

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

SÍNTESIS DE PIRIDINAS 2,5-DISUSTITUIDAS

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Ángel del Blanco García

2023

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	
Piridinas: Importancia y métodos de síntesis.....	1
Activación C-H: De los métodos clásicos a los métodos modernos	6
Catálisis de oro	9
Catálisis por especies de oro (I).....	10
Actividad reciente del grupo de investigación.....	15
2.OBJETIVOS	17
3.DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
Síntesis de los reactivos de partida (3)	25
Optimización de las condiciones de la reacción de ozonólisis	30
Optimización de las condiciones de la reacción de condensación	33
Optimización de la secuencia ozonólisis/condensación	35
Optimización de las condiciones de reacción de condensación para generar la “ansa” piridina (5f).....	40
Síntesis de los derivados de ciclohexenona 6.	45
4.PARTE EXPERIMENTAL	49
Aspectos generales.....	51
Procedimiento experimental para la síntesis de 1-Bromoalquinos (1).	53
Caracterización de los 1-bromoalquinos sintetizados (1):.....	57
Procedimiento general para la síntesis de 1-bromociclopentenos (2).	58
Caracterización de los 1-bromociclopentenos sintetizados 2:	58

Procedimientos generales para las reacciones de derivatización de los bromociclopentenos.....	59
Procedimiento general para la reacción de metilación.	59
Caracterización de los derivados metilados (3).....	60
Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.	61
Caracterización de los derivados de la reacción de acoplamiento de Suzuki (3)...	61
Procedimiento general para la reacción de ozonólisis de los derivados ciclopenteno (4)	63
Caracterización de los productos 1,5-dicarbonilos de la reacción de ozonólisis (4).	63
Procedimiento general para la reacción de condensación para la formación de piridinas (5).	66
Caracterización de las piridinas obtenidas (5).....	67
Procedimiento general para la síntesis de ciclohexenonas (6).....	69
Caracterización de las ciclohexenonas (6).....	69
5. CONCLUSIONES.....	71
6. BIBLIOGRAFÍA	75

ABREVIATURAS

Ar	Arilo
BDE	Bond dissociation energy
Cat	Catalizador
d	Doblete
dd	Doble doblete
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilaminopiridina
equiv	Equivalente
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Éter dietílico
GF	Grupo funcional
GD	Grupo director
HFPI	Hexafluoro-2-propanol
Hz	Hertzios
NBS	N-Bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
Nu	Nucleófilo
M	Molar
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MCR	Multicomponent reaction
MHz	Mega hertzios
MW	Radiación de microondas
o.n.	Over night
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
r.t.	Room temperature

s	Singlete
T ^a	Temperatura
t	Tiempo
<i>t</i>	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	Ultravioleta
λ	Longitud de onda

1.INTRODUCCIÓN

Piridinas: Importancia y métodos de síntesis

La piridina es un compuesto N-heterocíclico con fórmula molecular C_5H_5N que contiene un átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 . El par de electrones no compartido del nitrógeno se sitúa en un orbital híbrido sp^2 del plano de la molécula, de manera que no cede su exceso de densidad electrónica al anillo, siendo un sistema aromático y de naturaleza básica débil ($pK_b=8,77$).^[1]

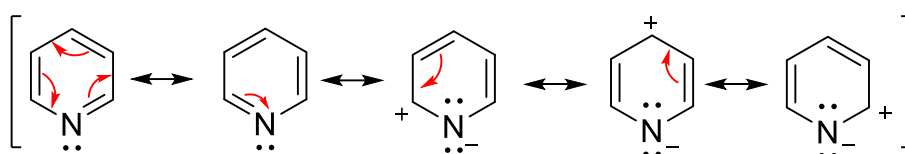


Figura 1: Formas canónicas de la molécula piridina.

Los compuestos que contienen piridina en su estructura se ven involucrados en muchas aplicaciones en diversos ámbitos químicos. Dentro de la química de coordinación, se emplean monopiridinas, bupiridinas y derivados como ligandos dadores para coordinar centros metálicos, proporcionando de esta manera catalizadores organometálicos eficientes. De la misma manera, estos motivos estructurales se encuentran involucrados en materiales, polímeros como la polivinil piridina, incluso en organocatálisis (DMAP y sus derivados). También juegan un papel muy importante en la actividad biológica de muchos productos naturales, como la vitamina B3 y B6, la nicotina, coenzimas NADP-NADPH y NAD-NADH involucradas en reacciones de oxido-reducción, además de formar parte productos pertenecientes a la familia de los alcaloides, antibióticos entre otros (*Figura 2*).^[2]

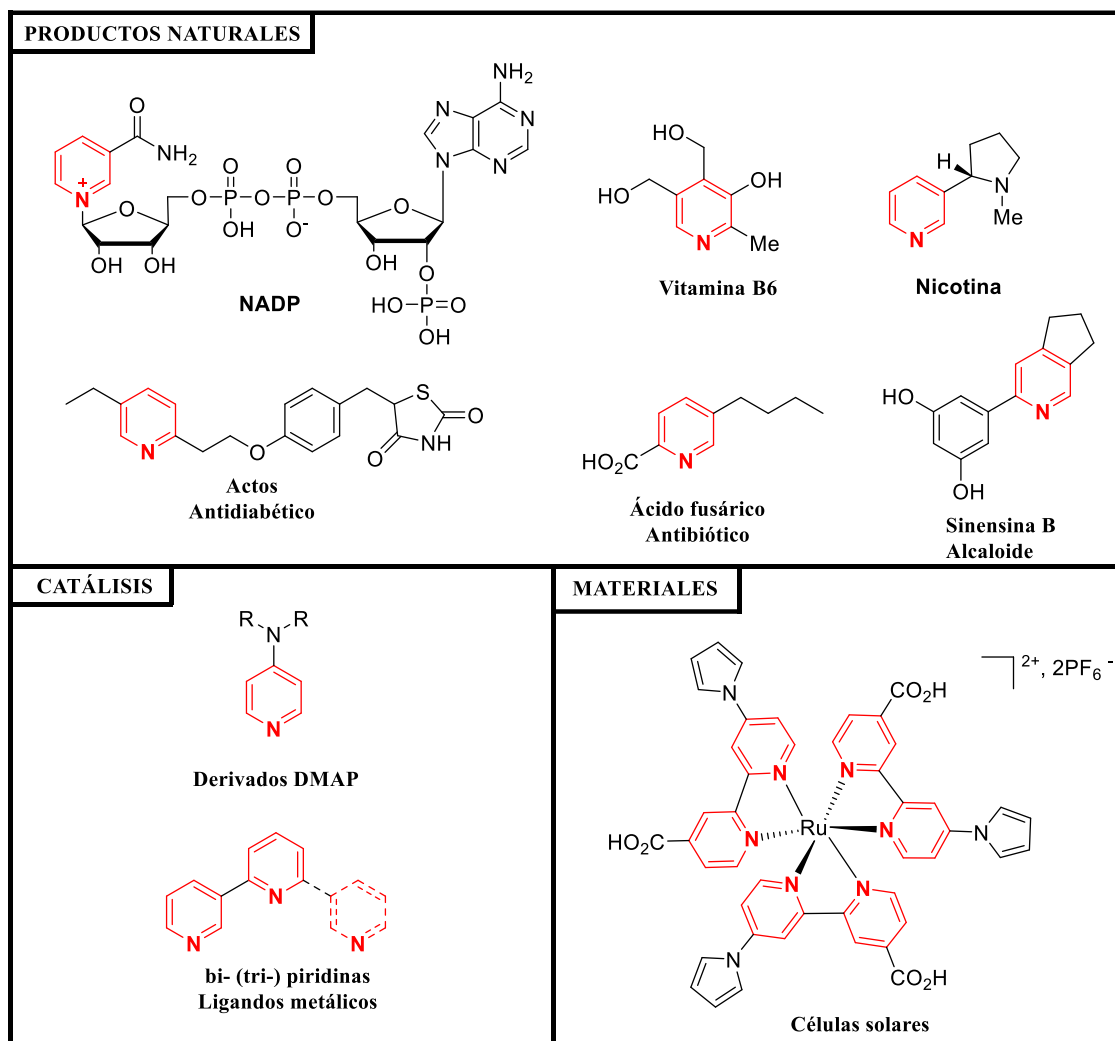


Figura 2: Algunos ejemplos de importancia de derivados de piridina en diversos ámbitos de la química.

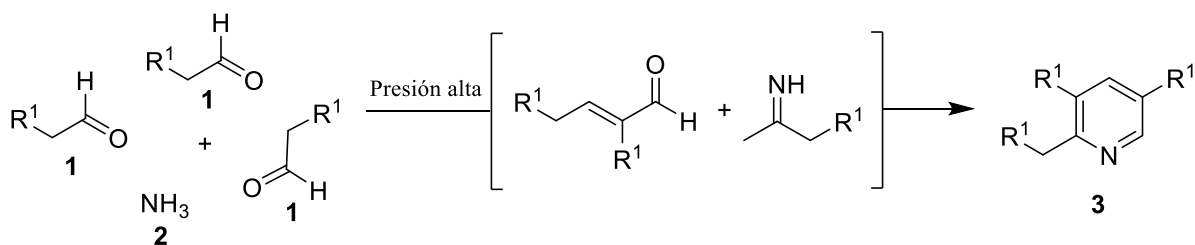
Desde el descubrimiento del núcleo de piridina en el año 1846 por Anderson, los métodos de síntesis de estos productos y sus análogos se han desarrollado enormemente.^[3] Para llevar a cabo la síntesis de piridinas, se pueden emplear dos métodos generales:

1. Funcionalización específica tardía de la molécula de piridina.
2. Construcción del anillo de piridina a partir de precursores funcionalizados.

Dentro del método de construcción de anillos de piridina a partir de precursores funcionalizados, las reacciones multicomponente (MCRs) se presentan como una

herramienta eficaz y sostenible en la síntesis orgánica debido a su sencillez metodológica. Esta estrategia sintética implica que al menos 3 componentes estén presentes desde el principio en el reactor químico. Estas reacciones multicomponente cuando se realizan en ausencia de catalizadores metálicos, resultan más interesantes al ser procesos más respetuosos con el medio ambiente y permitir el acceso a estructuras complejas en un solo paso de reacción.^[4]

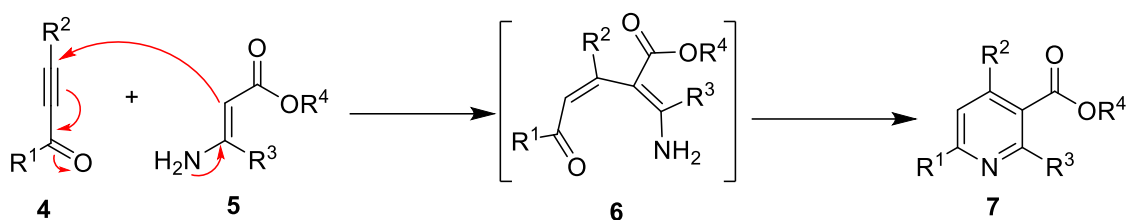
Dentro de estos métodos sintéticos se destaca la síntesis de piridinas **3** de Chichibabin (1906), empleando 3 equivalentes de aldehído enolizable **1** y amoníaco **2**.^[5]



Esquema 1: Esquema general de la síntesis de piridinas de Chichibabin.

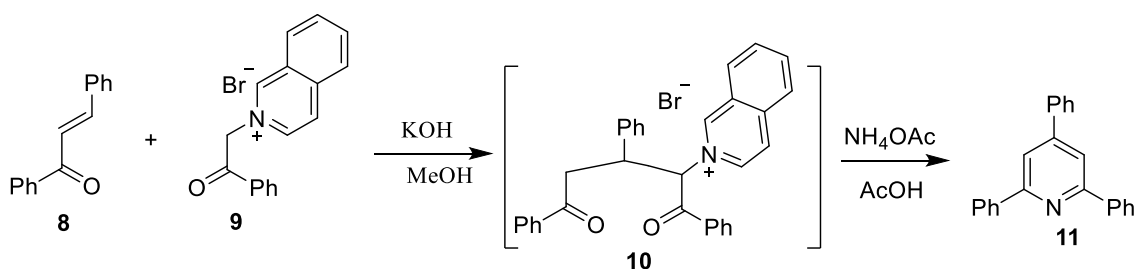
Estudios posteriores de Frank y Seven, demostraron que el empleo de exceso de amoníaco en la síntesis de piridinas de Chichibabin llevaba a la formación de piridinas 2,4,6-trisustituidas a través de un intermedio 1,5-dicarbonilo.^[6] Para estas nuevas condiciones, se emplearon, 1 equivalente de amoníaco, 1 equivalente de aldehído y 2 equivalentes de cetona enolizable.

Bohlmann y Rahtz en 1957 llevaron a cabo un método de síntesis de piridinas basado en la adición conjugada de un enaminoéster **5** a una alquinona **4**, seguida de una ciclodeshidratación térmica que conduce a piridinas 2,3,6-trisustituidas **7** (Esquema 2).^[7]



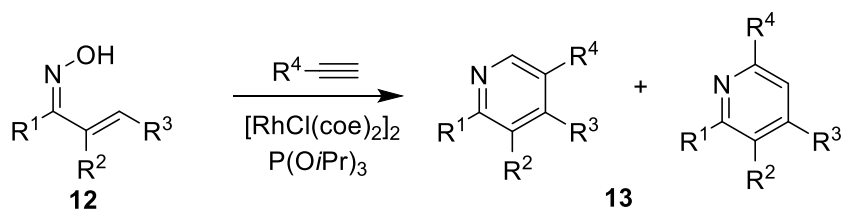
Esquema 2: Esquema general de la reacción de Bohlmann-Rahtz.

Otro método de síntesis importante fue el desarrollado por Kröhnke y Zecher para acceder a piridinas 2,4,6-trisustituidas **11** (Piridinas de Kröhnke) empleando bromuro de N-fenacil isoquinolinio **8** y chalcona **9** en medio básico, seguido de un tratamiento ácido en presencia de acetato de amonio, siendo la especie 1,5-dicarbonilo **10** el intermedio de la reacción (Esquema 3).^[8]



Esquema 3: Esquema general de la reacción de Kröhnke.

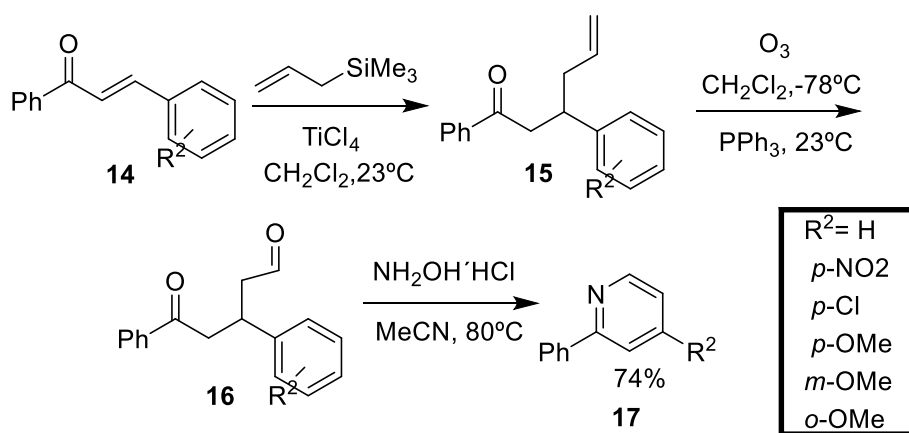
Por otro lado, se han descrito procesos de síntesis de piridinas catalizados por metales de transición. Son varios los metales de transición capaces llevar a cabo síntesis de derivados de piridina (cobre, paladio, zinc, cobalto, rodio, hierro), destacando la reacción de activación C-H desarrollada por Ellman, que emplea alquinos terminales y cetoximas α, β -insaturadas **12** como sustratos y catalizadores de rodio para obtener piridinas polisustituidas **13** (Figura 6).^[9]



Esquema 4: Esquema general de la reacción de Ellman.

En el presente Trabajo Fin de Máster se desarrolla la síntesis de piridinas 2,5-disustituidas **17**, empleando como reactivos de partida 1-bromoalquinos, llevando a cabo en la etapa final una reacción de condensación entre un intermedio 1,5-dicarbonílico y el clorhidrato de hidroxilamina.

En un trabajo reciente basado en una estrategia relacionada con la que se va a seguir en este Trabajo Fin de Máster, Rychnovsky describe la síntesis de piridinas 2,4-disustituidas y 2,3,4-trisustituidas en una secuencia sintética de 3 pasos (Esquema 5).^[10]



Esquema 5: Esquema general de la reacción de Rychnovsky.

La secuencia comienza empleando la chalcona **14** que se hace reaccionar con aliltrimetilsilano a través de la reacción de Hosomi-Sakurai, empleando como ácido de Lewis el tetracloruro de titanio para dar lugar a la correspondiente enona terminal **15**. Dicha enona terminal se oxidó mediante la reacción de ozonólisis empleando como reductor trifenilfosfina para generar el intermedio 1,5-

dicarbonilo **16**. Finalmente, la reacción de ciclación final se llevó a cabo empleando clorhidrato de hidroxilamina a elevadas temperaturas para obtener la correspondiente piridina **17**.

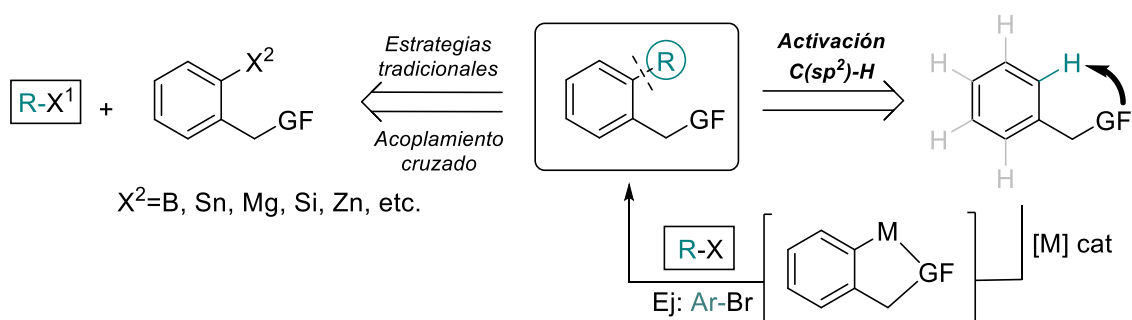
Activación C-H: de los métodos clásicos a los métodos modernos

El creciente avance en el desarrollo de nuevos tipos de reactividad en química orgánica ha conducido al descubrimiento de nuevos tipos de estrategias de síntesis no convencionales.^[11,12] Los avances tanto en las reacciones catalizadas por metales de transición, como las reacciones de acoplamiento cruzado y las reacciones de metátesis de olefinas, han reestructurado las funcionalidades anteriormente definidas como inertes, en nuevos centros potencialmente reactivos, simplificando así las estrategias de construcción de los enlaces C—C.^[13]

Dentro de estas nuevas estrategias de síntesis, la activación de enlaces C—H catalizada por metales de transición se presenta como uno de los métodos más prometedores para la generación de nuevas funcionalidades, destacando la formación de enlaces C—C. Dentro de la estrategia de activación C—H, se distingue entre activación C(sp²)—H y activación C(sp³)—H.^[14]

La activación de enlaces C(sp²)—H (Esquema 6) se presenta como un método alternativo a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición desarrolladas a partir de la década de los 70, y por las que fueron galardonados con el Premio Nobel en el año 2010 los profesores Heck, Negishi y Suzuki.^[15] Sin embargo, estas reacciones de acoplamiento cruzado requieren de un paso previo de prefuncionalización del enlace C—H para interactuar con el catalizador de metal de transición y generar el intermedio organometálico. La activación C(sp²)—H se postula

como un método dominante al permitir la generación de ese intermedio organometálico sin necesidad de una previa funcionalización del enlace C—H.



