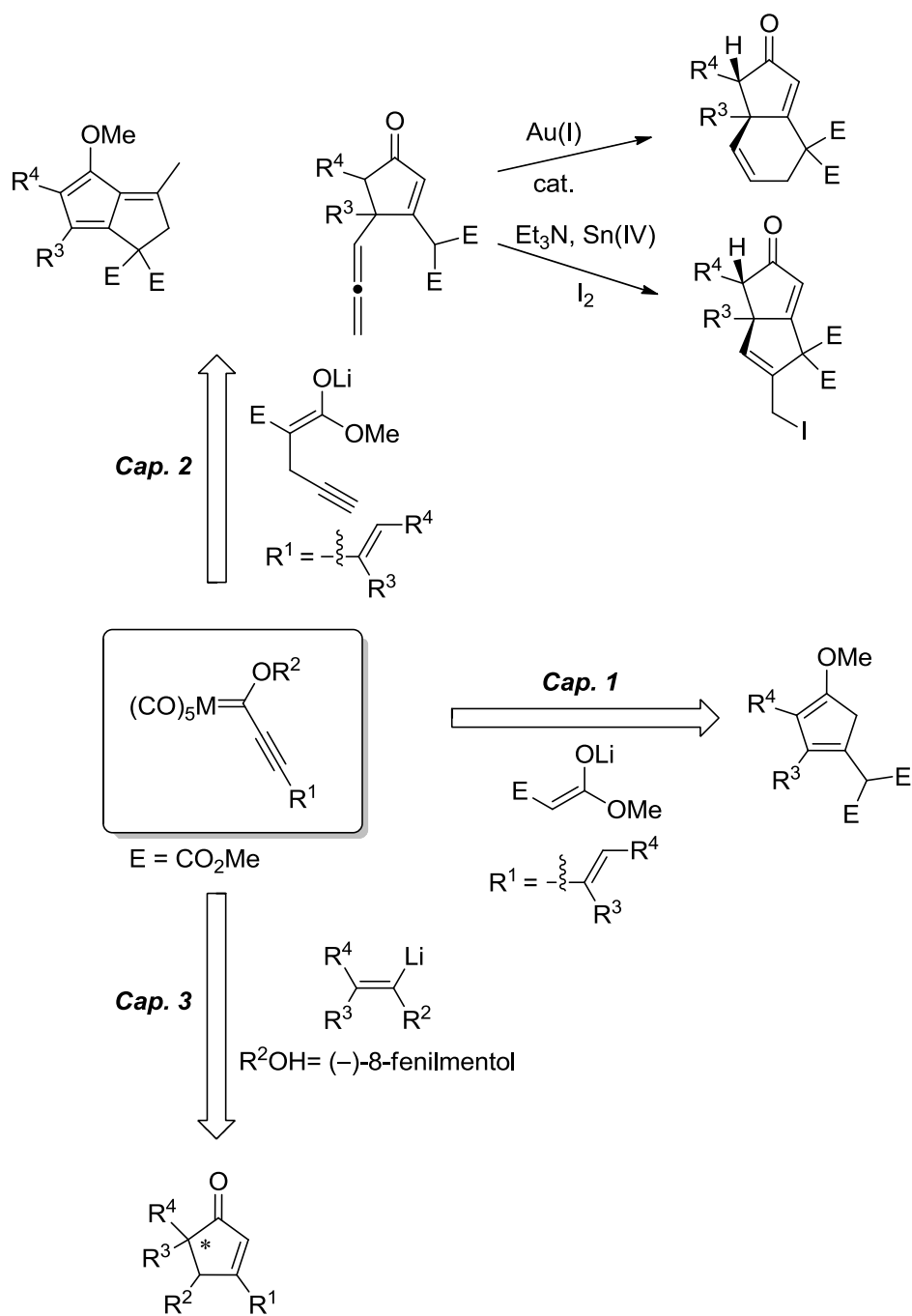




Se ha llevado a cabo el estudio de la reactividad de complejos alquini-carbeno de Fischer con nucleófilos carbonados. Este estudio ha permitido, mediante carbociclaciones selectivas, el acceso a diversas estructuras carbocíclicas de cinco eslabones simples o fusionadas.

- Se ha descrito la reactividad de complejos enil-carbeno de Fischer con aniones enolato. Así, se ha desarrollado una síntesis de derivados de ciclopenteno mediante un proceso consecutivo de adición conjugada de enolatos, derivados de cetonas y de compuestos 1,3-dicarbonílicos, a complejos enil-carbeno de Fischer y ciclopentanulación.
- Se han preparado nuevos derivados de metoxiciclopenteno y/o 2-ciclopentenonas con altos rendimientos.
- Posteriormente, se ha ampliado esta reactividad utilizando enolatos derivados de 2-propargil malonatos, permitiendo así nuevos procesos consecutivos de ciclación o reagrupamiento.
- Se han preparado selectivamente sistemas policíclicos, resultantes de dos carbociclaciones consecutivas, y 4-aleni-2-ciclopentenonas.
- Se ha descrito una carbocilación *6-endo* de alenos con un resto malonato en C-3, catalizada por complejos de oro (I).
- Se ha puesto a punto una sencilla vía de acceso a 2-ciclopentenonas polisustituidas mediante carbociclación formal [3 + 2] de complejos alquini-carbeno de Fischer y bromoalquenos
- El uso de complejos alcoxi(alquini)carbeno de Fischer enantioméricamente puros, derivados del (-)-8-fenilmentol, permite la síntesis enantioselectiva de 2-ciclopentenonas que contienen un carbono cuaternario.

A continuación se muestra un resumen gráfico que permite visualizar el alcance sintético desarrollado a los largo de esta Memoria.







## **Parte Experimental**



## Métodos Generales

### Condiciones de trabajo

Todas las reacciones llevadas a cabo en esta memoria se han realizado bajo atmósfera nitrógeno (99.999%) o argón (99.999%). El material de vidrio utilizado en las reacciones se secó a 70 °C durante 12 horas en una estufa o bien con una pistola de aire caliente, se evacuó y se purgó con gas inerte previamente a su utilización. Generalmente, el material de vidrio se limpió secuencialmente con un baño de KOH/*i*-PrOH, detergente, agua y acetona.

Las mezclas frigoríficas empleadas para enfriar las reacciones a temperaturas inferiores a -15 °C se prepararon con nitrógeno líquido y acetona en vasos DEWAR. Las reacciones realizadas entre -15 y 0 °C se enfriaron utilizando baños con mezclas de agua, hielo y sal. Las reacciones realizadas a una temperatura constante se realizaron con un baño enfriado con una sonda de refrigeración (Cryocool). Todas las temperaturas indicadas se refieren a la temperatura del baño externo.

### Disolventes y reactivos

Todos los disolventes utilizados para las reacciones en atmósfera inerte se secaron con agentes deshidratantes adecuados<sup>219</sup> y posteriormente se destilaron y almacenaron en atmósfera de nitrógeno, o bien se secaron con un sistema de secado por columnas de PURE-SOLV<sup>TM</sup>. Los disolventes empleados en cromatografía y en las extracciones se adquirieron comercialmente con buen grado de pureza y se utilizaron sin purificación. Las fracciones orgánicas provenientes de extracciones acuosas se secaron en todos los casos con sulfato sódico anhidro. Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados [*N,N*-diisopropilamina (DIPA), trietilamina]. Butillitio (1.6 M en hexano), *tert*-butillitio (1.6 M en pentano), NaH (95%) se adquirieron comercialmente. Los compuestos carbonílicos utilizados en la preparación de enolatos de

---

<sup>219</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

litio o de sodio fueron adquiridos comercialmente. La mayoría de los bromoalquenos utilizados fueron adquiridos comercialmente, en algunos casos se destilaron antes de su utilización, o preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

### **Cromatografía**

Las purificaciones por cromatografía de columna se llevaron a cabo, por lo general, sobre un soporte de sílica gel 60 (230-400 mesh). En algunas ocasiones la sílica gel se desactivó por tratamiento con una disolución de hidrogenofosfato de potasio al 4%, previamente a su uso. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60, con indicador F<sub>254</sub>, sobre soporte de aluminio, revelándose las mismas por exposición a la luz ultravioleta de 256 o 354 nm y utilizando una disolución colorante<sup>220</sup> de Ce(IV)/Mo(VI) [0.4 g de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y 20 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O disueltos en 400 mL de una disolución acuosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%, permanganato potásico o vainillina y posterior calefacción.

### **Técnicas analíticas**

#### ***Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)***

Los espectrómetros utilizados fueron: Bruker AC-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-300, Bruker NAV-400, Bruker AV-400, Bruker AV-600. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) están expresados en ppm (partes por millón), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en los espectros <sup>1</sup>H y referidos a la señal residual del disolvente en los espectros de <sup>13</sup>C. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete; (d) = doblete; (t) = triplete; (c) = cuatriplete; (q) = quintuplete; (h) = heptuplete; (m) = multiplete; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (dc) = doble cuatriplete; (dq) = doble quintuplete; (dh) = doble heptupletes (td) = triple doblete; (tt) = triple triplete; (cd) = cuatriplete de doblete; (ddd) = doble doblete de

---

<sup>220</sup> a) K. Schwetlick, *Organikum*, Barth, Deutscher Verlag der Wissenschaft, **1993**, pág 71-72. b) M. A. Martínez Grau, A. G. Csáky, *Técnicas Experimentales en Síntesis Orgánica*, Editorial Síntesis, **1998**, pág 173. c) L. M. Harwood, C. J. Moody, J. M. Percy, *Experimental Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> edición., Blackwell Science, **1999**, pág 170.



doblete. En los casos en que se observa una mezcla de dos diastereoisómeros, la abreviatura “Min” corresponde a las señales asignadas al diastereoisómero minoritario y “May” a las correspondientes al isómero mayoritario. Los espectros de RMN:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  con desacoplamiento de banda ancha, DEPT-135, COSY, HMBC, HSQCed y NOESY se han realizado a temperatura ambiente.

Los espectros de los productos obtenidos en la presente Memoria se encuentran en el apéndice B del CD 2.

### ***Espectrometría de masas (EM)***

Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de las Universidades de Oviedo (SCT) o de Vigo (CACTI) utilizando los espectrómetros Hewlett-Packard 5880, VG AutoSpec M o Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de alta resolución (EMAR). Se usaron procedimientos de fragmentación por impacto electrónico (IE, 70 eV) o por bombardeo de átomos con partículas rápidas (FAB+). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa ( $m/z$ ) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base

### ***Puntos de fusión***

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi-Tottoli.

### ***Análisis elementales***

Los análisis elementales se realizaron con un Analizador Perkin-Elmer 240B.

### ***Rotación óptica***

Para la medida de rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro Perkin Elmer 241 equipado con lámpara de sodio. La concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

***Cromatografía líquida de alta presión (HPLC)***

Se utilizó el cromatógrafo Waters 2695 Separations Module con detector V-UV Diode-Array. Para la determinación de los excesos enantioméricos se emplearon las columnas con relleno quiral Chiralcel OD-H, ChiralPak IC (Daicel Chem. Ind.) de 250 x 4.6 mm.

***Difracción de Rayos X***

Los datos experimentales se obtuvieron con los difractómetros Bruker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu.

## CAPÍTULO 1: Adición conjugada de aniones enolato a complejos eninilcarbeno de Fischer y carbociclación consecutiva: síntesis de derivados de ciclopenteno y 2-ciclopentenona

### Preparación de los complejos carbeno 1

Los complejos **1a,b,c**<sup>221</sup>, **1d**<sup>222</sup>, **1e, f, g**<sup>223</sup> fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

### Procedimiento general para la preparación de aniones enolato 2

*Procedimiento A:* Se añadió Butillitio (0.715 mmol, 1.6 M en hexano, 447  $\mu$ L) sobre una disolución de diisopropilamina (0.715 mmol, 100  $\mu$ L) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min a 0°C. Después, la disolución de LDA se enfrió a -78 °C y se adicionó el correspondiente compuesto carbonílico (0.65 mmol) manteniéndola la mezcla a dicha temperatura durante 30 minutos, para completar la formación del enolato.

*Procedimiento B (para el enolato empleado en la síntesis del compuesto 3j):* Sobre una disolución del anhídrido homoftálico (0.65 mmol, 105.3 mg) en THF (2 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (0.65 mmol, 105.3 mg). Para completar la formación del enolato de sodio se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

### Procedimiento general para la preparación de los derivados de ciclopenteno 3, 4 y 5

Sobre una disolución del correspondiente enolato de litio o de sodio **2** (0.65 mmol), a -78 °C, se añadió el complejo carbeno **1** disuelto en THF (5 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura hasta la completa desaparición del complejo carbeno (seguido por TLC). Se retiró el baño frío y se permitió que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de

---

<sup>221</sup> J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.

<sup>222</sup> K. S. Chan, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5229-5236.

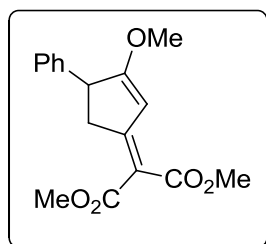
<sup>223</sup> J. Barluenga, M. Fañanás-Mastral, M. A. Palomero, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7682-7700.

columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 5/1) dando lugar a los derivados de ciclopenteno **3** y **5** o el trieno **4**.

