

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica.

Programa de doctorado: Química Organometálica.

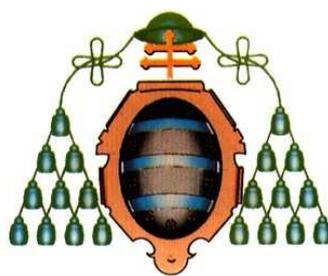
**Reacciones de Aza-Diels-Alder
organocatalíticas.**

**Nuevas aplicaciones de *N*-tosilhidrazonas en
procesos auto-tándem catalizados por Pd y de
ciclopropanación en ausencia de metal.**

Noelia Quiñones Álvarez

Tesis Doctoral

2012



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica.

Programa de doctorado: Química Organometálica.

**Reacciones de Aza-Diels-Alder
organocatalíticas.**

**Nuevas aplicaciones de *N*-tosilhidrazonas en
procesos auto-tándem catalizados por Pd y de
ciclopropanación en ausencia de metal.**

Noelia Quiñones Álvarez

Memoria para optar al grado de Doctor

A mis padres

Abreviaturas y acrónimos

δ	desplazamiento químico	^t Bu	<i>tert</i> butilo
Å	angström	°C	grados centígrados
Ac	acetilo	cat.	catalizador, catálisis
ac.	acuoso	CGMS	Cromatografía de Gases- Masas
ác.	ácido	col.	colaboradores
AcOEt	acetato de etilo	conc.	concentrado
AcOH	ácido acético	conv.	conversión
AL	ácido de Lewis	Cy	ciclohexilo
Ar	arilo, heteroarilo	d	doblete
atm	atmósfera	<i>d</i>	días
B	base	dba	dibencilidenacetona
BINAP	2,2'bis(difenilfosfino)- 1,1'binaftilo	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Bn	bencilo	Dec.	descomposición
Boc	<i>tert</i> butoxicarbonilo	DMF	dimetilformamida
Bu, ⁿ Bu	butilo	DMSO	dimetilsulfóxido
ⁱ Bu	isobutilo	dt	doble triplete
		Dvte.	disolvente

E	electrófilo	L	ligando
Eds.	editor/es	LDA	diisopropilamiduro de litio
ee	exceso enantiomérico	LUMO	orbital vacío de menor energía
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución	M	metal, molar
Equiv.	equivalentes	m	multiplete o señal sin resolver
Et	etilo	Me	metilo
eV	electrón voltio	mg	miligramos
GP	grupo protector	min	minuto/s
h	horas	mL	mililitros
HOMO	orbital ocupado de mayor energía	Ms	metanosulfonilo
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography	MS	moléculas sieves
Hz	hertzios	MW	ondas microondas
IE	impacto electrónico	NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>J</i>	constante de acoplamiento	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

Nu	nucleófilo	t	tiempo
Pa	pascal	t	tripleto
Pág.	página	T	temperatura
Ph	fenilo	t.a.	temperatura ambiente
Phth	ftalimida	TMS	trimetilsililo
PMP	4-metoxifenilo	Tf	trifluorometanosulfonilo
ppm	partes por millón	THF	tetrahidrofurano
Pro	Prolina	TLC	Thin Layer Chromatography
ⁱ Pr	isopropilo	Tol	4-metilfenilo
py	piridina	Ts	4-toluenosulfonilo
R _f	factor de retención	UV	ultravioleta
rdto.	rendimiento	μL	microlitro
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	Vol.	volumen
s	singulete	X	halógeno
SOMO	orbital ocupado por un solo electrón	Xphos	(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tris-isopropil-1,1'-bifenilo
Sphos	(diciclohexilfosfino)-2',4'-dimetoxibifenilo		

ÍNDICE

Introducción	1
Capítulo 1. Organocatálisis asimétrica: Síntesis de meso y cis-2,6-diarilpiperidin-4-onas e isoquinuclidinonas mediante reacciones de Aza-Diels-Alder catalizadas por L-Prolina.	
1.1. Introducción.	
1.1.1. Organocatálisis asimétrica	7
1.1.2. Modos generales de activación e inducción en organocatálisis.	13
1.1.2.A Catálisis mediante la formación de un intermedio de tipo imonio.	14
1.1.2.B Catálisis a través de un intermedio de tipo enamina.	15
1.1.2.C Catálisis a través de enlaces de hidrógeno.	17
1.1.2.D Catálisis de tipo "SOMO".	18
1.1.2 E Catálisis producida por un contraión.	19
1.1.3. Reacciones de aza-Diels-Alder organocatalíticas y síntesis de piperidinas.	20
1.2. Síntesis de meso y cis-2,6-diaril-4-piperidonas.	

Índice

1.2.1. Introducción: 4-piperidonas.	33
1.2.2. Antecedentes bibliográficos.	35
1.2.3. Discusión de resultados: Síntesis multicomponente de <i>meso</i> y <i>cis</i> -2,6-diaril-4-piperidonas.	39
1.3. Síntesis de isoquinuclidinonas.	
1.3.1. Introducción.	45
1.3.1A Objetivo.	45
1.3.1.B Importancia de las isoquinuclidinas.	46
1.3.2. Antecedentes bibliográficos: Síntesis de isoquinuclidinonas.	49
1.3.3. Discusión de resultados: Síntesis enantioselectiva de isoquinuclidinonas mediante una reacción de Aza-Diels-Alder.	52
1.3.3.A Ensayo inicial y determinación del diastereómero mayoritario.	52
1.3.3.B Mecanismo de la reacción.	54
1.3.3.C Optimización de las condiciones de reacción.	57
1.3.3.D Generalización de la reacción.	66

1.4. Conclusiones del Capítulo I.	71
-----------------------------------	----

Capítulo 2. Proceso auto-tándem catalizado por Pd entre β -aminocetonas y o-dihaloarenos: combinación de organocatálisis y catálisis con metales de transición.

2.1. Introducción.	
2.1.1. Procesos auto-tándem.	75
2.1.2. Procesos auto-tándem de acoplamiento cruzado catalizados por Pd.	81
2.1.3. Combinación de organocatálisis y catálisis con Paladio.	92
2.2. Antecedentes y objetivo de la investigación.	
2.2.1. Antecedentes.	98
2.2.2. Objetivo de la investigación.	103
2.3. Síntesis de hexahidrofenantridinas.	
2.3.1. Introducción: hexahidrofenantridinas.	107
2.3.2. Discusión de resultados: proceso auto-tándem de acoplamiento cruzado catalizado por paladio. Formación de enlaces C-C/C-N.	109
2.3.2.A Síntesis de las β -aminocetonas 10 mediante organocatálisis.	109
2.3.2.B Síntesis de hexahidrofenantridinas mediante calefacción clásica.	111

Indice

2.3.2.C Síntesis de hexahidrofenantridinas mediante activación por microondas.	127
2.3.2.D Síntesis de hexahidrofenantridinas enantioenriquecidas.	142
2.4. Síntesis de tetrahydroquinolinas.	
2.4.1. Introducción: tetrahydroquinolinas.	149
2.4.2. Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante un proceso auto-tándem catalizado por paladio.	153
2.5. Conclusiones del Capítulo II.	163

Capítulo 3. Ciclopropanación intermolecular de alquenos empleando *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal.

3.1. Introducción.	
3.1.1. <i>N</i> -Tosilhidrazonas en reacciones en ausencia de catalizadores metálicos.	169
3.1.1.A Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos. Química sostenible.	169
3.1.1.B Reactividad de las tosilhidrazonas sin catálisis metálica.	170
3.1.2. Objetivo de la investigación.	172
3.1.3. Ciclopropanos: importancia biológica y síntesis.	173
3.1.A Estructura de ciclopropano y métodos generales de síntesis.	173
3.1.1.B Síntesis de ciclopropanos a partir de <i>N</i> -tosilhidrazonas.	176

3.2. Discusión de resultados: reacción de ciclopropanación intermolecular de alquenos en ausencia de catalizadores metálicos empleando <i>N</i> -tosilhidrazonas.	
3.2.1. Síntesis de arilciclopropanos.	183
3.2.2. Síntesis de ciclopropanos empleando olefinas con sustituyentes no aromáticos.	195
3.2.3. Síntesis de alquenil y alquencilciclopropanos.	200
3.2.4. Síntesis “one-pot” de ciclopropanos.	208
3.3. Conclusiones del Capítulo III.	211

Parte experimental

Aspectos generales.	214
Capítulo 1.	271
Capítulo 2.	294
Capítulo 3.	347

Introducción

La temática de esta Tesis Doctoral está orientada hacia el desarrollo de nuevas metodologías de transformación de compuestos carbonílicos encaminadas a la síntesis de compuestos de interés como los carbociclos y los sistemas N-heterocíclicos.

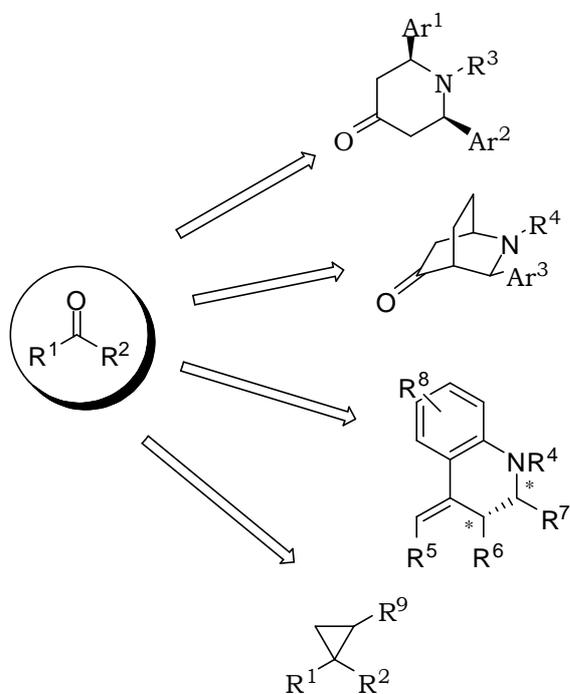
Los compuestos carbonílicos resultan ser sustratos de partida clave en una gran cantidad de reacciones organocatalíticas. En general, la mayor parte de los organocatalizadores actualmente disponibles resultan ser activantes de compuestos carbonílicos. Partiendo de esta base, en el Capítulo I se muestra cómo, mediante una activación por L-Prolina de cetonas α,β -insaturadas, se lleva a cabo una síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados mediante una reacción de Aza-Diels-Alder.

Mediante el mismo tipo de activación por L-Prolina de compuestos carbonílicos es posible sintetizar β -aminocetonas de forma enantioselectiva. Estos compuestos se transforman de forma muy sencilla en *N*-tosilhidrazonas, las cuales son unos excelentes sustratos para llevar a cabo el proceso auto-tándem que se describe en el Capítulo II. En definitiva, se lleva a cabo un complejo proceso en cascada catalizado por Paladio con una secuencia de formación de enlaces C-C/C-N en el que un compuesto carbonílico da lugar a un derivado de hexahidrofenantridina ó terahidroquinolina.

Aprovechando la reactividad de las *N*-tosilhidrazonas, y su fácil acceso a partir de aldehídos ó cetonas, se pueden llevar a cabo síntesis de carbociclos como los ciclopropanos. Este proceso, ampliamente desarrollado en el Capítulo III, permite el acceso a un amplio rango de ciclopropanos empleando únicamente una *N*-tosilhidrazona, un alqueno y base, en un proceso intermolecular en ausencia de catalizador metálico, muy sencillo operacionalmente.

Indice

En resumen, a lo largo de esta Memoria se muestra el gran potencial que poseen los compuestos carbonílicos y cómo su modificación puede dar lugar a la síntesis de carbo- y heterociclos.



Capítulo 1

Organocatálisis asimétrica: Síntesis de *meso* y *cis*-2,6-diarilpiperidin-4-onas e isoquinuclidinonas mediante reacciones de Aza-Diels-Alder catalizadas por L-Prolina.

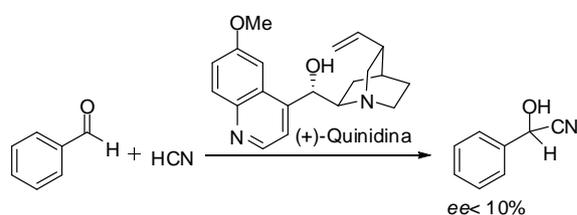
1.1. INTRODUCCIÓN.

1.1.1 Organocatálisis asimétrica.

La síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos es uno de los principales focos de atención de la investigación actual. Las moléculas quirales están presentes en un gran número de fármacos, forman parte de sistemas ópticos y electrónicos, son componentes de polímeros con nuevas propiedades y, en general, debido a este amplio campo de aplicación, cada vez son más numerosos los grupos de investigación cuyo objetivo es el desarrollo de metodologías de síntesis asimétrica.

Hasta el inicio del siglo XXI, estaba aceptado por la comunidad científica que eran dos las principales metodologías que permitían acceder a moléculas enantiopuras: la síntesis enzimática y la síntesis catalizada por complejos de metales de transición con ligandos quirales. A pesar de que algunas de las primeras síntesis de compuestos enantiopuros del siglo pasado utilizaban como

catalizadores moléculas orgánicas, se consideraban únicamente como ejemplos aislados. En 1912, el profesor Breiding describió el que puede considerarse el primer proceso organocatalítico; trató de desarrollar la misma reacción llevada a cabo anteriormente por el profesor Rosenthaler (quien adicionó HCN a benzaldehído en presencia de una enzima, la emulsina) sin usar enzimas, simulando el mismo proceso con una molécula mucho más sencilla, el alcaloide quinidina (esquema 1.1).¹ Hay que decir que esta reacción, a pesar de poseer una inducción asimétrica muy pobre (<10%), tiene mucho valor por introducir un concepto nuevo: las moléculas orgánicas simples también pueden actuar como catalizadores orgánicos del mismo modo que lo hacen las enzimas o los catalizadores metálicos.

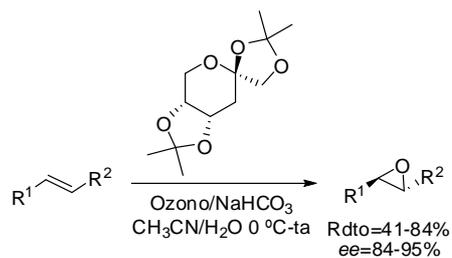


Esquema 1.1

Sin embargo, este resultado fue considerado como una curiosidad académica hasta el descubrimiento, de forma simultánea, por los grupos de los profesores Hajos-Parrish y Eder-Sauer-Wiechert,² de que la *L*-Prolina actuaba como catalizador altamente eficiente de la reacción de condensación aldólica

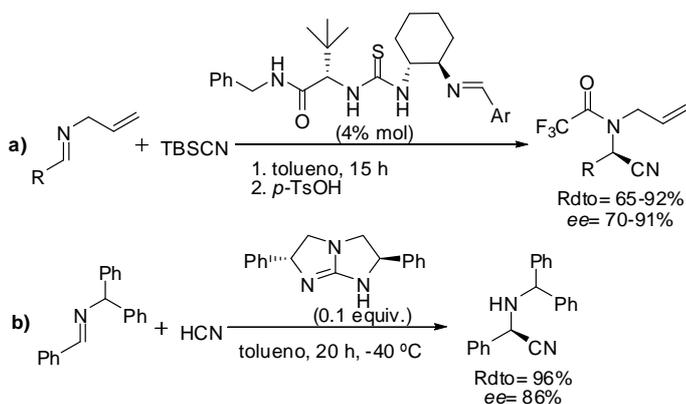
¹ Enantioselective Organocatalysis (Ed: Peter Dalko) Wiley-VCH, **2007**.

² a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish. *German Patent DE2102623*, **1971**. Z. G. Hajos, D. R. Parrish. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.



Esquema 1.3

Poco después, los grupos de los profesores Jacobsen⁶ (esquema 1.4a) y Corey⁷ (esquema 1.4b) describieron los primeros ejemplos de organocatálisis por enlace de H en una reacción de Strecker asimétrica, y el grupo de Miller⁸ (esquema 1.5) introdujo el concepto de catálisis mediante pequeños péptidos para la resolución cinética enantioselectiva de alcoholes.

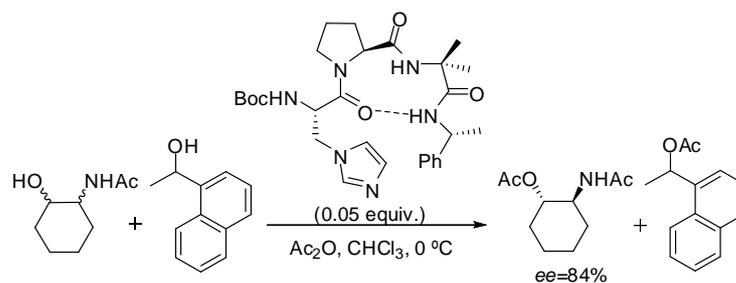


Esquema 1.4

⁶ M. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

⁷ E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157

⁸ S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629.



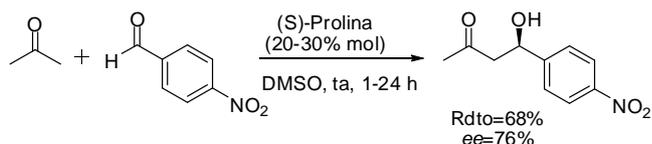
Esquema 1.5

Todos estos ejemplos demostraban que las moléculas orgánicas pequeñas podían utilizarse como catalizadores para resolver problemas importantes en síntesis asimétrica. Sin embargo, no fue hasta el año 2000 cuando realmente se afianzó el campo de la organocatálisis, debido a dos publicaciones que aparecieron casi simultáneamente. En la primera, los Profesores Barbas, Lerner y List⁹ describen una reacción de condensación aldólica intermolecular entre la acetona y aldehídos aromáticos. En la segunda, el Profesor MacMillan¹⁰ lleva a cabo una reacción de Diels-Alder. El trabajo que realiza la condensación aldólica (esquema 1.6) fue muy importante, ya que consiguió demostrar el mecanismo que operaba en la reacción de Hajos-Parrish y que el mismo concepto podía extenderse a otras transformaciones. Este proceso puso de manifiesto que las moléculas orgánicas sencillas, como la Prolina, son capaces de catalizar las mismas reacciones químicas que las enzimas (en este caso, aldolasas) a través de mecanismos similares.

⁹ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

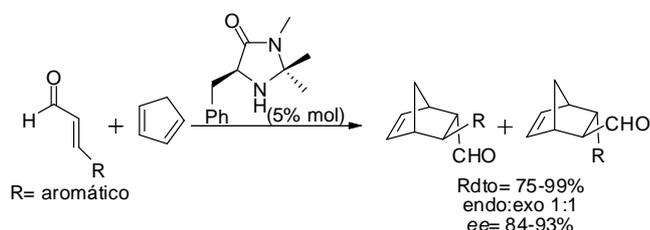
¹⁰ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

Introducción



Esquema 1.6

Del mismo modo, la contribución del profesor MacMillan (esquema 1.7) conceptualizó el término “organocatálisis”, integrándolo así en la bibliografía química, mostrando cómo los catalizadores orgánicos pueden proporcionar beneficios tanto económicos como medioambientales o científicos. Por otro lado, el trabajo introduce una nueva estrategia de activación que puede ser aplicada a un amplio número de reacciones.



Esquema 1.7

El campo de la organocatálisis ha experimentado un auge extraordinario en esta década. Esto se debe, sobre todo, a que supone una forma de catálisis complementaria a las establecidas hasta el momento. Potencialmente permite ahorrar costes y energía, disminuyendo los residuos generados. Además, casi siempre, los procedimientos experimentales son muy sencillos. Todas estas ventajas se deben, principalmente, a tres factores. En primer lugar, las moléculas orgánicas no son, en general, sensibles al oxígeno ambiental o a la humedad, con lo cual se elimina la necesidad utilizar técnicas Schlenk, contenedores, disolventes

o reactivos secos. El segundo factor tiene que ver con que gran cantidad de moléculas orgánicas, como aminoácidos, carbohidratos o hidroxiaácidos, están disponibles en su forma enantiopura a partir de fuentes naturales. Y finalmente, las moléculas orgánicas pequeñas no son, en general, tóxicas y son respetuosas con el medioambiente.

Por todo esto, en la actualidad existe una gran variedad de organocatalizadores y de nuevas transformaciones; la mayor parte de ellos se puede englobar, para una mejor comprensión, en uno de los cinco modos de activación genéricos que se encuentran presentes en la mayoría de los procesos organocatalíticos.

1.1.2 Modos generales de activación e inducción en organocatálisis.

Una de las razones del éxito de la organocatálisis en la última década ha sido la identificación de los modos genéricos de activación de los catalizadores, su inducción y reactividad. Un modo de activación genérico describe especies reactivas que pueden participar en muchos tipos de procesos de la misma manera. Tales especies surgen de la interacción de un catalizador quiral con un grupo funcional básico (tal como una cetona, aldehído, alqueno o imina) de una manera organizada y predecible.

El valor de los modos de activación genéricos consiste en que, una vez establecidos, es relativamente fácil utilizarlos como una plataforma para el diseño de nuevas reacciones enantioselectivas. De hecho, la mayoría de las reacciones organocatalíticas que han sido descritas desde el año 1998 se han basado

únicamente en sólo cinco o seis modos de activación. Además, permiten una mayor comprensión de los procesos al poder encuadrarlos dentro de un marco de reactividad general.

Los modos de activación discutidos en esta sección son representativos de los identificados en los últimos diez años:

- Catálisis mediante la formación de un intermedio de tipo imonio.
- Catálisis a través de un intermedio de tipo enamina.
- Catálisis a través de enlaces de hidrógeno.
- Catálisis tipo “SOMO”
- Catálisis producida por un contraión.

1.1.2A Catálisis mediante la formación de un intermedio de tipo imonio.

La catálisis mediante la formación de especies de tipo imonio¹⁰ (figura 1.1) fue el primer modo de activación diseñado y presentado como una estrategia general para la organocatálisis asimétrica. Se basa en la capacidad de las aminas quirales para funcionar como catalizadores altamente enantioselectivos de varias transformaciones que tradicionalmente utilizaban ácidos de Lewis como catalizadores. El concepto parte de la hipótesis mecanística de que la formación reversible de iones iminio de aldehídos α,β -insaturados y aminas quirales podría emular la dinámica de equilibrio inherente a la catálisis por ácidos de Lewis. Partiendo de este principio se ha sintetizado una gran familia de catalizadores derivados de imidazolidinonas que son capaces de llevar a cabo

satisfactoriamente más de 50 protocolos¹¹ altamente enantioselectivos. La mayor parte de ellos han sido desarrollados por los grupos de los Profesores MacMillan y Jørgensen.

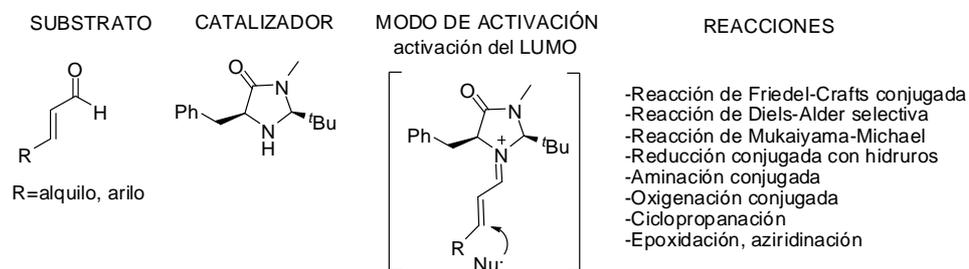


Figura 1.1

1.1.2B Catálisis a través de un intermedio de tipo enamina.

Como ya se ha comentado anteriormente, en 1971 se publicaron dos trabajos independientes sobre una reacción aldólica intramolecular enantioselectiva catalizada por prolina.² Este extraordinario resultado fue bien recibido por la comunidad científica pero el modo de activación subyacente no fue explotado hasta 30 años más tarde. En el año 2000, con el ingenioso trabajo de Barbas, Lerner y List, en el que se emplea la catálisis a través de intermedios enamínicos para funcionalizar en posición α compuestos carbonílicos (figura 1.2), la aplicabilidad de este modo de activación se hizo evidente.⁹ Ese mismo año, el

¹¹ a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichim. Acta* **2006**, 39, 79. b) A. Erkkila, I. Majander, P.-M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.

Introducción

profesor List demostró su generalidad al aplicarlo a la reacción de Mannich.¹² Desde entonces, una gran parte de la investigación se ha dirigido hacia la identificación de nuevos tipos de catalizadores quirales que actúen mediante un mecanismo de este tipo.

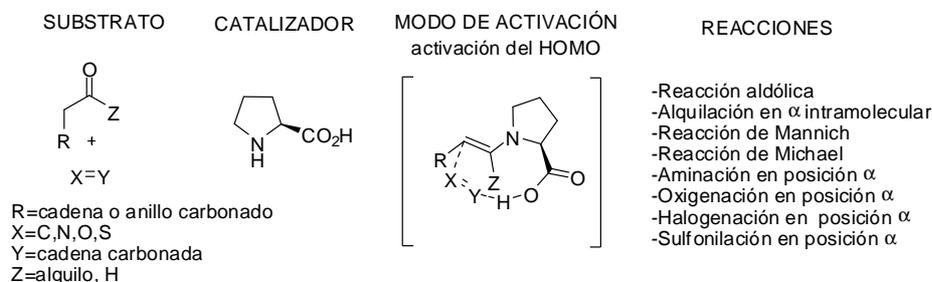


Figura 1.2

Mecanísticamente, la catálisis a través de la formación de intermedios de tipo enamina se puede describir como una catálisis bifuncional. Por un lado, el catalizador contiene un grupo amino que interacciona con un grupo carbonilo para formar intermedios de tipo enamina pero, al mismo tiempo, posee grupos funcionales capaces de establecer una relación electrofílica a través de enlaces de hidrógeno. Este modo de activación se ha utilizado en una amplia gama de funcionalizaciones enantioselectivas en posición α de carbonilos.¹³

¹² B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.

¹³ S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

1.1.2C Catálisis a través de enlaces de hidrógeno.

El concepto de que un enlace de hidrógeno podría ser lo suficientemente activante y direccional para ser usado como método de inducción asimétrica apareció cuando Jacobsen⁶ y Corey,⁷ independientemente, llevaron a cabo una variante asimétrica de la reacción de Strecker utilizando un catalizador orgánico que activaba iminas electrófilas a través de enlaces de hidrógeno (figura 1.3). Por otra parte, cuatro años más tarde, Jacobsen¹⁴ demostró que estos catalizadores de tipo tiourea podían utilizarse para otras reacciones de síntesis, iniciando así la catálisis asimétrica mediante enlaces de hidrógeno. Este modo de activación se ha convertido en la base de un área de investigación extensa y dinámica. Muchas de las reacciones organocatalíticas nuevas se han desarrollado apoyándose en este principio.¹⁵

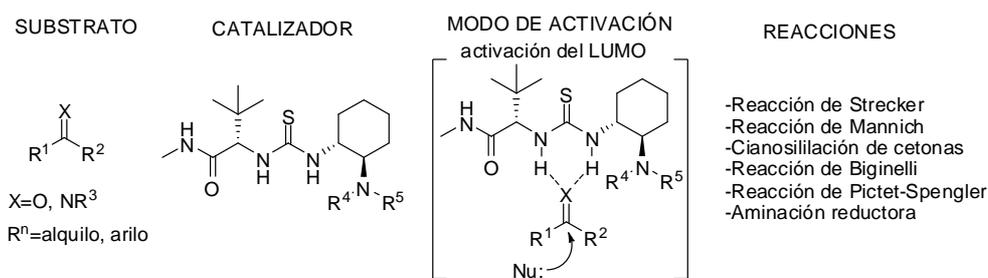


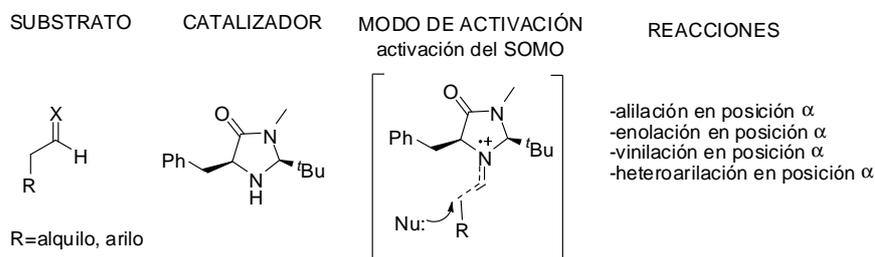
Figura 1.3

¹⁴ A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

¹⁵ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

1.1.2D Catálisis de tipo "SOMO".

Concepto introducido por el grupo del Profesor MacMillan en el año 2006, la catálisis SOMO se basa en la idea de que la pérdida de un electrón en una enamina rica en electrones genera de forma selectiva un catión radical que reacciona en su forma de tres electrones (figura 1.4). La electrofilia del orbital molecular ocupado por un solo electrón (SOMO) de este intermedio le permite reaccionar rápidamente con una gran variedad de nucleófilos carbonados débiles ("SOMOfilos") por el carbono en posición α de la enamina, lo que conduce, formalmente, a productos de alquilación. La aplicación de este principio a un sistema catalítico formado por aminas secundarias quirales y un oxidante adecuado ha tenido mucho éxito, abriendo nuevas vías para la funcionalización enantioselectiva mediante la adición de nucleófilos en posición α a compuestos carbonílicos. A pesar de que la catálisis SOMO es uno de los modos de activación descubiertos más recientemente, ya ha dado lugar a una serie de transformaciones enantioselectivas que complementan las producidas por la catálisis a través de mecanismos que implican la formación de una enamina.¹⁶



¹⁶ a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582. b) H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004. c) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 398.

Figura 1.4**1.1.2E Catálisis producida por un contraión.**

Recientemente, el grupo del profesor Jacobsen ha desarrollado un proceso organocatalítico conceptualmente novedoso. Mediante esta activación se consigue una adición altamente enantioselectiva de iones iminio e iones oxocarbenio.¹⁷ En este sistema, una tiourea quiral es capaz de formar un catalizador aniónico que funciona como contraión quiral, provocando la adición de nucleófilos por una sola cara (figura 1.5). Estos resultados son notables ya que las fuerzas que actúan lo hacen a través del espacio en lugar de a través de enlaces y son suficientes para la transferencia de información estereoquímica del catalizador al sustrato con gran fidelidad.

Al mismo tiempo, han aparecido con gran fuerza en la bibliografía catalizadores de tipo ácidos de Brønsted. El grupo de los Profesores Terada y Akiyama ha introducido ácidos fosfóricos derivados del binol para la activación de iminas con una amplia repercusión.¹⁸ Nakashima y Yamamoto¹⁹ diseñaron las correspondientes N-trifilfosforamidas, más ácidas que los correspondientes ácidos fosfóricos permitiendo el uso de cetonas como componentes electrófilos de la

¹⁷ a) I. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404. b) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.

¹⁸ a) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, *35*, 4097. b) T. Akiyada, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.

¹⁹ D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.

reacción y abriendo así un campo muy amplio de aplicación en organocatálisis.²⁰ Más tarde, este tipo de catalizadores ha permitido realizar grandes avances en síntesis orgánica.

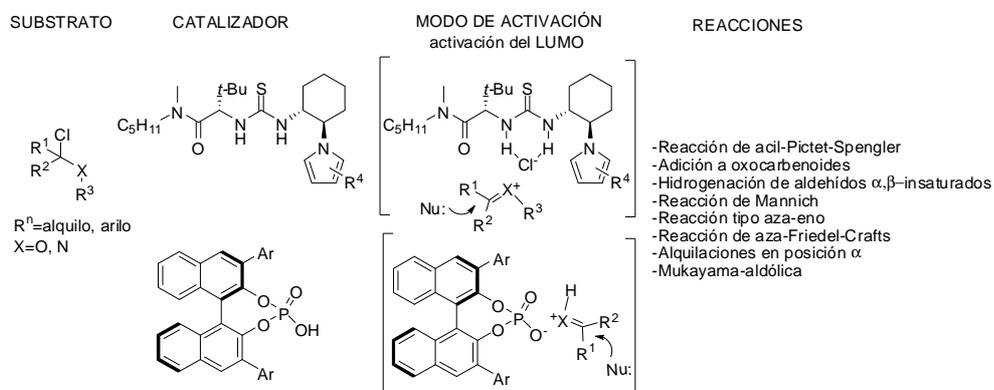


Figura 1.5

1.1.3 Reacciones de aza-Diels-Alder organocatalíticas y síntesis de piperidinas.

Debido a la relación directa existente entre las reacciones de Aza-Diels-Alder y el trabajo descrito en el primer capítulo de esta memoria se van a presentar a continuación algunos de los ejemplos más relevantes de este tipo de reacciones con catalizadores orgánicos.

Los derivados de piperidina²¹ se encuentran con frecuencia en productos naturales²² que muestran una gran variedad de actividades

²⁰ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 593.

²¹ P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633.

biológicas²³; interesantes. Esto ha generado un interés considerable en el desarrollo de metodologías de síntesis de este tipo de compuestos.²⁴ Debido a sus propiedades medicinales²⁵ se han desarrollado muchos análogos como agentes terapéuticos.²⁶ Una de las estrategias más empleadas para la síntesis de estos anillos nitrogenados de seis miembros consiste en una reacción de Aza-Diels-Alder partiendo de un dienófilo de tipo imino y un dieno conjugado. Esta cicloadición puede transcurrir mediante un proceso relativamente concertado con dienos poco polarizados.²⁷ Sin embargo, cuando se trata de dienos ricos en electrones (es decir, dienos oxigenados o enonas) solamente se puede hablar de un proceso tipo Diels-Alder formal; en la mayor parte de los casos, la reacción puede ser considerada como un proceso Mannich-Michael por pasos. Esta transformación se produce, en general, con la asistencia de un agente de activación como un ácido de Lewis²⁸ o un organocatalizador.²⁹

En general, la catálisis mediante ácidos de Lewis se basa en la activación de la imina, con lo cual, con este tipo de catálisis se favorece el primer paso de

²² M. Amat, N. Llor, J. Hidalgo, C. Escolano, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919.

²³ N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

²⁴ P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.

²⁵ X. G. Huang, A. Q. Zhang, D. L. Chen, Z. H. Jia, X. S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2859.

²⁶ V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. F. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515.

²⁷ a) S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768. b) S. K. Bertilsson, J. K. Ekegren, S. A. Modin, P. G. Andersson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6399. c) P. D. Bailey, D. J. Londebrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan, A. B. Holmes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543. d) D. Ager, N. Cooper, G. G. Cox, F. Garro-Helion, L. M. Harwood, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2563.

²⁸ K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.

²⁹ H. Sunden, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877.

adición tipo Mannich (figura 1.6). Por el contrario, el enfoque organocatalítico generalmente se basa en la activación del dieno (normalmente una cetona α,β -insaturada) a través de la formación de una enamina mediante el empleo de catalizadores quirales de tipo pirrolidina.

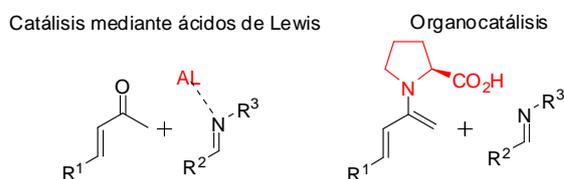
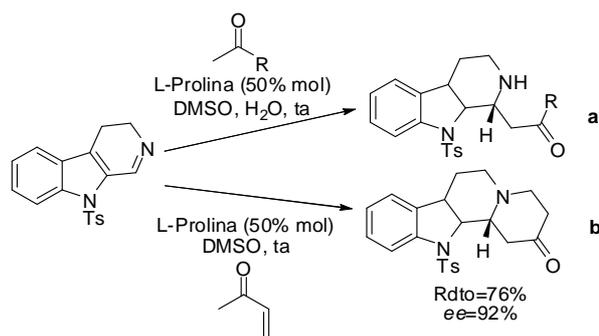


Figura 1.6

Debido a su relación directa con los resultados que se van a describir a lo largo de este Capítulo se verán a continuación los ejemplos recogidos en la bibliografía de reacciones de Aza-Diels-Alder mediante procesos organocatalíticos.

El primer ejemplo en el cual se demuestra que la L-prolina es un catalizador muy eficaz en reacciones de aza-Diels-Alder se debe al profesor Ohsawa y fue publicado en el año 2003.³⁰ Este grupo se encontraba estudiando la reacción de Mannich catalizada por L-prolina entre metil cetonas e iminas (esquema 1.8a); durante su investigación observaron que al emplear como sustrato de partida la metil vinil cetona se formaba la piperidona resultante de una ciclación tipo aza-Diels-Alder (esquema 1.8b) en lugar de obtener el aducto Mannich esperado.

³⁰ T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301.



Esquema 1.8

Este resultado es interesante ya que el producto obtenido, con su forma NH libre, se emplea como precursor para la síntesis de alcaloides como la Deserpina³¹ y la Yohimbina.³²

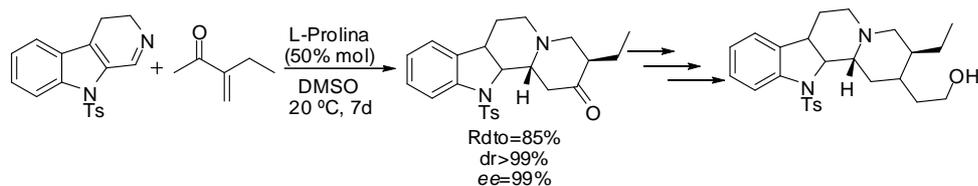
Esta misma reacción se aplicó a la síntesis del alcaloide *ent*-dihidrocorinanteol³³ utilizando de nuevo la L-Prolina como catalizador en el paso clave de la síntesis (esquema 1.9). A pesar de que son necesarios siete días para que la reacción se complete y un gran exceso de cetona de partida, se obtienen diastereo- y enantioselectividades muy altas (>99%). Una vez visto que la transformación con enonas ocurría de la misma forma que con cetonas más simples, se asumió que el mecanismo de la reacción transcurría a través de un proceso Mannich-Michael. El exceso de enona de partida necesaria sugiere que el paso inicial de adición tipo Mannich es la etapa limitante de la reacción.

³¹ C. Szántay, G. Blasko, K. Honty, L. Szabó, L. Toke, *Heterocycles* **1977**, *7*, 155.

³² T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634.

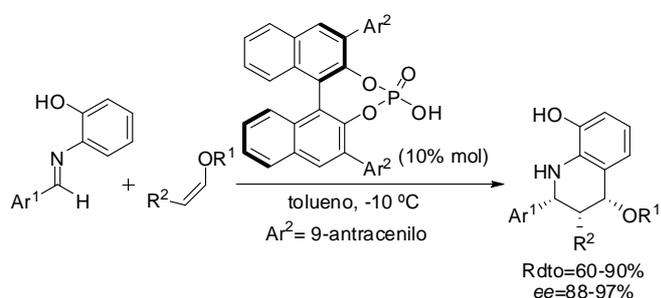
³³ T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1533.

Introducción



Esquema 1.9

Akiyama y colaboradores han demostrado que las N-aril-iminas que contienen un grupo hidroxilo en orto pueden actuar como electrófilos en una reacción de aza-Diels-Alder de demanda inversa con vinil éteres catalizada por ácidos fosfóricos (esquema 1.10).³⁴



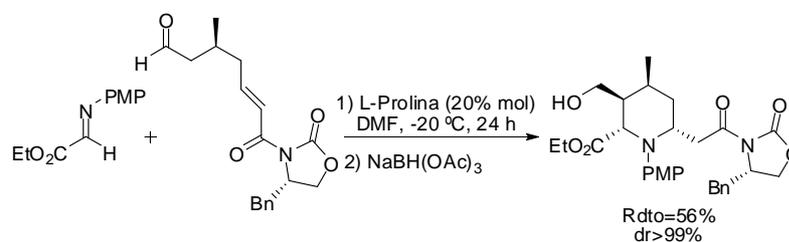
Esquema 1.10

Esta metodología presenta una diastereoselectividad *cis* casi total y unos niveles de enantioselectividad muy altos (>88%) para la reacción entre iminas aromáticas y vinil éteres tanto cíclicos como acíclicos.

Llegado a este punto, es importante destacar que el resto de reacciones que se describen son aportaciones posteriores a las contribuciones que se presentan en esta Memoria.

³⁴ T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070.

En el año 2008, el grupo del profesor Schneider demostró que la secuencia de reacciones Mannich-Michael puede producirse entre una imina y un aldehído unido a una enona en presencia de cantidades catalíticas de Prolina, tal como se muestra en el esquema 1.11. La enona tiene un auxiliar quiral en posición contigua, con lo cual no posee hidrógenos en posición α ácidos que pudieran dar lugar a reacciones secundarias indeseadas. El organocatalizador forma la correspondiente enamina a través de la cual transcurre la reacción tipo Mannich con la imina de partida. Este aducto Mannich, una vez formado, experimenta una reacción de Michael intramolecular formando el anillo de piperidina con rendimientos moderados y buen control estereoquímico después de la reducción del carbonilo.³⁵

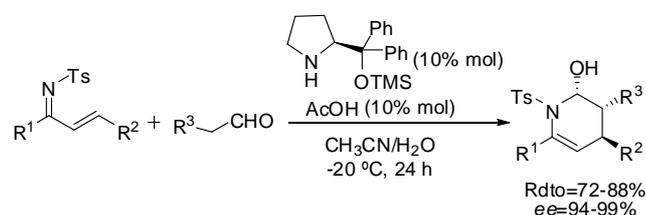


Esquema 1.11

Por su parte, el grupo del profesor Chen introdujo la posibilidad de realizar reacciones de Aza-Diels-Alder de demanda inversa entre *N*-sulfonil-1-aza-1,3-butadienos y aldehídos tanto saturados como insaturados, mostrando elevadas

³⁵ S. Khaliel, M. V. Nandakumar, H. Krautscheid, C. Schneider, *Synlett* **2008**, 2705.

enantioselectividades (>99%) en condiciones de reacción muy suaves (esquema 1.12).³⁶

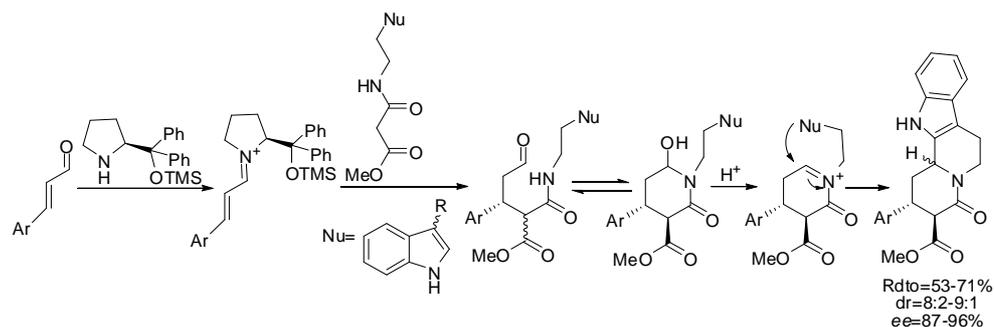


Esquema 1.12

El grupo del profesor Frazén ha empleado el diarilprolinol sililado que se muestra en el esquema 1.13 para la síntesis de esqueletos de quinolicidinas formando tres nuevos centros estereogénicos.³⁷ La reacción comienza con una condensación del catalizador con la enona de partida para formar un intermedio imínico en el que la cara *si* se halla mucho más accesible para la adición conjugada de la amida. Una vez que ésta ocurre, tiene lugar una ciclación espontánea para formar un hemiaminal. Este compuesto se encuentra en su forma *2R, 3S-trans*, debido a la epimerización del estereocentro del carbono en posición α al carbonilo. En presencia de cantidades catalíticas de ácido, el hemiaminal formado puede transformarse en un ión aciliminio, el cual experimenta una sustitución aromática para dar los productos finales con moderada diastereoselectividad y buena enantioselectividad.

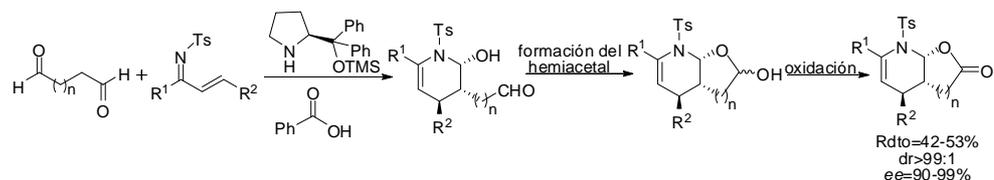
³⁶ a) B. Han, J.-L. Li, C. Ma, S.-J. Zhang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9971. b) B. Han, Z.-Q. He, C. Ma, J.-L. Li, R. Li, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474.

³⁷ J. Franzén, A. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 787.



Esquema 1.13

La reacción de aza-Diels-Alder entre dialdehídos y azadienos que se muestra a continuación (esquema 1.14) representa otro ejemplo del empleo del difenil prolinol sililado como catalizador, esta vez junto al ácido benzoico como co-catalizador.

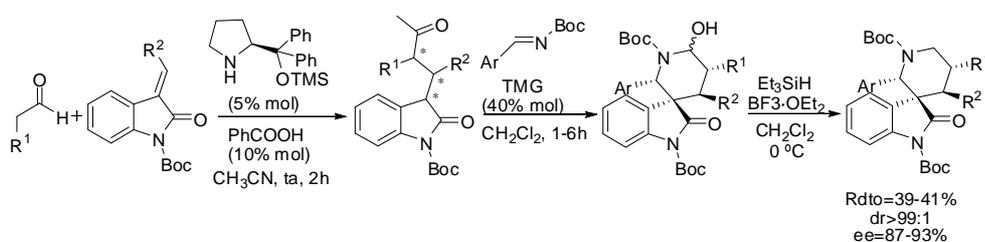


Esquema 1.14

La piperidina resultante de la ciclación experimenta a continuación la formación de un hemiacetal que puede ser oxidado posteriormente para dar derivados de lactona con elevados rendimientos y un alto nivel de

estereocontrol.³⁸ Este tipo de lactonas con anillos de piperidina se encuentran frecuentemente en productos naturales.³⁹

Recientemente, se ha descrito una reacción tandem “one-pot” de formación de piperidinas que presentan un resto oxindol espirocíclico en su estructura.⁴⁰ Jiang y colaboradores observaron que el catalizador derivado del difenil prolinol protegido con trimetilsilicio era capaz de catalizar una adición de Michael asimétrica de aldehídos alifáticos a oxindoles electrónicamente deficientes. A continuación, se produce una reacción tipo Mannich altamente diastereoselectiva catalizada por la tetrametilguanidina (TMG) con iminas *N*-Boc-protegidas. El hemiaminal generado se deshidroxila en presencia de un silano y un ácido de Lewis para generar los derivados de piperidina con alta enantioselectividad (esquema 1.15).



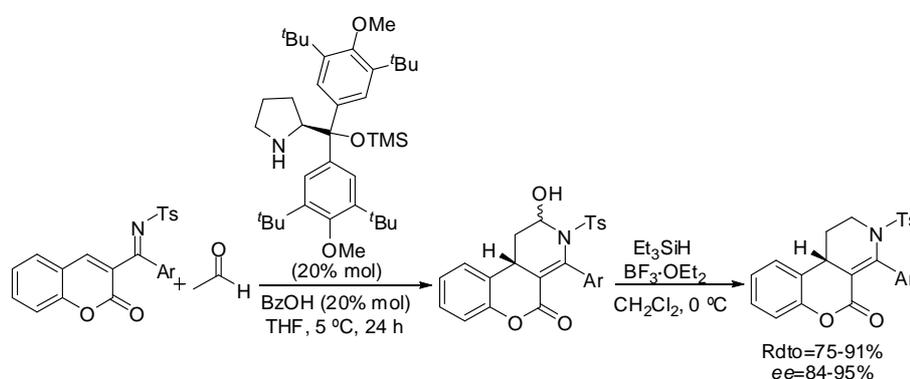
Esquema 1.15

³⁸ Z.-Q. He, B. Han, R. Li, L. Wu, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 755.

³⁹ a) J. He, X. Q. Chen, M. M. Li, Y. Zhao, G. Xu, X. Cheng, L. Y. Peng, M. J. Xie, Y. T. Zheng, Y. P. Wang, Q. S. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1397. b) G. Hirai, H. Oguri, M. Hayashi, K. Koyama, Y. Koizumi, S. M. Moharram, M. Hiram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2647.

⁴⁰ K. Jiang, Z. J. Jia, S. Chen, L. Wu, Y. C. Chen, *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 2852.

El uso de acetaldehído en cicloadiciones no es muy común dentro de la activación por enamina debido a que presenta problemas como la autocondensación, la oligomerización y grandes dificultades en cuanto al estereocontrol. Sin embargo, el grupo del profesor Chen ha demostrado que se puede emplear acetaldehído en reacciones de aza-Diels-Alder de demanda inversa con azadienos derivados de cumarinas para formar anillos de piperidina.⁴¹ Este proceso está catalizado por un derivado de la Prolina (el cual se muestra en el esquema 1.16) y emplea ácido benzoico como cocatalizador. Los productos finales se obtienen con buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos.

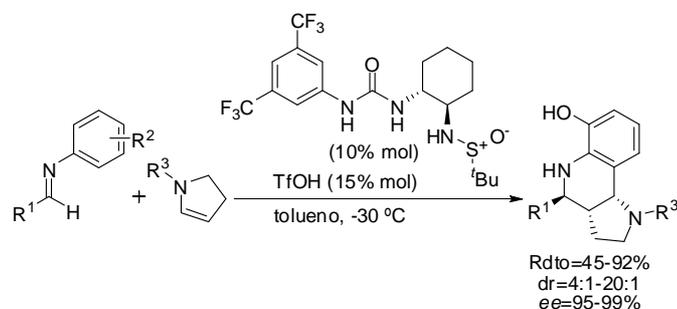


Esquema 1.16

Por su parte, el grupo del profesor Jacobsen comprobó que las sulfonamidas eran capaces de catalizar la reacción de Povarov (reacción de aza-Diels-Alder de demanda inversa entre un azadieno y un alqueno rico en electrones) con elevada enantioselectividad. En este caso, se obtienen mayoritariamente los productos *trans* (esquema 1.17) en contraste con las

⁴¹ J. L. Li, S. L. Zhou, B. Han, L. Wu, Y. C. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2665.

diastereoselectividades observadas en la reacción catalizada por ácidos fosfóricos descrita por Akiyama (esquema 1.10). La combinación de la urea y el ácido fuerte es clave para generar una especie electrofílica muy activa formada por un electrófilo protoiminio con un contraión trifluorometanosulfonato.⁴²

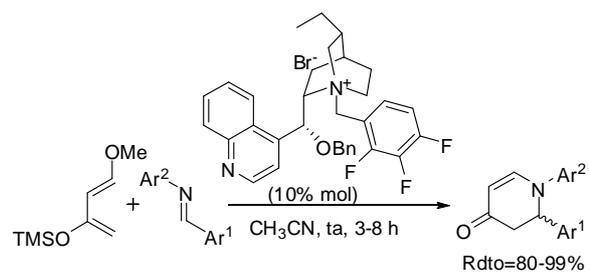


Esquema 1.17

Recientemente, en el 2011, el grupo del profesor Park comprobó la eficacia de catalizadores derivados de cinchonas en la reacción entre el dieno de Danishefsky e iminas aromáticas para obtener 1,2-dialquil-2,3-dihidro-4-piridinonas y dihidropiridonas cíclicas (esquema 1.18).⁴³ Los productos finales se obtienen con muy buenos rendimientos (hasta 99%) aunque sin inducción asimétrica.

⁴² H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, 327, 986.

⁴³ Y. Park, E. Park, H. Jung, Y.-J. Lee, S.-S. Jew, H.-G. Park, *Tetrahedron*. **2011**, 67, 1166.



Esquema 1.18

1.2. SÍNTESIS DE MESO Y CIS-2,6-DIARIL-4-PIPERIDONAS.

1.2.1 Introducción: 4-piperidonas.

El anillo de piperidina⁴⁴ es una subunidad estructural que se encuentra muy presente en productos naturales que han demostrado poseer un amplio rango de actividades biológicas⁴⁵ y propiedades medicinales.⁴⁶ Como consecuencia, se han descrito diferentes metodologías sintéticas de derivados de piperidinas que han permitido preparar interesantes agentes terapéuticos.⁴⁷ Entre ellos se encuentra el Donepezilo (figura 1.8) (tratamiento de la demencia asociada

⁴⁴ a) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633. b) M. Rubiralta, E. Girant, A. Diez, *Piperidine. Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*; Elsevier, Amsterdam, **1991**. c) P. D. Bailey, P. D. Smith, K. M. Morgan, G. M. Rosair, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1071.

⁴⁵ P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.

⁴⁶ X. G. Huang, A. Q. Zhang, D. L. Chen, Z. H. Jia, X. S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2859.

⁴⁷ V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. F. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515.

con la enfermedad de Alzheimer), el Palinavir (inhibidor de la proteasa del VIH), el Fentanilo (agonista opiáceo utilizado en analgesia y anestesia) o la Coniína; esta última es el principio activo más importante de la cicuta y su efecto farmacológico es muy variado (acción sedante, analgésica y anestésica local). Sin embargo, a pesar de sus efectos beneficiosos, dosis superiores a la terapéutica producen efectos tóxicos (parálisis muscular, muerte por parada respiratoria y asfixia). También es muy frecuente encontrar el anillo de piperidina en muchos productos naturales derivados de alcaloides. Por ejemplo, forma parte del anillo central de la Cocaína, la cual es ampliamente conocida como droga estimulante del sistema nervioso central.

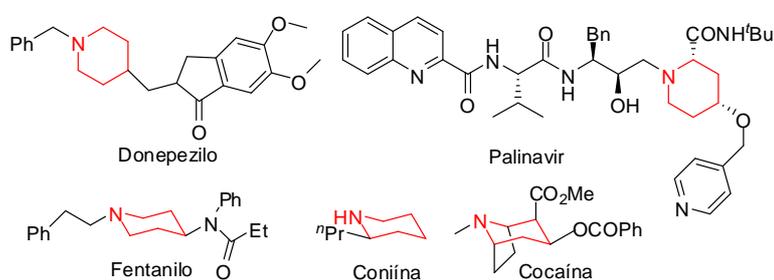


Figura 1.8

Entre las múltiples aproximaciones que se pueden realizar para la preparación del anillo de piperidina, las 4-piperidonas^{48,49} se presentan como intermedios sintéticos muy versátiles para obtener este tipo de productos. Se puede observar que gran parte de los productos naturales presentan sustitución

⁴⁸ Revisión sobre síntesis de piperidinas y piperidonas: P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borcharding, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953.

⁴⁹ a) D. R. Tortolani, M. A. Poss, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1261. b) R. B. C. Jagt, J. G. Vries, B. L. Feringa, A. Minnaard, *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 2433.

en la posición C-4 del anillo de piperidina. Si en esa posición se introduce un grupo funcional como el carbonilo, debido a su facilidad de manipulación, se abre la vía de síntesis de innumerables derivados.

En particular, las 4-piperidonas que poseen sustituyentes aromáticos en las posiciones C-2 y C-6 presentan un gran valor sintético (figura 1.9). Estudios de actividad biológica⁵⁰ han relacionado, por ejemplo, altos niveles de actividad analgésica y anestésica con la existencia de anillos aromáticos en posiciones C-2 y C-6 tanto de 2,6-diaril-4-piperidonas como de algunos de sus derivados como oximas y tiosemicarbazonas.

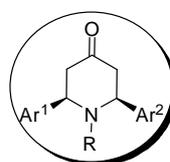


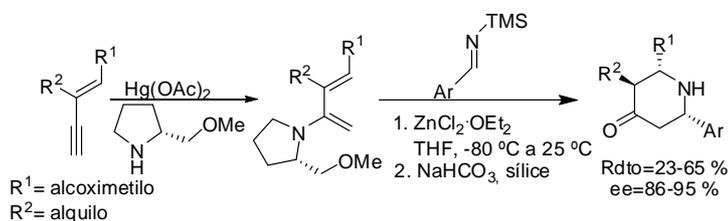
Figura 1.9

1.2.2 Antecedentes bibliográficos.

Dada la importancia que presentan las 4-piperidonas (vista en el apartado 1.2.1) y que las reacciones de aza-Diels-Alder suponen un método muy adecuado para obtenerlas (apartado 1.1.3), el estudio de estos procesos ha sido una de las líneas de investigación en nuestro grupo durante los últimos veinte años. El estudio comenzó con la reacción de Aza-Diels-Alder entre 2-amino-1,3-butadienos

⁵⁰ a) C. R. Ganellin, R. G. Spickett, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 619. b) N. Rameshkumar, A. Veena, R. Ilavarasan, M. Adiraj, P. Shanmugapandiyar, S. K. Sridhar, *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 188. c) C. Ramalingam, S. Balasubramanian, S. Kabilan, M. Vasudevan, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *34*, 527.

y aldminas no activadas obteniéndose 4-piperidonas con alta estereoselectividad.⁵¹ Este proceso de cicloadición se pudo llevar a cabo de forma asimétrica dando lugar a productos con altos excesos enantioméricos,⁵² tal como se muestra en el esquema 1.19:



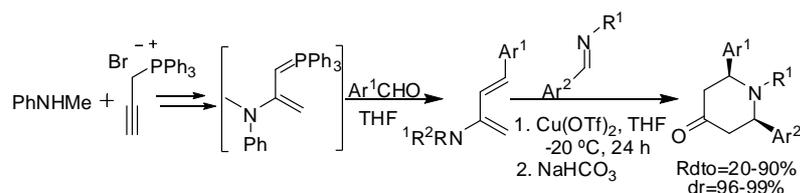
Esquema 1.19

Sin embargo, la versatilidad de esta reacción se encuentra limitada por la necesidad de sustituyentes específicos en el dieno. El sustituyente R^2 debe ser un grupo alquilo y R^1 un grupo alcoximetilo. Para evitar este inconveniente, se describió posteriormente un método eficaz para la síntesis de *meso* o *cis* 2,6-disustituidas-4-piperidonas mediante un proceso de Aza-Diels-Alder entre 2-aminodienos no sustituidos en posición C-3 y aldminas no activadas empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalizador.⁵³ La secuencia sintética incluye la preparación in situ del fosforano a partir de productos de partida comerciales, seguido de una reacción de Wittig con aldehídos aromáticos (esquema 1.20).

⁵¹ J. Barluenga, F. Aznar, M.-P. Cabal, C. Valdés, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3391.

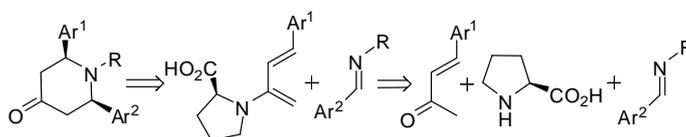
⁵² J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, M. Fernández, M.-P. Cabal, J. Trujillo, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 805.

⁵³ A.-B. García, C. Valdés, M.-P. Cabal, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 4357.



Esquema 1.20

El problema común de estas dos metodologías es la necesidad de sintetizar previamente el 2-aminodieno a través de una reacción de aminomercuriación o de una reacción de Wittig. Para evitar este inconveniente, y de acuerdo con la bibliografía existente, se propuso la formación del 2-amino-1,3-butadieno in situ mediante la reacción de cetonas α,β -insaturadas con iminas en presencia de L-prolina como catalizador (esquema 1.21).

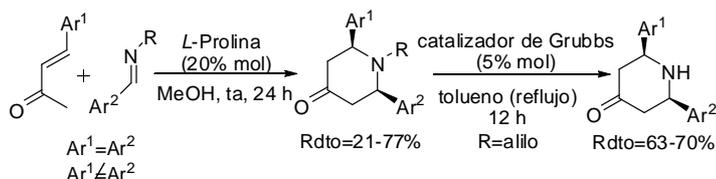


Esquema 1.21

A partir de esta idea se consiguió poner a punto una metodología sencilla, limpia y altamente estereoselectiva para sintetizar *meso* y *cis*-2,6-disustituídas-4-piperidonas⁵⁴ a partir de cetonas α,β -insaturadas e iminas empleando L-prolina como catalizador. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, en metanol, obteniéndose las 4-piperidonas-2,6-disustituídas deseadas tras 24 horas de reacción con rendimientos moderados y excelentes diastereoselectividades (esquema 1.22).

⁵⁴ F. Aznar, A.-B. García, M.-P. Cabal, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2443.

En aquellos casos en los que el nitrógeno de la piperidona se encontraba protegido con un grupo alilo fue posible llevar a cabo la desprotección de este grupo mediante el catalizador de Grubbs de primera generación. Se obtuvieron así 4-piperidonas con el grupo NH libre, incrementándose así el valor sintético de la transformación y posibilitando la realización de modificaciones posteriores en la estructura a partir de ese átomo de N.



Esquema 1.22

Mediante esta reacción de imino-Diels-Alder entre cetonas α,β -insaturadas e iminas se consiguió sintetizar una serie de 2,6-diaril-4-piperidonas tanto *meso* ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2$) como *cis* ($\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$) de forma estereoselectiva (solamente se observan trazas del producto *trans*). Desafortunadamente, esta metodología da lugar a la mezcla racémica de las piperidonas *cis* sintetizadas.

Estas 4-piperidonas así preparadas se emplearon en la síntesis de derivados de Rifamicinas como la Rifabutina, la cual se muestra en la figura 1.10. Este tipo de compuestos ha demostrado ser estructuras muy importantes en el diseño de fármacos destinados al tratamiento de la tuberculosis.⁵⁵

⁵⁵ a) J. Barluenga, F. Aznar, A.-B. García, M.-P. Cabal, J. Palacios, M.-A. Menéndez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5717. b) A.-B. García, J. J. Palacios, M.-J. Ruiz, J. Barluenga, F. Aznar, M.-P. Cabal, J. M. García, N. Díaz, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5363.

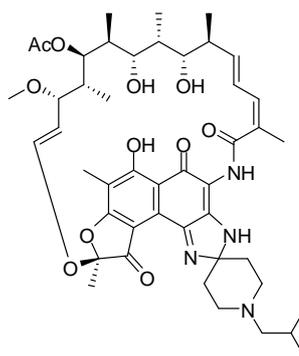


Figura 1.10

1.2.3 Discusión de resultados: Síntesis multicomponente de *meso* y *cis*-2,6-diaril-4-piperidonas.

Las reacciones multicomponentes⁵⁶ constituyen una estrategia muy atractiva en la búsqueda de protocolos eficientes en la síntesis actual. A partir de tres o más componentes se pueden crear una serie de enlaces sin necesidad de aislar y purificar intermedios. Esto implica, en general, que tanto la energía como los disolventes, las manipulaciones y, por tanto, los costes, se reducen notablemente.

