



Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Química

Departamento de Química Orgánica

Centro Singular de Investigación en Química Biológica

y Materiales Moleculares (CIQUS)

Carbociclaciones de Alquinales y Alquinonas Catalizadas por Ácidos

Luz Elizabeth Escalante Escalante

Santiago de Compostela, Abril 2014

Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Química

Departamento de Química Orgánica

Centro Singular de Investigación en Química Biológica

y Materiales Moleculares (CIQUS)

Carbociclaciones de Alquinales y Alquinonas Catalizadas por Ácidos

Memoria que, para optar al grado de Doctora en Química
por la Universidad de Santiago de Compostela, presenta

Luz Elizabeth Escalante Escalante

Santiago de Compostela, Abril 2014

D. Carlos Saá Rodríguez, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

D. Jesús A. Varela Carrete, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

D. Carlos González Rodríguez, Investigador Contratado Juan de la Cierva del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada “**Carbociclaciones de alquinales y alquinonas catalizadas por ácidos**”, que para optar al grado de Doctora en Química presenta D^a. Luz Elizabeth Escalante Escalante, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS).

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste expiden este certificado en Santiago de Compostela, a de Marzo del 2014.

Fdo. Carlos Saá Rodríguez

Fdo. Jesús A. Varela Carrete

Fdo. Carlos González Rodríguez

Agradecimientos

A Carlos Saá, director de esta tesis por haberme permitido desarrollar este trabajo y tener esta experiencia en el área de la investigación, por su valiosa ayuda en la realización del mismo y por el apoyo que me ha brindado siempre. A Jesús Varela, codirector de la tesis por su estrecha colaboración. A Carlos González Rodríguez, codirector de tesis por su apoyo, por la constante colaboración, por siempre estar allí con ideas y consejos en momentos difíciles, por haber sabido guiarme.

A mis padres por haberme apoyado en todo momento, por darme las herramientas necesarias, sin su apoyo no habría llegado hasta el final. A mis hermanos, Zoraida, Ana, Edgar, Aleyda, Nancy, Yaneth y Alex, y a mis sobrinas, Gellen y Nicole porque sin su apoyo no habría finalizado esta etapa, gracias por todo lo que me han dado.

A mi segunda familia, Pili, Placido, Fina, Mario, Tony, Tere, Mayte, Maruja, Jora y Juven, porque también han formado parte fundamental este camino, apoyándome de manera desinteresada.

A mis compañeros de grupo, con los que he compartido muchas cosas a lo largo de esta estancia: Carlos, por ser muy buen compañero, siempre he contado contigo en las dificultades, Ana, por haberme contagiado en esta última etapa con tu alegría, sin tus locuras no hubiese sido lo mismo. A Fermín, Rodrigo y Jaime, por los ratos agradables que hacen menos pesado el trabajo. A Andrea, Borja y Damián, la nueva generación que recién empieza, por hacer del día más ameno.

Quiero agradecer al resto de compañeros de laboratorio, con los cuales pude compartir gratos momentos: Silvia, una compañera muy especial a la que siempre recordare por ser una excelente persona y a la que tengo que agradecer muchas cosas tanto dentro como fuera del laboratorio. También a Fernando, Hugo, Javi, Olaia, Loreto, Carmen, Yendri, Fani, Jota, Verónica, Julián, Rubén.

A mis amigos: a Jhonny, por meterme en este viaje, por todo lo que hemos compartido, por ser mi amigo, a Michele, por tu apoyo incondicional, el ánimo y la alegría que me transmites, a Marisel, por el apoyo y los consejos que siempre me dabas, Maryan, la mejor amiga que he podido tener, que a pesar de la distancia siempre ha estado allí, Beatriz, mi gran amiga, un importante apoyo. A Tania, por haber sido mí ejemplo a seguir y contagiarme tu amor por la

ciencia. También a Angélica, Mirtha, Marila, Jorge, Natalia, Jhenny, Miloa, Ángela, Mariana, Rafael y Víctor por haber estado allí en momentos importantes.

A Gustavo, por ser un gran apoyo y acompañarme en este camino, sin ti no hubiera sido lo mismo, me has ayudado en los momentos más difíciles a levantarme y seguir adelante.

Agradezco a la Fundación Gran Mariscal de Ayacucho (Fundayacucho) y a la XUGA por el apoyo económico durante este trabajo, así como a las entidades financiadoras de los proyectos de investigación: MICINN (CTQ2011-28258), Consolider Ingenio 2010 (CSD2007-00006), Xunta de Galicia y FEDER (CN2011/054).

A mis padres

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. ESTRUCTURAS CARBOCÍCLICAS	3
1.2. REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENONAS CÍCLICAS.....	4
1.2.1. Condensación aldólica	4
1.2.2. Reacción de Morita–Baylis–Hillman.....	5
1.2.3. Ciclaciones catalizadas por metales de transición.....	6
1.2.4. Cicloisomerizaciones de alquinales y alquinonas en presencia de ácidos de Brönsted y Lewis.....	11
2. Objetivos.....	23
2.1. CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINALES Y ALQUINONAS EN MEDIO ÁCIDO.....	25
3. Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en medio ácido.....	27
3.1. SÍNTESIS DE ENONAS CÍCLICAS A,B-INSATURADAS POR CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINALES Y ALQUINONAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRÖNSTED	29
3.1.1. Antecedentes.....	29
3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción.....	30
3.1.3. Alcance y extensión de la reacción de cicloisomerización en ácido trifluoroacético	33
3.1.4. Estudio del mecanismo de la reacción.....	46
3.2. CICLOISOMERIZACIONES DE ALQUINALES Y ALQUINONAS EN PRESENCIA DE TiCl ₄	52
3.2.1. Antecedentes.....	52
3.2.2. Carbociclación de alquinales en presencia de TiCl ₄	54
3.3. CONCLUSIONES.....	56

4. Reacciones de ciclación tándem promovidas por ácidos de Brönsted..	59
4.1. SISTEMAS HIDROAZULÉNICOS	61
4.1.1. Reacciones de formación de hidroazulenos.....	62
4.1.2. Síntesis de biciclo en “one-pot” partiendo de sistemas lineales	68
5. Objetivos.....	73
5.1. FORMACIÓN DE HIDROAZULENONAS POR REACCIÓN TÁNDEM DE CICLOISOMERIZACIÓN / CICLACIÓN DE NAZAROV DE ENINACETALES PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRÖNSTED	75
6. Reaccion tándem de cicloisomerización/ ciclación de Nazarov de eninacetales promovida por ácidos de Brönsted	77
6.1. ANTECEDENTES.....	79
6.1.1. Ciclación de Nazarov	79
6.1.2. Síntesis de hidroazulenonas	83
6.1.3. Optimización de las condiciones de reacción.....	84
6.1.4. Alcance y extensión de la reacción de ciclación tándem de eninacetales.	89
6.1.5. Mecanismo de la reacción tándem cicloisomerización/ciclación de Nazarov de eninacetales	103
6.2. CARBOCICLACIÓN TÁNDEM ENANTIOSELECTIVA	105
6.3. OTRAS APLICACIONES	110
6.3.1. Ciclación de eninacetales alílicos.....	110
6.4. CONCLUSIONES	115
7. Parte Experimental I.....	117
7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	119
7.2. SÍNTESIS DE ENONAS CÍCLICAS A,B-INSATURADAS POR CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINALES Y ALQUINONAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRÖNSTED	121

7.2.1.	<i>Preparación de los sustratos de partida</i>	121
7.2.2.	<i>Estudios de optimización (Tablas 1 y 2)</i>	145
7.2.3.	<i>Alcance y extensión de la reacción de cicloisomerización de alquinales y alquinonas en ácido trifluoroacético (Tablas 3-7)</i>	147
7.2.4.	<i>Estudio del mecanismo de la reacción</i>	165
7.2.5.	<i>Carbociclaciones en presencia de TiCl₄</i>	168
8.	Parte Experimental II	171
8.1.	FORMACIÓN DE HIDROAZULENONAS POR REACCIÓN TÁNDEM DE CICLOISOMERIZACIÓN / CICLACIÓN DE NAZAROV DE ENINACETALES PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRÖNSTED	173
8.1.1.	<i>Preparación de los sustratos de partida</i>	173
8.1.2.	<i>Estudio de optimización de las condiciones de reacción</i>	205
8.1.3.	<i>Alcance y extensión de la reacción de ciclación tándem de eninacetales</i>	208
9.	Espectros	237

Abreviaturas

Å	Angstrom	ESI	Ionización química por electrospray
AcOEt	Acetato de etilo	Et	Etilo
AcOH	Ácido acético	Et ₂ O	Éter dietílico
aq	Acuoso	g	Gramo
Ar	Arilo	h	Hora
atm	Atmósfera	Hex	Hexano
Bu	Butilo	Hz	Hertzio
t-Bu	terc-Butilo	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
c	Cuadruplete	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
cat	Catalizador	IE	Impacto electrónico
°C	Grado centígrado	IQ	Ionización química
ccf	Cromatografía en capa fina	J	Constante de acoplamiento
CGMS	Cromatografía de gases masas	LA	Ácido de Lewis
Cy	Ciclohexilo	LDA	Diisopropilamido de litio
Δ	Calentamiento	M	Molar
d	Doblete	M+	Ión molecular
dd	Doblete de doblete	Me	Metilo
ddd	Doble doblete	MeCN	Acetonitrilo
DCE	1,2- Dicloroetano	min	Minuto
DCM	Diclorometano	mg	Miligramo
δ	Desplazamiento químico	mL	Mililitro
hν	Irradiación fotoquímica	mmol	Milimol
EM	Espectrometría de masas	m	Multiplete
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución	μL	Microlitro
Eq	Equivalentes	MS	Molecular sieves

NOE	Nuclear Overhauser Effect	td	Triple doblete
NOESY	Nuclear Overhauser Spectroscopy	Tf	Triflato
Pr	Propilo	TFA	Ácido trifluoroacético
i-Pr	Isopropilo	THF	Tetrahidrofurano
q	Quintuplete	TMS	Trimetilsililo
ref	Referencia	Tol	Tolueno
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	p-TsOH	Ácido p-toluensulfónico
sat	Saturada	Et ₃ N	Trietilamina
S.P.	Sustancia de partida	T	Temperatura
s	Singlete	UV	Ultravioleta
t.a.	Temperatura ambiente	Vol	Volumen

1. Introducción

1.1. Estructuras carbocíclicas

Las estructuras carbocíclicas están presentes en un gran número de compuestos naturales bioactivos como, p. ej., los terpenos, una de las familias de compuestos más amplia, con más de 30000 compuestos reportados en la literatura, derivados del isopreno (Figura 1).¹ Los terpenoides han sido utilizados en la industria de la perfumería y cosméticos y en medicina durante muchos años, siendo habitualmente obtenidos de sus fuentes naturales. Las cantidades a las que se podía acceder mediante técnicas de extracción de las fuentes naturales (plantas, hongos, esponjas marinas, etc.) eran muy bajas, por lo que surgió pronto el interés por la síntesis de este tipo de compuestos.²

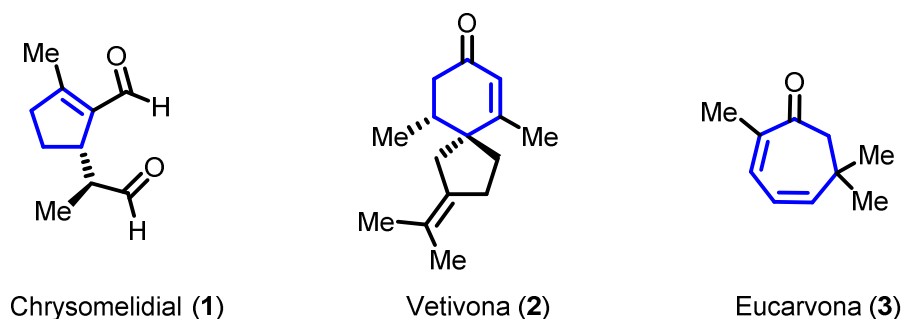


Figura 1. Ejemplos de terpenos

Una de las funcionalidades más habituales presentes en los compuestos terpénicos es la cetona α,β -insaturada (enona) *endo* o *exocíclica* o su análogo reducido alcohol alílico. En la Figura 2 se recogen algunos ejemplos de terpenos funcionalizados como la carvona **4**, con actividad analgésica y antimicrobial;³ la (-)-patchoulenona **5**, con actividad antimalárica y antifúngica;⁴ o el illudin S **6**, con actividad anticancerígena.⁵ Las estructuras carbocíclicas de tipo

¹ a) Ho, T.-L. *Carbocycle Construction in Terpene Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1988**; b) Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*, Vol.1, Chapman & Hall, London, **1991**; c) Zwenger, S.; Basu, C. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* **2008**, 3, 1.

² a) Breitmaier, E. *Terpenes: Flavours, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) Berger, R. G. *Flavours and Fragrances*, Springer, Heidelberg, **2007**; c) Civjan, N. *Natural Products in Chemical Biology*. Wiley-VCH, New Jersey, **2012**.

³ a) Ramos Goncalvez, J. C.; De Sousa Oliveira, F.; Batista Benedito, R.; Pergentino de Sousa, D.; Nóbrega de Almeida, R.; Machado de Araujo, D. A. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, 31, 1017; b) Aggarwal, K. K.; Khanuja, S. P. S.; Ahmad, A.; Santha Kumar, T. R.; Gupta, V. K.; Kumar, S. *Flavour Fragr. J.* **2002**, 17, 59.

⁴ a) Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y.; Wanauppathamkul, S.; Yuthavong, Y. *Phytochemistry* **1995**, 40, 125; b) Achenbach, H.; Schwinn, A. *Phytochemistry* **1995**, 38, 1037.

⁵ MacDonald, J. R.; Muscoplat, C. C.; Dexter, D. L.; Mangold, G. L.; Chen, S. F.; Kelner, M. J. *Cancer Research* **1997**, 57, 279.

enona como la cicloheptenilbutenona **7**,⁶ son unidades privilegiadas en la industria de fragancias y perfumes. Además, algunas de estas estructuras también están presentes como intermedios en la síntesis de productos cíclicos complejos.⁷

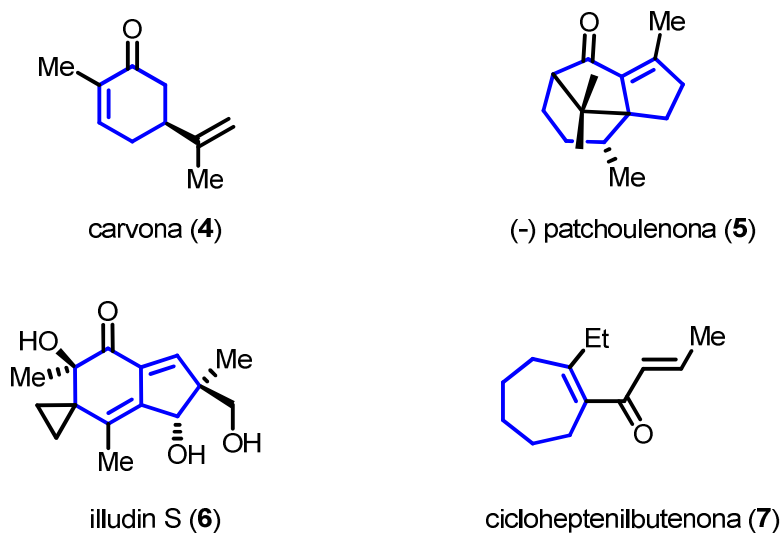


Figura 2. Productos naturales y de síntesis con enonas en su estructura

1.2. Reacciones de formación de enonas cíclicas

La química moderna reclama el continuo descubrimiento de nuevos métodos sintéticos eficientes y selectivos. Así, los procesos de ciclación que sean compatibles con la protección del medio ambiente y respeten los principios de economía atómica son altamente deseables.⁸

A continuación se describen algunas de las metodologías empleadas con frecuencia en la formación de enonas cíclicas.

1.2.1. Condensación aldólica

Una de las metodologías más sencillas para generar cicloenonas es la condensación aldólica de compuestos dicarbonílicos.⁹

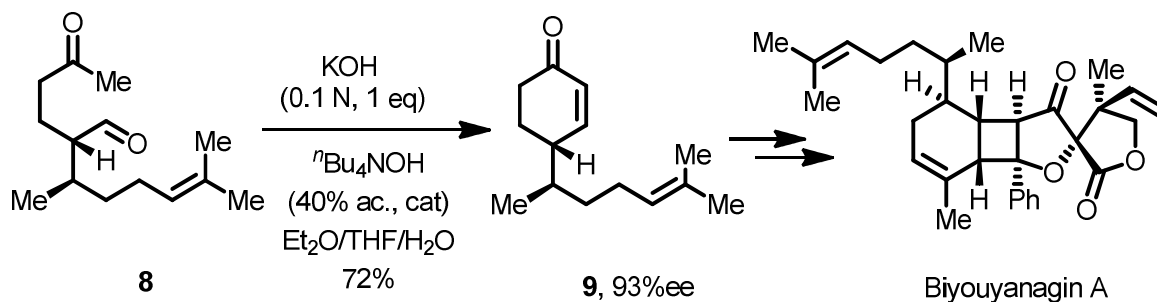
⁶ a) Granier, T.; Hanhart, A.; Bajgriwicz, J. A. *Cycloalkenylbutenones and fragrance compositions comprising them*. PCT Int. Appl. **2008**; b) Surburg, H.; Panten, J. *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

⁷ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, Wiley-VCH, Chichester, **2002**.

⁸ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471; b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259; c) Wender, P. A.; Miller, B. L. *Organic Synthesis. Theory and Applications*, vol. 2, Ed. Hudlicky, T., JAI Press, Greenwich, **1993**.

⁹ a) Paquette, L. A.; Hong, F. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6905; b) Nicolau, K. C.; Wu, T. R.; Sarlah, D.; Shaw, D. M.; Rowcliffe, E.; Burton, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11114; c) Chen, K.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, *459*, 824; d) Houjeiry, T. L.; Poe, S. L.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4394.

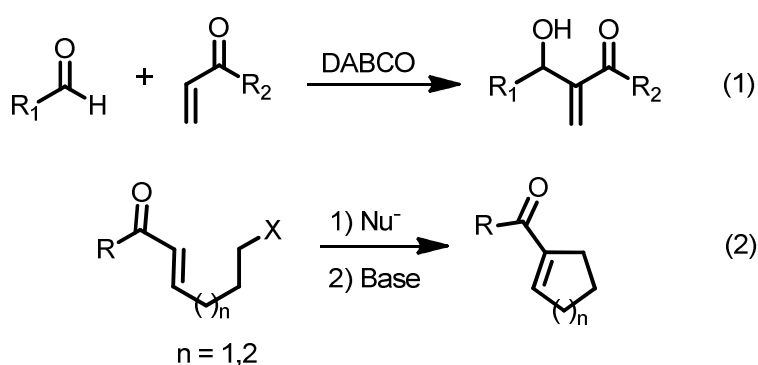
Un ejemplo destacado fue descrito por Nicolau y colaboradores para la síntesis de la biyouyanagin A, en la que el intermedio terpénico **9** se preparó mediante una condensación aldólica del sustrato dicarbonílico **8** (Esquema 1).^{9b} La reacción tiene lugar en medio básico por formación del enolato de la cetona **8** y ataque sobre el carbono electrofílico del aldehído para dar una hidroxicetona intermedia (aldol) que evoluciona a la cetona α, β -insaturada **9**.



Esquema 1. Síntesis de biyouyanagin A

1.2.2. Reacción de Morita-Baylis-Hillman

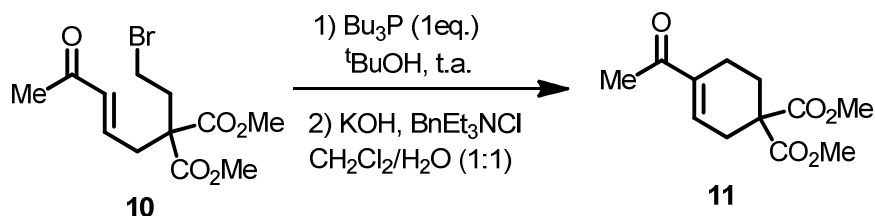
La reacción de Morita-Baylis-Hillman entre un aldehído y un compuesto carbonílico insaturado catalizada por aminas nucleófilas (DABCO, DBU) o fosfinas da lugar a alcoholes alílicos (eq. 1, Esquema 2).¹⁰ La variante intramolecular con electrófilos sobre Csp^3 permite el acceso a cicloalquenonas de tamaño común (eq. 2, Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de Morita-Baylis-Hillman

¹⁰ a) Basavaiah, D.; Jaganmohan, A.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980; c) Shi, M.; Wang, F. J.; Zhao, M. X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*. RSC Catalysis Series, **2011**.

Krafft y colaboradores desarrollaron la reacción MBH de enonas **10** para dar lugar a las ciclohexenonas **11** (Esquema 3).¹¹ La transformación se lleva a cabo mediante una α -alquilación intramolecular en presencia de una fosfina terciaria para la activación de la cetona α,β -insaturada inicial **10**.

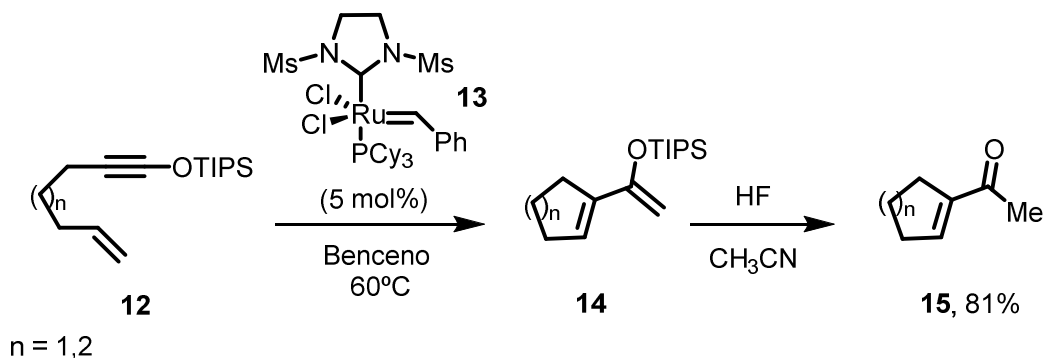


Esquema 3

1.2.3. Ciclaciones catalizadas por metales de transición

1.2.3.1. Metátesis de eninos funcionalizados

Kozmin y colaboradores desarrollaron recientemente un proceso eficiente para generar enonas basado en la metátesis de eninos funcionalizados (Esquema 4). A partir del eninol sililado **12**, con ayuda del catalizador de Grubbs de segunda generación **13**, obtuvieron el sililenoéter **14**, que se transformó en medio ácido en la cicloalquenona **15** con muy buen rendimiento.¹²



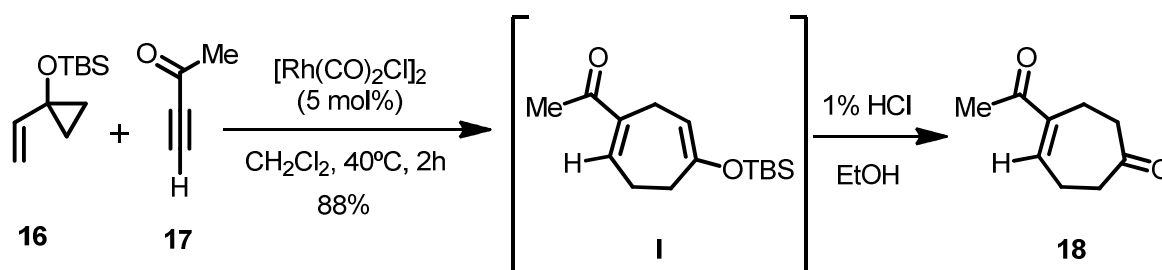
Esquema 4

¹¹ Krafft, M. E.; Seibert, K. A.; Haxell, T. F. N.; Hirotsawa, C. *Chem. Comm.* **2005**, 5772.

¹² Schramm, M. P.; Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274.

1.2.3.2. Cicloadición [5+2] intermolecular

Las reacciones de cicloadición son ampliamente utilizadas en la formación de estructuras carbocíclicas ya que permiten el acceso de una manera sencilla a moléculas con estructuras complejas a partir de precursores simples. Uno de los grupos pioneros en el estudio de reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición fue el de Wender que estudió la cicloadición [5+2] intermolecular de alquinos **17** y vinilciclopropanos **16**, en presencia de un catalizador de rodio, para formar carbociclos funcionalizados de siete miembros (Esquema 5).¹³



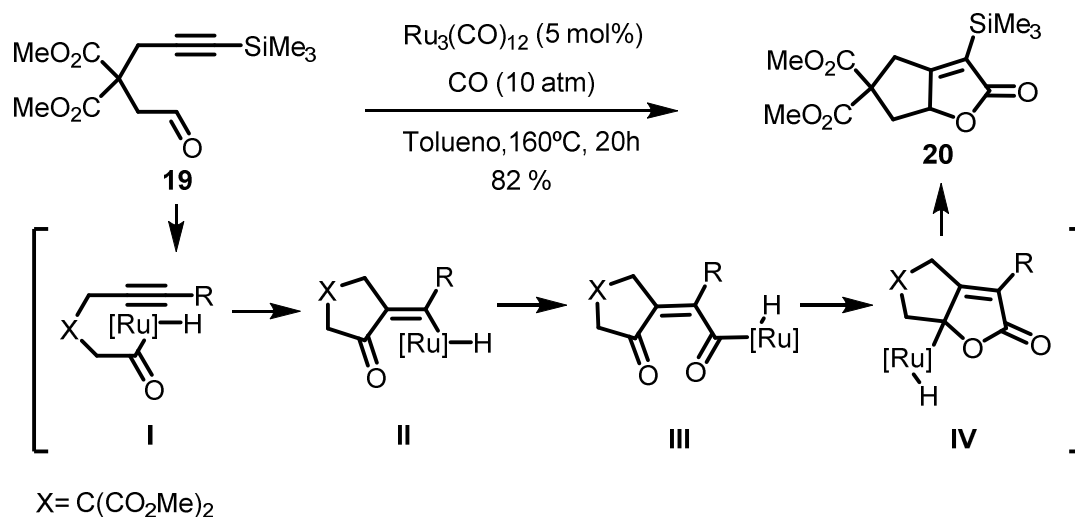
Esquema 5

1.2.3.3. Cicloisomerización de alquinales y alquinonas catalizada por metales de transición

En la última década se han desarrollado muy eficazmente las cicloisomerizaciones de alquinales y alquinonas catalizadas por metales de transición como una nueva vía de acceso a enonas cíclicas y lactonas.¹⁴ Uno de los primeros ejemplos ha sido descrito por Murai y colaboradores en el que la cicloisomerización catalizada por rutenio del 5-alquinal **19** condujo a la formación de la α -butirolactona α,β -insaturada **20** (Esquema 6).^{14a}

¹³ Wender, P. A.; Rieck, H.; Fuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10976.

¹⁴ a) Chatani, N.; Morimoto, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5335; b) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11492; c) Knapp-Reed, B.; Mahandru, G. M.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13156; d) Shintani, R.; Okamoto, K.; Otomaru, Y.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54.

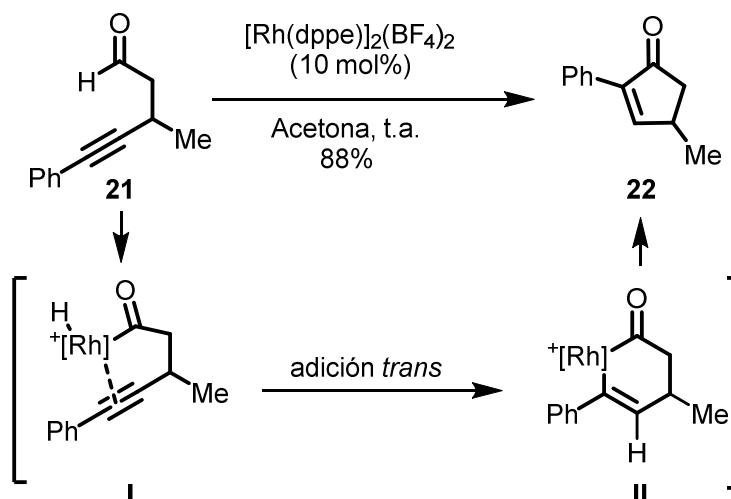


Esquema 6

La propuesta mecanística para explicar esta transformación comienza con la adición oxidante inicial del Ru(0) al enlace C-H del aldehído, seguido de una doble inserción del alquino y posteriormente del CO para dar la especie dicarbonílica **III**, que tras una nueva inserción 1,2 del CO y la eliminación reductora final da lugar a la lactona **20** y a la recuperación de la especie catalítica.

Posteriormente, Fu y Tanaka describieron varios procesos de cicloisomerización de alquinales catalizados por rodio mediante hidroacilaciones intramoleculares. Cuando se emplearon los 4-alquinales **21** la reacción dio lugar a las cicloalquenonas *endocíclicas* de 5 miembros **22** (Esquema 7).¹⁵

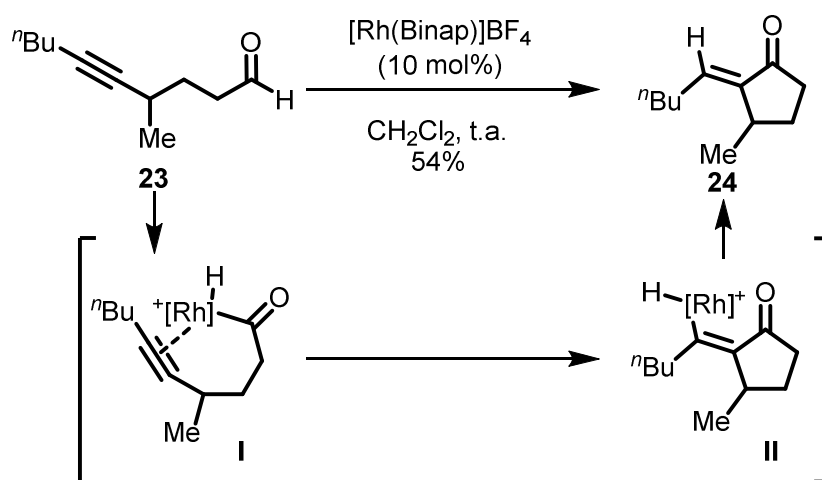
¹⁵ a) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11492; b) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10296; c) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8078.



Esquema 7

El mecanismo propuesto para esta transformación comienza con la adición oxidante al C-H del aldehído **21** para formar el complejo acilRh-H **I**. La adición *trans* del hidruro al alquino coordinado, para formar el rodaciclohexeno **II**, seguido de la eliminación reductora final, libera la ciclopentenona **22**.

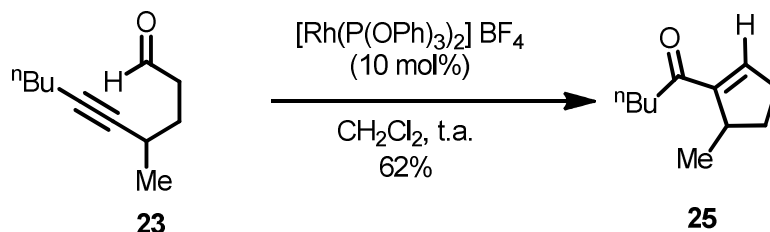
Cuando se emplearon los 5-alquinales **23** se obtuvieron las alquilidenciclopentanonas **24**, posiblemente mediante la inserción del alquino en el enlace Rh-CO (Esquema 8).¹⁶ De forma similar, a partir de 6-alquinales se obtuvieron las α -alquilidenciclohexanonas correspondientes.



Esquema 8

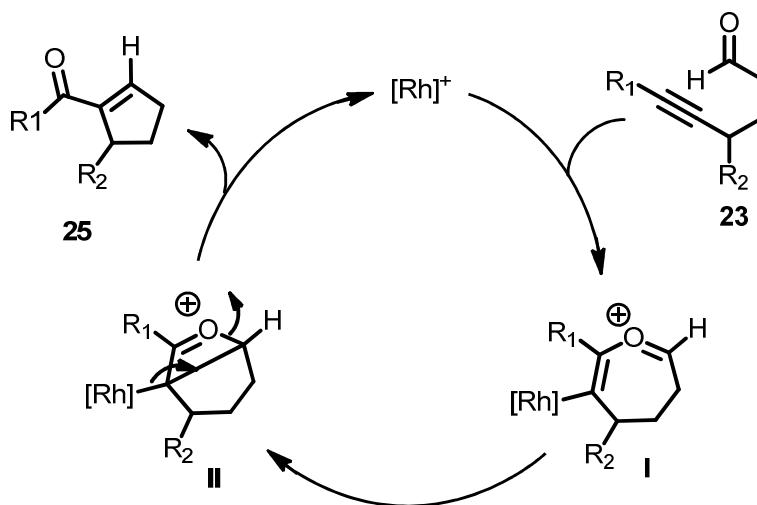
¹⁶ Takeishi, K.; Sugishima, K.; Sasaki, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5681.

Curiosamente, al tratar los 5-alcinales **23** en presencia del catalizador $[\text{Rh}(\text{P}(\text{OPh})_3)_2]\text{BF}_4$, con un ligando fosfito más pobre en electrones que las fosfinas, se obtuvo como producto de reacción la cicloalquenona exocíclica **25** con rendimientos moderados (Esquema 9).¹⁷



Esquema 9

La propuesta mecanística para esta transformación transcurre por una vía diferente, donde la coordinación del metal al alquino conduce al ataque *endo* del oxígeno del carbonilo sobre el alquino para formar el intermedio I (Esquema 10). Tras una posterior ciclación catiónica al intermedio II se produce la liberación de la ciclopentenona **25**.

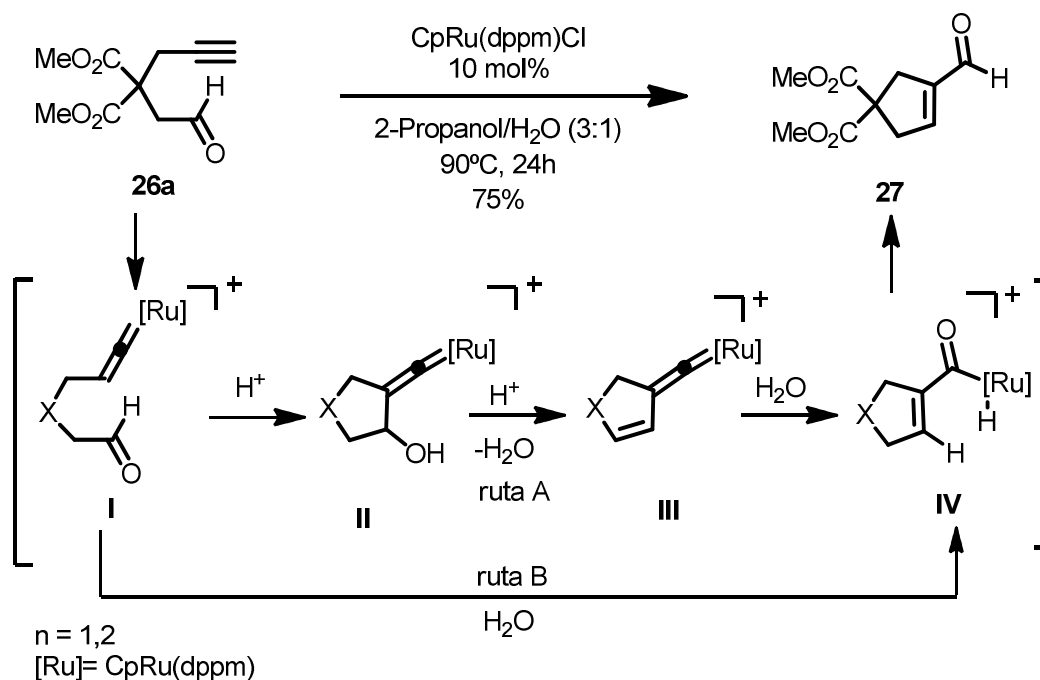


Esquema 10

Un modo alternativo de ciclación de 5- y 6-alcinales terminales **26** a aldehídos conjugados **27** fue descubierto en nuestro grupo de investigación al estudiar las cicloisomerizaciones catalizadas por complejos de rutenio (Esquema 11).¹⁸

¹⁷ Tanaka, K.; Sasaki, K.; Takeishi, K.; Sugishima, K. *Chem. Commun.* **2005**, 4711.

¹⁸ a) Varela, J. A.; González-Rodríguez, C.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9576;
b) Batuecas, M.; Escalante, L.; Esteruelas, M. A.; García-Yebra, C.; Oñate, E.; Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9712.



Esquema 11

El mecanismo inicial propuesto supone la formación del vinilideno catiónico I, que tras el ataque nucleofílico del agua seguido de una condensación aldólica se transforma en la especie acilRu-H IV (ruta B).^{18a} La eliminación reductora final conduce al aldehído observado 27. En posteriores estudios realizados con complejos de Os, Rh e Ir se propuso un mecanismo alternativo que supone la formación de la especie vinilidénica II (rayos X) por inserción del CO en el C_β del vinilideno I, seguido de la eliminación de H_2O para dar el vinilideno conjugado III (rayos X) (ruta A).^{18b} El ataque nucleofílico del H_2O podría dar lugar al intermedio acilRu-H IV, que tras la eliminación reductora, se transforma en el aldehído conjugado 27.

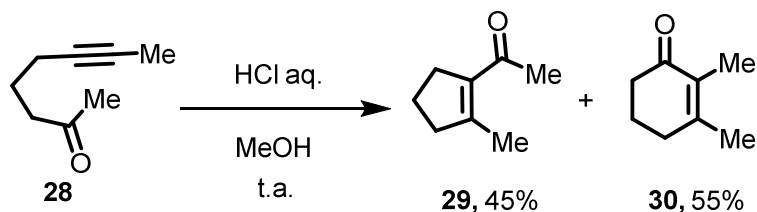
1.2.4. Cicloisomerizaciones de alquinales y alquinonas en presencia de ácidos de Brönsted y Lewis

Durante las últimas décadas también se han puesto a punto reacciones de cicloisomerización de alquinales y alquinonas en presencia de ácidos de Brönsted o de Lewis para formar, fundamentalmente, cetonas α,β -insaturadas de 5 y 6 miembros *exo* y *endo*-cíclicas.¹⁹

El primer ejemplo de ciclación de cetonas acetilénicas, no terminales, en medio ácido fue descrito por Harding para la cicloisomerización de la alquinona 28. La reacción se llevó a cabo

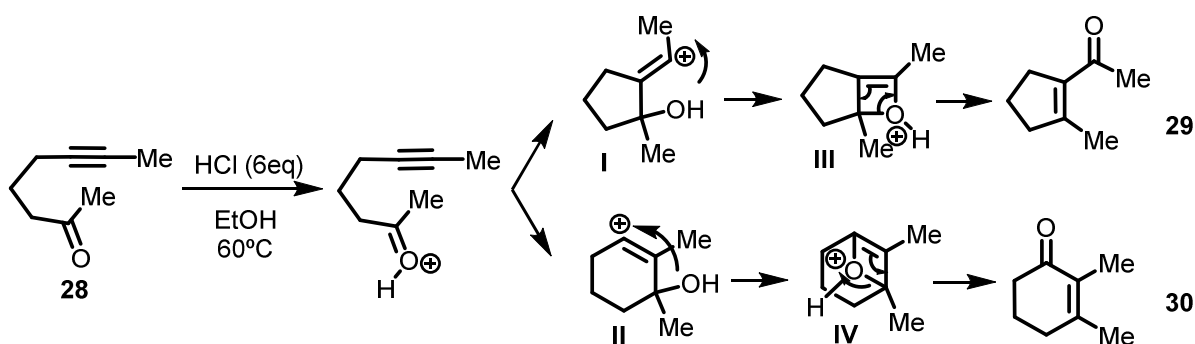
¹⁹ Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Comm.* **2009**, 5075.

en presencia de ácidos minerales en medio acuoso (o con ácidos de Lewis en disolventes orgánicos) para dar lugar a una mezcla de las cetonas α,β -insaturadas *exo* y *endo*-cíclicas **29** y **30** (Esquema 12).²⁰



Esquema 12

El mecanismo propuesto para explicar esta transformación supone la protonación del grupo carbonilo en medio ácido seguido de la adición nucleófila del alquino, generándose las dos posibles especies carbocatónicas **I** y **II** por aproximación *exo* y *endo*, respectivamente. El atrapado del carbocatión por el propio oxígeno de la molécula podría formar los intermedios oxeteno **III** y **IV**, que tras su apertura, conducirían a las cetonas α,β -insaturadas **29** y **30** (Esquema 13).



Esquema 13

El intermedio oxeteno permite justificar los resultados de marcaje isotópico que indican que el proceso es totalmente intramolecular ya que el oxígeno de la cicloalqueno final es el mismo que el de la cetona de partida. Sin embargo, esta conclusión se basa simplemente en el hecho de que cuando la ciclación de **28** se lleva a cabo en presencia de H_2O^{18} la inserción del O^{18} en la cicloenona **30** es la misma que la obtenida cuando **30** es directamente sometida a las

²⁰ Harding, C. E.; King, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 883.

mismas condiciones, por lo que este resultado no verifica directamente el mecanismo propuesto y no descarta otras posibilidades mecanísticas.

Esta transformación propuesta por Harding es formalmente una metátesis de heteroenino, como posteriormente ha sido denominada, ya que se obtienen las enonas correspondientes a través de una cicloadición formal [2+2] seguida de la apertura del ciclo formado (Figura 3).^{21,22}

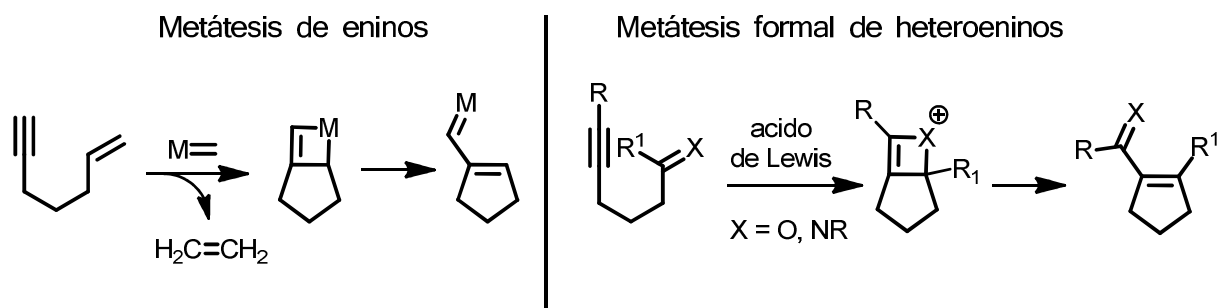


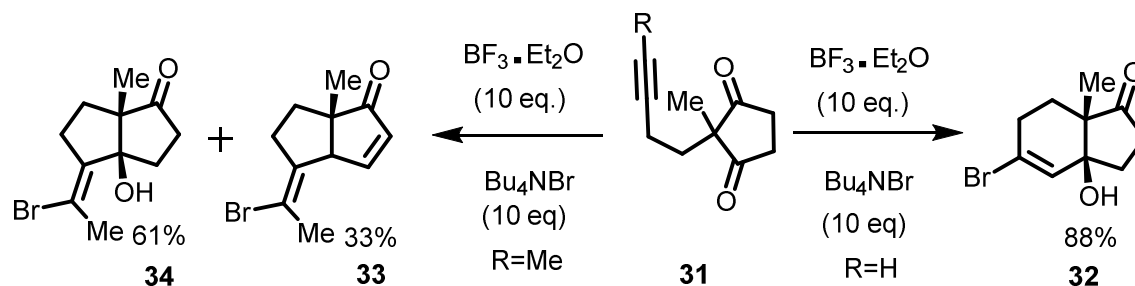
Figura 3. Metátesis de eninos y de heteroeninos

Simultáneamente, Curran y colaboradores describieron la ciclación π -catiónica de alquinildionas **31** para formar cetonas bicíclicas en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.²³ En el caso de alquinos terminales la reacción dio lugar a la hidroxicetona bicíclica [4.3.0] **32**, resultado de una ciclación 6-*endo-dig*. Con alquinos no terminales la reacción dio lugar a una mezcla de hidroxicetonas bicíclicas [3.3.0] **33** y **34** proveniente de una ciclación 5-*exo-dig*. La cetona α,β -insaturada **33** proviene directamente de la deshidratación de la hidroxicetona **34** en las condiciones de reacción (Esquema 14).

²¹ Para ejemplos de reacciones de metátesis formales alquino-imina, ver: a) Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650; b) Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10921; c) Asao, N.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526; d) Patil, N. T.; Wu, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531.

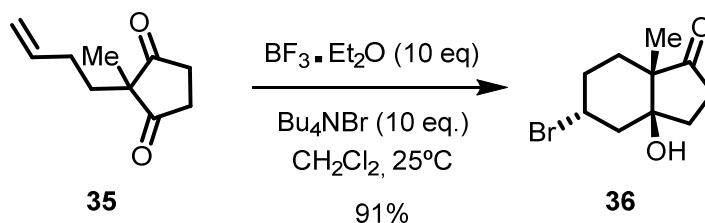
²² Para ejemplos intermoleculares de metátesis formal alquino-carbonilo, ver: a) Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493; b) Curini, M.; Epifano, F.; Maltese, F.; Rosati, O. *Synlett* **2003**, 552.

²³ Balog, A.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 345.