---

**2-(3-metoxi-4-fenilciclopent-2-en-1-ilideno) malonato de dimetilo (3a)**

---



Sólido amarillo

**Rendimiento:** 82 %

**R<sub>f</sub>:** 0.65 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 302.32

**Pto. Fusión:**

**Análisis Elemental (%):** Calculado: C 67.54, H 6.00. Encontrado: C 67.09, H 6.19.

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 302.1149. Encontrada: 302.1144.

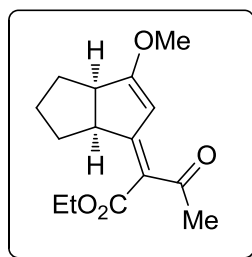
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 2.93 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ= 40.2 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH), 51.0 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (CH<sub>3</sub>), 57.6 (CH<sub>3</sub>), 103.1 (CH), 111.4 (C), 127.0 (CH), 126.4 (2x CH), 128.7 (2 x CH), 141.4 (C), 166.7 (C), 167.0 (C), 181.1 (2 x C).

---

**3-oxobutanoato de (2E)-etil-2-[1,2,3,6a-tetrahidro-6-metoxipentalen-4(6aH)-ilideno] (3b)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 65 %

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

**Peso Molecular:** 264.32

**Relación Estereoisomérica:** 1.4:1

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 264.1362. Encontrada: 264.1365

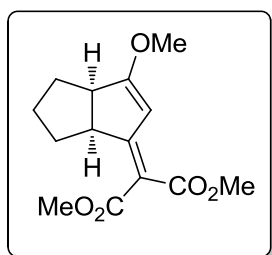
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1.30-1.35 (t,  $J$ = 9 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.83-2.01 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.20-4.32 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 6.3 (s, 1H)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 14.1( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}$ ), 46.6 ( $\text{CH}$ ), 47.8 ( $\text{CH}$ ), 48.2 ( $\text{CH}$ ), 58.5 ( $\text{CH}_3$ ), 58.6 ( $\text{CH}_3$ ), 60.2 ( $\text{CH}_2$ ), 102.6 ( $\text{CH}$ ), 103.2 ( $\text{CH}$ ), 118.7 (C), 119.0 (C), 167.9 (C), 168.2 (C), 172.4 (C), 173.1 (C), 183.1 (C), 183.6 (C), 198.5 (C), 199.2 (C).

---

**2-(1,2,3,3a-tetrahidro-4-metoxipentalen-6-il) malonato de dimetilo (3c)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 81 %

**$R_f$ :** 0.43 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$

**Peso Molecular:** 266.29

**Análisis Elemental (%):** Calculado: C 63.15, H 6.81. Encontrado: C 64.02, H 6.12.

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 266.1149. Encontrada: 266.1149.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 1.33-1.51 (m, 3H), 2.39-1.43 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.87-2.89 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.93-3.95 (m, 1H), 6.48 (s, 1H)

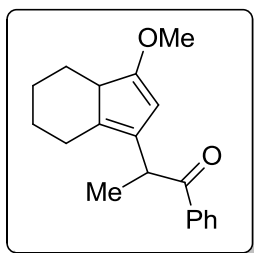
**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}$ ), 48.1 ( $\text{CH}$ ), 51.0 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 57.5 ( $\text{CH}_3$ ), 102.6 ( $\text{CH}$ ), 111.2 (C), 167.0 (C), 171.5 (C), 180.9 (2 x C)

---

---

**2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-metoxi-3aH-inden-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (3d)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 92 %

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 282.38

**Relación Estereoisomérica:** 2:1

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 282.3769. Encontrada: 282.3771

**Análisis Elemental (%):** Calculado: C 80.82, H 7.85. Encontrado: C 80.32, H 7.56

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 1.02-1.10 (m, 2H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.62-1.63 (d, *J*= 7.9 Hz, 3H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.99-2.00 (m, 1H), 2.35-2.37 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 8.12-8.20 (m, 2H).

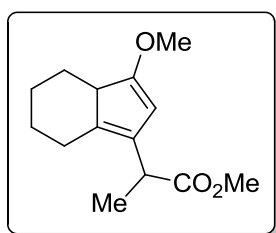
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 50.7 (CH), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 96.9 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 130.3 (C), 130.6 (C), 132.4 (CH), 133.1 (C), 133.1 (C), 137.2 (C), 169.6 (C), 169.7 (C), 199.7 (C), 200.0 (C).

---

---

**2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-metoxi-3aH-inden-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (3e)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 67 %

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

**Peso Molecular:** 236.31

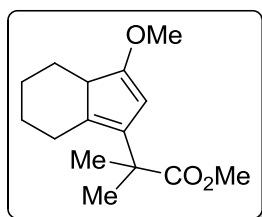
**Relación Estereoisomérica:** 1:1

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 236.1412. Encontrada: 239.1416

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 1.02-1.31 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 3H), 1.53 (d  $J$ = 7.4 Hz, 3H), 1.99-2.00 (m, 1H), 2.35-2.37 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.43 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\text{CH}$ ), 41.3 ( $\text{CH}$ ), 42.3 ( $\text{CH}$ ), 44.0 ( $\text{CH}$ ), 51.1 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ) 105.6 ( $\text{CH}$ ), 106.3 ( $\text{CH}$ ), 131.4 (C), 131.8 (C), 134.8 ( $\text{CH}$ ), 157.7 (C), 169.4 (C).

**2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-3aH-inden-1-il)-2-metil propanoato de metilo (3f)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 66 %

**$R_f$ :** 0.40 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

**Peso Molecular:** 250.33

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 250.1568. Encontrada: 250.1570.

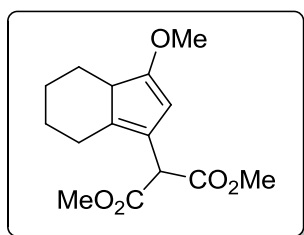
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 1.19-1.23 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 5.28 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 (C), 51.3 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{CH}$ ), 97.2 ( $\text{CH}$ ), 130.2 (C), 135.3 (C), 158.7 (C), 168.7 (C).

---

**2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-3a-H-inden-1-il) malonato de dimetilo (3g)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 76 %

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 280.32

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 280.1305. Encontrada: 280.1302.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 1.12-1.17 (m,3H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.39-2.45 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.83 (s,1H), 5.78 (s,1H).

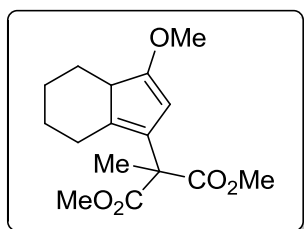
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 50.5 (CH), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 98.6 (CH), 124.9 (C), 135.5 (C), 168.3 (C), 168.4 (C), 168.8 (C).

---

---

**2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-3a-H-inden-1-il) 2-metilmalonato de dimetilo (3h)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 77 %

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 298.34

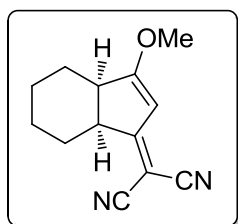
**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 294.1567. Encontrada: 294.1569.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 1.19-1.23 (m,4H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 5.32 (s, 1H)



$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.3 ( $\text{CH}$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 (C), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 97.8 ( $\text{CH}$ ), 130.0 (C), 133.4(C), 168.4 (C) , 171.8 (C), 172.0 (C)

**2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1-metoxiinden-3-ilideno) malononitrilo (3i)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 80 %

**R<sub>f</sub>:** 0.30 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_1\text{N}_2$

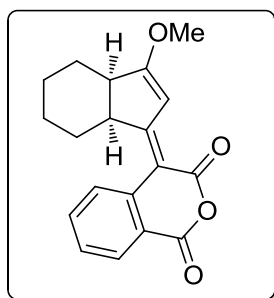
**Peso Molecular:** 214.26

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 214.1100. Encontrada: 214.1102.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 0.97 (m, 3H), 1.18 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 5.42 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}$ ), 43.1 ( $\text{CH}$ ), 58.2 ( $\text{CH}_3$ ), 67.8 (C), 100.1 ( $\text{CH}$ ), 113.8 (C), 113.9 (C), 185.9 (C), 186.5 (C).

**(4Z)-4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1-metoxiinden-3-ilideno)isocroman-1,3-diona (3j)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 65 %

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$

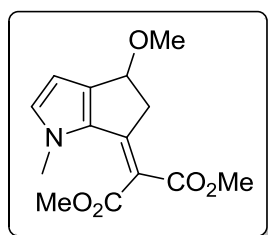
**Peso Molecular:** 310.34

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 312.1362. Encontrada:

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 0.98-1.99 (m, 8H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.74-2.75 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (151 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 20.8 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH), 42.3 (CH), 42.5 (CH), 43.6 (CH), 57.6 (CH<sub>3</sub>), 57.9 (CH<sub>3</sub>), 100.3 (CH), 104.4 (CH), 107.3 (2x C), 124.8 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.1 (CH); 127.8 (C), 127.9 (C), 130.2 (CH); 130.5 (CH), 133.3 (CH); 133.6 (CH), 137.2 (C), 137.8 (C), 159.7 (C), 161.4 (C), 161.7 (C), 161.8 (C), 172.8 (C), 173.1 (C), 182.4 (C), 184.3 (C).

**2-(4,5-dihidro-4-metoxi-1-metilciclopenta[b]pirrol-6-(1H)-ilideno)malonato de dimetilo (4a)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 72 %

**R<sub>f</sub>:** 0.33 (hexano:acetato de etilo 1:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>1</sub>

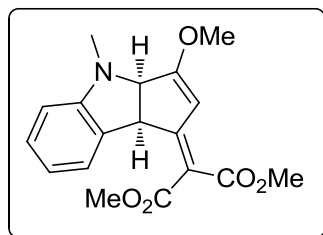
**Peso Molecular:** 279.29

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 279.1101. Encontrada: 279.1106.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 3.43 (s, 3H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.71-4.73 (m, 1H), 6.11 (s aparente, 1H), 6.63 (s aparente, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 36.6 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 74.7 (CH), 105.0 (CH), 110.4 (C), 135.0 (C), 135.8 (CH), 144.6 (C), 148.3 (C), 166.0 (C), 169.1 (C).

**2-(4,5-dihidro-4-metoxi-1-metilciclopenta[b]pirrol-6-(1H)-ilideno)malonato de dimetilo (4b)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 89 %

**R<sub>f</sub>:** 0.33 (hexano:acetato de etilo 1:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>1</sub>

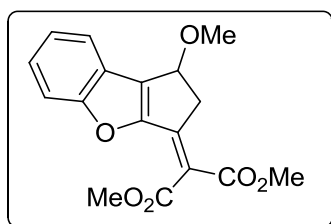
**Peso Molecular:** 329.35

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 330.1336. Encontrada: 330.1328.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 3.02 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 33.3 (CH<sub>3</sub>), 48.3 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 58.5 (CH<sub>3</sub>), 69.3 (CH), 106.3 (CH), 111.9 (C), 117.3 (CH), 125.2 (CH), 128.3 (C), 128.9 (CH), 150.3 (C), 166.0 (C), 167.0 (2 x C), 176.8 (C).

**2-(1-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]furan-3-ilideno)malonato de dimetilo (4c)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 78 %

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (Hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>

**Peso Molecular:** 316.31

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 316.0951. Encontrada: 316.0954.

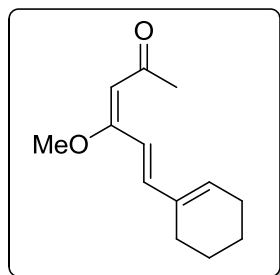
**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 3.16 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.69 (dd, *J* = 10.7, 1.4 Hz, 1H), (dd, *J* = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.53 (dd, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 74.1 ( $\text{CH}$ ), 112.9 ( $\text{CH}$ ), 115.2 ( $\text{C}$ ), 121.6 ( $\text{CH}$ ), 124.1 ( $\text{CH}$ ), 124.4 ( $\text{C}$ ), 127.5 ( $\text{CH}$ ), 138.1 ( $\text{C}$ ), 144.2 ( $\text{C}$ ), 158.3 ( $\text{C}$ ), 161.7 ( $\text{C}$ ), 164.5 ( $\text{C}$ ), 166.5 ( $\text{C}$ ).

---

**(3E, 5E)-6-ciclohexenil-4-metoxihexa-3,5-dien-2-ona (5)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (hexano:acetato de etilo 5:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

**Peso Molecular:** 206.28

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 206.2808. Encontrada:.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 1.62-1.71 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.01 (d,  $J$ = 15.9 Hz, 1H), 7.41 ((d,  $J$ = 15.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$ = 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 99.2 ( $\text{CH}$ ), 117.7 ( $\text{CH}$ ), 135.9 ( $\text{CH}$ ), 136.3 ( $\text{C}$ ), 140.5 ( $\text{CH}$ ), 166.9 ( $\text{C}$ ), 196.7 ( $\text{C}$ ).

