



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

**Nuevos Procesos de Metalación de  
Enlaces C-Halógeno Activados:  
Síntesis Estereoselectiva de  
Ésteres  $\alpha,\beta$ -Insaturados,  $\beta$ -  
Aminocompuestos, 1,3-Dienos y  
Halociclopropanos**

Tesis Doctoral

**AINHOA DÍAZ PARDO**

-Oviedo, 2014-





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: NUEVOS PROCESOS DE METALACIÓN DE ENLACES C-HALÓGENO ACTIVADOS: SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ÉSTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS, $\beta$ -AMINOCOMPUUESTOS, 1,3-DIENOS Y HALOCICLOPROPANOS	Inglés: NEW METALLATION PROCESSES OF ACTIVATED C-HALOGEN BONDS: SYNTHESIS STEREOSELECTIVE OF $\alpha,\beta$ -UNSATURATED ESTERS, $\beta$ -AMINOCOMPOUNDS, 1,3-DIENES AND HALOCYCLOPROPANES
2.- Autor	
Nombre: AINHOA DÍAZ PARDO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

### RESUMEN (en español)

En esta Memoria se describen nuevas aplicaciones en síntesis orgánica de distintos agentes de metalación prestando especial atención al control de la estereoselectividad de los procesos que se estudian.

En el *primer capítulo* se recoge el desarrollo de un nuevo sistema que permite utilizar el diyoduro de samario de forma catalítica y su aplicación a la síntesis de diversos compuestos como son los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados y los  $\beta$ -aminocompuestos. Por lo general, los procesos catalíticos en los que se emplea diyoduro de samario son interesantes ya que, por un lado, se disminuye la cantidad del reactivo necesario para las diferentes transformaciones, suponiendo un abaratamiento del proceso, y por otro lado, se aprovecha la selectividad característica de muchos de los procesos promovidos por diyoduro de samario.

En el *segundo capítulo* se describe una nueva síntesis estereoselectiva de 1,3-dienos a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación en acetatos de 2-cloroalilo promovido por diferentes agentes de metalación:  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{Mg/ZnCl}_2$  y  $\text{In/InCl}_3/\text{Pd(PPh}_3)_4$ .

Por último, en el *tercer capítulo*, se describe la reacción de cloro- y bromociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, derivadas de distintos carbohidratos, promovida carbenoides de cromo. El proceso de halociclopropanación resultó ser totalmente estereoselectivo y estereoespecífico. Finalmente también se describen algunas aplicaciones sintéticas de las clorociclopropanocarboxamidas obtenidas lo que permitió el acceso a nuevas clorociclopropanaminas en forma enantiopura.



## RESUMEN (en Inglés)

The present work describes new applications in organic synthesis of different metallating agents paying special attention to the control of the stereoselectivity of the new processes that are being developed.

*Chapter 1* shows a new catalyst system for samarium diiodide and its application to the synthesis of various compounds such as  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and  $\beta$ -aminocompounds. In general terms, samarium diiodide-promoted catalytic reactions are of wide interest since, on the one hand, the overall cost of these catalytic processes are lower when compared with those processes where samarium diiodide is used in a stoichiometric manner, and on the other hand, the use of samarium diiodide as a metallating agent allows processes in high selectivity.

*Chapter 2* describes a new stereoselective synthesis of 1,3-dienes through a  $\beta$ -elimination process on 2-chloroallyl acetates promoted by different metallation agents:  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$ , and  $\text{In}/\text{InCl}_3/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Finally, in *Chapter 3*, a chloro- and bromocyclopropanation reaction of carbohydrate-derived  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides using chromium carbenoids, is described. It is noteworthy that this halocyclopropanation process took place in a completely stereoselective and stereospecific manner. Finally, some synthetic applications of the obtained chlorocyclopropanecarboxamides directed towards the synthesis of enantiopure chlorocyclopropylamines are also described.

## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

[ $\alpha$ ]	rotación específica	dppf	difenilfosfinoferroceno
$\delta$	desplazamiento químico en partes por millón	Dvte.	disolvente
Ac	acetilo	$E^\circ$	potencial de reducción
ACCN	1,1'- azabis(ciclohexanocarbo nitrilo)	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
AIBN	azabisobutilonitrilo	EMAR	espectroscopía de masa de alta resolución
Ala	alanina	EMBR	espectroscopía de masas de baja resolución
Bn	bencilo	equiv.	Equivalente
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	ESI	ionización por electrospray
BTEAC	cloruro de benciltrietilamonio	eV	electronvoltio
c	cuatriplete	GP	grupo protector
<i>c</i>	conversión	h	hora
cat.	catalítico	h $\nu$	luz
Cat.	catalizador	Hal	halógeno
cod	ciclooctadieno	hept	heptuplete
COSY	Correlation Spectroscopy	HMPA	hexametilfosforamida
cy	ciclohexilo	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
d	doblete	Hz	Hertzio
dba	dibencilidenacetona	<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butilo
DBU	1,8- diazabicyclo[5.4.0]undec- 7-eno	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
DMAP	dimetilaminopiridina	IR	infrarojo
DME	dimetoxietano	<i>J</i>	constante de acoplamiento
DMF	dimetilformamida	LDA	diisopropilamiduro de litio
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6- tetrahidro-2(1H)- pirimidinona	Leu	leucina
		LiHDMS	bis-(trimetilsilil)amiduro de litio
		m	multiplete

M	molar	RMN	resonancia magnética nuclear
mbar	milibar		
Mes	mesitilo	Rto.	Rendimiento
MHz	megahertzio	s	singulete
MIB	(2 <i>S</i> )-3- <i>exo</i> - morfolinoisoborneol	<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butilo
min.	minutos	sx	sextuplete
mL	mililitros	T <sup>a</sup>	temperatura
mmol	milimol	t	tiempo
MOM	metoximetil	t	triplete
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	t.a.	temperatura ambiente
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida	TBDPS	tertbutildifenilsilil
NOE	Nuclear Overhauser Effect	TBS	tertbutildimetilsilil
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Nu	nucleófilo	THF	tetrahidrofurano
Ph	fenilo	TIPS	triisopropilsilil
Phe	fenilalanina	TLC	cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo	TMS	trimetilsilano
ppm	partes por millón	TMU	1,1,3,3-tetrametilurea
<i>n</i> -Pr	propilo	TPPA	ácido tripirrolidino fosfórico triamida
<i>p</i> -	<i>para</i> -	Tol	tolilo
Py	piridina	Ts	tosilo
<i>r.d.</i>	relación de diastereoisómeros	UV	ultravioleta
R <sub>f</sub>	factor de retención	V	Voltios
		v	volumen

## **PUBLICACIONES**

---

Una parte de los resultados de esta Memoria se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

“A Convenient Synthesis of (*E*)- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters with Total Stereoselectivity Promoted by Catalytic Samarium Diiodide”

José M. Concellón, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Ainhoa Díaz-Pardo, Ricardo Llavona

*Synlett* **2011**, 262-264

“Synthesis of Highly Functionalized Enantiopure Halocyclopropanes Derives from Carbohydrates”

Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón, Vicente del Amo, Ainhoa Díaz-Pardo, Elena G. Blanco, Santiago García-Granda, M. Rosario Díaz, Ricardo Llavona, Raquel G. Soengas

*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4953-4961

“Aza-Reformatsky Reaction Promoted by Catalytic Samarium Diiodide: Synthesis of  $\beta$ -Amino Ester or Amides”

Humberto Rodríguez-Solla, Ainhoa Díaz-Pardo, Carmen Concellón, Vicente del Amo

*Synlett* **2014**, 1709-1712





## ÍNDICE



LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	i
PUBLICACIONES.....	iii
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>13</b>
INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	17
1.1.1. Reacciones promovidas por SmI <sub>2</sub> en cantidades catalíticas.....	18
1.1.2. Enolatos de samario.....	23
1.1.3. Aplicaciones sintéticas de los enolatos de samario.....	26
1.1.3.a. Reacción de $\beta$ -eliminación: Síntesis de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	29
1.1.3.b. Reacción aza-Reformatsky: Síntesis de $\beta$ -aminocompuestos.....	33
1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
1.2.1. Síntesis de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	42
1.2.1.a. Síntesis de los productos de partida.....	43
1.2.1.b. Síntesis de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	44
1.2.1.c. Propuesta mecanística.....	52
1.2.2. Síntesis de $\beta$ -aminoésteres y amidas.....	54
1.2.2.a. Síntesis de productos de partida.....	54
1.2.2.b. Síntesis de $\beta$ -aminoésteres.....	56
1.2.2.c. Síntesis de la $\beta$ -aminoamida <b>11</b> .....	60
1.2.2.d. Propuesta mecanística.....	61
1.3. Resumen.....	62
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>65</b>
INTRODUCCIÓN.....	67
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	69
2.1.1. Reacciones de olefinación.....	71

<b>2.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado</b> .....	<b>74</b>
Reacción de Stille.....	75
Reacción de Heck.....	76
Reacción de Suzuki.....	78
<b>2.1.3. Metátesis de eninos</b> .....	<b>80</b>
<b>2.1.4. Otros métodos</b> .....	<b>83</b>
<b>2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>87</b>
<b>2.2.1. Síntesis de acetatos 2-cloroalílicos</b> .....	<b>88</b>
<b>2.2.2. Síntesis de (<i>E</i>)-1,3-dienos</b> .....	<b>93</b>
<b>2.2.2.a. Síntesis de (<i>E</i>)-1,3-dienos promovida por SmI<sub>2</sub></b> .....	<b>94</b>
<b>2.2.2.b. Síntesis de (<i>E</i>)-1,3-dienos promovida por Mg/ZnCl<sub>2</sub></b> .....	<b>98</b>
<b>2.2.2.c. Síntesis de (<i>E</i>)-1,3-dienos promovida por In</b> .....	<b>101</b>
<b>2.2.3. Propuesta mecanística</b> .....	<b>105</b>
<b>2.2.4. Resumen</b> .....	<b>110</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>113</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>115</b>
<b>3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	<b>117</b>
<b>3.1.1. Síntesis de clorociclopropanos</b> .....	<b>119</b>
3.1.1.a. Adición Michael/Cicloadición.....	120
3.1.1.b. Adición de carbenoides a dobles enlaces.....	122
3.1.1.c. Adición de carbenos a dobles enlaces.....	125
3.1.1.d. Empleando gem-diclorociclopropanos.....	126
3.1.1.e. Otros métodos .....	129
<b>3.1.2. Síntesis de bromociclopropanos</b> .....	<b>130</b>
3.1.2.a. Utilización de gem-dibromociclopropanos.....	130
3.1.2.b. Adición de carbenoides a olefinas.....	132
3.1.2.c. Adición de carbenos a olefinas.....	133
3.1.2.d. Otros métodos.....	135
<b>3.1.3. Procesos de Ciclopropanación promovidos por CrCl<sub>2</sub></b> .....	<b>136</b>

<b>3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>141</b>
<b>3.2.1. Síntesis de amidas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas derivadas de carbohidratos .....</b>	<b>142</b>
<b>3.2.2. Síntesis de halociclopropanocarboxamidas derivadas de carbohidratos .....</b>	<b>145</b>
3.2.2.a. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas .....	146
3.2.2.b. Síntesis de bromociclopropanocarboxamidas .....	151
<b>3.2.3. Aplicaciones sintéticas de las clorociclopropanocarboxamidas.....</b>	<b>155</b>
<b>3.2.4. Propuesta mecanística.....</b>	<b>156</b>
<b>3.2.5. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas derivadas de <math>\alpha</math>-aminoácidos.....</b>	<b>159</b>
<b>3.3. Resumen.....</b>	<b>163</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>167</b>



# INTRODUCCIÓN

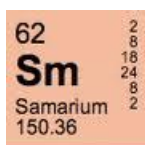




Los compuestos organometálicos han jugado un papel importante en el avance que ha experimentado la Síntesis Orgánica durante los últimos años. Sin embargo, el desarrollo de aplicaciones sintéticas de los diferentes reactivos organometálicos derivados de distintos metales no se ha producido de forma homogénea. De esta manera, mientras que las primeras aplicaciones sintéticas de los compuestos organometálicos derivados de magnesio (reactivos de Grignard) fueron publicadas a principios del siglo XX, el uso de compuestos organometálicos derivados de otros metales como pueden ser el samario, cromo o indio no comenzó hasta finales del siglo pasado.

Un reactivo organometálico ideal debería ser obtenido a partir de metales inocuos y bajo coste, y ser capaz de llevar a cabo reacciones altamente selectivas. Además, el potencial de reducción del metal debería ser el adecuado para metalar fácilmente enlaces carbono-halógeno y reducir otras funciones orgánicas.

Puesto que a lo largo de esta Memoria se abordan diferentes procesos que implican la metalación de enlaces C-Hal y sus correspondientes aplicaciones sintéticas, a continuación se hará un breve resumen de las principales características de los diferentes agentes de metalación empleados en el trabajo descrito en esta Memoria.



El diyoduro de samario ( $\text{SmI}_2$ ) es un compuesto que ha atraído un gran interés en síntesis orgánica desde que Kagan lo introdujera, por vez primera en síntesis orgánica, en 1980.<sup>1</sup>

A partir de ese momento las aplicaciones sintéticas, como reductor y precursor de reactivos organometálicos, han crecido exponencialmente.<sup>2</sup> Esta sal se puede adquirir comercialmente en disolución 0.1M en THF, o bien puede ser fácilmente preparado a partir de samario metal y distintos yodocompuestos, empleando habitualmente THF como disolvente.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> (a) Girard, P.; Namy, J.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698; (b) Namy, J. -L.; Girard, P.; Kagan, H. B.; Caro, P. E. *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 479-484.

<sup>2</sup> (a) Gansauer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788; (b) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2727-2751; (c) Agarwal, S.; Greiner, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2033-2042; (d) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372; (e) Berndt, M.; Gross, S.; Hölemann, A.; Reissing, H. U. *Synlett* **2004**, 422-438; (f) Edmons, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403; (g) Dahlén, A.; Hilmerson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393-3403; (h) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599-609; (i) Jung, D.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019-3032; (j) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1613-1625; (k) Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607-637; (l) Rudkin, I. M.; Miller, L. C.; Procter, D. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19-45; (m) Nicolau, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165; (n) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4103-4113; (o) Procter, D. J.; Flowers II, R. A., Skrydstrup, T. en *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide: A Practical Guide*; Royal Society of Chemistry Publishing: Cambridge, UK, 2010; (p) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, 330-346; (q) Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Synlett* **2012**, 6-20; (r) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9155-9183.

<sup>3</sup> (a) Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501-502; (b) Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439-1445.

<sup>4</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778.

Las disoluciones de  $\text{SmI}_2$  presentan un intenso color azul y deben almacenarse bajo atmósfera inerte a fin de evitar la oxidación de  $\text{Sm}^{+2}$  a  $\text{Sm}^{+3}$ . Entre las características más relevantes que presenta el diyoduro de samario cabe destacar que se trata de una especie no tóxica,<sup>5</sup> que posee una solubilidad relativamente alta en disolventes orgánicos como acetonitrilo,<sup>6</sup> tetrahidropirano<sup>7</sup> y tetrahidrofurano,<sup>1</sup> siendo este último el más empleado ya que las disoluciones pueden alcanzar concentraciones de 0.1M.

El potencial de reducción de las especies de  $\text{Sm}^{+2}$  es relativamente alto ( $E^0_{\text{Sm(II)/Sm(III)}} = -1.55 \text{ V}$  en  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>8</sup> o  $-1.33 \text{ V}$  en THF<sup>9</sup>). Una de las principales ventajas que ofrece el diyoduro de samario, es que su potencial puede ser modulado mediante el empleo de diferentes aditivos,<sup>10,11,12</sup> permitiendo así

<sup>5</sup> (a) Bruce, D. W.; Hietbrink, B. E.; DuBois, K. P. *Toxic. Appl. Pharmacol.* **1963**, *5*, 750-759; (b) Haley, T. J. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 663-670; (c) *Rare Earths Reminder*, Rhône-Poulenc: Paris, 1986.

<sup>6</sup> (a) Ruder, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2621-2624; (b) Hamann, B.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14225-14234.

<sup>7</sup> Namy, J. -L.; Colomb, M.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1723-1726.

<sup>8</sup> Johnson, D. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1671-1675.

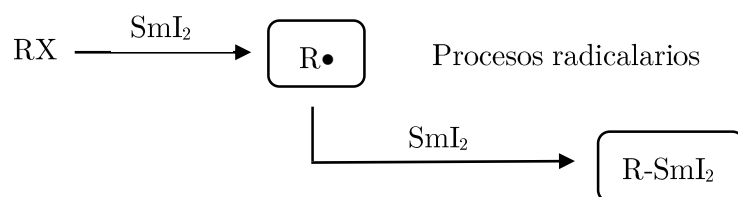
<sup>9</sup> Shabangi, M.; Flowers II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137-1140.

<sup>10</sup> Bases de Lewis: HMPA: (a) Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1485-1486; (b) Otsubo, K.; Kawamura, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1487-1490; (c) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139; (d) Enemaerke, R. J.; Hertz, T.; Skrystrup, T.; Daasberg, K. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3747-3754; TPPA: (e) McDonald, C. E.; Ramsey, J. D.; Sampsel, D. G.; Butler, J. A.; Cecchini, M. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178-5181; DMPU: (f) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010; (g) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204; TMU: (h) Hojo, M.; Aihara, H.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3533-3534.

<sup>11</sup> ROH,  $\text{H}_2\text{O}$ : (a) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. *J. Org. Lett.* **1999**, *64*, 2172-2173; (b) Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811-4814.

<sup>12</sup> Sales inorgánicas: (a) Machrouhi, F.; Hamman, B.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633-634; (b) Machrouhi, F.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**,

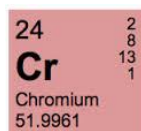
llevar a cabo la reducción selectiva de un amplio número de funciones orgánicas. Además las especies de  $\text{Sm}^{+3}$  que se forman durante el transcurso de la reacción, presentan un elevada oxofilia, lo que permite controlar el curso estereoquímico de muchas de sus transformaciones. Desde el punto de vista mecanístico, la posibilidad de promover transformaciones radicalarias e iónicas aumentan su versatilidad.<sup>2c</sup> El  $\text{SmI}_2$  puede reaccionar con un sustrato orgánico generando una especie radicalaria, que puede verse involucrada en procesos radicalarios, o bien, reducirse con un segundo equivalente de  $\text{SmI}_2$  formando una especie aniónica que intervendrá en procesos de tipo iónico.



**Figura 1.** Reactividad del diyoduro de samario

---

38, 7183-7186; (c) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418-7429; (d) Kang, H. -Y.; Song, S. -E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 937-939; (e) Molander, G. A.; Le Huérou, Y.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511-4516; (f) Molander, G. A.; St. Jean Jr., D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861-3865.



En lo que se refiere al dicloruro de cromo ( $\text{CrCl}_2$ ) en síntesis orgánica, en 1916, Nozaki e Hiyama emplearon, por vez primera, el dicloruro de cromo para promover reacciones de acoplamiento C-C quimiosselectivos en disolventes no próticos.<sup>13</sup> El dicloruro de cromo es un polvo sensible al aire y altamente higroscópico, lo que hace necesaria su manipulación en atmósfera inerte. Se trata de un reactivo comercial, aunque también puede ser preparado mediante la reducción de tricloruro de cromo (más barato) con distintos agentes reductores.<sup>13b,14</sup> Entre sus principales características, cabe indicar que posee una solubilidad parcial en disolventes apolares,<sup>15</sup> y que puede ser modulada por la adición de aditivos tales como LiI o  $\text{NiCl}_2$ .<sup>16</sup> En cuanto a la toxicidad del  $\text{CrCl}_2$ , ésta no está muy estudiada puesto que en la naturaleza se encuentra básicamente como Cr (III) o Cr (VI) lo que ha impedido conocer su toxicidad de una forma fiable, aunque cabe decir que en las transformaciones promovidas por  $\text{CrCl}_2$  se generan especies de  $\text{Cr}^{+3}$  y se encuentra descrito que estas especies, a diferencia de las de cromo en elevados estados de oxidación, no entrañan riesgos asociados a su toxicidad.<sup>17</sup>

---

<sup>13</sup> (a) Traube, W.; Passarge, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1692-1700; (b) Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3829-3830; (c) Okude, Y., Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

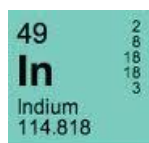
<sup>14</sup> Sustmann, R.; Altevogt, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5167-5170.

<sup>15</sup> Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3173-3182.

<sup>16</sup> (a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050; (b) Wessjohann, L. A.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3772-3774.

<sup>17</sup> (a) Beyersmann, D.; Köster, A. en *Toxicological and Environmental Chemistry* **1986**; (b) Sugden, K. D.; Wetterhahn, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10811-10818; (c) Bagchi, D.; Stobs, S. J.; Downs, B. W.; Bagchi, M.; Preuss, H. G. *Toxicology* **2002**, *180*, 5-22.

El  $\text{CrCl}_2$  es un potente agente reductor, siendo el Cr (II) el ion metálico soluble en agua con mayor poder reductor ( $E^0_{\text{Cr(II)/Cr(III)}} = -0.41$  V).<sup>18</sup> Este potencial puede ser modificado, bien por la adición de ligandos o disolventes coordinantes.<sup>19</sup> Al igual que ocurre con el diioduro de samario, las reacciones con  $\text{CrCl}_2$  normalmente comienzan con la cesión de un electrón por parte del Cr (II) al sustrato orgánico, originando un radical que es reducido por un segundo equivalente de Cr (II) dando lugar a una especie que participará en procesos carbaniónicos (Figura 1).<sup>20</sup>



Hasta hace relativamente poco tiempo, la importancia del indio se centraba básicamente en las propiedades de este metal como semiconductor, si bien, en la década de los noventa, el potencial del mismo en síntesis orgánica comenzó a ser apreciado.<sup>21</sup>

La utilidad de la química del indio se basa en su similitud con la de otros metales de transición, tales como zinc o estaño, y los mayores atractivos del mismo son su baja toxicidad y su sencillo manejo. Cabe destacar que, al contrario que ocurre con otros muchos metales, el indio no requiere ser activado o despasivado antes de su utilización, lo cual

---

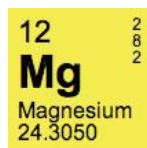
<sup>18</sup> *Handbook of Chemistry*, Jonh A. Dean, McGraw-Hill Book Company.

<sup>19</sup> (a) Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1027-1034; (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953; (c) Takai, K.; Shinomiya, N.; Ohta, M. *Synlett* **1998**, 253-254; (d) Takai, K.; Tshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12990-12991.

<sup>20</sup> Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.

<sup>21</sup> (a) Miller, J. A. en *Chemistry of Aluminium, Galium, Indium and Tallium*; Downs, A. J., Ed.; Blackie Academic: Glasgow, 1993, p. 403; (b) Leman, J. T.; Barron, A. R. en *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, King, R. B., Ed.; Wiley: New York, 1994, Vol. 3, p. 1531.

supone una importante ventaja. Por otro lado, una de sus propiedades más relevante es su estabilidad frente al oxígeno y al agua. Atendiendo a la primera energía de ionización del In (5.79 eV),<sup>22</sup> cabe indicar que es bastante más baja que la de otros metales cercanos a él en la tabla periódica, como el magnesio (7.65 eV), el estaño (7.53 eV) o el zinc (9.39 eV). Dicha energía es muy similar a la de los metales alcalinos más activos, litio (5.39 eV) y sodio (5.12 eV). Según esto, si, como se sospecha, las reacciones mediadas por metales en medios acuosos ocurren a través de un mecanismo de transferencia monoeléctronica, el indio sería un excelente candidato para promover dichos procesos.



Como se comentó al inicio de esta *Introducción*, el uso de reactivos de magnesio en síntesis orgánica ha sido muy explotado desde su descubrimiento en 1900 por Victor Grignard.<sup>23</sup> El magnesio es uno de los metales más utilizados para preparar reactivos organometálicos. A pesar de ser un metal muy electropositivo (1.2 en la escala de *Pauling*), es fácilmente manejable y estable al aire, ya que se encuentra pasivado por una capa de óxido/hidróxido de magnesio. Se trata de una especie no tóxica y que por tanto no presenta problemas de tipo medioambiental.<sup>24</sup> Los reactivos de

<sup>22</sup> (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087-1096; (b) Li, C.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149-11176; (c) Podlech, J.; Maier, C. M. *Synthesis* **2003**, 633-655.

<sup>23</sup> Grignard, V. *Compt. rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322-1324.

<sup>24</sup> (a) Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 1-14; (b) Wakefield, B. J. en *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1995; (c) Silverman, G. S.; Rakita, P. E. en *Handbook of Grignard Reagents*; Marcel Dekker: New York, 1996; (d) *Grignard Reagents: New Development*; Richey Jr., H. G., ED.; Wiley: New York, 1999; (e) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Rappoport, Z.; Marek, I., Ed.; Patai Series, Wiley: Chichester, UK, 2008; (f) Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605; (g) Westerhausen, M.; Langer, J.; Kriek, S.; Fischer, R.; Görls, H.; Köhler,

Grignard han sido muy empleados ya que combinan las virtudes de ser, al mismo tiempo, muy reactivos, y muy fáciles de preparar. Estos compuestos se preparan fácilmente a través de un proceso de metalación de un enlace C-Hal, empleando generalmente éter como disolvente. Cuando se emplean haluros orgánicos en los que el enlace C-Hal no está activado, es necesario la activación previa del magnesio (generalmente empleando yodo molecular) para que la preparación del reactivo de Grignard tenga lugar.<sup>25</sup>

Como ya se indicó, el magnesio es un metal muy electropositivo, lo que hace que el enlace C-Mg este muy polarizado y posea, por tanto, un significativo carácter carbaniónico. La reactividad de los magnesianos (o derivados de Grignard) puede ser modificado por la adición de diversas sales inorgánicas al medio de reacción ( $\text{FeCl}_3$ ,<sup>26</sup>  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>27</sup> etc.), lo que permite ampliar el número de procesos que se pueden llevar a cabo.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo diversos procesos de metalación de enlaces C-Hal, empleando diversos metales o sus sales. Consecuencia de ello, ha sido la elaboración de varias *Tesis Doctorales* que se encuadran en este tema de trabajo.<sup>28</sup> Esta

---

M *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *45*, 29-72; (h) Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *45*, 103-140.

<sup>25</sup> Lai, Y.-H. *Synthesis* **1981**, 585-1059.

<sup>26</sup> Fürstner, A.; Krause, H.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440-444.

<sup>27</sup> Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2008**, 1647-1675.

<sup>28</sup> Tesis Doctorales sobre  $\text{SmI}_2$ : Pérez-Andrés, J. A. (Oviedo, 1999); Rodríguez-Solla, H. (Oviedo, 2002); Bardales, E. (Oviedo, 2003), Huerta, M. (Oviedo, 2004); Concellón, C. (Oviedo, 2006); Simal, C. (Oviedo, 2009); Tuya, P. (Oviedo, 2012); Alvaredo, N. (Oviedo, 2013). Tesis Doctorales sobre  $\text{CrCl}_2$ : Méjica, C. (Oviedo, 2007); Blanco, E. (Oviedo, 2011). Tesis Doctorales sobre Mn: Díaz, P. (Oviedo, 2010).



Memoria continúa en la misma línea de investigación y describe nuevas metodologías que presentan algunas ventajas sobre las ya existentes.

En el *Capítulo 1* se describe un sistema que permite regenerar, en el propio medio de reacción, el diyoduro de samario, pudiendo emplear éste en cantidades catalíticas para llevar a cabo la metalación de enlaces C-Hal. Este nuevo sistema catalítico se ha empleado para promover procesos de  $\beta$ -eliminación y reacciones tipo aza-Reformatsky.

En El *Capítulo 2* se presentan los resultados de un proceso de  $\beta$ -eliminación para la síntesis estereoselectiva de (*E*)-1,3-dienos, promovido por diferentes agentes de metalación (SmI<sub>2</sub>, In y Mg). Se realizará también un estudio comparativo de los resultados obtenidos en función del agente de metalación utilizado.

Finalmente, en el *Capítulo 3* se recoge un proceso halociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de diferentes productos naturales, como son los carbohidratos y los  $\alpha$ -aminoácidos empleando para ello dicloruro de cromo. Además, se describen las aplicaciones sintéticas de estos productos.

Cada una de las metodologías que se describen en esta *Memoria* va precedida, en el correspondiente capítulo, de un resumen de los antecedentes bibliográficos relacionados con el tema de estudio de cada uno de ellos. En ningún caso se ha pretendido realizar una revisión exhaustiva.

De acuerdo con lo expuesto en esta *Introducción*, esta *Tesis Doctoral* se ha estructurado en tres capítulos:

**Capítulo 1:** Síntesis y Aplicaciones Sintéticas de Enolatos de Samario Generados Catalíticamente

**Capítulo 2:** Reacciones de  $\beta$ -Eliminación de Acetatos 2-Cloroalílicos: Síntesis Estereoselectiva de 1,3-Dienos empleando distintos Agentes de Metalación

**Capítulo 3:** Síntesis Estereoselectiva de Halociclopropanos Derivados de Carbohidratos Promovidas por Dicloruro de Cromo

Finalmente, en la *Parte Experimental*, se recogen los datos espectroscópicos de los productos sintetizados, así como una descripción detallada de los procedimientos experimentales llevados a cabo.

## **CAPÍTULO 1**

# **Síntesis y Aplicaciones Sintéticas de Enolatos de Samario Generados Catalíticamente**



## INTRODUCCIÓN

El diyoduro de samario se ha convertido en un reactivo muy utilizado en química orgánica debido a su versatilidad en reacciones de transferencia electrónica y a que, por lo general, las reacciones promovidas por  $\text{SmI}_2$  transcurren con elevada selectividad. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta sal inorgánica es su elevado coste, hecho que se ve agravado teniendo en cuenta que la mayoría de los procesos se llevan a cabo en cantidades estequiométricas. Teniendo esto en cuenta, al inicio de esta *Tesis Doctoral*, nos pareció que un objetivo ambicioso podría ser tratar de conseguir las condiciones que nos permitieran usar el diyoduro de samario, de manera catalítica, en distintos procesos.

Nuestro grupo de investigación posee una amplia trayectoria en el uso de diyoduro de samario en multitud de transformaciones orgánicas. Dos de los procesos más estudiados son, por un lado, las  $\beta$ -eliminaciones estereoselectivas, que permiten acceder a diversos compuestos insaturados, y por otro lado procesos de creación de enlaces C-C, concretamente la reacción tipo Reformatsky. Cabe destacar que en ambas reacciones se genera un enolato de samario que es el principal protagonista del proceso.

Los *Antecedentes Bibliográficos* de este primer capítulo se han organizado en tres partes bien diferenciadas. En la primera de ellas, sin ánimo de ser exhaustivos, se muestra un resumen de los procesos, ya descritos, en los que se emplea el diyoduro de samario en forma catalítica. En la segunda parte de esta sección, se muestran resumidas transformaciones que transcurren a través de enolatos de samario como principal intermedio sintético, y finalmente, por estar íntimamente relacionado con los procesos estudiados en esta Memoria, se mostrará un resumen de las principales metodologías de  $\beta$ -eliminación y aza-

Reformatsky en los que participa en diioduro de samario como agente de metalación.

## 1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Como ya se ha indicado en la *Introducción*, en el *Capítulo 1* se abordará el estudio de unas nuevas condiciones de reacción que permitirán la utilización de diyoduro de samario en cantidades catalíticas para la formación de enolatos que promoverán reacciones de  $\beta$ -eliminación y creación de enlaces C-C vía procesos Reformatsky.

Así, teniendo en cuenta lo expuesto en la *Introducción*, los *Antecedentes Bibliográficos* se han organizado siguiendo el siguiente esquema:

- 1.1.1. Reacciones promovidas por  $\text{SmI}_2$  en cantidades catalíticas
- 1.1.2. Enolatos de samario
- 1.1.3. Aplicaciones sintéticas de los enolatos de samario
  - 1.1.3.a. Reacción de  $\beta$ -eliminación: Síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados
  - 1.1.3.b. Reacción aza-Reformatsky: Síntesis de  $\beta$ -aminocompuestos

### 1.1.1. Reacciones promovidas por SmI<sub>2</sub> en cantidades catalíticas

En los últimos años se ha hecho un importante esfuerzo para conseguir condiciones adecuadas que permitan utilizar el diyoduro de samario en cantidades catalíticas. Algo que es fundamental en todo sistema catalítico, es el hallar un sistema redox que permita regenerar en el medio las especies reactivas que se consumen durante el proceso.<sup>29</sup> Concretamente, en el caso del diyoduro de samario, el Sm (II) es el principal responsable de la química de esta sal inorgánica.

Idealmente, un sistema redox que permita la regeneración del Sm (II) debe cumplir los siguientes de requisitos:

- i. ha de ser más barato que el samario metal
- ii. ha de ser capaz de reducir fácilmente las especies de Sm<sup>+3</sup> a Sm<sup>+2</sup>
- iii. no debe reaccionar con el resto de sustratos orgánicos presentes en el medio de reacción
- iv. ha de ser simple y debe poder utilizarse en una amplia variedad de reacciones promovidas por SmI<sub>2</sub><sup>30</sup>

Teniendo en cuenta lo que antecede, en la bibliografía se encuentran descritos algunos sistemas catalíticos. Por ejemplo, en 1996 Endo y colaboradores, publicaron un trabajo en el que emplearon magnesio metal como agente regenerador de Sm (II) en una reacción de acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos (Esquema 1). Para facilitar la

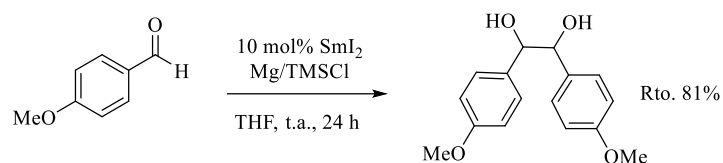
---

<sup>29</sup> (a) Nomura, R.; Matsuno, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666-11667; (b) Corey, E. J.; Zheng, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *12*, 2045-2048.

<sup>30</sup> (a) Héllion, F.; Namy, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2944-2946; (b) Lannou, M.-I.; Héllion, F.; Namy, J.-L. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10551-10565.

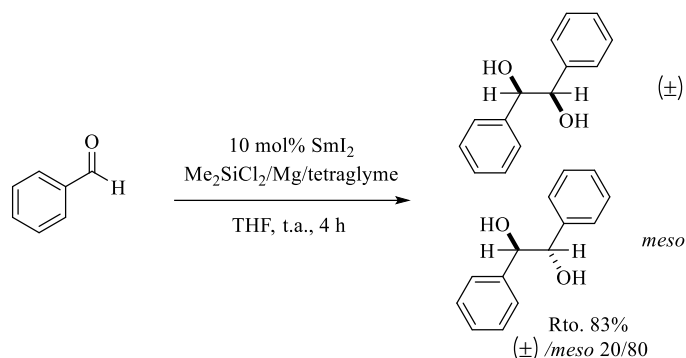


reducción de Sm (III) a Sm (II) y activar el magnesio metálico, se empleó como aditivo cloruro de trimetilsilano.<sup>29a</sup>



**Esquema 1. Acoplamiento pinacolínico catalizado por  $SmI_2/Mg/TMSCl$**

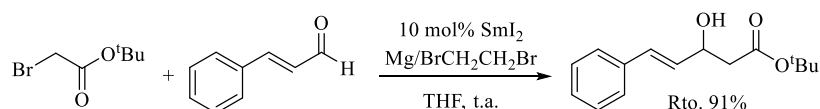
Una mejora de la reacción de acoplamiento pinacolínico la llevaron a cabo Greeves y colaboradores. En esta ocasión, aunque el co-reductor volvía a ser magnesio, estudiaron la utilización de diyoduro de samario catalítico en presencia de distintos aditivos, como ligandos quelato, que permitieron un discreto control sobre la estereoselectividad del proceso.<sup>31</sup> Nuevamente, fue necesario utilizar un compuesto de silicio para activar el magnesio metálico y así facilitar la regeneración del samario (II).



**Esquema 2. Acoplamiento pinacolínico catalizado por  $SmI_2/Mg/tetraglyme$**

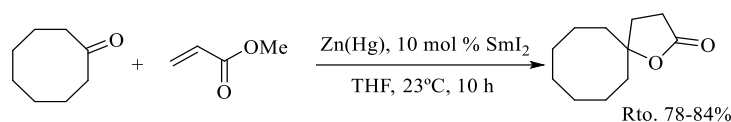
<sup>31</sup> Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Valla, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1919-1922.

Este tipo de sistemas, en el que se empleó magnesio como agente reductor, no sólo ha mostrado utilidad en acoplamientos pinacólicos. Orsini y colaboradores llevaron a cabo transformaciones tipo Reformatsky empleando cantidades catalíticas de  $\text{SmI}_2$  y sustituyendo los compuestos de silicio (utilizados para activar el magnesio metálico) por 1,2-dibromoetano.<sup>32</sup>



**Esquema 3. Reacción tipo Reformatsky catalizada por  $\text{SmI}_2/\text{Mg}/\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$**

En 1997, Corey y Zheng encontraron que una amalgama de zinc-mercurio fue capaz de reducir el Sm (III) a Sm (II). Estos autores emplearon el sistema  $\text{Zn}(\text{Hg})$  con un 10% de  $\text{SmI}_2$  para desarrollar diferentes tipos de transformaciones, entre ellas la obtención de una espirolactona por reacción de ciclooctanona con acrilato de metilo.<sup>29b</sup>

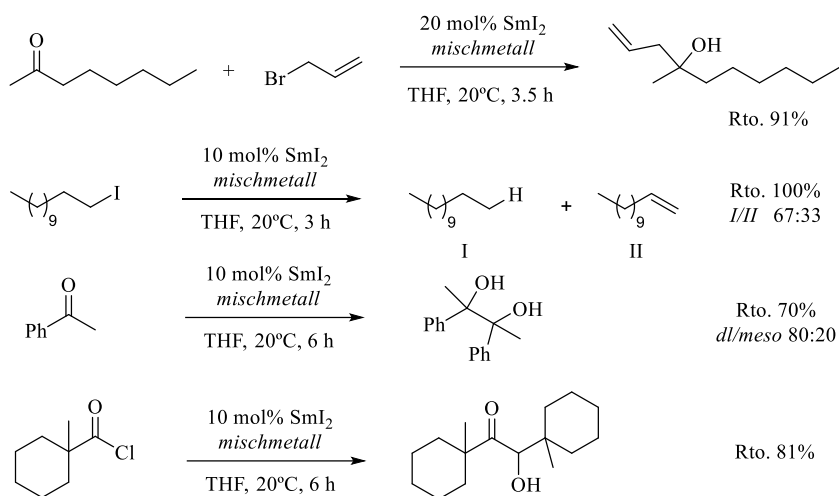


**Esquema 4. Sistema catalítico  $\text{SmI}_2$ /amalgama de  $\text{Zn}(\text{Hg})$**

Otro agente que ha mostrado su capacidad para regenerar el  $\text{SmI}_2$  es el *mischmetall*. Debido a su bajo precio, el *mischmetall* (La 33%, Ce 50%, Nd 12%, Pr 4%, Sm y otros lantánidos 1%) es un interesante agente co-reductor para reacciones catalíticas con  $\text{SmI}_2$ . Así, Namy y colaboradores emplearon *mischmetall* en procesos tipo Barbier, en la reducción de haluros

<sup>32</sup> Orsini, F.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909-1911.

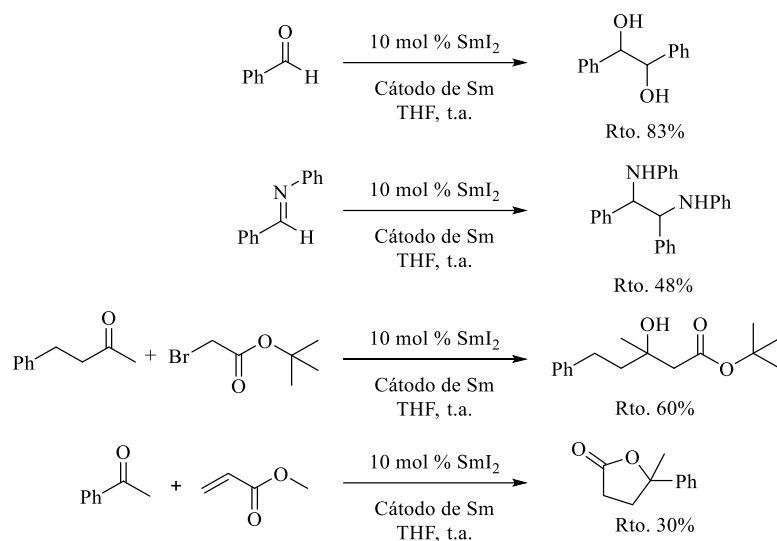
metálicos, acoplamientos pinacolónicos con acetofenona y acoplamientos de cloruros de ácido (Esquema 5).<sup>30b</sup>



**Esquema 5. Procesos promovidos por  $SmI_2$ /mischmetall**

Alternativamente, Mellah y colaboradores, desarrollaron un proceso electroquímico empleando un cátodo de samario como co-reductor. Este cátodo es el responsable de la reducción de las especies de Sm (III) generadas en el medio de reacción a Sm (II). Con este sistema se han llevado a cabo diversas transformaciones de acoplamiento, como acoplamientos pinacolónicos, acoplamientos reductivos de iminas, reacciones tipo Reformatsky o el acoplamiento cruzado entre acetofenona y acrilato de metilo (Esquema 6).<sup>33</sup>

<sup>33</sup> Sun, L.; Schloul, K.; Mellah, M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2568-2573.



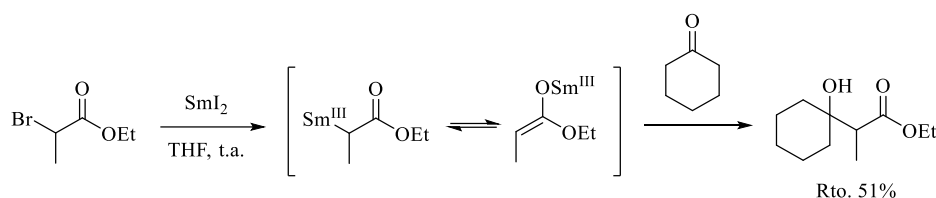
**Esquema 6. Reacciones de acoplamiento a través de un proceso electroquímico**

Como se ha podido comprobar en esta sección, existen diferentes (aunque escasos) métodos que permiten la regeneración del Sm (II) en medios de reacción. La mayoría de ellos tienen en común el empleo de otro metal como co-reductor que permite reducir las especies de Sm (III) a Sm (II). Además, se ha visto que estos sistemas se pueden aplicar a diferentes procesos sin que se vea alterado el rendimiento de los mismos ni la estereoselección, cuando se comparan con el empleo de cantidades estequiométricas. Es por ello, que a la vista de los antecedentes, podría ser interesante tratar de buscar las condiciones que permitan usar cantidades catalíticas de diioduro de samario en procesos promovidos por SmI<sub>2</sub> estequiométrico, previamente descritos en nuestro grupo de investigación.

### 1.1.2. Enolatos de samario

Los enolatos metálicos aportan un amplio número de posibilidades en el campo de la química sintética debido a su gran versatilidad y reactividad. Entre las distintas reacciones promovidas por diyoduro de samario, las transformaciones realizadas con enolatos de samario,<sup>34</sup> constituyen una de las metodologías más ampliamente utilizadas.

La metalación promovida por  $\text{SmI}_2$  de sustituyentes en posición alfa a un grupo carbonilo, constituye uno de los métodos más empleados para acceder a enolatos de samario. Así, en 1980, Kagan publicó el primer ejemplo de la versión samario-Reformatsky, tratando una mezcla constituida por  $\alpha$ -bromopropionato de etilo y ciclohexanona con diyoduro de samario (Esquema 7).<sup>1a</sup>

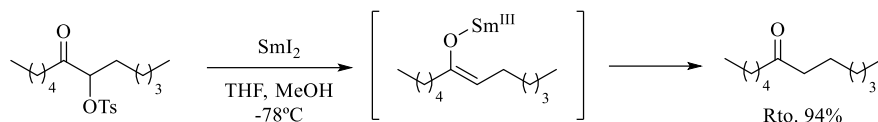


*Esquema 7. Metalación de enlaces C-Hal con  $\text{SmI}_2$*

El primer estudio detallado sobre la reducción con  $\text{SmI}_2$  de un heteroátomo en posición alfa a un grupo carbonilo no se publicó hasta 1986.<sup>35</sup> Así, Molander y Hahn llevaron a cabo la reacción de varias cetonas  $\alpha$ -funcionalizadas con  $\text{SmI}_2$ , empleando metanol como codisolvente (Esquema 8).

<sup>34</sup> Rudkin, I. M.; Miller, L. C.; Procter, D. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19-45.

<sup>35</sup> Molander, G. A.; Hahn, G. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135-1138.



**Esquema 8. Reducción de enlaces C-O con  $SmI_2$**

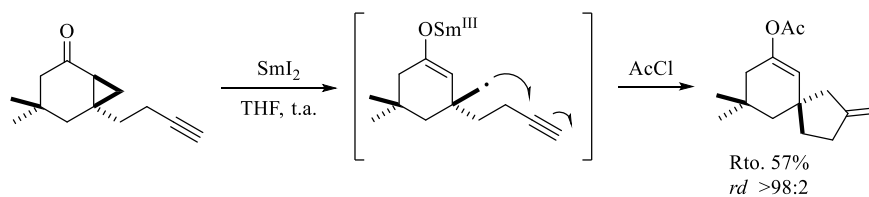
Desde entonces, han sido muchos los ejemplos publicados que describen la formación de enolatos de samario por reacción de  $SmI_2$  con distintos compuestos carbonílicos  $\alpha$ -sustituídos, normalmente con sustratos  $\alpha$ -oxigenados<sup>36</sup> o  $\alpha$ -halogenados,<sup>37</sup> para generar el correspondiente enolato que se ve involucrado posteriormente en procesos de creación de enlaces C-C.

Otro ejemplo que se encuentra recogido en la bibliografía, es la ruptura homolítica de enlaces C-C de naturaleza ciclopropánica. Este proceso, promovido por diioduro de samario, también transcurre a través de un intermedio tipo enolato de samario como figura en el Esquema 9.<sup>38</sup>

<sup>36</sup> (a) Enholm, E. J.; Schreier, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1110-1111; (b) Jacobsen, M. F.; Turks, M.; Hazell, R.; Sakrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2411-2417; (c) McKerlie, F.; Procter, D. J.; Wynne, G. *Chem. Commun.* **2002**, 584-585; (d) McKerlie, F.; Rudkin, I. M.; Wunne, G.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2805-2816.

<sup>37</sup> (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 812-816; (b) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Ishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.-I.; Hasegawa, E.; Yamada, K.; Sayito, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161; (c) Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702-1706.

<sup>38</sup> (a) Batey, R. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6211-6220; (b) Cabrera, A.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5007-5008; (c) Batey, R. A.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11421-11444; (d) Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2121-2124; (e) Zhu, J.-L.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7055-7058; (f) Jong, S.-J.; Fang, J.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1947-1949; (g) Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811-4814.

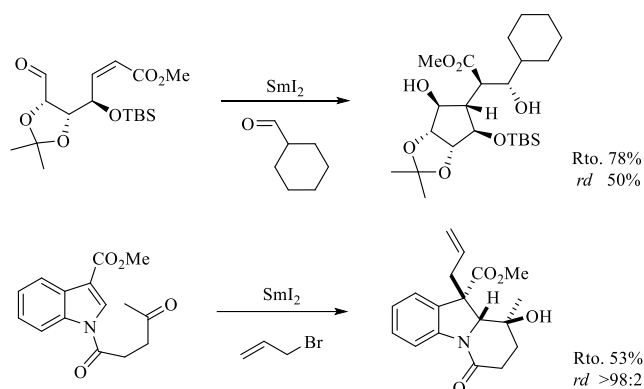


**Esquema 9. Ruptura homolítica de enlaces C-C con  $\text{SmI}_2$ /formación de enolatos de samario (III)**

En este último ejemplo, el tratamiento de la ciclopropilcetona con  $\text{SmI}_2$  desencadena, simultáneamente, una ciclación de naturaleza radicalaria y la formación de un enolato de samario que es atrapado en el medio de reacción cuando esta reacción se realiza en presencia de cloruro de acetilo.<sup>38c</sup>

Finalmente, en el siguiente esquema se muestra una reacción secuencial en la que inicialmente se produce una ciclación promovida por la adición de un radical acetilo a un aceptor Michael y posteriormente, una reacción del enolato de samario generado en el medio de reacción con un agente electrófilo (aldehído o bromuro de alilo).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> (a) Enholm, E. J.; Trivellas, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1627-1628; (b) Tamura, R.; Susuki, S.; Azuma, N.; Matsumoto, A.; Toda, F.; Kamimura, A.; Hori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 878-879; (c) Gross, S.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4305-4307; (d) Beemelmans, C.; Blot, V.; Gross, S.; Lentz, D.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2716-2732.



**Esquema 10. Reacción secuencial promovida por  $SmI_2$**

Como resumen de este apartado, se podría decir que los enolatos de samario permiten llevar a cabo multitud de transformaciones químicas. El posible comportamiento que presentan las especies de samario (III), como ácidos de Lewis, también contribuyen a un incremento de la reactividad de electrófilos en el medio de reacción, facilitando así su reactividad con especies nucleófilas como enolatos de samario. La mayor ventaja que aporta el empleo de enolatos de samario radica, principalmente, en su facilidad para promover transformaciones estereoselectivas. La elevada oxofilia que posee el samario (III) permite, a su vez, controlar el curso estereoquímico de muchos procesos.

### 1.1.3. Aplicaciones sintéticas de los enolatos de samario

Como ya se ha indicado en la sección anterior, en los últimos años se han desarrollado multitud de transformaciones orgánicas que tienen lugar tras la formación de enolatos de samario. Muchas de estas metodologías están basadas en la reacción del diyoduro de samario con  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres



o cetonas,  $\alpha,\beta$ -iminocetonas,  $\gamma,\delta$ -iminoamidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, etc.<sup>40</sup> Nuestro grupo de investigación contribuyó a ampliar las aplicaciones sintéticas del SmI<sub>2</sub> en diferentes tipos de transformaciones como reacciones de  $\beta$ -eliminación,<sup>41</sup> reducciones-1,4 de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>42</sup> reacciones de adición de enolatos de samario a aldehídos<sup>43</sup> o a aldiminas

---

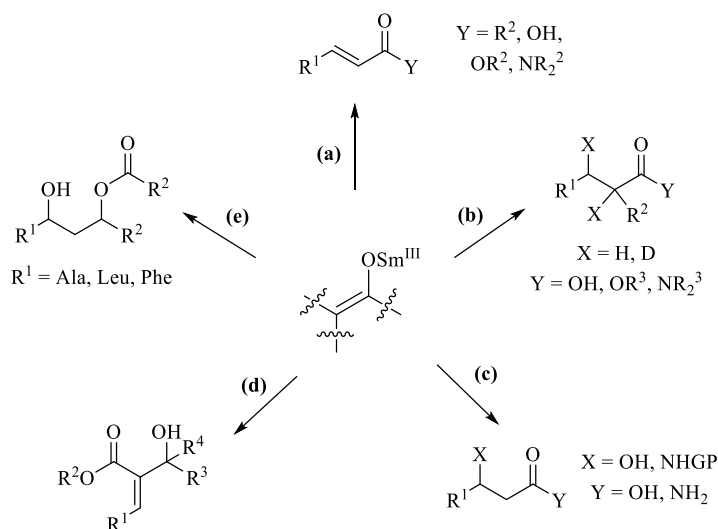
<sup>40</sup> (a) Mukaiyama, T.; Arai, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **2000**, *5*, 580-581; (b) Mukaiyama, T.; Ogawa, Y.; Kuroda, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1472-1473; (c) Ogawa, Y.; Kuroda, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 372-373; (d) Ogawa, Y.; Kuroda, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 698-699.

<sup>41</sup> (a) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2773-2775; (b) Concellón, J. M.; Pérez-Andrés, J. A.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3062-3068; (c) Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 189-191; (d) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Huerta, M.; Pérez-Andrés, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1839-1847; (e) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1931-1934; (f) Concellón, J. M.; Huerta, M.; Llavona, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4665-4667; (g) Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111-6113; (h) Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1728-1731.

<sup>42</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4266-4271; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4493-4497; (c) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4943-4946; (d) Concellón, J. M.; Bardales, E.; Llavona, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1585-1588; (e) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2129-2131; (f) Concellón, J. M.; Huerta, M.; Bardales, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10059-10065.