Esquema 14

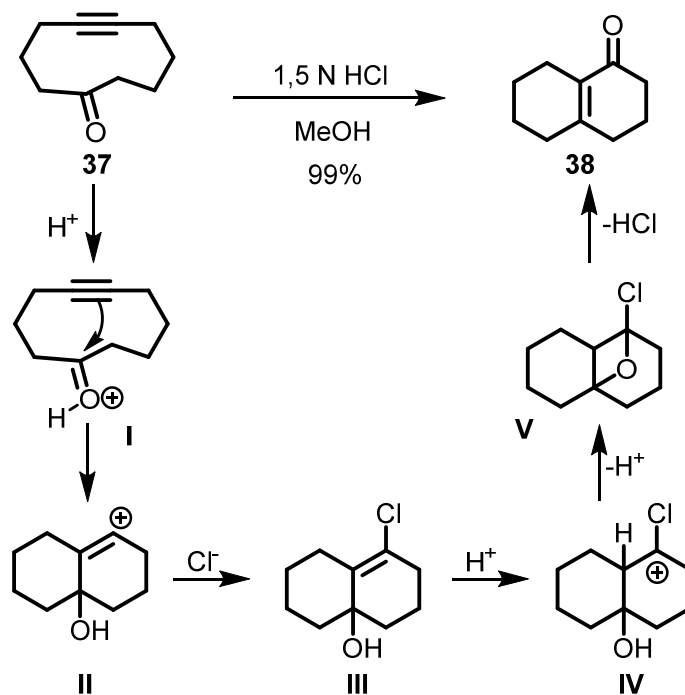
En el caso de la ciclación de la alquencilidona **35** se obtuvo la hidroxicetona bicíclica [4.3.0] **36** a través de una ciclación 6-*endo-trig* (Esquema 15).



Esquema 15

También se han estudiado las reacciones de ciclación catiónicas en medio ácido de alquenciletonas macrocíclicas, con la consiguiente formación de un enlace transanular. Así, Grunwell y colaboradores aplicaron las condiciones descritas por Harding a la alquencilidona macrocíclica **37** obteniendo la cetona α,β -insaturada bicíclica [4.4.0] **38** (Esquema 16).^{24a}

²⁴ a) Wempe, M. F.; Grunwell, J. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2714; b) Wempe, M.F.; Grunwell, J.R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6709.

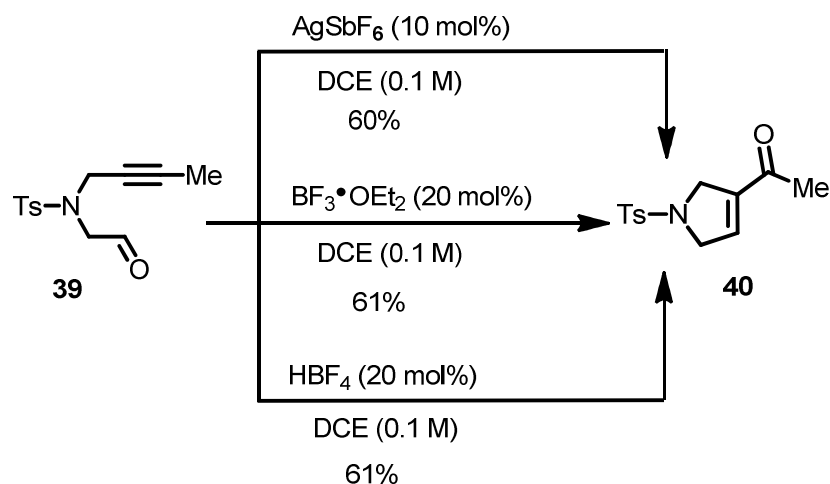


Esquema 16

El mecanismo planteado posteriormente para explicar la transformación indica como paso inicial la activación del carbonilo seguido del ataque del alquino.^{24b} El carbocatión generado **II** es atrapado por el halógeno seguido de la formación del oxeteno **V** que, tras la apertura del mismo con eliminación de HCl, da lugar a la cetona conjugada bicíclica observada.

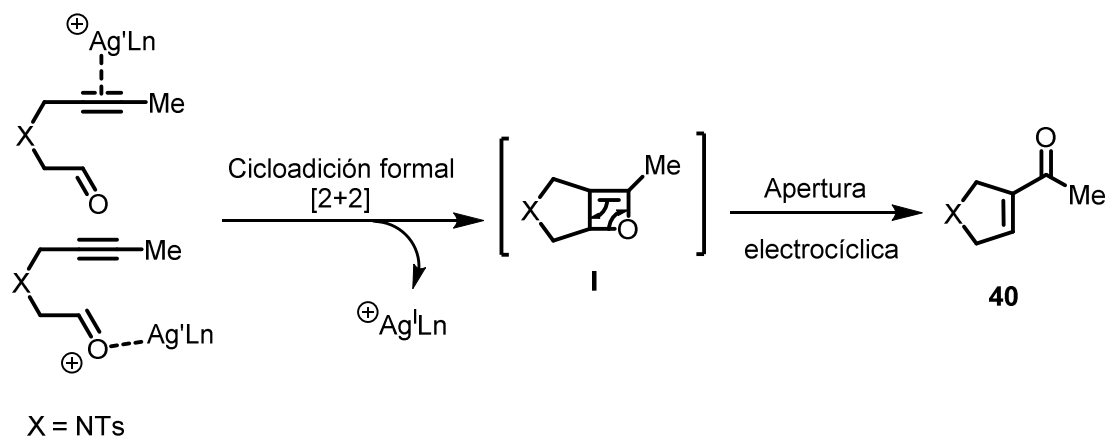
Más recientemente, Krische y colaboradores describieron la formación de cetonas α,β insaturadas exocíclicas de cinco miembros **40** por cicloisomerización de alquinales no terminales **39** en presencia de cantidades catalíticas de ácidos de Brönsted (HBF₄) o ácidos de Lewis (AgSbF₆, BF₃•OEt₂) (Esquema 17).²⁵

²⁵ Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493.



Esquema 17

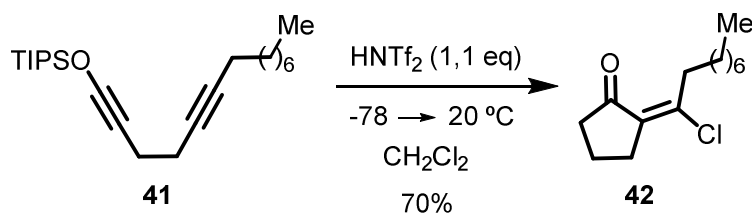
De nuevo, el mecanismo propuesto supone la formación de un intermedio oxeténico **I** como etapa clave (Esquema 18). Este puede formarse mediante dos posibles alternativas, por complejación inicial del metal al alquino o mediante la activación del carbonilo por complejación del metal al oxígeno. La apertura electrocíclica del intermedio oxeteno conduce a la cetona α,β insaturada **40**.



Esquema 18

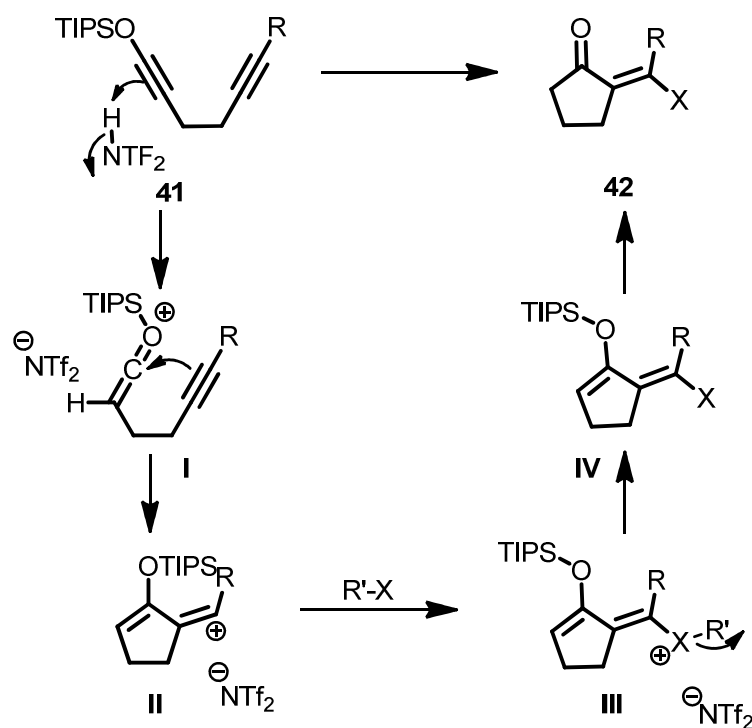
También en presencia de un ácido de Brönsted, aunque partiendo en este caso de un diino, Kozmin y colaboradores describieron la formación de cicloalquenonas halogenadas. Así, el diinol sililado **41** en presencia de la *bis*-trifluorometanosulfonamida en CH_2Cl_2 cicló a la cetona 5-*exo-dig* observada **42** (Esquema 19).²⁶

²⁶ Sun, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 13512.



Esquema 19

El mecanismo propuesto comienza con la adición del ácido sobre el alquino más rico en electrones, para producir un intermedio tipo cetenio **I**, que sufre el ataque nucleófilo del otro alquino para dar lugar al intermedio alquenilo **II**. Este catión es atrapado por el disolvente halogenado del medio, con evolución al silidienoléter **IV**, que finalmente sufre la desililación a la cetona α,β -insaturada observada (Esquema 20).

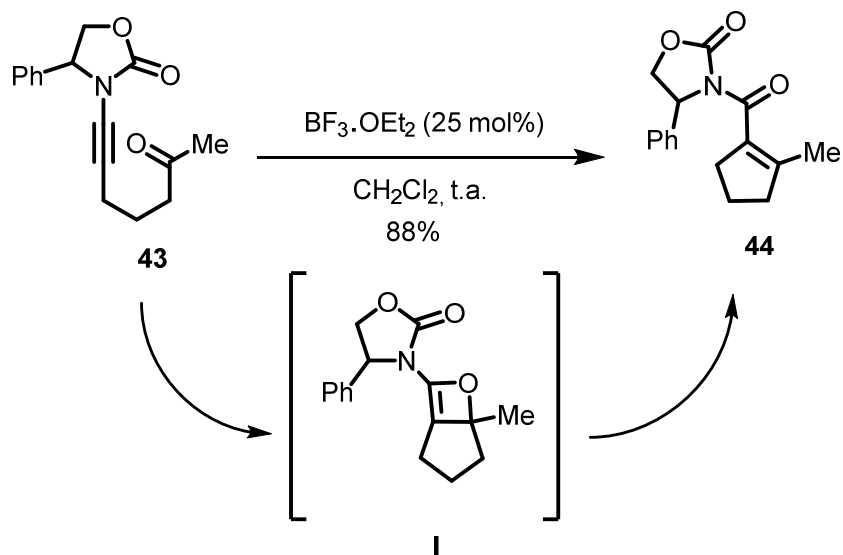


Esquema 20

Finalmente, otros sistemas alquini-carbonílicos más complejos como las inamidas también han sido empleados en reacciones de cicloisomerización catalizadas por ácidos de Lewis. Hsung y colaboradores describieron la reacción intramolecular entre la inamida y una cetona para formar la carboxamida insaturada cíclica **44** (Esquema 21).²⁷ En este trabajo se describe

²⁷ Kurtz, K. C.; Hsung, R. P.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 231.

fundamentalmente la formación de carbociclos de 5 y 6 miembros, aunque también aparece el primer ejemplo de formación de un carbociclo de 7 miembros con un modesto rendimiento del 35%.

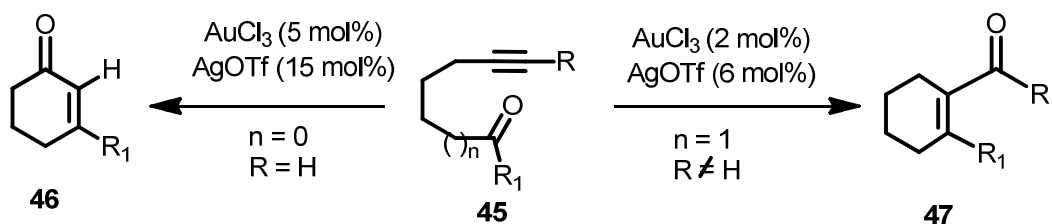


Esquema 21

El mecanismo planteado para esta transformación comienza con la activación de la cetona seguido del ataque nucleofílico de la inamida para formar el intermedio de tipo oxeteno **I**, que abre a continuación a la carboxamida final .

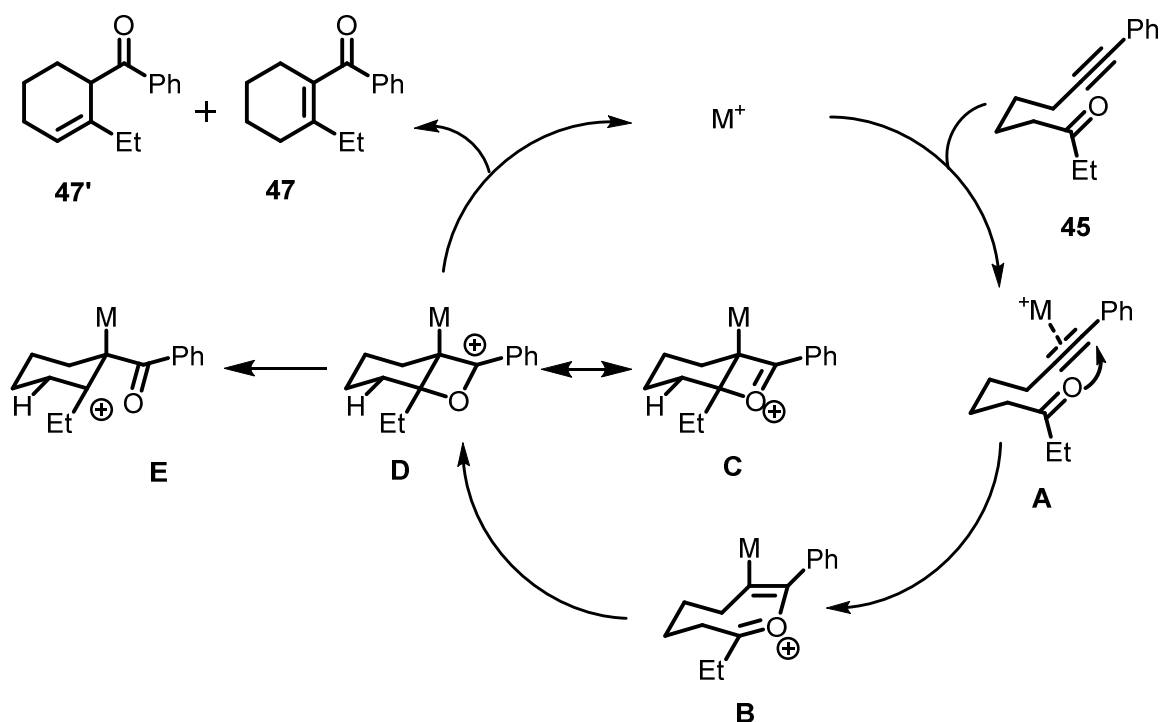
Un avance significativo se puso de manifiesto cuando Yamamoto y colaboradores describieron la carbociclación de 5- y 6-alquinonas en presencia de cantidades catalíticas de AuCl_3 y AgOTf para obtener ciclohexenonas endo- y exocíclicas (Esquema 22).²⁸ Al emplear 5-alquinonas terminales **45** ($R = \text{H}$, $R_1 = \text{alquilo}$) se obtuvieron las cetonas α,β -insaturadas correspondientes a la ciclación *endo* **46**, mientras que al emplear 6-alquinonas no terminales **45** ($R \neq \text{H}$, $R_1 = \text{alquilo}$) se obtuvieron las cetonas α,β -insaturadas derivadas de una ciclación *exo* **47**.

²⁸ Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5259.



Esquema 22

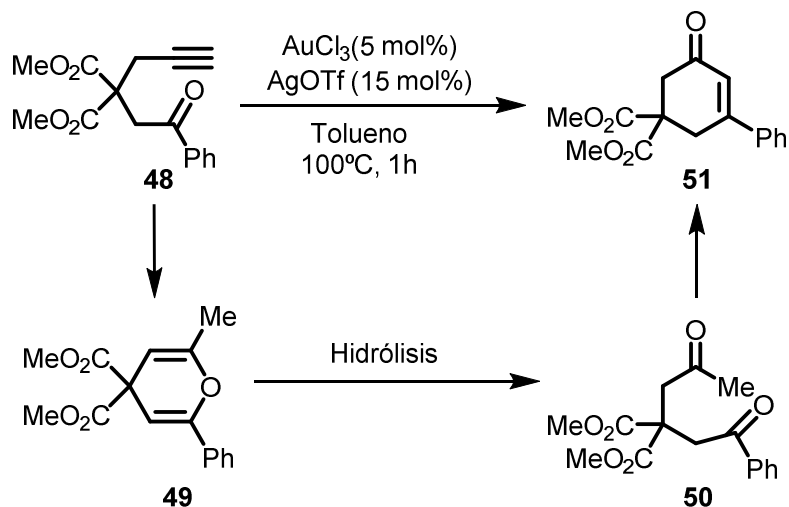
El mecanismo propuesto para explicar la transformación comienza por la coordinación del ácido de Lewis al alquino y la generación de dos especies intermedias tautoméricas, oxetenos **C** o **D**, a través del oxonio **B** (Esquema 23). La posterior apertura de estas especies conduce a la cetona α, β -insaturada observada **47**. En la reacción se aíslan además pequeñas cantidades de la cetona isomérica **47'**, derivada probablemente del intermedio catiónico **E**.



Esquema 23

Un cuidadoso seguimiento de la reacción mediante la identificación de las especies intermedias permitió proponer otro mecanismo plausible de reacción, ya que se pudo observar la formación de las especies intermedias de tipo pirano **49** y dicetona **50** (derivada de su hidrólisis).

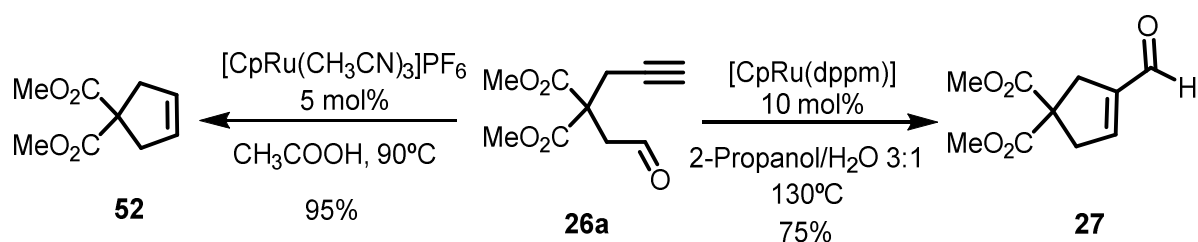
Una condensación aldólica de la dicetona daría lugar a la ciclohexenona observada **51** (Esquema 24).



Esquema 24

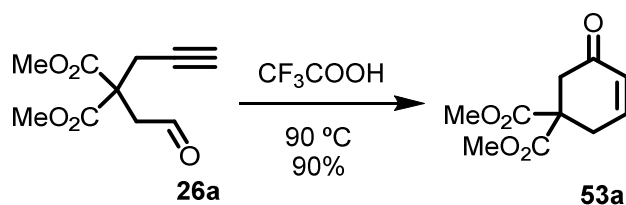
Previamente a los trabajos de Yamamoto, en nuestro grupo de investigación se estudiaron las reacciones de ciclación de 5- y 6-alkiniales catalizada por complejos de rutenio (Esquema 11).^{18a} Como ya se comentó anteriormente, la cicloisomerización del alquinal terminal **26a** en presencia de cantidades catalíticas de $\text{CpRu}(\text{dppm})\text{Cl}$ y agua como codisolvente dio lugar a la formación del aldehído α,β -insaturado **27** con buenos rendimientos. El curso de la reacción varió de forma significativa cuando la reacción se realizó en presencia de cantidades catalíticas de $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ y ácido acético, ya que se obtuvo el producto descarbonilado **52** (Esquema 25). En ambos casos el mecanismo propuesto podría iniciarse mediante una adición anti-Markovnikov²⁹ del nucleófilo (agua o ácido acético) a la especie de rutenio seguida de una condensación aldólica sin y con descarbonilación.¹⁸

²⁹ Para revisiones sobre hidratación anti-Markovnikov empleando complejos de rutenio, ver: a) Seiller, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 493; b) Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12232.



Esquema 25

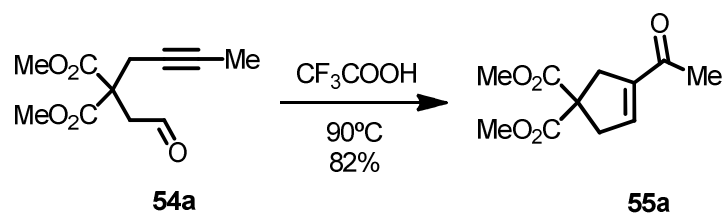
Durante los trabajos de optimización de la reacción de ciclación del 5-alquinal terminal **26a** se observó que, en presencia de ácido trifluoroacético, la reacción da lugar a la formación casi cuantitativa de la ciclohexenona *endocíclica* **53a**, resultado de una cicloisomerización *endo*. En este caso no es necesaria la presencia del catalizador de rutenio (Esquema 26).



Esquema 26

Este nuevo modo de ciclación podría explicarse como el resultado de una hidratación Markovnikov³⁰ seguido de una condensación aldólica. Cuando estas condiciones se aplicaron al 5-alquinal no terminal **54a** se obtuvo de forma eficiente la ciclopentenona exocíclica **55a** (Esquema 27). De nuevo, el resultado podría considerarse como una hidratación regioselectiva seguido de una condensación aldólica intramolecular.

³⁰ Para revisiones sobre hidratación Markovnikov, ver: a) Carey, F. A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 4^a Ed.; Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, **2000**; b) Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925; c) Alonso, F.; Belestskaya, I.P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079; d) Marion, N.; Ramón, R.S; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.



Esquema 27

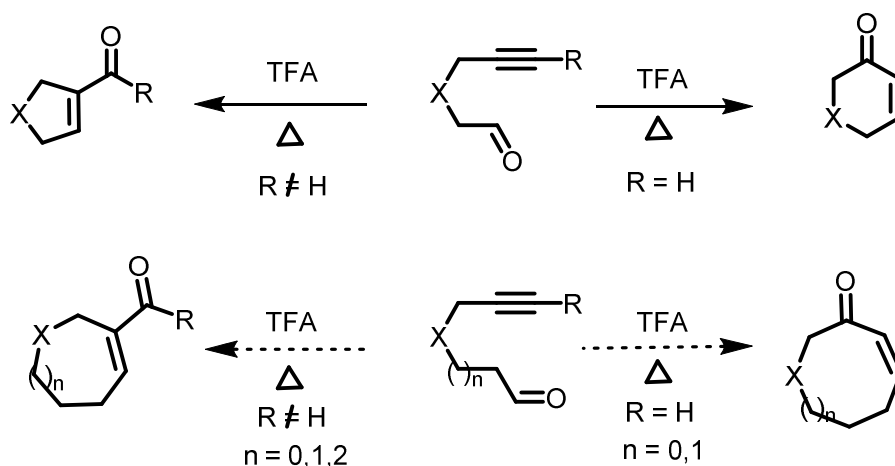
2. Objetivos

2.1. Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en medio ácido

En la sección anterior se han comentado las ciclaciones de alquinales y alquinonas para generar enonas endo y exocíclicas tanto en presencia de complejos de metales de transición como en presencia de ácidos de Lewis o Brönsted.

Con los precedentes anteriores y los resultados preliminares obtenidos en nuestro grupo, nos planteamos como primer objetivo de la tesis el estudio detallado y generalizado de las ciclaciones de alquinales y alquinonas en presencia de ácidos de Brönsted, fundamentalmente TFA, para la obtención de enonas α,β -insaturadas endo- y exocíclicas de 5-, 6-, 7- y 8- miembros (Esquema 28).

El empleo de ácidos de Brönsted, como el ácido trifluoroacético, con menos toxicidad que los metales de transición o los ácidos de Lewis, hace el proceso más compatible con los principios de la química sostenible.³¹



$X = C(CO_2R)_2, CH_2, \text{ etc.}$

Esquema 28. Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en medio ácido

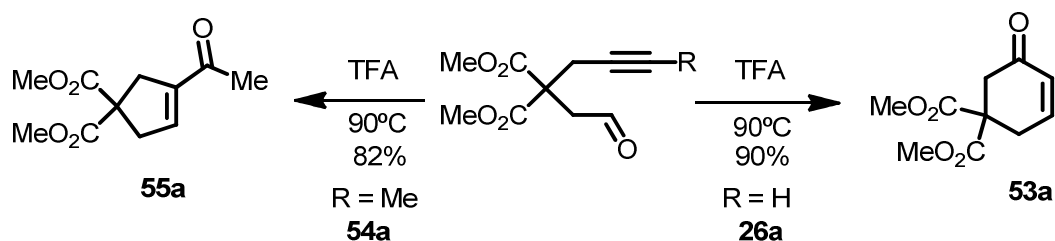
³¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.

3. Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en medio ácido

3.1. Síntesis de enonas cíclicas α,β -insaturadas por cicloisomerización de alquinales y alquinonas promovida por ácidos de Brønsted

3.1.1. Antecedentes

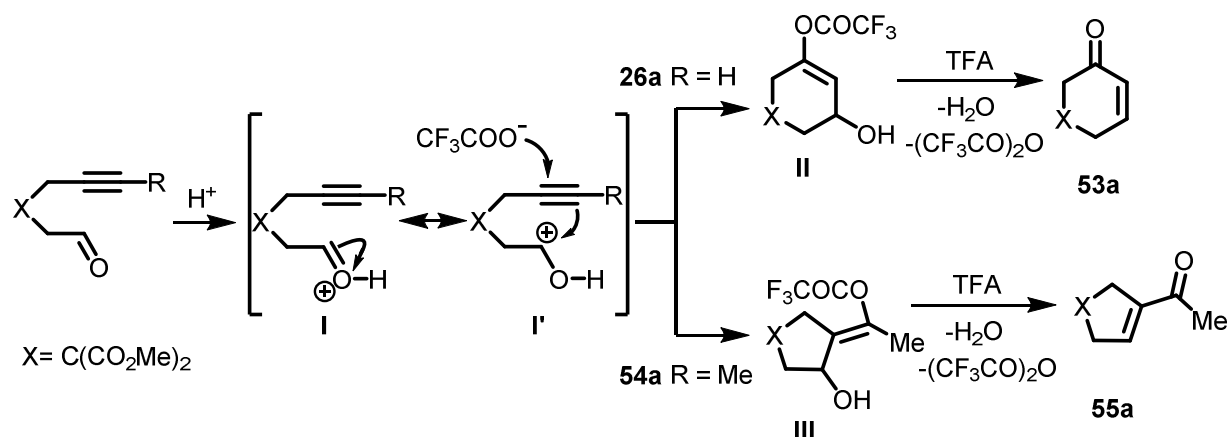
Como se mencionó en la introducción, este trabajo está basado en los resultados preliminares obtenidos en el grupo en los que se describía la cicloisomerización del alquinal terminal **26a** en ácido trifluoroacético a la cicloalquenona endocíclica **53a** con un excelente rendimiento. Cuando el alquinal empleado estaba sustituido, **54a**, la reacción daba lugar a la ciclopentenona **55a** con buenos rendimientos (Esquema 29).



Esquema 29

Se trata de reacciones de cicloisomerización en medio ácido promovidas por el ácido trifluoroacético usado como disolvente en la reacción. El mecanismo que se planteó inicialmente para esta reacción fue de tipo Prins.³² El ácido protona el carbonilo para dar lugar a la especie carbocatiónica I. La especie carbocatiónica sufre el ataque *endo* o *exo* del alquino seguido del atrapado por el trifluoroacetato del medio para generar los intermedios cíclicos *endo* y *exo* (II y III). La pérdida final de agua conduce a los productos observados (Esquema 30).

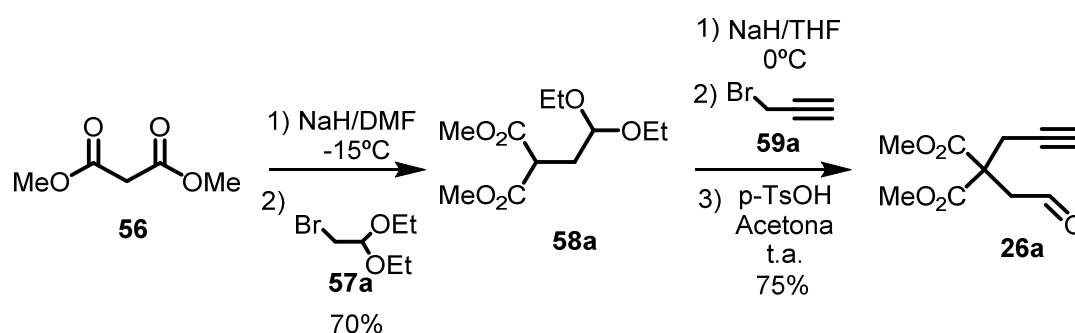
³² Para una revisión de la reacción de Prins, ver: a) M. Pastor, I.; Yus, M. *Current Org. Chem*, **2012**, *16*, 1277. Para aplicaciones de la reacción de Prins en síntesis asimétrica, ver: b) Manaviazar, S.; Hale, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8786.



Esquema 30

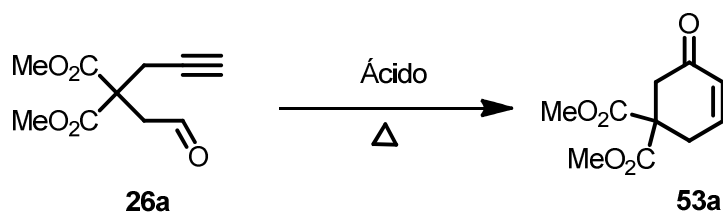
3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

Inicialmente se preparó el alquinal **26a** por dialquilación secuencial del malonato **56** con los bromuros **57a** y **59a** seguido de desprotección en medio ácido (Esquema 31).



Esquema 31

Una vez preparado el 5-alquinal **26a** se inició el estudio de optimización de las condiciones de reacción para la ciclación en medio ácido (Esquema 32).



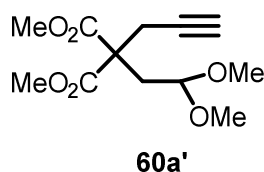
Esquema 32

Como primer paso de la optimización se llevó a cabo un estudio de la influencia de la temperatura y la naturaleza del disolvente en la reacción. Los resultados obtenidos pueden verse representados en la Tabla 1.

Tabla 1. Cicloisomerización del alquinal **26a** en presencia de ácido trifluoroacético ^a

Entrada	Ácido	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^c
1	TFA	-	90	1	90
2	TFA	-	50	24	60
3	TFA	-	25	48	15
4 ^b	TFA (10 eq)	C ₂ H ₄ Cl ₂	90	24	-
5 ^b	TFA (3 eq)	C ₂ H ₄ Cl ₂	90	24	-
6 ^b	TFA (3 eq)	CH ₂ Cl ₂	25→60	48	-
7 ^b	TFA (3 eq)	Tolueno	25→90	48	-
8 ^b	TFA (3 eq)	THF	25→90	48	-
9 ^b	TFA (3 eq)	CH ₃ CN	25→90	48	-
10 ^b	TFA (3 eq)	CH ₃ OH	25	24	70 ^d

Condiciones: a) **26a** (0.5 mmol), TFA (3 mL). b) **26a** (0.5 mmol), TFA (3 eq.), disolvente (3 mL). c) Rendimiento del producto aislado. d) Rendimiento del acetal **60a'**.



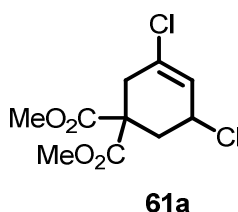
De este estudio se puede concluir que es necesario el empleo del ácido trifluoroacético como disolvente (entrada 1), que cuando se redujo la cantidad a 10 o 3 eq la reacción no tuvo lugar. Tanto el empleo de disolventes apolares como polares apróticos resultó infructuoso (entradas 4-9). Por otra parte, cuando se utilizó metanol como disolvente se obtuvo el acetal **60a'** (entrada 10).

A continuación se evaluó el empleo de otros ácidos de Brønsted así como la evolución de la reacción en presencia de ácidos de Lewis (Tabla 2).

Tabla 2. Cicloisomerización del alquinal **26a** en medio ácido ^a

Entrada	Ácido	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	HBF ₄	C ₂ H ₄ Cl ₂	25	1	55
2	TfOH	C ₂ H ₄ Cl ₂	25	0.5	49
3	AcOH	-	90	24	-
4	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	25	1	30
5	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	-78→25	24	35
6	InCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	24	63
7	BF ₃ •OEt ₂	C ₂ H ₄ Cl ₂	25	24	60
8	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	25	24	60 ^c

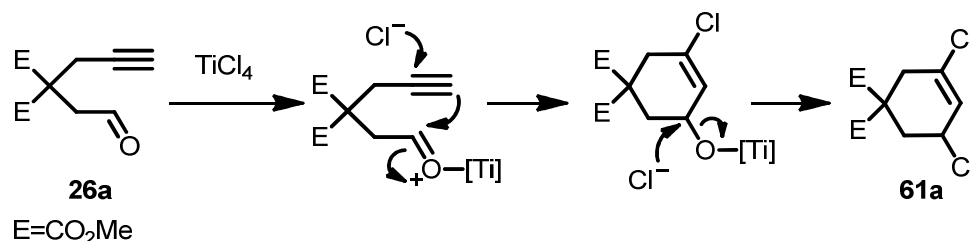
Condiciones: a) 0.5 mmol de **26a**, ácido (3 eq), disolvente (3 mL). b) Rendimiento del producto aislado. c) Rendimiento del producto diclorado **61a**.



De los resultados de la Tabla 2 se puede establecer que:

- La reacción de ciclación del alquinal **26** también tiene lugar en presencia de otros ácidos de Brønsted como el HBF₄ ó TfOH, utilizando tan solo 3 eq. a temperatura ambiente, aunque con moderados rendimientos (entradas 1 y 2). La reacción en presencia de AcOH no dio resultados positivos (entrada 3).
- Es posible llevar a cabo la cicloisomerización a temperatura ambiente en presencia de ácidos de Lewis como el TMSOTf, en una rápida evolución hacia el producto **53** junto con una mezcla compleja de productos (entradas 4 y 5).
- Cuando los ácidos de Lewis empleados fueron el InCl₃ o BF₃•OEt₂ en exceso, la reacción transcurre con moderados/buenos rendimientos aunque en tiempos más largos de reacción (entradas 6 y 7).
- Finalmente, cuando el ácido de Lewis empleado fue el TiCl₄ se obtuvo el producto diclorado **61a** con buen rendimiento (entrada 8).

Se trata de una evolución diferente a las observadas hasta el momento, aunque fácilmente explicable mediante un mecanismo tipo Prins, donde el cloruro puede actuar como nucleófilo externo (Esquema 33).³³



Esquema 33

Al analizar todos los resultados obtenidos en las Tablas 1 y 2, se fijaron como condiciones óptimas para la reacción las que suponen el empleo de 0.5 mmol de la sustancia de partida en 3 mL de TFA a 90 °C. Estas condiciones son las que dieron lugar al mejor rendimiento y a la evolución mas limpia de la reacción.

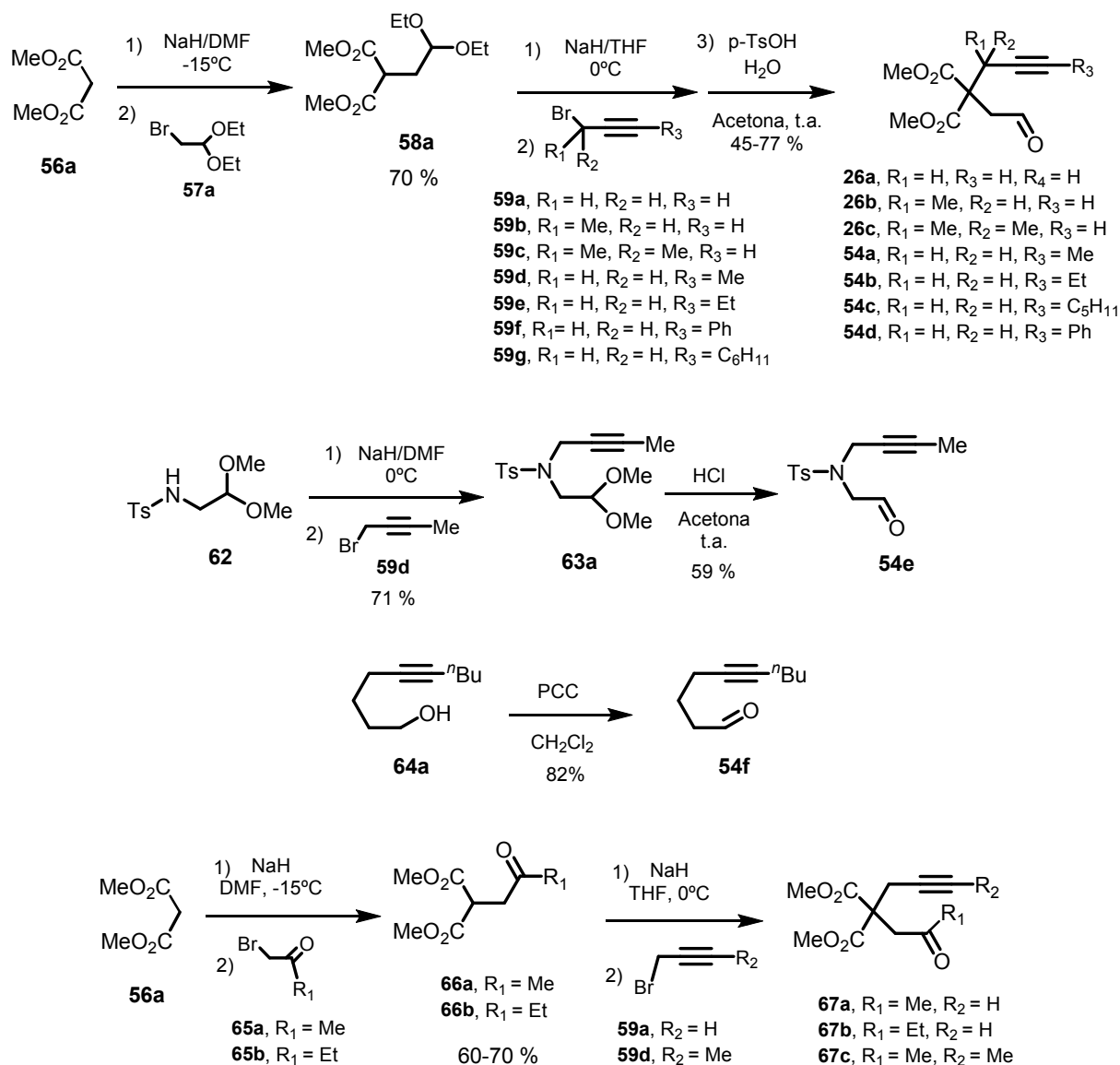
3.1.3. Alcance y extensión de la reacción de cicloisomerización en ácido trifluoroacético

3.1.3.1. Cicloisomerización de 5-alquinales y alquinonas

Para este apartado se prepararon los alquinales **26a-c** y **54a-d** y las alquinonas **67a-c** según procedimientos bibliográficos descritos o con pequeñas adaptaciones de los mismos (Esquema 34).³⁴ La mayoría de los alquinales se prepararon por dialquilación secuencial del malonato **56a** con el bromoacetal **57a** y los bromuros propargílicos **59a-g** seguida de hidrólisis en medio ácido. El alquinal nitrogenado **54e** se preparó por alquilación del aminoacetal **62** con el bromuro **59a** seguida de la hidrólisis del acetal. La preparación del alquinal **54f** se realizó por oxidación con PCC del alquinal comercial **64a**. Finalmente, las alquinilcetonas se prepararon por dialquilación secuencial del malonato **56a** con las α -bromocetonas **65a,b** y los bromuros propargílicos **59a-d** (Esquema 34).

³³ Reacciones intermoleculares del tipo Prins con incorporación de halógenos: a) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979; b) Liu, F.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2063; Reacciones intramoleculares del tipo Prins con incorporación de halógenos: c) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2113; d) Xu, T.; Yang, Q.; Li, D.; Dong, J.; Yu, Z.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9264.

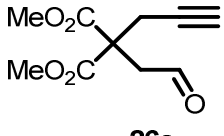
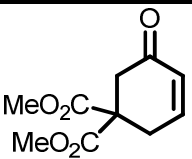
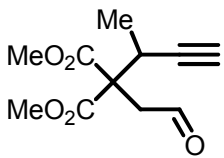
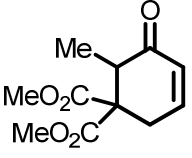
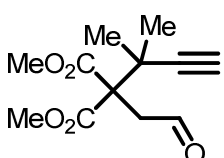
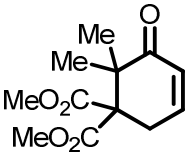
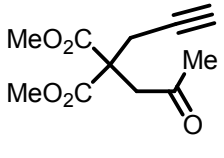
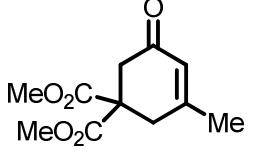
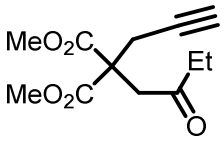
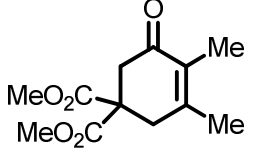
³⁴ Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis* **2001**, 12, 1888.



Esquema 34

Una vez preparados los sustratos de partida se estudió la cicloisomerización de los alquinales **26a-c** y de las alquinonas **67a-b** en las condiciones de ciclación optimizadas, cuyos resultados se reflejan en la Tabla 3.

Tabla 3. Cicloisomerización de los 5-alquinales **26a-c** y de las alquinonas **67a,b**^a

Entrada	Alquinal/Alquinona	Producto	Rendimiento (%) ^b
1	 <p>26a</p>	 <p>53a</p>	90
2	 <p>26b</p>	 <p>53b</p>	70
3	 <p>26c</p>	 <p>53c</p>	65
4	 <p>67a</p>	 <p>53d</p>	53
5	 <p>67b</p>	 <p>53e</p>	56

Condiciones: a) alquinal o alquinona (0,5 mmol), TFA (3 mL), 90°C, 1-24 h. b) Rendimiento del producto aislado.

Del análisis de resultados de la Tabla 3 cabe destacar que la ciclación de los 5-alquinales terminales **26a-c** transcurre mediante una ciclación 6-*endo* en tiempos cortos de reacción (1 h) para dar lugar a las ciclohexenonas **53a-c** con buenos a excelentes rendimientos (entradas 1-3). Se observó una disminución del rendimiento al aumentar la sustitución en la posición propargílica, probablemente a causa de un mayor impedimento estérico en su entorno.

La ciclación de la 5-alquinona terminal **67a** transcurrió en tiempos de reacción más largos (12 h) para dar lugar a la ciclohexenona α , β -insaturada **53d** con rendimiento moderado (entrada 4). Curiosamente, al sustituir el grupo metilo por etilo en la 5-alquinona terminal **67b** se observó la formación de la ciclohexenona **53e** con rendimiento moderado, en lugar de la ciclohexenona

esperada **53e'** (Figura 4). Este resultado sugiere que la reacción con alquinielconas podría transcurrir mediante un mecanismo diferente al de tipo Prins al no poder predecir esta evolución.

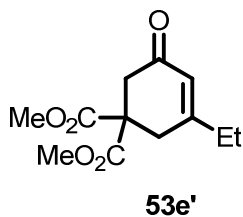
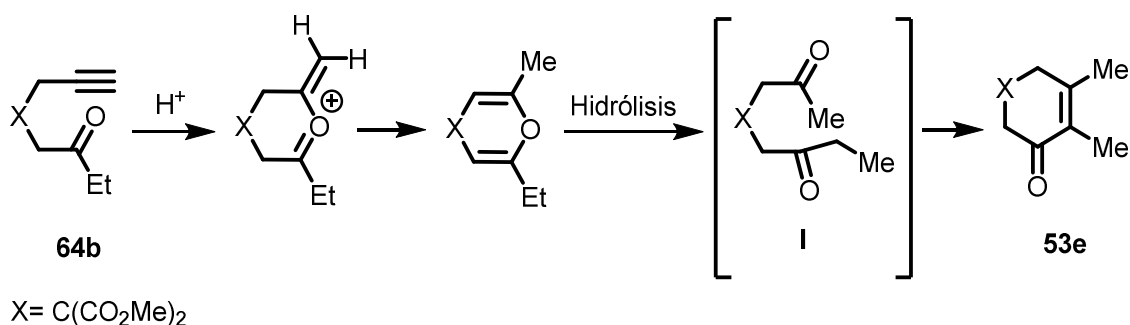


Figura 4

Como se ha visto en la introducción, recientemente Yamamoto²⁸ describió una transformación similar en la que propuso como mecanismo alternativo una reacción de hidratación del alquino (a través del pirano intermedio) seguida de una condensación aldólica (Esquema 24). Esta alternativa podría ser válida también para este caso si la reacción transcurriese a través de la dicetona intermedia I (Esquema 35).