---

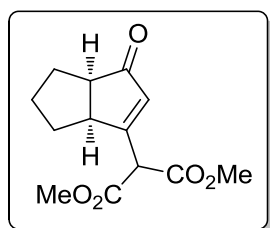
**Procedimiento general para la preparación de las 2-ciclopentenonas 6**

Sobre una disolución del enoéter correspondiente **3c** y **3f** (0.5 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente, se adicionó una disolución acuosa de HCl (6N, 3 mL). Se mantuvo la agitación hasta la completa desaparición del producto de partida **3** (2 h, seguido por TLC). Se extrajo la materia orgánica de la capa acuosa con DCM (2 x 10 mL), se combinaron las capas orgánicas y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo, 5/1) dando lugar a las 2-ciclopentenonas **6**.

---

**2-(1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1-oxopentalen-3-il) malonato de dimetilo (6a)**


---



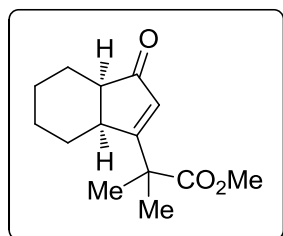
Aceite amarillo

**Rendimiento:** 88 %**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)**Fórmula Molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>**Peso Molecular:** 252.26**EMAR (IE):** Calculada para [M-CO]<sup>+</sup>: 224.1043. Encontrada: 224.1040.**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.25-1.43 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.41-3.42 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.45 (s, 1H), 6.25 (s, 1H).**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 24.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 51.2 (CH), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 53.9 (CH), 134.1 (CH), 166.3 (C), 166.6 (C), 170.5 (C), 210.0 (C).

---

**2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1-oxo-1H-inden-3-il)-2-metilpropanoato de metilo (6b)**


---



Aceite amarillo

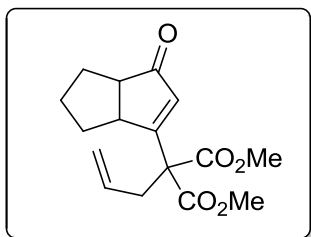
**Rendimiento:** 74 %**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>**Peso Molecular:** 236,31**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 236,1412. Encontrada: 236,1414.**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 0.86-0.91 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.98-2.27 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.09-3.07 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.15 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (C), 42.0 (CH), 48.3 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 128.1 (CH), 175.1 (C), 185.0 (C), 210.0 (C).

---

**2-alil-(3-oxo-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentalen-1-il)malonato de dimetilo (7)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.61 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 292.33

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 292.1311. Encontrada:.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 0.86-0.91 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.98-2.27 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.09-3.07 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.15 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ= 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (C), 42.0 (CH), 48.3 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 128.1 (CH), 175.1 (C), 185.0 (C), 210.0 (C).

---

## CAPÍTULO 2: Reacción de enolatos derivados de malonatos propargílicos con complejos enilcarbeno de Fischer y carbociclaciones de alenos catalizadas por metal: síntesis de sistemas mono-y policarbocíclicos

### Preparación de los complejos carbeno 1

Los complejos carbeno de Fischer **1d**, **h-1**<sup>224</sup>, **1e**<sup>225</sup> y **1m-o**<sup>226</sup> fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

Los compuestos de tipo malonato fueron adquiridos comercialmente.

### Procedimiento general para la preparación de aniones enolato 2

*Procedimiento A (Para la síntesis de 4-alenil-2-ciclopentenonas):* Se añadió Butillitio (0.715 mmol, 1.6 M en hexano, 447  $\mu$ L) sobre una disolución de diisopropilamina (0.715 mmol, 100  $\mu$ L) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min a 0°C. Después, la disolución de LDA se enfrió a -78 °C y se adicionó el correspondiente 2-propargil malonato de dimetilo (0.65 mmol) manteniéndola la mezcla a dicha temperatura durante 30 minutos, para completar la formación del enolato

*Procedimiento B (para la síntesis de los sistemas pentafulveno):* Sobre una disolución del correspondiente 2-propargil malonato de dimetilo (0.65 mmol) en THF (2 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (0.65 mmol, 105.3 mg). Para completar la formación del enolato de sodio se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

### Procedimiento general para la preparación de las 4-alenil-2-ciclopentenonas 8

Sobre una disolución del correspondiente enolato de litio **2** (0.65 mmol) preparado por el *procedimiento A*, a -78 °C, se añadió el complejo carbeno **1** disuelto en THF (5 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura hasta la completa desaparición del complejo carbeno (seguido por TLC). Se retiró el baño frío y se permitió que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada

<sup>224</sup> K. S. Chan, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5229-5236.

<sup>225</sup> J. Barluenga, M. Fañanás-Mastral, M. A. Palomero, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7682-7700.

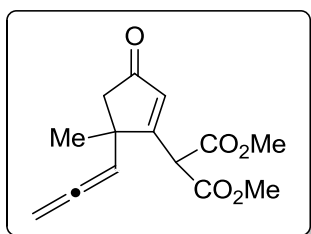
<sup>226</sup> J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Súa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981-4983.

de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se hidrolizó con  $\text{HCl}$  concentrado (1 mL) en diclorometano (10 mL). Se extrajo la materia orgánica de la capa acuosa con diclorometano, se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio, se eliminaron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 5/1) dando lugar a las 4-alenil-2-ciclopentenonas **8**.

---

**2-[5-metil-3-oxo-5-(propa-1,2dien-1-il)ciclopent-1-en-1-il] malonato de dimetilo (8a)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 78 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5$

**Peso Molecular:** 264.28

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 264.0998. Encontrada:263.1035

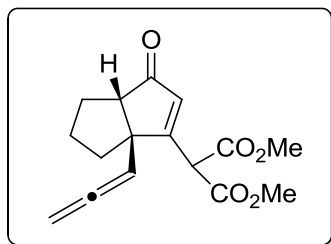
**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (s, 3H), 2.45 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 2.59 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.38 (s, 1H), 4.93 (dd,  $J = 6.6, 1.8$  Hz, 2H), 5.08 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.87 ( $\text{CH}_3$ ), 46.40, 50.32 ( $\text{CH}_2$ ), 51.26 (CH), 53.37 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 78.84 ( $\text{CH}_2$ ), 95.77 (CH), 132.78 (CH), 166.53 (2 x C), 173.37 (C), 206.14 (C), 207.67 (C).

---



**2-[(3a)-3-oxo-6a-(propa-1,2-dien-1-il)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentalen-1-il] malonato de dimetilo (8b)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 65 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

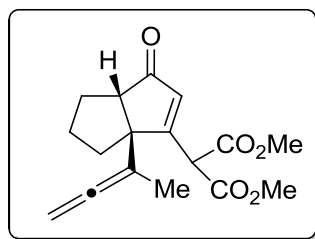
**Peso Molecular:** 290.31

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 290.1154. Encontrada: 290.1140

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.66 – 1.93 (m, 6H), 2.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) 4.41 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 5.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 24.97 (CH<sub>2</sub>), 30.46 (CH<sub>2</sub>), 33.98 (CH<sub>2</sub>) 52.59 (CH), 53.79 (2 x CH<sub>3</sub>), 58.43 (CH), 59.23 (C), 78.89 (CH<sub>2</sub>), 94.81 (CH), 134.80 (CH), 166.91 (2 x C), 171.57 (C), 208.46 (C), 210.51 (C).

**2-[(3a)-3-oxo-6a-(buta-2,3-dien-2-il)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentalen-1-il] malonato de dimetilo (8c)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 65 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 304.34

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 304.1311. Encontrada: 304.1305

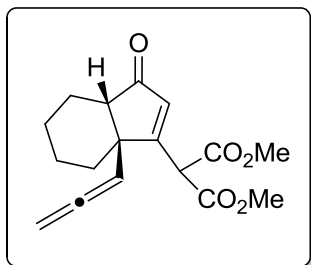
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 3H), 1.61 – 1.68 (m, 2H), 1.78 – 1.85 (m, 4H), 2.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.34 (s, 1H), 4.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.56 ( $\text{CH}_3$ ), 24.17 ( $\text{CH}_2$ ), 30.47 ( $\text{CH}_2$ ), 33.36 ( $\text{CH}_2$ ) 51.70 ( $\text{CH}$ ), 53.339 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 54.57 ( $\text{CH}$ ), 62.23 (C), 76.66 ( $\text{CH}_2$ ), 99.91 (C), 135.77 ( $\text{CH}$ ), 166.52 (2 x C), 171.03 (C), 207.34 (C), 210.401 (C).

---

**2-[(7a)-1-oxo-3a-(propa-1,2-dien-1-il)-3a,4,5,6,7a-hexahidropentalen-1H-indel-3-il] malonato de dimetilo (8d)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 75 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$

**Peso Molecular:** 304.34

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 304.1311. Encontrada: 304.1311

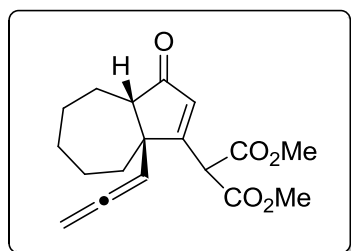
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 – 1.16 (m, 2H), 1.23 – 1.60 (m, 4H), 1.89 – 2.03 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.32 – 2.43 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 4.37 (s, 1H), 4.89 (dd,  $J = 6.6, 3.2$  Hz, 2H), 5.03 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.42 ( $\text{CH}_2$ ), 21.34 ( $\text{CH}_2$ ), 21.69 ( $\text{CH}_2$ ), 33.79 ( $\text{CH}_2$ ) 49.70 (C), 51.77 ( $\text{CH}$ ), 53.46 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 53.85 ( $\text{CH}$ ), 78.57 ( $\text{CH}_2$ ), 94.15 ( $\text{CH}$ ), 131.12 ( $\text{CH}$ ), 166.69 (2 x C), 172.95 (C), 207.32 (C), 208.87 (C).

---

**2-[(3a)-3-oxo-8a-(propa-1,2-dien-1-il)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidroazulen-1-il] malonato de dimetilo (8e)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 56 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$

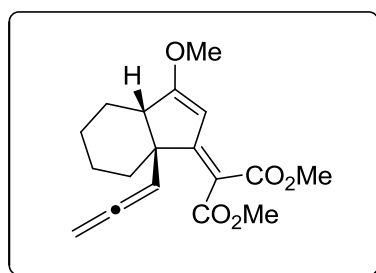
**Peso Molecular:** 318.36

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M + 1]^+$ : 319.1467. Encontrada: 319.1540

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 – 1.62 (m, 6H), 1.79-1.82 (m, 4H), 2.59 (dd,  $J = 8.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.38 (s, 1H), 4.92 (dd,  $J = 6.7, 2.3$  Hz, 2H), 5.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 23.68 ( $\text{CH}_2$ ), 26.81 ( $\text{CH}_2$ ), 27.09 ( $\text{CH}_2$ ), 30.79 ( $\text{CH}_2$ ), 33.32 ( $\text{CH}_2$ ), 51.32 (CH), 53.32 ( $\text{CH}_3$ ), 53.37 ( $\text{CH}_3$ ), 54.89 (C), , 57.68 (CH), 78.80 ( $\text{CH}_2$ ), 96.66 (CH), 133.57 (CH), 166.56 (2 x C), 171.68 (C), 207.69 (C), 209.11 (C).

**2-[(37a)-3-metoxi-7a-(propa-1,2-dien-1-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-1-ilideno] malonato de dimetilo (9)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 72 %

**$R_f$ :** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$

**Peso Molecular:** 318.36

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 318.1467. Encontrada:

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.16 (m, 1H), 1.27 – 1.39 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (dd,  $J = 6.4, 5.4$  Hz, 2H), 5.17 – 5.30 (t,  $J = 6.4$ , Hz, 1H), 6.46 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 21.31 ( $\text{CH}_2$ ), 21.504 ( $\text{CH}_2$ ), 21.98 ( $\text{CH}_2$ ), 33.56 ( $\text{CH}_2$ ) 48.84 (CH), 49.39 (C), 51.53 ( $\text{CH}_3$ ), 51.98 ( $\text{CH}_3$ ), 58.10 ( $\text{CH}_3$ ), 77.77 ( $\text{CH}_2$ ), 94.15 (CH), 99.49 (CH), 115.3 (C), 165.96 (C), 168.39 (C), 170.66 (C), 178.12 (C), 208.66 (C).

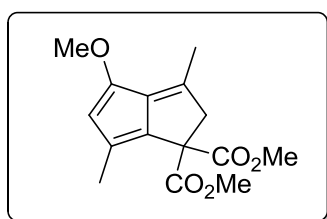
**Procedimiento general para la preparación de los sistemas pentafulveno 10, las ciclopentenonas 12 y del compuesto 14**

Sobre una disolución del correspondiente enolato de sodio **11** (0.65 mmol) preparado por el *procedimiento B* se adicionó a 0 °C el complejo carbeno **1** disuelto en THF (5 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura hasta la completa desaparición del complejo carbeno (seguido por TLC). Se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar a los sistemas pentafulveno **10**, las ciclopentenonas **12** y el compuesto **14**.