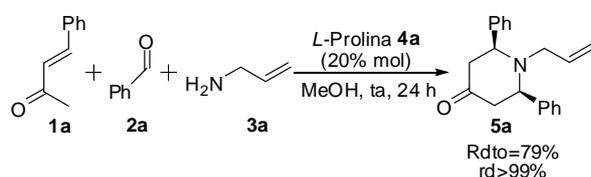
La combinación entre los métodos organocatalíticos y las reacciones multicomponentes ha dado lugar a un nuevo campo de investigación interesante

⁵⁶ Revisiones recientes de reacciones multicomponentes: a) *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. b) L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159. c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. d) V. Nair, R. S. Menon, V. Sreekumar, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1191. e) A. Döming, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. f) A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451. g) M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 423. h) F. Lieby-Muller, C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432.

denominado "OEMCR" (reacción organocatalítica, enantioselectiva y multicomponente). Ésta se puede definir como una reacción entre tres o más reactivos aquirales en un mismo recipiente de reacción, los cuales se han añadido simultáneamente (o casi) en presencia de una cantidad subestequiométrica de una molécula orgánica quiral. Todos los componentes se unen para formar un nuevo compuesto enantioméricamente enriquecido que contiene partes de todos los reactivos.⁵⁷

De acuerdo con esto y en vista de los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación, se propuso aplicar este concepto a la síntesis de 2,6-diaril-4-piperidonas, tanto *meso* como *cis*, mediante un proceso multicomponente, a partir de una cetona α,β -insaturada, un aldehído y una amina, lo cual evitaría la formación y el aislamiento previo de la imina.

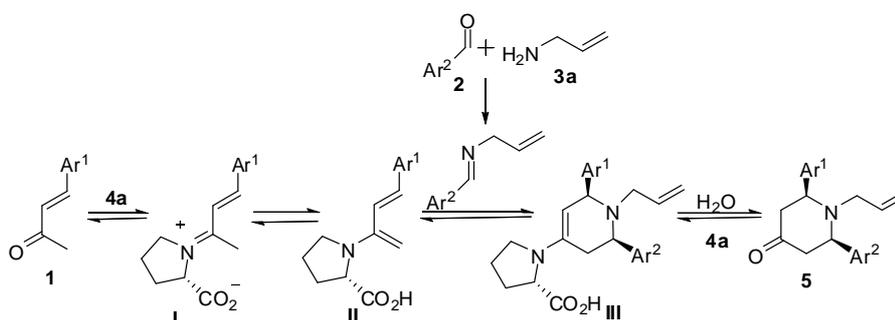
Así, se ensayó una primera reacción entre la 4-fenil-3-buten-2-ona (**1a**) (4 mmol), benzaldehído (**2a**) (1 mmol), alilamina (**3a**) (1.1 mmol) y *L*-prolina (**4a**) (20% mol), obteniéndose a las 24 horas el aducto deseado (**5a**) con un rendimiento del 79% y con total diastereoselectividad (esquema 1.23).



Esquema 1.23

⁵⁷ G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 693.

El mecanismo propuesto para esta reacción de aza-Diels-Alder multicomponente se recoge en el esquema 1.24. El proceso comenzaría con la condensación de la cetona α,β -insaturada con la *L*-Prolina para dar la sal de amonio (I), en equilibrio con su tautómero enamina (II). Esta especie 2-aminodieno experimenta una cicloadición [4+2] con la imina formada in situ en el medio de reacción, obteniéndose el aducto III. Finalmente, la hidrólisis de III da lugar al producto final y se recupera el catalizador que volvería a entrar en otro ciclo de reacción.



Esquema 1.24

Al comprobar que la reacción multicomponente transcurría con una eficacia similar a la del proceso llevado a cabo por pasos, se decidió evaluar el efecto del disolvente y la temperatura sobre la reacción (tabla 1.1). Así, se estudió el efecto del disolvente cambiando el MeOH por DMSO.⁵⁸ Sin embargo, se observó que los rendimientos eran mucho más bajos (32%) (entrada 2); también se modificó la proporción entre los reactivos (2 mmol de cetona en vez de 4), y la temperatura

⁵⁸ El DMSO es uno de los disolventes conocido por favorecer este tipo de reacciones.

(se realizó un ensayo de reacción en metanol a 40 °C), sin que en ningún caso se mejorara el resultado obtenido con las condiciones iniciales.

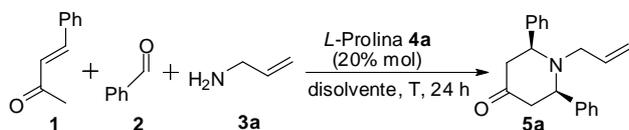
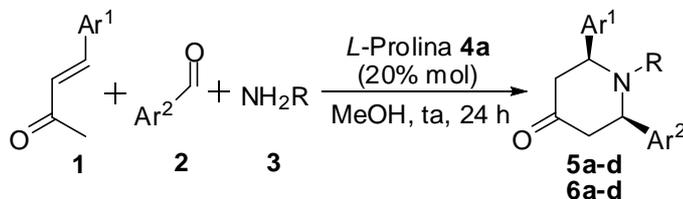


Tabla 1.1. Efecto del disolvente y la estequiometría en la reacción multicomponente.

Entrada	1:2:3a	Disolvente	T (°C)	Rdto ^a (%)
1	4:1:1	MeOH	25	79
2	4:1:1	DMSO	25	32
3	2:1:1	MeOH	25	27
4	4:1:1	MeOH	40	78

^a Rendimiento del producto obtenido tras purificación por cromatografía en columna.

Con las mejores condiciones de reacción encontradas hasta el momento se generalizó el proceso, obteniéndose una serie de 4-piperidonas *meso* (**5**) y *cis*-2,6-disustituídas (**6**)⁵⁹ con diastereoselectividades muy altas y con rendimientos de moderados a buenos (tabla 1.2).



⁵⁹ F. Aznar, A-B. García, N. Quiñones, M-P. Cabal, *Synthesis* **2008**, 479.

Tabla 1.2. Síntesis multicomponente de 2,6-disustituídas-4-piperidonas.^a

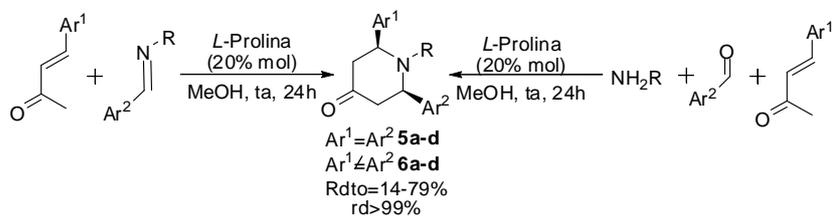
Entrada	Producto	Ar ¹	Ar ²	R	Rdto ^b (%)	cis:trans ^c
1	5a	Ph	Ph	Alilo	79 (77)	93:7
2	5b	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	Alilo	61 (66)	96:4
3	5c	PMP	PMP	Alilo	55 (40)	96:4
4	6a	Ph	PMP	Alilo	48 (47)	95:5
5	6b	Ph	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	Alilo	68 (59)	95:5
6	6c	Ph	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Alilo	15 (61)	98:2
7	6d	Ph	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	Alilo	15	95:5
8	5d	Ph	Ph	PMP	14 (21)	90:10

^a Condiciones de reacción: cetona α,β -insaturada **1** (4 equiv.), aldehído **2** (1 mmol), amina **3** (1.1 equiv.), L-Prolina **4a** (20% mol), metanol (4 ml), temperatura ambiente, 24 h. ^b Rendimiento del producto obtenido tras purificación mediante cromatografía de columna. Entre paréntesis se muestra el rendimiento obtenido partiendo de la imina preformada. ^c Proporción de diastereómeros medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

La reacción es bastante general desde el punto de vista de la sustitución del aldehído aromático, pudiendo llevarse a cabo tanto con aldehídos con grupos dadores de electrones (**5c** y **6a**) como neutros (entradas **5a** y **5d**) o aceptores de electrones (entradas **5b**, **6b**, **6c** y **6d**). A pesar de que la reacción se encuentra muy influenciada por la sustitución de la amina, es posible realizarla con aminas que poseen sustituyentes en el átomo de N aromáticos (**5d**) así como con el grupo alilo (entradas 1-7).

Como conclusión se puede decir que el rendimiento obtenido con el método multicomponente es muy similar al obtenido cuando se parte de la imina preformada, tanto para el caso de piperidonas *meso* (**5**) como *cis* (**6**); asimismo, la diastereoselectividad del proceso es la misma en ambos métodos. Igualmente, las

piperidonas *cis* obtenidas (**6**) no presentaron exceso enantiomérico. Por lo tanto, se ha podido demostrar que la reacción de aza-Diels-Alder para dar lugar a 2,6-diaril-4-piperidonas *meso* o *cis* tiene lugar tanto preformando la imina como en su versión multicomponente con resultados comparables (esquema 1.25).



Esquema 1.25

1.3. SÍNTESIS DE ISOQUINUCLIDINONAS.

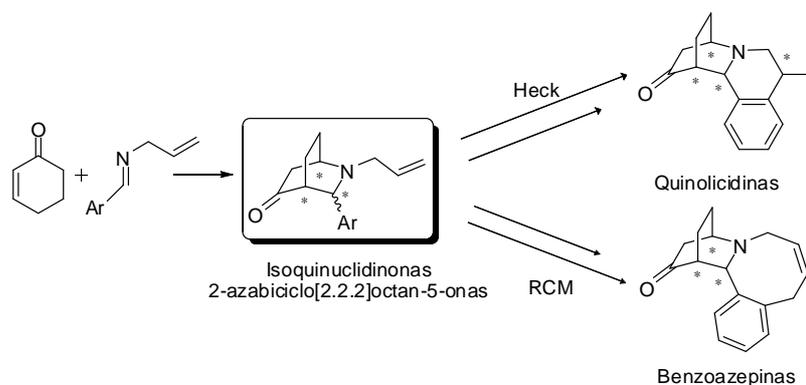
1.3.1 Introducción.

1.3.1A Objetivo.

Una vez desarrollada la síntesis de 2,6-diaril-4-piperidonas descrita en el apartado 1.2 de esta Memoria y, dado que los productos *cis* obtenidos carecían de exceso enantiomérico, se pensó que tal vez un aumento de la rigidez estructural de los productos de partida, empleando cetonas cíclicas α,β -insaturadas, se podría traducir en inducción asimétrica.

Así, si la reacción de Aza-Diels-Alder pudiera llevarse a cabo, se obtendría una serie de isoquinuclidinonas con la incorporación de tres nuevos centros estereogénicos en las que el átomo de nitrógeno se encontraría sustituido, por ejemplo, por un grupo alilo. Esto nos permitiría, dada la gran versatilidad de este grupo, llevar a cabo sencillas reacciones de ciclación posteriores mediante las cuales podríamos obtener, entre otros, compuestos con estructuras de interés

como las quinolicidinonas, mediante una reacción tipo Heck intramolecular o las benzoazepinas, a través de una metátesis de cierre de anillo (esquema 1.26).



Esquema 1.26

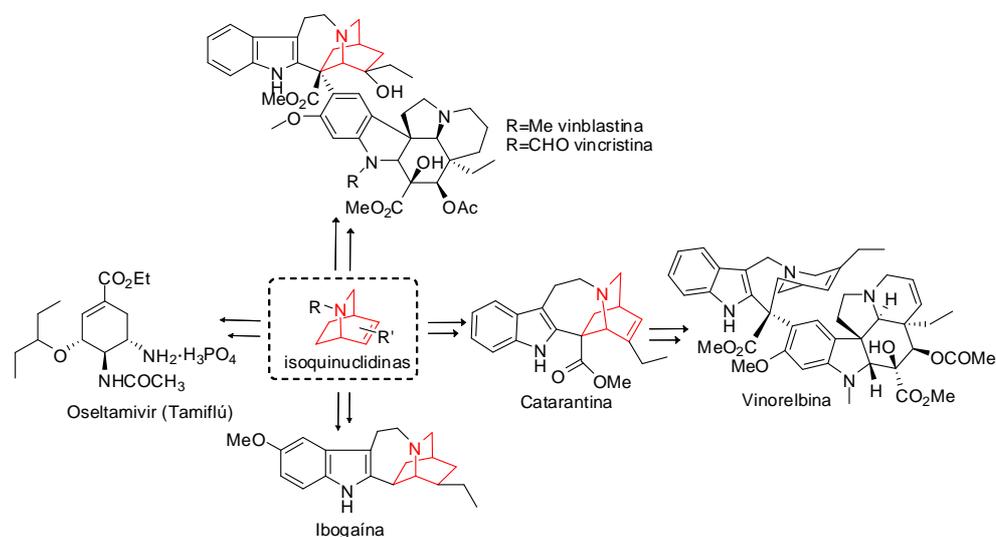
1.3.1B Importancia de las isoquinuclidinas.

Las isoquinuclidinas (azabicyclo[2.2.2]octanos) han recibido una gran atención por parte de los químicos sintéticos debido a su presencia en numerosos productos naturales como los alcaloides,⁶⁰ entre los cuales destacan los derivados del Iboga⁶¹ por poseer propiedades biológicas muy interesantes.⁶² Otros como la

⁶⁰ a) M. O. F. Khan, M. S. Levi, C. R. Clark, S. Y. Ablordeppey, S.-J. Law, N. H. Wilson, R. Borne, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2008**, *34* (Bioactive Natural Products-Part N), 753. b) R. G. Sundberg, S. Q. Smith, *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **2002**, *59*, 261. c) A. Gagnon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1581.

⁶¹ a) D. M. Hodgson, J.-M. Galano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2221. b) J. D. White, Y. Choi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4306. c) J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373. d) K. J. Henry Jr, P. A. Grieco, W. J. DuBay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8289. e) R. J. Sundberg, R. J. Cherney, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6028. f) C. Herdeis, C. Hartke-Karger, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 99. g) G. R. Krow, D. A Shaw, B. Lynch, W. Lester, S. W. Szczepanski, R. Raghavachari, A. E. Derome, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2258. h) T. Imanishi, N. Yagi, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4202. i) B. M. Trost, A. G. J.

Vinblastina y Vincristina, las cuales se muestran en el esquema 1.27, son muy conocidas por su empleo en tratamientos contra el cáncer de pulmón.⁶³



Romero, *Org. Chem.* **1986**, *51*, 2332. j) J. W. Huffman, G. Shanmugasundaram, R. Sawdaye, P. C. Raveendranath, R. C. Desai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1460. k) M. E. Kuehne, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1464. l) C. Marazano, J. L. Fourrey, B. C. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 37. m) Atta-ur-Rahman, J. A. Beisler, J. Harley-Mason, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1063. n) J. P. Kutney, T. Honda, A. V. Joshua, N. G. Lewis, B. R. Worth, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 690. o) P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, R. Frische, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1871. p) R. L. Augustine, W. G. Pierson, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1070. q) M. Ikezaki, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Chem. Commun.* **1969**, 88. r) S. Hirai, K. Kawata, W. Nagata, *Chem. Commun.* **1968**, 1016. s) W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1650. t) S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6762. u) G. Beuchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3099.

⁶² a) M. E. Kuehne, I. Marko, *Syntheses of Vinblastine-type Alkaloids. The Alkaloids. Antitumor Bisindole Alkaloids from Catharanthus roseus (L.)*, ed. A. Brossi and M. Suffness, Academic, San Diego, **1990**, *37*, 77. b) P. Popik, P. Skolnick, *Pharmacology of Ibogaine and Ibogaine-related Alkaloids. The alkaloids. Chemistry and Biology*, ed. G. A. Cordell, Academic, San Diego, **1999**, *52*, 197. c) S. D. Glick, I. M. Maisonneuve, K. K. Szumlinski, *Mechanisms of Action of Ibogaine: Relevance to Putative Therapeutic Effects and Development of a Safer Iboga Alkaloid Congener. The Alkaloids*, ed. K. R. Alper, S. D. Glick and G. A. Cordell, Academic, San Diego, **2001**, *56*, 39.

⁶³ a) G. Buchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3099. b) C. Marazano, M. LeGoff, J. Fourrey, B. C. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 389. c) S. Raucher, B. L. Bray, *J. Org. Chem.* **1987**, *109*, 442. d) M. T. Reding, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 973.

Esquema 1.27

Otra de las estructuras farmacológicamente muy importantes dentro de este grupo de alcaloides es la de la Ibogaína. Es conocida por ser un fármaco capaz de reducir la ansiedad provocada por el alcohol y otras drogas mediante su capacidad de aumentar los niveles de un factor de crecimiento conocido como línea de células gliares derivadas de un factor neurotrófico (GDNF).⁶⁴ Por otro lado, la Catarantina también contiene una unidad de isoquinuclidina y forma parte de la estructura del antibiótico de amplio uso Vinorelbina, muy empleado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer como el de pulmón o el de mama.

Además, recientemente, se ha demostrado que las isoquinuclidinas se pueden emplear como intermedios sintéticos en la síntesis del fosfato de Oseltamivir (Tamiflu®) medicamento antigripal muy importante (esquema 1.28).⁶⁵ Tamiflu® es un inhibidor muy potente de la neuraminidasa y se utiliza en todo el mundo como fármaco contra la gripe de tipo A ó B.

En general, las isoquinuclidinas son intermedios muy útiles para la síntesis de numerosos alcaloides⁶⁶ y en química médica.⁶⁷ Debido a esto, la obtención de

⁶⁴ D. Y. He, N. N. McGough, A. Ravindranathan, J. Jeanblanc, M. L. Logrip, K. Phamluong, P. H. Janak, D. Pon, *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 619.

⁶⁵ a) N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734. b) N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239.

⁶⁶ S. F. Martin, H. Rueger, S. A. Williamson, S. Grzejszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124.

⁶⁷ a) C. H. Mitch, U. S. Patent, 5834458, **1998**. C. H. Mitch, *Chem. Abstr.* **1999**, *129*, 343498. b) C. H. Mitch, US Pat., 5889019, **1999**. C. H. Mitch, *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 252363. c) G. R. Krow, O. H.

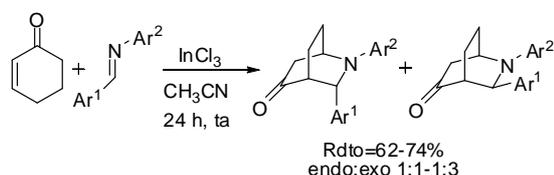
nuevas rutas de acceso a estas estructuras es un tema de amplia repercusión en la Síntesis Orgánica actual.

1.3.2 Antecedentes bibliográficos: síntesis de isoquinuclidinonas.

En las rutas de acceso a isoquinuclidinas altamente sustituidas, destaca por su generalidad el empleo de isoquinuclidinonas. En ellas, la presencia del grupo carbonilo proporciona múltiples posibilidades de posteriores manipulaciones con el objetivo de obtener estructuras más sofisticadas.

Las isoquinuclidinonas se han preparado mediante reacciones de aza-Diels-Alder entre ciclohexanonas e iminas en presencia de ácidos de Lewis o de Brønsted.

Como ejemplo del empleo de catalizadores ácidos se encuentra en la bibliografía el trabajo⁶⁸ del profesor Perumal, ya en el año 1998, quien utilizando iminas aromáticas y InCl_3 como catalizador sintetizó, en un proceso formal [4+2], isoquinuclidinonas (esquema 1.28). Posteriormente se comprobó que la reacción también puede ser catalizada por TPP (perclorato de trifenilfosfonio).⁶⁹



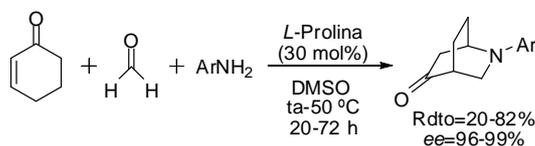
Esquema 1.28

Cheung, Z. Hu, Q. Huang, J. Hutchinson, N. Liu, K. T. Nguyen, S. Ulrich, J. Yuan, Y. Xiao, D. M. Wypij, F. Zuo, P. J. Carroll, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7747.

⁶⁸ G. Babu, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1627.

⁶⁹ G. Shanthi, P. T. Perumal, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1319.

Una vez comprobado que la reacción no precisaba de un catalizador metálico para que ocurriera, aparece en la bibliografía el trabajo del profesor Córdova,²⁹ en el cual se desarrolla la primera síntesis multicomponente de isoquinuclidinonas, utilizando L-prolina como catalizador (esquema 1.29).

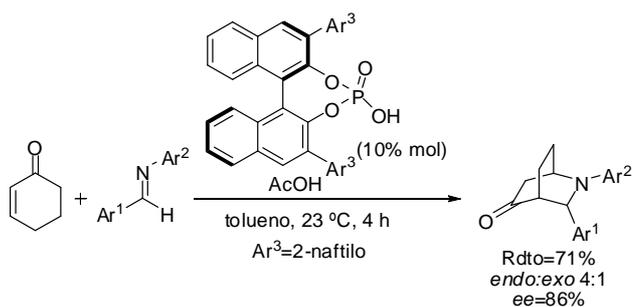


Esquema 1.29

Mediante este proceso se obtienen los productos con altos excesos enantioméricos. La reacción se describe para una serie de cetonas cíclicas pero tiene como limitación el uso exclusivo del formaldehído y aminas aromáticas.

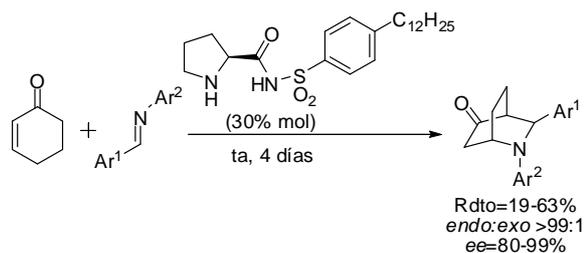
Simultáneamente al desarrollo de la investigación recogida en esta Memoria, se llevó a cabo una extensión de esta reacción empleando diferentes aldehídos mediante procesos de activación a través de la formación de enlaces de H. Para ello se utilizan ácidos de Brønsted quirales derivados del ácido fosfórico con ligandos de tipo BINOL como catalizadores.⁷⁰ De esta forma se consiguió preparar una serie de isoquinuclidinonas con buenos excesos enantioméricos y con variedad en el aldehído, manteniendo en todos los casos un grupo aromático como sustituyente del N (esquema 1.30).

⁷⁰a) H. Liu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023. b) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832.



Esquema 1.30

Posteriormente al trabajo recogido en este Capítulo, en la búsqueda de métodos organocatalíticos diastereo- y enantioselectivos para acceder a isoquinuclidinas, Carter y colaboradores⁷¹ emplearon como catalizador la carboxamida representada en el esquema 1.31. En este proceso se obtienen rendimientos moderados (19-63%) y una buena diastereo- y enantioselectividad (80-99%).



Esquema 1.31

Como se puede observar, no son demasiadas las metodologías que permiten acceder a isoquinuclidinonas de forma enantioselectiva y todas ellas se

⁷¹ H. Yang, R. G. Carter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5151.

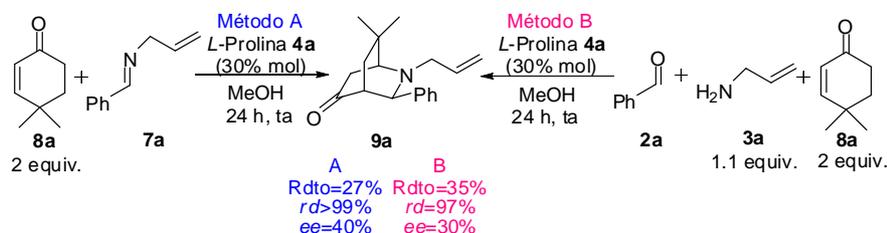
limitan al uso de aminas aromáticas. Teniendo en cuenta los escasos precedentes, pareció interesante llevar a cabo un estudio y generalización de la reacción de Aza-Diels-Alder, análogo al desarrollado en el apartado 1.2 de esta Memoria, con cetonas cíclicas para acceder a derivados enantioenriquecidos de isoquinuclidinonas con un sustituyente alifático, de tipo alilo en el átomo de nitrógeno, lo cual abriría la vía de acceso a múltiples productos a través de su manipulación.

1.3.3 Discusión de resultados: Síntesis enantioselectiva de isoquinuclidinonas mediante una reacción de aza-Diels-Alder.

1.3.3A Ensayo inicial y determinación del diastereómero mayoritario.

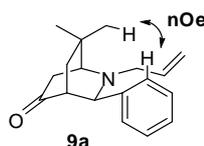
De acuerdo con los antecedentes que existían al inicio de la investigación (descritos en el apartado 1.3.2) y la experiencia previa de este grupo de investigación en la síntesis de 2,6-diaril-4-piperidonas, se decidió comenzar el estudio llevando a cabo un primer ensayo (esquema 1.32) entre la 4,4-dimetil-2-ciclohexenona (**8a**) (2 equiv.), *N*-alil-bencilimina (**7a**) (1 equiv.) y L-prolina (**4a**) (30% mol) en metanol a temperatura ambiente, obteniéndose a las 24 horas el aducto deseado (**9a**) con un rendimiento del 27%, diastereoselectividad total y un exceso enantiomérico, en principio, prometedor (ee=40%). Al igual que en el caso de las 2,6-diaril-4-piperidonas (**5** y **6**), se planteó si sería posible realizar el proceso de forma multicomponente, lo cual evitaría el paso inicial de formación y purificación de la imina (**7**) de partida. Con este objetivo, se realizó una prueba de

reacción multicomponente “one pot” y se comprobó, para nuestra satisfacción, que el proceso aza-Diels-Alder ocurre de la misma forma sin que sea necesario preformar la imina, es decir, partiendo únicamente de productos comerciales, con el mismo rendimiento aunque con un ligero descenso en el exceso enantiomérico.



Esquema 1.32

Una vez aislado y purificado el producto de reacción (**9a**) se realizó una serie de estudios de Resonancia Magnética Nuclear con el objetivo de establecer la estereoquímica *endo* o *exo* del producto obtenido. A través del análisis de espectros bidimensionales de RMN se pudo observar claramente la existencia de efecto nOe entre los protones correspondientes al metilo del puente y el protón *orto* del anillo aromático, lo cual confirma su cercanía espacial. En la figura 1.11 se muestra el espectro nOe. El hecho de que exista esta correlación espacial nos indica que el fenilo tiene que estar situado hacia el mismo lado del puente en el bicyclo, especialmente próximo al grupo metilo. Estos datos confirman que el diastereómero mayoritario obtenido en la reacción se corresponde con el producto con estereoquímica *exo*.



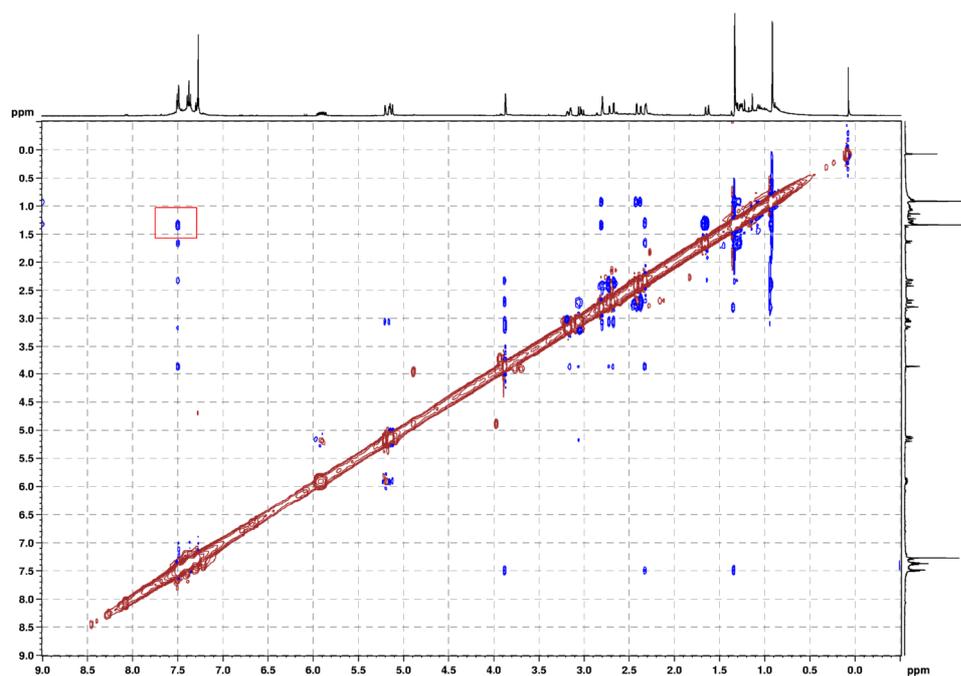


Figura 1.11.

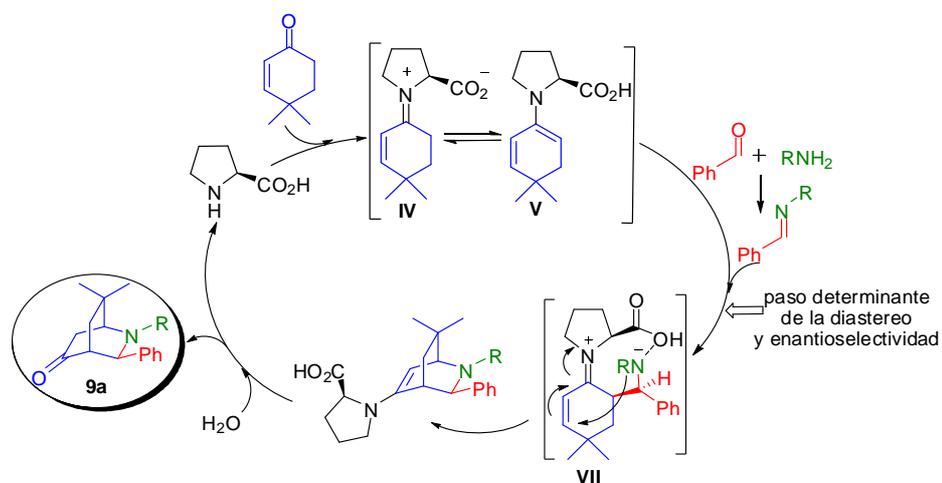
1.3.3B Mecanismo de la reacción.

El mecanismo de reacción que se propone para esta transformación está de acuerdo con el que operaba en la síntesis de las 2,6-diaril-4-piperidonas (esquema 1.24), descrito previamente en la bibliografía.^{29, 72}

Se postula el siguiente ciclo catalítico (esquema 1.33): en primer lugar se produciría la condensación de la L-Prolina con la cetona α,β -insaturada para dar la

⁷² S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249.

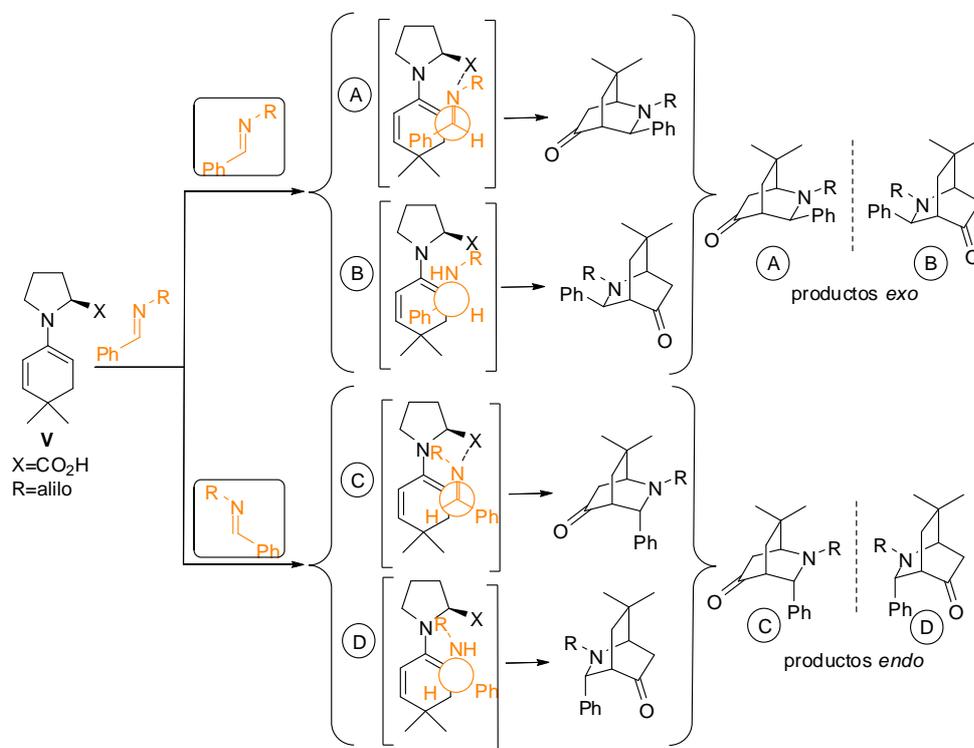
sal de imonio (**IV**) correspondiente. Esta forma imonio se encontraría en equilibrio con su tautómero enamina (**V**), la cual puede adicionarse a la imina, formada in situ a partir del aldehído y la amina correspondiente, mediante una adición de tipo Mannich dando lugar al intermedio (**VII**). La evolución de **VII** a través de un ataque conjugado (reacción de Michael) del N a la cetona α, β -insaturada activada por la L-Prolina, generaría la isoquinuclidinona (**9**) correspondiente tras un paso de hidrólisis. En esta última etapa se recuperaría el catalizador, que volvería a entrar en el ciclo catalítico.



Esquema 1.33

Como se puede observar en el esquema 1.33, a lo largo de todo el proceso, la L-Prolina interviene como catalizador a través de dos de sus modos de activación más habituales: en primer lugar, el proceso tipo Mannich con la imina ocurre a través de una catálisis de tipo enamínico y en el segundo paso favorece el paso de adición de Michael mediante una catálisis de tipo imonio.

El paso clave del control tanto de la diastereoselectividad como de la enantioselectividad se produce en la adición del intermedio enamínico (**V**) a la imina para dar el aducto Mannich **VII**. Las cuatro aproximaciones posibles se muestran en el siguiente esquema:



Esquema 1.34

En primer lugar, la diastereoselectividad está condicionada por la forma de aproximación de la imina sobre el intermedio enamínico (**V**): si la imina se aproxima con el grupo arilo formando un π -stacking con el dieno dejando el grupo R del N hacia fuera, se produciría una adición tipo *exo* (intermedios A y B); sin

embargo, si es el sustituyente R del N es el que se aproxima al dieno se obtendrían los productos *endo* (intermedios C y D). La enantioselectividad viene condicionada por la capacidad del catalizador para coordinarse con la imina y aproximarse solamente por una de las dos caras de la cetona de partida. Así, si la L-Prolina es capaz de formar una interacción de puente de H con el N de la imina, la reacción ocurrirá por la cara superior de la cetona (cara *re*), obteniéndose así los productos A y C del esquema 1.30. Si por el contrario, la coordinación del catalizador es débil, el acercamiento puede ocurrir por la cara *si* de la cetona, conduciendo así a los productos B y D.

Experimentalmente (esquema 1.32) se obtiene el producto *exo* de forma exclusiva, lo que confirma que la aproximación de la imina se realiza con el anillo aromático hacia dentro (A y B). El exceso enantiomérico obtenido es moderado ($ee=40\%$), lo cual indica que la L-Prolina sí es capaz de favorecer una cara de la cetona aunque no con total enantioselectividad y parte del proceso también ocurre por la otra cara.

1.3.3C Optimización de las condiciones de reacción.

Una vez aislada la isoquinuclidinona (**9a**) como producto de reacción y confirmada la estereoquímica *exo*, se comenzó a estudiar la influencia que poseen las distintas variables que intervienen en la reacción para tratar de aumentar tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico, manteniendo la diastereoselectividad. Así, se llevaron a cabo variaciones del tiempo de reacción, de la estequiometría, del disolvente, de la temperatura, del empleo de cofactores en el catalizador y del propio catalizador.

I. Tiempo.

Se realizaron experimentos con diferentes tiempos de reacción, comprobando que a las 24 horas, el rendimiento aislado de la isoquinuclidinona era del 27% y se observaba la presencia de imina sin reaccionar en el crudo de reacción. A los 7 días se llega a una conversión completa y un rendimiento del producto aislado del 44%,⁷³ lo cual pone de manifiesto que la reacción necesita tiempos largos para completarse.

II. Estequiometría.

Se ensayaron distintas proporciones de cetona/imina manteniendo la imina como reactivo limitante, ya que la experiencia previa en la síntesis de las 4-piperidonas indicaba que a este tipo de procesos parece favorecerles una concentración superior de la cetona respecto a la imina. Así se encontró que la proporción 4/1 cetona/imina aumenta el rendimiento un 15% respecto a la reacción estequiométrica. Otras proporciones no conducen a mejores rendimientos.

III. Disolvente.

⁷³ En el crudo se observa una mezcla compleja en la que se pueden identificar especies como el producto de la adición tipo Mannich que no ha completado el cierre del ciclo o el producto resultante de una condensación aldólica de la cetona con el aldehído.

En general, las reacciones organocatalíticas son muy exigentes en cuanto a las características del medio en el que tienen lugar. Un ligero cambio en el disolvente puede provocar cambios drásticos en el rendimiento y en el exceso enantiomérico. Por ello, es muy importante elegir el disolvente óptimo para cada reacción.

En este caso se probaron disolventes de distinta naturaleza como CH₃CN, THF, DMF, tolueno o dioxano observando que en todos ellos se recuperan los productos de partida. Cuando se emplearon DMSO o CH₂Cl₂ la conversión era menor del 10%. En cambio, con MeOH se alcanzaron conversiones completas, por lo que éste fue el disolvente elegido para continuar con el proceso de optimización.

IV. Temperatura⁷⁴

A continuación se realizó un estudio del efecto de la temperatura en la reacción, tanto en los rendimientos como en la enantioselectividad.

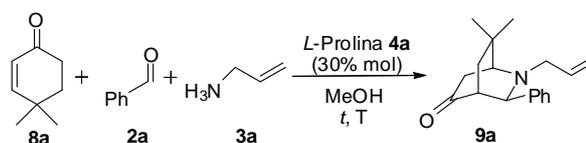


Tabla 1.3. Efecto de la temperatura en la síntesis del compuesto 9a.^a

⁷⁴ Las pruebas de optimización de la temperatura se realizaron sobre la reacción multicomponente si no se especifica lo contrario.

Entrada	T (°C)	t (d) ^c	Rdto (%) ^d	dr ^e	ee (%) ^f
1	5	7	16	50%	20
2	15	7	61	95%	24
3	25	7	77	>99%	31
4	30	2	94	>99%	30
5 ^b	35	5	60	>99%	41
6	60	2	77	>99%	16

^a Condiciones de reacción: 4,4-dimetil-2-ciclohexenona (4 equiv.), benzaldehído (1 mmol), alilamina (1.1 equiv.), metanol (4 mL).^b Reacción preformando la imina.^c Tiempo necesario para alcanzar una conversión completa.^d Rendimiento del producto obtenido tras purificación por cromatografía de columna.^e Porcentaje del producto *exo* en la mezcla de diastereómeros determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción.^f Determinado por HPLC (Chiralpack IA, hexano: EtOH 90:10, flujo 0.8 ml/min).

En la tabla 1.3 se puede ver que, tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico son altamente dependientes de la temperatura, siendo necesario llegar a un compromiso en las condiciones de reacción que sean más beneficiosas para ambos. Aunque el exceso enantiomérico es ligeramente más elevado llevando a cabo la reacción a 35 °C frente al obtenido a temperatura ambiente (41%, entrada 5, 31%, entrada 3, respectivamente), el rendimiento es inferior (60% frente a 77%). Con este resultado, se escogió la temperatura ambiente para continuar con los estudios de optimización.

V. Cocatalizadores.

A continuación se diseñó un ensayo en ausencia de agua y con atmósfera inerte. Se realizó una prueba en ausencia de aire, con disolventes secos y añadiendo a la mezcla de reacción tamiz molecular (4 Å) (entrada 6, tabla 4); con este ensayo se pudo comprobar que, tal como se había postulado en el mecanismo de reacción, el agua es absolutamente necesaria para que el ciclo catalítico se complete. En ausencia total de agua se recuperan los materiales de partida. Ante esto, se consideró la posibilidad de que la adición de agua al medio de reacción pudiera favorecer de alguna manera la reacción aumentando el rendimiento de la misma. Por lo tanto, se realizaron una serie de ensayos en los cuales se añadían distintas cantidades de agua al metanol (MeOH/H₂O: 19:1, 9:1, 1:1, 1:9, 1:19, 0:100) (tabla 1.4, entradas 1 a 5). De esta serie de pruebas se puede extraer como conclusión que pequeñas proporciones de agua (entrada 5) disminuyen el rendimiento (si bien no afectan al exceso enantiomérico) y proporciones elevadas (entradas 1 a 3) inhiben totalmente la reacción. En vista de estos resultados, los siguientes experimentos se realizaron sin adición de agua, ni disolventes secos, ni atmósfera inerte.

En la bibliografía⁷⁵ se recoge la mejora que ha supuesto el empleo de ciertos aditivos como cocatalizadores en el rendimiento y el exceso enantiomérico en este tipo de procesos organocatalíticos. En un intento por mejorar los resultados obtenidos hasta el momento, se añadieron de forma controlada cantidades catalíticas de: NaCl, LiCl, CaCl₂ y NH₄Cl (entradas 7 a 10), incrementándose el rendimiento de la reacción (Rdto=70-90%). Sin embargo,

⁷⁵ I. Ibrahem, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 683.

lamentablemente, estos cocatalizadores provocan el descenso drástico del exceso enantiomérico ($ee=10-20\%$). En la elección de sales se escogieron cloruros como contraiones para eliminar la posible influencia del anión en la reacción. Es conocido que la especie que actúa como cocatalizador es el catión, el cual favorece la coordinación del catalizador con la imina. Así, se inició una búsqueda del catión que poseyera el tamaño justo para situarse entre el grupo ácido de la *L*-Prolina y el N de la imina, favoreciendo la coordinación de ambos entre sí y mejorando la enantioselectividad. No obstante, en vista de los resultados, parece que el catión por sí mismo es capaz de catalizar la reacción como ácido de Lewis, ya que los rendimientos aumentan pero la inducción asimétrica se anula.

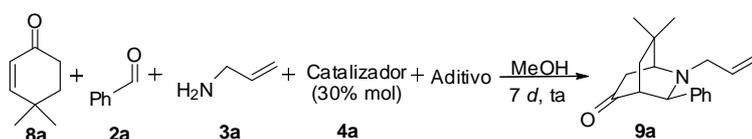


Tabla 1.4. Efecto de los aditivos en la síntesis del compuesto **9a**.^a

Entrada	Aditivo	Proporción	Rdto (%) ^c	dr ^d	ee (%) ^e
1	H ₂ O	1:19 ^b	-	-	-
2	H ₂ O	1:9 ^b	-	-	-
3	H ₂ O	1:1 ^b	-	-	-
4	H ₂ O	9:1 ^b	-	-	-
5	H ₂ O	19:1 ^b	37	>99%	35
6	Tamiz molecular		-	-	-

7	NaCl	30% mol	70	98%	15
8	LiCl	30% mol	90	>99%	20
9	CaCl ₂	30% mol	76	>99%	13
10	NH ₄ Cl	30% mol	80	>99%	10

^a Condiciones de reacción: **8a** (4 equiv.), **2a** (1 mmol), **3a** (1.1 equiv.), metanol (4 mL), ta, 7 d.^b Proporción MeOH:H₂O.^c Rendimiento del producto obtenido tras purificación por cromatografía de columna.^d Porcentaje del producto *exo* en la mezcla de diastereoisómeros determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción.^e Determinado por HPLC (Chiralpack IA, hexano: EtOH 90:10, flujo 0.8 ml/min).

Aunque en algunos casos los rendimientos encontrados en los procesos llevados a cabo con los aditivos superaban a los de la reacción realizada en su ausencia, se puede observar en la tabla 4 que este aumento va en detrimento de la enantioselectividad. Teniendo en cuenta el objetivo inicial de esta investigación, la obtención de isoquinuclidinonas enantioenriquecidas, se decidió continuar con el estudio de la reacción en ausencia de aditivos.

VI. Catalizadores⁷⁶

El siguiente paso en el proceso de optimización consistió en tratar de encontrar otro catalizador que aumentara los excesos enantioméricos obtenidos hasta el momento, visto que los cambios en las condiciones de la reacción no reportaban mejoras. Se realizaron pruebas con distintos catalizadores derivados

⁷⁶ Las pruebas de los catalizadores se realizaron con la imina preformada.

de la L-Prolina⁷⁷ (figura 1.9): hidroxiprolinas (**4b** y **4c**), metoximetilpirrolidina (**4d**), pirrolidinmetilpirrolidina (**4e**), derivados de prolinol (**4f** y **4g**), derivados de tiazol (**4d**) e imidazol (**4i**) y derivados de cinchonas (**4j**).

En aquellos casos en los que el catalizador no presenta un grupo ácido en su estructura se adicionó un cocatalizador para tratar de favorecer el proceso ya que de acuerdo con la propuesta mecanística, la coordinación de la imina con esta función ácida es indispensable para que se produzca inducción asimétrica.

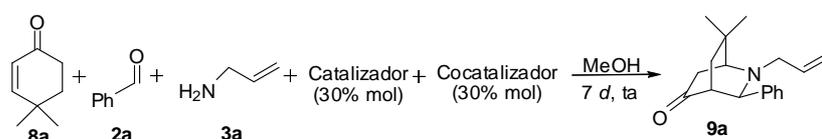


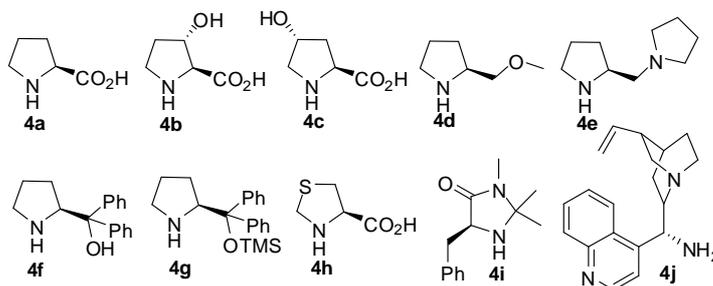
Tabla 1.5. Efecto del catalizador.^a

Entrada	Catalizador	Cocatalizador	Rdto (%) ^b	dr ^c	ee (%) ^d
1	4a		77	99%	31
1	4a	DMAP	21	91%	40
2	4b		39	>99%	23
3	4c		62	>99%	19
4	4d		32	>99%	12
5	4e		20	50%	0

⁷⁷ Es bien conocido que este tipo de catalizadores actúan mediante un modo de activación muy similar al de la L-Prolina.

6	4e	<i>p</i> -TSA	40	84%	23
7	4f		11	50	0
8	4f	<i>p</i> -TSA	36	84%	0
9	4g	<i>p</i> -TSA	15	90%	0
10	4h		27	>99%	20
11	4i		20	>99%	0
12	4i	Ácido benzoico	18	>99%	0
13	4i	<i>p</i> -TSA	11	>99%	0
14	4j		12	84	0

^a Condiciones de reacción: **8a** (4 equiv.), **2a** (1 mmol), **3a** (1.1 equiv.), metanol (4 mL), ta, 7 d. ^b Rendimiento del producto obtenido tras purificación por cromatografía de columna. ^c Porcentaje del producto *exo* en la mezcla de diastereoisómeros determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC (Chiralpack IA, hexano: EtOH 90:10, flujo 0.8 ml/min).



Según los resultados expuestos en la tabla 5 se observa que, en todos los casos, el rendimiento es bajo y casi no existe inducción asimétrica; ninguno de los

catalizadores estudiados mejora el exceso enantiomérico conseguido con la L-Prolina con lo cual se decide emplear ésta como catalizador óptimo para realizar el estudio de la generalidad de la reacción.

1.3.3D Generalización de la reacción.

Una vez llevado a cabo el proceso de optimización se escogieron las siguientes condiciones óptimas para esta reacción de aza-Diels-Alder: una proporción 4:1 cetona:imina (en el caso de las reacciones multicomponentes, la proporción sería 4:1:1.1 cetona:aldehído:amina), temperatura ambiente, 7 días de reacción, metanol y L-Prolina (30% mol). Con estas condiciones se llevó a cabo la generalización de la reacción en todos sus componentes: la cetona cíclica α , β -insaturada, el sustituyente aromático del aldehído y el resto R de la amina.

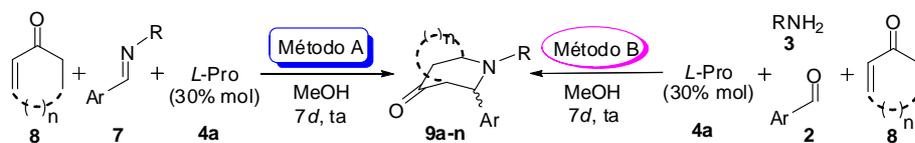
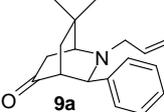
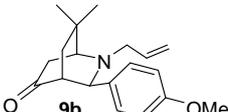
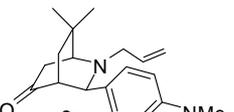
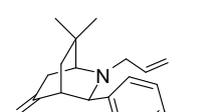
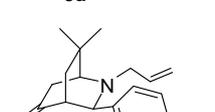
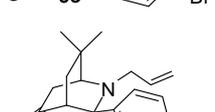
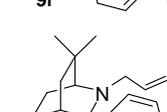
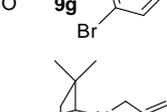
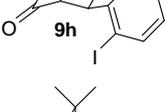
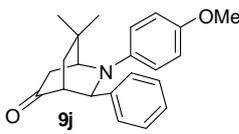
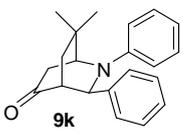
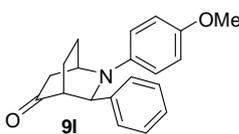
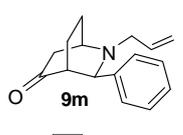
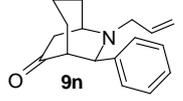


Tabla 1.6. Generalización de la reacción.^a

Entrada	Producto 9	Rdto (%) ^d	rd ^f	ee (%) ^g
---------	------------	-----------------------	-----------------	---------------------

1^c	 9a	77	>99	31
2^{b,c}	 9b	40/43	90	44/24
3^c	 9c	65	>99	10
4^c	 9d	29	>99	24
5^c	 9e	45	>99	24
6^{b,c}	 9f	12/30	90	40/30
7^b	 9g	41	60	45
8^{b,c}	 9h	11/30 ^d	50	65/60
9^c	 9i	54 ^d	50	30

Síntesis de isoquinuclidinonas

10^b		30	83	16
11^b		30	>99	5
12^b		40	>99	70
13^c		21 ^d	60	21
14^c		84 ^d	50%	40

^a Condiciones de reacción: **8a** (4 equiv.), **2a** (1 mmol), **3a** (1.1 equiv.), metanol (4 mL), ta, 7 d.^b Reacción partiendo de la imina preformada.^c Reacción multicomponente.^d Productos obtenidos tras cromatografía de columna.^e Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros.^f Porcentaje de producto *exo* en la mezcla de diastereoisómeros determinada por 1H-RMN en el crudo de reacción.^g Determinado por HPLC.

Se eligieron como cetonas α,β -insaturadas la 4,4-dimetilciclohexanona (**8a**) (entradas 1-11), la ciclohexenona (**8b**) (entradas 12 y 13) y la cicloheptenona (**8c**) (entrada 14). Los mejores rendimientos se obtuvieron con la cicloheptenona (**8c**) (entrada 14) y con la 4,4-dimetilciclohexenona (**8a**) (entrada 1). Comparando las entradas 1 y 13 se puede observar que la presencia de los dos metilos en la posición 4 de la ciclohexanona favorece la reacción, incrementando el rendimiento y el exceso enantiomérico. Por otro lado, se puede observar que

tanto con la 4,4-dimetilciclohexenona (**8a**) como con la cicloheptenona (**8c**) los excesos enantioméricos son moderados (31 y 40%, respectivamente) (entradas 1 y 14) pero la diastereoselectividad es mayor con la cetona de seis carbonos (>99%).

En cuanto al sustituyente aromático del aldehído, el exceso enantiomérico del producto obtenido no parece verse afectado por la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el anillo (*p*-OMe, *p*-NMe₂) (entradas 2 y 3) o aceptores de electrones (CN) (entrada 4). En general, se aprecia una mejoría, de la enantioselectividad cuando el sustituyente halogenado se encuentra en posición 2 del anillo aromático (entradas 7, 8 y 15) con respecto a la posición 4 (entradas 3, 4, 5 y 6). La presencia de heterociclos no supone un incremento en el exceso enantiomérico (entrada 9).

Resulta difícil racionalizar la influencia del sustituyente de la amina en esta reacción, pues no se observa una relación directa entre su carácter aromático o alifático y los resultados que se obtienen. El exceso enantiomérico obtenido es altamente dependiente del producto concreto. Por ejemplo, en el caso de tener el grupo PMP como sustituyente del N se observa una gran diferencia en el exceso enantiomérico entre la reacción de la ciclohexenona (**8b**) el de la 4,4-dimetilciclohexenona (**8a**) (ee=16%, entrada 10 y ee=70%, entrada 12, respectivamente).

En resumen, los mejores resultados (figura 1.12) se obtienen con la 2-(4-metoxifenil)-3-*exo*-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (**9I**) y con las

isoquinuclidinonas que poseen sustituyentes en la posición 2 del anillo aromático (**7g** y **7h**).

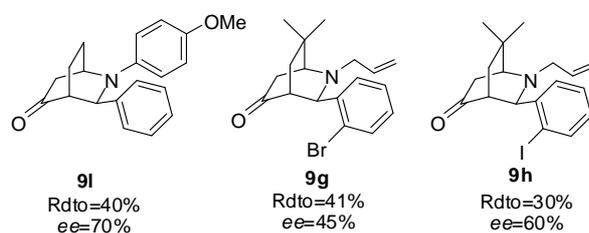


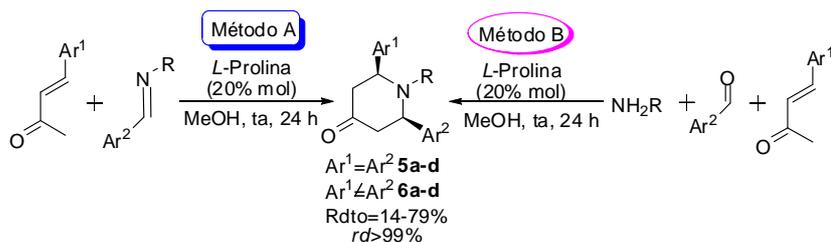
Figura 1.12

Como conclusión de este apartado, se ha llevado a cabo una síntesis general de isoquinuclidinonas (**9**) mediante una reacción de Aza-Diels-Alder a través de dos protocolos diferentes. La primera de ellas utiliza iminas preformadas como productos de partida mientras que la segunda constituye una versión multicomponente, partiendo de cetonas α,β -insaturadas cíclicas, aldehídos aromáticos y aminas tanto aromáticas como alifáticas. Los productos se obtienen con altas diastereoselectividades y excesos enantioméricos moderados. Los resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad son altamente dependientes del derivado de isoquinuclidinona sintetizado. Aquellos compuestos que presentan un sustituyente alilo en el nitrógeno son susceptibles de ser desprotegidos (permitiendo así el acceso a derivados de isoquinuclidinonas con el NH libre) o modificados mediante transformaciones propias de insaturaciones para acceder a derivados más complejos con interés sintético.

1.4. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO I.

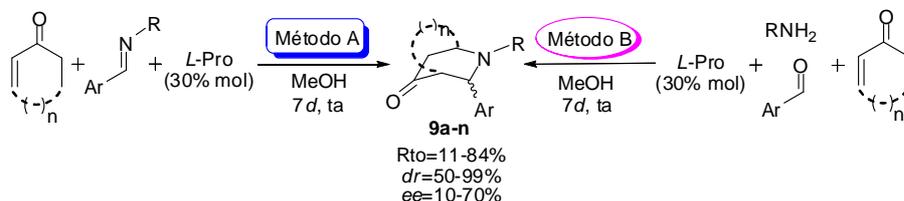
En este primer Capítulo se ha demostrado cómo es posible convertir compuestos carbonílicos muy sencillos (como la ciclohexanona, por ejemplo) en compuestos sofisticados de elevado interés como son los heterociclos nitrogenados mediante organocatálisis.

- Se ha puesto a punto una metodología para la síntesis multicomponente (esquema 1.35) de *meso* y *cis* 2,6-diaril-4-piperidonas mediante una reacción de Aza-Diels-Alder catalizada por L-Prolina a partir de una cetona α,β -insaturada, un aldehído y una amina (todos ellos reactivos comerciales). Los rendimientos obtenidos mediante el proceso “one pot” son análogos a los encontrados en la reacción que parte de la imina preformada. La transformación transcurre con una diastereoselectividad muy elevada (>99%) ya que la formación del producto *trans* no se observa. Lamentablemente, los productos *cis* obtenidos carecen de exceso enantiomérico.



Esquema 1.35

- Se ha llevado a cabo una síntesis enantioselectiva de isoquinuclidinonas (esquema 1.36) mediante un proceso de aza-Diels-Alder catalizado por L-Prolina partiendo de cetonas cíclicas α,β -insaturadas, tanto preformando la imina como en su versión multicomponente. Los rendimientos obtenidos y la diastereoselectividad son altamente dependientes del producto sintetizado. No se observan diferencias significativas en cuanto a los resultados obtenidos entre la reacción que emplea la imina preformada como sustrato de partida y la versión multicomponente. En ambos casos los productos se obtienen con enantioselectividades moderadas (10-70%).



Esquema 1.36

Capítulo 2

**Proceso auto-tándem catalizado por Pd
entre β -aminocetonas y o-dihaloarenos:
combinación de organocatálisis y catálisis
con metales de transición.**

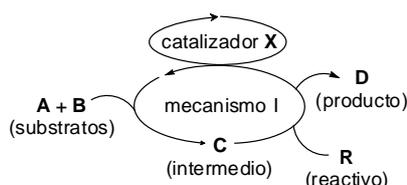
2.1. INTRODUCCIÓN.

2.1.1 Procesos auto-tándem.

Uno de los principales retos de la Síntesis Orgánica actual es el diseño de transformaciones orgánicas más sencillas y eficaces. Con este objetivo, cada vez se está prestando mayor atención a las reacciones de tipo dominó, “one-pot” y multicomponentes⁷⁸ ya que poseen múltiples ventajas frente a la síntesis en varios pasos como, por ejemplo, el ahorro tanto de tiempo como de costes, la economía atómica o el respeto medioambiental. Estos métodos están reconocidos como herramientas poderosas y útiles en áreas muy amplias de la Química Orgánica como la síntesis de productos naturales, el descubrimiento de fármacos o en la química de procesos.

⁷⁸ a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. b) *Multicomponent Reactions* (Eds.: J. Zhu, H. Bienaym), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

Conceptualmente, el término “reaccion dominó” se ha utilizado para describir un proceso de dos o más reacciones químicas que ocurren en las mismas condiciones, en el que la transformación posterior tiene lugar en las funcionalidades generadas en la transformación anterior. Frecuentemente se utilizan también términos análogos como “reaccion tándem”, “reacción en cascada” o “proceso secuencial”. En el esquema 2.1 se muestra una ilustración conceptual de una reacción catalítica domino.



Esquema 2.1

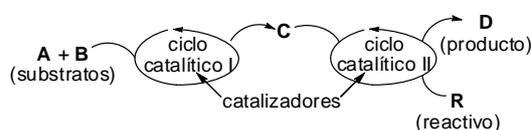
En primer lugar, los substratos A y B reaccionan (de forma inter o intramolecular) para dar el intermedio C, el cual interacciona con otro reactivo R generando el producto final D. A lo largo de la secuencia de reacción, una vez que las especies (A y/o B) son activados por el catalizador X, éste no vuelve a participar en la activación de C para dar el producto final D, con lo cual la complejidad y la diversidad de D se determina en la primera etapa de la reacción catalítica. Por otra parte, cabe destacar que la vida útil del producto intermedio C es, en general, demasiado corta para permitir su aislamiento. Por lo tanto, suele ser necesario que todos los reactivos y catalizadores que intervienen en la reacción se encuentren presentes en el medio de reacción al inicio de la misma.

Continuando con la terminología empleada en este tipo de secuencias sintéticas, podemos definir las reacciones “one-pot” como aquellos procesos en

los cuales un reactivo se somete a reacciones químicas sucesivas en un solo reactor, sin purificación o separación entre las mismas. En general, evitar las etapas de purificación ahorra tiempo y trabajo y suele traducirse en un aumento en los rendimientos de reacción. En contraste con las reacciones dominó, los intermediarios de un proceso “one pot” son, en general, aislables y estables y los reactivos y catalizadores necesarios para cada transformación química se añaden una vez que la reacción anterior se ha completado.

Se denomina reacción multicomponente (MCR) a aquel proceso químico en el que tres o más reactivos reaccionan de forma sucesiva en un reactor para dar un producto que incorpora parte de todos los sustratos.^{78b}

Conceptualmente, el término “catálisis tándem” ha sido definido por Fogg y dos Santos como el proceso catalítico secuencial en el que la transformación del sustrato se produce a través de dos o más reacciones mecanísticamente diferentes.⁷⁹ Si comparamos estos procesos con los de tipo dominó, se aprecia que los tándem, al involucrar más de una reacción controlada por un catalizador, son capaces de general mucha más diversidad de transformaciones en una sola operación sintética (esquema 2.2).



Esquema 2.2

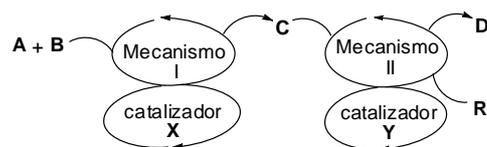
⁷⁹ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.

Tanto la transformación de los sustratos A y B en el intermedio aislable C como la posterior conversión de C en el producto final D son procesos catalíticos. Los dos (o más) ciclos catalíticos que se encuentran involucrados en el transcurso de la reacción son mecanísticamente diferentes e independientes. El catalizador actúa sobre los sustratos y sobre los intermedios, por lo tanto, la complejidad del producto D dependerá tanto de sustratos como del catalizador.

Fogg y dos Santos propusieron una clasificación de la catálisis tándem⁷⁹ en tres subcategorías:

- Catálisis tándem ortogonal

Consta de dos (o más) catalizadores (o precatalizadores) independientes y cada uno de ellos cataliza una transformación química independiente (esquema 2.3).



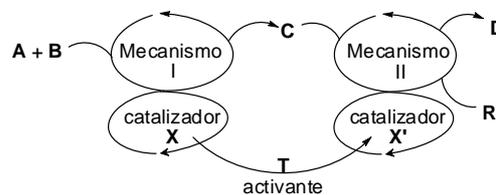
Esquema 2.3

Los catalizadores X e Y son compatibles y participan de forma independiente en dos reacciones diferentes: la primera para dar lugar al intermedio C a partir de los reactivos A y B y la segunda a partir del intermedio C para generar el producto final D. Ambos catalizadores deben estar presentes al inicio de la reacción. En los procesos de catálisis ortogonal, el segundo ciclo catalítico tiene lugar en el mismo momento en que el intermedio C se genera. A pesar de que con este tipo de catálisis se obtienen, en general, muy buenos

resultados, posee algunas limitaciones como el uso ineficiente de los catalizadores, la dificultad de su separación una vez finalizado el proceso y la posibilidad de interacciones negativas entre ambos.