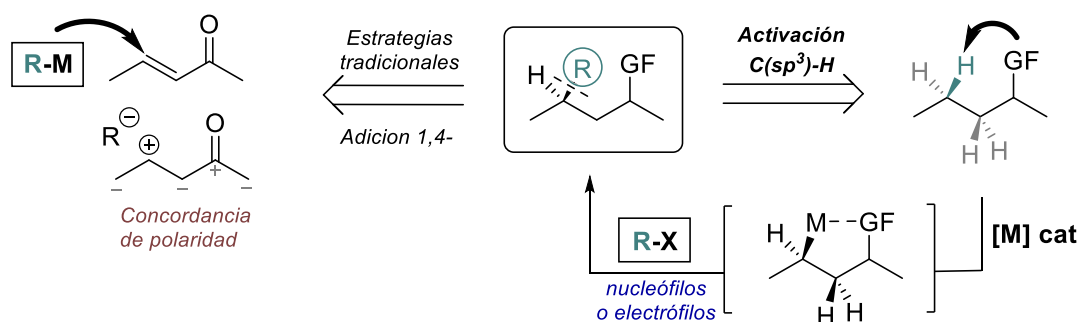
Esquema 6: Esquema general de la formación de enlaces C—C a través de la estrategia de acoplamiento cruzado (izquierda) y la activación $C(sp^2)$ —H (derecha).

En comparación con los enlaces $C(sp^2)$ —H, la activación de los enlaces $C(sp^3)$ —H catalizada por metales de transición es un proceso más desafiante debido a:^[16]

1. La mayor flexibilidad de los sustratos alifáticos provoca una disminución de la entropía al formarse el intermedio ciclometalado.
2. Las reacciones de β -eliminación de hidruro que caracterizan a los sustratos alifáticos compiten con las reacciones de inserción C—H dificultando la formación de enlaces C—C.
3. Además de los problemas de regioselectividad a la hora de discernir entre los diferentes enlaces C—H de un sustrato, el empleo de sustratos proquirales y la naturaleza tetraédrica de los átomos de carbono sp^3 , plantean problemas adicionales de estereoselectividad.

En el Esquema 7 se presenta la activación de enlaces $C(sp^3)$ —H como una alternativa importante a los métodos tradicionales de adición conjugada asimétrica que requiere de nucleófilos organometálicos reactivos que coincidan con un electrófilo carbonado

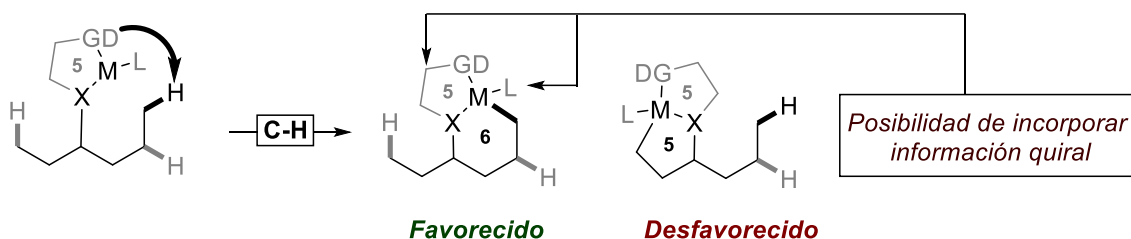
adecuado (concordancia de polaridad). Sin embargo, en los procesos de activación $C(sp^3)-H$, el intermedio metalado puede ser atrapado tanto por especies electrófilas como nucleófilas, sin necesidad de que haya una concordancia de la polaridad entre las especies, característica de los métodos tradicionales. Esta característica particular de la activación $C(sp^3)-H$ permite ampliar el abanico de sintones potencialmente reactivos y tener una mayor flexibilidad a la hora de plantear diferentes estrategias de síntesis.^[17]



Esquema 7: Esquema general de la formación de enlaces $C-C$ a través de la adición 1,4- (izquierda) y la activación $C(sp^3)-H$ (derecha).

Retomando los problemas de regioselectividad que plantea esta estrategia, la capacidad de distinguir estos enlaces $C-H$ de gran similitud sigue siendo un reto importante.

La ausencia de diferencias estéricas y electrónicas entre estos enlaces $C-H$ ha impedido el desarrollo de catalizadores regioselectivos. Una técnica en desarrollo que trata de superar este problema se basa en jugar con la distancia entre un enlace $C-H$ objetivo y un grupo funcional coordinante (grupo director). Además, también es necesario tener en cuenta la geometría y estabilidad del estado de transición metalacíclico en esta activación dirigida del enlace $C-H$ (Esquema 8), pudiendo así jugar con el diseño de los grupos funcionales para generar metalaciclos más estables y poder acceder a distintos enlaces $C-H$ dentro de una misma molécula.^[18]

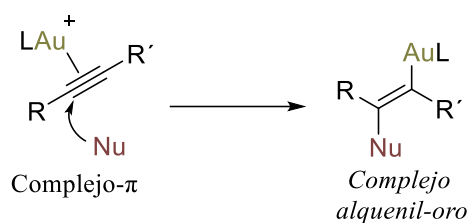


Esquema 8: Esquema general de la estabilidad de los metalaciclos intermedios generados por los grupos funcionales adyacentes y su desempeño en la activación de enlaces C—H.

Aunque son muchos los metales de transición que llevan a cabo reacciones de activación C(sp³)—H, (siendo el paladio el más estudiado por sus grandes prestaciones)^[19] en este Trabajo Fin de Máster se describirá de manera extendida las reacciones de activación C—H catalizadas por oro.

Catálisis de oro

Las reacciones catalizadas por oro no tomaron relevancia en el campo de la síntesis orgánica hasta finales del siglo XX, debido principalmente a la falsa creencia de su débil reactividad en catálisis homogénea. Diversos estudios han demostrado que los complejos que forma el oro con sustratos que contienen enlaces múltiples presentan elevadas energías de unión en comparación con otros complejos de metales de transición, haciendo de él un especialista en llevar a cabo transformaciones con una elevada selectividad.^[20] Dentro del campo de la catálisis homogénea, la mayoría de las transformaciones en las que se ve involucrado el oro, se basan en una activación electrofílica de un enlace múltiple (generalmente un alquino), generando complejos- π (Esquema 9).^[21]



Esquema 9: Activación de un alquino con complejo de oro.

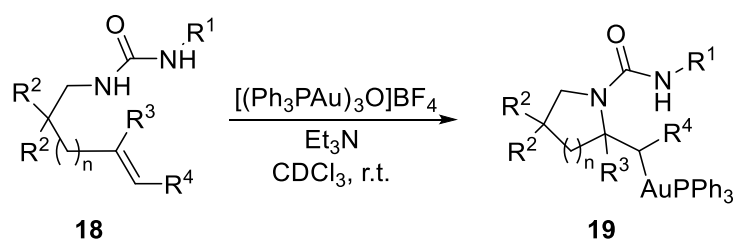
La coordinación del oro al enlace múltiple (Esquema 9) provoca una disminución de la densidad electrónica, permitiendo que se puedan llevar a cabo ataques nucleofílicos.

Catálisis por especies de oro (I)

Aunque también se conoce la utilidad sintética de los complejos de oro (III), la gran mayoría de transformaciones en las que se ve involucrado el oro implican complejos de oro (I).^[22]

Cómo se ha comentado más arriba, los complejos de oro (I) coordinan específicamente sustratos insaturados, destacando alquenos, alquinos y alenos.

En particular, los complejos catiónicos de oro (I) con alquenos son importantes para su funcionalización mediante la incorporación de un nucleófilo, principalmente un heteroátomo, como es el caso de aminoauración intramolecular de alquenos descrita por Toste (Esquema 10).^[23]

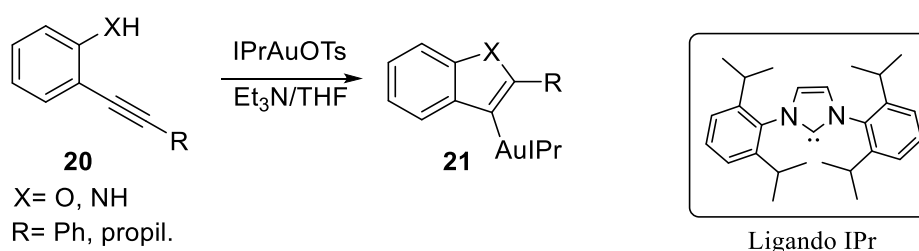


Esquema 10: Reacción de aminoauración de Toste.

Por otra parte, los métodos basados en la activación de alquinos empleando complejos de oro (I) resultan más atractivos y su investigación ha experimentado un empuje importante

este siglo. Se han descrito complejos π alquino-oro (I) tanto neutros como catiónicos.^[24] Estos últimos poseen una reactividad mayor y se ven involucrados en reacciones de adición nucleófila.

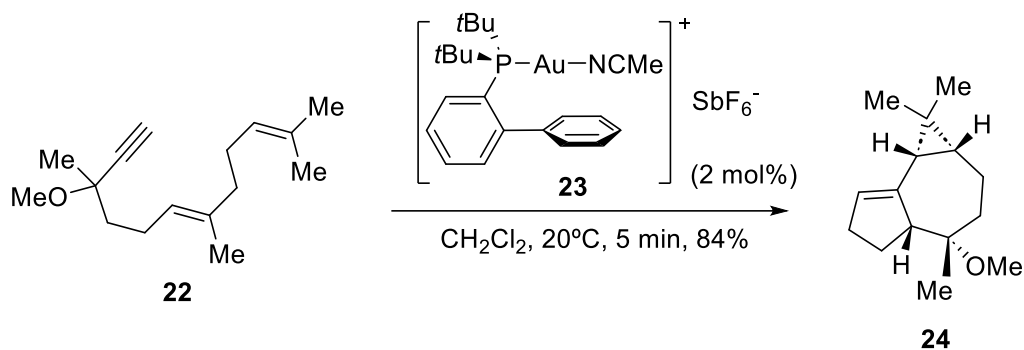
De este modo, los nucleófilos reaccionan con los complejos π alquino-oro (I) para generar nuevas especies vinil auradas. Por ejemplo, se han descrito reacciones de ciclación de orto-alquínil fenoles y anilinas derivadas catalizadas por complejos de oro (I) con el ligando IPr (Esquema 11).^[25]



Esquema 11: Esquema general de la reacción de ciclación de *o*-alquínilfenoles y anilinas derivadas.

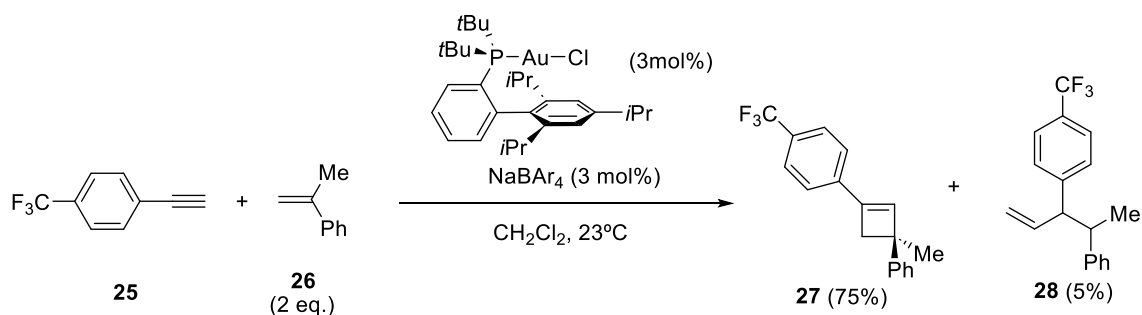
Cuando la reacción presenta el resto R fenilo, se puede aislar la especie intermedia aurada en presencia de una base, mientras que por el contrario cuando el resto R es alifático no se pudo aislar el intermedio aurado, siendo la reacción de protodesmetalación favorecida. En esta reacción el ataque nucleófilo ocurre fuera de la esfera de coordinación del oro, por ataque directo a un átomo de carbono del alquino.

En cuanto a la formación de enlaces C—C por activación electrófila de alquinos, Echavarren describió un nuevo proceso de cicloisomerización de eninos **22** catalizada por oro (I) (Esquema 12). El empleo de catalizadores novedosos con ligandos diarilfosfina **23** en estas transformaciones puso de manifiesto el gran potencial sintético de esta reacción.^[27]



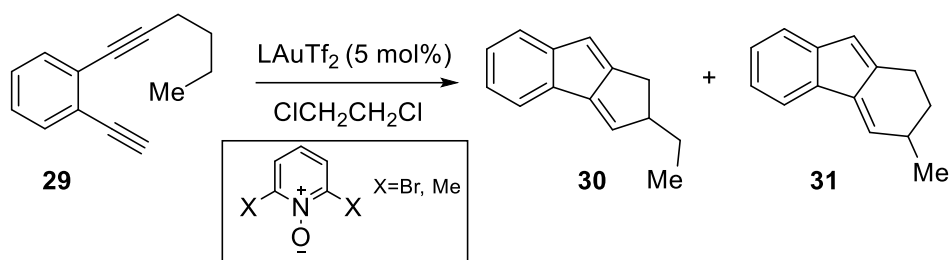
Esquema 12: Reacción de cicloisomerización de eninos con complejos de oro (I) con ligandos tipo diarilfosfina.

De la misma manera, Echavarren también documentaría la reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alquinos **25** y alquenos **26** (Esquema 13).^[28]



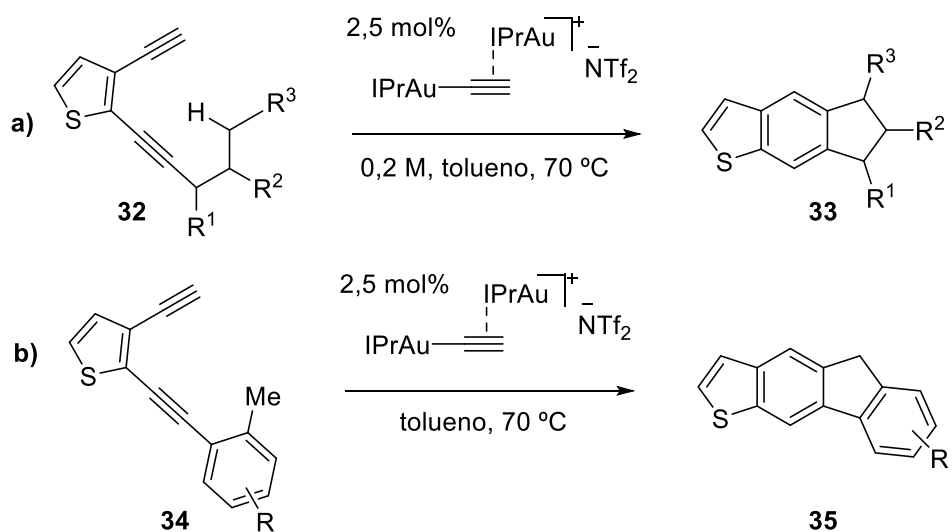
Esquema 13: Reacción intermolecular de cicloadición [2+2] de alquinos y alquenos.

Zhang y su grupo reportaron la transformación intramolecular de cadenas alquílicas unidas a diinos aromáticos **29**, mediante la activación del enlace $\text{C}_\beta(\text{sp}^3)\text{—H}$ de la cadena alquílica, a través de un vinilideno de oro, generando estructuras tipo fulveno **30** y **31**.^[29]



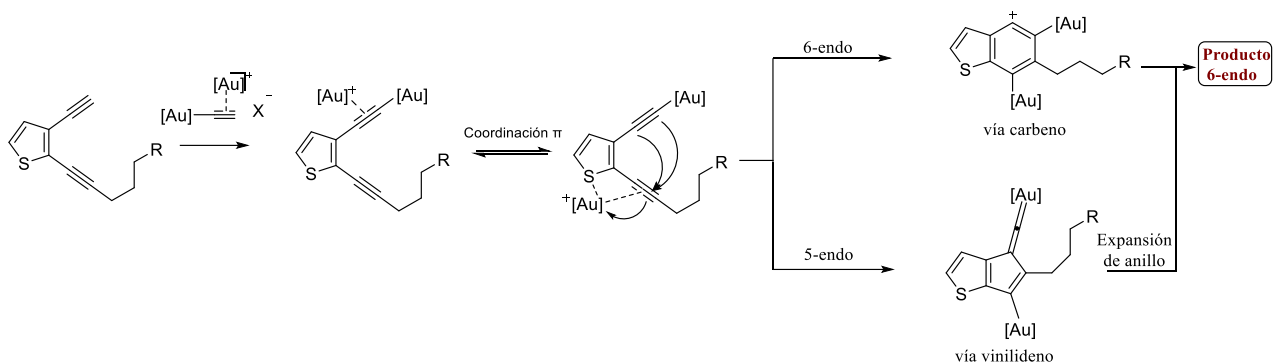
Esquema 14: Transformación intramolecular de cadenas alquílicas unidas a diinos aromáticos.

Basados en los resultados computacionales de Zhang, que informó de una ruta de bifurcación en la ciclación de diinos, Hashmi y su grupo reportaron de una reacción de cicloisomerización empleando catálisis dual de oro de 2,3-dietinilitiofenos con un triple enlace terminal **32**, **34**, que producen indanotiofenos **33** (Esquema 14a) y fluoreniltiofenos **35** (Esquema 14b).



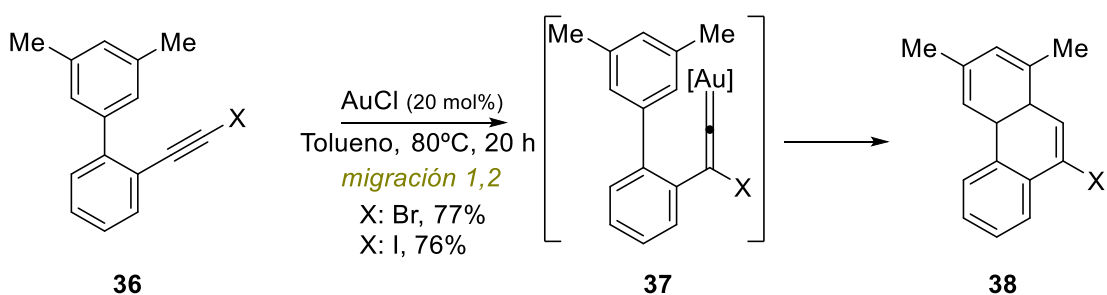
Esquema 15: Reacción de cicloisomerización de 2,3-dietinilitiofenos.

La variación del esqueleto del sistema diino abre un nuevo camino para la activación intramolecular de enlaces C(sp³)—H. Los cálculos computacionales avalan por primera vez tanto la activación dual σ , π como la ciclación 6-endo de un diino (Esquema 16).



Esquema 16: Posibles intermedios carbeno y vinilideno a través de los que evoluciona la reacción de cicloisomerización.