---

**4-metoxi-3,6-dimetilpentalen-1,1(2H)-dicarboxilato de dimetilo (10a)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 67 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 278.30

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 278.1154. Encontrada:

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.98 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 5.39 (s, 1H)

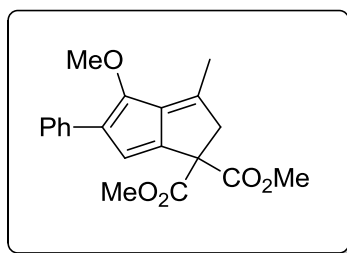
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.66 (CH<sub>3</sub>), 15.42 (CH<sub>3</sub>), 52.73 (CH<sub>3</sub>), 52.74 (CH<sub>3</sub>) 53.21 (CH<sub>2</sub>), 56.77 (CH<sub>3</sub>), 57.74 (C), 110.79 (CH), 125.90 (C), 129.26 (C), 140.19 (C), 147.33 (C), 151.28 (C), 170.64 (2 x C).

---

---

**4-metoxi-3-metil-5-fenil-pentalen-1,1(2H)-dicarboxilato de dimetilo (10b)**


---



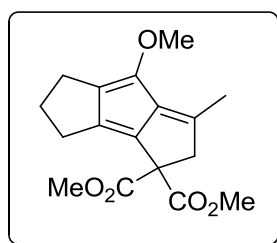
Aceite amarillo

**Rendimiento:** 72 %**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)**Fórmula Molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>**Peso Molecular:** 340.37**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 340.1311. Encontrada:<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 6.46 (s, 1H), 7.19 – 7.30 (m, 1H), 7.33 – 7.45 (m, 2H), 7.70 – 7.82 (m, 2H).<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.26 (CH<sub>3</sub>), 53.07 (CH<sub>2</sub>), 53.21 (2 x CH<sub>3</sub>), 58.14 (C), 61.24 (CH<sub>3</sub>), 117.80 (CH), 126.85 (CH), 127.09 (2 x CH), 128.35 (2 x CH), 133.75 (C), 134.94 (C), 136.32 (C), 141.23 (C), 144.33 (C), 152.17 (C), 170.12 (2 x C).

---

**7-metoxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[a]pentalen-4,4(5H)-dicarboxilato de dimetilo (10c)**


---



Aceite amarillo

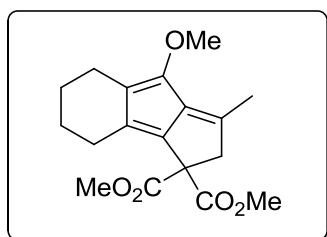
**Rendimiento:** 92 %**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>**Peso Molecular:** 304.34**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 304.1311. Encontrada: 304.1325<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.11 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.11 ( $\text{CH}_3$ ), 24.39 ( $\text{CH}_2$ ), 26.45 ( $\text{CH}_2$ ), 30.48 ( $\text{CH}_2$ ), 52.38 ( $\text{CH}_2$ ), 52.72 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 57.17 (C), 57.75 ( $\text{CH}_3$ ), 120.00 (C), 130.75 (C), 140.40 (C), 141.09 (C), 145.09 (C), 145.07 (C), 145.72 (C), 170.59 (2 x C).

---

**8-metoxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*a*]inden-3,3(2*H*)-dicarboxilato de dimetilo (10d)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 81 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$

**Peso Molecular:** 318.36

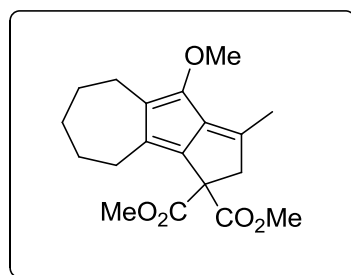
**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 318.1467. Encontrada:

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.50 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.76 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.62 ( $\text{CH}_3$ ), 23.07 ( $\text{CH}_2$ ), 23.12 ( $\text{CH}_2$ ), 23.79 ( $\text{CH}_2$ ), 24.37 ( $\text{CH}_2$ ), 52.66 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 52.94 ( $\text{CH}_2$ ), 57.78 (C), 60.47 ( $\text{CH}_3$ ), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 142.74 (C), 146.20 (C), 170.37 (2 x C).

---

**9-metoxi-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]azulen-3,3(4H)-dicarboxilato de dimetilo (10e)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 59 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

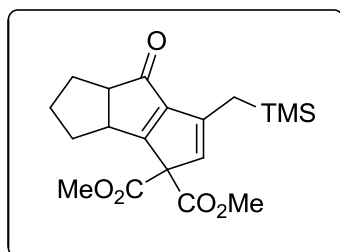
**Peso Molecular:** 332.39

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 332.1624. Encontrada:

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.54 – 1.79 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.76 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.73 (CH<sub>3</sub>), 26.11 (CH<sub>2</sub>), 28.50 (CH<sub>2</sub>), 29.38 (CH<sub>2</sub>), 29.82 (CH<sub>2</sub>), 32.80 (CH<sub>2</sub>), 52.84 (2 x CH<sub>3</sub>), 53.20 (CH<sub>2</sub>), 57.79 (C), 62.38 (CH<sub>3</sub>), 127.59 (C), 135.75 (C), 140.00 (C), 140.66 (C), 142.72 (C), 145.34 (C), 170.69 (2 x C).

**7-oxo-6-[(trimetilsilil)metil]-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-ciclopenta[*a*]pentalen-4,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo (12a)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 76 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Si

**Peso Molecular:** 362.49

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 362.1567. Encontrada: 362.1556

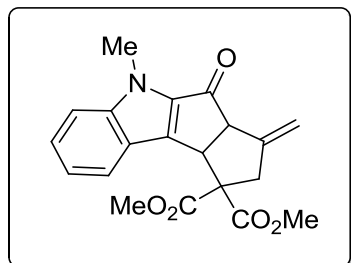
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.12 (s, 9H), 1.30 – 1.46 (m, 1H), 1.51 – 1.77 (m, 4H), 1.80 – 2.02 (m, 1H), 2.84 (td, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.56 (td, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 6.36 (s, 1H)..

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.21 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 25.50 ( $\text{CH}_2$ ), 27.40 ( $\text{CH}_2$ ), 29.39 ( $\text{CH}_2$ ), 30.34 ( $\text{CH}_2$ ), 48.19 (CH), 52.20 (CH), 53.65 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 61.48 (C), 89.70 (C), 101.07 (C), 135.13 (C), 168.54 (C), 173.84 (2 x C), 212.01(C).

---

**5-metil-3-metilen-4-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-pentalen[2,1-b]indol-1,1(5H,9cH)-dicarboxilato de dimetilo (12b)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 51 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

**Peso Molecular:** 353.37

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 353.1263. Encontrada: 353.12813

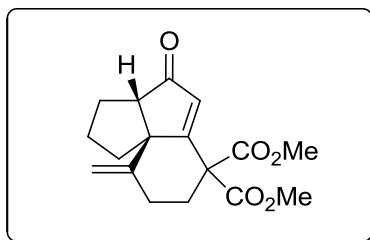
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 (s, 3H), 2.74 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.02 – 3.13 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (s, 3H + H), 3.93 (s, 3H), 4.85 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.11 – 7.20 (m, 1H), 7.30 – 7.49 (m, 2H), 7.57 – 7.69 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.51 ( $\text{CH}_3$ ), 39.92 ( $\text{CH}_2$ ), 45.14 (C), 53.30 ( $\text{CH}_3$ ), 53.63 ( $\text{CH}_3$ ), 61.72 (C), 63.56 (CH), 111.50 ( $\text{CH}_2$ ), 111.55 (CH), 121.04 (CH), 122.86 (CH), 123.12 (C), 127.48 (CH), 139.55 (C), 140.78 (C), 142.94 (C), 145.618 (C), 170.54 (C), 171.92 (C), 191.94 (C).

---



**(3a,9a)-9-metilen-4-oxo-2,3,3c,4,8,9-hexahidro-1H-ciclopenta[c]inden-6,6(7H)-dicarboxilato de dimetilo (14)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 72 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 304.34

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 304.1311. Encontrada: 304.1313

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.52 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 3H), 2.11-2.12 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.93-2.95 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.75 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.97 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.88 (CH<sub>2</sub>), 27.87 (CH<sub>2</sub>), 29.65 (CH<sub>2</sub>), 33.19 (CH<sub>2</sub>), 39.67 (CH<sub>2</sub>), 53.20 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.78 (CH), 59.26 (C), 61.81 (C), 107.02 (CH<sub>2</sub>), 130.90 (CH), 150.19 (C), 168.69 (C), 169.83 (C), 174.38 (C), 209.87 (C).

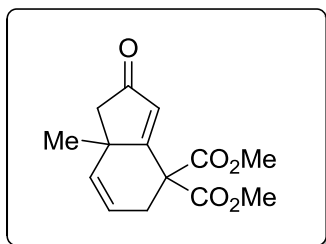
**Procedimiento general para la síntesis de los sistemas bicíclicos y tricíclicos angulares 15**

Sobre una disolución de la correspondiente 4-alenil-2-ciclopentenona **8** en 1,2-dicloroetano anhidro (1 mL) se adicionó, en un tubo de carrusel y bajo atmósfera de argón, una disolución del catalizador (5 mol%). El catalizador de oro se prepara disolviendo 1 equivalente del correspondiente complejo de oro y 1 equivalente de la sal de plata en 1 mL de 1,2 dicloroetano anhidro. A continuación, se lleva a reflujo del disolvente la reacción y se mantiene agitando durante 12 horas. Se eliminan disolventes a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 20/1) dando lugar a los sistemas **15**, como productos de reacción.

---

**7a-metil-2-oxo-5,7a-dihidro-1H-inden-4,4(2H)-dicarboxilato de dimetilo (15a)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 75 %

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 264.27

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 264.0998. Encontrada:

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 (s, 5H), 1.59 (s, 4H), 2.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 17.5, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 5H), 5.63 – 5.85 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H).

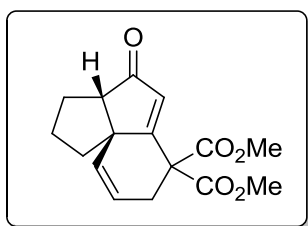
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.62 (CH<sub>3</sub>), 23.07 (CH<sub>2</sub>), 23.12 (CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 24.37 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>2</sub>), 57.78 (C), 60.47 (CH<sub>3</sub>), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 142.74 (C), 146.20 (C), 170.37 (2 x C).

---

---

**(3a, 9a)4-oxo-2,3,3a,4-tetrahydro-1-H-ciclopenta[c]indeno-6,6(7H)-dicarboxilato de dimetilo (15b)**

---



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 95 %

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

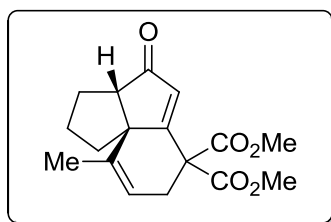
**Peso Molecular:** 290.31

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 290.1154. Encontrada:290.1160

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.11 – 1.36 (m, 4H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 17.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 8.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.62 (CH<sub>3</sub>), 23.07 (CH<sub>2</sub>), 23.12 (CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 24.37 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>2</sub>), 57.78 (C), 60.47 (CH<sub>3</sub>), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 142.74 (C), 146.20 (C), 170.37 (2 x C).

**(3a, 9a)-9-metil-4-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1-H-ciclopenta[c]indeno-6,6(7H)-dicarboxilato de dimetilo (15c)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 97 %

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

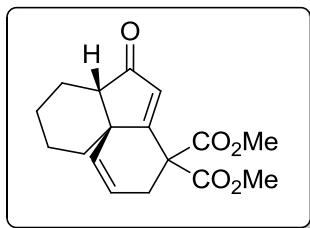
**Peso Molecular:** 304.38

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 304.1311. Encontrada: 304.1324

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.11 – 1.36 (m, 4H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 17.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 8.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.62 (CH<sub>3</sub>), 23.07 (CH<sub>2</sub>), 23.12 (CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 24.37 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>2</sub>), 57.78 (C), 60.47 (CH<sub>3</sub>), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 142.74 (C), 146.20 (C), 170.37 (2 x C).