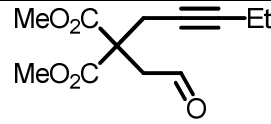
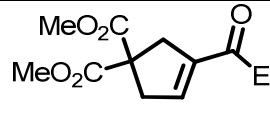
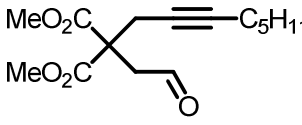
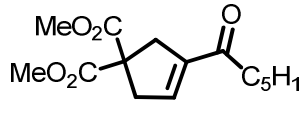
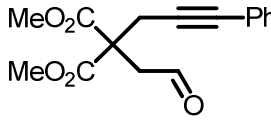
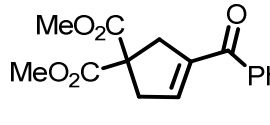
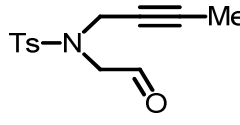
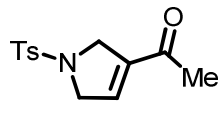
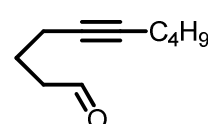
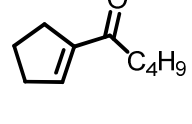
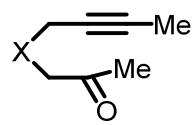
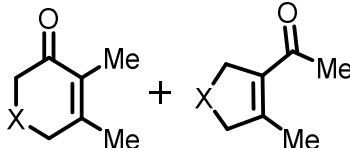


Esquema 35

A continuación se estudió la ciclación de los 5-alquinales y alquionas no terminales cuyos resultados se reflejan en la Tabla 4.

Tabla 4. Cicloisomerización de los 5-alquinales no terminales **54a-f** y de la alquionona **67c^a**

Entrada	Alquinal/Alquionona	Producto	Rendimiento (%) ^c
1	<p>Structure of 54a: A 5-alkynal derivative with a dimethyl acetal group (MeO₂C) and a methyl group (Me) on the alkyne chain.</p>	<p>Structure of 55a: A five-membered ring product with a dimethyl acetal group (MeO₂C) and a methyl ketone group (Me) attached.</p>	82

2	 <p>54b</p>	 <p>55b</p>	60
3	 <p>54c</p>	 <p>55c</p>	60
4	 <p>54d</p>	 <p>55d</p>	83
5	 <p>54e</p>	 <p>55e</p>	62
6 ^b	 <p>54f</p>	 <p>55f</p>	90
7 ^b	 <p>67c</p> <p>X = (CO₂Me)₂</p>	 <p>53e + 55g</p>	45+20

a) Condiciones A: alquinal (0.5 mmol), TFA (3 mL), 90°C, 1-3h. b) Condiciones C: alquinal (0.5 mmol), TFA (20 eq), CH₂Cl₂ (3 mL), 90°C, 1-2h. c) Rendimiento del producto aislado.

Del análisis de resultados de la Tabla 4 podemos destacar que:

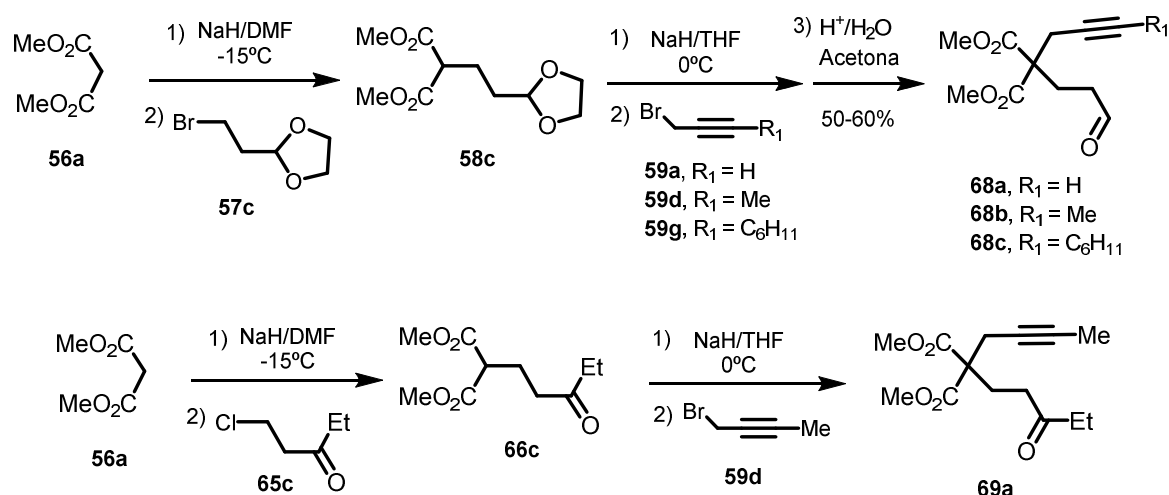
- El empleo de 5-alquinales sustituidos con grupos alquilo o arilo en el alquino da lugar a las ciclopentenonas **55a-f** mediante una ciclación 5-*exo* (entradas 1-6), en lugar de la 6-*endo* observada para los alquinales terminales (Tabla 3).
- En la entrada 1 se observó una disminución de la temperatura necesaria para llevar a cabo la reacción, obteniéndose un excelente rendimiento también a t.a.
- La ciclación también transcurre en sistemas nitrogenados como la tosilamida **54e**, dando lugar a la dihidropirrolinona **55e** con un buen rendimiento (entrada 5).

- d) La ciclación transcurrió satisfactoriamente en el sustrato lineal **54f**, sin efecto Thorpe-Ingold³⁵ dando lugar a la ciclopentenona **55f** con un excelente rendimiento (entrada 6).
- e) Finalmente, la reacción de la alquinona sustituida **67c** dio lugar a una mezcla de la ciclohexenona **53e** y la ciclopentenona **55g** derivada de una ciclación 6-*endo* y 5-*exo*, respectivamente.

Analizada la reacción de los 5-alquinales y 5-alquinonas con la satisfactoria formación mayoritaria del producto de ciclación 6-*endo* para los sustratos terminales y 5-*exo* para los sustratos no terminales, a continuación se analizó el proceso de ciclación en 6-alquinales y alquinonas.

3.1.3.2. Cicloisomerización de 6-alquinales y alquinonas

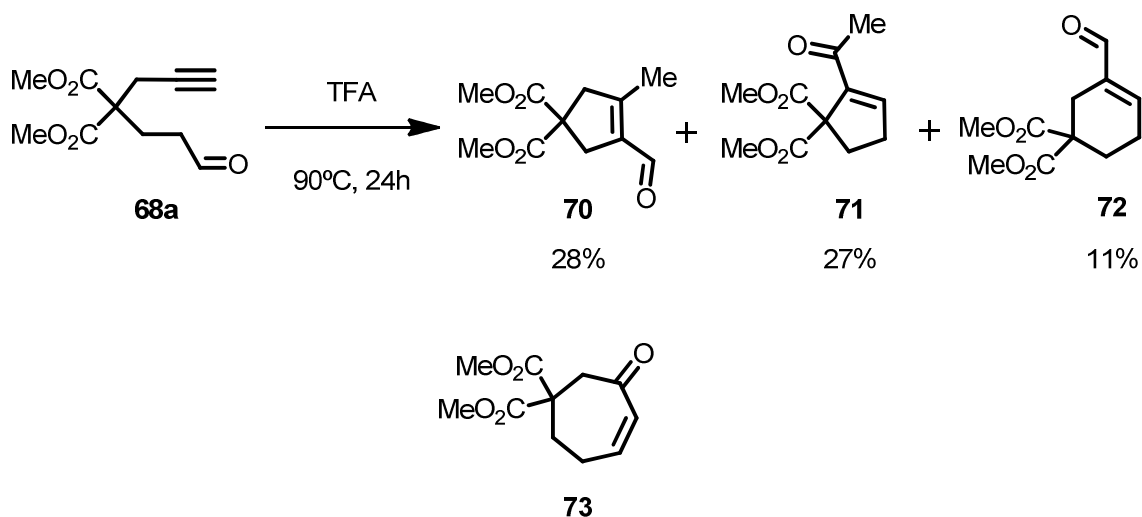
Los sustratos necesarios se prepararon mediante una secuencia sintética semejante a la empleada anteriormente (Esquema 36).



Esquema 36

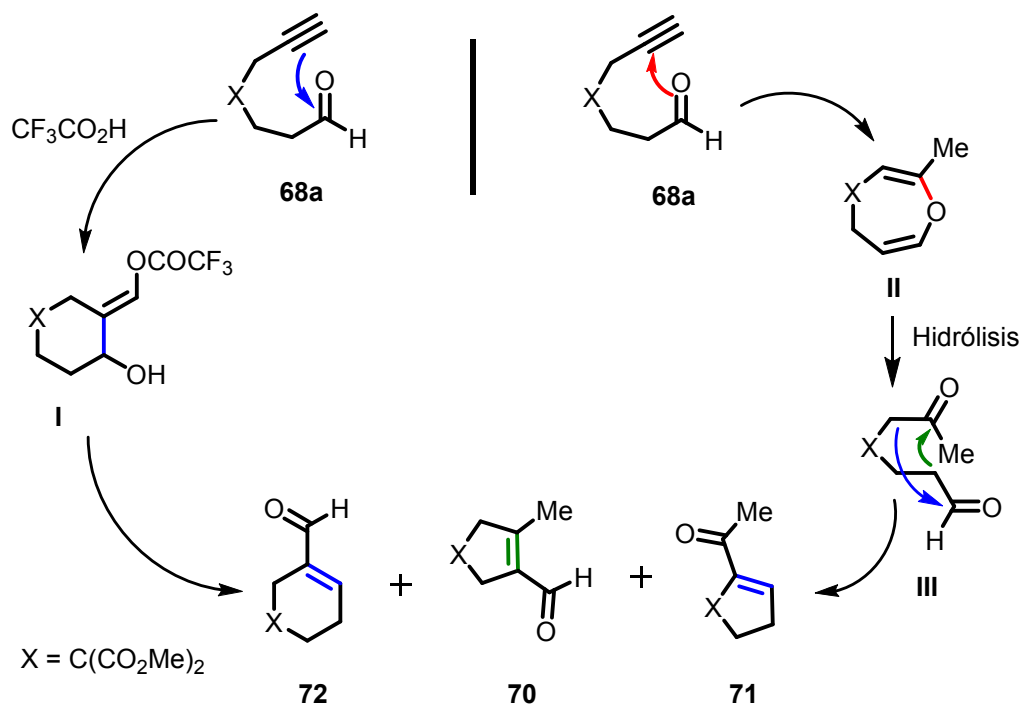
Para nuestra sorpresa inicial, cuando se sometió el 6-alquinal terminal **68a** a las condiciones optimizadas de reacción se obtuvo una mezcla de tres cicloisómeros **70**, **71** y **72** con buen rendimiento global en tiempos de reacción más largos. Sin embargo, no se observó la presencia de la cicloheptenona endocíclica de siete miembros deseada **73** (Esquema 37).

³⁵ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 1080-1106; b) Ingold, C.K. *Ibid.* **1921**, 119, 305; Para una revisión reciente del efecto Thorpe-Ingold, ver: c) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.



Esquema 37

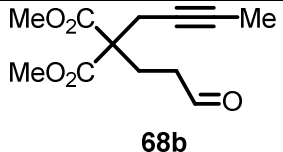
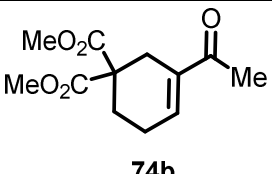
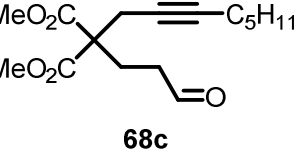
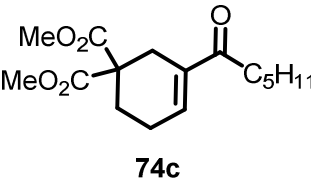
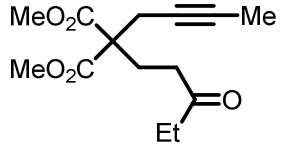
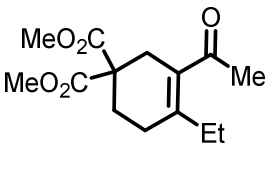
La diversidad de estructuras carbocíclicas encontradas sugiere la posibilidad de coexistencia de varias alternativas de ciclación como la ruta Prins (Esquema 30) y la ruta Yamamoto (Esquema 35). La ruta Prins comenzaría con un ataque del grupo alquino al aldehído protonado en presencia de TFA, mientras que la ruta Yamamoto comenzaría con el ataque exo del grupo carbonilo al alquino (Esquema 38).



Esquema 38

Sin embargo, cuando se aplicaron las mismas condiciones de reacción optimizadas a los 6-alquinales no terminales **68b-c** y a la 6-alquinona no terminal **69a** se aislaron las ciclohexenonas exocíclicas **74b-c** y **75a** con moderados/buenos rendimientos (Tabla 5). Los resultados obtenidos podrían derivarse de la favorecida ruta de Prins para alquinos sustituidos.

Tabla 5. Cicloisomerización de los 6-alquinales no terminales **68b-c** y de la alquinona **69a**^a

Entrada	Alquinal/Alquinona	Producto	Rendimiento (%) ^c
1	 <p>68b</p>	 <p>74b</p>	63
2	 <p>68c</p>	 <p>74c</p>	68
3 ^b	 <p>69a</p>	 <p>75a</p>	53

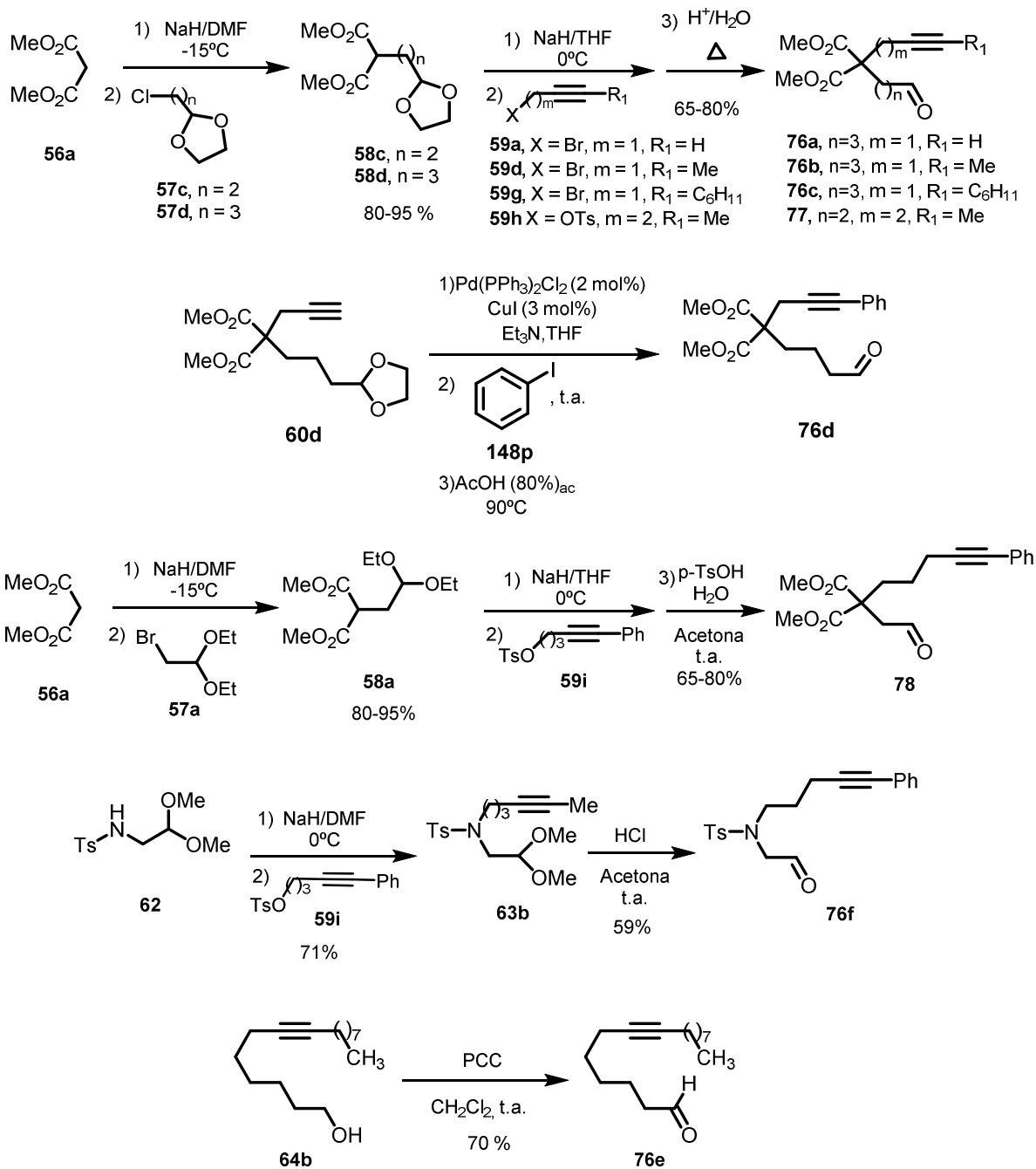
Condiciones A: alquinal (0.5 mmol), TFA (3 mL), 90 °C, 1-2h. b) Condiciones A, 5h. c) Rendimiento del producto aislado.

En resumen, la ciclación de 6-alquinales y 6-alquinonas no terminales dio lugar a la formación de sistemas carbocíclicos de 6 miembros mediante una ciclación 6-*exo*, y no se observó la formación de carbociclos de 7 miembros mediante la ciclación 7-*endo* de los sustratos terminales.

Con el fin de obtener los interesantes carbociclos de 7 miembros, a continuación se estudió la ciclación de 7-alquinales y 7-alquinonas.

3.1.3.3. Cicloisomerización de 7-alquinales y 7-alquinonas

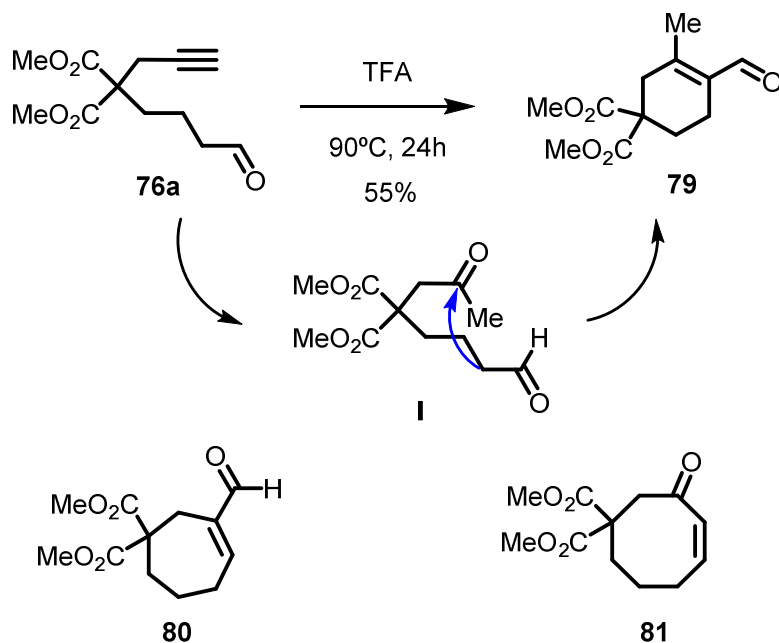
Los sustratos necesarios se prepararon de nuevo mediante una secuencia sintética semejante a las anteriores, dialquilación secuencial del malonato de dimetilo **56a** con el acetal y el bromuro propargílico correspondiente, seguido de hidrólisis en medio ácido. El 7-alquinal lineal **76e** fue preparado mediante la oxidación del alcohol comercial **64b** (Esquema 39).



Esquema 39

Al igual que en el caso del 6-alquinal terminal **68a**, cuando se sometió el 7-alquinal terminal **76a** a las condiciones de ciclación se obtuvo, con rendimientos moderados, el aldehído exocíclico **79**, derivado probablemente de un cetoaldehído intermedio **I** proveniente de la ciclación por la ruta de Yamamoto (Esquema 40). Tampoco se observó en este caso la formación de los deseados anillos de tamaño superior como el aldehído ciclohepténico **80** (ruta

Prins) o la ciclooctenona **81** derivada de una condensación aldólica por la cetona del intermedio **I** (Esquema 40).

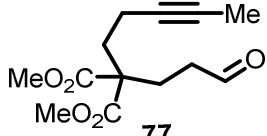
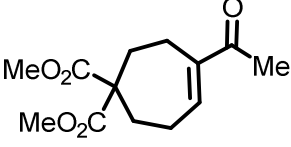
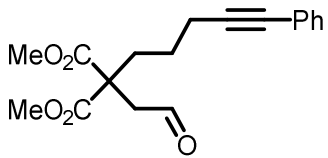
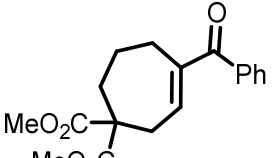
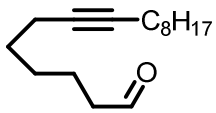
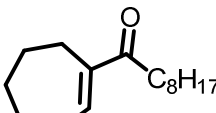
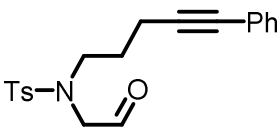
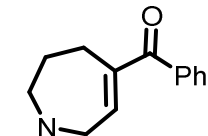


Esquema 40

Después de este resultado, se estudió la reacción de cicloisomerización de una serie de 7-alquinales no terminales **76b-f** y **77-78** cuyos resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Cicloisomerización de los 7-alquinales no terminales **76b-f** y **77-78**^a

Entrada	Alquinal	Producto	Rendimiento (%) ^c
1	<p>76b</p>	<p>82b</p>	92
2	<p>76c</p>	<p>82c</p>	74
3	<p>76d</p>	<p>82d</p>	56

4	 <p style="text-align: center;">77</p>	 <p style="text-align: center;">83</p>	74
5	 <p style="text-align: center;">78</p>	 <p style="text-align: center;">84</p>	59
6 ^b	 <p style="text-align: center;">76e</p>	 <p style="text-align: center;">82e</p>	77
7	 <p style="text-align: center;">76f</p>	 <p style="text-align: center;">82f</p>	51

Condiciones A: alquinal (0.5 mmol), TFA (3 mL), 90°C, 1-2h. b) Condiciones B: alquinal (0.5 mmol), TFA (20 eq), CH₂Cl₂ (3 mL), 90°C, 1-2h. c) Rendimiento del producto aislado.

De los resultados de la Tabla 6 se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La reacción de cicloisomerización de los 7-alquinales no terminales **76b-f** y **77-78** transcurre de manera completamente selectiva hacia la formación de las cicloheptenonas exocíclicas **82b-f** y **83-84** con buenos rendimientos (entradas 1-7). Una vez más, los resultados obtenidos podrían derivarse de la favorecida ruta Prins para alquinos sustituidos.
- Se trata de sistemas muy reactivos, observándose rápidas conversiones (1 h) en las condiciones habituales de reacción para la mayoría de los ejemplos.
- La reacción tiene lugar tanto con 7-alquinales con sustitución alifática como aromática en el alquino, aunque en el caso del sustituyente aromático se incrementan los tiempos de reacción y disminuye el rendimiento (entradas 3 y 5).
- La posición del centro cuaternario del alquinal no tiene una influencia significativa en la ciclación, observándose en todos los casos la formación de la cicloheptenona correspondiente con similares rendimientos (entradas 1, 4 y 5).
- La cicloisomerización de 7-alquinales sustituidos es un proceso eficiente como lo demuestra el hecho de que transcurre sin necesidad de un centro cuaternario en la

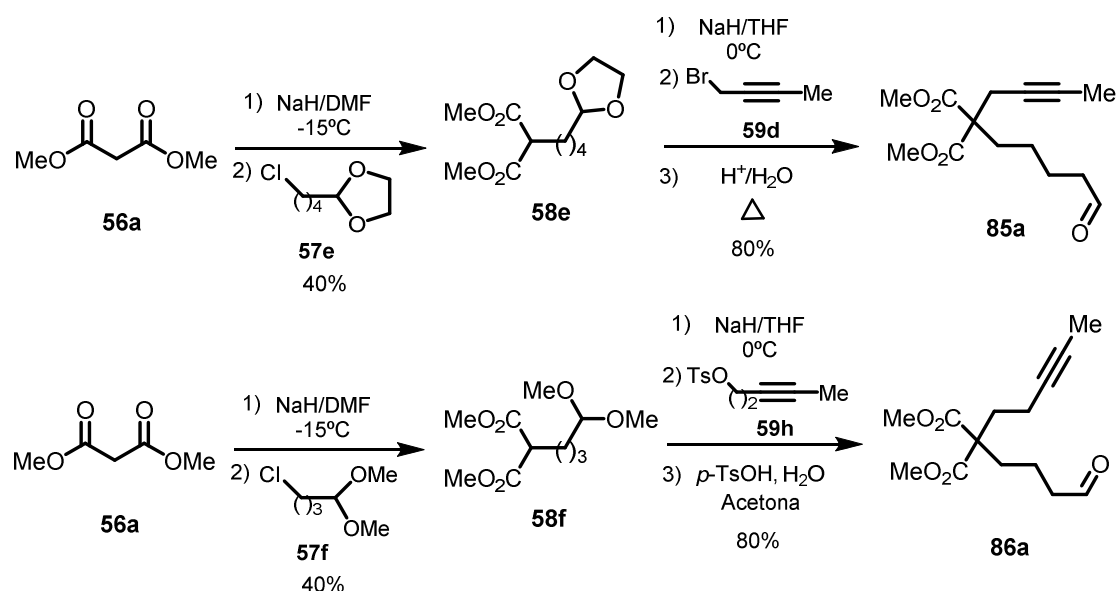
molécula (efecto Thorpe-Ingold favorable),³⁵ como en el ejemplo de la obtención de la cicloheptenona **82e** (entrada 6).

- f) La reacción tiene lugar en sustratos nitrogenados como **76f**, con moderados rendimientos, para formar la azepinona **82f**.

Una vez conseguida la cicloisomerización de sistemas 7-alquínilcarbonílicos para formar cicloheptenonas exocíclicas, nos planteamos el estudio de la cicloisomerización de 8-alquinales.

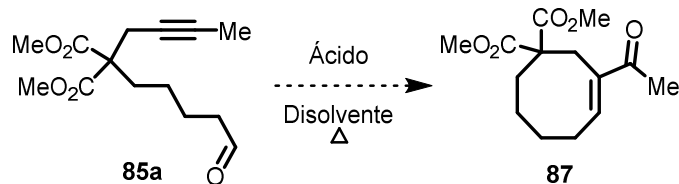
3.1.3.4. Cicloisomerización de 8-alquinales

Siguiendo la ruta general, los alquinales no terminales **85a** y **86a** se prepararon por dialquilación secuencial del malonato de dimetilo **56a** con los acetales y bromuros/tosilatos propargílicos correspondientes seguido de la desprotección del acetal (Esquema 41).



Esquema 41

Cuando el alquinal **85a** se sometió a las condiciones optimizadas de la reacción no se observó ninguna evolución, recuperándose directamente la sustancia de partida inalterada después de 24 h de reacción (entrada 1, Tabla 7). También se probaron sin éxito otras condiciones de reacción recogidas en la Tabla 7.



Esquema 42

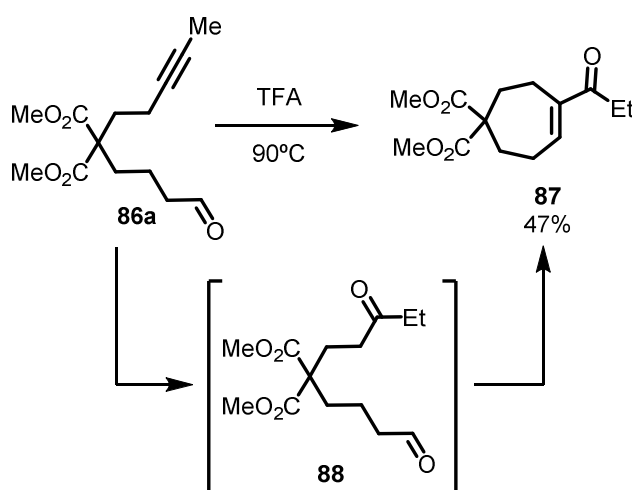
Tabla 7. Cicloisomerización del alquinal **85a** en medio ácido ^a

Entrada	Ácido	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	87 (%)
1	TFA	-	90	24	--
2 ^b	HBF ₄ (3 eq)	C ₂ H ₄ Cl ₂	25	24	--
3 ^b	HBF ₄ (3 eq)	C ₂ H ₄ Cl ₂	90	24	--

Condiciones A: **85a** (0,5 mmol), TFA (3 mL). b) Condiciones B: **85a** (0,5 mmol), HBF₄ (3 eq), C₂H₄Cl₂ (3 mL).

Se intentó favorecer la ciclación mediante el desplazamiento del centro cuaternario (efecto Thorpe-Ingold). Para ello, se preparó por la ruta habitual el alquinal **86a**, con el centro cuaternario desplazado hacia C-5 situado en el centro de la molécula.

Al someter el alquinal **86a** a las condiciones típicas de reacción se obtuvo la cicloheptenona exocíclica **87** en moderado rendimiento (Esquema 43). También se detectaron pequeñas cantidades del intermedio cetoaldehído **88**, el cual evolucionó a **87** en las condiciones de reacción.



Esquema 43

El efecto Thorpe-Ingold para la ciclación resultó evidente ya que el cambio de posición del centro cuaternario favoreció la formación de la cicloheptenona **87**, aunque con un moderado rendimiento. La cicloheptenona exocíclica **87** podría derivarse de la ciclación del intermedio carbonílico **88** formado mediante la ruta Yamamoto.

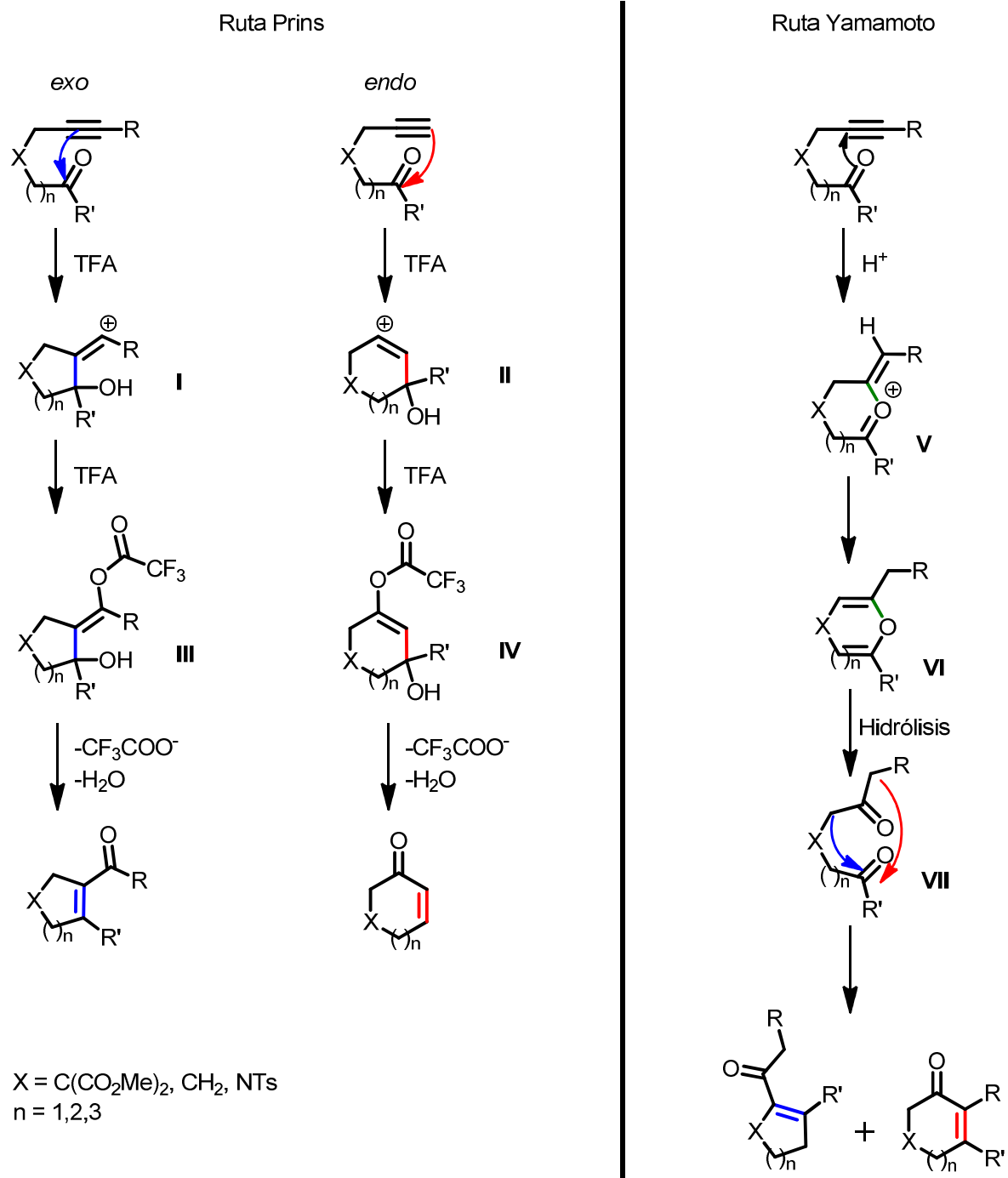
3.1.4. Estudio del mecanismo de la reacción.

De los resultados obtenidos hasta el momento (ver Tablas 3-6) se puede establecer de manera general que:

- a) La reacción de cicloisomerización de 5-alquinales terminales transcurre con buenos rendimientos para dar las ciclohexenonas α , β -insaturadas mediante una ciclación 6-*endo* de los compuestos alquilcarbonílicos.
- b) La reacción de cicloisomerización de los 6- y 7-alquinales terminales dio lugar a ciclopentenonas y ciclohexenonas exocíclicas con bajos/moderados rendimientos.
- c) La reacción de cicloisomerización de los 5-, 6- y 7-alquinales no terminales transcurre con buen rendimiento para formar cicloalquenonas exocíclicas de 5, 6 y 7 miembros respectivamente.

Teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos vistos en la introducción junto con los resultados obtenidos y, en particular, los observados para los 6- y 7-alquinales terminales **68a** y **76a**, la 5-alquinona terminal **67b** y la no terminal **67c**, se visualizan dos rutas alternativas de ciclación que se denominarán “ruta Prins” y “ruta Yamamoto”.

Como se comentó anteriormente, la ruta Prins se iniciaría por ataque del alquino al grupo carbonilo mientras que la ruta Yamamoto se iniciaría por ataque del carbonilo al grupo alquino (Esquema 44).



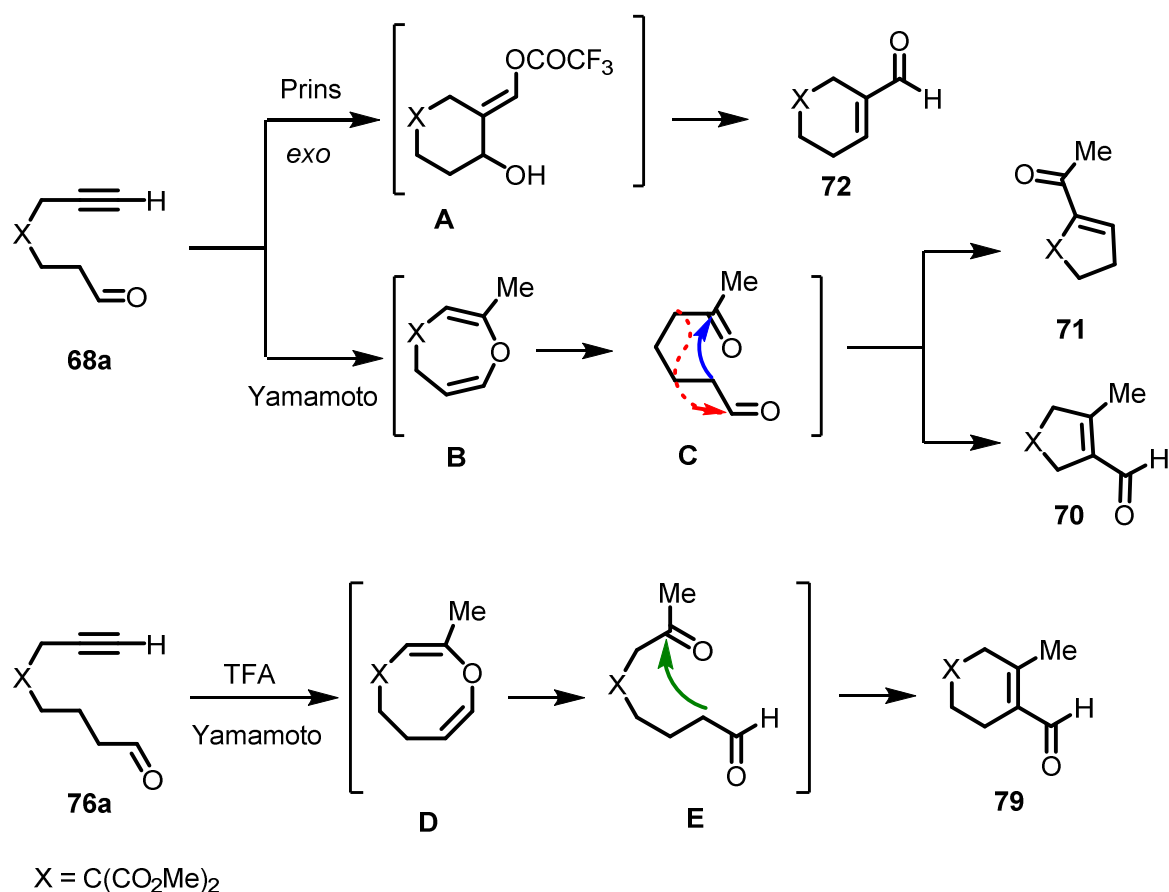
Esquema 44

La ruta Prins *exo* está favorecida en la cicloisomerización de 5-, 6- y 7-alquinales no terminales (Tablas 4, 5 y 6), probablemente debido a la mayor estabilidad del catión vinílico exocíclico sustituido (con menos impedimento estérico) que sería atrapado por el anión trifluoroacetato para dar el intermedio III. La ruta Prins *endo* está favorecida para la

cicloisomerización de los 5-alquinales terminales **26a-c** probablemente por la mayor estabilidad del catión vinilo endocíclico que conduce al intermedio **IV** (Tabla 3).

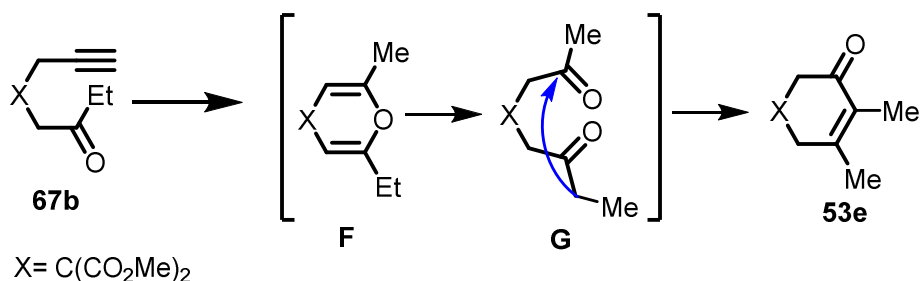
La ruta Yamamoto está favorecida para las cicloisomerizaciones de los 7-alquinales terminales **68a** y **76a**, probablemente debido a la menor estabilidad del catión vinilo exocíclico de seis miembros o a la dificultad de formación de los cationes vinílicos de tamaño superior (siete u ocho miembros) necesarios por la ruta Prins.

Esa mayor dificultad de la ruta Prins favorece el ataque directo del grupo carbonilo al alquino de forma exo que evolucionaría a través de los intermedios diviniléter **B-D** y dicarbonílicos **C-E** hacia los compuestos carbonílicos α,β -insaturados derivados de la condensación aldólica más favorecida (Esquema 45). En definitiva, se produciría una hidratación del alquino favorecida por una *asistencia anquimérica* del carbonilo del aldehído, seguida de la condensación aldólica más favorable.

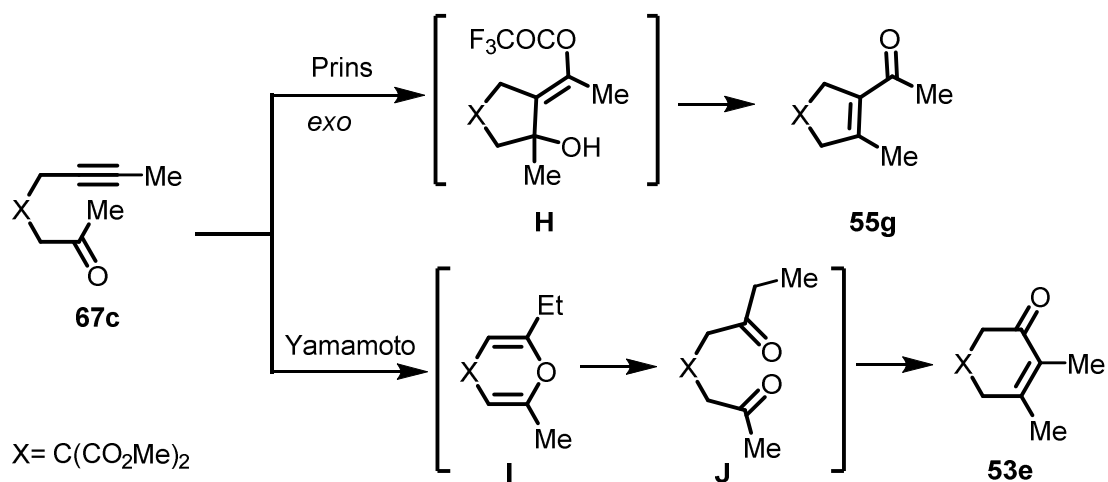


Esquema 45

La ruta Yamamoto también podría ser la favorecida en las cicloisomerizaciones de 5- y 6-alquinoonas (Esquema 46). Los mayores tiempos de reacción respecto a los alquinales correspondientes (Tabla 3) ²⁸ y la reactividad observada para la alquinoona **67b** parecen corroborar dicha ruta.



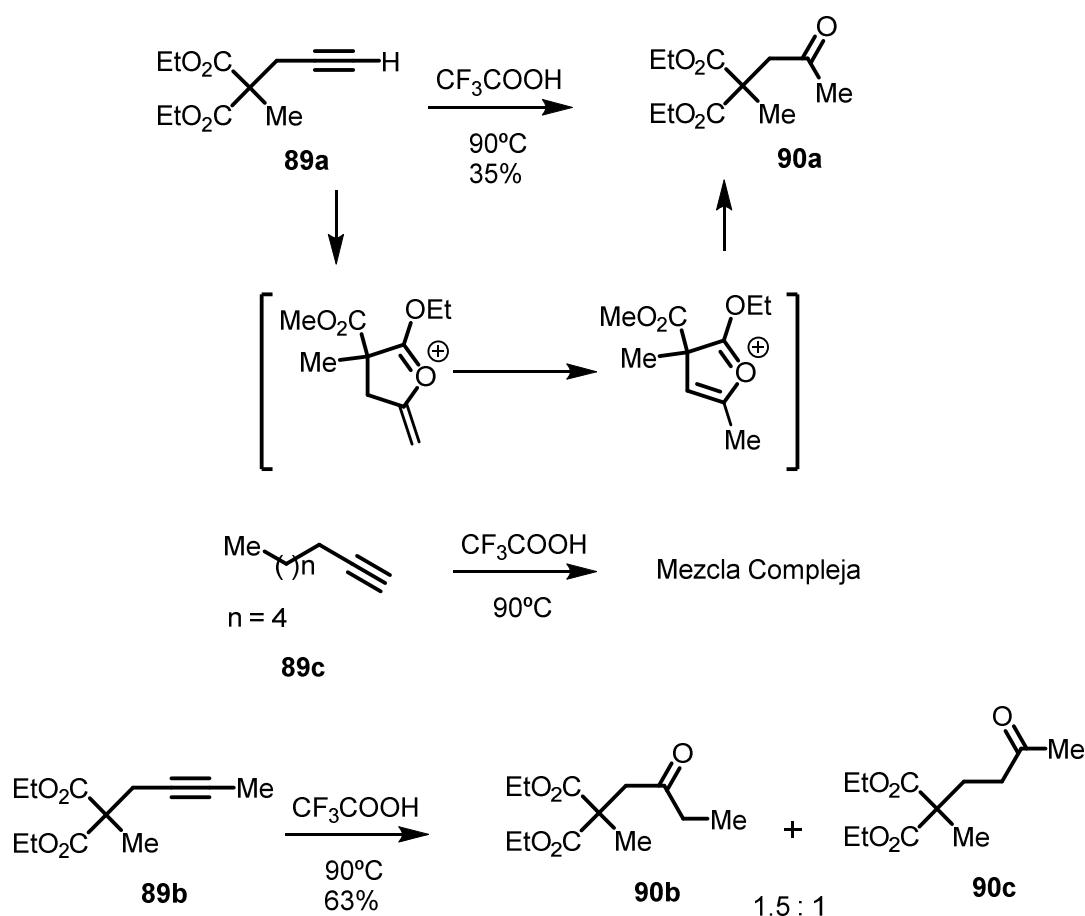
En el caso de la 5-alquinoona sustituida **67c** se observaron dos productos de reacción, la ciclohexenona **53e** y la ciclopentenona **55g**, derivadas de ambas rutas de ciclación (Esquema 47).