<sup>43</sup> (a) Concellón, J. M.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4428-4432; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Simal, C.; Alvaredo, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3451-3453.

activadas,<sup>44</sup> la síntesis de aductos Baylis-Hillman,<sup>45</sup> y más recientemente una reacción tipo aldol-Tischenko<sup>46</sup> (Esquema 11).



**Esquema 11. Aplicaciones de los enolatos de samario descritos en nuestro grupo de investigación**

Puesto que en este primer capítulo, se van a abordar dos aplicaciones concretas de enolatos de samario generados catalíticamente (la reacción de  $\beta$ -eliminación y la reacción tipo aza-Reformatsky) a continuación, se mostrará una breve revisión de lo que se encuentra recogido en la

<sup>44</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; del Amo, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1238-1242; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; del Amo, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2991-3000; (c) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Simal, C.; Alvaredo, N. *Synlett* **2010**, 2119-2121.

<sup>45</sup> (a) Concellón, J. M.; Bernard, P. L.; Huerta, M.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5343-5347; (b) Concellón, J. M.; Huerta, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4714-4719.

<sup>46</sup> Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Tuya, P.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1679-1684.

bibliografía de estos mismos procesos cuando se emplea diyoduro de samario en forma estequiométrica.

### 1.1.3.a. Reacción de $\beta$ -eliminación: Síntesis de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados

La formación diastereoselectiva de dobles enlaces C-C es un reto de permanente actualidad en química orgánica sintética.<sup>47</sup> Dentro de este campo, la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados ha sido ampliamente estudiada debido a las aplicaciones sintéticas que poseen estos compuestos.<sup>48</sup> Prueba de ello es la cantidad de estrategias descritas en la bibliografía que permiten sintetizar ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>49</sup> Entre los métodos más importantes para la síntesis de estos sustratos se encuentran

---

<sup>47</sup> (a) Rayner, C. M. en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; 1995, Vol. 1, pp. 673-711; (b) Hen, Y. *Acc. Chem. Rev.* **1998**, *9*, 584-592.

<sup>48</sup> Reacciones de 1,4-adición: (a) Wei, W.-T.; Yeh, J.-Y.; Kuo, T.-S.; Wu, H.-L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11405-11409; (b) Han, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Liu, J.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 830-833; (c) Hut'ka, M.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1561-1569; (d) Opekar, S.; Pohl, R.; Eigner, V.; Beier, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4573-4579. Reacciones de cicloadición: (e) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390; (f) Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668-3669; (g) Ohashi, M.; Taniguchi, T.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14900-14903. Reacciones de adición electrófila: (h) Chen, D.; Guo, L.; Liu, J.; Kirtane, S.; Cannon, J. F.; Li, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 921-924; Reacciones tipo aldólicas: (i) Muraoka, T.; Hiraiwa, E.; Abe, M.; Ueno, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4309-4312; (j) Sato, K.; Isoda, M.; Tokura, Y.; Omura, K.; Tarui, A.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5913-5915.

<sup>49</sup> (a) Franklin, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2451-2465; (b) Shen, Y. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 584-592.

la reacción de Wittig,<sup>50</sup> la reacción de Hörner-Wadsworth-Emmons,<sup>51</sup> la reacción de Heck,<sup>52</sup> la olefinación de Peterson,<sup>53</sup> la reacción de Julia-Lythgoe/Julia-Kocienski,<sup>54</sup> la metátesis de olefinas<sup>55</sup> y los procesos de  $\beta$ -eliminación promovidos por SmI<sub>2</sub>.<sup>41</sup> En este apartado nos centraremos únicamente en aquellos procesos de síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados

---

<sup>50</sup> (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-68; (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330; (c) Wittig, G. *Science* **1980**, *210*, 600-604.

<sup>51</sup> (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738; (b) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.

<sup>52</sup> (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151; (b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390; (c) Belitskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066; (d) Link, J. T. *Org. React.* **2002**, *60*, 157-534; (e) Trzecoak, A. M.; Ziólkowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308-2322; (f) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835; (g) Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679.

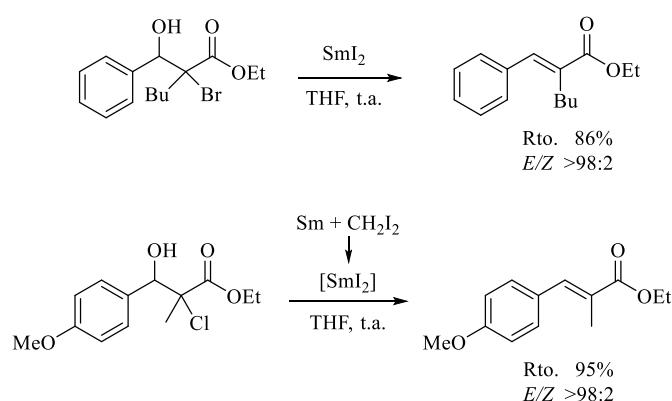
<sup>53</sup> (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784; (b) Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384-398; (c) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1-223; (d) Wang, Z. *Peterson Olefination*, en *Comprehensive Organic Name Reactions And Reagents*; Willey, 2000, Vol. 2, capítulo 491, pp. 2176-2181; (e) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200; (f) Zou, G.; Wang, Z.; Zhu, J.; Tang, J. *Chem. Commun.* **2003**, *6*, 2438-2440; (g) Assadi, N.; Pogodin, S.; Agranat, I. *Eur. J. Chem Soc.* **2011**, 6773-6780.

<sup>54</sup> (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; (b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336-357; (c) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856-878; (d) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1996**, 26-28; (e) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.

<sup>55</sup> (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452; (b) Choi, T.-L.; Lee, W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418; (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140; (d) Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; (e) Clavier, H.; Grela, K.; Kirschning, A.; Mauduit, M.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786-6801; (f) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742; (g) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787.

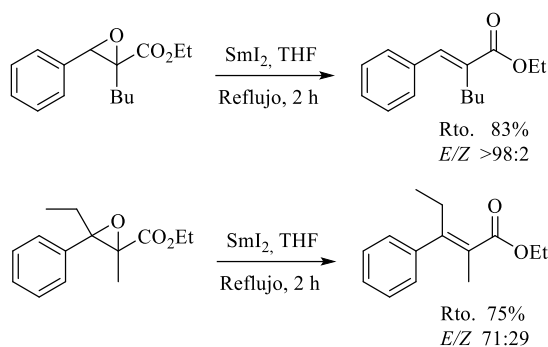
promovidos por  $\text{SmI}_2$ , por ser el método sintético más relacionado con que se recoge en este capítulo.

Como se indicó con anterioridad, nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en procesos de  $\beta$ -eliminación dirigidos a la síntesis de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>41</sup> En lo que concierne a la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, ésta se ha llevado a cabo a través de dos vías. Por una parte, un proceso de  $\beta$ -eliminación en  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres promovido por diyoduro de samario, proporciona los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados di- y trisustituídos con total diastereoselectividad  $E$  (Esquema 12).<sup>41a,d</sup>



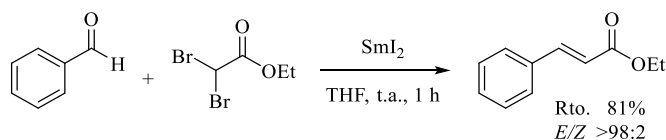
**Esquema 12. Síntesis de ésteres ( $E$ )- $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres**

Complementariamente, la reacción de desoxigenación de  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres promovida por diyoduro de samario también conduce a los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. Con esta metodología fue posible acceder a ésteres ( $E$ )- $\alpha,\beta$ -insaturados, con total o alta diastereoselectividad, en los que el doble enlace C-C pudo estar di-, tri- y tetrasustituído (Esquema 13).<sup>41c</sup>



**Esquema 13. Síntesis de ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres**

Los procesos secuenciales constituyen una alternativa metodológica interesante debido a su simplicidad. El diyoduro de samario ha mostrado en los últimos años se un reactivo capaz de promover reacciones secuenciales o en cascada. Nuestro grupo de investigación ha puesto a punto una síntesis estereoselectiva de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados a través de un proceso secuencial, promovido por  $\text{SmI}_2$ , empleando dibromoacetato de etilo y diversos aldehídos.<sup>56</sup> A través de este método secuencial de reacción aldólica/ $\beta$ -eliminación, fue posible acceder, en un solo paso, y de manera totalmente estereoselectiva a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.



**Esquema 14. Proceso secuencial tipo Reformatsky/ $\beta$ -eliminación promovido por  $\text{SmI}_2$**

<sup>56</sup> Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111-6113.

### 1.1.3.b. Reacción aza-Reformatsky: Síntesis de $\beta$ -aminocompuestos

La síntesis de  $\beta$ -aminoácidos y sus derivados, ha atraído mucha atención en los últimos años debido a su relevancia biológica y farmacológica.<sup>57</sup> Un considerable número de productos naturales bioactivos contienen en su estructura diferentes subunidades de  $\beta$ -aminoácidos. Un ejemplo de estos productos naturales es el taxol,<sup>58</sup> ampliamente empleado en la década de los 90 en el tratamiento de cáncer de pulmón, mama, ovario y en formas avanzadas del Sarcoma de Kaposi.

---

<sup>57</sup> Reviews para la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos: (a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582; (b) Juaristi, E. en *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*; Willey-VCH: New York, 1997; (c) Juaristi, E.; López-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983-1004; (d) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15; (e) Lui, M.; Sibi, M. *Tetrahedron* **2000**, *58*, 7991-8035; (f) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833-2891; (g) Sleebs, B. E.; Van Nguyen, T. T.; Hughes, A. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2009**, *41*, 429-436. Artículos recientes para la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos: (h) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397-4400; (i) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature* **2008**, *452*, 453-455; (j) Seayad, J.; Patra, P. K.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 953-956; (k) Lu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7710-7713; (l) Martin, N. J. A.; Cheng, X.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13862-13863; (m) Malkov, A. V.; Stončius, S.; Vranková, K.; Arndt, M.; Kočovský, P. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 8082-8085; (n) Nolte, G. T.; Baxter Vu, J. M.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 816-818; (o) Bea, S.-H.; Park, H.-J.; Lee, S.-H.; Yun, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5894-5896; (p) Wang, Q.; Leutzsch, M.; van Gemmeren, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15334-15337.

<sup>58</sup> (a) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327; (b) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44; (c) Blagosklonny, M. V.; Fojo, T. *Int. J. Cancer* **1999**, *83*, 151-156; (d) Guéritte, F. *Curr. Pharm.Des.* **2001**, *7*, 1229-1249.

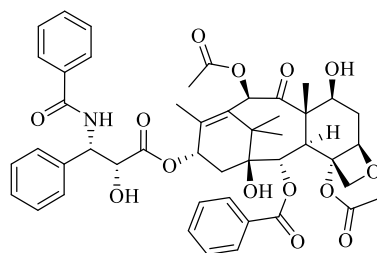


Figura 2. Estructura del taxol

Además, los  $\beta$ -aminoácidos y sus derivados son importantes *building blocks* en síntesis orgánica, ya que pueden ser transformados en otros compuestos tales como piperidinas,<sup>59</sup> indolizidinas<sup>60</sup> o  $\beta$ -lactamas,<sup>61</sup> que son importantes precursores en síntesis orgánica.

Han sido varias las metodologías de síntesis de  $\beta$ -aminoácidos, o de sus derivados, que se encuentran recogidas en la bibliografía.<sup>57b-g,62</sup> A modo

---

<sup>59</sup> (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2911-2914; (b) Davis, F. A.; Santhanaraman, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4222-4226; (c) Davies, S. G.; Hughes, D. G.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E.; Williams, O. M. H. *Synlett* **2010**, 567-570.

<sup>60</sup> (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3119-3122; (b) Davis, F. A.; Yang, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5011-5014; (c) Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398-8407.

<sup>61</sup> (a) Tzouveleakis, L. S.; Bonomo, R. A. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 847-864; (b) Massova, I.; Mobashery, S. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 929-937; (c) Mascaretti, O. A.; Danelon, G. O.; Laborde, M.; Mata, E. G.; Setti, E. L. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 939-953; (d) Garau, G.; García-Sáez, I.; Bebrone, C.; Anne, C.; Mercuri, P.; Galleen, M.; Frere, J. M.; Dideberg, O. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2347-2349; (e) Ozeki, M.; Ochi, S.; Hayama, N.; Hosoi, S.; Kajimoto, T.; Node, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4201-4211.

<sup>62</sup> (a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15; (b) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856; (c) Wipf, P.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8747-8749; (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063-1066; (e) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242; (f) Martin,



de ejemplo, pueden citarse la homologación de  $\alpha$ -aminoácidos de Arndt-Eistert,<sup>57c</sup> la adición tipo Michael de amiduros a acrilatos,<sup>57c,63</sup> la hidrogenación de  $\alpha$ -amino acrilatos<sup>57a,64</sup> o la adición de enolatos a iminas. Puesto que en esta Memoria se presenta una nueva metodología que permite acceder a distintos  $\beta$ -aminocompuestos a través de la reacción de iminas con enolatos de samario (proceso aza-Reformatsky) a continuación se hará una breve revisión de los antecedentes relacionados con este tipo de reacción.

Como ya se indicó, la reacción aza-Reformatsky involucra la adición del enolato de un éster o de un compuesto carbonílico a una imina. Su eficiencia y selectividad depende, en muchos casos, del grupo protector de la imina, del metal empleado para generar el enolato, así como del disolvente utilizado.

Estas transformaciones, a pesar de ser conceptualmente equivalentes a las reacciones aldólicas, han sido menos desarrolladas debido, principalmente, a la pobre electrofilia de la función imina (cuando se compara con la del grupo carbonilo) y a su tendencia a transformarse en sus tautómeros, las enaminas, a través de un proceso de  $\alpha$ -desprotonación.<sup>65</sup>

---

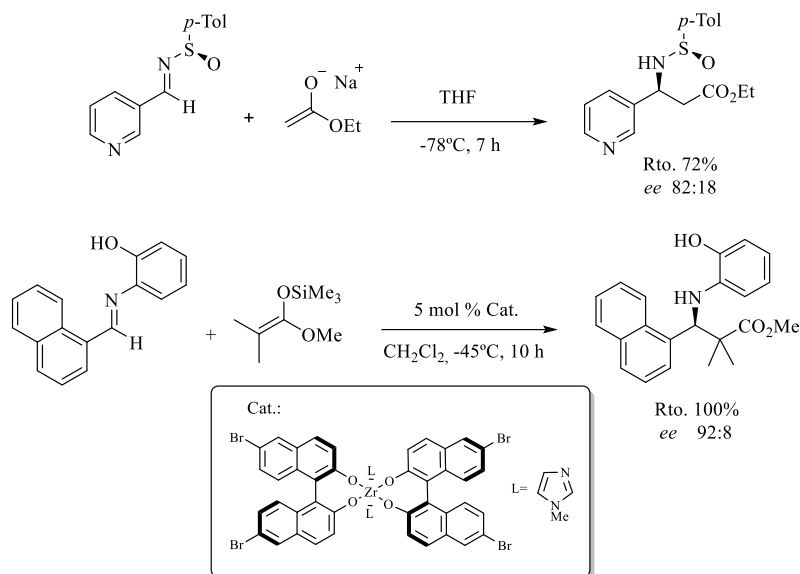
S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904; (g) Zhou, Y.-G.; Thang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952-4953; (h) Davis, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833-2891.

<sup>63</sup> (a) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org Lett.* **2000**, *2*, 3393-3396; (b) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1240-1241.

<sup>64</sup> Zhu, G. X.; Chen, Z. G.; Zhang, X. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907-6910.

<sup>65</sup> (a) Risch, N.; Arend, M. en *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl); Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart 1996, Vol. E21/3, pp. 1833-2009; (b) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J. C. *Chem. Commun.* **1996**, 999-1004.

El problema de la reactividad de las iminas en procesos de adición-1,2 se soslayó empleando iminas activadas<sup>66</sup> (*N*-sulfinil o *N*-sulfoniliminas), o empleando nucleófilos como los trialquilsilileno éteres,<sup>67</sup> que poseen menor carácter básico que los enolatos de litio o sodio, más tradicionalmente empleados (Esquema 15).

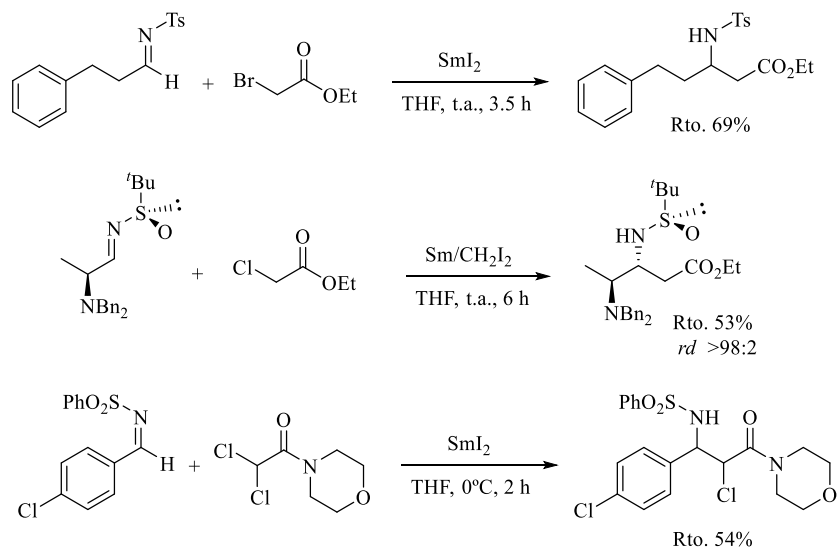


Esquema 15. Adición de enolatos de éster a iminas

<sup>66</sup> (a) Davies, F. A.; Szweczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222-2225; (b) Davies, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13-18.

<sup>67</sup> (a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154; (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431-432; (c) Müller, R.; Goesmann, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184-187; (d) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180-8186; (e) Lebouvier, N.; Laroche, C.; Hueuenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2827-2830; (f) Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708-711; (g) Wang, Q.; Leurzsch, M.; van Gemmeren, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15334-15337.

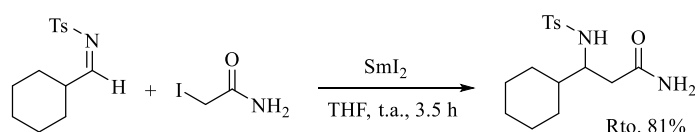
Es destacable que otra alternativa habitual al uso de enolatos convencionales es emplear enolatos de samario. En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha descrito la adición de enolatos de samario, derivados de ésteres y amidas, a diferentes iminas activadas.<sup>44</sup> De esta manera fue posible acceder a  $\beta$ -aminoésteres y amidas, en los que el grupo amino pudo estar sustituido con grupos sulfonilo y sulfinilo. En todos estos procesos, la generación del enolato de samario, tuvo lugar en condiciones Barbier (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntesis de  $\beta$ -aminoésteres y amidas empleando  $SmI_2$

En la síntesis de enolatos de samario fue posible emplear tanto  $\alpha$ -cloro como  $\alpha$ -bromoésteres o amidas. Por otro lado, también fue posible utilizar  $\alpha,\alpha$ -dihaloésteres o amidas en procesos aza-Reformatsky lo que dio lugar a  $\alpha$ -halo- $\beta$ -aminocompuestos, que son productos de elevado interés debido a las posibilidades sintéticas que ofrece un enlace C-Hal en posición alfa a un grupo carbonilo.

Finalmente, otra de las ventajas que presenta el empleo de enolatos de samario, es la posibilidad de generar éstos en productos de partida que posean funciones ácidas sin proteger, como son los ácidos carboxílicos o las amidas primarias. Esta posibilidad no la ofrecen otras metodologías tradicionales en las que se emplean compuestos organolíticos o derivados de Grignard. Nuestro grupo de investigación puso a punto, por vez primera, una metodología que permitió acceder a  $\beta$ -amino- y  $\beta$ -hidroxiácidos carboxílicos, o a  $\beta$ -aminoamidas primarias sin necesidad de la protección previa de las funciones ácidas y todo ello en un único paso de reacción.<sup>44c</sup>



**Esquema 17. Adición de enolatos de samario (II) derivados de amidas primarias a iminas**

A modo de conclusión de los *Antecedentes Bibliográficos* recogidos en este primer capítulo, se puede indicar que los enolatos de samario son especies reactivas que pueden participar en muchos, y muy diversos, procesos químicos. Esto se debe, principalmente, a la baja basicidad que presentan éstos, con respecto a enolatos convencionales. Una de las principales limitaciones en la utilización de enolatos de samario es que para su formación se precisan 2 equivalentes de  $\text{SmI}_2$  por equivalente de sustrato. Esto supone una desventaja dado el precio relativamente alto de este reactivo. Es por ello que resultaría muy interesante tratar de desarrollar un sistema que permita regenerar, en el medio de reacción, el Sm (II) (responsable de la formación de los enolatos), pudiendo así

minimizar el coste del proceso y aprovechar las principales ventajas que ofrece la química del dióxido de samario.



## 1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya se indicó en la *Introducción*, el diioduro de samario es un reactivo ampliamente utilizado en Química Orgánica para promover un gran número de transformaciones incluyendo, entre ellas, reacciones de creación de enlaces C-C y C=C.

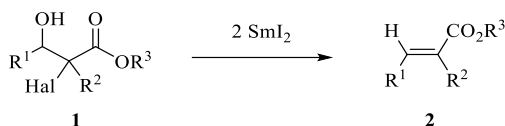
Nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en el empleo de este reactivo para llevar a cabo diversos procesos. Entre ellos se encuentran las reacciones de  $\beta$ -eliminación estereoselectiva<sup>41</sup> o las reacciones de adición de enolatos de samario a iminas.<sup>43,44</sup>

Teniendo en cuenta esta trayectoria, y dado que en la bibliografía existen muy pocos ejemplos descritos en los que se utilice  $\text{SmI}_2$  en procesos catalíticos, nos propusimos, como objetivo en este capítulo, por un lado,

llevar a cabo una reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por diyoduro de samario catalítico dirigido a la síntesis de ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados y por otro lado, una reacción tipo aza-Reformatsky, promovida también por diyoduro de samario catalítico, con el fin de acceder a  $\beta$ -aminocompuestos.

### 1.2.1. Síntesis de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados

Tal y como se indicó en la sección de *Antecedentes Bibliográficos*, nuestro grupo de investigación publicó una nueva metodología que permitió acceder a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de manera totalmente estereoselectiva<sup>41a</sup> a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación en  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres. Este proceso fue promovido por  $\text{SmI}_2$  en cantidades estequiométricas (Esquema 18).



*Esquema 18. Síntesis de ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados*

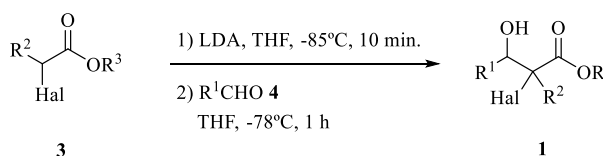
Habida cuenta del precio relativamente alto de las disoluciones de diyoduro de samario, decidimos tratar de poner a punto un proceso similar en el que se empleara  $\text{SmI}_2$  en cantidades catalíticas en lugar de estequiométricas. Este hecho permitiría abaratar el coste del proceso y nos permitiría, a su vez, aprovechar las ventajas que ofrece la química del diyoduro de samario en términos de selectividad.



1.2.1.a. Síntesis de los productos de partida

Los  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1** de partida se sintetizaron a través de una reacción aldólica convencional.<sup>68</sup> Así, la reacción entre los enolatos derivados de  $\alpha$ -haloésteres (generados por tratamiento con diisopropilamiduro de litio) y diferentes aldehídos, a  $-85^\circ\text{C}$ , condujo a los  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1**, tras la hidrólisis, como mezcla de diastereoisómeros, y con rendimientos comprendidos entre 62-85% (Tabla 1).

**Tabla 1. Síntesis de  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1****



Entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Hal	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	Me	Cl	85
2	<b>1b</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	Me	Et	Cl	79
3	<b>1c</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	Et	Cl	70
4	<b>1d</b>	Ph	<i>n</i> Pr	Et	Br	69
5	<b>1e</b>	<i>p</i> MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Et	Cl	77
6	<b>1f</b>	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Et	Cl	69
7	<b>1g</b>	<i>p</i> Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Cl	65
8	<b>1h</b>	Bn	Me	Et	Cl	81
9	<b>1i</b>	Ciclohexen-1-il	Me	Et	Cl	62

<sup>a</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica, basado en los correspondientes productos de partida **3** y **4**.

No se observaron diferencias significativas durante la síntesis de los distintos productos de partida **1**, si bien, su preparación se llevó a cabo

<sup>68</sup> Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5403-5405.

atendiendo a la búsqueda sustratos que nos permitiesen demostrar la generalidad de la metodología que se desarrolla en este capítulo, utilizando para ello tanto aldehídos alifáticos, aromáticos y funcionalizados, como diferentes  $\alpha$ -haloésteres de partida

1.2.2.b. Síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados

El diyoduro de samario ya había sido empleado en cantidades catalíticas en reacciones de acoplamiento pinacolínico y tipo Reformatsky. En estos procesos se empleó magnesio metal como agente reductor de las sales de samario (III) que se generan en el medio de reacción.

Teniendo en cuenta estas metodologías, comenzamos a buscar las condiciones de reacción que nos permitieran acceder a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados empleando cantidades catalíticas de diyoduro de samario y como sistema co-reductor magnesio metálico. Las primeras pruebas se llevaron a cabo utilizando como sustrato modelo 2-cloro-3-hidroxidecanoato de metilo **1a** (1.0 equiv.), una mezcla de 6.0 equivalentes de Mg/TMSCl y cantidades catalíticas de diyoduro de samario comprendidas entre 2.5-20% mol. Los tiempos de reacción se siguieron mediante cromatografía de capa fina (TLC) en hexano/AcOEt, 5:1.

Tabla 2. Estudios iniciales

Entrada	%mol SmI <sub>2</sub>	t <sup>a</sup>	c (%) <sup>b</sup>
1	20	5 min.	>98
2	10	35 min.	95
3	5	90 min.	93
4	2.5	>24 h	-

<sup>a</sup> Tiempo de reacción seguido por TLC. <sup>b</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz).

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 2, se puede indicar que fue posible llevar a cabo con éxito la reacción empleando cantidades de diyoduro de samario comprendidas entre 5-20% mol. Si bien, cabe decir, que fue preciso aumentar el tiempo de reacción según se fue disminuyendo la cantidad del catalizador. Un aspecto destacable, es el hecho de que cuando la reacción se llevó a cabo empleando cantidades de diyoduro de samario inferiores al 5% mol, el proceso no tuvo lugar incluso a largos tiempos de reacción (superiores a 24 h, Tabla 2, entrada 4). Buscando un equilibrio entre tiempos de reacción, cantidad de diyoduro de samario y conversión de la reacción, llegamos a la conclusión que las mejores condiciones fueron las que se muestran en la entrada 1 de la Tabla 2, ya que emplear un 20% mol de diyoduro de samario es una cantidad razonable para un sistema catalítico, los tiempos de reacción fueron muy cortos (5 min.) y, finalmente, la conversión del proceso resultó ser cuantitativa (> 98%).

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, como siguiente paso, se llevó a cabo la generalización de este proceso.

Inicialmente se emplearon, como productos de partida, los  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1a-c** derivados de aldehídos alifáticos.

Así, cuando una mezcla constituida por el correspondiente  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiéster **1a-c** (1.0 equiv.) se agitó a temperatura ambiente, durante 5 min, en presencia de 6.0 equiv. de magnesio, activado con 6.0 equiv. de cloruro de trimetilsilano, y 0.4 equiv. de SmI<sub>2</sub> fue posible aislar, tras la hidrólisis, los correspondientes ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados **2a-c** con elevados rendimientos y con total estereoselección. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 3 3.

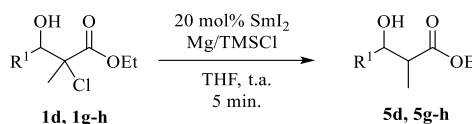
Tabla 3. Síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados alifáticos **2a-c**

Reaction scheme:  $\text{R}^1\text{-CH(OH)-CH(Cl)-C(=O)OR}^3 \xrightarrow[\text{THF, t.a., 5 min.}]{\text{20 mol\% SmI}_2, \text{Mg/TMSCl}} \text{R}^1\text{-CH=C(R}^2\text{)-C(=O)OR}^3$

Entrada	<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto(%) <sup>a</sup>
1	<b>2a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	Me	89
2	<b>2b</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	Me	Et	69
3	<b>2c</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	Et	65

<sup>a</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica, basado en los correspondientes productos de partida **1**.

Cuando se aplicaron estas mismas condiciones para el caso de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados en los que los productos de partida **1** se sintetizaron empleando aldehídos aromáticos o aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, este proceso no tuvo lugar. En este sentido, únicamente se aisló una mezcla formada por los productos de partida **1** y los correspondientes  $\beta$ -hidroxiésteres **5**. Los productos **5** fueron identificados en los crudos de reacción mediante técnicas espectroscópicas habituales.



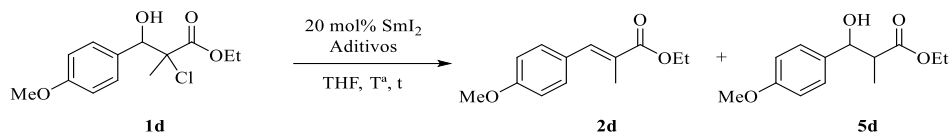
**Esquema 19. Síntesis de  $\beta$ -hidroxiésteres 5d, 5g-h**

Como los resultados obtenidos al emplear  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres procedentes de aldehídos aromáticos o aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados no fueron satisfactorios, nuestro siguiente objetivo consistió en buscar las condiciones de reacción que nos permitieran acceder a los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de naturaleza aromática o diénica.

Las primeras pruebas se llevaron a cabo empleando como sustrato modelo el  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiéster **1d**. En la Tabla 4 se muestra, en la primera entrada, el resultado obtenido cuando la reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas para los productos de partida **1a-c**. Como ya se indicó, se aisló una mezcla del producto de partida **1** y el  $\beta$ -hidroxiéster **5d** con una conversión del 45%. Un incremento en los tiempos de reacción (entrada 2) o en la temperatura (entrada 3) dio lugar a resultados similares, obteniendo en todos los casos el producto **5d** con unas conversiones comprendidas entre el 46 y 42%. Es destacable que cuando se realizó la reacción en ausencia del cloruro de trimetilsilano (entrada 5), se obtuvo un resultado similar al obtenido cuando el proceso se llevó a cabo en ausencia de la mezcla Mg/TMSCl (entrada 4). En ambos casos fue posible acceder al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2d** con una conversión del 18-20%. Este hecho nos permitió asegurar que la reacción tuvo lugar como consecuencia de la presencia de un 20% mol de diyoduro de samario y que el magnesio no fue el responsable del proceso de metalación y posterior  $\beta$ -eliminación (entradas 4 y 5). Por otro lado, estas pruebas también nos permitieron constatar la necesidad de utilizar un agente que permitiera la

activación del magnesio metal y, por razones obvias, una agente activante diferente al cloruro de trimetilsilano.

**Tabla 4. Estudios preliminares**



Entrada	Aditivos	T <sup>a</sup> (°C)	t (h) <sup>a</sup>	c (%) <sup>b</sup>	
				<b>2d</b>	<b>5d</b>
1	Mg+TMSCl	t.a.	0.08 <sup>c</sup>	-	45
2	Mg+TMSCl	t.a.	24	-	46
3	Mg+TMSCl	reflujo	24	-	42
4	-	t.a.	24	20	-
5	Mg	t.a.	24	18	-
6	Mg+I <sub>2</sub>	t.a.	24	37	-
7	Mg+BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	t.a.	24	4	31
8	Mg+ZnCl <sub>2</sub>	t.a.	18	73	-
9	Mg+I <sub>2</sub> +ZnCl <sub>2</sub>	t.a.	18	88	-
10	Mg+I <sub>2</sub> +ZnCl <sub>2</sub>	reflujo	18	40	18

<sup>a</sup> Tiempo de reacción seguido por TLC. <sup>b</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). <sup>c</sup> 5 min.

Es por ello que los siguientes esfuerzos se dirigieron a buscar el agente que permitiese activar el magnesio metal y que permitiera, a su vez, optimizar la obtención de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de naturaleza aromática. Así, cuando se añadieron unos cristales de yodo con el fin de activar el magnesio, fue posible acceder al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2d** con una conversión del 37% y una ausencia del  $\beta$ -hidroxiéster **5d**. La utilización de 1,2-dibromoetano<sup>32</sup> como agente de activación condujo a una mezcla de **2d/5d** con unas conversiones del 4 y 31% respectivamente. Cuando se

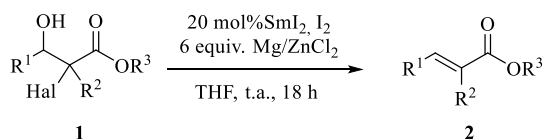
utilizó dicloruro de cinc,<sup>69</sup> fue posible aislar el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2d** con un 73% de conversión (entrada 8) y como aspecto a destacar, es que cuando se añadieron unos cristales de yodo a la mezcla de Mg/ZnCl<sub>2</sub> fue posible aumentar la conversión del producto deseado **2d** en un 15% (entradas 8 y 9). Un incremento de la temperatura, hasta reflujo de THF, tampoco permitió mejorar la conversión del proceso, en este sentido, descartamos estas últimas condiciones de reacción debido a la aparición, nuevamente, del producto **5d** en el crudo de la reacción.

A modo de conclusión, cabe indicar que los mejores resultados se obtuvieron al emplear un 20% mol de SmI<sub>2</sub> junto con una mezcla de Mg/I<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub>. El siguiente paso fue estudiar la generalidad de estas condiciones empleando para ello diferentes sustratos de partida **1**. Así, el tratamiento de los  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1d-i** (1.0 equiv.) con 0.4 equivalentes de SmI<sub>2</sub>, 6.0 equiv. de Mg, 6.0 equiv. de ZnCl<sub>2</sub> y unos cristales de yodo en THF, durante 18 h, a temperatura ambiente, dio lugar a la formación de ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados aromáticos (Tabla 5, entradas 1-4) o conjugados (Tabla 5, entrada 5) con buenos rendimientos y con total (*E*)-estereoselección.

---

<sup>69</sup> Kunishima, M; Nakata, D.; Sakuma, T.; Kono, K.; Sato, S.; Tani, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 97-100.

Tabla 5. Síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **2d-i**



Entrada	<b>2</b> <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Hal	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>2d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Et	Cl	60
2	<b>2e</b>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Et	Cl	66
3	<b>2f</b> <sup>c</sup>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	Cl	36
4	<b>2g</b>	Ph	<i>n</i> Pr	Et	Br	72
5	<b>2h</b>	Ciclohexen-1-il	Me	Et	Cl	57
6	<b>2i</b>	Bn	Me	Et	Cl	64
7	<b>2c</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	Et	Cl	66

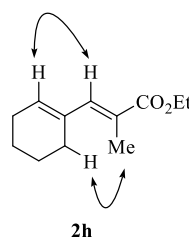
<sup>a</sup> Todos los compuestos **2d-i** fueron obtenidos con total estereoselectividad (*E/Z* >98:2). <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **1d-i**. <sup>c</sup> Para la síntesis del sustrato **2f** también se realizó la reacción a mayor temperatura (*T*<sup>a</sup> = 40°C) con objeto de aumentar el rendimiento de la reacción, obteniéndose unos resultados similares.

El análisis de las Tablas 3 y 5 muestra que la síntesis de ésteres insaturados es general, pudiendo emplear como productos de partida  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres procedentes de aldehídos alifáticos (lineales, y cíclicos) o aromáticos **1**. Además, en contraste con otras metodologías descritas previamente, este proceso puede ser llevado a cabo empleando sustratos de partida con protones fácilmente enolizables (Tabla 5, entrada 6). Finalmente, hay que destacar que esta transformación resultó ser compatible con la presencia de diferentes funciones (éter, cloro, nitro o dobles enlaces C-C, Tabla 5, entradas 1-5). Además, no se observaron diferencias cuando en proceso fue llevado a cabo con derivados clorados o bromados como materiales de partida (Tabla 5, entradas 1-3, 5-6 y 4). Cabe finalmente decir que las condiciones de reacción desarrolladas para la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de naturaleza aromática, también permitieron acceder a sustratos de naturaleza alifática (entradas 6 y 7) no



observándose diferencias significativas en el rendimiento obtenido cuando se empleó una mezcla de Mg/TMSCl o Mg/I<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> como co-reductores en este proceso catalítico.

La total (*E*)-selectividad en la síntesis de los compuestos **2** fue determinada por análisis de los crudos de reacción por <sup>1</sup>H RMN (300MHz). La configuración relativa del doble enlace C-C en el compuesto **2a** fue asignado en base al valor de las constantes de acoplamiento de los protones olefínicos, y por comparación de los datos de RMN que se encuentran recogidos en la bibliografía para el mismo producto.<sup>41a</sup> La configuración relativa de los compuestos **2b-i** fue asignada por mediante experimentos NOESY, en el caso de **2h** se puso de manifiesto la estereoquímica *E* del dieno por observarse NOE entre los protones que se indican en la Figura 3. Para el caso de los compuestos **2b-g** y **2i** también se determinó su estereoquímica por comparación de sus datos espectroscópicos con los previamente descritos en la bibliografía.<sup>70</sup>

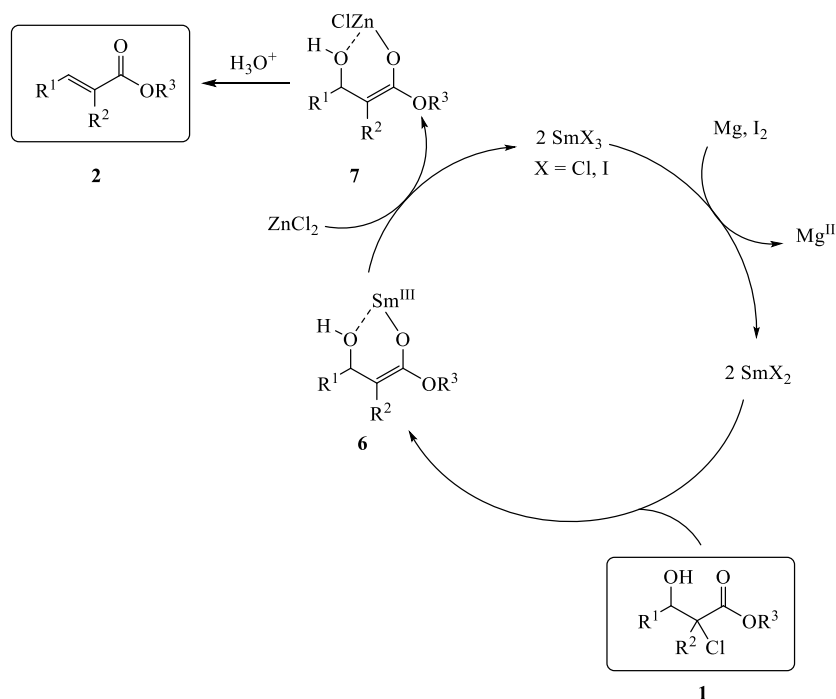


**Figura 3.** Efecto NOE observado en el producto **2h**

<sup>70</sup> Los datos espectroscópicos para el compuesto **2b-i** han sido descritos en: (a) **2b-d**: ver referencia 40a; (b) **2e**: Li, K.; Ran, L.; Yu, Y.-H.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3980-3986; (c) **2f**: Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2424-2425; (d) **2g**: Wolan, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7429-7439; (e) **2i**: Dolby, L. J.; Riddle, G. N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3481-3485.

*1.2.1.c. Propuesta mecanística*

La síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **2** puede explicarse asumiendo un modelo quelado. En este sentido, tras la metalación del enlace C-Hal en **1** con el correspondiente haluro de samario (II), se generaría el enolato intermedio **6** en el que el Sm (III) se coordinaría con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo formando un ciclo de seis eslabones **6** (Esquema 29). Este intermedio cíclico de seis miembros se formaría como consecuencia de la elevada oxofilia que posee el Sm (III).<sup>71</sup>

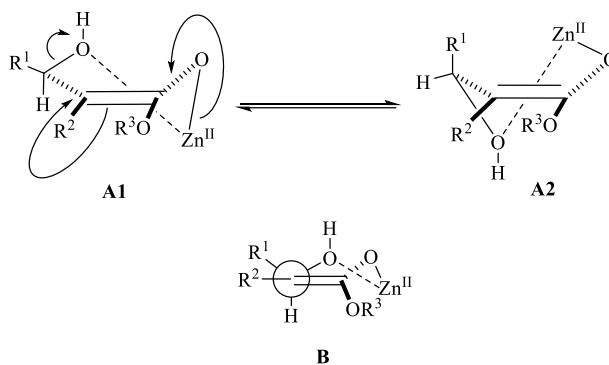


*Esquema 20. Propuesta mecanística*

<sup>71</sup> Molander, G. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press, Vol. 1, 1991, pp. 251-282.

El proceso de transmetalación del enolato **6** con dicloruro de cinc, conduciría al enolato **7** y liberaría en el medio de reacción las especies de samario (III). El enolato **7**, evolucionaría tras un proceso de  $\beta$ -eliminación a los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **2** y las especies de Sm (III) presentes en el medio serían reducidas por el magnesio metal que conduciría a especies de Sm (II) que se incorporarían al ciclo catalítico.

La estereoselectividad *E* del proceso se puede explicar asumiendo la formación de un estado de transición tipo *pseudosilla* **A1**, que estaría más favorecido que el estado de transición **A2**, ya que el grupo más voluminoso  $R^1$  adoptaría una posición *pseudoecuatorial* disminuyendo así las interacciones con la esfera de coordinación del cinc.

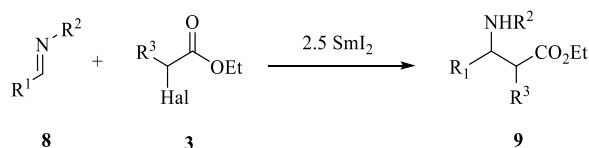


**Figura 4. Estado de transición propuesto**

En la perspectiva **B** muestra la proyección de Newman de **A1** a través del enlace C2-C3. Como puede observarse  $R^1$  y  $R^2$  se encuentran en disposición relativa *cis* que, tras un proceso de  $\beta$ -eliminación (según se indica en la figura), conduciría a los correspondientes diastereoisómeros con estereoquímica *E*.

### 1.2.2. Síntesis de $\beta$ -aminoésteres y amidas

Tras haber desarrollado un proceso de  $\beta$ -eliminación promovido por diyoduro de samario catalítico, el siguiente paso fue tratar de llevar a cabo un proceso de creación de enlaces C-C empleando unas condiciones similares. Nuestro grupo de investigación puso a punto una reacción de adición de enolatos de samario -generados a partir de diyoduro de samario en cantidades estequiométricas- a iminas, que permitió acceder a  $\beta$ -aminocompuestos (Esquema 21).<sup>44</sup>



Esquema 21. Síntesis de  $\beta$ -aminoésteres con  $\text{SmI}_2$

Tras los excelentes resultados obtenidos empleando diyoduro de samario en cantidades estequiométricas, nos pareció que podría ser de interés tratar de conseguir llevar a cabo este proceso aza-Reformatsky empleando para ello diyoduro de samario como catalizador de la reacción.

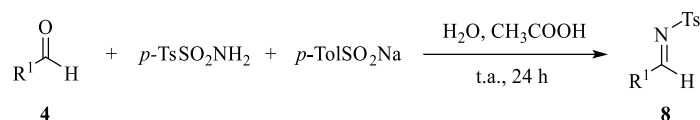
#### 1.2.2.a. Síntesis de productos de partida

En un proceso aza-Reformatsky se requieren iminas activadas **6** como productos de partida y,  $\alpha$ -haloésteres o amidas **3** que, generalmente, son comerciales. La síntesis de las iminas de partida **8** se llevó a cabo siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>72</sup> Así, para la síntesis de *N*-tosiliminas **8** el procedimiento seguido fue el siguiente: a una disolución del correspondiente aldehído en una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  y ácido fórmico, se le adicionó *p*-toluensulfonamida y *p*-toluensulfonato de sodio a continuación,

<sup>72</sup> Síntesis de *N*-tosiliminas: (a) Wang, Y.; Song, J.; Hong, R.; Li, H; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157. Síntesis de *N*-Boc-iminas: (b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.

tras 24 h de reacción a temperatura ambiente apareció un sólido blanco, el cual se filtró y lavó con una mezcla de hexano/agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se le añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó entre 10-30 min, se extrajo con diclorometano y la eliminación de disolventes condujo a las iminas **8**, que fueron utilizadas sin necesidad de purificación (Tabla 6).

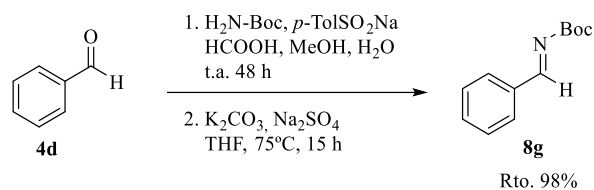
**Tabla 6. Síntesis de *N*-tosiliminas **8****



Entrada	<b>8</b>	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>8a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	85
2	<b>8b</b>	<i>s</i> -Bu	80
3	<b>8c</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	78
4	<b>8d</b>	PhCH <sub>2</sub>	71
5	<b>8e</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	76
6	<b>8f</b>	Ph	65

<sup>a</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **4**.

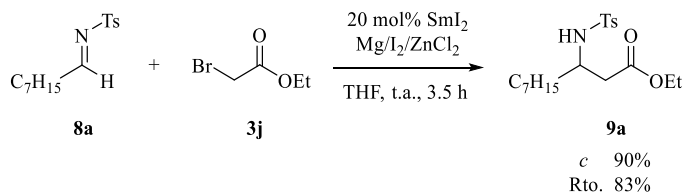
Para el caso de la síntesis de la *N*-Boc-imina **8g** el procedimiento seguido fue el siguiente: sobre una suspensión de carbamato de *tert*-butilo y *p*-toluensulfonato de sodio en una mezcla de H<sub>2</sub>O:MeOH, se adicionó benzaldehído y ácido fórmico, y se agitó 48 h a temperatura ambiente. El sólido blanco obtenido se filtró y se trituroó con una mezcla de H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O 1:1. Este sólido se introdujo en un bulbo de reacción junto con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro en THF. La mezcla se agitó durante 15 h a reflujo. Pasado este tiempo los sólidos precipitados se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío obteniéndose de esta manera la imina **8g** de forma cuantitativa (Esquema 22).



**Esquema 22. Síntesis de la fenil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)metanimina **8g****

1.2.2.b. Síntesis de  $\beta$ -aminoésteres

Las primeras pruebas se llevaron a cabo utilizando como reacción modelo la adición de bromoacetato de etilo **3j** a la *N*-tosil imina derivada del octanal **6a**. En esta primera reacción se utilizaron las condiciones óptimas desarrolladas sección 1.2.1. para la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por diyoduro de samario catalítico. Así, cuando a una suspensión de un 20% mol de  $\text{SmI}_2$  y 6.0 equiv. de la mezcla  $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$  en THF, se le adicionó una mezcla de la imina **8a** (1.0 equiv.) y del bromoacetato de etilo **3j** (1.0 equiv.) en THF, fue posible aislar el  $\beta$ -aminoéster **9a** con una conversión del 90% y un rendimiento del 83%, tras ser purificado por columna cromatográfica.



**Esquema 23. Estudios iniciales**

Tras ver que el proceso tuvo lugar con un 90% de conversión, realizamos diferentes pruebas con el objetivo de llegar a una conversión mayor del 90%. También fue preciso evaluar si este proceso tuvo lugar como consecuencia de la metalación del  $\alpha$ -haloéster por las sales de samario

(II) o bien por la presencia de un elevado exceso de magnesio metálico. En este sentido, la primera prueba se llevó a cabo con el objetivo de ver qué papel jugaba el magnesio metal en la reacción. En la entrada 1 de la Tabla 7 se muestra el resultado de la reacción realizada en ausencia de diyoduro de samario. Como se puede observar, no tuvo lugar la reacción aislándose los productos de partida inalterados. Esta prueba inicial (blanco) evidenció la necesidad de utilizar el diyoduro de samario como catalizador pudiendo concluir que la reacción no tuvo lugar a través de una metalación del enlace C-Hal por parte del magnesio metal.

A continuación, se llevó a cabo un estudio de las condiciones óptimas de reacción variando tanto la cantidad de diyoduro de samario como de la mezcla  $Mg/I_2/ZnCl_2$ , la temperatura y los tiempos de reacción. Analizando las diferentes pruebas realizadas (Tabla 7) se podría decir que, aunque sí fue posible disminuir la cantidad de catalizador al 10, 5.0, y 2.5% mol, fue necesario aumentar los tiempos de reacción desde 3.5 hasta 16 h (cuando se empleó un 10% mol) o 21 h (cuando se emplearon 5.0 y 2.5% mol) para conseguir unos niveles razonables de conversión. También se observó que aumentando la temperatura de reacción, desde temperatura ambiente a 40°C, fue posible disminuir los tiempos de reacción de 16 a 5 h cuando se utilizó un 10% mol de diyoduro de samario (entradas 3 y 4). Finalmente, una disminución de las cantidades del co-reductor  $Mg/I_2/ZnCl_2$  (entradas 7 y 8) supuso, a su vez, una disminución de la conversión de la reacción, incluso a tiempos largos de reacción (60 h).

**Tabla 7. Optimización del proceso**

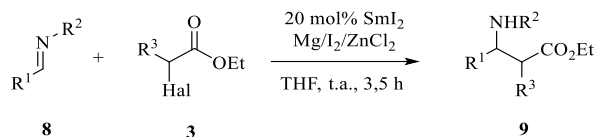
Entrada	mol% SmI <sub>2</sub>	equiv. Mg/ZnCl <sub>2</sub>	T <sup>a</sup> (°C)	t (h)	c (%) <sup>a</sup>
1	-	6	25	3.5	-
2	20	6	25	3.5	90
3	10	6	25	16	82
4	10	6	40	5	84
5	5	6	25	21	80
6	2.5	6	25	21	74
7	20	3	25	3.5	46
8	20	3	25	60	62

<sup>a</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción <sup>1</sup>H RMN (300MHz).

Tras realizar estas pruebas, se pudo concluir con que las mejores condiciones fueron aquellas en las que se hizo reaccionar una mezcla de 1.0 equiv. de la *N*-tosil imina **8**, 1.0 equiv. de  $\alpha$ -haloéster **3j**, 20% mol de SmI<sub>2</sub>, y 6.0 equiv. de Mg/ZnCl<sub>2</sub> además de unos cristales de yodo, en THF, durante 3.5 h a temperatura ambiente.

Empleando estas condiciones, se llevó a cabo la generalización de la reacción empleando para ello diferentes iminas **8** y  $\alpha$ -haloésteres **3**. Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la Tabla 8.



Tabla 8. Síntesis de  $\beta$ -amino ésteres **9** empleando  $\text{SmI}_2$  catalítico

Entrada	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Hal	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>3j</b>	<b>8a</b>	<b>9a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	Ts	H	Br	83
2	<b>3b</b>	<b>8a</b>	<b>9b</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	Ts	Me	Cl	64
3	<b>3j</b>	<b>8b</b>	<b>9c</b>	<i>s</i> -Bu	Ts	H	Br	68
4	<b>3j</b>	<b>8c</b>	<b>9d</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ts	H	Br	71
5	<b>3j</b>	<b>8d</b>	<b>9e</b>	PhCH <sub>2</sub>	Ts	H	Br	54
6	<b>3j</b>	<b>8e</b>	<b>9f</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Ts	H	Br	60
7	<b>3j</b>	<b>8f</b>	<b>9g</b>	Ph	Ts	H	Br	66
8	<b>3j</b>	<b>8g</b>	<b>9h</b>	Ph	Boc	H	Br	74

<sup>a</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica, basado en los correspondientes productos de partida **8**.

La Tabla 8 revela que la síntesis de  $\beta$ -aminoésteres resultó ser general. En este sentido, fue posible emplear *N*-tosil iminas de naturaleza alifática (lineal, cíclica, y ramificada, entradas 1-4) y aromática (entradas 7 y 8). Otro aspecto de esta reacción es que pudo llevarse a cabo con iminas de partida en los que el grupo protector pudo ser tosilo (entradas 1-7) y *tert*-butoxicarbonilo (entrada 8), no observándose diferencias significativas en función del grupo protector empleado. Finalmente, en lo concerniente a los  $\alpha$ -haloésteres de partida, se podría destacar que tampoco se observaron diferencias, en términos de rendimiento, cuando se emplearon  $\alpha$ -cloro (entrada 2), o  $\alpha$ -bromoésteres (entradas 1 y 3-8) como productos de partida.