En cuanto a los intermedios a través de los cuales se producen estas transformaciones empleando catalizadores de oro (I) se destacan en primer lugar los vinilidenos de oro (I). Las especies vinilideno estabilizadas por formación de complejos con metales de transición han sido utilizadas frecuentemente en síntesis orgánica.^[30] La isomerización acetileno-vinilideno conlleva un reagrupamiento 1,2 de hidrógeno, siendo la especie vinilideno termodinámicamente menos estable.^[31] Fürstner y su grupo de investigación describieron la síntesis de 9-halofenantrenos **38** (Esquema 17). En esta transformación que implica cloruro de oro como catalizador, el producto final obtiene a través de una migración 1,2 de halógeno que se explica mejor al asumir una especie vinilideno metálico **37** como intermedio reactivo.^[32]



Esquema 17: Migración 1,2 de halógeno en la síntesis de 9-halofenantrenos.

Asimismo, los intermedios basados en carbenos de oro se postulan como intermedios comunes en síntesis orgánica. Fürstner y Davies describieron la interacción y unión de carbenos de oro (I). La unión metal-carbono se explica por una interacción entre un carbeno en estado singlete con donación σ del ligando al metal, junto con una retrodonación π del metal al ligando, por tanto, el par de electrones en el orbital de enlace π se encuentra principalmente en el metal, confiriendo un carácter electrofílico a este tipo de complejos carbeno (Figura 3).

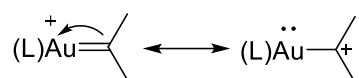
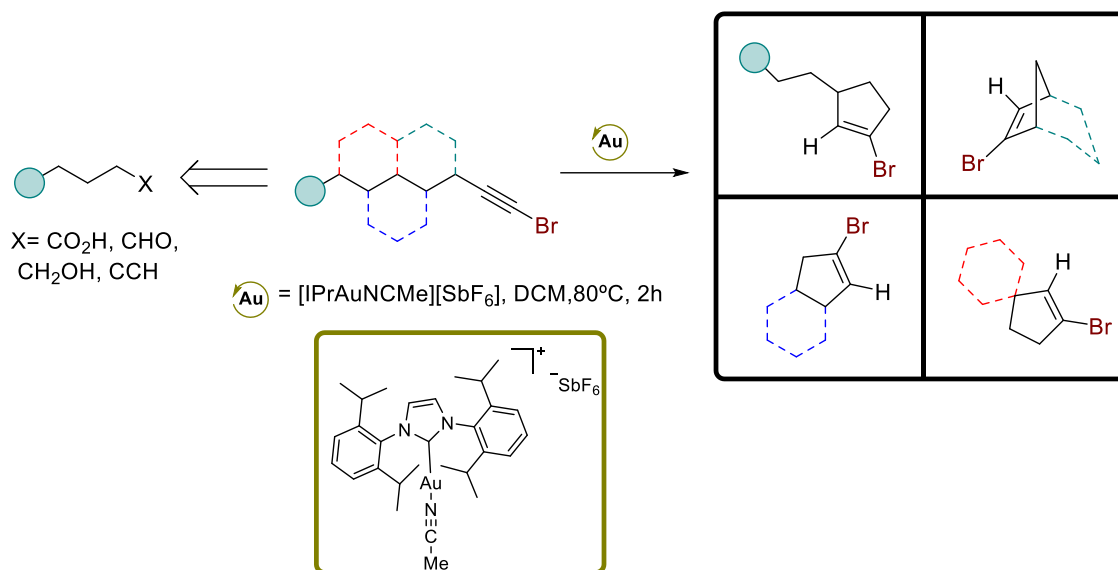


Figura 3: *Formas resonantes que ilustran el carácter dual del carbeno y carbocatión de oro unido a un átomo de carbono divalente.*

Actividad reciente del grupo de investigación

A lo largo de la última década, el grupo concentró su esfuerzo en la búsqueda de nuevas reacciones de activación electrófila de sistemas insaturados catalizados por complejos de oro (I).^[33]

Recientemente, el grupo de investigación informó de una reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos empleando catalizadores de oro (I) mediante la activación de enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{---H}$ (Esquema 18).^[34] El empleo de 1-bromoalquinos de distinta naturaleza, permitía generar de manera regio- y estereoselectiva los correspondientes derivados de bromociclopenteno. El empleo del catalizador $[\text{IPrAuNCMe}][\text{SbF}_6]$ (Esquema 18) permite acceder a estos derivados, al generar este tipo de ligandos NHC (carbeno N-heterocíclico) impedimentos estéricos que permiten generar selectividad en esta reacción.



Esquema 18: *Reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos empleando catalizadores de oro (I).*

Cabe destacar que los 1-bromoalquinos pueden ser sintetizados fácilmente a partir de alquinos terminales y aldehídos, siendo los aldehídos sintetizados a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes. El mecanismo propuesto a través del cual se produce esta transformación es una inserción $\text{C}(\text{sp}_3)\text{—H}$ concertada que involucra un intermedio vinil-catiónico estabilizado por oro.

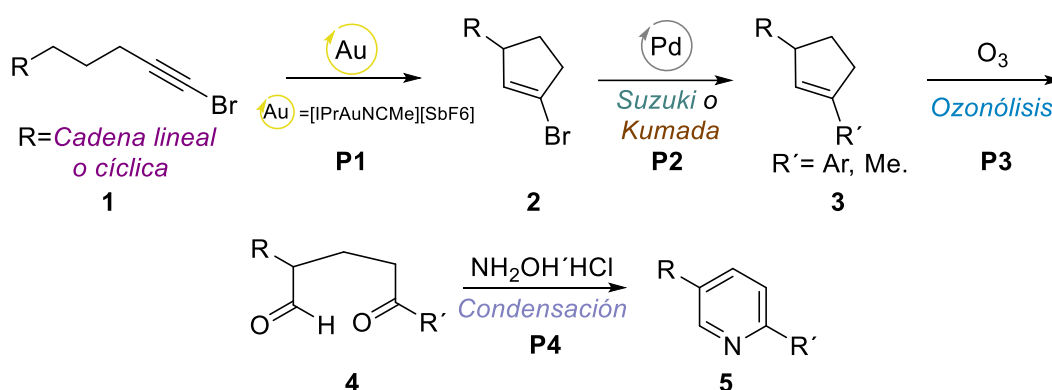
Estos bromociclopentenos son sustratos adecuados para realizar reacciones de derivatización, al presentar un enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—Br}$ potencialmente reactivo (reacción de Suzuki, Sonogashira, etc.).

2.OBJETIVOS

Como se comentó anteriormente, el estudio más reciente del grupo de investigación aborda la síntesis de derivados de 1-bromociclopenteno **2** partiendo de 1-bromoalquinos **1** empleando el catalizador de oro (I) ([IPrAuNCMe][SbF₆]) a través de una reacción de cicloisomerización.

Con el objetivo de encontrar aplicaciones sintéticas de interés en la que esta reacción de cicloisomerización cobrara protagonismo, se decidió llevar a cabo la síntesis de piridinas 2,5-disustituidas **5** empleando como reactivos de partida 1-bromoalquinos **1**.

A continuación, se presenta el esquema general de la ruta sintética seleccionada para llevar a cabo la síntesis de piridinas 2,5-disustituidas **5** (Esquema 1):

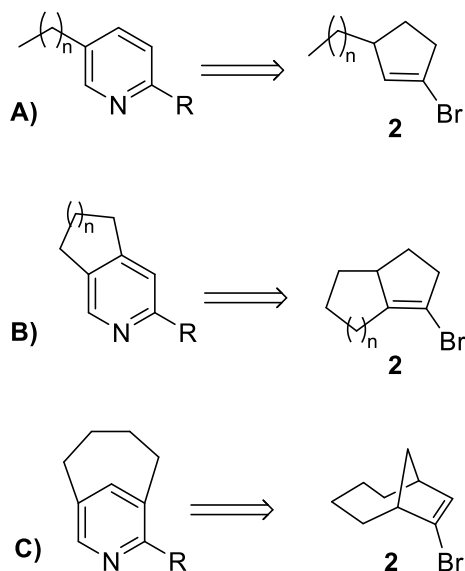


Esquema 1: Secuencia sintética diseñada para la síntesis de piridinas 2,5-disustituidas.

Siguiendo la secuencia de reacción propuesta, en el primer paso **P1** se llevará a cabo la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos **1** en 1-bromociclopentenos **2** empleando el catalizador de oro (I) [IPrAuNCMe][SbF₆]. Para ello se emplearán diferentes tipos de 1-bromoalquinos **1** lineales y cíclicos que generarán 3 tipos diferenciados de 1-bromociclopentenos **2**:

- 1-bromociclopentenos lineales **2** que generarían piridinas sencillas (Esquema 2A).

- 1- bromociclopentenos bicíclicos fusionados **2** que generarían piridinas fusionadas (Esquema 2B).
- 1- bromociclopentenos bicíclicos fusionados **2** que generarían ansa-piridinas (Esquema 2C).

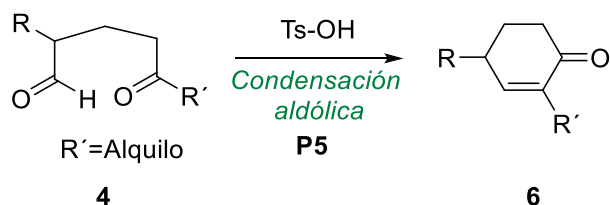


Esquema 2: Diferentes 1-bromociclopentenos empleados.

El siguiente paso de reacción **P2** consistirá en una reacción de funcionalización del enlace $C(sp^2)-Br$, empleando para ello la reacción de Suzuki, si el objetivo es introducir un resto aromático, o por el contrario se empleará la reacción de Kumada, si se quiere introducir un resto alquílico utilizando un reactivo organomagnesiano, para generar los derivados de ciclopenteno **3**. El paso de reacción **P3** consistirá en generar un compuesto 1,5-dicarbonilo **4** mediante la ruptura oxidativa del doble enlace, a través de una reacción de ozonólisis. El paso final de reacción **P4** será una etapa de condensación empleando el clorhidrato de hidroxilamina para formar la piridina 2,5-disustituida final **5**.

También se llevará a cabo la optimización de la etapa de condensación **P4**. En particular, la síntesis del producto “ansa” piridina **5f** requerirá de una optimización aparte.

Aprovechando que en el paso de reacción **P3**, se puede llevar a cabo la introducción de un resto alquílico empleando la reacción de Kumada, se probará a llevar a cabo una reacción de condensación aldólica **P5** para generar los correspondientes derivados de ciclohexenona **6** a partir de los derivados 1,5-dicarbonilo (Esquema 3).



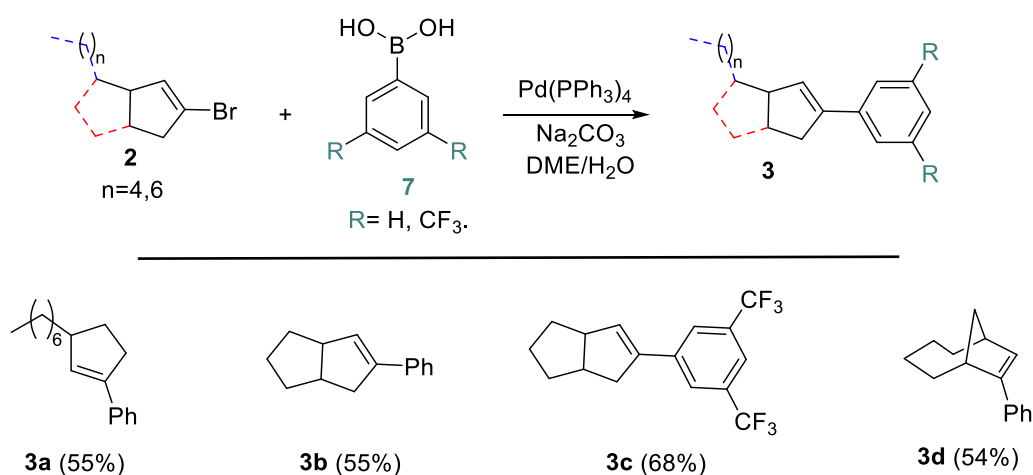
Esquema 3: *Reacción de condensación aldólica propuesta.*

3.DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de los reactivos de partida (3)

Como se ha comentado en la sección de objetivos, una vez que se llevó a cabo la reacción de cicloisomerización **P1** empleando el catalizador de oro [IPrAuNCMe][SbF₆] (Esquema 1) y se obtuvieron los correspondientes bromociclopentenos **2**, el siguiente paso en la secuencia sintética sería la funcionalización del enlace C(sp²)-Br. Teniendo en cuenta los derivados de piridina que se querían obtener, se eligió llevar a cabo la funcionalización del enlace C(sp²)-Br mediante las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (Esquema 4) y Kumada (Esquema 5).

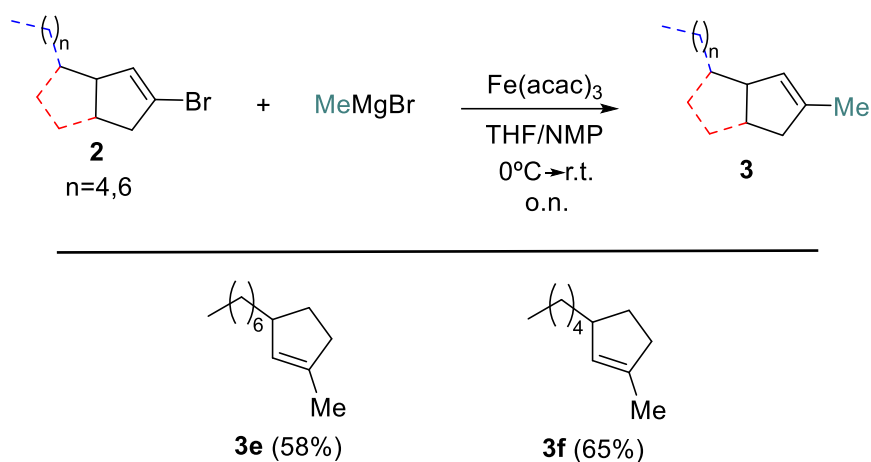
Para instalar el sustituyente arilo en el enlace C(sp²)-Br se decidió emplear la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura empleando Pd(PPh₃)₄ como catalizador, Na₂CO₃ como base, y una mezcla de DME/H₂O como disolvente a reflujo.^[35] Se llevó a cabo la reacción para una serie de derivados de 1-bromociclopenteno **2** obteniéndose buenos resultados (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis de los compuestos **3** empleando la reacción Suzuki-Miyaura.

De la misma manera, se empleó una variante de la reacción de Kumada descrita por Cahiez que emplea catalizadores de hierro en lugar de catalizadores de níquel (Esquema

5).^[36] El uso de NMP como co-disolvente es esencial en esta variante de reacción estabilizando la especie organometálica de hierro (intermedio catalítico real).



Esquema 5: Síntesis de los compuestos 3 empleando la reacción de Kumada.

Se analizarán los espectros de ¹H-RMN para la reacción de formación de los derivados 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno (**3e**) (Figura 2) y (3-heptilciclopent-1-en-1-il)benzeno (**3a**) (Figura 3) a partir del derivado 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (**1a**) (Figura 1). En el espectro de ¹H-RMN del compuesto 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (**1a**) (Figura 1) se observa un cuatriplete a 5,80 ppm correspondiente al hidrógeno del carbono 2, señal característica que evidencia su formación.

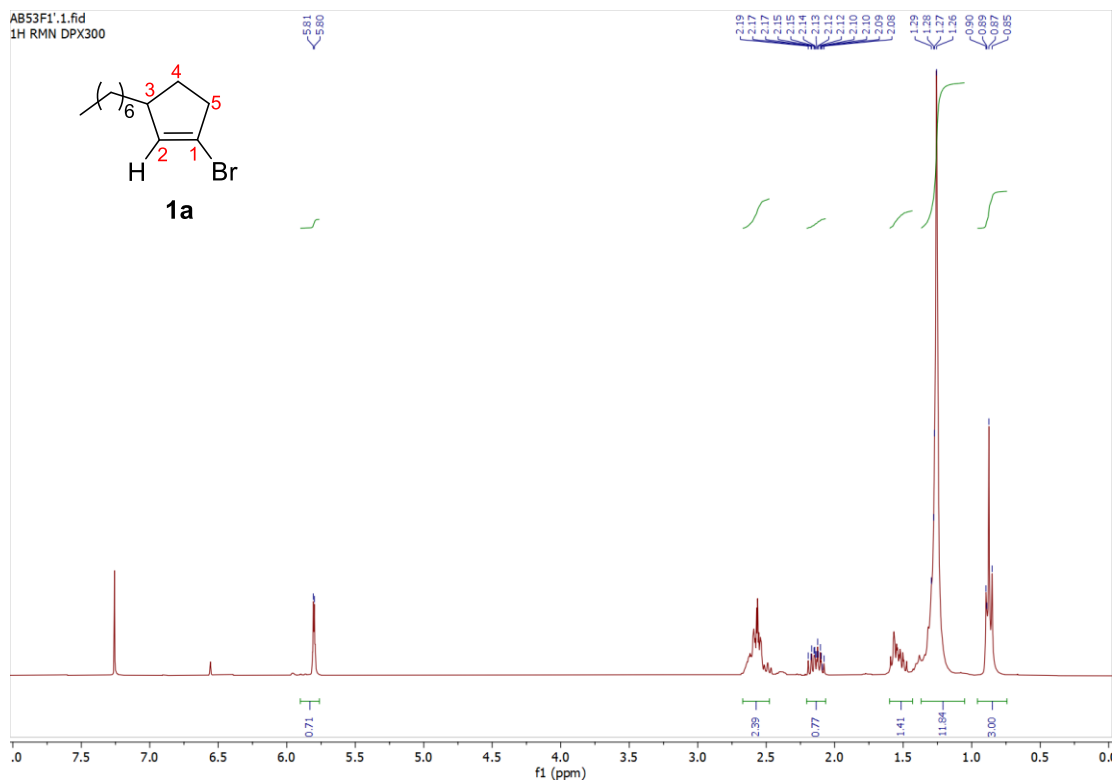


Figura 1: Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno **1a**.