- Catálisis tándem asistida

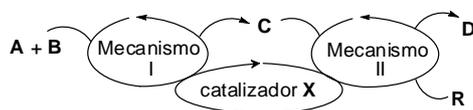
Este tipo de catálisis emplea únicamente un catalizador; una vez que el primer ciclo catalítico finaliza, se añade un aditivo que modifique la especie catalítica y permita que el segundo ciclo catalítico tenga lugar (esquema 2.4). El catalizador X activa los sustratos A y B para dar el intermedio C en primer lugar. Una vez que la reacción se completa, el catalizador X cambia su forma y se convierte en X', el cual provoca la transformación del intermedio C en el producto D. En principio, los dos ciclos catalíticos no ocurren al mismo tiempo ya que las dos especies catalíticas no coexisten. De esta forma no existen interacciones negativas entre los catalizadores. Como inconveniente de este tipo de catálisis se puede señalar que no son procesos operacionalmente sencillos, ya que es necesaria una monitorización de la reacción para observar la generación del intermedio C y adicionar el activante T.



Esquema 2.4

- Catálisis auto-tándem

En la catálisis auto-tándem un mismo catalizador promueve dos o más transformaciones con mecanismos diferentes y sin necesidad de un agente de activación que modifique la estructura básica del catalizador (esquema 2.5).



Esquema 2.5

El catalizador X actúa sobre los sustratos A y/o B y promueve la reacción para dar el intermedio C a través de un mecanismo I. Posteriormente, este mismo catalizador interacciona con el intermedio C y activa su transformación en el producto final D mediante un mecanismo II diferente al anterior. La catálisis auto-tándem posee numerosas ventajas: la complejidad operacional es mínima y la eficiencia del catalizador máxima ya que promueve varios pasos independientes. Además de eliminar la necesidad de aislamiento y purificación de especies intermedias, son procesos más económicos, ya que emplean menos volumen de disolvente y generan muchos menos residuos que las síntesis análogas por pasos.

Como inconveniente de esta catálisis cabe señalar la dificultad intrínseca que presenta la optimización de las variables que intervienen en la reacción, ya que se trata de dos procesos diferentes que tienen que ocurrir bajo las mismas condiciones experimentales.

2.1.2 Procesos auto-tándem de acoplamiento cruzado catalizados por Pd.

Los acoplamientos cruzados catalizados por Paladio han demostrado ser una de las transformaciones más poderosas en Química Orgánica Sintética. Actualmente se dispone en la bibliografía de un amplio repertorio de protocolos de acoplamiento cruzado para la formación de nuevos enlaces C-C (carbono-carbono) o C-X (carbono-heteroátomo).⁸⁰

En la mayor parte de los casos descritos, las especies de Paladio se emplean para catalizar un único paso de reacción,⁸¹ a pesar de que, como se ha expuesto anteriormente (apartado 2.1.1), los procesos auto-tándem poseen actualmente un enorme interés debido a su eficiencia, en especial cuando se emplean catalizadores relativamente caros, como es el caso de los complejos de Paladio.

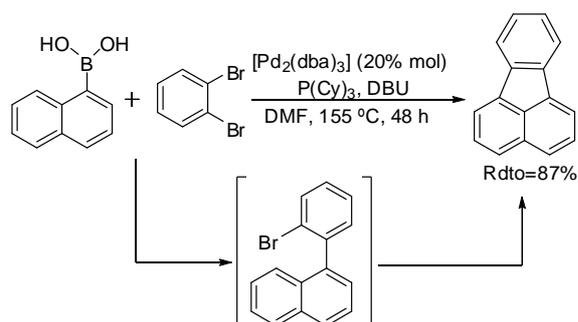
⁸⁰ Revisiones recientes: a) Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (Ed.: E. Negishi), Wiley, Hoboken, NJ, 2002. b) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004. c) J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, Chichester, 2004. d) M. Beller, A. Zapf, T. H. Riermeier, *Transition Metals for Organic Synthesis, 2nd ed., vol. 1* (Eds.: M. Beller, C. Bohm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. e) *The Mizoroki-Heck Reaction*, (Ed.: M. Oestrich), Wiley, **2009**. f) M. Kosugi, K. Fugami, *J. Organomet. Chem* **2002**, *653*, 50. g) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. h) E. Negishi, Z. Z. Huang, G. Wang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori, *Acc. Chem. Res* **2008**, *41*, 1474. i) E. Negishi, *J. Organomet. Chem* **2002**, *653*, 34.

⁸¹ Reacciones auto-tándem en el que solo uno de los pasos es un acoplamiento cruzado catalizado por Pd: a) N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764. b) M. Szlosek-Pinaud, P. Diaz, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8657. c) V. Subramanian, V. R. Batchu, I. Dager, *Synlett* **2004**, *11*, 1965. d) P. H. Lee, K. Lee, Y. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1139. e) B. Gabriele, P. Plastina, G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3319. f) H. Kim, K. Lee, S. Kim, P. H. Lee, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6341. g) T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y.-L. Shi, H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4899. h) F. Batt, C. Gozzi, F. Fache, *Chem. Commun.* **2008**, 5830.

Debido a la relación directa existente con los resultados que se van a describir en este Capítulo, se presentan a continuación los procesos más relevantes de tipo auto-tándem catalizados por Pd descritos en la bibliografía:

– Acoplamiento C-C

Entre los primeros ejemplos que se pueden encontrar de este tipo de procesos auto-tándem aparece la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos⁸² descrita por el grupo del profesor de Meijere que se muestra en el esquema 2.6:

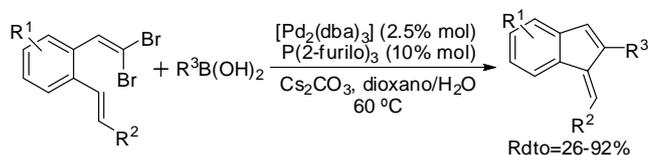


Esquema 2.6

La reacción consiste en un proceso en cascada en el que, en primer lugar, se produce un acoplamiento de tipo Suzuki seguido de una reacción de arilación. Así se construye el esqueleto de diversos indeno[1,2,3]-PAHs con rendimientos de moderados a buenos (27-87%).

⁸² H. A. Wegner, L. T. Scott, A. Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883.

Otro ejemplo de reacción auto-tándem con una secuencia de acoplamientos Suzuki (intermolecular)-Heck (intramolecular) se muestra en el esquema 2.7.



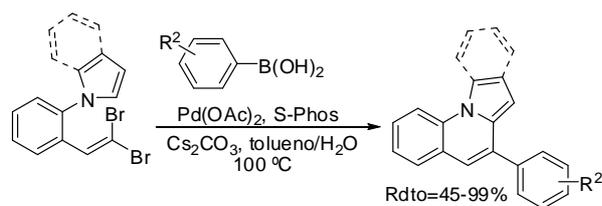
Esquema 2.7

En este caso se sintetizan metilidenindenos⁸³ con buenos rendimientos partiendo de *gem*-dibromoolefinas, las cuales han resultado ser un sustrato de partida muy útil y ampliamente utilizado para diversos procesos auto-tándem desarrollados por el grupo del Profesor Lautens (posteriormente se verán más ejemplos del empleo de estos reactivos en acoplamientos C-X). Este mismo grupo de investigación ha podido demostrar que el agua es capaz de acelerar el acoplamiento de estas *gem*-dibromoolefinas con ácidos borónicos vía una reacción tándem Suzuki-Miyaura y una arilación posterior⁸⁴ (esquema 2.8). Estudios mecanísticos han confirmado el orden de la secuencia de transformaciones. La reacción permite el empleo de un amplio rango de ácidos aril, alquenil y alquilborónicos así como gran variedad de sustituyentes en el anillo aromático.

⁸³ C. S. Bryan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2754.

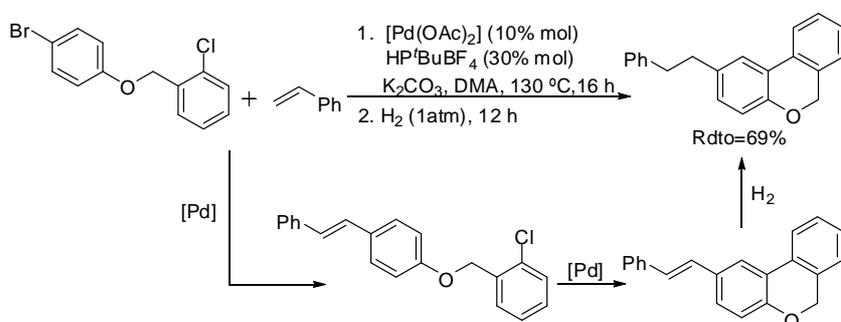
⁸⁴ D.-I. Chai, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3054.

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio



Esquema 2.8

A través del empleo de procesos de acoplamiento cruzado catalizados por Paladio en la formación de enlaces C-C mediante secuencias auto-tándem se ha conseguido preparar estructuras con importante actividad biológica, como las especies biarílicas que se muestran en el esquema 2.9. Estos compuestos presentan actividad citotóxica y han sido sintetizadas a través de una secuencia Heck-arilación.⁸⁵



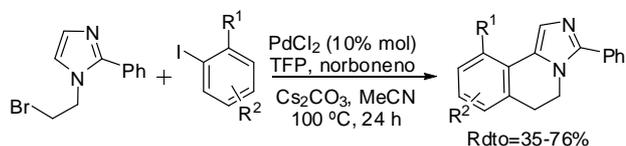
Esquema 2.9

Otro ejemplo importante de compuestos formados mediante esta metodología son las imidazo[5, 1a]isoquinolinas⁸⁶ altamente funcionalizadas

⁸⁵ J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711.

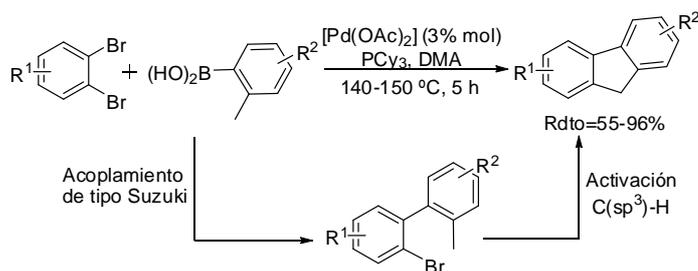
⁸⁶ F. Jafarpour, P. T. Ashtiani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1364.

(esquema 2.10). Éstas se forman a partir de *N*-bromoalquil imidazoles y yoduros de arilo a través de una secuencia “one pot” de formación de enlaces alquilo-arilo y arilo-heteroarilo.



Esquema 2.10

Finalmente, el grupo del Profesor Hu⁸⁷ ha empleado una secuencia auto-tándem que implica un primer acoplamiento tipo Suzuki y una posterior ciclación a través de activaciones de enlaces C(sp³)-H para la reacción entre 1,2-dihalobencenos con ácidos 2-metilfenilborónicos, utilizando como sistema catalítico la combinación Pd(OAc)₂/PCy₃ (esquema 2.11). Esta formación de anillo supone una metodología muy eficiente de acceso a estructuras de fluorenos e indenofluorenos altamente funcionalizados con muy buenos rendimientos.



Esquema 2.11

⁸⁷ T.-P. Liu, C.-H. Xing, Q.-S. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2909.

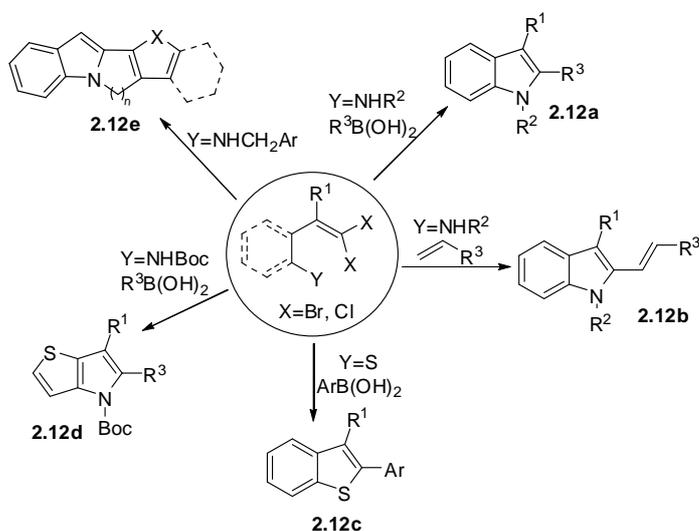
– Acoplamiento C-X

Además de secuencias auto-tándem que generan la formación de enlaces C-C, se pueden encontrar en la bibliografía ejemplos de este tipo de reacciones tándem en las que se crean enlaces C-X mediante reacciones de acoplamiento cruzado. En la mayor parte de los procesos se forman enlaces C-N (lo cual es comprensible dada la importancia intrínseca que presentan las moléculas complejas que contienen átomos de nitrógeno en su estructura), pero también existen algunos ejemplos en los cuales se crea un nuevo enlace C-O o C-S, que se muestran a continuación.

Tal como se ha mencionado previamente, en los procesos auto-tándem que generan enlaces C-C, la reactividad de las *gem*-dihaloolefinas ha sido ampliamente aprovechada por el grupo del Profesor Lautens para generar reacciones en cascada. En general, el halógeno que se encuentra en disposición *Z* en la olefina trisustituída experimenta un acoplamiento cruzado intramolecular (ciclación) mientras que el halógeno situado en disposición *E* suele participar en acoplamientos inter o intramoleculares que funcionalizan o vuelven a ciclar el anillo obtenido anteriormente. Entre los acoplamientos cruzados aplicados a estos procesos auto-tándem se pueden encontrar reacciones de tipo Suzuki-Miyaura, Heck o Sonogashira (esquema 2.12). Mediante esta estrategia se ha sintetizado con éxito gran variedad de indoles⁸⁸ (esquema 2.12a, 2.12b),

⁸⁸ a) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3549; b) A. Fayol, Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4203. c) Y.-Q. Fang, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 538.

benzotiofenos⁸⁹ (esquema 2.12c), tienopirroles⁹⁰ (esquema 2.12d) y otros policiclos heteroaromáticos⁹¹ (esquema 2.12e).



Esquema 2.12

Por su parte, el grupo del Profesor Willis también describe una síntesis de indoles⁹² que aparece publicada el mismo año que el trabajo del Profesor Lautens recogido en el esquema 2.12a. A través de un proceso auto-tándem se construye el esqueleto base del indol mediante una secuencia de formación de dos enlaces C-N (alquenilo y arilo). Esta síntesis presenta la ventaja, respecto al trabajo anterior, de incorporar el N de forma intermolecular (aportando así diversidad

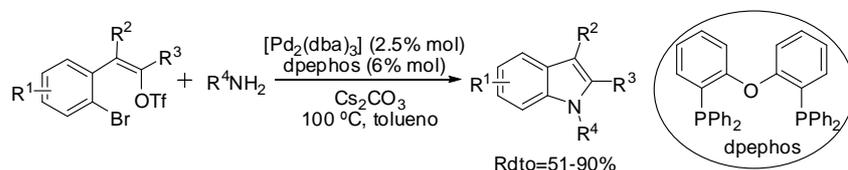
⁸⁹ C. S. Bryan, J. A. Braunger, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064.

⁹⁰ Y.-Q. Fang, J. Yuen, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5152.

⁹¹ C. S. Bryan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4633.

⁹² M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 403.

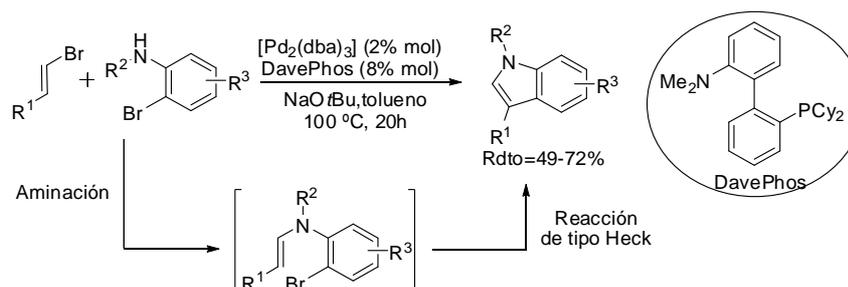
molecular), a través de aminas con gran variedad de sustituyentes, a un fragmento carbonado acíclico bajo la acción de una especie catalítica de Pd (esquema 2.13).



Esquema 2.13

Nuestro grupo de investigación también ha realizado importantes aportaciones en este campo, entre ellas, las dos reacciones de síntesis de indoles que se muestran a continuación. En la primera (esquema 2.14) se ha demostrado que existe una quimioselectividad muy alta entre los grupos arilo y alqueno en las reacciones de aminación catalizadas por la especie catalítica formada por Paladio y el ligando DavePhos.⁹³ Esto ha permitido el desarrollo del primer ejemplo de formación de indoles en cascada en el que uno de los pasos consiste en una reacción de aminación de alquenos seguida de una reacción de Heck intramolecular.

⁹³ J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276.

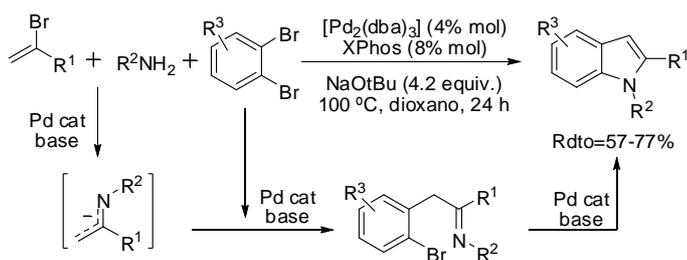


Esquema 2.14

El segundo ejemplo se muestra en el esquema 2.15. Continuando con el interés intrínseco en la síntesis de estructuras tan importantes como son los indoles, se ha desarrollado una metodología muy eficiente para su síntesis, generando productos de gran diversidad partiendo de sustratos extremadamente sencillos.⁹⁴ A través de una reacción auto-tándem de tres componentes se consigue preparar estas estructuras de gran interés añadido. Además, este trabajo introduce, por primera vez, un anión azaalílico (proveniente de la desprotonación de una amina) como un sintón de tres átomos tremendamente útil para la síntesis de heterociclos mediante reacciones catalizadas por metales de transición. La clave del éxito de esta cascada es la enorme quimioselectividad existente entre los diferentes procesos de acoplamiento cruzado que forman parte de ella.

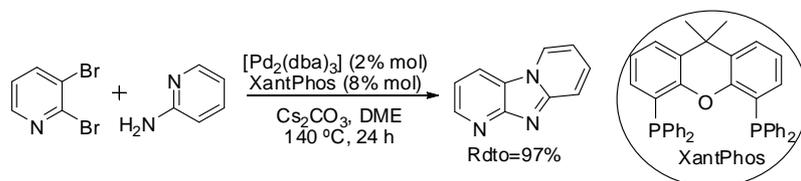
⁹⁴ J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529.

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio



Esquema 2.15

Por otro lado, aprovechando las diferencias de reactividad entre aminas primarias y piridinas en la reacción de aminación,⁹⁵ es posible construir anillos de dipiridoimidazoles a través de una reacción tándem regioselectiva con la formación de dos enlaces C-N (inter e intramolecularmente) mediante un complejo catalítico Pd/XantPhos, tal como se muestra en el esquema 2.16:

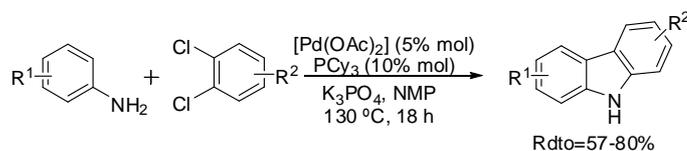


Esquema 2.16

El grupo del Profesor Ackermann realizó un avance muy importante en cuanto al desarrollo de este tipo de procesos, llevando a cabo una reacción auto tándem catalizada por Paladio que implica una secuencia de activación de enlaces N-H/C-H para sintetizar heterociclos anulados empleando dicloroheteroarenos

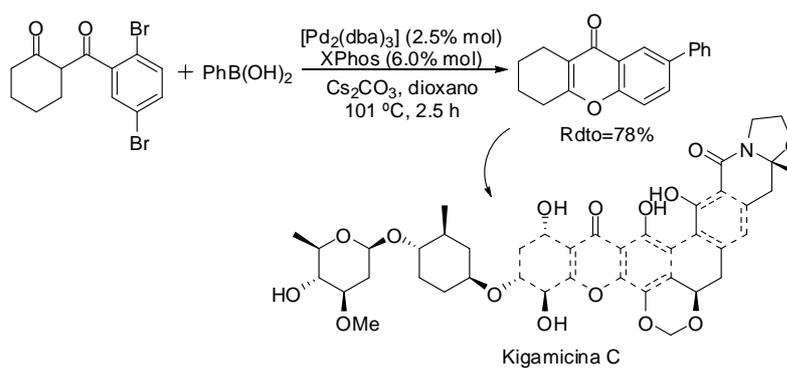
⁹⁵ K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, C. Meyers, J. Deruytter, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260.

(esquema 2.17).⁹⁶ Es la primera vez que se incorpora una activación C-H a un proceso auto-tándem catalizado por Paladio.



Esquema 2.17

Finalmente, como ejemplo representativo de creación de un enlace C-O en un proceso auto-tándem, existe un trabajo de síntesis de tetrahydroxantonas⁹⁷ a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio y un cierre posterior de ciclo (esquema 2.18). Los productos se obtienen con buenos rendimientos (60-91%) y han resultado ser muy útiles para la identificación del farmacóforo de las Kigamicinas.



Esquema 2.18

⁹⁶ L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627.

⁹⁷ P. A. Turner, E. M. Griffin, J. L. Whatmore, M. Shipman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1056.

2.1.3 Combinación de organocatálisis y catálisis con Paladio.

En los últimos años se puede observar en la bibliografía que se ha generado un interés creciente por la combinación de diferentes sistemas catalíticos en un mismo proceso. Entre otros, se ha descrito el empleo de diferentes metales de transición en una sola catálisis,⁹⁸ de un biocatalizador o una enzima con un metal de transición⁹⁹ y de un organocatalizador y un metal de transición.¹⁰⁰ Estas combinaciones poseen como último objetivo el desarrollo de estrategias más eficaces para la síntesis de moléculas complejas con la mejor quimio y estereoselectividad posible en aquellos casos en los que es difícil conseguirlo mediante un único sistema catalítico.

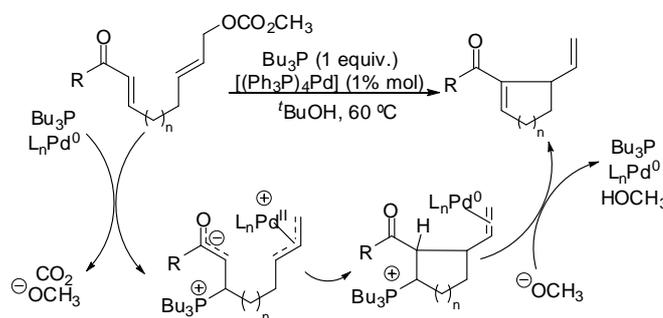
El gran desarrollo de la organocatálisis ha permitido su aplicación junto con la catálisis con metales de transición en la búsqueda de metodologías altamente eficientes, aprovechando las ventajas que presentan ambos tipos de estrategias.

⁹⁸ Algunos ejemplos destacados: a) G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928. b) Y. Shi, S. M. Peterson, W. W. Haberaecker III, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168. c) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Döpp, M. Rudolph, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8243.

⁹⁹ Revisiones: a) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. b) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. Ejemplos recientes: c) O. Iranzo, A. Y. Kovalevsky, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1988. d) C. A. Kruithof, M. A. Casado, G. Guillena, M. R. Egmond, A. van der Kerk-van Hoof, A. J. R. Heck, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6869. e) M. Gottschaldt, U. S. Schubert, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1548.

¹⁰⁰ Revisiones recientes: a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. b) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999.

El primer ejemplo de esta combinación catalítica¹⁰¹ aparece en el año 2003 y se muestra en el esquema 2.19:



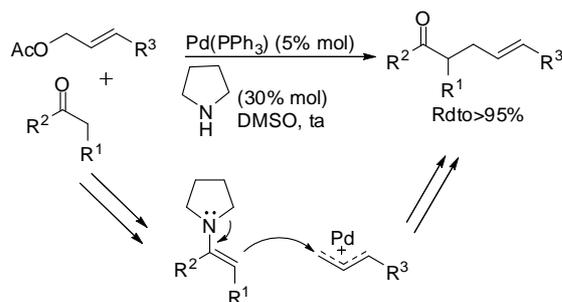
Esquema 2.19

En este ejemplo se puede observar una cicloalilación de enonas a través de la generación de un enolato en un proceso de acoplamiento cruzado catalizado por Paladio. Esta transformación se consigue a través del empleo de un sistema catalítico novedoso, formado por dos componentes que unen la nucleofilia de una reacción de Morita-Baylis-Hillman (con tributilfosfina como catalizador) con las características electrófilas de una reacción de Tsuji-Trost (activada por $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$).

Debido a la relación directa entre los procesos que combinan un organocatalizador con un proceso catalizado por paladio y los resultados que se describirán a lo largo de este Capítulo, se presentan a continuación algunos de los escasos ejemplos que se encuentran en la bibliografía de este tipo de unión catalítica:

¹⁰¹ B. G. Jellerichs, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.

En el año 2006, el grupo del Profesor Cordova¹⁰² diseñó un nuevo sistema catalítico formado por la combinación de una enamina (derivada de aldehído o de cetona) como nucleófilo junto con un electrófilo de tipo π -alilpaladio para obtener compuestos carbonílicos alilados en posición α con buenos rendimientos (>95%). Este ejemplo representa la primera alilación en α de aldehídos de forma intermolecular mediante una catálisis de tipo enamínica (esquema 2.20).

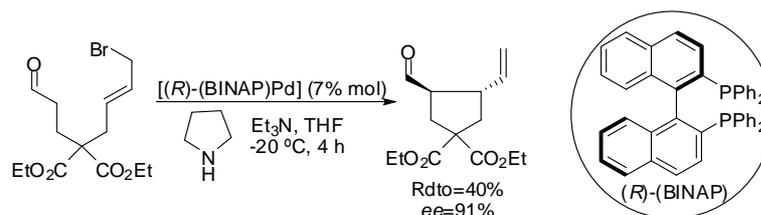


Esquema 2.20

A pesar de los buenos rendimientos, este proceso carecía de inducción asimétrica. Esta limitación sería superada, posteriormente, por el grupo del Profesor Saicic en la versión intramolecular de la misma reacción¹⁰³ empleando (*R*)-BINAP como ligando de la especie metálica (esquema 2.21).

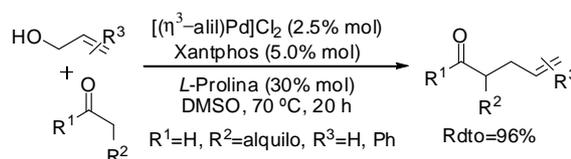
¹⁰² I. Ibrahim, A. Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.

¹⁰³ B. Vulovic, F. Bihelovic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10485.



Esquema 2.21

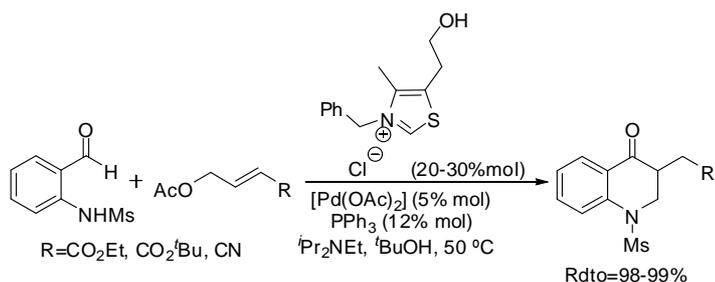
En el año 2009, el grupo del Profesor Breit¹⁰⁴ describió otra adición intermolecular de una enamina a un complejo π -alilpaladio en el que se emplean alcoholes alílicos como precursores del complejo π -alilo (esquema 2.22). La combinación catalítica de L-Prolina/Paladio/Xantphos resultó ser el mejor sistema catalítico para esta transformación obteniéndose excelentes rendimientos aunque, lamentablemente, tampoco se observó inducción asimétrica.



Esquema 2.22

La combinación de un organocatalizador con una especie de Paladio también ha sido aplicada con éxito a la síntesis de 2,3-dihidroquinol-4-onas tal como se muestra en el esquema 2.23:

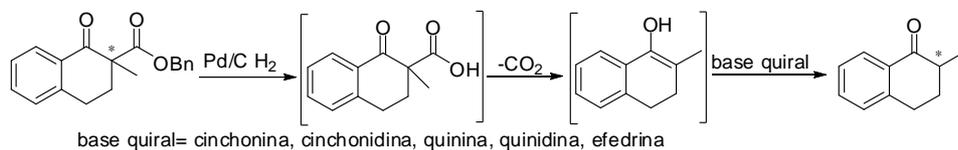
¹⁰⁴ I. Usui, S. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.



Esquema 2.23

Éstas se sintetizan con muy buenos rendimientos (98-99%) a través de un proceso de catálisis secuencial: sustitución alílica catalizada por Pd-reacción de Stetter catalizada por una sal de tiazolio.¹⁰⁵

Como se puede ver, son escasos los ejemplos que se encuentran en la bibliografía de reacciones que combinen organocatálisis con catálisis con paladio. Esto se debe, básicamente, a la frecuente incompatibilidad de los propios catalizadores entre sí o a las diferentes condiciones de reacción que requieren ambos procesos. Por este motivo, algunos de ellos lo que describen son catálisis sucesivas, como el ejemplo que se muestra en el esquema 2.24 en el que llevan a cabo estudios cinéticos de descarboxilación enantioselectiva de β -cetoésteres con un sistema de Pd/base quiral.¹⁰⁶

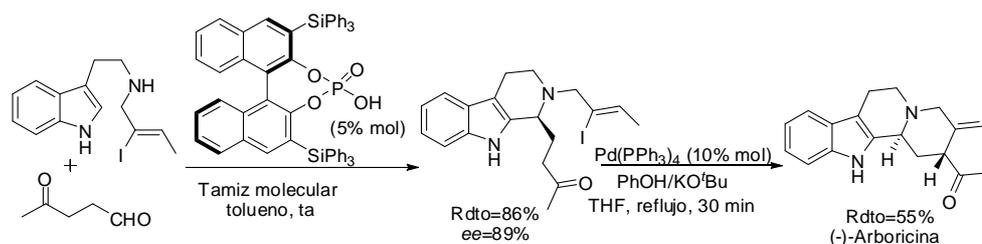


¹⁰⁵ T. Nemoto, T. Fukuda, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4365.

¹⁰⁶ P. Kukula, V. Matousek, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2699.

Esquema 2.24

Esta estrategia de catálisis sucesivas resulta muy interesante y de gran aplicación, como se ha demostrado en la síntesis total enantioselectiva del alcaloide (-)-Arboricina,¹⁰⁷ recogida en el esquema 2.25. En ella se emplean dos catalizadores sucesivamente: un derivado de un ácido binol-fosforico y una especie de Pd (0).



Esquema 2.25

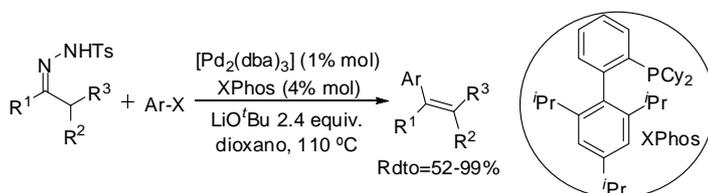
Como se puede ver, no son demasiados los ejemplos que se pueden encontrar de este tipo de combinación de catálisis. Sin embargo, tanto los procesos en sí mismos como los productos resultantes son de gran interés, por lo que todos los estudios encaminados en este sentido resultan ser muy relevantes en la actualidad.

¹⁰⁷ M. J. Wanner, R. N. A. Boots, B. Eradus, R. Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2579.

2.2. ANTECEDENTES Y OBJETIVO DE LA INVESTIGACION.

2.2.1 Antecedentes.

Continuando con la importancia de los acoplamientos cruzados catalizados por Paladio, nuestro grupo de investigación se ha interesado en gran medida por ellos en los últimos años, ya que suponen una metodología altamente eficiente para la creación de enlaces C-C. Un ejemplo destacado consistió en el desarrollo de una nueva metodología en la que se emplean *N*-tosilhidrazonas en la síntesis de olefinas polisustituídas¹⁰⁸ que se muestra en el esquema 2.26:

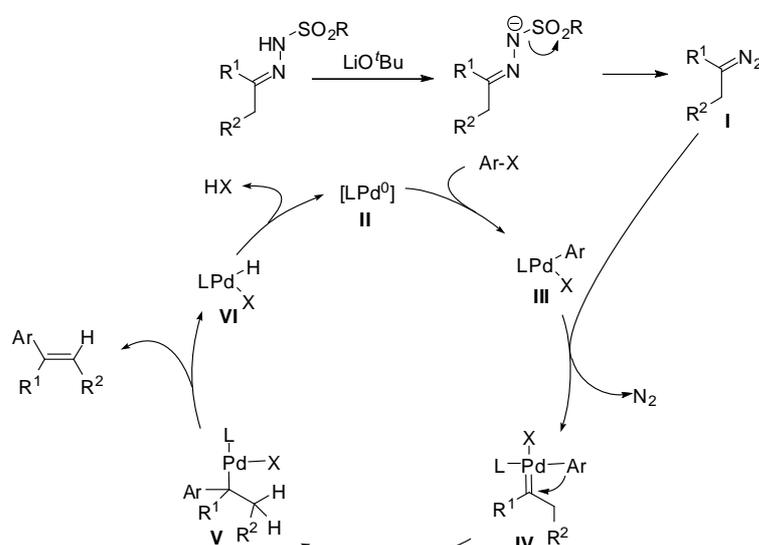


¹⁰⁸ J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.

Esquema 2.26

Partiendo de tosilhidrazonas como nucleófilo en una reacción de acoplamiento cruzado fue posible obtener olefinas mono, di, tri y tetrasustituídas con rendimientos excelentes y de forma estereoselectiva empleando un sistema catalítico formado por la combinación de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ y el ligando XPhos.¹⁰⁹

Se propone el siguiente mecanismo para explicar la formación del producto de reacción: un ciclo catalítico que implica un proceso de acoplamiento cruzado catalizado por Paladio entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo (esquema 2. 27).



¹⁰⁹ Este ligando de tipo fosfina ha sido desarrollado por el profesor Buchwald. Véase: X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653. Se trata de una bifenilfosfina rica en densidad electrónica, que favorece la etapa de adición oxidante. Además, es un ligando muy voluminoso, lo que facilita el paso de eliminación reductora.

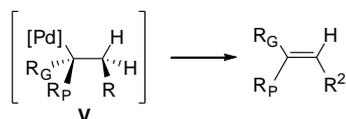
Esquema 2.27

Inicialmente, la *N*-tosilhidrazona se descompondría en presencia de la base generando el diazocompuesto **I**.¹¹⁰ Simultáneamente, comenzaría el ciclo catalítico característico de este tipo de procesos de acoplamiento. En primer lugar se produciría la adición oxidante del halogenuro de arilo sobre la especie catalítica activa de Pd⁰ **II**, obteniéndose, de esta forma, un complejo arilpaladio **III**. Esta especie sería capaz de atrapar el carbeno generado por la descomposición del diazocompuesto, conduciendo a un intermedio arilcarbeno de paladio **IV**, el cual podría evolucionar a través de una reacción de inserción migratoria del grupo arilo sobre el carbono carbénico dando como resultado un complejo alquilo de paladio **V**. Éste experimentaría, posteriormente, un proceso de β-eliminación, liberando la olefina al medio de reacción y generando un complejo hidruro de paladio **VI**, recuperándose la especie catalítica de paladio tras una etapa de eliminación reductora.

El paso clave que determina la estereoquímica del alqueno final es la etapa de β-eliminación de hidrógeno del complejo **V**. Este proceso requiere, necesariamente, una disposición *syn* en el estado de transición, entre el Paladio y el H que se va a eliminar (esquema 2.28); el resto de grupos se sitúan de tal forma que el grupo R se encuentre eclipsado con el sustituyente más pequeño del átomo de carbono vecinal (R_p) para minimizar los impedimentos estéricos. Esta argumentación se ve apoyada experimentalmente por el hecho de que las *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehídos no ramificados proporcionan olefinas con

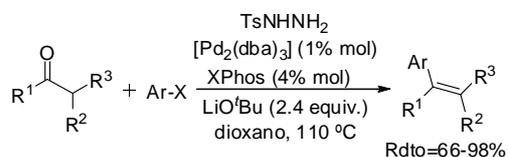
¹¹⁰ W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

estereoquímica *E*. Las olefinas trisustituidas obtenidas poseen también los grupos voluminosos en posición *trans*. De igual modo, cuando los sustituyentes poseen tamaños similares se obtiene una mezcla de isómeros en proporción 1:1.



Esquema 2.28

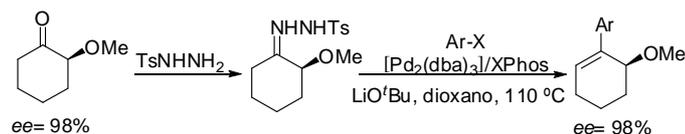
Además de ser un proceso altamente eficaz para sintetizar olefinas con muy buenos rendimientos y de forma muy sencilla, presenta la ventaja de que en la mayor parte de los casos no es necesario preformar la hidrazona; esto significa que el proceso en su conjunto se puede efectuar de forma “one-pot” a partir del compuesto carbonílico y la tosilhidrazida, formando la hidrazona *in situ* y llevando a cabo el acoplamiento cruzado sin necesidad de aislar intermedios (esquema 2.29).¹¹¹ Se trata en definitiva de una transformación en la que un compuesto carbonílico se utiliza como reactivo en una reacción de acoplamiento cruzado con creación de un enlace C-C.



Esquema 2.29

¹¹¹ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792.

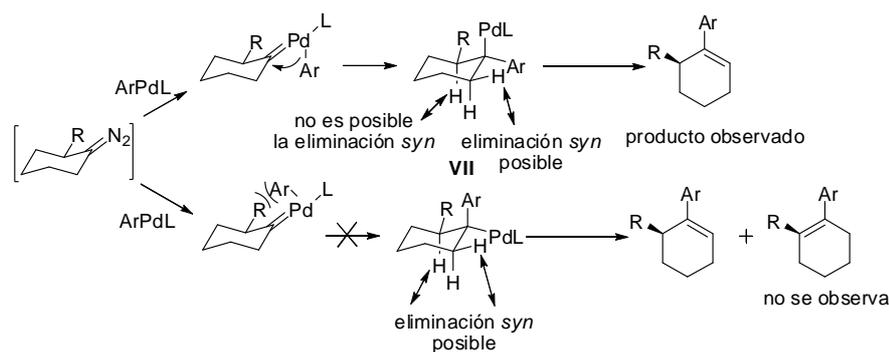
En estudios posteriores, se ha podido comprobar que, además, en este proceso se pueden emplear cetonas que posean un centro quiral en posición α al grupo carbonilo como precursoras de hidrazonas sin que se produzca pérdida de la quiralidad a lo largo del proceso (esquema 2.30); este resultado es de gran interés pues permite la manipulación de estructuras enantioméricamente enriquecidas sin pérdida de la información estereogénica.¹¹²



Esquema 2.30

Es importante señalar que, como en el ejemplo del esquema 2.30, cuando se trabaja con cetonas cíclicas, a diferencia de lo que ocurre con los sistemas acíclicos, la regioselectividad que se observa es completa; no aparecen mezclas de regioisómeros de posición del doble enlace. Una mayor rigidez estructural de la hidrazona cíclica podría ser una posible explicación a este hecho. Se propone que el paso de inserción migratoria del grupo arilo tiene lugar por la cara menos impedida del anillo para dar la estructura **VII** (esquema 2.31), de modo que se establece una configuración relativa *cis* entre el grupo R y la especie de Paladio. En esta situación, solo hay un hidrógeno en posición adecuada para experimentar un proceso de β -eliminación (al ser un proceso *syn*), obteniéndose tras este proceso la olefina trisustituída. La formación de la olefina tetrasustituída, en principio más estable, no se observa en absoluto.

¹¹² J. Barluenga, M. Escribano, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856.

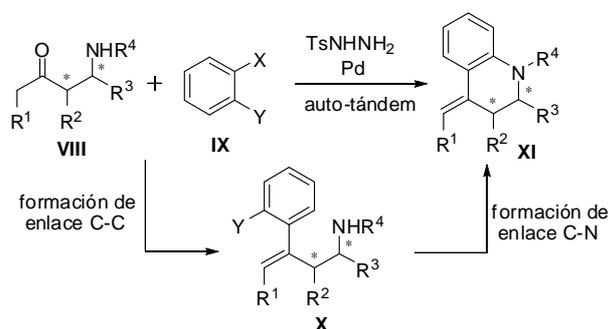


Esquema 2.31

2.2.2 Objetivo de la investigación.

Dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en procesos de acoplamiento cruzado con tosilhidrazonas (descrita en el apartado 2.2.1) y la gran importancia que poseen en la actualidad los procesos auto-tándem (descrita en el apartado 2.1.1), se decidió investigar si la reacción de arilación con tosilhidrazonas podría formar parte de un proceso con un catalizador multifuncional. Así, se diseñó una hipotética secuencia sintética que partiría de una hidrazona derivada de una β -aminocetona **VIII** y un *o*-dihaloareno **IX**. En presencia de un catalizador de Paladio podrían ocurrir dos procesos consecutivos: una reacción de formación de enlace C-C a través de un proceso de arilación^{108,111} que generaría el intermedio **X**, seguido de una reacción de formación de enlace C-N a través de un

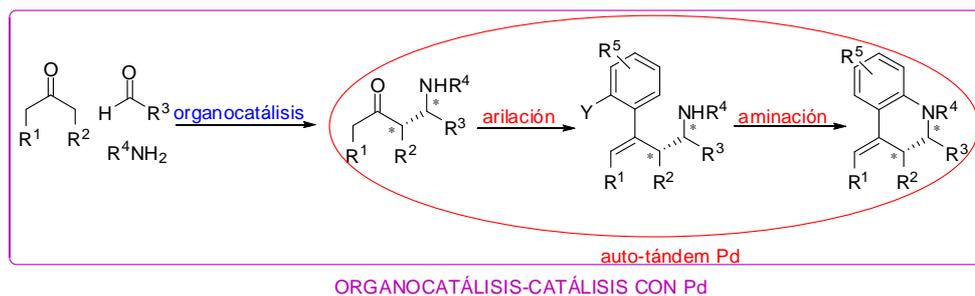
proceso de aminación¹¹³ intramolecular (esquema 2.32) para dar los productos finales **XI**.



Esquema 2.32

Teniendo en cuenta la importancia que tienen en la actualidad los procesos que combinan diferentes tipos de catálisis (descrita en el apartado 2.1.3) y nuestra experiencia previa en el campo de la organocatálisis (Capítulo I), se planteó como objetivo último la combinación de la organocatálisis con el proceso auto-tándem catalizado por Paladio. Dado que la organocatálisis nos permitiría obtener las β -aminocetonas **VIII** de forma enantiopura, mediante esta estrategia de combinación de catálisis podríamos acceder a la síntesis de heterociclos enantioméricamente enriquecidos (esquema 2.33).

¹¹³ Revisiones recientes acerca de reacciones de acoplamiento cruzado de creación de enlaces C-N: a) L. Jiang, S. L. Buchwald, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Vol. 2, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 699.; b) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131. c) J. F. Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry of Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-Interscience, New York, **2002**, 1051. d) B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599; e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127. f) J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891. g) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27.



Esquema 2.33

Si se parte de cetonas cíclicas, a través del proceso auto-tándem se obtendrían derivados de hexahidrofenantridinas mientras que si los sustratos de partida fueran cetonas acíclicas se podría acceder a derivados de tetrahydroquinolinas, tal como se desarrollará en detalle en los apartados 2.3 y 2.4 de este Capítulo (figura 2.1).

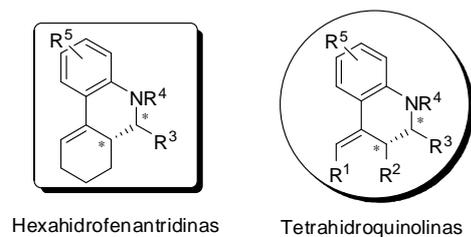


Figura 2.1

2.3. SÍNTESIS DE HEXAHIDROFENANTRIDINAS.

2.3.1 Introducción: hexahidrofenantridinas.

La subunidad estructural de tipo fenantridina y sus derivados hidrogenados (tetrahydro o hexahidrofenantridinas) han demostrado poseer propiedades biológicas interesantes;¹¹⁴ así, por ejemplo, se encuentran presentes en numerosos alcaloides,¹¹⁵ como la Licorina,¹¹⁶

¹¹⁴ a) J. Urbanová, P. Lubal, I. Slaninová, E. Táborská, P. Táborský, *Anal Bioanal Chem* **2009**, *394*, 997. b) E. Beausoleil, C. Chauvignac, T. Taverne, S. Lacombe, L. Pognante, B. Leblond, D. Pallares, C. De Oliveira, F. Bachelot, R. Carton, H. Peillon, S. Coutadeur, V. Picard, N. Lambeng, L. Désiré, F. Schweighoffer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5594. c) H. Mastalerz, T. W. Doyle, J. F. Kadow, D. M. Vyas, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8687.

¹¹⁵ R. M. Ngoumfo, J.-B. Jouda, F. T. Mouafo, J. Komguem, C. D. Mbazona, T. C. Shiao, M. I. Choudhary, H. Laatsch, J. Legault, A. Pichette, R. Roy, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3601.

¹¹⁶ a) R. Vrijnsen, D. A. Vanden Berghe, A. J. Vlietinck, A. Boeyé, *J. Biol. Chem* **1986**, *2*, 505. b) J. Liu, Y. Li, L. J. Tang, G. P. Zhang, W. X. Hu, *Biomed. Pharmacother.* **2007**, *4*, 229. c) K. Likhitwitayawuid, C. K. Angerhofer, H. Chai, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell, N. Ruangrunsi, *J. Nat. Prod.* **1993**, *8*, 1331. d)

utilizados como antitumorales, antimicrobianos o en tratamientos para las infecciones producidas por determinados tipos de hongos (figura 2.2).

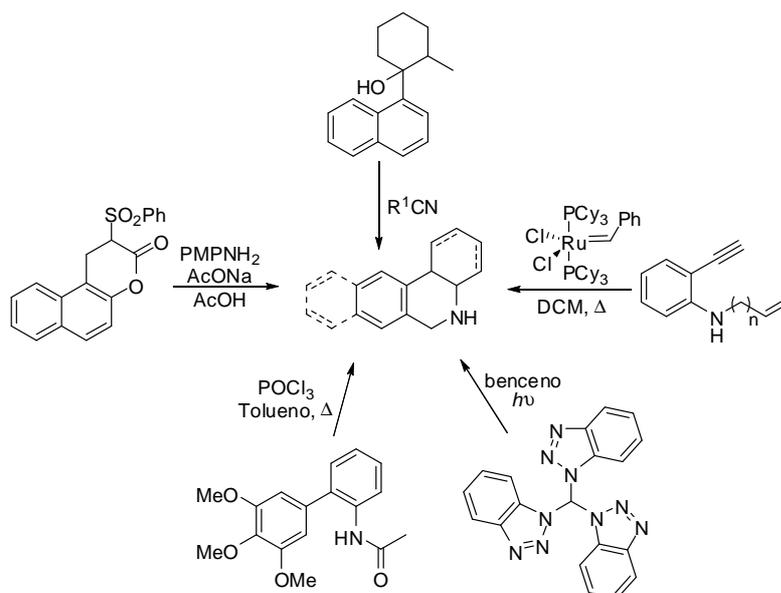


Figura 2.2

A pesar de la importancia que poseen estos derivados, son muy pocos los métodos descritos en la bibliografía¹¹⁷ para su síntesis y la mayor parte de los protocolos existentes emplean sustratos de partida sofisticados y de difícil acceso, tal como se muestra en el esquema 2.34.

Y. C. Hwang, J. J. Chu, P. L. Yang, W. Chen, M. V. Yates, *Antiviral Res.* **2008**, *3*, 232. e) S. Y. Li, C. Chen, H. Q. Zhang, H. Y. Guo, H. Wang, L. Wang, X. Zhang, S. N. Hua, J. Yu, P. G. Xiao, R. S. Li, X. Tan, *Antiviral Res.* **2005**, *1*, 18.

¹¹⁷ a) B. R. Lowry, A. C. Huitric, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2697. b) A. El-Shafei, A. A. Fadda, I. I. Abdel-Gawad, E. H. E. Youssif, *Synthetic Communications* **2009**, *39*, 2954. c) M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084. d) M. Rosillo, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7029. e) Y. Nifontov, Y. Shklyae, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2004**, *40*, 594. f) D. A. Androsov, D. C. Neckers *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1148.



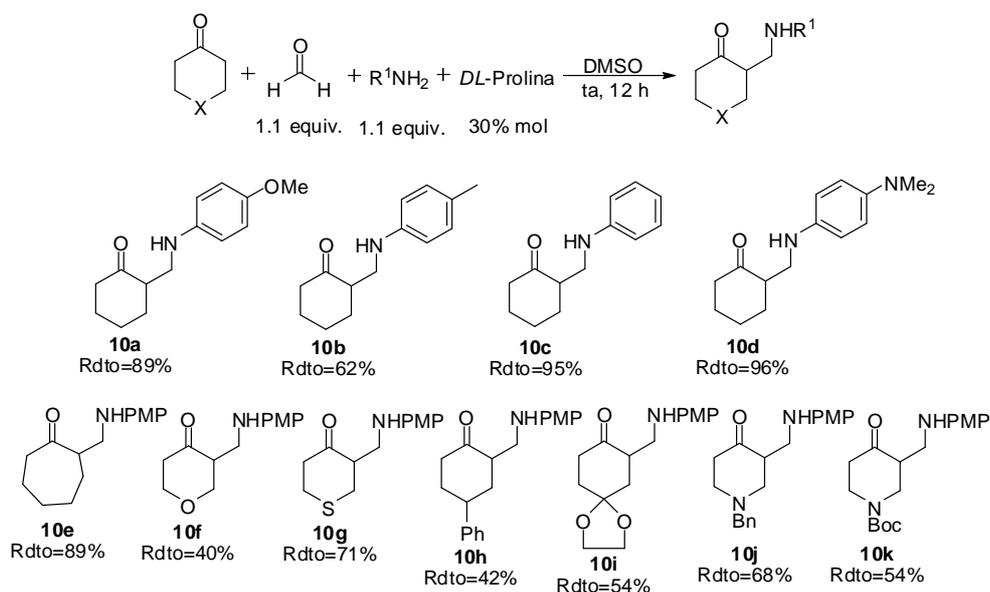
Esquema 2.34

2.3.2 Discusión de resultados: proceso auto-tándem de acoplamiento cruzado catalizado por paladio. Formación de enlaces C-C/C-N.

2.3.2A Síntesis de las β -aminocetonas **10 mediante organocatálisis.**

Para comenzar con el estudio del proceso auto-tándem necesitamos, en primer lugar, sintetizar las β -aminocetonas de partida **10**. Ésta se llevo a cabo

mediante una reacción de tipo Mannich multicomponente catalizada por Prolina racémica siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía¹¹⁸ (esquema 2.35).



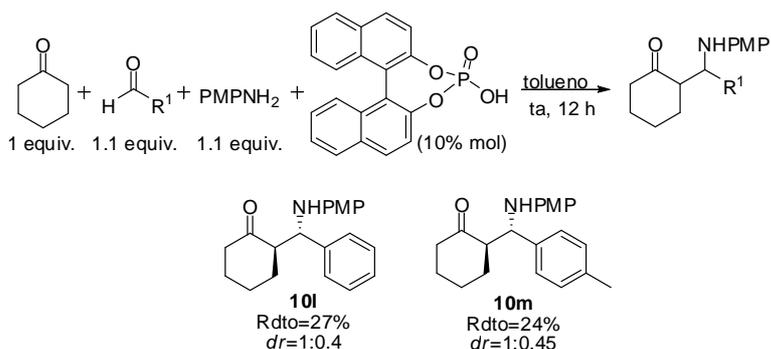
Esquema 2.35

Mediante esta metodología se sintetizaron de forma satisfactoria una gran variedad de aductos Mannich con diferentes sustituyentes tanto en el grupo amino como en la cetona cíclica. Sin embargo, esta reacción presenta una limitación muy importante en cuanto al empleo de diferentes aldehídos ya que únicamente se puede utilizar formaldehído.

No son demasiados los métodos descritos en la bibliografía que permiten introducir variedad en el aldehído. En general suelen emplear catálisis mediante

¹¹⁸ a) I. Ibrahem, J. Casas, A. Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6528. b) I. Ibrahem, W. Zou, J. Casas, H. Sudén, A. Cordova, *Tetrahedron* **2006**, 62, 357.

ácidos de Lewis pero los rendimientos obtenidos no son muy elevados; además, los productos finales tienen mucha tendencia a descomponer mediante una reacción de retro-Mannich. En nuestro caso los mejores resultados se obtuvieron al utilizar como catalizador el 1,1'-Binaftil-2,2'-dihidrogenofosfato¹¹⁹ para obtener este tipo de aductos racémicos (esquema 2.36). De esta forma se han podido preparar los aductos **10i** y **10j** como mezcla de diastereómeros *anti:syn* 1:0.4.



Esquema 2.36

2.3.2B Síntesis de hexahidrofenantridinas mediante calefacción clásica.

- Estudio del proceso por pasos: acoplamientos cruzados con creación de enlaces C-C y C-N.

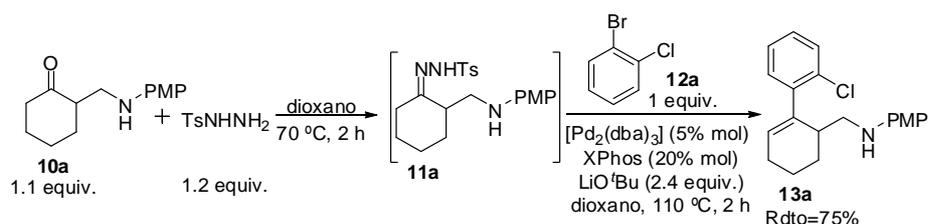
Como ya se ha comentado anteriormente, al comienzo del estudio experimental recogido en este Capítulo II, nuestro grupo de investigación poseía una amplia experiencia en el empleo de *N*-tosilhidrazonas. Era conocido que se podía llevar a cabo el proceso de acoplamiento C-C partiendo directamente del compuesto carbonílico mediante un proceso “one pot”. Para ello, se calienta la

¹¹⁹Q-X. Guo, H. Liu, S. Luo, Y. Gu, L-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790.

correspondiente cetona (o aldehído) en presencia de tosilhidrazida a 70°C durante una hora y en dioxano como disolvente, permitiendo así la formación cuantitativa de la *N*-tosilhidrazona correspondiente. Posteriormente se añaden al medio de reacción todos los reactivos necesarios para que se produzca el proceso de acoplamiento.

El primer objetivo de nuestro estudio fue comprobar si el proceso de arilación se produce con β -aminocetonas como sustratos de partida, ya que esto no se había estudiado previamente en nuestro grupo de investigación.

Así, se decidió realizar un primer ensayo de acoplamiento entre una β -aminocetona y un sistema arílico dihalogenado sin aislamiento previo de la *N*-tosilhidrazona mediante un proceso "one pot". Se escogieron como sustratos de partida la β -aminocetona **10a** y el 1-bromo-2-clorobenceno **12a**. Esta primera prueba de reacción se realizó en las condiciones estándares de los procesos de arilación¹⁰⁸ (esquema 2.37).



Esquema 2.37

Se hizo reaccionar la β -aminocetona **10a** con tosilhidrazida en dioxano a 70 °C para formar la tosilhidrazona **11a**. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) observando tras dos horas de reacción la desaparición del sustrato de partida. Visualmente, también se puede observar un cambio en la coloración

de la disolución de amarillo a naranja. Una vez que la *N*-tosilhidrazona **11a** se ha formado, se añade al medio de reacción el 1-bromo-2-clorobenceno **12a** junto con la especie catalítica de paladio [Pd₂(dba)₃], el ligando XPhos y *tert*-butóxido de litio como base. Todo ello se calentó a 110 °C, obteniéndose a las 2h de reacción el producto esperado de arilación **13a**, resultado de la reacción de acoplamiento entre la tosilhidrazona y el bromuro de arilo, con un rendimiento del 75%. Este resultado pone de manifiesto que la reacción de arilación entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo puede llevarse a cabo partiendo de β-aminocetonas con muy buen rendimiento en un proceso “one pot”.

Es importante destacar varios aspectos en este proceso de acoplamiento C-C:

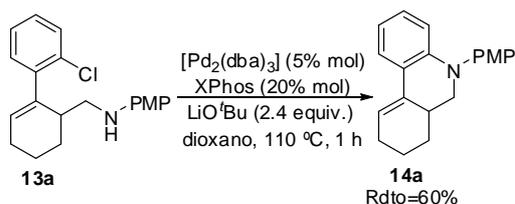
- La reacción tiene lugar únicamente a través del halógeno más reactivo (en este caso el bromo), ya que el paso de adición oxidante se produce mucho más rápidamente con bromuros que con cloruros de arilo. No se observó en absoluto el producto resultante del acoplamiento a través del cloro.
- El proceso transcurre de forma totalmente regioselectiva, obteniéndose únicamente la olefina trisustituída (la regioselectividad de este proceso ya ha sido explicada en el apartado 2.2.1), a pesar de que la formación de una amina alílica con una insaturación tetrasustituída estaría, en principio, muy favorecida. Tampoco se han observado, en ningún momento, procesos de isomerización del doble enlace.

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio

- El proceso de acoplamiento se puede llevar a cabo partiendo directamente del compuesto carbonílico, mediante un proceso “one pot” sin necesidad de aislar la *N*-tosilhidrazona previamente.
- No es necesario proteger el átomo de nitrógeno para que el acoplamiento cruzado catalizado por Pd ocurra. En principio, el grupo NH podría formar un complejo con la especie de Paladio, envenenando el catalizador e impidiendo así que el ciclo catalítico pudiera completarse; sin embargo, se ha comprobado experimentalmente que la reacción evoluciona hacia los productos de acoplamiento en presencia del grupo NH libre, lo cual es fundamental para desarrollar la reacción en cascada, ya que es necesaria la presencia de este grupo para el segundo paso del proceso.

Tras comprobar que la reacción de acoplamiento C-C era viable con buen rendimiento y total estereoselectividad, se intentó llevar a cabo el segundo paso del proceso en cascada, es decir, la reacción de aminación intramolecular catalizada por Pd.

Así pues, se tomó el intermedio aislado **13a** y se hizo reaccionar con cantidades catalíticas de $[Pd_2(dba)_3]$, el ligando XPhos y 2.4 equivalentes de base (esquema 2.38). Calentando a reflujo de dioxano y en solo 1 hora (la reacción se monitoriza mediante GC-MS), se puede aislar la hexahidrofenantridina **14a** con un rendimiento del 60%.

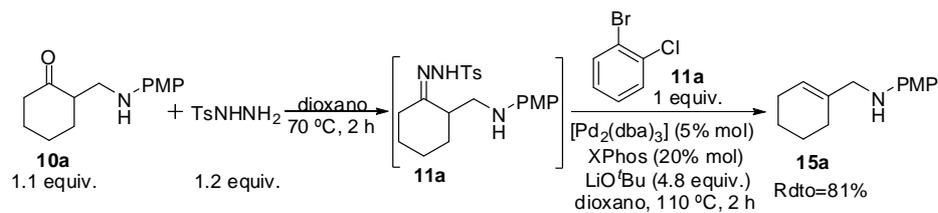


Esquema 2.38

– Ensayo inicial y mecanismo del proceso tándem.

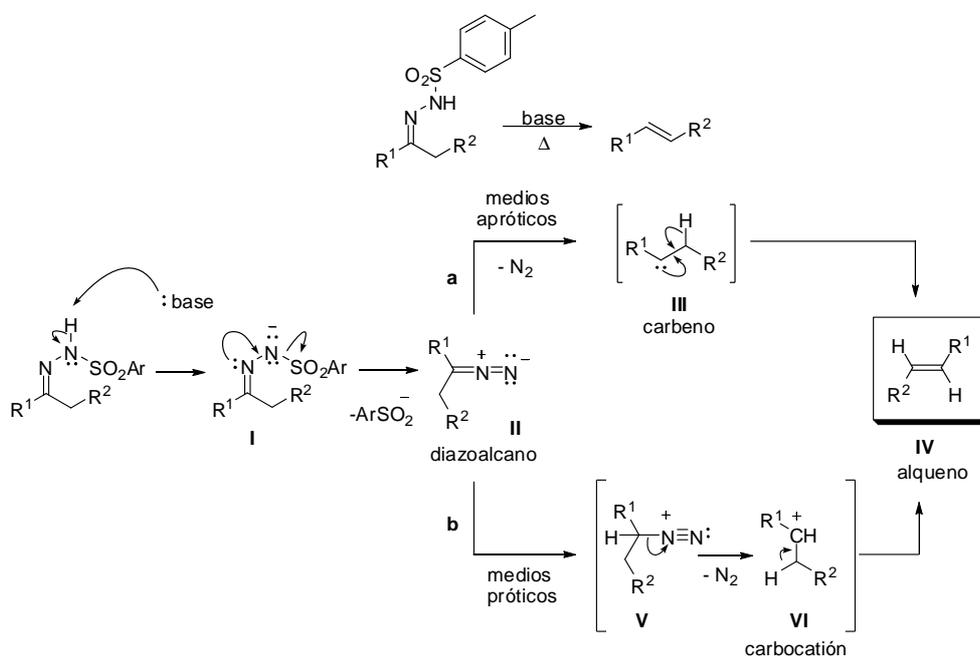
Ante estos buenos resultados en los que se ha comprobado que ambos procesos de acoplamiento podían llevarse a cabo de forma independiente, decidimos realizar un primer ensayo de reacción auto-tándem tratando de generar una secuencia de creación de enlaces C-C/C-N.