La hidratación del alquino como primer paso de la reacción, propuesta en la ruta Yamamoto, se evidenció al realizar la reacción con un alquino sin el grupo aldehído o cetona. Efectivamente, se obtiene el producto de hidratación Markovnikov del alquino terminal **90a**,³⁶

³⁶ Para una revisión de hidratación de alquinos, ver: a) Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, *8*, 1121; Para ejemplos de hidratación Markovnikov de aril- o heteroarilalquinos en ácido trifluoroacético, ver: b) Meseguer, B.; Alonso-Díaz, D.; Griebenow, N.; Herget, T.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2902; c) Duclos, S.; Stoekli-Evans, H.; Ward, T. R. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3148; Para ejemplos de hidratación de alquinos catalizada por otros ácidos de Brønsted, ver: d) An, G.; Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *J.*

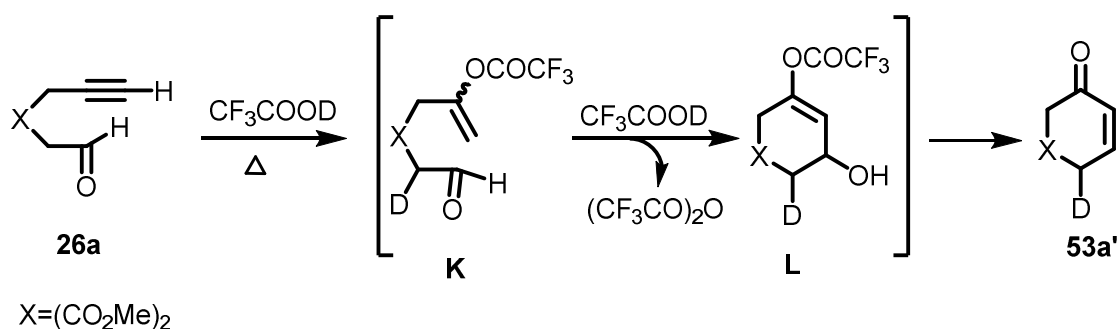
aunque con un bajo rendimiento. La hidratación tiene lugar en presencia del ácido trifluoroacético y probablemente gracias a la asistencia de los grupos éster. Sin embargo, cuando el sustrato empleado fue un alquino simple como el octino **89c**, no se observó la formación del producto de hidratación, sino la evolución directa a una mezcla compleja en las mismas condiciones de reacción. Por tanto, es necesaria la presencia de heteroátomos o grupos coordinantes que dirijan la hidratación del alquino para que esta tenga lugar. Finalmente, cuando se empleó el alquino no terminal **89b**, se obtuvieron los productos de hidratación correspondientes **90b** y **90c** con un buen rendimiento.



Esquema 48

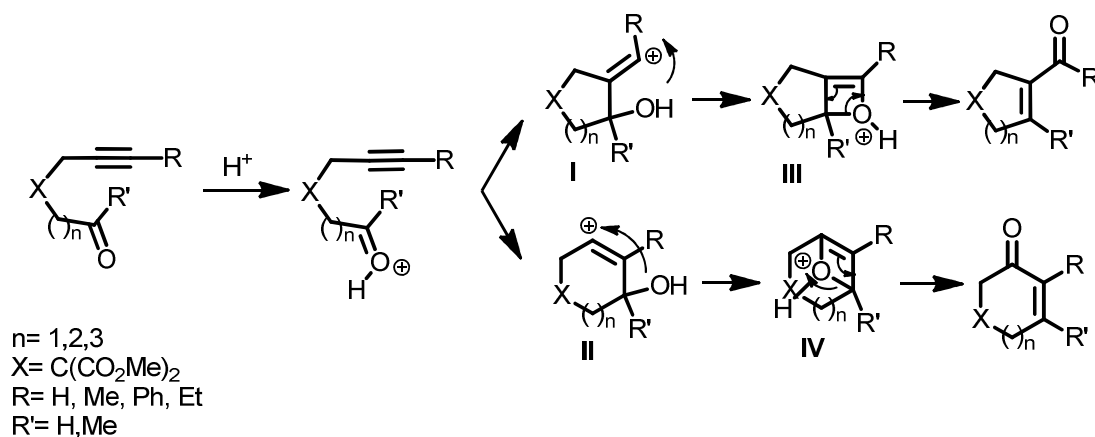
Con el objetivo de validar el mecanismo de la Ruta Prins se monitorizó detenidamente la reacción de **26a** por $^1\text{H-RMN}$ y GCMS para poder tener más datos e identificar alguno de los compuestos intermedios que permitiera confirmar el mecanismo propuesto. Cuando la reacción se llevó a cabo en CF_3COOD , la monitorización por $^1\text{H-RMN}$ mostró la deuteración inicial de la

posición α al aldehído. Después de 12h de reacción a 50°C se observó la aparición de señales vinílicas que podía corresponder a los intermedios viniltrifluoroacetato **K** ó **L** (Esquema 49). Durante la monitorización por GCMS se observó, además de los productos **D-26a** y **D-53a'**, otro producto cuya masa se correspondería aproximadamente al intermedio **L** [M-H₂O]. Estos datos apuntarían a que un mecanismo de tipo Prins está teniendo lugar, aunque no se consiguió aislar claramente ningún intermedio para confirmarlo.



Esquema 49

La prueba anterior no resultó suficientemente concluyente y, teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos descritos por Harding y otros autores (ver apartado 1.2.4) que proponían mecanismos completamente intramoleculares, esta variante mecanística no sería descartable. En este caso, el mecanismo transcurriría de manera similar a la ruta Prins, con la diferencia de que el atrapado del carbocatión generado **I** ó **II** se produciría desde el oxígeno intramolecular y no con la adición externa de trifluoroacetato. Esto daría lugar a una especie de tipo oxeteno **III** ó **IV**, cuya apertura final daría lugar a las enonas exo o endocíclicas observadas (Esquema 50).



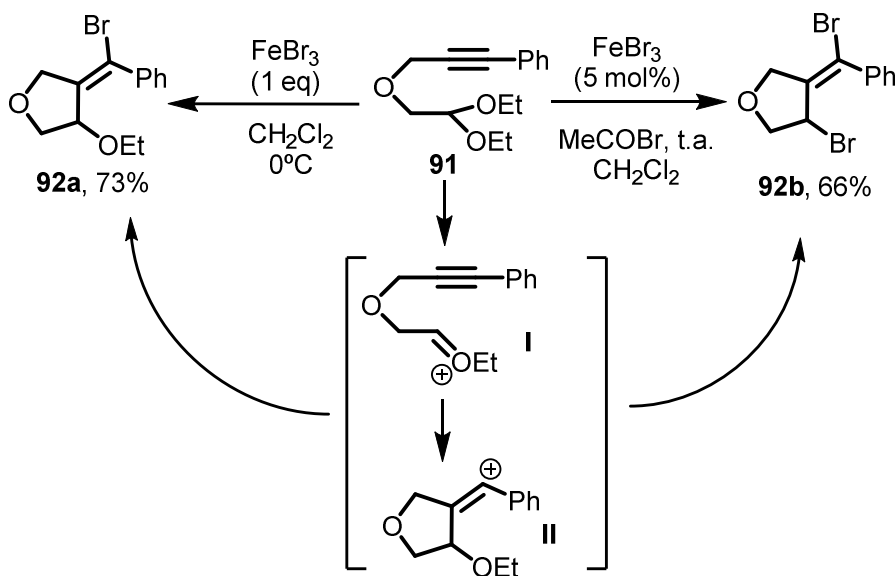
Esquema 50

Con el fin de distinguir definitivamente entre ambas opciones (ruta Prins o mediante formación de oxeteno), se llevaron a cabo ensayos experimentales para introducir ^{18}O en el carbonilo inicial y observar si éste permanece en el compuesto final en las condiciones habituales de reacción. Esto nos permitiría decantarnos definitivamente por una de las dos opciones. Desafortunadamente, la preparación de alquinales con O^{18} en el carbonilo resultó infructuosa, por lo que no pudo llevarse a cabo el estudio.

3.2. Cicloisomerizaciones de alquinales y alquinonas en presencia de TiCl_4

3.2.1. Antecedentes

Además de la ciclación de alquinonas en presencia de ácidos de Lewis descritas en la introducción (apartado 1.2.4) también se conocen las ciclaciones de alquinoacetales terminales y no terminales. Así, Yu y colaboradores describieron la formación de carbo- y heterociclos de cinco miembros con sustituyentes halobencilidénicos al realizar la ciclación de alquinoacetales en presencia de FeCl_3 o FeBr_3 .³⁷

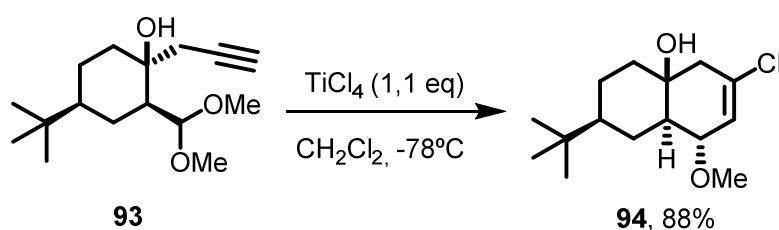


Esquema 51

³⁷ a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113; b) Xu, T.; Yang, Q.; Li, D.; Dong, J.; Yu, Z.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9264.

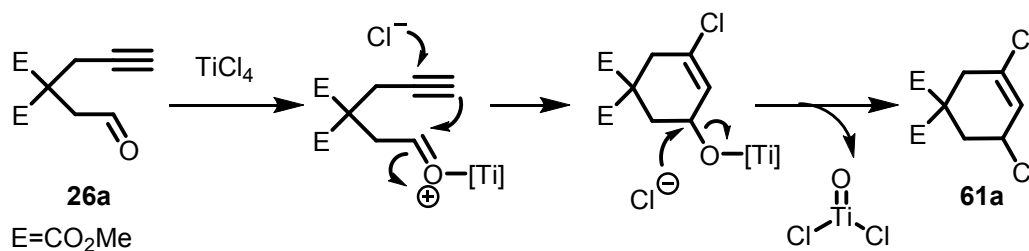
La reacción de ciclación/halogenación para formar los bromuros vinílicos **92a** transcurre mediante un mecanismo de tipo Prins, a través de la adición nucleófila de bromuro al intermedio carbocatiónico **I** al realizar la reacción en presencia de cantidades estequiométricas del ácido de Lewis. Al llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis y bromuro de acetilo como fuente de halógeno se obtuvieron los compuestos dibromados **92b**.

Por otra parte, Ham y colaboradores describieron la ciclación/halogenación de β -hidroxi-alquiniacetales terminales mediada por TiCl_4 para formar clorociclohexenonas con muy buenos rendimientos. De nuevo, la transformación se explica mediante un mecanismo de tipo Prins (Esquema 52).³⁸



Esquema 52

En nuestro caso, durante los estudios de optimización de la reacción de cicloisomerización del 5-alquinal **26a** (Tabla 2), se observó que la reacción en presencia de TiCl_4 daba lugar a la formación selectiva del ciclohexeno diclorado **61a** con un buen rendimiento (Esquema 53).



Esquema 53

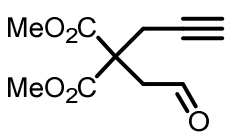
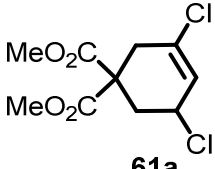
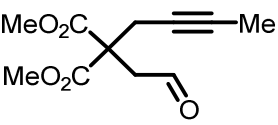
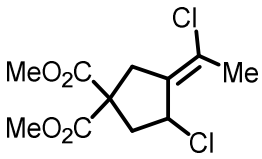
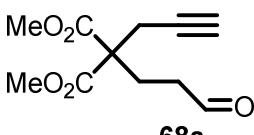
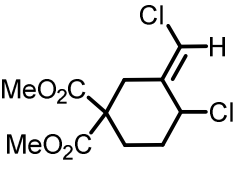
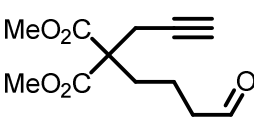
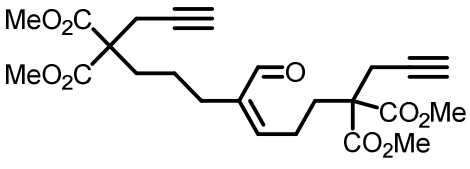
La selectividad observada en la reacción y la formación de un compuesto diclorado interesante por su sencilla funcionalización (probablemente derivado de la liberación del derivado estable de titanio $\text{Ti}(\text{O})\text{Cl}_2$ en el curso de reacción), así como la generalidad observada para la ciclación de alquinales en presencia de ácidos de Brønsted, nos animó a realizar un estudio preliminar de la ciclación de alquinales en presencia de TiCl_4 con el fin de obtener anillos diclorados de 5, 6 y 7 miembros.

³⁸ Kim, Y. H.; Lee, K. Y.; Oh, C. Y.; Yang, J. G.; Ham, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 837.

3.2.2. Carbociclación de alquinales en presencia de $TiCl_4$

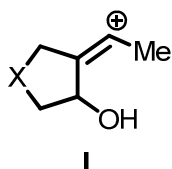
En este estudio preliminar se emplearon algunos de los alquinales previamente preparados, los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 8.

Tabla 8. Cicloisomerización de alquinales en presencia de $TiCl_4$ ^a

Entrada	Alquinal	Producto	Rendimiento (%) ^b
1	 <p>26a</p>	 <p>61a</p>	60
2	 <p>54a</p>	 <p>95a</p>	43
3	 <p>68a</p>	 <p>95b</p>	24
4	 <p>76a</p>	 <p>96a</p>	54

Condiciones: alquinal (0.5 mmol), $TiCl_4$ (2 eq), CH_2Cl_2 , 20°C, 1-24h. b) Rendimiento del producto aislado.

La ciclación/halogenación de 5-alquinales tiene lugar tanto para alquinales terminales como sustituidos (entradas 1 y 2), aunque para el sustituido se obtuvo el cloroalquilidenciclopentano **95a** con menor rendimiento. El producto **95a** proviene del posible ataque nucleófilo del alquino exo al aldehído para dar lugar al intermedio I.



Desafortunadamente, no se obtuvieron los deseados carbociclos halogenados de siete miembros, tanto por ciclación *endo* de 6-alquinales como por ciclación *exo* de 7-alquinales. Así, para el 6-alquinal terminal **68a** se obtuvo el carbociclo diclorado de seis miembros resultado de una ciclación *exo*, mientras que para el 7-alquinal **76a** no se obtuvo ningún producto de ciclación sino el diino **96a** derivado de una condensación aldólica intermolecular.

Durante esta primera parte de la tesis, se han descrito reacciones de ciclación de sistemas α, ω -alquilcarbonílicos para la formación de anillos de 5, 6, y fundamentalmente (de los menos estudiados hasta el momento) anillos de 7 miembros. Dada la eficiencia y selectividad de la metodología pensamos que sería muy interesante su aplicación en procesos tandem con la consiguiente formación de sistemas policíclicos, de gran interés por su presencia en gran variedad de compuestos bioactivos. Este será el tema estudiado en la segunda parte de esta tesis doctoral.

3.3. Conclusiones

Se ha establecido una eficiente y sencilla metodología de formación de cicloalquenonas de 5-, 6- y 7- miembros mediante ciclación de alquinales y alquinonas en presencia de ácido trifluoroacético. La cicloisomerización de 5-alquinales y alquinonas terminales conduce, de manera general, a la formación de cetonas endocíclicas α , β -insaturadas de 6 miembros. La cicloisomerización de 5-, 6- y 7-alquinales y alquinonas no terminales conduce a cetonas exocíclicas α , β -insaturadas de 5-, 6- y 7- miembros.

La ciclación de 6- y 7-alquinales terminales no dio lugar a la formación de las cetonas endocíclicas de 7 y 8 miembros deseadas, sino a diversos carbociclos de 5 y 6 miembros más favorables.

Tampoco los 8-alquinales no terminales se transformaron en los carbociclos de 8 miembros deseados, sino en una cicloalquenona exocíclica de 7 miembros.

Todas las ciclaciones observadas para los alquinales terminales y no terminales podrían explicarse mediante un mecanismo de tipo Prins *endo* y *exo*, o bien mediante una secuencia de hidratación del alquino seguido de una condensación aldólica.

La cicloisomerización de 5- y 6-alquinales en presencia de un ácido de Lewis como el TiCl_4 dio lugar a productos de carbociclación de 5 y 6 miembros funcionalizados con incorporación de cloro. Estas reacciones se podrían explicar mediante un mecanismo de tipo Prins, con atrapado del intermedio cationico por iones cloruros procedentes del TiCl_4 .

4. Reacciones de ciclación tándem promovidas por ácidos de Brønsted

4.1. Sistemas hidroazulénicos

Como se mencionó en la primera parte de la tesis, las estructuras carbocíclicas están presentes en un gran número de compuestos bioactivos. En particular, muchos anillos de siete miembros se encuentran formando parte de sistemas policíclicos como, por ejemplo, los interesantes esqueletos de tipo hidroazulénico. Estos son sistemas bicíclicos [5.3.0] formados por un anillo de siete miembros y un anillo de cinco miembros fusionados, habituales en la familia de los terpenos, específicamente los sesquiterpenos, cuya característica principal es que contienen 15 átomos de carbono en su estructura base. Estos esqueletos se encuentran en numerosos productos naturales bioactivos y, por lo tanto, representan un objetivo importante para la síntesis orgánica.

Entre otros, se encuentran núcleos hidroazulénicos en compuestos como la Pleocarpenona **97**, con prometedora actividad anticancerígena,³⁹ el Guanacasterpeno A **98**, que presenta actividad antibiótica,⁴⁰ el Geigerin **99**, que presenta actividad antimalárica,⁴¹ el (-)-Pseudolaric B **100**, con actividad antifúngica⁴² o el Orientalol E **101**, extraído de la especie *Alisma orientalis*, una planta empleada en la medicina tradicional como antidiabético.⁴³

³⁹ a) Silva, M.; Wiesenfeld, A.; Sammes, P. G.; Tyler, T. W. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 379. b) Williams, M. J.; Deak, H. L.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 486.

⁴⁰ a) Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116. b) Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9900. c) Singh, M. P.; Janso, J. E.; Luckman, S. W.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Greenstein, M.; Maiese, W. M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 256.

⁴¹ a) Smith, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 577. b) Guido, F.; Passrieter, C. M. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 184.

⁴² a) Yao, J. X.; Lin, X. Y. *Acta Chim. Sin. (Engl. Ed.)* **1982**, *40*, 385. b) Zhou, B. N.; Ying, B. P.; Song, G. Q.; Chen, Z. X.; Han, J.; Yan, Y. F. *Planta Med.* **1983**, *47*, 35. c) Hamburger, M. O.; Shieh, H. L.; Zhou, B. N.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. *Magn. Res. Chem.* **1989**, *27*, 1025. d) Zhang, Y. L.; Lu, R. Z.; Yan, A. L. *Acta Pharm. Sin.* **1990**, *11*, 60. e) Li, E. G.; Clark, A. M.; Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 57.

⁴³ a) Peng, G.-P.; Tian, G.; Huang, X.-F.; Lou, F.-C. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 877. b) Yoshikawa, M.; Fukuda, Y.; Hatakeyama, S.; Tanaka, N.; Matsuda, H.; Yamhara, J.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1194.

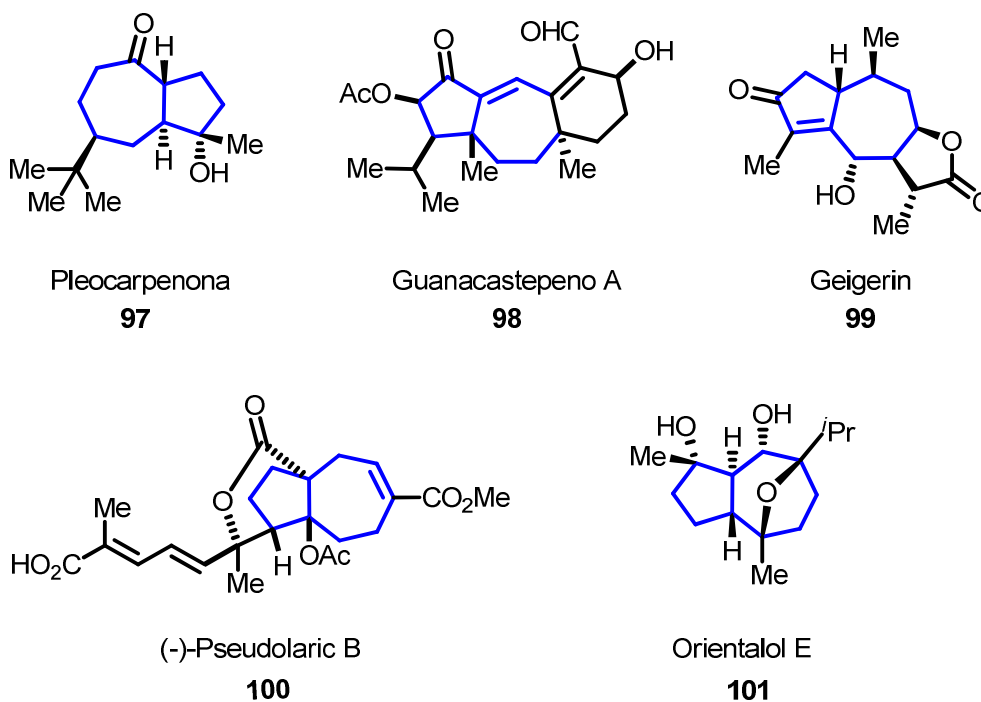


Figura 5. Ejemplos de esqueletos hidroazulénicos en productos naturales

4.1.1. Reacciones de formación de hidroazulenos

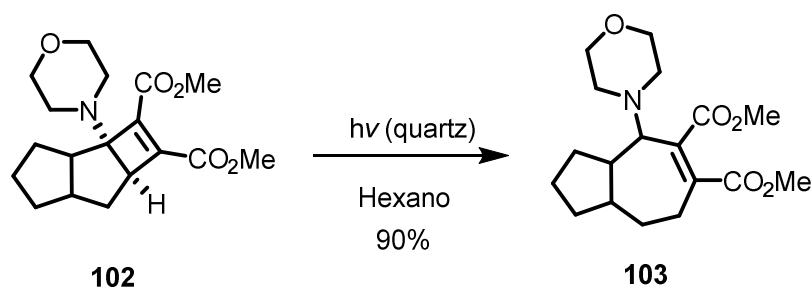
Dado el interés de estos esqueletos bicíclicos [5.3.0] se han descrito una amplia variedad de metodologías para la obtención de los mismos, que se pueden dividir en cuatro grupos:

- Procedimientos basados en transposiciones de otros sistemas cíclicos.
- Procedimientos con la formación final del anillo de siete miembros partiendo del anillo de cinco preformado.
- Procedimientos con la formación final del anillo de cinco miembros partiendo del anillos de siete preformado.
- Procedimientos con la formación de los dos anillos en “one-pot” partiendo de compuestos lineales.

4.1.1.1. Reacciones de transposición

Una de las metodologías comúnmente empleadas en la formación de bicíclo [5.3.0] deriva de la manipulación de sistemas policíclicos preformados. Tanto la expansión como la contracción de carbociclos ha sido una ruta viable hacia los hidroazulenos.⁴⁴

Por ejemplo, las reacciones radicalarias han sido ampliamente usadas en la apertura de anillos pequeños para obtener sistemas cíclicos mayores. Un ejemplo de este tipo de transformaciones es el descrito por Miesch, donde a partir de un ciclobuteno condensado con un diquinano **102** obtuvo el hidroazuleno correspondiente **103** por apertura del anillo en condiciones fotoquímicas con buen rendimiento (Esquema 54).⁴⁵



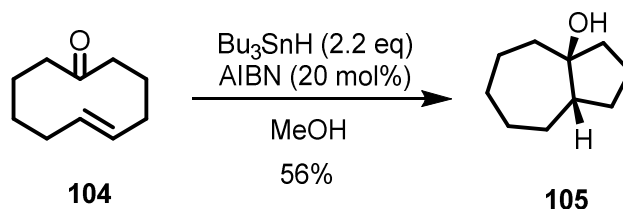
Esquema 54

Como ejemplo representativo de los procesos de contracción de anillo que transcurren a través de radicales destaca el descrito por White y colaboradores en el que la cetona cíclica **104** en presencia de Bu_3SnH se transforma en el hidroazuleno **105** con buen rendimiento (Esquema 55).⁴⁶

⁴⁴ a) Wovkulich, P. M. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds; Pergamon: New York, 1991, Vol. 1, Chapter 3.3, pp 733-775; b) Lee, H. B.; Sung, M. J.; Blackstock, S. C.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11322; c) Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694; d) Goto, M.; Miyoshi, I.; Ishii, Y.; Ogasawara, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Nagumo, S.; Nishida, A.; Kawahara, N.; Nishida, M. *Tetrahedron* **2002**, *12*, 2339; e) Shipe, W. D.; Sorensen, E. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2063; f) Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F.; Chen, Q.; Hu, H.; Jia, X.; Zhai H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18; g) Blay, G.; García, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291.

⁴⁵ Mislin, G. L.; Miesch, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 433.

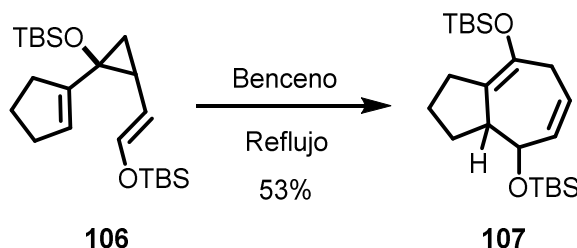
⁴⁶ Colclough, D.; White, J. B.; Smith, W. B.; Chu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6303.



Esquema 55

4.1.1.2. Construcción final del anillo de siete miembros

La aproximación más común a los esqueletos de hidroazuleno, además de las reacciones de transposición, se basa en la formación de anillos de siete miembros a partir de un carbociclo de cinco miembros preexistente.⁴⁷ Así, Cha y colaboradores describieron la formación del sistema bicíclico **107** en condiciones relativamente suaves mediante una transposición sigmatrópica de tipo *oxi-Cope* del sililéter del dialquenilciclopropanol **106** (Esquema 56).⁴⁸



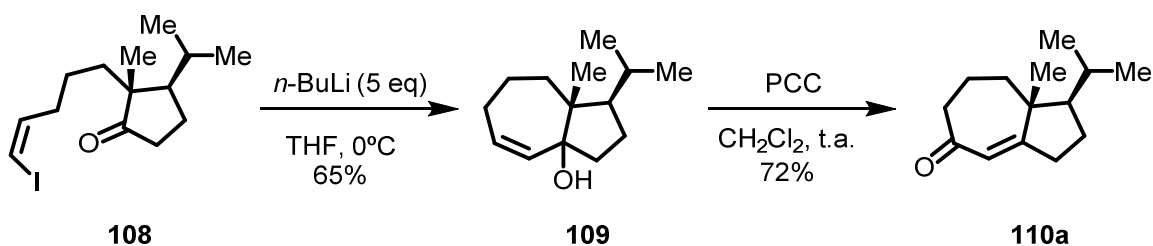
Esquema 56

Danishefsky y colaboradores obtuvieron sistemas bicíclicos [5.3.0] a partir de la ciclopentanona **108** mediante una ciclación reductora en presencia de *n*-BuLi.⁴⁹ Esta reacción, que transcurre a través de un intermedio organometálico vinil-Li, da lugar a una mezcla de productos donde el mayoritario es el alcohol alílico **109**. La hidroazulenona **110a**, un intermedio empleado en la síntesis del Guanacasterpeno A (**98**), se obtuvo mediante una oxidación final con PCC (Esquema 57).

⁴⁷ a) Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131. b) Wovkulich, P. M. *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol.1, Pergamon, New York, **1991**. Para otras aproximaciones sintéticas partiendo de anillos de cinco miembros para obtener hidroazulenonas, ver: c) Schinzer, D.; Ringe, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7475. d) Trost, B. M.; Chen, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1254; e) Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4113.

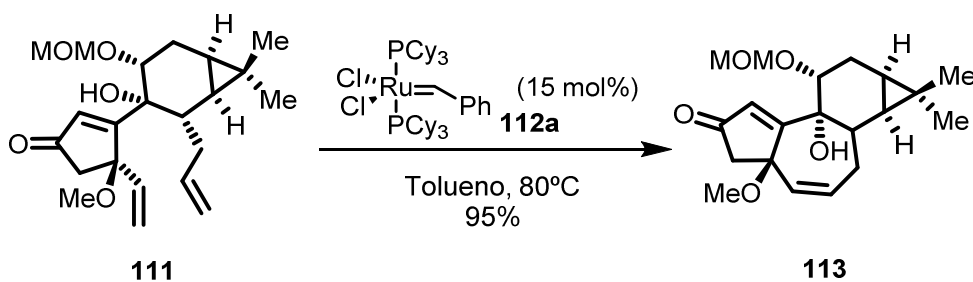
⁴⁸ Lee, J.; Kim, H.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9919.

⁴⁹ Dudey, G. B., Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2399.



Esquema 57

Como se mostró en el primer capítulo, las reacciones de metátesis de alquenos son ampliamente utilizadas en la formación de carbociclos. Paquette y colaboradores, durante sus estudios de síntesis del Ingenol,⁵⁰ obtuvieron el compuesto tricíclico **113**, que contiene el esqueleto hidroazulenona, mediante una reacción de metátesis del trieno **111** en presencia del catalizador de Grubb's de 1ª generación **112a** (Esquema 58).



Esquema 58

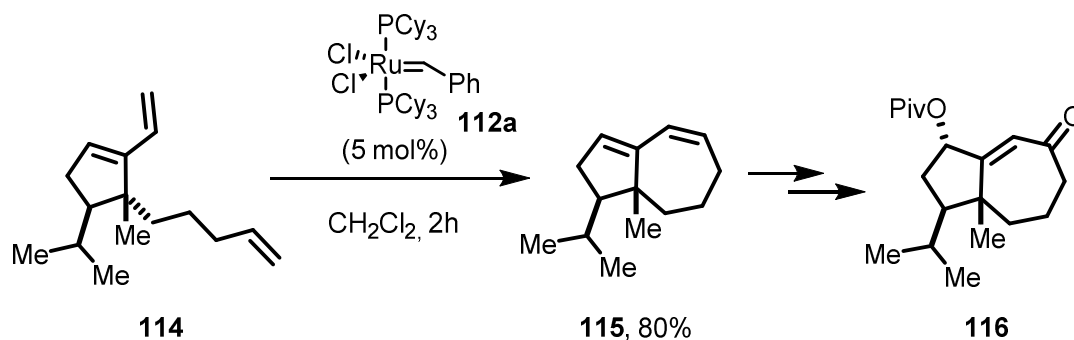
Posteriormente, también los grupos de Snider⁵¹ y Mehta⁵² emplearon la reacción de metátesis⁵³ en sus estudios de formación del esqueleto hidroazulénico del Guanacasterpeno A. Snider y colaboradores describieron la preparación del hidroazuleno **115** a partir del trieno **114**, dentro de una ruta de doce pasos hacia la formación de la hidroazulenona funcionalizada del esqueleto del Guanacasterpeno (Esquema 59).

⁵⁰ Paquette, L. A.; Gallou, F.; Zhao, Z.; Young, D. G.; Liu, J.; Yang, J.; Friedrich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9610.

⁵¹ Snider, B. B.; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 569.

⁵² Mehta, G.; Umarye, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1063.

⁵³ Para otros ejemplos de metátesis, ver: a) Schneider, M. F.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 13003. b) Nakazaki, A.; Sharma, U.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3363.

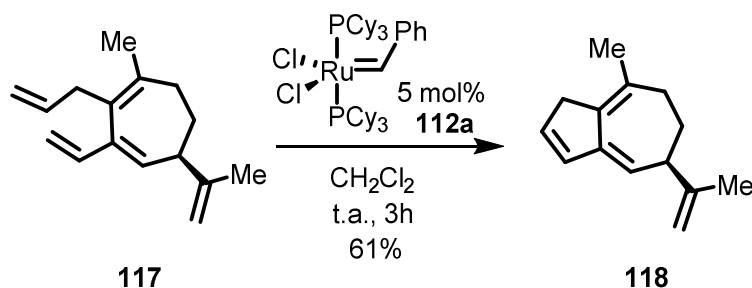


Esquema 59

4.1.1.3. Construcción final del anillo de cinco miembros

Otra aproximación frecuente para la obtención de esqueletos hidroazulénicos implica la construcción del anillo de cinco miembros a partir de sistemas con el anillo de siete miembros preformado.⁵⁴

De nuevo, uno de los procedimientos habituales supone la utilización de la reacción de metátesis. Brocksom y colaboradores describieron la síntesis de guayanos **118** con buenos rendimientos a partir de sistemas diénicos **117**,⁵⁵ mediante una reacción con el catalizador de Grubbs de 1ª generación (Esquema 60).



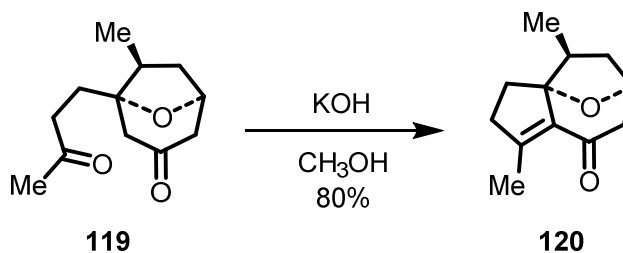
Esquema 60

La formación final del anillo de cinco miembros también se ha llevado a cabo empleando la condensación aldólica de compuestos dicarbonílicos. Föhlich y colaboradores prepararon la

⁵⁴ Para otros ejemplos sintéticos partiendo del anillo de siete miembros para obtener hidroazulenonas, ver: Montana, A. M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1569.

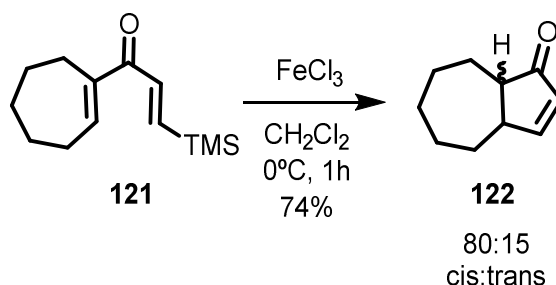
⁵⁵ Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Federico, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9289.

cicloheptanona **120** a partir de la dienona **119** mediante una condensación aldólica en medio básico (Esquema 61).⁵⁶



Esquema 61

Otra de las reacciones empleadas habitualmente en la obtención final de anillos de cinco miembros en sistemas hidroazulénicos es la ciclación de Nazarov. Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Denmark y colaboradores, que obtuvieron la hidroazulenona **122** por reacción de la divinilcetona **121** en presencia de un ácido de Lewis como el FeCl₃.⁵⁷



Esquema 62

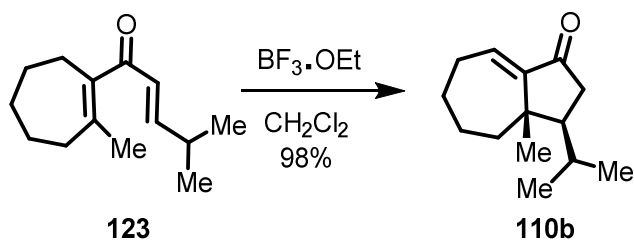
Más recientemente, Chiu y colaboradores también trabajaron en una aproximación a sistemas bicíclicos [5.3.0] que incluía la reacción de Nazarov. En este caso la hidroazulenona **110b** se obtuvo con un excelente rendimiento por reacción en medio ácido de la divinilcetona **123** (Esquema 63).⁵⁸ Esta hidroazulenona **110b** es un compuesto empleado en la síntesis formal del Guanacasterpeno A descrito por Snider (**110a**).⁵⁹

⁵⁶ Föhlich, B.; Flogaus, R.; Henle, G. H.; Sendelbach, S.; Henkel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2160.

⁵⁷ Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2642.

⁵⁸ Chiu, P.; Li, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 613.

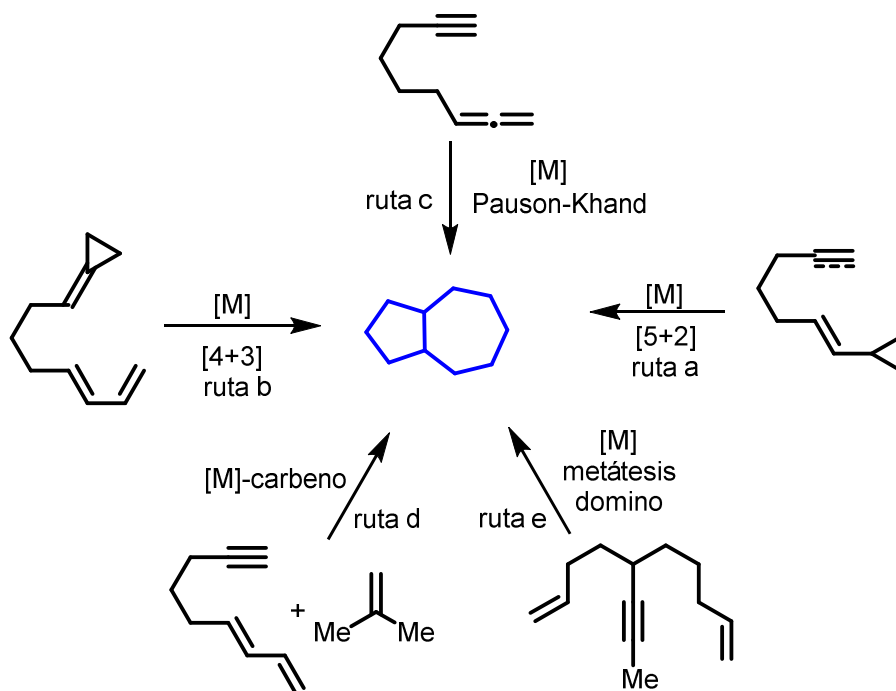
⁵⁹ Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030.



Esquema 63

4.1.2. Síntesis de biciclos en “one-pot” partiendo de sistemas lineales

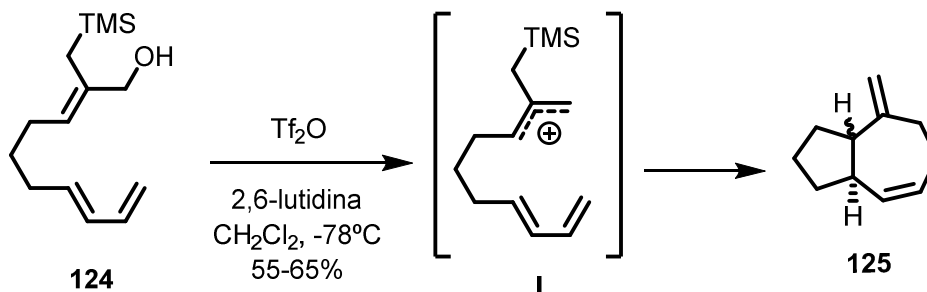
Además de los procesos con formación ciclo a ciclo descritos hasta el momento, también se han descrito metodologías eficientes de formación de sistemas bicíclicos [5.3.0] en las que ambos ciclos son generados en una única etapa.⁶⁰ La mayoría de estos procesos conllevan reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición como etapa clave en la formación “one-pot” de los dos ciclos. En el Esquema 64 se muestran las desconexiones más comunes descritas por las distintas posibilidades de cicloadición.



Esquema 64

⁶⁰ Para ejemplos de ciclación a través de carbenos de Mo, ver: a) Harvey, D. F.; Lund, K. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5066. Para ejemplos de reacciones de metátesis en domino, ver: b) Kim, S. H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10801.

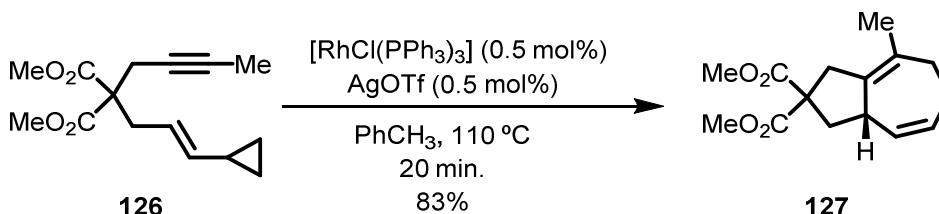
No obstante, uno de los primeros ejemplos fue descrito por Giguere y colaboradores en el que la obtención del hidroazuleno **125** se realizó mediante una cicloadición [4+3] alilcatiónica intramolecular en presencia de anhídrido triflico (Esquema 65).⁶¹



Esquema 65

4.1.2.1. Cicloadiciones catalizadas por metales de transición

A continuación se describen algunos ejemplos de procesos “one-pot” para formar esqueletos de tipo hidroazulénico. Wender y colaboradores describieron varios ejemplos de cicloadiciones intramoleculares [5+2] de vinilciclopropanos y alquinos para la formación de esqueletos de hidroazulenona **127** con excelentes rendimientos. Estas reacciones de cicloadición están catalizadas por complejos de rodio (Esquema 66).⁶²



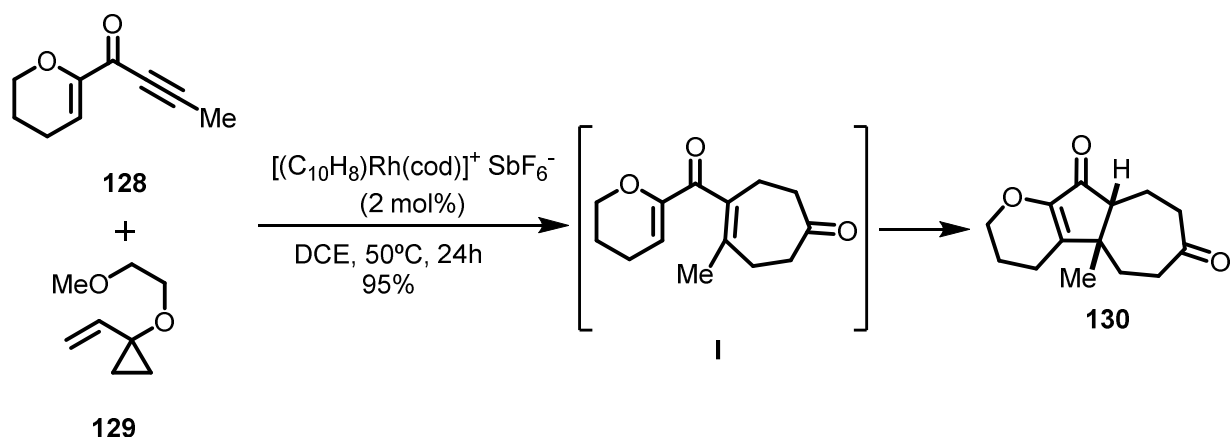
Esquema 66

Posteriormente, el mismo grupo propuso la formación de hidroazulenonas mediante una reacción tándem de cicloadición [5+2] intermolecular seguida de ciclación de Nazarov. A partir de la eninona **128** y del vinilciclopropano **129** se pudo obtener la divinilcetona intermedia **I** que, en presencia de un ácido de Lewis, se transformó en la hidroazulenona **130** con excelente rendimiento (Esquema 67).⁶³

⁶¹ Giguere, R. J.; Duncan, S. M.; Bean, J. M.; Purvis, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6071.

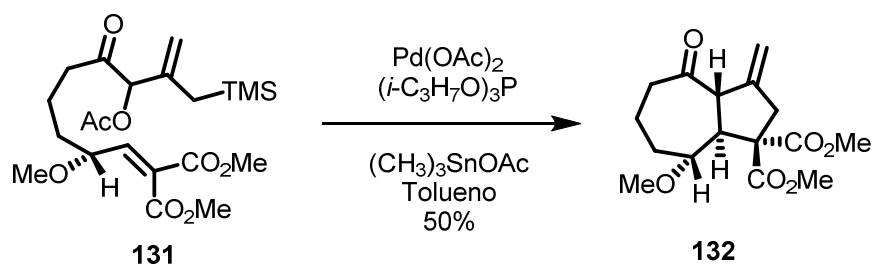
⁶² Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4720.

⁶³ Wender, P. A.; Stemmler, R. T.; Sirois, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2532.



Esquema 67

Trost y colaboradores han estudiado la formación de hidroazulenonas mediante cicloadiciones [5+2] intramoleculares en presencia de complejos de rutenio.⁶⁴ También describieron la formación del esqueleto hidroazulénico de la Isoclavukerin A mediante una cicloadición [3+2] del alilacetato **131** catalizada por paladio (Esquema 68).⁶⁵



Esquema 68

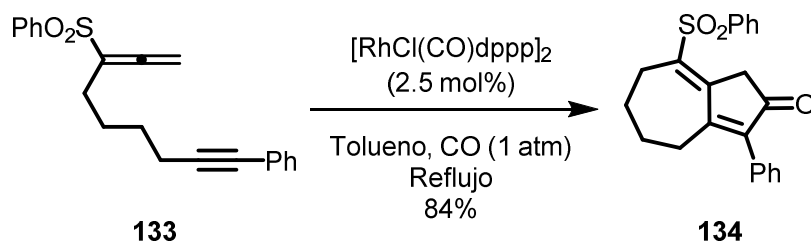
Otra de las estrategias utilizadas para la síntesis de esqueletos hidroazulénicos, concretamente hidroazulenonas, se basó en la versión alénica de la reacción de Pauson-Khan (cicloadición [2+2+1] entre un aleno, un alquino y una molécula de CO).⁶⁶ Mukai y colaboradores emplearon los fenilsulfonilalenos **133** para obtener los compuestos bicíclicos [5.3.0] **134** en presencia de un catalizador de rodio y CO (Esquema 69).⁶⁷

⁶⁴ a) Trost, B. M.; Toste, D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379. b) Trost, B. M.; Waser J.; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14556.

⁶⁵ Trost, B. M.; Higuchi, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094.

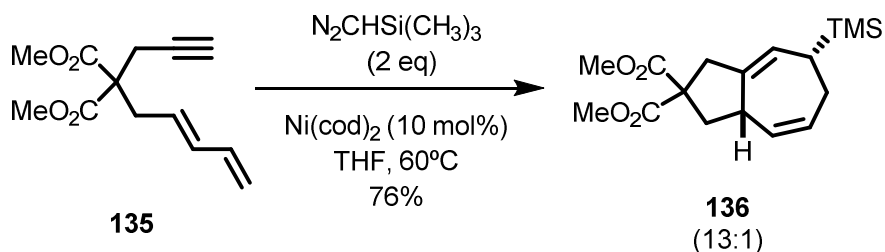
⁶⁶ a) Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281. b) Brummond, K. M.; Chen H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Sill, P. C.; Geib, S. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 1931.