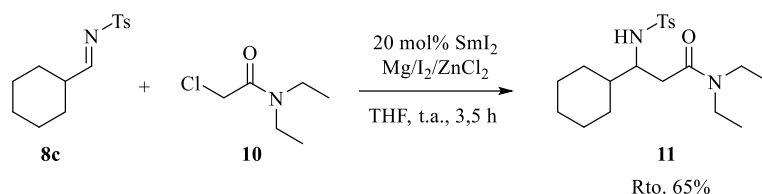
La estructura de los  $\beta$ -aminoésteres **9** fue determinada por comparación de los espectros de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) y <sup>13</sup>C RMN (75 MHz) previamente descritos en la bibliografía para los compuestos **9b-d**,<sup>44a,b</sup>

**9f**,<sup>44a,b</sup> **9g**<sup>73</sup> y **9h**. La estructura de los compuestos **9a** y **9e** fue determinada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (300MHz <sup>1</sup>H RMN y 75MHz <sup>13</sup>C RMN, espectroscopía de masas de alta resolución e IR).

1.2.2.c. Síntesis de la  $\beta$ -aminoamida **11**

Con objeto de extender esta metodología a otros grupos funcionales, se abordó la síntesis de  $\beta$ -aminoamidas empleando para ello la imina **8c** y la *N,N*-dietil-2-cloroacetamida **10** como producto de partida.<sup>74</sup>

Así, cuando a una suspensión formada por 1.0 equiv. de *N,N*-dietil-2-cloroacetamida **10**, 1.0 equiv. de la *N*-tosil imina **8c** y 6.0 equiv. de Mg/I<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> en THF, se le adicionó 0.4 equiv. de SmI<sub>2</sub>, fue posible aislar, tras 3.5 h de reacción, a temperatura ambiente, la  $\beta$ -aminoamida **11** con un rendimiento del 65% (Esquema 24). La determinación de la estructura del compuesto **11** se llevó a cabo por comparación de los datos espectroscópicos del producto **11** con los que se encuentran recogidos en la bibliografía para el mismo sustrato.<sup>44b</sup> Finalmente, cabe decir que no se observó ninguna diferencia destacable cuando este proceso se llevó a cabo empleando  $\alpha$ -haloésteres **3** o la amida **10** como productos de partida.



**Esquema 24. Síntesis de 3-Ciclohexil-*N,N*-dietil-3-(tosilamino)propanamida **11****

<sup>73</sup> Molander, G. A.; Stengel, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6660-6661.

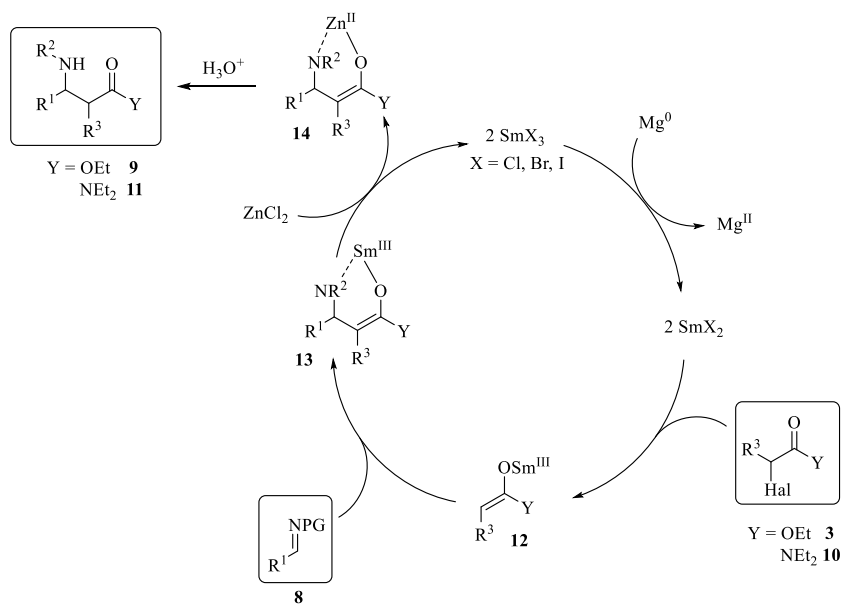
<sup>74</sup> La *N,N*-dietil-2-cloroacetamida fue preparada por tratamiento de una disolución del cloruro de cloroacetilo en THF, a 0°C, con *N,N*-dietilamina.

*1.1.2.d. Propuesta mecanística*

La síntesis de los  $\beta$ -aminoésteres **9** y de la  $\beta$ -aminoamida **11** puede explicarse asumiendo la formación del correspondiente enolato de samario (representado como **12** en el Esquema 7) generado tras la metalación promovida por el SmI<sub>2</sub> del enlace C-Hal en los productos de partida **3** ó **10**.

Una vez generado el enolato de samario **12**, éste reaccionaría con las iminas **8**, a través de un proceso de adición-1,2 lo que daría lugar al correspondiente amiduro de samario **13**. La transmetalación del amiduro de samario **13** como consecuencia de la presencia del ZnCl<sub>2</sub>, generaría a un amiduro de cinc **14**, cuya hidrólisis final conduciría a los productos **9** u **11**.

Tras el proceso de transmetalación de **13** por parte del ZnCl<sub>2</sub>, se produce la liberación del Sm (III) al medio de reacción, que sería reducido a Sm (II), por la acción del Mg metal (previamente activado con yodo), y éste se vería reincorporado de nuevo al ciclo catalítico.



Esquema 25. Propuesta mecanística

### 1.3. Resumen

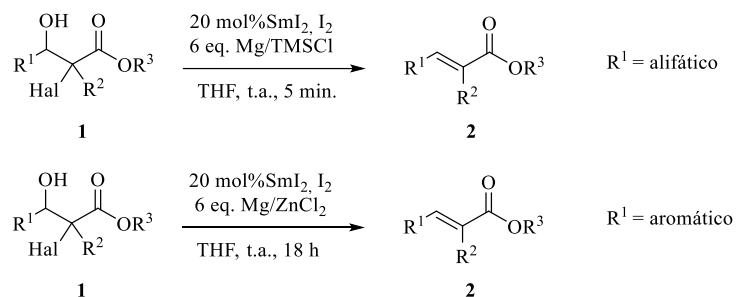
Como resumen de este capítulo se puede decir que:

a) Se ha desarrollado una nueva metodología que permite obtener de manera sencilla y general ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados y  $\beta$ -aminocompuestos empleando  $\text{SmI}_2$  en cantidades catalíticas y utilizando las mezclas  $\text{Mg}/\text{TMSCl}$  o  $\text{Mg}/\text{I}_2/\text{ZnCl}_2$  como co-reductores, respectivamente.

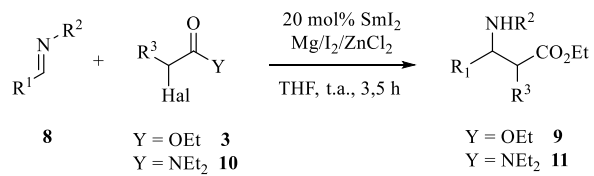
b) Ambos procesos tuvieron lugar con rendimientos de moderados a buenos. Además, la reacción de  $\beta$ -eliminación tuvo lugar de manera totalmente estereoselectiva, obteniéndose ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados.

c) Se ha propuesto un mecanismo, tanto para la reacción de  $\beta$ -eliminación como la aza-Reformatsky, que permite explicar la formación

de estos productos, a través de la formación de enolatos de samario (III) generados catalíticamente.



*Esquema 26. Resumen gráfico (I)*



*Esquema 27. Resumen gráfico (II)*



## CAPÍTULO 2

Reacciones de  $\beta$ -Eliminación de Acetatos 2-  
Cloroalílicos: Síntesis Estereoselectiva de  
1,3-Dienos empleando distintos Agentes de  
Metalación





## INTRODUCCIÓN

Como se indicó en el *Capítulo 1*, nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en procesos de  $\beta$ -eliminación promovidos por diyoduro de samario. En este sentido, hemos desarrollado la síntesis de diversos compuestos a través de reacciones de  $\beta$ -eliminación como por ejemplo: ésteres,<sup>41a,d</sup> amidas<sup>41a,b</sup> y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>41e</sup> (*Z*)-halogenuros vinílicos,<sup>41d</sup> (*Z*)-vinilsilanos<sup>75</sup> y alilsilanos,<sup>76</sup> o nitrilos (*Z*)- $\beta,\gamma$ -insaturados.<sup>77</sup> Siguiendo esta línea de investigación referida a procesos de creación estereoselectiva de enlaces C=C, nos propusimos como objetivo, buscar una nueva metodología sintética que permitiese acceder a sistemas 1,3-diénicos. A su vez, en este capítulo se mostrarán los resultados obtenidos cuando este proceso se lleva a cabo con otros agentes de metalación, diferentes al diyoduro de samario, como el magnesio y el indio.

En este segundo capítulo se resumirán, en la parte concerniente a *Antecedentes Bibliográficos*, las principales metodologías que se encuentran descritas para la síntesis de sistemas 1,3-diénicos. En segundo lugar se mostrarán los resultados obtenidos en el proceso de  $\beta$ -eliminación dirigido a la síntesis de 1,3-dienos promovido por diferentes agentes de metalación (SmI<sub>2</sub>, Mg, In).

---

<sup>75</sup> Concellón, J. M.; Bernard, P. L.; Bardales, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 937-939.

<sup>76</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; Gómez, C. *Synlett* **2007**, 75-78.

<sup>77</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C.; Santos, D.; Paz, N. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4549-4552.



## 2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los 1,3-dienos poseen una reactividad única lo que les hace ser unidades estructurales de elevada importancia en Síntesis Orgánica dada su reactividad y a que son ampliamente utilizados en muchas transformaciones.<sup>78</sup> Los sistemas 1,3-diénicos pueden ser fácilmente transformados en diversos grupos funcionales tales como carbociclos y heterociclos,<sup>79</sup> peróxidos,<sup>80</sup> mono-<sup>81</sup> y bis-ciclopropanos,<sup>82</sup> y  $\beta$ -lactamas<sup>83</sup> (Figura 5).

---

<sup>78</sup> (a) Rappoport, Z. en *The Chemistry of Dienes and Polyenes*; John Wiley&Sons: New York, 1997; (b) de Paolis, M.; Chataigner, I.; Maddaluno, J. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *327*, 87-146.

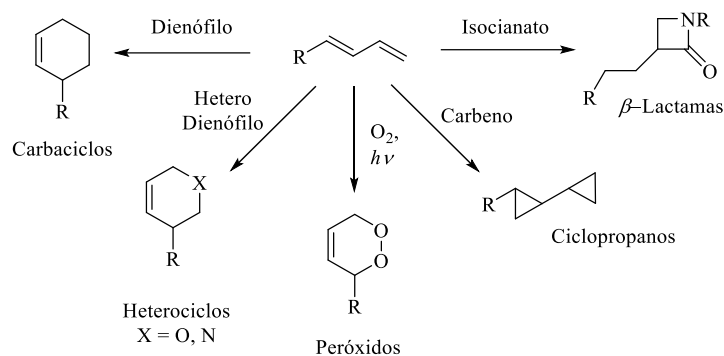
<sup>79</sup> (a) Diels-Alder intermolecular: Oppolzer, W. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp. 315-328, 339-377; (b) Diels-Alder intramolecular: Roush, W. R. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp. 513-546; (c) Hetero Diels-Alder: Weinreb, S. M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp. 401-444.

<sup>80</sup> Clennan, E. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1343-1382.

<sup>81</sup> Woodworth, R. C.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2542-2544.

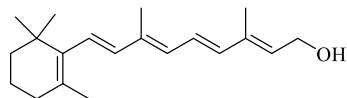
<sup>82</sup> Orchin, M.; Herrick, E. C. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 139-140.

<sup>83</sup> Moriconi, E. J.; Meyer, W. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2841-2849.



**Figura 5. Transformaciones de 1,3-dienos**

Además, sistemas poliinsaturados de este tipo están presentes en muchas estructuras de productos naturales de importancia biológica tales como ácidos araquidónicos,<sup>84</sup> retinoides<sup>85</sup> o antibióticos.<sup>85</sup> Un ejemplo de estos productos es el retinol, también conocido como vitamina A. Se trata de una vitamina liposoluble que interviene en la formación y mantenimiento de las células epiteliales, en el crecimiento óseo, el desarrollo, protección y regulación de la piel y de las mucosas, lo que hace a esta vitamina esencial para el cuerpo humano.



**Figura 6. Estructura del retinol**

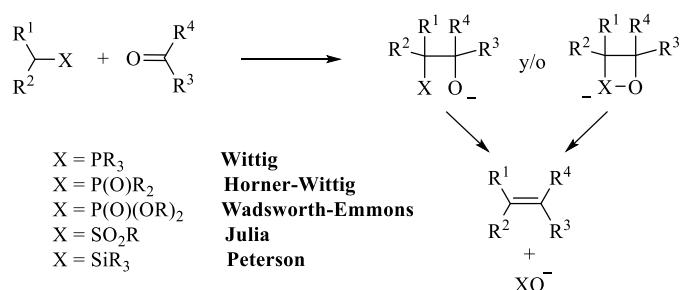
<sup>84</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; N. A.; Sherman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1100-1116; (b) Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 335-358.

<sup>85</sup> (a) Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. en *Method in Enzymology*; Packer, L., Ed.; Academic Press: New York, 1982; Vol. 88; (b) Yoshizawa, T.; Kuwata, O. en *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Horspool, W. M., Song, P.-S., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1995, pp. 1493-1499.

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado diversas metodologías que permiten acceder a 1,3-dienos de forma eficiente y estereoselectiva. Entre las diferentes reacciones que se encuentran recogidas en la bibliografía destacan las reacciones de olefinación (Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Julia, Peterson), reacciones de acoplamiento cruzado y reacciones de metátesis. A continuación se describirán, de forma resumida, estas metodologías.

### 2.1.1. Reacciones de olefinación

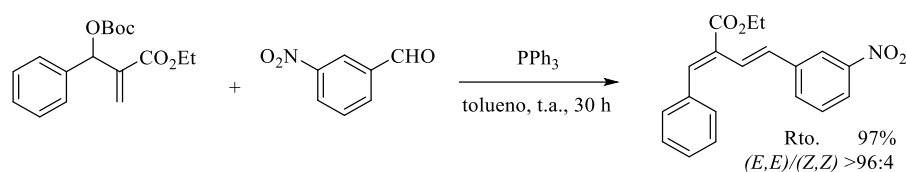
Las reacciones de olefinación directa de aldehídos con iluros de fósforo o carbenoides, ya sean de silicio o de azufre, suponen una ruta atractiva para la síntesis de dienos por ser rutas sintéticas sencillas, y que generalmente ocurren con control de la geometría del doble enlace C-C.



*Figura 7. Tipos de olefinaciones*

Dentro de las reacciones de olefinación, la reacción de Wittig es una de las más empleadas en Síntesis Orgánica<sup>50</sup> debido a la estereoselectividad con la que transcurren las reacciones y por las suaves condiciones de reacción que se necesitan. Para evitar emplear condiciones básicas y las interferencias ocasionadas por la formación de sales metálicas (un subproducto como consecuencia de la formación de un fosforano), se han llevado a cabo diversos procesos que transcurren en condiciones neutras y sin la formación de sales.

De esta forma, He y colaboradores llevaron a cabo la olefinación de Wittig entre carbonatos alílicos, aldehídos y fosfinas de manera que fue posible acceder a 1,3-dienos 1,2,4-trisustituídos con elevada estereoselectividad.<sup>86</sup>

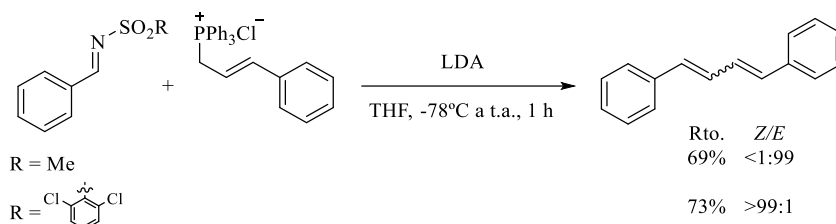


**Esquema 28. Síntesis de 1,3-dienos 1,2,4-trisustituídos**

Este método no siempre proporcionó un control total de la estereoquímica del doble enlace que se genera, ya que los resultados en términos de rendimiento y estereoselectividad están condicionados por el iluro de fósforo que se utiliza. En el caso de emplear iluros de fósforo semiestabilizados (que poseen un grupo arilo o vinilo), generalmente se obtienen mezclas de alquenos *Z* y *E*. Para tratar de controlar el curso estereoquímico de la reacción de Wittig empleando esta clase de iluros, Tian y colaboradores llevaron a cabo el proceso de olefinación empleando iminas *N*-sulfoniladas, las cuales poseen propiedades, tanto electrónicas como estéricas diferentes a los aldehídos.<sup>87</sup> El control de la estereoselectividad en estos procesos, generalmente, se consigue variando el sustituyente del grupo sulfonilo (Esquema 29).

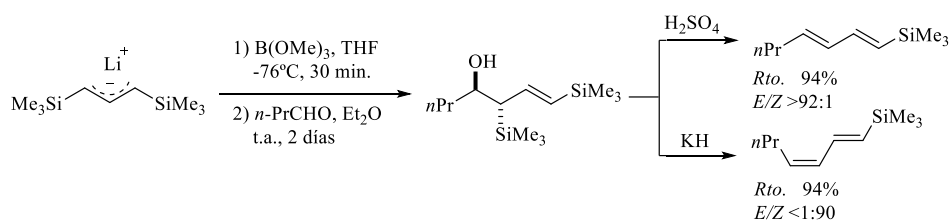
<sup>86</sup> Zhou, R.; Wang, C.; Song, H.; He, Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 976-979.

<sup>87</sup> Dong, D.-J.; Li, H.-H.; Tian, S.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5018-5020.



**Esquema 29. Olefinación estereoselectiva de trifenilfosforanos alílicos con iminas N-sulfoniladas**

Otro proceso de olefinación ampliamente utilizado, dados los buenos resultados estereoquímicos, es la reacción de Peterson.<sup>53</sup> Como se puede observar en el Esquema 30, el tratamiento de un  $\beta$ -hidroxisilano, en diferentes condiciones ácido/base, determina la geometría final del doble enlace C-C. Así, cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones ácidas, se obtiene un alqueno *E*, mientras que si se realiza en presencia de un medio básico se obtiene el alqueno *Z*.<sup>88</sup>

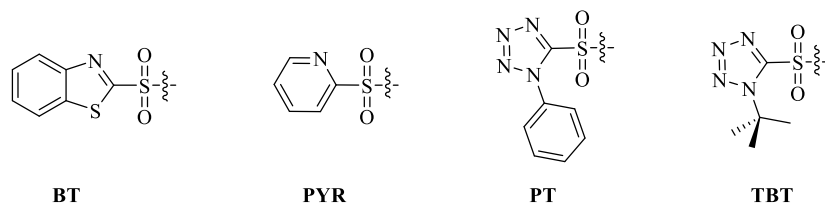


**Esquema 30. Olefinación de Peterson**

La reacción de olefinación de Julia<sup>54</sup> también es una metodología que ha sido ampliamente utilizada en la obtención de alquenos. La olefinación clásica de Julia, conocida como Julia-Lythgoe, consiste en la adición de una fenilsulfona a un aldehído, seguido de un proceso de eliminación para

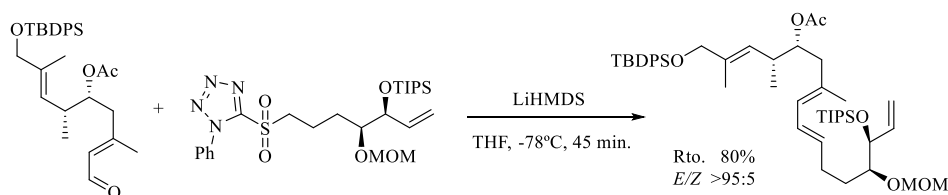
<sup>88</sup> Chan, T.-H.; Li, J.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 969-970.

dar lugar a la correspondiente olefina. Posteriormente, esta metodología fue mejorada al sustituir las fenilsulfonas por heteroarilsulfonas. Este método, conocido como Julia-Kocienski, implica el empleo de las arilsulfonas que se muestran en la Figura 8.



**Figura 8. Heteroarilsulfonas empleadas en la reacción de Julia-Kocienski**

Generalmente, en las condiciones habituales de olefinación de Julia, se obtienen alquenos con estereoquímica *E*, con un buen control de la estereoselectividad y buenos rendimientos, aunque, este proceso está limitado por la necesidad de preparar productos de partida elaborados.



**Esquema 31. Olefinación de Julia<sup>89</sup>**

### 2.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado

Las reacciones de acoplamiento cruzado generalmente precisan de catalizadores basados en metales de transición, y éstos permiten la formación de enlaces C-C entre sustratos que poseen la funcionalización

<sup>89</sup> Gowrisankar, P.; Pujari, S. A.; Kaliappan, K. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5858-5862.

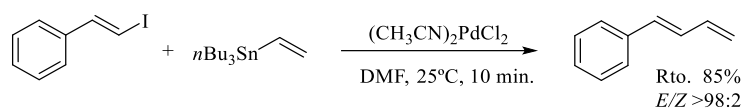


requerida. Este hecho proporciona un amplio abanico de posibilidades, particularmente en síntesis total.<sup>90</sup> En este apartado nos centraremos en las reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por paladio dirigidas a la síntesis de 1,3-dienos.

### Reacción de Stille

La reacción de acoplamiento de Stille<sup>91</sup> consiste en una reacción entre un halogenuro vinílico con un sustrato vinil-estaño. En este tipo de procesos apenas existen limitaciones en cuanto a los sustituyentes, lo que hace que sea muy versátiles para la formación de enlaces C-C.<sup>92</sup>

La reacción de Stille tiene lugar en condiciones suaves de reacción y es tolerante con una gran variedad de patrones de sustitución por lo que se pueden obtener 1,3-dienos estereopuros altamente funcionalizados, y en los que se conserva la geometría del doble enlace C-C de los productos de partida.



### **Esquema 32. Reacción de Stille**

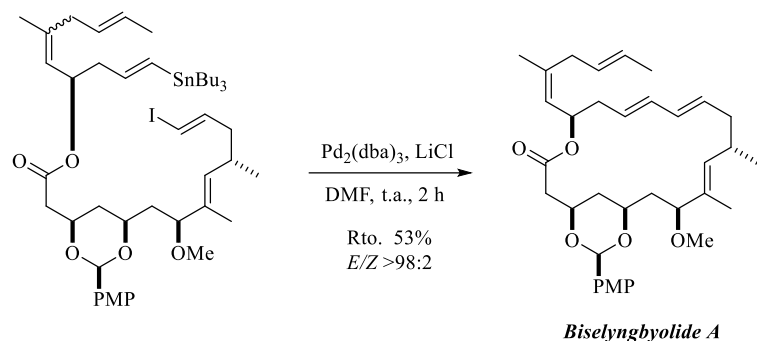
Dadas las suaves condiciones de reacción con la que transcurre este proceso, no es de extrañar que haya sido extensamente empleado en síntesis total de distintos productos de elevado interés sintético.<sup>90,92c</sup> Por ejemplo, en la síntesis total de *Biselyngbyolide A*, el paso determinante,

<sup>90</sup> Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>91</sup> Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.

<sup>92</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524; (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652; (c) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Azimian, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7-21.

que supone el cierre de un macrociclo, se lleva a cabo a través un acoplamiento de Stille intramolecular.<sup>93</sup>



**Esquema 33. Reacción de Stille intramolecular**

A pesar de la elevada estereoselectividad con la que tiene lugar la reacción de Stille y el amplio rango sintético que proporciona este tipo de procesos, tiene como inconvenientes la toxicidad que presentan los compuestos de estaño y la baja polaridad de éstos, lo que les hace poco solubles en agua dificultando los procesos de extracción posteriores a la reacción.

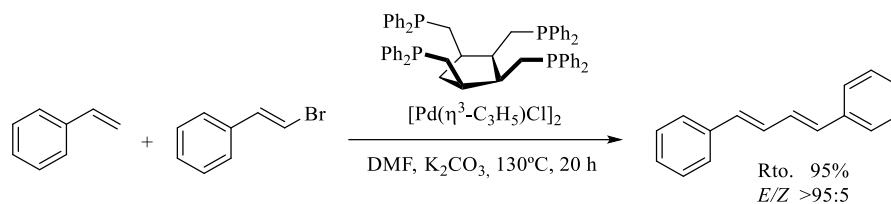
#### Reacción de Heck

La reacción de Heck<sup>52</sup> se trata de un método robusto y eficiente para la formación de enlaces C-C, particularmente para la creación de centros estereogénicos terciarios y cuaternarios, y para la formación de anillos de forma intramolecular. Esta reacción consiste en un acoplamiento C-C entre

---

<sup>93</sup> Tanabe, Y.; Sato, E.; Nakajima, N.; Ohkubo, A.; Ohno, O.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2858-2861.

un halogenuro de naturaleza aromática o vinílica con un alqueno, por lo general, deficitario en densidad electrónica.

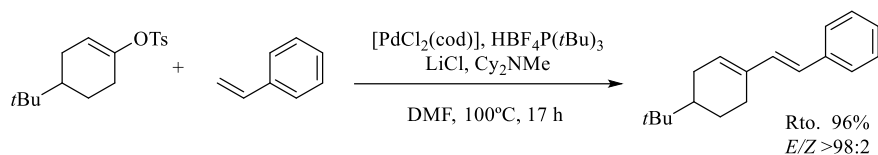


**Esquema 34. Reacción de Heck entre bromuros vinílicos y alquenos**

Los triflatos de arilo o alqueno representan una alternativa muy eficaz al uso de halogenuros en acoplamientos tipo Heck ya que pueden ser empleados con olefinas tanto ricas electrónicamente, como deficitarias.<sup>94</sup> No obstante, el uso de estos triflatos tiene como principal inconveniente su inestabilidad y que requieren de precursores para su síntesis de elevado coste. Es por ello que se han buscado alternativas más adecuadas para llevar a cabo estos procesos como el uso de tosilatos o fosfatos vinílicos no activados.<sup>95</sup>

<sup>94</sup> (a) Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217-8225; (b) Vallin, K. S. A.; Zhang, Q.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639-6645; (c) Mo, J.; Xu, L.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 751-760; (d) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5997-6003.

<sup>95</sup> (a) Coe, J. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4205-4208; (b) Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; McAllister, T. L.; Jiang, S. A.; Chou-Hong, T.; Thiruvengadam, K.; Zhang, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 573-576; (c) Hansen, A. L.; Ebran, J. P.; Ahlquist, M.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349-3353; (d) Ebran, J.-P.; Hansen, A. L.; Gøgsig, T. M.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6931-6942.



**Esquema 35. Acoplamiento de Heck con tosilatos vinílicos**

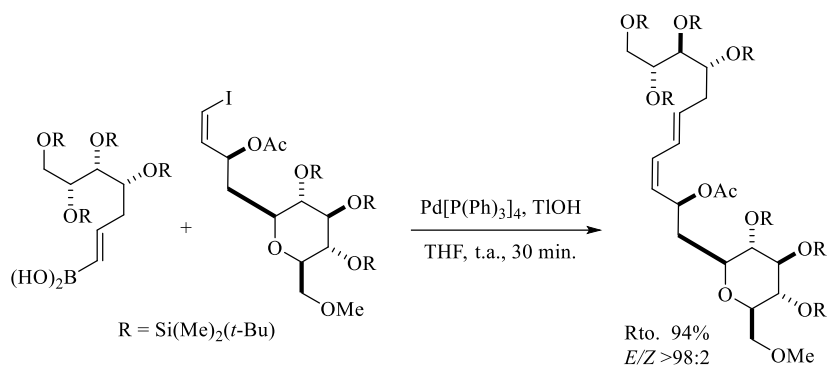
Reacción de Suzuki

Otra reacción de formación de enlaces C-C catalizada por paladio, que permite acceder a 1,3-dienos, es la reacción de Suzuki. Se trata de una reacción de acoplamiento entre electrófilos, tales como halogenuros de arilo o alquilo y triflatos, con compuestos de organoboro en presencia de una base.<sup>90,96</sup>

La facilidad con la que se preparan los compuestos organoborados (arílicos, vinílicos o alquílicos), y su relativa estabilidad al aire y a medios acuosos, unido a las condiciones relativamente suaves con la que transcurre la reacción, así como que no se generan subproductos tóxicos, hacen de la reacción de Suzuki una buena estrategia para llevar a cabo procesos de acoplamiento.<sup>97</sup>

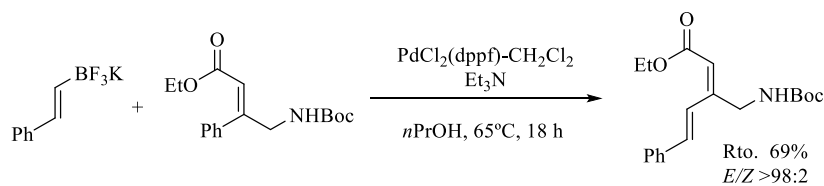
<sup>96</sup> (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867; (c) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184.

<sup>97</sup> (a) Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756-4758; (b) Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205-11206; (c) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790; (d) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540; (e) Ghosh, R. K.; Li, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 66-69; (f) Heravi, M. M.; Hashemi, E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178.



**Esquema 36. Reacción de Suzuki**

En los últimos años se han empezado a emplear sales de organotrifluoroborato que son más estables al aire y a la humedad que las especies organoboradas que se empleaban tradicionalmente al igual que ácidos borónicos y sus correspondientes ésteres. Estos reactivos se preparan fácilmente añadiendo hidrogenofluoruro de potasio ( $\text{KHF}_2$ ) al intermedio organoborado, obteniéndose un sólido cristalino que es completamente estable al aire y de muy fácil manejo.<sup>98</sup>

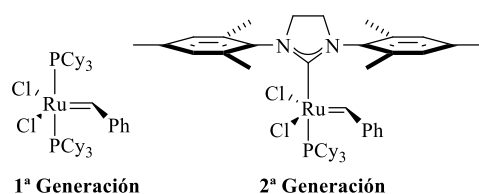


**Esquema 37. Acoplamiento de Suzuki empleando sales de organotrifluoroborato de potasio**

<sup>98</sup> (a) Darses, S.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327; (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286; (c) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623-3658; (d) Darses, S.; Genêt, J. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.

### 2.1.3. Metátesis de eninos

La reacción de metátesis ha atraído mucha atención en los últimos años. Originariamente, se trataba de una reacción de acoplamiento cruzado entre dos olefinas, catalizada por complejos metálicos, entre los que destacan los complejos de rutenio.<sup>55</sup> Existen muchos y muy variados catalizadores de rutenio, que se pueden dividir en dos clases: de primera y segunda generación. La diferencia entre ellos radica en que los catalizadores de segunda generación se ha sustituido uno de los ligandos fosfina por un ligando carbeno *N*-heterocíclico (Figura 9), lo que los hace más reactivos debido a la diferente labilidad que poseen los ligandos fosfina y los carbenos *N*-heterocíclicos.

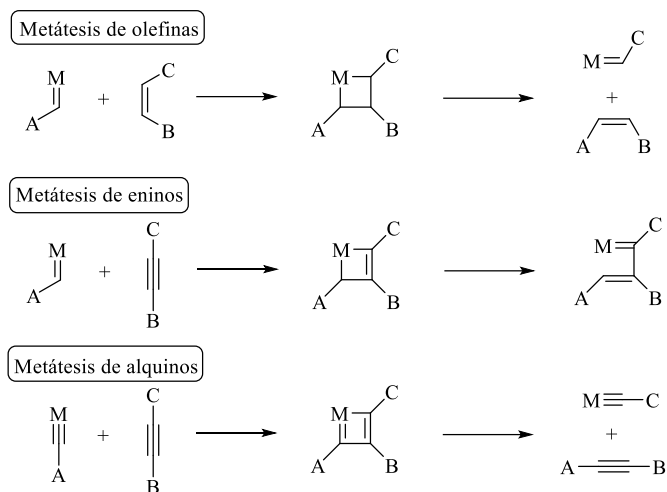


**Figura 9. Catalizadores de Grubbs de 1ª y 2ª generación**

Uno de los principales procesos de metátesis que existen es la metátesis de eninos,<sup>99</sup> que tiene lugar entre un alqueno y un alquino para dar lugar a la formación de un dieno. A diferencia de la metátesis de olefinas o de alquinos, en los que se obtiene la misma función que la presente en los productos de partida, en la metátesis de eninos se crea una

<sup>99</sup> (a) Mori, M. en *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2003, Vol. 2, pp. 176-204; (b) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18; (c) Giessert, A. J.; Diver, S. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382; (d) Diver, S. T. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *254*, 29-42; (e) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66; (f) Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121-135; (g) Diver, S. T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 671-701; (h) López, J. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1803-1825; (i) Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269-4287.

nueva función, un 1,3-dieno (Esquema 38). Se trata por tanto de una reacción de adición en la que no se genera una olefina como subproducto durante el proceso.



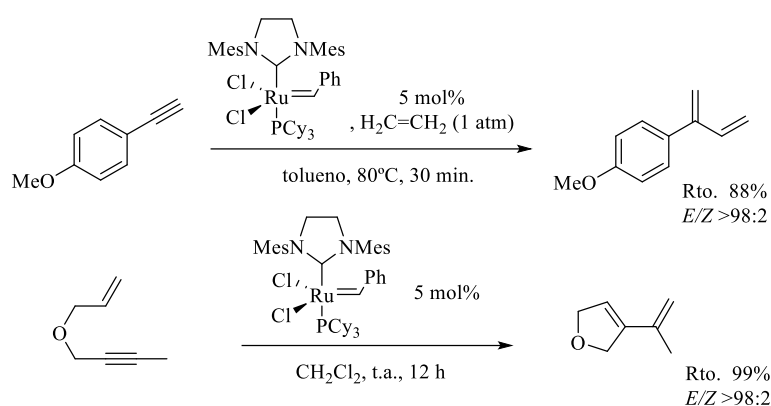
**Esquema 38. Tipos de metátesis**

Al igual que ocurre en otros procesos, la metátesis de eninos puede llevarse a cabo de forma inter-<sup>100</sup> o intramolecular,<sup>101</sup> produciéndose en ésta última un cierre de anillo que ha sido muy útil para acceder a diversos dienos cíclicos de cinco, seis y hasta siete eslabones. Se trata, por tanto,

<sup>100</sup> (a) Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388-12389; Smulik, J. A.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788-1792; (c) Tonogaki, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2235-2238; (d) Kulkarni, A. A.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8110-8111; (e) Park, S.; Kim, M.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9410-9415; (f) Neisius, N. M.; Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5752-5755.

<sup>101</sup> (a) Castarlenas, R.; Eckert, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2576-2579; (b) Kim, B. G.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 52-53; (c) Wakamatsu, H.; Sato, Y.; Fujita, R.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1231-1246; (d) Zhang, L.-L.; Zhang, W.-Z.; Ren, X.; Tan, X.-Y.; Lu, X.-B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3389-3392.

de una estrategia ampliamente empleada en la síntesis total de productos naturales.<sup>102</sup>



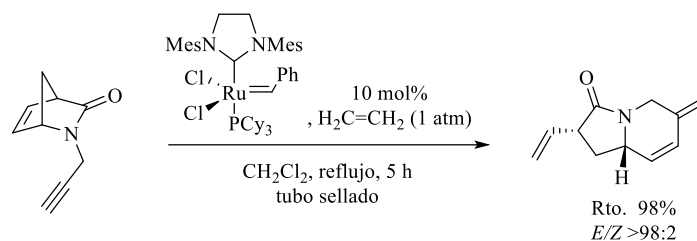
**Esquema 39. Metátesis de eninos inter- e intramolecular**

La transformación secuencial de alquenos en reacciones de metátesis (procesos dominó) constituye una aplicación interesante en síntesis, en particular en la síntesis de bicíclicos y otros sistemas tensionados. En el caso de la síntesis de alquenos bicíclicos, la metátesis de apertura de anillo (ROM = Ring Opening Metathesis) combinada con la metátesis de cierre de anillo (RCM = Ring Closing Metathesis), es una buena estrategia a seguir. De este modo, cuando se hace reaccionar una 2-azabiciclo[2.2.1]hepten-3-ona, que contiene un grupo alquino en el átomo

<sup>102</sup> Revisión sobre metátesis en síntesis total: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. Artículos recientes de metátesis en síntesis total: (b) Siegel, D. S.; Piizzi, G.; Piersanti, G.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9292-9304; (c) Vuong, S.; Rodríguez-Fernández, M. M.; Renoux, B.; Len, C. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 324-329; (d) Volchkov, I.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5324-5327; (e) Moodie, L. W. K.; Larsen, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1684-1694.



de nitrógeno, con un catalizador de Grubbs en presencia de atmósfera de etileno se obtiene la indolizidina correspondiente (Esquema 40).<sup>101c,103</sup>

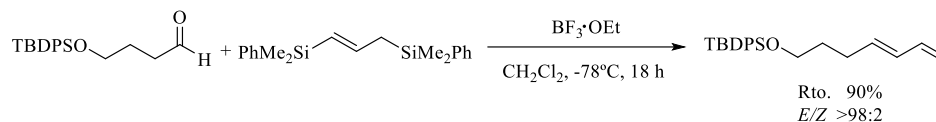


**Esquema 40. ROM-RCM dirigida a la síntesis de dienos bicíclicos**

#### 2.1.4. Otros métodos

En este apartado se engloban aquellas metodologías descritas en la bibliografía que permiten acceder a 1,3-dienos y que no pertenecen a los grupos anteriormente mencionados.

Recientemente se ha descrito la síntesis de 1,3-dienos promovida por ácidos de Lewis.<sup>104</sup> El tratamiento de alilsilanos con aldehídos en presencia de un trihalogenuro de boro daría lugar a la formación de dienos conjugados con buenos rendimientos y estereoselectividades.

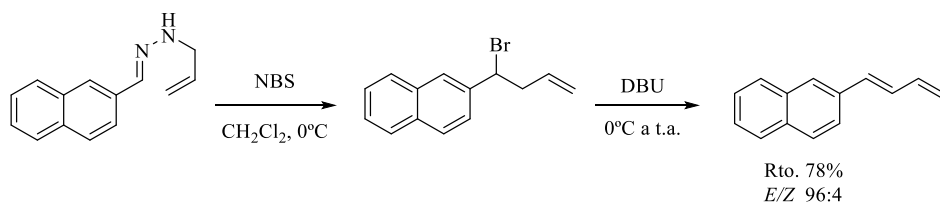


**Esquema 41. Síntesis de 1,3-dienos promovida por ácidos de Lewis**

<sup>103</sup> Arjona, O.; Csáky, A. G.; León, V.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 565-567.

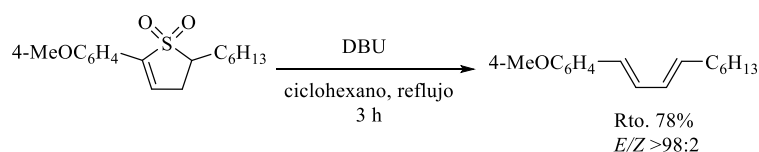
<sup>104</sup> (a) Borg, T.; Tuzina, P.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8070-8075; (b) Quinn, M. P.; Yao, M.-L.; Yong, L.; Kabalka, W. *Synthesis* **2011**, 3815-3820.

Otra forma de obtener dienos de forma estereoselectiva es a partir de *N*-alilhidrazonas,<sup>105</sup> a través de una reacción en dos pasos. En primer lugar, la de bromación de la hidrazona, para posteriormente promover un proceso de eliminación en presencia de una base (DBU) que permite acceder a 1,3-dienos mono-, di- y trisustituídos.



**Esquema 42. Síntesis de dienos a partir de *N*-alilhidrazonas**

Otra alternativa para la síntesis estereoselectiva de 1,3-dienos que se encuentra recogida en la bibliografía es la eliminación térmica o fotoquímica en 2,3-dihidrotiofeno-1,1-dióxidos.<sup>106</sup> Esta reacción resultó ser muy interesante puesto que se genera SO<sub>2</sub> como subproducto de la reacción (un gas que se elimina del medio de manera sencilla).



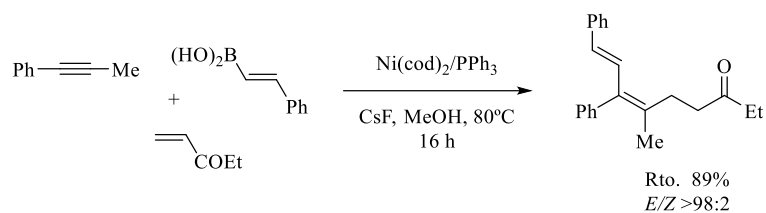
**Esquema 43. Eliminación térmica de SO<sub>2</sub>**

Por último, el acoplamiento catalizado por níquel de alquinos con alquenos y ácidos alquenilborónicos, constituye una nueva ruta para la

<sup>105</sup> Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 465-468.

<sup>106</sup> Lusinchi, M.; Stanbury, T. V.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532-1533.

síntesis de 1,3-dienos. De esta forma se obtienen dienos altamente sustituidos, con elevadas regio- y estereoselectividades.<sup>107</sup>



**Esquema 44. Síntesis de 1,3-dienos por acoplamiento de tres componentes**

Como conclusión a todo lo expuesto en estos *Antecedentes Bibliográficos* indicar que en la bibliografía se encuentran recogidas diversas metodologías que permiten acceder a 1,3-dienos de forma estereoselectiva. Sin embargo estas metodologías presentan algunos inconvenientes como son el empleo de catalizadores complejos o reactivos que entrañan peligro dada su toxicidad como es el caso de los derivados de estaño. Además, algunos de estos reactivos son inestables al aire y para su preparación se requieren precursores de elevado coste. En el caso de las reacciones de olefinación, la estereoselectividad del proceso es dependiente el iluro que se genere con intermedio de reacción y en muchos casos se obtienen mezclas de diastereoisómeros.

Por otro lado parece interesante tratar de poner a punto una nueva metodología que permita acceder ade manera sencilla y general a sistemas 1,3-diénicos dado el interés sintético que presentan estos sustratos.

<sup>107</sup> Yang, C.-M.; Jeganmohan, M.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3610-3613.



## 2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal y como se ha visto en los *Antecedentes Bibliográficos*, existen diversas metodologías para llevar a cabo la síntesis de sistemas 1,3-diénicos. No obstante, encontrar una metodología simple que permita acceder a 1,3-dienos derivados de carbohidratos, sigue siendo un reto en química de carbohidratos.

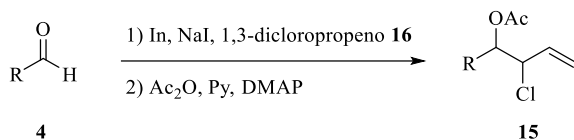
Como se indicó en el *Capítulo 1*, según nuestra experiencia, la reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por  $\text{SmI}_2$ , es una metodología que permite acceder a olefinas, de forma altamente estereoselectiva, empleando condiciones suaves de reacción. Es por ello que, como objetivo a este capítulo, se propuso tratar de encontrar las condiciones adecuadas que permitiesen llevar a cabo la síntesis de 1,3-dienos a través de una reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por  $\text{SmI}_2$ . Como productos de partida se emplearán acetatos 2-cloroalílicos derivados de diferentes sustratos como son las formilcromonas y los carbohidratos.

A su vez, en este capítulo, también se estudiarán otros agentes de metalación, diferentes al diyoduro de samario, que sean capaces de promover este tipo de procesos y se compararán los resultados obtenidos.

Inicialmente, se buscó una metodología que permitiera acceder, de manera sencilla, a los productos de partida. Seguidamente, se llevó a cabo una reacción de  $\beta$ -eliminación, promovida por diferentes agentes de metalación, que permitió el acceso a los correspondientes sistemas 1,3-diénicos.

### 2.2.1. Síntesis de acetatos 2-cloroalílicos

Los acetatos 2-cloroalílicos **15**, utilizados como productos de partida, pueden ser preparados de manera sencilla desde los correspondientes aldehídos **4**, a través de la adición de 1,3-dicloropropeno, promovida por indio, seguida de la acetilación de los alcoholes obtenidos.<sup>108</sup>

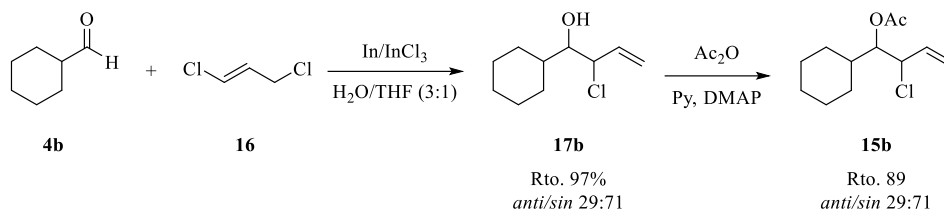


#### Esquema 45. Síntesis de acetatos 2-cloroalílicos

Los estudios preliminares se llevaron a cabo haciendo reaccionar 1,3-dicloropropeno con ciclohexilcarboxaldehído **4b**, en presencia de 1.0 equiv. de indio y 2.0 equiv. de yoduro sódico, empleando como disolvente una mezcla de H<sub>2</sub>O/THF (3:1). La correspondiente clorohidrina, **17b**, se obtuvo de forma razonablemente pura, tras los procesos de extracción acuosa, por lo que se pudo utilizar sin necesidad de purificación posterior.

<sup>108</sup> (a) Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, H.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8417-8420; (b) Bandani, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1153-1155.

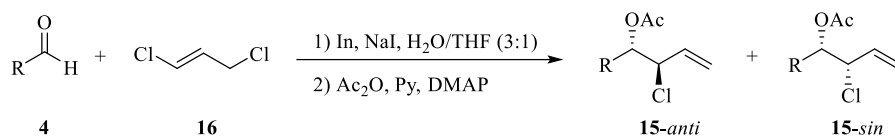
El tratamiento del alcohol **17b** con una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina en presencia de DMAP catalítico a temperatura ambiente durante 8 horas, dio lugar al correspondiente cloroacetato **15b** con un 89% de rendimiento y como una mezcla de isómeros *anti/sin* (29:71).



**Esquema 46. Síntesis del acetato 2-cloroalílico 15b**

Estas condiciones de reacción fueron utilizadas para explorar el alcance de la síntesis de los acetatos 2-cloroalílicos **15**, tal y como se muestra en la Tabla 9.

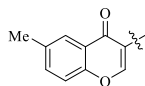
**Tabla 9. Síntesis de acetatos 2-cloroalílicos 15**



Entrada	<b>4</b>	R	<b>15</b>	<i>anti/sin</i> <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>
1	<b>4a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>15a</b>	30:70	89
2	<b>4b</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>15b</b>	29:71	89
3	<b>4c</b>	Ph	<b>15c</b>	29:71	91
4	<b>4d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15d</b>	20:80	80
5	<b>4k</b>	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>15e</b>	34:66	87
6	<b>4l</b>	PhCH=CH	<b>10f</b>	39:61	84
7	<b>4m</b>		<b>15g</b>	0:100	85
8	<b>4n</b>		<b>15h</b>	0:100	84

9

4o



15i

0:100

79

<sup>a</sup> Relación *anti/sin* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida.

Tras los buenos resultados obtenidos en la síntesis racémica de cloroacetatos, el siguiente paso fue extender esta metodología a la síntesis de cloroacetatos derivados de carbohidratos **15j-n**. Así, la reacción de varios aldehídos derivados de carbohidratos **4** bajo las mismas condiciones de reacción utilizadas anteriormente, proporcionó los correspondientes acetatos 2-cloroalílicos **15j-m** con buenos rendimientos y como una mezcla de diastereoisómeros consecuencia de la ausencia de control estereoquímico en la formación del enlace C-Cl.

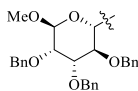
**Tabla 10. Síntesis de acetatos 2-cloroalílicos derivados de carbohidratos 15**

Entrada	4	R	15	<i>anti/sin</i> <sup>a</sup>	Rto.(%) <sup>b</sup>
10	4p		15j	25:75	70
11	4q		15k	28:72	77
12	4r		15l	23:77	71
13	4s		15m	37:63	72



14

4t



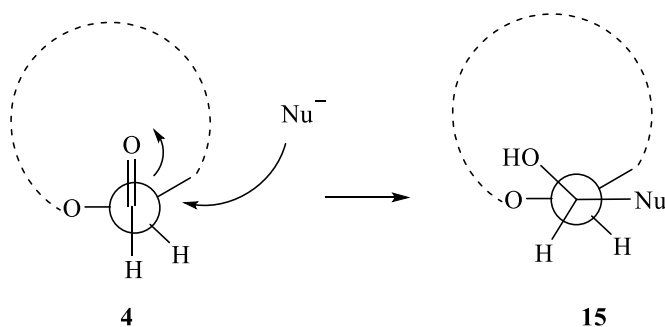
15n

38:62

72

<sup>a</sup> Relación *anti/sin* determinada por <sup>1</sup>H RMN, en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida.

La preferencia *sin* del proceso se puede explicar, cuando se emplean aldehídos derivados de carbohidratos, atendiendo al modelo de Felkin-Anh o modelo no quelado.<sup>109</sup> Este modelo se postula generalmente para explicar procesos de adición-1,2 a aldehídos o cetonas con un centro quiral en el carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo. Una de las características de estos compuestos carbonílicos  $\alpha$ -sustituidos es que la conformación más reactiva es aquella en la que el sustituyente más voluminoso se encuentra en posición perpendicular al carbonilo. Así, el ataque nucleófilo al centro electrófilo tiene lugar de manera antiperiplanar al sustituyente más voluminoso. Por ello la aproximación del compuesto organometálico, alilindio, al aldehído se produciría por la cara menos impedida.



**Esquema 47. Modelo Felkin-Anh de adición de alilindio a aldehídos  $4p-t$**

<sup>109</sup> (a) Chréster, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204; (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145-162.

Para corroborar esta hipótesis se realizaron dos experimentos paralelos. Por un lado, se consiguió cristalizar el acetato 2-clorovinílico derivado de la galactosa, **15j**. De esta forma, y dado que los centros estereogénicos del carbohidrato están definidos, fue posible establecer la configuración absoluta del producto **15j** por análisis de difracción de Rayos X de monocristal (Figura 10). Así, se comprobó que, tal y como se había predicho con el modelo Felkin-Anh, el isómero mayoritario era aquel en el que el grupo acetilo presentaba una disposición *sin* con el átomo de cloro.

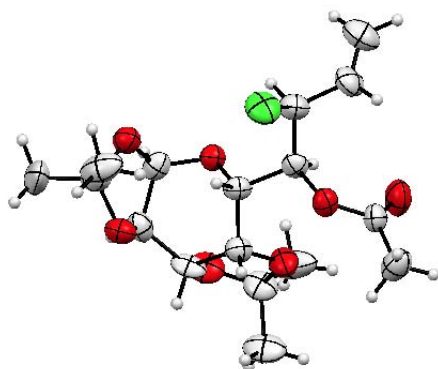
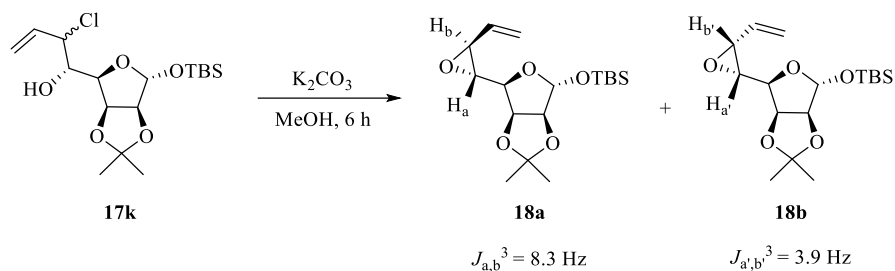


Figura 10. Estructura de Rayos X para el compuesto **15j** mayoritario

Por otro lado, dado que no fue posible cristalizar ningún otro acetato 2-clorovinílico, la estrategia adoptada fue llevar a cabo una epoxidación del alcohol 2-clorovinílico derivado de la xilosa. Así, el tratamiento del 2-cloroalcohol **17k** con carbonato de potasio en metanol, durante 6 horas, condujo al correspondiente epóxido **18** con un 97% de rendimiento y como una mezcla de isómeros *sin/anti* (71:29).