Así, a partir de la β -aminocetona **10a** se generó la hidrazona in situ, al igual que se había hecho en los ensayos previos. Una vez formada la *N*-tosilhidrazona **11a** se añadió al medio de reacción la especie catalítica $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{XPhos}$ y los 4.8 equivalentes de base necesarios, en principio, para que los dos procesos de acoplamiento cruzado ocurrieran de forma sucesiva (esquema 2.39). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante dos horas pero, desafortunadamente, no se obtuvo la tetrahidrofenantridina deseada **14a** sino que el producto de reacción **15a** fue únicamente el resultante de una descomposición térmica de la hidrazona en presencia de base (esquema 2.39).



Esquema 2.39

Esta amina alílica **15a** procede de una eliminación de tipo Bamford-Stevens¹¹⁰ de la *N*-tosilhidrazona y, como se verá más adelante, es principal subproducto en todas las reacciones de este Capítulo. A continuación se detalla el mecanismo (esquema 2.40) por el cual se obtiene:



Esquema 2.40

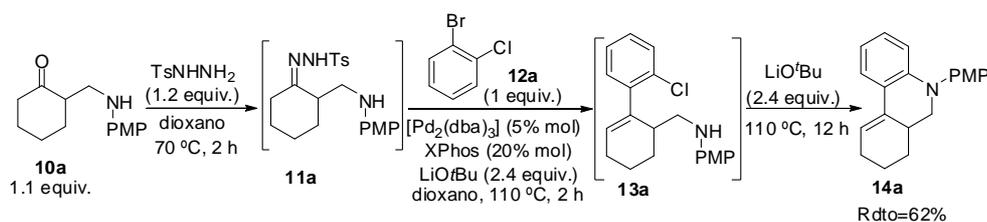
El proceso se inicia con una etapa de desprotonación de la *N*-tosilhidrazona mediante una base fuerte de tipo alcóxido metálico formando la sal de la hidrazona **I**. A continuación, se produce la formación del diazocompuesto intermedio **II** por pérdida del ion sulfinato. En algunas ocasiones esta especie **II** puede aislarse, si se utilizan temperaturas suaves de reacción. Sin embargo, en la mayoría de los casos, este diazocompuesto **II** se descompone térmicamente generando alquenos. Este paso se ve fuertemente influenciado por las condiciones experimentales. En disolventes apróticos, la pérdida de la molécula de N₂ (Ruta **a**) conduce a la formación de un intermedio carbeno **III**. Por el contrario, en medios próticos, esta especie **II** experimenta una etapa de protonación como paso previo a la pérdida de N₂, generándose el carbocation **VI** (Ruta **b**). El intermedio **III**, a su vez, experimenta una migración [1,2] de hidrógeno para generar el alqueno **IV** o reacciones propias de carbenos. Por su parte, el carbocation **VI** se estabiliza por pérdida de un protón, para proporcionar también la olefina **IV**.

Comparando las condiciones de reacción del proceso de acoplamiento entre la *N*-tosilhidrazona y el bromuro de arilo (reacción de arilación) (esquema 2.37) y las condiciones de reacción del proceso auto-tándem (esquema 2.39) se puede ver que la única diferencia entre ambas son los equivalentes de base añadidos al medio. Así, se observa que con 2.4 equivalentes de *tert*-butóxido de litio se produce el proceso de arilación. En cambio, si la cantidad de base es superior, lo que tiene lugar es la descomposición térmica de la hidrazona para dar el producto de eliminación. Por lo tanto, se puede concluir que la presencia de

exceso de base desde el inicio de la reacción resulta perjudicial para el proceso auto-tándem.

Para tratar de solventar este inconveniente, se realizó una prueba de reacción secuencial en tres etapas (esquema 2.41):

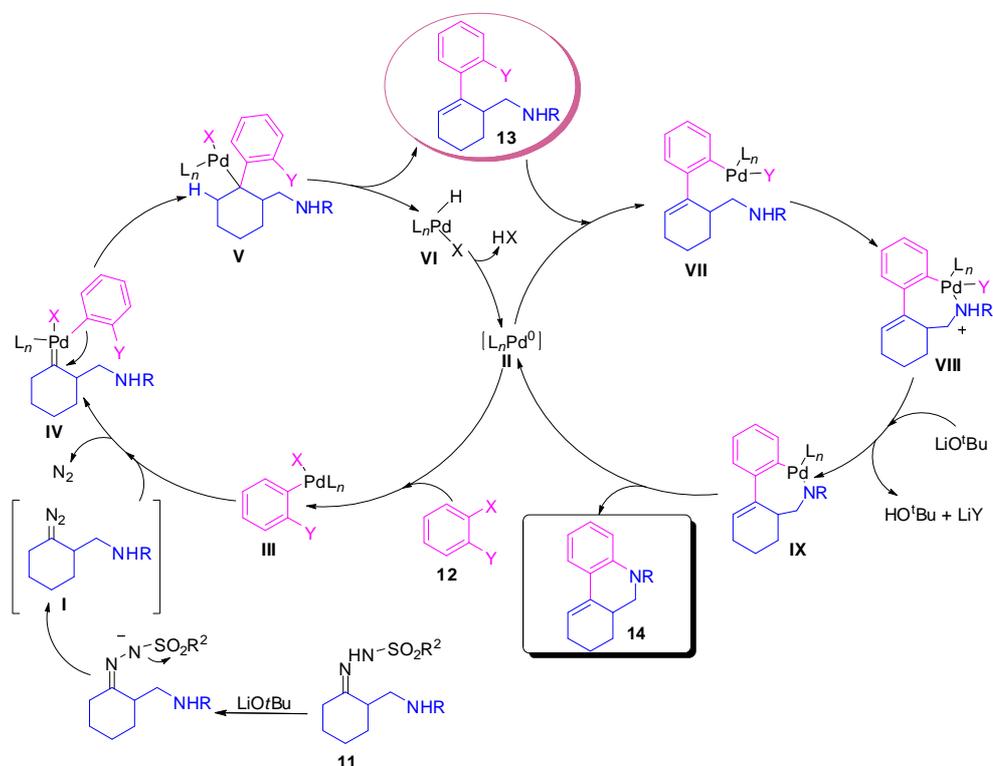
1. En primer lugar se mezcló la β -aminocetona **10a** con tosilhidracida y se calentó en dioxano a 70 °C durante dos horas para generar la *N*-tosilhidrazona **11a**.
2. A continuación, se añadió el 1-bromo-2-clorobenceno **12a**, el complejo $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, el ligando XPhos, dioxano y 2.4 equivalentes de la base (LiO^tBu) para generar el intermedio **13a** (formación controlada por cromatografía de gases con detector de masas).
3. Una vez finalizada la reacción de creación de enlace C-C, se añadieron otros 2.4 equivalentes de la base para inducir el segundo paso de la cascada (proceso de aminación catalizado por Paladio):



Esquema 2.41

Para nuestra satisfacción, mediante este proceso secuencial se pudo obtener la hexahidrofenantridina **14a** con buen rendimiento (62%) y total regioselectividad.

El mecanismo propuesto para explicar la formación del producto **14a** se detalla en el esquema 2.42:



Esquema 2.42

La reacción se puede racionalizar como un proceso auto-tándem en el que el catalizador de Paladio es capaz de activar una secuencia de arilación para crear un enlace C-C y posteriormente catalizar un proceso de aminación intramolecular con cierre de anillo.

El proceso comenzaría con la descomposición de la *N*-tosilhidrazona en presencia de la base generando el diazocompuesto I. Simultáneamente se

produciría la adición oxidante del halogenuro de arilo sobre la especie catalítica activa de Pd⁰ **II**, obteniéndose un complejo arilpaladio **III**. Este complejo atraparía el carbeno generado por la descomposición del diazocompuesto, conduciendo a un intermedio arilcarbeno de paladio **IV**, el cual evolucionaría mediante una reacción de inserción migratoria del grupo arilo sobre el carbono carbénico generando un complejo alquilo de Paladio **V**. Éste experimentaría, posteriormente, un proceso de β-eliminación, liberando el producto de arilación **13** al medio de reacción y generando un complejo hidruro de Paladio **VI**, el cual recuperaría la especie catalítica de Paladio tras una etapa de eliminación reductora. Esta especie activa de Pd⁰ entraría en el segundo ciclo catalítico experimentando una segunda adición oxidante sobre el intermedio **13** generando el intermedio arilpaladio **VII**. A través de una coordinación del N con el Paladio se obtendría la especie **VIII**, la cual se desprotonaría mediante la base presente en el medio para dar el complejo de paladio **IX**. Finalmente se produciría un paso de eliminación reductora que liberaría el producto final **14** y regeneraría la especie catalítica de Paladio **II**, cerrando así el ciclo catalítico.

– Optimización de las condiciones de reacción.

A la vista de los resultados obtenidos, se llevó a cabo un estudio exhaustivo de las diferentes variables que intervienen en cada uno de los pasos del proceso tándem con el fin de encontrar las condiciones óptimas para la síntesis de la tetrahidrofenantridina **14a**.

En primer lugar se mantuvo como sistema catalítico el complejo [Pd₂(dba)₃] y el ligando XPhos en proporción 1:2 Pd:XPhos, ya que esta combinación, junto con LiO^tBu como base, ha sido la que ha conducido a los mejores resultados en las

reacciones de arilación llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación. Por lo tanto, se inició el estudio de la cantidad de catalizador necesaria para que el proceso en cascada tuviera lugar:

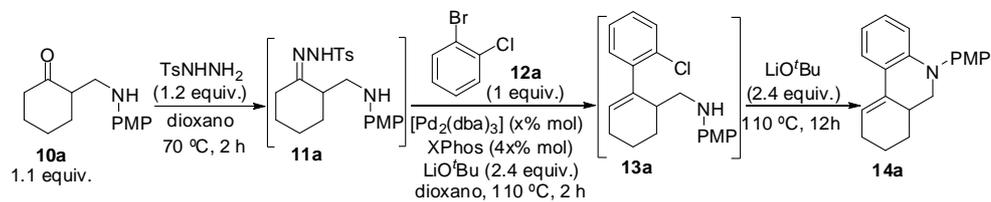


Tabla 2.1

Entrada	[Pd ₂ (dba) ₃] (% mol)	Rdto (%) 14a
1	5	62
2	4	60
3	3	50
4	2	- ^a
5	1	- ^a

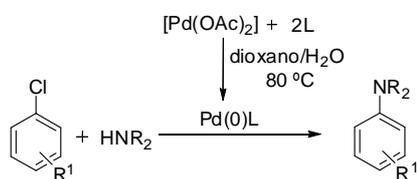
^a Se obtiene el producto intermedio arilado **12a**

En las entradas 4 y 5 de la tabla 2.1 se puede observar que cantidades de catalizador inferiores a 3% mol conducen a la formación del intermedio **12a**¹²⁰

¹²⁰ En algunas ocasiones, el producto intermedio **13a** aparece acompañado de su producto de deshalogenación **16a**.

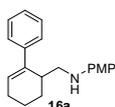
pero no son suficientes para promover el paso de aminación intramolecular para dar el producto final **14a**; éste se obtiene, tal como se aprecia en la entrada 2, con buen rendimiento cuando la carga de catalizador es 4% mol sin que se observe una mejora significativa al aumentarla a 5% mol (entrada 1).

Por otra parte, durante el desarrollo de este trabajo, el grupo del Profesor Buchwald describió el empleo de especies de Pd con agua para favorecer las reacciones de aminación (esquema 2.43).¹²¹ De esta forma sencilla, es posible obtener in situ un catalizador mucho más activo, que permite llevar a cabo procesos de aminación de forma mucho más eficiente, reduciendo los tiempos de reacción y la carga de catalizador en la mayor parte de los casos.



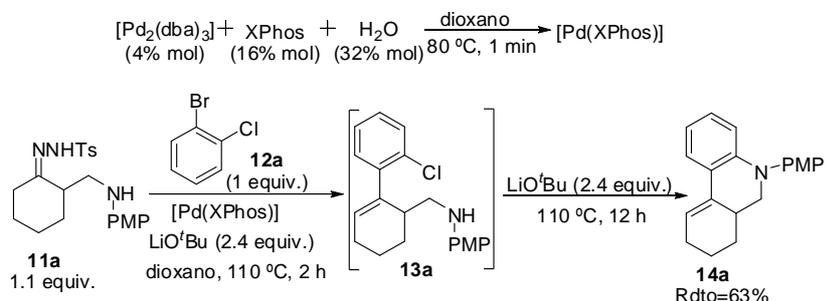
Esquema 2.43

Debido a las ventajas que parecía presentar esta metodología, se realizó un ensayo de reacción incorporando un catalizador activado tal como se describe en el esquema 2.43. Al tener que añadir el resto de reactivos sobre el catalizador preformado a 80 °C, no era posible controlar la formación in situ de la hidrazona. Además es posible que, a esa temperatura, el aducto tipo Mannich **14a**



¹²¹ S. L. Buchwald, B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, *Organic Letters*. **2008**, *10*, 3505.

descomponga parcialmente antes de formar la hidrazona, con lo cual se decidió llevar a cabo el ensayo con el catalizador preactivado partiendo de la hidrazona preformada **11a** en vez de partir del compuesto carbonílico **10a** (esquema 2.44).



Esquema 2.44

En este proceso secuencial con preactivación del catalizador se obtuvo el producto **14a** con un rendimiento similar al obtenido anteriormente pero en ausencia del subproducto **16a** (producido por la deshalogenación del intermedio **13a**), lo cual indica que el proceso en cascada transcurre completamente y no se obtiene intermedio sin reaccionar. Por ello, se continuó el estudio de optimización con el catalizador previamente activado.

Se realizaron diversas pruebas con distintas cantidades de base en las dos etapas del proceso tándem, obteniéndose mejores resultados con un solo equivalente de LiO^tBu para el primer paso de acoplamiento, manteniendo los 2.4 equivalentes de base para la segunda reacción (proceso de aminación). Atendiendo al mecanismo de la transformación (esquema 2.40), en teoría, la cantidad mínima de base necesaria para que ocurra el proceso en cascada son dos equivalentes (uno para la descomposición de la hidrazona y otro para el paso de aminación). Sin embargo, experimentalmente se ha comprobado que los

rendimientos aumentan cuando se trabaja con una cantidad de base superior (3.5 equivalentes en total). Este exceso de base sobre la cantidad teóricamente necesaria está destinado, presumiblemente, a neutralizar el ácido que se genera en el medio de reacción (HX).

Dado que el rendimiento de la tetrahidrofenantridina **14a** es moderado (63%), se realizaron una serie de pruebas con el objetivo de aumentarlo sin que ninguna de ellas diera un resultado positivo:

- Se trabajó con exceso de arilo en relación a la hidrazona de partida (1.5/1) pero se obtienen mezclas del producto de arilación (**13a**) y la hexahidrofenantridina (**14a**).
 - Se realizó una adición lenta de la hidrazona preformada en el sistema de reacción, obteniéndose únicamente el producto de eliminación **15a**.
 - Se disminuyó la temperatura a 90°C y 70°C. Se forma el producto de eliminación **15a**.
 - Se utilizó como sistema *o*-dihalogenado el 1,2-dibromobenceno y el 3-fluoro-2-yodoclorobenceno dando como producto mayoritario de la reacción el resultante de la reacción tipo Bamford-Stevens **15a**.
- Extensión de la reacción tándem secuencial.

Con las mejores condiciones experimentales encontradas hasta el momento, se llevó a cabo un estudio de la extensión del proceso. Es importante indicar que ha sido necesario optimizar el tiempo necesario para que se produzca completamente el proceso de arilación con cada uno de los sustratos de partida. El intermedio **13** debe estar completamente formado en el momento de la adición de la base necesaria para inducir el paso de aminación. En la tabla 2.2 se muestran los productos obtenidos mediante esta metodología.

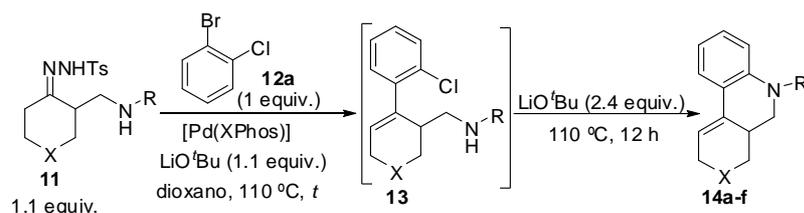
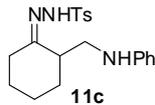
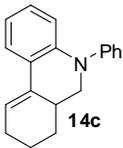
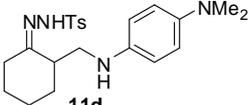
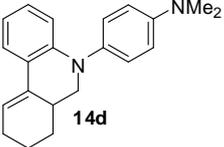
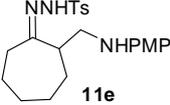
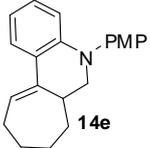
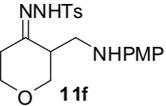
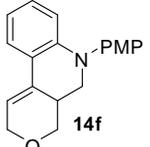


Tabla 2.2

Entrada	Hidrazona 11	t (min)	Producto	Rdto 14(%) ^a
1	 11a	75	 14a	65
2	 11b	75	 14b	47 (22)

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio

3	 <p>11c</p>	150	 <p>14c</p>	48 (36) ^a
4	 <p>11d</p>	120	 <p>14d</p>	44
5	 <p>11e</p>	120	 <p>14e</p>	37
6	 <p>11f</p>	75	 <p>14f</p>	30

^a Rendimiento del producto aislado, entre paréntesis se muestra el rendimiento del producto obtenido partiendo del compuesto carbonílico.

Como se puede observar en la tabla 2.2, las hexahidrofenantridinas **14** se obtienen con rendimientos moderados (30-65%). Además, el rendimiento del producto es ligeramente superior cuando se parte de la hidrazona aislada al obtenido cuando ésta se genera in situ (entradas 2 y 3). Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, es muy importante controlar (mediante cromatografía de Gases-Masas de una alícuota de la reacción), el tiempo que tarda el primer paso de arilación en completarse (*t*) antes de la adición de los 2.4 equivalentes de base necesarios para el segundo paso de ciclación. Este tiempo es variable y dependiente de cada sustrato en concreto.

Dado que los rendimientos obtenidos en el proceso tándem secuencial fueron moderados y que, en ningún caso, fue posible obtener producto mediante un proceso auto-tándem, se decidió probar una fuente de energía alternativa como la radiación microondas con el objetivo de mejorar los rendimientos y comprobar si el proceso auto-tándem podría llevarse a cabo.

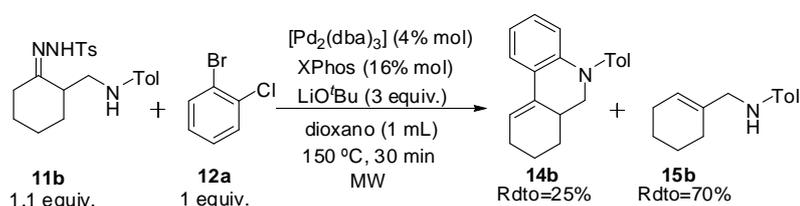
2.3.2C Síntesis de hexahidrofenantridinas mediante activación por microondas.

I. Partiendo de la tosilhidrazona preformada.

Se pueden encontrar en la bibliografía numerosos ejemplos de procesos en cascada en los que la radiación por microondas es utilizada como fuente de activación.¹²² Debido a esto y a que los rendimientos obtenidos para las hexahidrofenantridinas mediante activación por calefacción clásica eran solo moderados, se intentó utilizar la activación por microondas con el objetivo de poder aumentar la temperatura del proceso y así favorecer la reacción en cascada.

¹²² Para una revisión acerca de la activación por microondas y su aplicación en Síntesis Orgánica: A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**. Ejemplos seleccionados de reacciones en cascada con irradiación microondas: a) L. C. R. Carvalho, E. Fernandes, M. M. B. Marques, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12544. b) A. Sharma, V. P. Mehta, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, E. Van der Eycken, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4993. c) A. C. Chemin, N. Girard, G. Lonzi, A. Mann, E. Petricci, J. Salvadori, M. Taddei, *Synthesis* **2010**, *17*, 2901. d) N. Dieltiens, C. V. Stevens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 465. e) S. Santra, P. R. Andreana, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5035. f) P. Wipf, J. M. Fletcher, L. Scarone, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5463. g) S. Santra, P. R. Andreana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9418. h) X. Xu, X. Xu, H. Li, X. Xie, Y. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 100.

En el primer ensayo bajo radiación microondas (MW) se emplearon las condiciones de reacción mostradas en el esquema 2.45 con la intención de inducir el proceso en cascada directamente, sin aislar el intermedio de arilación **13b**. Así, se escogieron como sustratos de partida la *N*-tosilhidrazona **11b** y el 1-bromo-2-clorobenceno **12a**. Se añadió al medio de reacción la cantidad de catalizador optimizada hasta el momento (4% mol) y 3 equivalentes de base. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos, obteniéndose un 25% de la deseada hexahidrofenantridina **14b** junto con un 70% del producto tipo Bamford-Stevens **15b**.



Esquema 2.45

Como se puede observar, para nuestra satisfacción, mediante esta nueva metodología bajo irradiación microondas es posible obtener la hexahidrofenantridina **14b** directamente. A pesar de que el rendimiento es bajo (25%), se trata de un verdadero proceso auto-tándem, ya que, a diferencia del proceso desarrollado bajo calefacción clásica, todos los reactivos necesarios se encuentran presentes en el medio al inicio de la reacción. Por lo tanto, mediante esta estrategia, se elimina la necesidad de optimización del tiempo de adición de la base necesaria para que se produzca el paso de aminación intramolecular.

Animados por este resultado, se realizó un estudio de optimización del proceso auto-tándem mediante activación por microondas.

– Optimización del proceso

Para iniciar el estudio de las variables experimentales de la reacción auto-tándem bajo activación por microondas, se decidió mantener el complejo catalítico y la naturaleza de la base y estudiar el efecto de la concentración de ésta y el de la temperatura (tabla 2.3).

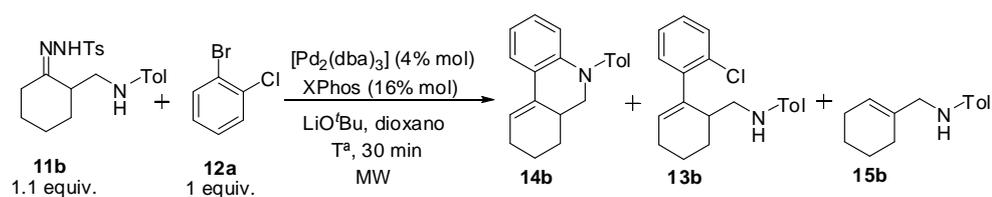


Tabla 2.3

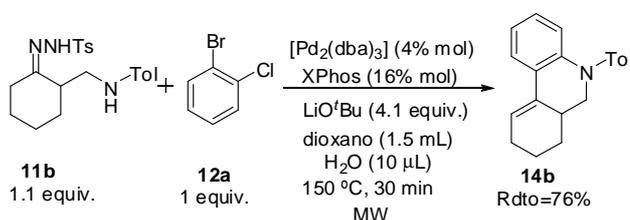
Entrada	LiO ^t Bu (x equiv.)	T ^ª (°C)	Dioxano (mL)	14b ^a	12b ^a	13b ^a
1	3	150	0.5	-	-	100
2	3	150	1	25	-	75
3	3	150	1.5	25	30	45
4	3	150	2	-	30	70
5	4	150	1.5	40	-	60

6 4 130 1.5 10 40 50

^a Proporciones relativas obtenidas mediante CG-GM.

La primera conclusión que se puede extraer al analizar los datos recogidos en la tabla 2.3 es la fuerte influencia de la concentración de los reactivos en el desarrollo del proceso auto-tándem (entradas 1 a 4). Ni con concentraciones altas (entrada 1) ni con diluciones excesivas (entrada 4) tiene lugar el proceso en cascada, observándose únicamente o de forma muy mayoritaria, el producto de descomposición térmica de la hidrazona **15b** junto con el intermedio **13b**. En la entrada 3 se puede observar que, con 1.5 mL de dioxano y 3 equiv de base, se obtiene un 25% del producto final y un 30% del producto de arilación, lo cual parece indicar que el volumen de disolvente es el adecuado pero que se necesita más cantidad de base para inducir el segundo paso de aminación intramolecular. Efectivamente, al añadir 4 equivalentes de LiO^tBu (entrada 5) en lugar de tres, no se observa el intermedio **13b** y se obtiene un 40% de la hexahidrofenantridina **14b**. Finalmente, en la entrada 6, se describe una prueba de reacción a una temperatura intermedia entre los 150 °C que se estaban empleando en el microondas y los 110 °C propios de la reacción en calefacción clásica. La bajada de temperatura en el microondas se traduce en un descenso de la proporción de producto final **14b** a favor del intermedio arilado **13b**, de lo que se puede extraer que una temperatura más alta es favorable para que se produzca el paso de aminación intramolecular.

Hasta el momento, las mejores condiciones encontradas son las que se muestran en la entrada 5 de la tabla 2.3; sin embargo, se obtiene una gran proporción del producto **15b** (60%) proveniente de la descomposición térmica de la *N*-tosilhidrazona. En general, el proceso de arilación que da lugar al intermedio **13b**, tiene lugar a temperaturas superiores a las necesarias para que se produzca la descomposición térmica de la hidrazona para generar el producto de eliminación **15b**. Si esto es así, el tiempo que tarda el medio de reacción en alcanzar los 150 °C es muy importante, ya que tenemos en el medio una hidrazona con tendencia a descomponer en presencia de base. Resultaría muy conveniente que la reacción alcanzase la temperatura deseada lo antes posible. Sin embargo, un disolvente como el dioxano no resulta muy adecuado para este fin, ya que es bien conocido que los procesos en microondas están mucho más favorecidos cuanto más polar sea el disolvente. Por esta razón, muchos de los ejemplos descritos en la bibliografía se llevan a cabo en disolventes acuosos o con una cierta proporción de agua.¹²³ Con este objetivo se añadieron, de forma controlada, distintas cantidades de agua al proceso auto-tándem (esquema 2.46):



Esquema 2.46

¹²³ a) V. Polshettivar, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res* **2008**, 41, 629. b) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.*, **2005**, 2881.

Para nuestra satisfacción, con esta modificación se disminuyó de forma notable la cantidad de subproducto **15b** en la misma medida que aumentaba el rendimiento del producto de la cascada **14b**. Se optimizó la cantidad de agua destilada añadida al medio de reacción (500, 100, 60, 40, 10 y 5 μL), encontrándose que con 10 μL se obtiene un rendimiento máximo del producto **14b** (Rto=76%).

Llegado este punto, es importante destacar algunos aspectos muy relevantes respecto al proceso en cascada llevado a cabo con activación por microondas y sus diferencias respecto al mismo proceso llevado a cabo en calefacción clásica:

- La concentración de los reactivos y la cantidad de agua añadida es crucial para el éxito de la reacción.
- En el proceso bajo radiación microondas no es necesario el uso del catalizador de Pd^0/XPhos previamente activado, se obtiene el mismo resultado que sin preactivación.
- El tiempo total de la reacción se reduce notablemente (30 minutos frente a 14 horas).
- El LiO^tBu se añade de una sola vez y al principio de la reacción junto con el resto de reactivos, lo que convierte el proceso en una verdadera reacción auto-tándem (con microondas) en lugar de un proceso tándem secuencial (con calefacción clásica).

– Generalización del proceso auto-tándem

Una vez encontradas las condiciones óptimas para obtener hexahidrofenantridinas **14** mediante un proceso auto-tándem catalizado por paladio partiendo de *N*-tosilhidrazonas, se estudió la generalidad del proceso (tabla 2.4) en todos sus componentes, variando los sustituyentes de la amina (productos **14a-d**), el esqueleto de la cetona cíclica (productos **14e-k**) y el sistema aromático *o*-dihalogenado (productos **14l-p**).

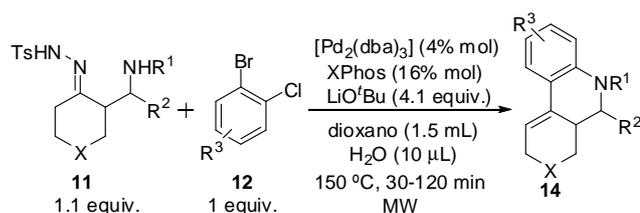
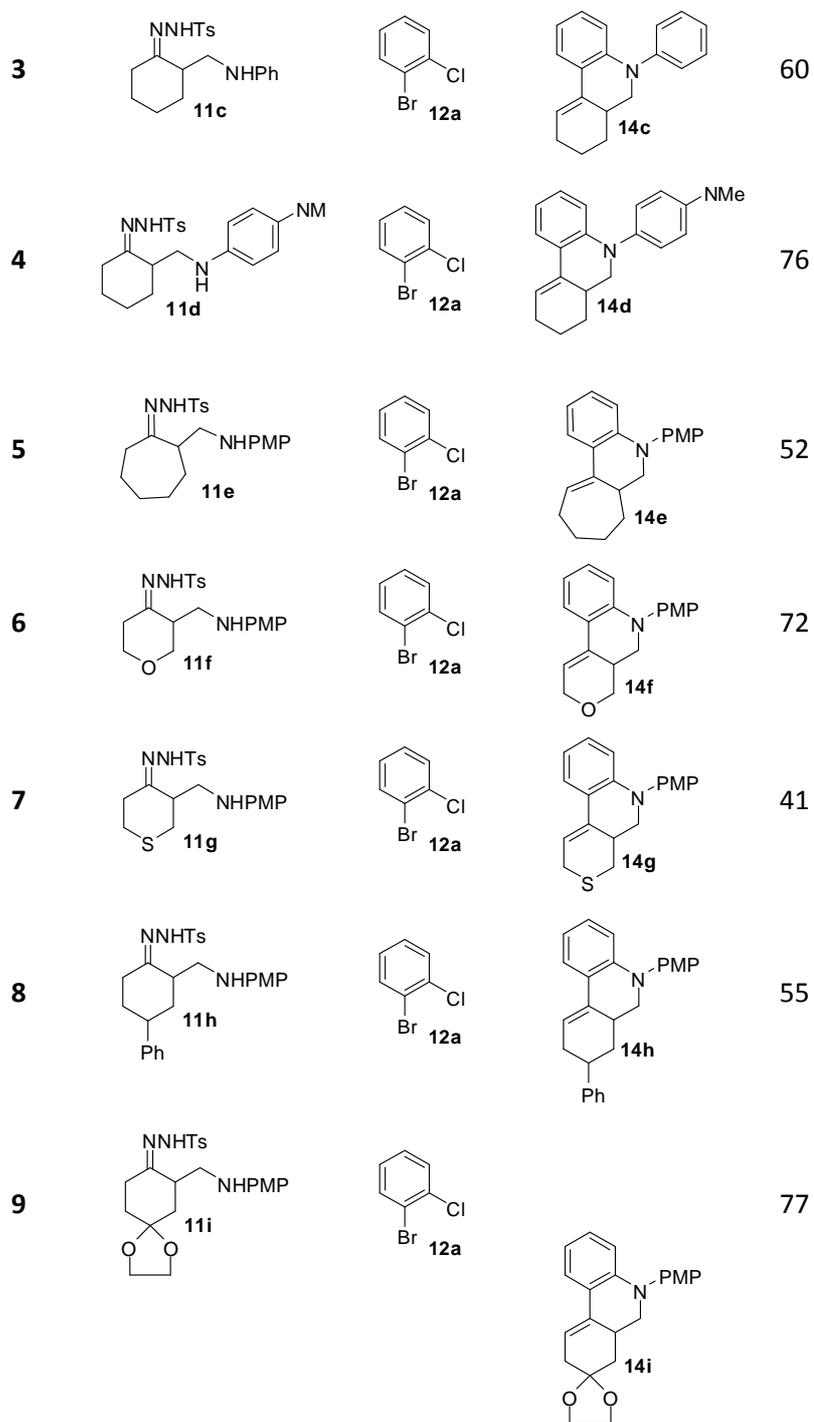
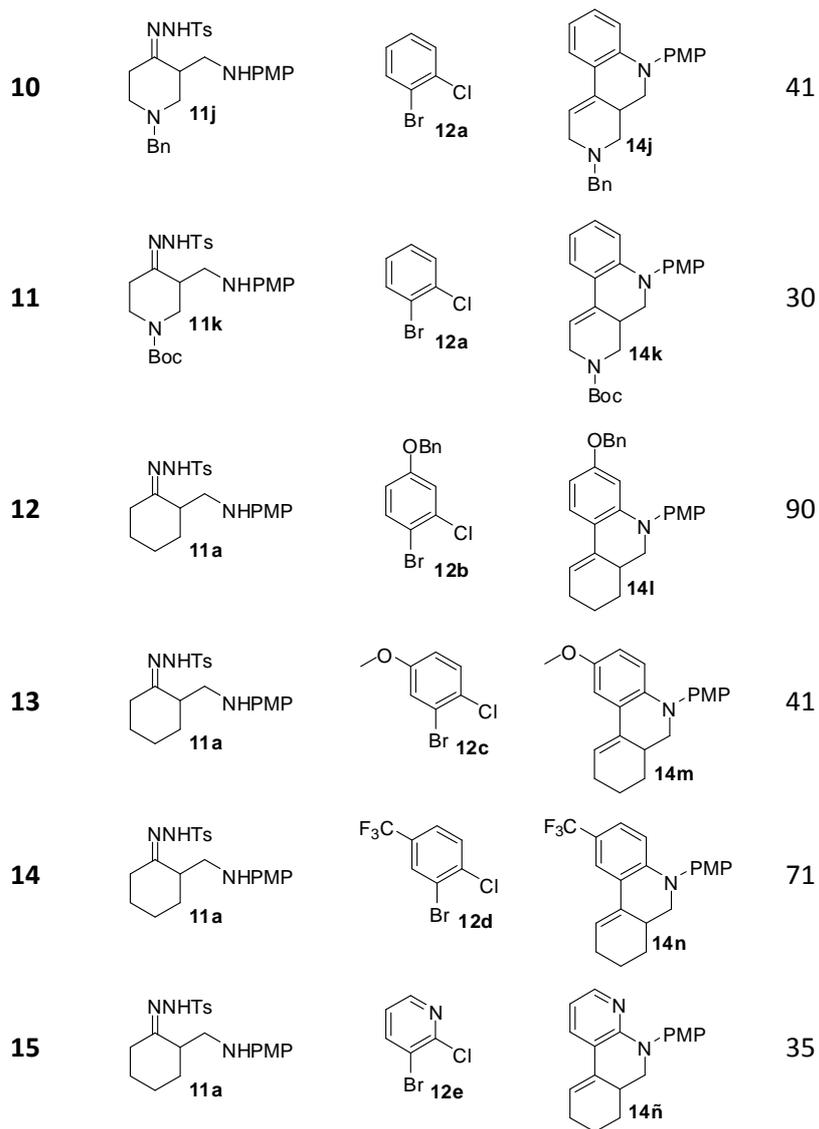


Tabla 2.4

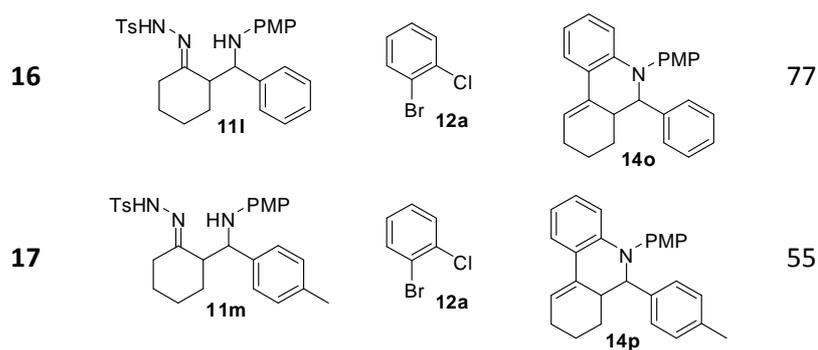
Entrada	<i>N</i> -tosilhidrazona 11	Ariilo 12	Producto 14	Rdto (%) ^a
1				67
2				76

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio





Proceso auto-tándem catalizado por Paladio



^a Rendimiento del producto aislado.

Respecto a la sustitución del átomo de nitrógeno, la reacción transcurre eficazmente con sustituyentes aromáticos neutros o dadores de electrones (entradas 1-4); con grupos aceptores de electrones, el proceso de ciclación no se produce y se obtiene el intermedio arilado al igual que ocurre en el caso de tener sustituyentes alifáticos.

En cuanto a la *N*-tosilhidrazona se pueden utilizar, con buenos resultados, sistemas derivados de diferentes tipos de cetonas cíclicas, incluyendo ciclohexanonas sustituidas en posición 4 (entradas 8-9), cicloheptanona (entrada 5), dihidro-2H-4-piranona (entrada 6), dihidro-2H-4-tiopiranona (entrada 7) y derivadas de 4-piperidonas (entradas 10-11).

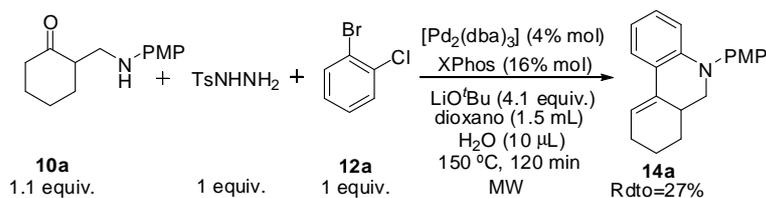
La reacción también transcurre con muy buenos rendimientos con diferentes sistemas aromáticos *o*-dihalogenados, tanto con los que poseen grupos electrón dadores en diferentes posiciones (entradas 12-13), como aceptores (entrada 14) o heteroaromáticos (entrada 15).

Finalmente, en las entradas 16 y 17 se muestran dos ejemplos del empleo de tosilhidrazonas derivadas de aductos que poseen un sustituyente en posición β , obteniéndose las correspondientes hexahidrofenantridinas con buenos rendimientos.

II. Partiendo de la β -aminocetona: proceso "one-pot".

Una vez comprobado que el proceso podía llevarse a cabo y era general, nos planteamos si sería posible partir directamente del aducto tipo Mannich, sin necesidad de preformar y aislar la hidrazona, encontrando una metodología que permitiera generarla in situ mediante la activación por microondas.

En un primer intento en esta dirección, se adicionó la β -aminocetona **10a** al vial de reacción junto con la tosilhidracida y el 1-bromo-2-clorobenceno y se llevó a cabo el proceso en idénticas condiciones a las descritas en la tabla 2.4. A las dos horas de reacción se aísla el producto final **14a** con un rendimiento del 27% (esquema 2.47).

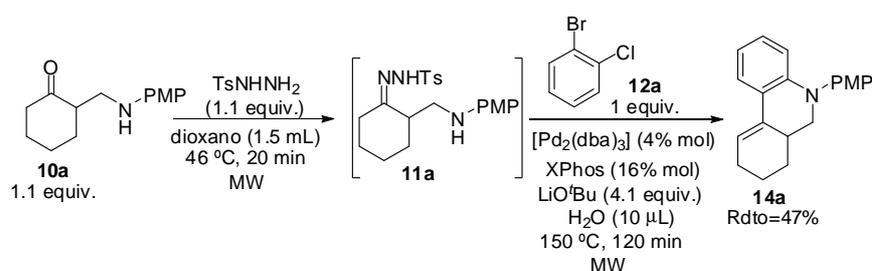


Esquema 2.47

El hecho de obtener la hexahidrofenantridina **14a**, aunque con bajo rendimiento, indicaba que el proceso era posible, que se podía llevar a cabo el proceso auto-tándem partiendo directamente del carbonilo. Animados por este

resultado, decidimos llevar a cabo un estudio de las condiciones de reacción que indujeran la formación del producto de forma eficaz.

En general no suele ser necesario calentar para formar las *N*-tosilhidrazonas. El bajo rendimiento obtenido parece indicar que la elevada temperatura necesaria para el proceso en cascada es perjudicial para la formación de la hidrazona, dado que las β -aminocetonas **10** tienen mucha tendencia a descomponer (mediante un proceso retro-Mannich) al aumentar la temperatura. Por esta razón se llevó a cabo un ensayo secuencial en el que, en primer lugar, se calentó a 46 °C la β -aminocetona correspondiente (**10a**) en presencia de tosilhidracida durante 20 minutos; posteriormente se añadió al vial de reacción el *o*-clorobromobenceno **12a**, la especie catalítica de Paladio y la base y se calentó durante 2 h a 150 °C (esquema 2.48):



Esquema 2.48

En este caso, el rendimiento del producto de la reacción en cascada mejoró notablemente (47%), lo cual nos indicó que era necesario optimizar la formación de la hidrazona en el primer paso. Para ello, se realizaron una serie de experimentos variando el tiempo de formación de la *N*-tosilhidrazona, cuyos resultados están recogidos en la tabla 2.5:

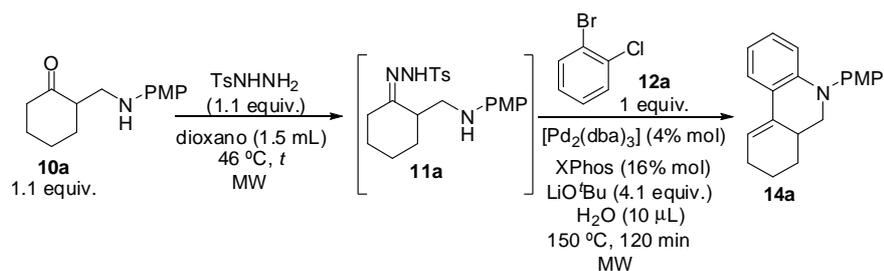


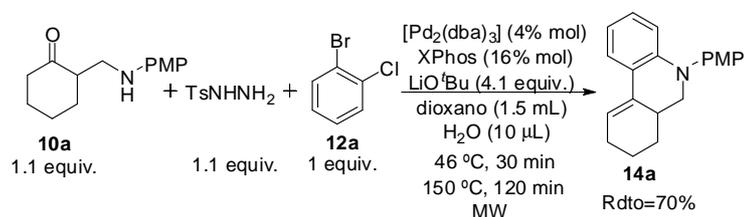
Tabla 2.5

Entrada	t (min)	Rdto 14a (%) ^a
1	10	34
2	20	47
3	30	68
4	40	63

^a Rendimiento del producto aislado.

En la entrada 3 se observa que el rendimiento obtenido calentando el aducto tipo Mannich **10a** y la tosilhidracina durante 30 minutos a $46\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente añadiendo todos los reactivos necesarios para el proceso en cascada y calentando a $150\text{ }^\circ\text{C}$, es prácticamente igual al obtenido cuando la reacción se lleva a cabo partiendo de la N-tosilhidrazona aislada **11a** (entrada 1, tabla 2.4). Por ello, 30 minutos resulta ser el tiempo necesario para la formación completa de la hidrazona a esta temperatura.

Una vez optimizada la formación de la hidrazona, se decidió dar un paso más: introducir en el medio todas las especies implicadas desde un principio y programar una rampa de temperaturas, con el objetivo de llevar a cabo un verdadero proceso auto-tándem partiendo de β -aminocetonas (esquema 2.49):



Esquema 2.49

Para nuestra satisfacción, el proceso en cascada se produce de forma muy eficaz y la hexahidrofenantridina **14a** se obtiene con un rendimiento del 70%, análogo al obtenido si se parte de la hidrazona aislada, con lo cual se suprime la necesidad de formar y aislar la *N*-tosilhidrazona previamente y permite realizar el proceso auto-tándem partiendo directamente del carbonilo.

La reacción se generalizó, extendiéndola a numerosos derivados tal como se muestra en la tabla 2.6, pudiendo comprobar, por comparación con los rendimientos obtenidos de los mismos productos en la tabla 2.4, que partiendo directamente de la β -aminocetona se obtienen rendimientos análogos (**14a**, **14b**, **14d**, **14f**) o ligeramente inferiores (**14l**, **14n**, **14ñ**):

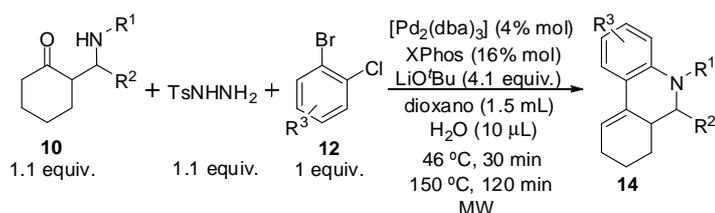
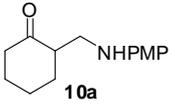
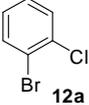
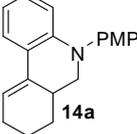
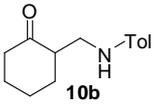
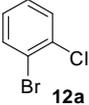
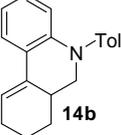
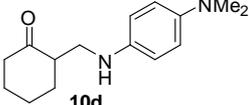
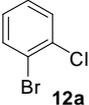
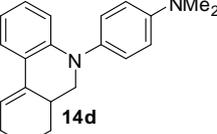
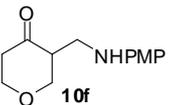
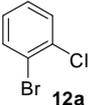
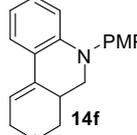
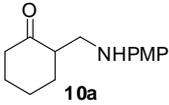
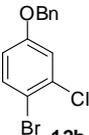
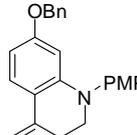
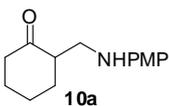
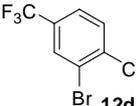
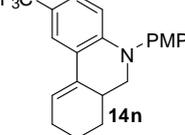
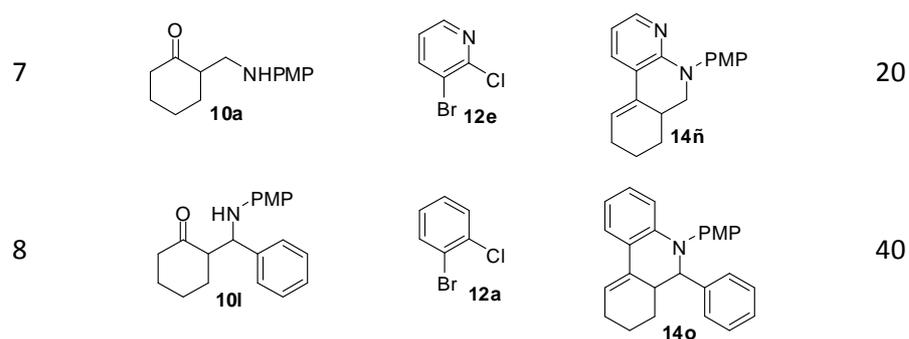


Tabla 2.6

Entrada	β -aminocetona 10	Arilo 12	Producto 14	Rdto (%) ^a
1				70
2				73
3				75
4				61
5				60
6				40

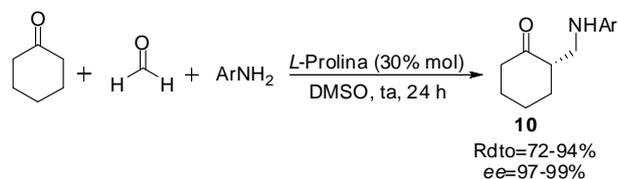


^a Rendimiento del producto aislado.

2.3.2.D Síntesis de hexahidrofenantridinas enantioenriquecidas.

- Síntesis asimétrica de las β -aminocetonas **10** y de las N-tosilhidrazonas **11** correspondientes.

Las β -aminocetonas **10**, las cuales son los sustratos de partida del proceso auto-tándem que se describe en este Capítulo, se pueden sintetizar de forma enantioenriquecida mediante una aminometilación en posición α de la correspondiente cetona empleando L-Prolina como catalizador a temperatura ambiente¹²⁴ (esquema 2.50).



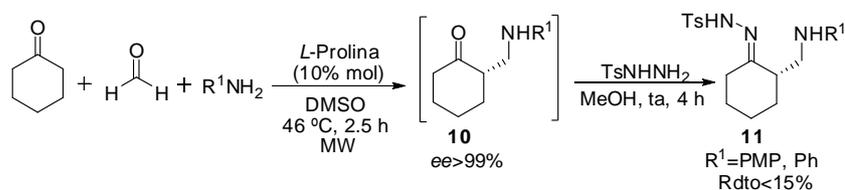
¹²⁴ I. Ibrahim, J. Casas, A. Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528.

Esquema 2.50

Inicialmente se intentó obtener los aductos de partida de forma enantiopura según el procedimiento descrito en el esquema 2.50 para, posteriormente, preparar la hidrazona correspondiente de forma convencional. Sin embargo, sorprendentemente, este tipo de aductos Mannich experimenta un proceso de racemización cuando se encuentra aislado. El desarrollo del proceso es enantioselectivo, ya que si se mide el exceso enantiomérico en una alícuota de la misma, el aducto en cuestión es enantiopuro; sin embargo, al concentrar o eliminar el disolvente, la quiralidad se pierde. Una posible explicación para la racemización en ausencia de disolvente podría ser que el propio aducto está actuando como base y extrae el proton ácido adyacente al carbonilo produciendo la pérdida de la quiralidad. Este proceso de racemización parece no tener lugar cuando el aducto se encuentra muy diluído en el medio, de forma que las moléculas tienen menos posibilidad de interaccionar entre sí y la reacción ácido-base no ocurre.

Ante la imposibilidad de aislar este tipo de productos en su forma enantiopura, se añadió al medio tosilhidracida una vez finalizada la reacción para intentar formar la hidrazona in situ y tratar de evitar la racemización del aducto. Sin embargo, se comprobó experimentalmente que la formación de la *N*-tosilhidrazona no tiene lugar en dimetilsulfóxido como disolvente, lo cual condujo a un cambio en la metodología seguida.

Para comenzar, se decidió formar los aductos Mannich mediante activación por microondas siguiendo el procedimiento desarrollado por el Profesor Bolm,¹²⁵ ya que esto permite obtener el producto en un tiempo mucho menor y empleando cantidades inferiores de disolvente. Al finalizar la reacción, se añadió un gran exceso de metanol (respecto al DMSO necesario para que se produzca la reacción) junto con la tosilhidracina para favorecer la formación de la hidrazona (ya que es bien conocido que estos productos se forman con gran facilidad en medios alcohólicos). Con esta metodología fue posible el aislamiento de las correspondientes hidrazonas aunque se obtuvieron con rendimientos muy bajos (<15%) (esquema 2.51). Es importante indicar que no fue posible comprobar, en las condiciones ensayadas, mediante HPLC con columna de relleno quiral el exceso enantiomérico de la *N*-tosilhidrazona **11**.

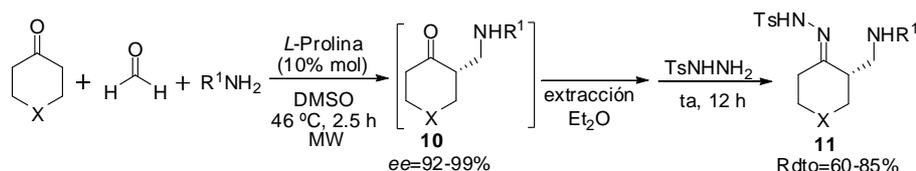


Esquema 2.51

Dado los bajos rendimientos obtenidos, se llevó a cabo un proceso de optimización de la formación de las hidrazonas de partida. Se ensayaron diferentes codisolventes (acetato de etilo, éter, diclorometano) para tratar de generarla in situ junto al DMSO pero con ninguno de ellos fue posible obtener el producto con un rendimiento superior al 15%. Finalmente, se decidió llevar a cabo

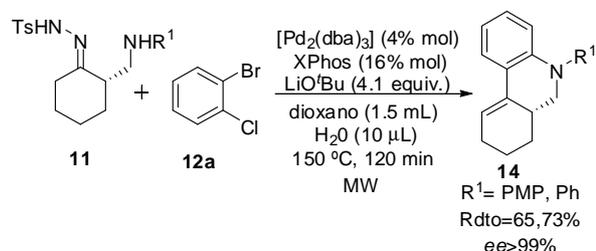
¹²⁵ B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888.

una extracción al finalizar la síntesis del aducto Mannich con una cantidad muy controlada de éter (20 ml/mmol) y agua con el fin de eliminar el DMSO del medio de reacción (ya que es soluble en medio acuoso). Se comprobó que mediante esta metodología es posible conservar la información estereogénica del aducto. Una vez que éste se encuentra en éter la formación de la hidrazona en este medio transcurre con buenos rendimientos (60-85%) (esquema 2.52).



Esquema 2.52

Una vez encontrada la metodología adecuada para generar las hidrazonas sin perder la enantioselectividad del aducto y con buen rendimiento se realizó una primera prueba de reacción en cascada en las condiciones descritas en la tabla 2.6, obteniéndose, para nuestra satisfacción, las hexahidrofenantridinas con idénticos rendimientos a la serie racémica y sin pérdida alguna de enantioselectividad a pesar de la inestabilidad configuracional del centro estereogénico del aducto Mannich de partida (esquema 2.53).



Esquema 2.53

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio

Tras comprobar que era posible obtener los productos de forma enantiopura, se llevo a cabo una extensión del proceso (tabla 2.7), partiendo de diferentes aductos Mannich enantioenriquecidos **10** y generando la N-tosilhidrazonas **11** in situ. Una vez aisladas, se someten a las condiciones de reacción optimizadas para inducir el proceso auto-tándem, esto es, un equivalente de *o*-bromoclorobenceno, 4% mol de $[Pd_2(dba)_3]$, 16% mol del ligando XPhos, 4.1 equivalentes de LiO^tBu , 1.5 mL de dioxanos y 10 μ L de agua destilada. Todo ello se calienta a 150 °C durante dos horas.

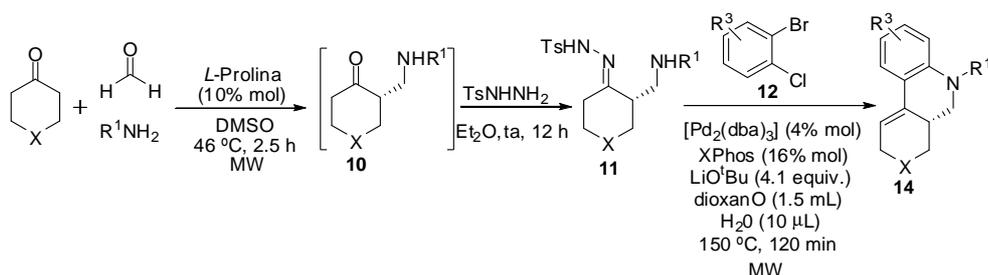
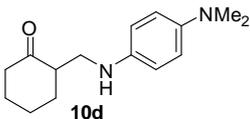
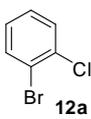
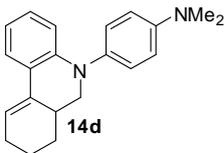
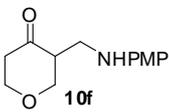
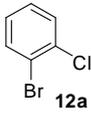
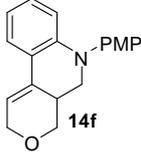
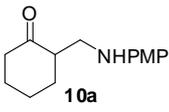
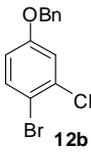
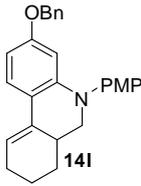
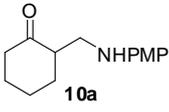
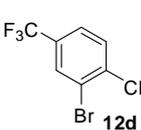
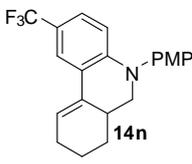
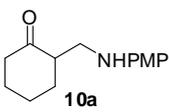
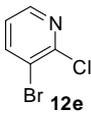
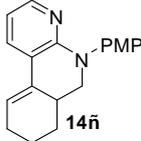
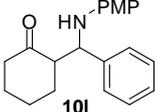
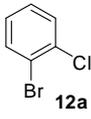
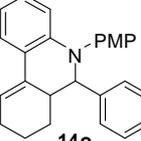


Tabla 2.7

Entrada	β -aminocetona 10	Arilo 12	Producto 14	Rdto (%) ^a
1				70
2				73

3				75
4				61
5				60
6				40
7				20
8				40

^a Rendimiento del producto aislado.

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio

Como se puede observar en la tabla 2.7, las hexahidrofenantridinas **14** producto del proceso auto-tándem se obtienen con excesos enantioméricos idénticos (entradas 1-4) o prácticamente iguales (5-6) al de las β -aminocetonas de partida **10**, con lo que se puede concluir, para nuestra satisfacción, que el proceso auto-tándem transcurre sin pérdida de la información estereogénica.

2.4. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS.

2.4.1 Introducción: Tetrahydroquinolinas.

La estructura de tetrahydroquinolina así como sus derivados se encuentran presentes en numerosos productos naturales biológicamente activos, como por ejemplo, el maleato de Sumaninol,^{126a} la Angustureína,^{126b} la Galipina,^{126c} la Cuspareína,^{126d} la (S)-Flumenquina,^{126e} la Discorhabdina C,^{126f} la Dinemicina A^{126g} o

¹²⁶ a) R. F. Heier, L. A. Dolak, J. N. Duncan, D. K. Hyslop, M. F. Lipton, I. J. Martin, M. A. Mauragis, M. F. Piercey, N. F. Nichols, P. J. K. D. Schreur, M. W. Smith, M. W. Moon, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 639. b) I. Jacquemond_Collet, S. Hannedouche, N. Fabre, I. Fouraste, C. Moulis, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167. c) J. H. Rokotoson, N. Fabre, I. Jacquemond-Collet, S. Hannedouche, I. Fouraste, C. Moulis, *Planta Med.* **1998**, *64*, 762. d) S. Shahane, F. Louafi, J. Moreau, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, P. Van de Weghe, T. Roisnel, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4622. e) O. B. Samuelsen, A. Ervik, *Aquaculture* **1997**, *158*, 215. f) N. B. Perry, J. W. Blunt, J. D. McCombs, M. H. G. Munro, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5476. g) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715. h) S. Omura, A. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2199.

la Virantmicina^{126h} (figura 2.3). Es conocida la actividad farmacológica¹²⁷ que presentan estos compuestos, los cuales se emplean como analgésicos, antiarrítmicos, antitumorales, inmunosupresores, antialérgicos o anticonvulsiantes.

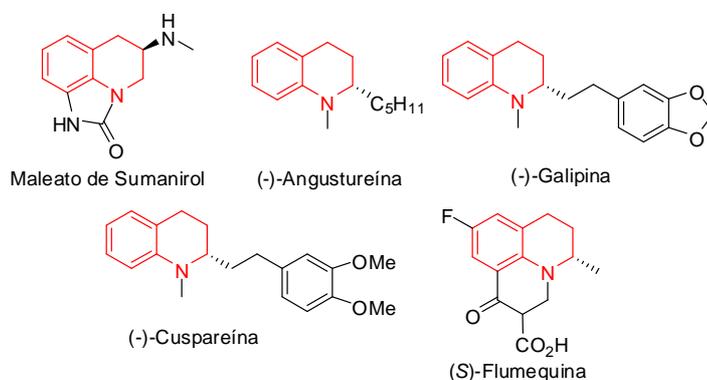


Figura 2.3

Debido a la importancia de estos compuestos, a sus numerosas aplicaciones tanto sintéticas como farmacológicas, los químicos orgánicos sintéticos se encuentran permanentemente en la búsqueda de estrategias nuevas para su síntesis. Existen numerosas metodologías¹²⁸ establecidas para este propósito,

¹²⁷ a) Revision: A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031. b) P. D. Leeson, R. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Mosely, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, K. Hoogsteen, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954. c) S. I. Alqasoumi, A. M. Al-Taweel, A. M. Alafeefy, M. M. Ghorab, E. Noaman, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1849. d) J. Liu, Y. Wang, Y. Sun, D. Marshall, S. Miao, G. Tonn, P. Anders, J. Tocker, H. L. Tang, J. Medina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6840. e) R. J. Pagliero, S. Lusvardi, A. B. Pierini, R. Brun, M. R. Mazzieri, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 142.

¹²⁸ a) T. A. Paál, E. Forro, F. Fülöp, A. Liljeblad, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2784. b) O. Hara, T. Koshizawa, K. Makino, I. Kunimune, A. Namikia, Y. Hamada, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6170. c) R. D. Fabio, G. Alvaro, B. Bertani, D. Donati, S. Giacobbe, C. Marchioro, C. Palma, S. M. Lynn, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7319. d) M. Hatano, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704. e)

entre las cuales se puede destacar (esquema 2.54) la síntesis a partir de anilinas mediante sustitución electrofílica aromática,¹²⁹ las reacciones de Aza-Diels-Alder,¹³⁰ la reducción de precursores de tipo quinolona,¹³¹ la transferencia de hidruro y posterior ciclación¹³² y las reacciones de aminación¹³³ o de expansión de anillo¹³⁴ catalizadas por paladio.

Z.-X. Jia, Y.-C. Luo, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 832. f) K. Mori, K. Ehar, K. Kurihara, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166. g) N. T. Patill, H. Wu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6577. h) S. A. Bentley, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2544.

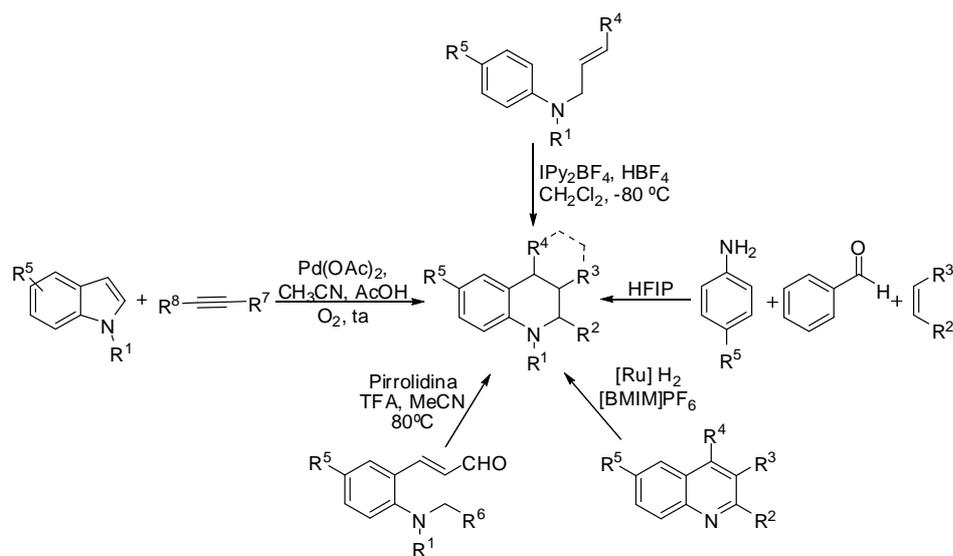
¹²⁹ a) S.-I. Murahashi, T. Naotao, T. Nakato, *Synlett* **1992**, 835. b) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. M. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3416. c) N. De Kimpe, M. Keppens, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3705.