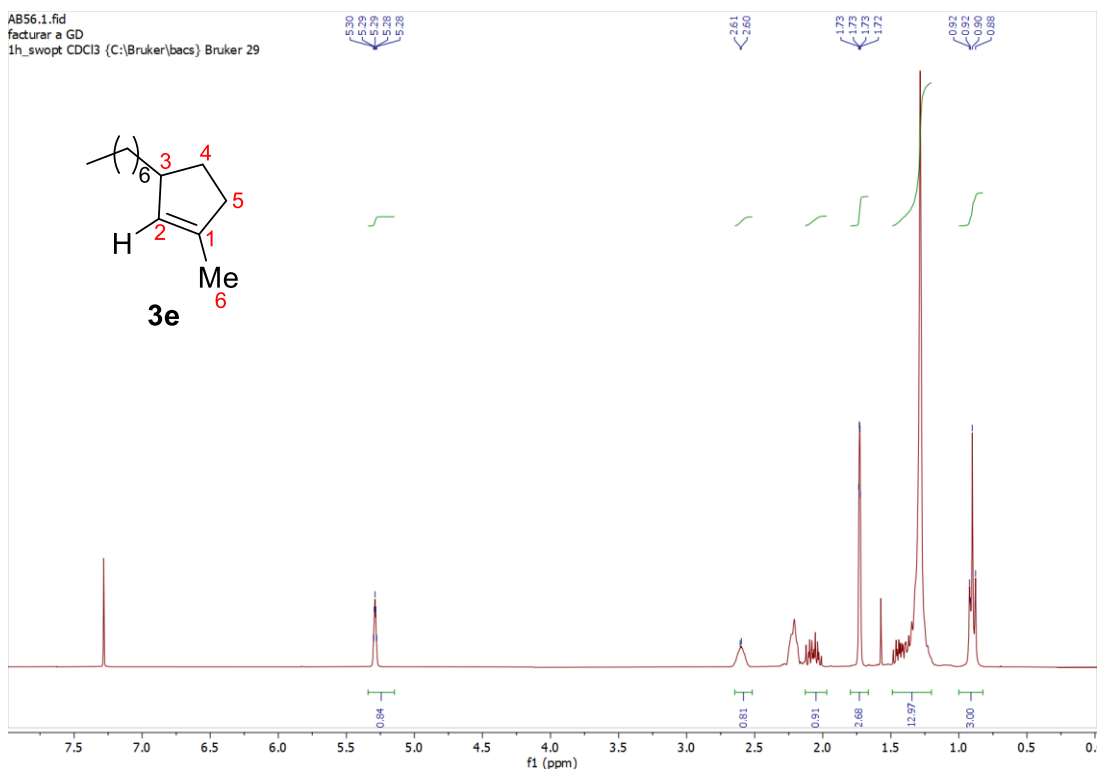


Figura 2: Espectro de ^1H -RMN del 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno (**3e**).

En el espectro ^1H -RMN del producto 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno (**3e**) (Figura 2) obtenido mediante la reacción de Kumada a partir del compuesto 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (**1a**) se observan señales características que evidencian su formación. Se observa en primer lugar que la señal del hidrógeno del carbono 2 a 5,29 ppm está más apantallada que la misma señal del derivado (**1a**) debido a la pérdida del bromo, el cual generaba una señal del hidrógeno del carbono 2 más desapantallada a 5,80 ppm. Por otro lado, se observa un singlete a 1,73 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondiente al grupo metilo introducido en la posición del carbono 1.

En la figura 3 se encuentra el espectro ^1H -RMN del compuesto (3-heptilciclopent-1-en-1-il) benceno **3a** sintetizado mediante la reacción de Suzuki a partir del compuesto 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (**1a**).

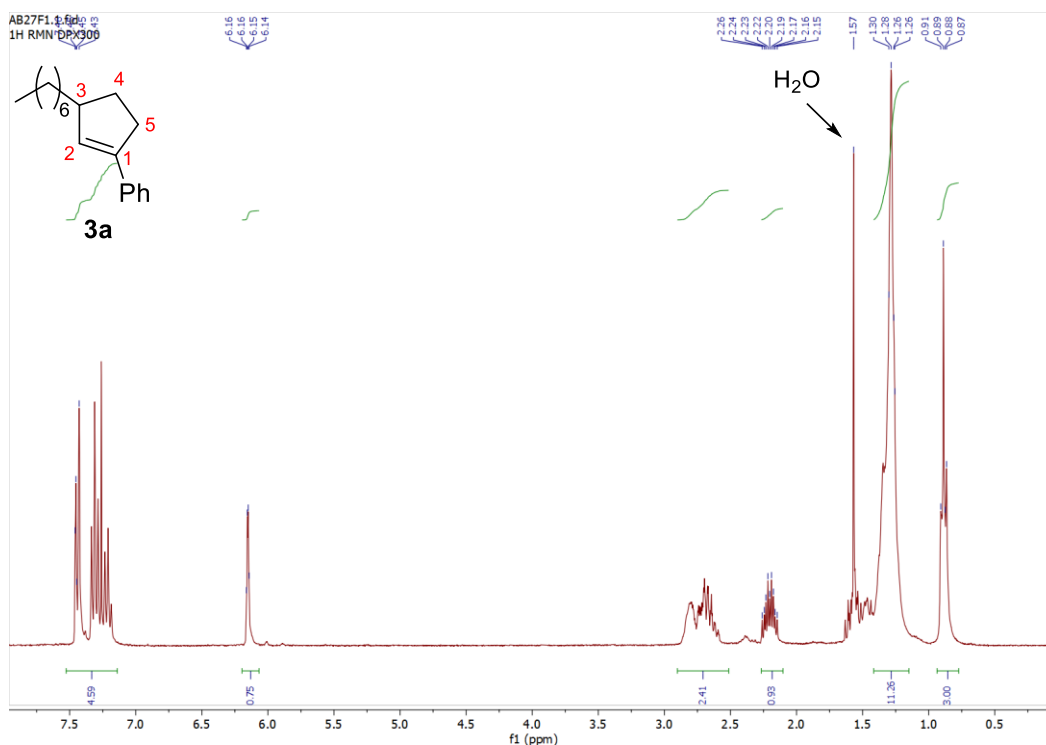
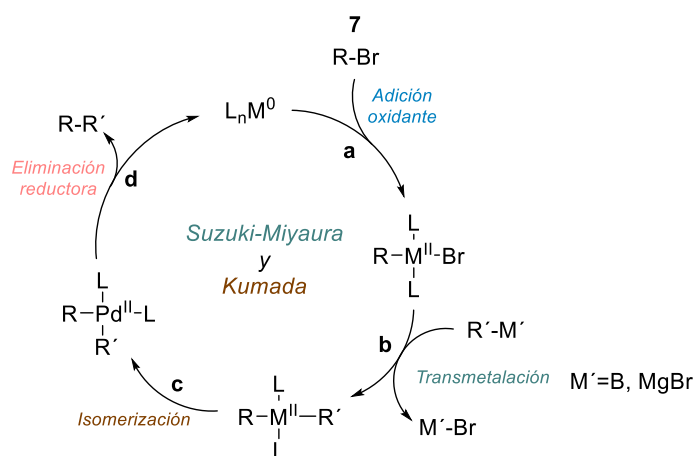


Figura 3: Espectro de ^1H -RMN del 3-(heptilciclopent-1-en-1-il)benceno (**3a**).

Se observan unas señales características que evidencian su formación. En primer lugar, se observa un multiplete a 7,35 ppm correspondiente al grupo fenilo introducido en el

carbono 1. También se observa la señal del hidrógeno del carbono 2 a 6,16 ppm más desapantallada que la correspondiente señal del compuesto **1a** por el efecto del grupo fenilo.

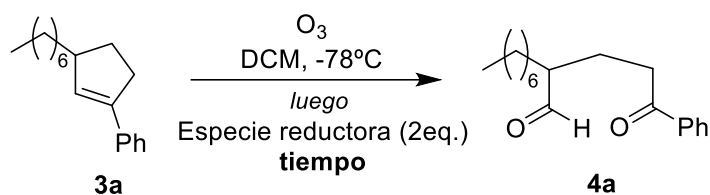
En el Esquema 6 se propone un mecanismo general simplificado para ambas reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki y de Kumada. La primera etapa del ciclo catalítico **a**, es la adición oxidante del bromociclopenteno (**2**) al catalizador metálico. En la segunda etapa de transmetalación **b**, tiene lugar el intercambio del bromo por el resto R' que porta la especie organometálica R'-M' (Siendo M'= B en la reacción de Suzuki Miyaura y M'=MgBr en la reacción de Kumada). Cabe destacar que cuando la reacción se lleva a cabo con especies organometálicas R'-M' con el grupo R' electrón-atractor, el rendimiento aumenta considerablemente, como podemos observar en el compuesto sintetizado **3c** (Esquema 4). La etapa **c** del ciclo trata de una isomerización, en la que los sustituyentes se colocan en disposición **syn**, para que la etapa final **d** de eliminación reductora tenga lugar, obteniéndose el producto de acoplamiento cruzado R-R' y la especie catalítica regenerada L_nM⁰.



Esquema 6: Ciclo catalítico general para las reacciones de Suzuki y Kumada.

Optimización de las condiciones de la reacción de ozonólisis

Para la reacción de ozonólisis (Esquema 1, P3) fue necesaria realizar una optimización, tanto del tiempo de reacción, como de la especie reductora empleada. Para realizar esta optimización, se empleó como sustrato modelo el (3-heptilciclopent-1-en-1-il) benceno **3a**.



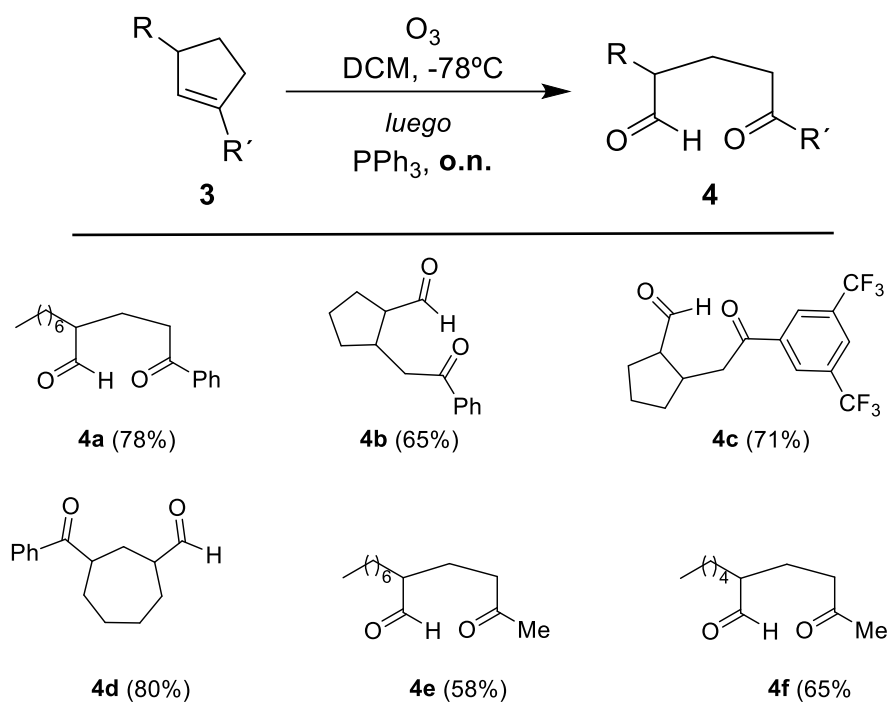
ENTRADA	Especie reductora	Tiempo	Rendimiento
1	Me ₂ S	o.n.	62%
2	PPh ₃	5 h	38%
3	PPh ₃	8 h	57%
4	PPh₃	o.n.	78%
5	Piridina	3 min	—

Tabla 1: Optimización de condiciones de la reacción de ozonólisis.

Como se observa en la Tabla 1, se realizó una optimización de las condiciones de reacción empleando diferentes especies reductoras. La primera prueba que se realizó fue empleando Me₂S como reductor (**Entrada 1**), obteniéndose el producto **4a** con un rendimiento moderado del 62%. Aunque la purificación se realizó con una simple extracción líquido-líquido, eliminando el DMSO generado, se decidió probar con otras especies reductoras para ver si había mejoras en el rendimiento. Dussault ha descrito que la reacción empleando piridina como reductor transcurre muy eficazmente a través de

peróxidos zwitteriónicos.^[37] Sin embargo, con este tipo de sustratos no condujo al producto esperado (**Entrada 5**). Por último, se probó PPh₃ como reductor. Tras variar el tiempo de reacción, se observó que el mayor rendimiento se obtenía empleando las condiciones de la **Entrada 4**.

Una vez optimizada la reacción, se llevó a cabo la síntesis de una serie de derivados 1,5-dicarbonilo **4** (Esquema 7). Como se puede observar, en todos los casos se obtuvieron rendimientos entre moderados y buenos. Se han utilizado sustratos modelo de diferente naturaleza. Así, los derivados monocíclicos conducen a compuestos dicarbonílicos lineales que, a su vez, darán lugar a piridinas simples 2,5-disustituidas. Por su parte, los derivados bicíclicos producen compuestos dicarbonílicos cíclicos con disposición relativa 1,2 o 1,3 dependiendo de si el biciclo inicial es fusionado o puente. A su vez, estos dicarbonilos cíclicos conducirían a piridinas bicíclicas fusionadas o a las exóticas ansa-piridinas.



Esquema 7: Compuestos 1,5-dicarbonilo **4** sintetizados.

Se llevará a cabo un análisis de las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN más características del reactivo de partida 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno **3e** y el producto 2-(3-oxobutil)nonanal **4e** de la reacción de ozonólisis.

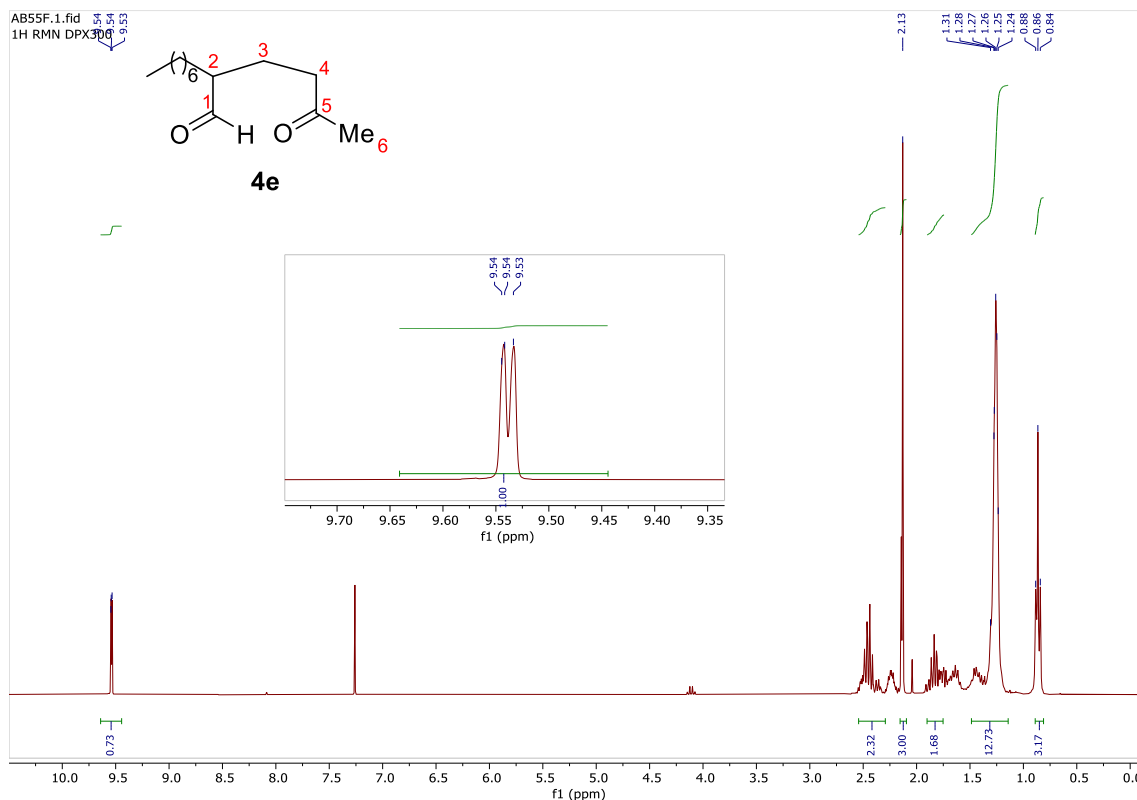


Figura 4: Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal **4e**.

En el espectro ^1H -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal **4e** (Figura 4) se observa un doblete a 9,54 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído (carbono 1). Se observa también la desaparición del singlete a 5,29 ppm que aparecía en el espectro de ^1H -RMN del 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno **3e** (Figura 2). También se observa que en el espectro de ^1H -RMN del 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno **3e** (Figura 2) el singlete que aparecía a 1,73 ppm correspondiente al metilo aparece en el espectro de ^1H -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal **4e** a 2,13 ppm al estar ahora en posición alfa a un grupo carbonilo que provoca un mayor desapantallamiento de la señal.

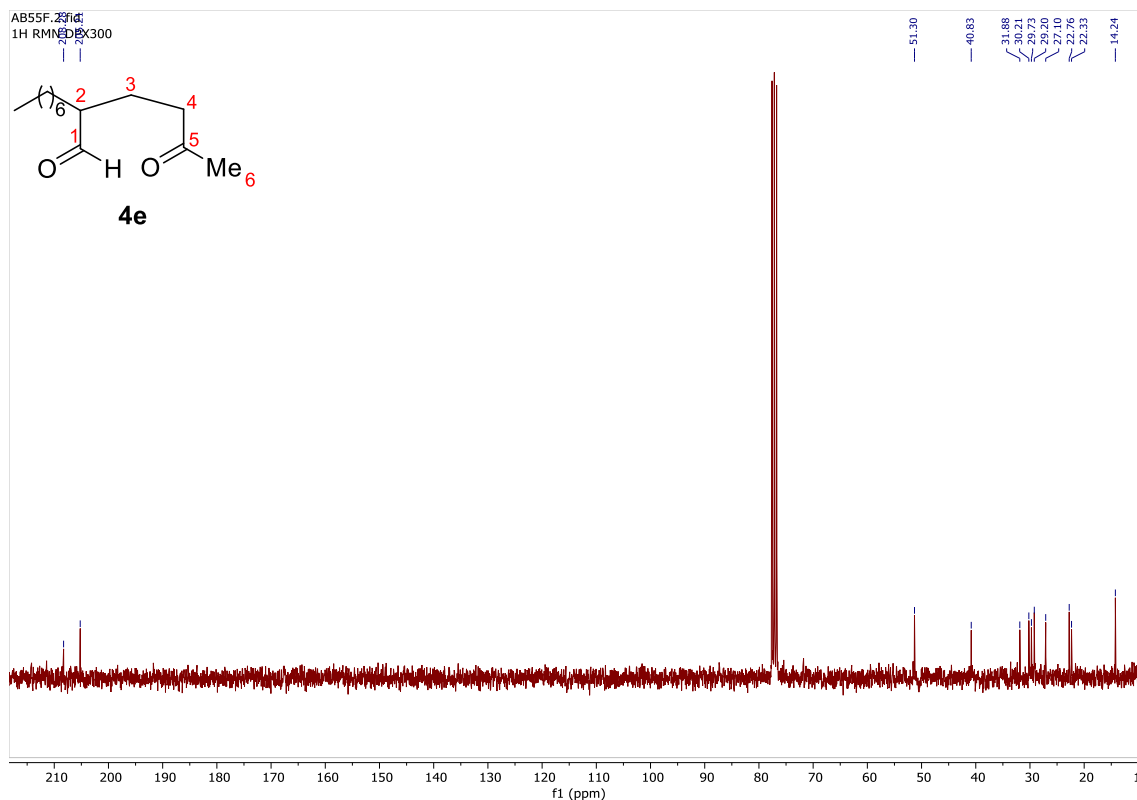


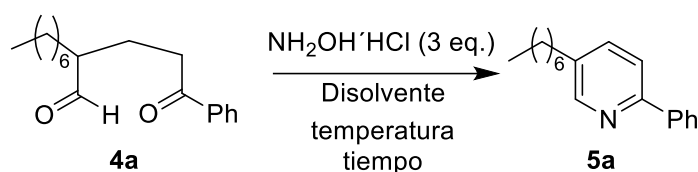
Figura 5: Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal (**4e**).