**(6a, 10a)-6-oxo-6,6a,7,8,9,10-hexahidrobenzo[c]indeno-4,4(3H)-dicarboxilato de dimetilo (15d)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 97 %

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 304.38

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 304.1311. Encontrada: 304.1311

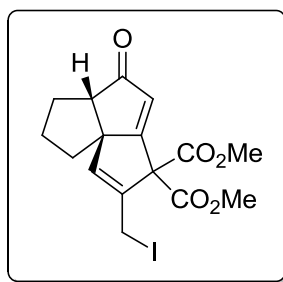
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.11 – 1.36 (m, 4H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J* = 17.5, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 17.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 8.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.93 (CH<sub>2</sub>), 21.22 (CH<sub>2</sub>), 22.21 (CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 24.37 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>2</sub>), 57.78 (C), 60.47 (CH<sub>3</sub>), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 169.14 (C), 169.65 (2 x C), 175.34 (C), 206.5 (C)

**Procedimiento general para la síntesis del sistema tricíclico angular 16**

Sobre una disolución de la correspondiente 4-alenil-2-ciclopentenona **8b** en diclorometano anhidro (1 mL) se adicionó, en un matraz schlenk y bajo atmósfera de argón, trietilamina (1 equivalente) y SnCl<sub>4</sub> (1 equivalente, 1M en diclorometano) a temperatura ambiente. Tras una hora se adicionó un equivalente de yodo molecular y después de un minuto se trató la mezcla de reacción con una disolución de HCl (10 mL, 2% v/v). Se extrajo la materia orgánica de la fase acuosa y se trató con una disolución saturada de NaHSO<sub>4</sub> (10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se eliminaron disolventes a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar al sistema triquinano angular **16** con un 67% de rendimiento.

**(5a, 8a)-2-(yodometil)-5-oxo-5a,6,7,8-tetrahidrociclopenta[c]pentaleno-3,3(5H)-dicarboxilato de dimetilo (16)**



Aceite amarillo

**Rendimiento:** 67 %

**R<sub>f</sub>:** 0.45(hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 416.21

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 416.021. Encontrada:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 (s, 5H), 1.59 (s, 4H), 2.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 17.5, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 5H), 5.63 – 5.85 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.62 (CH<sub>3</sub>), 23.07 (CH<sub>2</sub>), 23.12 (CH<sub>2</sub>), 23.79 (CH<sub>2</sub>), 24.37 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>2</sub>), 57.78 (C), 60.47 (CH<sub>3</sub>), 126.15 (C), 130.14 (C), 131.36 (C), 140.12 (C), 142.74 (C), 146.20 (C), 170.37 (2 x C).

### CAPÍTULO 3: Carbociclación [3 + 2] de complejos alquín-carbénico de Fischer con reactivos alquén-illitio: síntesis de 2-ciclopentenonas por carbociclación pseudo-Pauson-Khand intermolecular

#### Preparación de los complejos carbénico 1

Los complejos carbénico de Fischer **1d**, **h-1**<sup>227</sup>, **1e**<sup>228</sup> y **1m-o**<sup>229</sup> fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

Los bromoalquenos comerciales ( $\beta$ -bromoestireno,  $\alpha$ -bromoestireno, 2-bromopropeno, 1-bromo-2-metilpropeno, 2-bromo-3-metil-2-buteno, bromometilciclohexano) o los sintetizados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía [(*Z*)- y (*E*)-1-bromo-2-fenilpropeno<sup>230</sup>, 1-bromociclohexeno<sup>231</sup>, 1-bromo-2-metilciclohexeno<sup>232</sup>, 1-bromo-2-metilciclopenteno<sup>233</sup>, 1-bromo-2-etilciclopenteno<sup>234</sup>, y (*Z/E*)-1-bromo-2-metil-4-fenil-2-buteno<sup>235</sup>].

Las sales de cobre fueron adquiridas comercialmente al igual que los reactivos empleados como electrófilos.

El auxiliar quiral (–)-8-fenilmentol<sup>236</sup> y los alcoxiacetilenos derivados de alcoholes quirales<sup>237</sup> se obtuvieron siguiendo los procedimientos descritos.

#### Procedimiento general para la preparación de los reactivos alquén-illitio 17

---

<sup>227</sup> K. S. Chan, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5229-5236.

<sup>228</sup> J. Barluenga, M. Fañanás-Mastral, M. A. Palomero, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7682-7700.

<sup>229</sup> J. Barluenga, R. B. de la Rúa, D. de Súa, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981-4983.

<sup>230</sup> K. van Alem, G. Belder, G. Lodder, H. Zuilhof, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 179-190.

<sup>231</sup> A. Spaggiari, D. Vaccari, P. Davoli, G. Torre, F. Prati, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216-2219.

<sup>232</sup> E. Shirakawa, Y. Imazaki, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 5088-5090.

<sup>233</sup> E. Hupe, D. Denisenko, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9187-9198.

<sup>234</sup> Ref 14.

<sup>235</sup> T. Sasaki, S. Eguchi, M. Tanida, F. Nakata, T. Esaki, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1579-1586.

<sup>236</sup> Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203.

<sup>237</sup> Khann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13.

Los reactivos alquenillitio fueron preparados in situ por la adición de de *tert*-butillitio (1.6 M en hexano, 1,8 mmol) sobre una disolución del correspondiente bromoalqueno (1 mmol) en THF (3 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , posteriormente se llevó la reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo la agitación 20 minutos para completar su formación.

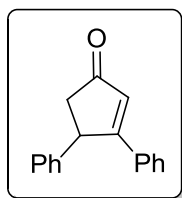
### Procedimiento general para la preparación de las 2-ciclopentenonas **18** y **24**

Sobre una disolución del correspondiente reactivo alquenillitio **17** a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionó, goteando durante una hora, una disolución del complejo carbeno **1** en THF (4 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura durante una hora y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se paró la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se hidrolizó con  $\text{HCl}_{\text{conc}}$  (1 mL) en DCM (10 mL). Se extrajo la materia orgánica de la fase acuosa con DCM (2 x 15 mL), se expuso al aire y a la luz para descoordinar las especies metálicas, se concentraron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar a las 2-ciclopentenonas **18** y **24**.

---

#### (4*R*)/(4*S*)-3,4-Diphenyl-2-cyclopentenone (**18a**)

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 70 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$

**Peso Molecular:** 234.30

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 234,1045. Encontrada: 234,2925.

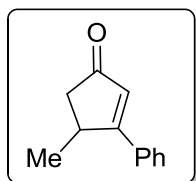
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.19$  (dd,  $J = 18.3, 2.5$ , 1H),  $3.62$  (dd,  $J = 18.3, 7.4$ , 1H),  $3.81$  (dd,  $J = 7.4, 2.6$  Hz, 1H),  $6.68$  (s, 1H),  $7.23$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H),  $7.27$ - $7.35$  (m, 3H),  $7.50$  (m, 3H),  $7.76$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 38.5 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (2 x CH), 127.7 (CH), 128.7 (2 CH), 128.9 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 131.6 (CH), 133.7 (C), 139.8 (C), 172.9 (C), 208.5 (C)

---

**(4R)/(4S)-4-Methyl-3-phenyl-2-cyclopentenone (18b)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 73 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O

**Peso Molecular:** 172.22

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 172.0882. Encontrada: 172.0879.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.8, 6.6 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.58-7.59 (m, 2H)

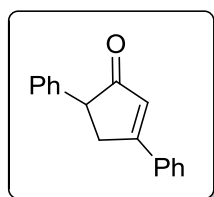
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 20.7 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 127.3 (2 x CH), 127.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 130.8 (CH), 133.5 (C), 179.5 (C), 208.4 (C)

---

---

**(5R)/(5S)-3,5-Diphenyl-2-cyclopentenone (18c)**

---



Sólido blanco

**Rendimiento:** 61 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O

**Peso Molecular:** 234.30

**Pto. Fusión:** 108-110 °C

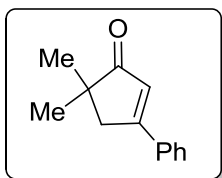
**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 234,1045. Encontrada: 234,1037.



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.46 (dd,  $J$  = 18.8, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 18.8, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 8H), 7.50-7.55 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 129.2 (CH), 130.8 (CH), 133.2 (C), 142.5 (C), 175.1 (C), 208.1 (C)

### 5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-cyclopentenone (18d)



Sólido blanco

**Rendimiento:** 78 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$

**Peso Molecular:** 186.25

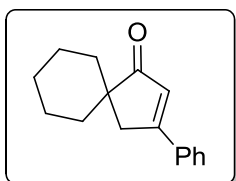
**Pto. Fusión:** 86-87 °C

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 186.1039. Encontrada: 186.1037.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): = 1.17 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.66-7.67 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 44.2 (C), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 124.8 (CH), 126.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 131.2 (CH), 134.1 (C), 170.5 (C), 213.9 (C)

### 3-Phenylspiro[4,5]-2-decen-1-one (18e)



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$

**Peso Molecular:** 226.31

---

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 226.1358. Encontrada: 226.1352.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.30-1.44$  (m, 5H), 1.62-1.79 (m, 5H), 2.93 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 2H)

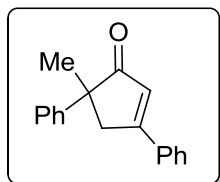
**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 23.1$  (2 x  $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 (C), 125.3 (CH), 126.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 131.1 (CH), 134.2 (C), 171.1 (C), 213.9 (C)

---

---

**(5R)/(5S)-5-Methyl-3,5-diphenyl-2-cyclopentenone (18f)**

---



Sólido blanco

**Rendimiento:** 72 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$

**Peso Molecular:** 248.32

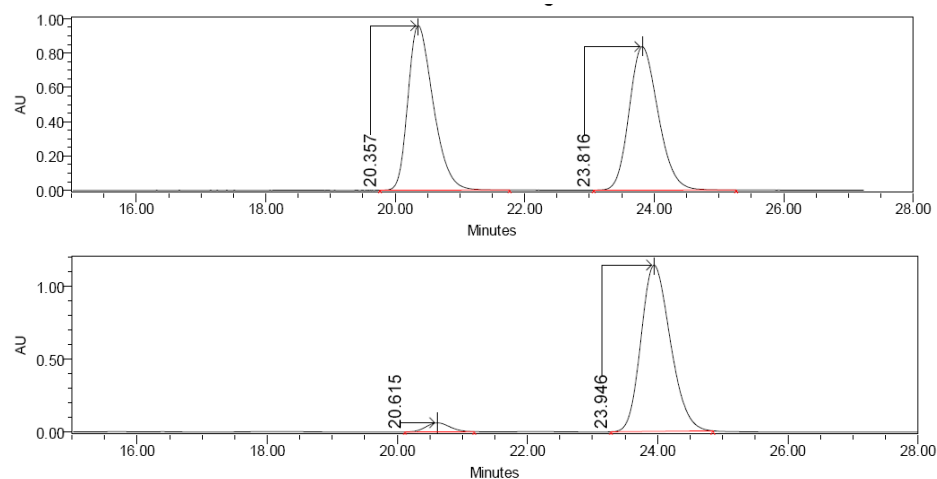
**Pto. Fusión:** 109-111°C

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 248.1195. Encontrada: 248.1195.

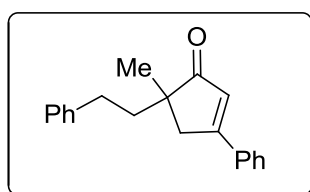
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.68$  (s, 3H), 3.22 (dd,  $J = 18.3, 1.7$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 18.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 5H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 24.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (C), 125.4 (CH), 126.0 (2 x CH), 126.6 (CH), 127.0 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 131.5 (CH), 133.8 (C), 144.0 (C), 171.4 (C), 211.1 (C)

**(5S)-5-Methyl-3,5-diphenyl-2-cyclopentenone [(+)-24h]** se obtuvo con un 48% de rendimiento y un 92% de ee.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18f** [columna Chiracel OD-H, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}}$  280 nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 93:07, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 20.6 min (minoritario), 23.9 min (mayoritario).



### **(5S)/(5S)--5-Methyl-5-phenethyl-3-phenylcyclopent-2-enone (18g)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 41 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$

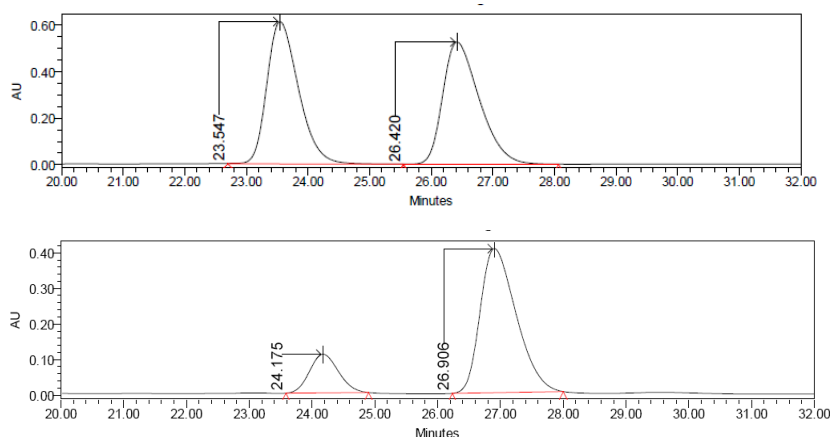
**Peso Molecular:** 277.37

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 277.1592. Encontrada: 277.1589.

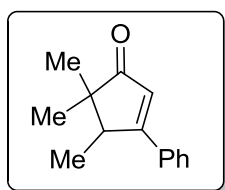
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.24 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.3 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (C), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 131.3 (CH), 134.0 (C), 142.0 (C), 171.0 (C), 213.2 (C)

**(5S)-5-Methyl-5-phenethyl-3-phenylcyclopent-2-enone [(-)-24j]** se obtuvo con un 41% de rendimiento y un 64% de ee.  $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$  (*c* 0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18g** [columna Chiracel OD-H, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\max}$  278.8 nm, *n*-Hexano: *i*-PrOH = 95:05, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 24.1 min (minoritario), 26.9 min (mayoritario).