⁶⁷ Mukai, C.; Nomura, I.; Yamanishi, K.; Hanaoka, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1755.



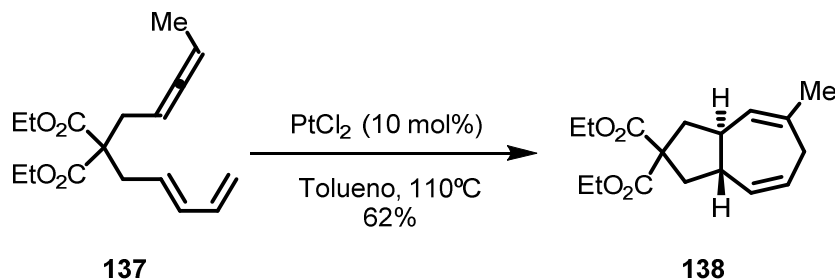
Esquema 69

Montgomery y colaboradores describieron la formación de hidroazulenos mediante una cicloadición [4+2+1] entre dieninos y diazocompuestos. De esta manera, el dienino **135** en presencia de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ y trimetilsilildiazometano se transforma en el hidroazuleno **136** con buen rendimiento (Esquema 70).⁶⁸



Esquema 70

Finalmente, Mascareñas y colaboradores han descrito la formación de biciclos [5.3.0] mediante reacciones de cicloadición [4+3], inicialmente empleando alquínildiciclopropanos en presencia de complejos de Pd ⁶⁹ y, posteriormente, alendienos en presencia de complejos de Pt .⁷⁰ Así, el aleno **137** en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de platino (II) dio lugar al hidroazuleno **138** con buen rendimiento en un proceso diastereoselectivo (Esquema 71).



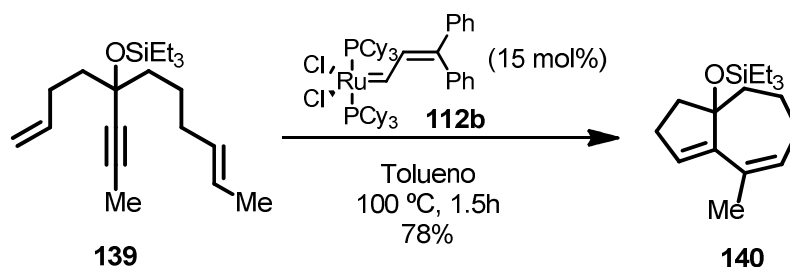
Esquema 71

⁶⁸ Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11162.

⁶⁹ Gulías, M.; Duran, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.

⁷⁰ Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951.

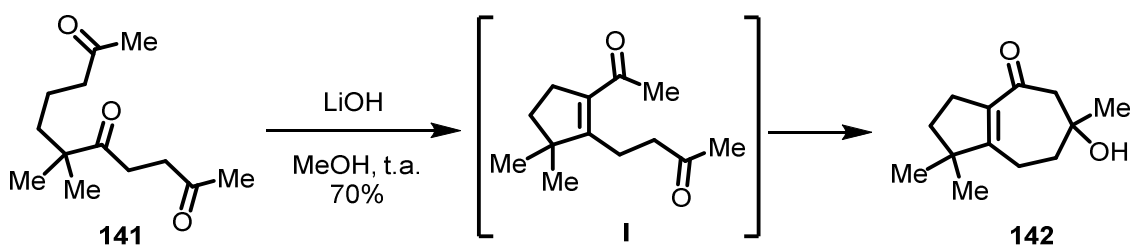
Además de los ejemplos de cicloadición vistos hasta el momento en la construcción de núcleos hidroazulénicos, también se conocen ejemplos de ciclación de dieninos lineales en presencia de carbenos metálicos. Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Grubbs y colaboradores para la formación del bicyclo [5.3.0] **140** a partir del dienino **139** en presencia de un catalizador carbénico de rutenio (Esquema 72).⁷¹



Esquema 72

4.1.2.2. Otras reacciones en “one-pot”

También han sido descritos otros procedimientos que no implican cicloadiciones. Así, Mischne y colaboradores describieron la formación del sistema bicíclico [5.3.0] **142** mediante una doble condensación aldólica a partir del compuesto policarbonilado **141** en medio básico (Esquema 73).⁷²



Esquema 73

Como hemos visto, la mayoría de las metodologías para la formación de esqueletos hidroazulénicos en “one-pot” requieren el empleo de reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición y sustancias de partida lineales que no siempre son de fácil acceso.

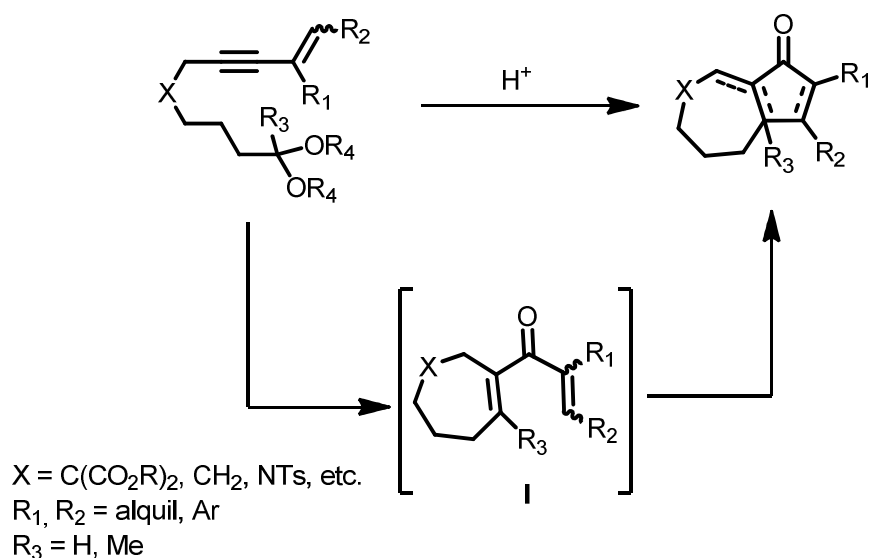
⁷¹ a) Kim, S-H.; Bowden, N.; Grubbs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801; Para una ciclación mediada por carbenos de molibdeno, ver: b) Harvey, D. F.; Lund, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5066.

⁷² Mischne, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5823.

5. Objetivos

5.1. Formación de hidroazulenonas por reacción tándem de cicloisomerización / ciclación de Nazarov de eninacetales promovida por ácidos de Brönsted

Teniendo en cuenta que en el primer capítulo de esta tesis se ha desarrollado una eficiente y sencilla metodología de síntesis de carbociclos, como las cicloalquenonas de siete miembros, nos planteamos como objetivo de este segundo capítulo el desarrollo de una nueva ruta de acceso a esqueletos de tipo hidroazulénico empleando una doble ciclación tándem en presencia de ácidos de Brönsted. Para ello sería necesario partir de eninales o eninacetales ya que estos sustratos en medio ácido, de acuerdo con las condiciones descritas en el primer capítulo, podrían generar una divinilcetona intermedia I, que, en presencia del mismo ácido de Brönsted, sufriría una ciclación Nazarov hacia el biciclo [5.3.0] deseado. Se trataría de una nueva vía de acceso a esqueletos de tipo hidroazulénico a partir de sustratos lineales en condiciones ácidas, que complementaría las anteriormente descritas mediante catálisis por metales de transición y que respetaría los principios de la química sostenible (Esquema 74).



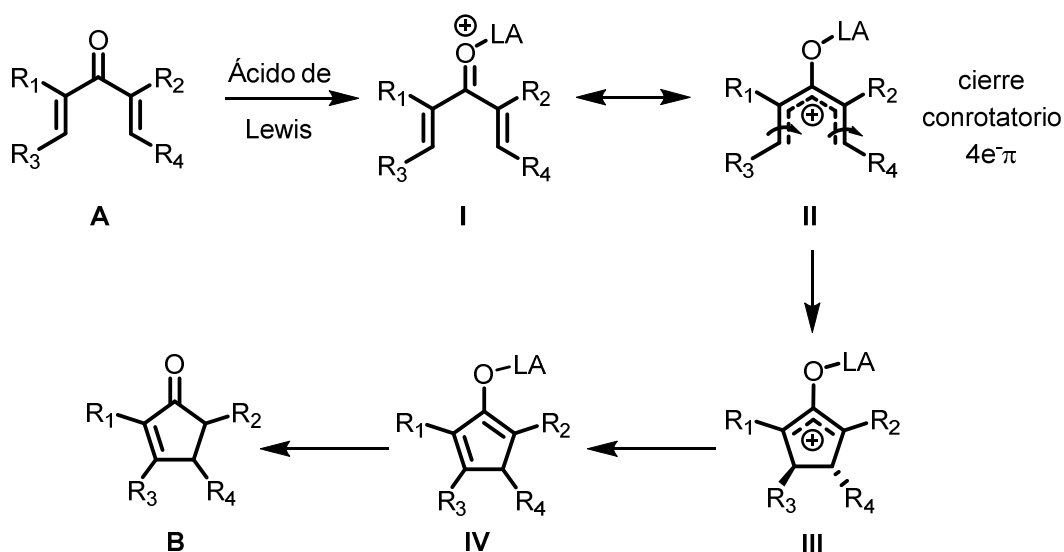
Esquema 74. Formación de biciclos [5.3.0] por ciclación de eninacetales

**6. Reaccion tándem de cicloisomerización/
ciclación de Nazarov de eninacetales
promovida por ácidos de Brönsted**

6.1. Antecedentes

6.1.1. Ciclación de Nazarov

La ciclación de Nazarov es una reacción de cierre electrocíclico de $4e^- \pi$, que permite la transformación de divinilcetonas **I** en ciclopentenonas **IV** por activación con un ácido de Lewis o Brönsted generalmente fuerte (Esquema 75).⁷³ Esta reacción, habitualmente llevada a cabo en condiciones térmicas en presencia de ácidos, transcurre a través de un mecanismo que supone la activación de la divinilcetona **A**, por complejación con el ácido correspondiente, para dar lugar al catión pentadienilo **II**. El cierre electrocíclico conrotatorio de $4e^- \pi$ genera el catión oxalilo **III**, que dicta la relación estereoquímica de R_3 y R_4 . Finalmente, la eliminación de un protón para formar el intermedio enolato **IV** seguido de protonación da lugar a la ciclopentenona observada **B** (Esquema 75).



Esquema 75. Mecanismo de la ciclación de Nazarov en presencia de ácidos de Lewis

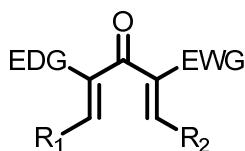
La ciclación del catión pentadienilo transcurre con conservación de la simetría orbital, mediante un cierre conrotatorio, lo que favorece que la reacción sea estereoespecífica para la

⁷³ a) Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1941**, 211. b) Santelli-Rouvier, C.; Santelli, M. *Synthesis*. **1983**, 429. c) Hebermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. L. *Org. React.* **1994**, 45, 1. Para revisiones recientes de la reacción de Nazarov, ver: d) Pellisier, H. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 6479. e) Frontier, A. J.; Collison, C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7577. f) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193. g) Vaidya, T.; Eisenberg, R.; Frontier, A. J. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, 10, 1531.

formación del enlace. Además, la diastereoespecificidad de la reacción puede ser modificada introduciendo centros estereogénicos en la molécula, lo que se denomina torquoselectividad. Este concepto fue introducido por Houk⁷⁴ que enuncia que, en las reacciones de electrociclación, los sustituyentes en β (R_3 y R_4) giran durante el curso de la reacción hacia el mismo lado (conrotatorio) y la dirección de giro se puede modular.

Sin embargo, la ciclación de Nazarov presenta una serie de problemas que han impedido su mayor aplicación en procesos sintéticos. Estos problemas se asocian al: a) uso frecuente de ácidos fuertes en cantidades estequiométricas por la baja reactividad de las divinilcetonas simples; b) la eliminación del protón no es regioselectiva y provoca la pérdida de un estereocentro y c) la protonación del enolato no es estereoselectiva. Estos problemas y, en general, la reactividad de la divinilcetona están moduladas por el ácido empleado, la geometría del catión pentadienilo II y por la naturaleza y la posición de los sustituyentes en la divinilcetona. Este último factor ha sido estudiado recientemente, estableciéndose una serie de principios generales.

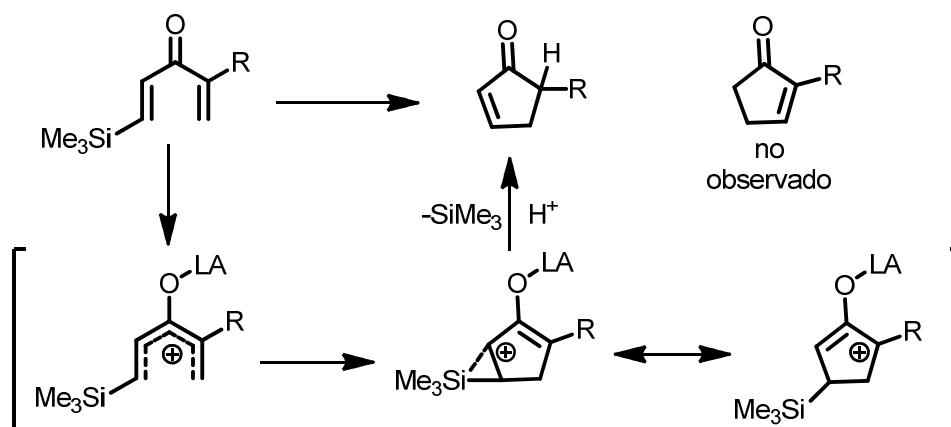
- a) La sustitución en posición α , sobre todo con un grupo dador de electrones que establezca el catión oxalilo III, favorecerá la ciclación de Nazarov. Así, ciclaciones con sustratos con un sustituyente alcoxi en α han sido descritos por varios grupos.
- b) La sustitución en posición β , en general, disminuye la velocidad de la reacción hasta el punto de quedar desfavorecida la ciclación cuando se estabiliza el catión pentadienilo con grupos dadores.
- c) Dienonas polarizadas con grupos atractores y dadores de electrones en posición α polarizan el catión pentadienilo, incrementando la reactividad hasta el punto de permitir llevar a cabo reacciones de Nazarov catalíticas.⁷⁵



- d) Finalmente, la introducción de un sustituyente con silicio en posición β dirige la reacción de Nazarov con completa regioselectividad debido a la capacidad del silicio para estabilizar y controlar la reactividad del catión oxalilo (Esquema 76).⁷⁶

⁷⁴ a) Jefford, C. W.; Bernardinelli, G.; Wang, Y.; Spellmeyer, D. C.; Buda, A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1157. b) Houk, K. N. *In Strain and its implications in Organic Chemistry*; de Meijere, A.; Blechert, S., Eds; Kluwer Academic, Dodrecht, **1989**.

⁷⁵ a) He, W.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14278.



Esquema 76

6.1.1.1. Reacción tándem de cicloisomerización / carbociclación de Nazarov

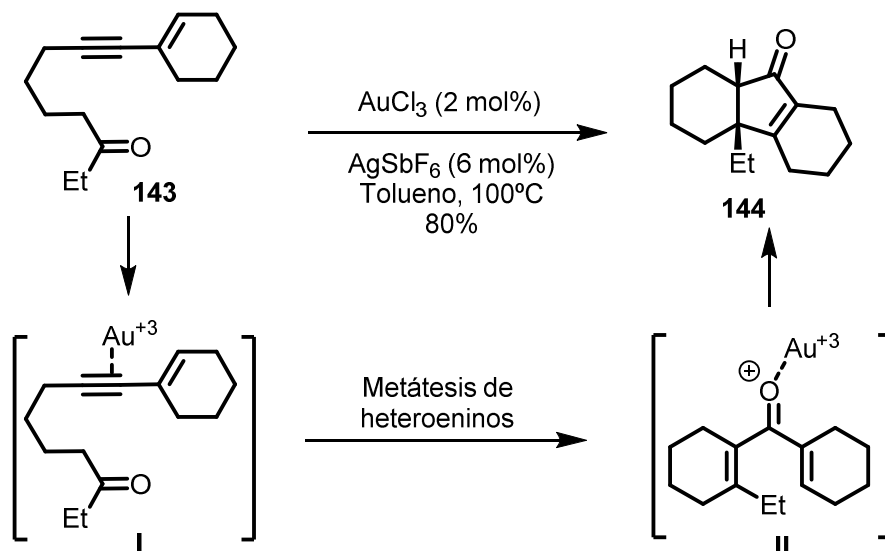
La ciclación de Nazarov se ha empleado recientemente en muchos procesos tándem.⁷⁷ Además de la ya mencionada de Wender (Esquema 66), Yamamoto y colaboradores describieron la formación de enonas policíclicas **144** a partir de eninacetones **143** en presencia de cantidades catalíticas de AuCl_3 y AgSbF_6 . La ciclación en tándem solo se pudo aplicar a la formación de bicíclos fusionados ciclopenteno-ciclohexeno (Esquema 77).⁷⁸

En el mecanismo propuesto para la reacción, el catalizador de oro tiene un doble papel de activación del alqueno para promover la reacción de metátesis de heteroeninos y de activación del carbonilo de la divinilcetona para la ciclación de Nazarov.

⁷⁶ a) Denmark, S. E.; Wallace, M. A.; Walker, C. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5543.

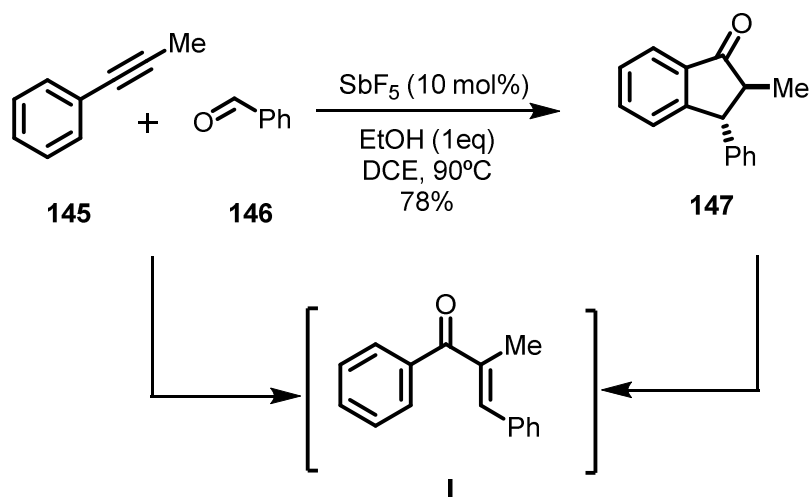
⁷⁷ Para ejemplos de procesos tandem con ciclación de Nazarov, ver: a) Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. b) Janka, M.; He, W.; Haedicke, I. E.; Fronczek, F. R.; Frontier, F. R.; Eisenberg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5312. c) Yin, W.; Ma, Y.; Xu, J.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4312. d) Cui, H. F.; Dong, K. Y.; Zhang, G. W.; Wang, L.; Ma, J. A. *Chem. Commun.* **2007**, 2284. e) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2284.

⁷⁸ a) Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 3137. Para un ejemplo posterior de formación de bicíclos ciclopenteno-ciclohepteno en presencia de ácido triflico, ver: b) Jin, T.; Yang, F.; Liu, C.; Yamamoto, Y. *Chem. Comm.* **2009**, 3533.



Esquema 77

Al mismo tiempo Saito y colaboradores describieron la síntesis estereoselectiva de indanonas 2,3-disustituidas **147** por reacción de fenilacetilenos con aldehídos catalizada por SbF_5 (Esquema 78)⁷⁹. En este caso la reacción entre el alquino y el aldehído es intermolecular formándose inicialmente un intermedio del tipo divinilcetona **I** que, mediante una ciclación de Nazarov, se convierte en la indanona **147** observada.



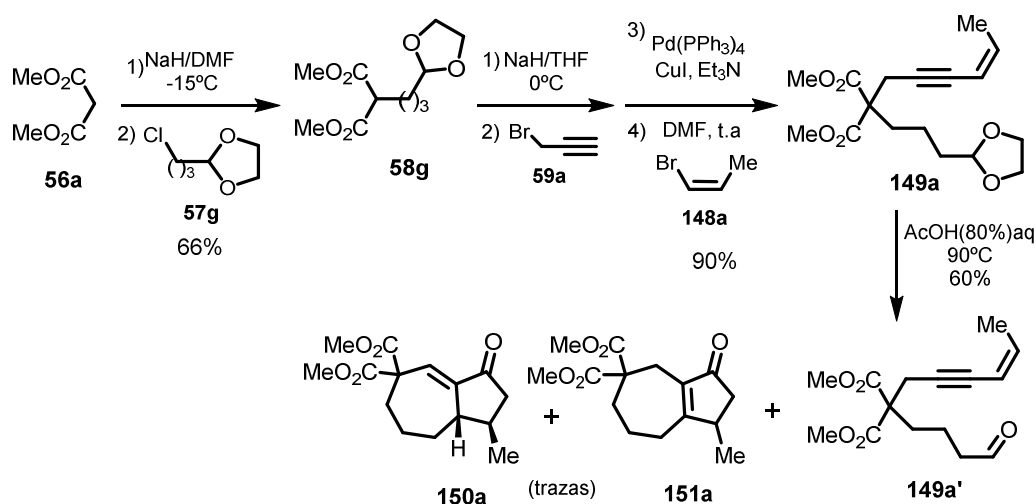
Esquema 78

⁷⁹ Saito, A; Umakoshi, M; Yagyu, N; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1783.

6.1.2. Síntesis de hidroazulenonas

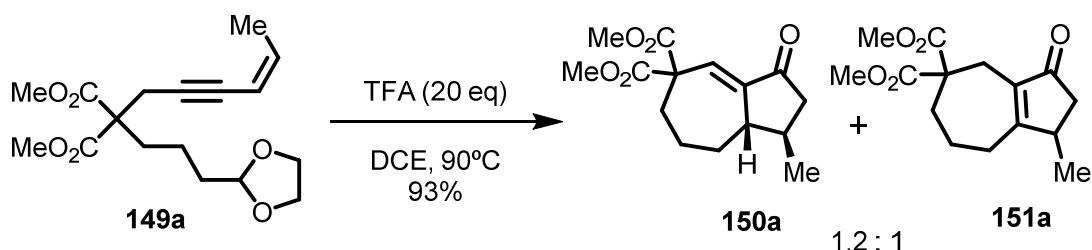
Para comenzar el segundo objetivo se prepararon inicialmente los 7-eninacetales y eninales necesarios para los estudios de ciclación tándem. El primero de ellos, el eninacetal **149a**, se preparó por dialquilación secuencial del malonato **56a** con los bromuros **57g** y **59a** seguido de acoplamiento de Sonogashira con el *cis*-1-bromopropeno **148a** (Esquema 79).

Durante la reacción de desprotección final del acetal **149a** al aldehído en medio ácido, se obtuvieron pequeñas cantidades de los biciclos [5.3.0] buscados. Por este motivo, el estudio de la reacción tándem se comenzó directamente empleando eninacetales como sustancias de partida de fácil acceso.



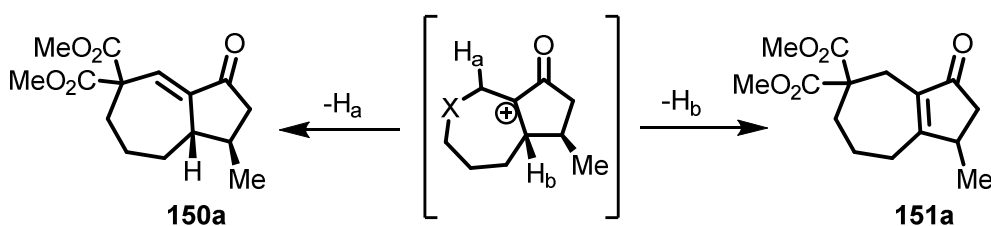
Esquema 79

Cuando el 7-eninacetal **149a** preparado se sometió a las condiciones de ciclación empleadas anteriormente en la ciclación de alquinales se observó la formación de una mezcla casi equimolar de las hidroazulenonas **150a** y **151a** con excelente rendimiento global después de 1.5 h de reacción (Esquema 80).



Esquema 80

Se trata de un excelente resultado inicial, aunque se obtuvo una mezcla 1:1 de regioisómeros derivados de la eliminación no selectiva del protón en α al carbocatión (Esquema 81).



Esquema 81

Por ello decidimos llevar a cabo una optimización de las condiciones de reacción con el fin de obtener específicamente el regioisómero con el doble enlace trisustituido **150a**. Se trata del isómero termodinámicamente menos estable y su obtención regioselectiva permitiría la funcionalización del biciclo en el anillo de siete miembros para futuras aplicaciones.

6.1.3. Optimización de las condiciones de reacción

La optimización se llevó a cabo para la ciclación del 7-eninacetal **149a** en medio ácido. Como primer paso de esta optimización se estudió la influencia de la temperatura y la cantidad de ácido trifluoroacético. Los resultados obtenidos aparecen representados en la Tabla 9.

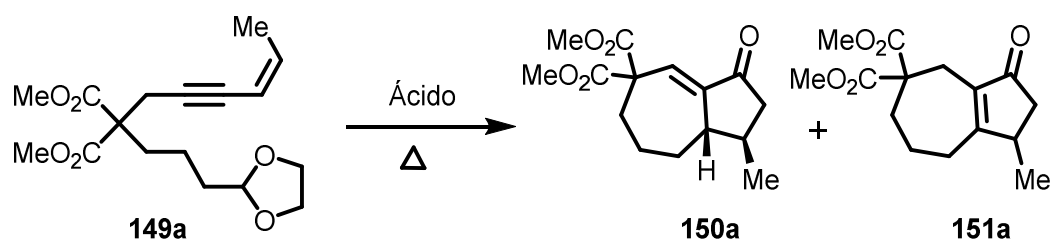


Tabla 9. Cicloisomerización del eninacetal **149a** en presencia de ácido trifluoroacético ^a

Entrada	Ácido	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	R (%) ^b	150a:151a
1	TFA, 20 eq	DCE	90	1.5	93	1.2:1
2	TFA, 20 eq	DCM	t.a.	3	96	1.8:1
3	TFA, 3 eq	DCM	t.a.	48	0 ^c	-

Condiciones: a) **149a** (0.5 mmol), disolvente (3 mL). b) Rendimiento del producto aislado. c) Sustancia de partida recuperada.

La reacción con 20 equivalentes de ácido en dicloroetano transcurre con un excelente rendimiento y relación casi equimolar de productos (entrada 1). Al disminuir la temperatura se obtuvieron nuevamente los dos regioisómeros en similar proporción y rendimiento, aunque en tiempos de reacción más largos y con una ligera mayor proporción del producto trisustituido **150a** (entrada 2). Sin embargo, cuando la cantidad de TFA empleada se disminuyó a 3 equivalentes solo se observó la formación de trazas de los productos finales y del producto de desprotección del acetal (entrada 3). Esto indica que la reacción necesita una gran cantidad de ácido para transcurrir dado que debe promover inicialmente la desprotección del acetal y después la reacción de carbociclación y la subsiguiente reacción de Nazarov.

A continuación se estudió la reacción empleando una serie de ácidos de Brønsted. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Ciclación del eninacetal **149a** en presencia de ácidos de Brønsted ^a

Entrada	Ácido	T (°C)	Tiempo (min)	R (%) ^b	150a:151a
1	HBF ₄ , 20 eq	20	30	84	1.5:1
2	HBF ₄ , 3 eq	20	20	86	3:1
3	TfOH, 3 eq	20	20	39	0:1
4	TfOH, 3 eq	0	45	43	1:1.7
5	H ₂ SO ₄ , 3 eq	20	45	60	1:1.6
6	H ₃ PO ₄ , 3 eq	20	-	0 ^c	-
7	Tf ₂ NH, 3 eq	0	25	47	1:2.6
8	BF ₃ •OEt ₂ , 3 eq	20	90	39	3:1

Condiciones: a) **149a** (0.5 mmol), DCM (3 mL), t.a. b) Rendimiento del producto aislado. c) Sustancia de partida recuperada.

Como se observa en la Tabla 10, al emplear el ácido tetrafluorobórico la ciclación transcurre con rendimientos excelentes, con una mejora en la regioselectividad utilizando menor cantidad de equivalentes de ácido en tiempos de reacción muy cortos (entradas 1 y 2). Cuando se utilizó ácido triflico la reacción fue completamente regioselectiva para dar lugar al producto tetrasustituido **151a**, el producto termodinámico. Sin embargo, al bajar la temperatura se obtuvo una mezcla de ambos regioisómeros con rendimiento moderado (entradas 3 y 4). Un resultado similar se obtuvo al emplear ácido sulfúrico; sin embargo, la reacción en presencia de ácido

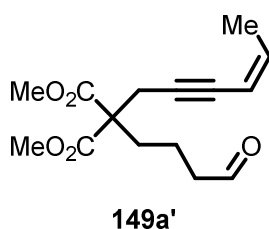
fosfórico no tuvo lugar, recuperándose la sustancia de partida (entradas 5 y 6). Cuando se empleó *bis*-trifluorometanosulfonimida se observó una evolución rápida y moderadamente regioselectiva hacia el producto **151a**, aunque con moderado rendimiento (entrada 7). Por último, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, se obtuvo un bajo rendimiento en tiempos de reacción más largos (entrada 8). Como podemos observar en la Tabla 10, la reacción tiene lugar en presencia de ácidos de Brønsted fuertes ($\text{pK}_a < 0$) con contraiones poco coordinantes.

Como el ácido tetrafluorobórico dio lugar a los mejores resultados en relación rendimiento/regioselectividad, se realizó una segunda optimización cuyos resultados se encuentran recogidos en la Tabla 11.

Tabla 11. Ciclación del eninacetal **149a** en presencia de ácido tetrafluorobórico ^a

Entrada	Ácido	T (°C)	Tiempo (h)	R (%) ^c	150a:151a
1	HBF_4 , 3 eq	20	0.3	86	3:1
2	HBF_4 , 1 eq	20	72	0 ^d	-
3	HBF_4 , 3 eq	0	1	89	3:1
4	HBF_4 , 3 eq	-15	1	63	4.5:1
5	HBF_4 , 3 eq	-78	-	0 ^d	-
6 ^b	HBF_4 , 3 eq	0	0.6	52	2.3:1

Condiciones: a) **149a** (0.5 mmol), DCM (3 mL). b) **149a'** (0.5 mmol), DCM (3 mL). c) Rendimiento del producto aislado. d) Sustancia de partida recuperada.



Se observó que al disminuir la cantidad de ácido a 1 equivalente o al bajar a -78°C temperatura la reacción no tiene lugar (entradas 2 y 5), solo se observan trazas del aldehído **149a'** y de los productos ciclados **150a** y **151a**. Cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C se aprecia un ligero aumento en el rendimiento aunque sin afectar a la regioselectividad (entrada 3). Sin embargo, cuando se realizó la reacción a -15°C se obtuvo una mayor proporción de la

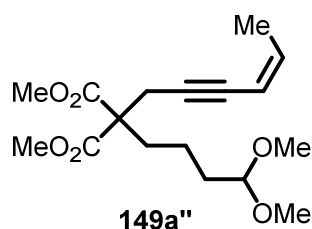
hidroazulenona trisustituída **150a**, aunque en menor rendimiento global (entrada 4). Al realizar la reacción de ciclación directamente con el eninal **149a'** se obtuvo un menor rendimiento, una regioselectividad más baja en reacciones más complejas, probablemente debido a que el intermedio de reacción sea menos electrofílico (entrada 6).

A continuación se analizó el efecto del disolvente en el curso de la reacción. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Ciclación del eninacetal **149a** en presencia de ácido tetrafluorobórico ^a

Entrada	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	R (%) ^d	150a:151a
1	DCM	0	1	89	3:1
2	DCE	0	1	85	3:1
3	Dioxano	(0 → 20)	12	0 ^b	-
4	CH ₃ CN	(0 → 20)	12	0	-
5	MeOH	0	3	75 ^c	149a''

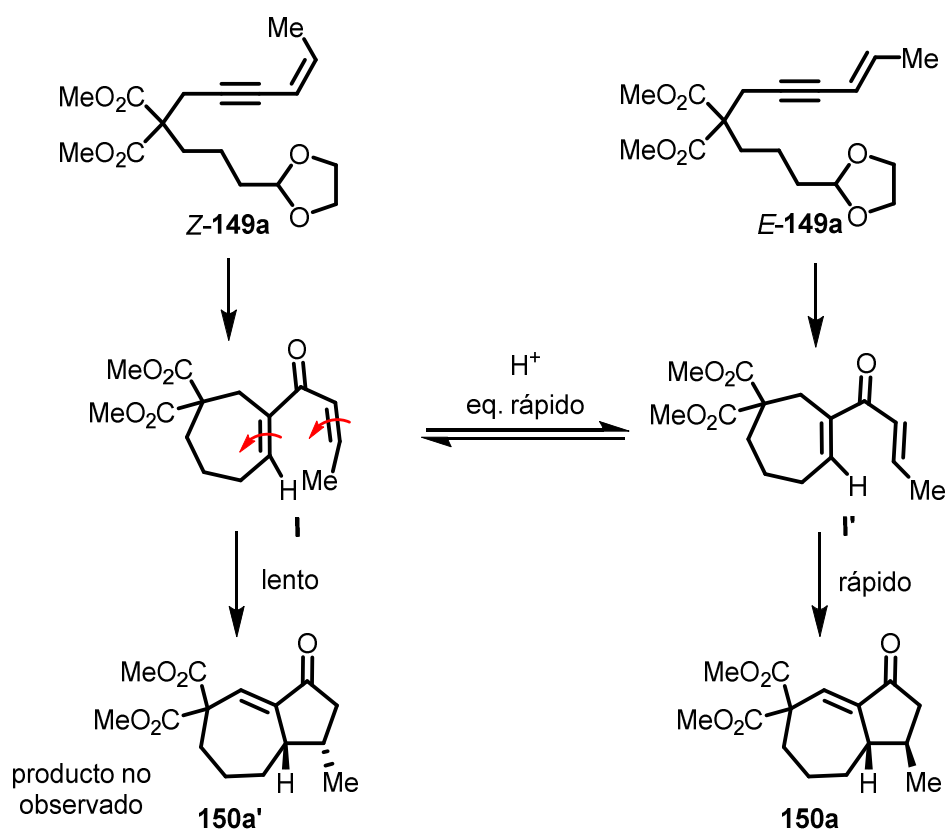
Condiciones: a) **149a** (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq). b) Sustancia de partida recuperada. c) Se obtuvo **149a''**. d) Rendimiento del producto aislado.



Al emplear el dicloroetano, con una constante dieléctrica parecida a la del diclorometano, se obtuvo un resultado similar tanto en rendimiento como en regioselectividad (entradas 1 y 2). Al emplear disolventes polares apróticos como el dioxano o el acetonitrilo no se observó evolución de la sustancia de partida (entradas 3 y 4). Al emplear un disolvente polar prótico como el metanol se observó una transacetalización sin evolución hacia productos cíclicos (entrada 5). De esta manera, el diclorometano parece la mejor opción debido a que muestra uno de los mejores resultados y tiene un menor punto de ebullición que el dicloroetano, por lo que es más fácil su evaporación al finalizar la reacción.

Por lo tanto, después de los resultados obtenidos en los estudios de optimización, las condiciones óptimas que serán empleadas en el estudio de la ciclación serán las reflejadas en la entrada 1, Tabla 12, es decir, 3 equivalentes de HBF_4 a 0°C en diclorometano.

Finalmente, al analizar la configuración relativa de los centros estereogénicos de la hidroazulenona obtenida **150a** mediante estudios de NOESY, se observa que corresponde con el cierre conrotatorio de la divinilcetona con el alqueno de geometría *trans*, es decir, en las condiciones de reacción y debido al impedimento estérico, la divinilcetona intermedia sufriría una isomerización *cis/trans* de alqueno previa a la ciclación de Nazarov. Este hecho fue observado anteriormente por otros autores⁸⁰ y se atribuye al principio de Curtin-Hammett,⁸¹ que establece que en la especie divinilcetona puede ocurrir un equilibrio rápido entre el alqueno *cis* y *trans*, donde la ciclación ocurre de manera más rápida para el caso de *trans* (Esquema 82).



Esquema 82

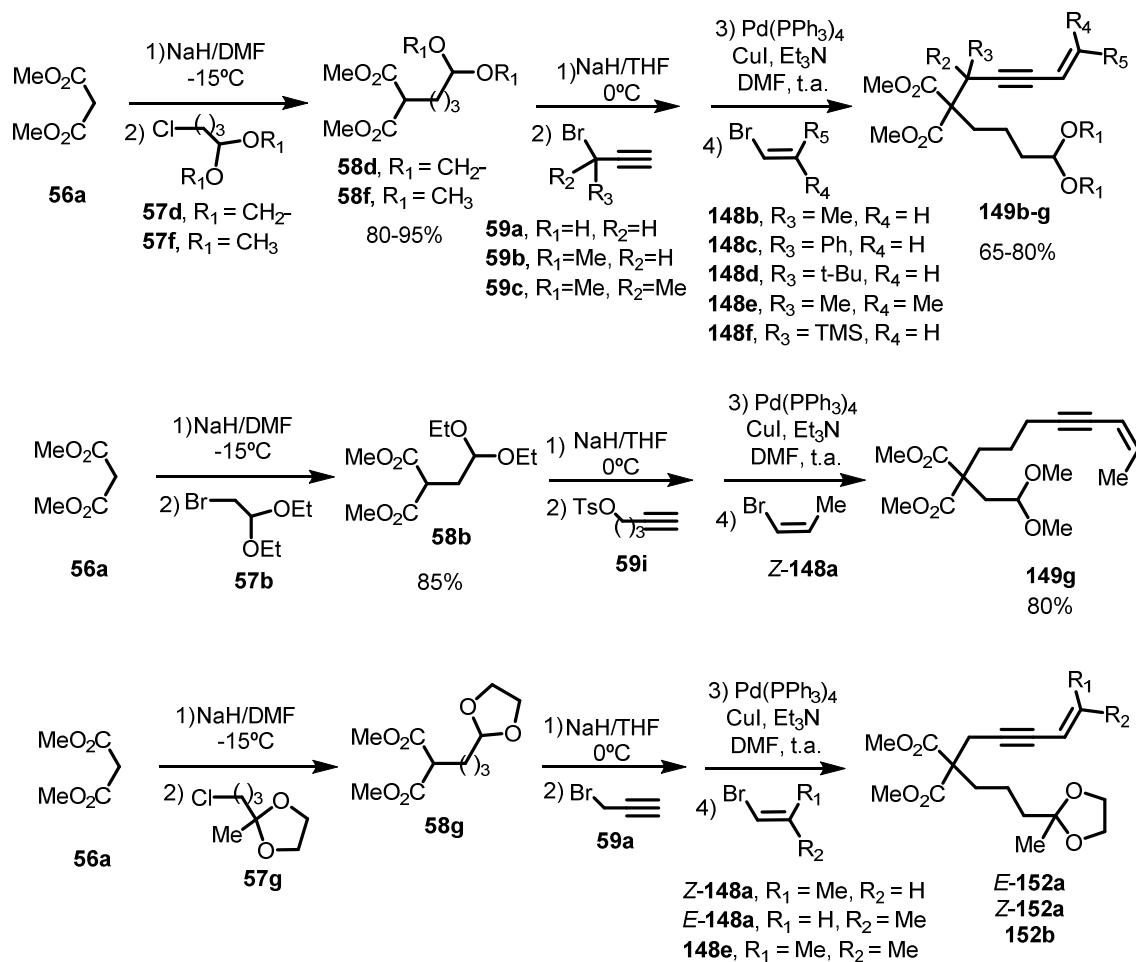
⁸⁰ a) He, W.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14278. b) Janka, M.; He, W.; Frontier, A. J.; Eisenberg, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6864.

⁸¹ a) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83. b) Harmata, M. *Chemtracts* **2004**, 17, 416.

6.1.4. Alcance y extensión de la reacción de ciclación tándem de eninacetales

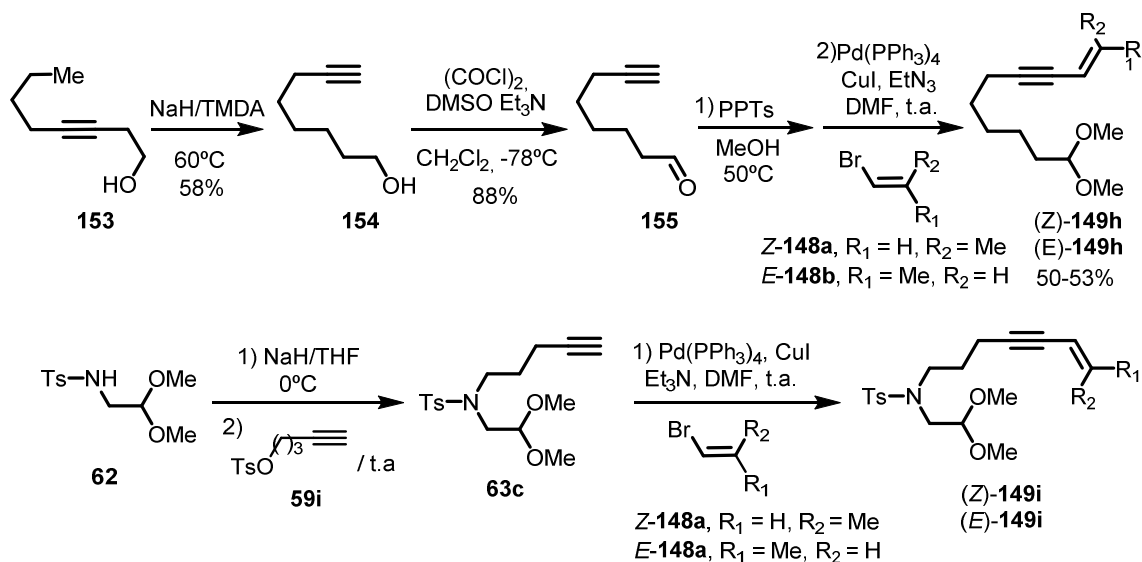
6.1.4.1. Carbociclación de sustratos β -sustituídos en el alqueno

Los 7-eninacetales empleados en este estudio se prepararon mediante una secuencia sintética de doble alquilación del malonato de dimetilo con los haluros del acetal y del alquino correspondientes para formar los alquinoacetales terminales. A continuación, se realizó un acoplamiento de Sonogashira con el bromoalqueno correspondiente para obtener los eninacetales **149a-g**. Para la preparación de los eninacetales **149h** y **152a,b** se siguió una estrategia sintética similar (Esquema 83).



Esquema 83

Los sustratos *E*-149j y *Z*-149j se obtuvieron a partir del alquino **153**, mediante una migración del triple enlace en medio básico seguido de una oxidación de Swern, acetalización con metanol y el acoplamiento de Sonogashira final. Los derivados nitrogenados *Z*-149k y *E*-149k se prepararon a partir del aminoacetal tosilado **62** por alquilación con el tosilato **59i**, seguido de acoplamiento de Sonogashira con el bromoalqueno correspondiente (Esquema 84).



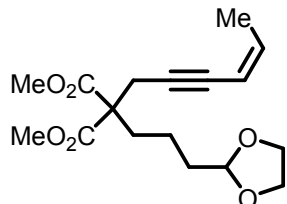
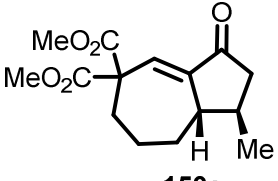
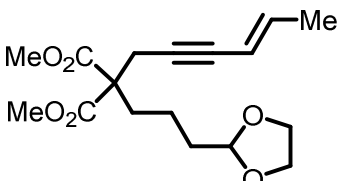
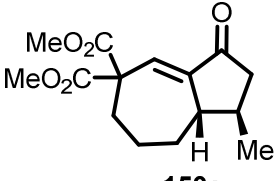
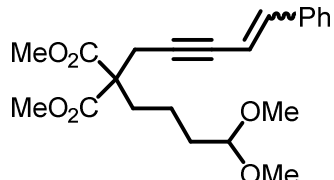
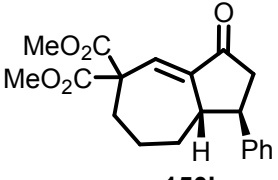
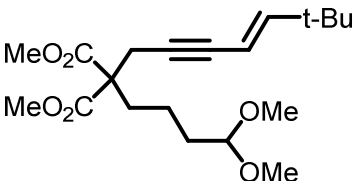
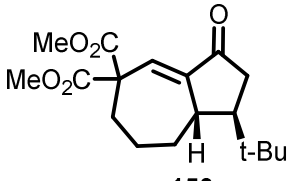
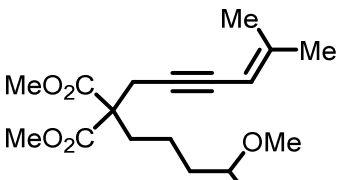
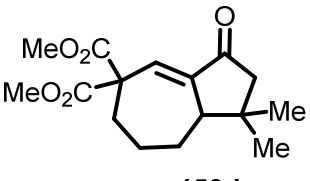
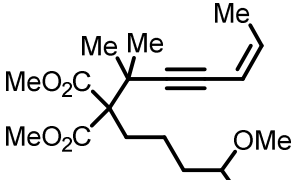
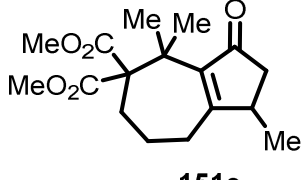
Esquema 84

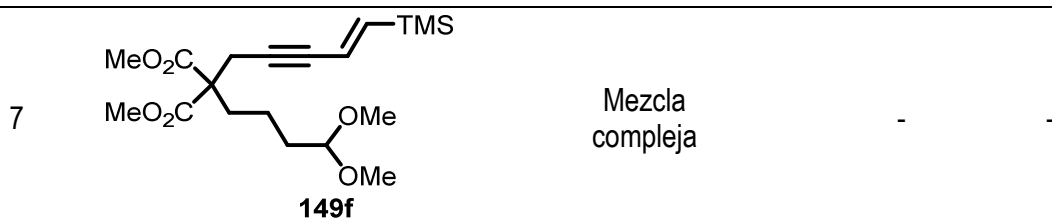
Una vez preparados los sustratos se comenzó el estudio empleando las condiciones optimizadas de reacción. Los resultados se analizaron según la influencia del sustituyente en posición β , la presencia y posición de un centro cuaternario, la ciclación de eninonas y, finalmente, la ciclación de sustratos nitrogenados.