**Esquema 48. Epoxidación del cloroalcohol 16k**

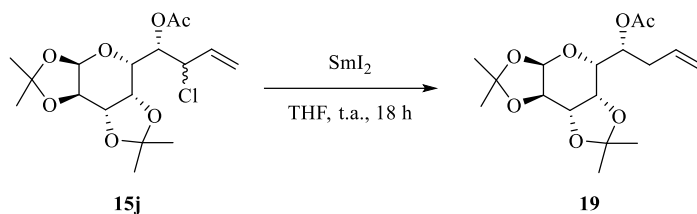
Los resultados de la reacción de epoxidación permiten concluir que el isómero mayoritario en el caso del producto derivado de la xilosa es el *sin*. La configuración de los epóxidos fue determinada en base a las constantes de acoplamiento de los protones del anillo oxiránico, obteniéndose un doblete a 2.58 ppm y un doble doblete a 3.69 ppm con constantes de acoplamiento de 8.3 Hz que se corresponden con el epóxido **18a**, y para el caso del epóxido **18b**, señales a 2.93 y 3.90 ppm con constantes de acoplamiento de 3.9 Hz. En vista de los resultados obtenidos para el caso de la galactosa y de la xilosa, la configuración del resto de cloroacetatos derivados de carbohidratos fue asignada por analogía.

### 2.2.2. Síntesis de (*E*)-1,3-dienos

Una vez estudiada la preparación de los productos de partida **15**, el siguiente paso fue llevar a cabo la síntesis de 1,3-dienos a través de una reacción de  $\beta$ -eliminación. Para conseguir la formación de estos compuestos se utilizaron diversos agentes de metalación (diyoduro de samario, magnesio/dicloruro de zinc e indio metal). Los resultados obtenidos con cada uno de los metales empleados se exponen en los siguientes apartados.

### 2.2.2.a. Síntesis de (*E*)-1,3-dienos promovida por $\text{SmI}_2$

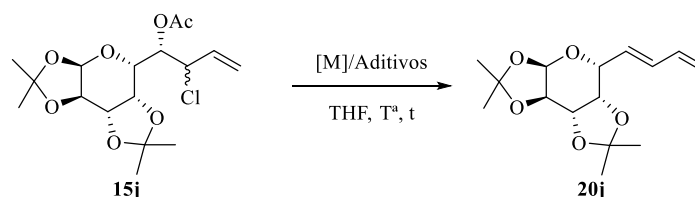
En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de 1,3-dienos empleando diyoduro de samario. A fin de determinar las condiciones óptimas de reacción para el proceso de eliminación, se tomó como sustrato de partida el acetato 2-clorovinílico derivado de la galactosa **15j**. Teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en procesos de  $\beta$ -eliminación promovidos por  $\text{SmI}_2$ , inicialmente se decidió llevar a cabo la reacción empleando 2.5 equiv. de  $\text{SmI}_2$ . De esta manera, cuando se goteó  $\text{SmI}_2$  sobre una disolución del acetato 2-cloroalílico **15j** en THF a temperatura ambiente y, tras aislar de los productos de reacción, se identificó en la mezcla de reacción al producto de metalación del átomo de cloro, es decir, el acetato **19** (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis del acetato **19**

Para solventar este problema, se estudiaron distintas condiciones de reacción que se encuentran resumidas en la Tabla 11.

**Tabla 11. Optimización de la reacción de eliminación promovida por  $\text{SmI}_2$**



Entrada	[M]	Aditivos	equiv.[M]	T <sup>a</sup> (°C)	t(h) <sup>a</sup>	c(% <sup>b</sup> )	E/Z <sup>c</sup>
1	$\text{SmI}_2$	-	2.5	25	18	-	-
2	$\text{SmI}_2$	-	2.5	78	18	55	67:33
3	$\text{Sm}/\text{CH}_2\text{I}_2$	-	2.5	78	6	67	89:11
4	$\text{SmI}_2$	$\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$	2.5	78	24	95	88:12
5	-	$\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$	6 <sup>d</sup>	78	24	100	91:9

<sup>a</sup> Tiempo de reacción seguido por TLC. <sup>b</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción por  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz). <sup>c</sup> Relación E/Z determinada por  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>d</sup> Equivalentes referidos al  $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$ .

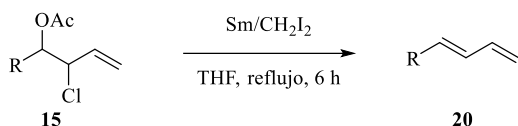
Como se puede observar en la Tabla 11, cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de THF empleando una disolución de diyoduro de samario se obtuvo producto de eliminación deseado **20j** con baja conversión, y como mezcla de diastereoisómeros (Tabla 11, entrada 2). Al emplear una mezcla 1:1 de  $\text{Sm}/\text{CH}_2\text{I}_2$ , con objeto de formar el  $\text{SmI}_2$  en el medio de reacción, tanto la conversión como la diastereoselección del proceso se vieron incrementadas, incluso a menores tiempos de reacción (Tabla 11, entrada 3).

A pesar de los buenos resultados obtenidos, el hecho de emplear cantidades estequiométricas de  $\text{SmI}_2$  es un inconveniente, dado el precio relativamente alto de esta sal. En un intento de reducir costes, se pretendió emplear el  $\text{SmI}_2$  en cantidades catalíticas en presencia de un metal más barato como un agente reductor secundario. De este modo se aplicó el sistema catalítico descrito en el *Capítulo 1*. Así, cuando se hizo reaccionar

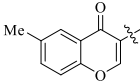
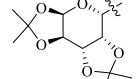
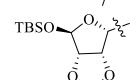
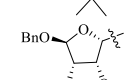
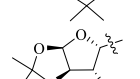
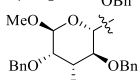
una mezcla de  $\text{SmI}_2$  cat./Mg/ $\text{ZnCl}_2$  con el cloroacetato **15j**, a reflujo de THF durante 24 horas, se obtuvo el dieno conjugado con un 95% de conversión y una relación *E/Z* 88:12 (Tabla 11, entrada 4). Para determinar que el sistema Mg/ $\text{ZnCl}_2$  no intervenía directamente en el proceso de  $\beta$ -eliminación, se llevó a cabo la misma reacción en ausencia de  $\text{SmI}_2$ . Sorprendentemente, bajo estas condiciones, se obtuvo el compuesto **20j** con un 100% de conversión y una relación *E/Z* de 91:9 (Tabla 11, entrada 12). Este último resultado se discutirá en el siguiente apartado.

A la vista de los datos reflejados en la Tabla 11, los mejores resultados obtenidos, fueron aquellos en los que se generaba el  $\text{SmI}_2$  *in situ*. Empleando estas condiciones experimentales, se estudió la generalidad de esta transformación llevando a cabo este proceso con distintos cloroacetatos vinílicos **15**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Síntesis de 1,3-dienos promovida por  $\text{SmI}_2$



Entrada	R	<b>20</b>	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>	Rto(% <sup>b</sup> )
1	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>20b</b>	55:45	56 <sup>c</sup>
2	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>20a</b>	52:48	51 <sup>c</sup>
3	Ph	<b>20c</b>	66:34	58 <sup>c</sup>
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	84:16	74
5	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20e</b>	89:11	66
6	PhCH=CH	<b>20f</b>	-	-
7		<b>20g</b>	>98:2	63
8		<b>20h</b>	-	-

9		<b>20i</b>	>98:2	57
10		<b>20j</b>	89:11	63
11		<b>20k</b>	49:51	63
12		<b>20l</b>	67:33	58
13		<b>20m</b>	66:34	71
14		<b>20n</b>	95:5	37

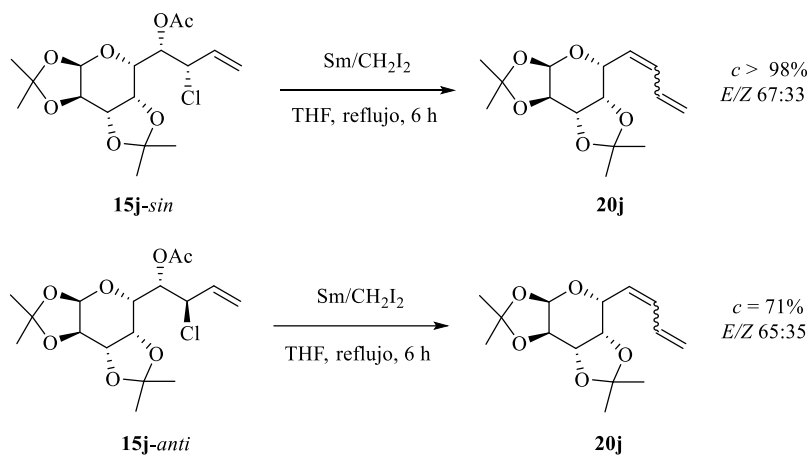
<sup>a</sup> Relación *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **15a-n**.

<sup>c</sup> Rendimiento del crudo de reacción tras extracción acuosa y evaporación a 200 mbar (dienos volátiles).

Tal y como muestra la Tabla 12, bajo estas condiciones de reacción fue posible obtener (*E*)-1,3-dienos alifáticos (lineales **20a** y cíclicos **20b**), aromáticos **20c-e** (con sustituyentes electrón-donores **20d** o aceptores **20e**), 1,3-dienos derivados de formil cromonas **20g** e **i**, y de aldehídos de diferentes carbohidratos como la galactosa **20j**, xilosa **20k** y **20l**, lixosa **20m** o manosa **20n**. Los rendimientos con los que transcurrió este proceso estuvieron comprendidos entre moderados y buenos.

La reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por SmI<sub>2</sub> resultó tener una estereoselectividad moderada, ya que en la mayoría de ejemplos estudiados se obtuvieron los productos **20** como una mezcla de isómeros *E/Z* comprendida entre 52:48 y >98:2. La baja relación de diastereoisómeros podría indicar que se trata de un proceso estereoespecífico y no estereoselectivo, ya que la reacción se llevó a cabo empleando los acetatos cloroalílicos de partida como mezcla de isómeros y la relación *E/Z* pareció

coincidir, en un principio, con la relación de diastereoisómeros de los productos de partida. Si la reacción resultara ser estereoespecífica, el isómero *anti* daría el correspondiente dieno con configuración *E*, mientras que el isómero *sin* conduciría al dieno *Z*. Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo la reacción de  $\beta$ -eliminación de cada isómero por separado (Esquema 46).



**Esquema 50. Estudio estereoespecificidad**

Como se puede observar, tanto la reacción del cloroacetato *anti*, como del *sin*, condujeron a una mezcla de isómeros *E/Z*, con una relación similar en ambos casos, con una clara preferencia hacia el isómero *E* con lo que se pudo concluir que la reacción no era estereoespecífica.

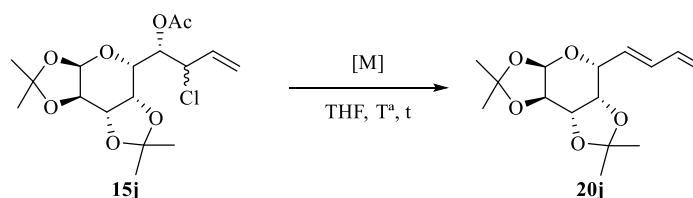
### 2.2.2.b. Síntesis de (*E*)-1,3-dienos promovida por $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$

Como se ha visto en la sección 2.2.2.a., la reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por  $\text{SmI}_2$  condujo a los correspondientes 1,3-dienos con rendimientos y estereoselecciones moderadas. En un esfuerzo por conseguir unas condiciones de reacción que proporcionaran mejores resultados se decidió emplear otros agentes de metalación. En este sentido, en la Tabla 11, se había observado que el empleo del sistema  $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$  conducía al



1,3-dieno **20j**, con elevada estereoselección y total conversión (Tabla 11, entrada 5). De esta forma, y tomando como punto de partida este resultado se llevó a cabo la optimización del proceso (Tabla 13, entrada 1). Así, se observó que una disminución en la cantidad del agente de metalación apenas influía en los resultados, si bien en el caso de emplear 1.5 equiv., fue preciso duplicar el tiempo de reacción. Por otro lado, también se estudió la reacción empleando Mg y ZnCl<sub>2</sub> por separado (Tabla 13, entradas 4 y 5). En ninguno de los dos casos se obtuvo producto de eliminación. Este último dato, indicó, que era necesaria una mezcla de Mg/ZnCl<sub>2</sub> para que este proceso tuviera lugar. Este hecho se tratará de explicar en la correspondiente propuesta mecanística.

**Tabla 13. Optimización de la reacción de eliminación promovida por Mg/ZnCl<sub>2</sub>**



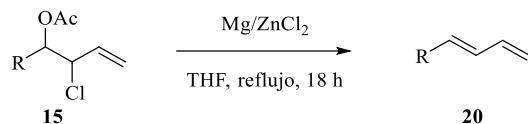
Entrada	[M]	equiv. [M]	T <sup>a</sup> (°C)	t(h) <sup>a</sup>	c(%) <sup>b</sup>	E/Z <sup>c</sup>
1	Mg/ZnCl <sub>2</sub>	6	78	18	100	91:9
2	Mg/ZnCl <sub>2</sub>	3	78	18	90	96:4
3	Mg/ZnCl <sub>2</sub>	1.5	78	48	89	85:15
4	Mg	6	78	24	-	-
5	ZnCl <sub>2</sub>	6	78	24	-	-

<sup>a</sup> Tiempo de reacción seguido por TLC. <sup>b</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). <sup>c</sup> Relación E/Z determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción.

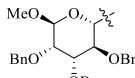
A la vista de los resultados que se muestran en la Tabla 13, se puede decir que las mejores condiciones de reacción fueron aquellas en las que se emplearon 3 equiv. de una mezcla 1:1 de Mg/ZnCl<sub>2</sub>, a reflujo de THF

durante 18 horas. Estas condiciones de reacción se aplicaron a los diferentes acetatos 2-cloroalílicos, empleados anteriormente, para conocer el alcance del proceso (Tabla 14).

Tabla 14. Síntesis de 1,3-dienos promovida por Mg/ZnCl<sub>2</sub>



Entrada	15	R	20	Sm/CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>		Mg/ZnCl <sub>2</sub>	
				E/Z <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>	E/Z <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>
1	<b>15a</b>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>20a</b>	55:45	56 <sup>c</sup>	>98:2	100 <sup>c</sup>
2	<b>15b</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	<b>20b</b>	52:48	51 <sup>c</sup>	84:16	100 <sup>c</sup>
3	<b>15c</b>	Ph	<b>20c</b>	66:34	58 <sup>c</sup>	>98:2	95 <sup>c</sup>
4	<b>15d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	84:16	74	91:9	93
5	<b>15e</b>	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20e</b>	89:11	66	>98:2	97
6	<b>15f</b>	PhCH=CH	<b>20f</b>	-	-	75:25	92
7	<b>15g</b>		<b>20g</b>	>98:2	63	>98:2	99
8	<b>15h</b>		<b>20h</b>	-	-	>98:2	95
9	<b>15i</b>		<b>20i</b>	>98:2	57	>98:2	96
10	<b>15j</b>		<b>20j</b>	89:11	63	96:4	89
11	<b>15k</b>		<b>20k</b>	49:51	63	89:11	79
12	<b>15l</b>		<b>20l</b>	67:33	58	81:19	90
13	<b>15m</b>		<b>20m</b>	66:34	71	95:5	83

14	<b>15n</b>		<b>20n</b>	95:5	37	95:5	93
----	------------	---	------------	------	----	------	----

<sup>a</sup> Relación *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **15a-n**.

<sup>c</sup> Rendimiento del crudo de reacción tras extracción acuosa y evaporación a 200 mbar (dienos volátiles).

Como se puede observar en la Tabla 14, esta metodología resultó ser general, ya que fue posible acceder a (*E*)-1,3-dienos alifáticos (lineales **20a** y cíclicos **20b**), aromáticos **20c-e** (con sustituyentes electrón-donores **20d** y aceptores **20e**), derivados de formil cromonas **20g-i**, y derivados de aldehídos de carbohidratos **20j-n**, con excelentes rendimientos y con elevada o total estereoselectividad *E*. Cabe indicar que, al contrario que ocurría con el SmI<sub>2</sub>, bajo estas nuevas condiciones fue posible obtener sistemas triénicos **20f**, y 1,3-dienos derivados de la formilcromona con un sustituyente electronegativo, como es el cloro, **20h**.

### 2.2.2.c. Síntesis de (*E*)-1,3-dienos promovida por In

Con la intención de explorar las aplicaciones sintéticas de otros agentes de metalación, a continuación se decidió buscar las condiciones que permitiesen acceder a sistemas 1,3-diénicos, a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación promovido por indio y/o sus sales. En este sentido, en la bibliografía se encuentra recogido un proceso de  $\beta$ -eliminación de bromohidrinas promovido por indio metal, en presencia de tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>].<sup>110</sup> Es por ello que se optó por aplicar un sistema similar para la síntesis de 1,3-dienos.

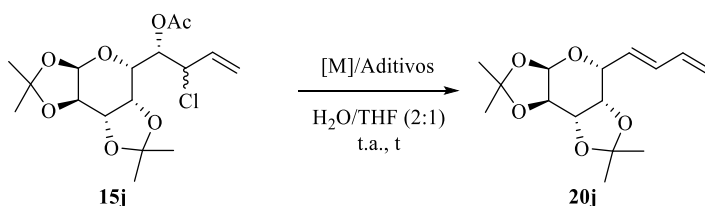
De nuevo se tomó, como sustrato modelo, el acetato 2-cloroalílico derivado de la galactosa **15j**. Inicialmente, el tratamiento de una solución

<sup>110</sup> Cho, S.; Kang, S.; Keun, G.; Kang, S. B.; Han, S.-Y.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 180-182.

del cloroacetato **15j** con indio metálico (2.0 equiv.) y tricloruro de indio (0.5 equiv.) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.02 equiv.), en una mezcla de H<sub>2</sub>O/THF (2:1, v/v) a temperatura ambiente durante 8 horas, condujo al correspondiente (*E*)-1,3-dieno con una buena conversión y con una excelente estereoselectividad *E* (Tabla 15, entrada 1). Cuando se llevó a cabo la reacción en ausencia de InCl<sub>3</sub> o de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, la reacción no tuvo lugar (Tabla 15, entradas 4 y 5). Cabe destacar que el uso de THF seco con disolvente proporcionó peores resultados, tanto en términos de conversión como de selectividad (Tabla 15, entrada 2).

Dentro de los estudios del proceso de β-eliminación promovida por indio, se probaron otros metales como son el cinc o el estaño (Tabla 15, entradas 6 y 7). En ambos casos la reacción no tuvo lugar y el producto de partida **15j** fue recuperado inalterado.

**Tabla 15. Optimización de la reacción de eliminación promovida por In**

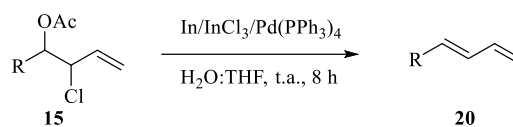


Entrada	[M]	Aditivos	equiv. [M]	t(h) <sup>a</sup>	c(%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>c</sup>
1	In	InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	8	88	>98:2
2	In <sup>d</sup>	InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	8	68	82:18
3	In	InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1	8	52	>98:2
4	In	InCl <sub>3</sub>	2	8	-	-
5	In	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	8	-	-
6	Zn	InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	18	-	-
7	Sn	InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2	18	-	-

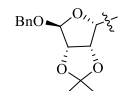
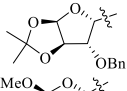
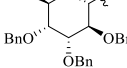
<sup>a</sup> Tiempo de reacción seguido por TLC. <sup>b</sup> Conversiones obtenidas a partir de los crudos de reacción por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). <sup>c</sup> Relación *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>d</sup> Uso de THF seco como disolvente.

Analizando los datos recogidos en la Tabla 15, se determinó que las mejores condiciones de reacción fueron aquellas en las que se empleó In/InCl<sub>3</sub>/Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O (2:1, v/v), a temperatura ambiente. Estas condiciones se aplicaron de nuevo a los acetatos 2-cloroalílicos **15**, para estudiar la generalidad del proceso.

**Tabla 16. Síntesis de 1,3-dienos promovida por In**



Entrada	R	<b>20</b>	Sm/CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>		Mg/ZnCl <sub>2</sub>		InCl <sub>3</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	
			<i>E/Z</i> <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>	Rto(%) <sup>b</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>20a</b>	55:45	56 <sup>c</sup>	>98:2	100 <sup>c</sup>	>98:2	100 <sup>c</sup>
2	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	<b>20b</b>	52:48	51 <sup>c</sup>	84:16	100 <sup>c</sup>	96:4	100 <sup>c</sup>
3	Ph	<b>20c</b>	66:34	58 <sup>c</sup>	>98:2	95 <sup>c</sup>	>98:2	100 <sup>c</sup>
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	84:16	74	91:9	93	>98:2	93
5	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20e</b>	89:11	66	>98:2	97	>98:2	95
6	PhCH=CH	<b>20f</b>	-	-	75:25	92	94:6	91
7		<b>20g</b>	>98:2	63	>98:2	99	>98:2	95
8		<b>20h</b>	-	-	>98:2	95	>98:2	99
9		<b>20i</b>	>98:2	57	>98:2	96	>98:2	99
10		<b>20j</b>	89:11	63	96:4	89	>98:2	88
11		<b>20k</b>	49:51	63	89:11	79	>98:2	79

12		<b>20l</b>	67:33	58	81:19	90	95:5	82
13		<b>20m</b>	66:34	71	95:5	83	>98:2	85
14		<b>20n</b>	95:5	37	95:5	93	>98:2	79

<sup>a</sup> Relación *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **15a-n**. <sup>c</sup> Rendimiento del crudo de reacción tras extracción acuosa y evaporación a 200 mbar (dienos volátiles).

Como se puede observar en la Tabla 16, la reacción de  $\beta$ -eliminación promovida por indio condujo a los correspondientes 1,3-dienos **20a-n** con excelentes rendimientos y con muy alta o total estereoselectividad *E*.

De nuevo fue posible obtener (*E*)-1,3-dienos alifáticos (lineales **20a** y cíclicos **20b**), aromáticos **20c-e**, sistemas triénicos **20f**, derivados de formil cromonas **20g-i**, y de aldehídos de diferentes carbohidratos **20j-n**.

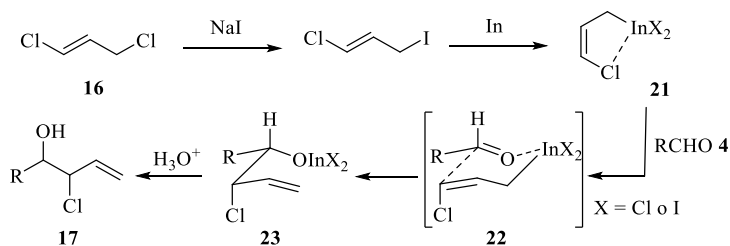
La relación de diastereoisómeros *E/Z* de los productos **20**, fue determinada mediante el análisis de los crudos de reacción por resonancia magnética nuclear de protón [<sup>1</sup>H RMN (300 MHz)]. La configuración relativa *E* del doble enlace C-C de los compuestos **20** fue asignada teniendo en cuenta el valor de la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos cuyos valores estuvieron comprendidos entre 17.9 y 15.4 Hz. Estos valores se encuentran de acuerdo con los descritos en la bibliografía para constantes de acoplamiento *E/Z* de protones olefínicos en dienos conjugados.<sup>111</sup> La estructura de los dienos fue asignada en base a experimentos <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), <sup>13</sup>C RMN (75 MHz), COSY y HSQC.

<sup>111</sup> Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. en *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7<sup>a</sup> Ed.; John Wiley and Sons: New York 2005.

A modo de conclusiones de todo lo expuesto anteriormente, se podría decir que todos los agentes de metalación estudiados fueron capaces de promover un proceso de  $\beta$ -eliminación para sintetizar sistemas 1,3-diénicos. Tanto el  $\text{SmI}_2$  como los sistemas  $\text{Mg}/\text{ZnCl}_2$  e  $\text{In}/\text{InCl}_3/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  resultaron ser reactivos adecuados para la síntesis de 1,3-dienos con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos y con estereoselectividades también entre moderadas y excelentes. Los mejores resultados se obtuvieron al emplear como agente de metalación indio metal, ya que en todos los casos estudiados se consiguió sintetizar 1,3-dienos con muy buenos rendimientos (83-100%) y con excelentes estereoselectividades (94:6->98:2), empleando para ello condiciones suaves de reacción.

### 2.2.3. Propuesta mecanística

De acuerdo con los resultados obtenidos, se propone un mecanismo de reacción que comenzaría con un proceso de adición del 1,3-dicloropropeno al correspondiente aldehído **4** promovido por indio metálico.

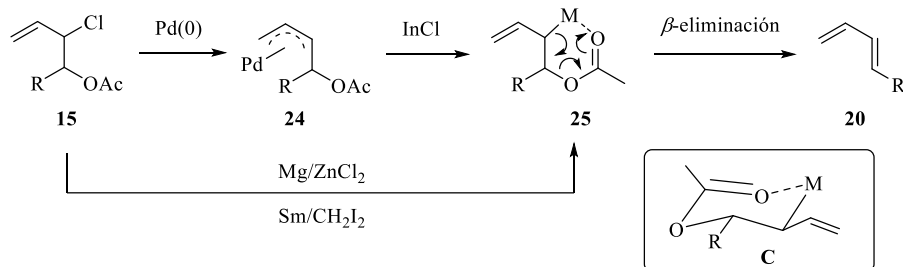


*Esquema 51. Acoplamiento promovido por In*

Una vez que se forma el intermedio  $\gamma$ -alilindio **21**, tras la metalación del enlace C-Hal por parte del indio, éste adopta una conformación *Z* como consecuencia de una quelación intramolecular del átomo de cloro con el

indio. Seguidamente, se produciría la adición del intermedio **21** al aldehído. El estado de transición adoptaría una forma de silla como consecuencia de la coordinación del indio con el oxígeno carbonílico, dando lugar al alcoholato **23**, que tras tratamiento ácido conduciría a los cloroalcoholes **17**.<sup>108a,112</sup> Un proceso de acetilación en condiciones habituales permitió acceder a los correspondientes productos de partida, es decir, a los acetatos 2-cloroalílicos **15**.

Para explicar la estereoselectividad *E* observada en la síntesis de los 1,3-dienos, a través de una reacción de eliminación-1,2, se propone un modelo quelado. De acuerdo con esta propuesta, en los casos en los que se emplea el sistema In/InCl<sub>3</sub>/Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4cat.</sub>, el indio metalaría el intermedio **24**, previamente generado por la coordinación entre el acetato 2-cloroalílico **15** y el Pd (0). Esta metalación daría lugar a la especie **25**, en donde M = In (III), en el que se propone una quelación intramolecular del centro metálico con el grupo carbonilo del acetilo. Esta interacción daría lugar a un estado de transición rígido tipo silla, **C**, y además incrementaría el carácter de grupo saliente de la función acetato favoreciendo así un proceso de eliminación en el que se ven involucrados seis electrones que, finalmente conduciría a los correspondientes 1,3-dienos **20**.



**Esquema 52. Propuesta mecanística para el proceso de β-eliminación**

<sup>112</sup> Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957-8960.



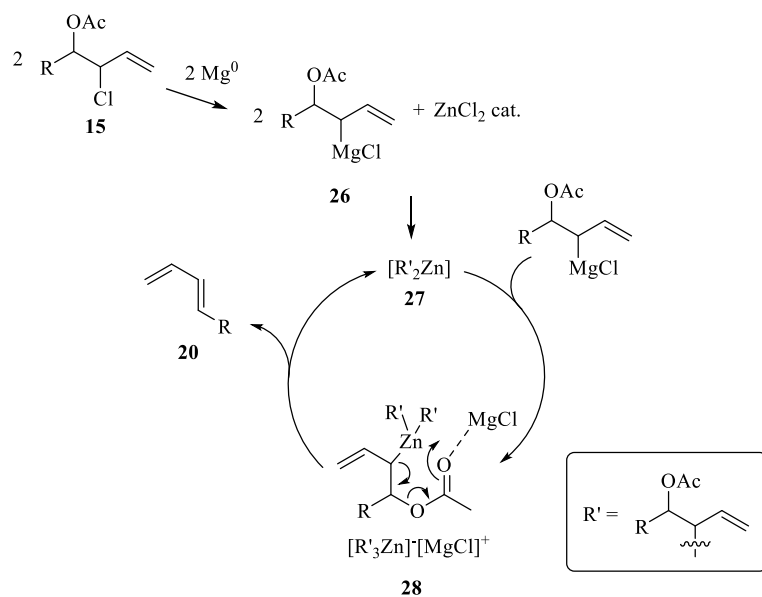
Cabe decir, que en todos los casos estudiados, los dienos se obtuvieron con configuración *E*, a pesar de utilizar, como productos de partida, mezclas de diastereoisómeros.

Alternativamente, se propone un sistema análogo para el sistema Mg/ZnCl<sub>2</sub>. En este caso, tras la metalación del enlace C-Cl por parte del Mg se formaría un intermedio tipo reactivo de Grignard **26**. Dos equivalentes de esta especie intermedia sufrirían un proceso de transmetalación para generar la especie de Zn (II) **27** que tras reaccionar con 1 equiv. de magnesio metal, daría lugar al intermedio trialquilcinc **28**. Cabe mencionar que un mecanismo similar para la formación de estos complejos trialquilcinc, ya había sido previamente descrito por Ishihara y colaboradores en procesos de alquilación de cetonas y aldiminas a través de reactivos de Grignard catalizados por dicloruro de cinc.<sup>113</sup>

Tal y como se puede observar en el Esquema 53, este intermedio posee una disposición similar al estado de transición cíclico de seis miembros **C** (M = Mg o Zn), y de nuevo tras un proceso de  $\beta$ -eliminación se formarían los dienos 1,3-conjugados con estereoselectividad predominante *E*, con relaciones de diastereoisómeros *E/Z* comprendidos entre 75:25 y >98:2.

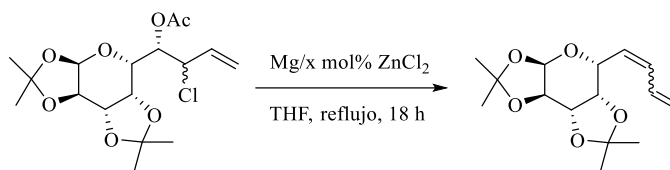
---

<sup>113</sup> (a) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998-9999; (b) Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008-5016.



**Esquema 53. Mecanismo de reacción para el sistema Mg/ZnCl<sub>2</sub>**

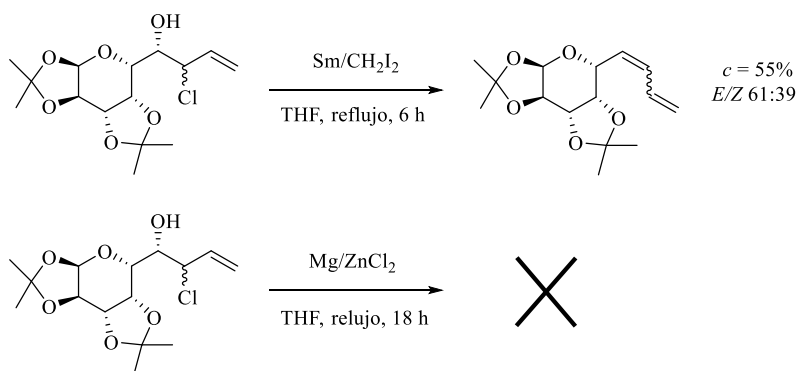
El hecho de que dicloruro de cinc actúa en este ciclo en cantidades catalíticas se corroboró, desde un punto de vista mecanístico, llevando a cabo esta reacción con cantidades decrecientes de ZnCl<sub>2</sub>. De esta forma, se observó que se obtenían resultados similares cuando se empleaba 100 mol%, 50 mol% ó 20 mol% de ZnCl<sub>2</sub>.



x mol% ZnCl <sub>2</sub>	c (%)	E/Z
100	90	96:4
50	88	94:6
20	86	94:6

**Esquema 54. Estudio de cantidades de ZnCl<sub>2</sub> en el proceso de  $\beta$ -eliminación**

De acuerdo con el mecanismo propuesto, con los datos encontrados en la bibliografía,<sup>114</sup> y con el fin de probar la hipótesis inicial de que los cloroacetatos son mejores sustratos de partida para la  $\beta$ -eliminación que los cloroalcoholes, se llevó a cabo la reacción de eliminación del cloroalcohol **17j**.



**Esquema 55.  $\beta$ -Eliminación de cloroalcoholes**

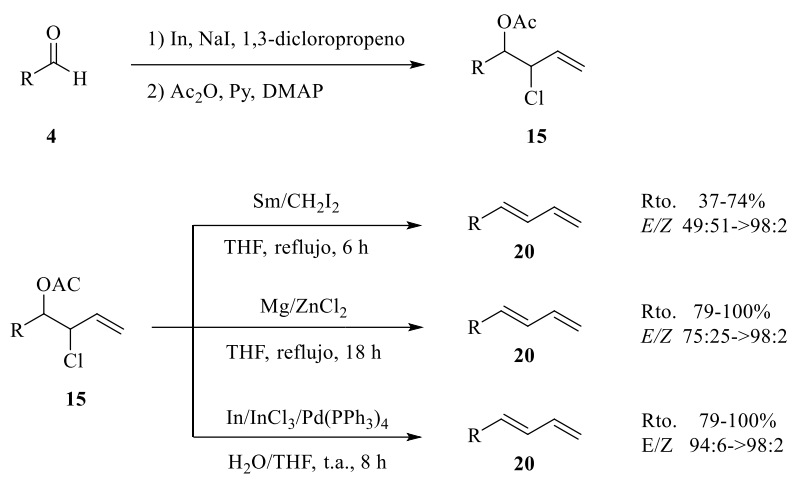
<sup>114</sup> Cho, S.; Kang, S.; Keum, G.; Kang, S. B.; Han, S.-Y.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 180-182.

Como se muestra en el Esquema 55, el empleo del sistema Mg/ZnCl<sub>2</sub> proporcionó de nuevo el producto de partida inalterado, mientras que cuando se empleaba, tanto SmI<sub>2</sub> como In/InCl<sub>3</sub>/Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se obtuvo el correspondiente dieno, si bien con peores conversiones y selectividades. Estos resultados confirman la necesidad del grupo acetato para llevar a cabo el proceso de eliminación ya que por un lado, esto sería una prueba indirecta de la formación del intermedio cíclico **C** propuesto, y por otro lado sería también una evidencia de la necesidad de un buen grupo saliente en este proceso de  $\beta$ -eliminación.

#### **2.2.4. Resumen**

Como resumen de lo expuesto en este capítulo se puede decir que:

- a) Se ha descrito un método general para la síntesis estereoselectiva de (*E*)-1,3-dienos a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación en acetatos 2-cloroalílicos.
- b) Se ha estudiado este proceso de  $\beta$ -eliminación empleando distintos agentes de metalación: SmI<sub>2</sub>, Mg e In.
- c) Por último se ha propuesto un mecanismo que explica el curso estereoquímico del proceso de  $\beta$ -eliminación promovido por los diferentes agentes de metalación.



Esquema 56. Resumen gráfico



## **CAPÍTULO 3**

### **Síntesis Estereoselectiva de Halociclopropanos Derivados de Carbohidratos Promovidas por Dicloruro de Cromo**





## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto diversas transformaciones altamente selectivas para preparar anillos de tres eslabones. Así, empleando carbenoides de cromo, se ha descrito la síntesis de ciclopropanocarboxamidas, sililciclopropanocarboxamidas y halociclopropanocarboxamidas (cloro-, bromo- y yodociclopropanocarboxamidas).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos propusimos como objetivo extender nuestra metodología de halociclopropanación a otros sustratos funcionalizados, concretamente a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de carbohidratos de origen natural. En este sentido, en este tercer capítulo, se aborda la síntesis de cloro- y bromociclopropanocarboxamidas derivadas de carbohidratos, promovida por  $\text{CrCl}_2$  o  $\text{CrBr}_2$  y de forma estereoselectiva.

En primer lugar se resumirán las principales metodologías que se encuentran descritas en la bibliografía para la síntesis de halociclopropanos; en un segundo lugar, se expondrán los resultados obtenidos.



### 3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los anillos ciclopropánicos son compuestos altamente interesantes tanto desde un punto de vista biológico como sintético.<sup>115</sup> Los ciclopropanos son subestructuras importantes en muchos compuestos biológicamente activos, ya sean de origen natural o sintético. Cabe mencionar que muchos compuestos que poseen actividad antimicrobiana, antibiótica, antitumoral o antiviral poseen anillos ciclopropánicos en su estructura.<sup>115a</sup>

---

<sup>115</sup> (a) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1-67; (b) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.

Es destacable que, aunque los ciclopropanos no activados apenas han sido empleados en síntesis orgánica, los anillos ciclopropánicos activados, como los ciclopropanos con sustituyentes electrodonores o aceptores, han sido ampliamente utilizados como precursores para llevar a cabo diferentes procesos sintéticos.<sup>116</sup> Cabe mencionar, a su vez, que muchos anillos ciclopropánicos con grupos aceptores y dadores vecinales, han sido extensamente empleados como *building blocks* debido a los efectos *push-pull* originados por la presencia de estos grupos funcionales.<sup>116w,117</sup>

---

<sup>116</sup> Artículos recientes de aplicaciones sintéticas de los ciclopropanos: (a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196; (b) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603-1624; (c) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8122-8123; (d) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099-5101; (e) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023-3026; (f) Yu, M.; Pantos, G. D.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057-1059; (g) Gnad, F.; Poleschak, M.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4277-4280; (h) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953-955; (i) Al-Harrasi, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2005**, 2376-2378; (j) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242-8244; (k) Aulenta, F.; Hoelmann, A.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1733-1739; (l) Veljkovic, I.; Zimmer, R.; Reissig, H.-U.; Bruedgam, I.; Hartl, H. *Synthesis* **2006**, *16*, 2677-2684; (m) Kalidindi, S.; Jeong, W. B.; Schall, A.; Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6361-6363; (n) Bajtos, B.; Yu, M.; Zhao, H.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9631-9634; (o) Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 157-159; (p) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *14*, 2353-2364; (q) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945-7948; (r) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777-779; (s) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122-3123; (t) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2317-2320; (u) Xing, S.; Li, Y.; Li, Z.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12605-12609; (v) Jiang, Y.; Khong, V. Z. Y.; Lourdasamy, E.; Park, C.-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133-3135; (w) Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalker, D.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11153-11156.

<sup>117</sup> von Angerer, S. en *Carbocyclic Three- and Four-membered Ring Compounds. Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* (Eds.: A. de Meijere); Verlag: New York, 1997; vol. E17c, pp 2121-2153.

Desde el punto de vista sintético, la incorporación de anillos ciclopropánicos a carbohidratos proporciona una combinación interesante debida a la reactividad y rigidez que posee el anillo ciclopropánico, junto con la estereoquímica bien definida de los sustratos derivados de carbohidratos.<sup>118</sup>

Como se ha indicado en la *Introducción*, en este apartado se describirán las principales metodologías existentes en la bibliografía que conciernen a la síntesis de cloro- y bromociclopropanos, por estar éstas directamente relacionadas con los productos que se describirán en la metodología desarrollada en este capítulo.

### 3.1.1. Síntesis de clorociclopropanos

Los clorociclopropanos son importantes intermedios sintéticos ya que permiten preparar derivados ciclopropánicos con múltiples aplicaciones sintéticas e importancia biológica. Así, los ácidos 1-clorociclopropanocarboxílicos son precursores de una gran variedad de ácidos aminociclopropanocarboxílicos conocidos por su actividad biológica,<sup>119</sup> y concretamente los ácidos 2-clorociclopropanocarboxílicos son

---

<sup>118</sup> (a) Cousins, G. S.; Hoberg, J. O. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 165-174; (b) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347.

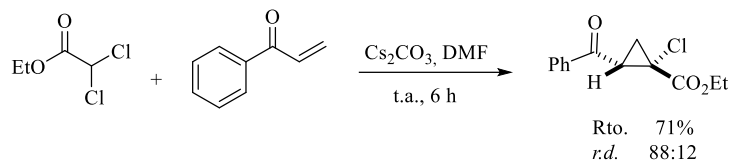
<sup>119</sup> (a) Es-Sayed, M.; gratkowski, C.; Krass, N.; Meyers, A. I.; de Meije, A. *Synlett* **1992**, 962-964; (b) Christoffersen, R. E.; McGarvey, D. J.; Savarese, P. en *Cellular and Molecular Aspects of the Plant Hormone Ethylene* (Eds.: Pech, J. C.; Latche, A.; Balagne, C.); Kluwer Academic: Dordrecht, 1992; pp 65-70; (c) Coudert, J. L.; Ernst, K.; de Meije, A.; Waegell, B. *Synthesis* **1994**, 920-922.

utilizados para obtener compuestos empleados en agroquímica,<sup>120</sup> y por ser a su vez, de elevado interés, como nuevos agentes antitumorales.<sup>121</sup>

Las principales metodologías sintéticas para la obtención de anillos ciclopropanicos se describirán a continuación:

### 3.1.1.a. Adición Michael/Cicloadición

La adición conjugada de un nucleófilo a una olefina pobre en densidad electrónica (Adición Michael), seguida de un proceso de ciclación intramolecular, es uno de los métodos más empleados para llevar a cabo la síntesis de clorociclopropanos. A este tipo de reacción se la conoce como MIRC (Michael Induced Ring-Closure).<sup>122</sup> Así por ejemplo, la adición del anión derivado del dicloroacetato de etilo a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas genera los correspondientes 2-clorociclopropanos con muy buena estereoselección, tal y como se muestra en el siguiente esquema.<sup>122b</sup>



### **Esquema 57. Síntesis de clorociclopropanos mediante MIRC**

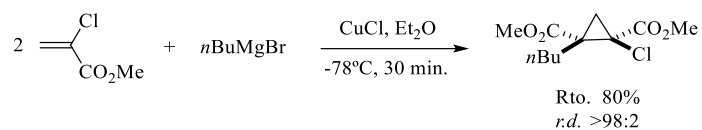
Otro ejemplo descrito en la bibliografía implica la reacción de dos equivalentes del 2-cloroacrilato de metilo con reactivos de Grignard. Este

<sup>120</sup> Schwarze, W.; Kleemann, A.; Leuchtenberger, E. Eur. Pat. Appl. EP 43950 A1, 1982, 19820120; *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 180856x.

<sup>121</sup> Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415.

<sup>122</sup> (a) Chen, C.; Xi, C.; Jiang, Y.; Hong, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6067-6069; (b) Giubellina, N.; de Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 976-980; (c) Zhang, M.; Gong, Y.; Wang, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7372-7381.

proceso permite obtener clorociclopropanodicarboxilatos con buenos rendimientos y total diastereoselectividad (Esquema 58).<sup>122a</sup>

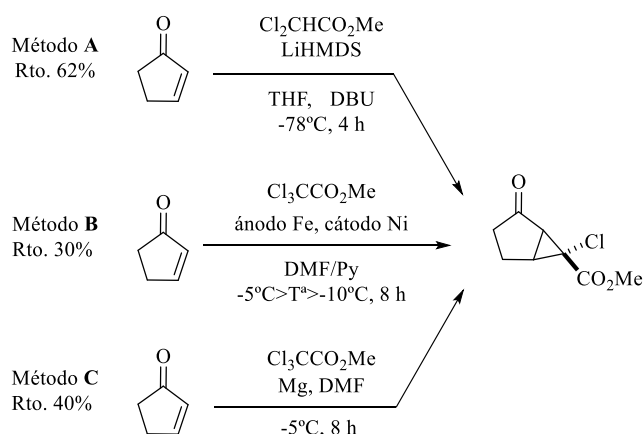


**Esquema 58. Síntesis de clorociclopropanos empleando reactivos de Grignard**

Las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas se pueden transformar en clorociclopropanos bicíclicos mediante la utilización de dicloroacetato de metilo en presencia de un medio básico.<sup>123</sup> El acceso a estos compuestos puede ser a través de tres metodologías distintas. La primera de ellas (**A**) implica el tratamiento básico del dicloroacetato de metilo, su adición Michael a la  $\alpha,\beta$ -enona, y una posterior ciclación intramolecular. Esta secuencia conduce al clorociclopropano con un 62% de rendimiento. Análogamente se pueden emplear otras metodologías en la que estos compuestos se pueden preparar en condiciones no básicas, mediante un proceso electroquímico (proceso **B**) o mediante una reacción tipo Barbier promovida por Mg en DMF como disolvente (proceso **C**).<sup>124</sup> Utilizando estas últimas condiciones los rendimientos resultaron ser sensiblemente inferiores (30 y 40%, respectivamente).

<sup>123</sup> Escribano, A.; Pedregal, C.; Gonzales, R.; Fernández, A.; Burton, K.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9423-9429.

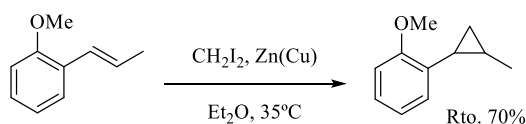
<sup>124</sup> Oudeyer, S.; Léonel, E.; Paugam, J.-P.; Culpice-Gaillet, C.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1583-1589.



**Esquema 59. Síntesis de clorociclopropanos bicíclicos**

3.1.1.b. Adición de carbenoides a dobles enlaces

La reacción de Simmons-Smith es una de las metodologías más utilizadas para llevar a cabo reacción de ciclopropanación.<sup>125</sup> Originariamente, se trataba de una reacción entre una olefina y un carbenoide de zinc para dar lugar a la formación de un ciclopropano.<sup>126</sup>



**Esquema 60. Reacción de Simmons-Smith**

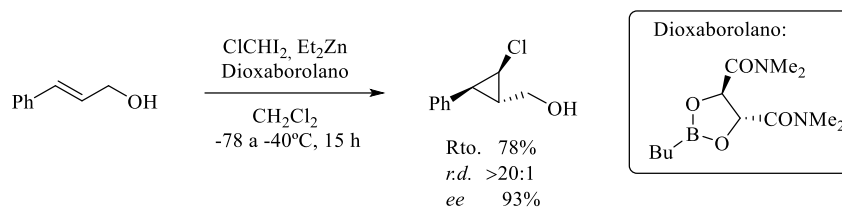
Los alcoholes alílicos, o sus análogos, son los sustratos más adecuados para llevar a cabo la reacción Simmons-Smith, ya que ésta se ve favorecida por la coordinación del oxígeno con el reactivo organozínquico. Así, por ejemplo, Charette y colaboradores, describieron un proceso de

<sup>125</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324; (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

<sup>126</sup> Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1375-1376.

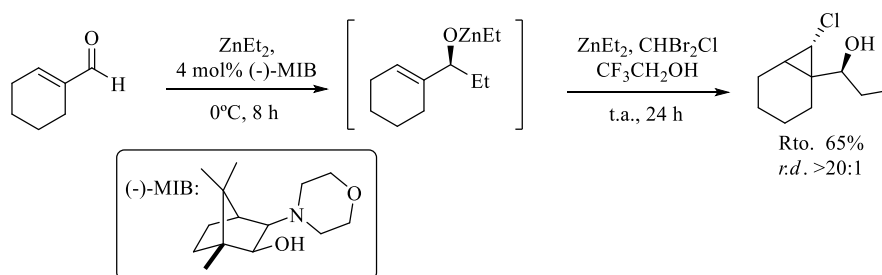


ciclopropanación estereoselectiva de alcoholes alílicos empleando dietilzinc y clorodiyodometano en presencia de un ligando dioxaborolano como inductor de quiralidad (Esquema 61).<sup>127</sup>



**Esquema 61. Reacción de Simmons-Smith**

Otra metodología que se encuentra recogida en la bibliografía consiste en la adición de dietil zinc, en presencia de un ligando quiral, a un carbonilo seguido de un proceso de ciclopropanación diastereoselectivo promovido por el carbenoide de zinc. Como aspecto a destacar, es que este tipo de reacciones conducen a la formación de dos centros estereogénicos en un proceso *one-pot*.<sup>128</sup>

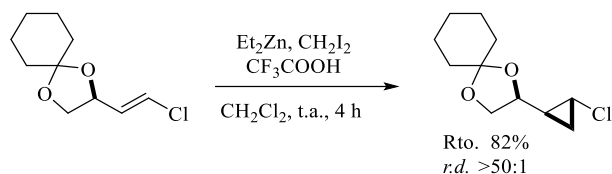


**Esquema 62. Adición 1,2-asimétrica/clorociclopropanación**

<sup>127</sup> Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14784-14791.

<sup>128</sup> Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954-962.

De manera análoga, también es posible la ciclopropanación de cloruros vinílicos empleando metodologías Simmons-Smith.<sup>129</sup> En estos casos, el átomo de Cl se encuentra incorporado en la olefina de partida y no en el carbenoide con el que ésta reacciona como los ejemplos anteriormente mostrados.



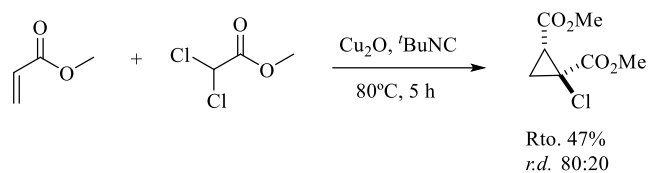
**Esquema 63. Ciclopropanación de Simmons-Smith de cloruros vinílicos**

Como limitación de este proceso, se puede indicar que el dietilzinc, es un reactivo que entraña riesgos en lo que se refiere a su manipulación. Es un reactivo muy inflamable y, por tanto, deben tomarse las correspondientes precauciones para eliminar el exceso de este reactivo del medio de reacción. Es por esta razón por la cual se han dirigido muchos esfuerzos a la búsqueda de diferentes reactivos que permitan la formación de carbenoides evitando la utilización de dietilzinc.

En 1973, Saegusa y colaboradores<sup>130</sup> emplearon óxido de cobre (I), para formar un  $\alpha$ -metilcuprato que se adiciona al aceptor Michael para dar lugar al correspondiente anillo ciclopropánico. Los rendimientos y estereoselectividades mostradas por este proceso resultaron ser moderados.

<sup>129</sup> Evans, D. A.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 503-505.

<sup>130</sup> Saegusa, T.; Yonezawa, K.; Murase, T.; Konoike, T.; Tomita, S. Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2319-2328.

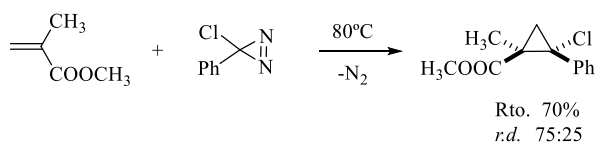


**Esquema 64. Síntesis de ciclopropanos con carbenoides de Cu (I)**

3.1.1.c. Adición de carbenos a dobles enlaces

Los métodos que se engloban dentro de este grupo se diferencian de los anteriores, principalmente, en la forma utilizada para generar la especie reactiva (carbeno o carbenoide) que posteriormente reaccionará con la olefina.

Por ejemplo, la descomposición térmica de la 3-cloro-3-fenildiaziridina a 80°C genera el clorocarbeno [PhClC:] que es atrapado por la correspondiente olefina, dando lugar a clorociclopropanos, con buenos rendimientos y moderada estereoselectividad (Esquema 65).<sup>131</sup>

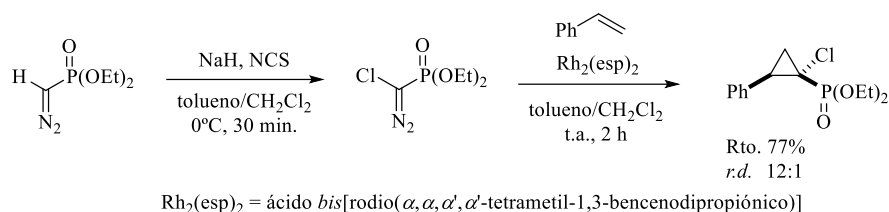


**Esquema 65. Síntesis de clorociclopropanos por descomposición térmica de diazirinas**

Otros métodos de ciclopropanación ampliamente utilizados, implican el uso de diazocompuestos en presencia de metales de transición. Así, Hansen y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de clorociclopropanos empleando un clordiazofosfonato, como precursor del carbeno, haciéndolo

<sup>131</sup> (a) Doyle, M. P.; Terpstra, J. W.; Winter, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 901-904;  
(b) Moss, R. A.; Lawrynowicz, W.; Hadel, L. M.; Hacker, N. P.; Turro, N. J.; Gould, I. R.; Chua, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4125-4128.

reaccionar con un catalizador de rodio y diferentes olefinas aromáticas.<sup>132</sup> A través de esta metodología, los correspondientes anillos clorociclopropanicos, fueron obtenidos con buenos rendimientos y estereoselectividades.