#### **4R)/(4S)-4,5,5-Trimethyl-3-phenyl-2-cyclopentenone (18h)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 85 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O

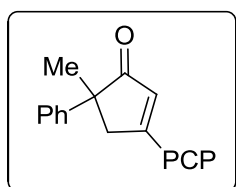
**Peso Molecular:** 201.28

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 201.1272. Encontrada: 201.1279.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.13$  (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.15-3.21 (dc,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.58-7.59 (m, 2H)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 16.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 47.3 (CH), 48.1 (C), 124.9 (CH), 127.3 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 130.6 (CH), 133.9 (C), 177.0 (C), 213.7 (C)

**(5S)/(5R)-3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5-phenyl-2-cyclopentenone (18i)**



Sólido blanco

**Rendimiento:** 62 %

**$R_f$ :** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}$

**Peso Molecular:** 282.76

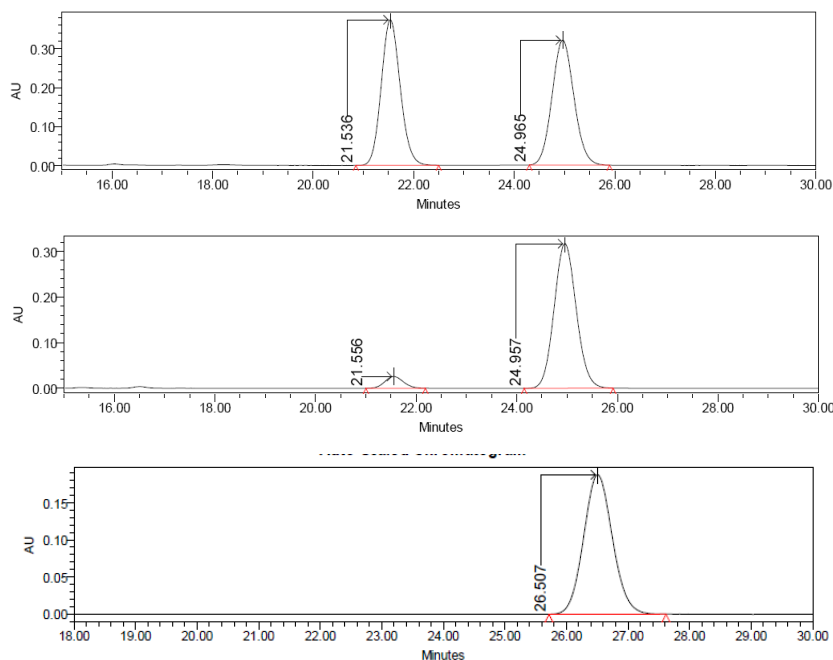
**Pto. Fusión:** 118-119°C

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 282.0811. Encontrada: 282.0820.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.66$  (s, 3H), 3.19 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.34-7.35 (m, 5H), 7.46-7.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.63-7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 (C), 125.7 (CH), 125.9 (2 x CH), 126.7 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 132.2 (C), 137.6 (C), 143.8 (C), 169.8 (C), 210.8 (C)

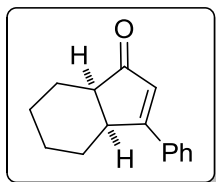
**(5S)-3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5-phenyl-2-cyclopentenone [(+)-24i]** se obtuvo con un 55% de rendimiento y un 87% de ee (> 99% tras recristalizar con *n*-Hexano: *i*-PrOH; 20:1).  $[\alpha]_D^{25} = + 8^\circ$  (*c* 0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18i** [columna Chiracel IC, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}} = 290.7$  nm, *n*-Hexano: *i*-PrOH = 80:20, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 21.5 min (minoritario), 24.9 min (mayoritario).



---

**(3a*S*,7a*R*)/(3a*R*,7a*S*)-3-Phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1-one (18j)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 72 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O

**Peso Molecular:** 212.29

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 212.1195. Encontrada: 212.1195.

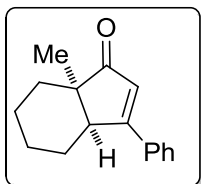
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.24-1.34 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>) 30.8 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH), 47.6 (CH), 125.2 (CH), 127.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 130.9 (CH), 133.4 (C), 177.6 (C), 210.1 (C)

---

**(3a*S*,7a*R*)/(3a*R*,7a*S*)-3-Phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1-one (18k)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 72 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O

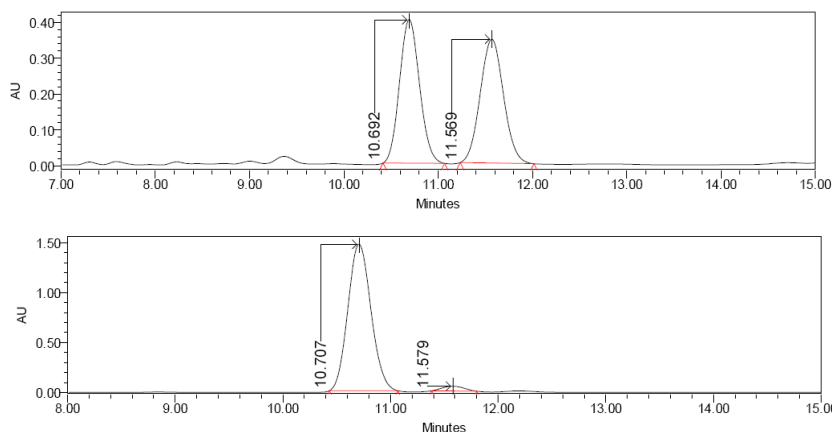
**Peso Molecular:** 212.29

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 212.1195. Encontrada: 212.1195.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.24-1.34 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 22.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $22.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $22.5$  ( $\text{CH}_2$ )  $30.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $40.5$  ( $\text{CH}$ ),  $47.6$  ( $\text{CH}$ ),  $125.2$  ( $\text{CH}$ ),  $127.1$  ( $2 \times \text{CH}$ ),  $128.9$  ( $2 \times \text{CH}$ ),  $130.9$  ( $\text{CH}$ ),  $133.4$  ( $\text{C}$ ),  $177.6$  ( $\text{C}$ ),  $210.1$  ( $\text{C}$ )

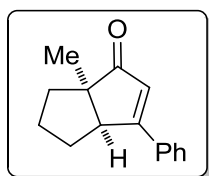
**(3aR,7aR)-3-(4-Clorofenil)-7a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-1-ona [(+)-24g]** se obtuvo con un 45% de rendimiento y un 94% de ee  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +143^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18k** [columna Chiracel IA, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}} = 285.9$  nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 90:10, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 10.7 min (minoritario), 11.6 min (mayoritario).




---

**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-6a-Methyl-3-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18l)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 65 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$

**Peso Molecular:** 212.29

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 212.1195. Encontrada: 212.1199.

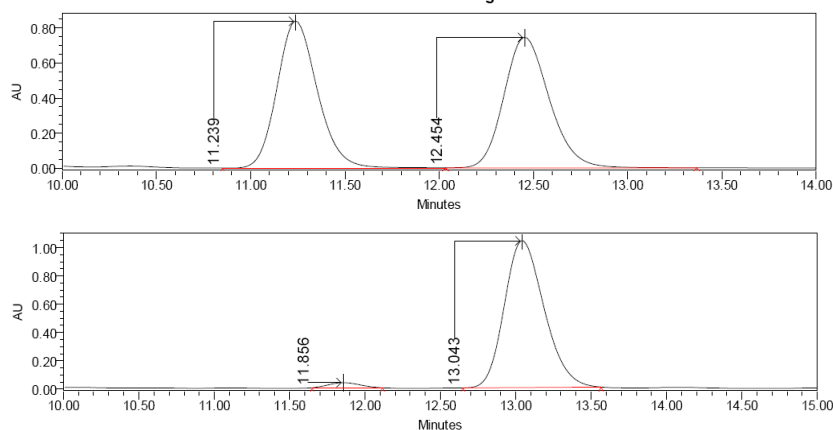


$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.31$  (s, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 3.37 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.66-7.68 (m, 2H)

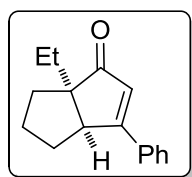
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 22.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 (CH), 56.3 (C), 126.3 (CH), 127.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 131.0 (CH), 133.4 (C), 174.8 (C), 214.3 (C)

**(3aR,6aR)-6a-Methyl-3-phenyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one**

**[(-)-24a]** se obtuvo con un 61% de rendimiento y un 95% de ee  $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18l** [columna Chiracel OD-H, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}} = 290.7$  nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 93:07, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 11.8 min (minoritario), 13.0 min (mayoritario).



**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-3-(4-Chlorophenyl)-6a-ethyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18m)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 58 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}$

**Peso Molecular:** 260.10

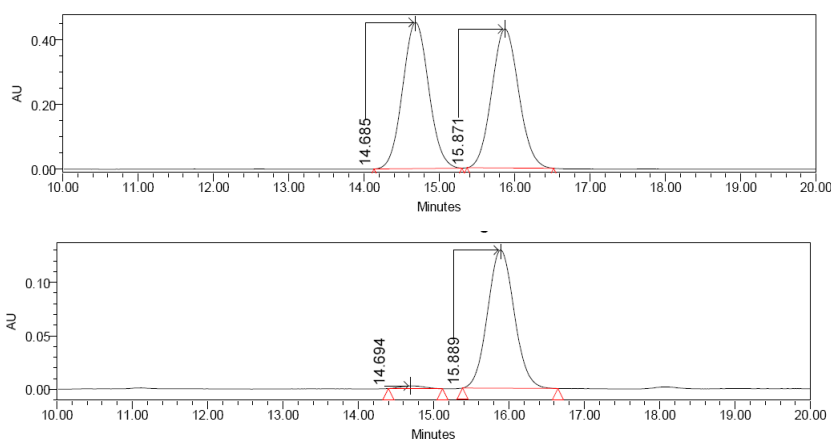
**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 260.0968. Encontrada: 260.0963.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.27-1.33 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 6.50 (1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H)

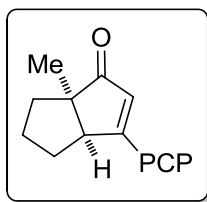
**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.4 (CH), 61.1 (C), 127.9 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 131.8 (C), 137.0 (C), 173.8 (C), 214.0 (C)

**(3*aR*,6*aR*)-3-(4-Chlorophenyl)-6*a*-ethyl-4,5,6,6*a*-tetrahydropentalen-**

**1(3*aH*)-one [(-)-24*e*]** se obtuvo con un 63% de rendimiento y un 84% de ee  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  =  $-31^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18*m*** [columna Chiracel OD-H, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}}$  = 285.9 nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 95:05, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 14.7 min (minoritario), 15.9 min (mayoritario).



**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-3-(4-Chlorophenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18n)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClO

**Peso Molecular:** 240.10

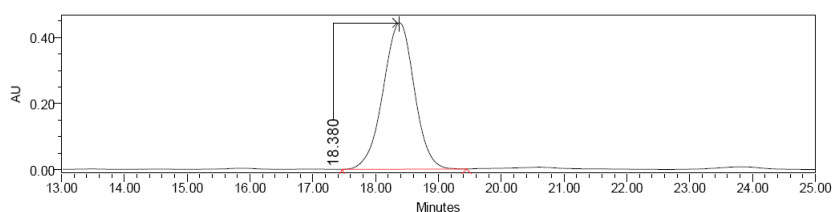
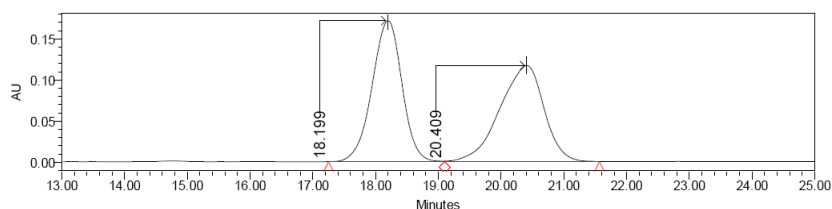
**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 246.081. Encontrada: 246.08.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (s, 3H), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.7 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>) 53.6 (CH), 56.4 (C), 126.6 (CH), 129.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 129.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 131.9 (C), 137.0 (C), 173.1 (C), 213.9 (C)

**(3aR,6aR)-3-(4-Chlorophenyl)-6a-ethyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one [(-)-24b]**

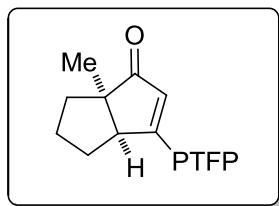
se obtuvo con un 62% de rendimiento y un valor de > 99% de ee [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -95° (c 0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18n** [columna Chiracel IA, 250 x 4.6 mm; λ<sub>max</sub> = 285.9 nm, *n*-Hexano: *i*-PrOH = 95:05, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 18.4 min (minoritario), 20.4 min (mayoritario).