6.1.4.1.1. Influencia del sustituyente en posición β

En este apartado se analizó la ciclación de los eninacetales **149a-g** cuyos resultados aparecen recogidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Ciclación de los eninacetales 149a-g^a

Entrada	Eninacetales	Producto mayoritario ^d	150:151	R (%) ^c
1	 <p>Z-149a</p>	 <p>150a</p>	3:1	89
2	 <p>E-149a</p>	 <p>150a</p>	1.5:1 ^a 1:1.5 ^b	45 ^a 62 ^b
3	 <p>149b</p>	 <p>150b</p>	2:1	66
4	 <p>149c</p>	 <p>150c</p>	1:0	62
5	 <p>149d</p>	 <p>150d</p>	2:1	84
6	 <p>149e</p>	 <p>151e</p>	0:1	77

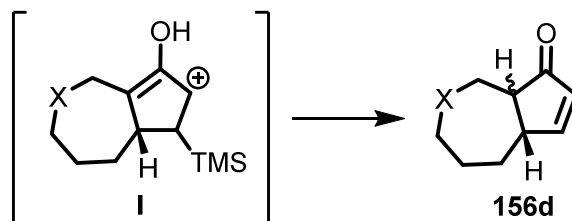


Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq), DCM (3 mL), 0°C, 1-2h. b) Condiciones B: eninacetal (0.5 mmol), TFA (20 eq), DCE (3 mL), t.a., 1h. c) Rendimiento del producto aislado.

Del análisis de los resultados obtenidos cabe destacar:

- a) En la reacción de ciclación del eninacetal (*E*)-**149a**, con el alqueno sustituido con geometría *trans*, se obtuvieron los mismos productos de reacción que con el eninacetal (*Z*)-**149a**, aunque con una disminución de la regioselectividad y del rendimiento de la reacción (entrada 2). La reacción es menos eficiente en este sustrato directamente con el alqueno con geometría *trans* que en (*Z*)-**149a**, donde el alqueno tiene que isomerizar. Esto indica que un equilibrio de intermedios más complejo afecta a la regioselectividad de la reacción. Además, se observó que la regioselectividad de la ciclación de (*E*)-**149a** empleando 20 eq de TFA a t.a. se invierte hacia el producto termodinámico (entrada 2b), que podría atribuirse a un efecto de la temperatura en el curso de la reacción.
- b) La ciclación del eninacetal **149b** con el alqueno sustituido en β con un grupo fenilo transcurrió con rendimiento moderado y baja regioselectividad (entrada 3). Sin embargo, el eninacetal **149c** con un sustituyente voluminoso logró un completo control regioselectivo de la reacción dando lugar exclusivamente al producto **150c** con un buen rendimiento (entrada 4). Muy probablemente, el volumen estérico del sustituyente influye en la regioselectividad de la eliminación del hidrógeno más alejado para dar exclusivamente la hidroazulenona con el alqueno trisustituido. Por el contrario, la introducción de dos grupos metilo en posición β (**149d**) no logra mantener la excelente regioselectividad, pero sí favorecer la obtención de un excelente rendimiento global de la formación del biciclo [5.3.0] (entrada 5).
- c) Con el fin de alterar la regioselectividad de la reacción se introdujeron sustituyentes en el carbono propargílico (entrada 6). La ciclación del eninacetal **149e**, doblemente sustituido dio lugar a la obtención regioselectiva de la hidroazulenona **151e** con buen rendimiento.
- d) Cuando se introdujo un grupo TMS en posición β , con el fin de obtener la enona **156d** derivada del control de la regioselectividad por formación de un carbocatión en β al

silicio,⁷⁶ se observó únicamente la formación de una mezcla compleja de reacción (entrada 8).

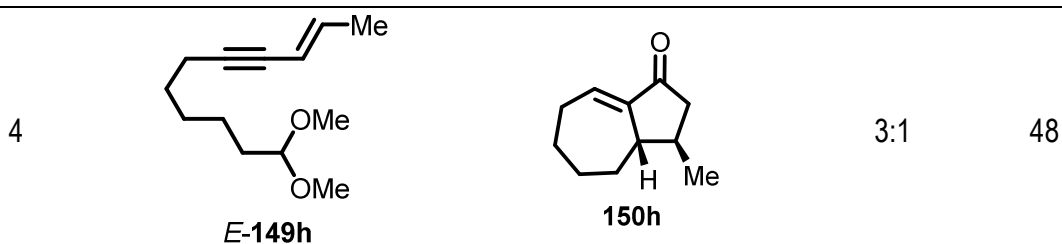


6.1.4.1.2. Influencia del centro cuaternario

Los resultados de las reacciones de ciclación para estudiar la influencia de la presencia y posición del centro cuaternario se muestran en la Tabla 14.

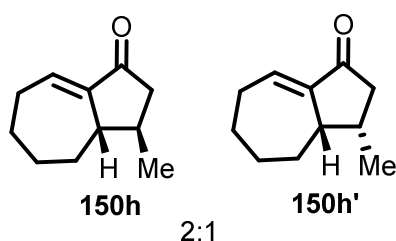
Tabla 14. Ciclación de los eninacetales **149g-h**^a

Entrada	Eninacetales	Producto mayoritario	150:151	R (%) ^b
1	<p>Z-149a</p>	<p>150a</p>	3:1	89
2	<p>149g</p>	<p>151g</p>	1:3	76
3	<p>Z-149h</p>	<p>150h</p>	1 ^c :1	73



a) Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), HBF_4 (3 eq), DCM (3 mL), 0°C , 1-2h. b) Rendimiento del producto aislado. c) Mezcla inseparable de diastereoisómeros **150h** / **150h'** (2:1).

Como cabría esperar, el cambio de posición del centro cuaternario conllevó una inversión de la regioselectividad (entradas 1 y 2). La reacción del sustrato **149g** dio lugar a una mezcla de regioisómeros donde la enona tetrasustituida **151g** resultó ser el producto mayoritario (entrada 2). Al modificar o eliminar los sustituyentes del centro cuaternario (efecto Thorpe-Ingold³⁵) se siguen observando moderados a buenos rendimientos de la ciclación tándem, aunque con peores selectividades. Al ciclar el sustrato lineal **Z-149h** se obtuvo el producto trisustituido **150h** como una mezcla de diastereoisómeros **150h** y **150h'**, provenientes de la ciclación de las divinilcetonas con geometría *trans* y *cis* en el alqueno, respectivamente (entrada 4). Esto nos indica que la ciclación del sustrato lineal con el alqueno en *cis* es más rápida que en los casos anteriores con grupos malonato en el sustrato, en las que nunca se observó la formación del biciclo correspondiente.



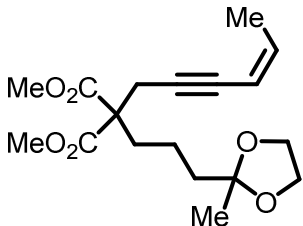
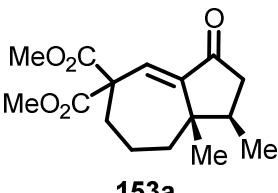
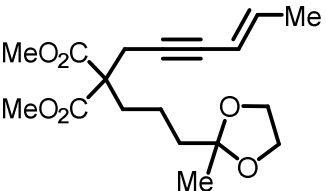
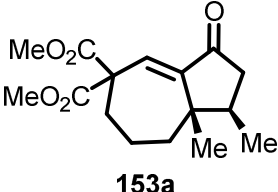
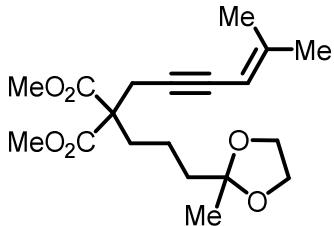
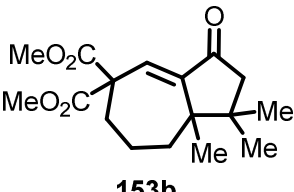
A modo de comprobación, cuando se empleó el sustrato **E-149h** en las mismas condiciones se obtuvo la mezcla de productos **150h** y **151h**, con moderado rendimiento global en donde **150h** sigue siendo el producto mayoritario de la reacción (entrada 4).

Los resultados obtenidos en este apartado derivados de la influencia de la posición como la presencia o no del centro cuaternario denotan que los cambios de conformación de la divinilcetona intermedia (modificada por ambos factores) influyen determinantemente en la regioselectividad de la reacción de ciclación tándem.

6.1.4.1.3. Ensayos con eninonas protegidas

Con el fin de seguir explorando el alcance de la reacción y, paralelamente, promover la obtención regioselectiva de hidroazulenonas con el alqueno trisustituido en el anillo de siete miembros, a continuación se estudió la carbociclación de los eninacetales **152a-b**, cuyos resultados se reflejan en la Tabla 15.

Tabla 15. Ciclación de los eninacetales **152a-b**^a

Entrada	Eninacetales	Producto	153	R (%) ^b
1	 <p>Z-152a</p>	 <p>153a</p>	1:0	42
2	 <p>E-152a</p>	 <p>153a</p>	1:0	30
3	 <p>152b</p>	 <p>153b</p>	1:0	63

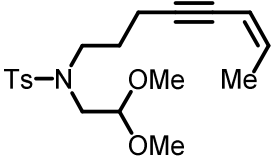
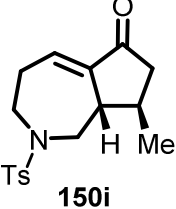
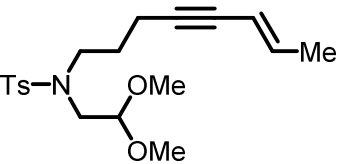
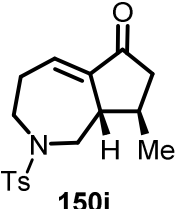
a) Condiciones A: eninocetal (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq), DCM (3 mL), 0°C, 1-2h. b) Rendimiento del producto aislado.

Como se podría esperar, la reacción de ciclación con estos eninacetales dio lugar en todos los casos a la enona trisustituida **153** como único producto de reacción. Sin embargo, se observó un pobre rendimiento para la reacción con **Z-152a** y **E-152a** mientras que el sustrato dimetilado **152b** dio lugar a un buen rendimiento (entradas 1-3). Esta disminución del rendimiento podría derivarse tanto de la baja electrofilia del carbonilo derivado en la primera ciclación en medio ácido, como del impedimento estérico de la doble sustitución en ambas posiciones β de la divinilcetona, que podría dificultar la ciclación de Nazarov.

6.1.4.1.4. Ciclación de eninacetales nitrogenados

Durante el estudio de ciclación de la reacción tándem de eninacetales también se probaron sustratos nitrogenados que podrían dar lugar a sistemas tipo [5.3.0] ciclopentazepinonas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Ciclación de los eninacetal nitrogenados **149i**^a

Entrada	Eninacetal	Producto mayoritario	150:151	R (%) ^b
1 ^a	 <p>Z-149i</p>	 <p>150i</p>	2:1	80
2 ^a	 <p>E-149i</p>	 <p>150i</p>	4.5:1	72

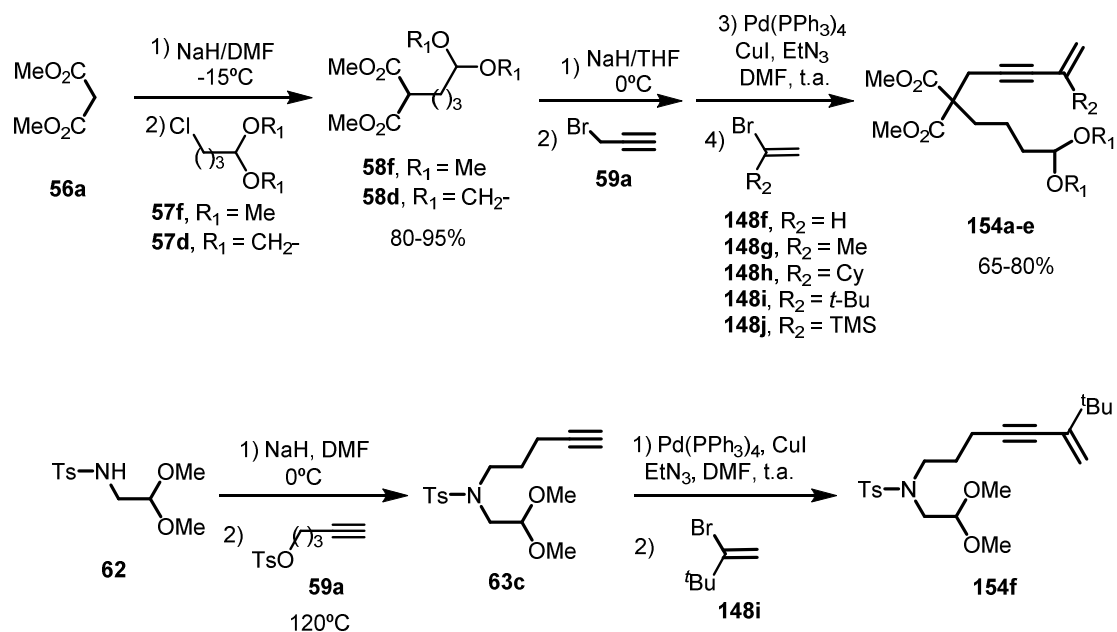
a) Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq), DCM (3 mL), 0°C, 1-2h. b) Rendimiento del producto aislado.

En ambos casos se obtuvieron las mezclas de azepinonas **150i** y **151i** con un buen rendimiento global, aunque con diferente regioselectividad. El producto mayoritario en ambos casos fue la enona trisustituida **150i**, resultado de nuevo de la isomerización *E-Z* del alqueno previa a la ciclación de Nazarov. La reacción con el sustrato *E-149i* resultó ser más regioselectiva que con la enona *Z-149i*, al contrario de lo observado para la reacción de *E-149a* y *Z-149a*, en la que se obtuvo mejor regioselectividad para el *Z-149a* hacia la enona trisustituida **150a**. Finalmente, si comparamos la selectividad para la reacción de *Z-158i* y el eninacetal *Z-149g* se observa que son completamente opuestos, lo que de nuevo indica que la distinta sustitución y su influencia en la conformación de la divinilcetona influyen en la regioselectividad de la ciclación de Nazarov.

6.1.4.2. Ciclación de eninacetales con sustitución en la posición α del alqueno

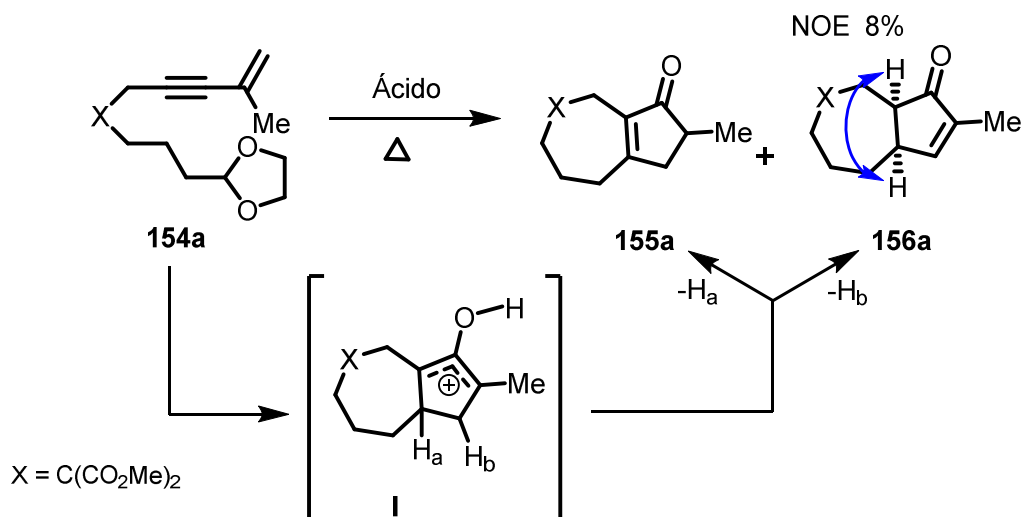
Los eninacetales con alquenos sustituidos en la posición α se sintetizaron mediante dialquilación secuencial del malonato de dimetilo seguido de acoplamiento de Sonogashira con el bromoalqueno correspondiente. El sustrato nitrogenado **154f** se preparó por alquilación seguida de acoplamiento de Sonogashira con el bromuro **148i**. Algunos de los alquenos

empleados no son comerciales, su preparación se describe en la Parte Experimental (Esquema 85).



Esquema 85

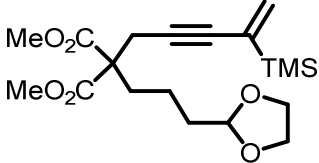
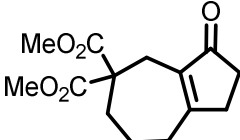
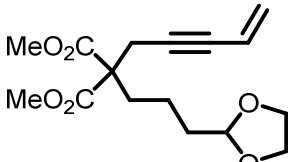
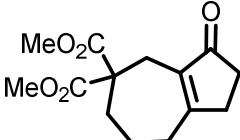
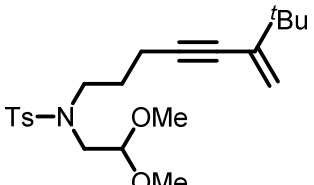
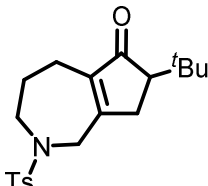
Esta parte del estudio se inició con la ciclación del eninacetal **154a**, en la que se obtuvo la mezcla de enonas regioisoméricas **155a** y **156a**, siendo la enona trisustituida la mayoritaria (Tabla 17, entrada 1). La introducción de un sustituyente en posición α del alqueno posibilita la estabilización del carbocatión oxalílico en una nueva posición, lo que permite la eliminación del protón H_b del intermedio I. De esta manera se posibilita una nueva regioselectividad en la reacción tándem para formar la hidroazulenona **156a** con una fusión de anillos *cis* que fue determinada por experimentos NOE (Esquema 86).



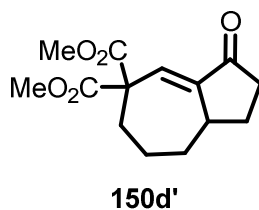
Después de este resultado preliminar estudiamos la ciclación de los sustratos **154b-f**, cuyos resultados se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17. Ciclación de los eninacetales **154a-f**^a

Entrada	Eninacetal	Producto mayoritario	155:156	R (%) ^c
1 ^b	<p style="text-align: center;">154a</p>	<p style="text-align: center;">156a</p>	1:2	72
2	<p style="text-align: center;">154b</p>	<p style="text-align: center;">156b</p>	0:1	50
3	<p style="text-align: center;">154c</p>	<p style="text-align: center;">156c</p>	0:1	58

4b	 <p>154d</p>	 <p>155d</p>	1:0	85 (5h)
5b	 <p>154e</p>	 <p>155d</p>	1:0	79 (14h)
6	 <p>154f</p>	 <p>155f</p>	2:1	52

a) Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq), DCM (3 mL), 0°C, 1-2h. b) Condiciones B: eninacetal (0.5 mmol), TFA (20 eq), DCE (3 mL), 90°C, 1-2h. c) Rendimiento del producto aislado.



La reacción de ciclación tiene lugar para las distintas sustituciones alifáticas estudiadas, sustrato sin sustitución y para sistemas nitrogenados, de manera general y con moderados a buenos rendimientos (entrada 1-6).

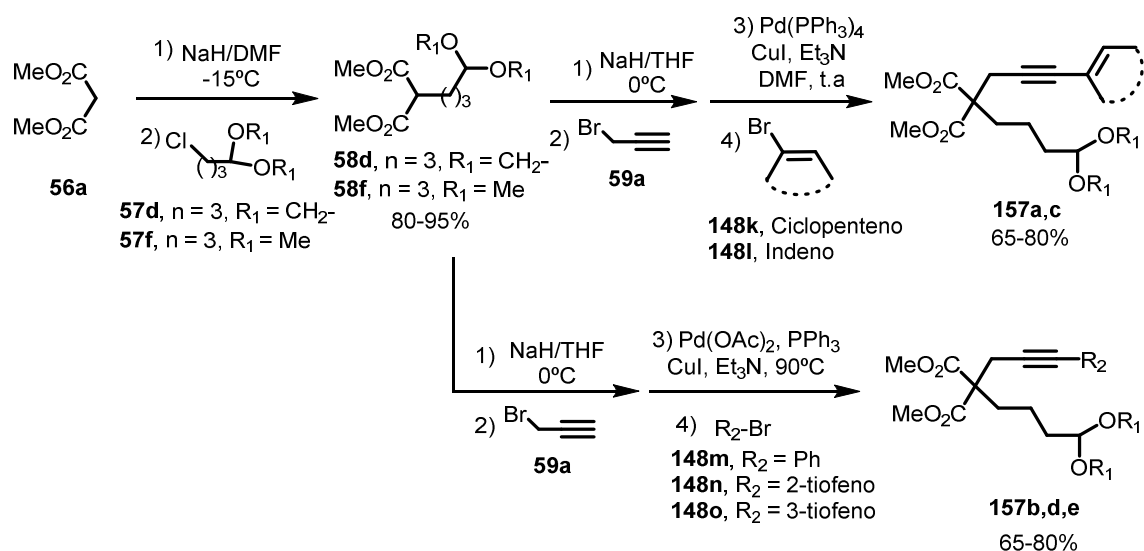
El aumento del tamaño del sustituyente en posición α del alqueno favorece una mayor regioselectividad hacia las enonas trisustituidas **156** (entradas 2 y 3), observándose una completa regioselectividad aunque con un menor rendimiento en la sustitución con ciclohexilo y *t*-butilo. La ciclación de **154d** con un grupo TMS transcurre con un excelente rendimiento global, con formación de la enona tetrasustituida **155d** como producto mayoritario (70%) junto con una pequeña cantidad (15%) de la enona trisustituida **150d'** (entrada 4).

Este resultado se podría justificar por la pérdida previa del grupo trimetilsililo, ya que tenemos una fuente de iones fluoruro en el medio de reacción. Para probar este hecho se realizó la reacción con el sustrato no sustituido **154e**, que dio lugar a la misma mezcla de regioisómeros observados (**155d**, 55%) y **150d'**, 24%) en tiempos de reacción más largos (entrada 5). La

diferencia de rendimientos y tiempos entre ambas reacciones indica probablemente que el grupo TMS se pierde después de producirse la reacción tándem.⁸² Curiosamente, al emplear el sustrato nitrogenado **154f**, se obtuvieron las azepinonas **155f** y **156f** con moderado rendimiento global y baja selectividad, favorable en este caso a la enona tetrasustituida **155f** (entrada 6).

6.1.4.3. Formación de sistemas policíclicos

Una vez estudiados los sustratos con sustitución en α y en β , se procedió a estudiar los sustratos con doble sustitución en las mismas posiciones. Los eninacetales **157a-e** se prepararon mediante dialquilación secuencial del malonato de dimetilo seguido de acoplamiento de Sonogashira (Esquema 87).

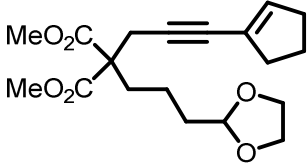
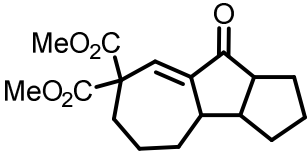
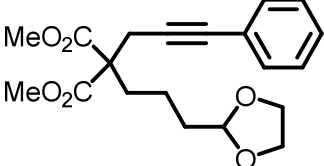
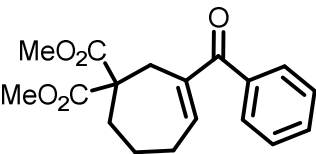
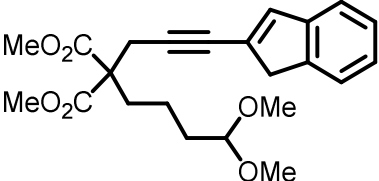
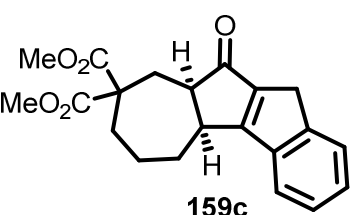
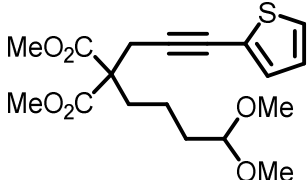
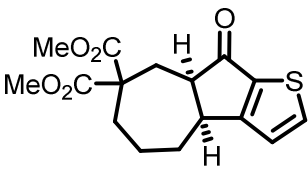
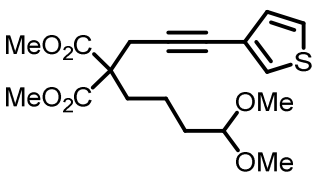
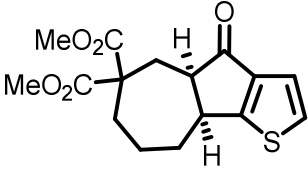


Esquema 87

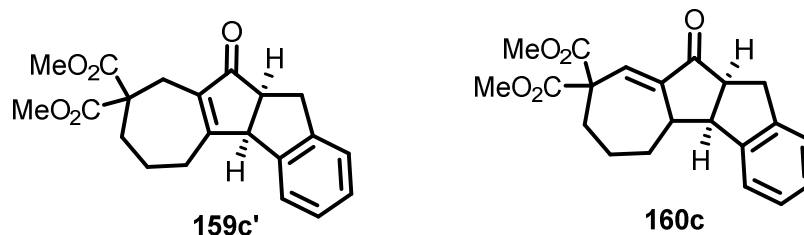
Los resultados de los estudios de ciclación de los eninacetales **157a-e** en las condiciones habituales de reacción se recogen en la Tabla 18.

⁸² a) Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Felts, A. S.; Hiroswawa, C.; Kerrigan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3533. b) de Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salaün, J.; Notemeyer, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *611*, 2471.

Tabla 18. Ciclación de los eninacetales **157a-e**^a

Entrada	Eninacetal	Producto	R (%) ^b
1	 <p style="text-align: center;">157a</p>	 <p style="text-align: center;">158a</p>	55 ^c
2	 <p style="text-align: center;">157b</p>	 <p style="text-align: center;">82d</p>	50
3	 <p style="text-align: center;">157c</p>	 <p style="text-align: center;">159c</p>	57 ^d
4	 <p style="text-align: center;">157d</p>	 <p style="text-align: center;">158d</p>	64
5	 <p style="text-align: center;">157e</p>	 <p style="text-align: center;">158e</p>	77

Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), HBF₄ (3 eq), CH₂Cl₂ (3 mL), 0 °C, 1-2h. b) Rendimiento del producto aislado. c) Se observaron trazas del producto tetrasustituido. d) **159c** se aisló como una mezcla inseparable de regioisómeros tetrasustituidos (**159c'**). Se aisló también el producto trisustituido **160c** (23%).



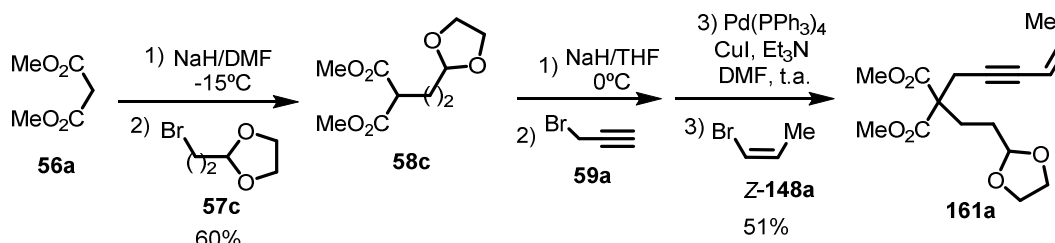
El primer ejemplo estudiado fue el eninacetal ciclopenténico **157a**, que sometido a las condiciones de reacción habituales dio lugar al sistema tricíclico **158a** con un rendimiento moderado (entrada 1). La reacción transcurre con elevada regioselectividad, aunque se observó la formación de pequeñas cantidades (trazas) de productos tetrasustituídos. Cuando se empleó el eninacetal **157c**, sustituido con un grupo indenilo, se obtuvo una mezcla inseparable de los tetraciclos **159c** y **159c'** con un moderado rendimiento junto con la enona tricíclica **160c** con un 23%. A continuación se estudió la ciclación de sustratos aromáticos y heteroaromáticos. En el caso del sustrato fenilado **157b** se obtuvo como producto final la vinilcetona aromática **82d** con moderado rendimiento (entrada 2). Todos los intentos de lograr la ciclación de Nazarov de **82d** resultaron infructuosos debido a la dificultad de romper la aromaticidad del anillo bencénico para que la reacción tenga lugar.

Sin embargo, cuando se emplearon los sistemas heteroaromáticos tiofénicos **157d** y **157e**, con menor carácter aromático, las ciclaciones tuvieron lugar de forma muy suave. Así, la reacción de **157d** dio lugar a la formación regioselectiva del sistema tricíclico **158d** con buen rendimiento (entrada 4). La fusión *cis* de los anillos quedó confirmada por análisis de la estructura de rayos-X de la hidroazulenona **158d**. La regioselectividad probablemente sea debida a la preferencia por regenerar la aromaticidad del tiofeno, pudiendo además el azufre interactuar con el HBF_4 y facilitar la reacción de manera similar a lo observado anteriormente con los sustituyentes α -alcoxi en trabajos descritos por Rueping.⁸³ Por otra parte, la ciclación del eninacetal **157e** dio lugar al sistema tricíclico **158e** con un mejor rendimiento que el caso anterior (entrada 5), lo que descarta que el azufre juegue un papel determinante por su posible coordinación al HBF_4 .

⁸³ Rueping, M.; leawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.

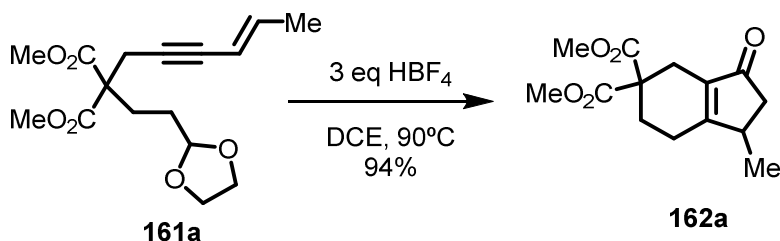
6.1.4.4. Estudios de ciclación tándem de 6-eninacetales

El 6-eninacetal **161a** se preparó siguiendo la secuencia sintética habitual, dialquilación secuencial del malonato de dimetilo seguido de acoplamiento de Sonogashira con el bromoalqueno **148a** (Esquema 88).



Esquema 88

Al someter el 6-eninacetal **161a** a las condiciones de ciclación optimizadas se obtuvo como único producto de reacción la enona bicíclica [4.3.0] tetrasustituida **162a** con excelente rendimiento (Esquema 89). En este caso, la regioselectividad de la eliminación hacia la enona tetrasustituida es la contraria a la observada con el del 7-eninacetal **149a**. Probablemente, la diferente conformación del catión oxalílico intermedio module la regioselectividad de la reacción de ciclación (anillo de 6 miembros vs anillo de 7 miembros).⁸⁴



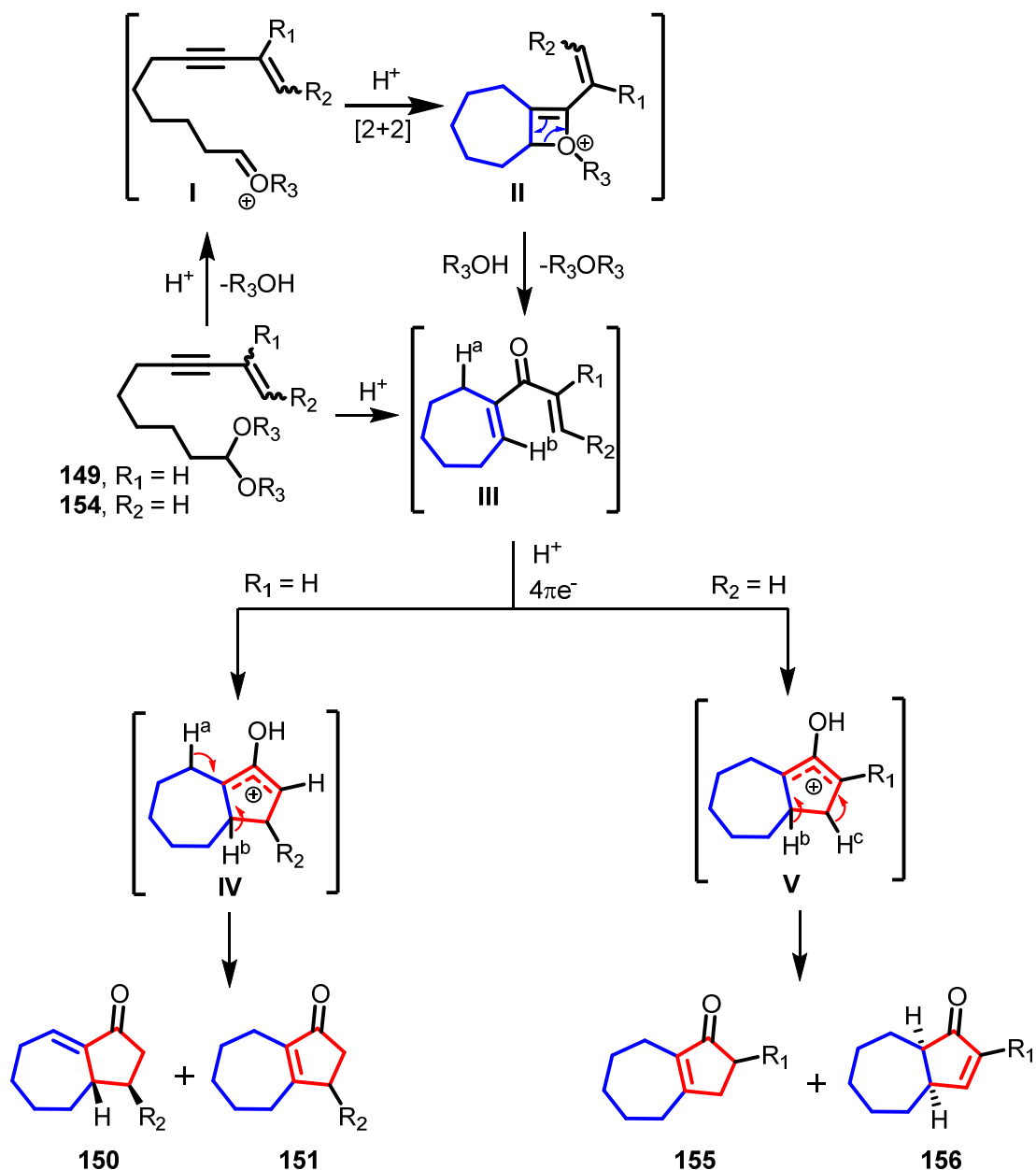
Esquema 89

6.1.5. Mecanismo de la reacción tándem cicloisomerización/ciclación de Nazarov de eninacetales

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y los precedentes descritos en la bibliografía planteamos la siguiente propuesta mecanística para explicar la ciclación tándem de eninacetales (Esquema 90). La reacción comenzaría con la formación del catión oxonio I. Esta especie

⁸⁴ Para ciclaciones de 6-alquinonas catalizadas por AuCl₃/Ag⁺ y TfOH para dar sistemas bicíclicos [4.3.0], ver: Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5259.

electrofílica podría evolucionar mediante una cicloadición [2+2] al intermedio oxeteno **II** (metátesis de heteroeninos). Su apertura conduce a la formación de la especie divinilcetona **III**. A continuación, el ácido de Brønsted podría inducir una reacción estereoespecífica de electrociclación de $4e-\pi$ (ciclación de Nazarov) de la divinilcetona no polarizada **III** a dos posibles cationes oxalilo **IV** (para el caso de sustratos con sustitución en β) y **V** (para el caso de sustratos con sustitución en α). Por último, la eliminación de un protón y la tautomería ceto-enólica conduce a las hidroazulenonas observadas (Esquema 90).

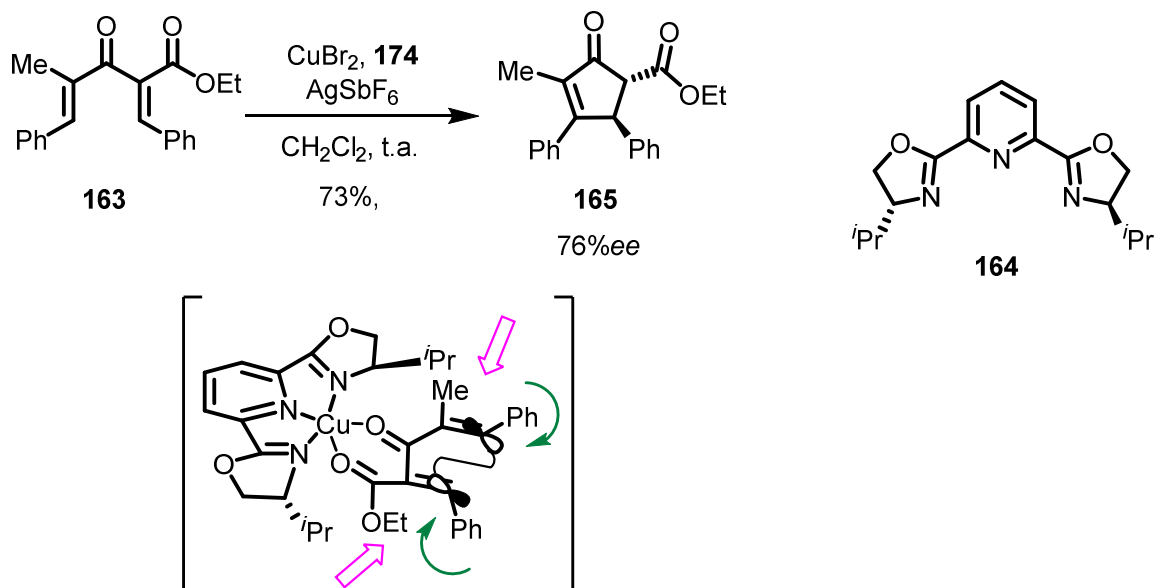


Esquema 90. Propuesta mecanística para la carbociclación de eninacetales a hidroazulenonas en presencia de ácidos de Brønsted

6.2. Carbociclación tándem enantioselectiva

Una vez desarrollada una metodología eficiente, nos propusimos como siguiente objetivo el estudio de la ciclación de 7-eninacetales a hidroazulenonas de manera enantioselectiva. En la bibliografía se describieron numerosos procesos enantioselectivos catalizados por ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis o por la combinación de ambos, siendo uno de estos procesos la ciclación de Nazarov.⁸⁵

La primera versión asimétrica de la reacción de Nazarov fue la desarrollada por Aggarwal y colaboradores al emplear la divinilcetona **163**, que posee un sustituyente éster en posición α , en presencia CuBr_2 y del ligando quiral **164**. Esta combinación dio lugar al correspondiente producto de Nazarov **165** con buen rendimiento y exceso enantiomérico moderado (Esquema 91).⁸⁶



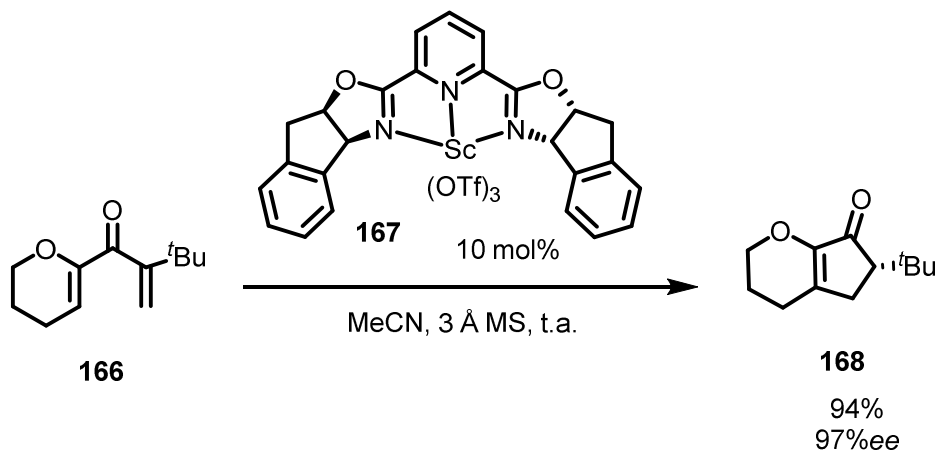
Esquema 91

Los autores justifican la enantioselectividad observada por la coordinación del ácido de Lewis (formado *in situ* por coordinación del ligando quiral al cobre) a los dos grupos carbonilos de la divinilcetona. Esto permite fijar la configuración de manera que los grupos isopropilo dirigen el cierre del anillo por efectos estéricos.

⁸⁵ a) Yamamoto, H.; Futatsugi, Kentaro. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924. b) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539. c) Vaidya, T.; Eisenberg, R.; Frontier, A. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 1531. d) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3043.

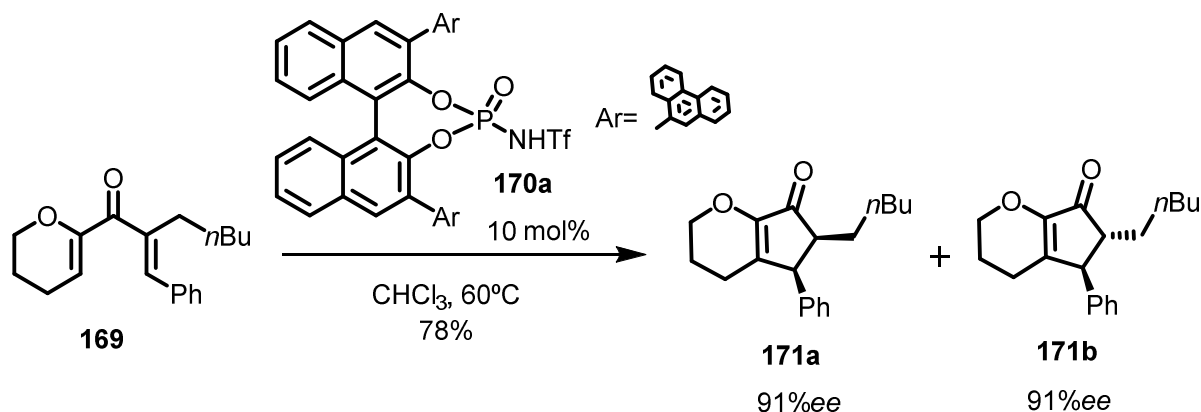
⁸⁶ Aggarwal, V. K.; Belfield, A. J. *Org Lett.* **2003**, *5*, 5075.

Trauner y colaboradores describieron la formación enantioselectiva de ciclopentenonas bicíclicas por ciclación de Nazarov de las dienonas **166** en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis quiral **167**. Para la obtención de un excelente exceso enantiomérico es necesario la presencia de grupos voluminosos y grupos dadores en las posiciones α de la dienona de partida (Esquema 92).⁸⁷



Esquema 92

Finalmente, Rueping y colaboradores describieron la primera aproximación enantioselectiva catalizada por ácidos de Brönsted a la ciclación de Nazarov. A partir de las divinilcetonas disustituidas **169** obtuvieron las ciclopentenonas bicíclicas **171a** y **171b** con buen exceso enantiomérico en presencia de cantidades catalíticas de las voluminosas N-trifluorometanosulfonilfosforamidas **170a** (Esquema 93).⁸⁸

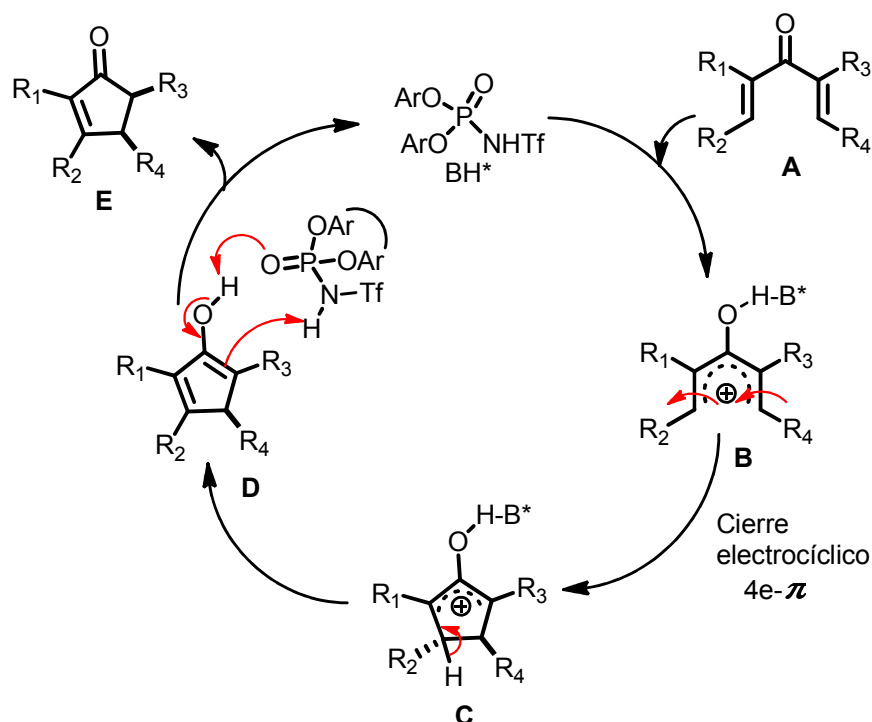


Esquema 93

⁸⁷ Liang, G.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544.