**Esquema 66. Síntesis de clorociclopropanos empleando complejos metálicos**

### 3.1.1.d. Empleando gem-diclorociclopropanos

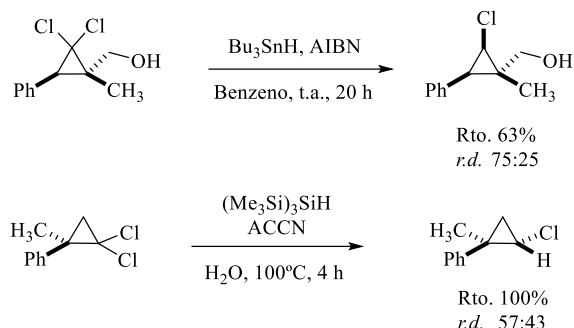
Probablemente, la metodología más empleada para preparar clorociclopropanos es la que implica la utilización de *gem*-diclorociclopropanos como productos de partida. Esto se debe al hecho de que la adición de diclorocarbenos a alquenos y la posterior reducción del enlace C-Cl resulta más sencilla y eficaz, que la adición directa de monoclorocarbenos a alquenos.

Por lo general, los *gem*-diclorociclopropanos se preparan a través de la inserción de *gem*-diclorocarbenos en dobles enlaces C-C.<sup>133</sup> La reducción del enlace C-Cl, con objeto de aislar el clorociclopropano, puede llevarse a

<sup>132</sup> Schnaars, C.; Hansen, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2794-2797.

<sup>133</sup> (a) Fedorynski, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132; (b) Masuno, M. N.; Young, G. M.; Hoepker, A. C.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4162-4165.

cabo empleando reductores como  $\text{Bu}_3\text{SnH}^{134}$  o  $\text{Ph}_3\text{SnH}^{135}$  (generalmente en presencia de AIBN),  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}^{134\text{b},136}$   $\text{LiAlH}_4^{133\text{b},137}$  o  $\text{KOH}$  en presencia de zinc.<sup>138</sup>



**Esquema 67. Reducción de gem-diclorociclopropanos (I)**

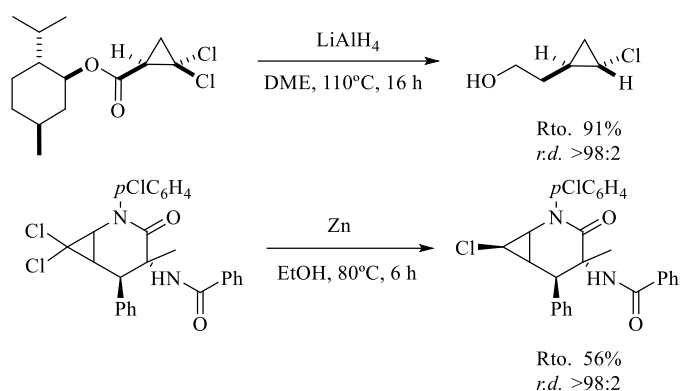
<sup>134</sup> (a) Seyferth, D.; Yamazaki, H.; Alleston, D. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 703-706; (b) Apeloig, Y.; Nakash, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10781-10782; (c) Nishii, Y.; Wakimura, K.; Tsuchiya, T.; Nakamura, S.; Tanabe, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1243-1248.

<sup>135</sup> Pozo-Rodrigálvarez, A.; Gradillas, A.; Serrano, J.; Fernández, A. P.; Martínez-Murillo, R.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 439-446.

<sup>136</sup> Postigo, A.; Kopssov, S.; Zlostsky, S. S.; Ferreri, C.; Chatgililoglu, C. *Organometallics* **2009**, *28*, 3282-3287.

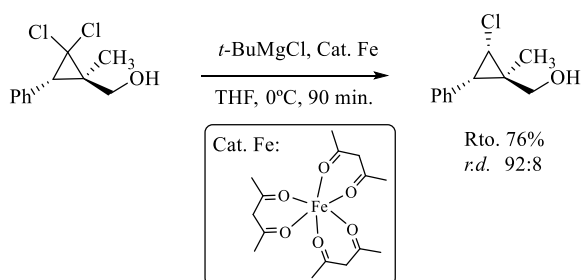
<sup>137</sup> (a) Olivo, H. F.; Velázquez, F.; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4055-4058; (b) Skepper, C. K.; MacMillan, J. B.; Zhou, G.-X.; Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4150-4151.

<sup>138</sup> (a) Boatman, P. D.; Schrader, T. O.; Kasem, M.; Johnson, B. R.; Skinner, P. J.; Jung, J.-K.; Xu, J.; Cherrier, M. C. Webb, P. J.; Semple, G.; Sage, C. R.; Knudsen, J.; Chen, R.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Richman, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2797-2800; (b) Joseph, J. K.; Singhal, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1230-1235.



**Esquema 68. Reducción de gem-diclorociclopropanos (II)**

Más recientemente ha sido publicado un trabajo en el que se lleva a cabo la reducción de enlaces C-Cl empleando un catalizador de hierro (III) en presencia de un derivado de Grignard, que permite acceder al correspondiente clorociclopropano con buena diastereoselección y buenos rendimientos.<sup>139</sup> La principal limitación de esta metodología radica en la necesidad de la síntesis previa de diclorociclopropanos como precursores de los clorociclopropanos.

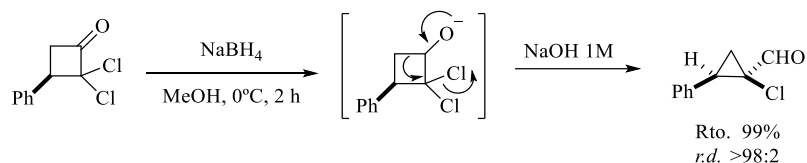


**Esquema 69. Síntesis de clorociclopropanos empleando un catalizador de hierro**

<sup>139</sup> Grupe, S.; von Wangelin, A. J. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 706-710.

### 3.1.1.e. Otros métodos

Dentro de este último subapartado se agrupan aquellos ejemplos en los que, utilizando otras metodologías distintas a las mostradas en los anteriores subapartados, permite acceder a anillos clorociclopropánicos. Así, es posible llevar a cabo la síntesis de *cis*-2-aryl y 2-alkil-1-clorociclopropanocarboxaldehydos mediante un reagrupamiento tipo Favorskii por tratamiento de 2,2-diclorociclobutanonas con NaBH<sub>4</sub> en medio básico (Esquema 70).<sup>140</sup>

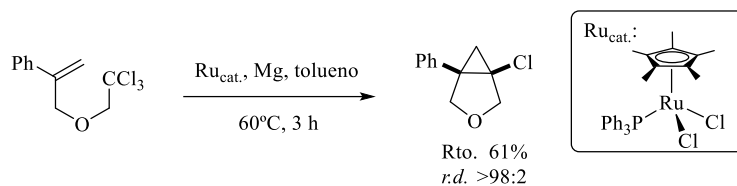


**Esquema 70. Reagrupamiento Favorskii dirigido a la síntesis de clorociclopropanos**

Por otro lado, la reacción de olefinas con compuestos alquílicos triclорados, a través de un proceso radicalario catalizado por un complejo de rodio, da lugar a los compuestos 1,3-diclorados que posteriormente, a través de un acoplamiento reductivo promovido por magnesio, conducirán a la formación de los correspondientes clorociclopropanos con buenos rendimientos y diastereoselectividades.<sup>141</sup>

<sup>140</sup> Verniest, G.; Bombeke, F.; Kulinkovich, O. G.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 599-602.

<sup>141</sup> Thommes, K.; Kiefer, G.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8115-8119.



**Esquema 71. Síntesis de clorociclopropanos empleando catalizadores de rutenio**

### 3.1.2. Síntesis de bromociclopropanos

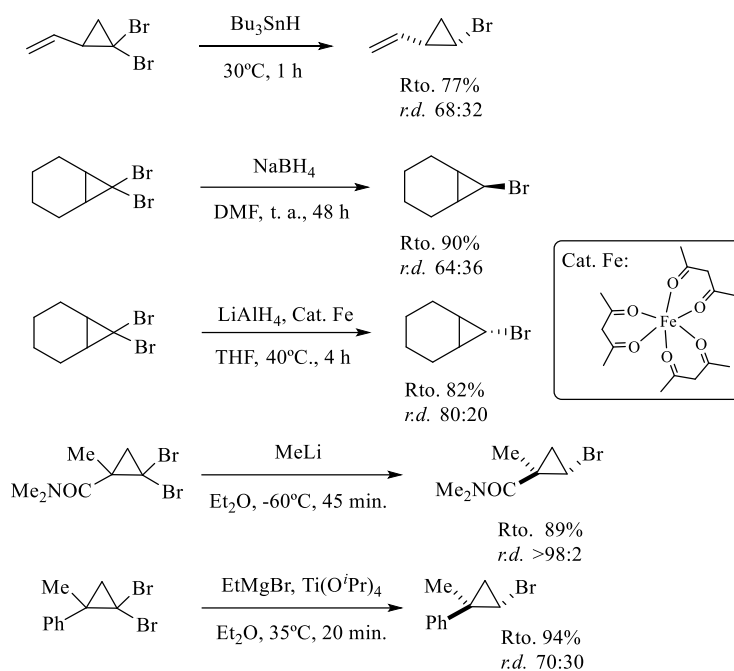
Los anillos bromociclopropánicos son valiosos precursores de un gran número de sistemas acíclicos, carbocíclicos y heterocíclicos participantes en reacciones de apertura y expansión de anillo y ampliamente utilizados para llevar a cabo su metalación, lo que permite posteriores transformaciones. Sin embargo, cabe mencionar que el acceso a estos compuestos bromados es limitado, y en ocasiones más difícil que sus análogos clorociclopropánicos, ya que existen escasos métodos que permiten su preparación. Las metodologías sintéticas se pueden agrupar en cuatro:

#### 3.1.2.a. Utilización de *gem*-dibromociclopropanos

Ésta es, sin lugar a duda, la metodología más ampliamente utilizada para la síntesis de bromociclopropanos. Se basa en la reducción de un enlace C-Br de un *gem*-dibromociclopropano con el objetivo de aislar el correspondiente bromociclopropano. Existen diversos reductores para llevar a cabo el proceso. La reacción puede ser promovida por hidruros



(hidruro de tributilestaño,<sup>134a,142</sup> borohidruro de sodio<sup>143</sup> o hidruro de litio y aluminio<sup>139</sup>), compuestos organolíticos<sup>144</sup> o derivados de Grignard.<sup>142b,145</sup>



### Esquema 72. Reducción de gem-dibromociclopropanos

<sup>142</sup> (a) Landgrebe, J. A.; Becker, L. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1173-1178; (b) Rassadin, V. A.; Sokolov, V. V.; Khlebnikov, A. F.; Ulin, N. V.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. *Synthesis* **2012**, *44*, 372-376.

<sup>143</sup> Groves, J. T.; Ma, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *87*, 6527-6529.

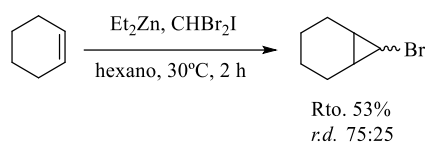
<sup>144</sup> (a) White, J. D.; Wade Jr., L. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 118-120; (b) Barlet, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *46*, 4171-4174; (c) Baird, M. S.; Baxter, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2317-2325; (d) Harada, T.; Hattori, K.; Katsuhira, T.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6035-6038.

<sup>145</sup> (a) Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G.; Tverezovsky, V. V.; Rubin, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8933-8936; (b) Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G.; Nizovtsev, A. V.; Tverezosky, V. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1603-1617.

En términos generales, estas metodologías tienen lugar con pobre selectividad dando lugar a mezclas diastereoisoméricas. Como principal limitación, es que en algunos casos también se obtiene, como producto de la reacción, el ciclopropano procedente de la reducción completa del derivado dibromociclopropánico.

3.1.2.b. Adición de carbenoides a olefinas

Como ya se ha visto para el caso de los clorociclopropanos, la reacción de Simmons-Smith, en esta ocasión con carbenoides dibromados, también permite preparar bromociclopropanos. Por ejemplo, la reacción de dietilzinc con dibromoyodometano, en presencia de olefinas, conduce a los correspondientes bromociclopropanos.<sup>126</sup>

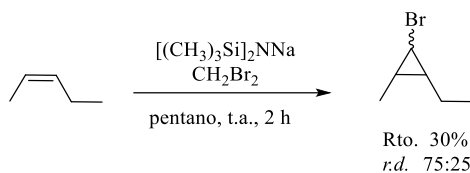


**Esquema 73. Síntesis de bromociclopropanos mediante reacción de Simmons-Smith**

Otra metodología que permite acceder a anillos bromociclopropánicos implica la reacción de dibromometano con hexametildisililamido de sodio (como precursor del bromocarbenoide) que posteriormente reacciona con la olefina presente en el medio de reacción.<sup>146</sup>

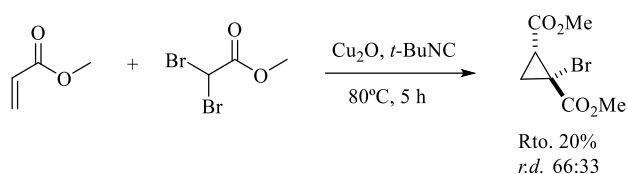
---

<sup>146</sup> Martel, B.; Hiriart, J. M. *Synthesis* **1972**, 201-202.



**Esquema 74. Síntesis de bromociclopropanos**

De análoga manera a lo expuesto en la síntesis de clorociclopropanos, también es posible emplear óxido de cobre (I) como agente de metalación para generar el carbenoide que se adiciona a la olefina. La adición del intermedio  $\alpha$ -bromometilcuprato (I) al doble enlace da lugar a los bromociclopropanos tras un proceso de ciclación intramolecular.<sup>130</sup>



**Esquema 75. Síntesis de bromociclopropanos empleando carbenoides de Cu (I)**

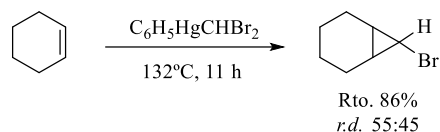
En los tres casos mencionados cabe indicar que los bromociclopropanos fueron obtenidos con bajos rendimientos y estereoselectividades comprendidas entre bajas y moderadas.

3.1.2.c. Adición de carbenos a olefinas

La reacción de olefinas con compuestos organomercúricos  $\alpha,\alpha$ -dihalogenados permite obtener monobromociclopropanos con buenos rendimientos, aunque como mezcla de diastereoisómeros.<sup>147</sup> La principal

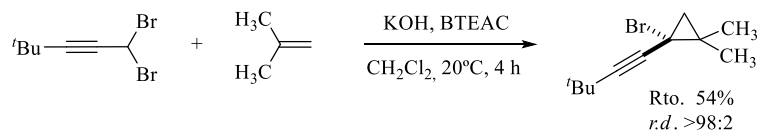
<sup>147</sup> Seyferth, D.; Simmons, H. D.; Singh, G. *J. Organometal. Chem.* **1965**, *3*, 337-339.

limitación de este método radica en el uso de derivados de mercurio, ya que éstos no son aconsejables dada su elevada toxicidad.



**Esquema 76. Síntesis de bromociclopropanos empleando compuestos organomercúricos**

Por otro lado, también es posible acceder a bromociclopropanos mediante la adición de alquínilbromocarbenos (sintetizados a partir de 1,1-dibromo-2-alquinos) a dobles enlaces.<sup>148</sup> Nuevamente, el rendimiento de este tipo de procesos suele ser moderado.

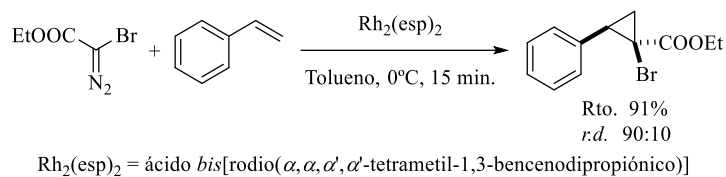


**Esquema 77. Adición de alquínilbromocarbenos a olefinas**

Finalmente, otro método que se engloba dentro de este grupo, consiste en generar un halocarbeno mediante la utilización de diazocompuestos empleando un catalizador de Rh (II).<sup>132,149</sup>

<sup>148</sup> Shavrin, K. N.; Krylova, I. V.; Shvedova, I. B.; Okonnishnikova, G. P.; Dolgy, I. E.; Nefedov, O. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 1875-1881.

<sup>149</sup> Hansen, T.; Bonge, H. T.; Pintea, B. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3670-3672.

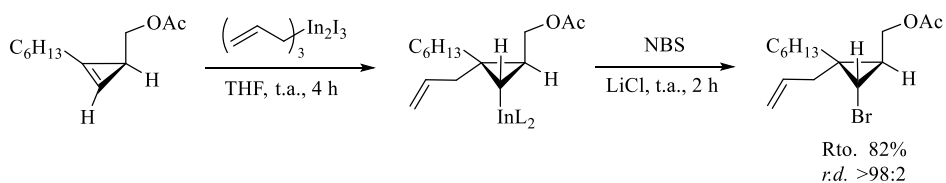


**Esquema 78. Ciclopropanación de olefinas empleando diazoésteres catalizada por Rh (II)**

Una metodología análoga se empleó para el acceso a clorociclopropanos. La principal limitación de estas metodologías radica en la utilización de diazocompuestos en lo que entrañan desde el punto de vista de la toxicidad de éstos.

*3.1.2.d. Otros métodos*

El control estereoquímico en las reacciones de ciclopropanación es uno de los aspectos más importantes desde el punto de vista sintético, ya que anillos bromociclopropánicos bien definidos desde el punto de vista estereoquímico, permiten preparar ciclopropanos polisustituidos. Así, por bromación de derivados de ciclopropilindio, con *N*-bromosuccinimida, se puede obtener los correspondientes bromociclopropanos de forma estereoselectiva.<sup>150</sup>



**Esquema 79. Síntesis de bromociclopropanos**

<sup>150</sup> Araki, S.; Kenji, O.; Shiraki, F.; Hirshita, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8033-8035.

A modo de conclusión de todo lo expuesto en estos *Antecedentes*, se puede señalar que como limitación más generalizada, es la necesidad de disponer de los correspondientes derivados ciclopropánicos *gem*-dihalogenados para lograr obtener monohalociclopropanos. Otros métodos presentan limitaciones, como los largos tiempos de reacción, la limitada sustitución del anillo ciclopropánico, los moderados rendimientos obtenidos, la utilización de productos de partida tóxicos, o por encima de todas las limitaciones anteriores, el hecho de que no haya un buen control en la estereoselectividad del proceso.

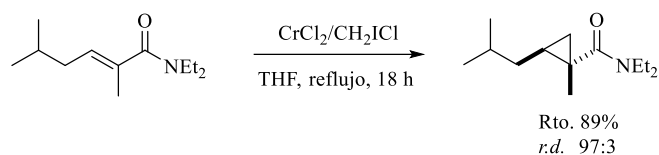
### **3.1.3. Procesos de Ciclopropanación promovidos por CrCl<sub>2</sub>**

Nuestro grupo de investigación, posee una amplia experiencia en el empleo de dicloruro de cromo en procesos de ciclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>151</sup>

Inicialmente se puso a punto un proceso de ciclopropanación estereoselectiva utilizando una mezcla constituida por CrCl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>ICl.<sup>151</sup> La reacción tuvo lugar con buenos rendimientos y total estereoespecificidad. Empleando esta metodología, fue posible acceder a ciclopropanocarboxamidas en las que el anillo ciclopropánico puede estar di-, tri-, y tetrasustituido.

---

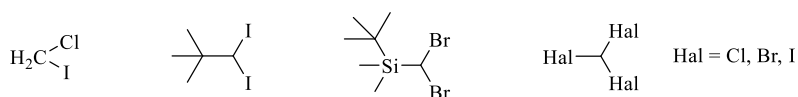
<sup>151</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2981-2984.



**Esquema 80. Síntesis de ciclopropanocarboxamidas**

Tras poner a punto el proceso de ciclopropanación estereoespecífico,<sup>151</sup> se propuso como siguiente objetivo, el tratar de funcionalizar los anillos ciclopropánicos, empleando para ellos diferentes reactivos comerciales que permitieran acceder a alquil-, silil- y halo-ciclopropanocarboxamidas.

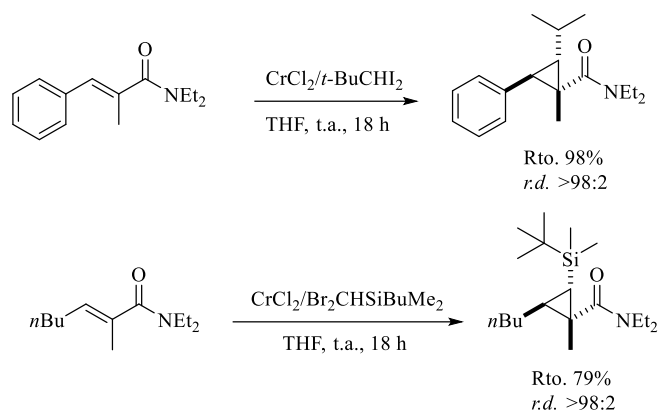
En este sentido, teniendo en cuenta que el proceso de ciclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas había tenido lugar empleando cloroyodometano, se adquirió el 2,2-dimetil-1,1-diiodometano, el 1,1-dibromometil-*tert*-butildimetilsilano y distintos haloformos. Estos nuevos procesos permitieron, por un lado, funcionalizar el anillo ciclopropánico, y por otro, estudiar el curso estereoquímico en lo que se refiere a la incorporación de un nuevo centro estereogénico.



**Figura 11. Precursores de carbenoides**

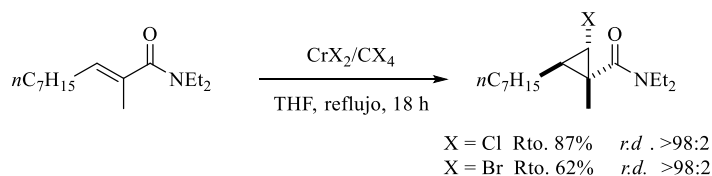
Empleando estos precursores de carbenoides funcionalizados, fue posible acceder a los correspondientes *tert*-butil y sililciclopropilcarboxamidas con buenos rendimientos y un buen control estereoquímico.<sup>152</sup>

<sup>152</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 349-352; (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3828-3836.



**Esquema 81. Síntesis de tert-butil- y silil-ciclopropanocarboxamidas**

Seguidamente, se trató de llevar a cabo la síntesis de halociclopropanocarboxamidas dadas las posibilidades sintéticas que ofrece un enlace C-Halógeno en posteriores transformaciones. Aunque el empleo de haloformo, no condujo a los resultados esperados, empleando tetrahaluro de carbono, sí fue posible acceder a los halociclopropanocarboxamidas con buenos rendimientos y buen control estereoquímico.<sup>153</sup>



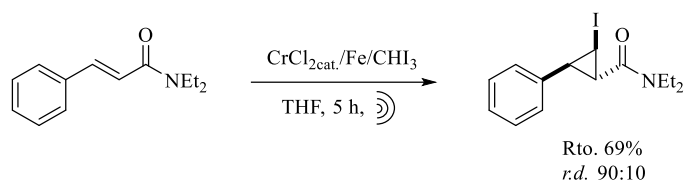
**Esquema 82. Síntesis de halociclopropanocarboxamidas**

Tal y como se indicó en el *Capítulo 1* de esta Memoria, uno de los objetivos permanentemente planteados en nuestro grupo de investigación,

<sup>153</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Blanco, E. G.; Villa-García, M. A.; Alvaredo, N.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2185-2198.



es la puesta a punto de procesos de naturaleza catalítica que evite el empleo de cantidades estequiométricas del agente de metalación. En este sentido también se puso a punto una nueva metodología que permitió acceder, de forma estereoselectiva, a yodociclopropanocarboxamidas empleando para ello una mezcla constituida por  $\text{CrCl}_{2\text{cat.}}/\text{Fe}/\text{CHI}_3$ , en presencia de ultrasonidos.<sup>154</sup>



**Esquema 83. Síntesis de yodociclopropanocarboxamidas**

---

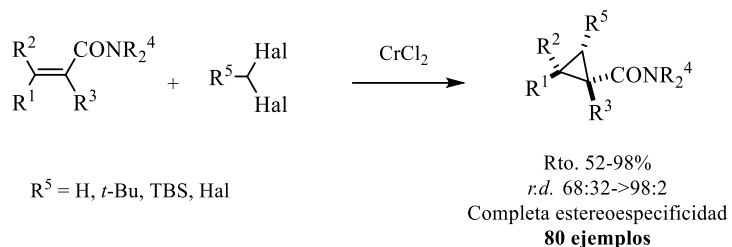
<sup>154</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 49-52.



### 3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya ha sido indicado en los *Antecedentes Bibliográficos*, en los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un línea de trabajo basada en el empleo de dicloruro de cromo para llevar a cabo procesos de ciclopropanación, *tert*-butil-, silil- y halociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Hasta el momento las diferentes metodologías de ciclopropanación ensayadas en nuestro laboratorio habían tenido lugar con un buen control estereoquímico, resultaron ser totalmente estereoespecíficas y la relación de diastereoisómeros estuvo entre moderada y buena (Esquema 84).



*Esquema 84. Procesos de ciclopropanación*

Teniendo en cuenta lo que antecede y debido al interés sintético que presenta la existencia de anillos ciclopropanicos en estructuras derivadas de carbohidratos de origen natural, nos pareció interesante tratar de poner a punto un proceso de halociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de estos sustratos. Por un lado este proceso podría ser de elevado interés debido a las posibilidades sintéticas que ofrecen los enlaces C-Hal, y por otro lado permitiría estudiar el efecto de sustituyentes derivados de los carbohidratos como fuente de quiralidad.

Inicialmente, los primeros esfuerzos se dirigieron a la búsqueda de una metodología adecuada que nos permitiera acceder a las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de partida, y finalmente se buscaron las condiciones de clorociclopropanación de estos sustratos.

### 3.2.1. Síntesis de amidas $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de carbohidratos

Nuestro grupo de investigación había llevado a cabo, previamente, la síntesis de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de aldehídos derivados de carbohidratos, promovida por  $\text{CrCl}_2$ .<sup>155</sup> De esta forma, inicialmente, se empleó esta metodología para la síntesis de diferentes amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Así, cuando se hicieron reaccionar 6 equiv. de  $\text{CrCl}_2$  a reflujo de THF, con los correspondientes aldehídos **4** y la *N,N*-dietil-dicloroacetamida **29** en THF, se obtuvieron las correspondientes amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **30**. En la Tabla 17 se recogen los resultados obtenidos utilizando este procedimiento sintético.

---

<sup>155</sup> Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Blanco, E. G.; Sarmiento, J. I.; Díaz, P.; Soengas, R. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5461-5465.

Tabla 17. Síntesis de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas promovida por  $\text{CrCl}_2$ 

$$\text{R}^1\text{CHO} + \text{ClCH}_2\text{C(=O)NEt}_2 \xrightarrow[\text{THF, reflujo, 2 h}]{6 \text{ CrCl}_2} \text{R}^1\text{CH=CHC(=O)NEt}_2$$

**4**
**29**
**30**

Entrada	<b>30</b>	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>30a</b>		62
2	<b>30b</b>		67
3	<b>30d</b>		68

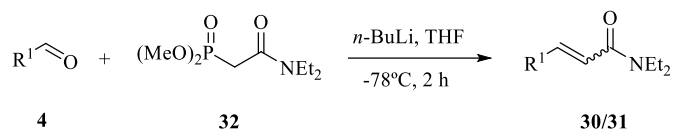
<sup>a</sup> Rendimientos de los productos purificados y aislados por columna cromatográfica, basados en los correspondientes productos de partida **4**.

Tal y como se muestra en la Tabla 17, las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas fueron obtenidas con buenos rendimientos y con total *E*-diastereoselección. Dado que uno de los objetivos de este capítulo será, a su vez, comprobar la estereoespecificidad de la halociclopropanación en los sustratos **30**, los siguientes esfuerzos se dirigieron a la búsqueda de las condiciones que permitieran acceder a amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas.

En la bibliografía se encuentran descritas diferentes metodologías para llevar a cabo la síntesis de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. En lo que se refiere a amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas no se disponen de muchos métodos sintéticos que permitan el acceso a olefinas *Z* con la presencia de estructuras derivadas de carbohidratos. No obstante, se siguió como estrategia la reacción de Hörner-Wadsworth-Emmons, ya que así fue posible acceder a los sustratos deseados como una mezcla *E/Z* de diastereoisómeros, y cuya separación fue posible mediante técnicas cromatográficas convencionales. Este procedimiento experimental permitió, por un lado, obtener los dos

diastereoisómeros que, a su vez, permitirían estudiar la estereoespecificidad de este proceso, y por otro lado, demostrar la generalidad de la reacción debido a que a través de este método fue posible acceder a un mayor número de sustratos de partida (Tabla 18).

**Tabla 18. Síntesis de amidas (*E/Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas**



Entrada	( <i>E</i> )- <b>30</b> / <i>Z</i> - <b>31</b>	R <sup>1</sup>	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>30a/31a</b>		2:1	89
2	<b>30b/31b</b>		1.6:1	66
3	<b>30c/31c</b>		1.6:1	71
4	<b>30d/31d</b>		1:1	68
5	<b>30e/31e</b>		1.8:1	63
6	<b>30f/31f</b>		2:1	72
7	<b>30g/31g</b>		1:1.7	81
8	<b>30h/31h</b>		1:1	68

<sup>a</sup> Relación *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento de la mezcla *E/Z* aislada (**30** y **31**, respectivamente), basado en los productos **4**, tras purificación por cromatografía de columna.

Como se muestra en la Tabla 18, siguiendo esta metodología fue posible acceder a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de partida, derivadas de

diferentes carbohidratos como son la galactosa **30a/31a**, la lixosa **30b/31b**, la xilosa **30c,d/31c,d**, la arabinosa **30e/31e**, la treosa **30f/31f** y la eritrosa **30g,h/31g,h**. Los rendimientos del proceso estuvieron comprendidos entre moderados y buenos. Cabe destacar que el proceso fue compatible con los distintos grupos protectores de las funciones hidroxilo presentes en la estructura de los carbohidratos (como los acetales, benciléteres y sililéteres), ya que en ningún caso se observó la desprotección de los mismos. Finalmente, otro aspecto destacable es que en el crudo de reacción solo se observaron dos diastereoisómeros, correspondientes a los dos isómeros *E/Z* de las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Este hecho, indica inequívocamente que no tuvo lugar ningún proceso de epimerización en los sustratos de partida, manteniéndose así la integridad de todos los centros estereogénicos presentes en la estructura del carbohidrato.

La estereoquímica del doble enlace C-C fue asignada teniendo en cuenta en valor de las constantes de acoplamiento de los protones olefínicos de los compuestos **30a-h** y **31a-h**, obteniéndose unos valores comprendidos entre 15.2 y 14.9 Hz, para el caso de las amidas *E*, y 11.4 y 12.3 Hz para las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con configuración *Z*. Estos valores se encuentran de acuerdo con los descritos en la bibliografía para constantes de acoplamiento de protones olefínicos pertenecientes a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>111</sup>

### 3.2.2. Síntesis de halociclopropanocarboxamidas derivadas de carbohidratos

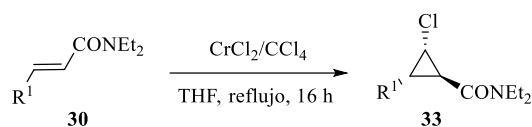
Como se ha indicado al inicio de esta sección, nuestro grupo de investigación había puesto a punto una metodología que permitió acceder a cloro- y bromociclopropanocarboxamidas a partir de amidas  $\alpha,\beta$ -

insaturadas. Siguiendo con esta metodología, a continuación se muestran los resultados concernientes a la síntesis de halociclopropanos derivados de carbohidratos de origen natural.

*3.2.2.a. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas*

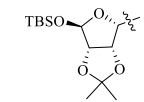
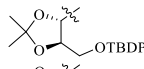
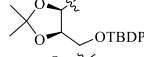
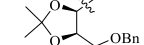
Las primeras pruebas en la clorociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se llevaron a cabo siguiendo el mismo procedimiento sintético descrito por nuestro grupo de investigación,<sup>153</sup> empleando como sustrato de partida la amida (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturada derivada de la galactosa **30a**. Así, cuando una suspensión formada por de 3 equiv. de  $\text{CrCl}_2$  y 1 equiv. de  $\text{CCl}_4$ , en THF se calentó a reflujo durante 16 horas en presencia de **30a**, se aisló la correspondiente clorociclopropanocarboxamida **33a**, tras la hidrólisis, con un rendimiento del 86% y como un único diastereoisómero (Tabla 19, entrada 1). Tras comprobar que el proceso de clorociclopropanación había tenido lugar con éxito, se emplearon las mismas condiciones de reacción con diferentes amidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de otros carbohidratos de origen natural **30** (Tabla 19).

**Tabla 19. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas 33 derivadas de amidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas 30**



Entrada	<b>30</b>	<b>33<sup>a</sup></b>	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>30a</b>	<b>33a</b>		86
2	<b>30b</b>	<b>33b</b>		53
3	<b>30c</b>	<b>33c</b>		69



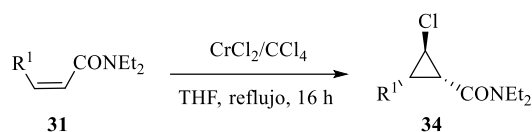
4	<b>30d</b>	<b>33d</b>		81
5	<b>30f</b>	<b>33e</b>		73
6	<b>30g</b>	<b>33f</b>		61
7	<b>30h</b>	<b>33g</b>		61

<sup>a</sup> Sólo se observó un único estereoisómero en el análisis de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) de los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica **33**, basado en los correspondientes productos de partida **30**.

Tras aislar los correspondientes clorociclopropanos **33**, se podría decir que la reacción resultó ser general. Así fue posible sintetizar clorociclopropanocarboxamidas derivadas de la galactosa **33a**, lixosa **33b**, xilosa **33c, d**, treosa **33e** y eritrosa **33f, g**, con rendimientos comprendidos entre moderados y buenos, y con total estereoselectividad. Un aspecto importante a destacar en la reacción de clorociclopropanación es que no se observaron procesos de epimerización en ninguno de los centros quirales en las amidas de partida, manteniéndose inalterados todos los centros estereogénicos de los carbohidratos. Finalmente, decir que las condiciones de reacción utilizadas fueron compatibles con los distintos grupos protectores de los grupos hidroxilo presentes en los carbohidratos (acetales, benciléteres y sililéteres).

Para comprobar la estereoespecificidad del proceso se llevó a cabo la reacción de clorociclopropanación a partir de las amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas para así poder comparar este resultado con el obtenido a partir de amidas con configuración relativa *E*. Así, cuando las amidas (*Z*)-**31** se agitaron durante 16 h a reflujo de THF en presencia de 3 equiv. de CrCl<sub>2</sub> y 1 equiv. de CCl<sub>4</sub> se aislaron las correspondientes clorociclopropanocarboxamidas **34**, diastereoisómeras de las **33** (Tabla 20).

**Tabla 20. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas **34** derivadas de amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas **31****



Entrada	<b>31</b>	<b>34<sup>a</sup></b>	R <sup>1</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>31a</b>	<b>34a</b>		55
2	<b>31b</b>	<b>34b</b>		64
3	<b>31c</b>	<b>34c</b>		66
4	<b>31e</b>	<b>34d</b>		73
5	<b>31f</b>	<b>34e</b>		76
6	<b>31g</b>	<b>34f</b>		46
7	<b>31h</b>	<b>34g</b>		47 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sólo se observó un único estereoisómero en el análisis de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) de los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica **34**, basado en los correspondientes productos de partida **31**. <sup>c</sup> Se obtiene junto con producto de desprotección del acetal (32%).

Nuevamente, al igual que lo observado en la reacción con las amidas (*E*)-**30**, cuando esta reacción se llevó a cabo con las amidas (*Z*)-**31** fue posible acceder a las correspondientes clorociclopropanocarboxamidas **34**, derivadas de diferentes carbohidratos (galactosa **34a**, lixosa **34b**, xilosa **34c**, arabinosa **34d**, treosa **34e** y eritrosa **34f, g**) con rendimientos entre moderados y buenos, y como un único diastereoisómero. Este proceso también resultó ser compatibles con los grupos protectores de las funciones

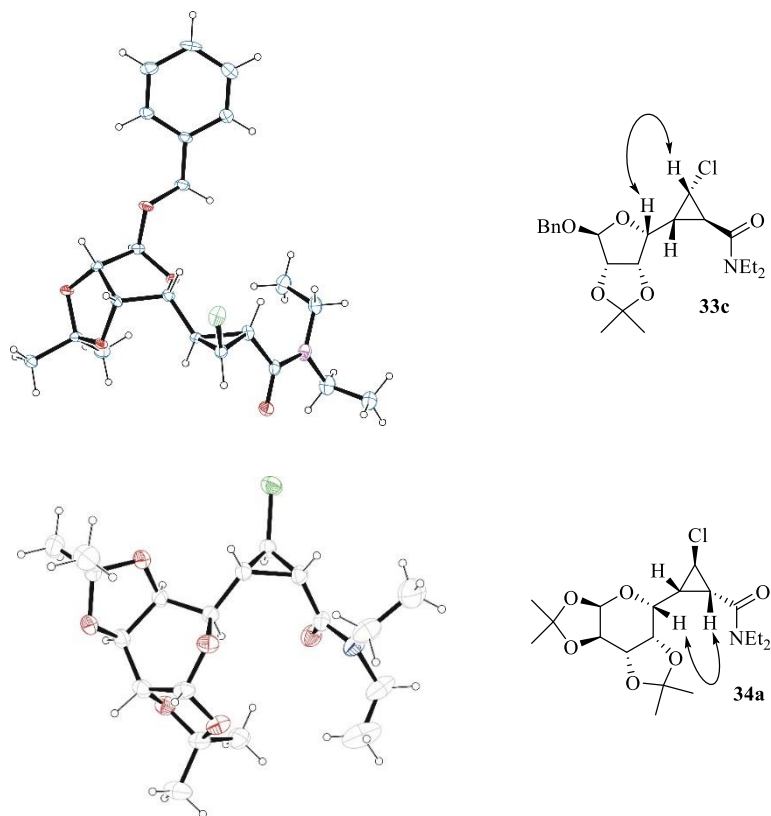
hidroxilo, y tampoco se observó epimerización en ningún centro estereogénico.

La total estereoselectividad de este proceso fue establecida por análisis espectroscópico de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) de los crudos de reacción. El análisis de los espectros mostró que todos los clorociclopropanos fueron aislados como un único estereoisómero. La estructura de las clorociclopropanocarboxamidas **33** y **34** fue asignada en base a experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensionales [ $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) y  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz)] y bidimensionales (COSY y HSQC).

Debido a que la estereoquímica del esqueleto del azúcar está definida en el producto de partida, y dado que no hubo epimerización en ninguno de los centros estereogénicos, se pudo establecer la configuración absoluta de los compuestos **33** y **34** en base a experimentos NOESY. Este hecho se constató además tras el análisis por difracción de Rayos X de monocristal, lo que nos permitió a su vez determinar la configuración absoluta de **33c** y **34a**.<sup>156</sup> La configuración absoluta del resto de clorociclopropanos se determinó por analogía.

---

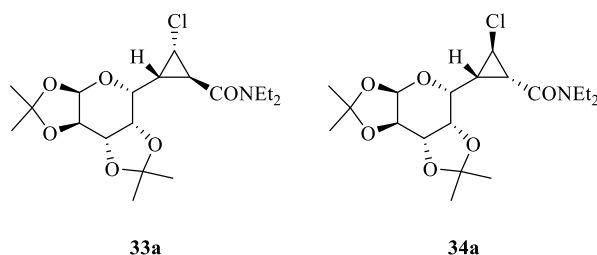
<sup>156</sup> CCDC 906404 y CCDC 906405 contienen la información cristalográfica adicional para **33c** y **34a**, respectivamente. Esta información se puede obtener libremente desde el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge *via*: [www.ccd-c.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccd-c.cam.ac.uk/data_request/cif).



**Figura 12.** Estructuras de Rayos X y NOE's observados para los compuestos **33c** y **34a**

A su vez, la determinación de la estructura de los compuestos **33** y **34** prueba que la reacción de halociclopropanación tuvo lugar de forma totalmente estereoespecífica ya que, al comparar los datos espectroscópicos de las clorociclopropanamidas **33a** y **34a** se observó que resultaron ser diastereoisómeros entre sí (Figura 13). Este hecho, nos permitió constatar, de manera inequívoca, que la geometría del doble enlace C-C de ambas amidas (*E*)- y (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas **30** y **31** se conservó durante el proceso de clorociclopropanación. La estereoquímica relativa del enlace C-Hal adoptó, en ambos casos, una disposición relativa *trans* con respecto al

grupo carboxamida. Este hecho se discutirá en la correspondiente propuesta mecanística.



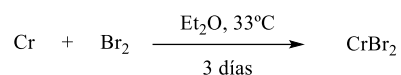
**Figura 13.** Posición relativa del átomo de cloro en los compuestos **33a** y **34a**

Finalmente, es importante mencionar que, aunque en todo momento se esté indicando que los productos **33** y **34** se obtuvieron de manera diastereoselectiva y aunque la cuantificación del control estereoquímico se facilite como *relación de diastereoisómeros (r.d.)*, los productos de reacción fueron aislados con un grado de enantipureza que es coincidente con el de la diastereoselectividad observada en la reacción. Este hecho puede explicarse teniendo en cuenta que durante el proceso de halociclopropanación se crean tres nuevos centros estereogénicos de forma totalmente definida. Es decir, puesto que se mantiene la información quiral en el resto carbohidrato, observar un único diastereoisómero como producto de reacción permite concluir finalmente que los productos de reacción son aislados con total pureza óptica.

### 3.2.2.b. Síntesis de bromociclopropanocarboxamidas

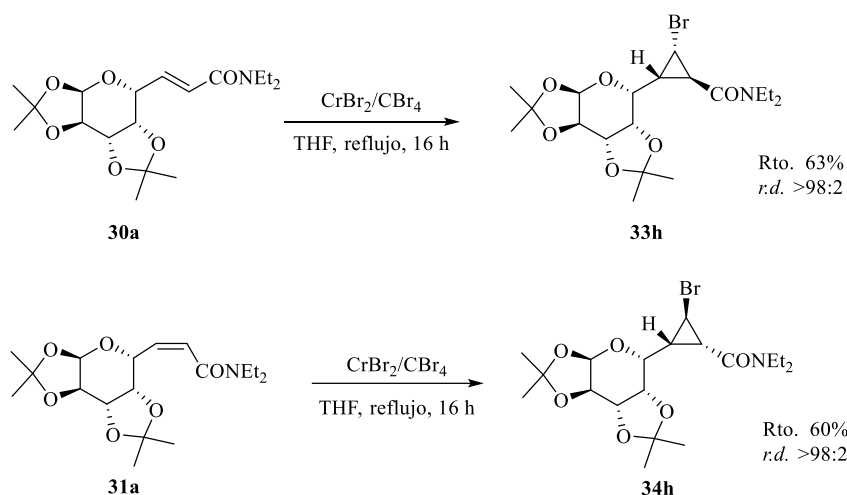
En el caso de la síntesis de bromociclopropanocarboxamidas, el proceso llevado a cabo fue similar al descrito anteriormente, con la diferencia de que en este caso se empleó una mezcla de CrBr<sub>2</sub>/CBr<sub>4</sub> en lugar de CrCl<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub>.

Cabe decir, que mientras las fuentes precursoras del carbenoide,  $\text{CCl}_4$  y  $\text{CBr}_4$ , así como el  $\text{CrCl}_2$ , son disponibles comercialmente, el  $\text{CrBr}_2$  es necesario prepararlo. Para ello se siguió una síntesis descrita previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>153</sup> Dicha síntesis consiste en agitar una mezcla equimolecular de cromo metálico y bromo a  $33^\circ\text{C}$  durante 3 días en éter. Tras este tiempo se obtiene una suspensión blanquecina de  $\text{CrBr}_2$  (Esquema 85). El sólido se lava rápidamente con éter dietílico seco, recién destilado y bajo atmósfera inerte, y finalmente se almacena bajo nitrógeno.



***Esquema 85. Síntesis de dibromuro de cromo***

Para comprobar si el proceso de bromociclopropanación tenía lugar, de nuevo se tomaron como sustratos modelo las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de la galactosa **30a** y **31a**. Nuevamente, se emplearon las mismas condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de clorociclopropanos. Con estas condiciones y utilizando una mezcla de  $\text{CrBr}_2/\text{CBr}_4$  fue posible acceder a las correspondiente bromociclopropanocarboxamidas **33h** y **34h**, respectivamente (Esquema 86).

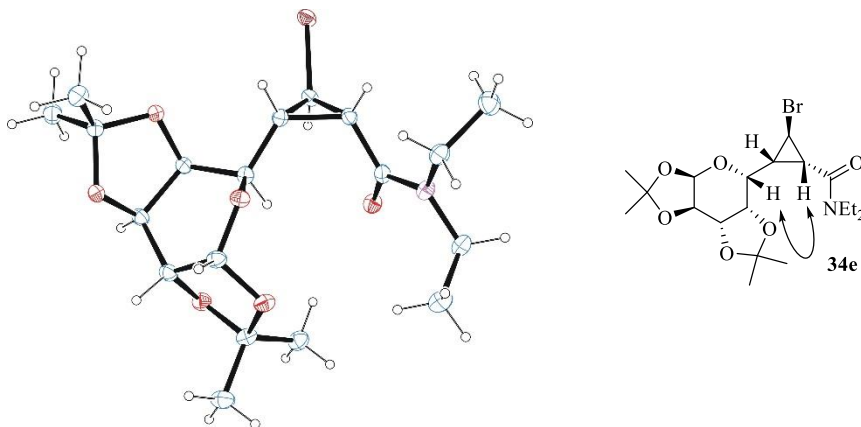


**Esquema 86. Síntesis de bromociclopropanocarboxamidas 33h y 34h**

Como se puede observar no se observaron diferencias significativas, en términos de rendimiento o estereoselectividades, cuando la reacción fue llevada a cabo empleando  $\text{CrCl}_2/\text{CCl}_4$  o  $\text{CrBr}_2/\text{CBr}_4$ . De nuevo la estereoselectividad del proceso pudo ser establecida por análisis espectroscópico de los crudos de reacción de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz). El análisis de los espectros mostró que los bromociclopropanos fueron aislados como un único diastereoisómero.

La estructura de las bromociclopropanocarboxamidas **33h** y **34h** fue asignada en base a experimentos de resonancia magnética nuclear monodimensionales [ $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) y  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz)] y bidimensionales (COSY y HSQC). También fue posible asignar la

configuración absoluta del bromociclopropano **34h** por análisis de Rayos X de monocristal (Figura 14).<sup>157</sup>



**Figura 14. Estructura de Rayos X y NOE's observados para el compuesto 34h**

De nuevo, al igual que ocurría con las clorociclopropanocarboxamidas, la reacción resultó ser estereoespecífica ya que al comparar los datos espectroscópicos de las bromociclopropanocarboxamidas **33h** y **34h** se comprobó que éstas eran diastereoisómeras entre sí, lo que indica que la geometría del doble enlace en las amidas **30a** y **31a** se conservó durante el proceso de bromociclopropanación. La estereoquímica relativa del enlace C-Hal adoptó, en ambos casos, una disposición relativa *trans* con respecto al grupo carboxamida. Por último, destacar que los productos de bromociclopropanación se aislaron como un único enantiómero como

<sup>157</sup> CCDC-906403 **34h** contiene la información cristalográfica adicional para estos compuestos. Esta información se puede obtener libremente desde el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge via: [www.ccd-c.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccd-c.cam.ac.uk/data_request/cif).



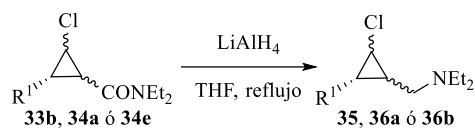
consecuencia de que la reacción resultó ser completamente estereoselectiva y estereoespecífica.

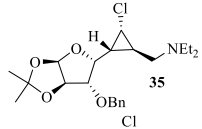
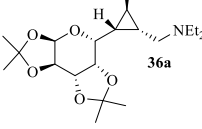
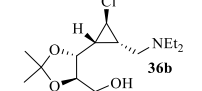
### 3.2.3. Aplicaciones sintéticas de las clorociclopropanocarboxamidas

Para demostrar algunas aplicaciones sintéticas de las clorociclopropanocarboxamidas **33** y **34** obtenidas, se seleccionaron algunos ejemplos para llevar a cabo su transformación en otros productos de elevado valor sintético, como son las clorociclopropanaminas (Tabla 21). Así, cuando los productos **33b**, **34a** y **34e**, se trataron con hidruro de litio y aluminio a reflujo de THF durante 12 h, fue posible aislar, tras hidrólisis, las correspondientes clorociclopropilaminas **35**, **36a** ó **36b**, con buenos rendimientos. Como aspecto destacable, se podría citar el hecho de que en todos los casos, las clorociclopropilaminas se aislaron con buenos rendimientos y como un único diastereoisómero.

La síntesis de las clorociclopropilaminas **35**, **36a** y **36b** se llevó a cabo sin pérdida de la información quiral con respecto a los productos de partida. En el caso de la reacción de **34e** con  $\text{LiAlH}_4$ , tuvo lugar una reacción de desprotección del grupo hidroxilo, en las condiciones bajo las que se lleva a cabo la reacción, obteniéndose la ciclopropilamina *O*-desililada **36b**.

Tabla 21. Síntesis de clorociclopropilaminas enantiopuras **35** y **36**

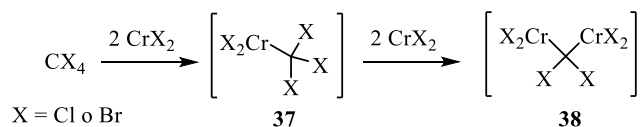


Entrada	<b>33/34</b>	<b>35/36<sup>a</sup></b>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>33b</b>		74
2	<b>34a</b>		71
3	<b>34e</b>		52

<sup>a</sup> Sólo se observó un único estereoisómero en el análisis de <sup>1</sup>H RMN (300 MHz) de los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto purificado y aislado por columna cromatográfica **35** y **36**, basado en los correspondientes productos de partida **33** ó **34**.

### 3.2.4. Propuesta mecanística

El proceso de halociclopropanación de las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **30** y **31** puede ser explicado asumiendo la formación de un dicarbenoide de cromo (III) **38**.

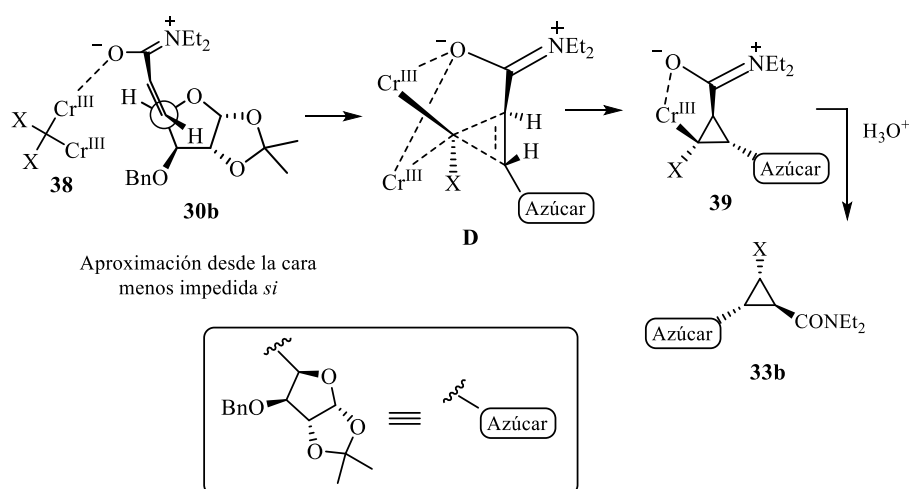


#### Esquema 87. Formación del dicarbenoide geminal de Cr (III)

Así, la metalación inicial de un enlace C-X empleando 2 equiv. de CrX<sub>2</sub> conduciría a un intermedio aniónico trihalogenado **37**, el cual, volvería a reaccionar con otros 2 equiv. de CrX<sub>2</sub> generándose el

dicarbenoide de Cr (III) **38**. Este dicarbenoide geminal de Cr (III) había sido previamente descrito por Takai y colaboradores para la halociclopropanación de ésteres acrílicos empleando el sistema  $\text{CrCl}_2/\text{CCl}_4$ .<sup>158</sup> Así, el dicarbenoide **38** podría reaccionar con la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada **30b** a través de un mecanismo similar al propuesto por Houk para la adición de carbenoides a olefinas.<sup>159</sup>

De esta forma, se propone un estado de transición representado en el Esquema 85 como **D**, en el cual la formación, con total selectividad, del nuevo centro estereogénico podría ser explicada en base a interacciones estéricas que existen entre el átomo de halógeno X y el grupo carboxamida.