¹³⁰ a) E. Foresti, P. Spagnolo, P. Zanirato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1354. b) H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *41*, 7357. c) X. Jia, B. Han, W. Zhang, X. Jin, L. Yang, Z.-L. Liu, *Synthesis* **2006**, *17*, 2831. d) D. Keck, S. Vanderheiden, S. Brase, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916. e) B. Han, X.-D. Jia, X.-L. Jin, Y.-L. Zhou, L. Yang, Z.-L. Liu, W. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545. f) V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendano, J. C. Menendez, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351. g) A. Kumar, S. Srivastava, G. Gupta, V. Chaturvedi, S. Sinha, R. Srivastava, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 65. h) A. Olmos, J. Sommer, P. Pale, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1907. i) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070. j) G. Sundararajan, N. Prabakaran, B. Varghese, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1973. k) P. A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5855.

¹³¹ a) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801. b) Z.-W. Li, T.-L. Wang, Y.-M. He, Z.-J. Wang, Q.-H. Fan, J. Pan, L. J. Xu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5265. c) Q.-S. Guo, D.-M. Du, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759. d) H. Zhou, Z. Li, Z. Wang, T. Wang, L. Xu, Y. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Gu, A. S. C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464.

¹³² a) W. Verboom, D. N. Reinhoudt, R. Visser, S. Harkema, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269. b) W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136. c) S. J. Pastine, K. M. McQuaid, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12180. d) S. J. Pastine, D. Sames, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5429. e) M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1683. f) C. Zhang, C. K. De, R. Mal, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 416. g) K. M. McQuaid, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 402. h) D. Shikanai, H. Murase, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3166. i) S. Murarka, C. Zhang, M. D. Konieczynska, D. Seidel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129. j) K. M. McQuaid, J. Z. Long, D. Sames, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2972. k) C. Zhang, S. Murarka, D. Seidel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 419. l) K. Mori, T. Kawasaki, S. Sueoka, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732. m) Y. K. Kang, S. M. Kim, D. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847.

¹³³ a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. b) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am.*



Esquema 2.54

A pesar de la existencia de numerosas metodologías para la síntesis de estos compuestos, todos aquellos protocolos novedosos o que constituyan una mejora de los existentes son de gran interés para la comunidad científica ya que se trata de sintetizar sistemas heterocíclicos biológicamente importantes.

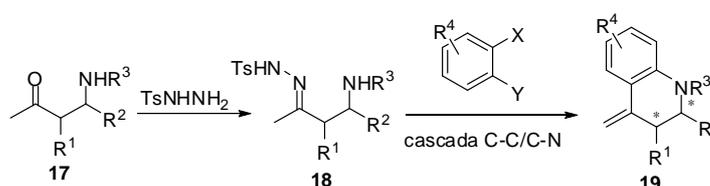
Chem. Soc. **2006**, *128*, 3584. c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. d) M. D. Charles, P. Schultz, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965. e) B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552. f) Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586. g) Z. Zheng, H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4903. h) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423.

¹³⁴ Z. Shi, B. Zhang, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4036.

2.4.2 Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante un proceso auto-tándem catalizado por paladio.

– Objetivo de la investigación.

Debido a los buenos resultados obtenidos con la reacción en cascada para la síntesis de hexahidrofenantridinas (apartado 2.3), se decidió estudiar la viabilidad del proceso con derivados de cetonas acíclicas. Si la reacción tuviera lugar, se podría obtener de forma eficaz derivados de tetrahydroquinolinas **19** con dos centros estereogénicos consecutivos (esquema 2.55).

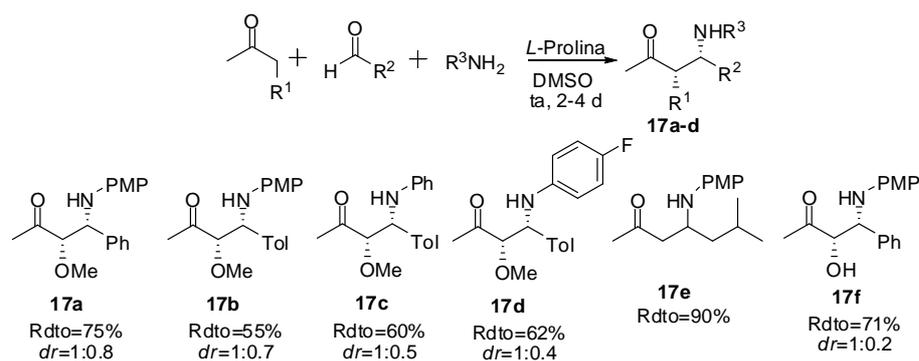


Esquema 2.55

– Síntesis de β -aminocetonas acíclicas **17** y N-tosilhidrazonas **18**.

Para comenzar el estudio se sintetizó una serie de aductos Mannich derivados de cetonas acíclicas (**17**) empleando L-Prolina como catalizador¹³⁵ y siguiendo la metodología descrita por el grupo del Profesor List (esquema 2.56):

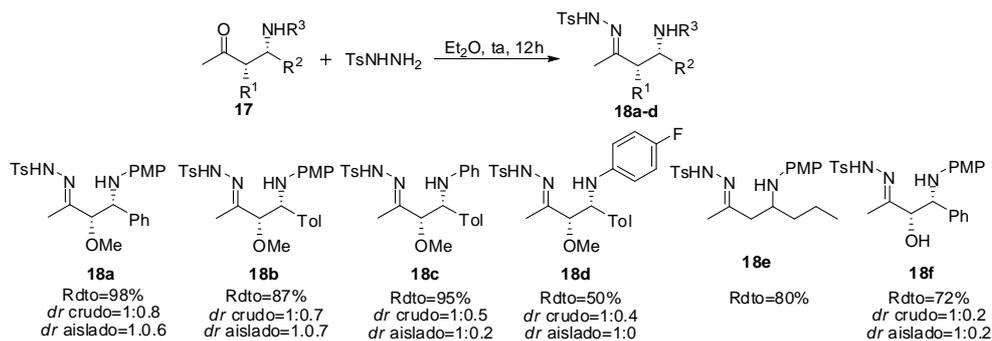
¹³⁵ B. List, P. Pojarliev, W. Biller, H. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.



Esquema 2.56

Los aductos **17** se obtienen como mezcla de diastereoisómeros (siendo el producto *syn* el mayoritario) que no se han podido separar mediante cromatografía de columna. Además, una vez aislados, se pudo comprobar la inestabilidad de este tipo de compuestos, que deben almacenarse por debajo de 5 °C y bajo atmósfera de nitrógeno ya que se ha observado cierta tendencia a experimentar la reacción retro-Mannich.¹³⁶ Esta inestabilidad provocó que la formación de la hidrazona correspondiente de estos aductos Mannich acíclicos fuera inviable en metanol, pues este medio provoca la descomposición de los mismos; sin embargo, tras realizar numerosos ensayos de formación de la *N*-tosilhidrazona **18** en diferentes disolventes y a distintas temperaturas, se observó que el dietiléter era el medio más adecuado para la formación de las mismas con buenos rendimientos (esquema 2.57) y a temperatura ambiente:

¹³⁶ al cabo de cierto tiempo se obtiene la cetona de partida y la imina correspondiente.



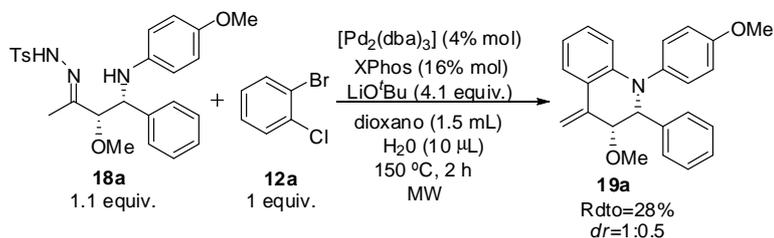
Esquema 2.57

Las *N*-tosilhidrazonas **18** también se obtienen como mezcla de diastereómeros cuya proporción relativa en el crudo de reacción es la misma que la de los aductos Mannich de partida. Sin embargo, se observan modificaciones en la proporción de los diastereómeros de las hidrazonas aisladas, debido, presuntamente, a una velocidad de cristalización diferente en ambos productos. Así, se ha conseguido aislar un solo diastereómero de la *N*-tosilhidrazona **18d** mientras que en las demás se mantiene la proporción existente en el crudo (**18b**, **18f**) o se observa un ligero enriquecimiento en el diastereómero mayoritario (**18a**, **18c**).

- Proceso auto-tándem de síntesis de tetrahydroquinolinas.
 - Ensayo inicial

Tras preparar los productos de partida, se llevó a cabo un primer ensayo de reacción en cascada en las condiciones óptimas encontradas para la síntesis de hexahidrofenantridinas, partiendo de 1.1 equivalentes de la *N*-tosilhidrazona **18a**, 1 equivalente de *o*-clorobromobenceno **12a**, 4% mol del complejo $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 16% mol del ligando XPhos, 4.1 equivalentes de LiO^tBu como base y una mezcla de

dioxano (1.5 ml) y agua (10 μ L) como disolvente a 150 $^{\circ}$ C, obteniéndose a las dos horas de reacción un 28% de rendimiento aislado de la tetrahydroquinolina **19a** (esquema 2.58).



Esquema 2.58

Para nuestra satisfacción, el proceso tiene lugar tanto para aductos derivados de cetonas cíclicas como acíclicas como se pone de manifiesto en el esquema 2.58 y la relación diastereomérica presente en la tetrahydroquinolina **19a**, producto final de la cascada, es la misma que la de la hidrazona de partida **18a**, lo cual implica que la integridad de los estereocentros se mantiene.

▪ Optimización del proceso

Dado que el rendimiento del producto **19a** no es muy elevado, se inició un estudio de los dos procesos independientes que intervienen en la cascada para tratar de optimizar cada uno de ellos.

Como ya se había podido comprobar, tanto en la síntesis de los aductos tipo Mannich acíclicos **17** como en la de sus correspondientes N-tosilhidrazonas **18**, la inestabilidad de estos productos provoca su rápida descomposición. Lo que en principio parece una desventaja, tal vez podría aprovecharse ya que esa

inestabilidad podría transformarse en una reactividad mayor lo que permitiría reducir los tiempos de reacción. Comparativamente, los aductos derivados de cetonas cíclicas son mucho menos reactivos, tal vez por eso eran necesarios 120 minutos para que la reacción se completase. Así, se decidió llevar a cabo una optimización del tiempo de reacción para el primer paso de acoplamiento C-C (tabla 2.8). Para realizar este estudio se escogió como arilo el 4-bromotolueno para inducir únicamente el proceso de arilación. Además se redujo la cantidad de base hasta los 2.1 equivalentes necesarios para este primer paso de la reacción.

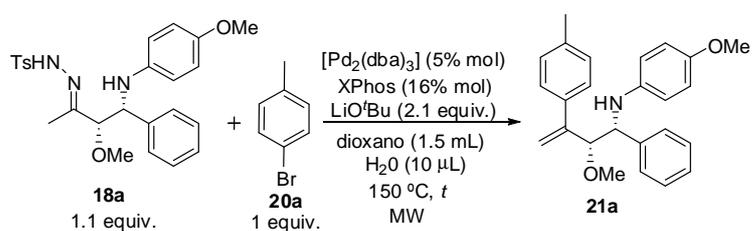
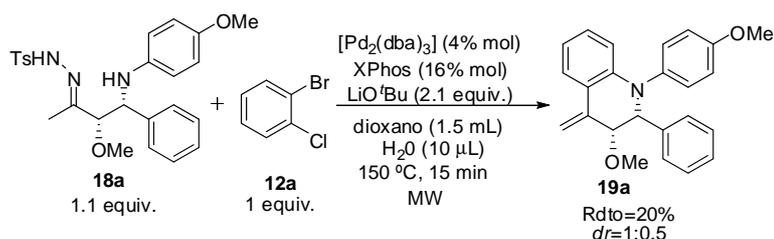


Tabla 2.8

Entrada	t (min)	Rdto 21a (%) ^a
1	60	67
2	30	71
3	15	73
4	2	52

^a Rendimiento del producto aislado.

Como se puede observar en la tabla 2.8, con solo 15 minutos de reacción (entrada 3) se obtiene un rendimiento del producto arilado **21a** del 73%. Se intentó repetir esta misma reacción empleando esta vez, el *o*-bromoclorobenceno como arilo y 2.1 equivalentes de base, con el objetivo de aislar el intermedio del proceso auto-tándem (esquema 2.59). Sin embargo, en este caso no fue posible su aislamiento sino que lo que se obtiene es, directamente, la tetrahydroquinolina producto final del proceso en cascada.

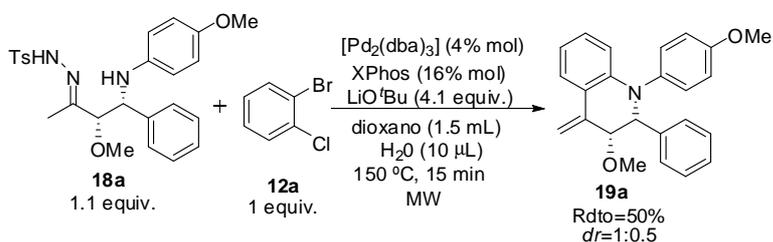


Esquema 2.59

De este ensayo se puede extraer como conclusión que, a diferencia de lo que ocurría con las *N*-tosilhidrazonas cíclicas, al trabajar con sustratos de partida acíclicos es imposible aislar el intermedio del proceso auto-tándem; tampoco fue posible su detección por GC-MS mediante la toma de alícuotas de la reacción a tiempos cortos. Todo ello nos lleva a concluir que el producto resultante del acoplamiento C-C experimenta, de forma inmediata, el proceso de ciclación intramolecular a través de la creación del nuevo enlace C-N.

Tras comprobar que el proceso auto-tándem de formación de enlaces C-C/C-N se produce de forma eficaz en tan solo 15 minutos, se realizó un ensayo duplicando los equivalentes de base agregados al medio con el objetivo de

aumentar el rendimiento del proceso (esquema 2.60), obteniéndose la tetrahydroquinolina **19a** con un rendimiento del 50%.



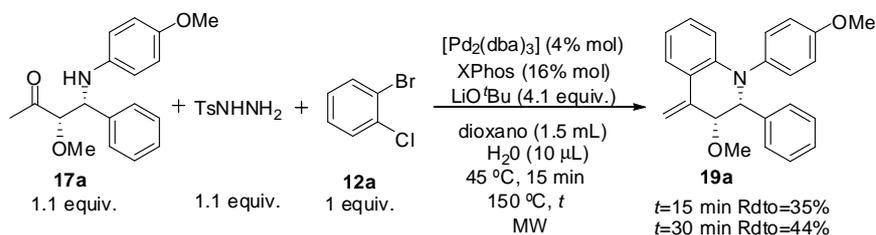
Esquema 2.60

A pesar de que se realizaron numerosas pruebas de optimización variando la cantidad de base, en ningún caso se mejoró el rendimiento obtenido con 4.1 equivalentes de LiO^tBu .

Llegado este punto, nos planteamos si sería posible realizar el proceso auto-tándem para obtener tetrahydroquinolinas partiendo directamente del aducto Mannich y generando la hidrazona in situ. Para comprobarlo, se tomó la β -aminocetona **17a** y se sometió a las condiciones optimizadas que se emplearon para obtener hexahidrofenantridinas a partir de los correspondientes aductos tipo Mannich y que consisten en realizar una rampa de temperaturas.

En primer lugar se calentó la mezcla de reacción a $46\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos (para formar la hidrazona) y posteriormente incrementar la temperatura hasta $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos. Mediante esta estrategia se obtuvo el producto de la reacción en cascada con un rendimiento del 35%. Se decidió aumentar el tiempo a $150\text{ }^\circ\text{C}$ hasta 30 minutos, consiguiendo mejorar así la cantidad de

producto obtenido hasta el 44%. Tiempos superiores de reacción no reportaron mejoras en el rendimiento



Esquema 2.61

Como se muestra en el esquema 2.61, es posible obtener tetrahidroquinolinas **19** partiendo directamente de β -aminocetonas **17** en un proceso en cascada con tres reacciones sucesivas: formación de la hidrazona-arilación-aminación, en un proceso auto-tándem “one pot”, obteniéndose los productos de reacción con rendimientos similares a los obtenidos cuando se parte de la hidrazona preformada.

- Extensión de la reacción.

Una vez conocidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de tetrahidroquinolinas, tanto partiendo de las *N*-tosilhidrazonas como de los compuestos carbonílicos correspondientes, se llevó a cabo el estudio de la generalidad del proceso. Manteniendo el grupo metoxi en α al carbonilo de partida,¹³⁷ este procedimiento se ha podido aplicar con éxito a la síntesis de varios

¹³⁷ Al intentar llevar a cabo el proceso auto-tándem partiendo de la β -aminocetona **18e**, que no posee el grupo metoxi en α , se observó en el crudo de reacción que se obtiene la mezcla de los dos regioisómeros de posición del doble enlace en proporción 1:1. Por otro lado, al llevar a cabo el

derivados de tetrahidroquinolinas, tanto partiendo de la *N*-tosilhidrazona preformada como del aducto Mannich correspondiente (tabla 2.9):

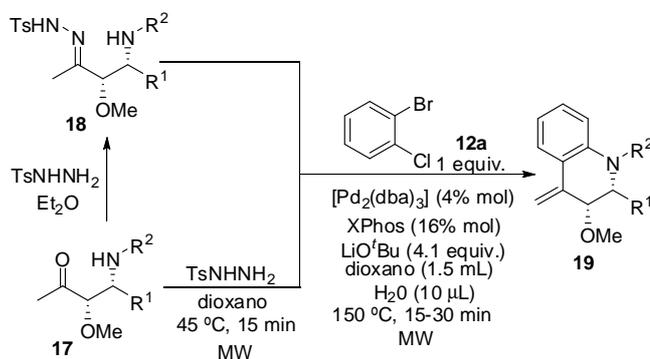
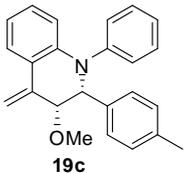
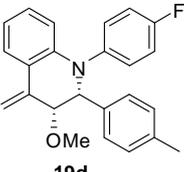


Tabla 2.9

Entrada	R ¹	R ²	Producto 19	Rdto (%) ^a	dr <i>cis:trans</i>
1	Ph	PMP		50 (44)	1:0.6
2	4-Tol	PMP		70 (49)	1:0.7

proceso autotándem partiendo de la hidrazona **18f**, la cual posee un grupo hidroxilo en posición α al carbono hidrazónico, no fue posible aislar ningún producto reconocible de la mezcla de reacción.

Proceso auto-tándem catalizado por Paladio

3	4-Tol	Ph	 19c	89	1:0.2
4	4-Tol	4-F-C ₆ H ₄	 19d	87	1:0

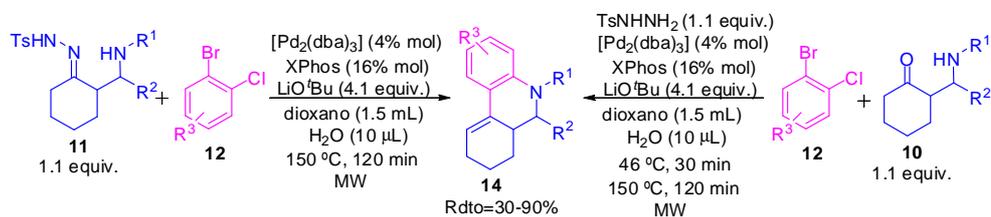
^a Rendimiento del producto aislado (rendimiento mediante el protocolo que parte del aducto tipo Mannich).

Como se desprende del análisis de la tabla 2.9, el proceso transcurre de forma muy eficaz obteniéndose las tetrahydroquinolinas con buenos rendimientos (44-89%). Los tiempos de reacción necesarios para que se complete la cascada son mucho más cortos que en el caso de la formación de las hexahidrofenantridinas y, además, en el caso de las tetrahydroquinolinas, la reacción tolera sustituyentes aceptores de electrones en el átomo de N (entrada 4).

Mediante esta estrategia se ha demostrado que es posible obtener tetrahydroquinolinas a través de un proceso auto-tándem catalizado por Paladio de formación de enlaces C-C y C-N tanto partiendo de *N*-tosilhidrazonas preformadas como de β-aminocetonas, con rendimientos muy buenos y sin pérdida de la información estereogénica.

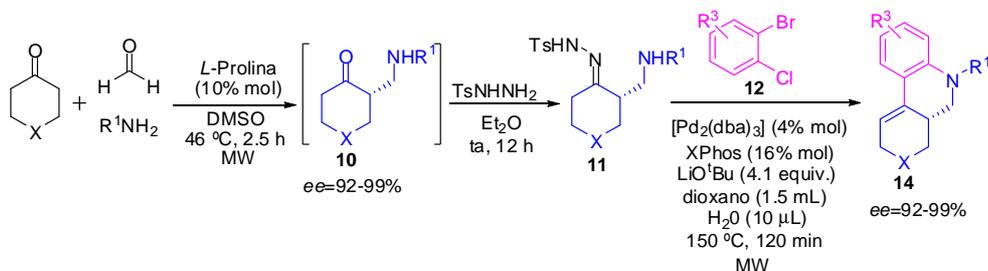
2.5. CONCLUSIONES CAPITULO II.

A lo largo del Capítulo II se ha puesto a punto una metodología, tanto en calefacción clásica como bajo irradiación por microondas, de síntesis de hexahidrofenantridinas a partir de aductos tipo Mannich cíclicos. Los productos se obtienen con buenos rendimientos mediante el proceso en cascada catalizado por Paladio con una secuencia de creación de enlaces C-C/C-N. El proceso se puede llevar a cabo tanto partiendo de la *N*-tosilhidrazona aislada como del compuesto carbonílico directamente, obteniéndose rendimientos similares (esquema 2.64).



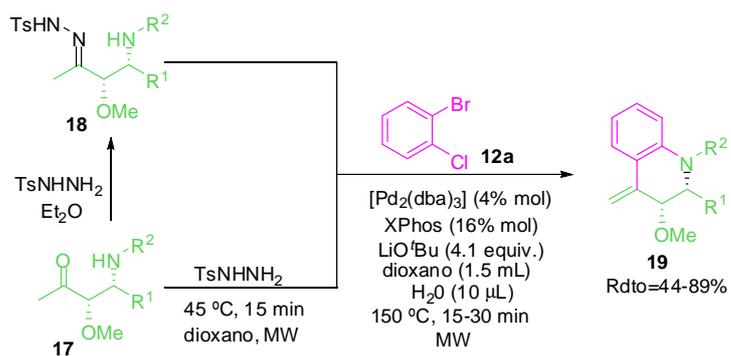
Esquema 2.64

Combinando la organocatálisis y el proceso auto-tándem catalizado por Paladio que acabamos de comentar, se ha conseguido sintetizar una serie de hexahidrofenantridinas enantioenriquecidas (esquema 2.65). Es importante destacar que en el proceso en cascada, el centro estereogénico en α al carbonilo permanece inalterado.



Esquema 2.65

A través del mismo proceso auto-tándem de formación de enlaces C-C/C-N se ha desarrollado una nueva estrategia de síntesis de tetrahydroquinolinas partiendo de β -aminocetonas acíclicas. Este proceso transcurre de forma muy eficaz, obteniéndose muy buenos rendimientos en tiempos de reacción muy cortos (esquema 2.66).



Esquema 2.66

Capítulo 3

**Ciclopropanación intermolecular de
alquenos empleando *N*-tosilhidrazonas en
ausencia de metal.**

3.1. INTRODUCCIÓN.

3.1.1 *N*-Tosilhidrazonas en reacciones en ausencia de catalizadores metálicos.

3.1.1A Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos. Química sostenible.

Uno de los principales objetivos de nuestro grupo de investigación en los últimos años ha sido el diseño de rutas sintéticas sostenibles que representen una opción ventajosa y alternativa a transformaciones químicas convencionales y bien establecidas. En general, las reacciones catalíticas son muy deseables en términos de Química sostenible, sin embargo, los procesos catalizados por metal presentan, a su vez, algunos inconvenientes. Entre ellos podríamos destacar el alto coste tanto de la especie metálica como de los ligandos y la necesidad de eliminar del medio de reacción, una vez que ésta ha finalizado, los restos de metal, frecuentemente tóxico. Por todas estas razones, las reacciones en ausencia de

metal que transcurren con elevados niveles de selectividad y eficacia están recibiendo gran atención por parte de la comunidad científica en la actualidad.

Por otro lado, las sulfonilhidrazonas, tal como se ha quedado patente a lo largo del Capítulo II, se presentan como intermedios sintéticos muy versátiles empleándose de forma eficaz como fuentes de diazocompuestos generados in situ, evitando el empleo de los mismos directamente y la peligrosidad que ello conlleva debido a su toxicidad y su tendencia a la explosión.¹³⁸

Así, las *N*-tosilhidrazonas han sido utilizadas en diferentes procesos tanto catalizados por metales de transición¹³⁹ como en ausencia de los mismos. Debido a la relación directa con los resultados que se van a describir en este Capítulo, se recogen a continuación algunas de las reacciones más representativas que emplean tosilhidrazonas como fuente de diazocompuestos en ausencia de catalizadores metálicos.

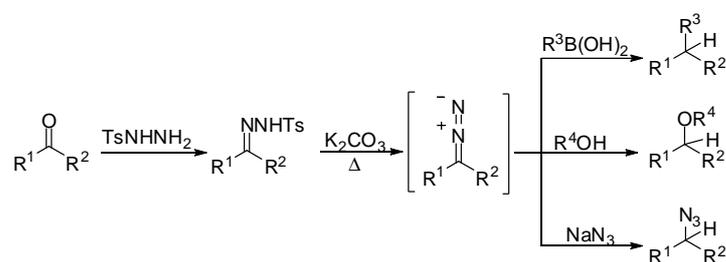
3.1.1B Reactividad de *N*-tosilhidrazonas sin catálisis metálica.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación ha surgido un gran interés por este tipo de procesos en los que las *N*-tosilhidrazonas participan en reacciones en ausencia de metal debido al descubrimiento de un nuevo patrón de reactividad que permite realizar transformaciones del grupo carbonilo sin

¹³⁸ M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Academic Press, London **1996**.

¹³⁹ Algunos ejemplos representativos: a) V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785.; b) L. A. Adams, V. K. Aggarwal, R. V. Bonnert, B. Bressel, R. J. Cox, J. Shepherd, J. de Vicente, M. Walter, W. G. Whittingham, C. L. Winn, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433.; c) J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479. d) V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

precedentes. Así, se han conseguido desarrollar reacciones novedosas de creación de enlaces C-C, C-O y C-N por acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos,¹⁴⁰ alcoholes¹⁴¹ y el anión azida,¹⁴² respectivamente, sin la presencia de un catalizador metálico. Estas transformaciones se pueden llevar a cabo en su forma “one-pot” partiendo directamente del carbonilo. Así pues, compuestos carbonílicos experimentan un proceso de arilación o alquilación reductora, se pueden transformar en éteres a través de una reacción de eterificación reductora o pueden convertirse en azidas orgánicas a través de una azidación reductora (esquema 3.1).



Esquema 3.1

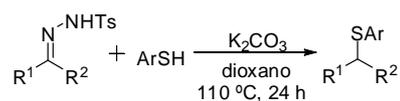
Posteriormente, ha aparecido en la bibliografía un trabajo en el que se consigue la síntesis de tioéteres a partir de tioles mediante esta misma metodología de acoplamiento reductor (esquema 3.2).¹⁴³

¹⁴⁰ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494.

¹⁴¹ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993.

¹⁴² María Tomás Gamasa, Tesis Doctoral 2010.

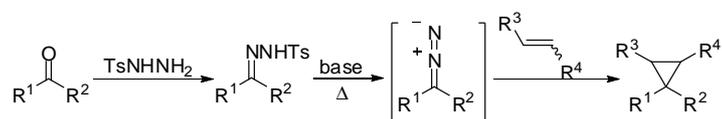
¹⁴³ Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748.



Esquema 3.2

3.1.2 Objetivo de la investigación.

Continuando con el interés generado en nuestro grupo de investigación por las reacciones de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal y el enorme potencial que estas presentan, el desarrollo de la síntesis de ciclopropanos a partir de alquenos surgió como una posible transformación sintética muy interesante (esquema 3.3).



Esquema 3.3

Si la reacción tiene lugar, se estarían sintetizando ciclopropanos en un proceso intermolecular en ausencia de catalizadores metálicos a partir de *N*-tosilhidrazonas. En esta reacción se emplearían las tosilhidrazonas como equivalentes sintéticos de diazocompuestos, permitiendo el acceso a ciclopropanos inaccesibles por otras vías.

3.1.3 Ciclopropanos: importancia biológica y síntesis.

3.1.3A Estructura de ciclopropano y métodos generales de síntesis.

Los ciclopropanos representan importantes subunidades estructurales con una reactividad única, que se encuentran presentes en muchos compuestos de interés biológico.¹⁴⁴ Algunos ejemplos de estas estructuras se muestran en la figura 3.1.

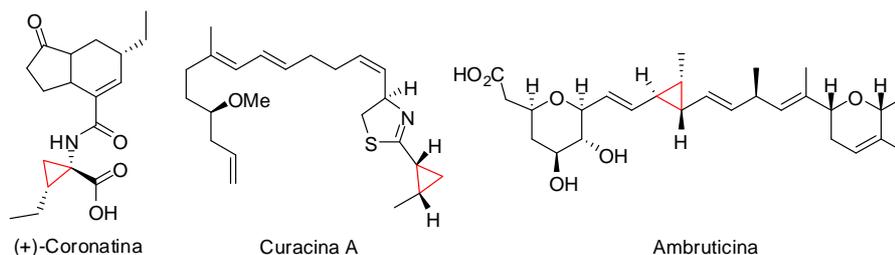


Figura 3.1

La (+)-Coronatina es una fitotoxina capaz de inducir tanto la expansión celular como la inhibición de su división y promover la senescencia en plantas.¹⁴⁵ La Curacina A¹⁴⁴ es un producto natural aislado de las cianobacterias *Lygnbya majuscula* que presenta actividad citotóxica frente a determinados tipos de leucemia y linfomas. La Ambruticina,¹⁴⁴ por su parte, es un compuesto que exhibe una gran actividad oral frente a la histoplasmosis e infecciones causadas por hongos. Todos estos compuestos, entre los múltiples que existen, son ejemplos de

¹⁴⁴ a) M. Elliott, N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473.; b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589.; c) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625.; d) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493.

¹⁴⁵ Revisión reciente acerca de de las propiedades químicas y biológicas de la Coronatina: R. E. Mitchell, *Chem. N. Z.* **2004**, 68, 24.

la presencia de la unidad de ciclopropano en productos naturales con gran actividad biológica.

Por otro lado, la importancia química de la unidad de ciclopropano se debe, en gran medida, a su reactividad única que le permite ser utilizado frecuentemente como intermedio en la síntesis de moléculas complejas.¹⁴⁶

Son muchas las reacciones de ciclopropanación que se pueden encontrar en la bibliografía,¹⁴⁷ entre las cuales destacan de forma general (esquema 3.4): la reacción de Simmons-Smith (esquema 3.4a),¹⁴⁸ la reacción de Kulinkovich-de Meijere (esquema 3.4b),¹⁴⁹ los cierres de ciclo vía reacción de Michael (esquema 3.4c)¹⁵⁰ y la descomposición de diazocompuestos catalizada por metales de transición (esquema 3.4d).¹⁵¹

¹⁴⁶ Ejemplos recientes: a) N. J. Wallock, W. A. Donaldson *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2047.; a) P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.; c) J. P. Olson, H. M. L. Davies *Org. Lett.* **2008**, *10*, 573.; b) T. F. Schneider, J. Kaschel, B. Dittrich, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2317.; c) T. F. Schneider, J. Kaschel, S. L. Awan, B. Dittrich, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11276.; e) Y. Takeda, K. Nomura, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5204.; f) S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 486.

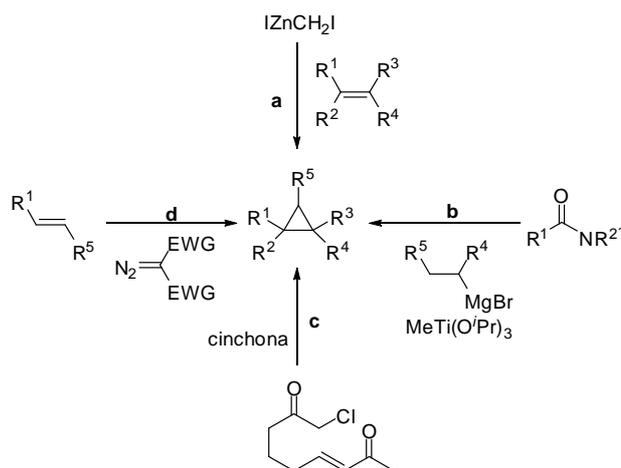
¹⁴⁷ H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.

¹⁴⁸ a) A. B. Charette, A. Beauchemin, *Org. React.* **2001**, *58*, 1. b) A. Voituriez, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244.

¹⁴⁹ a) O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789.; b) O. G. Kulinkovich, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1065.; c) P. Bertus, J. Szymoniak, *Synlett* **2007**, 1346.

¹⁵⁰ a) C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6170.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024.; b) R. K. Kunz, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.; c) C. D. Papageorgiou, M. A. C. de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4741.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.

¹⁵¹ H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, *57*, 1.



Esquema 3.4

Muchas de estas aproximaciones a la unidad de ciclopropano se basan en la gran reactividad de la especie metal-carbeno formada en el medio, que es capaz de superar la tensión de anillo (28 kcal/mol) generada al sintetizar la unidad de ciclopropano;¹⁵² en particular, los agentes de transferencia de metileno como los reactivos de tipo Simmons-Smith o los carbenos metálicos derivados de cobre, rodio, rutenio ó cobalto se basan en esta estrategia.¹⁵³ De forma alternativa, otra táctica común consiste en un proceso de cierre de anillo irreversible entrópicamente favorecido.

¹⁵² Discusión mecanística, véase: A. Pfaltz in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds; Springer-Verlag, Berlin, **1989**; II, 513.

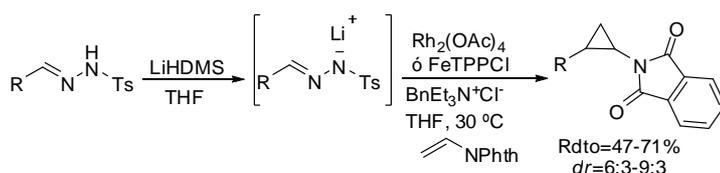
¹⁵³ M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, in *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds. From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley & Sons, New York, **1998**.

3.1.3B Síntesis de ciclopropanos a partir de *N*-tosilhidrazonas.

En la búsqueda constante de reacciones de ciclopropanación más seguras, más respetuosas con el medio ambiente y con mayor tolerancia de grupos funcionales, los estudios se han dirigido al desarrollo de reactivos con mayor estabilidad y facilidad de manipulación. En este sentido, las tosilhidrazonas se presentan como una opción muy ventajosa, ya que son una fuente de diazocompuestos completamente segura y manejable.

- Reacción de ciclopropanación catalizada por metales de transición.

Entre los primeros ejemplos que se pueden encontrar en la bibliografía, el grupo del profesor Aggarwal describió la ciclopropanación catalítica de alquenos con sales derivadas de *N*-tosilhidrazonas y empleando como catalizador metálico especies de Rh o Fe (esquema 3.5):

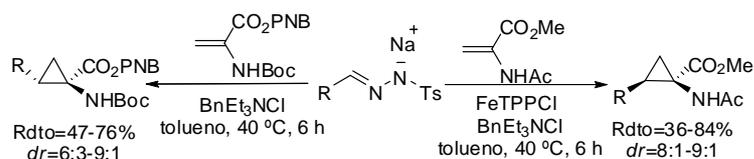


Esquema 3.5

En este trabajo se describe una ruta de acceso muy conveniente para obtener 2-arilciclopropilaminas mediante la ciclopropanación de las correspondientes *N*-vinilftalimidas.¹⁵⁴

¹⁵⁴ V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2785.

La reacción que se describe en el esquema 3.6 también muestra otro ejemplo del empleo de las sales de tosilhidrazonio; en este caso se consigue sintetizar precursores de aminoácidos con un esqueleto de ciclopropano en su estructura, con rendimientos de moderados a buenos (36-84%).¹⁵⁵ Las reacciones que transcurren en presencia de cloruro de *meso*-tetrafenilporfirinahierro como catalizador generan de forma mayoritaria el isómero *Z*, mientras que aquellos ciclopropanos obtenidos mediante descomposición térmica se obtienen con buena diastereoselectividad a favor del isómero *E*.

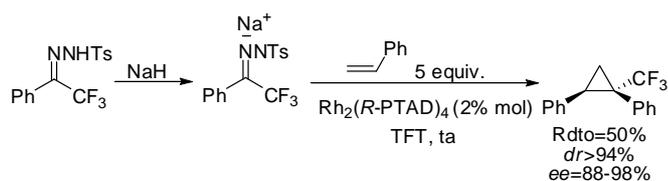


Esquema 3.6

En el año 2007, el grupo del profesor Davies describió la síntesis de ciclopropanos sustituidos con un grupo trifluorometilo con alta diastereoselectividad (>94%) y elevada enantioselectividad (88-98%) empleando como catalizador un complejo de didrodio con un ligando derivado de la adamantilglicina (esquema 3.7).¹⁵⁶

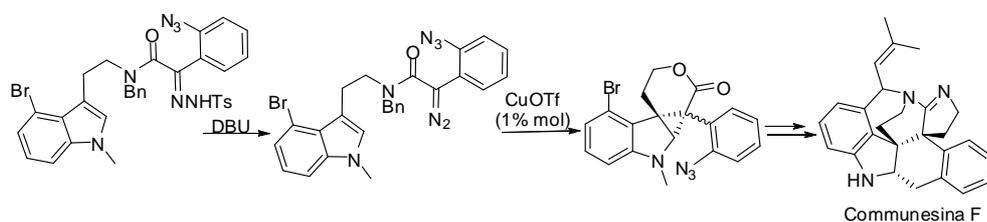
¹⁵⁵ L. A. Adams, V. K. Aggarwal, R. V. Bonnert, B. Bressel, R. J. Cox, J. Shepherd, J. de Vicente, M. Walter, W. G. Whittingham, C. L. Winn, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433.

¹⁵⁶ J. R. Denton, D. Sukumaran, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625.



Esquema 3.7

El empleo de *N*-tosilhidrazonas en reacciones de ciclopropanación se ha convertido en una estrategia utilizada en la síntesis de intermedios clave de productos naturales¹⁵⁷ (esquema 3.8).



Esquema 3.8

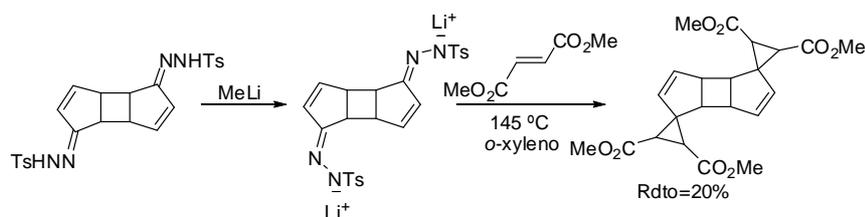
- Reacción de ciclopropanación en ausencia de metales de transición.

Se pueden encontrar en la bibliografía algunos ejemplos de reacciones en las cuales se obtienen ciclopropanos mediante la descomposición térmica en presencia de base de las correspondientes *N*-tosilhidrazonas; sin embargo, cabe destacar que en todos los casos se emplean sustratos muy particulares ó bien se trata de reacciones intramoleculares que poseen estructuras que favorecen la

¹⁵⁷ a) J. Yang, H. Wu, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794.; b) C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505.; c) J. Yang, H. Song, X. Xiao, J. Wang, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2187.

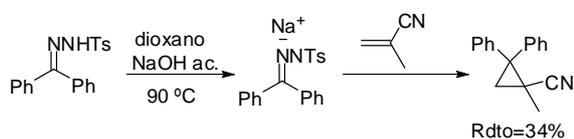
ciclación, ya que generan anillos de cinco o seis eslabones, entrópicamente muy favorecidos.

En el esquema 3.9 se muestra un ejemplo en el cual, la *N*-tosilhidrazona de partida reacciona con fumarato de dimetilo para dar lugar a la doble reacción de ciclopropanación con bajo rendimiento (20%).¹⁵⁸



Esquema 3.9

En el año 2001 aparece un trabajo en el que se estudia la reactividad de las tosilhidrazonas derivadas del benzaldehído y de la benzofenona con cianoalquenos en sistemas bifásicos básicos (esquema 3.10). El proceso se lleva a cabo en una mezcla de dioxano e hidróxido sódico acuoso, obteniendo el correspondiente ciclopropano solamente en el caso de la hidrazona derivada de la benzofenona.¹⁵⁹

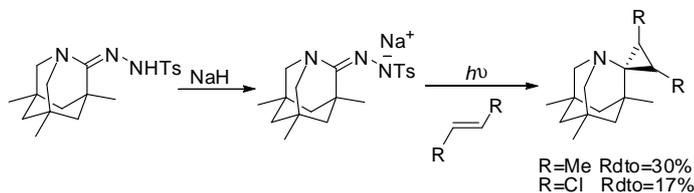


Esquema 3.10

¹⁵⁸ H.-J. Bister, H. Butenschon, *Synlett* **1992**, 22.

¹⁵⁹ A. Jonczyk, J. Wlostowska, M. Makosza, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2827.

En el esquema 3.11 se muestra cómo a través de un proceso de fotólisis se genera una especie aminocarbénica la cual es capaz de adicionarse tanto al 2-buteno como al 1,2-dicloroetano aunque con rendimientos bajos.¹⁶⁰

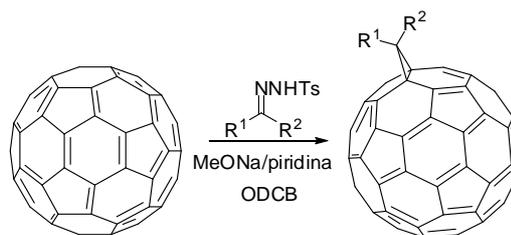


Esquema 3.11

Como último ejemplo de reacciones intermoleculares descritas en la bibliografía, la reacción de ciclopropanación con *N*-tosilhidrazonas también se puede emplear para funcionalizar fullerenos,¹⁶¹ como se presenta de forma general en el esquema de reacción 3.12.

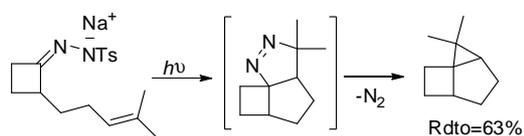
¹⁶⁰ Q. Ye, I. V. Komarov, A. J. Kirby, M. Jones Jr, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9288.

¹⁶¹ Aplicación a derivados de fullerenos: a) H. Tsumoto, K. Takahashi, T. Suzuki, H. Nakagawa, K. Kohdab, N. Miyataa, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 657. b) K. Moriwaki, F. Matsumoto, Y. Takao, D. Shimizu, T. Ohno, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7316. c) H. Seyler, W. W. H. Wong, D. J. Jones, A. B. Holmes, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3551. d) J. C. Hummelen, B. W. Knight, F. LePeq, F. Wudl, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 532. e) C. Yang, J. Y. Kim, S. Cho, J. K. Lee, A. J. Heeger, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6444. f) R. Gonzalez, J. C. Hummelen, F. Wudl, *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 2618. g) R. Gómez, J. L. Segura, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 540. h) R. Gómez, J. L. Segura, N. Martín, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 717. i) R. K. M. Bouwer, J. C. Hummelen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11250. j) J.-C. Kuhlmann, P. de Bruyn, R. K. M. Bouwer, A. Meetsma, P. W. M. Blomb, J. C. Hummelen, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7232. k) F. B. Kooistra, J. Knol, F. Kastenberg, L. M. Popescu, W. J. H. Verhees, J. M. Kroon, J. C. Hummelen. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 551.



Esquema 3.12

En cuanto a las reacciones intramoleculares que emplean la descomposición de N-tosilhidrazonas para generar un ciclopropano, el proceso descrito en el esquema 3.13 supone el primer ejemplo de cicloadición intramolecular de un diazociclobutano, obteniéndose el producto final mediante activación fotoquímica.¹⁶²



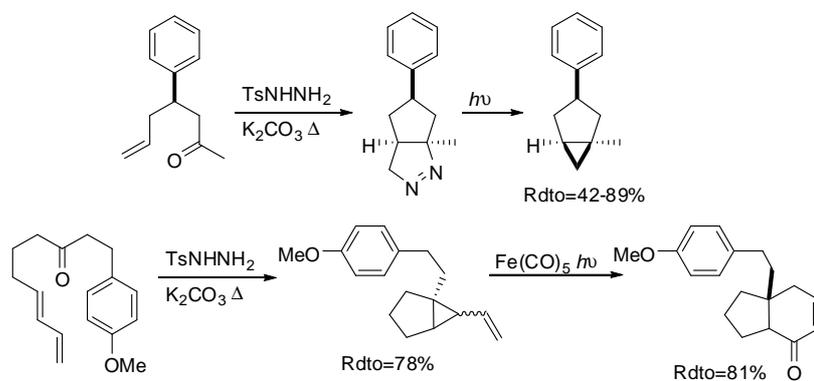
Esquema 3.13

Posteriormente, aparecen los trabajos del grupo del profesor Taber (esquema 3.14),¹⁶³ en los cuales se emplean ω -alquenciletonas para generar N-tosilhidrazonas. Éstas, posteriormente, dan lugar a la reacción de ciclopropanación intramolecular mediante irradiación, formándose ciclopropanos

¹⁶² U. H. Brinker, T. Schrievers, L. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8609.

¹⁶³ a) D. F. Taber, P. Guo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479.; b) D. F. Taber, P. Guo, N. Guo *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179.

fusionados a ciclopentanos, intermedios sintéticos muy útiles para llevar a cabo transformaciones posteriores.



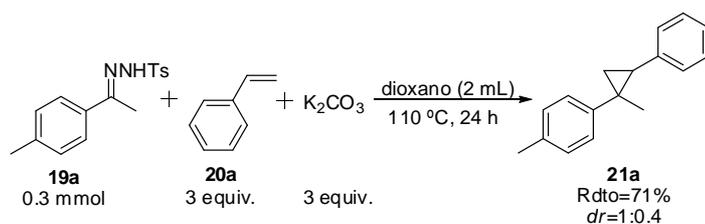
Esquema 3.14

3.2. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS: REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUENOS EN AUSENCIA DE CATALIZADORES METÁLICOS EMPLEANDO *N*-TOSILHIDRAZONAS.

3.2.1 Síntesis de arilciclopropanos.

– Ensayo inicial.

Una vez revisados los antecedentes existentes en la bibliografía, se realizó un primer ensayo de reacción, escogiendo la *N*-tosilhidrazona derivada de la *p*-tolil metilcetona **19a** y el estireno **20a** para el comienzo de nuestro estudio (esquema 3.15). Para inducir la descomposición de la hidrazona se seleccionó como base carbonato potásico a reflujo de dioxano.



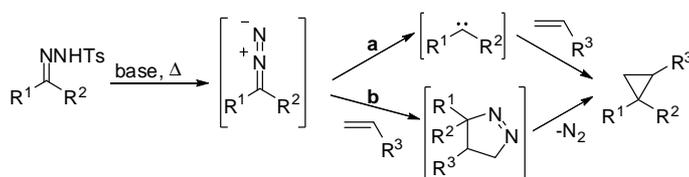
Esquema 3.15

Para nuestra satisfacción, el proceso de ciclopropanación intermolecular tiene lugar en ausencia de catalizadores metálicos, solamente precisa base y calefacción. El ciclopropano **21a** se obtuvo en este primer ensayo con un rendimiento del 71% como una mezcla de diastereoisómeros *trans/cis*:1/0.4. Se comprobó la disposición relativa *trans* de los sustituyentes en el diastereómero mayoritario por comparación con los datos espectroscópicos de **21a** descritos en la bibliografía.¹⁶⁴

– Propuesta mecanística.

En el esquema 3.16 se consideran dos alternativas posibles para el mecanismo que opera en la reacción de ciclopropanación:

- Adición de una especie de tipo carbeno al doble enlace.
- Cicloaddición dipolar 1,3 seguida de extrusión de nitrógeno.



¹⁶⁴ C. P. Casey, L. D. Albin, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2533.

Esquema 3.16

El mecanismo descrito en la vía **b** es el que ha sido propuesto en la bibliografía para la formación de ciclopropanos en las reacciones no catalizadas por metales de transición. El proceso transcurre a través de la formación diastereoselectiva de un anillo de pirazolina seguido de una extrusión de nitrógeno que transcurre con retención de la configuración de los centros de la pirazolina. La aproximación favorecida sitúa los sustituyentes más voluminosos en disposición relativa *anti*, dando como resultado la formación mayoritaria del ciclopropano *trans*.¹⁶⁵

– Optimización de las condiciones de reacción.

En primer lugar se realizaron una serie de pruebas de optimización e la base empleada (tabla 3.1):

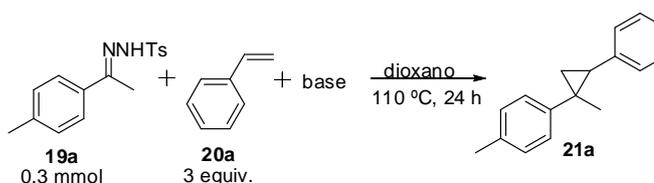


Tabla 3.1^a

¹⁶⁵ a) A. Padwa, H. Ku, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3756.; b) A. Padwa, *A 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, John Wiley and Sons; New York, Vol. 1, **1984**. c) Y. Nakano, M. Hamaguchi, T. Nagai, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1135.

Entrada	base	Rto 21a (%) ^b
1	LiO ^t Bu	58
2	NaO ^t Bu	-
3	KOH	-
4	K ₃ PO ₄	Mezcla de productos ^c
5	Na ₂ CO ₃	Mezcla de productos ^c
6	K ₂ CO ₃	71
7	CsCO ₃	67

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19** (0.3 mmol), alqueno **20** (0.9 mmol), dioxano (3 mL), 110°C, 24 h. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **21a** como mezcla de diastereómeros (*trans:cis* 1:0.4). ^c Se detecta por GC-GM la presencia de ciclopropano en el crudo de reacción junto con otros productos sin identificar.

Se realizaron pruebas de reacción empleando tanto bases fuertes de tipo alcóxido (entradas 1-2) como hidróxido (entrada 3) y bases débiles como fosfatos y carbonatos (entradas 4-7). Se puede observar una fuerte influencia tanto de la naturaleza del ión como del catión para que la reacción se produzca. Comparando las entradas 1 y 2 se aprecia la importancia del catión, ya que en ambos casos el anión es el mismo (*tert*-butóxido) pero mientras que en el primer caso, con Li como contracatión, se obtiene un 58% de producto, en el caso de utilizar la base sódica (entrada 2) la reacción no tiene lugar. Tampoco se obtuvo ciclopropano con bases de tipo hidróxido (entrada 3), y tanto con fosfato potásico (entrada 4)

como con carbonato sódico (entrada 5) se puede observar que hay cierta cantidad de producto en el crudo de reacción junto con numerosos subproductos. Con carbonato de cesio, la reacción de ciclopropanación transcurre con buen rendimiento (entrada 7). El mejor resultado se obtuvo empleando como base carbonato potásico (entrada 6), la cual se escogió como la base óptima para la generalización del proceso de ciclopropanación.

Los principales subproductos encontrados durante el estudio de esta reacción de ciclopropanación corresponden a los dímeros (**22a**, **23a**) o al producto de eliminación (**24a**) de la *N*-tosilhidrazona de partida (figura 3.1). Todo el proceso de optimización tiene como objetivo la disminución ó supresión de su formación.

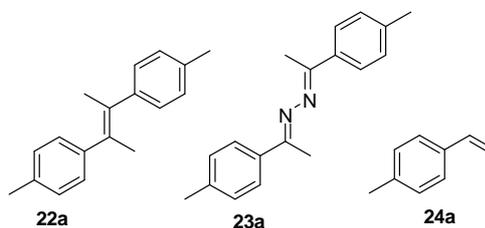


Figura 3.1

Se valoró a continuación el efecto de la temperatura, observando que a temperaturas inferiores a los 110 °C del primer ensayo (a 90 y a 70 °C) se obtiene una mayor proporción de los dímeros **22a** y **23a**, y a 150 °C (reacción bajo activación por microondas) el rendimiento del proceso de ciclopropanación es del 69%, por tanto, no mejora el obtenido a 110 °C (71%).

Con la temperatura óptima se procedió a comprobar el tiempo necesario para que la reacción se completara. Tanto a las 12 como a las 6 horas de reacción

se obtiene el mismo rendimiento que a las 24 horas. A tiempos inferiores a las 6 horas la *N*-tosilhidrazona no descompone completamente.

Durante este estudio, se observó que la reacción era muy dependiente de las proporciones relativas y de la concentración de los reactivos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.2:

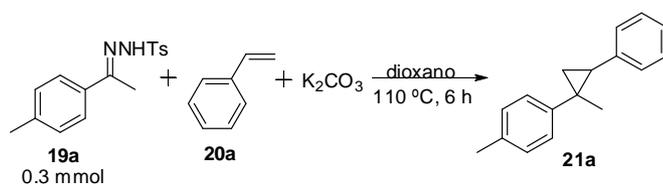


Tabla 3.2^a

Entrada	20a (equiv.)	K_2CO_3 (equiv.)	Dioxano (mL)	Rto 21a (%) ^b
1	3	3	2	71
2	3	3	3	80
3	3	3	4	79
4	3	4	4	84
5	3	2	4	82
6	3	1	4	78
7	2	1.5	3	87
8	2	3	4	85

9	1.5	3	4	76
10	1	3	3	60

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19** (0.3 mmol), alqueno **20**, dioxano, 110°C, 6 h. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **21a** como mezcla de diastereómeros (*trans:cis* 1:0.4).

Tras este estudio de las proporciones relativas de cada componente de la reacción, se comprobó que el mejor resultado en términos de rendimiento se obtiene con las condiciones descritas en la entrada 7, es decir, con dos equivalentes de alqueno, 1.5 equivalentes de base y 3 mL de disolvente. Como se puede observar en la tabla 3.2 ni el aumento ni la disminución de equivalentes de estireno ó de base (respecto a esas condiciones) mejoran el resultado. En cuanto al volumen de dioxano óptimo se necesitan 3 mL, pues la adición de 4 mL (entradas 3-6) no se traduce en un incremento del rendimiento y con 2 mL (entrada 1) la cantidad obtenida de ciclopropano es ligeramente inferior.

– Generalización de la reacción: síntesis de arilciclopropanos.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la reacción de ciclopropanación intermolecular a partir de tosilhidrazonas, se realizó un estudio de su generalidad empleando derivados de estireno como olefinas. Al medio de reacción se añade 1 equivalente de la *N*-tosilhidrazona **19**, 2 equivalentes del correspondiente alqueno **20**, 1.5 equivalentes de carbonato potásico y 3 mL de

dioxano. La mezcla de reacción se calienta a 110 °C, obteniéndose a las 6 horas de reacción, los productos **21** que se muestran en la tabla 3.3:

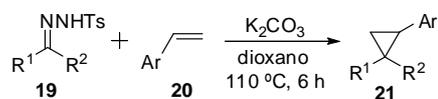
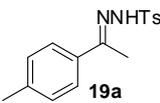
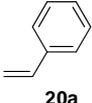
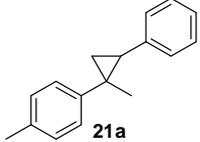
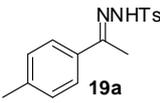
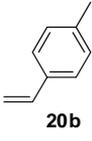
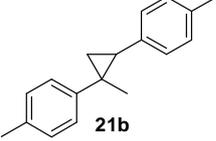
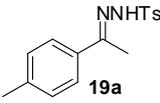
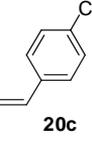
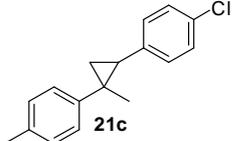
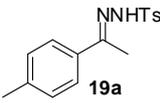
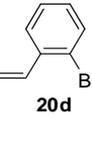
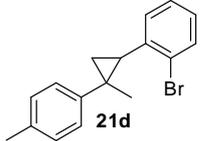
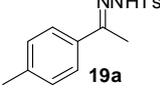
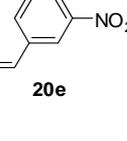
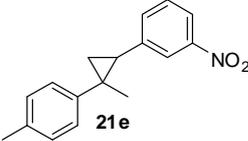
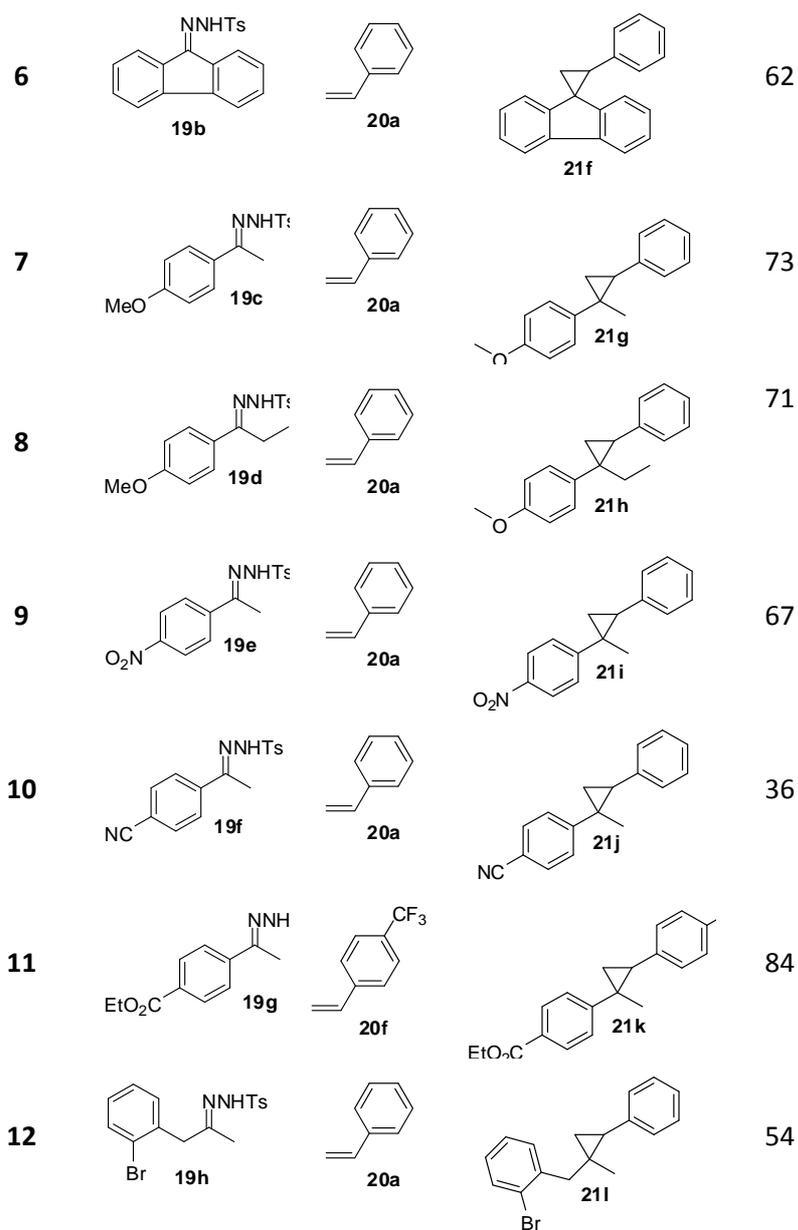
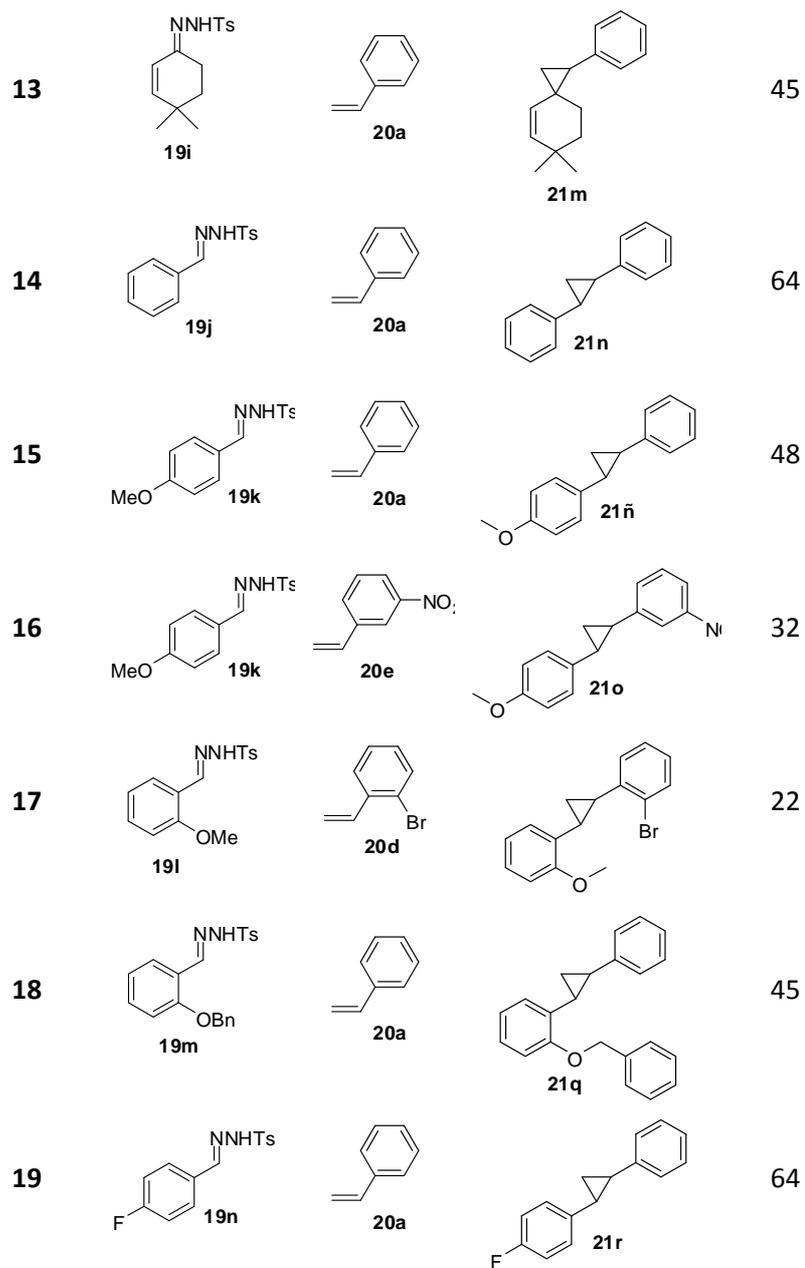


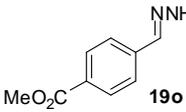
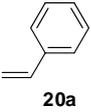
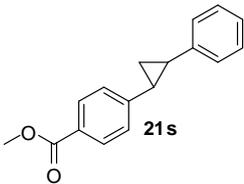
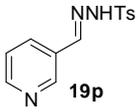
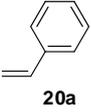
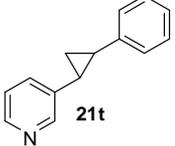
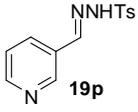
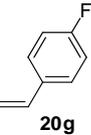
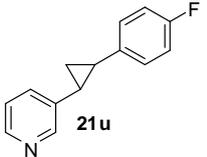
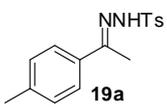
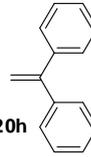
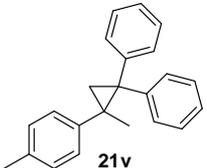
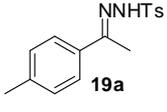
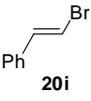
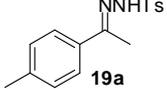
Tabla 3.3

Entrada	Hidrazona 19	Alqueno 20	Ciclopropano 21	Rto 21 (%) ^[b]
1				85
2				70
3				91
4				64
5				89



Síntesis de ciclopropanos



20				63
21				72
22				75
23				52
24			-	-
25			-	-

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19** (0.3 mmol), alqueno **20** (0.6 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv), dioxano (3 mL), 110°C, 6-12 h. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **21** como mezcla de diastereómeros (*trans:cis* 1:0.4-0.7).