---

**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-3-(4-Trifluoromethylphenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18o)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 71 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O

**Peso Molecular:** 280.11

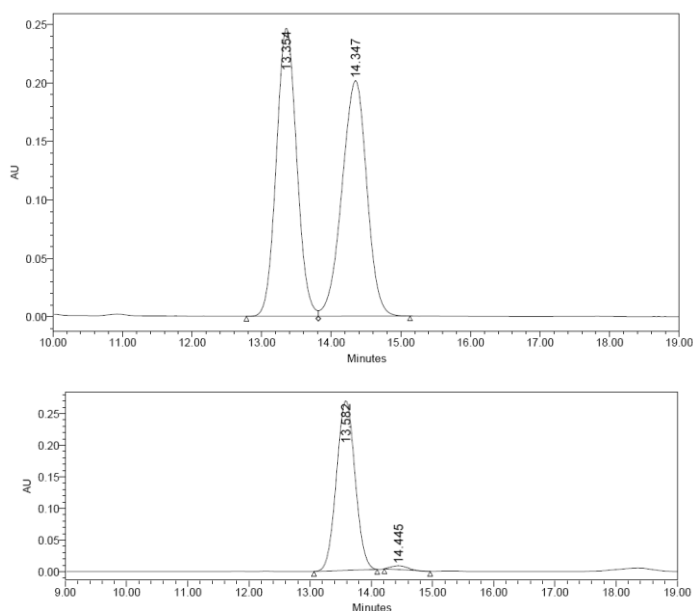
**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 280.1075. Encontrada: 280.1075.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.30 (s, 3H), 1.31-1.73 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 22.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}$ ), 56.4 (C), 124.0 (q,  $J = 272$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.7 (q,  $J = 3.7$  Hz, 2 x CH), 128.0 (2 x CH), 128.2 (CH), 131.9 (q,  $J = 32$  Hz, C), 137.1 (C), 173.1 (C), 213.9 (C)

$^{19}\text{F}$ -RMN (282 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = -63.24$ .

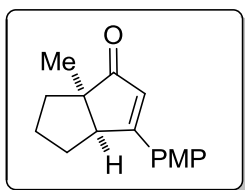
**(3aR,6aR)-3-(4-Trifluorophenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one [(+)-24b]** se obtuvo con un 52% de rendimiento y un 96% de ee  $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18o** [columna Chiracel IA, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}} = 274.5$  nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 95:05, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 14.4 min (minoritario), 13.6 min (mayoritario).



---

**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-3-(4-Methoxyphenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18p)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 58 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

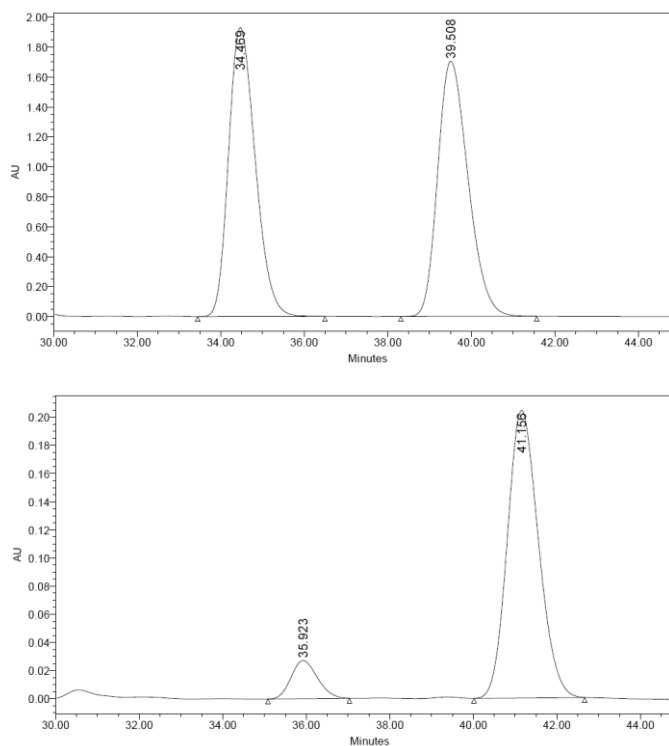
**Peso Molecular:** 242.14

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 242.1307. Encontrada: 242.1302.

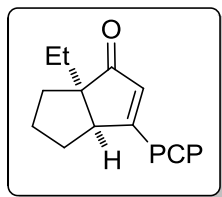
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (s, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 3.3 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 (C), 115.3 (2 x CH), 124.2 (CH), 126.0 (C), 129.6 (2 x CH), 161.9 (C), 174.4 (C), 214.0 (C)

**(3a*R*,6a*R*)-3-(4-Methoxyphenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3a*H*)-one [(-)-24d]** se obtuvo con un 45% de rendimiento y un 80% de ee [ $\alpha$ ] $^{25}_{\text{D}}$  =  $-42^\circ$  ( $c$  0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18p** [columna Chiracel AD-H, 250 x 4.6 mm;  $\lambda_{\text{max}} = 306.6$  nm,  $n$ -Hexano:  $i$ -PrOH = 90:10, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 35.9 min (minoritario), 41.1 min (mayoritario).



**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-3-(4-Chlorophenyl)-6a-ethyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (18q)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 58 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClO

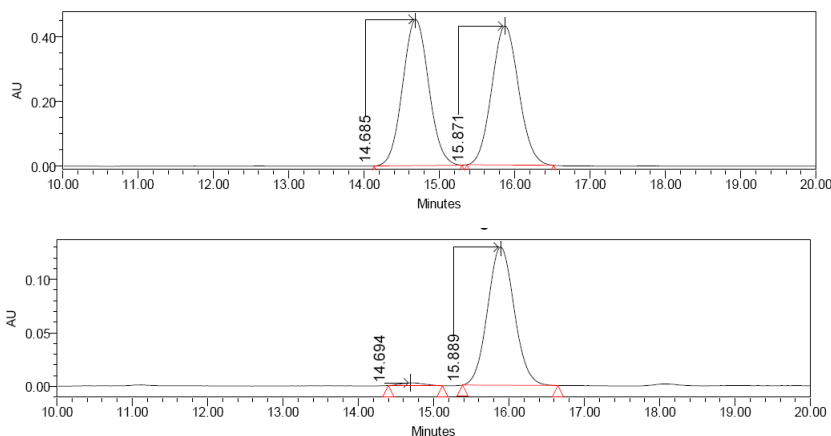
**Peso Molecular:** 260.10

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 260.0968. Encontrada: 260.0963.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.27-1.33 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.50 (1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)

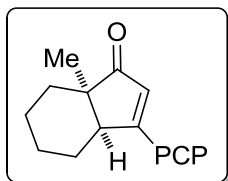
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.7 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 61.1 (C), 127.9 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 131.8 (C), 137.0 (C), 173.8 (C), 214.0 (C).

**(3aR,6aR)-3-(4-Chlorophenyl)-6a-ethyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one [(-)-24f]** se obtuvo con un 63% de rendimiento y un 84% de ee [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 31° (*c* 0.1, EtOH); el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC en comparación con el compuesto racémico **18q** [columna Chiracel OD-H, 250 x 4.6 mm; λ<sub>max</sub> = 285.9 nm, *n*-Hexano: *i*-PrOH = 95:05, 0.6 mL/min]; tiempos de retención: 14.7 min (minoritario), 15.9 min (mayoritario).





**(3aR,7aR)/(3aS,7aS)-3-(4-Chlorophenyl)-7a-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-one (3r)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 58 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClO

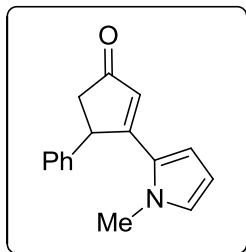
**Peso Molecular:** 260.10

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 260.0968. Encontrada: 260.0970.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19 (s, 3H), 1.36-1.72 (m, 6H), 1.92-2.12 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.53-7.56 (m, *J* = 9.0 Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (C), 48.9 (CH), 125.7 (CH), 128.5 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 132.2 (C), 136.7 (C), 174.8 (C), 213.4 (C)

**(4R)/(4S)-3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-phenyl-2-cyclopentenone (18s)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 75 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO

**Peso Molecular:** 237.30

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 237.1148. Encontrada: 237.1150.

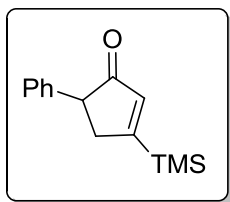
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.36 (dd, *J* = 18.6, 1.7 Hz, 1H), 3.02 (m, *J* = 18.6, 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.05-6.07 (m, 1H), 6.38-6.40 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.79-6.80 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 ( $\text{CH}_3$ ), 109.1 ( $\text{CH}$ ), 117.9 ( $\text{CH}$ ), 123.0 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 126.9 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.14 ( $\text{C}$ ), 129.0 (2 x  $\text{CH}$ ), 130.0 ( $\text{CH}$ ), 144.0 ( $\text{C}$ ), 164.6 ( $\text{C}$ ), 208.3 ( $\text{C}$ )

---

**(5R)/(5S)-3-Trimethylsilyl-5-phenyl-2-cyclopentenone (18t)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 50 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OSi}$

**Peso Molecular:** 237.30

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 230.1127. Encontrada: 230.1131.

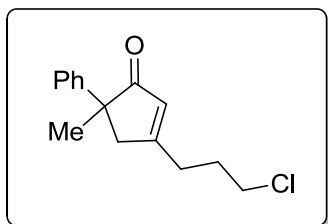
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.28$  (s, 9H), 2.80-2.88 (dt,  $J = 18.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $J = 18.9, 7.0, 2.1$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 1H), 6.45 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12-7.15 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -2.4$  (3 x  $\text{CH}_3$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.8 (2 x  $\text{CH}$ ), 139.9 ( $\text{C}$ ), 140.2 ( $\text{CH}$ ), 183.6 ( $\text{C}$ ), 210.0 ( $\text{C}$ )

---

**(5R)/(5S)-3-Trimethylsilyl-5-phenyl-2-cyclopentenone (18u)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$

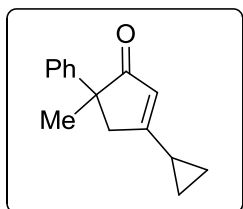
**Peso Molecular:** 212.29

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 212.1201. Encontrada: 212.1209.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.92-0.95 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.4, 1.6 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 18.4, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 9.9 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (C), 125.1 (CH), 125.8 (2 x CH), 126.5 (CH), 128.5 (2 x CH), 144.1 (C), 183.0 (C), 210.8 (C)

**(5R)/(5S)-3-Trimethylsilyl-5-phenyl-2-cyclopentenone (18v)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 68 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O

**Peso Molecular:** 212.29

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 212.1201. Encontrada: 212.1209.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.92-0.95 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.4, 1.6 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 18.4, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 9.9 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (C), 125.1 (CH), 125.8 (2 x CH), 126.5 (CH), 128.5 (2 x CH), 144.1 (C), 183.0 (C), 210.8 (C)

**Procedimiento general para la preparación de los compuestos 4**

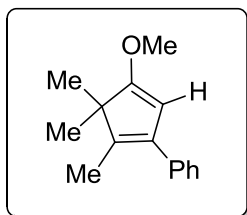
Sobre una disolución del alquencilitio **2h** (1mmol) a -78 °C, se adicionó, goteando durante una hora, una disolución del complejo carbeno **1a** (0.8 mmol) en THF (4 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura durante una hora y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) (**4a-H**) o DCl-D<sub>2</sub>O (**4a-D**) y se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo, disuelto en hexano/acetato de etilo (40:1), se expuso al aire y a la luz con objeto de

descoordinar las especies metálicas, se concentraron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$  desactivada, hexano/acetato de etilo 10/1) dando lugar a los compuestos **4**.

---

### (1-Methoxy-4,5,5-trimethyl-3-phenylcyclopentadiene (19-H))

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 71 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$

**Peso Molecular:** 214.30

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 214.1358. Encontrada: 214.1355.

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (s, 6H), 1.93 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H)

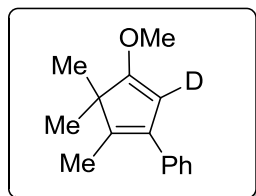
**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.2$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 51.0 (C), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 96.8 (CH), 126.2 (CH), 128.4 (4 x CH), 131.4 (C), 134.8 (C), 137.6 (C), 172.9 (C)

---

---

### 2-Deutero-1-methoxy-4,5,5-trimethyl-3-phenylcyclopentadiene (19-D)

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 68 %, 94% D

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{DO}$

**Peso Molecular:** 215.30

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 215.1420. Encontrada: 215.1416.