**Esquema 88. Propuesta mecanística para los halociclopropanos 33**

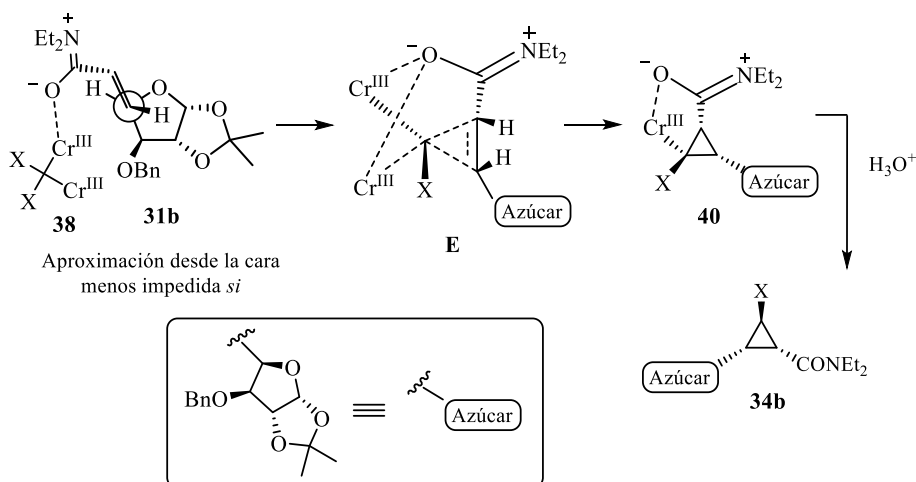
De esta manera, para minimizar los impedimentos estéricos, el ataque del carbenoide **38** a la olefina **30b** tendría lugar por la cara menos

<sup>158</sup> Takai, T.; Kokumai, R.; Toshikiwa, S. *Synlett* **2002**, 1164-1166.

<sup>159</sup> (a) Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166; (b) Mareda, J.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6997-6999.

impedida. En el estado de transición, el átomo de halógeno ocuparía una posición relativa *trans* con respecto al grupo carboxamida (Esquema 88). Por otra parte, la coordinación del cromo (III) con el oxígeno del grupo amida podría jugar un papel importante debido a que podría otorgar una estabilización adicional al intermedio **39**.<sup>158</sup> Cabe indicar que estados de transición similares a **D** (basados en interacciones estéricas) han sido previamente propuestos para explicar la síntesis y la estereoquímica de alquil-, silil- y halo-ciclopropanaciones de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de aldehídos proquirales.<sup>152,153</sup>

El curso estereoquímico para la halociclopropanación de las amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas podría explicarse de análoga manera. En esta ocasión, el ataque del dicarbenoide de cromo (III) a la olefina **31b** se produciría por la cara menos impedida, adoptando el átomo de halógeno una disposición relativa *trans* al grupo carboxamida. La hidrólisis ácida de los intermedios **39** y **40** conduciría a los halociclopropanos **33** y **34**, respectivamente.



Esquema 89. Propuesta mecanística para los halociclopropanos **34**

El grupo carboxamida juega un papel fundamental en este proceso. Este hecho se constató cuando se intentó llevar a cabo la halociclopropanación de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados derivados de carbohidratos. En este sentido, la reacción no tuvo lugar y únicamente se aislaron los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de partida inalterados. Este resultado experimental sugiere que el carácter electrón-donor del átomo de nitrógeno en el grupo carboxamida juega un papel decisivo en el proceso de halociclopropanación del doble enlace C-C.

### 3.2.5. Síntesis de clorociclopropanocarboxamidas derivadas de $\alpha$ -aminoácidos

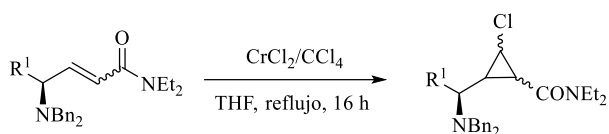
Tras los buenos resultados obtenidos en el estudio de la reacción de halociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de azúcares, el siguiente reto fue tratar de llevar a cabo la síntesis de clorociclopropanos en amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos.

Nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en el empleo de *N,N*-dibencilaminoaldehídos derivados de  $\alpha$ -aminoácidos para poner a punto diferentes metodologías sintéticas.<sup>160</sup> Dados los buenos resultados que se han obtenido en las diferentes metodologías sintéticas que se han desarrollado empleando  $\alpha$ -aminoácidos como fuente de quiralidad, nos pareció interesante tratar de poner a punto el proceso de

---

<sup>160</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 524-543; (b) Concellón, J. M.; Tuya, P.; del Solar, V.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3750-3753; (c) Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Tuya, P.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 293-300.

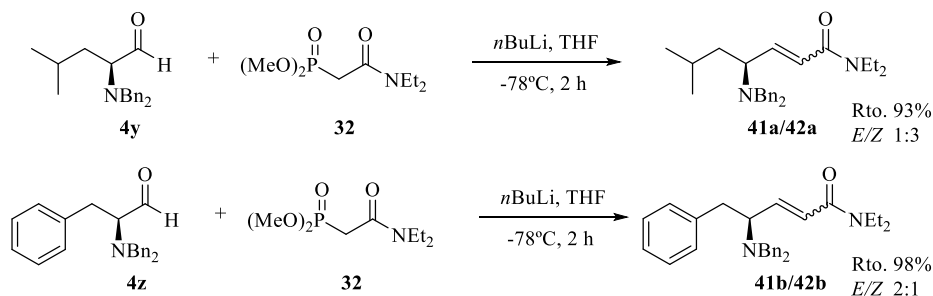
clorociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que se muestra en el siguiente esquema.



**Esquema 90. Clorociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos**

Cabe mencionar que en el momento de redactar esta Memoria, solamente se había llevado a cabo el estudio preliminar de los procesos de clorociclopropanación en amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de aminoácidos. Concretamente se probaron las amidas derivadas de la leucina ( $R^1 = i\text{-Bu}$ ) y de la fenilalanina ( $R^1 = \text{Bn}$ ).

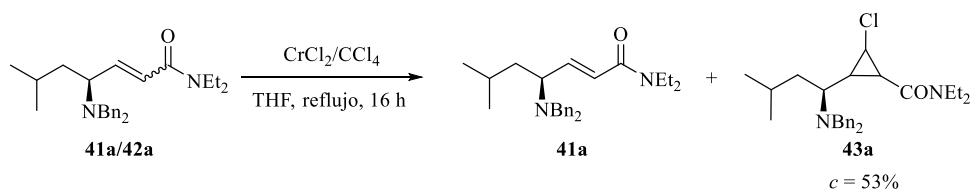
Los productos de partida se sintetizaron utilizando un proceso similar al descrito durante la preparación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de carbohidratos **30** y **31**. De esta forma, cuando se hicieron reaccionar los aldehídos **4** con la *N,N*-dietil-2-(dimetilfosforil)acetamida **32** durante 2 horas a  $-78^\circ\text{C}$  en THF se obtuvieron las correspondientes amidas (*E/Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas **41/42** (Esquema 91).



**Esquema 91. Síntesis de amidas (*E/Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas 41/42**

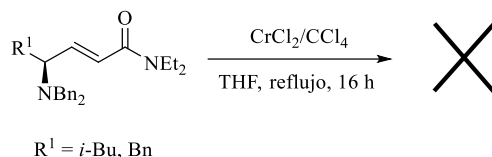
Las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de los  $\alpha$ -aminoácidos, leucina **41a/42a** y fenilalanina **41b/42b**, se obtuvieron con buenos rendimientos y como mezcla de diastereoisómeros, que pudieron ser fácilmente separados a través de técnicas cromatográfica habituales. La estereoquímica del doble enlace C-C fue asignada teniendo en cuenta en valor de la constante de acoplamiento de los protones olefínicos de los compuestos **41a-b** y **42a-b**, obteniéndose unos valores comprendidos entre 15.1 y 15.0 Hz, para el caso de las amidas *E*, y 11.9 y 11.7 Hz para las amidas con configuración *Z*. Estos valores se encuentran de acuerdo con los descritos en la bibliografía para constantes de acoplamiento *cis/trans* de protones olefínicos pertenecientes a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>111</sup>

Una vez obtenidas las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **41** y **42** el siguiente paso fue llevar a cabo el proceso de clorociclopropanación. Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, se hizo reaccionar una mezcla de 3 equivalentes de  $\text{CrCl}_2$  y 1 equivalente de  $\text{CCl}_4$ , en THF a reflujo durante 16 horas en presencia de la mezcla de isómeros de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada derivada de la leucina **41a** y **42a**. Tras llevar a cabo la hidrólisis de la reacción, se consiguió aislar una mezcla de productos compuesta por la amida (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturada de partida inalterada **41a**, y la clorociclopropanocarboxamida **43a**, que procede del proceso de clorociclopropanación de la amida (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturada, con una conversión del 53% (Esquema 88).

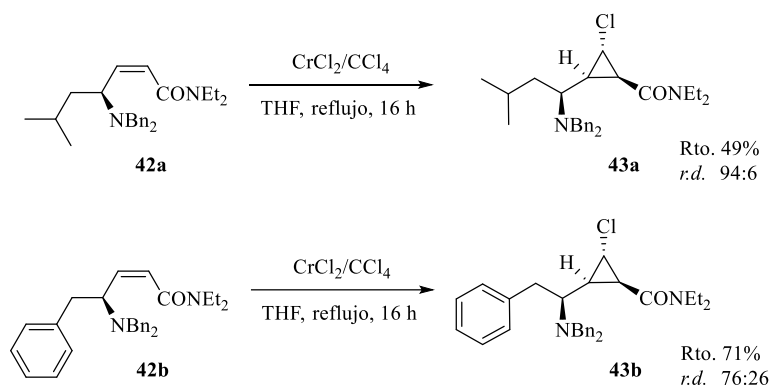


**Esquema 92. Reacción de clorociclopropanación de las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **41a** y **42a****

Teniendo en cuenta este resultado, se decidió separar los dos isómeros y llevar a cabo la reacción de clorociclopropanación de cada uno de los isómeros *E/Z* aislados. De esta forma se corroboró, que la reacción de clorociclopropanación en las amidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas no tenía lugar, obteniéndose el producto de partida inalterado, mientras que cuando esta reacción se llevó a cabo con las amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas fue posible acceder a los correspondientes clorociclopropanos **43** (Esquema 93 y Esquema 94).



**Esquema 93. Clorociclopropanación de amidas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos**



**Esquema 94. Clorociclopropanación de amidas (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos**

Como se puede observar en el Esquema 94, la reacción de clorociclopropanación transcurrió con un rendimiento moderado y con una buena relación de diastereoisómeros, en el caso de emplear el derivado de



la leucina **42a**. Para el caso de la amida (*Z*)- $\alpha,\beta$ -insaturada derivada de la fenilalanina **42b**, fue posible acceder a la correspondiente clorociclopropanocarboxamida **43b** con un buen rendimiento y una moderada diastereoselección. La relación de diastereoisómeros (*r.d.*) de los productos **43a** y **43b** fue determinada mediante el análisis de los crudos de reacción, por resonancia magnética nuclear de protón  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz).

Como ya ha sido indicado, en el momento de la redacción de esta Memoria, el estudio de clorociclopropanación de amidas  $\alpha\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos se encontraba en una fase preliminar, si bien, se podría decir que la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos se podría asignar de acuerdo con los resultados obtenidos para la reacción de halociclopropanación en amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de carbohidratos discutida en la *sección 3.3.2*. De esta manera, y por analogía con los productos **34**, el átomo de cloro podría adoptar una disposición relativa *trans* con el grupo carboxamida a fin de evitar impedimentos estéricos, lo que daría lugar a los clorociclopropanos **43** con la estereoquímica relativa que se señala en el Esquema 94.

### 3.3. Resumen

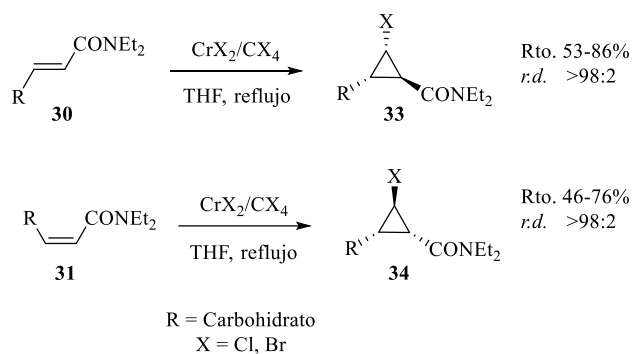
A modo de resumen de este tercer capítulo, se puede indicar que:

a) Se ha descrito una metodología general que permite llevar a cabo un proceso de halociclopropanación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de carbohidratos. La síntesis de halociclopropanocarboxamidas tuvo lugar de manera estereoespecífica, altamente diastereoselectiva y con buenos rendimientos.

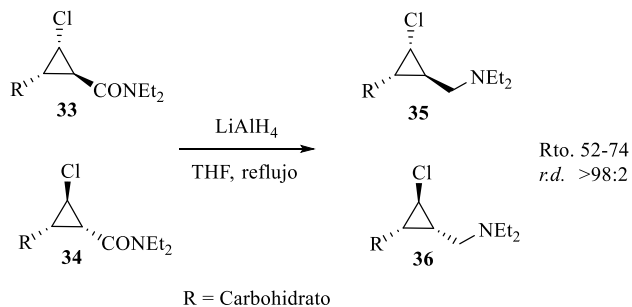
b) Se ha ampliado el proceso de halociclopropanación a otros productos de partida derivados de sustratos naturales como son las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos. El proceso tuvo lugar de manera estereoselectiva y con rendimientos moderados.

c) Las halociclopropanocarboxamidas obtenidas fueron transformadas en otros productos de alto valor sintéticos como son las clorociclopropanaminas enantiopuras.

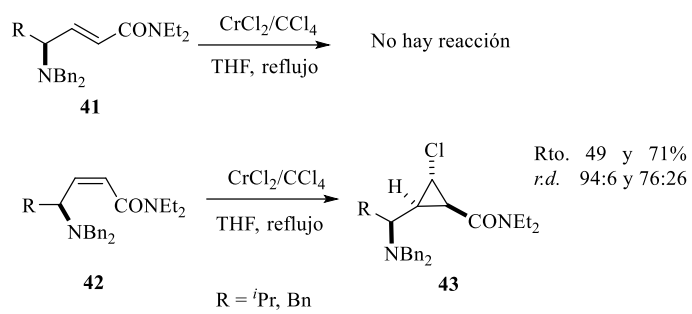
d) Se ha propuesto un mecanismo para explicar el proceso de halociclopropanación con el control estereoquímico basado en dicarbenoides geminales de Cr (III).



**Esquema 95. Resumen I**



**Esquema 96. Resumen II**



*Esquema 97. Resumen III*



## **PARTE EXPERIMENTAL**



## GENERAL

---

### A.- Condiciones de trabajo y disolventes

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de compuestos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad fueron realizadas en atmósfera inerte de nitrógeno (99.9999%), utilizando para transvasar sus disoluciones jeringas de vidrio o plástico, indistintamente. Los aparatos de vidrio fueron secados y evacuados antes de ser utilizados en las reacciones realizadas en atmósfera inerte.

El dicloruro de cromo se manejó en todo momento en atmósfera inerte, empleando para su almacenaje y pesado, una caja seca.

Las mezclas frigoríficas utilizadas para las reacciones a baja temperatura fueron preparadas utilizando nitrógeno líquido y acetona o dietiléter, en función de la temperatura de trabajo requerida.

Todos los disolventes fueron destilados con anterioridad a su utilización, y para las reacciones realizadas en atmósfera inerte fueron secados previamente de la siguiente manera:

~ Tetrahidrofurano y dietiléter: fueron secados haciéndolos refluir sobre sodio hilado bajo atmósfera inerte, y utilizando benzofenona como indicador, siendo destilados inmediatamente antes de ser utilizados.

~ Diclorometano: fue secado haciéndolo refluir bajo atmósfera inerte sobre pentóxido de fósforo durante 24 horas. Posteriormente, fue destilado y almacenado bajo atmósfera inerte.

### B.- Reactivos de partida

Algunos reactivos comerciales líquidos, tales como aldehídos o aminas fueron destilados antes de ser utilizados. Los restantes fueron adquiridos

con la mejor calidad comercial posible y fueron utilizados sin posterior purificación.

El metilitio fue adquirido comercialmente como complejo con bromuro de litio, en disolución 1.5M en éter etílico.

El *n*-butilitio fue adquirido comercialmente en disolución 1.6M en hexano.

El *tert*-butilitio también fue adquirido comercialmente en disolución 1.7M en pentano.

### C.- Cromatografía

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas utilizando gel de sílice 60 de 230-400 mallas como soporte.

La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F<sub>254</sub>, sobre soporte de aluminio, revelándose por exposición a luz UV o a una disolución de permanganato de sodio en agua y posterior calentamiento.

No fue necesario destilar los disolventes empleados para cromatografía, debido a que fueron adquiridos con un elevado grado de pureza.

### D.- Técnicas analíticas

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

Fueron utilizados los siguientes espectrómetros: Bruker DPX-300, Bruker AV-300, Bruker NAV-400 y Bruker AV-400.

Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm), empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) para experimentos de <sup>1</sup>H RMN y el disolvente deuterado utilizado para los de <sup>13</sup>C RMN.



Los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hertzios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) singulete; (d) doblete; (t) triplete; (c) cuatriplete; (sx) sextuplete; (hept) heptuplete; (m) multiplete.

Los excesos diastereoisoméricos se determinaron por integración de las señales de  $^1\text{H}$  RMN o bien mediante cromatografía de gases acoplada a un detector de masas.

#### Espectrometría de masas

Fue empleado un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (EMBR) y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (EMAR). En ambos casos, se llevó a cabo la ionización de los compuestos mediante fragmentación por impacto electrónico (EI, 70 eV), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o ionización química en atmósfera inerte (APCI), o por electrospray (ESI), introduciendo la muestra directamente o a través del cromatógrafo de gases.

#### Espectrometría infrarroja (IR)

Fueron utilizados los espectrómetros Unicam Mattson 3000 FTIR y Perkin Elmer 1720-X FTIR. Se usaron muestras puras entre ventanas de NaCl. Sólo se indican las absorciones más características, en  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Rotación específica

Las medidas de las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, con lámpara de sodio. La concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

#### Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Büchi-Tottoli.

*Análisis de Rayos X*

Los datos experimentales se midieron en un difractómetro Bruker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu. Las estructuras se resolvieron por métodos directos usando el programa SHELXS97 y se refinaron anisotrópicamente utilizando el programa SHELXS97. Los gráficos se realizaron mediante el programa EUCLID.

## CAPÍTULO 1

---

### Preparación de una disolución de $\text{SmI}_2$ 0.1M empleando baño de ultrasonidos

Sobre una suspensión de samario en polvo (1.0 mmol), en THF seco (10 mL), se adiciona, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente,  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (1.0 mmol). Tras 10 minutos en el baño de ultrasonidos (150 W del generador), se obtiene una disolución de  $\text{SmI}_2$ , de color azul intenso.

### Síntesis de $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres<sup>68</sup> **1**

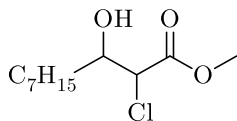
Se prepara, bajo atmósfera inerte, una disolución de diisopropilamidiuro de litio (LDA) a partir de 1.4 mL de diisopropilamina, 50 mL de THF y 6.36 mL de una disolución 1.5M de MeLi en dietiléter, a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos a esta temperatura, la mezcla se enfría a -85°C y se le adiciona gota a gota el correspondiente  $\alpha$ -haloéster (9 mmol disueltos en 4 mL de THF). Tras agitar la mezcla 10 minutos se le adiciona el aldehído (4.5 mmol disuelto en 4.5 mL de THF) y se deja agitando a -78°C durante una hora.

Para preparar  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hidroxiésteres el procedimiento es análogo, con la diferencia de que hay que extremar la precaución para que la temperatura del baño frigorífico se mantenga a -85°C, y para que los tiempos de reacción de condensación no sean superiores a 20 minutos.

Tras el tiempo de reacción indicado, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrae con dietiléter (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Tras purificar el crudo de reacción por cromatografía de columna, empleando como fase móvil hexano/acetato de etilo (10:1), se obtienen los correspondientes  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiésteres **1**.

**2-Cloro-3-hidrodecanoato de metilo (1a)**

---



Aceite naranja

$C_{11}H_{21}ClO_3$  (236.7 g/mol)

$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3452, 1754  $cm^{-1}$

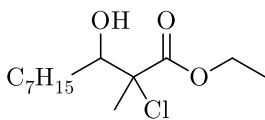
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.32 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 4.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 4.09-3.95 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.01 (s ancho, 2 H), 1.66-1.38 (m, 6 H), 1.26 (s ancho, 18 H), 0.86 (t,  $J = 6.3$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.6 (C), 169.4 (C), 72.7 (CH), 72.1 (CH), 58.7 (CH), 57.9 (CH), 52.7 ( $CH_3$ ), 52.6 ( $CH_3$ ), 34.3 ( $CH_2$ ), 33.8 ( $CH_2$ ), 32.6 ( $CH_2$ ), 29.8 (2 x  $CH_2$ ), 29.7 (2 x  $CH_2$ ), 28.6 ( $CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 25.3 ( $CH_2$ ), 23.2 ( $CH_2$ ), 21.2 ( $CH_3$ ), 21.1 ( $CH_3$ ), 14.6 ( $CH_3$ )

---

**2-Cloro-3-hidroxi-2-metildecanoato de etilo (1b)**

---



Aceite amarillo

$C_{13}H_{25}ClO_3$  (264.8 g/mol)

$R_f$  0.20 (Hexano:AcOEt 10:1)

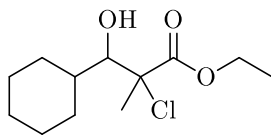
**IR** 3425, 1741  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.27 (c,  $J = 7.2$  Hz, 4 H), 3.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 2.36 (s ancho, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.45-1.20 (m, 30 H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.3(C), 171.0 (C), 76.4(CH), 76.1 (CH), 74.1 (C), 71.6 (C), 62.6 (2 x  $CH_2$ ), 32.1 ( $CH_2$ ), 32.0 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 29.7 (2 x  $CH_2$ ), 29.5 (2 x  $CH_2$ ), 26.7 (2 x  $CH_3$ ), 22.9 (2 x  $CH_2$ ), 22.8 (2 x  $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 22.8 ( $CH_3$ ), 22.6 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ )

---

**3-Ciclohexil-2-cloro-3-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (1c)**



Aceite amarillo

$C_{12}H_{21}ClO_3$  (248.7 g/mol)

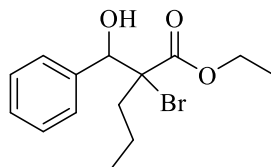
$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3517, 1737  $cm^{-1}$

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.20(c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 2.50 (s ancho, 1 H), 1.84-1.81 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.68-1.57 (m, 4 H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.21-1.01 (m, 5 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.5(C), 79.9 (CH), 72.5 (C), 62.6 ( $CH_2$ ), 41.2 ( $CH_2$ ), 31.6 ( $CH_2$ ), 28.3 (CH), 26.7( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 25.4 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ )

**2-Bromo-2-[hidroxi(fenil)metil]pentanoato de etilo (1d)**



Aceite naranja

$C_{14}H_{19}BrO_3$  (315.2 g/mol)

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 3:1)

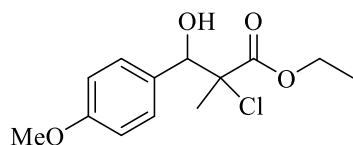
**IR** 3499, 1731  $cm^{-1}$

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.44-7.36 (m, 4 H), 7.35-7.31 (m, 6 H), 5.09 (s, 2 H), 4.27 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 3.23 (s ancho, 2 H), 2.19-1.91 (m, 3 H), 1.84-1.74 (td,  $J = 12.2, 4.2$  Hz, 2 H), 1.64-1.36 (m, 3 H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.3 (C), 137.8 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 78.9 (CH), 77.8 (CH), 75.8 (C), 62.6 ( $CH_2$ ), 62.4 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_2$ ), 39.5 ( $CH_2$ ), 19.8 ( $CH_2$ ), 19.5 ( $CH_2$ ), 13.9 ( $CH_3$ )

**2-Cloro-3-hidroxi-2-metil-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (1e)**

---



Aceite naranja

$C_{13}H_{17}ClO_4$  (272.7 g/mol)

$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3490, 1737  $cm^{-1}$

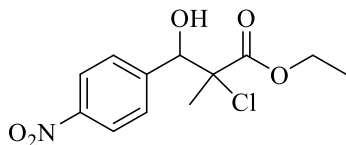
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37-7.28 (m, 4 H), 6.89-6.83 (m, 4 H), 5.17 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.27 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 4.26 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3 H), 3.09-3.05 (m, 2 H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3 H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.7 (C), 170.3 (C), 129.6 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 114.0 (CH), 113.0 (CH), 112.7 (CH), 76.9 (CH), 73.4 (C), 69.6 (C), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>),

---

**2-Cloro-3-hidroxi-2-metil-3-(4-nitrofenil)propanoato de etilo (1f)**

---



Sólido amarillo

$C_{12}H_{14}ClNO_5$  (287.7 g/mol)

$P_f$  78-82 °C

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 3:1)

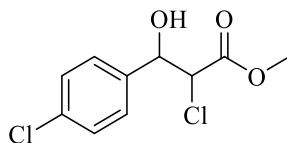
**IR** 3430, 1737  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 8.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 5.34 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1 H), 5.28 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 4.30 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 1.58 (s, 3 H), 1.55 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 8.2$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 144.5 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (C), 123.5 (C), 123.0 (CH), 122.6 (CH), 68.3 (CH), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>)

---

**2-Cloro-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo (1g)**



Aceite amarillo

$C_{10}H_{10}Cl_2O_3$  (249.1 g/mol)

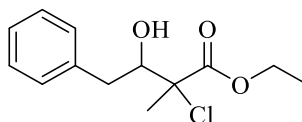
$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3450, 1748  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.50-7.30 (m, 8 H), 5.14 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 4.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.9 (C), 131.9 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (C), 127.9 (2 x CH), 73.6 (CH), 62.3 ( $CH_3$ ), 53.1 (CH)

**2-Cloro-4-fenil-3-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (1h)**



Aceite amarillo

$C_{13}H_{17}ClO_3$  (256.7 g/mol)

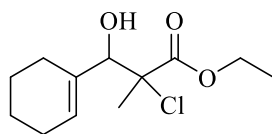
$R_f$  0.54 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3468, 1735  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.35-7.22 (m, 10 H), 4.30-4.20 (m, 4 H), 3.11 (dd,  $J = 13.8, 2.2$  Hz, 2 H), 2.87 (dd,  $J = 14.0, 2.8$  Hz, 2 H), 2.75-2.62 (m, 2 H), 2.42 (s ancho, 1 H), 2.34 (s ancho, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 3 H), 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  161.6 (C), 137.9 (C), 129.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.6 (CH), 76.8 (CH), 72.9 (C), 62.4 ( $CH_2$ ), 38.2 ( $CH_2$ ), 22.8 ( $CH_3$ ), 13.9 ( $CH_3$ )

**3-Ciclohexenil-2-cloro-3-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (Ii)**



Aceite amarillo

$C_{12}H_{19}ClO_3$  (246.7 g/mol)

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3477, 1740  $cm^{-1}$

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.78-5.76 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 4.25 (c,  $J = 6.4$  Hz, 4 H), 2.19-2.17 (m, 8 H), 1.74 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.66-1.53 (m, 8 H), 1.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.9 (C), 127.9 (C), 80.7 (CH), 79.8 (C), 62.3 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $CH_2$ ), 25.1 ( $CH_2$ ), 24.5 ( $CH_2$ ), 22.6 ( $CH_2$ ), 22.2 ( $CH_3$ ), 13.9 ( $CH_3$ )

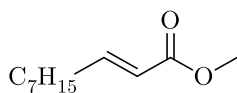
**Síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados 2a-c**

Sobre una suspensión de Mg (1.2 mmol), activado con  $I_2$ , en THF (2.5 mL) y bajo atmósfera inerte, se añade TMSCl (1.2 mmol), seguida de una suspensión de  $SmI_2$  0.1M (20% respecto a la cantidad estequiométrica) en THF (0.8 mL). Por último se añade el correspondiente  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hidroxiéster **1a-c** (0.2 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 min. agitando a esta temperatura, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 0.1M, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna sobre sílica gel (Hexano/Acetato de Etilo 10:1) condujo a los productos puros **2a-c**.



**(E)-Dec-2-enoato de metilo (2a)**

---



Aceite amarillo

$C_{11}H_{20}O_2$  (184.3 g/mol)

$R_f$  0.50 (Hexano:AcOEt 10:1)

**IR** 2928, 1728, 1651  $cm^{-1}$

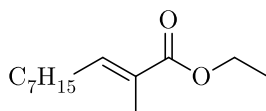
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.96 (dt,  $J = 15.6, 7.0$  Hz, 1 H), 5.80 (dt,  $J = 15.7, 1.5$  Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.18 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.26 (s ancho, 9 H), 0.86 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.5 (C), 150.1 (CH), 121.1 (CH), 51.7 ( $CH_3$ ), 32.6 ( $CH_2$ ), 32.1 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), 14.4 ( $CH_3$ )

---

**(E)-2-Metildec-2-enoato de etilo (2b)**

---



Aceite amarillo

$C_{13}H_{24}O_2$  (212.3 g/mol)

$R_f$  0.50 (Hexano:AcOEt 10:1)

**IR** 2978, 2586, 1712, 1650, 1387  $cm^{-1}$

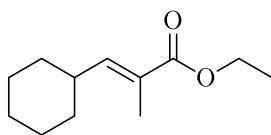
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.73 (tc,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1 H), 4.15 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.13 (c,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.4-1.36 (m, 2 H), 1.28-1.23 (m, 11 H), 0.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.5 (C), 142.7 (CH), 127.9 (C), 60.6 ( $CH_2$ ), 32.1 ( $CH_2$ ), 29.6 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), 14.5 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ ), 12.6 ( $CH_3$ )

---

**(E)-Ciclohexil-2-metilpropenoato de etilo (2c)**

---



Aceite amarillo

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (196.3 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.50 (Hexano:AcOEt 10:1)

IR 2926, 1709, 1649, 1381 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.45-2.25 (m, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.80-1.61 (m, 6 H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.24-1.07 (m, 4 H)

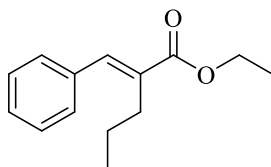
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.5 (C), 147.2 (CH), 125.8 (C), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>)

---

**Síntesis de ésteres α,β-insaturados 2d-i**

Sobre una suspensión de Mg (1.2 mmol), activado con I<sub>2</sub>, en THF (2.5 mL) y bajo atmósfera inerte, se añade una solución de dicloruro de cinc 1.18M (1.2 mmol), seguida de una suspensión de SmI<sub>2</sub> 0.1M (20% respecto a la cantidad estequiométrica) en THF (0.8 mL). Por último se añade el correspondiente α-halo-β-hidroxiéster (0.2 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente. Después de dieciocho horas agitando a esta temperatura, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 0.1M, se filtra la suspensión obtenida a través de celita, se extrae con diclorometano (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna sobre sílica gel (Hexano/Acetato de Etilo 10:1) condujo a los productos puros.

**(E)-3-Fenil-2-propilacrilato de etilo (2d)**



Aceite amarillo

$C_{14}H_{18}O_2$  (218.3 g/mol)

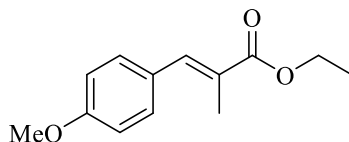
$R_f$  0.60 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2954, 1703, 1609  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.66 (s, 1 H), 7.42-7.31 (m, 5 H), 4.26 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.52-2.47 (m, 2 H), 1.64-1.51 (m, 2 H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.5 (C), 138.5 (CH), 135.9 (C), 133.8 (C), 129.1 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (CH), 60.7 ( $CH_2$ ), 29.5 ( $CH_2$ ), 22.6 ( $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ )

**(E)-3-(4-Metoxifenil)-2-metilacrilato de etilo (2e)**



Aceite amarillo

$C_{13}H_{16}O_3$  (220.3 g/mol)

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 5:1)

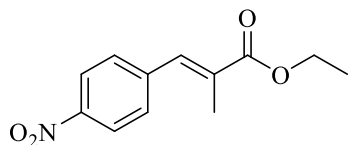
**IR** 2986, 1699, 1606  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.64 (s, 1 H), 7.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 4.26 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.9 (C), 159.6 (C), 138.3 (CH), 131.3 (2 x CH), 128.5 (C), 126.4 (C), 113.8 (2 x CH), 60.7 ( $CH_2$ ), 55.2 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ ), 14.0 ( $CH_3$ )

**(E)-2-Metil-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (2f)**

---



Aceite naranja

$C_{12}H_{13}NO_4$  (235.3 g/mol)

$R_f$  0.45 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2987, 1698, 1620  $cm^{-1}$

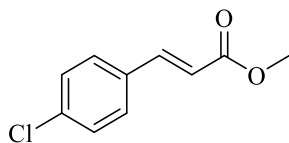
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.60 (s, 1 H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 4.26 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.35 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.3 (C), 138.8 (C), 134.7 (C), 131.6 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 114.6 (CH), 114.4 (C), 60.6 ( $CH_2$ ), 14.3 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ )

---

**(E)-3-(4-Clorofenil)acrilato de metilo (2g)**

---



Sólido blanco

$C_{10}H_9ClO_2$  (196.6 g/mol)

$P_f$  64–69  $^{\circ}C$

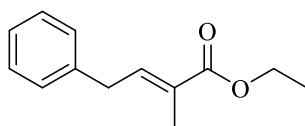
$R_f$  0.53 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3429, 1637  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.64 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.41 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.1 (C), 143.6 (CH), 136.1 (C), 132.8 (C), 129.2 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 118.3 (CH), 51.7 ( $CH_3$ )

---

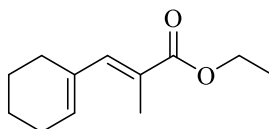
**(E)-4-Fenil-2-metilbut-2-enoato de etilo (2h)**

Aceite amarillo

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (204.3 g/mol)R<sub>f</sub> 0.53 (Hexano:AcOEt 5:1)IR 2986, 1704, 1649 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.10 (m, 5 H), 6.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.12 (c, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.0 (C), 139.9 (CH), 139.0 (C), 128.6 (4 x CH), 128.4 (C), 126.3 (CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>)

**2-(E)-3-Ciclohexenil-2-metilacrilato de etilo (2i)**

Aceite amarillo

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (194.1 g/mol)R<sub>f</sub> 0.60 (Hexano:AcOEt 5:1)IR 3427, 2931, 1704, 1626 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (s, 1H), 5.92 (s, 1 H), 4.20 (c, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.22-2.17 (m, 4 H), 2.00 (s, 3 H), 1.70-1.58 (m, 4 H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.7 (C), 157.3 (C), 141.7 (CH), 134.9 (C), 133.6 (CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>)

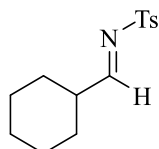
**Síntesis de N-sulfoniliminas<sup>72a</sup> 8**

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (10 mmol) en una mezcla de H<sub>2</sub>O (15 mL) y ácido fórmico (15 mL), se adiciona *p*-toluensulfonamida (10 mmol) y posteriormente, *p*-toluensulfinato de sodio (10 mmol), respectivamente. Transcurridas 24 h de reacción a temperatura ambiente, se filtra el sólido blanco formado y se lava con hexano (3 x 10 mL) y H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). A continuación, se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se adiciona una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (35 mL) y H<sub>2</sub>O (35 mL).

Tras agitar la mezcla durante 30 min. a temperatura ambiente, se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y el producto se concentra a presión reducida. Las iminas **8** son utilizadas en las siguientes reacciones sin necesidad de ser purificadas.

**Ciclohexil-*N*-tosilmetanimina (8a)**

---



Aceite incoloro

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  (265.4 g/mol)

$R_f$  0.40 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3218, 1630, 1600, 1310, 1160, 800  $\text{cm}^{-1}$

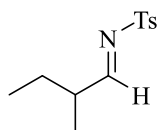
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.47-2.41 (m, 4 H), 1.95-1.65 (m, 5 H), 1.35-1.16 (m, 5 H)

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.1 (CH), 144.6 (C), 134.8 (C), 129.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 43.7 (CH), 28.3 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 25.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ )

---

**2-Metil-*N*-tosilbutan-1-imina (8b)**

---



Aceite incoloro

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  (239.3 g/mol)

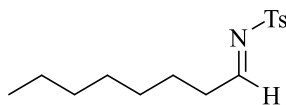
$R_f$  0.47 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3326, 1631, 1266, 1008, 738  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 2.55-2.47 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.73-1.59 (m, 1 H), 1.56-1.41 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H)

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.6 (CH), 144.4 (C), 134.5 (C), 129.6 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 40.9 (CH), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 11.0 ( $\text{CH}_3$ )

---

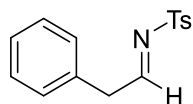
**N-Tosilooctan-1-imina (8c)**

Aceite incoloro

 $C_{15}H_{23}NO_2S$  (281.4 g/mol) $R_f$  0.40 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 3292, 1629, 1161, 1020, 737  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.60 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 2.51 (dt,  $J = 7.4, 4.6$  Hz, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 1.66-1.57 (m, 2 H), 1.39-1.14 (m, 8 H), 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  178.4 (CH), 144.4 (C), 134.4 (C), 129.5 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>)

**2-Fenil-N-tosiletanimina (8d)**

Aceite incoloro

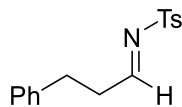
 $C_{15}H_{15}NO_2S$  (273.4 g/mol) $R_f$  0.55 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 3055, 1629, 1266, 1007, 739  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.50 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.27-7.05 (m, 7 H), 3.68 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 2.34 (s, 3H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  175.4 (CH), 144.8 (C), 134.3 (C), 132.7 (C), 129.8 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.6 (CH), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>)

**3-Fenil-*N*-tosilpropan-1-imina (8e)**

---



Aceite incoloro

$C_{16}H_{17}NO_2S$  (287.4 g/mol)

$R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 1614, 1319, 1159, 784  $cm^{-1}$

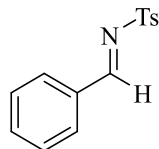
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.63 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1 H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.27-7.11 (m, 5 H), 2.98-2.93 (m, 2 H), 2.87-2.81 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.4 (CH), 144.0 (C), 139.1 (C), 133.9 (C), 129.2 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 125.7 (CH), 36.5 ( $CH_2$ ), 29.7 ( $CH_2$ ), 20.9 ( $CH_3$ )

---

**Fenil-*N*-tosilmetanimina (8f)**

---



Sólido blanco

$C_{14}H_{13}NO_2S$  (259.3 g/mol)

$P_f$  113–114  $^{\circ}C$

$R_f$  0.50 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 1650, 1600, 1378, 1160, 690  $cm^{-1}$

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1 H), 7.96-7.90 (m, 4 H), 7.64 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H)

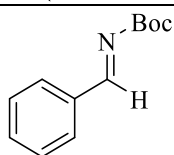
$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.1 (CH), 144.6 (C), 134.9 (C), 131.3 (C), 129.8 (4 x CH), 128.1 (4 x CH), 126.7 (CH), 21.0 ( $CH_3$ )

---



**Síntesis de Fenil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)metanimina<sup>72b</sup> 8g**

En un matraz de fondo redondo se adicionan *tert*-butilcarbamato (15 mmol), y *p*-toluensulfinato de sodio (30 mmol) y se suspenden en 40 mL de una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2). Posteriormente se añade el correspondiente el benzaldehído recién destilado (22.5 mmol) seguido de HCO<sub>2</sub>H (98%, 1.1 mL). Tras agitar la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente, se obtiene el sulfonilcarbamato como un sólido blanco, que se filtra en placa para, posteriormente, ser lavado mediante su trituración en una mezcla H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O (1:1). El sulfonilcarbamato (2.6 mmol) se adiciona, bajo atmósfera inerte, sobre una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.8 mmol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.63 g), ambos anhidros, y se añaden 23 mL de THF seco. Tras 15 h de reacción a reflujo, la mezcla resultante se filtra y se lleva a sequedad. La imina obtenida no requiere purificación y se utiliza inmediatamente después de su síntesis.

**Fenil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)metanimina (8g)**

Aceite incoloro

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (205.3 g/mol)**IR** 3200, 1750, 1380, 1265 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (s, 1 H), 7.82-7.78 (m, 2 H), 7.46-7.41 (m, 1 H), 7.37-7.31 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.7 (CH), 162.8 (C), 134.0 (C), 133.6 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 82.3 (C), 28.1 (3 x CH<sub>3</sub>)

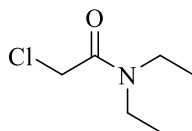
### Síntesis de $\alpha$ -cloroamida 10

Sobre una disolución de *N,N*-dietilamina (50 mmol) en THF (25 mL) se adiciona, bajo atmósfera inerte, el cloruro  $\alpha$ -cloroacetilo (25 mmol) disuelto en THF (25 mL), a 0°C. Tras 20 min., se hidroliza cuidadosamente la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrae con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan, sucesivamente, con HCl 1M (3 x 30 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL). Se secan sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminan a presión reducida, obteniéndose la 2-cloroamida, que es empleada, posteriormente, sin que sea necesaria su purificación.

---

#### 2-Cloro-*N,N*-dietilacetamida (10)

---



Aceite incoloro

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> (149.6 g/mol)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.88 (s, 2 H), 3.62-3.38 (m, 4 H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162.1 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 13.0 (2 x CH<sub>3</sub>)

---

### Síntesis de 3-aminoésteres y amidas 9 y 11

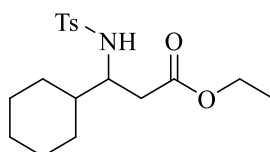
Sobre una suspensión de Mg, activado con I<sub>2</sub>, (2.4 mmol) en THF (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade dicloruro de zinc anhidro (2.4 mmol), seguida de una suspensión de SmI<sub>2</sub> 0.1M (20%) en THF (2 mL). Por último se añade una mezcla del correspondiente  $\alpha$ -haloéster o amida (0.4 mmol) y la correspondiente aldimina (0.4 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Después de tres horas y media de agitación, se

hidroliza la reacción con una disolución acuosa de HCl 0.1M, se filtra la suspensión obtenida a través de celita y se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a presión reducida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna sobre sílica gel (Hexano/Acetato de Etilo 5:1) condujo a los productos puros.

---

**3-Ciclohexil-3-(tosilamino)propanoato de etilo (9a)**


---



Aceite amarillo

 $C_{18}H_{27}NO_4S$  (353.5 g/mol) $R_f$  0.45 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 2929, 1715, 1449, 1160, 737  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 5.24 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.05-3.89 (m, 2 H), 3.31-3.22 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33 (dd,  $J = 5.0, 16.0$  Hz, 1 H), 2.20 (dd,  $J = 5.0, 16.0$  Hz, 1 H), 1.74-1.46 (m, 5 H), 1.42-1.30 (m, 1 H), 1.20-0.92 (m, 3 H), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.87-0.66 (m, 2 H)

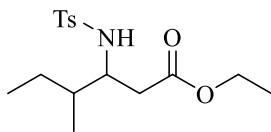
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.9 (C), 143.5 (C), 138.5 (C), 129.9 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 61.0 ( $CH_2$ ), 55.8 (CH), 41.6 (CH), 36.3 ( $CH_2$ ), 29.6 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 26.2 ( $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 354 (100)  $[M+H]^+$ , 355 (21)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{28}NO_4S$   $[M+H]^+$  354.1739; encontrada 354.1746

---

**4-Metil-3-(tosilamino)hexanoato de etilo (9b)**



Aceite amarillo

$C_{16}H_{25}NO_4S$  (327.4 g/mol)

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 2:1)

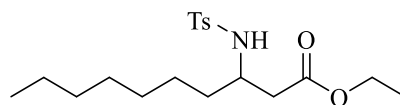
**IR** 1732, 1456, 1331, 666  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4 H), 5.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 5.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 4.07-3.92 (m, 4 H), 3.54-3.46 (m, 1 H), 3.44-3.37 (m, 1 H), 2.39-2.26 (m, 4 H), 2.35 (s, 6 H), 1.55-1.31 (m, 4 H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.06-0.96 (m, 2 H), 0.83-0.73 (m, 12 H)

**$^{13}C$  RMN**(75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172.0 (C), 171.7 (C), 143.6 (C), 143.5 (C), 138.4 (C), 138.3 (C), 129.9 (4 x CH), 127.4 (4 x CH), 61.0 (2 x  $CH_2$ ), 55.3 (CH), 54.7 (CH), 38.7 (CH), 38.4 (CH), 37.1 ( $CH_2$ ), 35.9 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 21.8 (2 x  $CH_3$ ), 15.1 ( $CH_3$ ), 14.9 ( $CH_3$ ), 14.4 (2 x  $CH_3$ ), 11.7 ( $CH_3$ ), 11.6 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 328 (100)  $[M+H]^+$ , 350 (85)  $[M+Na]^+$ , 366 (52)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{16}H_{26}NO_4S$   $[M+H]^+$  328.1583; encontrada 328.1594

**3-(Tosilamino)decanoato de etilo (9c)**

Aceite amarillo

 $C_{19}H_{31}NO_4S$  (369.5 g/mol) $R_f$  0.40 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 1747, 1331, 1160, 1094  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 5.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 4.09-3.92 (m, 2 H), 3.50-3.38 (m, 1 H), 2.47-2.55 (ddd,  $J = 3.0, 15.0, 30.0$  Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.47-1.06 (m, 12 H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.79 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

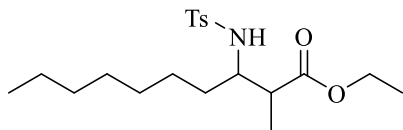
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.3 (C), 143.1 (C), 138.1 (C), 129.5 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 370 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 376 (42), 371 (24)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{32}NO_4S$  [M+H]<sup>+</sup> 370.2052; encontrada 370.2049

**2-Metil-3-(tosilamino)decanoato de etilo (9d)**

---



Aceite amarillo

$C_{20}H_{33}NO_4S$  (383.5 g/mol)

$R_f$  0.58 (Hexano:AcOEt 2:1)

**IR** 1732, 1715, 1331, 1161, 1094  $cm^{-1}$

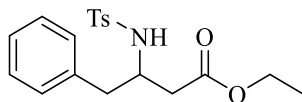
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4 H), 5.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 5.07 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 4.15-3.92 (m, 4 H), 3.39-3.24 (m, 2 H), 2.49-2.38 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 1.41-0.98 (m, 30 H), 1.00 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 9$  Hz, 3 H), 0.79 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  175.4 (C), 174.6 (C), 143.8 (C), 143.6 (C), 139.3 (C), 139.1 (C), 130.2 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 61.3 ( $CH_2$ ), 61.2 ( $CH_2$ ), 56.9 (CH), 56.6 (CH), 44.9 (CH), 44.1 (CH), 34.4 ( $CH_2$ ), 34.2 ( $CH_2$ ), 32.4 (2 x  $CH_2$ ), 32.3 (2 x  $CH_2$ ), 32.2 (2 x  $CH_2$ ), 30.1 (2 x  $CH_2$ ), 29.9 (2 x  $CH_2$ ), 29.8 (2 x  $CH_2$ ), 29.7 (2 x  $CH_2$ ), 26.6 (2 x  $CH_2$ ), 26.4 (2 x  $CH_2$ ), 23.2 (2 x  $CH_2$ ), 22.1 (2 x  $CH_2$ ), 15.0 (2 x  $CH_3$ ), 14.8 (2 x  $CH_3$ ), 14.7 (2 x  $CH_3$ ), 14.5 ( $CH_3$ ), 14.0 ( $CH_3$ ), 11.3 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 406 (100)  $[M+Na]^+$ , 407 (27)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{33}NNaO_4S$   $[M+Na]^+$  406.2028; encontrada 406.2029

---

**4-Fenil-3-(tosilamino)butanoato de etilo (9e)**

Aceite amarillo

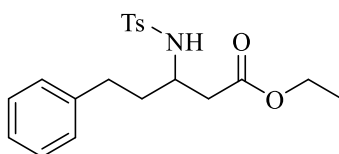
 $C_{19}H_{23}NO_4S$  (361.5 g/mol) $R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 2:1)**IR** 2929, 1740, 1265, 1160, 738  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.14-7.10 (m, 5 H), 6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 5.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 4.08-3.92 (m, 2 H), 3.74-3.63 (m, 1 H), 2.72 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 2.71 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 2.37 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.6 (C), 143.5 (C), 137.8 (C), 137.1 (C), 129.9 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 127.0 (CH), 61.0 ( $CH_2$ ), 52.2 (CH), 41.0 ( $CH_2$ ), 38.3 ( $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 362 (100)  $[M+H]^+$ , 363 (24)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{23}NO_4S$   $[M+H]^+$  362.1426; encontrada 362.1418

**5-Fenil-3-(tosilamino)pentanoato de etilo (9f)**

Aceite amarillo

 $C_{20}H_{25}NO_4S$  (375.5 g/mol) $R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 2:1)**IR** 2983, 1731, 1330, 1160, 738  $cm^{-1}$ 

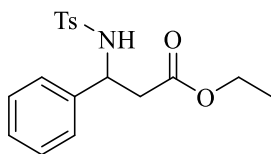
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.22-7.07 (m, 5 H), 6.96 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 5.41 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 3.97 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.54-3.43 (m, 1 H), 2.59-2.37 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 1.80-1.61 (m, 2 H), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.6 (C), 143.7 (C), 141.2 (C), 138.4 (C), 130.0 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.3 (CH), 61.0 ( $CH_2$ ), 50.7 (CH), 38.9 ( $CH_2$ ), 38.9 ( $CH_2$ ), 36.7 ( $CH_2$ ), 32.3 ( $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 376 (100)  $[M+H]^+$ , 377 (25), 380 (15)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{25}NO_4S$   $[M+H]^+$  376.1583; encontrada 376.1584

**3-Fenil-3-(tosilamino)propanoato de etilo (9g)**



Aceite amarillo

$C_{18}H_{21}NO_4$  (347.4 g/mol)

$R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 2:1)

**IR** 2928, 1742, 1456, 1326, 1163  $cm^{-1}$

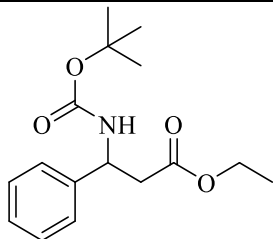
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.11-7.01 (m, 5 H), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 5.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.66 (c,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 3.92 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.71 (ddd,  $J = 6.4, 15.9, 31.8$  Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.9 (C), 143.5 (C), 139.7 (C), 137.8 (C), 129.7 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 61.2 ( $CH_2$ ), 54.7 (CH), 41.7 ( $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 348 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 349 (24), 367 (24)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{22}NO_4$  [M+H]<sup>+</sup> 348.1270; encontrada 348.1269

**3-Fenil-3-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)propanoato de etilo (9h)**



Aceite amarillo

$C_{16}H_{23}NO_4$  (293.4 g/mol)

$R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2917, 1736, 1633, 1270, 1152  $cm^{-1}$

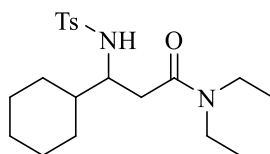
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33-7.16 (m, 5 H), 5.02 (dd,  $J = 4.1, 7.8$  Hz, 1 H), 4.07 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.19 (s, 1 H), 2.76 (dd,  $J = 4.8, 6.4$  Hz, 2 H), 1.42-1.40 (m, 9 H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.7 (C), 172.8 (C), 142.8 (C), 128.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.0 (2 x CH), 70.6 (CH), 61.2 ( $CH_2$ ), 43.7 ( $CH_2$ ), 28.8 (3 x  $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 294 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{16}H_{24}NO_4$  [M+H]<sup>+</sup> 294.1705; encontrada 294.1706



**3-Ciclohexil-*N,N*-dietil-3-(tosilamino)propanamida (11)**

Aceite incoloro

 $C_{20}H_{32}N_2O_3S$  (380.5 g/mol) $R_f$  0.22 (Hexano:AcOEt 2:1)IR 2931, 1624, 1266, 1162, 738  $cm^{-1}$ 

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 4.89 (s, 1 H), 3.73-3.68 (m, 1 H), 3.38-3.21 (m, 4 H), 2.45-2.11 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.85-1.29 (m, 6 H), 1.19-0.96 (m, 9 H), 0.83-0.66 (m, 2 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172.8 (C), 143.9 (C), 139.5 (C), 138.0 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 56.7 (CH), 43.4 ( $CH_2$ ), 42.3 (CH), 42.3 ( $CH_2$ ), 40.6 ( $CH_2$ ), 36.3 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 28.8 ( $CH_2$ ), 26.6 (2 x  $CH_2$ ), 26.5 (2 x  $CH_2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ ), 13.3 ( $CH_3$ )

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 381 (100) [M+H]<sup>+</sup>

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{33}N_2O_3S$  [M+H]<sup>+</sup> 381.5526; encontrada 381.5529



## CAPÍTULO 2

---

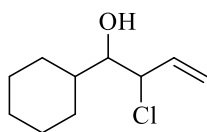
### Síntesis de cloroacetatos 15

A una solución del correspondiente aldehído **4** (1.0 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (3:1) (10 mL), se añade 1,3-dicloropropeno **16** (2.0 mmol), yoduro de sodio (2.0 mmol) e indio metálico (1.0 mmol). La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran bajo presión reducida.