En el espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal **4e** (Figura 5) se observa dos señales a 208 ppm y a 205 ppm correspondientes a los grupos carbonilo. Por otra parte, no aparecen las señales características de doble enlace en 140 ppm y 125 ppm correspondientes al compuesto de partida 3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno **3e**, indicativo de que la reacción de ozonólisis ha tenido lugar correctamente.

Optimización de las condiciones de la reacción de condensación

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción de ozonólisis, se llevó a cabo la optimización de la reacción de condensación (Esquema 1, P4) empleando el sustrato modelo 2-(3-oxo-3-fenilpropil)nonanal **4a** para obtener el derivado 5-(heptan-2-il)-2-fenilpiridina **5a**. Para ello se emplearon las condiciones generales de la reacción descrita

por Rychnovsky y a partir de ahí se realizaron pequeños ajustes de temperatura y tiempo de reacción (Tabla 2).^[10]



Entrada	Disolvente (0,083M)	Temperatura	Tiempo	Rendimiento (RMN)
1	MeCN	80 °C	o.n.	18%
2	EtOH	75 °C	2h	27%
3	MeCN	75 °C	1h	22%
4	EtOH	50 °C	3h	32%
5	MeCN	50 °C	3h	61%
6	EtOH	25°C	o.n.	_____
7	MeCN	25 °C	o.n.	_____

Tabla 2: Optimización de las condiciones para la reacción de condensación de 2-(3-oxo-3-fenilpropil)nonanal **4a** para formar 5-(heptan-2-il)-2-fenilpiridina (**5a**).

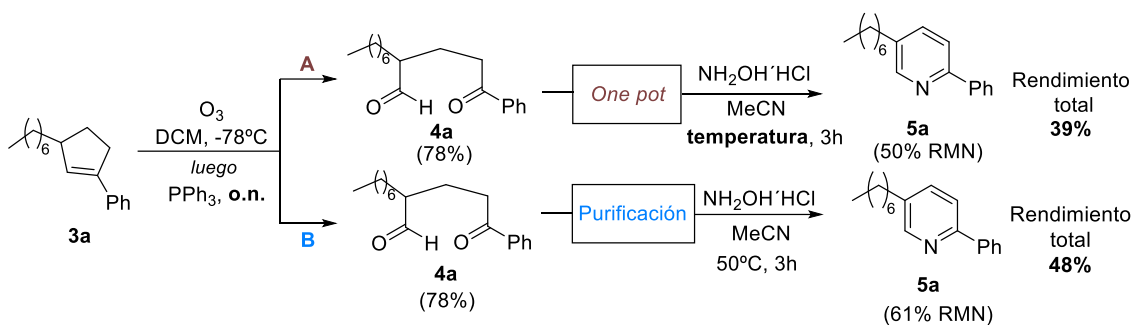
Como se observa en la Tabla 2, se comenzó probando MeCN como disolvente y dejando la reacción durante la noche (**Entrada 1**) observándose un rendimiento del 18%. Posteriormente se llevó a cabo la reacción empleando EtOH (**Entrada 2**) y MeCN (**Entrada 3**), ambas a 75°C y disminuyendo el tiempo de reacción a 1 hora y 2 horas respectivamente (el transcurso de la reacción fue seguido por TLC), pensando que el empleo de tiempos largos de reacción podría ocasionar la descomposición de la piridina, lo que justificaría el bajo rendimiento anterior. El rendimiento en ambas reacciones

aumentó levemente (27% y 22% respectivamente), siendo similar al rendimiento de la primera prueba. De la misma manera, empleando como disolvente EtOH (**Entrada 4**) y MeCN (**Entrada 5**), ambas a 50°C y un tiempo de reacción de 3 horas (el transcurso de la reacción fue seguido por TLC), se observó que el rendimiento aumentaba considerablemente en el caso en el que se usaba MeCN como disolvente obteniendo un rendimiento de 61%. Impulsados por ese resultado, se decidió realizar una última prueba empleando de nuevo como disolventes EtOH (**Entrada 6**) y MeCN (**Entrada 7**) disminuyendo esta vez la temperatura a 25°C y dejando la reacción durante la noche. En este caso se observó por TLC que no se había generado producto de condensación **5a**.

Finalmente, las condiciones optimizadas para la reacción de condensación son las correspondientes a la **Entrada 5**. Cabe destacar que todos los rendimientos han sido medidos por RMN empleando como patrón interno dibromometano, al haber problemas de pérdida de rendimiento cuando la piridina **5a** se purifica por cromatografía en columna. Además, en general, estas reacciones no han requerido de purificación cromatográfica al obtenerse los productos en elevado grado de pureza mediante una simple extracción.

Optimización de la secuencia ozonólisis/condensación

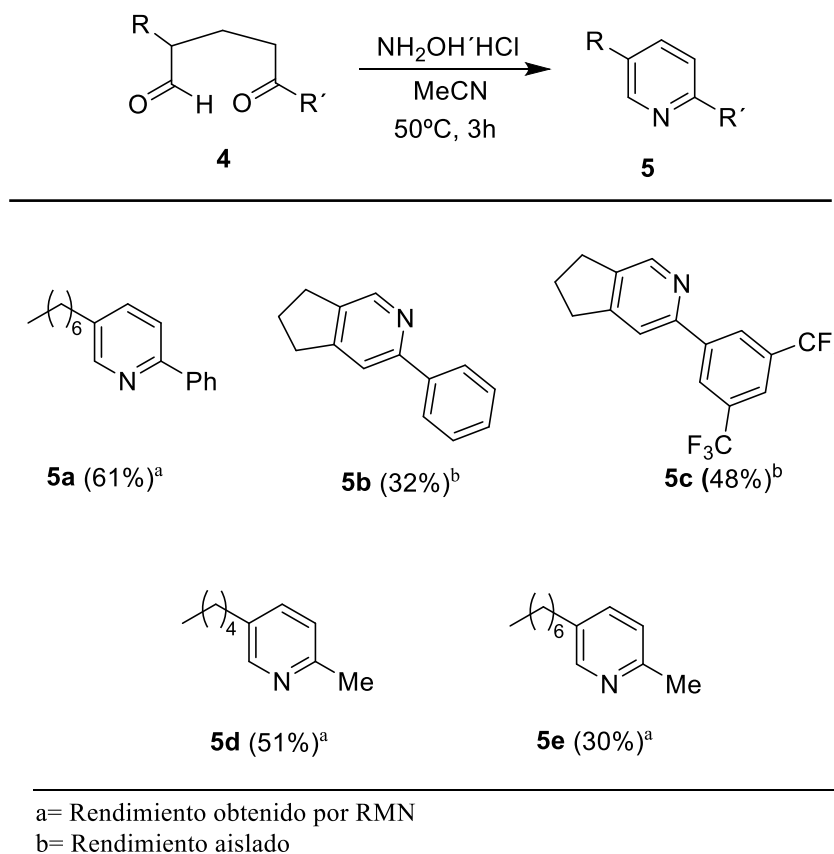
El siguiente paso de la investigación fue comprobar la posibilidad de realizar la secuencia de reacciones de ozonólisis/condensación en un solo paso (one-pot) sin necesidad de purificar los intermedios 1,5-dicarbonilo **4** o por el contrario sería necesaria su purificación para que el rendimiento de la secuencia sintética no se viese afectado en gran medida (Esquema 8). Para ello, se empleará de nuevo el reactivo de partida (3-heptilciclopent-1-en-1-il) benceno **3a** para llevar a cabo la optimización.



Esquema 8: Comparación entre la secuencia sintética de ozonólisis/condensación llevada a cabo en un solo paso de reacción (*one pot*) (ruta **A**) y la secuencia purificando los intermedios **4a** (ruta **B**).

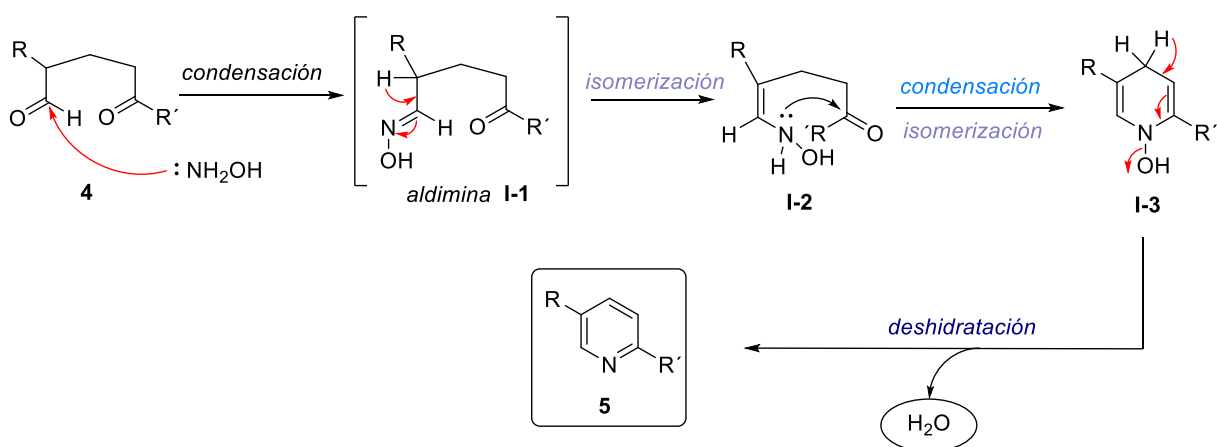
La ruta **B** es la que el intermedio **4a** se purifica previamente a la reacción de condensación ya se optimizó anteriormente, obteniendo un rendimiento total de la secuencia sintética del 48%. Por el contrario, en la secuencia sintética **A** sin purificar, tras la primera reacción de ozonólisis, la reacción de condensación se llevó a cabo sobre el mismo matraz de reacción a 80°C, obteniéndose un rendimiento del 50% medido por RMN empleando como patrón interno (PI) dibromometano, siendo el rendimiento de la secuencia completa 39%. El mayor problema acontece cuando, la piridina final se purifica por cromatografía en columna, observándose que el rendimiento de la etapa de condensación decae a un 27%. Así, se llevará a cabo la ruta **B**, purificando los intermedios 1,5-dicarbonilo **4** para producir las menores pérdidas posibles en el rendimiento de la etapa final.

De esta manera, una vez decidido que la ruta **B** purificando los intermedios 1,5-dicarbonilo es la ruta a seguir, se llevó a cabo la síntesis de los derivados de piridina **5** (Esquema 9).



Esquema 9: Derivados de piridina sintetizados 5.

En el Esquema 10 se propone un mecanismo general para la formación de la piridina (5) a partir del compuesto 1,5-dicarbonilo (4).



Esquema 10: Mecanismo de la reacción de condensación de derivados 1,5-dicarbonilo (4) para generar derivados de piridina (5).

La reacción comienza con condensación de la hidroxilamina con el aldehído del compuesto 1,5-dicarbonilo **4** generando la aldimina **I-1**. Este intermedio se encuentra en equilibrio con su tautómero, el intermedio **I-2** tipo enamina. El siguiente paso de la reacción conlleva la condensación intramolecular de la enamina **I-2** con carbonilo de la cetona, dando lugar al intermedio cíclico **I-3**. La etapa final de deshidratación produce la aromatización del anillo generando el derivado de piridina final **5**.

Se llevará a cabo un análisis de las señales más características de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 2-metil-5-(heptan-2-il)piridina **5e**.

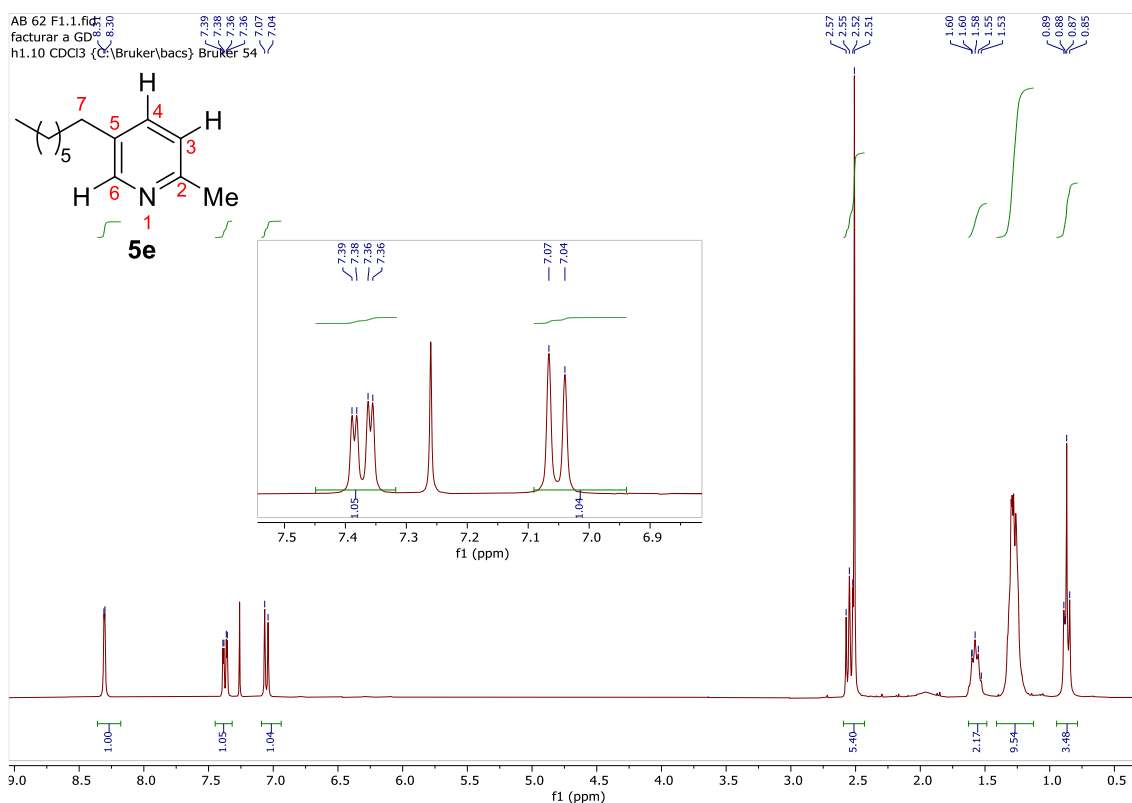


Figura 6: Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2-metil-5-(heptan-2-il)piridina **5e**.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **5e** se observa un doblete a 8,30 ppm correspondiente al hidrógeno 6 del anillo de piridina. A 7,37 ppm se observa un doblete correspondiente al hidrógeno 4 que acopla con el hidrógeno 5 con una constante de acoplamiento $J=7,9$ Hz y acopla con el hidrógeno 6 con una constante de acoplamiento

$J=2,4$ Hz. A 7,05 ppm aparece un doblete correspondiente al hidrógeno 5 que acopla con el hidrógeno 4 con una constante de acoplamiento $J=7,9$ Hz. A 2,55 ppm aparece un triplete correspondiente al CH_2 en posición bencílica (carbono 7). A 2,52 ppm se encuentra un singlete del grupo metilo de la posición 2 de la piridina. Con respecto al espectro de ^1H -RMN del 2-(3-oxobutil)nonanal **4e** (Figura 4) se aprecia la desaparición de la señal a 9,54 ppm del aldehído y una disminución de la complejidad de las señales de la zona alifática, indicativo de que la reacción de condensación para la formación del producto **5e** ha ocurrido eficientemente.

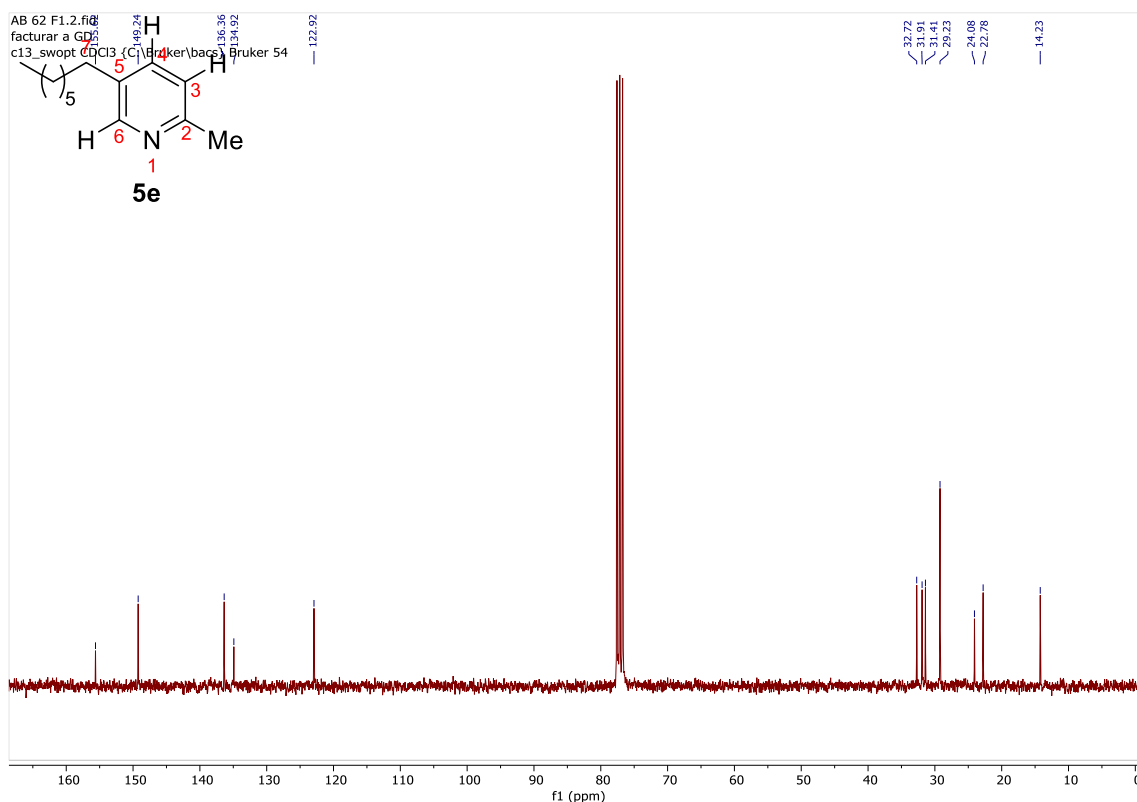
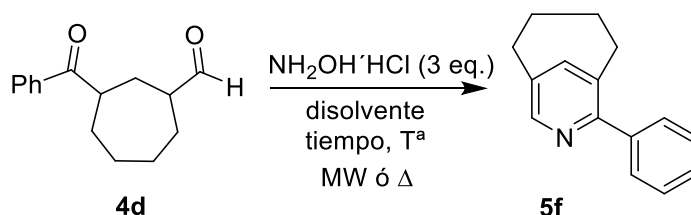


Figura 7: Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 2-metil-5-(heptan-2-il)piridina **5e**.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 2-metil-5-(heptan-2-il)piridina **5e** destacan las señales de los carbonos cuaternarios a 155 ppm (carbono 5) y 134 ppm (carbono 2). Se observan los 5 carbonos del anillo de piridina ($3\times\text{CH}$ y $2\times\text{C}$). Destacan un CH y un C muy desapantallados a >150 ppm.. En la franja de 14-34 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos alifáticos del compuesto **5e**.

Optimización de las condiciones de reacción de condensación para generar la “ansa” piridina (5f).