Los ciclopropanos **21** se obtienen con rendimientos de moderados a buenos como una mezcla de diastereómeros en proporciones que varían desde 1:0.4 hasta 1:0.7, siendo el diastereómero mayoritario el de configuración *trans*

Como se puede observar en la tabla 3.3 la reacción es muy general. Transcurre de forma muy eficaz con una gran variedad de tosilhidrazonas derivadas tanto de cetona como de aldehído con sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos. Los rendimientos conseguidos al emplear hidrazonas derivadas de cetona con sustituyentes aromáticos son muy elevados con independencia tanto de sus características electrónicas como estéricas (entradas 1-11). Las hidrazonas derivadas de cetonas alifáticas también experimentan la reacción de ciclopropanación aunque con rendimientos más moderados (entradas 12-13). En cuanto a las hidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos ó heteroaromáticos, se alcanzan buenos rendimientos tanto con sustituyentes electrón dadores como aceptores y con independencia de su situación en posiciones *orto* ó *para* (entradas 15-23). En este aspecto es importante destacar que la reacción de ciclopropanación ocurre con hidrazonas derivadas de *p*-nitro y *p*-fluoroarilo (entradas 9 y 19) cuyos productos no son accesibles mediante otras metodologías.¹⁶⁶ Además, este proceso de ciclopropanación posee una tolerancia de grupos funcionales muy destacable. En cuanto a los alquenos que experimentan esta reacción, se puede utilizar todo tipo de derivados de estireno, obteniéndose muy buenos rendimientos (entradas 1-22) así como alquenos 1,1-diaril sustituidos (entrada 23). Sin embargo, la reacción no

¹⁶⁶ J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.

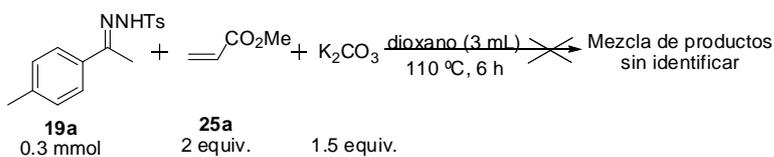
tiene lugar con alquenos 1,2-disustituídos (entradas 24 y 25), obteniéndose únicamente los dímeros de la tosilhidrazona de partida **22a** y **23a**.

3.2.2 Síntesis de ciclopropanos empleando olefinas con sustituyentes no aromáticos.

– Ensayo inicial y optimización de las condiciones de reacción.

Una vez hecho el estudio de síntesis de arilciclopropanos **21**, se decidió estudiar si la presencia de un grupo arilo en la olefina de partida era fundamental para que la reacción tuviera lugar. Es decir, si la reacción de ciclopropanación estaba limitada al empleo de derivados de estireno o podrían utilizarse alquenos de naturaleza diferente.

Para el ensayo inicial, se escogió como olefina el acrilato de metilo **25a** en las mismas condiciones empleadas para la síntesis de arilciclopropanos (esquema 3.17):



Esquema 3.17

Desafortunadamente, la reacción en estas condiciones no dio como producto el correspondiente ciclopropano sino que en el crudo de reacción se observa una mezcla compleja de productos. Se decidió variar las condiciones de reacción para favorecer el proceso de ciclopropanación (tabla 3.4). En primer

lugar se aumentó el número de equivalentes de acrilato de metilo con el objetivo de minimizar las reacciones secundarias de la tosilhidrazona. Pero esta prueba no dio el resultado que se esperaba y no se obtuvo ciclopropano (entrada 1). Se decidió incrementar la temperatura, empleando la irradiación por microondas como fuente de activación. Debido a nuestra experiencia anterior con reacciones bajo activación por microondas (Capítulo II), es conocido que la mezcla de dioxano/agua es un medio adecuado para aumentar la temperatura de reacción (entradas 2-4). En la entrada 2 se muestra que a 130 °C la reacción de ciclopropanación tiene lugar con un rendimiento del 44%. Aumentando la temperatura hasta los 150 °C, el rendimiento asciende hasta el 50%.

Finalmente, en la entrada 4 se muestra como, en condiciones equimoleculares, se obtuvo el mejor resultado, aislándose el ciclopropano **26a** como mezcla de diastereómeros *trans:cis* 1:0.5 con un 74% de rendimiento.

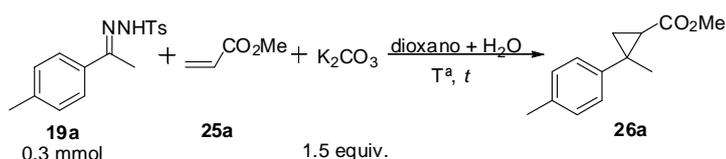


Tabla 3.4

Entrada	Alqueno 25a (equiv.)	Dioxano+H ₂ O	T ^a (°C)	t (h)	Rto 26a (%) ^a
1	4	2 mL	110	6	-
2	4	1.5 mL+ 10µl	130	1	44

3	4	1.5 mL+ 10 μ l	150	1	50
4	1	1.5 mL+ 10 μ l	150	1	74

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19a** (0.3 mmol), alqueno **25a**, K₂CO₃ (1.5 equiv), dioxano, agua. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **26a** como mezcla de diastereómeros (*trans:cis* 1:0.5).

Es importante resaltar la disminución drástica de los tiempos de reacción necesarios para que la reacción se complete bajo activación por microondas, ya que la formación del ciclopropano se completa en sólo 1 hora de reacción.

– Generalización de la reacción.

Una vez encontradas la metodología adecuada para el desarrollo de la reacción de ciclopropanación con este tipo de olefinas bajo activación por microondas, se estudió la extensión del proceso, obteniéndose los ciclopropanos **26** que se muestran en la tabla 3.5.

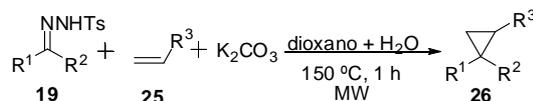
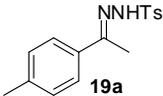
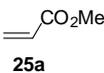
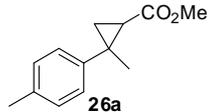
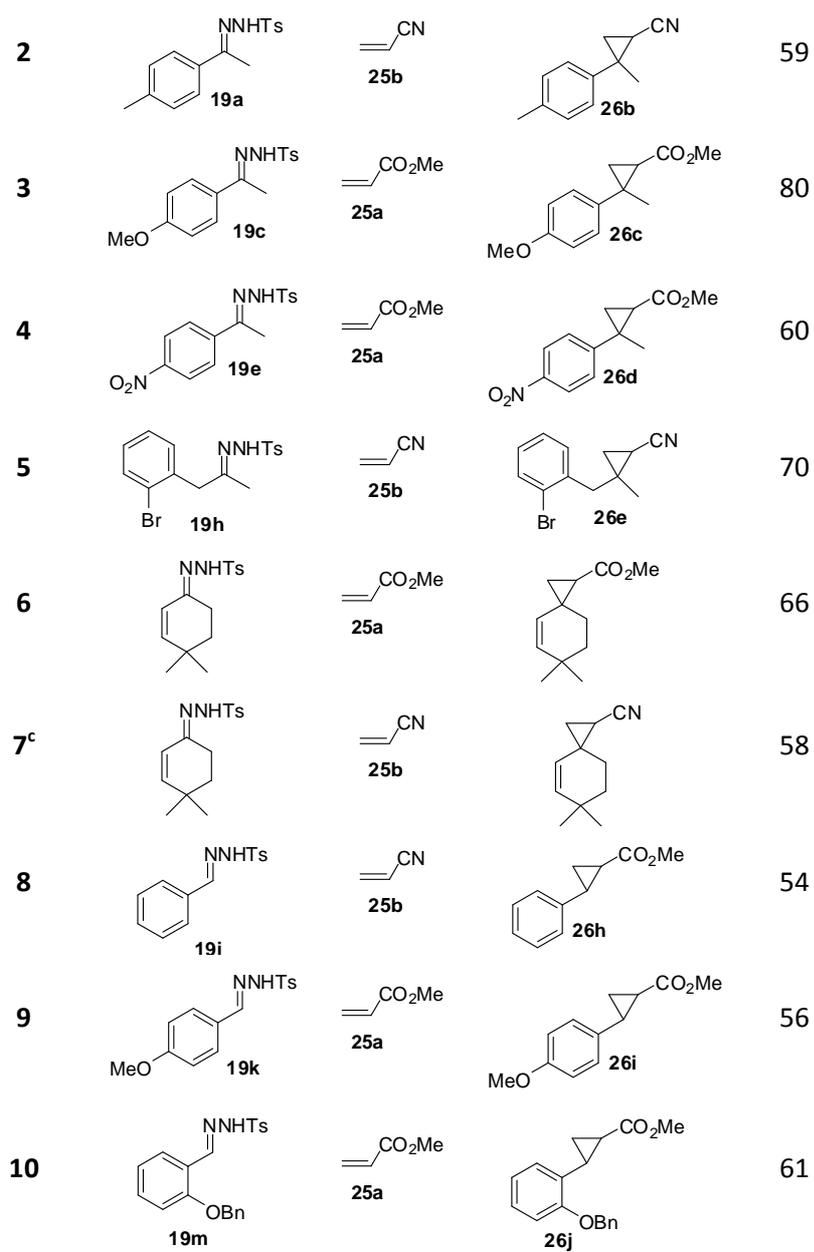


Tabla 3.5

Entrada	Hidrazona 19	Alqueno 25	Ciclopropano 26	Rto 26 (%) ^[b]
1	 19a	 25a	 26a	74

Síntesis de ciclopropanos



11				57
12				<10% ^d
13				<10% ^d
14			-	-
15			-	-
16			-	-
17			-	-

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19** (0.3 mmol), alqueno **25** (0.6 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv), dioxano (1.5 mL), H₂O destilada (10 μL) 150°C, 1 h, MW. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **26** como mezcla de diastereómeros *trans/cis* 1:0.3-0.7). ^c Condiciones de reacción: alqueno **25b** (2 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.), 110 °C, 6h. ^d Se observa el producto por GC-MS en el crudo de reacción pero no es posible su purificación.

De los datos recogidos en la tabla 3.5 se puede concluir que la reacción es general tanto para *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas aromáticas (entradas 1-4), como de cetonas alifáticas (entradas 5-7) o de aldehídos aromáticos (entradas 8-11). En cuanto a la olefina se puede afirmar que se obtienen buenos

rendimientos cuando se emplean alquenos monosustituídos con un grupo aceptor de electrones (**25a**, **25b**). Con olefinas monosustituídas con un grupo neutro ó dador (**25c**, **25d**), el proceso tiene lugar con un rendimiento bajo y no es posible la purificación completa de los productos del crudo de reacción.

Desafortunadamente, la reacción no tiene lugar cuando se emplean olefinas 1,2-disustituídas con sustituyentes dadores de electrones (entrada 14), cuando se intenta ciclopropanar olefinas 1,1-disustituídas con un ciclo (entradas 15 y 16) ó cuando se utilizan olefinas cíclicas trisustituídas (entrada 17).

Es importante destacar que mediante esta metodología se obtienen buenos rendimientos en la reacción de ciclopropanación con olefinas electrónicamente deficientes, proceso que hasta el momento solo se había conseguido con rendimientos bajos (esquemas 3.9 y 3.10).

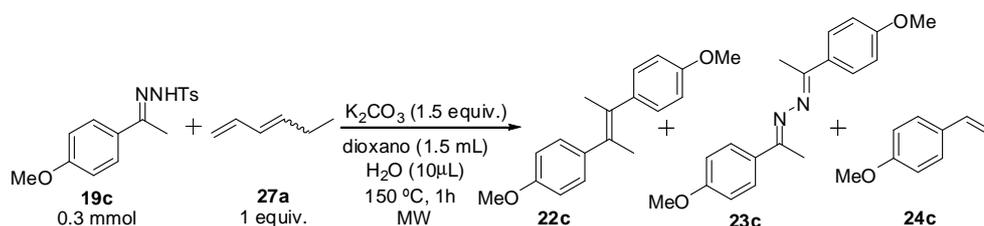
3.2.3 Síntesis de alquenil y alquinil ciclopropanos.

A continuación, se planteó la posibilidad de emplear dienos en esta reacción de ciclopropanación con el fin de sintetizar, de esta forma tan sencilla, alquenilciclopropanos en ausencia de catalizadores metálicos partiendo de *N*-tosilhidrazonas.

– Ensayo inicial y optimización de las condiciones de la reacción.

Se realizó un primer ensayo de reacción bajo activación por microondas, a 150 °C y durante una hora (esquema 1.18), con las mismas condiciones que se habían empleado para la reacción de ciclopropanación con acrilato de metilo. Como reactivos se escogieron la *N*-tosilhidrazona derivada de la *p*-

metoxiacetofenona y el 1,3-hexadieno (mezcla equimolecular entre el isómero *E* y el *Z*).



Esquema 3.18

Lamentablemente, en el crudo de reacción sólo se observaron los habituales dímeros de la hidrazona (**22a** y **23a**) y el producto de eliminación de tipo Bamford-Stevens (**24a**).

En un intento por favorecer el proceso de ciclopropanación, se trabajó con exceso de olefina (tabla 3.6, entradas 2-5). Efectivamente, al duplicar los equivalentes de la misma se observó una pequeña señal por cromatografía de gases-masas correspondiente al ciclopropano **28a**. Al aumentar aún más la proporción de olefina respecto a la hidrazona de partida (5:1, entrada 4) se consiguió alcanzar un rendimiento del 37% de la mezcla de los cuatro isómeros correspondientes a la ciclopropanación del doble enlace terminal. Trabajar con mayores excesos de dieno no provocó incrementos en los rendimientos, con lo cual se escogió una relación 1:5 hidrazona:diene como proporción óptima.

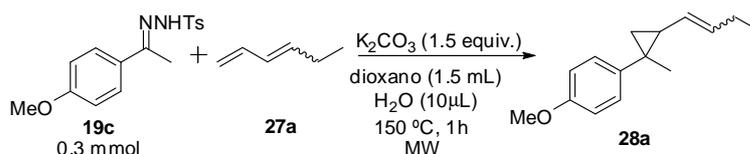


Tabla 3.6

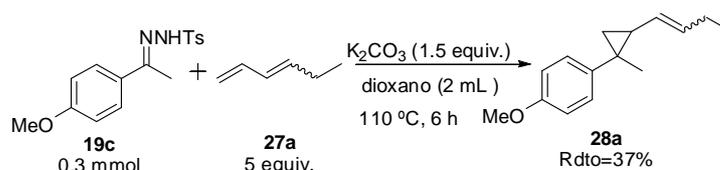
Entrada	Equivalentes 27a	Rto 28a (%)^b
1	1	-
2	2	<10
3	4	20
4	5	37
5	7	35

^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19a** (0.3 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv), dioxano (1.5 mL), H₂O destilada (10 µL), 150°C, 1 h, MW. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **28a** como mezcla de 4 diastereómeros (1:1:1:0.8).

El producto final **28a** se obtiene con un rendimiento del 37% y, tal como se ha mencionado anteriormente, como una mezcla de cuatro isómeros provenientes de la ciclopropanación del alqueno terminal. Dos de ellos vienen determinados por la mezcla de isómeros de doble enlace en el dieno de partida y los otros dos provienen de la mezcla *trans:cis* en el propio ciclopropano. Es importante resaltar que no se observa el ciclopropano resultante de la ciclopropanación del doble enlace interno. Esta regioselectividad hacia el doble

enlace menos sustituido ya había sido observada en las reacciones de ciclopropanación en presencia de catalizadores metálicos.¹⁶⁷

Con el objetivo de mejorar el rendimiento conseguido, se llevó a cabo una prueba a una temperatura inferior mediante calefacción convencional. Así, se pudo comprobar (esquema 3.19) que llevar a cabo la reacción a 110 °C durante 6h conduce a la formación del alquenilciclopropano **28a** con el mismo rendimiento y diastereoselectividad que la reacción llevada a cabo a 150 °C.



Esquema 3.19

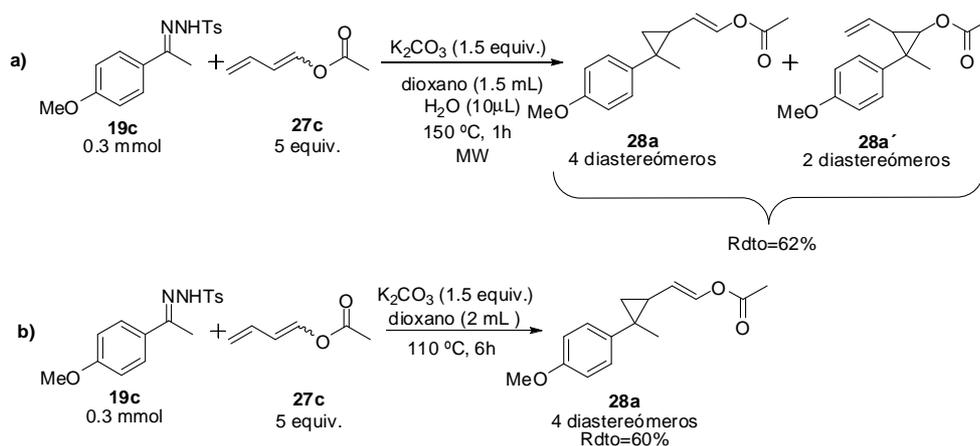
En todos los experimentos realizados se observó la formación de los subproductos **22-23-24c** en cantidades variables. Para tratar de suprimir la formación de los mismos, se pensó como posible estrategia una adición lenta de la hidrazona al medio de reacción. De esta forma, cuando se descompusiera para formar el diazocompuesto, se encontraría en el medio con una gran concentración del dieno favoreciendo el proceso intermolecular y minimizando la interacción de la hidrazona consigo misma. Con este objetivo, se diseñó un protocolo de adición lenta de la hidrazona al medio de reacción, disolviéndola en 2 mL de dioxano y adicionándola al medio de reacción a diferentes velocidades

¹⁶⁷ a) M. P. Doyle, R. L. Dorow, W. H. Tamblin, W. E. Buhro, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2261. b) H. M. L. Davies, T. J. Clark, H. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3817.

desde 0.5 mL/h hasta 4 mL/h sin obtener, en ningún caso, mejoras en el rendimiento del ciclopropano **28a**.

Se intentó realizar cambios en el número de equivalentes de base (2, 3, 5), pero en ningún caso se consiguió mejorar el rendimiento conseguido hasta el momento.

Llegado este punto y vista la imposibilidad de mejorar los resultados, se decidió cambiar el sistema de estudio y escoger otro dieno más reactivo que pudiera dar la reacción de ciclopropanación más fácilmente. Así se comenzó a trabajar con el acetato de 1,3-butadienilo **27c** (como mezcla de isómeros de doble enlace *Z:E* 1:1). Se evaluaron dos condiciones de reacción, la primera bajo activación por microondas a 150 °C (esquema 3.20a) y la segunda mediante calefacción convencional a 110 °C (esquema 3.20b):



Esquema 3.20

Al llevar a cabo la reacción a 110 °C durante 6h mediante calefacción convencional se obtiene una mezcla de los cuatro posibles diastereómeros de **28a**

resultantes de la ciclopropanación del doble enlace terminal con un rendimiento del 60%. Sin embargo, si se realiza el mismo proceso a 150 °C durante una hora, no sólo se produce la ciclopropanación del doble enlace terminal sino que la olefina interna también experimenta la reacción de ciclopropanación.

Una vez comprobado que es posible controlar el proceso de ciclopropanación y dirigirlo exclusivamente y con buen rendimiento hacia la olefina terminal, se realizó un estudio de la generalidad del proceso.

– Síntesis de alquencil y alquencil ciclopropanos.

Para llevar a cabo la síntesis de los ciclopropanos **28** se añaden 5 equivalentes del dieno (ó enino) **27** y 1.5 equivalentes de carbonato potásico a 1 equivalente de la correspondiente *N*-tosilhidrazona **19** en 2 mL de dioxano. La mezcla de reacción se calienta a 110 °C, obteniéndose a las 6 horas de reacción, los productos **28** que se muestran en la tabla 3.7:

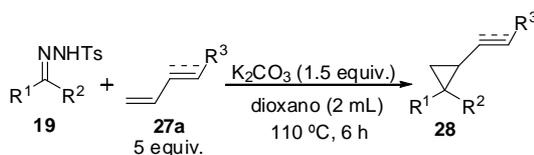
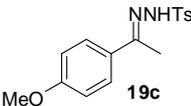
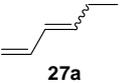
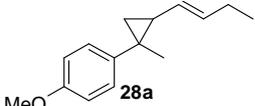
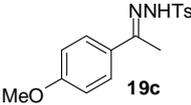
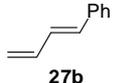
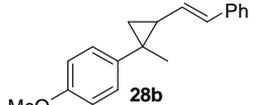
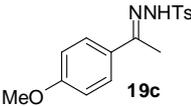
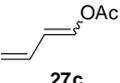
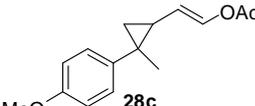
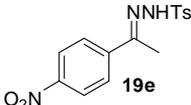
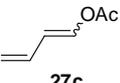
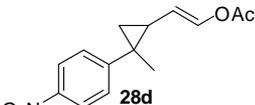
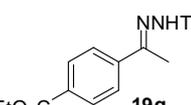
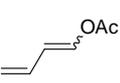
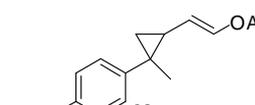
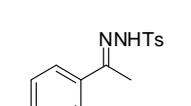
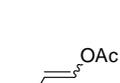
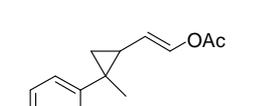
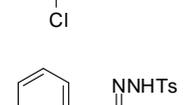
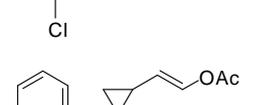
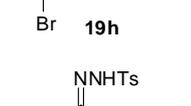
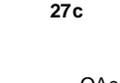
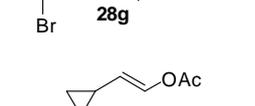
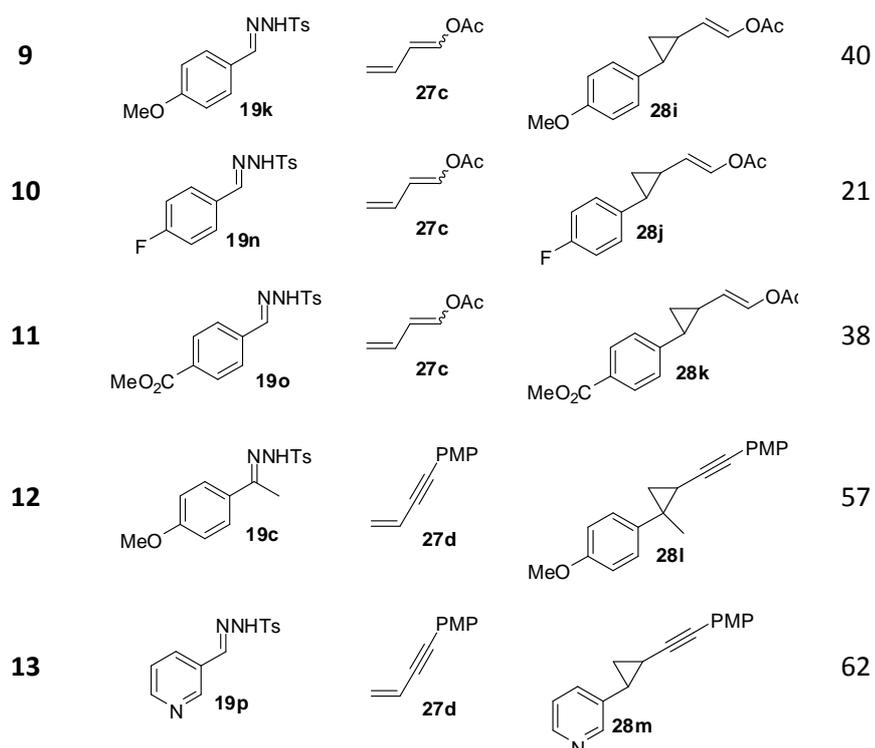


Tabla 3.7

Entrada	Hidrazona 19	Dieno 27	Ciclopropano 28	Rto 28 (%) ^b
1	 19c	 27a	 28a	37
2	 19c	 27b	 28b	72
3	 19c	 27c	 28c	62
4	 19e	 27c	 28d	60
5	 19g	 27c	 28e	67
6	 19q	 27c	 28f	80
7	 19h	 27c	 28g	43
8	 19i	 27c	 28h	41



^a Condiciones de reacción: Tosilhidrazona **19a** (0.3 mmol), dieno (ó enino) **27** (1.5 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv), dioxano (2 mL), 110°C, 6 h. ^b Rendimiento aislado del ciclopropano **28** como mezcla de 4 diastereómeros (en el caso de emplear los dienos **27a** y **27c**) ó como mezcla de dos diastereómeros (si se emplea el dieno **27b** ó el enino **27d**).

Tal como se observa en la tabla 3.7 este protocolo puede aplicarse de forma eficaz a dienos conjugados (**27a-c**), obteniéndose rendimientos de moderados a buenos. La reacción es general para hidrazonas derivadas de cetonas aromáticas tanto con sustituyentes dadores (entradas 1-3) como aceptores de electrones (entradas 4-6). También se pueden emplear hidrazonas sintetizadas a partir de cetonas alifáticas (entradas 7-8) ó aldehídos aromáticos

(entradas 9-11). La reacción resulta ser altamente regioselectiva, ya que únicamente se observa producto de ciclopropanación de la olefina terminal. No se obtiene, en ningún caso, el producto resultante de la ciclopropanación del doble enlace interno. El proceso transcurre con una diastereoselectividad baja ya que los correspondientes ciclopropanos **28** se obtienen como mezcla de diastereómeros *trans:cis* en proporciones 1:0.4-1:0.8.

Para nuestra satisfacción, no sólo se pueden emplear dienos en este proceso de ciclopropanación sino que la reacción también es aplicable a eninos conjugados (**27d**). El proceso es quimioselectivo, dando como resultado los correspondientes alquilil ciclopropanos (difícilmente accesibles mediante otras metodologías) con rendimientos moderados tanto si se parte de hidrazonas derivadas de aldehído como de cetona (entradas 12-13).

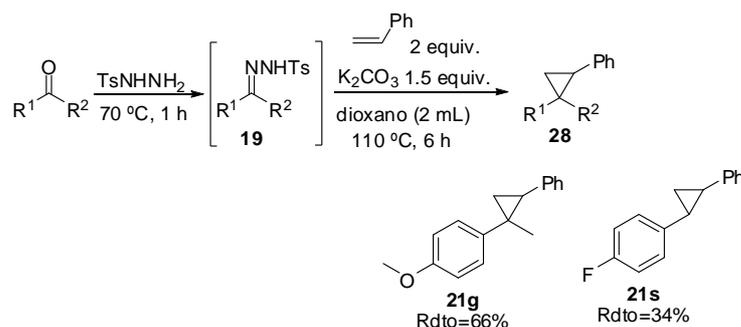
3.2.4 Síntesis “one-pot” de ciclopropanos.

Continuando con nuestro interés en el estudio de las transformaciones a partir de compuestos carbonílicos (desarrollado en los Capítulos I y II), se examinó la posibilidad de generar los ciclopropanos de forma “one-pot” partiendo directamente del carbonilo.

Se escogió en primer lugar como sustrato de partida la *p*-metoxiacetofenona. Se calentó previamente a 70 °C durante una hora en presencia de tosilhidracina y se añadieron a continuación al medio de reacción dos equivalentes de estireno y 1.5 equivalentes de carbonato potásico, subiendo la temperatura hasta 110 °C durante seis horas. Se seleccionaron estas

condiciones ya que, tal como se explicó en detalle en el Capítulo II, era conocido que el calentamiento de la especie carbonílica a 70 °C y durante una hora promueve la formación de la hidrazona “in situ”. Posteriormente, se aplicaron las condiciones de reacción optimizadas para inducir la síntesis de los arilciclopropanos **21** (apartado 3.2.1). De esta forma se consiguió formar el ciclopropano **21g** con un rendimiento muy similar al obtenido cuando se parte de la hidrazona preformada (66% frente a 73%).

Una vez comprobado que la reacción de ciclopropanación tiene lugar incluso partiendo directamente de la cetona, se realizó un ensayo en las mismas condiciones pero empleando como especie carbonílica un aldehído (*p*-fluorobenzaldehído). En este caso también es posible sintetizar el producto resultante del proceso de ciclopropanación aunque el rendimiento es ligeramente inferior al obtenido cuando se parte de la hidrazona aislada (34% frente a 64%).



Esquema 3.21

Como se puede observar en el esquema 3.21, mediante esta metodología tan sencilla se consigue sintetizar ciclopropanos en una reacción en ausencia de catalizadores, no solamente partiendo de *N*-tosilhidrazonas sino también

Síntesis de ciclopropanos

empleando compuestos carbonílicos como sustratos de partida en un proceso "one pot".

3.3. CONCLUSIONES CAPÍTULO III.

Se ha desarrollado una reacción de ciclopropanación intermolecular de alquenos a partir de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de catalizadores metálicos (esquema 3.22). Esta metodología es general y puede aplicarse tanto a derivados de estireno como a olefinas deficientes en densidad electrónica. También se ha conseguido que especies diénicas o eninos conjugados participen de forma quimioselectiva en esta reacción de ciclopropanación.

Es destacable la elevada tolerancia respecto a grupos funcionales que presenta esta estrategia, permitiendo así su empleo con numerosos sustratos no compatibles con otras metodologías. Otros aspectos importantes de este proceso de ciclopropanación son su extremada simplicidad y sencillez operacional.

Los ciclopropanos se obtienen con rendimientos entre moderados y buenos y como mezcla de diastereómeros en proporciones variables.

Parte Experimental

I. ASPECTOS GENERALES.

– Condiciones de trabajo.

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de sustancias sensibles al aire o a la humedad se realizaron en atmósfera inerte de nitrógeno en tubos de reacción de un carrusel de 12 plazas con un sistema refrigerante integrado y control digital de la temperatura, modelo RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies. Estos tubos poseen una válvula que permite la entrada y salida de gases. El material de vidrio se ha secado, evacuado y purgado con nitrógeno antes de su utilización.

Las reacciones llevadas a cabo bajo radiación microondas se han realizado en tubos de reacción sellados, en un horno de microondas monomodo *Biotage Initiator™* equipado con un sensor de temperatura óptico (IR) y un sensor de presión por contacto. El rango de potencia al que opera varía de 0 a 400 Watios. En todos los casos se trabaja a temperatura fija, regulada de forma automática por el aparato mediante variación de la potencia.

– Disolventes.

Los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales¹⁶⁸ o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, Pure Solv. Modelo PS-400-7 (sistema adaptado para tolueno, dimetilformamida, diclorometano, hexano y tetrahidrofurano). Los disolventes empleados en procesos de extracción y en

¹⁶⁸ W. L. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th Ed., Butterwoth-Heinemann, 2003.

Parte experimental

cromatografía de columna se han utilizado con el grado de pureza adecuado y sin previa purificación. Las fracciones orgánicas procedentes de extracciones acuosas se han secado con sulfato sódico anhidro.

– **Purificación.**

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh), alúmina neutra activada (50-200 micron) o sílica 60 (230-400 mesh) desactivada. La desactivación del gel de sílice se realiza por el siguiente procedimiento: se adicionan 500 mL de una disolución de K_2HSO_4 en agua (4% en peso) sobre gel de sílice (125 g). La mezcla se agita durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, el gel de sílice se filtra y se seca durante 48 horas a 120 °C.

La cromatografía de capa fina (TLC) se ha realizado en gel de sílice 60, con indicador F_{254} , y alúmina, sobre soporte de aluminio y se revela mediante exposición a la luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato potásico, Ce/Mo o Vainillina y posterior calefacción. Los factores de retención (R_f) descritos se han obtenido sobre gel de sílice.

– **Técnicas analíticas e instrumentales**

1. *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear*

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en los espectrómetros Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker AV-400 y Bruker AV-600. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), y se encuentran referidos a la señal residual del disolvente, 1H (7.26 ppm) y ^{13}C (76.95). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de ^{13}C se han asignado mediante técnicas DEPT. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes:

¹H: (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (dt) = doble triplete, (tp) = triple doblete, (t) = triplete, (c) = cuadruplete, (q) = quintuplete y (m) = multiplete o señal sin resolver.

2. Espectroscopía de masas (EMAR)

Los experimentos de espectrometría de masa de alta resolución (EMAR) se han realizado en espectrómetros Finnigan-Mat 95 (Universidad de Oviedo) y Micromass AutoSpec (Universidad de Burgos), empleándose métodos de fragmentación por impacto electrónico (IE).

3. Cromatografía de gases-masas (GCMS).

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía de gases-masas utilizando el cromatógrafo de gases equipado con un detector de masas Shimadzu Corporation GCMS-QP2010 con autoinyector AOC-20i.

4. Puntos de fusión

Los puntos de fusión se han adquirido en un aparato Gallenkamp y no han sido corregidos.

5. Rotación óptica

Las medidas de rotaciones ópticas se han realizado en un polarímetro automático Autopol IV con lámpara de sodio empleando CH₂Cl₂ como disolvente (c, g/100 mL).

6. Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Para la cromatografía líquida de alta eficacia se utilizaron los cromatógrafos: Shimadzu SPD-MA6 y Waters LC Module 1 Plus, ambos con detector V-UV.

– **Reactivos comerciales.**

Parte experimental

Los reactivos comerciales, como $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, ligandos, halogenuros de arilo y compuestos carbonílicos, se han adquirido con el mayor grado de pureza accesible y se han empleado sin previa purificación.

Las bases, adquiridas con el mayor grado de pureza accesible, se han deshidratado y almacenado bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Los aldehídos, cetonas α,β -insaturadas y aminas líquidos fueron destilados, secados y almacenados en atmósfera inerte previamente a su uso; el resto se adquirió del mayor grado de pureza posible y se empleó sin ningún tratamiento previo.

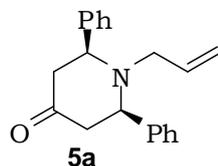
II. CAPÍTULO 1: Organocatálisis asimétrica: síntesis de *meso* y *cis*-2,6-diaril-4-piperidonas e isoquinuclidinonas mediante reacciones de Aza-Diels-Alder catalizadas por L-Prolina.

II.1 Síntesis de *meso* y *cis*-2,6-diaril-4-piperidonas 5.

A una disolución formada por el correspondiente aldehído aromático **2** (1 mmol, 1 equiv.), alilamina **3a** (1.1 mmol, 1.1 equiv.) y (S)-Prolina (20 mol%) en metanol (4 ml) se añade la correspondiente cetona α,β -insaturada **1** (4 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se somete a una extracción ácido-base. En primer lugar se redisuelve en AcOEt (10 mL) y se extrae con HCl 1N (5 mL), repitiendo tres veces esta operación. Las fases acuosas combinadas se llevan, rápidamente y en frío, a pH fuertemente básico (pH=12-14) con una disolución de NaOH concentrada (15 mL) y se vuelve a extraer con AcOEt (3x 20 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo así el crudo de reacción formado principalmente por el producto deseado. Dicho crudo se cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de Hx/AcOEt para obtener las *meso* y *cis*-2,6-diaril-4-piperidonas puras.

Todas las piperidonas que se muestran a continuación han sido previamente descritas en la tesis doctoral de Ana Belén García Delgado 2006.

meso-N-Alil-2,6-difenilpiperidin-4-ona (5a)



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 79% (230 mg)

dr= 93:7

Rf: 0.31 (Hx:AE 10:1)

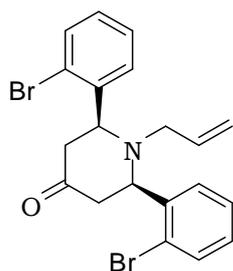
Fórmula empírica: C₂₀H₂₁NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.49-7.30 (m; 10H), 5.83-5.72 (m; 1H), 5.04 (dd, *J* =10.2, 2.0; 1H), 4.64 (dd, *J* =17.1, 2.0; 1H), 3.96 (dd, *J* =12.8, 2.3; 2H), 3.00 (d, *J* =7.1; 2H), 2.81 (t, *J* =12.8; 2H), 2.53 (dd, *J* =12.8, 2.3; 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 207.1 (CO), 142.4 (2x C), 130.5 (CH), 128.6 (4x CH), 127.5 (2x CH), 127.2 (4x CH), 119.5 (CH₂), 64.4 (2x CH), 51.0 (CH₂), 50.8 (2x CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₁NO: 291.1623; encontrado: 291.1616.

cis-N-Alil-2,6-bis(2-bromofenil)piperidin-4-ona (5b)



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 61% (273 mg)

dr= 96:4

Rf: 0.28 (Hx:AE 10:1)

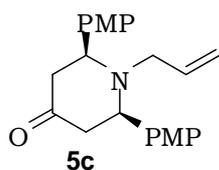
Fórmula empírica: C₂₀H₁₉Br₂NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.85 (d, *J* = 7.3; 2H), 7.55 (d, *J* = 7.3; 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3; 2H), 7.15 (t, *J* = 7.3; 2H), 5.83-5.75 (m; 1H), 5.10 (d, *J* = 10.0; 1H), 4.64 (d, *J* = 17.1; 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.0, 2.0; 2H), 2.98 (d, *J* = 6.9; 2H), 2.63-2.54 (m; 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 205.7 (CO), 141.2 (2x C), 133.1 (2x CH), 130.6 (CH), 129.1 (2x CH), 128.8 (2x CH), 128.1 (2x CH), 122.8 (2x C), 120.4 (CH₂), 62.0 (2x CH), 51.9 (CH₂), 48.5 (2x CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₁₉Br₂NO: 446.9833; encontrado: 446.9839.

***meso*-N-Alil-2,6-bis(4-metoxifenil)piperidin-4-ona (5c)**



Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 55% (193 mg)

dr= 96:4

Pf= 142-146 °C

Rf: 0.34 (Hx:AE 5:1)

Capítulo 1

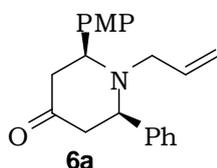
Fórmula empírica: C₂₂H₂₅NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.49-7.30 (m; 10H), 5.83-5.72 (m; 1H), 5.04 (dd, *J* =10.2, 2.0; 1H), 4.64 (dd, *J* =17.1, 2.0; 1H), 3.96 (dd, *J* =12.8, 2.3; 2H), 3.00 (d, *J* =7.1; 2H), 2.81 (t, *J* =12.8; 2H), 2.53 (dd, *J* =12.8, 2.3; 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 207.7 (CO), 158.9 (2 x C), 134.7 (2 x C), 130.9 (CH), 128.4 (4 x CH), 119.3 (CH₂), 114.0 (4 x CH), 63.9 (2 x CH), 55.2 (2 x CH₃), 51.1 (3 x CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₅NO₃: 351.1834; encontrado: 351.1829.

meso-N-Alil-2.6-bis(4-metoxifenil)piperidin-4-ona (6a)



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 48% (154 mg)

dr= 95:5

Rf: 0.26 (Hx:AE 10:1)

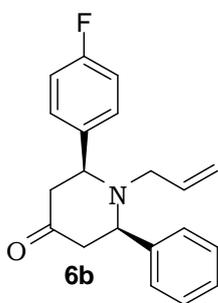
Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.49-7.28 (m; 7H), 6.93 (d, *J* = 8.3; 2H), 5.84-5.70 (m; 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.3, 1.0; 1H), 4.65 (dd, *J* = 17.1, 1.0; 1H), 3.96-3.84 (m; 2H), 3.84 (s; 3H), 2.98 (d, *J* = 7.1; 2H), 2.79 (t, *J* = 12.7; 2H), 2.54-2.48 (m; 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 207.5 (CO), 158.9 (C), 142.5 (C), 134.5 (C), 130.7 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 x CH), 119.4 (CH₂), 114.0 (2 x CH), 64.5 (CH), 63.8 (CH), 55.2 (CH₃), 51.1 (CH₂), 51.0 (CH₂), 50.9 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₃NO₂: 321.1729; encontrado: 321.1715.

cis-N-alil-6-fenil-2-(4-fluorofenil)-piperidin-4-ona (6b)



Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 68% (210 mg)

dr= 95:5

Pf= 136-139 °C

Rf: 0.28 (Hx:AE 10:1)

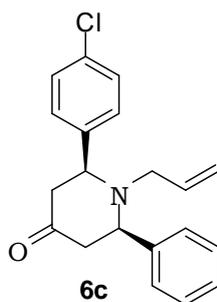
Fórmula empírica: C₂₀H₂₀FNO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.40-7.31 (m; 7H), 7.10 (t, *J* = 8.6; 2H), 5.85-5.71 (m; 1H), 5.00 (dd, *J* = 10.1, 1.8; 1H), 4.66 (dd, *J* = 17.1, 1.8; 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.2, 2.4; 2H), 3.03-2.91 (m; 2H), 2.82-2.71 (m; 2H), 2.54-2.47 (m; 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 206.8 (CO), 161.9 (d, *J* = 244.4; C), 142.2 (C), 138.1 (C), 130.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (3 x CH), 127.6 (CH), 127.2 (2 x CH), 119.5 (CH₂), 115.5 (d, *J* = 21.2; 2 x CH), 64.3 (CH), 63.6 (CH), 51.1 (CH₂), 50.8 (CH₂), 50.7 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para $C_{22}H_{25}NO_3$: 351.1834; encontrado: 351.1829.

cis-N-alil-2-(4-clorofenil)-6-fenilpiperidin-4-



Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 15% (49 mg)

dr= 98:2

P.f= 141-145 °C

Rf: 0.27 (Hx:AE 10:1)

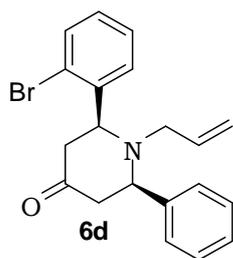
Fórmula empírica: $C_{20}H_{20}ClNO_2$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm})= 7.46-7.28$ (m; 9H), 5.79-5.68 (m; 1H), 5.04 (dt, $J = 10.3, 0.9$; 1H), 4.63 (dd, $J = 16.9, 0.9$; 1H), 3.93 (dt, $J = 11.8, 3.7$; 2H), 3.03-2.90 (m; 2H), 2.81-2.70 (m; 2H), 2.53-2.46 (m; 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm})= 206.8$ (CO), 142.3 (C), 141.1 (C), 133.2 (C), 130.4 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.3 (2 x CH), 119.8 (CH_2), 64.5 (CH), 63.8 (CH), 51.3 (CH_2), 50.8 (CH_2), 50.7 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $C_{20}H_{20}ClNO_2$: 325.1233; encontrado: 325.1230.

cis-N-alil-2-(2-bromofenil)-6-fenil-piperidin-4-ona



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 15% (56 mg)

dr= 95:5

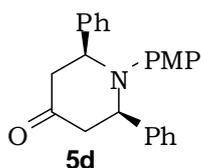
Rf: 0.53 (Hx:AE 10:1)

Fórmula empírica: C₂₀H₂₀BrNO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.46–7 (m, 9 H), 5.79–5.56 (m, 1 H), 5.06 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 10, 5.1 Hz, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1 H), 2.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 11.8 Hz, 1 H), 2.57 (m, 2 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm) = 206.65 (CO), 142.55 (C), 141.37 (C), 133.12 (CH), 130.78 (CH), 129.30 (CH), 128.86 (2 CH), 128.82 (CH), 128.18 (CH), 127.73 (CH), 127.38 (2 CH), 122.87 (C), 120.03 (CH₂), 64.12 (CH), 62.40 (CH), 51.64 (CH₂), 50.71 (CH₂), 48.77 (CH₂).

***meso*-N-(4-metoxifenil)-2,6-difenilpiperidin-4-ona**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 14% (50 mg)

dr= 90:10

Rf: 0.26 (Hx:AE 8:1)

Fórmula empírica: C₂₄H₂₃NO₂

Capítulo 1

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.38-7.16 (m; 10H), 6.82 (d, *J* = 10.5; 2H), 6.45 (d, *J* = 10.5; 2H), 4.52 (dd, *J* = 10.8, 3.3; 2H), 3.56 (s; 3H), 3.12-2.91 (m; 2H), 2.75 (dd, *J* = 10,8, 3,3; 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm) = 207.4 (CO), 158.9 (C), 142.5 (2 x C), 134.8 (C), 128.9 (4 x CH), 128.5 (4 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 114.0 (2 x CH), 64 (2 x CH), 55.9 (CH₃), 50.9 (2 x CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₄H₂₃NO₂: 357.1729; encontrado: 357.1735.

II.2 Síntesis de isoquinuclidinonas 9.

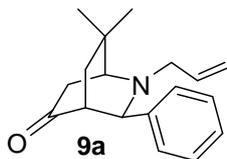
A una disolución formada por el correspondiente aldehído **2** (1 mmol, 1 equiv.) y la amina **3** (1 mmol, 1 equiv.) en metanol (4 ml), se añade L-Prolina **4a** (30% mol) y la cetona α,β -insaturada **1** (4 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante siete días. Una vez finalizado el proceso, se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se añade CH_2Cl_2 al crudo de reacción y se lava con brine (3 x 10 mL). La capa orgánica se seca con Mg_2SO_4 , se concentra y se purifica por cromatografía flash de columna (sílica gel, mezclas de Hx/EtOAc). De esta forma se obtienen las isoquinuclidinonas **9** deseadas.

Se observa una descomposición parcial de los productos después de un almacenamiento prolongado.

El compuesto **9I** ha sido descrito previamente en la bibliografía.¹⁶⁹

¹⁶⁹ a) G. Babu, P. Perumal, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1627. b) G. Shanti, P. Perumal, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1319. c) U. Constantino, F. Fringuelli, M. Orrù, M. Nocchetti, O. Piermatti, F. Pizzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1214.

(exo)-2-alil-7.7-dimetil-3-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 77% (207 mg)

Rf: 0.46 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₃NO

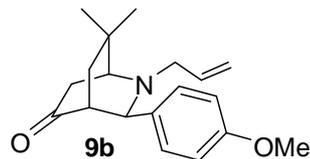
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.49 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.15 (m 2H), 3.87 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14, 8.6 Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 18.6, 2.8 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.65 (dd *J* = 13.5, 1.86 Hz, 1H), 1.33 (s 3H), 1.30 (dd, *J* = 13.7, 4 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 216.08 (C), 140.35 (C), 136.15 (CH), 128.34 (2 x CH), 127.44 (2 x CH), 127.07 (CH), 117.40 (CH₂), 62.92 (CH), 59.59 (CH), 55.62 (CH₂), 53.49 (CH), 34.63 (C), 34.42 (CH₂), 33.88 (CH₂), 28.19 (CH₃), 27.73 (CH₃).

HPLC (37% ee). (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ= 205.7): isómero mayoritario: t_R = 5.3 min.; isómero minoritario: t_R = 5.8 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₃NO: 269.17742; encontrado: 269.177260.

(exo)-2-alil-3-(4-metoxifenil)-7.7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona



Rf: 0.52 (Hx:AE 5:1)

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₉H₂₅NO₂

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 43% (129 mg)

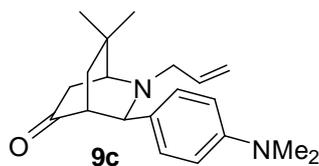
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.41 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 8.7, 13.8 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 18.6, 2.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 13.5, 1.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (dd, *J* = 13.5, 4.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 215.64 (C), 158.46 (C), 135.61 (CH), 131.58 (C), 127.80 (2 x CH), 116.67 (CH₂), 113.15 (2 x CH), 61.79 (CH), 59.04 (CH), 54.95 (CH₂), 55.58 (CH₃), 53.05 (CH), 34.01 (C), 343.77 (CH₂), 33.22 (CH₂), 27.58 (CH₃), 27.11 (CH₃).

HPLC (24% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ= 199.4): isómero mayoritario: t_R = 8.8 min.; isómero minoritario: t_R = 10.7 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₅NO₂: 299.1885; encontrado: 299.1889.

(exo)-2-alil-3-(4-(dimetilamino)fenil)-7,7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9c)



Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento: 65% (207 mg)

Rf: 0.42 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: C₂₀H₂₈N₂O

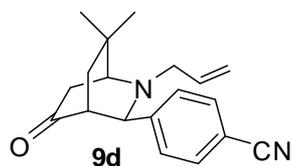
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.89 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 8.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.75 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 18.9, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 18.6, 2.7 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.74 (dd, *J* = 13.5, 1.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 0.92 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 216.86 (C), 149.90 (C), 136.57 (CH), 128.25 (2 x CH), 127.91 (C), 117.28 (CH₂), 112.50 (2 x CH), 62.50 (CH), 59.67 (CH), 55.60 (CH₂), 53.90 (CH), 40.67 (2 x CH₃), 34.72 (C), 34.45 (CH₂), 34.03 (CH₂), 28.28 (CH₃), 27.82 (CH₃).

HPLC (10% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 99:1, flujo 0.5 ml/min, λ= 257.9): isómero mayoritario: t_R = 22.5 min.; isómero minoritario: t_R = 25.1 min.

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₈N₂O: 312.2202; encontrado: 312.2206.

(exo)-4-(2-alil-7,7-dimetil-5-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzocitrilo (9d)



Aspecto: Aceite marrón

Rf: 0.42 (Hx:AE 5:1)

Rendimiento: 29% (85 mg)

Fórmula empírica: C₁₉H₂₂N₂O

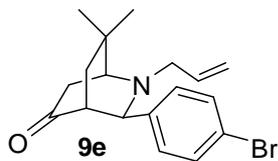
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.67 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5.86 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.10 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 15 Hz; 1H), 1.32 (m, 4H), 0.93 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 214.79 (C), 146.42 (C), 135.45 (C), 132.34 (2 x CH), 128.27 (2 x CH), 118.82 (C), 118.11 (CH₂), 111.10 (C), 63.03 (CH), 59.86 (CH), 55.95 (CH₂), 53.01 (CH), 34.70 (CH₂), 34.59 (CH₂), 33.90 (C), 28.28 (CH₃), 27.69 (CH₃).

HPLC (33% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ= 222.1): isómero mayoritario: t_R = 14.4 min.; isómero minoritario: t_R = 38.6 min.

MS (APCI): calculado para C₁₉H₂₂N₂O: 294.17; encontrado: 295.1.

(exo)-2-alil-3-(4-bromofenil)-7,7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9e)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 45% (155 mg)

Rf: 0.5 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₂BrNO

Capítulo 1

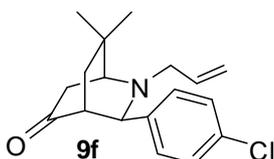
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.86 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 18.6, 2.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.61 (dd, *J* = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.91 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 215.55 (C), 139.57 (C), 135.87 (CH), 131.57 (2 x CH), 129.23 (2 x CH), 120.94 (C), 117.75 (CH₂), 62.62 (CH), 59.78 (CH), 55.77 (CH₂), 53.34 (CH), 34.70 (C), 34.52 (CH₂), 33.87 (CH₂), 28.27 (CH₃), 27.81 (CH₃).

HPLC (28% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ= 222.4): isómero mayoritario: t_R = 7.9 min.; isómero minoritario: t_R = 17.0 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₂BrNO: 349.0864; encontrado: 349.0857.

(*exo*)-2-alil-3-(4-clorofenil)-7,7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (**9f**)



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 30% (91 mg)

R_f: 0.37 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₂ClNO

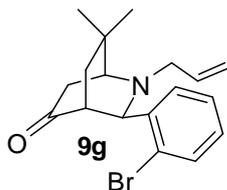
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.42 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 18.7, 2.4 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 13.5, 1.8 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 0.92 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 215.56$ (C), 139.05 (C), 135.92 (CH), 132.88 (C), 128.86 (2 x CH), 128.65 (2 x CH), 117.74 (CH_2), 62.61 (CH), 59.83 (CH), 55.80 (CH_2), 53.43 (CH), 34.73 (C), 34.54 (CH_2), 33.89 (CH_2), 28.30 (CH_3), 27.83 (CH_3).

HPLC (33% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, $\lambda = 219.5$): isómero mayoritario: $t_R = 11.3$ min.; isómero minoritario: $t_R = 17.5$ min.

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}$: 303.1390; encontrado: 303.1399.

(exo)-2-alil-3-(2-bromofenil)-7,7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9g)



Aspecto: Aceite naranja oscuro.

Rendimiento: 41% (142 mg)

Rf: 0.58 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}$

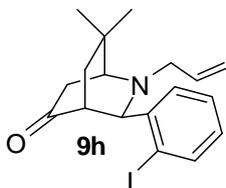
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.94$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.77 (dd, $J = 18.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 13.6, 1.2$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 0.93 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 215.33 (C), 138.25 (C), 135.93 (CH), 133.36 (CH), 129.71 (CH), 128.78 (CH), 127.19 (CH), 124.07 (C), 117.73 (CH₂), 62.72 (CH), 59.82 (CH), 55.67 (CH₂), 49.81 (CH), 34.54 (CH₂), 34.40 (C), 34.04 (CH₂), 28.31 (CH₃), 27.65 (CH₃).

HPLC (51% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.2 ml/min, λ= 223.1): isómero mayoritario: t_R = 27.1 min.; isómero minoritario: t_R = 24.6 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₂BrNO: 347.0885; encontrado: 347.0899.

(exo)-2-alil-3-(2-iodofenil)-7,7-dimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9h)



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 15% (30 mg)

Rf: 0.36 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₂I₁NO

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.87 (m, 2H), 7.41 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.17 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 8 Hz; 1H), 3.94 (s, 1H), 3.05 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.75 (dd, J = 14, 1.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.40 (dd, J = 14, 1.9 Hz, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

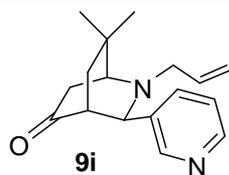
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 213.25 (C), 142.94 (C), 139.72 (CH), 136.45 (CH), 129.30 (CH), 128.35 (CH), 128.29 (CH), 117.02 (CH₂), 99.85 (C), 69.03 (CH), 59.32

(CH), 56.73 (CH₂), 51.92 (CH), 45.46 (CH₂), 38.01 (CH₂), 36.58 (C), 31.86 (CH₃), 30.87 (CH₃).

HPLC (60% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ= 204.8): isómero mayoritario: t_R = 7.43 min.; isómero minoritario: t_R = 6.45 min.

MS (ESI): calculado para C₁₈H₂₂INO: 395.07; encontrado: 396.0.

(exo)-2-alil-7,7-dimetil-3-(piridin-3-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9i)



Aspecto: Aceite naranja oscuro.

Rendimiento: 27% (73 mg)

Rf: 0.44 (Hx:AE:Et₃N 5:4:1)

Fórmula empírica: C₁₇H₂₂N₂O

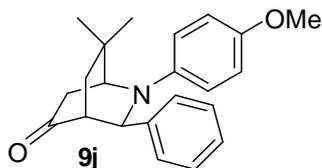
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.54 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (d, J = 21 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 15 Hz, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 214.73 (C), 160.43 (C), 149.70 (CH), 136.35 (CH), 135.84 (CH), 121.96 (CH), 121.52 (CH), 117.67 (CH₂), 64.79 (CH), 60.03 (CH), 56.03 (CH₂), 51.06 (CH), 34.66 (2 x CH₂), 34.46 (C), 28.46 (CH₃), 27.79 (CH₃).

HPLC (30% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, λ= 202.8): isómero mayoritario: t_R = 20.20 min.; isómero minoritario: t_R = 25.57 min.

MS (APCI): calculado para C₁₇H₂₂N₂O: 270.17; encontrado: 271.1.

2-(4-metoxifenil)-7,7-dimetil-3-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 30% (100 mg)

Rf: 0.31 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₂₂H₂₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.24 (m, 5H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.85 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14, 2.4 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

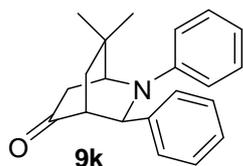
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 211.97 (C), 151.24 (C), 142.31 (C), 141.42 (C), 128.88 (2 x CH), 127.50 (CH), 125.97 (2 x CH), 114.69 (2 x CH), 114.03 (2 x CH), 62.14

(CH), 59.85 (CH), 55.58 (CH₃), 54.86 (CH), 43.11 (CH₂), 38.98 (CH₂), 36.69 (C), 30.82 (CH₃), 29.50 (CH₃).

HPLC (20% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ = 232.6): isómero mayoritario: t_R = 12.8 min.; isómero minoritario: t_R = 15.8 min.

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₅NO₂: 335.1885; encontrado: 335.1896.

(exo)-7,7-dimetil-2,3-difenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9k)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 30% (91 mg)

Rf: 0.55 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 7.37 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m; 2H), 6.78 (d, J = 9 Hz, 3H), 4.83 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 1.76 (dd, J = 12 Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

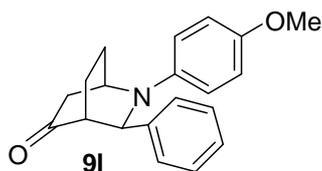
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)= 214.50 (C), 148.43 (C), 138.96 (C), 129.06 (2 x CH), 128.58 (2 x CH), 127.2 (CH), 127.18 (2 x CH), 118.72 (CH), 115.63 (2 x CH), 63.20

(CH), 59.58 (CH), 53.59 (CH), 39.45 (CH₂), 34.76 (C), 34.04 (CH₂), 28.77 (CH₃), 28.45 (CH₃).

HPLC (5% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 99:1, flujo 0.3 ml/min, λ = 255.8): isómero mayoritario: t_R = 44.3 min.; isómero minoritario: t_R = 47.92 min.

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₃NO: 305.1780; encontrado: 305.1780.

(exo)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9I)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 40% (123 mg)

Rf: 0.57 (Hx:AE 1:1)

Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO

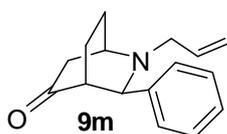
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 7.41 (m, J = 8.2; 4H), 7.31 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 14, 1.1 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)= 213.83 (C), 152.00 (C), 142.64 (C), 140.42 (C), 128.75 (2 x CH), 127.33 (CH), 126.22 (2 x CH), 114.83 (2 x CH), 114.26 (2 x CH), 62.62 (CH), 55.62 (CH₃), 51.02 (CH), 48.86 (CH), 41.90 (CH₂), 26.28 (CH₂), 16.35 (CH₂).

HPLC (64% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, $\lambda=203.4$): isómero mayoritario: $t_R = 18.4$ min.; isómero minoritario: $t_R = 19.4$ min.

EMAR (IE): calculado para $C_{21}H_{23}NO$: 307.1572; encontrado: 307.1572.

exo)-2-alil-3-fenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ona (9m)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 12% (30 mg)

Rf: 0.50 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: $C_{16}H_{19}NO$

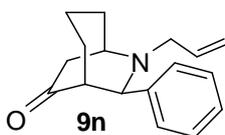
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm})= 7.51$ (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (m; 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm})= 215.58$ (C), 141.19 (C), 136.19 (CH), 128.35 (2 x CH), 127.29 (2 x CH), 127.18 (CH), 116.93 (CH_2), 63.82 (CH), 56.80 (CH_2), 51.65 (CH), 50.30 (CH), 38.47 (CH_2), 27.74 (CH_2), 16.38 (CH_2).

HPLC (27% ee) (Daicel Chiralpak ODH, hexano/ 2-propanol 99:1, flujo 0.8 ml/min, $\lambda = 207.6$): isómero mayoritario: $t_R = 8.8$ min.; isómero minoritario: $t_R = 9.2$ min.

EMAR (IE): calculado para $C_{16}H_{19}NO$: 241.1461; encontrado: 241.1459.

(exo)-6-alil-7-fenil-6-azabicyclo[3.2.2]nonan-8-ona (9n)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 49% (125 mg)

Rf: 0.41 (Hx:AE 10:1)

Fórmula empírica: $C_{17}H_{21}NO$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.48$ (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.27 (m; 1H), 5.91 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.43 (m 1H), 3.16 (dd, $J = 14.4$, 2 Hz 1H), 3.08 (dd, $J = 14.4$, 7.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 18.4$, 4.8 Hz; 1H), 2.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.44 (m; 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 214.52$ (C), 141.31 (C), 136.21 (CH), 128.39 (2 x CH), 127.67 (2 x CH), 127.11 (CH), 117.18 (CH_2), 64.37 (CH), 57.18 (CH_2), 55.04 (CH), 51.20 (CH), 38.83 (CH_2), 36.49 (CH_2), 23.56 (CH_2), 20.22 (CH_2).

HPLC (32% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.6 ml/min, $\lambda=211.0$): isómero mayoritario: $t_R = 7.6$ min.; isómero minoritario: $t_R = 9.4$ min.

EMAR (IE): calculado para $C_{17}H_{21}NO$: 255.1623; encontrado: 255.1632.

III. CAPÍTULO 2: Proceso auto-tándem catalizado por Pd entre β -aminocetonas y *o*-dihaloarenos: combinación de organocatálisis y catálisis con metales de transición.

III.1 Síntesis de las β -aminocetonas 10 y 17.

III.1.A β -aminocetonas 10a-k

Las β -aminocetonas **10a-k** se prepararon siguiendo la metodología descrita en la bibliografía aunque con ligeras modificaciones.

– Síntesis racémica.