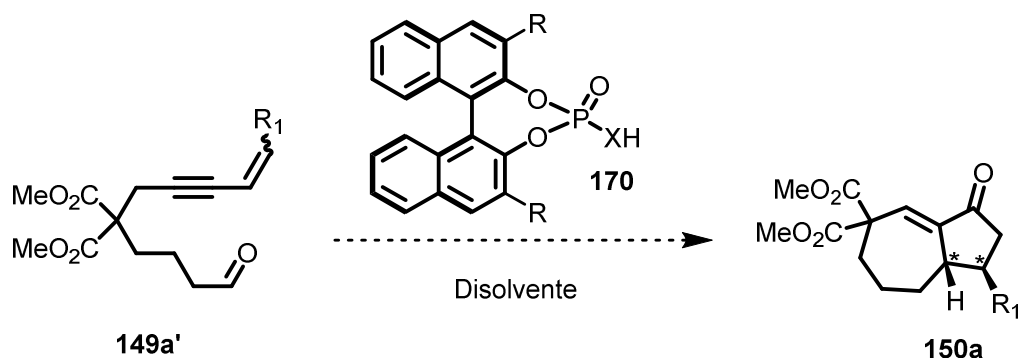
⁸⁸ Rueping, M.; leawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.

El mecanismo propuesto para esta reacción se inicia con la activación del grupo carbonilo para dar el catión pentadienilo **B**, que evoluciona mediante un cierre electrocíclico de $4e-\pi$ para dar el catión oxalilo **C**. Tras la pérdida del protón en **C** se forma el enol **D**, que tautomeriza en medio ácido a la cetona observada **E**. Cuando se utiliza el ácido de Brönsted quiral la protonación es diastereoselectiva, por lo que se forman dos centros quirales. La presencia del sustituyente oxigenado (grupo dador de electrones) en posición α favorece el cierre electrocíclico y, probablemente, ayude a anclar el ácido de Brönsted por coordinación con dicho oxígeno (Esquema 94).



Esquema 94

De acuerdo con los precedentes anteriores y teniendo en cuenta que los estudios de optimización de la ciclación tándem de eninacetales transcurría favorablemente en presencia de distintos ácidos de Brönsted como Tf_2NH (Tabla 10), llevamos a cabo la ciclación de 7-eninacetales en presencia de ácidos de Brönsted quirales (Esquema 95).



Comenzamos con la ciclación del eninal más simple, **Z-149a'**, en presencia de los ácidos de Brønsted **170a** y **170b** derivados del (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, cuyos resultados se recogen en la Tabla 21.

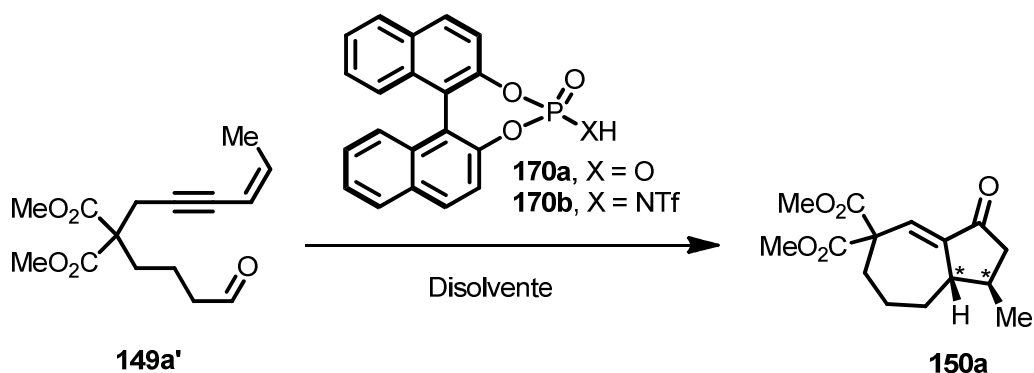


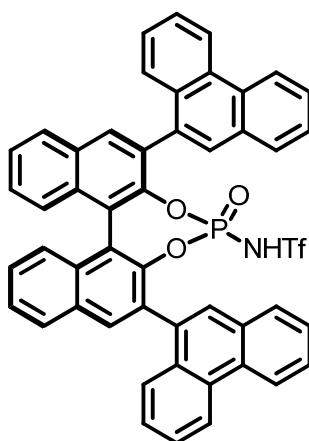
Tabla 21. Ciclación enantioselectiva del eninal **Z-149a'** ^a

Entrada	Ácido (mol%)	Ácido/Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto (%) ^b	ee % ^c
1	100	170a /DCE	t.a	24	0	---
2	50	170b /DCE	t.a.	1	62	---
3	25	170b /DCE	t.a.	24	80	10
4	25	170b /DCE	0	24	sp	-
5	25	170b /CH ₃ CN	80	24	0	---
6	25	170b /Tolueno	80	24	trazas	---

a) Condiciones A: **Z-149a'** (0.5 mmol), disolvente (3 mL). b) Rendimiento del producto aislado. c) Determinado por análisis de HPLC.

Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de una cantidad estequiométrica del ácido fosfórico **170a** ($pK_a = 3,37$)^{89,90} a temperatura ambiente no se observó evolución (entrada 1). Sin embargo, al emplear 50 mol% de la trifimida **170b** ($pK_a = 1,74$) en DCE a t.a. se observó una rápida evolución hacia la hidroazulenona **150a** pero de forma racémica (entrada 2). De forma satisfactoria, cuando se rebajó la cantidad de trifimida **170b** hasta un 25 mol% la ciclación tuvo lugar con un buen rendimiento químico (80%) y un bajo exceso enantiomérico (10%, entrada 3). Desafortunadamente, tanto el descenso de la temperatura de reacción como el empleo de otros disolventes apolares (tolueno) o polares apróticos (acetonitrilo) resultaron infructuosos (entradas 4-6).

Estos resultados parecen presagiar que la reacción enantioselectiva es posible ya que el bajo exceso enantiomérico observado podría deberse a la falta de grupos voluminosos en la posición 3 del binol derivado que restrinja más los grados de libertad de la molécula. Por ello, se preparó el ácido de Brønsted **170c** según las condiciones descritas en la bibliografía, ya que ha resultado exitoso en reacciones enantioselectivas.⁹¹



170c

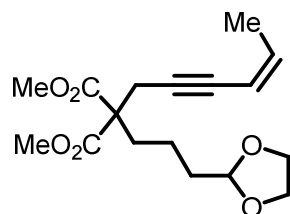
Además, como se ha observado en los precedentes, habitualmente es necesaria la presencia de sustituyentes voluminosos en la divinilcetona para que tenga lugar una buena inducción de quiralidad en la ciclación de Nazarov. En la mayoría de los ejemplos descritos también es necesaria la presencia de un segundo grupo coordinante que permita anclar el ácido de Brønsted para una mejor enantioselectividad. Por todo ello, se intentaron las ciclaciones de

⁸⁹ Valores de pK_a a 25°C en DMSO.

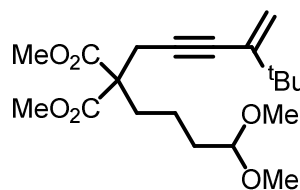
⁹⁰ Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfel, J. M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. M. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524.

⁹¹ Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Koenigs, R. M.; leawsuwan, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.

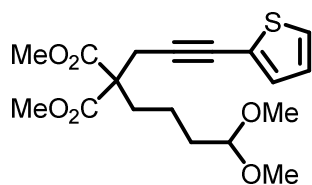
los sustratos **149a**, **154c**, **167e** y **171** en las condiciones optimizadas empleando **170c**. Desafortunadamente, no se observó evolución de la sustancia de partida en ninguno de los casos, probablemente debido a que **170c** no facilita la reacción del eninacetal para formar la divinilcetona intermedia.



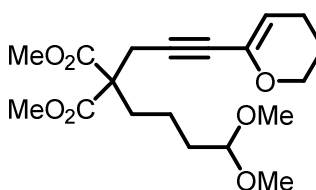
149a



154c



167e



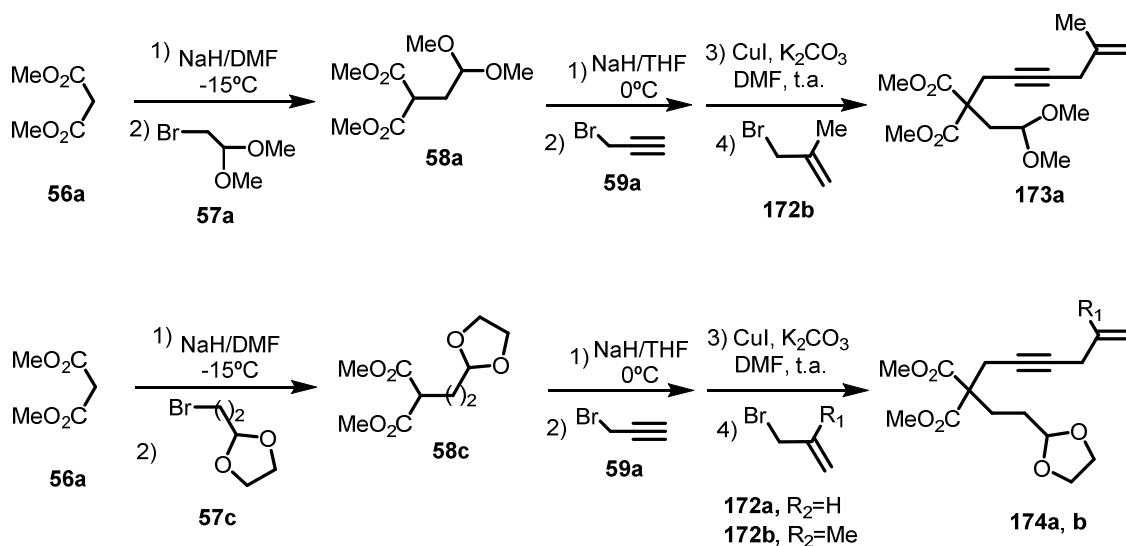
171

6.3. Otras aplicaciones

Una vez estudiada la reacción tándem de cicloisomerización / ciclación de Nazarov de eninacetales y enincetales, nos propusimos explorar la ciclación tándem de otros sistemas con eninacetales no conjugados. En primer lugar se pensó en eninacetales alílicos, dado su sencillo acceso a partir de derivados comerciales.

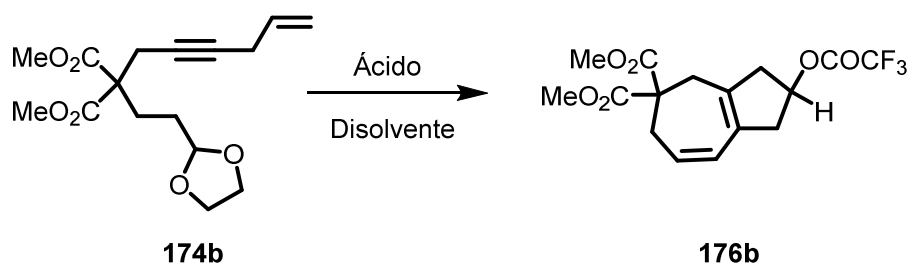
6.3.1. Ciclación de eninacetales alílicos

Los eninacetales alílicos **173a**, **174a** y **174b** se prepararon por dialquilación secuencial del malonato de dimetilo **56a** con el acetal correspondiente y el bromuro propargílico **59a**, seguido del acoplamiento final del sistema alílico (Esquema 96).



Esquema 96

Se realizó una breve optimización de las condiciones de reacción empleando **174b** y ácidos de Brönsted cuyos resultados se muestran en la Tabla 22.


 Tabla 22. Ciclación del eninacetal **174b** en presencia de ácidos de Brönsted.^a

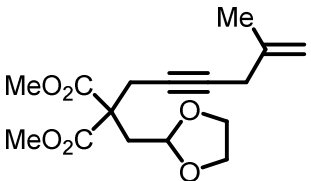
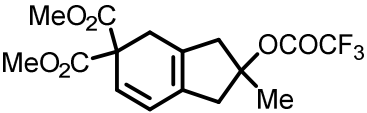
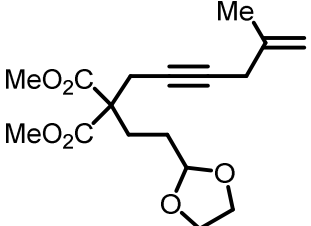
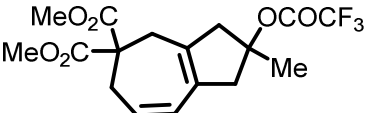
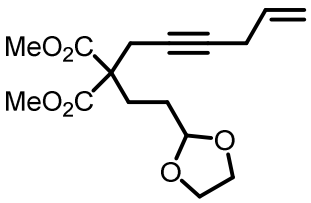
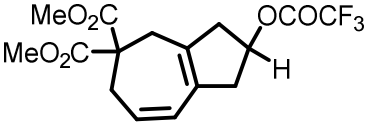
Entrada	Ácido	T (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%) ^c
1 ^a	TFA, 20 eq	90	1	30
2 ^a	TFA, 3 eq	90	24	18
3 ^b	HBF ₄ , 3 eq	t.a.	12	- ^d
4 ^b	HBF ₄ , 3 eq	0	12	- ^d
5 ^b	HBF ₄ , 2 eq	0	24	- ^d
6 ^b	HBF ₄ , 1 eq	0	24	- ^d

Condiciones: a) **174b** (0.5 mmol), DCE (3 mL). b) **174b** (0.5 mmol), DCM (3 mL). c) Rendimiento del producto aislado. d) Descomposición de la sustancia de partida.

De las condiciones ensayadas, el mejor resultado se obtuvo con el empleo de un gran exceso de ácido trifluoroacético en dicloroetano a 90 °C (entrada 1). Cuando la cantidad de ácido se redujo hasta 3 eq la reacción tuvo lugar de manera menos eficiente, con una mayor formación de subproductos (entrada 2). Cuando se empleó el ácido HBF₄ se produjo la descomposición de la sustancia de partida (entradas 3-6).

El resto de los eninales no conjugados se sometieron a las condiciones habituales de reacción en presencia de ácido trifluoroacético, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Carbociclación de los eninacetales no conjugados **173a** y **174a,b** en ácido trifluoroacético^a

Entrada	Eninacetal	Producto	Rdto (%) ^c
1 ^a	 <p style="text-align: center;">173a</p>	 <p style="text-align: center;">175a</p>	25
2 ^a	 <p style="text-align: center;">174a</p>	 <p style="text-align: center;">176a</p>	35
3 ^b	 <p style="text-align: center;">174b</p>	 <p style="text-align: center;">176b</p>	30

a) Condiciones A: eninacetal (0.5 mmol), TFA (20 eq), 90°C, DCE, 1h. b) Condiciones B: eninacetal (0.5 mmol), TFA (3 eq), 90°C, DCE, 24h. c) Rendimiento del producto aislado.

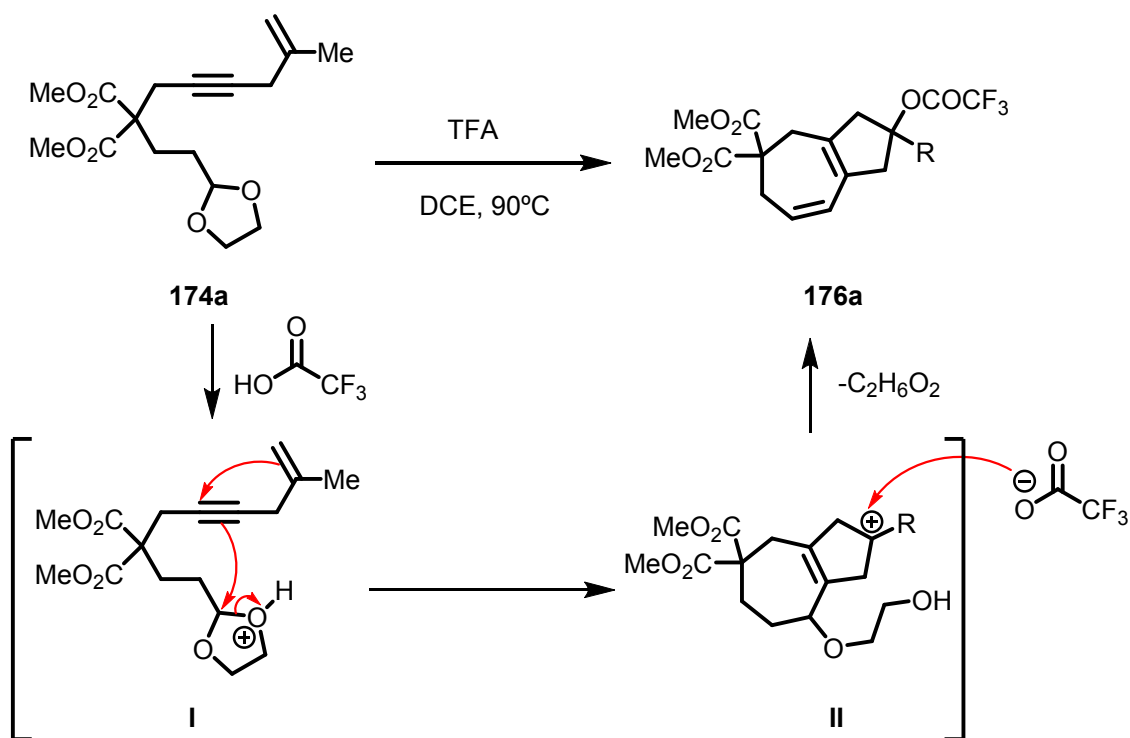
Cuando se calentó el non-8-en-5-inacetal **173a** en presencia de TFA se formó una mezcla compleja de la que se pudo aislar el ciclohexadieno bicíclico **175a** con bajo rendimiento (entrada 1). Este producto derivaría de una ciclación inicial *endo* del eninacetal para formar el ciclo de seis

miembros (contrariamente a la *exo* observada habitualmente en nuestros resultados anteriores) seguido de un atrapado del carbocatión formado con el anión trifluoroacetato.

Cuando se empleó el dec-9-en-6-inacetal **174a**, la reacción evolucionó de manera similar obteniéndose el cicloheptadieno bicíclico **176a** con bajo rendimiento (entrada 2). Cabe destacar que en esta reacción se logró el acceso a un nuevo sistema bicíclico [5.3.0] completamente distinto a los descritos anteriormente en la reacción tándem de eninacetales conjugados.

En el caso del dec-9-en-6-inacetal **174b**, con el resto alilo sin sustituir, se obtuvo el sistema hidroazulénico **176b** con un bajo rendimiento (entrada 3). Este resultado parece confirmar que el metilo presente en el anillo de cinco miembros proviene directamente de la sustitución inicial de alqueno, que puede facilitar una mayor estabilidad al carbocatión intermedio.

La evolución observada en los ejemplos anteriores podría explicarse como un proceso tándem en el que se produce un ataque nucleofílico del alqueno a la especie catiónica generada en el alquino una vez que ataca al acetal activado para generar la especie intermedia **II** (doble ciclación catiónica-enlaces π). El atrapado del catión por el anión trifluoroacetato y la eliminación de una molécula de etilenglicol conduciría al producto bicíclico observado (Esquema 97).



Esquema 97

Aunque se trata de un estudio preliminar, esta transformación permitiría acceder de manera sencilla a nuevos derivados hidroazulénicos, por lo que su estudio se continuará en el futuro, con el fin de optimizar el producto y confirmar la propuesta mecanística.

6.4. Conclusiones

Se ha descrito un nuevo método de síntesis de hidroazulenonas bicíclicas [5.3.0] mediante una reacción tándem de cicloisomerización / reacción de Nazarov de 7-eninacetales en presencia de HBF_4 . Los rendimientos obtenidos en el proceso fueron entre buenos y excelentes.

La reacción de 7-eninacetales con sustitución en posición β del alqueno transcurrió con buenos rendimientos hacia el sistema bicíclico [5.3.0] con el alqueno trisustituido en el anillo de siete miembros. Se obtuvo en menor rendimiento la hidroazulenona con el alqueno tetrasustituido en la fusión de los anillos.

Los 7-eninacetales con sustituyentes voluminosos en la posición β del alqueno de los derivados de cetona (7-eninacetales) dieron lugar regioselectivamente a la hidroazulenona trisustituida. Sin embargo, los 7-eninacetales con sustitución en la posición propargílica ciclaron a la hidroazulenona tetrasustituida como único producto.

Los sustratos con sustitución en α en el alqueno dieron lugar a un biciclo [5.3.0] diferente con el alqueno trisustituido en el anillo de cinco miembros y la configuración relativa de la fusión de los anillos en *cis*. Además, se obtuvo como producto minoritario el sistema bicíclico con el alqueno tetrasustituido.

El empleo de derivados nitrogenados tipo eninal dio acceso a ciclopentazepinonas de manera muy sencilla, tanto partiendo de derivados con sustitución en β como en α en el alqueno.

También se obtuvieron sistemas tri- y tetracíclicos a partir de 7-eninales cíclicos tanto alifáticos como aromáticos (indeno, tiofeno).

La regioselectividad observada en la reacción tándem depende tanto de la posición y naturaleza de la sustitución del alqueno, como de la naturaleza y longitud de la cadena del eninacetal y su influencia en la conformación del catión oxalílico intermedio. La carbociclación tándem descrita se inicia con una cicloadición [2+2] (metátesis de heteroeninos), seguido de apertura para dar la divinilcetona, que mediante un cierre electrocíclico de $4e-\pi$ (reacción de Nazarov) conduce a las azulenonas observadas.

La extensión de la metodología al emplear ácidos de Brønsted quirales permite aventurar una futura síntesis enantioselectiva de hidroazulenonas.

7. Parte Experimental I

7.1. Características generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, pentóxido de fosforo y tamices moleculares).

Los disolventes utilizados se adquirieron directamente secos (sobre tamices moleculares, 99.7% CG, para THF, Et₂O, CH₂Cl₂, PhMe y DMF) o bien se obtuvieron secos por destilación sobre un agente desecante adecuado inmediatamente antes de su uso en atmosfera de argón.⁹² Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (para THF, Et₂O, benceno y tolueno) y CaH₂ (para CH₂Cl₂, MeCN, Et₃N, piridina y *i*-Pr₂NH).

El TFA (99%) y el HBF₄ (54% en dietiléter) se compraron a Aldrich y fueron usados sin purificación previa. Todos los demás reactivos fueron adquiridos en Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar o Strem Chemicals Inc. y fueron utilizados sin purificación previa.

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baños de hielo seco y disolvente adecuado.

Para las cromatografías de capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Como reveladores se usaron lámparas de luz UV (254 y 360 nm); una disolución de 1.5 g de permanganato potásico, 10 g de carbonato potásico y 1.25 mL de una disolución de NaOH en 200 mL de agua ó una disolución de 1 mL de *p*-anisaldehído, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado en 18 ml de etanol. Para las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ATSM) Merck usando el eluyente indicado para cada compuesto.⁹³

Para el seguimiento de las reacciones también se utilizó un equipo Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N empleando la columna DB-35MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Büchi B-540 y no están corregidos. Los espectros de masas se realizaron en un equipo de ionización química Bruker Microtof ESI-TOF empleando ionización química por electrospray. Los análisis de rayos X fueron realizados en un aparato Bruker Kappa-APEX II.

⁹² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3^a Ed., Pergamon Press: Oxford, **1988**.

⁹³ Still, W. C., Kahn, M., Mitra, Abhijit. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

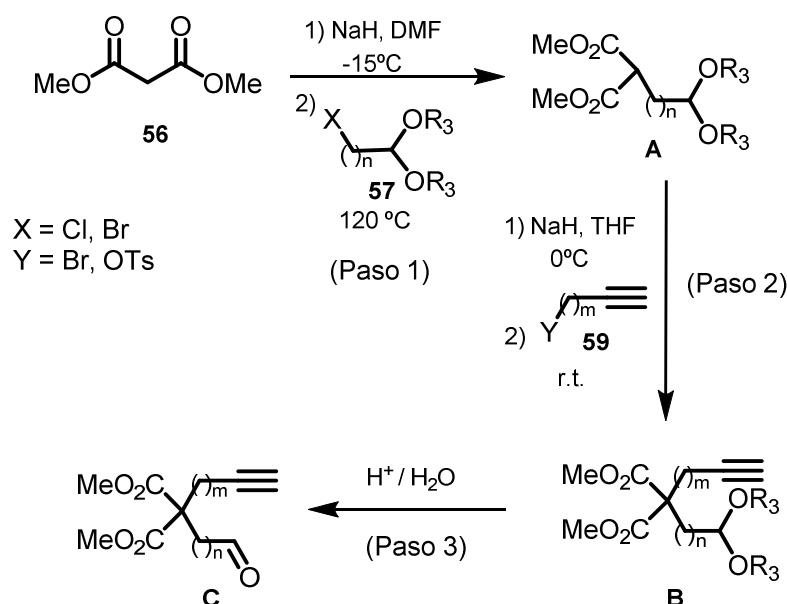
Finalmente, los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 MHz, Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Varian Inova 500 MHz y los desplazamientos químicos (δ) se expresan en unidades de ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento J se indican en Hz y las multiplicidades están reportadas como se indica a continuación: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete o como una combinación de ellos. Las multiplicidades en las señales de ^{13}C se determinaron a través de experimentos DEPT.

7.2. Síntesis de enonas cíclicas α,β -insaturadas por cicloisomerización de alquinales y alquinonas promovida por ácidos de Brønsted

7.2.1. Preparación de los sustratos de partida

7.2.1.1. Procedimientos generales

La mayoría de los alquinales fueron sintetizados mediante una doble alquilación secuencial del malonato de dimetilo, seguida de la hidrólisis del acetal correspondiente. A continuación se describe el procedimiento general empleado.



Procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo⁹⁴

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión de NaH (1,1 eq) en DMF (0,25 M) a -15°C . A continuación se adicionó gota a gota el malonato de dimetilo **56** (1 eq) durante un período de 10 min, observándose la formación de gran cantidad de burbujas (desprendimiento de H_2). La mezcla resultante se agitó a -15°C durante 1h, transcurrida la cual se añadió el acetal correspondiente a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 horas hasta la total desaparición del sustrato de partida (ccf). Tras enfriar el

⁹⁴ Carretero, J. C., Adrio, J. *Synthesis* **2001**, 12, 1888.

sistema a t.a. se añadió H₂O y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano (en la proporción adecuada) como eluyente, obteniéndose los correspondientes acetales **A**.

Procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo⁹⁴

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión de NaH (1,2 eq) en THF (0,25 M) a 0 °C. A continuación se adicionó gota a gota el acetal **A** (1 eq) durante un período de 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, y luego se adicionó el derivado de alquino correspondiente (1,5 eq), continuando la agitación a temperatura ambiente hasta la total desaparición del sustrato de partida (ccf). Finalizada la reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano (en las proporciones adecuadas) como eluyente, obteniéndose los correspondientes alquinoacetales **B**.

Procedimiento para la hidrólisis del acetal

Procedimiento de hidrólisis A:

En un matraz se preparó una disolución (0,2 M) del alquinoacetal **B** (1 eq) en AcOH (80%). La disolución resultante se agitó a 90°C durante 1h hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La disolución se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando AcOEt/hexano (en las proporciones adecuadas) como eluyente, obteniéndose los correspondientes alquinales.

Procedimiento de hidrólisis B:

Sobre una disolución del alquinoacetal **B** (1 eq) en acetona (0,2 M), se adicionó *p*-TsOH (0,15 eq) y agua (3 eq), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4h hasta la total desaparición del sustrato de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, sobre el residuo resultante se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla

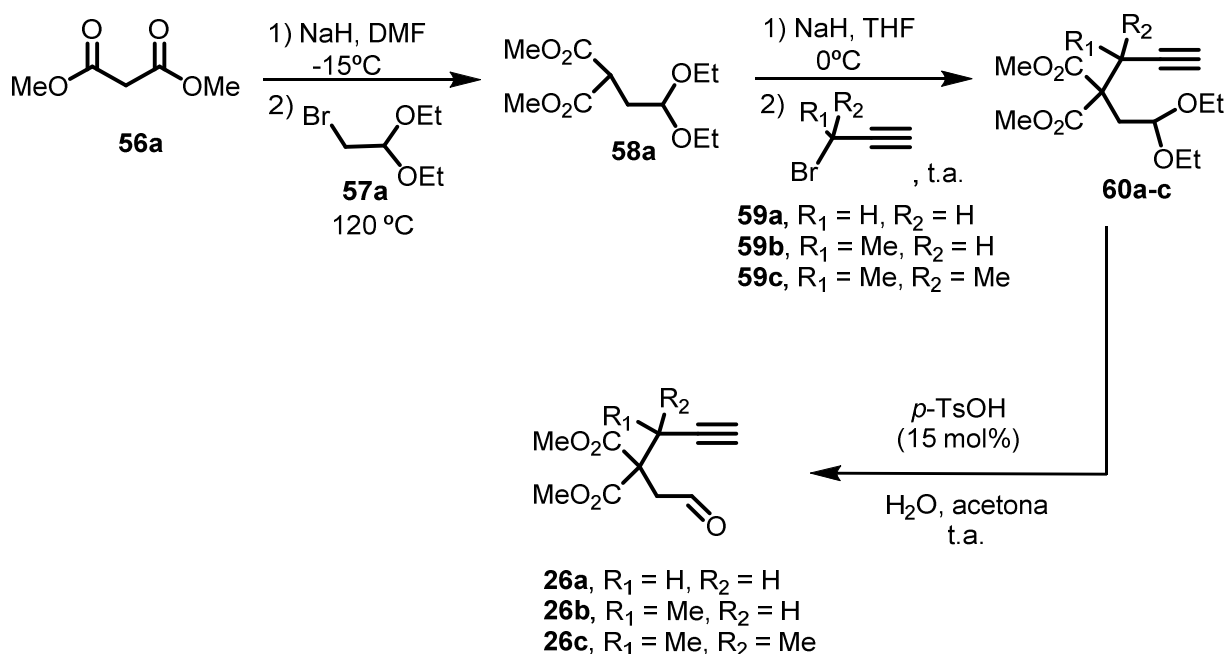
AcOEt/hexano (en las proporciones adecuadas) como eluyente obteniéndose los alquinales correspondientes.

Procedimiento de hidrólisis C:

Sobre una disolución del alquinoacetal **B** (1 eq) en acetona (0,1 M) se adicionó una disolución acuosa de HCl 6M (0,2 M), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h hasta la total desaparición del sustrato de partida (ccf). Finalmente la reacción se evaporó a sequedad y sobre el residuo resultante se añadió NaHCO₃ y se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano (en las proporciones adecuadas) como eluyente obteniéndose los alquinales correspondientes.

7.2.1.2. Preparación de 5-alquinales y de 5-alquinonas

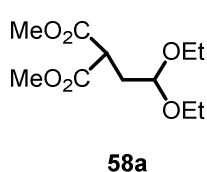
7.2.1.2.1. Síntesis de los 5-alquinales 26a-c



Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (26a)

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (1,66 g, 41,66 mmol, 1,1 eq), DMF (150 mL), malonato de dimetilo **56** (5,0 g, 37,88 mmol, 1 eq) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (**57a**, 4,92 mL, 41,66 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose 2-(2,2-dietoxietil) malonato de dimetilo (**58a**, 5,83 g, 70%) como un aceite amarillo claro.

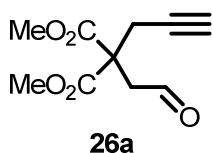
2-(2,2-dietoxietil) malonato de dimetilo (58a)



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,46 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,60-3,37 (m, 5H), 2,17 (dd, $J = 7,2, 5,4$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). **¹³C-RMN**, DEPT (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 169,7 (2xCO), 100,8 (CH), 62,0 (2xCH₂), 52,5 (2xCH₃), 47,7 (CH), 29,8 (CH₂), 15,3 (2xCH₃).

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (1,27 g, 31,78 mmol, 1,2 eq), THF (150 mL), **58a** (5,83 g, 26,48 mmol, 1,0 eq) y **59a** (3,42 mL, 39,72 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **60a** (5,43 g, 80%) como un aceite amarillo.

La hidrólisis del acetal **60a** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general de hidrólisis B, utilizando **60a** (3,64 g, 12,72 mmol, 1,0 eq), acetona (60 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,36 g, 1,91 mmol, 0,15 eq) y agua (0,686 mL, 38,16 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxoetil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**26a**, 1,57 g, 60%) como un sólido amarillo claro.

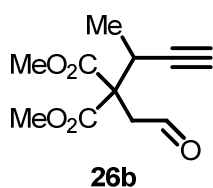


P.fusión: 61-63°C, **Rf** = 0,43 (AcOEt/hexano 3:7). **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 2,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H). **¹³C-RMN**, DEPT(63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,9 (CHO), 170,0 (2xCO), 78,9 (C), 72,7 (CH), 54,2 (C), 53,6 (2xCH₃), 46,2 (CH₂), 24,1 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 213 (M⁺+1, 33), 182 (10), 181 (100), 153 (41). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₀H₁₂NaO₅: 235,0577; encontrado: 235,0578.

Síntesis de 2-(1-metil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (26b)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,035 g, 1,45 mmol, 1,2 eq), THF (3 mL), **58a** (0,3 g, 1,20 mmol, 1,0 eq) y **59b** (0,19 g, 1,80 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(but-3-in-2-il)-2-(2,2-dietoxietil) malonato de dimetilo como un aceite amarillo (**60b**, 0,32 g, 89%).

La hidrólisis del acetal **60b** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general de hidrólisis B utilizando **60b** (0,32 g, 1,06 mmol, 1,0 eq), acetona (6 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,03 g, 0,16 mmol, 0,15 eq) y agua (0,05 mL, 3,18 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(1-metil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (**26b**, 0,15 g, 61%) como un aceite amarillo claro.



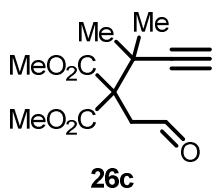
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,78 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (cd, *J* = 8,4, 3 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,19 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 8,4, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 199,6 (CHO), 169,5 (CO), 169,0 (CO), 83,7 (C), 72,5 (CH), 58,5 (C), 53,2 (CH₃), 53,1 (CH₃), 44,6 (CH₂), 31,8 (CH), 17,0 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 227 (*M*⁺+1, 28), 195 (100), 167 (44). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₁H₁₄NaO₅: 249,0733, encontrado: 249,0726.

Síntesis de 2-(1,1-dimetil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (26c)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,023 g, 0,97 mmol, 1,1 eq), THF (3 mL), **58a** (0,2 g, 0,81 mmol, 1,0 eq) y **59c** (0,12 g, 1,21 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-metilbut-3-in-2-il) malonato de dimetilo (**60c**, 0,14 g, 54%) como un aceite amarillo.

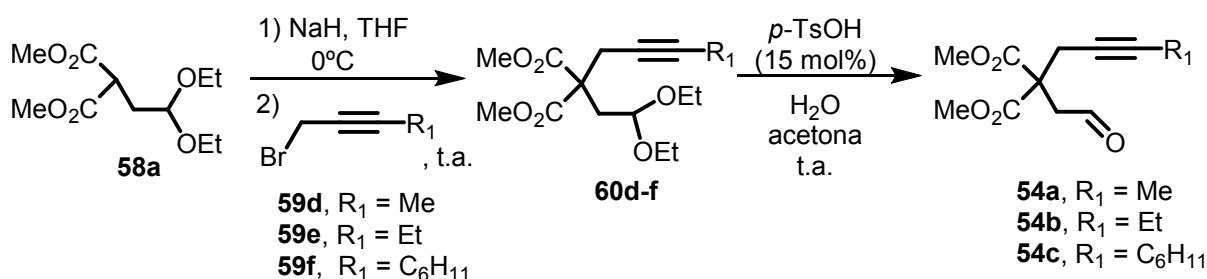
La hidrólisis del acetal **60c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general de hidrólisis B utilizando **60c** (0,14 g, 0,43 mmol, 1 eq), acetona (10 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,01 g, 0,07 mmol, 0,15 eq) y agua (0,02 mL, 1,29 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la

elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 1:9) obteniéndose el 2-(1,1-dimetil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (**26c**, 0,07 g, 67%) como un aceite amarillo claro.



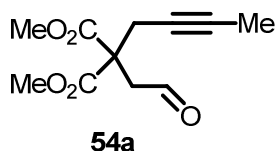
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,74 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,45 (s, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,9 (CHO), 170,1 (2xCO), 88,0 (C), 71,1 (CH), 61,6 (C), 53,1 (2xCH₃) 46,8 (CH₂), 37,4 (C), 26,8 (2xCH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): (M⁺+Na) 263 (85), 133 (21). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₂H₁₆NaO₅: 263,0890; encontrada: 263,0890.

7.2.1.2.2. Síntesis de los 5-alquinales 54a-c



Síntesis de 2-(but-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (54a)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,09 g, 2,18 mmol, 1,2 eq), THF (20 mL), **58a** (0,45 g, 1,81 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,24 mL, 2,72 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(but-2-in-1-il)-2-(2,2-dietoxietil) malonato de dimetilo (**60d**, 0,39 g, 73%) como un aceite amarillo claro. La hidrólisis del acetal **60d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general D utilizando **60d** (0,25 g, 0,83 mmol, 1,0 eq), acetona (10 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,024 g, 0,12 mmol, 0,15 eq) y agua (0,045 mL, 2,49 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(but-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (**54a**, 0,11 g, 40%) como un sólido amarillo claro.



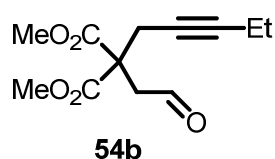
P.f.: 43-44°C. **Rf** (AcOEt/Hex 3:7) = 0,49 **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,69 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,16 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,85 (c, J = 2,6 Hz, 2H), 1,70 (t, J = 2,6 Hz, 3H).

¹³C-RMN, DEPT (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199,4 (CHO), 169,2 (2xCO), 79,3 (C), 72,8 (C), 59,9 (C), 52,0 (2xCH₃), 45,7 (CH₂), 23,9 (CH₂), 2,9 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 227 (M⁺+1, 84), 196 (11), 195 (100), 167 (78), 163 (18), 151 (37). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₁H₁₅O₅: 227,0914, encontrado: 227,0918.

Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(2-pentínil) malonato de dimetilo (54b)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,058 g, 1,21 mmol, 1,2 eq), DMF (20 mL), **58a** (0,30 g, 1,21 mmol, 1 eq) y **59e** (0,188 mL, 1,81 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-pentínil) malonato de dimetilo (**60e**, 0,38 g, 71%) como un aceite amarillo claro.

La hidrólisis del acetal **60e** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general B utilizando **60e** (0,27 g, 0,86 mmol, 1,0 eq), acetona (15 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,025 g, 0,13 mmol, 0,15 eq) y agua (0,046 mL, 2,58 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxoetil)-2-(pent-2-in-1-il) malonato de dimetilo (**54b**, 0,12 g, 57%) como un aceite amarillo claro.



Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,55. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,69 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,15 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,20 – 1,92 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

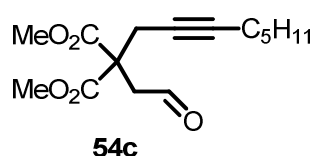
¹³C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,9 (CHO), 169,6 (2xCO), 86,0 (C), 73,4 (C), 54,5 (C), 53,1 (2xCH₃), 46,2 (CH₂), 24,4 (CH₂), 14,0 (CH₃), 12,3 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 263 (M⁺+Na, 100), 181 (86), 179 (56). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₆O₅Na: 263,0875, encontrado: 263,0890.

Síntesis de 2-(2-octínil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (54c)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,03 g, 0,73 mmol, 1,2 eq), THF (20 mL), **58a** (0,15 g, 0,60 mmol, 1,0 eq) y **59f**

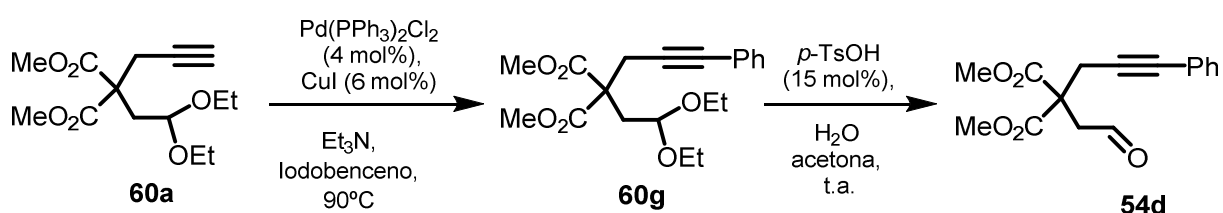
(0,14 mL, 0,9 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-octinil) malonato de dimetilo (**60f**, 0,17 g, 79%) como un aceite amarillo claro.

La hidrólisis del acetal **60f** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general B utilizando **60f** (0,15 g, 0,42 mmol, 1,0 eq), acetona (10 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,011 g, 0,06 mmol, 0,15 eq) y agua (0,023 mL, 1,26 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-octinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (**54c**, 0,1 g, 83%) como un aceite amarillo claro.



R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0, 48. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 9,75 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,21 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,50 – 1,38 (m, 2H), 1,39 – 1,23 (m, 4H), 0,93 – 0,85 (m, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 198,9 (CHO), 169,7 (2xCO), 84,7 (C), 74,0 (C), 54,5 (C), 53,2 (2xCH₃), 46,2 (CH₂), 30,9 (CH₂), 28,5 (CH₂), 24,5 (CH₂), 22,2 (CH₂), 18,6 (CH₂), 14,0 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 305 (M⁺+Na, 33), 297 (50), 221 (73), 161 (100), 133 (68), 97 (9). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₅H₂₂NaO₅: 305,1359, encontrado: 305,1350.

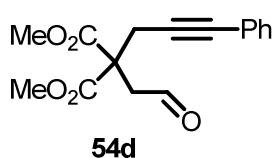
Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (**54d**)



En un matraz seco y bajo atmosfera de argón, se preparó una suspensión de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,029 mmol, 0,04 eq) y Cul (0,01 g, 0,044 mmol, 0,06 eq) en Et₃N (0,15 M) a t.a. A continuación se añadió una disolución del acetal **60a** (0,21 g, 0,73 mmol, 1,0 eq) en THF (2 mL) y el yodobenceno (**157**, 0,09 mL, 0,876 mmol, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). Una vez finalizada la reacción, se filtró sobre gel de sílice, se extrajo con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica se

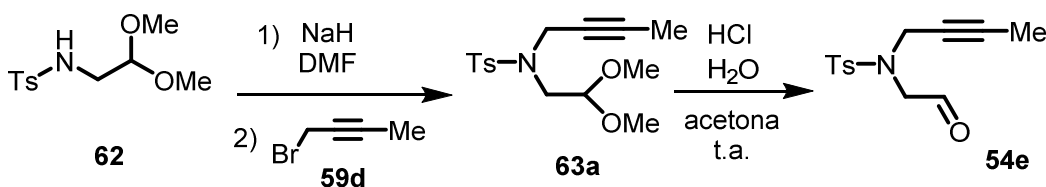
secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando (AcOEt/Hex 3:7, **Rf** = 0,78) obteniéndose el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (**60g**, 0,13 g, 49%) como un aceite amarillo.

La hidrólisis del acetal **60g** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general B utilizando **60g** (0,13 g, 0,36 mmol, 1,0 eq), acetona (10 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,010 g, 0,05 mmol, 0,15 eq) y agua (0,02 mL, 1,07 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxoetil)-2-(3-fenilprop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (**54d**, 0,06 g, 62%) como un aceite amarillo.



Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0, 62. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,79 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,32 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,7 (CHO), 169,5 (2xCO), 131,7 (2xCH), 128,4 (2xCH), 128,3 (CH), 84,4 (C), 83,9 (C), 54,5 (C), 53,3 (2xCH₃), 46,4 (CH₂), 25,0 (CH₂).

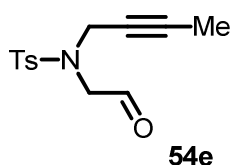
Síntesis de *N*-(2-butinil)-4-metil-*N*-(2-oxoetil) benzenosulfonamida (**54e**)



Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación utilizando NaH (0,08 g, 2,0 mmol, 1,3 eq), DMF (20 mL), **62** (0,40 g, 1,54 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,17 mL, 2,0 mmol, 1,3 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 4:6) obteniéndose la *N*-(2-butinil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzenosulfonamida (**63a**, 0,23 g, 50%) como un aceite amarillo.

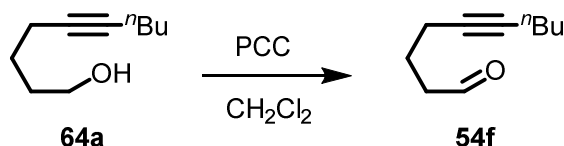
La hidrólisis del acetal **63a** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general C utilizando **63a** (0,2 g, 0,64 mmol, 1,0 eq), acetona (10 mL) y ácido clorhídrico (3 mL, 6 M) a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose la *N*-(2-

butinil)-4-metil-N-(2-oxoetil) benzenosulfonamida (**54e**, 0,15 g, 89%) como un aceite marrón claro.