Uno de los objetivos más ambiciosos de este Trabajo de Fin de Máster fue afrontar la síntesis del derivado “ansa” piridina **5f**. Ningún autor hasta la fecha había reportado la síntesis de este tipo de derivados debido a la dificultad añadida que presenta sintetizar este tipo de derivados aromáticos tan tensionados. Por tanto, a la hora de plantear la etapa final de condensación del derivado “ansa” piridina **5f**, se optó por llevar a cabo una optimización particular para este sustrato, probando una serie de condiciones de reacción diferentes a las elegidas anteriormente para la optimización de la etapa de condensación del resto de derivados de piridina **5**.



Entrada	Disolvente	Fuente energética	Temperatura	Tiempo	Reacción
1	MeCN	Δ	80°C	3h	SÍ
2	MeCN	Δ	50°C	6h	-
3	MeCN	MW	120°C	1h	-
4	EtOH	Δ	50°C	6h	-
5	HFPI	Δ	80°C	3h	-

6	HFPI	Δ	50°C	3h	-
7	MeCN	MW	120°C	10 min	-
8	MeCN	MW	100°C	30 min	-

Tabla 3: Optimización de las condiciones de reacción de condensación para generar el producto “ansa” piridina (**5f**).

Se probaron condiciones similares a las empleadas en la optimización de la etapa de condensación general (Tabla 2). El empleo de MeCN (**Entrada 2**) y EtOH (**Entrada 4**) calentando a 50°C no reveló ninguna evidencia del producto final **5f**. Motivados por sus elevadas propiedades de formar enlaces de hidrógeno se empleó el disolvente hexafluoro-2-propanol (**HFPI**) calentando a 80°C (**Entrada 5**) y a 50°C (**Entrada 6**) sin observarse tampoco evidencias del producto final **5f**. Se llevaron a cabo otra serie de condiciones modificando la fuente energética, empleando para ello radiación microondas (MW) calentando a 120° durante 1 hora (**Entrada 3**), observándose la posible descomposición del producto de partida. Por tanto, se probó a llevar a cabo la reacción empleando radiación de microondas (MW) a 120°C durante 10 minutos (**Entrada 7**) y a 100°C durante 30 minutos (**Entrada 8**) y, sin observarse evidencias del producto final **5f**. El empleo de las condiciones MeCN a 80°C (**Entrada 1**) sí que generó un nuevo producto que a primera vista podría tratarse de la “ansa” piridina **5f**.

Todas las reacciones de optimización anteriores fueron seguidas por TLC y experimentos de resonancia magnética nuclear de ^1H de los crudos de reacción empleando como patrón interno dibromometano.

Tras realizar una purificación en cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt (5:1) se obtuvieron 10 miligramos del nuevo compuesto empleando las condiciones de reacción de la **Entrada 1** .

Se llevó a cabo un experimento de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) y ^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3) y se observó que las señales no coincidían con la “ansa” piridina esperada **5f** (Figuras 8 y 9).

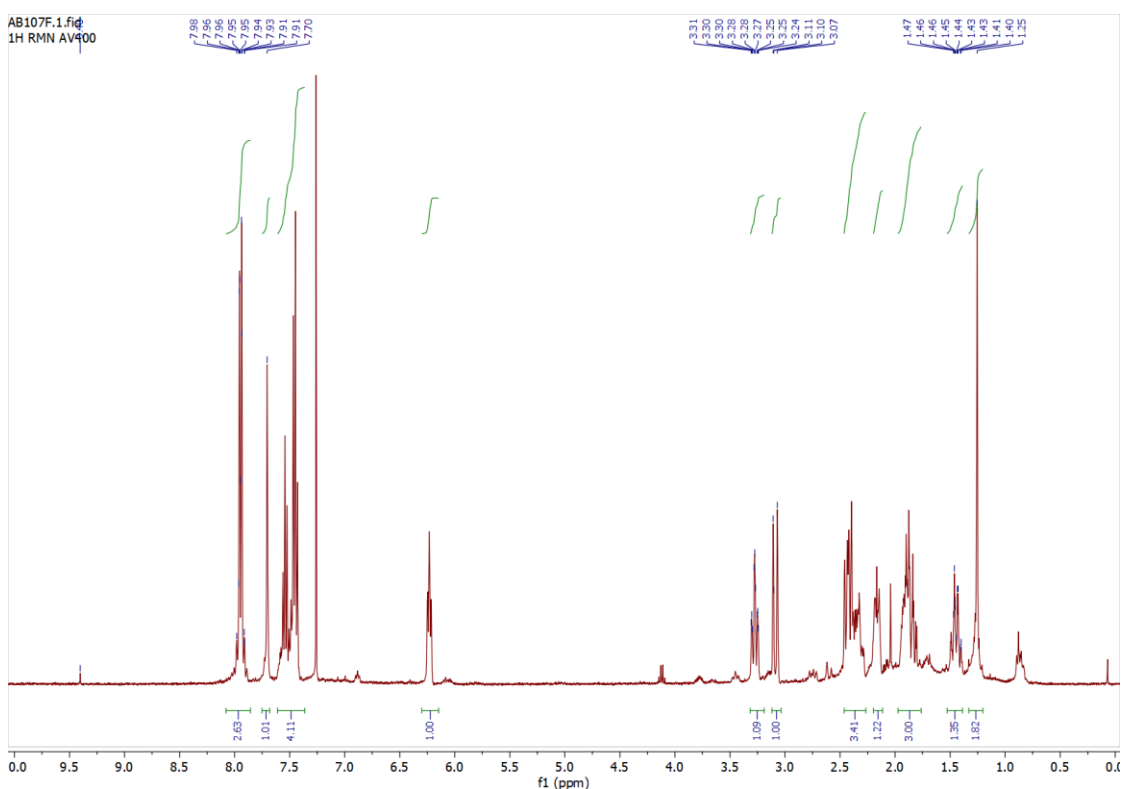


Figura 8: Espectro ^1H -RMN del producto de reacción obtenido empleando las condiciones de la **Entrada 1**.

Un primer vistazo al espectro ^1H -RMN generó optimismo ya que se observan nuevas señales en la zona sp^2 . Sin embargo, la señal a 6,25 ppm aparece a un desplazamiento muy bajo para tratarse de un derivado de piridina. Además, la integración corresponde a 8 hidrógenos mientras que se esperarían 7. La naturaleza inédita de la estructura buscada no permite su comparación con datos de la bibliografía, así que se recogió su espectro

^{13}C -RMN que fue más informativo y permitió identificar la naturaleza de la especie química.

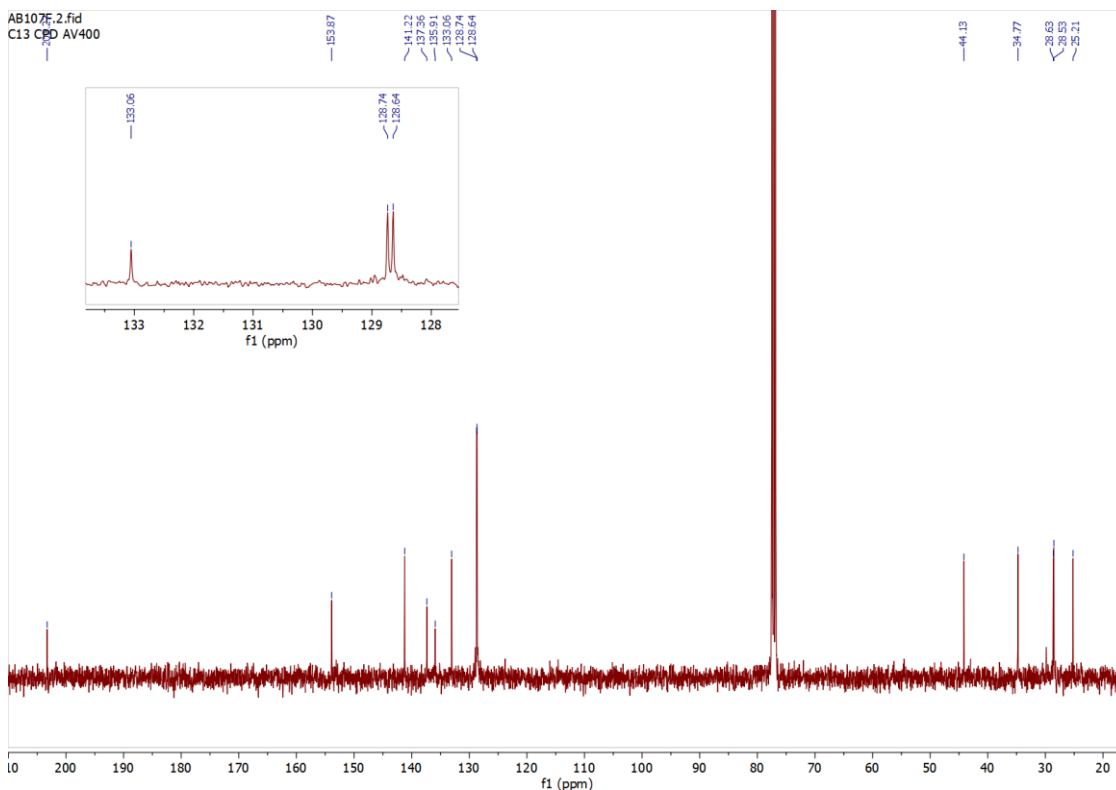
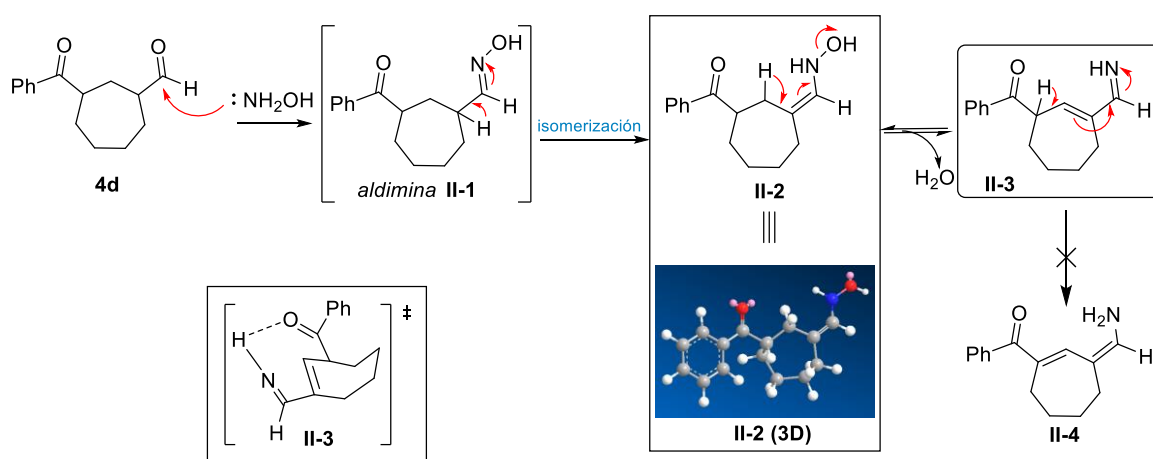


Figura 9: Espectro ^{13}C -RMN del producto de reacción obtenido empleando las condiciones de la **Entrada 1**.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observa una señal a 203 ppm correspondiente al carbonilo de la cetona, primer síntoma de que la reacción de condensación no ha transcurrido. En la zona alifática se observan señales pertenecientes a $4\times\text{CH}_2$ y un CH, frente a los $5\times\text{CH}_2$ y $2\times\text{CH}$ del compuesto dicarbonílico de partida **4d**. En la zona olefínica se observan 6 señales, 4 de las cuales se corresponderían con el grupo fenilo. Finalmente, además del grupo carbonilo a 203, se observa un carbono a 155 ppm que podría corresponderse a una imina.

Con estos datos, se propone como producto final la aldimina **II-3** que se muestra en la Esquema 10. Otra propuesta barajada es que el producto del que se trataba era el

intermedio **II-4** tipo enamina, aparentemente más estable, sin embargo, para este intermedio **II-4** se deberían observar 9 señales de ^{13}C -RMN en la zona aromática. La explicación que se puede aportar para justificar este resultado es, como se ve en el mecanismo propuesto en la Esquema 11, una vez que la hidroxilamina ataca al aldehído del compuesto **4d** formando la aldimina **II-1**, la siguiente etapa correspondería a la isomerización al intermedio enamina **II-2** más estable. En este punto de la síntesis, tendría lugar el ataque nucleófilo de la enamina **II-2** al carbonilo, pero las restricciones geométricas del anillo hacen que sea improbable la inserción en el carbonilo de la cetona, como podemos observar en la imagen **II-2 (3D)**. Es por ello que el paso más favorecido sería la deshidratación del intermedio **II-2** dando lugar al intermedio aldimina **II-3**, que es aparentemente el producto que se ha obtenido. Resulta improbable que este intermedio aldimina **II-3** sea estable y no se produzca la isomerización hacia el intermedio conjugado **II-4**. Se propone por tanto la posibilidad de que este intermedio aldimina **II-3** establezca enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo de la cetona (**II-3**), de manera similar a los enlaces de hidrógeno que se establecen en los compuestos 1,3-dicarbonilo e impida la evolución hacia el intermedio conjugado **II-4**.

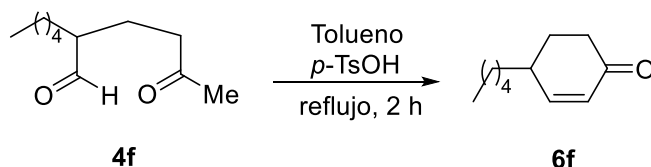


Esquema 11: Mecanismo propuesto para la formación del producto intermedio **II-3**.

Como esperábamos, la síntesis de la “ansa” piridina es más exigente que la de los otros derivados. Debido a su interés, desde un punto de vista estructural, se seguirá trabajando en intentar llevar a cabo la síntesis de la “ansa” piridina **5f** por otras vías.

Síntesis de los derivados de ciclohexenona **6**.

A partir del derivado 1,5-dicarbonilo **4f**, aprovechando que presentaba un grupo metilo con hidrógenos ácidos, se llevó a cabo la reacción de condensación aldólica intramolecular para generar el derivado de ciclohexenona **6f** que se muestran en el Esquema 12.



Esquema 12: *Ciclohexenonas **6f** sintetizada.*

En la Figura 10, se observa el espectro de ^1H -RMN del compuesto 4-(pentan-2-il) ciclohex-2-en-1-ona **6f**. Podemos destacar las señales más representativas, como el doble doblete a 6,86 ppm correspondiente al hidrógeno del carbono C3, el doble doblete a 5,96 ppm correspondiente al hidrógeno del C2. De la misma manera se destaca el triplete a 0,90 ppm correspondiente al CH_3 terminal de la cadena alquílica.

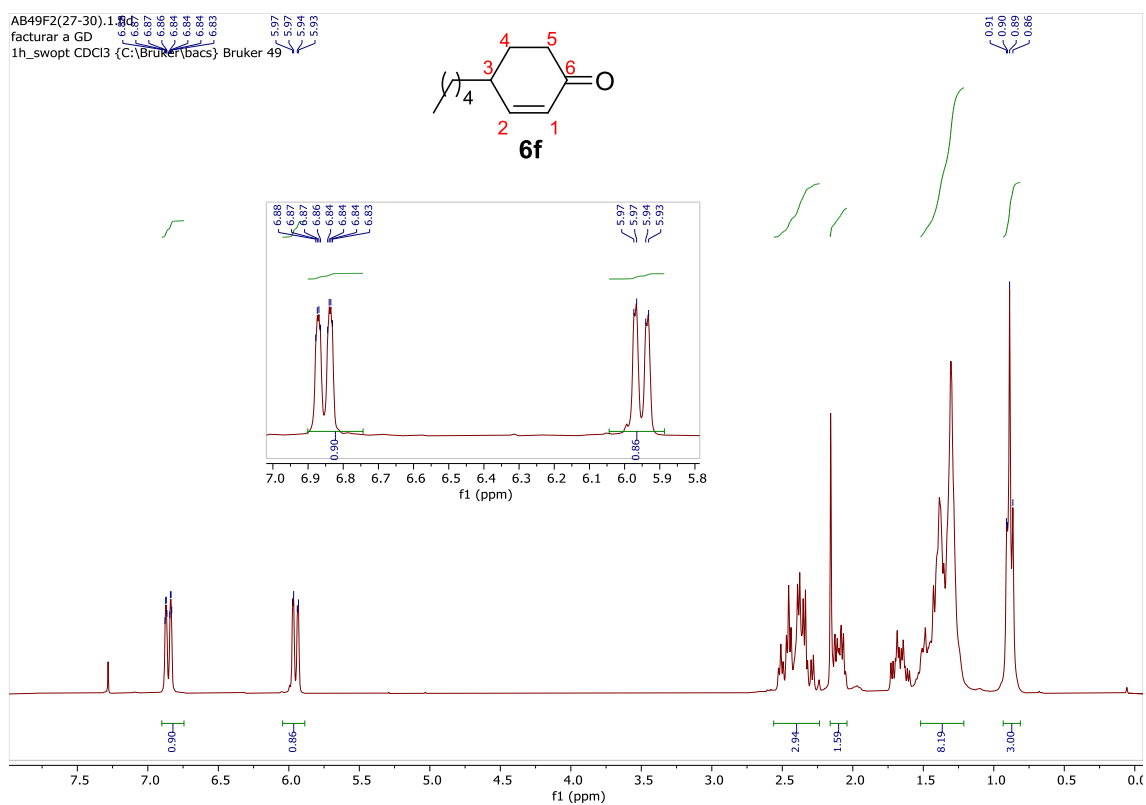


Figura 10: Espectro ^1H -RMN del compuesto 4-(pentan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona **6f**.

En cuanto al experimento DEPT-3 (Figura 11) se aprecia a 155 ppm la señal del CH correspondiente al carbono 3 y a 129 ppm se aprecia la señal del CH correspondiente al carbono 2, ambas del doble enlace. A 37 ppm se aprecia la señal del CH del carbono 4 y a 14 ppm se observan la señal del grupo metilo terminal. El resto de las señales (hacia arriba) pertenecen a los carbonos CH_2 del compuesto **6f**.