A una disolución de la cetona correspondiente **1** (20 mmol, 2 equiv.) en 20 mL de DMSO se le añade Prolina racémica **4a** (30% mol), formaldehído en disolución acuosa al 35% (10 mmol, 1equiv.) y la amina aromática **3** (11 mmol, 1.1 equiv.). La disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 16-48 horas con agitación. Se monitoriza por TLC. Cuando la reacción finaliza, se extrae con agua (40 mL) y acetato de etilo (2 x 40 mL); las fracciones orgánicas se unen y se extraen una vez más con HCl 1M (3 x 30 ml), recogiendo la fase orgánica sobre una disolución de NaOH saturada en un baño de hielo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Mg₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de Hx/AcOEt para obtener las β -aminocetonas racémicas **10a-k** puras.

Otra metodología empleada para obtener las β -aminocetonas **10a-k** ha sido calentando la mezcla de reacción a 46 °C durante 2.5h bajo irradiación por microondas. A continuación se sigue el mismo protocolo empleado para la síntesis a temperatura ambiente.

– Síntesis enantiopura.

El protocolo seguido es el mismo que en la síntesis racémica pero empleando L-Prolina como catalizador del proceso. En la bibliografía se describe que las β -aminocetonas enantiopuras experimentan procesos de racemización cuando se encuentran aisladas. Debido a esto, cuando la reacción finaliza, la mezcla se diluye en Et₂O (3 x 100 ml) y se extrae con agua (40 ml). La fase orgánica puede mantenerse en disolución durante cierto tiempo por debajo de 5 °C ó debe ser empleada inmediatamente para el siguiente paso. El exceso enantiomérico de las correspondientes β -aminocetonas ha sido medido en una alícuota de la disolución final.

III.1.B β -aminocetonas 10l-10m

Las β -aminocetonas **10l-10m** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía a una escala de 5 mmol empleando como catalizador el (*R*)-1,1'-Binaftil-2,2'-diilhidrogenofosfato.

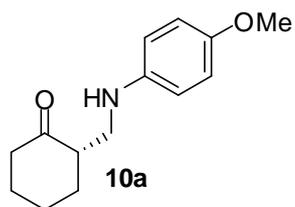
III.1.B β -aminocetonas 17a-d

Las β -aminocetonas **17a-d** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía a una escala de 5 mmol.

III.2 Caracterización de las β -aminocetonas 10 y 17.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **10a**, **10c** y **10i** pueden encontrarse en la bibliografía.¹ El compuesto **10l** también ha sido previamente descrito.

2[(4-metoxifenilamino)metil]ciclohexanona (10a)



Aspecto: Sólido marrón.

Rendimiento: 89% (2.07 g)

P.f= 53-55 °C

Rf: 0.40 (Hx:AE 10:1)

Fórmula empírica: C₁₄H₁₉NO₂

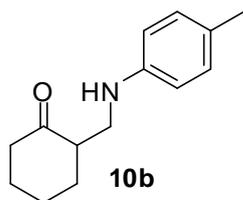
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 213.35 (C), 152.15 (C), 142.30 (C), 114.92 (2 x CH), 114.46 (2 x CH), 55.81 (CH₃), 49.78 (CH), 45.08 (CH₂), 42.26 (CH₂), 32.10 (CH₂), 27.76 (CH₂), 24.89 (CH₂).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, λ= 243.0): isómero mayoritario: t_R = 27.31 min.; isómero minoritario: t_R = 34.0 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₉NO₂: 233.1416; encontrado: 233.1419.

2-[(4-tolilamino)metil]ciclohexanona (10b)



Aspecto: Sólido rojo oscuro.

Rendimiento: 62% (1.35 g)

P.f= 54-56 °C

Rf: 0.47 (Hx:AE 2:1)

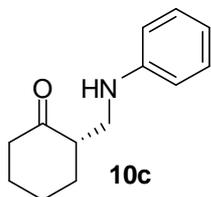
Fórmula empírica: C₁₄H₁₉NO

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.49 (ddd, *J* = 25.0, 12.5, 3.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 213.30 (C), 145.75 (C), 129.77 (2 x CH), 126.59 (C), 113.19 (2 x CH), 49.75 (CH), 44.26 (CH₂), 42.26 (CH₂), 32.08 (CH₂), 27.78 (CH₂), 24.89 (CH₂), 20.36 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₉NO: 217.1467; encontrado: 217.1467.

2-[(fenilamino)metil]ciclohexanona (10c)



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 95% (1.93 g)

P.f= 85-87 °C

Rf: 0.28 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₁₃H₁₇NO

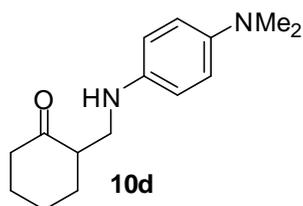
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.17 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (td, *J* = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.31 (td, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.49 (ddd, *J* = 25.0, 12.5, 3.7 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 213.24 (C), 148.04 (C), 129.29 (2 x CH), 117.31 (CH), 112.92 (2 x CH), 49.82 (CH), 43.82 (CH₂), 42.27 (CH₂), 32.07 (CH₂), 27.79 (CH₂), 24.90 (CH₂).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IC, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, λ = 206.9): isómero mayoritario: t_R = 21.4 min.; isómero minoritario: t_R = 22.5 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₃H₁₇NO: 203.1310; encontrado: 203.1313.

2-[(4-(dimetilamino)fenilamino)metil]ciclohexanona (10d)



Aspecto: Sólido marrón.

Rendimiento: 96% (2.36 g)

P.f= 103-105 °C

Rf: 0.22 (Hx:AE 1:1)

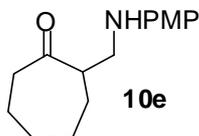
Fórmula empírica: C₁₅H₂₂N₂O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.63 (td, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.69 – 1.65 (m, 2H), 1.49 (ddd, *J* = 24.5, 12.1, 3.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 213.35 (C), 144.22 (C), 140.44 (C), 115.82 (2 x CH), 114.67 (2 x CH), 49.75 (CH), 45.15 (CH₂), 42.19 (2 x CH₃), 32.06 (CH₂), 27.72 (CH₂), 24.84 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₂N₂O: 246.1732; encontrado: 246.1730.

2-[(4-methoxyphenylamino)methyl]cycloheptanone (10e)



Aspecto: Aceite naranja oscuro.

Rendimiento: 89% (2.2 g)

Rf: 0.5 (Hx:AE 5:1)

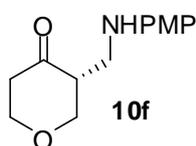
Fórmula empírica: C₁₅H₂₁NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 4H), 1.71 – 1.55 (m, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 215.61 (C), 152.04 (C), 142.06 (C), 114.79 (2 x CH), 114.31 (2 x CH), 55.66 (CH₃), 51.13 (CH), 46.61 (CH₂), 43.31 (CH₂), 29.32 (2 x CH₂), 28.65 (CH₂), 23.90 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₁NO₂: 247.1572; encontrado: 247.1577.

3-[(4-metoxifenilamino)metil]dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10f)



Aspecto: Aceite rojo.

Rendimiento: 40% (0.94 g)

Rf: 0.13 (Hx:AE 1:1)

Fórmula empírica: C₁₃H₁₇NO₃

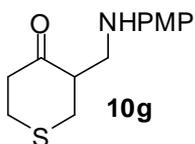
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.76 – 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 9.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 15.1, 9.0, 6.4 Hz, 1H), 2.41 (dt, *J* = 14.5, 3.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 207.99 (C), 152.01 (C), 141.64 (C), 114.61 (2 x CH), 114.11 (2 x CH), 70.51 (CH₂), 67.95 (CH₂), 55.39 (CH₃), 50.52 (CH), 41.99 (CH₂), 41.48 (CH₂).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IC, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, $\lambda = 203.4$): isómero mayoritario: $t_R = 35.5$ min.; isómero minoritario: $t_R = 37.2$ min.

EMAR (IE): calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235.1208; encontrado: 235.1207.

3-[(4-metoxifenilamino)metil]dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10g)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 71% (1.78 g)

Rf: 0.55 (Hx:AE 3:1)

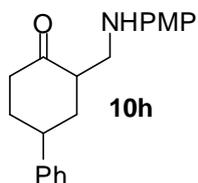
Fórmula empírica: $C_{13}H_{17}NO_2S$

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm)= 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 7.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 3H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 2H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm)= 210.09 (C), 152.32 (C), 141.73 (C), 114.93 (2 x CH), 114.39 (2 x CH), 55.75 (CH_3), 52.07 (CH), 44.63 (CH_2), 44.09 (CH_2), 33.84 (CH_2), 30.62 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $C_{13}H_{17}NO_2S$: 251.0980; encontrado: 251.0987.

2-[(4-metoxifenilamino)metil]-4-fenilciclohexanona (10h)



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 42% (1.30 g)

Rf: 0.60 (Hx:AE 3:1)

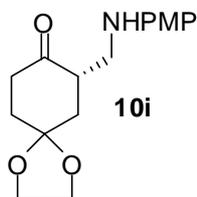
Fórmula empírica: C₂₀H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 3.11 (dt, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 212.42 (C), 152.93 (C), 144.22 (C), 140.84 (C), 128.60 (2 x CH), 126.68 (2 x CH), 126.61 (2 x CH), 115.41 (CH), 114.93 (2 x CH), 55.74 (CH₃), 48.65 (CH), 45.73 (CH₂), 42.92 (CH), 41.78 (CH₂), 39.14 (CH₂), 34.67 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₃NO₂: 309.1729; encontrado: 309.1721.

7-[(4-metoxifenilamino)metil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (10i)



Aspecto: Sólido marrón.

Rf: 0.44 (Hx:AE:Tolueno 1:1:1)

Rendimiento: 54% (1.56 g)

Fórmula empírica: C₁₆H₂₁NO₄

P.f= 59-62 °C

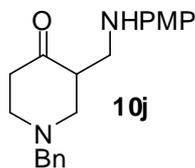
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 14.4, 4.6, 3.5 Hz, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 3H), 1.87 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 211.74 (C), 152.12 (C), 142.18 (C), 114.84 (2 x CH), 114.40 (2 x CH), 107.18 (C), 64.73 (CH₂), 64.55 (CH₂), 55.71 (CH₃), 45.91 (CH), 44.73 (CH₂), 38.69 (CH₂), 38.32 (CH₂), 34.39 (CH₂).

HPLC (89% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ etanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, λ= 199.6): isómero mayoritario: t_R = 24.5 min.; isómero minoritario: t_R = 26.04 min.

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₂₁NO₄: 291.1471; encontrado: 291.1471.

1-benzyl-3-[(4-methoxyphenylamino)methyl]piperidin-4-one (10j)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 68% (2.28 g)

Rf: 0.28 (Hx:AE 2:1)

Capítulo 2

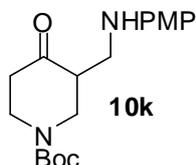
Fórmula empírica: C₂₀H₂₄N₂O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.43 – 7.31 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 210.43 (C), 151.94 (C), 141.83 (C), 137.86 (C), 128.61 (2 x CH), 128.19 (2 x CH), 127.13 (CH), 114.63 (2 x CH), 114.18 (2 x CH), 61.52 (CH₂), 56.48 (CH₂), 55.45 (CH₃), 52.91 (CH₂), 48.75 (CH), 43.28 (CH₂), 40.75 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₄N₂O₂: 324.1838; encontrado: 324.1848.

tert-butil 3-[(4-metoxifenilamino)metil]-4-oxopiperidin-1-carboxilato



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 54% (1.80 g)

P.f= 117-120 °C

Rf: 0.57 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₆N₂O₄

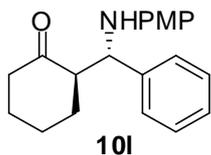
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H),

3.26 (dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.77 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 209.39$ (C), 154.52 (C), 152.43 (C), 141.49 (C), 114.93 (2 x CH), 114.57 (2 x CH), 80.63 (C), 55.74 (CH_3), 49.31 (CH), 42.77 (3 x CH_2), 40.73 (CH_2), 28.31 (3 x CH_3).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 334.1893; encontrado: 334.1894.

2-[(4-metoxifenilamino)(fenil)metil]ciclohexanona



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 27% (0.42 g)

Dr *anti:syn* 1:0.4

Rf: 0.31 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

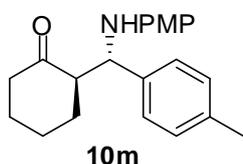
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) (diastereómero mayoritario): $\delta(\text{ppm}) = 7.37$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 12.7, 7.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.00 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.65 (m, 2H).

Capítulo 2

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 212.95 (C), 152.14 (C), 141.83 (C), 141.36 (C), 128.43 (2 x CH), 127.35 (2 x CH), 127.13 (CH), 115.17 (2 x CH), 114.64 (2 x CH), 58.98 (CH), 57.51 (CH), 55.65 (CH₃), 41.74 (CH₂), 31.20 (CH₂), 27.89 (CH₂), 23.64 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₃NO₂: 309.1729; encontrado: 309.1725.

2-[(4-metoxifenilamino)(fenil)metil]ciclohexanona



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 24% (0.39 g)

Dr *anti:syn* 1:0.45

Rf: 0.4 (Hx:AE 3:1)

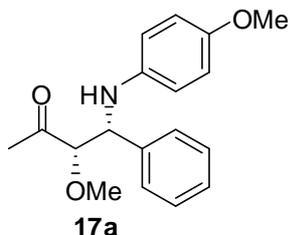
Fórmula empírica: C₂₁H₂₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.32): δ(ppm)= 7.34 – 7.31 (m, 2.64H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2.64H), 6.76 – 6.69 (m, 2.64H), 6.63-6.58 (m, 2.64H), 4.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.32H), 4.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3.96H), 2.78-2.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1.32H), 2.49-2.46 (m, 1.32H), 2.34 (m, 5.28H), 1.90-1.83(m, 4.50H), 1.75 – 1.52 (m, 3.90H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 212.25 (C), 151.60 (C), 141.19 (C), 138.45 (C), 136.05 (C), 128.65 (2 x CH), 126.86 (2 x CH), 114.70 (2x CH), 114.15 (2 x CH), 58.05 (CH), 57.04 (CH), 55.01 (CH₃), 41.12 (CH₂), 30.61 (CH₂), 27.47 (CH₂), 23.07 (CH₂), 20.56 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₅NO₂: 323.1885; encontrado: 323.1874.

3-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)-4-fenilbutan-2-ona (17a)



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 55% (0.82 g)

Dr *anti:syn* 1:0.7

P.f= 72-80 °C

Rf: 0.60 (Hx:AE 1:1)

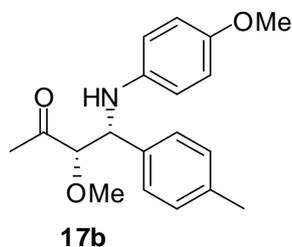
Fórmula empírica: C₁₈H₂₁NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.7): δ(ppm)= 7.39 – 7.28 (m, 7H), 7.28 – 7.25 (m, 1.5H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1.4H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.4H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.7H), 3.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.7 H), 3.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2.1H), 3.68 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.31 (s, 2.1H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (s, 2.1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.7): δ(ppm)= 210.26 (C), 209.69 (C), 152.26 (C), 151.99 (C), 140.28 (C), 139.94 (C), 139.58 (C), 138.35 (C), 128.18 (2 x CH), 128.11 (2 x CH), 127.53 (2 x CH), 127.45 (CH), 127.10 (CH), 126.83 (2 x CH), 115.32 (2 x CH), 114.86 (2 x CH), 114.46 (2 x CH), 114.43 (2 x CH), 90.28 (CH), 89.38 (CH), 60.01 (CH₃), 59.85 (CH), 59.34 (CH₃), 59.30 (CH), 58.97 (CH₃), 55.21 (CH₃), 27.01 (CH₃), 26.18 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₁NO₃: 299.1521; encontrado: 299.1521.

3-methoxy-4-(4-methoxyphenylamino)-4-*p*-tolylbutan-2-one



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 75% (1.18 g)

Dr *anti:syn* 1:0.8

Rf: 0.62 (Hx:AE 1:1)

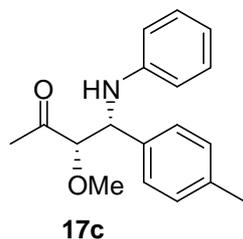
Fórmula empírica: C₁₉H₂₃NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.77): δ(ppm)= 7.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1.54H), 7.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 3.54H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.54H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.54H), 6.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.77H), 3.92 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.77H), 3.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2.31H), 3.68 (s, 3H), 3.39 (s, 2.31H), 3.31 (s, 3H), 2.32 – 2.31 (m, 5.31H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 2.31H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 210.12 (C), 152.19 (C), 140.60 (C), 136.92 (C), 136.65 (C), 129.13 (2 x CH), 126.92 (2 x CH), 115.10 (2 x CH), 114.68 (2 x CH), 90.68 (CH), 59.56 (CH₃), 59.39 (CH), 55.57 (CH₃), 27.28 (CH₃), 21.02 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₃NO₃: 313.1678; encontrado: 313.1678.

3-methoxy-4-(4-methoxyphenylamino)-4-p-tolylbutan-2-one



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 60% (0.84 g)

Dr *anti:syn* 1:0.5

P.f= 69-73 °C

Rf: 0.65 (Hx:AE 3:1)

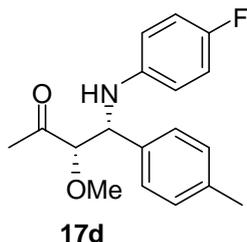
Fórmula empírica: C₁₈H₂₁NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.2): δ(ppm)= 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.2H), 3.99 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.2H), 3.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 0.6H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3.6H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 0.6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 209.86 (C), 146.41 (C), 136.88 (C), 136.47 (C), 129.10 (2 x CH), 128.98 (2 x CH), 126.77 (2 x CH), 117.65 (CH), 113.67 (2 x CH), 90.45 (CH), 59.51 (CH₃), 58.29 (CH), 27.18 (CH₃), 20.95 (CH₃).

EMAR (*IE*): calculado para C₁₈H₂₁NO₂: 283.1572; encontrado: 283.1572.

4-(4-fluorofenilamino)-3-metoxi-4-p-tolilbutan-2-ona (17d)



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 62% (0.93 g)

Dr *anti:syn* 1:0.4

P.f= 75-82 °C

Rf: 0.40 (Hx:AE 3:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₀FNO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.3): δ(ppm)= 7.25-7.20 (m, 2.6H), 7.18 – 7.09 (m, 2.6H), 6.82 – 6.76 (m, 2.6H), 6.57 – 6.50 (m, 0.6H), 6.47 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 0.6H), 3.94 (d, J = 5.1 Hz, 0.6H), 3.82 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.40 (s, 0.9H), 3.33 (s, 3H), 2.33 (s, 3.9H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (s, 0.9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 209.98 (C), 155.88 (d, J= 234, C), 142.69 (C), 137.14 (C), 136.14 (C), 129.22 (2 x CH), 126.87 (2 x CH), 115.46 (d, J=7, 2 x CH), 114.76 (d, J=7, 2 x CH), 90.43 (CH), 59.60 (CH), 59.13 (CH₃), 27.28 (CH₃), 20.98 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₀FNO₂: 301.1478; encontrado: 301.1477.

III.3 Procedimiento para la síntesis de las N-tosilhidrazonas 11 y 18.

– Síntesis racémica

Las *N*-Tosilhidrazonas **11a-11k** han sido sintetizadas siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.

Las *N*-tosilhidrazonas **11l** y **11m** se prepararon siguiendo el mismo procedimiento pero en dioxano como disolvente y para la síntesis de las *N*-tosilhidrazonas **18a-18d** fue necesario utilizar dietiléter como medio de reacción.

– Síntesis enantiopura

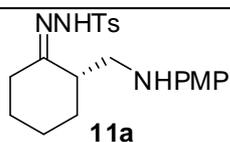
Las *N*-tosilhidrazonas enantiopuras **11a**, **11c**, **11f** y **11i** han sido preparadas sin aislamiento de la correspondiente β-aminocetona **10**. A una disolución de ésta en dietiléter se le añade tosilhidracida (1 equiv.). La mezcla se deja a temperatura ambiente y bajo agitación magnética hasta que precipita un sólido. Se filtra, se lava con dietiléter en frío y se seca bajo presión reducida.

En aquellos casos en los que la *N*-tosilhidrazona no precipita en el medio de reacción (**11f** y **11i**) se elimina el dietiléter bajo presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con mezclas de Hx/AcOEt.

En ninguno de los casos ha sido posible determinar el exceso enantiomérico de las *N*-tosilhidrazonas **11** mediante HPLC.

III.4 Caracterización de las *N*-tosilhidrazonas 11 y 18.

***N'*-{2-[(4-metoxifenilamino)metil]ciclohexiliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (**11a**)**



Aspecto: Sólido negro.

Reacción a escala de 10 mmol.

Rendimiento: 54% (2.17 g)

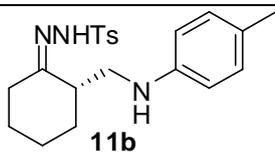
P.f= 128-131 °C

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇N₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 1.92–1.70 (m, 4H), 1.51 – 1.34 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 162.95 (C), 152.18 (C), 144.12 (C), 142.15 (C), 135.16 (C), 129.68 (2 x CH), 128.27 (2 x CH), 114.80 (2 x CH), 114.78 (2 x CH), 55.83 (CH₃), 46.48 (CH₂), 43.19 (CH), 31.55 (CH₂), 26.71(CH₂), 25.92(CH₂), 24.43 (CH₂), 21.61 (CH₃).

4-metil-*N'*-{2-[(*p*-tolilamino)metil]ciclohexiliden}benzenosulfonohidracida (11b)



Aspecto: Sólido amarillo.

Reacción a escala de 24 mmol.

Rendimiento: 54% (2.17 g)

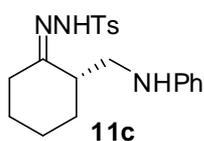
P.f= 138-139 °C

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇N₃O₂S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.31 (dd, *J* = 13.1, 8.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.52 – 1.35 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 162.77 (C), 145.77 (C), 144.14 (C), 135.13 (C), 129.68 (2 x CH), 129.59 (2 x CH), 128.26 (2 x CH), 126.36 (C), 113.26 (2 x CH), 45.40 (CH₂), 43.23 (CH), 31.44 (CH₂), 26.57 (CH₂), 25.89 (CH₂), 24.35 (CH₂), 21.58 (CH₃), 20.33 (CH₃).

4-metil-N'-{2-[(fenilamino)metil]ciclohexiliden}benzenosulfonohidrazida (11c)



Aspecto: Sólido amarillo.

Reacción a escala de 7 mmol.

Rendimiento: 55% (1.4 g)

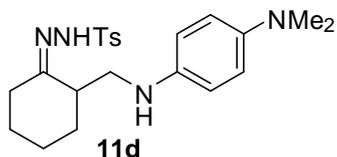
P.f= 136-138 °C

Fórmula empírica: C₂₀H₂₅N₃O₂S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.32 (dd, *J* = 13.1, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 3H), 1.55 – 1.34 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 162.68 (C), 148.15 (C), 144.16 (C), 135.10 (C), 129.68 (2 x CH), 129.09 (2 x CH), 128.24 (2 x CH), 117.03 (CH), 112.94 (2 x CH), 44.90 (CH₂), 43.33 (CH), 31.42 (CH₂), 26.61 (CH₂), 25.87 (CH₂), 24.36 (CH₂), 21.57 (CH₃).

N'-(2-{[4-(dimetilamino)fenilamino]metil}ciclohexiliden)-4-metilbenzenosulfonohidrazida (11d)



Aspecto: Sólido negro.

Reacción a escala de 15 mmol.

Rendimiento: 46% (2.88 g)

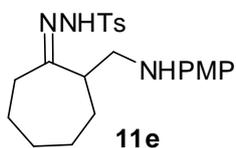
P.f= 144-147 °C

Fórmula empírica: C₂₂H₃₀N₄O₂S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.42 (m, 4H), 1.89 – 1.70 (m, 4H), 1.50 – 1.31 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 162.98 (C), 143.90 (2 x C), 140.59 (C), 135.10 (C), 129.56 (2 x CH), 128.14 (2 x CH), 115.73 (2 x CH), 114.76 (2 x CH), 46.34 (CH₂), 43.12 (CH), 42.21 (2 x CH₃), 31.47 (CH₂), 26.66 (CH₂), 25.83 (CH₂), 24.31 (CH₂), 21.50 (CH₃).

***N'*-{2-[(4-metoxifenilamino)metil]cicloheptiliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11e)**



Aspecto: Sólido gris.

Reacción a escala de 10 mmol.

Rendimiento: 62% (2.57 g)

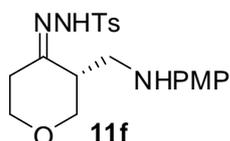
P.f= 163-166 °C

Fórmula empírica: C₂₂H₂₉N₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 4H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 163.34 (C), 152.04 (C), 144.13 (C), 142.15 (C), 135.23 (C), 129.66 (2 x CH), 128.15 (2 x CH), 114.76 (2 x CH), 114.45 (2 x CH), 55.81 (CH₃), 47.64 (CH₂), 45.16 (CH), 31.43 (CH₂), 29.80 (CH₂), 28.53 (CH₂), 27.42 (CH₂), 23.92 (CH₂), 21.58 (CH₃).

***N'*-{2-[(4-metoxifenilamino)metil]cicloheptiliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11f)**



Aspecto: Sólido marrón.

Reacción a escala de 10 mmol.

Rendimiento: 58% (2.32 g)

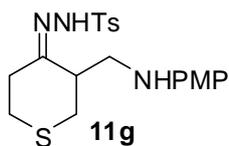
P.f= 154-157 °C

Fórmula empírica: C₂₀H₂₅N₃O₄S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 5H), 3.63 (dd, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 158.26 (C), 152.28 (C), 144.38 (C), 141.82 (C), 134.93 (C), 129.71 (2 x CH), 128.20 (2 x CH), 114.80 (2 x CH), 114.48 (2 x CH), 70.64 (CH₂), 66.36 (CH₂), 55.79 (CH₃), 44.10 (CH₂), 43.07 (CH), 26.94 (CH₂), 21.60 (CH₃).

***N'*-{3-[(4-metoxifenilamino)metil]-2H-tiopiran-4(3H,5H,6H)-iliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11g)**



Aspecto: Sólido gris.

Reacción a escala de 3 mmol.

Rendimiento: 68% (0.86 g)

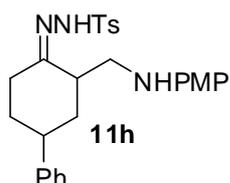
P.f= 140-142 °C

Fórmula empírica: C₂₀H₂₅N₃O₃S₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 12.9, 7.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 2.44 – 2.40 (m, 3H), 2.42 – 2.37 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 159.55 (C), 152.18 (C), 144.38 (C), 141.81 (C), 134.84 (C), 129.70 (2 x CH), 128.15 (2 x CH), 114.82 (2 x CH), 114.48 (2 x CH), 55.78 (CH₃), 45.87 (CH₂), 44.32 (CH), 32.89 (CH₂), 28.51 (CH₂), 28.08 (CH₂), 21.58 (CH₃).

***N'*-{2-[(4-metoxifenilamino)metil]-4-fenilciclohexiliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11h)**



Aspecto: Sólido blanco.

Reacción a escala de 8 mmol.

Rendimiento: 57% (2.18 g)

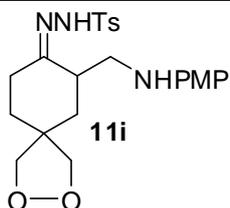
P.f= 156-157 °C

Fórmula empírica: C₂₇H₃₁N₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 2.83 – 2.81 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.89 (td, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 21.2, 8.3 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 161.82 (C), 152.12 (C), 144.64 (C), 144.26 (C), 142.26 (C), 135.03 (C), 129.73 (2 x CH), 128.54 (2 x CH), 128.31 (2 x CH), 126.62 (CH), 114.83 (2 x CH), 114.73 (2 x CH), 55.80 (CH₃), 46.18 (CH₂), 43.19 (2 x CH), 39.23 (CH₂), 33.31 (CH₂), 26.87 (CH₂), 21.60 (CH₃).

***N'*-{7-[(4-metoxifenilamino)metil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11i)**



Aspecto: Sólido gris.

Reacción a escala de 8 mmol.

Rendimiento: 40% (1.48 g)

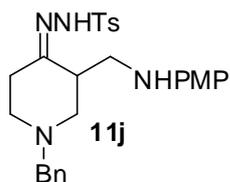
P.f= 146-148 °C

Fórmula empírica: C₂₃H₂₉N₃O₅S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.62 (dt, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 160.81 (C), 152.14 (C), 144.25 (C), 142.19 (C), 134.97 (C), 129.69 (2 x CH), 128.23 (2 x CH), 114.79 (2 x CH), 114.70 (2 x CH), 107.47 (C), 64.61 (CH₂), 64.44 (CH₂), 55.80 (CH₃), 46.15 (CH₂), 40.45 (CH), 39.05 (CH₂), 33.21 (CH₂), 23.48 (CH₂), 21.58 (CH₃).

***N'*-{1-benzil-3-[(4-metoxifenilamino)metil]piperidin-4-iliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11j)**



Aspecto: Sólido amarillo.

Reacción a escala de 7 mmol.

Rendimiento: 61% (2.1 g)

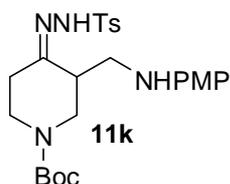
P.f= 136-138 °C

Fórmula empírica: C₂₇H₃₂N₄O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 7H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 5H), 2.33 – 2.28 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 160.16 (C), 151.99 (C), 144.15 (C), 142.17 (C), 137.91 (C), 135.06 (C), 129.62 (2 x CH), 128.82 (2 x CH), 128.34 (2 x CH), 128.16 (2 x CH), 127.28 (CH), 114.74 (2 x CH), 114.34 (2 x CH), 62.13 (CH₂), 56.45 (CH₂), 55.78 (CH₃), 51.83 (CH₂), 45.69 (CH₂), 42.38 (CH), 25.97 (CH₂), 21.56 (CH₃).

***N'*-{1-benzil-3-[(4-metoxifenilamino)metil]piperidin-4-iliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11k)**



Aspecto: Sólido amarillo claro.

Reacción a escala de 3 mmol.

Rendimiento: 55% (0.83 g)

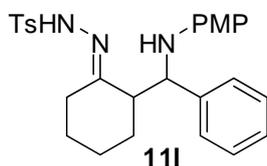
P.f= 100-104 °C

Fórmula empírica: C₂₅H₃₄N₄O₅S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 13.3, 4.3 Hz, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 154.57 (C), 152.22 (C), 144.34 (C), 143.61 (C), 141.67 (C), 134.95 (C), 129.66 (2 x CH), 128.20 (2 x CH), 114.83 (2 x CH), 114.45 (2 x CH), 80.38 (C), 55.78 (CH₃), 44.46 (3 x CH₂), 41.91 (CH), 28.32 (3 x CH₃), 25.98 (CH₂), 21.59 (CH₃).

N'-(2-((4-metoxifenilamino)(fenil)metil)ciclohexiliden)-4-metilbenzenosulfonohidracida (111)



Aspecto: Aceite marrón oscuro.

Reacción a escala de 0.64 mmol.

Rendimiento: 71% (0.22 g).

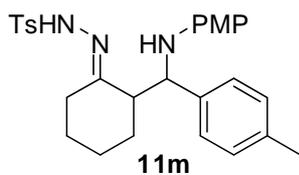
Rf: 0.35 (Hx:AE 1:1)

Fórmula empírica: C₂₇H₃₁N₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 4 Hz,

2H), 4.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.84 – 1.80 (m, 1H), 1.76-1.72 (s, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 3H).

***N'*-{2-[(4-metoxifenilamino)(*p*-tolil)metil]ciclohexiliden}-4-metilbenzenosulfonohidracida (11m)**



Aspecto: Aceite marrón oscuro.

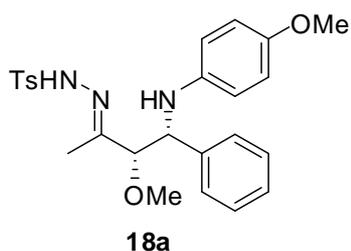
Reacción a escala de 0.64 mmol.

Rendimiento: 71% (0.22 g)

Rf: 0.30 (Hx:AE 1:1)

Fórmula empírica: C₂₈H₃₃N₃O₃S

***N'*-[3-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)-4-fenilbutan-2-iliden]-4-metilbenzenosulfonohidracida (18a)**



Aspecto: Sólido amarillo.

Reacción a escala de 1 mmol.

Rendimiento: 98% (0.45 g)

Dr *syn:anti* 1:0.6

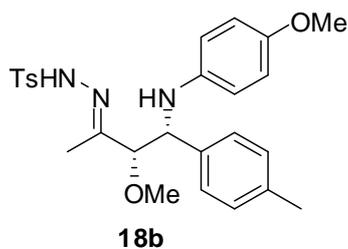
P.f= 126-128 °C (descomposición)

Fórmula empírica: C₂₅H₂₉N₃O₄S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.6): δ(ppm)= 8.02 – 7.88 (m, 3.2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1.2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 6.2H), 6.65 – 6.62 (m, 3.2H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.2H), 6.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.6H), 4.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.6, 6.2 Hz, 1.6H), 3.69 (s, 4.8H), 3.22 (s, 1.8H), 3.06 (s, 3H), 2.49 – 2.47 (m, 4.8H), 1.61 (s, 1.8H), 1.48 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 156.80 (C), 152.03 (C), 144.38 (C), 140.31 (C), 139.91 (C), 135.34 (C), 129.64 (2 x CH), 128.13 (2 x CH), 128.07 (2 x CH), 127.84 (CH), 127.63 (2 x CH), 114.79 (2 x CH), 114.58 (2 x CH), 87.17 (CH), 60.67 (CH), 57.70 (CH₃), 55.61 (CH₃), 21.56 (CH₃), 10.59 (CH₃).

***N'*-[3-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)-4-*p*-tolilbutan-2-iliden]-4-metilbenzenosulfonohidracida (18b)**



Aspecto: Sólido amarillo.

Reacción a escala de 4 mmol.

Rendimiento: 87% (1.67 g)

Dr *syn:anti* 1:0.7

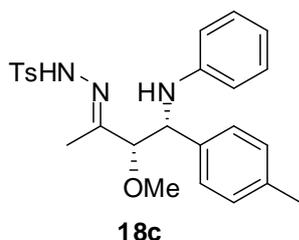
P.f= 74-78 °C (descomposición)

Fórmula empírica: C₂₆H₃₁N₃O₄S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.7): δ(ppm)= 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.4H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.4H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 6.8H), 6.64 – 6.61 (m, 3.4H), 6.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.7H), 4.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.7H), 3.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.7H), 3.68 – 3.67 (m, 5.1H), 3.19 (s, 3H), 3.05 (s, 2.1H), 2.48 (s, 2.1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 2.1H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (s, 2.1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) (mezcla de diastereómeros 1:0.7): δ(ppm)= 157.29 (C), 156.59 (C), 152.05 (C), 152.05 (C), 144.37 (C), 144.04 (C), 141.20 (C), 140.54 (C), 136.95 (C), 136.86 (C), 136.77 (C), 136.72 (C), 135.49 (2 x C), 129.71 (2 x CH), 129.60 (2 x CH), 129.02 (2 x CH), 128.93 (2 x CH), 128.12 (2 x CH), 127.92 (2 x CH), 127.64 (2 x CH), 127.16 (2 x CH), 115.21 (2 x CH), 114.93 (2 x CH), 114.65 (2 x CH), 114.62 (2 x CH), 87.33 (CH), 87.28 (CH), 65.84 (CH₃), 61.06 (CH), 60.42 (CH), 57.68 (CH₃), 57.52 (CH₃), 55.67 (CH₃), 21.64 (CH₃), 21.63 (CH₃), 21.13 (CH₃), 21.11 (CH₃), 12.38 (CH₃), 10.92 (CH₃).

***N'*-[3-metoxi-4-(fenilamino)-4-*p*-tolilbutan-2-iliden]-4-metilbenzenosulfonohidracida (18c)**



Aspecto: Sólido blanco.

Reacción a escala de 1 mmol.

Rendimiento: 95% (0.437 g)

Dr *syn:anti* 1:0.2

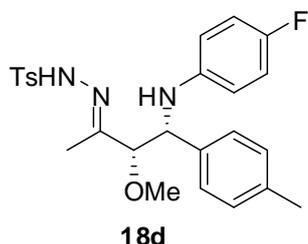
P.f= 123-125 °C (descomposición)

Fórmula empírica: C₂₅H₂₉N₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, NH, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 6H), 6.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 156.47 (C), 146.76 (C), 144.08 (C), 136.78 (C), 136.50 (C), 135.27 (C), 129.54 (2 x CH), 128.96 (2 x CH), 128.88 (2 x CH), 127.86 (2 x CH), 126.91 (2 x CH), 117.43 (CH), 113.64 (2 x CH), 87.00 (CH), 59.93 (CH), 57.58 (CH₃), 21.56 (CH₃), 21.02 (CH₃), 12.05 (CH₃).

N'-(4-(4-fluorofenilamino)-3-metoxi-4-*p*-tolilbutan-2-iliden)-4-metilbenzenesulfonohidracido (18d)



Aspecto: Sólido blanco.

Reacción a escala de 1 mmol.

Rendimiento: 50% (0.24 g)

Dr *syn:anti* 1:0.2

P.f= 130-133 °C (descomposición)

Fórmula empírica: C₂₅H₂₈FN₃O₃S

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (s NH, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 4H), 6.73 (t, *J* = 8.7 Hz,

2H), 6.33 – 6.24 (m, 2H), 4.52 (s NH, 1H), 4.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) (diastereómero mayoritario): δ (ppm)= 156.21 (C), 155.70 (d, $J=233$, C), 144.09 (C), 143.21 (C), 136.94 (C), 136.23 (C), 135.30 (C), 129.52 (2 x CH), 129.02 (2 x CH), 127.86 (2 x CH), 126.95 (2 x CH), 115.29 (d, $J= 22.2$, 2 x CH), 114.54 (d, $J=7.2$, 2 x CH), 87.03 (CH), 60.61 (CH), 57.58 (CH₃), 21.57 (CH₃), 21.04 (CH₃), 12.07 (CH₃).

III.5 Procedimiento general para el procedimiento auto-tándem catalizado por

Pd.

III.5.A Método A: partiendo de las N-tosilhidrazonas 11 y 18.

En un vial de microondas de 0.5-2 mL se añade la N-tosilhidrazona **11** ó **18** (0.27 mmol, 1.08 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil (Xphos) (16% mol), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0) (4% mol), *tert*-butóxido de litio (1.025 mmol, 4.1 equiv.), dioxano (1.5 mL), agua destilada (10 μ l), el correspondiente halogenuro de arilo **11** (0.25 mmol, 1 equiv.) y un agitador magnético triangular. El vial se sella herméticamente con un septum, se introduce en el microondas (Biotage Initiator) y se programa la reacción a una temperatura determinada (150 °C) durante el tiempo deseado (15-120 min). Cuando la reacción finaliza el vial se enfría hasta temperatura ambiente utilizando un flujo de aire comprimido. Se abre el vial y se vierte el contenido en un embudo de extracción. Se extrae con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y diclorometano (3 x 20 mL). Se separan las fases y las capas orgánicas combinadas se lavan con brine, se secan con MgSO₄ y se filtran. El disolvente se

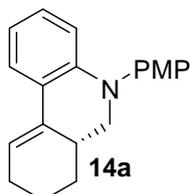
elimina a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía flash de columna sobre gel de sílice.

III.5.B Método B: partiendo de las β -aminocetona 10 y 17.

Todas las reacciones del Capítulo 2 pueden llevarse a cabo mediante un proceso “one pot” partiendo del compuesto carbonílico directamente. En un vial de microondas de 0.5-2 mL se añade *N*-tosilhidracida (0.27 mmol, 1.08 equiv.), la correspondiente β -aminocetona **10** ó **17** y el resto de componentes necesarios para el proceso auto-tándem. En este caso es necesario programar un sistema de calentamiento con dos temperaturas diferentes. En primer lugar la mezcla se calienta a 46 °C durante 30 min. Posteriormente la temperatura se sube hasta 150 °C durante 15-120 min. A continuación se sigue el protocolo general para aislar los productos finales.

III.6 Caracterización de las tetrahidrofenantridinas 14.

5-(4-metoxifenil)-5.6.6a.7.8.9-hexahidrofenantridina (14a)



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 67% (73 mg)

R_f: 0.59 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: C₂₀H₂₁NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 7.51 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.26 – 6.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.29 (t,

$J = 11.6$ Hz, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.25 (m, 1H).

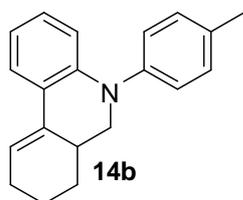
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 157.01$ (C), 144.76 (C), 141.10 (C), 133.78 (C), 127.77 (2 x CH), 127.50 (CH), 123.97 (CH), 121.77 (C), 117.75 (CH), 117.67 (CH), 114.94 (CH), 114.86 (2 x CH), 57.86 (CH_2), 55.46 (CH_3), 34.05 (CH), 27.16 (CH_2), 26.27 (CH_2), 21.66 (CH_2).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, $\lambda = 285.8$): isómero mayoritario: $t_R = 8.6$ min.; isómero minoritario: $t_R = 9.4$ min.

$[\alpha]_D^{20} = -23.16$ ($c = 0.1$ in CH_2Cl_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$: 291.1623; encontrado: 291.1620.

5-*p*-tolil-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14b)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 76% (52 mg)

Rf: 0.57 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$

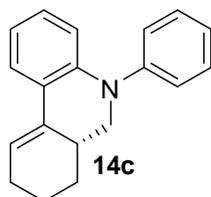
Capítulo 2

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm)= 7.54 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 3.56 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm)= 145.55 (C), 144.08 (C), 134.11 (C), 133.68 (C), 130.10 (2 x CH), 127.40 (CH), 125.69 (2 x CH), 123.92 (CH), 122.13 (C), 118.06 (CH), 117.83 (CH), 115.51 (CH), 57.47 (CH₂), 34.01 (CH), 27.08 (CH₂), 26.24 (CH₂), 21.66 (CH₂), 20.90 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₁N: 275.1674; encontrado: 275.1670.

5-fenil-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14c)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 60% (39 mg)

Rf: 0.51 (Hx:AE 9:1)

Fórmula empírica: C₁₉H₁₉N

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H),

6.28 (br s, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.67 – 1.65(m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H).

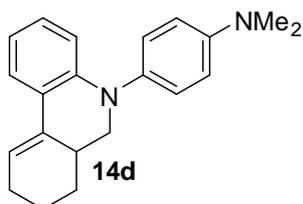
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 148.12$ (C), 143.63 (C), 133.58 (C), 129.44 (2 x CH), 127.39 (CH), 125.37 (2 x CH), 124.13 (CH), 123.93 (CH), 122.49 (C), 118.51 (CH), 118.06 (CH), 115.88 (CH), 57.24 (CH_2), 34.09 (CH), 27.04 (CH_2), 26.24 (CH_2), 21.67 (CH_2).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IC, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.3 ml/min, $\lambda = 292.3$): isómero mayoritario: $t_R = 10.7$ min.; isómero minoritario: $t_R = 13.1$ min.

$[\alpha]_D^{20} = 18.16$ ($c = 0.1$ in CH_2Cl_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}$: 261.1517; encontrado: 261.1518.

***N,N*-dimetil-4-(6a,7,8,9-tetrahidrofenantridin-5(6H)-il)anilina**



Aspecto: Sólido marrón.

Rendimiento: 76% (58 mg)

P.f= 133-136 °C

Rf: 0.34 (Hx:AE 9:1)

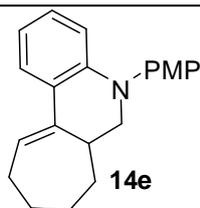
Fórmula empírica: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 3.48 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.29 – 2.28 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.21-1.17 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 148.43 (C), 145.23 (C), 137.45 (C), 133.97 (C), 127.62 (2 x CH), 127.48 (CH), 123.89 (CH), 121.43 (C), 117.39 (CH), 117.16 (CH), 114.77 (CH), 113.57 (2 x CH), 57.94 (CH₂), 40.81 (2 x CH₃), 34.04 (CH), 27.19 (CH₂), 26.27 (CH₂), 21.67 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₄N₂: 304.1939; encontrado: 304.1925.

(E)-5-(4-metoxifenil)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-ciclohepta[c]quinolina (14e)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 52% (40 mg)

Rf: 0.44 (Hx:AE 4:1)

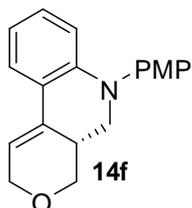
Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 11.0, 8.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.59 – 1.55 (m, 2H), 1.37 – 1.33 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 156.04 (C), 146.60 (C), 140.74 (C), 139.49 (C), 126.90 (CH), 126.53 (C), 125.76 (CH), 125.29 (2 x CH), 124.16 (CH), 119.41 (CH), 115.22 (CH), 114.61 (2 x CH), 56.58 (CH₂), 55.46 (CH₃), 42.05 (CH), 31.65 (CH₂), 31.42 (CH₂), 28.45 (CH₂), 26.08 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₃NO: 305.1780; encontrado: 305.1783.

6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-pirano[3,4-c]quinolina



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 72% (53 mg)

Rf: 0.48 (Hx:AE 2:1)

Fórmula empírica: C₁₉H₁₉NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.41

Capítulo 2

(d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.09 (m, 1H).

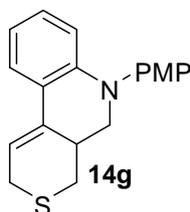
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 157.29$ (C), 144.91(C), 140.59(C), 131.71(C), 128.24(CH), 127.86(2 x CH), 123.96(CH), 119.81(C), 117.93(CH), 115.10(CH), 114.96(2 x CH), 114.62(CH), 66.79(2 x CH_2), 55.48(CH), 52.90(CH_2), 33.06(CH).

HPLC (>99% ee) (Daicel Chiralpak IC, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, $\lambda = 202.2$): isómero mayoritario: $t_R = 45.1$ min.; isómero minoritario: $t_R = 63.8$ min.

$[\alpha]_D^{20} = 50.36$ ($c = 0.1$ in CH_2Cl_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 293.1416; encontrado: 293.1414.

6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6-tetrahidro-2H-tiopirano[3,4-c]quinolina



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 41% (32 mg)

Rf: 0.46 (Hx:AE 5:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NSO}$

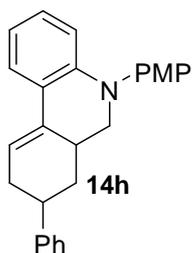
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.46$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.39 – 6.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (dt, $J = 17.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J =$

11.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.2, 10.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 157.30$ (C), 144.88 (C), 140.50 (C), 135.43 (C), 128.22 (CH), 127.92 (2 x CH), 124.45 (CH), 121.53 (C), 117.89 (CH), 114.98 (2 x CH), 114.94 (CH), 114.49 (CH), 56.65 (CH_2), 55.46 (CH_3), 34.59 (CH), 28.62 (CH_2), 26.90 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NSO}$: 309.1187; encontrado: 309.1184.

5-(4-metoxifenil)-8-fenil-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14h)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 55% (32 mg)

Rf: 0.44 (Hx:AE 5:1)

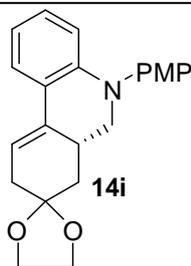
Fórmula empírica: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.56$ (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.76 – 6.68 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.03 – 3.01 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 12.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.53 (dd, $J = 23.7, 12.6$ Hz, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.12 (C), 146.53 (C), 144.87 (C), 140.95 (C), 133.64 (C), 128.48 (2 x CH₂), 127.83 (2 x CH₂), 127.78 (CH), 126.77 (2 x CH₂), 126.22 (CH), 124.16 (CH), 121.26 (C), 117.79 (CH), 117.31 (CH), 115.02 (CH), 114.93 (2 x CH), 57.62 (CH₂), 55.47 (CH₃), 39.85 (CH), 35.35 (CH), 34.99 (CH₂), 34.25 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₆H₂₅NO: 367.1936; encontrado: 367.1929.

5'-(4-metoxifenil)-6',6a',7',9'-tetrahidro-5'H-espiro{[1,3]dioxolan-2.8'-fenantridina} (14i)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 77% (67 mg)

Rf: 0.23 (Hx:AE 10:1)

Fórmula empírica: C₂₂H₂₃NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.52 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 3H), 6.71 – 6.62 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.14 (dt, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 2.64 (dt, *J* = 18.4, 3.3 Hz, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 12.5, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 1.52 (t, *J* = 12, 1H).

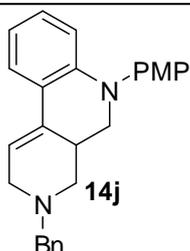
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.07 (C), 144.80 (C), 140.96 (C), 133.20 (C), 127.86 (CH), 127.72 (2 x CH), 124.29 (CH), 120.81 (C), 117.83 (CH), 115.25 (CH), 114.90 (2 x CH), 114.53 (CH), 107.85 (C), 64.53 (CH₂), 64.49 (CH₂), 57.08 (CH₂), 55.47 (CH₃), 36.69 (CH₂), 35.34 (CH₂), 33.80 (CH).

HPLC (92% ee) (Daicel Chiralpak ODH, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, $\lambda = 239.8$): isómero mayoritario: $t_R = 11.1$ min.; isómero minoritario: $t_R = 18.3$ min.

$[\alpha]_D^{20} = 36.00$ ($c = 0.1$ in CH_2Cl_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 349.1678; encontrado: 349.1668.

3-benzil-6-(4-metoxifenil)-2,3,4a,5,6-hexahidrobencof[2.7]naftiridina (14j)



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 41% (39 mg)

Rf: 0.47 (Hx:AE 2:1)

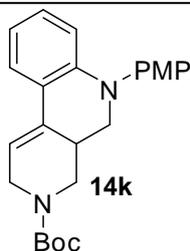
Fórmula empírica: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.48$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 3H), 6.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.13 – 3.09 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 2.00 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 157.13 (C), 144.76 (C), 140.79 (C), 132.52 (C), 129.22 (2 x CH), 128.34 (2 x CH), 128.01 (CH), 127.79 (2 x CH), 127.31 (CH), 124.21 (C), 120.43 (C), 117.82 (CH), 115.05 (CH), 114.90 (CH), 114.88 (2 x CH), 62.37 (CH₂), 55.45 (CH₃), 54.90 (CH₂), 53.73 (CH₂), 52.80 (CH₂), 33.75 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₆H₂₆N₂O: 382.2045; encontrado: 382.2045.

6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6-tetrahidrobenzo[c][2,7]naftiridin-3(2H)-carboxilato de *ter*-butilo (14k)



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 30% (29 mg)

Rf: 0.67 (Hx:AE 1:1)

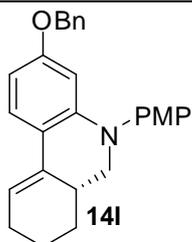
Fórmula empírica: C₂₄H₂₈N₂O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 157.21 (C), 154.77 (C), 144.93 (C), 140.51 (2 x C), 132.31 (C), 128.17 (CH), 127.66 (CH), 118.04 (CH), 115.30 (CH), 114.94 (4 x CH), 79.82 (C), 55.46 (CH₃), 53.84 (3 x CH₂), 33.37 (CH), 28.43 (3 x CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₄H₂₈N₂O₃: 392.2100; encontrado: 392.2093.

5'-(4-metoxifenil)-6',6a',7',9'-tetrahidro-5'H-espiro{[1,3]dioxolan-2.8'-fenantridina} (14I)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 90% (88 mg)

Rf: 0.59 (Hx:AE 1:1)

Fórmula empírica: C₂₇H₂₇NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9, 2H), 6.40 – 6.33 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.29 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 1H).

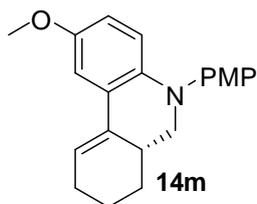
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 158.60(C), 157.09(C), 145.83(C), 140.70(C), 137.20(C), 133.36(C), 128.41(2 x CH), 127.81(2 x CH), 127.70(2 x CH), 127.47(2 x CH), 125.06(CH), 115.80(C), 115.49(CH), 114.92(2 x CH), 104.80(CH), 100.86(CH), 69.73(CH₂), 57.81(CH₂), 55.46(CH₃), 34.28(CH), 27.15(CH₂), 26.18(CH₂), 21.77(CH₂).

HPLC (96% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.5 ml/min, λ = 239.8): isómero mayoritario: t_R = 15.7 min.; isómero minoritario: t_R = 22.4 min.

[α]_D²⁰ = -40.40 (c = 0.1 in CH₂Cl₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₇H₂₇NO₂: 397.2042; encontrado: 397.2054.

2-metoxi-5-(4-metoxifenil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina



Aspecto: Aceite marrón.

Rendimiento: 41% (33 mg)

Rf: 0.40 (Hx:AE 6:1)

Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.19 (dd, *J* = 10.9, 2.5 Hz, 1H).

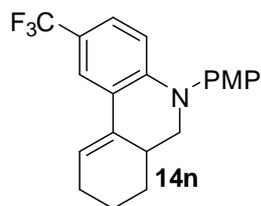
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 156.45 (C), 152.37 (C), 142.13 (C), 139.18 (C), 133.80 (C), 126.99 (2 x CH), 123.02 (C), 118.28 (CH), 117.18 (CH), 114.71 (2 x CH), 114.48 (CH), 108.30 (CH), 58.09 (CH₂), 55.73 (CH₃), 55.43 (CH₃), 34.06 (CH), 27.04 (CH₂), 26.23 (CH₂), 21.61 (CH₂).

HPLC (96% ee) (Daicel Chiralpak IA, hexano/ 2-propanol 90:10, flujo 0.8 ml/min, λ = 251.6): isómero mayoritario: t_R = 7.7 min.; isómero minoritario: t_R = 9.4 min.

$$[\alpha]_D^{20} = 77.03 \text{ (c = 0.1 in CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₃NO₂: 321.1729; encontrado: 321.1729.

5-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14n)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 71% (64 mg)

Rf: 0.44 (Hx:AE 5:1)

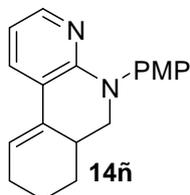
Fórmula empírica: C₂₁H₂₀F₃NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.30 (dt, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.19 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.73 (C), 147.05 (C), 139.73 (C), 132.86 (C), 128.06 (2 x CH), 125.05 (q, *J* = 268.5 Hz, C), 124.22 (d, *J* = 3.75, CH), 121.40 (d, *J* = 3.75 Hz, CH), 121.17 (C), 119.43 (CH), 118.91 (q, *J* = 32 Hz, C), 115.17 (2 x CH), 113.95 (CH), 57.63 (CH₂), 55.48 (CH₃), 33.60 (CH), 27.01 (CH₂), 26.24 (CH₂), 21.50 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₀F₃NO: 359.1497; encontrado: 359.1483.

5-(4-metoxifenil)-5,6,6a,7,8,9-hexahidrobenczo[c][1,8]naftiridina



Aspecto: Aceite rojo.

Rendimiento: 35% (26 mg)

Rf: 0.51 (Hx:AE 5:1)

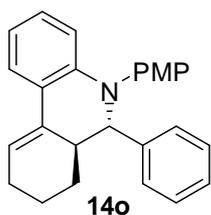
Fórmula empírica: C₁₉H₂₀N₂O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.95 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.59 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.75 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.66 – 1.64 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 156.90 (C), 147.03 (CH), 139.43 (C), 132.90 (C), 131.05 (CH), 127.42 (2 x CH), 119.40 (CH), 116.76 (C), 114.42 (2 x CH), 113.62 (CH), 109.97 (C), 56.91 (CH₂), 55.42 (CH₃), 33.58 (CH), 26.88 (CH₂), 26.10 (CH₂), 21.57 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₀N₂O: 292.1576; encontrado: 292.1565.

5-(4-metoxifenil)-6-fenil-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14o)



Aspecto: Aceite naranja oscuro.

Rendimiento: 77% (71 mg)

Rf: 0.51 (Hx:AE 5:1)

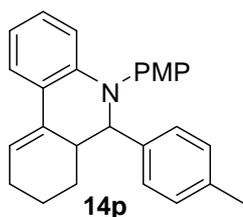
Fórmula empírica: C₂₆H₂₅NO

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 4H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.23 – 6.19 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93-6.90 (m, 1H), 2.24 – 2.22 (m, 2H), 1.74 – 1.71 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.29 – 1.25 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 160.51(C), 160.03(C), 157.37 (C), 138.56 (C), 133.66 (CH), 133.11 (C), 131.90 (CH), 130.90 (C), 129.88 (CH), 129.60 (CH), 129.44 (2 x CH), 128.82 (2 x CH), 128.74 (2 x CH), 124.86 (CH), 121.19 (CH), 114.85 (2 x CH), 77.20 (CH), 55.64 (CH₃), 28.77 (CH), 27.73(CH₂), 21.63(CH₂), 20.88 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₆H₂₅NO: 367.1936; encontrado: 367.1947.

5-(4-metoxifenil)-6-*p*-tolil-5,6,6a,7,8,9-hexahidrofenantridina (14p)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 55% (54 mg)

Rf: 0.44 (Pentano:Dietiléter 99:1)

Fórmula empírica: C₂₇H₂₇NO

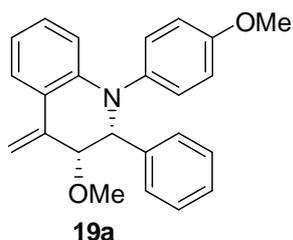
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.72 – 6.68 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.26 – 2.24 (m, 5H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.30 – 1.28 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 157.24 (C), 147.03 (C), 140.12 (C), 138.06 (C), 136.50 (C), 133.94 (C), 131.13 (2 x CH), 128.64 (4 x CH), 127.68 (CH), 124.01 (CH), 122.26 (C), 119.19 (CH), 117.87 (CH), 116.34 (CH), 114.22 (2 x CH), 71.29 (CH), 55.17 (CH₃), 40.43 (CH), 27.77 (CH₂), 26.37 (CH₂), 21.64 (CH₂), 21.10 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₇H₂₇NO: 381.2093; encontrado: 381.2091.

III.7 Caracterización de las tetrahydroquinolinas 19.

3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-metilen-2-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (19a)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 55% (54 mg)

Dr *syn:anti* 1:0.6

Rf: 0.25 (Pentano:Dietiléter 8:1)

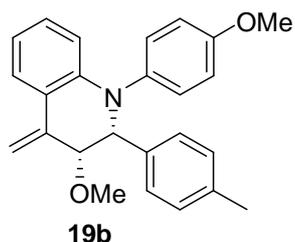
Fórmula empírica: C₂₅H₂₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 5H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 157.43 (C), 144.35 (C), 139.74 (C), 139.09 (C), 136.86 (C), 136.21 (C), 129.06 (4 x CH), 128.48 (2 x CH), 125.55 (CH), 120.05 (C), 117.35 (CH), 114.78 (2x CH), 114.05 (CH), 106.14 (CH), 79.72 (CH), 66.25 (CH), 57.89 (CH₃), 55.37(CH₃), 21.18 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₅H₂₅NO₂: 371.1885; encontrado: 371.1887.

3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-metilen-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (19b)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 50% (45 mg)

Dr *syn:anti* 1:0.5

Rf: 0.26 (Hx: AcOEt 8:1)

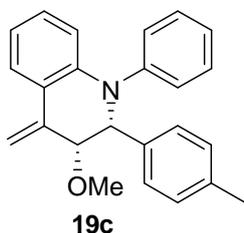
Fórmula empírica: C₂₄H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.52 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 5H), 7.05 – 7.01 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 157.44 (C), 144.32 (C), 139.62 (C), 139.23 (C), 139.05 (C), 129.04 (2 x CH), 128.67 (C), 128.65 (2 x CH), 127.64 (2 x CH), 127.35 (CH), 125.54 (CH), 120.07 (CH), 117.44 (CH), 114.77 (2 x CH), 114.12 (CH), 106.26 (CH₂), 79.68 (CH), 66.52 (CH), 57.87 (CH₃), 55.36 (CH₃).

EMAR (*IE*): calculado para C₂₄H₂₃NO₂: 357.1729; encontrado: 357.1738.

3-metoxi-4-metilen-1-fenil-2-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 89% (76 mg)

Rf: 0.46 (Hx: AcOEt 5:1)

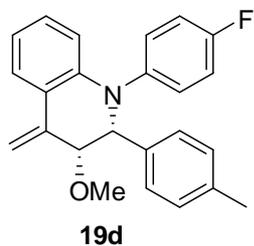
Fórmula empírica: C₂₄H₂₃NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 11.0, 8.4 Hz, 5H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ(ppm)= 146.62 (C), 143.14 (C), 139.49 (C), 136.80 (C), 136.03 (C), 129.46 (2 x CH), 128.90 (CH), 128.51 (2 x CH), 128.22 (2 x CH), 126.38 (2 x CH), 125.47 (CH), 125.06 (CH), 120.80 (C), 118.09 (CH), 114.87 (CH), 106.10 (CH₂), 79.49 (CH), 65.56 (CH), 57.93 (CH₃), 21.11 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₄H₂₃NO: 341.1780; encontrado: 341.1783.

1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-4-metilen-2-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (19c)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 87% (78 mg)

Rf: 0.27 (Hx: AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₂₃H₂₀FNO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 4H), 7.08-7.01 (m, 3H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Capítulo 2

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 160.25 (d, *J*=245.0 Hz, C), 143.78 (C), 142.34 (C), 139.51 (C), 137.06 (C), 135.84 (C), 129.20 (d, *J*=8.3 Hz, 2 x CH), 129.07 (CH), 128.57 (2 x CH), 128.47 (2 x CH), 125.65 (CH), 120.49 (C), 118.00 (CH), 116.30 (d, *J*= 22.4 Hz, 2 x CH), 114.36 (CH), 106.53 (CH₂), 79.61 (CH), 66.20 (CH), 57.79 (CH₃), 21.08(CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₃H₂₀FNO: 359.1685; encontrado: 359.1671.

IV. CAPÍTULO 3: Ciclopropanación intermolecular de alquenos empleando *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal.

IV.1 Procedimiento para la síntesis de los arilciclopropanos 21.

En un tubo de carrusel se añade la *N*-tosilhidrazona **19** correspondiente (0.3 mmol, 1 equiv.), el carbonato potásico (1.5 equiv.), el alqueno **20** y dioxano (3 mL). El sistema se calienta a 110°C con agitación y reflujo durante 6 horas. Cuando la reacción finaliza, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora el dioxano a presión reducida. El crudo se redisuelve en acetato de etilo y se filtra a través de celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice con mezclas de Hx/AcOEt como eluyente.