A modo de ejemplo se aisló la clorohidrina **17b** cuyos datos espectroscópicos se muestran a continuación. El resto de clorohidrinas se emplearon sin purificar.

#### 2-Cloro-1-ciclohexilbut-3-en-1-ol (**17b**)

---



Aceite incoloro

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClO (188.7 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.45 (Hexano:AcOEt 19:1)

IR 2930, 1642, 767 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.97-5.88 (m, 2 H), 5.30 (d, *J* = 16.8 Hz, 2 H), 5.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 4.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 1.92-1.47 (m, 12 H), 1.18-1.06 (m, 10 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.7 (2 x CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 78.2 (CH), 78.1 (CH), 66.8 (CH), 66.4 (CH), 40.6 (CH), 40.4 (CH), 29.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 26.1 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.8 (2 x CH<sub>2</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 189 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 191 (39)

EMAR (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClO [M+H]<sup>+</sup> 189.1046; encontrada 189.1048

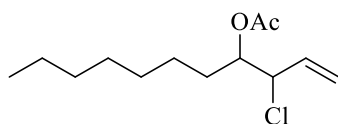
---

A continuación, se añade al crudo de la clorohidrina **17** piridina (12 mL), anhídrido acético (12 mL) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0.05 mmol). Tras agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con una mezcla de agua/hielo (10 mL) y se extrae con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con NaHCO<sub>3</sub> sat., seguido de una disolución saturada de sulfato de cobre y una disolución saturada de NaCl; se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyentes mezclas de hexano/acetato de etilo, obteniéndose así los correspondientes cloroacetatos **15**.

---

**Acetato de 2-cloro-1-heptilbut-3-en-1-ilo (15a)**

---



Aceite incoloro

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>2</sub> (246.1 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.45 (Hexano:AcOEt 19:1)

IR 2926, 1747, 1643, 775 cm<sup>-1</sup>

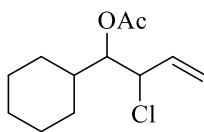
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.97-5.67 (m, 2 H), 5.36 (dt, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1 H), 5.31 (dt, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H), 5.38-5.21 (m, 2 H), 4.43-4.37 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.73-1.55 (m, 6 H), 1.25 (s ancho, 22 H), 0.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.7 (2 x C), 134.7 (2 x CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 119.3 (CH<sub>2</sub>), 75.5 (CH), 75.4 (CH), 63.9 (CH), 63.7 (CH), 32.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 29.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 22.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (2 x CH<sub>3</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 187 (100), 151 (44), 247 (42) [M+H]<sup>+</sup>, 239 (42), 211 (13), 269 (8) [M+Na]<sup>+</sup>

EMAR (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>ClO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 247.1479; encontrada 247.1459

---

**Acetato de 2-cloro-1-cilohexilbut-3-en-1-ilo (15b)**

Aceite incoloro

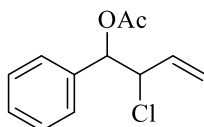
 $C_{12}H_{19}ClO_2$  (230.1 g/mol) $R_f$  0.41 (Hexano:AcOEt 19:1)IR 2930, 1751, 1642, 767  $cm^{-1}$ 

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.74 (m, 2 H), 5.39 (m, 2 H), 5.18 (m, 2 H), 4.89 (m, 2 H), 4.50 (dd,  $J = 9.3, 6.2$  Hz, 1 H), 4.40 (dd,  $J = 11.1, 6.8$  Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.59 (s, 12 H), 0.98 (s, 10 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.6 (C), 170.4 (C), 135.0 (2 x CH), 119.2 (CH<sub>2</sub>), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 78.4 (CH), 78.3 (CH), 62.7 (CH), 61.4 (CH), 39.3 (CH), 38.9 (CH), 29.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 26.1 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 20.9 (2 x CH<sub>3</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 171 (100), 231 (45) [M+H]<sup>+</sup>, 253 (17) [M+Na]<sup>+</sup>, 195 (16)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{12}H_{20}ClO_2$  [M+H]<sup>+</sup> 231.7282; encontrada 231.1146

**Acetato de 2-cloro-1-fenilbut-3-en-1-ilo (15c)**

Aceite incoloro

 $C_{12}H_{13}ClO_2$  (224.1 g/mol) $R_f$  0.46 (Hexano:AcOEt 9:1)IR 3034, 1742, 1642, 784  $cm^{-1}$ 

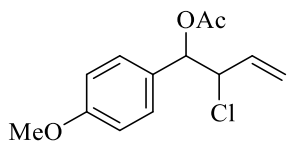
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.25 (m, 10 H), 5.96 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 5.88 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 5.70 (m, 2 H), 5.11 (m, 4 H), 4.57 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.12 (s, 3H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.7 (2 x C), 136.5 (C), 136.4 (CH), 134.0 (CH), 133.7 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (4 x CH), 119.7 (2 x CH<sub>2</sub>), 77.6 (2 x CH), 64.1 (CH), 63.8 (CH), 21.0 (2 x CH<sub>3</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 165 (100), 247 (27) [M+Na]<sup>+</sup>, 189 (11)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{12}H_{13}ClNaO_2$  [M+Na]<sup>+</sup> 247.0498; encontrada 247.0496

**Acetato de 2-cloro-1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ilo (15d)**



Aceite incoloro

$C_{13}H_{15}ClO_3$  (254.1 g/mol)

$R_f$  0.41 (Hexano:AcOEt 1:6)

**IR** 2958, 1743, 1611, 790  $cm^{-1}$

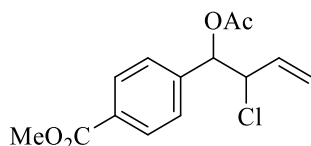
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28 (m, 4 H), 6.85 (m, 4 H), 5.91 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 5.83 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 5.65 (m, 2 H), 5.10 (m, 4H), 4.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.55 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.7 (2 x C), 159.8 (2 x C), 134.2 (CH), 133.8 (CH), 128.9 (4 x CH), 128.6 (C), 128.5 (C), 119.6 (2 x  $CH_2$ ), 113.8 (CH), 113.7 (CH), 76.8 (CH), 76.7 (C), 64.2 (CH), 64.0 (CH), 55.2 (2 x  $CH_3$ ), 21.0 (2 x  $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 195 (100), 277 (28) [M+Na]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{13}H_{15}ClNaO_3$  [M+Na]<sup>+</sup> 277.0598; encontrada 277.6019

**4-(1-Acetoxi-2-clorobut-3-en-1-il)benzoato de metilo (15e)**



Aceite incoloro

$C_{14}H_{15}ClO_4$  (282.1 g/mol)

$R_f$  0.25 (Hexano:AcOEt 4:1)

**IR** 3054, 1743, 1723, 1613, 740  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.01 (m, 4 H), 7.40 (m, 4 H), 5.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 5.82 (m, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 5.13 (m, 4 H), 4.57 (m, 2 H), 3.91 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.9 (C), 169.5 (C), 166.6 (2 x C), 141.3 (C), 141.2 (C), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 129.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 127.6 (2 x  $CH_2$ ), 127.5 (2 x CH), 120.0 (2 x  $CH_2$ ), 63.7 (CH), 63.4 (CH), 52.2 (2 x  $CH_3$ ), 20.9 (2 x  $CH_3$ )

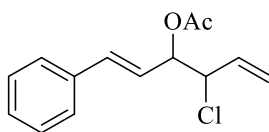
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 305 (14) [M+Na]<sup>+</sup>, 283 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 114 (13)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{14}H_{16}ClO_4$  [M+H]<sup>+</sup> 283.0732; encontrada 283.0729

---

**Acetato de (*E*)-4-cloro-1-fenilhexa-1,5-dien-3-ilo (15f)**


---



Aceite incoloro

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (250.1 g/mol)**R<sub>f</sub>** 0.34 (Hexano:AcOEt 7:1)**IR** 3043, 1742, 1642, 783 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (m, 10 H), 6.68 (m, 2 H), 6.12 (m, 2 H), 5.99 (m, 2 H), 5.85 (m, 2 H), 5.36 (dd, *J* = 16.9, 4.9 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.13 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9 (2 x C), 135.8 (2 x C), 135.7 (CH), 135.3 (CH), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 128.7 (6 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 119.8 (CH<sub>2</sub>), 119.7 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 76.0 (CH), 63.5 (CH), 63.0 (CH), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>)

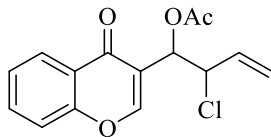
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 285 (100), 251 (67) [M+H]<sup>+</sup>, 208 (19)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 251.0839; encontrada 251.0837

---

**Acetato de 2-cloro-1-(1-oxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)but-3-en-1-ilo (15g)**

---



Sólido blanco

$C_{15}H_{13}ClO_4$  (292.7 g/mol)

$P_f$  101-102 °C

$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 8:1)

$IR$  3054, 1752, 1649, 1611, 742  $cm^{-1}$

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.69 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 6.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 5.91 (ddd,  $J = 16.9, 10.2, 7.9$  Hz, 1H), 5.45 (dt,  $J = 16.8, 1.0$  Hz, 1 H), 5.22 (dt,  $J = 10.2, 0.9$  Hz, 1 H), 5.13 (dd,  $J = 7.9, 5.1$  Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  176.1 (C), 169.9 (C), 156.4 (C), 155.2 (CH), 134.4 (CH), 134.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 124.2 (C), 120.8 (C), 119.8 ( $CH_2$ ), 118.5(CH), 71.6 (CH), 62.7 (CH), 21.2 ( $CH_3$ )

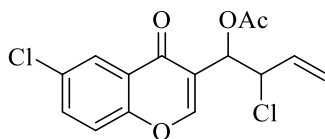
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 293 (100)  $[M+H]^+$ , 233 (24)  $[M-OAc]^+$ , 315 (13)  $[M+Na]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{15}H_{14}ClO_4$   $[M+H]^+$  293.0578; encontrada 293.0575

---



**Acetato de 2-cloro-1-(7-cloro-1-oxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)but-3-en-1-ilo  
(15h)**



Sólido blanco

$C_{15}H_{12}Cl_2O_4$  (326.0 g/mol)

$P_f$  132-134 °C

$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 8:1)

$IR$  3054, 1753, 1653, 1609, 741  $cm^{-1}$

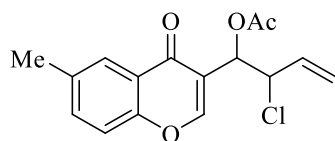
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.61 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 6.11 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 5.85 (m, 1H), 5.42 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1 H), 5.22 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 5.07 (dd,  $J = 7.3, 5.1$  Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  174.7 (C), 169.6 (C), 155.0 (CH), 154.8 (C), 134.3 (CH), 133.8 (CH), 131.6 (C), 125.2 (CH), 124.8 (C), 120.7 (C), 120.0 (CH), 119.6 (CH<sub>2</sub>), 71.2 (CH), 62.2 (CH), 20.0 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 233 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 235 (32), 234 (14)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{13}H_{10}ClNaO_2$  [M+H]<sup>+</sup> 233.0363; encontrada 233.364

**Acetato de 2-cloro-1-(7-metil-1-oxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)but-3-en-1-ilo  
(15i)**



Sólido blanco

$C_{16}H_{15}ClO_4$  (306.1 g/mol)

$P_f$  93-94 °C

$R_f$  0.18 (Hexano:AcOEt 6:1)

**IR** 3054, 1752, 1648, 1619, 740  $cm^{-1}$

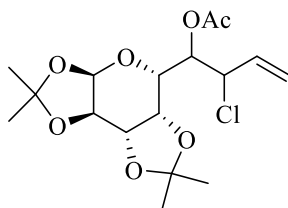
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.48 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 6.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.42 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1 H), 5.20 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 5.12 (dd,  $J = 7.7, 5.4$  Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  175.9 (C), 169.7 (C), 154.8 (CH), 154.4 (C), 135.6 (C), 135.3 (CH), 134.0 (CH), 125.1 (CH), 123.6 (C), 120.3 (C), 119.4 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH), 62.5 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 307 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 247 (15), 329 (9) [M+Na]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{16}H_{16}ClO_4$  [M+H]<sup>+</sup> 307.0779; encontrada 307.0732

**Acetato de (6*R*)-1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden-6-*C*-(1-cloroalil)-β-D-galactopiranosilo (15j)**



Sólido blanco

$C_{17}H_{25}ClO_7$  (376.1 g/mol)

$P_f$  80-83 °C

$R_f$  0.39 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3035, 1747, 1634, 762  $cm^{-1}$

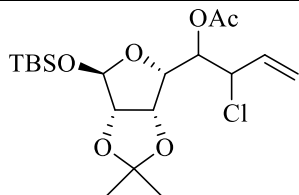
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.87 (m, 2 H), 5.42 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 5.30 (m, 2 H), 5.16 (m, 1 H), 4.67 (dd,  $J = 9.3, 2.0$  Hz, 1 H), 4.51 (dd,  $J = 7.9, 2.5$  Hz, 1 H), 4.23 (dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz, 1 H), 4.08 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1 H), 3.81 (dd,  $J = 9.4, 1.8$  Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.9 (C), 133.2 (CH), 119.7 ( $CH_2$ ), 109.6 (C), 108.9 (C), 96.2 (CH), 72.6 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.4 (CH), 66.7 (CH), 62.7 (CH), 25.9 (2 x  $CH_3$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 24.5 ( $CH_3$ ), 20.9 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 377 (100)  $[M+H]^+$ , 399 (20)  $[M+Na]^+$ , 241 (4)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{17}H_{26}ClO_7$   $[M+H]^+$  377.1379; encontrada 377.1362

**Acetato de (5*R*)-1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*C*-(1-cloroalil)- $\alpha$ -D-lixofuranosilo (15k)**



Aceite incoloro

$C_{19}H_{33}ClO_6Si$  (420.2 g/mol)

$R_f$  0.29 (Hexano:AcOEt 9:1)

IR 2953, 1758, 1645, 1167, 781  $cm^{-1}$

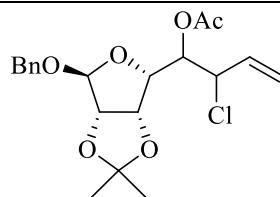
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.00 (m, 2 H), 5.83 (m, 2 H), 5.33 (m, 4 H), 5.20 (m, 4 H), 4.76 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.53 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.48 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.41 (dd,  $J = 9.4, 3.8$  Hz, 1 H), 4.22 (dd,  $J = 9.4, 3.8$  Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  169.3 (2 x C), 135.1 (CH), 134.0 (CH), 119.5 ( $CH_2$ ), 118.2 ( $CH_2$ ), 112.9 (2 x C), 101.9 (CH), 101.7 (CH), 87.0 (CH), 86.6 (CH), 80.3 (2 x CH), 72.9 (CH), 71.6 (CH), 63.5 (CH), 63.1 (CH), 26.3 ( $CH_3$ ), 26.2 ( $CH_3$ ), 25.9 (6 x  $CH_3$ ), 25.3 (C), 25.1 (C), 21.2 ( $CH_3$ ), 21.1 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ), 18.1 ( $CH_3$ )

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 289 (100), 421 (19)  $[M+H]^+$ , 443 (10)  $[M+Na]^+$ , 385 (5)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{34}ClO_6Si$   $[M+H]^+$  421.1813; encontrada 421.1816

Acetato de (5*R*)-1-*O*-Bencil-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*C*-(1-cloroalil)- $\alpha$ -D-  
lixofuranosilo (151)



Aceite incoloro

$C_{20}H_{25}ClO_6$  (396.1 g/mol)

$R_f$  0.28 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3054, 2986, 1753, 1643, 742  $cm^{-1}$

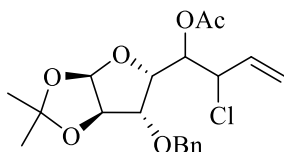
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.30 (m, 10 H), 6.02 (m, 1 H), 5.85 (m, 1 H), 5.53 (t,  $J = 10.0$  Hz, 2 H), 5.43 (s, 3 H), 5.37 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.60 (m, 6 H), 4.48 (s, 1 H), 4.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.18 (dd,  $J = 10.0, 3.6$  Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 169.1 (C), 169.0 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 134.5 (CH), 134.1 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 119.2 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 113.0 (C), 112.9 (C), 105.3 (CH), 104.9 (CH), 84.9 (CH), 84.4 (CH), 79.7 (CH), 79.2 (CH), 78.0 (2 x CH), 72.1 (2 x CH), 71.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH), 63.2 (CH), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 397 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 271 (45), 419 (18) [M+Na]<sup>+</sup>, 361 (3)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{26}ClO_6$  [M+H]<sup>+</sup> 397.1309; encontrada 397.1412

**Acetato de (5*R*)-3-*O*-Bencil-1,2-di-*O*-isopropiliden-5-*C*-(1-cloroalil)- $\alpha$ -D-xilofuranosilo (15m)**



Aceite incoloro

$C_{20}H_{25}ClO_6$  (396.1 g/mol)

$R_f$  0.35 (Hexano:AcOEt 6:1)

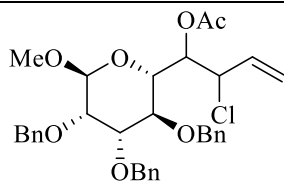
**IR** 2989, 1752, 1630, 739  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.29 (m, 10 H), 5.96 (m, 1 H), 5.88 (m, 2 H), 5.80 (dd,  $J = 10.1, 6.8$  Hz, 1 H), 5.50 (m, 2 H), 5.35 (m, 2 H), 5.18 (m, 2 H), 4.61 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 4.49 (m, 4 H), 4.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 4.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 4.23 (dd,  $J = 9.4, 3.0$  Hz, 1 H), 3.91 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 3.88 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.9 (C), 168.8 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 134.5 (CH), 133.5 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (4 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.0 (CH), 119.1 ( $CH_2$ ), 117.9 ( $CH_2$ ), 112.2 (C), 112.1 (C), 105.1 (CH), 105.0 (CH), 81.5 (CH), 81.1 (CH), 80.6 (CH), 80.1 (CH), 78.1 (2 x CH), 72.0 ( $CH_2$ ), 71.9 ( $CH_2$ ), 71.3 (CH), 69.8 (CH), 62.7 (2 x CH), 26.9 ( $CH_3$ ), 26.8 ( $CH_3$ ), 26.4 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 20.7 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 397 (100)  $[M+H]^+$ , 271 (45), 419 (18)  $[M+Na]^+$ , 361 (3)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{26}ClO_6$   $[M+H]^+$  397.1309; encontrada 397.1412

**(6R)-2,3,4-tri-O-Bencil-6-C-(1-acetoxi-2-cloroalil)- $\alpha$ -D-manopiranosido de metilo (15n)**

Aceite incoloro

 $C_{33}H_{37}ClO_7$  (580.2 g/mol) $R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 5:1)IR 3053, 1747, 1642, 742  $cm^{-1}$ 

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.24 (m, 30 H), 5.76 (m, 2 H), 5.53 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 5.18 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 4.87 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 4.55 (m, 12 H), 4.43 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 4.24 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.6 (m, 1 H), 3.94 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1 H), 3.88 (dd,  $J = 9.9, 3.4$  Hz, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 3.44 (dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 170.0 (C), 169.8 (C), 138.5 (C), 138.3 (3 x C), 138.2 (2 x C), 135.7 (CH), 135.2 (CH), 128.5 (5 x CH), 128.3 (5 x CH), 127.9 (5 x CH), 127.8 (5 x CH), 127.7 (5 x CH), 119.2 ( $CH_2$ ), 119.3 ( $CH_2$ ), 99.3 (CH), 98.9 (CH), 80.7 (CH), 80.4 (CH), 75.5 (CH), 75.2 (CH), 74.2 (CH), 74.1 (CH), 73.8 (2 x CH), 72.5 (2 x  $CH_2$ ), 72.1 (2 x  $CH_2$ ), 72.0 (2 x  $CH_2$ ), 68.7 (2 x CH), 58.7 (2 x CH), 55.4 ( $CH_3$ ), 55.1 ( $CH_3$ ), 21.1 ( $CH_3$ ), 21.0 ( $CH_3$ )

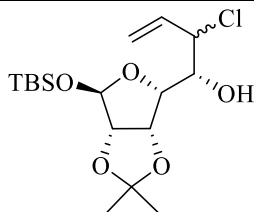
EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 581 (100)  $[M+H]^+$ , 546 (32), 603 (12)  $[M+Na]^+$

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{33}H_{35}ClO_7$   $[M+H]^+$  581.23006; encontrada 581.23012

**Síntesis de epóxidos 18**

A una disolución del 2-cloroalcohol **17k** (0.49 mmol) en MeOH (4 mL), se le añade carbonato potásico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, tras las cuales se evapora el MeOH y el residuo se extrae con éter dietílicos (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna, empleando hexano/AcOEt 9:1 como eluyente, conduce a los correspondientes epóxidos **18**.

**(5*R*)-1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*C*-(2-cloroalil-1-hidroxi)- $\alpha$ -D-lixofuranosa (17k)**



Aceite incoloro

$C_{17}H_{31}ClO_5Si$  (379.0 g/mol)

$R_f$  0.64 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3028, 12200, 1100  $cm^{-1}$

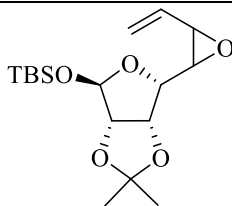
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 6.20-6.02 (m, 2 H), 5.47 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 5.42 (c,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 5.37-5.35 (m, 2 H), 5.31 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 5.29 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 5.28 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H), 5.26 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 4.88 (ddd,  $J = 6.0, 3.8, 2.3$  Hz, 2 H), 4.73 (ddt,  $J = 7.9, 1.8, 0.9$  Hz, 1 H), 4.65 (dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1 H), 4.55 (dd,  $J = 11.6, 5.9$  Hz, 1 H), 4.17 (td,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, 1 H), 4.09-3.96 (m, 2 H), 2.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 2.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 1.59 (s, 6 H), 1.47 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 135.1 (CH), 134.0 (CH), 119.5 ( $CH_2$ ), 118.2 ( $CH_2$ ), 112.9 (2 x C), 101.9 (CH), 101.7 (CH), 87.0 (2 x CH), 86.6 (2 x CH), 74.1 (2 x CH), 72.9 (CH), 71.6 (CH), 63.5 (CH), 63.1 (CH), 26.3 (2 x  $CH_3$ ), 26.2 (2 x  $CH_3$ ), 25.9 (6 x  $CH_3$ ), 25.3 (C), 25.1 (C), 21.2 (2 x  $CH_3$ ), 21.1 (2 x  $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 379 (100)  $[M+H]^+$ , 381 (5)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{17}H_{31}ClO_5Si$   $[M+H]^+$  379.1708; encontrada 379.1709



**(5*R*)-1-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-2,3-di-*O*-isopropiliden-5-*C*-(3-viniloxiran)- $\alpha$ -D-  
lixofuranosa (18)**

Aceite incoloro

 $C_{17}H_{30}O_5Si$  (342.2 g/mol) $R_f$  0.62 (Hexano:AcOEt 9:1)**IR** 3048, 1639, 1270, 1107  $cm^{-1}$ 

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 5.64 (m, 2 H), 5.34 (m, 2 H), 5.16 (m, 2 H), 4.75 (m, 2 H), 4.71 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 4.61 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.45 (m, 2 H), 3.47 (dd,  $J = 6.2, 4.1$  Hz, 1 H), 3.34 (dd,  $J = 8.3, 4.0$  Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 1 H), 3.11 (dd,  $J = 6.2, 2.1$  Hz, 1 H), 2.93 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 2.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 0.79 (s, 6 H), 0.78 (s, 3 H), 0.77 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), -0.03 (s, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 134.8 (CH), 131.7 (CH), 120.4 ( $CH_2$ ), 119.6 ( $CH_2$ ), 112.6 (2 x C), 101.8 (CH), 101.6 (CH), 87.0 (CH), 86.8 (CH), 80.6 (2 x CH), 80.0 (CH), 79.8 (CH), 57.8 (CH), 56.8 (CH), 56.6 (CH), 54.5 (CH), 26.0 (2 x  $CH_3$ ), 25.6 (3 x  $CH_3$ ), 25.5 (3 x  $CH_3$ ), 24.7 (2 x  $CH_3$ ), 17.8 (2 x C), -4.4 ( $CH_3$ ), -4.5 ( $CH_3$ ), -5.5 (2 x  $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 343 (100) [M+H]<sup>+</sup>

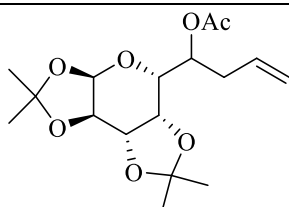
**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{17}H_{31}ClO_5Si$  [M+H]<sup>+</sup> 343.1941; encontrada 343.1941

**Síntesis de 1,3-dienos 20**

*SmI<sub>2</sub> generado in situ*: sobre una suspensión de samario metal (2 mmol) en THF (20 mL) se adiciona diyodometano ( $CH_2I_2$ ) (2 mmol) y el correspondiente cloroacetato **15** (0.8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a reflujo de THF. Tras este tiempo la solución se lleva a temperatura y se borbotea sobre ella una corriente de aire con el fin de destruir el  $SmI_2$  del medio de reacción. A continuación se hidroliza con HCl 1 M (20 mL) y se extrae con éter dietílico (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtran y se secan bajo presión reducida.

Tal y como se refleja en la Tabla 11 en la entrada 1, cuando se llevó a cabo la reacción de eliminación empleando una disolución de  $\text{SmI}_2$  a temperatura ambiente, se identificó en la mezcla de reacción el acetato **19**. A continuación se muestran los datos espectroscópicos para este producto.

**(6R)-1,2:3,4-Di-O-isopropiliden-6-C-(1-alil)- $\beta$ -D-galactopiranososa (19)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (342.4 g/mol)

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 6.02-5.66 (m, 1 H), 5.43 (ap. t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 5.37-5.27 (m, 1 H), 5.25-5.09 (m, 1 H), 4.68 (dd,  $J = 9.3, 2.2$  Hz, 1 H), 4.52 (dd,  $J = 8.0, 2.7$  Hz, 1 H), 4.24 (dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz, 1 H), 4.17-4.06 (m, 1 H), 3.82 (dd,  $J = 9.4, 1.9$  Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2 H), 1.26 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 170.2 (C), 133.2 (CH), 115.7 ( $\text{CH}_2$ ), 109.6 (C), 108.9 (C), 96.2 (CH), 72.6 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.4 (CH), 66.7 (CH), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ )

Mg/ZnCl<sub>2</sub>: sobre una suspensión de magnesio activado (con cristales de yodo) (2.4 mmol) y dicloruro de cinc (2.4 mmol) en THF (5.6 mL), se adiciona el correspondiente cloroacetato **15** (0.8 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas, ésta se hidroliza con HCl 1 M y se sigue un procedimiento similar al descrito para el diyoduro de samario.

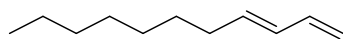
In: Sobre una disolución del correspondiente cloroacetato **15** (0.8 mmol), en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  2:1 (6 mL), se adiciona indio metal (1.6 mmol),

cloruro de indio(III) (0.4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se hidroliza con HCl 1 M (3 mL), se diluye con H<sub>2</sub>O (25 mL) y, de nuevo, se sigue el mismo procedimiento al empleado en los dos casos anteriores.

La purificación mediante cromatografía de columna, empleando como eluyentes mezclas de hexano/AcOEt, lleva a la obtención de los correspondientes 1,3-dienos **20**.

**(E)-Buta-1,3-dien-1-ilciclohexano (20a)**

---



Aceite incoloro

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub> (152.3 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.50 (Hexano:AcOEt 9:1)

IR 3053, 2928, 1643, 1630 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.37-6.25 (m, 1 H), 6.04 (dd, *J* = 15.2, 10.6 Hz, 1 H), 5.75-5.56 (m, 1 H), 5.08 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 4.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.43-1.19 (m, 10 H), 0.90-0.86 (m, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.4 (CH), 134.5 (CH), 129.9 (CH), 113.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>)

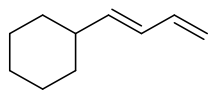
EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 152 (100) [M]<sup>+</sup>, 67 (48), 124 (29), 153 (12) [M+H]<sup>+</sup>

EMAR (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub> [M]<sup>+</sup> 152.1565; encontrada 152.1568

---

**(E)-Buta-1,3-dien-1-ilciclohexano (20b)**

---



Aceite incoloro

$C_{10}H_{16}$  (136.1 g/mol)

$R_f$  0.37 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3038, 2927, 1650, 1603  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.24 (m, 1 H), 6.02 (dd,  $J = 15.3, 10.4$  Hz, 1 H), 5.66 (dd,  $J = 15.3, 6.8$  Hz, 1 H), 5.09 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1 H), 4.95 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.63 (m, 4 H), 1.43-1.03 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  141.3 (CH), 137.6 (CH), 128.3 (CH), 114.7 ( $CH_2$ ), 40.6 (CH), 32.7 (2 x  $CH_2$ ), 26.2 ( $CH_2$ ), 26.0 (2 x  $CH_2$ )

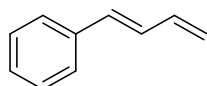
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 87 (100), 95 (33), 136 (29)  $[M]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{10}H_{16}$   $[M]^+$  136.1252; encontrada 136.1251

---

**(E)-Buta-1,3-dien-1-ilbenceno (20c)**

---



Aceite incoloro

$C_{10}H_{10}$  (130.1 g/mol)

$R_f$  0.39 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3082, 3027, 1779, 1603, 1000  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.49-7.20 (m, 5 H), 6.79 (dd,  $J = 15.5, 10.1$  Hz, 1 H), 5.33 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 6.59-6.45 (m, 2 H), 5.18 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H)

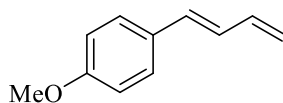
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  137.2 (C), 136.7 (CH), 132.8 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 126.4 (CH), 117.6 ( $CH_2$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 129 (100)  $[M-H]^+$ , 130 (78)  $[M]^+$ , 115 (47)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{11}H_{20}$   $[M]^+$  152.1565; encontrada 152.1568

---

**(E)-1-(Buta-1,3-dien-1-il)-4-metoxibenceno (20d)**



Aceite incoloro

$C_{11}H_{12}O$  (160.1 g/mol)

$R_f$  0.42 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3034, 2959, 1677, 1597, 1005  $cm^{-1}$

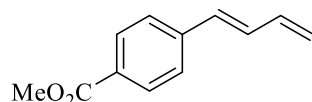
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.65 (dd,  $J = 15.2, 10.6$  Hz, 1 H), 6.40 (m, 2 H), 5.26 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 5.09 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.3 (C), 137.5 (CH), 132.5 (CH), 129.9 (C), 128.0 (C), 127.7 (3 x CH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 114.1 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 161 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 95 (50), 135 (33), 160 (6) [M]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{11}H_{12}O$  [M]<sup>+</sup> 160.0888; encontrada 160.0889

**(E)-4-(buta-1,3-dien-1-il)benzoato de metilo (20e)**



Aceite incoloro

$C_{12}H_{12}O_2$  (188.1 g/mol)

$R_f$  0.32 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 2987, 2954, 1720, 1680, 1608  $cm^{-1}$

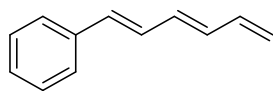
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 6.87 (dd,  $J = 15.8, 10.4$  Hz, 1 H), 6.56 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.44 (m, 1 H), 5.40 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 5.25 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.8 (C), 141.6 (C), 136.8 (CH), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 129.9 (2 x CH), 128.9 (C), 126.3 (2 x CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 189 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 139 (20)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{12}H_{12}O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 189.0879; encontrada 189.0910

**(1*E*,3*E*)-Hexa-1,3,5-trien-1-ilbenceno (20f)**



Aceite incoloro

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub> (156.2 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.67 (Hexano:AcOEt 9:1)

IR 3053, 2927, 1738, 1631, 1027 cm<sup>-1</sup>

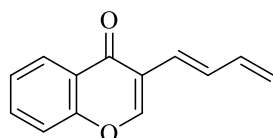
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (m, 5 H), 6.82 (dd, *J* = 15.5, 9.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 6.31 (m, 3 H), 5.27 (d, *J* = 17.9 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.3 (CH), 137.0 (C), 133.8 (2 x CH), 133.5 (CH), 132.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 117.6 (CH<sub>2</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 67 (100), 95 (89), 152 (29), 156 (11) [M]<sup>+</sup>

EMAR (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub> [M]<sup>+</sup> 156.0939; encontrada 156.0944

**(*E*)-3-(buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (20g)**



Sólido blanco

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (198.1 g/mol)

P<sub>f</sub> 84-86 °C

R<sub>f</sub> 0.30 (Hexano:AcOEt 9:1)

IR 3053, 2986, 1657, 1642, 1611 cm<sup>-1</sup>

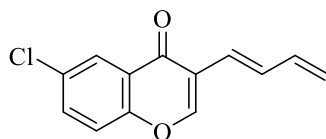
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 6.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 5.36 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.4 (C), 155.7 (C), 153.0 (CH), 137.5 (CH), 133.5 (CH), 132.8 (CH), 126.1 (CH), 125.2 (CH), 124.0 (CH), 123.0 (C), 121.4 (C), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 118.0 (CH)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 178 (100), 123 (85), 161 (52), 198 (11) [M-H]<sup>+</sup>, 198 (6) [M]<sup>+</sup>

EMAR (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 198.0683; encontrada 198.0681

**(E)-3-(buta-1,3-dien-1-il)-6-cloro-4H-cromen-4-ona (20h)**



Sólido blanco

$C_{13}H_9ClO_2$  (232.7 g/mol)

$P_f$  123-124 °C

$R_f$  0.30 (Hexano:AcOEt 8:1)

**IR** 3054, 2986, 1650, 1631, 1609  $cm^{-1}$

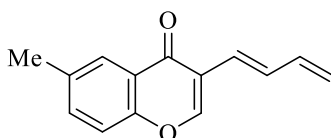
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.38 (m, 2 H), 5.38 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1 H), 5.22 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  175.3 (C), 154.1 (C), 153.0 (CH), 137.3 (CH), 133.7 (CH), 133.3 (CH), 131.2 (C), 125.6 (CH), 124.9 (C), 122.4 (CH), 121.6 (C), 119.8 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 233 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 235 (32), 234 (14)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{13}H_{10}ClO_2$  [M+H]<sup>+</sup> 233.0363; encontrada 233.0364

**(E)-3-(buta-1,3-dien-1-il)-6-metil-4H-cromen-4-ona (20i)**



Sólido blanco

$C_{14}H_{12}O_2$  (212.2 g/mol)

$P_f$  91-92 °C

$R_f$  0.32 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3054, 2986, 1651, 1644, 1620  $cm^{-1}$

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.40 (m, 2 H), 5.35 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H), 5.18 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H)

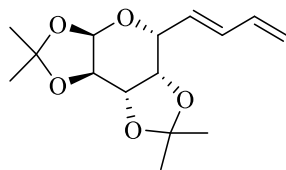
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  176.5 (C), 154.1 (C), 152.9 (CH), 137.6 (CH), 135.2 (C), 134.8 (C), 132.5 (CH), 125.5 (CH), 123.7 (C), 123.2 (CH), 121.3 (CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 213 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{14}H_{13}O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 213.0909; encontrada 213.0910

**1,2;3,4-di-*O*-isopropiliden-6,7,8,9-tetradesoxi- $\beta$ -D-galacto-non-6(*E*),8-dieno-1,5-piranosas (20j)**

---



Aceite incoloro

$C_{15}H_{22}O_5$  (282.3 g/mol)

$R_f$  0.38 (Hexano:AcOEt 5:1)

**IR** 3055, 2986, 1632, 1608  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1.2$ ) -9.8

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.28 (m, 2 H), 5.80 (dd,  $J = 14.4, 6.7$  Hz, 1 H), 5.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 5.23 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H), 5.11 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 4.62 (dd,  $J = 7.8, 2.2$  Hz, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 4.21 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  136.4 (CH), 133.7 (CH), 128.8 (CH), 118.0 ( $CH_2$ ), 109.3 (C), 108.5 (C), 96.5 (CH), 73.4 (CH), 70.8 (CH), 70.4 (CH), 68.5 (CH), 26.2 ( $CH_3$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 24.3 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 507 (100), 565 (76)  $[2M+H]^+$ , 391 (20)

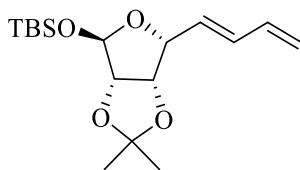
**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{45}O_{10}$   $[2M+H]^+$  565.3007; encontrada 565.3005

---



**1-*O*-tert-Butildimetilsilil-2,3-*O*-isopropiliden-5,6,7,8-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*l*ixooct-5(*E*),7-dieno-1,4-furanosa (20k)**

---



Aceite incoloro

$C_{17}H_{30}O_4Si$  (326.5 g/mol)

$R_f$  0.27 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3006, 2931, 1641, 1624, 1115  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1.2$ ) -27.5

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.20 (m, 2 H), 5.73 (dd,  $J = 8.9, 4.8$  Hz, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.14 (dd,  $J = 9.8, 1.3$  Hz, 1 H), 5.03 (dd,  $J = 5.9, 1.3$  Hz, 1 H), 4.59 (dd,  $J = 3.5, 2.2$  Hz, 1 H), 4.45 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1 H), 4.41 (dd,  $J = 4.8, 2.2$  Hz, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.02 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163.4 (CH), 134.8 (CH), 127.4 (CH), 118.2 ( $CH_2$ ), 112.4 (C), 101.3 (CH), 87.3 (CH), 81.7 (CH), 80.5 (CH), 29.8 (C), 26.1 ( $CH_3$ ), 25.6 (2 x  $CH_3$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 17.9 ( $CH_3$ ), -4.5 ( $CH_3$ ), -5.4 ( $CH_3$ )

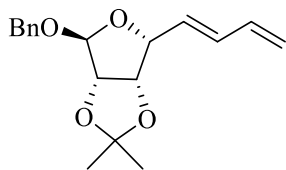
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 521 (100) [2M-OTBS-H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{28}H_{45}O_7Si$  [2M-OTBS-H]<sup>+</sup> 521.2929; encontrada 521.2925

---

**1-*O*-Bencil-2,3-*O*-isopropiliden-5,6,7,8-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*l*ixio-oct-5(*E*),7-dieno-1,4-furanosa (201)**

---



Aceite incoloro

$C_{18}H_{22}O_4$  (302.4 g/mol)

$R_f$  0.43 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3059, 2990, 1655, 1629  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.5$ ) +19.1

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.27 (m, 5 H), 6.31 (m, 1 H), 5.86 (dd,  $J = 14.5, 7.9$  Hz, 1 H), 5.27 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 5.16 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.67 (m, 3 H), 4.48 (m, 2 H), 3.10 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  137.4 (C), 136.3 (2 x CH), 135.3 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 118.7 ( $CH_2$ ), 112.6 (C), 105.3 (CH), 85.5 (CH), 81.6 (CH), 80.7 (2 x CH), 69.0 ( $CH_2$ ), 26.1 ( $CH_3$ ), 24.9 ( $CH_3$ )

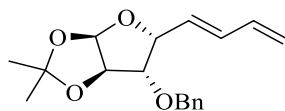
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 289 (100), 325 (34)  $[M+Na]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{22}O_4Na$   $[M+Na]^+$  325.1409; encontrada 325.1410

---

**3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden-5,6,7,8-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*lixo*-oct-5(*E*),7-dieno-1,4-furanosa (20m)**

---



Aceite incoloro

$C_{18}H_{22}O_4$  (302.4 g/mol)

$R_f$  0.45 (Hexano:AcOEt 8:1)

**IR** 3022, 3002, 1652, 1630  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.4$ ) -100.4

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.23 (m, 5 H), 6.32 (m, 2 H), 5.94 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 5.83 (dd,  $J = 17.7, 9.0$  Hz, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 4.60 (m, 3 H), 4.51 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H), 3.84 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  136.9 (C), 136.0 (2 x CH), 134.7 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 118.3 ( $CH_2$ ), 112.6 (C), 104.3 (CH), 83.3 (CH), 82.8 (CH), 80.7 (2 x CH), 72.5 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $CH_3$ ), 26.1 ( $CH_3$ )

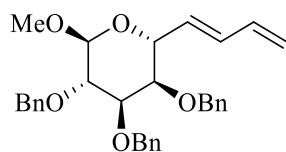
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 289 (100), 325 (48) [M+Na]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{22}NaO_4$  [M+Na]<sup>+</sup> 325.1409; encontrada 325.1410

---

**2,3,4-Tri-*O*-bencil-6,7,8,9-tetradesoxi- $\alpha$ -D-*mano*-non-6(*E*),8-dieno-1,5-piranosilo de metilo (20n)**

---



Aceite incoloro

$C_{31}H_{34}O_5$  (486.6 g/mol)

$R_f$  0.14 (Hexano:AcOEt 9:1)

**IR** 3055, 2999, 1642, 1634  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.7$ ) +24.6

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.15 (m, 15 H), 6.30 (m, 2 H), 5.82 (dd,  $J = 14.2, 7.0$  Hz, 1 H), 5.11 (m, 2 H), 4.57 (m, 7 H), 4.06 (dd,  $J = 9.4, 7.0$  Hz, 1 H), 3.89 (dd,  $J = 9.4, 3.1$  Hz, 1 H), 3.74 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  138.6 (C), 138.4 (C), 138.3 (C), 136.5 (CH), 133.9 (CH), 130.8 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (4 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (4 x CH), 127.6 (CH), 117.9 ( $CH_2$ ), 99.2 (CH), 79.9 (CH), 78.9 (CH), 75.3 ( $CH_2$ ), 74.9 (CH), 72.9 ( $CH_2$ ), 72.5 ( $CH_2$ ), 54.8 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 509 (100)  $[M+Na]^+$ , 279 (9)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{31}H_{34}NaO_4$   $[M+Na]^+$  509.2380; encontrada 509.2299

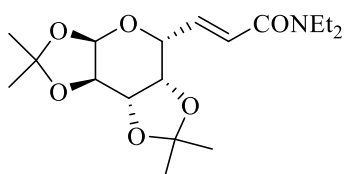
---

### CAPÍTULO 3

#### Síntesis de amidas $\alpha,\beta$ -insaturadas 30 y 31

Sobre una disolución de (*N,N*-dietil)dimetilfosfonacetamida (1.1 mmol) en THF seco (3 mL) se añade, bajo atmósfera inerte, una disolución de butillitio, 1.6 M en hexano (1.05 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Tras agitar 10 minutos se añade el aldehído correspondiente (1.0 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agita durante 2 h a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentran a vacío. La purificación en columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1) conduce a los compuestos puros 30 y 31.

#### (*E*)-*N,N*-Dietil-6,7-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -D-galacto-oct-6-enopiranosiduronamida (30a)



Aceite amarillo

 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  (355.4 g/mol) $R_f$  0.25 (Hexano:AcOEt 1:1)**IR** 3420, 1637, 1041, 752  $\text{cm}^{-1}$  $\alpha$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1$ )  $-151.9$ 

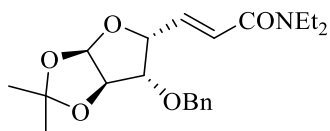
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.75 (dd,  $J = 15.0, 3.7$  Hz, 1 H), 6.45 (dd,  $J = 15.0, 2.2$  Hz, 1 H), 5.53 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 4.57 (dd,  $J = 7.7, 2.4$  Hz, 1 H), 4.44-4.39 (m, 1 H), 4.27 (dd,  $J = 5.0, 2.2$  Hz, 1 H), 4.23 (dd,  $J = 7.7, 2.2$  Hz, 1 H), 3.43-3.28 (m, 4 H), 1.44 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.3 (C), 139.2 (CH), 121.2 (CH), 109.2 (C), 108.4 (C), 96.2 (CH), 72.3 (CH), 70.6 (CH), 70.4 (CH), 67.2 (CH), 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 356 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.2073; encontrada 356.2067

**(E)-N,N-Dietil-3-O-bencil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-enofuranosiduronamida (30b)**



Aceite amarillo

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.5 g/mol)

$R_f$  0.43 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 3440, 2982, 1710, 1096  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -13.9

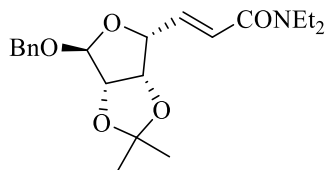
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33-7.19 (m, 5 H), 6.98 (dd,  $J = 14.9, 4.4$  Hz, 1 H), 6.53 (dd,  $J = 14.9, 4.4$  Hz, 1 H), 4.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 4.80-4.75 (m, 1 H), 4.57-4.44 (m, 3 H), 3.91 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 3.48-3.22 (m, 4 H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 6.6$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.0 (C), 137.7 (CH), 137.1 (C), 128.4 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (CH), 122.4 (CH), 111.7 (C), 104.7 (CH), 82.9 (CH), 82.5 (CH), 79.7 (CH), 72.3 ( $CH_2$ ), 42.1 ( $CH_2$ ), 40.6 ( $CH_2$ ), 26.7 ( $CH_3$ ), 26.1 ( $CH_3$ ), 14.8 ( $CH_3$ ) 13.0 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 376 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{30}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 376.4666; encontrada 376.2118

**(E)-N,N-Dietil-1-O-bencil-5,6-didesoxi-2,3-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-lizo-hept-5-enofuranosiduronamida (30c)**



Aceite amarillo

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.5 g/mol)

$R_f$  0.38 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 3056, 1720, 1657, 1620, 1086  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -5.0

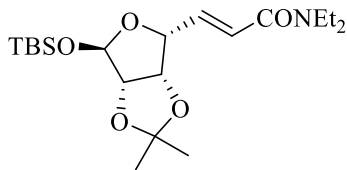
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5 H), 6.90 (dd,  $J = 15.2, 5.2$  Hz, 1 H), 6.55 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.72-4.69 (m, 1 H), 4.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 4.60-4.57 (m, 2 H), 4.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H), 3.44-3.38 (m, 4 H), 1.42 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.26-1.18 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.7 (C), 137.8 (CH), 137.6 (C), 128.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.2 (CH), 123.2 (CH), 113.2 (CH), 105.6 (C), 85.6 (CH), 81.3 (CH), 79.8 (CH), 69.4 ( $CH_2$ ), 42.6 ( $CH_2$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_3$ ), 25.3 ( $CH_3$ ), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 376 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 398 (78) [M+Na]<sup>+</sup>, 414 (31) [M+K]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{30}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 376.2124; encontrada 376.2123

**(E)-N,N-Dietil-1-O-tert-butildimetilsilil-5,6-didesoxi-2,3-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-líxo-hept-5-enofuranosiduronamida (30d)**



Aceite amarillo

$C_{20}H_{37}NO_5Si$  (399.6 g/mol)

$R_f$  0.48 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2976, 1721, 1114  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +2.7

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.85 (dd,  $J = 14.9, 5.2$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 4.74 (dd,  $J = 5.2, 3.5$  Hz, 1 H), 4.63 (ap. t,  $J = 3.5$  Hz, 1 H), 4.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 3.48-3.28 (m, 5 H), 1.36 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H)

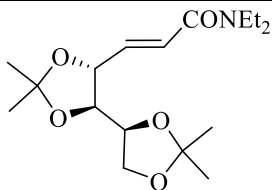
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.2 (C), 137.5 (CH), 112.4 (CH), 112.4 (C), 101.0 (CH), 86.9 (CH), 80.0 (CH), 79.1 (CH), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (3 x CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (C), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>), -5.6 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 400 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 284 (34)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{38}NO_5Si$  [M+H]<sup>+</sup> 400.2519; encontrada 400.2513



**(E)-N,N-Dietil-2,3-didesoxi-4,5:6,7-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -L-xilo-hept-2-enamida (30e)**



Aceite amarillo

$C_{17}H_{29}NO_5$  (327.4 g/mol)

$R_f$  0.38 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2986, 2935, 1628, 1064  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +3.8

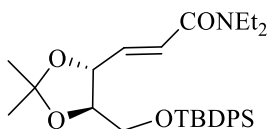
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.92 (dd,  $J = 15.0, 5.9$  Hz, 1 H); 5.58 (dd,  $J = 15.0, 1.2$  Hz, 1 H), 4.58-4.54 (m, 1 H), 4.18-4.09 (m, 2 H), 3.97-3.86 (m, 1 H), 3.73 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.47-3.31 (m, 4 H), 1.43 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.25-1.11 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.5 (C), 142.4 (CH), 121.2 (CH), 110.3 (C), 110.1 (C), 81.4 (CH), 79.7 (CH), 76.9 (CH), 67.7 ( $CH_2$ ), 42.5. ( $CH_2$ ), 41.2 ( $CH_2$ ), 27.3 ( $CH_3$ ), 27.0 (2 x  $CH_3$ ), 25.5 ( $CH_3$ ), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 328 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{17}H_{30}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 328.2124; encontrada 328.2127

**(E)-N,N-Dietil-6-O-tert-butildifenilsilil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-treo-hex-2-enamida (30f)**



Aceite amarillo

$C_{29}H_{41}NO_4Si$  (495.7 g/mol)

$R_f$  0.20 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3049, 1634, 1140, 1113, 824  $cm^{-1}$

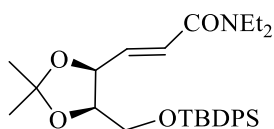
$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -6.8

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.71-7.65 (m, 4 H), 7.45-7.34 (m, 6 H), 6.89 (dd,  $J = 15.0, 5.3$  Hz, 1 H), 6.51 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 4.68 (ap. dd,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 1 H), 3.92-3.76 (m, 4 H), 3.47-3.32 (m, 5 H), 1.47 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.25-1.12 (m, 6 H), 1.06 (s, 9 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.3 (C), 141.9 (CH), 136.0 (4 x CH), 133.5 (C), 133.4 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 128.1 (4 x CH), 121.8 (CH), 110.1 (C), 81.4 (CH), 77.7 (CH), 63.3 ( $CH_2$ ), 42.6 ( $CH_2$ ), 41.2 ( $CH_2$ ), 27.4 ( $CH_3$ ), 27.3 (3 x  $CH_3$ ), 27.1 ( $CH_3$ ), 19.6 (C), 15.3 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 518 (100)  $[M+Na]^+$ , 519 (41), 487 (19), 496 (13)  $[M+H]^+$ , 520 (13)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{29}H_{41}NNaO_4Si$   $[M+Na]^+$  518.2703; encontrada 518.2710

**(E)-N,N-Dietil-6-O-*t*-butildifenilsilil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-eritrohex-2-enoamida (30g)**

Aceite amarillo

 $C_{29}H_{41}NO_4Si$  (495.7 g/mol) $R_f$  0.28 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 3049, 1634, 1140, 1113, 824  $cm^{-1}$  $\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +1.5

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.63-7.57 (m, 4 H), 7.38-7.26 (m, 6 H), 6.92 (dd,  $J = 15.2, 5.5$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.77 (ap. t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 3.86-3.77 (m, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.43 (ap. c,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.32 (ap. c,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29-1.26 (m, 3 H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.06 (s, 6H), 1.04 (s, 3H)