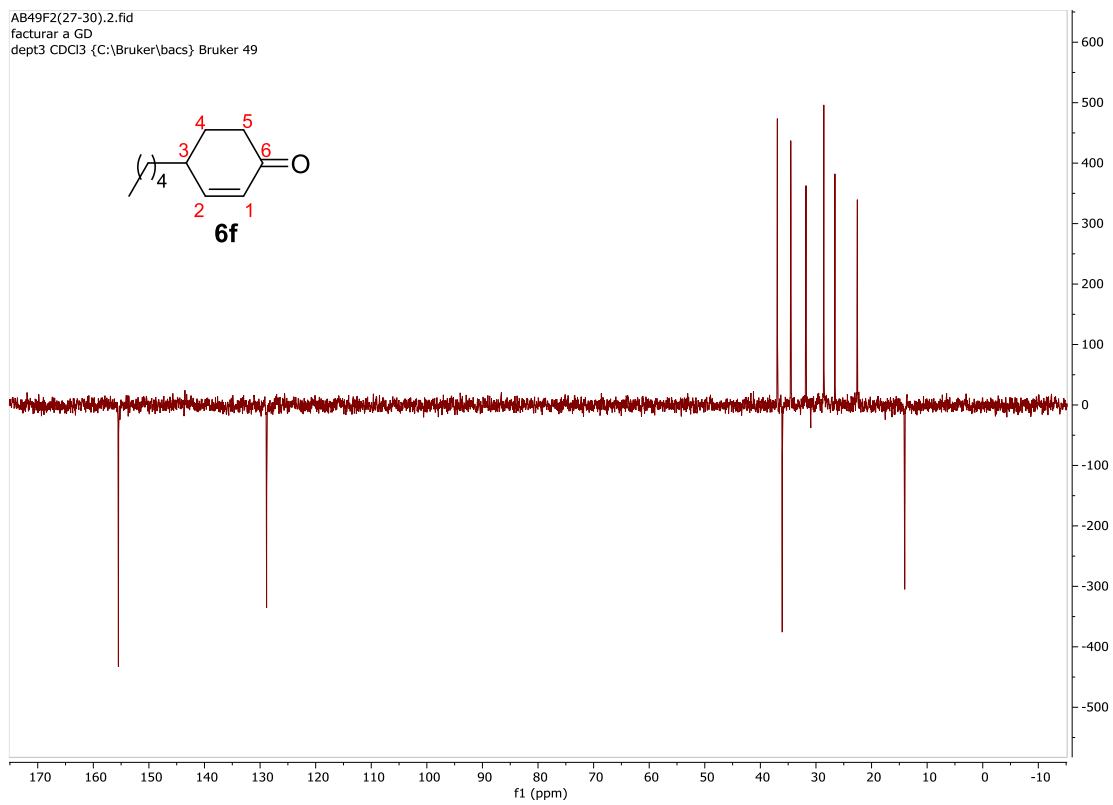


Figura 11: *Espectro DEPT-3 del compuesto 4-(pentan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona 6f.*

4.PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos generales

Condiciones de trabajo

Las reacciones que requerían atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk en una línea de vacío. El material de vidrio fue secado y evacuado antes de usarlo. Para llevar a cabo las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas de agua y hielo o baños de acetona fría en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral utilizando una placa calefactora con termómetro de contacto.

Disolventes

Los disolventes empleados en reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. Así pues, el tetrahidrofurano fue secado haciéndolo refluir, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre Na y el diclorometano y el acetonitrilo fueron secados haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre CaH_2 .

Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60 (230-240 mesh, Merck) como fase estacionaria. La mezcla de eluyentes fue hexano/acetato de etilo empleando proporciones variables en función del R_f del material a purificar. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda=254$) y empleando disoluciones colorantes, principalmente KMnO_4 y posterior calefacción.

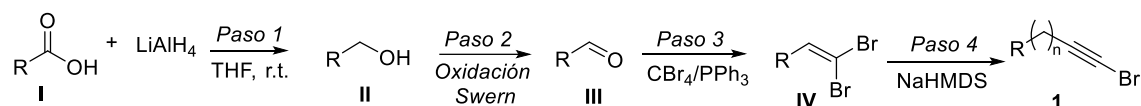
Técnicas analíticas Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz) y Bruker DPX-300 (300MHz). Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 7.26). Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, t: triplete, td: triplete de dobletes, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación. Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en los espectrómetros Bruker AV-300 (75 MHz), y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 76.9).

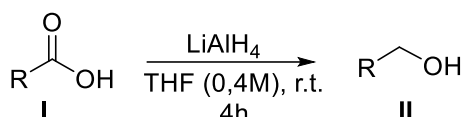
Procedimiento experimental para la síntesis de 1-Bromoalquinos (1).

La síntesis de 1-Bromoalquinos se llevó a cabo siguiendo 2 secuencias sintéticas paralelas (A y B).

-Secuencia sintética A:

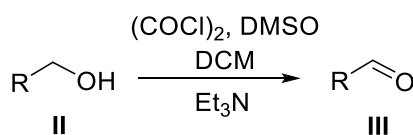


Paso 1 de la secuencia sintética A: Reducción de un ácido carboxílico.



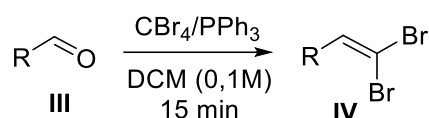
A 0°C, se añadió lentamente una solución del ácido carboxílico I (1 equiv.) en THF seco (2M) a una suspensión de LiAlH_4 (1,6 equiv.) en THF seco (0,8M). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego, la reacción se detuvo cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua a 0°C. Una vez que se cesó la evolución del gas, se agregó cuidadosamente HCl 1M hasta que se observara la completa disolución de las sales de aluminio. La extracción líquido-líquido se realizó con éter dietílico ($\times 3$), seguido de un lavado con agua y salmuera, secado con Na_2SO_4 , filtración y eliminación de disolventes mediante evaporación rotatoria. Se obtuvo el alcohol crudo II que fue empleado en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2 de la secuencia sintética A: Oxidación de Swern.



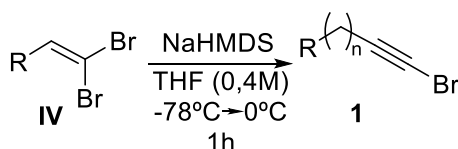
En un matraz Schlenk y bajo atmósfera de argón, se añadió DMSO (2,8 equiv.) gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (1,4 equiv.) en DCM seco (0,5M) a -78°C . Luego, se añadió gota a gota el alcohol correspondiente **II** disuelto en DCM seco (1M) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. Después de agitar 15 minutos, se añadió gota a gota la trietilamina (5 equiv.) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó agua a la mezcla y se extrajo con éter dietílico ($\times 3$), las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El aldehído **III** se utilizó en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

Paso 3 de la secuencia sintética A: Reacción de Corey-Fuchs.



En un matraz de fondo redondo que contiene una disolución del aldehído correspondiente **III** en diclorometano seco (0,1M) se añadió CBr_4 (1,5 equiv.) seguido de PPh_3 (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió hexano. Los sólidos se filtraron a través de capas alternas de celita/gel de sílice/celita. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó la dibromoolefina **IV** con una pureza suficiente para ser empleada en el siguiente paso de reacción sin llevar a cabo más pasos de purificación.

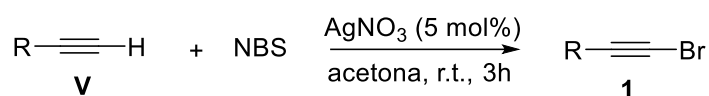
PASO 4 de la secuencia sintética A: Eliminación de HBr.



En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota NaHMDS (1M en THF, 1,85 equiv.) a una disolución de dibromoolefina **4** (1 equiv.) en THF, a -78°C .

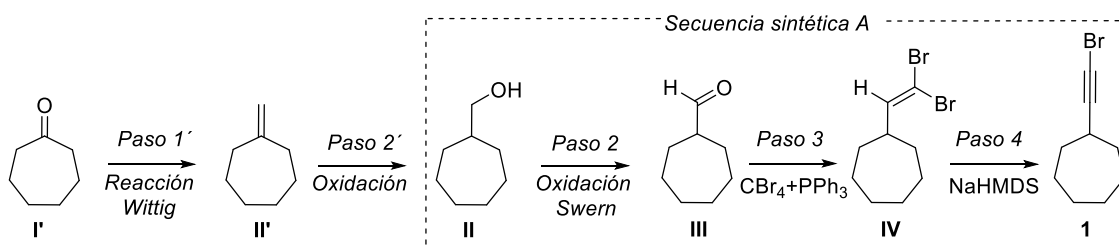
Cuando se completó la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la reacción se detuvo con una disolución de NH_4Cl , se extrajo con éter dietílico ($\times 3$) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el solvente vacío. El 1-bromoalquino obtenido **1** se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexano o pentano como disolventes.

-Secuencia sintética B:



En un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón, se añadió NBS (1,2 equiv.) a una disolución de alquino terminal **V** en acetona (0,5M). Luego, se añadió AgNO_3 (5 mol%) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas en la oscuridad. La acetona se eliminó mediante evaporación rotaria y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna empleando hexano o pentano como disolventes.

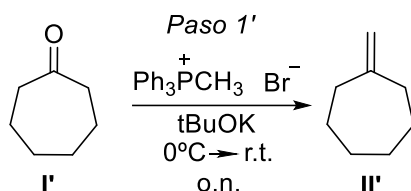
-Secuencia sintética C:



Se empleó la *secuencia sintética C* para sintetizar el (bromoetinil)cicloheptano **1e**, bromoalquino de partida para llevar a cabo la síntesis de la “ansa” piridina **5f**. Inicialmente la secuencia sintética del producto **1e** partía del correspondiente ácido cicloheptanocarboxílico **I**, pudiendo seguir la *secuencia sintética A* para su síntesis. En

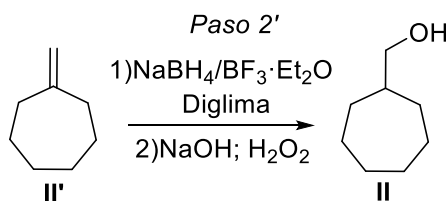
este caso se llevará a cabo la síntesis del producto **1e** partiendo del derivado de cicloheptanona **I'**.

Paso 1' de la secuencia sintética C: Reacción de Wittig.



En un matraz de fondo redondo sumergido en un baño de hielo a 0°C se introduce el compuesto Ph₃PCH₃Br (26.80 g, 75 mmol, 1.5 equiv.) y el tBuOK (8.41 g, 75 mmol, 1.5 equiv.) disueltos en Et₂O (75 ml) y se agita la disolución (amarillo intenso) durante 1 hora. Posteriormente se añade la cicloheptanona **I'** (5.60 g, 50 mmol, 1 equiv.), se retira el baño de hielo y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se hidroliza con H₂O y se realiza una filtración en placa filtrante con pentano. El producto **II'** se purifica mediante destilación simple (Punto ebullición= 180°C).

Paso 2' de la secuencia sintética C: Reacción de oxidación.

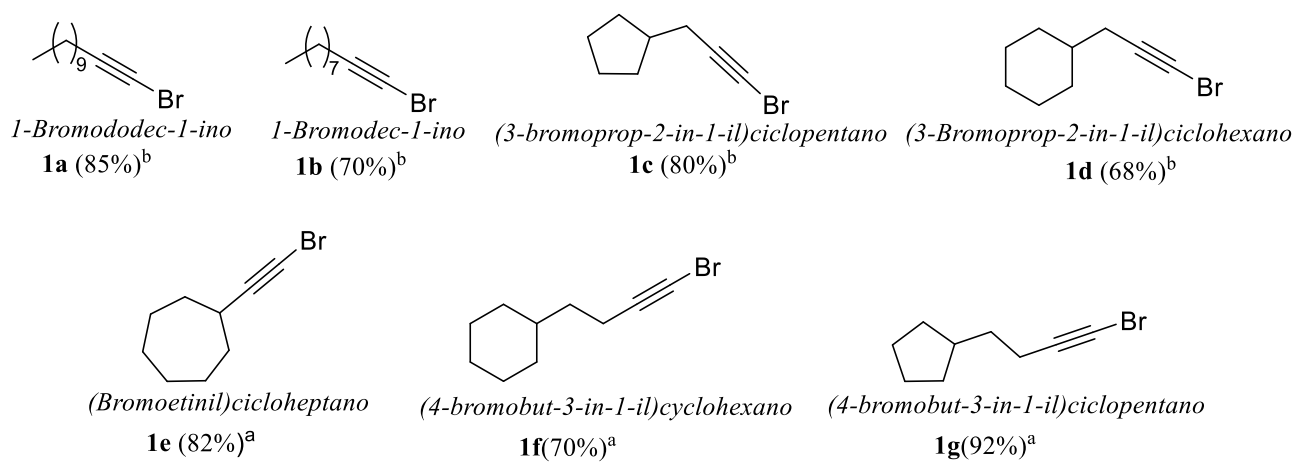


En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón, se disuelve la metilencicloheptanona **II'** (1.564 g, 14.19 mmol, 1 equiv.) en diglima seca (9.07 ml). Posteriormente se añade el NaBH₄ (215 mg, 5.67 mmol, 0.4 equiv.) en porciones pequeñas. La mezcla se enfría a -10°C empleando un baño de acetona/nitrógeno líquido. A -10°C se adiciona gota a gota BF₃·Et₂O (0.98 ml, 7.8 mmol, 0.55 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente

durante 3 horas. Después de ese tiempo, se añade una disolución de NaOH 3M (2.06 ml) y H₂O₂ 35% (1.72 ml) y se agita durante 1 hora a 50°C. Una vez terminada la reacción, se enfría a temperatura ambiente y se extrae empleando Et₂O (×3). Las fases orgánicas se juntan y se lavan con H₂O (×3) y salmuera (×3).

El producto **II'** será transformado en el (bromoetnil)cicloheptano (**1e**) empleando los procedimientos explicados en la *secuencia sintética A*.

Caracterización de los 1-bromoalquinos sintetizados (**1**):



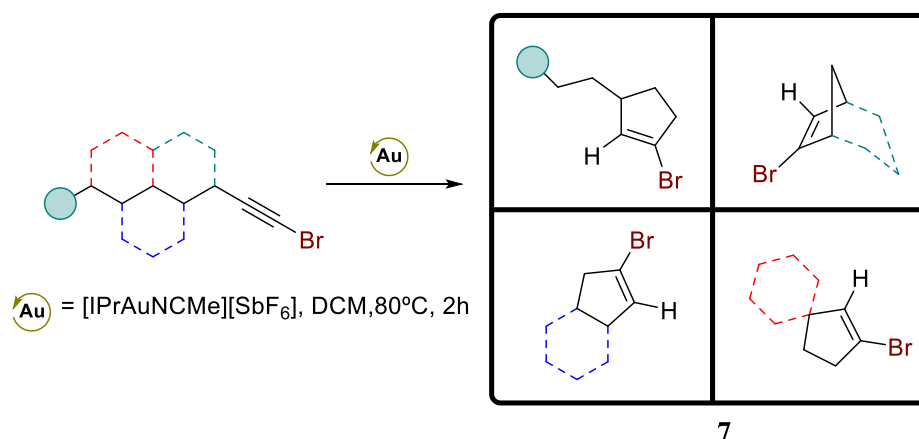
^a=Bromoalquinos sintetizados siguiendo la secuencia sintética A

^b=Bromoalquinos sintetizados siguiendo la secuencia sintética B

Esquema 13: Bromoalquinos **1** sintetizados.

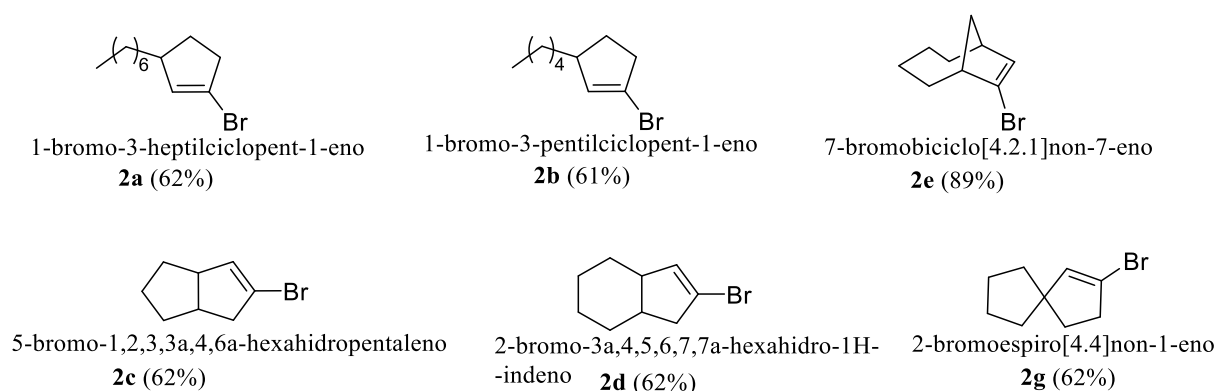
Los datos espectroscópicos tanto de ¹H-RMN como de ¹³C-RMN coinciden con los descritos en la bibliografía.

Procedimiento general para la síntesis de 1-bromociclopentenos 2.



En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón, sellado y previamente secado al fuego, se añadió [IPrAuNCMe][SbF₆] (2,5 mol%) y se disolvió en la mínima cantidad de DCM seco. Luego se añadió el bromoalquino **1** (1 equiv.). Finalmente, se añadió el resto de DCM seco (0,1M) y se agitó a 80°C durante 2h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio a presión reducida a 40°C. El producto **2** se purificó empleando cromatografía en columna para obtener el compuesto puro empleando hexano o pentano como eluyente.

Caracterización de los 1-bromociclopentenos sintetizados 2:

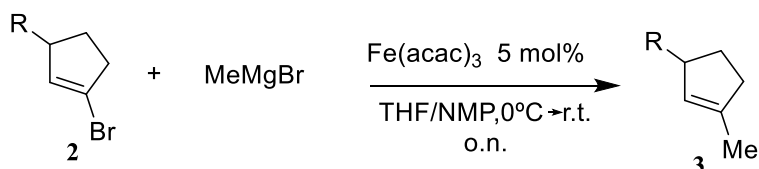


Esquema 14: Bromociclopentenos sintetizados.

Los bromociclopentenos **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e** y **2g** fueron sintetizados siguiendo el procedimiento C. Los datos espectroscópicos tanto de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN coinciden con los descritos en la bibliografía.

Procedimientos generales para las reacciones de derivatización de los bromociclopentenos **3**.

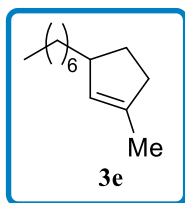
Procedimiento general para la reacción de metilación.



En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón, sellado y previamente secado al fuego, se añade el catalizador Fe(acac)₃ (5 mol%). Una vez añadido el catalizador, se realizan 3 ciclos de vacío/argón. Se añade al matraz el bromociclopenteno **2** (1 equiv.) disuelto en THF seco (0,08M) y N-metilpirrolidona seca (0,8M) bajo agitación. Posteriormente, se enfría la mezcla a 0°C con un baño de agua/hielo y se añade una disolución de bromuro de metilmagnesio (3M en Et₂O, 3 equiv.) gota a gota. Una vez terminada la adición, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se para empleando una disolución de NH₄Cl saturada y se extrae con éter dietílico (×3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El producto **3** se purificó mediante una cromatografía en columna empleando hexano o pentano como eluyente.

Caracterización de los derivados metilados 3

3-(heptan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno (3e):



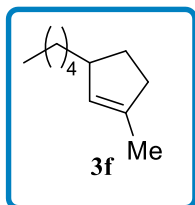
Se obtuvo con un 86% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.27 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.30 – 1.96 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45-1.16 (m, 16H), 0.90 (t, $J=6.5$ Hz

3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.0 (C), 129.4 (CH), 46.0 (CH), 36.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.9 (CH₃), 16.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

3-(pentan-2-il)-1-metilciclopent-1-eno (3f):

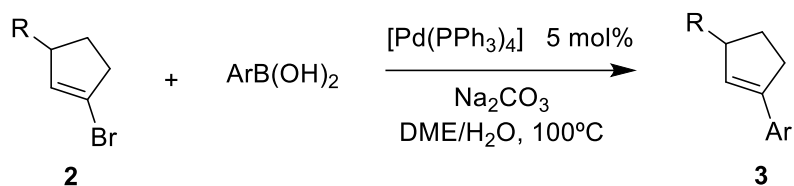


Se obtuvo con un 93% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.27 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.36 – 1.16 (m, 14H), 0.88 (t, $J=6.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.0 (C), 129.4 (CH), 46.0 (CH), 36.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.9 (CH₃), 16.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

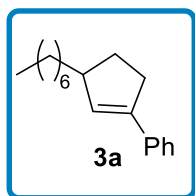
Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.