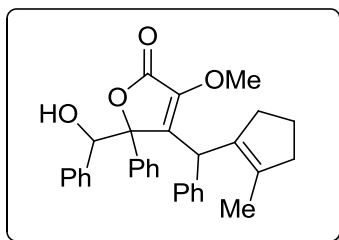
**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (s, 6H), 1.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.26-7.41 (m, 5H)

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =10.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 51.0 (C), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 97.2 (t,  $J$  = 25.3 Hz, CD), 126.2 (CH), 128.4 (4 x CH), 131.4 (C), 134.8 (C), 137.6 (C), 172.8 (C)

### Procedimiento general para la preparación del compuesto 5

Sobre una disolución del alquenillitio **2i** (1 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , se adicionó, goteando durante una hora, una disolución del complejo carbeno **1a** (0.8 mmol) en THF (4 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura durante una hora y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. A continuación se adicionó un exceso de benzaldehído (5 mmol, 530 mg) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se detuvo con una disolución saturada de cloruro amónico, se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo, disuelto en hexano/acetato de etilo (40:1), se expuso al aire y a la luz con objeto de descoordinar las especies metálicas, se concentraron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$  desactivada, hexano/acetato de etilo 10/1) dando lugar a la lactona **5** con un 52% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros en relación 2:1.

### Compound 22(isómero mayoritario)



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 52 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4$

**Peso Molecular:** 466.58

**Pto. Fusión:**  $84-86^\circ\text{C}$

**EMAR (IE):** Calculada para  $[\text{M}]^+$ : 466.2144. Encontrada: 466.2149.

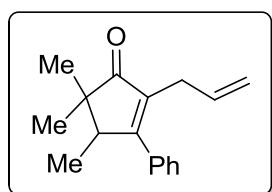
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.23 (s, 3H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.91-1.95 (s, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.12-7.46 (m, 15H)

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH), 57.8 (CH<sub>3</sub>), 74.5 (CH), 89.5 (C), 125.5 (2 x CH), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.25 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 132.6 (C), 135.5 (C), 136.5 (C), 138.4 (C), 139.9 (C), 141.8 (C), 147.7 (C), 168.8 (C)

### Procedimiento general para la preparación de las 2-ciclopentenonas **20**

Sobre una disolución del correspondiente reactivo alquenillitio **17** se adicionó a -78 °C, goteando durante una hora, una disolución del complejo carbeno **1** en THF (4 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura durante una hora y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó un equivalente de bromuro de cobre y se mantuvo una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó un ligero exceso de yoduro de alilo a dicha temperatura y se dejó reaccionar 12 horas. Finalmente, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se hidrolizó con HCl<sub>conc.</sub> (1 mL) en DCM (10 mL). Se extrajo la materia orgánica de la fase acuosa con DCM (2 x 15 mL) y se expuso al aire y a la luz para descoordinar las especies metálicas. Se concentraron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar a las 2-ciclopentenonas **21**.

### (4R)/(4S)-2-Allyl-4,5,5-trimethyl-3-phenyl-2-cyclopentenone (**20a**)



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 83 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O

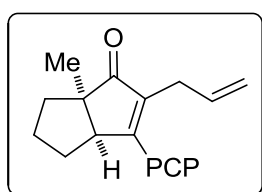
**Peso Molecular:** 240.34

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 240.1514. Encontrada: 240.1513.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 3H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.85-5.98 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 5H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 (C), 48.3 (CH), 115.3 ( $\text{CH}_2$ ), 128.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 129.9 (CH), 135.1 (C), 135.3 (CH), 135.5 (C), 171.3 (C), 213.1 (C)

**(3aR,6aR)/(3aS,6aS)-2-Allyl-3-(4-chlorophenyl)-6a-methyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-1(3aH)-one (20b)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 57 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}$

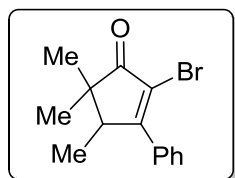
**Peso Molecular:** 286.80

**EMAR (IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 286.1124. Encontrada: 286.1124.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.32$  (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 5.92-5.94 (m, 1H), 7.43 (s, 4H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 (C), 54.9 (CH), 115.6 ( $\text{CH}_2$ ), 128.9 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 133.8 (C), 134.9 (CH), 135.4 (C), 137.8 (C), 168.2 (C), 213.1 (C)

**(4R)/(4S)-2-Bromo-4,5,5-trimethyl-3-phenyl-2-cyclopentenone (20c)**



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 63 %

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrO

**Peso Molecular:** 279.17

**EMAR (IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 286.1124. Encontrada: 278.0305.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.05-1.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.15-3.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.51-7.53 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 15.2 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 46.0 (C), 49.5 (CH), 119.9 (C), 127.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 130.1 (CH), 133.7 (C), 171.8 (C), 206.2 (C)

---

### Procedimiento general para la preparación del compuesto 21

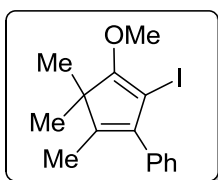
Sobre una disolución del reactivo alquenillitio **17h** se adicionó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , goteando durante una hora, una disolución del complejo carbeno **1d** en THF (4 mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura durante una hora y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó un equivalente de bromuro de cobre y se mantuvo una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó un ligero exceso de tetrafluoroborato de bispiridina yodonio (376 mg, 1 mmol), se retiró el baño frío y se dejó reaccionar 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se paró la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo disuelto en hexano/acetato de etilo (40/1) se expuso al aire y a la luz para descoordinar las especies metálicas. Se concentraron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna (sílica gel desactivada, hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar compuesto **21**.



---

**2-Iodo-1-methoxy-4,5,5-trimethyl-3-phenylcyclopentadiene (21)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 51 %**R<sub>f</sub>:** 0.43 (hexano:acetato de etilo 3:1)**Fórmula Molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>IO**Peso Molecular:** 215.30**EMAR (IE):** Calculada para [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>]: 326.0168. Encontrada: 326.0160.**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.15 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.04-7.24 (m, 5H)**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 10.4 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.9 (C), 59.6 (CH<sub>3</sub>), 66.7 (C), 130.4 (4 x CH), 131.4 (C), 134.8 (C), 137.4 (C), 173.5 (C)



## **Apéndice de publicaciones**



Parte de los resultados obtenidos en esta Memoria han sido publicados en los artículos que se indican a continuación:

➤ “Consecutive enolate addition/cyclization of Fischer enynyl carbene complexes: facile access to cyclopentenoids”

Barluenga, J.; Álvarez-Fernández A., Martínez S., Suárez-Sobrino A. L. and Tomás M.; *Tetrahedron Lett* ,**2009**, *50*, 3606-3608.

➤ “Regio and Stereoselective Synthesis of Cyclopentenones by an Intermolecular Pseudo-Pauson-Khand Cyclization”

Barluenga, J.; Álvarez-Fernández A., Suárez-Sobrino A. L. and Tomás M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* ,**2011**, *50*, DOI: 10.1002/anie.201105362.



## **Apéndice de datos cristalográficos**





### Datos cristalográficos de la estructura del compuesto 3a

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | $C_{17}H_{18}O_5$   |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | $a = 8.3743(3)$ Å<br>$b = 5.4199(2)$ Å<br>$c = 35.4437(7)$ Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | $1595.05(9)$ Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | $1.259$ Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | $0.767$ mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | $0.55 \times 0.14 \times 0.07$ mm <sup>3</sup>  |
| Intervalo de theta             | $5.03$ a $73.84^\circ$  |
| Intervalo de los índices       | $-10 \leq h \leq 9$ , $-6 \leq k \leq 6$ , $-44 \leq l \leq 42$   |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Reflexiones medidas                   | 28931  |
| Reflexiones independientes            | 8619 [R(int) = 0.0159]                                 |
| Completitud a theta                   | 97.5° (97.0 %)   |
| Corrección de absorción               | Semi-empírica  |
| Método de refinamiento                | Matriz completa, mínimo<br>cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones /<br>parámetros | 3053 / 0 / 202   |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>   | 1.078  |
| Índices R finales [I>2σ(I)]           | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351      |

## Datos cristalográficos de la estructura del compuesto 8d

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>  |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | a = 8.3743(3) Å<br>b = 5.4199(2) Å<br>c = 35.4437(7) Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | 1595.05(9) Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | 1.259 Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | 0.767 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | 0.55 x 0.14 x 0.07 mm <sup>3</sup>  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Intervalo de theta                  | 5.03 a 73.84°                                       |
| Intervalo de los índices            | -10 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -44 ≤ l ≤ 42               |
| Reflexiones medidas                 | 28931   |
| Reflexiones independientes          | 8619 [R(int) = 0.0159]                              |
| Completitud a theta                 | 97.5° (97.0 %)                                      |
| Corrección de absorción             | Semi-empírica                                       |
| Método de refinamiento              | Matriz completa, mínimo cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones / parámetros  | 3053 / 0 / 202                                      |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup> | 1.078   |
| Índices R finales [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351   |

## Datos cristalográficos de la estructura del compuesto 10b

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>  |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | a = 8.3743(3) Å<br>b = 5.4199(2) Å<br>c = 35.4437(7) Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | 1595.05(9) Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | 1.259 Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | 0.767 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | 0.55 x 0.14 x 0.07 mm <sup>3</sup>  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Intervalo de theta                  | 5.03 a 73.84°                                       |
| Intervalo de los índices            | -10 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -44 ≤ l ≤ 42               |
| Reflexiones medidas                 | 28931   |
| Reflexiones independientes          | 8619 [R(int) = 0.0159]                              |
| Completitud a theta                 | 97.5° (97.0 %)                                      |
| Corrección de absorción             | Semi-empírica                                       |
| Método de refinamiento              | Matriz completa, mínimo cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones / parámetros  | 3053 / 0 / 202                                      |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup> | 1.078   |
| Índices R finales [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351   |

## Datos cristalográficos de la estructura del compuesto 14

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | $C_{17}H_{20}O_5$   |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | $a = 8.3743(3)$ Å<br>$b = 5.4199(2)$ Å<br>$c = 35.4437(7)$ Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | $1595.05(9)$ Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | $1.259$ Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | $0.767$ mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | $0.55 \times 0.14 \times 0.07$ mm <sup>3</sup>  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Intervalo de theta                  | 5.03 a 73.84°                                       |
| Intervalo de los índices            | -10 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -44 ≤ l ≤ 42               |
| Reflexiones medidas                 | 28931   |
| Reflexiones independientes          | 8619 [R(int) = 0.0159]                              |
| Completitud a theta                 | 97.5° (97.0 %)                                      |
| Corrección de absorción             | Semi-empírica                                       |
| Método de refinamiento              | Matriz completa, mínimo cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones / parámetros  | 3053 / 0 / 202                                      |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup> | 1.078   |
| Índices R finales [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351   |



## Datos cristalográficos de la estructura del compuesto 15d

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>  |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | a = 8.3743(3) Å<br>b = 5.4199(2) Å<br>c = 35.4437(7) Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | 1595.05(9) Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | 1.259 Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | 0.767 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | 0.55 x 0.14 x 0.07 mm <sup>3</sup>  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Intervalo de theta                  | 5.03 a 73.84°                                       |
| Intervalo de los índices            | -10 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -44 ≤ l ≤ 42               |
| Reflexiones medidas                 | 28931   |
| Reflexiones independientes          | 8619 [R(int) = 0.0159]                              |
| Completitud a theta                 | 97.5° (97.0 %)                                      |
| Corrección de absorción             | Semi-empírica                                       |
| Método de refinamiento              | Matriz completa, mínimo cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones / parámetros  | 3053 / 0 / 202                                      |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup> | 1.078   |
| Índices R finales [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351   |

## Datos cristalográficos de la estructura del compuesto (+)-24i

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Formula empírica               | $C_{18}H_{15}ClO_5$   |
| Peso molecular                 | 302.31  |
| Temperatura                    | 293(2) K  |
| Longitud de onda               | 1.54184 Å   |
| Sistema cristalino             | Monoclínico   |
| Grupo espacial                 | P21/c   |
| Dimensiones de la celda unidad | $a = 8.3743(3)$ Å<br>$b = 5.4199(2)$ Å<br>$c = 35.4437(7)$ Å<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 97.474(3)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen                        | $1595.05(9)$ Å <sup>3</sup>   |
| Z                              | 4   |
| Densidad (calculada)           | $1.259$ Mg/m <sup>3</sup>   |
| Coefficiente de absorción      | $0.767$ mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                         | 640   |
| Tamaño del cristal             | $0.55 \times 0.14 \times 0.07$ mm <sup>3</sup>  |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Intervalo de theta                  | 5.03 a 73.84°                                       |
| Intervalo de los índices            | -10≤h≤9, -6≤k≤6, -44≤l≤42                           |
| Reflexiones medidas                 | 28931   |
| Reflexiones independientes          | 8619 [R(int) = 0.0159]                              |
| Completitud a theta                 | 97.5° (97.0 %)                                      |
| Corrección de absorción             | Semi-empírica                                       |
| Método de refinamiento              | Matriz completa, mínimo cuadrados en F <sup>2</sup> |
| Datos / restricciones / parámetros  | 3053 / 0 / 202                                      |
| Bondad del ajuste en F <sup>2</sup> | 1.078   |
| Índices R finales [I>2σ(I)]         | R <sub>1</sub> = 0.0462, wR <sub>2</sub> = 0.1351   |