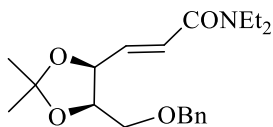
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.1 (C), 140.1 (C), 135.9 (4 x CH), 133.5 (C), 133.1 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 122.3 (CH), 108.5 (C), 78.7 (CH), 77.6 (CH), 63.0 ( $CH_2$ ), 42.5 ( $CH_2$ ), 41.1 ( $CH_2$ ), 28.0 ( $CH_3$ ), 27.1 (3 x  $CH_3$ ), 25.2 ( $CH_3$ ), 20.4 (C), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 418 (100)  $[M+Na]^+$ , 438 (76), 496 (36)  $[M+H]^+$ , 534 (18)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{29}H_{42}NNaO_4Si$   $[M+Na]^+$  518.2703; encontrada 518.2703

**(E)-N,N-Dietil-6-O-bencil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-eritro-hex-2-enoamida (30h)**

---



Aceite incoloro

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.5 g/mol)

$R_f$  0.65 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2985, 1724, 1646, 1607, 1175  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -31.9

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.27-7.19 (m, 5 H), 6.75 (dd,  $J = 14.9, 5.4$  HZ, 1 H), 6.45 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.51-4.37 (m, 3 H), 3.46-3.25 (m, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.12-1.06 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.2 (C), 139.9 (CH), 138.1 (C), 128.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (CH), 122.6 (CH), 109.7 (C), 77.3 (CH), 76.9 (CH), 73.9 (CH), 69.6 ( $CH_2$ ), 42.5 ( $CH_2$ ), 41.2 ( $CH_2$ ), 28.1 (CH), 25.7 ( $CH_3$ ), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

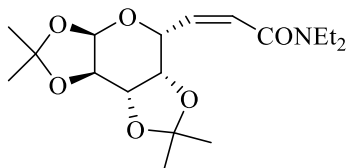
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 392 (100), 301 (76), 304 (73), 365 (43)  $[M+NH_4]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{33}N_2O_4$   $[M+NH_4]^+$  365.2440; encontrada 365.2783

---

**(Z)-N,N-Dietil-6,7-didesoxi-1,2:3,4-di-O-isopropiliden-β-D-galacto-oct-6-enopiranosiduronamida (31a)**

---



Solido blanco

$C_{18}H_{29}NO_6$  (355.4 g/mol)

$R_f$  0.45 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3420, 1637, 1041, 752  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -136.9

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.15 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 5.97 (dd,  $J = 11.7, 7.6$  Hz, 1 H), 5.47 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 5.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 4.57-4.51 (m, 2 H), 4.24 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 3.41-3.18 (m, 4 H), 1.46 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.4 (C), 139.7 (CH), 122.7 (CH), 109.2 (C), 109.0 (C), 96.7 (CH), 73.9 (CH), 71.2 (CH), 70.6 (CH), 66.3 (CH), 42.9 ( $CH_2$ ), 40.4 ( $CH_2$ ), 26.3 (2 x  $CH_3$ ), 25.4 ( $CH_3$ ), 24.5 ( $CH_3$ ), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.3 ( $CH_3$ )

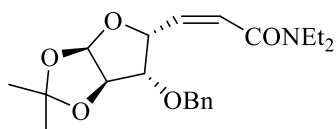
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 378 (100)  $[M+Na]^+$ , 356 (31)  $[M+H]^+$ , 379 (25)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{29}NNaO_6$   $[M+Na]^+$  378.1893; encontrada 378.1892

---

**(Z)-N,N-Dietil-3-O-bencil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-enofuranosiduronamida (31b)**

---



Aceite amarillo

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.5 g/mol)

$R_f$  0.54 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 3440, 2982, 1710, 1096  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -9.2

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.24-7.16 (m, 5 H), 6.18 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 6.08 (dd,  $J = 12.0, 7.2$  Hz, 1 H), 5.90 (d,  $J = 3.15$  Hz, 1 H), 5.26 (dd,  $J = 3.66, 3.0$  Hz, 1 H), 4.55-4.50 (m, 3 H), 4.27 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 3.44-3.17 (m, 4 H), 1.41 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.20-1.04 (m, 6 H)

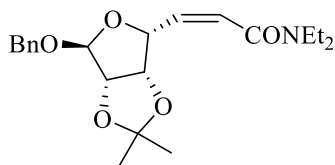
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.9 (C), 138.2 (C), 138.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.8 (2 x CH), 124.1 (CH), 111.9 (C), 105.4 (CH), 85.1 (CH), 83.8 (CH), 78.9 (CH), 72.8 ( $CH_2$ ), 43.0 ( $CH_2$ ), 40.3 ( $CH_2$ ), 27.2 ( $CH_3$ ), 26.7 ( $CH_3$ ), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 398 (100)  $[M+Na]^+$ , 376 (31)  $[M+H]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{29}NNaO_5$   $[M+Na]^+$  398.1943; encontrada 398.1945

---

**(Z)-N,N-Dietil-1-O-bencil-5,6-didesoxi-2,3-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-lixo-hept-5-enofuranosiduronamida (31c)**



Aceite amarillo

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.5 g/mol)

$R_f$  0.62 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 3056, 1720, 1657, 1620, 1086  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -38.4

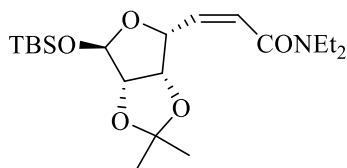
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.25-7.19 (m, 5 H), 6.23 (d,  $J = 11.7$ , 1 H), 6.08 (dd,  $J = 11.7, 7.0$  Hz, 1 H), 5.21-5.18 (m, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 5.03-5.01 (m, 1 H), 4.63-4.58 (m, 2 H), 4.39 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 3.36-3.25 (m, 4 H), 1.39 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.15-1.05 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.4 (C), 138.9 (CH), 137.7 (C), 128.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (CH), 123.2 (CH), 112.5 (C), 105.7 (CH), 85.5 (CH), 82.7 (CH), 78.3 (CH), 68.9 ( $CH_2$ ), 42.9 ( $CH_2$ ), 40.5 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_3$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 14.8 ( $CH_3$ ), 13.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 376 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 398 (34) [M+Na]<sup>+</sup>, 377 (28), 400 (22)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{30}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 376.2124; encontrada 376.2119

**(Z)-N,N-Dietil-1-O-tert-butildimetilsilil-5,6-didesoxi-2,3-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-líxo-hept-5-enofuranosiduronamida (31d)**



Aceite incoloro

$C_{20}H_{37}NO_5Si$  (399.6 g/mol)

$R_f$  0.78 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2975, 1723, 1114  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -75.4

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.26 (dd,  $J = 11.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 11.7, 7.3$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (dd,  $J = 7.3, 3.7$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 5.8, 3.7$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.47-3.28 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H)

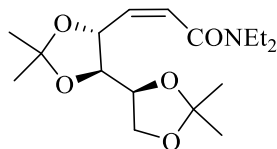
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.9 (C), 138.7 (CH), 123.5 (CH), 112.4 (C), 102.0 (CH), 87.4 (CH), 82.9 (CH), 78.2 (CH), 43.0 ( $CH_2$ ), 40.4 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_3$ ), 26.0 (3 x  $CH_3$ ), 25.0 ( $CH_3$ ), 18.2 (C), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.4 ( $CH_3$ ), -4.2 ( $CH_3$ ), -5.1 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 400 (100)  $[M+H]^+$ , 284 (34)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{38}NO_5Si$   $[M+H]^+$  400.2519; encontrada 400.2516



**(Z)-N,N-Dietil-2,3-didesoxi-4,5:6,7-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -L-xilo-hept-2-enamida (31e)**



Aceite amarillo

$C_{17}H_{29}NO_5$  (327.4 g/mol)

$R_f$  0.47 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2986, 2935, 1628, 1064  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -26.5

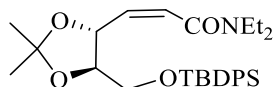
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H); 5.85 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 4.89 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.25 (c,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 4.13 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 3.89-3.84 (m, 1 H), 3.40-3.26 (m, 4 H), 1.39-1.37 (m, 9 H), 1.30 (s, 3 H), 1.11 (c,  $J = 8.4$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.3 (C), 136.9 (CH), 125.9 (CH), 109.7 (C), 109.1 (C), 80.4 (CH), 75.3 (CH), 75.1 (CH), 65.2 ( $CH_2$ ), 42.4. ( $CH_2$ ), 39.6 ( $CH_2$ ), 27.0 ( $CH_3$ ), 26.7 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 25.3 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ), 12.9 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 328 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{17}H_{30}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 328.2124; encontrada 328.2126

**(Z)-N,N-Dietil-6-O-tert-butildifenilsilil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-treo-hex-2-enamida (31f)**



Aceite incoloro

$C_{29}H_{41}NO_4Si$  (495.7 g/mol)

$R_f$  0.33 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3049, 1634, 1140, 1113, 824  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +8.7

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.76-7.72 (m, 4 H), 7.40-7.33 (m, 6 H), 6.16 (dd,  $J = 11.7, 1.0$  Hz, 1 H), 5.85 (dd,  $J = 11.7, 8.4$  Hz, 1 H), 5.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.97-3.86 (m, 3 H), 3.35 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.27 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 1.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 6 H), 1.12 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.08-1.06 (m, 12 H)

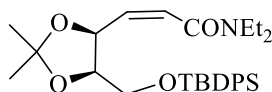
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.6 (C), 138.1 (CH), 136.1 (2 x CH), 136.0 (2 x CH), 134.0 (C), 133.8 (C), 130.0 (2 x CH), 127.8 (4 x CH), 125.8 (CH), 109.9 (C), 82.6 (CH), 74.3 (CH), 64.2 ( $CH_2$ ), 42.8 ( $CH_2$ ), 39.9 ( $CH_2$ ), 27.5 ( $CH_3$ ), 27.4 ( $CH_3$ ), 27.1 (3 x  $CH_3$ ), 19.5 (C), 14.5 ( $CH_3$ ), 13.2 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 518 (100)  $[M+Na]^+$ , 519 (41), 520 (13), 496 (6)  $[M+H]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{29}H_{41}NNaO_4Si$   $[M+Na]^+$  518.2703; encontrada 518.2700

**(Z)-N,N-Dietil-6-O-t-butildifenilsilil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-eritro-hex-2-enoamida (31g)**

---



Aceite incoloro

C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si (495.7 g/mol)

R<sub>f</sub> 0.45 (Hexano:AcOEt 1:1)

IR 3049, 1634, 1140, 1113, 824 cm<sup>-1</sup>

α (CHCl<sub>3</sub>, c=1) -160.4

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65-7.59 (m, 4 H), 7.31-7.19 (m, 6 H), 6.18 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.40 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1 H), 3.29-3.17 (m, 4 H), 1.32 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.10-1.03 (m, 6 H), 0.95 (s, 9 H)

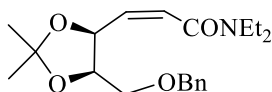
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.5 (C), 145.0 (C), 142.1 (C), 136.0 (2 x CH), 135.9 (2 x CH), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 123.3 (CH), 122.1 (CH), 108.9 (C), 80.0 (CH), 75.5 (CH), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 27.2 (3 x CH<sub>3</sub>), 19.5 (C), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF): m/z (%) = 496 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 518 (50) [M+Na]<sup>+</sup>, 438 (35)

EMAR (ESI<sup>+</sup>): m/z calculada para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 496.2883; encontrada 496.2874

---

**(Z)-N,N-Dietil-6-O-bencil-2,3-didesoxi-4,5-O-isopropiliden-D-eritro-hex-2-enoamida (31h)**



Aceite incoloro

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.5 g/mol)

$R_f$  0.50 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2985, 1724, 1646, 1607, 1175  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +130.0

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.27-7.14 (m, 5 H), 6.08 (d,  $J = 12.7$  HZ, 1 H), 5.96 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1 H), 5.33-5.29 (m, 1 H), 4.58 (dt,  $J = 7.4, 2.8$  Hz, 1 H), 4.53-4.43 (m, 3 H), 3.54 (dd,  $J = 10.4, 3.0$  Hz, 1 H), 3.39-3.18 (m, 4 H), 1.46 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.10-1.03 (m, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165.5 (C), 140.7 (CH), 138.7 (C), 128.5 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (CH), 123.2 (CH), 109.3 (C), 78.3 (CH), 75.1 (CH), 73.5 (CH), 69.6 ( $CH_2$ ), 42.9 ( $CH_2$ ), 40.4 ( $CH_2$ ), 27.9 (CH), 25.4 ( $CH_3$ ), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 392 (100), 301 (76), 304 (73), 365 (43)  $[M+NH_4]^+$

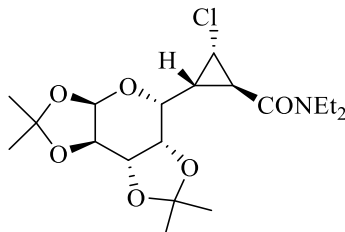
**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{33}N_2O_4$   $[M+NH_4]^+$  365.2440; encontrada 365.2783

**Síntesis de 2-clorociclopropilcarboxamidas 33 y 34**

Sobre una suspensión de  $CrCl_2$  (1.5 mmol) en THF (5 mL) bajo atmósfera inerte, se añade una disolución de la correspondiente amida  $\alpha,\beta$ -insaturada (0.5 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. A continuación se añade, a la misma temperatura, el tetracloruro de carbono (0.5 mmol). Después de 18 horas de agitación a reflujo, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 1 M, se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a presión reducida. A continuación, se filtra el crudo así obtenido a través de celita y se eliminan de nuevo los disolventes a vacío.

La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (hexano/AcOEt 10:1) condujo a los productos puros.

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(5*R*)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-β-*L*-arabinopirran-5-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (33a)**



Aceite amarillo

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>6</sub> (403.9 g/mol)

**R<sub>f</sub>** 0.61 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 3420, 1637, 1041, 752 cm<sup>-1</sup>

**α** (CHCl<sub>3</sub>, c=1) -37.5

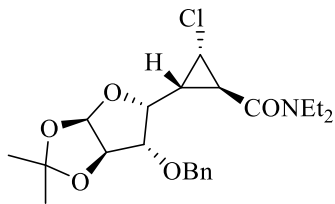
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.62 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1 H), 4.43-4.16 (m, 2 H), 3.75 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 2 H), 3.60-3.25 (m, 4 H), 2.16-2.00 (m, 1 H), 1.98 (dd, *J* = 5.8, 3.6 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.3 (C), 109.3 (C), 108.5 (C), 96.5 (CH), 71.9 (CH), 70.7 (CH), 70.4 (CH), 67.9 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 28.4 (CH), 26.1 (CH), 25.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 404 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 406 (11), 356 (4)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 404.1840; encontrada 404.1834

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(4*R*)-3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- $\beta$ -*L*-treofuran-4-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (33b)**



Aceite amarillo

$C_{22}H_{30}ClNO_5$  (423.9 g/mol)

$R_f$  0.62 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2982, 1713, 997  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -18.5

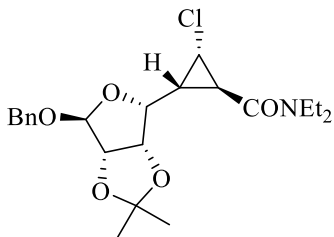
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.29-7.19 (m, 5 H), 5.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 4.66 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 4.58 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 4.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 4.04 (dd,  $J = 8.6, 3.2$  Hz, 1 H), 3.92 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J = 7.5, 3.8$  Hz, 1 H), 3.48 (c,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.29 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 2.11-2.03 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.5 (C), 137.6 (C), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.1 (2 x CH), 111.1 (CH), 104.9 (C), 83.3 (CH), 81.9 (CH), 80.6 (CH), 72.6 ( $CH_2$ ), 42.6 ( $CH_2$ ), 41.3 ( $CH_2$ ), 37.3 (CH), 28.5 (CH), 27.1 (CH), 26.5 ( $CH_3$ ), 24.8 ( $CH_3$ ), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 446 (100)  $[M+Na]^+$ , 448 (50)  $[M+2+Na]^+$ , 424 (16)  $[M+H]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{22}H_{30}ClNNaO_5$   $[M+Na]^+$  446.1710; encontrada 446.1705

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(4*R*)-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilideno- $\beta$ -*L*-eritrofurano-4-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (33c)**



Aceite amarillo

$C_{22}H_{30}ClNO_5$  (423.9 g/mol)

$R_f$  0.32 (Hexano:AcOEt 3:1)

IR 2932, 1634, 1464, 1259, 1075  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +13.2

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34-7.19 (m, 5 H), 5.77 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 4.52 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.62-3.51 (m, 1 H), 3.19 (sx,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.99 (sx,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.25 (dd,  $J = 10.2, 3.6$  Hz, 1 H), 2.13 (dt,  $J = 10.0, 4.6$  Hz, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

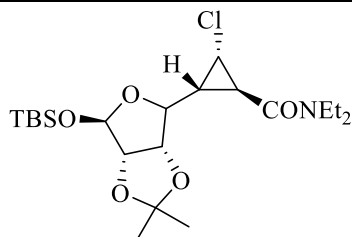
$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.6 (C), 137.7 (C), 128.9 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.2 (2 x CH), 112.2 (CH), 105.1 (C), 83.1 (CH), 82.3 (CH), 77.6 (CH), 72.6 ( $CH_2$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 40.9 ( $CH_2$ ), 34.5 (CH), 28.8 (CH), 28.7 (CH), 27.2 ( $CH_3$ ), 26.9 ( $CH_3$ ), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.0 ( $CH_3$ )

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 424 (100)  $[M+H]^+$ , 426(44)  $[M+2+H]^+$ , 496 (28), 446 (25)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{22}H_{31}ClNO_5$   $[M+H]^+$  424.1891; encontrada 424.1871

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(4*R*)-1-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,3-*O*-isopropiliden-β-*L*-eritrofurano-4-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (33d)**

---



Aceite amarillo

$C_{21}H_{39}ClNO_5Si$  (448.1 g/mol)

$R_f$  0.45 (Hexano:AcOEt 3:1)

IR 2976, 1721, 1114  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +30.9

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.29 (s, 1 H), 4.80-4.77 (m, 1 H), 4.55 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.00-3.96 (m, 1 H), 3.78-3.74 (m, 1 H), 3.58-3.26 (m, 4 H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.44 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (d,  $J = 4.5$  Hz, 6 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.2 (C), 112.4 (C), 100.8 (CH), 87.2 (CH), 79.8 (CH), 79.5 (CH), 42.0 ( $CH_2$ ), 40.9 ( $CH_2$ ), 36.9 (CH), 28.5 (CH), 26.0 (CH), 25.5 (3 x  $CH_3$ ), 25.0 ( $CH_3$ ), 24.7 ( $CH_3$ ), 17.8 (C), 14.8 ( $CH_3$ ), 13.0 ( $CH_3$ ), -4.5 ( $CH_3$ ), -5.4 ( $CH_3$ )

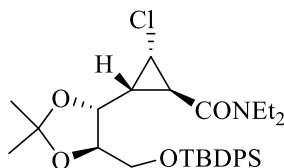
EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 448 (100)  $[M+H]^+$ , 496(94), 450 (38)  $[M+2+H]^+$ , 438 (22), 470 (16)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{39}ClNO_5Si$   $[M+H]^+$  448.2286; encontrada 448.2265

---



**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-treitol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (33e)**



Aceite incoloro

$C_{30}H_{42}ClNO_4Si$  (544.2 g/mol)

$R_f$  0.33 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2932, 1639, 1463, 1428, 1381  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -35.0

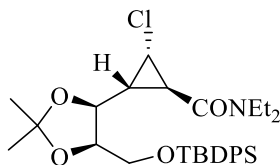
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.75-7.66 (m, 4 H), 7.45-7.35 (m, 6 H), 4.14-4.08 (m, 1 H), 4.04-3.99 (m, 1 H), 3.92 (dd,  $J = 11.4, 3.6$  Hz, 1 H), 3.80 (dd,  $J = 11.4, 4.0$  Hz, 1 H), 3.55 (dd,  $J = 7.5, 3.5$  Hz, 1 H), 3.52-3.40 (m, 2 H), 3.39-3.30 (m, 2 H), 2.20 (dd,  $J = 5.9, 3.6$  Hz, 1 H), 1.79 (td,  $J = 7.8, 5.8$  Hz, 1 H), 1.42 (d,  $J = 2.7$  Hz, 6 H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.06 (s, 9 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.8 (C), 136.1 (4 x CH), 133.6 (2 x C), 130.0 (2 x CH), 128.0 (4 x CH), 109.5 (C), 82.7 (CH), 76.0 (CH), 63.1 ( $CH_2$ ), 42.6 ( $CH_2$ ), 41.3 ( $CH_2$ ), 37.9 (CH), 29.3 (CH), 27.6 (CH), 27.5 ( $CH_3$ ), 27.3 ( $CH_3$ ), 27.2 (3 x  $CH_3$ ), 19.6 (C), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 566 (100)  $[M+Na]^+$ , 568 (58)  $[M+2+Na]^+$ , 569 (19), 582 (16)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{42}ClNNaO_4Si$   $[M+Na]^+$  566.2469; encontrada 566.2473

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-eritrol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (33f)**



Aceite amarillo

$C_{30}H_{42}ClNO_4Si$  (544.2 g/mol)

$R_f$  0.62 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3052, 1624, 1473, 1264, 1113, 702  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +8.0

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.65-7.58 (m, 4 H), 7.37-7.28 (m, 6 H), 4.23 (c,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.02 (dd,  $J = 9.6, 6.0$  Hz, 1 H), 3.93 (dd,  $J = 10.9, 5.1$  Hz, 1 H), 3.82-3.68 (m, 2 H), 3.60-3.53 (m, 1 H), 3.50-3.34 (m, 3 H), 2.09-2.06 (m, 1 H), 2.01-1.93 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.30-1.24 (m, 4 H), 1.13-1.06 (m, 11 H)

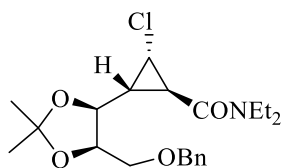
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.6 (C), 136.0 (4 x CH), 133.6 (C), 130.2 (C), 130.0 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (4 x CH), 108.5 (C), 78.3 (CH), 69.2 (CH), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH), 28.5 (CH), 28.1 (CH), 27.2 (3 x CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (C), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 566 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 568 (44) [M+2+Na]<sup>+</sup>, 569 (16)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{42}ClNNaO_4Si$  [M+Na]<sup>+</sup> 566.2469; encontrada 566.2463

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-eritrol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (33g)**

---



Aceite amarillo

$C_{21}H_{30}ClNO_4$  (395.9 g/mol)

$R_f$  0.43 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2901, 1632, 1466, 1096, 736  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -13.8

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31-7.21 (m, 5 H), 4.52 (dd,  $J = 11.5, 3.5$  Hz, 2 H), 4.40-4.34 (m, 1 H), 4.04 (dd,  $J = 9.1, 6.1$  Hz, 1 H), 3.71-3.55 (m, 2 H), 3.50 (dd,  $J = 7.6, 3.5$  Hz, 1 H), 3.41-3.27 (m, 4 H), 2.03-1.98 (m, 1 H), 1.84-1.72 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.23-1.14 (m, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

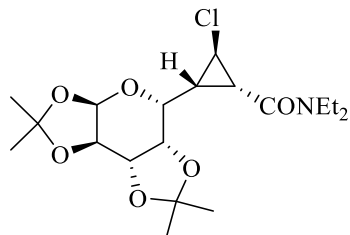
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.5 (C), 138.2 (C), 128.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (CH), 109.1 (C), 77.6 (CH), 74.0 (CH), 69.4 ( $CH_2$ ), 42.6 ( $CH_2$ ), 41.3 ( $CH_2$ ), 38.9 (CH), 37.8 (CH), 28.3 ( $CH_3$ ), 27.0 ( $CH_3$ ), 25.9 (CH), 15.2 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 418 (100)  $[M+Na]^+$ , 420 (38)  $[M+2+Na]^+$ , 421 (16)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{30}ClNNaO_4$   $[M+Na]^+$  418.1761; encontrada 418.1775

---

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(5*R*)-1,2,3,4-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -*L*-arabinopirano-5-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (34a)**



Sólido incoloro

$C_{19}H_{30}ClNO_6$  (403.9 g/mol)

$P_f$  144.7-145.4 °C

$R_f$  0.38 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3420, 1637, 1041, 752  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -175.4

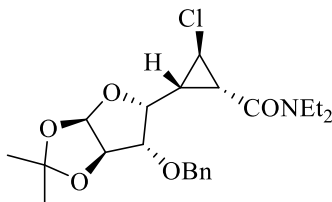
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.38 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 4.58 (dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz, 1 H), 4.25-4.20 (m, 2 H), 3.66 (t,  $J = 4.08$  Hz, 1 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.54-3.45 (m, 2 H), 3.36-3.21 (m, 2 H), 2.22 (dd,  $J = 10.3, 3.6$  Hz, 1 H), 2.14 (td,  $J = 9.9, 4.5$  Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.27-1.23 (m, 6 H), 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.5 (C), 109.5 (C), 109.0 (C), 96.5 (CH), 72.8 (CH), 71.2 (CH), 70.6 (CH), 65.0 (CH), 42.6 ( $CH_2$ ), 40.7 ( $CH_2$ ), 34.4 (CH), 31.4 (CH), 28.6 (CH), 26.3 ( $CH_3$ ), 26.2 ( $CH_3$ ), 25.3 ( $CH_3$ ), 24.7 ( $CH_3$ ), 14.8 ( $CH_3$ ), 13.6 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 426 (100)  $[M+Na]^+$ , 428 (56)  $[M+2+Na]^+$ , 404 (16)  $[M+H]^+$ , 429 (13)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{30}ClNNaO_6$   $[M+Na]^+$  426.1659; encontrada 426.1652

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(4*R*)-3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-β-*L*-treofuran-4-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (34b)**



Aceite amarillo

$C_{22}H_{30}ClNO_5$  (423.9 g/mol)

$R_f$  0.52 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2982, 1713, 997  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -47.5

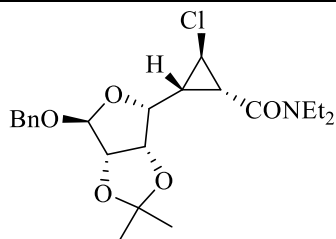
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31-7.27 (m, 5 H), 5.77 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1 H), 4.62 (c,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 4.53 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 3.82 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 3.71-3.43 (m, 2 H), 3.19 (dc,  $J = 14.6, 7.1$  Hz, 2 H), 3.00 (dc,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 2 H), 2.24 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1 H), 2.13 (td,  $J = 9.9, 4.4$  Hz, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.2 (C), 137.2 (C), 128.4 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 111.8 (CH), 104.6 (C), 82.7 (CH), 81.9 (CH), 77.4 (CH), 72.2 ( $CH_2$ ), 42.0 ( $CH_2$ ), 40.5 ( $CH_2$ ), 34.1 (CH), 28.4 (CH), 28.3 (CH), 26.8 ( $CH_3$ ), 26.5 ( $CH_3$ ), 14.2 ( $CH_3$ ), 12.6 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 446 (100)  $[M+Na]^+$ , 448 (44)  $[M+2+Na]^+$ , 449 (13)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{22}H_{30}ClNNaO_5$   $[M+Na]^+$  446.1710; encontrada 446.1705

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-[(4*R*)-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-β-*L*-eritrofurano-4-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (34c)**



Sólido blanco

$C_{22}H_{30}ClNO_5$  (423.9 g/mol)

$R_f$  0.40 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2932, 1634, 1464, 1259, 1075  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +4.8

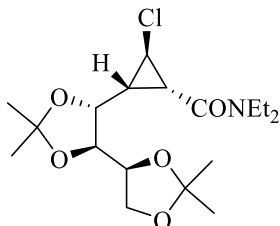
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28-7.17 (m, 5 H), 4.89 (s, 1 H), 4.67-4.65 (m, 1 H), 4.53 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 4.16 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 3.86 (dd,  $J = 10.0, 3.9$  Hz, 1 H), 3.66 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 3.41-3.27 (m, 4 H), 2.27 (dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz, 1 H), 2.15 (dt,  $J = 9.9, 4.4$  Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.3 (C), 137.4 (C), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.2 (CH), 112.4 (CH), 104.6 (C), 85.6 (CH), 80.6 (CH), 76.8 (CH), 68.4 ( $CH_2$ ), 42.8 ( $CH_2$ ), 41.1 ( $CH_2$ ), 35.3 (CH), 29.4 (CH), 28.2 (CH), 26.5 ( $CH_3$ ), 25.1 ( $CH_3$ ), 14.9 ( $CH_3$ ), 13.7 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 424 (100)  $[M+H]^+$ , 426 (39)  $[M+2+H]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{22}H_{31}ClNO_5$   $[M+H]^+$  424.1891; encontrada 424.1891

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-L-xilitol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (34d)**



Aceite amarillo

$C_{18}H_{30}ClNO_5$  (375.9 g/mol)

$R_f$  0.78 (Hexano:AcOEt 1:1)

**IR** 2986, 1634, 1069, 737  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -41.5

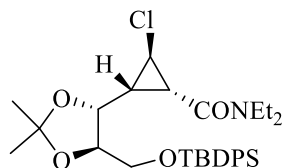
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.13 (dd,  $J = 8.1, 5.9$  Hz, 1 H), 4.01 (dt,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 1 H), 3.94 (dd,  $J = 8.1, 4.9$  Hz, 1 H), 3.81-3.77 (m, 2 H), 3.77-3.54 (m, 3 H), 3.29 (sx,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.13 (sx,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.24 (dd,  $J = 10.0, 3.9$  Hz, 1 H), 1.76 (dt,  $J = 9.7, 4.3$  Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.4 (C), 109.6 (C), 108.8 (C), 81.4 (CH), 76.8 (CH), 76.3 (CH), 67.5 ( $CH_2$ ), 421. ( $CH_2$ ), 40.4 ( $CH_2$ ), 35.2 (CH), 32.8 (CH), 28.4 (CH), 27.1 ( $CH_3$ ), 26.6 ( $CH_3$ ), 26.5 ( $CH_3$ ), 25.0 ( $CH_3$ ), 14.2 ( $CH_3$ ), 12.4 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 376 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{18}H_{31}ClNO_5$  [M+H]<sup>+</sup> 376.1891; encontrada 376.1888

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropilideno-D-treitol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (34e)**



Aceite incoloro

$C_{30}H_{42}ClNO_4Si$  (544.2 g/mol)

$R_f$  0.68 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2932, 1639, 1463, 1428, 1381  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +9.5

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.75-7.71 (m, 4 H), 7.43-7.37 (m, 6 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.85-3.70 (m, 3 H), 3.68-3.59 (m, 3 H), 3.29 (dc,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 1 H), 3.12 (dc,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1 H), 2.24 (dd,  $J = 10.1, 3.6$  Hz, 1 H), 1.80 (dt,  $J = 10.0, 4.0$  Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.11-1.06 (m, 12 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.4 (C), 136.0 (4 x CH), 133.4 (C), 133.3 (C), 130.0 (2 x CH), 128.0 (4 x CH), 109.1 (C), 82.0 (CH), 75.0 (CH), 64.2 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH), 33.0 (CH), 28.5 (CH), 27.7(CH<sub>3</sub>), 27.1 (3 x CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (C), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>)

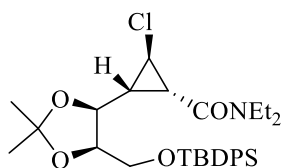
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 566 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 568 (56) [M+2+Na]<sup>+</sup>, 569 (19), 582 (13), 553 (9)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{42}ClNNaO_4Si$  [M+Na]<sup>+</sup> 566.2469; encontrada 566.2473



**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-eritrol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (34f)**

---



Aceite incoloro

$C_{30}H_{42}ClNO_4Si$  (544.2 g/mol)

$R_f$  0.65 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 3052, 1624, 1473, 1264, 1113, 702  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -35.0

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.76-7.71 (m, 4 H), 7.45-7.35 (m, 6 H), 4.19 (c,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 3.99-3.84 (m, 4 H), 3.65-3.48 (m, 4 H), 3.37-3.17 (m, 2 H), 2.21 (dd,  $J = 10.3$ , 3.7 Hz, 1 H), 1.95 (dt,  $J = 10.3$ , 4.5 Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.34-1.19 (m, 3 H), 1.12-1.07 (m, 12 H)

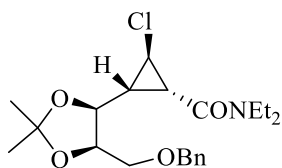
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.9 (C), 136.2 (C), 136.0 (4 x CH), 133.6 (C), 130.0 (2 x CH), 128.0 (4 x CH), 108.7 (C), 78.0 (CH), 74.6 (CH), 63.4 ( $CH_2$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 40.9 ( $CH_2$ ), 35.1 (CH), 30.9 (CH), 28.2 (CH), 27.9 ( $CH_3$ ), 27.3 (3 x  $CH_3$ ), 25.8 ( $CH_3$ ), 19.5 (C), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.1 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 566 (100)  $[M+Na]^+$ , 568 (59)  $[M+2+Na]^+$ , 569 (22)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{42}ClNNaO_4Si$   $[M+Na]^+$  566.2469; encontrada 566.2470

---

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-*N,N*-dietil-3-(3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-eritrol-1-*C*-il)ciclopropanocarboxamida (34g)**



Aceite incoloro

$C_{21}H_{30}ClNO_4$  (395.9 g/mol)

$R_f$  0.25 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2901, 1632, 1466, 1096, 736  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +10.1

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5 H), 4.55 (s, 2 H), 3.83 (dd,  $J = 10.4, 6.2$  Hz, 1 H), 3.63 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2 H), 3.55-3.39 (m, 4 H), 3.30-3.10 (m, 2 H), 2.15 (dd,  $J = 10.2, 3.7$  Hz, 1 H), 1.77 (td,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.8 (C), 138.1 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (CH), 109.1 (C), 76.6 (CH), 74.3 (CH), 74.1 (CH), 69.2 ( $CH_2$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 40.9 ( $CH_2$ ), 34.9 (CH), 31.2 (CH), 28.4 ( $CH_3$ ), 27.9 ( $CH_3$ ), 25.8 (CH), 14.7 ( $CH_3$ ), 13.1 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 418 (100)  $[M+Na]^+$ , 420 (47)  $[M+2+Na]^+$ , 421 (12)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{30}ClNNaO_4$   $[M+Na]^+$  418.1761; encontrada 418.1762

### Síntesis de $CrBr_2$

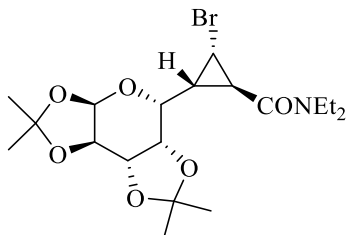
Sobre una suspensión de cromo en polvo (3 mmol) en dietil éter seco (30 mL) se adiciona gota a gota bromo (3 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación 72 h a 30°C hasta que se forman un sólido blanco. El disolvente se elimina por decantación bajo atmósfera inerte y el sólido blanco así formado se lava repetida veces con dietil éter seco (3 x 15 mL) y se usa sin ningún tipo de purificación.

**Síntesis de 2-bromociclopropanocarboxamidas 33h y 34h**

Sobre una suspensión de  $\text{CrBr}_2$  (1.5 mmol) en THF (5 mL) se adiciona la correspondiente amida  $\alpha,\beta$ -insaturada (0.5 mmol) en THF (2 mL) y el  $\text{CBr}_4$  (0.5 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Tras 16 h de agitación a reflujo la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 1M (5 mL). La fase orgánica se extrae con dietil éter (3 x 10 mL), se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 10 mL) y con agua. Seguidamente, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El crudo así obtenido se filtra a través de Celita. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/AcOEt 10:1) del residuo resultante conduce a los compuestos puros.

**(1*S*,2*S*,3*S*)-2-Bromo-*N,N*-dietil-3-[(5*R*)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\beta$ -*L*-arabinopirano-5-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (33h)**

---



Aceite incoloro

$C_{19}H_{30}BrNO_6$  (448.3 g/mol)

$R_f$  0.10 (Hexano:AcOEt 3:1)

IR 3434, 2984, 1634, 1069, 737  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.5$ ) -23.6

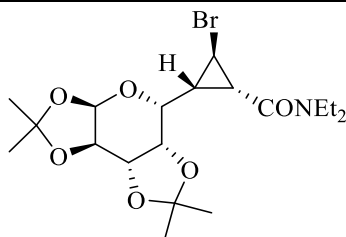
$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 4.63 (dd,  $J = 7.9, 2.4$  Hz, 1 H), 4.33 (m, 2 H), 3.69 (dd,  $J = 9.0, 1.9$  Hz, 1 H), 3.63 (dd,  $J = 7.5, 4.2$  Hz, 1 H), 3.58-3.26 (m, 4 H), 2.04-1.94 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168.9 (C), 109.8 (C), 109.0 (C), 97.0 (CH), 72.0 (CH), 71.1 (CH), 70.9 (CH), 70.4 (CH), 42.7 ( $CH_2$ ), 41.3 ( $CH_2$ ), 29.0 (CH), 26.4 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 25.8 ( $CH_3$ ), 25.4 (CH), 24.8 (CH), 15.0 ( $CH_3$ ), 13.6 ( $CH_3$ )

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 470 (100)  $[M+Na]^+$ , 472 (100)  $[M+2+Na]^+$ , 473 (28), 448 (16), 450 (16)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{30}ClNNaO_6$   $[M+Na]^+$  470.1154; encontrada 470.1162

---

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Bromo-*N,N*-dietil-3-[(5*R*)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -*L*-arabinopirano-5-*C*-il]ciclopropanocarboxamida (34h)**

Sólido blanco

 $C_{19}H_{30}BrNO_6$  (448.3 g/mol) $P_f$  135.7-137.2 °C $R_f$  0.35 (Hexano:AcOEt 3:1)**IR** 3434, 2984, 1634, 1069, 737  $cm^{-1}$  $\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.5$ ) -78.5

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.31 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 4.52 (dd,  $J = 7.9, 2.4$  Hz, 1 H), 4.16 (dt,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.60-3.39 (m, 4 H), 3.332-3.14 (m, 2 H), 2.20 (dd,  $J = 10.1, 3.9$  Hz, 1 H), 2.11 (td,  $J = 9.8, 4.8$  Hz, 1 H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.9 (C), 109.5 (C), 109.0 (C), 96.5 (CH), 72.8 (CH), 71.2 (CH), 70.6 (CH), 65.4 (CH), 42.6 ( $CH_2$ ), 40.8 ( $CH_2$ ), 31.6 (CH), 28.4 (CH), 26.4 ( $CH_3$ ), 25.3 ( $CH_3$ ), 24.7 ( $CH_3$ ), 20.3 (CH), 14.9 ( $CH_3$ ), 13.6 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 470 (100)  $[M+Na]^+$ , 472 (100)  $[M+2+Na]^+$ , 473 (22), 448 (9), 450 (9)

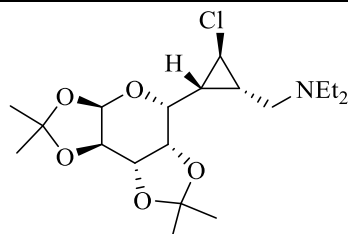
**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{30}ClNNaO_6$   $[M+Na]^+$  470.1161; encontrada 470.1161

**Síntesis de 2-clorociclopropilaminas 35 y 36**

Sobre una suspensión de  $LiAlH_4$  (2 mmol) en THF (2 mL) se añade gota a gota una disolución de la clorociclopropanamida correspondiente (0.4 mmol) en THF (4 mL) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante quince horas a reflujo. Pasado este tiempo, se enfría y se hidroliza con una mezcla agua/hielo. A continuación se filtra a través de celita y se extrae con dietil éter (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a

presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante columna cromatográfica (hexano/AcOEt 10:1).

**(5*R*)-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Cloro-3-dietilaminometilcilopropanil]-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-β-*L*-arabinopiranososa (35)**



Aceite amarillo

$C_{19}H_{32}ClNO_5$  (389.9 g/mol)

$R_f$  0.13 (Hexano:AcOEt 1:10)

**IR** 3435, 2981, 2935, 1645, 1003  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.6$ ) -52.5

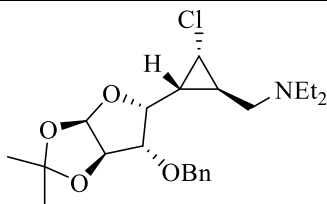
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.54(d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 4.59 (dd,  $J = 7.9, 2.3$  Hz, 1 H), 4.27 (dd,  $J = 5.2, 2.3$  Hz, 1 H), 3.23 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1 H), 3.07 (dd,  $J = 13.3, 3.3$  Hz, 1 H), 2.64 (c,  $J = 6.0$  Hz, 4 H), 2.11 (dd,  $J = 13.3, 9.6$  Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.16-1.07 (m, 1 H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H), 0.96-0.89 (m, 1 H), 0.18 (c,  $J = 5.4$  Hz, 1 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  109.4 (C), 108.4 (C), 97.1 (CH), 73.3 (CH), 71.4 (CH), 70.6 (CH), 69.2 (CH), 52.7 ( $CH_2$ ), 47.0 (2 x  $CH_2$ ), 26.4 (2 x  $CH_3$ ), 25.1 ( $CH_3$ ), 24.7 ( $CH_3$ ), 14.7 (CH), 13.9 (CH), 11.6 (2 x  $CH_3$ ), 10.3 ( $CH_2$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 392 (100) [M-Cl+H+K]<sup>+</sup>, 304 (90), 365 (53) [M-Cl+H+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{19}H_{32}KNO_5$  [M-Cl+H+K]<sup>+</sup> 393.1918; encontrada 393.1127

**(4*R*)-3-*O*-Bencil-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-cloro-3-dietilaminometilciclopropanil]-1,2-*O*-isopropiliden-β-*L*-treofuranosa (36a)**



Aceite incoloro

$C_{22}H_{32}ClNO_4$  (410.0 g/mol)

$R_f$  0.15 (Hexano:AcOEt 1:10)

**IR** 3419, 2973, 2936, 1634, 1005  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=0.5$ ) -143.3

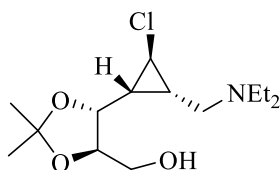
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32-7.21 (m, 5 H), 5.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 4.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.97-3.91 (m, 2 H), 2.90 (dd,  $J = 7.7, 4.0$  Hz, 1 H), 2.66 (dd,  $J = 13.7, 5.4$  Hz, 1 H), 2.58 (c,  $J = 7.2$  Hz, 4 H), 2.30 (dd,  $J = 13.6, 7.4$  Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.38-1.29 (m, 2 H), 1.26 (s, 3 H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  137.6 (C), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.1 (2 x CH), 111.7 (CH), 104.7 (C), 83.3 (CH), 82.1 (CH), 82.0 (CH), 72.6 ( $CH_2$ ), 54.3 ( $CH_2$ ), 46.8 (2 x  $CH_2$ ), 36.4 (CH), 27.1 (CH), 26.5 (2 x  $CH_3$ ), 21.0 (CH), 11.8 (2 x  $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 410 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 412 (38) [M+2+H]<sup>+</sup>

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{22}H_{33}ClNO_4$  [M+H]<sup>+</sup> 410.2098; encontrada 410.2096

**(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Cloro-3-dietilaminometil-1-(1,2-*O*-isopropiliden-*D*-treitol-1-*C*-il)ciclopropano (36b)**



Aceite incoloro

$C_{30}H_{44}ClNO_3Si$  (530.2 g/mol)

$R_f$  0.09 (Hexano:AcOEt 1:10)

**IR** 3435, 2983, 2935, 1641, 1381  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) -4.5

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.99 (dt,  $J = 8.2, 3.3$  Hz, 1 H), 3.91 (dd,  $J = 12.2, 3.3$  Hz, 1 H), 3.68 (dd,  $J = 12.3, 3.4$  Hz, 1 H), 3.60 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.00 (dd,  $J = 13.7, 4.8$  Hz, 1 H), 2.96-2.93 (m, 1 H), 2.69 (dc,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, 4 H), 2.42 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1 H), 1.99 (s ancho, 1 H), 1.58-1.42 (m, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  109.4 (C), 82.0 (CH), 75.0 (CH), 61.4 ( $CH_2$ ), 50.4 ( $CH_2$ ), 46.8 (2 x  $CH_2$ ), 35.7 (CH), 28.4 (CH), 27.5 ( $CH_3$ ), 27.2 ( $CH_3$ ), 24.4 (CH), 11.6 (2 x  $CH_3$ )

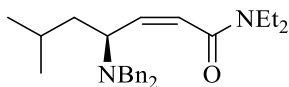
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 292 (100)  $[M+H]^+$ , 294 (38)  $[M+2+H]^+$

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{14}H_{27}ClNO_3$   $[M+H]^+$  292.1679; encontrada 292.1683

**Síntesis de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de  $\alpha$ -aminoaldehídos 42**

Sobre una disolución de (*N,N*-dietil)dimetilfosfonacetamida (1.1 mmol) en THF seco (3 mL) se añade, bajo atmósfera inerte, una disolución de butillitio, 1.6 M en hexano (1.05 mmol) a  $-78^\circ C$ . Tras agitar 10 minutos se añade el  $\alpha$ -aminoaldehído correspondiente (1.0 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agita durante 2 h a  $-78^\circ C$ . La reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrae con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se secan con  $Na_2SO_4$  y concentran a vacío. La purificación en columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1) conduce a los compuestos puros **42**.



**(Z)-N,N-Dietil-4-(N,N-dibencil)-6-metil-hep-2-enocarboxamida (42a)**

Aceite amarillo

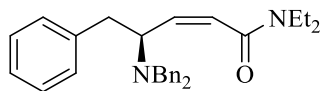
 $C_{26}H_{36}N_2O$  (392.6 g/mol) $R_f$  0.60 (Hexano:AcOEt 2:1)IR 2986, 2935, 1628, 1064  $cm^{-1}$  $\alpha$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1) +20.1

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26-7.15 (m, 8 H), 7.12-7.07 (m, 2 H), 6.11 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1 H), 5.87 (dd,  $J$  = 11.8, 10.1 Hz, 1 H), 3.85 (td,  $J$  = 9.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.74 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2 H), 3.40-3.15 (m, 4 H), 3.32 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 2 H), 1.90-1.77 (m, 1 H), 1.57 (ddd,  $J$  = 13.9, 9.0, 5.0 Hz, 1 H), 1.20-1.11 (m, 1 H), 1.10 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 0.95 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 0.79 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H), 0.59 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.6 (C), 140.7 (2 x C), 139.5 (CH), 129.1 (4 x CH), 128.3 (4 x CH), 127.0 (2 x CH), 124.9 (CH), 54.8 (CH), 54.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 393 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 394 (43) [M+2H]<sup>+</sup>, 400 (23), 395 (17), 399 (17)

EMAR (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{26}H_{37}N_2O$  [M+H]<sup>+</sup> 393.2906; encontrada 393.2905

**(Z)-N,N-Dietil-4-(N,N-dibencil)-5-fenil-pent-2-enocarboxamida (42b)**

Aceite amarillo

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O (426.6 g/mol)**R<sub>f</sub>** 0.51 (Hexano:AcOEt 2:1)**IR** 2999, 2942, 1628, 1012 cm<sup>-1</sup>**α** (CHCl<sub>3</sub>, c=1) +137.1

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.11 (m, 4 H), 7.10-7.01 (m, 11 H), 6.11 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 5.98 (dd, *J* = 11.7, 9.8 Hz, 1 H), 4.15 (c, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 14.1 Hz, 2 H), 3.41 (d, *J* = 14.0 Hz, 2 H), 3.28-3.11 (m, 2 H), 3.10-2.92 (m, 2 H), 2.90-2.79 (m, 2 H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.4 (C), 140.3 (2 x C), 139.7 (C), 138.7 (CH), 130.1 (2 x CH), 128.8 (4 x CH), 128.2 (6 x CH), 126.8 (2 x CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 58.9 (CH), 54.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>)

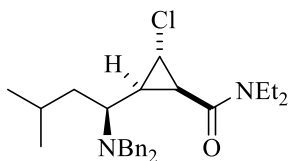
**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF): *m/z* (%) = 427 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 428 (43) [M+2H]<sup>+</sup>, 441 (20)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculada para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.2749; encontrada 427.2752

### Síntesis de 2-clorociclopropilcarboxamidas derivadas de α-aminoaldehídos 43

Sobre una suspensión de CrCl<sub>2</sub> (1.5 mmol) en THF (5 mL) bajo atmosfera inerte, se añade una disolución de la correspondiente amida α,β-insaturada (0.5 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. A continuación se añade, a la misma temperatura, el tetracloruro de carbono (0.5 mmol). Después de 18 horas de agitación a reflujo, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 1 M, se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se eliminan disolventes a presión reducida. A continuación, se filtra el crudo así obtenido a través de celita y se eliminan de nuevo los disolventes a vacío. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (hexano/AcOEt 5:1) condujo a los productos puros.

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-3-[(1*S*)-1-dibencilamino-3-metilbutil]-*N,N*-dietilciclopropanocarboxamida (43a)**



Aceite incoloro

$C_{27}H_{37}ClN_2O$  (441.1 g/mol)

$R_f$  0.68 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2925, 1622, 1320, 1161  $cm^{-1}$

$\alpha$  ( $CHCl_3$ ,  $c=1$ ) +17.1

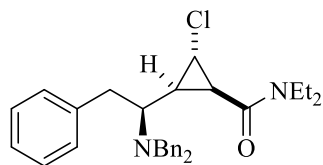
**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 7.24 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H), 7.20-7.11 (m, 4 H), 3.81 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2 H), 3.76 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1 H), 3.53 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2 H), 3.50-3.34 (m, 2 H), 3.25-3.13 (m, 1 H), 3.11-3.00 (m, 1 H), 2.71 (td,  $J = 10.7, 3.7$  Hz, 1 H), 1.95 (dd,  $J = 10.5, 3.5$  Hz, 1 H), 1.93-1.67 (m, 1 H), 1.66 (td,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 1 H), 1.51 (ddd,  $J = 14.1, 10.3, 3.7$  Hz, 1 H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.54 (ddd,  $J = 14.1, 10.3, 3.7$  Hz, 1 H), 0.36 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H)

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  167.2 (C), 140.5 (2 x C), 129.3 (4 x CH), 128.5 (4 x CH), 127.2 (2 x CH), 54.6 (2 x  $CH_2$ ), 53.1 (CH), 42.5 ( $CH_2$ ), 42.2 ( $CH_2$ ), 41.0 ( $CH_2$ ), 38.2 (CH), 32.9 (CH), 26.2 (CH), 24.3 (CH), 24.3 ( $CH_3$ ), 21.4 ( $CH_3$ ), 15.0 ( $CH_3$ ), 13.5 ( $CH_3$ )

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 441 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 443 (26) [M+3H]<sup>+</sup>, 455 (26)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{27}H_{32}ClN_2O$  [M+H]<sup>+</sup> 441.2673; encontrada 441.2669

**(1*R*,2*S*,3*S*)-2-Cloro-3-[(1*S*)-1-dibencilamino-2-feniletil]-*N,N*-diethylciclopropanocarboxamida (43b)**



Aceite incoloro

$C_{30}H_{35}ClN_2O$  (475.1 g/mol)

$R_f$  0.58 (Hexano:AcOEt 3:1)

**IR** 2964, 1626, 1320, 1175  $cm^{-1}$

$\alpha$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1) +129.2

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24-7.16 (m, 10 H), 7.13-7.10 (m, 4 H), 6.98 (dd,  $J = 6.6, 2.8$  Hz, 1 H), 3.83 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2 H), 3.72 (dd,  $J = 4.8, 3.7$  Hz, 1 H), 3.66 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2 H), 3.48-3.27 (m, 2 H), 3.21-3.05 (m, 3 H), 2.83 (dd,  $J = 13.7, 10.3$  Hz, 1 H), 2.40 (dd,  $J = 13.8, 4.9$  Hz, 1 H), 2.07 (dd,  $J = 10.3, 3.6$  Hz, 1 H), 1.86 (td,  $J = 10.1, 4.8$  Hz, 1 H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.2 (C), 139.9 (2 x C), 139.7 (C), 129.9 (2 x CH), 129.1 (4 x CH), 128.6 (4 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.2 (CH), 56.7 (CH), 55.0 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH), 32.6 (CH), 26.9 (CH), 15.1 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (ESI<sup>+</sup>-TOF):  $m/z$  (%) = 475 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 476 (31)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculada para  $C_{30}H_{36}ClN_2O$  [M+H]<sup>+</sup> 475.2516; encontrada 475.2520