- Procedimiento “one-pot”

La reacción puede llevarse a cabo mediante un proceso “one-pot” partiendo directamente de compuestos carbonílicos. En un tubo de carrusel se añade *N*-tosilhidracida (0.3 mmol, 1 equiv.), el compuesto carbonílico correspondiente (0.3 mmol, 1 equiv) y dioxano (1 mL). La mezcla se calienta a 70 °C durante una hora. Se añade al medio de reacción carbonato potásico (1.5 equiv.), el alqueno **20** y dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo durante 6 horas. Una vez que la reacción finaliza, se sigue el mismo protocolo descrito anteriormente.

IV.2 Caracterización de los arilciclopropanos 21.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **3a**,¹⁷⁰ **3b**,¹⁷⁰ **3f**,¹⁷¹ **3m**,¹⁷² **3n**,¹⁷³ **3o**,¹⁷⁴ **3s**¹⁷⁵ y **3t**¹⁷⁶ se encuentran descritos en la bibliografía.

1-metil-4-(1-metil-2-fenilciclopropil)benzeno

¹⁷⁰ C. P. Casey, L. D. Albin, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2533.

¹⁷¹ A. Doppiu, U. Englert, A. Salzer, *Chem. Commun.* **2004**, 2166.

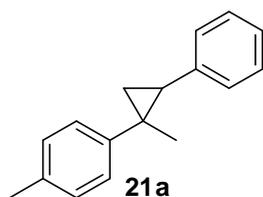
¹⁷² W. B. Motherwell, L. R. Roberts, *Chem. Commun.* **1992**, *21*, 1582.

¹⁷³ J. C. Lorenz, J. Long, Z. Yang, S. Xue, Y. Xie, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327.

¹⁷⁴ M. Sugawara, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11986.

¹⁷⁵ R. G. Pews, N. D. Ojha, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *8*, 5769.

¹⁷⁶ S.-M. Zhou, M.-Z. Deng, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845.



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 85% (57 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.43

Rf: 0.33 (Hx: AcOEt 80:1)

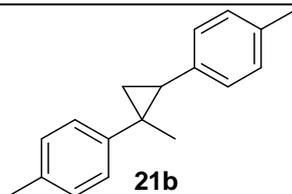
Fórmula empírica: C₂₃H₂₀FNO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1.43H), 7.04 – 7.02 (m, 1.43H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 1.29H), 2.27 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 1.29H), 1.57 – 1.45 (m, 1.43H), 1.34 – 1.25 (m, 1.43H), 1.19 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 144.9 (2 x C), 140.0 (C), 139.2 (C), 135.2 (2 x C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 125.9 (CH), 124.9 (CH), 31.3 (2 x CH), 31.1(CH₃), 30.7 (C), 29.8 (CH₃), 26.6 (C), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.5 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₈: 222.1409; encontrado: 222.1409.

4,4'-(1-metilciclopropan-1,2-diil)bis(metilbenzeno) (21b)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 70% (50 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.43

Rf: 0.63 (Hx: AcOEt 20:1)

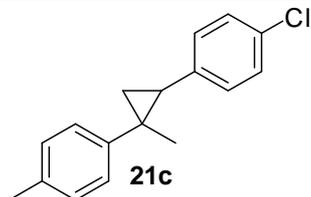
Fórmula empírica: C₂₃H₂₀FNO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 5.43H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 7.43H), 2.33 (s, 1.29H), 2.29 (s, 1.29H), 1.60 (s, 1.29H), 1.52 – 1.46 (m, 1.43H), 1.30 – 1.24 (m, 1.43H), 1.20 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 145.00 (C), 139.40 (C), 136.90 (C), 136.09 (C), 135.36 (C), 135.13 (2 x C), 134.27 (C), 129.65 (2 x CH), 129.00 (4 x CH), 128.76 (2 x CH), 128.62 (2 x CH), 128.21 (2 x CH), 127.42 (2 x CH), 126.78 (2 x CH), 30.97 (CH), 30.79 (CH), 30.37 (C), 29.79 (2 x CH₃), 26.39 (C), 21.03 (2 x CH₃), 20.94 (2 x CH₃), 19.80 (CH₂), 18.58 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₀: 236.1565; encontrado: 236.1567.

1-cloro-4-(2-metil-2-*p*-tolilciclopropil)benzeno (21c)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 91% (70 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.56

Rf: 0.68 (Hx: AcOEt 20:1)

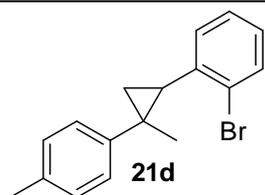
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇Cl

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.36 – 7.20 (m, 8.48H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 4H), 2.31 (s, 1.7H), 2.21 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 0.56H), 1.57 (s, 1.7H), 1.52–1.47 (m, 1.56H), 1.31 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 0.56H), 1.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 144.5 (C), 138.7 (C), 138.6 (C), 137.8 (C), 135.5 (C), 135.4 (C), 131.7 (C), 130.6 (C), 130.4 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (4 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 30.9 (C), 30.6 (CH), 30.5 (CH), 29.6 (CH₃), 26.7 (C), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.8 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₇Cl: 256.1019; encontrado: 256.1030.

1-bromo-2-(2-metil-2-*p*-tolilciclopropil)benzeno



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 64% (58 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.47

Rf: 0.66 (Hx: AcOEt 20:1)

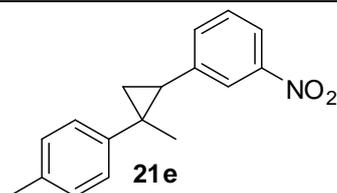
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇Br

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.64 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 0.94H), 7.53 – 7.42 (m, 2.47H), 7.33 – 7.15 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.66 – 6.59 (m, 0.47H), 2.50 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 1.41H), 1.75 – 1.65 (m, 1.88H), 1.57 – 1.52 (m, 1.47H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.24 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 0.47H), 1.17 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 143.9 (C), 139.4 (C), 139.0 (2 x C), 135.1 (2 x C), 132.4 (CH), 132.0 (CH), 130.0 (CH), 128.9 (C), 128.9 (4 x CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (4 x CH), 32.8 (2 x CH), 32.2 (CH₃), 30.0 (C), 28.7 (CH₃), 26.7 (C), 20.9 (CH₃), 20.1 (CH₃), 19.2 (CH₂), 17.5 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₇Br: 300.0514; encontrado: 300.0520.

1-(2-metil-2-*p*-tolilciclopropil)-3-nitrobenzeno (21e)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 89% (71 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.7

Rf: 0.28 (Hx: AcOEt 20:1)

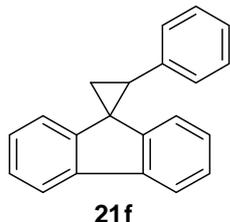
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.7H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 0.7H), 7.70 – 7.61 (m, 1.4H), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2.7H), 7.24 – 7.13 (m, 3.4H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.7H), 6.96 (s, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 0.7H), 2.24 (s, 2.1H), 1.58 – 1.50 (m, 3.1H), 1.38 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 0.7H), 1.31 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1.4H), 1.13 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 148.24 (C), 147.65 (C), 143.76 (C), 142.49 (C), 141.62 (C), 137.89 (C), 135.89 (C), 135.74 (C), 135.39 (2 x CH), 133.28 (CH), 129.52 (2 x CH), 129.15 (2 x CH), 128.91 (2 x CH), 128.13 (CH), 126.77 (2 x CH), 123.70 (CH), 122.38 (CH), 121.13 (CH), 120.09 (CH), 31.79 (C), 30.71 (CH₃), 30.58 (CH₃), 29.37 (2 x CH), 27.39 (C), 21.18 (CH₃), 20.95 (CH₃), 20.14 (CH₂), 18.87 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para $C_{17}H_{17}NO_2$: 267.1259; encontrado: 267.1265.

2-fenilespiro[ciclopropan-1,9'-fluoreno] (21f)



Aspecto: Sólido naranja.

Rendimiento: 62% (50 mg)

P.f= 127-128 °C

Rf: 0.30 (Hx: AcOEt 10:1)

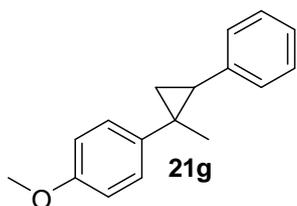
Fórmula empírica: $C_{21}H_{16}$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta(\text{ppm})= 7.87$ (dd, $J = 17.8, 7.1$ Hz, 2H), 7.42 (dtd, $J = 16.2, 7.3, 1.2$ Hz, 3H), $7.35 - 7.26$ (m, 4H), $7.25 - 7.21$ (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm})= 148.3$ (C), 144.3 (C), 140.4 (C), 139.7 (C), 137.1 (C), 130.2 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 121.6 (CH), 119.8 (CH), 119.7 (CH), 118.6 (CH), 35.6 (C), 35.0 (CH), 22.3 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $C_{21}H_{16}$: 268.1252; encontrado: 268.1256.

1-metoxi-4-(1-metil-2-fenilciclopropil)benzeno (21g)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 73% (52 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.44

Rf: 0.50 (Hx: AcOEt 80:1)

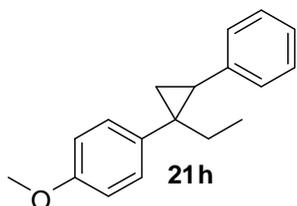
Fórmula empírica: C₁₇H₁₈O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.36 – 7.32 (m, 6H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 2.40 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 1.3H), 1.48 – 1.39 (m, 1.44H), 1.29 – 1.22 (m, 1.44H), 1.13 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.6 (C), 157.6 (C), 140.1 (C), 140.0 (C), 139.2 (C), 134.4 (C), 130.7 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 125.9 (CH), 124.9 (CH), 113.7 (2 x CH), 113.3 (2 x CH), 55.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 31.1 (2 x CH), 30.4 (C), 29.8 (CH₃), 26.4 (C), 21.4 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.4 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₈O: 238.1358; encontrado: 238.1369.

1-(1-etil-2-fenilciclopropil)-4-metoxibenzeno (21h)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 71% (54 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.65

Rf: 0.50 (Hx: AcOEt 20:1)

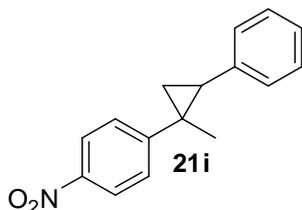
Fórmula empírica: C₁₈H₂₀O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.40 – 7.31 (m, 6H), 7.27– 7.23 (m, 1.64H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 1.95H), 2.39 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 0.65H), 1.89 (ddd, *J* = 10.6, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 1.48 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 1.24 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 0.65H), 1.21 – 1.06 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.8 (C), 157.6 (C), 140.1 (C), 139.2 (C), 138.1 (C), 132.3 (C), 131.9 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.4 (4 x CH), 125.8 (2 x CH), 124.9 (CH), 113.5 (2 x CH), 113.0 (CH), 55.2 (CH₃), 54.9 (CH₃), 36.5 (C), 36.1 (CH₂), 33.3 (C), 30.8 (CH), 30.2 (CH), 27.9 (CH₂), 18.9 (CH₂), 15.9 (CH₂), 11.2 (CH₃), 11.1 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₈O: 252.1514; encontrado: 252.1511.

1-(1-metil-2-fenilciclopropil)-4-nitrobenzeno (21i)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 67% (51 mg)

Dr *trans:cis* 1:1

Rf: 0.37 (Hx: AcOEt 80:1)

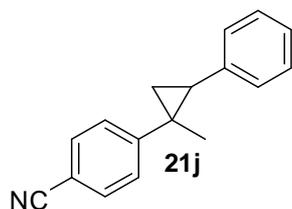
Fórmula empírica: C₁₆H₁₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 5H), 7.09 – 7.06 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 5H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 155.5 (C), 150.5 (C), 146.1 (C), 145.9 (C), 138.3 (C), 137.8 (C), 130.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (2 x CH), 123.2 (2 x CH), 33.1 (CH), 31.7 (C), 30.5 (CH₃), 28.6 (C), 26.6 (CH₃), 19.9 (CH₂), 19.2 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₅NO₂: 253.1103; encontrado: 253.1114.

4-(1-metil-2-fenilciclopropil)benzonitrilo (21i)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 36% (25 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.57

Rf: 0.25 (Hx: AcOEt 80:1)

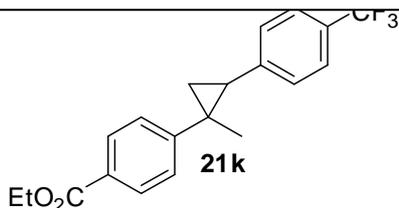
Fórmula empírica: C₁₇H₁₅N

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 2.8H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 153.27 (C), 148.20 (C), 138.50 (C), 137.93 (C), 132.19 (2 x CH), 131.72 (2 x CH), 130.40 (2 x CH), 129.05 (2 x CH), 128.21 (2 x CH), 127.78 (2 x CH), 127.50 (2 x CH), 127.12 (2 x CH), 126.42 (CH), 125.62 (CH), 119.07 (C), 119.02 (C), 109.60 (C), 109.29 (C), 32.62 (CH), 31.51 (CH), 30.70 (C), 28.64 (CH₃), 26.65 (C), 20.00 (CH₃), 19.55 (CH₂), 19.10 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₅N: 233.1204; encontrado: 233.1201.

4-{1-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}benzoato de etilo (21k)



Aspecto: Sólido blanco.

Rendimiento: 84% (88 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.46

P.f= 73-77 °C

Rf: 0.57 (Hx: AcOEt 3:1)

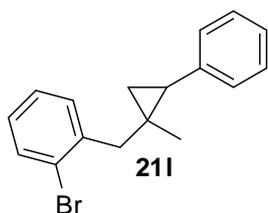
Fórmula empírica: C₂₀H₁₉O₂F₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.92H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.92H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.92H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.92H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 0.46H), 1.62 – 1.58 (m, 2.84H), 1.45 – 1.36 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 166.5 (2 x C), 152.3 (C), 146.9 (C), 143.7 (C), 142.8 (C), 129.8 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.5 (C), 128.3 (q, 2C), 128.2 (C), 127.6 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 125.1 (d, *J* = 3.75 Hz, 2 x CH), 124.5 (d, *J* = 3.75 Hz, 2 x CH), 122.5 (q, 2C), 122.5 (q, 2C), 60.8 (2 x CH₂), 31.9 (CH₃), 31.1 (CH), 29.1 (CH), 27.2 (2 x C), 20.3 (CH₃), 20.2 (CH₂), 19.4 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.3 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₁₉O₂F₃: 348.1337; encontrado: 348.1332.

1-bromo-2-[(1-methyl-2-fenilciclopropil)metil]benzeno (211)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 54% (49 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.65

Rf: 0.62 (Hx: AcOEt 80:1)

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇Br

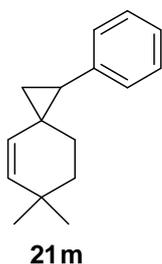
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.65H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 10.5H), 7.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 0.65H), 3.12 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 0.65H), 2.37 (d, *J* = 15.3 Hz, 0.65H), 2.21 – 2.04 (m, 1.65H), 1.40 – 1.32 (m, 0.65H), 1.25 (s, 1.95H), 1.08 – 0.91 (m, 2.65H), 0.89 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 140.1 (C), 139.6 (C), 139.5 (C), 139.3 (C), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 131.1 (CH), 130.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (CH), 125.6

(CH), 125.5 (C), 125.3 (C), 44.9 (CH₂), 38.6 (CH₂), 29.9 (CH), 27.8 (CH), 24.8 (CH₃), 23.8 (C), 22.8 (C), 18.6 (CH₃), 17.9 (CH₂), 16.5 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₇Br: 300.0514; encontrado: 300.0520.

6,6-dimetil-1-fenilespiro[2.5]oct-4-eno (21m)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 45% (29 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.67

Rf: 0.71 (Hx: AcOEt 10:1)

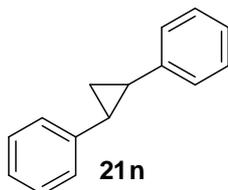
Fórmula empírica: C₁₆H₂₀

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.33 – 7.25 (m, 3.35H), 7.23 – 7.16 (m, 5H), 5.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.67H), 5.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.67H), 4.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1.67H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.65 (m, 1H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 5H), 1.00 (s, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 139.6 (C), 138.7 (C), 137.8 (CH), 136.6 (CH), 132.8 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.9 (4 x CH), 127.8 (2 x CH), 125.7 (CH), 36.9 (CH₂), 36.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.8 (2 x C), 31.6 (CH), 30.5 (CH), 29.9 (CH₃), 29.6 (CH₃), 29.5 (CH₃), 29.4 (CH₃), 26.1 (C), 25.7 (C), 24.5 (CH₂), 19.5 (CH₂), 18.4 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₂₀: 212.1565; encontrado: 212.1565.

1,2-difenilciclopropano (21n)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 64% (37 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.33

Rf: 0.50 (Hx: AcOEt 20:1)

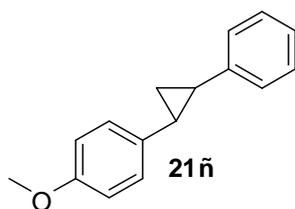
Fórmula empírica: C₁₅H₁₄

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.46 – 7.29 (m, 6H), 7.28 – 7.09 (m, 6H), 7.01– 6.99 (m, 1.33H), 2.60 – 2.49 (m, 0.66H), 2.32 – 2.14 (m, 2H), 1.55– 1.49 (m, 2.66H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 142.50 (2 x C), 138.35 (2 x C), 128.95 (4 x CH), 128.36 (4 x CH), 127.61 (4 x CH), 125.76 (6 x CH), 125.55 (2 x CH), 27.97 (3 x CH), 24.30 (CH), 18.16 (CH₂), 11.36 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₄: 194.1096; encontrado: 194.1096.

1-metoxi-4-(2-fenilciclopropil)benzeno (21ñ)



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 48% (32 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.36

P.f= 73-75 °C

Rf: 0.28 (Hx: AcOEt 10:1)

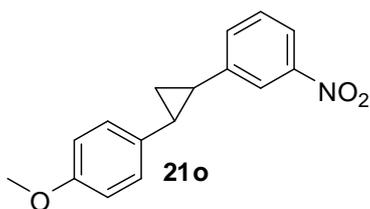
Fórmula empírica: C₁₆H₁₆O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 0.72H), 7.21 – 7.15 (m, 2.3H), 7.15 – 7.08 (m, 2.7H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2.36H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.72H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 0.72H), 2.51 – 2.42 (m, 0.72H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2.36H), 1.34 (dd, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 0.36H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.8 (C), 157.6 (C), 142.7 (C), 138.7 (C), 134.5 (C), 130.3 (C), 130.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 125.7 (2 x CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 113.8 (2 x CH), 113.1 (2 x CH), 55.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 27.5 (CH), 27.3 (CH), 23.9 (CH), 23.7 (CH), 17.8 (CH₂), 11.4 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O: 224.1201; encontrado: 224.1194.

1-[2-(4-metoxifenil)ciclopropil]-3-nitrobenzeno



Aspecto: Sólido amarillo.

Rendimiento: 32% (26 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.36

P.f= 93-97 °C

Rf: 0.50 (Hx: AcOEt 5:1)

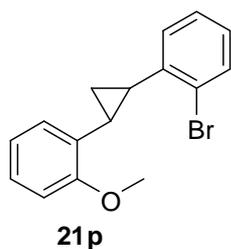
Fórmula empírica: C₁₆H₁₅NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.37H), 7.83 (s, 0.37H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 0.74H), 7.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2.74H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.74H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 1.1H), 2.65 – 2.45 (m, 0.74H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 1.64 – 1.40 (m, 2.74H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 158.2 (C), 157.9 (C), 148.5 (C), 147.7 (C), 145.0 (C), 141.2 (C), 134.5 (CH), 133.3 (CH), 132.1 (C), 130.2 (2 x CH), 129.1 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (2 x CH), 123.3 (CH), 120.6 (CH), 120.5 (CH), 120.2 (CH), 113.9 (2 x CH), 113.4 (2 x CH), 55.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 28.0 (CH), 26.9 (CH), 24.5 (CH), 23.3 (CH), 18.2 (CH₂), 11.5 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O: 269.1052; encontrado: 269.1043.

1-bromo-2-[2-(2-metoxifenil)ciclopropil]benzeno



Aspecto: Aceite blanco.

Rendimiento: 22% (20 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.25

Rf: 0.53 (Hx: AcOEt 5:1)

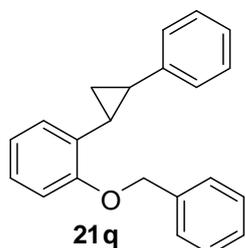
Fórmula empírica: C₁₆H₁₅BrO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 0.25H), 7.33 – 7.16 (m, 3.25H), 7.15 – 7.03 (m, 2.21H), 6.99 – 6.89 (m, 2.44H), 6.80 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 0.25H), 6.73 – 6.64 (m, 0.70H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 0.70H), 2.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.5H), 2.54 – 2.43 (m, 2H), 1.54 – 1.32 (m, 2.5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 158.3 (C), 141.8 (C), 132.4 (CH), 130.4 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (C), 125.4 (CH), 120.5 (CH), 110.2 (CH), 55.5 (CH₃), 26.2 (CH), 20.8 (CH), 16.5 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O: 302.0306; encontrado: 302.0306.

1-(benziloxi)-2-(2-fenilciclopropil)benzeno (21q)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 45% (41 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.42

Rf: 0.48 (Hx: AcOEt 10:1)

Capítulo 3

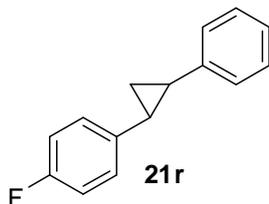
Fórmula empírica: $C_{22}H_{20}O$

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm)= 7.43 – 7.27 (m, 9H), 7.27 – 7.19 (m, 4H), 7.12 – 7.01 (m, 6H), 6.83 (dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz, 0.42H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.42H), 5.13 (s, 2H), 5.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.42H), 4.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.42H), 2.73 – 2.50 (m, 2H), 2.15 (dt, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.61 – 1.35 (m, 3H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ (ppm)= 157.6 (C), 143.1 (C), 137.3 (C), 131.2 (C), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.2 (2 x CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 120.9 (CH), 111.9 (CH), 70.1 (CH_2), 26.6 (CH), 22.3 (CH), 16.1 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $C_{22}H_{20}O$: 300.1514; encontrado: 300.1514.

1-fluoro-4-(2-fenilciclopropil)benzeno (21r)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 64% (41 mg)

Dr *trans*:*cis* 1:0.36

Rf: 0.43 (Hx: AcOEt 20:1)

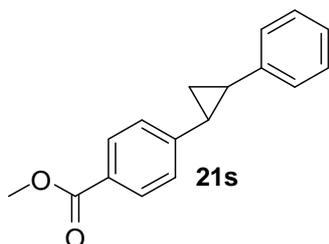
Fórmula empírica: $C_{15}H_{13}F$

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.38 – 7.29 (m, 2.1H), 7.27 – 7.07 (m, 6.31H), 7.07 – 6.90 (m, 3.45H), 6.87 – 6.78 (m, 0.72H), 2.49 (dd, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 0.72H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.55 – 1.30 (m, 2.72H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 161.2 (d, *J* = 241.5 Hz, C), 142.29 (C), 138.02 (C), 128.81 (2 x CH), 127.2 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 x CH), 125.80 (CH), 125.71 (2 x CH), 115.1 (d, *J* = 21 Hz, 2 x CH), 27.75 (CH), 27.19 (CH), 18.01 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₀O: 212.1001; encontrado: 212.1009.

metil 4-(2-fenilciclopropil)benzoato (21s)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 63% (50 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.37

Rf: 0.40 (Hx: AcOEt 3:1)

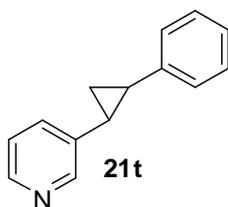
Fórmula empírica: C₁₅H₁₃F

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.72H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.06 (m, 6.16H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.36H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 1.08H), 2.62 (dd, *J* = 15.5, 8.9 Hz, 0.36H), 2.53 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 0.36H), 2.25 (qd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 2.72H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 167.1 (C), 166.9 (C), 148.2 (C), 144.4 (C), 141.8 (C), 137.4 (C), 129.9 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.3 (C), 127.2 (C), 125.9 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 51.9 (CH₃), 51.8 (CH₃), 28.9 (CH), 28.1 (CH), 25.2 (CH), 24.1 (CH), 18.8 (CH₂), 11.6 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₀O: 252.1150; encontrado: 252.1157.

3-(2-fenilciclopropil)piridina (21t)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 72% (42 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.33

Rf: 0.43 (Hx: AcOEt 1:1)

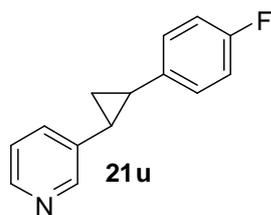
Fórmula empírica: C₁₄H₁₃N

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.48 (d, *J* = 12.7 Hz, 1.66H), 8.33 (d, *J* = 17.8 Hz, 0.66H), 7.45 – 7.03 (m, 8.65H), 6.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 0.33H), 2.51 – 2.39 (m, 0.33H), 2.26 – 2.07 (m, 2.33H), 1.60 – 1.39 (m, 2.33H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 150.52 (CH), 148.18 (CH), 147.11 (CH), 146.77 (2 x CH), 141.64 (2 x C), 137.87 (C), 137.24 (C), 135.50 (CH), 132.53 (2 x CH), 129.06 (CH), 128.40 (CH), 127.89 (CH), 126.03 (2 x CH), 125.77 (2 x CH), 123.21 (2 x CH), 122.42 (CH), 27.76 (CH), 25.18 (CH), 24.35 (CH), 21.33 (CH), 17.79 (CH₂), 10.82 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₃N: 195.1048; encontrado: 195.1048.

3-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]piridina (21u)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 75% (48 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.36

Rf: 0.37 (AcOEt)

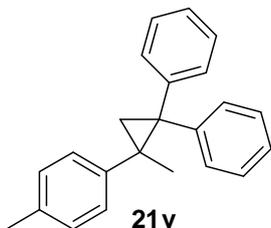
Fórmula empírica: C₁₄H₁₂FN

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 0.36H), 8.29 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.36H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2.11H), 7.05 – 6.88 (m, 3H), 6.80 (t, *J* = 8.6 Hz, 0.7H), 2.54 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 0.36H), 2.43 (dd, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 0.36H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 1.57 – 1.29 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 161.4 (d, *J* = 243 Hz, C), 148.22 (CH), 147.22 (CH), 137.71 (C), 137.27 (C), 132.91 (CH), 127.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 x CH), 123.29 (CH), 115.26 (d, *J* = 21 Hz, 2 x CH), 27.01 (CH), 25.00 (CH), 17.67 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₃N: 213.0954; encontrado: 213.0954.

(2-metil-2-*p*-tolilciclopropan-1,1-diil)dibenzeno



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 52% (46 mg)

Rf: 0.30 (Hx:AcOEt 80:1)

Fórmula empírica: C₂₃H₂₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 7.03 – 6.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 143.84 (C), 143.30 (C), 140.11 (C), 134.94 (C), 130.29 (2 x CH), 129.55 (2 x CH), 128.46 (2 x CH), 128.31 (2 x CH), 128.27 (2 x CH), 127.45 (2 x CH), 126.12 (CH), 125.23 (CH), 42.84 (C), 32.46 (C), 26.35 (CH₃), 25.07 (CH₂), 20.94 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₂₃H₂₂: 298.1722; encontrado: 298.1721.

IV.3 Procedimiento para la síntesis de los alquilciclopropanos 26.

En un vial de microondas de 0.5-2 mL se introduce la *N*-tosilhidrazona **19** correspondiente (0.3 mmol, 1 equiv.), carbonato potásico (1.5 equiv.), el alqueno **25** (1 equiv.), dioxano (1.5 mL) y agua destilada (10 μL). El sistema se calienta a

150°C con agitación durante una hora. Cuando la reacción finaliza, se deja que alcance temperatura ambiente y se elimina el dioxano a presión reducida. El crudo se redissuelve en acetato de etilo ó en diclorometano y se filtra a través de celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna con mezclas de Hx/AcOEt como eluyente.

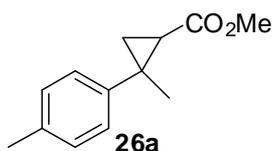
IV.4 Caracterización de los alquilciclopropanos 26.

La caracterización de los compuestos **26h**¹⁷⁷ and **26i**¹⁷⁸ se puede encontrar en la bibliografía.

2-metil-2-*p*-tolilciclopropanocarboxilato de metilo

¹⁷⁷ T. J. Fisher, P. H. Dussault, *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5615.

¹⁷⁸ A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 74% (45 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.36

Rf: 0.53 (Hx:AcOEt 3:1)

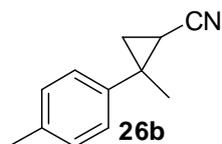
Fórmula empírica: C₁₃H₁₆O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (dd, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 172.7 (C), 142.9 (C), 136.1 (C), 129.1 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 51.6 (CH₃), 30.5 (C), 27.5 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₂), 20.1 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₃H₁₆O₂: 204.1150; encontrado: 204.1151.

2-metil-2-*p*-tolilciclopropancarbonitrilo (26b)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 59% (30 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.6

Rf: 0.35 (Hx:AcOEt 6:1)

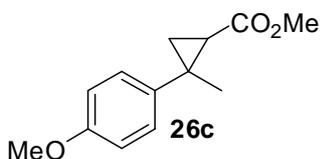
Fórmula empírica: C₁₂H₁₃N

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.22 – 7.12 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 4H), 1.56 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 139.7 (C), 137.1 (C), 129.3 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 120.3 (C), 28.3 (C), 23.5 (CH), 21.3 (CH₂), 20.9 (CH₃), 11.2 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₂H₁₃N: 171.1048; encontrado: 171.1051.

2-(4-metoxifenil)-2-metilciclopropanocarboxilato de metilo(26c)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 80% (53 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.7

Rf: 0.40 (Hx:AcOEt 3:1)

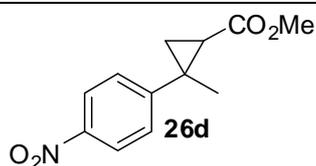
Fórmula empírica: C₁₃H₁₆O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 172.7 (C), 158.2 (C), 138.1 (C), 128.4 (2 x CH), 113.8 (2 x CH), 55.3 (CH₃), 51.6 (CH₃), 30.3 (C), 27.5 (CH), 20.9 (CH₂), 20.2 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₃H₁₆O₃: 220.1099; encontrado: 220.1092.

2-metil-2-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (26d)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 60% (42 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.5

Rf: 0.53 (Hx:AcOEt 2:1)

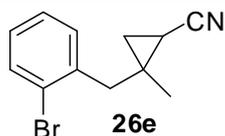
Fórmula empírica: C₁₂H₁₃NO₄

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 8.21 – 8.10 (m, 3H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (s, 1.5H), 2.06 – 1.97 (m, 1.5H), 1.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 1.60 – 1.53 (m, 4H), 1.53 – 1.45 (m, 2.5H), 1.30 (ddd, *J* = 7.8, 4.9, 1.0 Hz, 0.5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 171.6 (C), 171.2 (C), 153.0 (C), 149.5 (C), 146.7 (C), 146.5 (C), 129.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 123.7 (2 x CH), 123.5 (2 x CH), 51.9 (CH₃), 51.6 (CH₃), 31.6 (C), 29.9 (C), 28.4 (CH), 28.0 (CH), 27.6 (CH₃), 21.0 (CH₂), 19.9 (CH₂), 19.3 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₂H₁₃NO₄: 235.0845; encontrado: 235.0834.

2-(2-bromobenzil)-2-metilciclopropanocarbonitrilo (26e)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 70% (52 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.8

Rf: 0.43 (Hx:AcOEt 5:1)

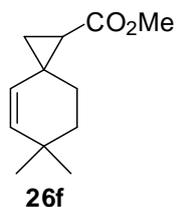
Fórmula empírica: C₁₂H₁₂BrN

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.59 (dd, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 1.4H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.8H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 3.22 – 2.98 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.68 (d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 1H), 1.10 (s, 2.4H), 1.00 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 159.4 (C), 158.5 (C), 137.7 (C), 136.9 (C), 133.2 (CH), 133.1 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (C), 125.2 (C), 42.1 (CH₂), 40.2 (CH₂), 24.9 (C), 23.8 (C), 22.2 (CH), 21.6 (CH₂), 20.7 (CH), 19.9 (CH₂), 10.2 (CH₃), 8.5 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₂H₁₂BrN: 249.0153; encontrado: 249.0159.

6,6-dimetilespiro[2.5]oct-4-en-1-carboxilato de metilo (26f)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 66% (39 mg)

Dr *trans:cis* 1:1

Rf: 0.43 (Hx:AcOEt 10:1)

Fórmula empírica: C₁₂H₁₈O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 5.54 – 5.43 (m, 3H), 4.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 10.2, 4.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 3H), 1.39 – 1.29 (m, 2H), 1.09 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.03 – 1.01 (m, 13H).

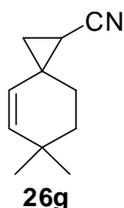
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 172.5 (C), 172.3 (C), 139.6 (CH), 138.8 (CH), 130.2 (CH), 124.9 (CH), 51.6 (CH₃), 51.5 (CH₃), 36.5 (CH₂), 36.5 (CH₂), 31.9 (C), 31.7 (C), 31.5 (CH₂), 29.7 (CH), 29.3 (CH), 29.3 (CH₃), 29.1 (CH₃), 28.9 (C), 28.8 (CH₃), 28.8 (C), 27.3 (CH₃), 23.4 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.0 (CH₂).

EMAR (*IE*): calculado para C₁₂H₁₈O₂: 194.1307; encontrado: 194.1310.

6,6-dimetilespiro[2.5]oct-4-en-1-carbonitrilo (26g)

En un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **19i** (0.3 mmol, 1 equiv.), carbonato potásico (1.5 equiv.), el alqueno **25b** (1 equiv.), dioxano (1.5 mL) y agua destilada (10 μL). La mezcla se calienta a 110°C con agitación durante seis horas. Cuando la reacción finaliza, se deja que alcance temperatura

ambiente y se elimina el dioxano a presión reducida. El crudo se redisuelve en acetato de etilo y se filtra a través de celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna.



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 58% (28 mg)

Dr *trans:cis* 1:1

Rf: 0.43 (Hx:AcOEt 5:1)

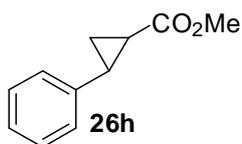
Fórmula empírica: C₁₁H₁₅N

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 5.70 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.83H), 5.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.83H), 1.81 (dd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 3H), 1.21– 1.16 (m, 5H), 1.11 – 1.01 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 141.48 (CH), 140.84 (CH), 127.00 (CH), 124.92 (CH), 120.37 (C), 119.86 (C), 36.08 (CH₂), 35.86 (CH₂), 31.74 (C), 31.64 (C), 29.77 (CH₂), 29.36 (2 x CH₃), 28.92 (CH), 28.88 (CH), 26.60 (CH₂), 26.45 (C), 26.12 (C), 21.66 (CH₂), 21.23 (CH₂), 11.35 (CH₃), 10.99 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₁H₁₅N: 161.1204; encontrado: 161.1205.

2-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (26h)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 54% (29 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.32

Rf: 0.69 (Hx:AcOEt 3:1)

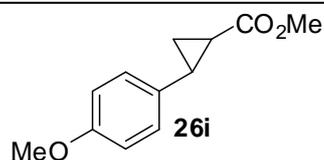
Fórmula empírica: C₁₁H₁₂O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.42 – 7.18 (m, 4.6H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 2.57 (dd, *J* = 19.5, 9.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 0.32H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 0.32H), 1.66 – 1.60 (m, 1.32H), 1.42 – 1.26 (m, 1.32H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 173.86 (C), 171.41 (C), 139.96 (C), 136.42 (C), 129.18 (CH), 128.46 (2 x CH), 127.90 (2 x CH), 126.66 (CH), 126.49 (2 x CH), 126.18 (2 x CH), 51.90 (CH₃), 51.43 (CH₃), 26.26 (CH), 25.58 (CH), 23.93 (CH), 21.63 (CH), 17.01 (CH₂), 11.35 (CH₂).

EMAR (*IE*): calculado para C₁₁H₁₂O₂: 176.0837; encontrado: 176.0838.

2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo(26i)



Aspecto: Sólido blanco.

Rendimiento: 56% (35 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.48

P.f= 59-63 °C

Rf: 0.31 (Hx:AcOEt 4:1)

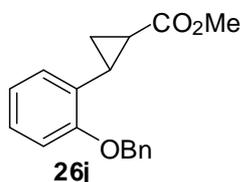
Fórmula empírica: C₁₂H₁₄O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 1.84 (dddd, *J* = 8.5, 5.4, 4.2, 1.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H), 1.34 – 1.23 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 173.9 (C), 158.4 (C), 131.9 (C), 127.4 (2 x CH), 113.9 (2 x CH), 55.3 (CH₃), 51.8 (CH₃), 25.7 (CH), 23.6 (CH), 16.7 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₂H₁₄O₃: 206.0943; encontrado: 206.0939.

2-[2-(benziloxi)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (26j)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 61% (52 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.26

Rf: 0.46 (Hx:AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₁₈O₃

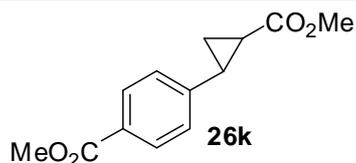
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.51 – 7.29 (m, 6.7H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.03 – 6.84 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 5.09 (s, 0.52H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 0.78H), 2.78 (ddd,

$J = 9.3, 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.62 (q, $J = 8.5$ Hz, 0.26H), 1.83 (dt, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 0.26H), 1.63 – 1.50 (m, 1.26H), 1.45 – 1.32 (m, 1.26H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) (diastereómero mayoritario): $\delta(\text{ppm}) = 174.3$ (C), 157.6 (C), 137.2 (C), 130.2 (C), 128.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (2 x CH), 126.6 (CH), 120.7 (CH), 111.7 (CH), 69.9 (CH_2), 51.7 (CH_3), 22.4 (CH), 21.8 (CH), 15.1 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 282.1256; encontrado: 282.1259.

4-[2-(metoxicarbonil)ciclopropil]benzoato de metilo(26k)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 57% (40 mg)

Dr *trans:cis* 1:0.7

Rf: 0.57 (Hx:AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) (diastereómero mayoritario): $\delta(\text{ppm}) = 7.95$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.38 (ddd, $J = 8.5, 6.4, 4.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) (diastereómero mayoritario): $\delta(\text{ppm}) = 173.38$ (2 x C), 145.51 (C), 129.80 (2 x CH), 128.38 (C), 126.01 (2 x CH), 52.03 (2 x CH_3), 26.10 (CH), 24.47 (CH), 17.48 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para C₁₃H₁₄O₄: 234.0892; encontrado: 234.0892.

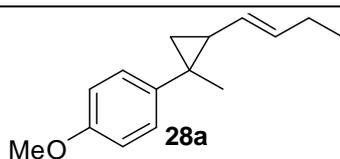
IV.5 Procedimiento para la síntesis de los alqueni y alquinilciclopropanos

28

En un tubo de carrusel se añade la *N*-tosilhidrazona correspondiente **19** (0.3 mmol, 1 equiv.), el carbonato potásico (1.5 equiv.), el dieno ó enino **27** (5 equiv.) y dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110°C con agitación y reflujo durante 6 horas. Cuando la reacción finaliza se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora el dioxano a presión reducida. El crudo se disuelve en acetato de etilo ó diclorometano (15 mL) y se filtra a través de celita. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice con mezclas de Hx/AcOEt como disolvente.

IV.6 Caracterización de los alqueni y alquinilciclopropanos 28.

1-[2-(but-1-enil)-1-metilciclopropil]-4-metoxibenzeno (28a)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 37% (24 mg)

Dr 1:1:1:0.8

Rf: 0.31 (Hx:AcOEt 80:1)

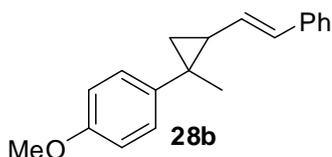
Fórmula empírica: C₁₅H₂₀O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.26 – 7.14 (m, 7.8H), 6.91 – 6.79 (m, 7.4H), 5.70 – 5.59 (m, 0.8H), 5.59 – 5.47 (m, 1.8H), 5.41 – 5.27 (m, 1H), 5.27 – 5.10 (m, 3H), 4.40 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 11.4H), 2.28 – 2.16 (m, 5H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 12.4H), 1.30 – 1.21 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 11H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.76 (C), 157.70 (C), 157.57 (C), 157.50 (C), 140.30 (C), 140.25 (C), 139.66 (C), 135.76 (C), 133.18 (2 x CH), 130.47 (2 x CH), 130.37 (2 x CH), 130.20 (2 x CH), 128.45 (2 x CH), 128.05 (4 x CH), 127.84 (2 x CH), 113.64 (2 x CH), 113.60 (2 x CH), 113.5 (2 x CH), 113.40 (2 x CH), 55.26 (2 x CH₃), 55.17 (2 x CH₃), 28.97 (CH), 28.88 (CH), 28.83 (CH), 28.68 (CH), 27.51 (C), 26.08 (C), 25.77 (C), 25.56 (C), 24.41 (CH₃), 24.30 (CH₃), 22.48 (3 x CH₂), 21.74 (CH₃), 21.20 (CH₃), 21.05 (4 x CH₂), 20.86 (CH₂), 14.47 (CH₃), 14.41 (CH₃), 14.12 (CH₃), 14.05 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₀O: 216.1514; encontrado: 216.1519.

1-metoxi-4-(1-metil-2-estirilciclopropil)benzeno (28b)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 72% (57 mg)

Dr 1:0.6

Rf: 0.32 (Hx:AcOEt 9:1)

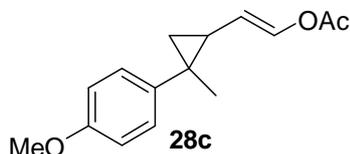
Fórmula empírica: C₁₉H₂₀O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.52 – 7.14 (m, 11.4H), 6.99 – 6.88 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 0.6H), 6.22 (dd, *J* = 15.7, 8.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 15.8, 9.8 Hz, 0.6H), 3.86 (s, 4.8H), 2.00 – 1.80 (m, 1.6H), 1.55 – 1.45 (m, 5.8H), 1.25 – 1.14 (m, 1.3H), 0.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 157.9 (C), 157.7 (C), 139.7 (C), 137.9 (C), 137.7 (C), 135.6 (C), 132.8 (CH), 130.5 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.9 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (2 x CH), 125.6 (2 x CH), 113.7 (CH), 113.6 (CH), 55.2 (CH₃), 55.2 (CH₃), 29.9 (CH₃), 29.6 (CH), 28.9 (CH), 28.6 (C), 27.1 (C), 22.0 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.2 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₀O: 264.1514; encontrado: 264.1512.

Acetato de 2-[2-(4-metoxifenil)-2-metilciclopropil]vinilo (28c)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 62% (46 mg)

Dr 1:1:0.7:0.4

Rf: 0.57 (Hx:AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₅H₁₈O₃

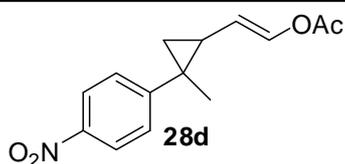
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.30 – 7.14 (m, 8H), 7.01 – 6.92 (m, 1.4H), 6.92 – 6.79 (m, 6H), 5.46 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 12.3, 10.0 Hz, 0.4H), 4.00 (dd, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 0.7H), 3.82 (s, 9.3H), 2.23 (s,

2.1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2.8H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 2.1H), 1.42 – 1.35 (m, 7.2H), 1.32 (dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, 1.46H), 1.12 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 0.8H), 1.07 – 0.95 (m, 1.6H), 0.75 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)= 168.14 (C), 168.06 (C), 168.00 (C), 167.98 (C), 157.96 (C), 157.89 (C), 157.72 (C), 157.69 (C), 139.57 (2 x C), 139.37 (C), 136.32 (CH), 135.29 (2 x CH), 135.15 (C), 134.05 (CH), 133.53 (CH), 130.31 (2 x CH), 128.20 (2 x CH), 127.94 (2 x CH), 116.75 (CH), 115.63 (CH), 114.55 (CH), 113.64 (10 x CH), 55.23 (2 x CH₃), 55.16 (2 x CH₃), 28.61 (CH₃), 28.46 (CH₃), 27.87 (C), 27.23 (C), 26.36 (C), 25.58 (C), 23.95 (2 x CH), 22.19 (CH₂), 21.99 (CH), 21.91 (CH), 21.83 (CH₃), 21.45 (CH₃), 20.84 (CH₂), 20.80 (CH₂), 20.74 (2 x CH₃), 20.65 (CH₃), 20.60 (CH₃), 19.90 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₈O₃: 246.1256; encontrado: 246.1253.

Acetato de 2-[2-metil-2-(4-nitrofenil)ciclopropil]vinilo (28d)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 60% (47 mg)

Dr 1:1:0.7:0.5

Rf: 0.32 (Hx:AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₄H₁₅NO₄

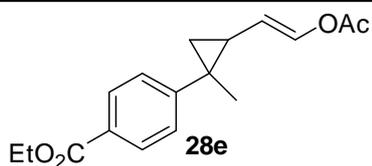
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 8.23 – 8.13 (m, 6.3H), 7.49 – 7.35 (m, 6.5H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 6.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.70H), 5.46 (dd, $J = 12.4, 8.1$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz, 0.5H), 3.88

(dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 0.7H), 2.24 (s, 2.1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.12 – 2.09 (m, 1.2H), 2.05 (s, 1.5H), 1.80 – 1.69 (m, 2.19H), 1.56 (dd, $J = 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.51 (s, 2.1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 1.5H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (ddd, $J = 18.5, 8.4, 5.1$ Hz, 1.4H), 1.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 0.96 (td, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 167.90$ (4 x C), 154.94 (C), 151.00 (3 x C), 146.45 (2 x C), 145.92 (2 x C), 137.35 (CH), 136.22 (CH), 135.26 (CH), 134.60 (CH), 130.23 (4 x CH), 127.23 (2 x CH), 126.96 (2 x CH), 123.62 (8 x CH), 115.05 (CH), 114.07 (CH), 113.13 (CH), 112.01 (C), 28.50 (C), 27.77 (CH_3), 27.58 (CH_3), 26.49 (C), 26.12 (CH_3), 25.81 (2 x C), 24.56 (CH_3), 23.84 (CH), 23.36 (CH), 22.41 (CH_2), 22.17 (CH), 20.94 (CH_2), 20.74 (CH_2), 20.63 (4 x CH_3), 20.05 (CH), 19.96 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 261.1001; encontrado: 261.1001.

4-[2-(2-acetoxivinil)-1-metilciclopropil]benzoato de etilo(28e)



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 67% (58 mg)

Dr 1:1:0.5:0.8

Rf: 0.57 (Hx:AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$

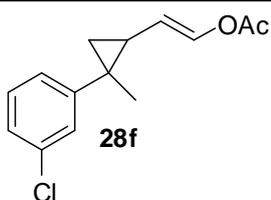
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 8.11$ (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5H), 8.01 – 7.94 (m, 7H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (dd, $J = 4.7, 0.9$ Hz, 1.7H), 7.24 – 7.19 (m, 1.65H), 7.14 (d,

$J = 12.4$ Hz, 0.5H), 6.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.8H), 5.44 (dd, $J = 12.4, 8.2$ Hz, 1H), 4.76 (ddd, $J = 9.0, 6.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 0.5H), 4.42 – 4.32 (m, 7.6H), 3.89 (ddd, $J = 10.2, 6.4, 0.6$ Hz, 0.8H), 2.35 – 2.33 (m, 0.8H), 2.20 (s, 2.4H), 2.16 – 2.13 (m, 6H), 2.07 – 2.03 (m, 2.5H), 2.02 (s, 1.5H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 22H), 1.17 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 167.97$ (C), 167.90 (C), 166.48 (2 x C), 152.46 (C), 152.27 (C), 148.40 (2 x C), 136.96 (CH), 135.86 (CH), 134.71 (CH), 134.11 (CH), 129.64 (10 x CH), 129.34 (2 x CH), 128.62 (2 x C), 128.54 (2 x C), 128.03 (2 x C), 127.98 (2 x C), 126.58 (2 x CH), 126.29 (2 x CH), 115.82 (CH), 114.74 (CH), 113.77 (CH), 112.72 (CH), 60.80 (2 x CH_2), 60.77 (2 x CH_2), 28.57 (C), 27.96 (CH_3), 27.79 (CH_3), 26.61 (C), 25.87 (C), 25.30 (C), 24.31 (CH), 23.13 (CH), 22.89 (CH_2), 22.18 (2 x CH), 21.66 (CH_2), 20.95 (CH_3), 20.77 (CH_3), 20.71 (CH_2), 20.63 (CH_3), 20.56 (CH_3), 20.37 (CH_3), 19.80 (CH_2), 14.34 (5 x CH_3).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 288.1362; encontrado: 288.1364.

Acetato de 2-[2-(3-clorofenil)-2-metilciclopropil]vinilo



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 80% (60 mg)

Dr 1:1:0.7:0.44

Rf: 0.3 (Hx:AcOEt 2:1)

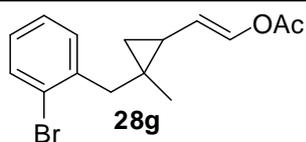
Fórmula empírica: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.50 – 7.10 (m, 14.8H), 6.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.7H), 5.44 (dd, *J* = 12.3, 8.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 12.4, 9.9 Hz, 0.4H), 3.96 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 0.7H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 2.4H), 2.06 – 2.01 (m, 2.4H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.51 – 1.32 (m, 10.6H), 1.19 – 0.99 (m, 3H), 0.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 1.2H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 167.9 (C), 167.8 (2 x C), 167.8 (C), 149.36 (C), 149.14 (C), 145.18 (C), 145.12 (C), 136.80 (CH), 135.80 (CH), 134.62 (CH), 134.03 (CH+ 2C), 133.96 (2 x C), 129.52 (5 x CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.58 (CH), 127.36 (CH), 126.99 (CH), 126.48 (CH), 126.42 (CH), 125.95 (CH), 125.91 (CH), 125.10 (CH), 124.81 (CH), 115.73 (CH), 114.67 (CH), 113.73 (CH), 112.65 (CH), 28.30 (C), 28.10 (CH₃), 27.94 (CH₃), 27.68 (C), 26.53 (C), 25.75 (C), 24.51 (CH₃), 24.14 (CH₃), 22.30 (CH), 22.27 (CH₂), 21.97 (CH), 21.36 (CH), 21.03 (CH₂), 20.71 (CH₂), 20.7 (CH), 20.61 (CH₃), 20.57 (2 x CH₃), 20.52 (CH₃), 19.68 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₅ClO₂: 250.0761; encontrado: 250.0758.

Acetato de 2-[2-(3-clorofenil)-2-metilciclopropil]vinilo



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 43% (40 mg)

Dr 1:0.7:0.7:0.4

Rf: 0.48 (Hx:AcOEt 5:1)

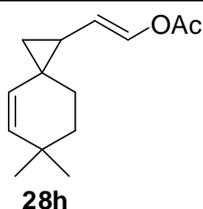
Fórmula empírica: C₁₅H₁₇BrO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.59 – 7.54 (m, 2.5H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4.55H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 3H), 5.42 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 0.4H), 5.34 (dd, *J* = 12.3, 8.6 Hz, 0.7H), 4.71 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 0.7H), 4.65 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.76 (m, 5.2H), 2.23 (s, 2.1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 – 2.11 (m, 3H), 1.82 (qd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 1.2H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 2.1H), 1.08 (s, 2.1H), 1.07 (s, 1.2H), 1.02 – 0.84 (m, 3H), 0.74 (t, *J* = 5.0 Hz, 1.2H), 0.51 – 0.39 (m, 1.70H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 168.1 (C), 168.0 (C), 167.9 (C), 167.9 (C), 139.4 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 138.8 (C), 136.2 (CH), 136.0 (CH), 135.1 (CH), 134.8 (CH), 132.7, (CH) 132.7 (2 x CH), 132.7 (CH), 130.7 (2 x CH), 130.4 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.1 (CH), 127.0 (2 x CH), 125.5 (C), 125.5 (C), 125.3 (2 x C), 114.9 (CH), 114.9 (CH), 114.2 (CH), 114.1 (CH), 44.8 (CH₂), 44.5 (CH₂), 39.5 (CH₂), 39.1 (CH₂), 24.1 (CH), 23.9 (CH), 23.6 (CH), 22.8 (CH), 22.6 (C), 22.2 (C), 22.0 (C), 21.9 (CH₂), 21.5 (C), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.2 (CH₂), 19.3 (2 x CH₃), 19.2 (CH₂), 18.9 (CH₃), 18.7 (CH₃).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₇BrO₂: 308.0412; encontrado: 308.0410.

Acetato de 2-(6,6-dimetielspiro[2.5]oct-4-en-1-il)vinilo



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 41% (27 mg)

Dr 1:1:0.75:0.75

Rf: 0.22 (Hx:AcOEt 15:1)

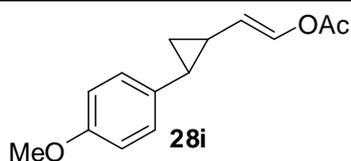
Fórmula empírica: $C_{14}H_{20}O_2$

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm)= 7.15 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1.4H), 5.52 – 5.42 (m, 3.4H), 5.30 (dd, $J = 12.4$, 8.5 Hz, 1.4H), 5.09 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.88 (dd, $J = 16.1$, 9.8 Hz, 1.44H), 4.62 (dt, $J = 9.8$, 6.2 Hz, 2H), 2.19 – 2.16 (m, 6H), 2.12 (s, 2.1H), 2.10 (s, 3H), 1.79 (dd, $J = 14.7$, 8.9 Hz, 2H), 1.63 – 1.41 (m, 15H), 1.06 – 0.95 (m, 26H), 0.69 – 0.60 (m, 3H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm)= 168.22 (C), 168.10 (C), 168.04 (C), 167.99 (C), 138.59 (CH), 138.55 (CH), 136.80 (CH), 136.68 (CH), 136.05 (CH), 135.60 (CH), 134.79 (CH), 134.46 (CH), 131.89 (CH), 131.81 (CH), 127.58 (CH), 127.42 (CH), 115.14 (CH), 114.10 (CH), 113.95 (CH), 113.11 (CH), 36.68 (CH_2), 36.63 (CH_2), 36.53 (CH_2), 36.48 (CH_2), 31.93 (C), 31.90 (C), 31.62 (C), 31.59 (C), 31.51 (CH_2), 29.89 (CH_2), 29.80 (CH), 29.65 (CH), 29.36 (CH), 29.30 (CH), 29.26 (CH_3), 25.73 (CH_3), 25.70 (CH_3), 25.22 (CH_2), 25.21 (CH_2), 25.04 (CH_3), 24.81 (CH_3), 24.70 (4 x C), 23.43 (CH_3), 23.10 (CH_3), 23.06 (CH_2), 22.51 (CH_2), 21.68 (CH_3), 21.61 (CH_2), 20.87 (CH_2), 20.79 (2 x CH_3), 20.68 (2 x CH_3).

EMAR (IE): calculado para $C_{14}H_{20}O_2$: 220.1463; encontrado: 220.1460.

Acetato de 2-[2-(4-metoxifenil)ciclopropil]vinilo (28i)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 40% (28 mg)

Dr 1:1:1:0.45

Rf: 0.59 (Hx:AcOEt 4:1)

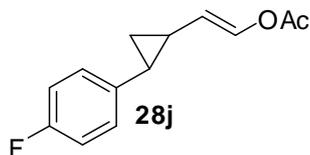
Fórmula empírica: C₁₄H₁₆O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.40 – 7.10 (m, 10H), 7.00 – 6.92 (m, 7H), 5.38 (ddd, *J* = 12.4, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 0.5H), 4.68 – 4.56 (m, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 10.0, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.90 (m, 10.35H), 2.47 (dt, *J* = 13.8, 7.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 1.35H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 0.5H), 1.65 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.48 – 1.22 (m, 4H), 1.19 – 1.10 (m, 2H), 1.10 – 0.99 (m, 1.5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ(ppm)= 168.05 (3 x C), 167.94 (C), 157.99 (C), 157.93 (C), 157.81 (2 x C), 135.11 (CH), 134.98 (CH), 134.55 (CH), 133.88 (C), 133.83 (C), 133.73 (CH), 130.37 (C), 130.32 (C), 130.11 (2 x CH), 130.01 (2 x CH), 126.91 (2 x CH), 126.83 (2 x CH), 117.50 (2 x CH), 116.84 (2 x CH), 113.81 (4 x CH), 113.54 (4 x CH), 55.30 (2 x CH₃), 55.21 (2 x CH₃), 24.36 (CH), 24.05 (CH), 22.20 (CH), 21.71 (CH), 20.90 (CH), 20.78 (2 x CH₃), 20.66 (2 x CH₃), 19.50 (CH), 16.99 (CH), 16.39 (CH₂), 15.73 (CH₂), 14.84 (CH), 12.25 (CH₂), 11.43 (CH₂).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₆O₃: 232.1099; encontrado: 232.1096.

Acetato de 2-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]vinilo (28j)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 21% (14 mg)

Dr 1:1:1:0.6

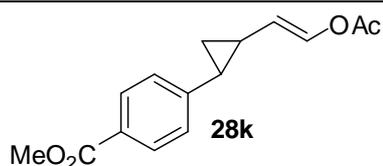
Rf: 0.65 (Hx:AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₃H₁₃FO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm)= 7.23 – 7.11 (m, 5H), 7.11 – 7.01 (m, 4H), 7.01 – 6.93 (m, 9H), 5.26 (dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 12.4, 9.5 Hz, 0.6H), 4.49 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 1.8H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.33 (td, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 1H).

EMAR (IE): calculado para C₁₃H₁₃FO₂: 220.0900; encontrado: 220.0902.

4-[2-(2-acetoxivinil)ciclopropil]benzoato de metilo (28k)



Aspecto: Aceite amarillo.

Rendimiento: 38% (30 mg)

Dr 1:1:1:0.5

Rf: 0.45 (Hx:AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₁₅H₁₆O₄

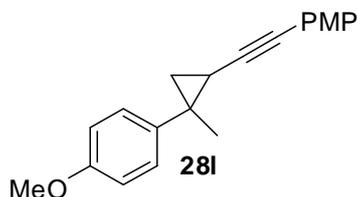
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ(ppm)= 7.24 – 7.18 (m, 1.5H), 7.17 – 7.09 (m, 4H), 7.09 – 7.07 (m, 1.5H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 6.5H), 5.27 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 0.5H), 3.82 – 3.79 (m, 10.5H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 1.5H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 8.8,

4.6 Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.54 (td, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.36 – 1.20 (m, 3H), 1.19 – 1.10 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 2H), 0.99 – 0.88 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 168.06$ (3 x C), 167.96 (C), 157.99 (C), 157.92 (C), 157.82 (2 x C), 135.11 (CH), 134.98 (CH), 134.55 (CH), 133.87 (2 x C), 133.83 (2 x C), 133.73 (CH), 131.98 (C), 130.57 (C), 130.37 (C), 130.32 (C), 130.11 (2 x CH), 130.01 (2 x CH), 126.91 (2 x CH), 126.83 (2 x CH), 117.50 (CH), 116.84 (CH), 114.81 (CH), 114.28 (CH), 113.81 (4 x CH), 113.54 (4 x CH), 55.29 (2 x CH_3), 55.20 (2 x CH_3), 24.35 (CH), 24.04 (CH), 22.19 (CH), 21.70 (CH), 20.89 (CH), 20.77 (2 x CH), 20.65 (CH), 20.61 (CH_3), 19.49 (CH_3), 16.98 (CH_3), 16.38 (CH_2), 15.72 (CH_2), 14.83 (CH_3), 12.25 (CH_2), 11.42 (CH_2).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 260.1049; encontrado: 260.1046.

1-metoxi-4-[[2-(4-metoxifenil)-2-metilciclopropil]etnil]benzeno



Aspecto: Sólido blanco.

Rendimiento: 57% (50 mg)

Dr 1:0.56

P.f= 84-85 °C

Rf: 0.46 (Hx:AcOEt 10:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$

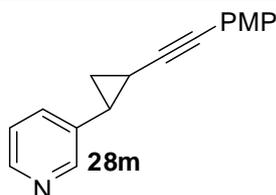
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.39$ (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 3H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 5.4H), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.83 – 3.82 (m, 4.68H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 1.68H), 1.80 (dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J =$

8.6, 5.4 Hz, 0.56H), 1.62 (s, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 2.68H), 1.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 0.56H), 1.21 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 0.56H), 1.01 (dd, $J = 5.6, 4.5$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)= 159.00 (C), 158.77 (C), 158.03 (C), 157.98 (C), 137.98 (C), 134.81 (C), 132.93 (2 x CH), 132.60 (2 x CH), 130.12 (2 x CH), 128.40 (2 x CH), 116.14 (C), 113.81 (2 x CH + C), 113.71 (2 x CH), 113.59 (2 x CH), 113.32 (2 x CH), 89.46 (C), 88.84 (C), 80.07 (C), 78.94 (C), 55.24 (2 x CH₃), 55.22 (CH₃), 55.15 (CH₃), 28.67 (CH₃), 27.47 (C), 27.23 (C), 23.09 (CH₂), 22.86 (CH₃), 22.58 (CH₂), 15.80 (CH), 15.77 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₀O₂: 292.1463; encontrado: 292.1463.

3-{2-[(4-metoxifenil)etnil]ciclopropil}piridina (28m)



Aspecto: Aceite naranja.

Rendimiento: 62% (46 mg)

Dr 1:0.8

Rf: 0.23 (Hx:AcOEt 1:1)

Fórmula empírica: C₁₇H₁₅NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) (diastereómero mayoritario): δ (ppm)= 8.55 – 8.35 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (dt, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.47 (dt, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.35 (ddd, $J = 8.7, 6.1, 5.0$ Hz, 1H).

Capítulo 3

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) (diastereómero mayoritario): δ(ppm)= 159.24 (C), 148.41 (CH), 147.58 (CH), 136.36 (C), 133.00 (2 x CH), 132.79 (CH), 123.23 (CH), 115.47 (C), 113.86 (2 x CH), 89.38 (C), 77.35 (C), 55.23 (CH₃), 23.98 (CH), 17.68 (CH₂), 12.08 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₁₅NO: 249.1154; encontrado: 249.1155.