En un matraz de fondo redondo se coloca el ácido arilborónico (1,1 equiv.), el catalizador Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) y Na₂CO₃ (2 eq.). A continuación, se hacen 3 ciclos vacío/argón. Por último, se añade el bromociclopenteno **2** (1 equiv.), en DME/H₂O (3:1, 0,1M) y se desgasifica la mezcla burbujeando argón durante 10 minutos. La mezcla se agita y calienta a temperatura de reflujo 24h. Transcurrido el tiempo, la reacción se para con agua y se extrae con AcOEt (×3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y se eliminan los disolventes mediante evaporación rotatoria. El producto **3** se purifica mediante cromatografía en columna empleando hexano como eluyente.

Caracterización de los derivados de la reacción de acoplamiento de Suzuki (**3**).

(3-heptilciclopent-1-en-1-il)benceno (**3a**):



Se obtuvo con un 55% de rendimiento

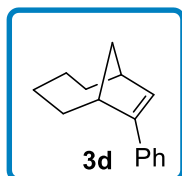
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 6.19 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.59 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.70

– 1.48 (m, 2H), 1.37 – 1.20 (m, 12H), 0.93 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 141.7 (C_{Ph}), 136.96 (C), 130.9 (CH_{Ph}), 128.4 (2×CH_{Ph}), 127.0 (CH), 125.7 (2×CH_{Ph}), 46.5 (CH), 36.3 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

(1S,6R)-7-fenilbicyclo[4.2.1]non-7-eno-5-fenil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentaleno

(3d):

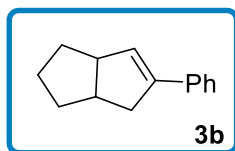


Se obtuvo con un 54% de rendimiento

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.37 (m, 2H, Ph), 7.32-7.10 (m, 3H, Ph), 6.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 7.8, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 2.95 –

2.83 (m, 1H), 2.06 (dt, *J* = 12.0, 7.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.73 – 1.37 (m, 8H).

5-fenil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentaleno (3b):

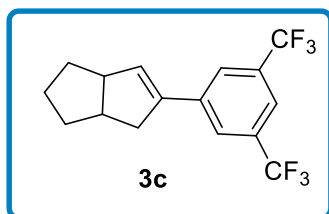


Se obtuvo con un 55% de rendimiento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.21 (m, 5H, Ph), 5.96 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.55 – 1.28 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (C_{Ph}), 136.7 (C), 130.0 (CH_{Ph}), 128.3 (2×CH_{Ph}), 126.9 (CH), 125.8 (2×CH_{Ph}), 41.5 (CH), 40.4 (CH), 36.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 25.5 (CH₂).

5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidropentaleno (3c):



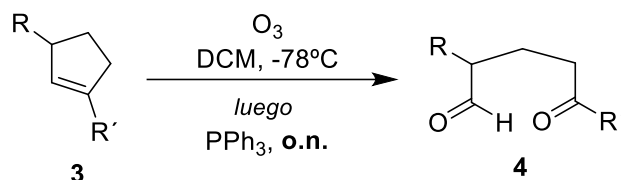
Se obtuvo con un rendimiento 68% de rendimiento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.39 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (CH), 134.2 (C_{Ph}), 131.7 (q, $J=33$ Hz), 129.4 (CH), 129.1 (d, $J=5.4$ Hz), 125.6 (d, $J=2,5$ Hz), 123,7 (q, $J=272,7$ Hz), 120.3 (m, $J=3,5$ Hz), 51.6 (CH), 41.3 (CH_2), 40.6 (CH), 35.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.5 (CH_2).

^{19}F RMN (CDCl_3) $\delta = -63.1$ ppm

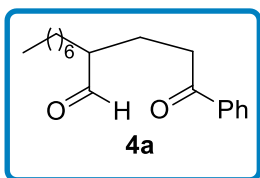
Procedimiento general para la reacción de ozonólisis de los derivados ciclopenteno (4)



En un matraz Schlenk de boca ancha se introduce el ciclopenteno **3** (1 equiv.) y se disuelve en DCM seco (0,01M). Bajo agitación y sumergido en un baño de acetona/ N_2 a -78°C , se pasa una corriente de O_2 en la disolución y posteriormente se pasa una corriente de O_3 durante 10 minutos hasta observar que la disolución torna a un color azul grisáceo. En ese momento, se cesa la corriente de O_3 y se purga el exceso de O_3 haciendo pasar una corriente de argón durante 5 minutos. Añadir trifenilfosfina (2 equiv.) y dejar agitando a temperatura ambiente toda la noche. Acabada la reacción, se elimina el disolvente mediante evaporación rotatoria y el producto **4** se purifica mediante cromatografía en columna empleando como eluyente primero una mezcla de hexano/AcOEt (20:1) y finalmente hexano/AcOEt (5:1).

Caracterización de los productos 1,5-dicarbonilos de la reacción de ozonólisis (4).

2-(3-oxo-3-fenilpropil)nonanal (4a):

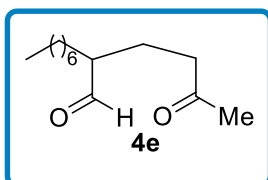


Se obtuvo con un 78% de rendimiento

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.40 (m, 3H), 3.13 – 2.87 (m, 2H), 2.42-2.28

(m, 1H), 2.14 – 1.84 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.58-1.11 (m, 14H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

2-(3-oxobutil)nonanal (4e):

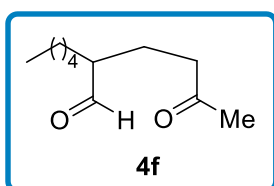


Se obtuvo con un 58% de rendimiento

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.62 – 2.34 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.94 – 1.56 (m, 1H), 1.53 – 1.20 (m, 17H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 208.3 (C), 205.2 (C), 51.3 (CH_3), 40.8 (CH), 31.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 14.2 (CH_3).

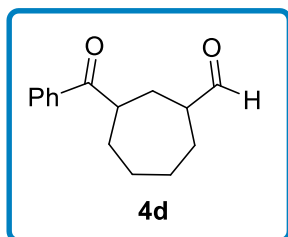
2-(3-oxobutil)heptanal (4f):



Se obtuvo con un 65% de rendimiento

Los datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ Y $^{13}\text{C-RMN}$ coinciden con la bibliografía. ^[38]

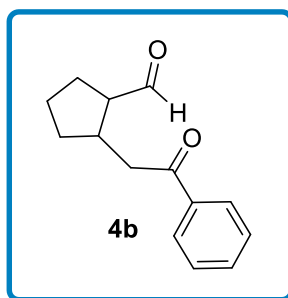
3-benzoilcicloheptano-1-carbaldehído (4d) (mezcla cis/trans):



Se obtuvo con un 80% de rendimiento

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) (mayoritario) δ 9.64 (d, *J*=1,1 Hz), 8.07 – 7.88 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 3.6-3.44 (m, 1H), M 2.53-2.41 (m, 1 H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.16-1.44 (m, 6H), 1.84-1.54 (m, 14H).

2-(2-oxo-2-feniletil)ciclopentano-1-carbaldehído (4b):



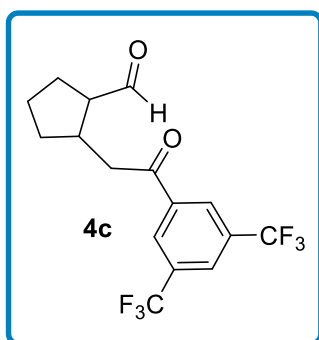
Se obtuvo con un 65% de rendimiento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.49 – 8.26 (m, 2H), 8.15 – 7.90 (m, 1H), 3.49 – 2.93 (m, 2H), 2.71 (ddt, *J* = 14.3, 8.5, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (qd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H),

2.10-1.98 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 205.1 (C), 199.4(C), 136.8 (C_{Ph})133.3 (C_{Ph}), 128.7 (2×CH_{Ph}), 128.1 (2×CH_{Ph}), 53.5 (CH₂), 39.7 (CH), 38.4 (CH), 32.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.8 (CH₂).

2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)ciclopentano-1-carbaldehído (4c):



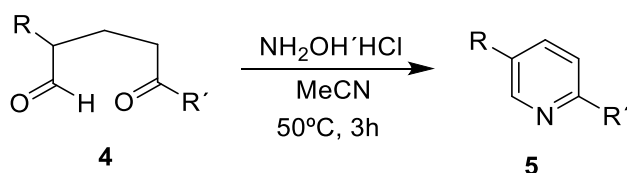
Se obtuvo con un 71% de rendimiento

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.49 – 8.26 (m, 2H), 8.15 – 7.90 (m, 1H), 3.49 – 2.93 (m, 2H), 2.71 (ddt, *J* = 14.3, 8.5, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (qd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 203.4 (C), 196.4 (C), 138.1 (C_{Ipsoph}), 132.4 (q, *J* = 33.9 Hz), 128.4 (q, *J* = 274 Hz), 126.3 (m, *J* = 3.7 Hz), 128.2 (d, *J* = 3,67 Hz), 57.7 (CH₂), 43.8 (CH), 36.1 (CH), 34.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 24.8 (CH₂).

¹⁹F RMN (CDCl₃) δ = -63.0 ppm

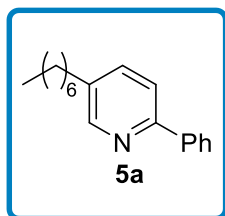
Procedimiento general para la reacción de condensación para la formación de piridinas (5).



En un vial de microondas se introduce el 1,5-dicarbonilo **4** (1 equiv.) y el clorhidrato de hidroxilamina (3 equiv.) disuelto en acetonitrilo (0,083M). La mezcla se agita a 50 °C durante 3 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación rotatoria y se extrae empleando una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ y AcOEt (×3). La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y se eliminan los disolventes mediante evaporación rotatoria. El producto **5** se purifica mediante cromatografía en columna empleando una mezcla Hexano/AcOEt (10:1) como eluyente.

Caracterización de las piridinas obtenidas (5)

5-(heptan-2-il)-2-fenilpiridina (5a):



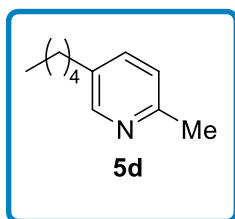
Se obtuvo un 61% de rendimiento por RMN

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.72 – 7.31 (m, 5H), 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.63

(q, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43 – 1.18 (m, 10H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (C), 149.8 (CH), 139.5 (C), 136.8 (CH), 136.7 (C), 128.83(CH), 128.73(CH), 126.83(CH), 120.3 (CH), 32.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

2-metil-5-(pentan-2-il)piridina (5d):



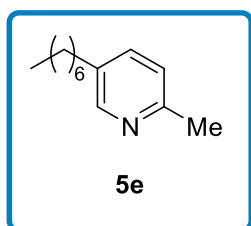
Se obtuvo un 30% de rendimiento aislado

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 7.65$ Hz,

2H), 2.51 (s, 3H), 1.65 – 1.47 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 6 H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C), 149.1 (CH), 136.4 (CH), 134.9 (C), 123.0 (CH), 32.7 (CH₃), 31.41 (CH₂), 31.1 (CH₂), 24.0 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.2 (CH₃).

2-metil-5-(heptan-2-il) piridina (5e):

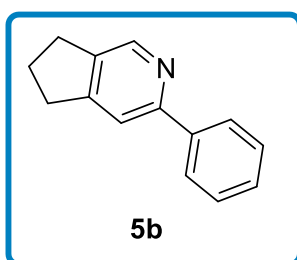


Se obtuvo un 51% de rendimiento por RMN

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.28 (m, 10H), 0.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C), 149.2 (CH), 136.4 (CH), 135.0 (C), 122.9 (CH), 32.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 29.2 (CH₃), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

3-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (5b):

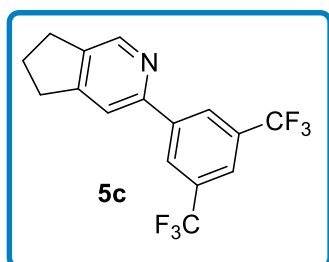


Se obtuvo con un 32% de rendimiento aislado

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.22 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (CH), 154.7 (CH), 145.4 (CH_{Ph}), 140.3, 138.8 (CH), 128.7 (2×CH_{Ph}), 128.5 (CH), 127.0 (2×CH_{Ph}), 116.9 (CH_{Ph}), 32.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.16 (CH₂).

3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (5c):



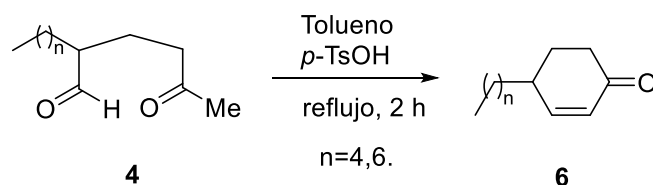
Se obtuvo un 48% de rendimiento aislado

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.48 – 8.41 (m, 2H), 7.87 (dt, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.26 – 2.10 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C), 152.2 (C), 146.00 (CH), 142.04 (C), 140.71 (C_{Ph}), 132.07 (q, *J* = 33.2 Hz), 127.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 123.5 (q, *J* = 274.0 Hz), 122.00 (m, *J* = 4.0 Hz), 121.78, 117.09 (CH), 32.88 (CH₂), 30.23 (CH₂), 25.19 (CH₂).

¹⁹F RMN (CDCl₃) δ = - 62.8 ppm

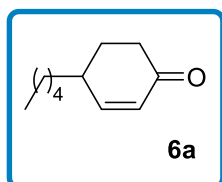
Procedimiento general para la síntesis de ciclohexenonas (6)



En un matraz de fondo redondo se coloca el 1,5-dicarbonilo **4** (1 eq.) y el ácido para-toluensulfónico (10 mol%) disuelto en tolueno (0,05M). La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas. Una vez concluida la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y se extrae con éter dietílico ($\times 3$). La capa orgánica se lava empleando una disolución saturada de NaHCO_3 y se seca con Na_2SO_4 y se eliminan los disolventes mediante evaporación rotatoria. El producto **6** se purifica mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano/AcOEt (5:1) como eluyente.

Caracterización de las ciclohexenonas (6)

4-(pentan-2-il)ciclohex-2-en-1-ona (6a):



Se obtuvo con un 24% de rendimiento

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (ddd, $J = 10.2, 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.54 – 2.19 (m, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.64 (dddd, $J = 13.7, 12.3, 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.46-1.22 (m, 8H), 0.92 – 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 189.5 (C), 155.3 (CH), 128.7 (CH), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH), 34.5 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3).

5. CONCLUSIONES

- Se ha desarrollado una secuencia sintética de 3 pasos para la preparación de piridinas **5** a partir de 1-bromociclopentenos **2**. (Reacción de acoplamiento cruzado- Ozonólisis-Condensación) obteniéndose rendimientos entre moderados y buenos en todos los pasos.
- Se ha optimizado de manera particular la secuencia que involucra los pasos Ozonólisis-Condensación.
- La secuencia se ha aplicado con éxito a 1-bromociclopentenos **2** sencillos y fusionados.
- Se ha intentado extender a la síntesis de “ansa” piridinas sin éxito.
- Se ha extendido la secuencia sintética a la síntesis de ciclohexenonas **6** a través de una secuencia paralela (Ozonólisis-Condensación aldólica).

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Malakar, C. C. *ChemistrySelect*, **2020**, 5(28), 8745-8758.
- [2]. Allais, C.; Grassot, J. M.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Rev.*, **2014**, 114(21), 10829-10868.
- [3]. Anderson, T. *Ann. Phys.*, **1846**, 60, 86.
- [4]. Kumar S, L.; Tabassum, S., KS, S.; Govindaraju, S. *ChemistrySelect*, **2022**, 7(47), e202203668.
- [5]. Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. J. *Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, 37, 1229.
- [6]. Frank, R. L.; Seven, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2629.
- [7]. Bohlmann, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 2265.
- [8]. (a) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 690. (b) Zecher, W.; Kröhnke, F., *Chem. Ber.* **1961**, 94, 698.
- [9]. Martin, R. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2501–2507.
- [10]. Hilf, J. A.; Holzwarth, M. S.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(21), 10376-10382.
- [11]. Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2879–2932.
- [12]. Crabtree, R. H. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 575–575.
- [13]. a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4442 – 4489. b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4490 – 4527.
- [14]. Lam, N. Y.; Wu, K.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 133(29), 15901-15924.
- [15]. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51(21), 5062-5085.

- [16]. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Shao, Q.; Yu, J. Q. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*(13), 8754-8786.
- [17]. Giri, R.; Shi, B. F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J. Q. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*(11), 3242-3272.
- [18]. Xia, G.; Weng, J.; Liu, L.; Verma, P.; Li, Z.; Yu, J. Q. *Nat. Chem.*, **2019**, *11*(6), 571-577.
- [19]. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Shao, Q.; Yu, J. Q. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*(13), 8754-8786.
- [20]. Carreras, J.; Echavarren, A. M. *An. Quím.*, **2014**, *110* (2), 140-143.
- [21]. Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.*, **2007**, 333–346.
- [22]. Ung, G.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*(2), 758-761.
- [23]. LaLonde, R. L.; Brenzovich Jr, W. E.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Kelley, K.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Chem. Sci.*, **2010**, *1*(2), 226-233.
- [24]. (a). Wu, J.; Kroll, P.; Dias, H. R. *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*(2), 423-425. (b) Flügge, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*(34), 8558-8565.
- [25]. Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*(6), 971-975.
- [26]. Hesp, K. D.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*(51), 18026-18029.
- [27]. Jimenez-Nunez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*(8), 3326-3350.
- [28]. Lopez-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*(27), 9292-9294.

- [29]. a) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*(1), 31-34.
b) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*(9), 2593-2598.
- [30]. Trost, B. M.; McClory, A. *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*(2), 164-194.
- [31]. DeVine, J. A.; Weichman, M. L.; Laws, B.; Chang, J.; Babin, M. C.; Balerdi, G.; Neumark, D. M. *Science*, **2017**, *358*(6361), 336-339.
- [32]. Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*(18), 4556-4575.
- [33]. a) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J.M. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 12–15. b) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J.M. *J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2120–2128. c) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3052–3055. d) Fernández-Canelas, P.; Rubio, E.; González, J.M. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 6566–6569. e) Fernández-Canelas, P.; Rubio, E.; Miguélez, R.; González, J.M.; Barrio, P. *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 9250.
- [34]. Miguélez, R.; Semleit, N.; Rodríguez-Arias, C.; Mykhailiuk, P.; González, J. M.; Haberhauer, G.; Barrio, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, e202305296.
- [35]. Bao, X.; Yao, W.; Zhu, Q.; Xu, Y. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *(33)*, 7443-7450.
- [36]. Cahiez, G.; Avedissian, H. *Synthesis*, **1998**, *(08)*, 1199-1205.
- [37]. Willand-Charnley, R.; Fisher, T. J.; Johnson, B. M.; Dussault, P. H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*(9), 2242-2245.