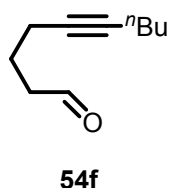


Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,31. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,58 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,10 – 3,91 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 2,4$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 197,8 (CHO), 144,1 (C), 134,8 (C), 129,6 (2xCH), 127,6 (2xCH), 83,0 (C), 71,2 (C), 55,9 (CH₂), 39,3 (CH₂), 21,4 (CH₃), 3,1 (CH₃). **EM (IQ)**, **m/z** (% intensidad relativa): 266 (M+1, 35), 236 (77), 155 (100), 139 (38). **EMAR (ESI)** **m/z** calculada para C₁₃H₁₃NO₃S: 266,0837, encontrado: 266,0845.

Síntesis de 5-decinal (**54f**)

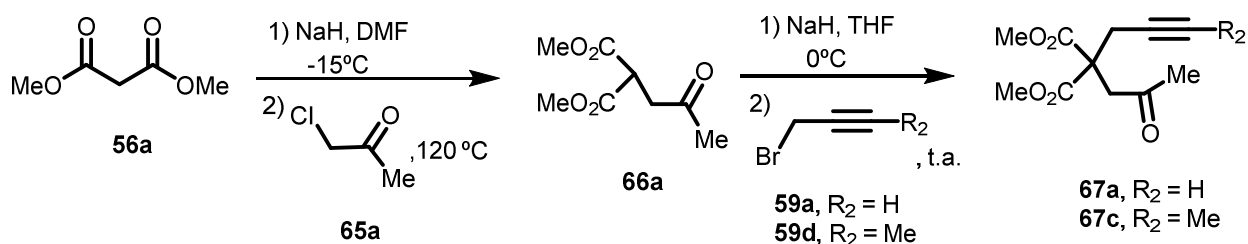


En un matraz seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución de 5-decyn-1-ol (**64a**, 0,58 g, 3,77 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) a t.a. A continuación se adicionó PCC (2,44 g, 11,30 mmol, 3,0 eq) y celita (3,0 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Una vez finalizada la reacción (ccf), la suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 1:9) obteniéndose el 5-decinal (**54f**, 0,47 g, 82%) como un aceite incoloro.



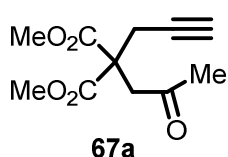
Rf (AcOEt/Hex 1:9) = 0,45. **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,81 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,57 (td, $J = 7,2,1,3$ Hz, 2H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,17 – 2,11 (m, 2H), 1,81 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,52 – 1,31 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 179,9 (CHO), 82,0 (C), 79,0 (C), 43,0 (CH₂), 31,3 (CH₂), 21,9 (CH₂), 21,5 (CH₂), 18,3 (CH₂), 18,2 (CH₂), 13,5 (CH₃). **EM**, **m/z** (% Intensidad Relativa): (M⁺+Na) 153 (89), 135 (100), 133 (17), 109 (31).

7.2.1.2.3. Síntesis de los 5-alquinoas 67a-c

**Síntesis de 2-(2-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (67a)**

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,48 g, 12,00 mmol, 1,1 eq), DMF (20 mL), **56a** (1,5 g, 11,30 mmol, 1,0 eq) y **65a** (0,99 mL, 12,50 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxopropil) malonato de dimetilo (**66a**, 0,90 g, 50%) como un aceite amarillo.

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,2 g, 5,60 mmol, 1,2 eq), THF (15 mL), **66a** (0,9 g, 4,70 mmol, 1,0 eq) y **59a** (0,80 mL, 7,20 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**67a**, 0,75 g, 71%) como un aceite amarillo.

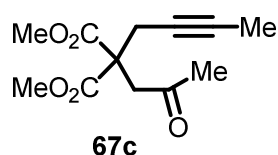


R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,49. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,74 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 204,5 (CO), 168,9 (2xCO), 78,7 (C), 71,6 (CH), 53,9 (C), 52,7 (2xCH₃), 44,9 (CH₂), 29,7 (CH₃), 22,9 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 227 (M⁺⁺¹, 28), 196 (11), 195 (100), 167 (44). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₁H₁₄NaO₅: 249,0730, encontrado: 249,0733.

Síntesis de 2-(2-butinil)-2-(oxopropil) malonato de dimetilo (67c)

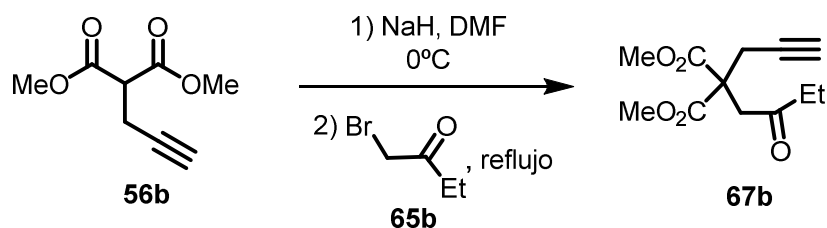
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,11 g, 2,30 mmol, 1,3 eq), THF (8 mL), **66a** (0,4 g, 2,10 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,27 mL, 3,10 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2-butilinil)-2-(oxopropil) malonato de dimetilo (**67c**, 0,36 g, 74%) como un solido blanco.

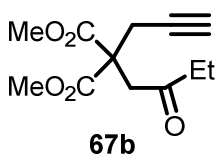


P.f. : 62-64°C. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,73 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 2,92 (c, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75 (t, *J* = 2,5 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 205,3 (CO), 169,8 (2xCO), 79,1 (C), 73,5 (C), 54,6 (C), 52,9 (2xCH₃), 45,4 (CH₂), 30,1 (CH₃), 23,7 (CH₂), 3,4 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 241 (M⁺+1, 53), 210 (13), 209 (100), 181 (60), 177 (16), 165 (15). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrado: 241,1073.

Síntesis de 2-(2-butilinil)-2-(oxopropil) malonato de dimetilo (**67b**)



En un matraz seco y bajo atmosfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0,30 g, 7,65 mmol, 1,3 eq) en THF (25 mL) a 0°C. A continuación se adicionó gota a gota el derivado de malonato **56b** (1,00 g, 5,88 mmol, 1,0 eq) durante un período de 10 min y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45min. A continuación se adicionó la 1-bromobutan-2-ona **65b** (0,78 g, 7,65 mmol, 1,3 eq) a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2-butilinil)-2-(oxopropil) malonato de dimetilo (**67b**, 0,87 g, 63%) como un aceite incoloro.

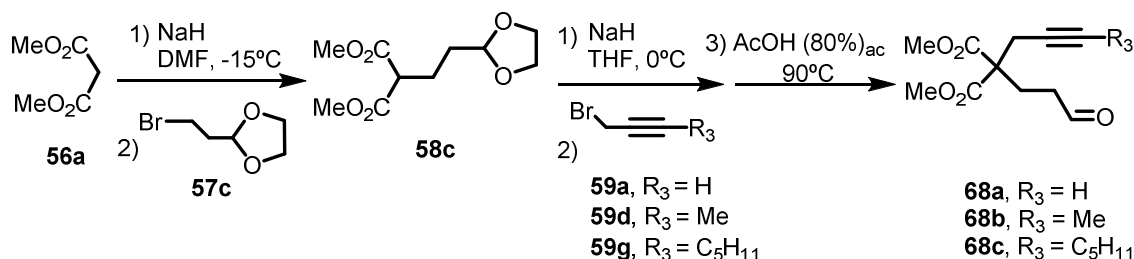


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,76 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 3,02 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,50 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,04 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 208,1 (CO), 169,6 (2xCO), 79,1 (C), 71,7 (CH), 54,3 (C), 53,0 (2xCH₃), 44,1 (CH₂),

36,1 (CH₂), 23,3 (CH₂), 7,6 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 241 (M⁺⁺¹, 19), 209 (12), 208 (100), 180 (34). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrado: 241,1066.

7.2.1.3. Preparación de los 6-alquinales y 6-alquinona

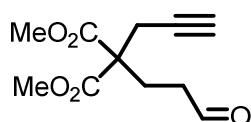
7.2.1.3.1. Síntesis de los 6-alquinales 68a-c



Síntesis de 2-(3-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (68a)

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,64 g, 15,96 mmol, 1,1 eq), DMF (25 mL), **56a** (2,00 g, 15,21 mmol, 1,0 eq) y **57a** (1,90 mL, 16,60 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etil) malonato de dimetilo (**58a**, 2,88 g, 83%) como un aceite amarillo.

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,45 g, 11,40 mmol, 1,2 eq), THF (30 mL), **58a** (2,20 g, 9,50 mmol, 1,0 eq) y **59a** (1,6 mL, 14,22 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el producto obtenido fue directamente desprotegido mediante el procedimiento general de hidrólisis A. El residuo obtenido en la reacción anterior se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(3-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**68a**, 1,05 g, 50%) como un aceite amarillo.



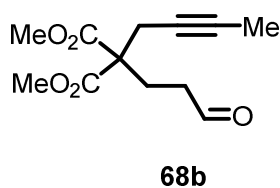
68a

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,75 (t, *J* = 1,05, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,59-2,46 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H),

2,04 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$, DEPT (63 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 200,3 (CHO), 169,9 (2xCO), 78,0 (C), 71,8 (CH), 55,7 (C), 52,7 (2x CH_3), 38,7 (CH_2), 24,6 (CH_2), 23,4 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 227 (M^{++1} , 32), 196 (11), 195 (100), 167 (13). **EMAR (ESI)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$: 249,0733, encontrado: 249,0739.

Síntesis de 2-(3-oxopropil)-2-(2-butinil) malonato de dimetilo (68b)

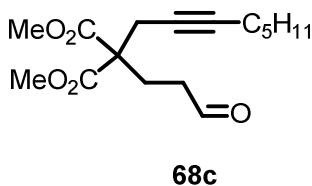
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,05 g, 1,29 mmol, 1,2 eq), THF (20 mL), **58a** (0,25 g, 1,08 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,14 mL, 1,62 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se sometió directamente a las condiciones A de hidrólisis del acetal. El residuo se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1h. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(3-oxopropil)-2-(2-butinil) malonato de dimetilo (**68b**, 0,082 g, 32%) como un aceite amarillo.



Rf (AcOEt/Hex 2:8) = 0,60. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9,70 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,70 (c, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,69 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 200,7 (CHO), 170,5 (2xCO), 79,4 (C), 72,8 (C), 56,3 (C), 52,8 (2x CH_3), 39,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,0 (CH_2), 3,5 (CH_3). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 263 ($\text{M}^{++\text{Na}}$, 39), 195 (32), 163 (100), 121 (68). **EMAR (ESI)** m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$: 263,0882, encontrado: 263,0980.

Síntesis de 2-(3-oxopropil)-2-(2-octinil) malonato de dimetilo (68c)

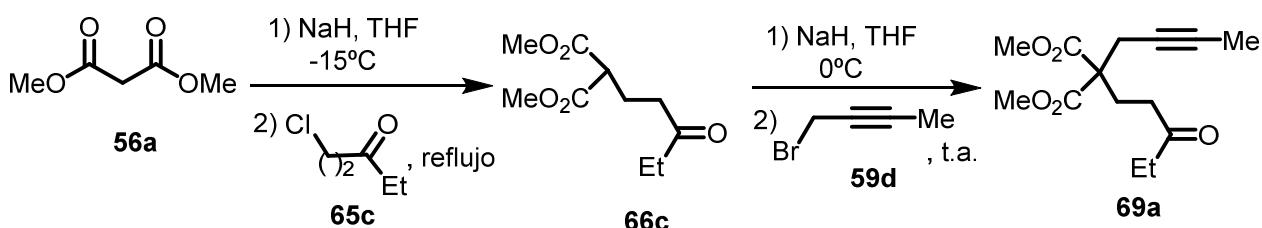
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,08 g, 1,95 mmol, 1,1 eq), THF (25 mL), **58a** (0,4 g, 1,63 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,41 mL, 2,44 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, la desprotección del acetal se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general de hidrólisis A donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(3-formilpropil)-2-(2-octinil) malonato de dimetilo (**68c**, 0,41 g, 83%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,58 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,54 (s, 6H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 1,21 – 1,03 (m, 4H), 0,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 297 (M⁺⁺¹, 46), 265 (60), 223

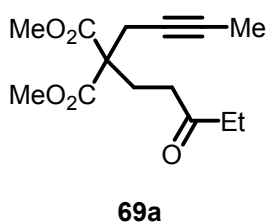
(47), 219 (100).

Síntesis de 2-(2-butilil)-2-(3-oxopentil) malonato de dimetilo (69a)



Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,33 g, 8,33 mmol, 1,1 eq), DMF (30 mL), **56a** (1 g, 7,57 mmol, 1,0 eq) y **65c** (0,96 mL, 8,33 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-oxopentil) malonato de dimetilo (**66c**, 0,79 g, 48%) como un aceite amarillo.

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,17 g, 4,38 mmol, 1,2 eq), THF (40 mL), **66c** (0,79 g, 3,65 mmol, 1 eq) y **59d** (0,47 mL, 5,44 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-butilil)-2-(3-oxopentil) malonato de dimetilo (**69d**, 0,56 g, 57%) como un aceite amarillo.

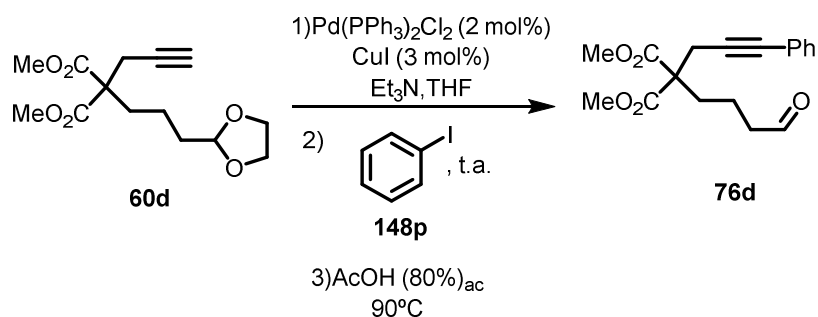
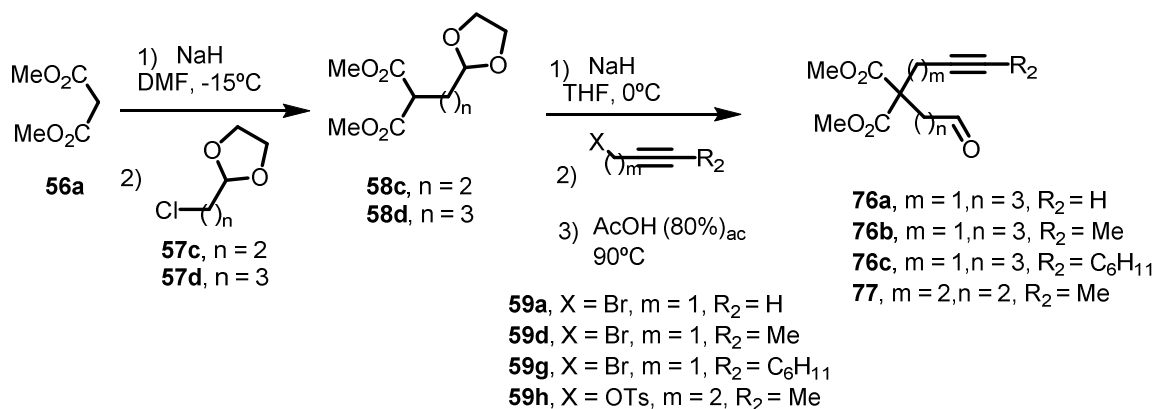


Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,59. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,62 (s, 6H), 2,64 (c, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 1,63 (t, *J* = 2,6 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 209,7 (CO), 170,6 (2xCO), 79,0 (C), 72,9 (C), 56,3 (C), 52,6 (2xCH₃), 37,1

(CH₂), 35,7 (CH₂), 26,4 (CH₂), 23,9 (CH₂), 7,7 (CH₃), 3,3 (CH₃). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 291 (M+Na, 100), 209 (12), 177 (62), 153 (11), 149 (2). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₄H₂₀NaO₅: 291,1195; encontrado: 291,1203.

7.2.1.4. Preparación de 7-alquinales

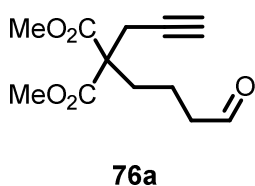
7.2.1.4.1. Síntesis de los 7-alquinales 76a-d y 77



Síntesis de 2-(4-oxobutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (76a)

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (1,00 g, 25,00 mmol, 1,1 eq), DMF (90 mL), **56a** (3,00 g, 22,70 mmol, 1,0 eq) y **57d** (3,29 mL, 25,0 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil) malonato de dimetilo (**58d**, 5,00 g, 89%) como un aceite amarillo claro.

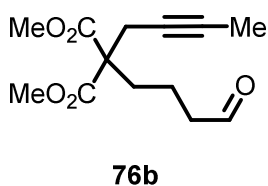
A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,12 g, 3,27 mmol, 1,2 eq), THF (30 mL), **58d** (0,62 g, 2,52 mmol, 1,0 eq) y **59a** (0,42 mL, 3,78 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el acetal se desprotegió mediante el procedimiento general de hidrólisis A, donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4-oxobutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**76a**, 0,33 g, 54%) como un aceite amarillo.



R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,35. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,72 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,45 (td, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 2H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,51 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,4 (CHO), 170,0 (2xCO), 78,4 (C), 71,5 (CH), 56,6 (C), 52,8 (2xCH₃), 43,6 (CH₂), 31,5 (CH₂), 22,8 (CH₂), 16,7 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 241 (M⁺+1, 100), 210 (13), 209 (99), 191 (14), 181 (33), 177 (26), 153 (14), 149 (29). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrada: 241,1068.

Síntesis de 2-(2-butilil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (76b)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,10 g, 3,66 mmol, 1,2 eq), THF (25 mL), **58d** (0,51 g, 2,09 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,42 mL, 3,14 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el acetal se desprotegió mediante el procedimiento general de hidrólisis A, donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex) obteniéndose el 2-(2-butilil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (**76b**, 0,41 g, 85%) como un aceite amarillo.

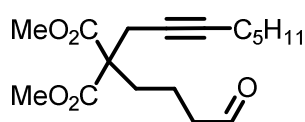


R_f (AcOEt/Hex) = 0,35. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,77 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,81 – 2,76 (m, 2H), 2,48 (td, *J* = 5,8, 1,5 Hz, 2H), 2,1 (m, 4H), 1,26 (t, *J* = 7 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,5 (CHO), 171,3 (2xCO), 79,4 (C), 73,4 (C), 57,4 (C), 53,1 (2xCH₃), 44,5 (CH₂),

31,9 (CH₂), 23,8 (CH₂), 17,5 (CH₂), 4,0 (CH₃). **EM m/z** (% intensidad relativa): 255 (M⁺⁺, 75), 223 (100), 195 (79), 163 (16).

Síntesis de 2-(2-octinil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (76c)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,08 g, 1,95 mmol, 1,2 eq), THF (25 mL), **58d** (0,4 g, 1,62 mmol, 1,0 eq) y **59g** (0,46 mL, 2,43 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el acetal se desprotegió mediante el procedimiento general de hidrólisis A, donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-octinil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (**76c**, 0,41 g, 83%) como un aceite amarillo.



76c

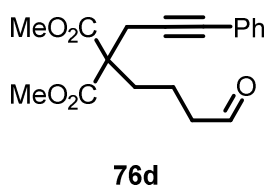
Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,50. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,70 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,74 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,42 (td, J = 7,3, 1,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 4H), 1,57 – 1,33 (m, 4H), 1,32 – 1,15 (m, 4H), 0,92 – 0,77 (m, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,6 (CHO), 170,7 (2xCO), 83,8 (C), 74,0 (C), 57,2 (C), 52,7 (2xCH₃), 43,8 (CH₂), 31,6 (CH₂), 30,9 (CH₂), 28,5 (CH₂), 23,3 (CH₂), 22,2 (CH₂), 18,6 (CH₂), 16,8 (CH₂), 14,0 (CH₃).

Síntesis de 2-(4-oxobutil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (76d)

En un matraz seco y bajo atmosfera de argón se preparó una suspensión de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,012 g, 0,018 mmol, 0,01eq) y CuI (0,01g, 0,053 mmol, 0,03 eq) en Et₃N (3 mL) a t.a. A continuación se añadió una disolución del acetal **60d** (0,5 g, 1,76 mmol, 1,0 eq) en THF (13 mL) y el yodobenceno (**148p**, 0,24 mL, 2,11 mmol, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). Una vez finalizada la reacción, la suspensión se filtró sobre gel de sílice, se lavó con éter dietílico (3x) y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando (AcOEt/Hex 3:7, **Rf** = 0,75) obteniéndose el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (**60f**, 0,13 g, 49%) como un aceite amarillo.

El acetal se hidrolizó mediante el procedimiento general de hidrólisis A, donde **60f** (0,13 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a

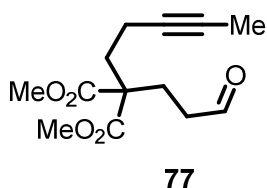
90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(4-oxobutil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (**76d**, 0,051 g, 45%) como un aceite amarillo.



Rf (AcOEt/Hex 2:8) = 0,3. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 9,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,26 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,07 (s, 2H), 2,50 (td, J = 7,2, 1,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,68 – 1,50 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,7 (CHO), 170,5 (2x CO), 131,5 (CH), 128,1 (CH), 128,1 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 122,9 (C), 83,9 (C), 83,5 (C), 57,0 (C), 52,7 (CH₃), 52,7 (CH₃), 43,5 (CH₂), 33,7 (CH₂), 23,6 (CH₂), 19,2 (CH₂).

Síntesis de 2-(3-oxopropil)-2-(3-pentínil) malonato de dimetilo (**77**)

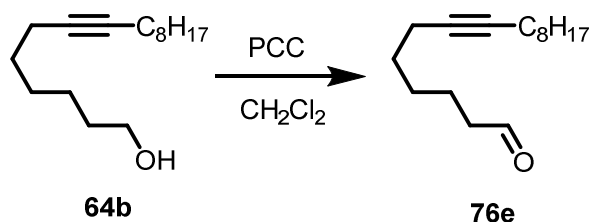
Se modificó el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,15 g, 3,23 mmol, 1,5 eq), DMF (20 mL), **58c** (0,50 g, 2,15 mmol, 1 eq) y **59h** (0,72 g, 3,23 mmol, 1,5 eq) a 120°C. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el acetal fue hidrolizó mediante el procedimiento general A, donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la disolución resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-oxopropil)-2-(3-pentínil) malonato de dimetilo (**77e**, 0,26 g, 47%) como un aceite incoloro.



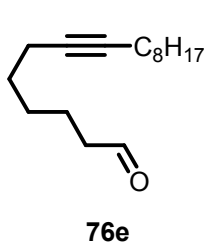
Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,40. **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,72 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,51 – 2,41 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,73 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 200,6 (CHO), 171,3 (2xCO), 77,6 (C), 76,5 (C), 56,4 (C), 52,7 (2xCH₃), 39,3 (CH₂), 32,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 14,3 (CH₂), 3,5 (CH₃). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 255 (M+1, 100), 223 (24), 191 (20), 167 (31). **HRMS (ESI)** calculada para C₁₈H₂₁O₅ [M+1]: 255,1188; encontrada: 255,1227.

7.2.1.4.2. Síntesis de los 7-alcinales 76e-f y 78

Síntesis de 7-hexadecinal (76e)

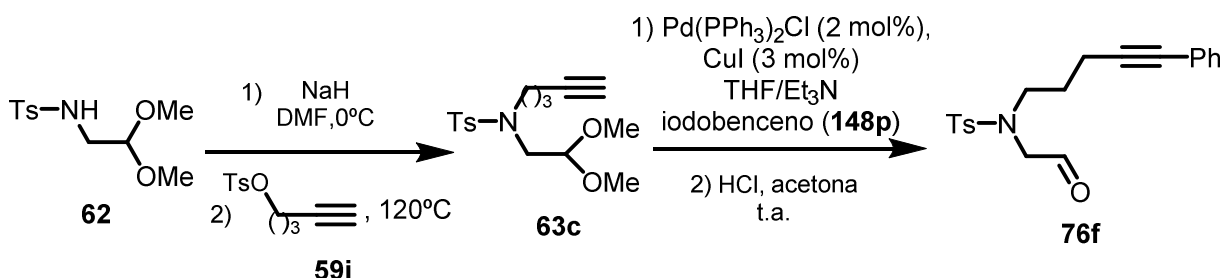


En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de 7-hexadecyn-1-ol **64b** (1,0 g, 5,95 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (30 mL) a t.a. A continuación se adicionó PCC (3,85 g, 17,85 mmol, 3,0 eq) y celita (3,0 g) manteniendo la mezcla resultante con agitación a t.a. durante 3h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 7-hexadecinal (**76e**, 0,67 g, 69%) como un aceite incoloro.



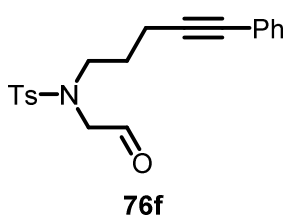
Rf (AcOEt/Hex 2:8) = 0,55. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,44 (td, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2H), 2,21 – 2,06 (m, 4H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 4H), 1,33 - 1,22 (m, 12H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 202,5 (CHO), 80,6 (C), 79,7 (C), 43,9 (CH_2), 31,9 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,2 (CH_2), 28,9 (CH_2), 28,9 (CH_2), 28,4 (CH_2), 22,7 (CH_2), 21,7 (CH_2), 18,8 (CH_2), 18,6 ($2 \times \text{CH}_2$), 14,1 (CH_3). **MS (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 236 ($\text{M}+1$, 100), 217 (51), 151 (41), 137 (45), 123 (46).

Síntesis de 4-metil-N-(2-oxoetil)-N-(5-fenil-4-pentínil) bencenosulfonamida (76f)



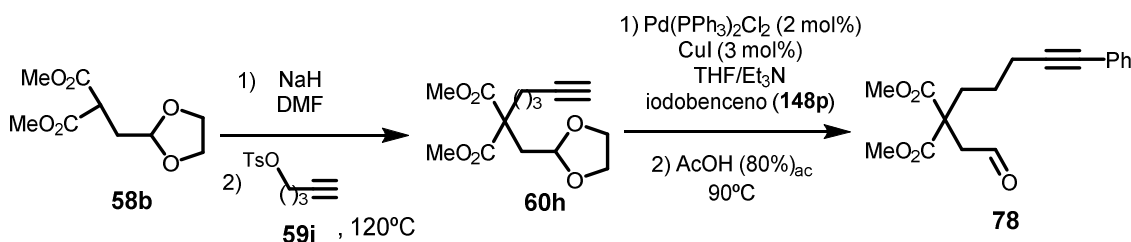
Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,46 g, 11,57 mmol, 1,5 eq), DMF (70 mL), **62** (2,00 g, 7,71 mmol, 1 eq) y **59i**

(2,74 g, 11,57 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el N-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-N-(4-pentinil) bencenosulfonamida (**63c**, 1,47 g, 60%) como un aceite amarillo. A continuación, se preparó una suspensión de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,03 g, 0,046 mmol, 0,02 eq) y CuI (0,013 g, 0,07 mmol, 0,03 eq) en Et₃N (4 mL) y THF (12 mL) a t.a. sobre la que se agregó una disolución de **63c** (0,74 g, 2,3 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) y yodobenceno (**148p**, 0,31 mL, 2,77 mmol, 1,2 eq) manteniendo la agitación a t.a. durante 8 horas. Una vez finalizada la reacción (ccf) la mezcla resultante se filtró sobre gel de sílice y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se sometió directamente a las condiciones de hidrólisis C. Se disolvió el residuo en acetona (10 mL), se añadió ácido clorhídrico 6M (3 mL) y se agitó el sistema a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 4-metil-N-(2-oxoetil)-N-(5-fenil-4-pentinil) bencenosulfonamida (**76f**, 0,36 g, 45%) como un aceite amarillo oscuro.



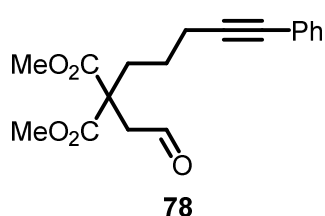
Rf (AcOEt/Hex 3:7) = 0,37. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,64 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,43 – 3,23 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,81 (p, J = 6,9 Hz, 2H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,2 (CHO), 144,1 (C), 135,4 (C), 131,6 (2xCH), 129,9 (2xCH), 128,3 (2xCH), 127,9 (CH), 127,5 (2xCH), 123,5 (C), 88,2 (C), 81,8 (C), 57,6 (CH₂), 49,0 (CH₂), 27,6 (CH₂), 21,6 (CH₃), 16,7 (CH₂).

Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(5-fenil-4-pentinil) malonato de dimetilo (**78**)



Se modificó el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,37 g, 9,34 mmol, 1,5 eq), THF (30 mL), NaI (2,32 g, 15,6 mmol, 2,5 eq), **58b** (1,40 g, 6,20 mmol, 1 eq) y **59i** (3,70 g, 15,6 mmol, 2,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras

la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) para obtener el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(4-pentilil) malonato de dimetilo (**60h**, 1,0 g, 51%) como un aceite incoloro. Posteriormente, se preparó una suspensión de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,03 g, 0,039 mmol, 0,02 eq) y CuI (0,011 g, 0,06 mmol, 0,03 eq) en Et₃N (3 mL) y THF (12 mL) a t.a. y sobre esta se añadió una disolución de **60h** (0,56 g, 1,98 mmol, 1,0 eq) en THF (4 mL) y yodobenceno (**148p**, 0,27 mL, 2.38 mmol, 1.2 eq) manteniendo la agitación a t.a. durante 8 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se sometió a las condiciones de hidrólisis generales A usando AcOH al 80% (10 mL) y calentando a 90°C. Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-oxoetil)-2-(5-fenil-4-pentilil) malonato de dimetilo **78** como un aceite incoloro (0,51 g, 71%).



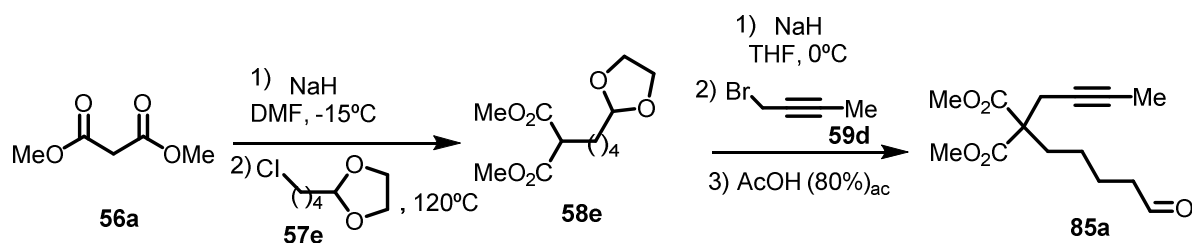
Rf = 0,36 (AcOEt/hexano 3:7) **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 9,77 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,08 (m, 2H). **MS (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 317 (M+1, 73), 286 (49), 257 (32), 147 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculado para C₁₈H₂₀NaO₅: 339,1203; encontrada: 339,1203.

calculado para C₁₈H₂₀NaO₅: 339,1203; encontrada: 339,1203.

7.2.1.5. Preparación de 8-alquinales

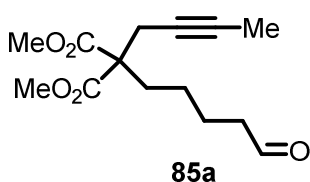
7.2.1.5.1. Preparación de los 8-alquinales 85a y 86a

Síntesis de 2-(2-butin-1-il)-2-(5-oxopentil) malonato de dimetilo (85a)



Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,65 g, 16,30 mmol, 1,1 eq), DMF (50 mL), **56a** (1,96 g, 14,85 mmol, 1,0 eq) y **57e** (2,50 mL, 16,30 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual,

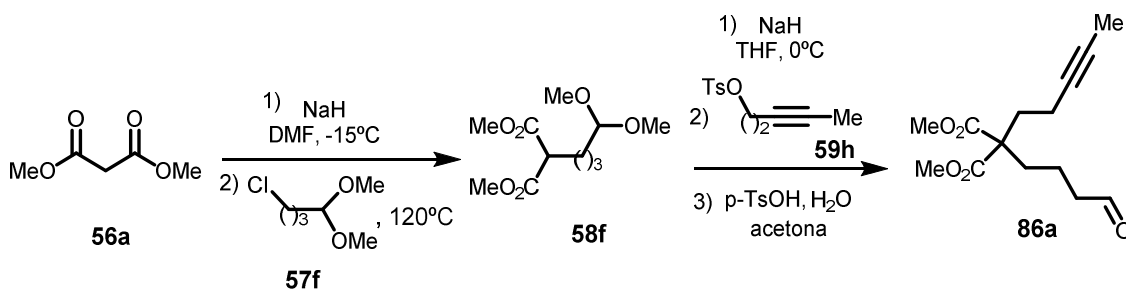
el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)butil) malonato de dimetilo (**58e**, 1,44 g, 38%) como un aceite amarillo claro. A continuación se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,11 g, 2,77 mmol, 1,2 eq), THF (30 mL), **58e** (0,60 g, 2,31 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,31 mL, 3,46 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el acetal fue desprotegido mediante el procedimiento general de hidrólisis A, donde el residuo obtenido se disolvió en AcOH (80%)_{ac} (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2-butinil)-2-(5-oxopentil) malonato de dimetilo (**85a**, 0,50 g, 81%) como un aceite amarillo.


85a

R_f (AcOEt/Hex 2:8) = 0,32. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,67 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,65 (c, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,38 (td, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,66 (t, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,23 – 1,02 (m,

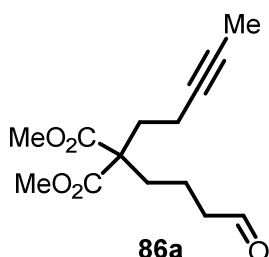
2H). ¹³C-RMN, DEPT (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,1 (CHO), 170,8 (2xCO), 78,8 (C), 73,1 (C), 56,9 (C), 52,6 (2xCH₃), 43,4 (CH₂), 31,7 (CH₂), 23,4 (CH₂), 23,1 (CH₂), 22,0 (CH₂), 3,4 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 269 (M⁺+1, 100), 237 (28), 209 (21), 177 (25). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₄H₂₁O₅: 269,1344, encontrado: 269,1384.

Síntesis de 2-(4-oxobutil)-2-(3-pentinil) malonato de dimetilo (**86a**)



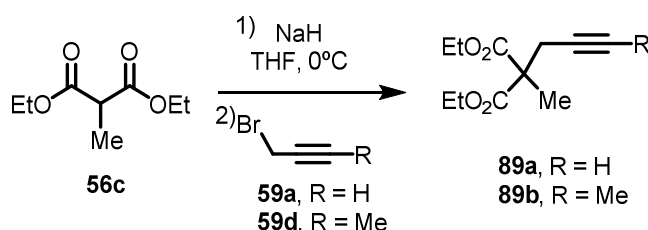
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,15 g, 3,80 mmol, 1,5 eq), THF (30 mL), **58f** (0,70 g, 2,53 mmol, 1,0 eq) y **59h** (0,84 mL, 3,80 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, la hidrólisis del acetal se llevó a cabo mediante el procedimiento general de hidrólisis B, se disolvió el residuo obtenido en acetona (20 mL) y se agregó ácido *p*-toluensulfónico (0,031 g, 0,19 mmol,

0,15 eq) y agua (0,071 mL, 3,94 mmol, 3,0 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7, $R_f = 0,50$) obteniéndose el 2-(4-oxobutil)-2-(pent-3-in-1-il) malonato de dimetilo (**86a**, 0,15 g, 54%) como un aceite amarillo.



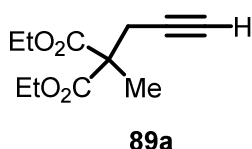
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9,69 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 2,41 (td, $J = 7,1, 1,4$ Hz, 2H), 2,14 – 2,00 (m, 4H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,69 (t, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 2H). **$^{13}\text{C-RMN}$** , **DEPT** (63 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 201,5 (CHO), 171,5 (2xCO), 77,8 (C), 76,3 (C), 57,1 (C), 52,6 (2xCH₃), 43,8 (CH₂), 32,0 (CH₂), 32,0 (CH₂), 17,0 (CH₂), 14,3 (CH₂), 3,7 (CH₃).

7.2.1.6. Preparación de los alquinos **89a-b**



Síntesis de 2-metil-2-(2-propinil) malonato de dietilo (**89a**)

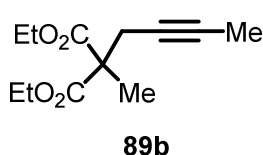
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,14 g, 3,44 mmol, 1,2 eq), THF (30 mL), **56c** (0,50 g, 2,87 mmol, 1,0 eq) y **59a** (0,46 mL, 4,30 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-metil-2-(2-propinil) malonato de dietilo (**89a**, 0,60 g, 98%) como un aceite amarillo claro.



R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,75. **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,20 (c, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,78 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 2,01 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C-RMN}$** , **DEPT** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170,7 (2xCO), 79,2 (C), 71,2 (CH), 61,6 (2xCH₂), 53,0 (C), 25,7 (CH₂), 19,6 (CH₃), 14,0 (2xCH₃). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 235 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 179 (2), 151 (3), 111 (12). **EMAR (ESI)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$: 235,0941, encontrado: 235,0939.

Síntesis de 2-(2-butinil)-2-metilmalonato de dietilo (89b)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,14 g, 3,44 mmol, 1,2 eq), THF (30 mL), **56c** (0,50 g, 2,87 mmol, 1,0 eq) y **59d** (0,89 g, 4,30 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-butinil)-2-metilmalonato de dietilo (**89b**, 0,61 g, 93%) como un aceite amarillo claro.



R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,76. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 2,72 (c, J = 2,5 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,1 (CO), 171,0 (CO), 78,4 (C), 73,7 (C), 61,3 (2xCH₂), 53,3 (C), 26,1 (CH₂), 19,7 (CH₃), 13,9 (2xCH₃), 3,3 (CH₃). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 249 (M⁺+Na, 100), 165 (2), 125 (14), 97 (8), 81 (4). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₈NaO₄: 249,1097, encontrado: 249,1099.

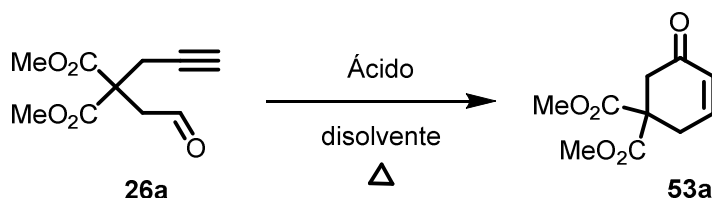
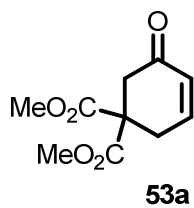
7.2.2. Estudios de optimización (Tablas 1 y 2)

Tabla 1, entradas 1-3: Se introduce el alquinal **26a** (0,1 g, 0,48 mmol) en un tubo sellado seco, bajo atmósfera de argón, y se añade ácido trifluoroacético (3 mL). La disolución resultante se agitó a la temperatura correspondiente hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7, **R_f** = 0,29) obteniéndose el 5-oxociclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**53a**) en distintas cantidades, como un aceite incoloro.

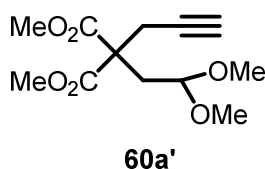


5-Oxociclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53a)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,87 (dt, *J* = 10,1, 4,2 Hz, 1H), 6,02 (dt, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,96 (dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,4 (CO), 170,0 (2xCO), 145,7 (CH), 129,6 (CH), 55,3 (C), 53,2 (2xCH₃), 42,6 (CH₂), 31,2 (CH₂). **EM (ESI)** m/z (% intensidad relativa): 235 (M⁺+Na, 100), 213 (39), 181(27), 153 (53), 149 (34). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₀H₁₃O₅: 213,0757, encontrado: 213,0757.

Tabla 1, entradas 4-10: En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del alquinal **26a** (0,1g, 0,48 mmol) en el disolvente correspondiente (3 mL). A continuación se agregó la cantidad correspondiente de ácido trifluoroacético y la disolución resultante se agitó a la temperatura adecuada hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **53a** en distintos rendimientos.

En la entrada 10 se obtuvo como único producto de reacción el 2-(2,2-dimetoxietil)-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo (**60a'**, 0,85 g, 70%) como un aceite amarillo claro.



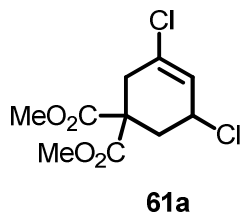
2-(2,2-Dimetoxietil)-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo (60a')

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,32 (s, 6H), 2,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,04 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170,3 (2xCO), 101,8 (CH), 78,7(C), 71,7 (CH), 54,5 (C), 53,7 (2xCH₃), 52,8 (2xCH₃), 45,9 (CH₂), 23,5 (CH₂). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 281 (M⁺+Na, 100), 245 (67), 227 (14), 177 (13), 167 (22), 149 (24). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₈NaO₆: 281,0996, encontrado: 281,0998.

Tabla 2: En un balón seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del alquinal **26a** (0,1g, 0,48 mmol) en el disolvente correspondiente (3 mL). A continuación se añadió el ácido correspondiente (3 eq) y la disolución se agitó a la temperatura adecuada hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **53a**, con distintos rendimientos (entradas 1-7). En la entrada 8 se obtuvo como único producto de

reacción el 3,5-diclorociclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**61a**, 0,07 g, 60%) como un aceite amarillo claro.

3,5-Diclorociclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**61a**)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 5,93 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (dt, $J = 17,9, 2,2$ Hz, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 14,1, 7,2$ Hz, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 169,8 (CO), 169,7 (CO), 133,2 (C), 124,8 (CH), 53,7 (C), 53,2 (CH₃), 53,1 (CH₃), 52,1 (CH), 36,8 (CH₂), 36,0 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 268 (M⁺+2, 2), 266 (M⁺, 4), 231 (6), 206 (40), 171 (100), 147 (30), 139 (24).

7.2.3. Alcance y extensión de la reacción de cicloisomerización de alquinales y alquinonas en ácido trifluoroacético (Tablas 3-7)

7.2.3.1. Procedimientos generales para la cicloisomerización en medio ácido

Condiciones de cicloisomerización A:

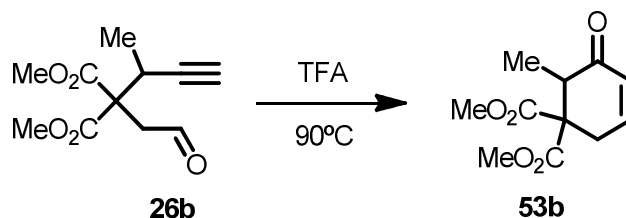
En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del alquinal correspondiente (0,5 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) y se agitó a 90°C hasta la desaparición total de la sustancia de partida (ccf). Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó en columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/Hex indicada.

Condiciones de cicloisomerización B:

En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del alquinal correspondiente (0,5 mmol) en dicloroetano (3 mL). A continuación se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq) y se agitó a 90°C hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). Tras la evaporación de los disolventes a presión reducida, el residuo resultante se purificó por columna cromatografica sobre gel de sílice con una mezcla AcOEt/Hex adecuada.

7.2.3.2. Cicloisomerización de 5-alquinales y 5-alquinonas

Cicloisomerización del 2-(3-metil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (26b)

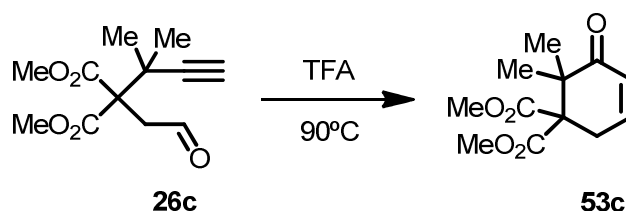


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A del procedimiento general, empleando **26b** (0,10 g, 0,44 mmol) en TFA (3 mL). Transcurrida 1 h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **53b** (0,070 g, 70%) como un aceite amarillo claro.

6-Metil-5-oxo-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53b)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,85 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 10,2, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,9 (CO), 170,1 (CO), 170,0 (CO), 144,9 (CH), 129,0 (CH), 59,6 (C), 53,6 (2xCH₃), 45,6 (CH), 29,1 (CH₂), 12,9 (CH₃). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 227 (M⁺+1, 100), 195 (32), 167 (96), 139 (17). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₁H₁₄O₅: 227,0914; encontrada: 227,0919.

Cicloisomerización del 2-(1,1-dimetil-2-propinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (26c)



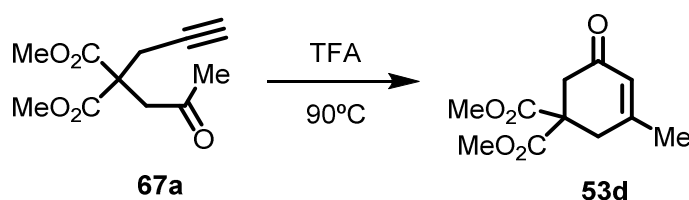
Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **26c** (0,039 g, 0,17 mmol) en TFA (2 mL). Transcurridas 3 h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **53c** (0,025 g, 65%) como un aceite amarillo.

6,6-Dimetil-5-oxo-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53c)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,63 (dt, *J* = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 5,96 (dt, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,05 (s ancho, 2H), 1,23 (s ancho, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199,3 (CO), 170,1 (2xCO), 141,5 (CH), 128,4 (CH), 62,6 (C), 52,6 (2xCH₃), 46,3 (C), 31,3 (CH₂), 15,6 (2xCH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 241 (M⁺+1, 100), 181 (45), 121 (10). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071; encontrada: 241,1071.

Cicloisomerización del 2-(2-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (67a)

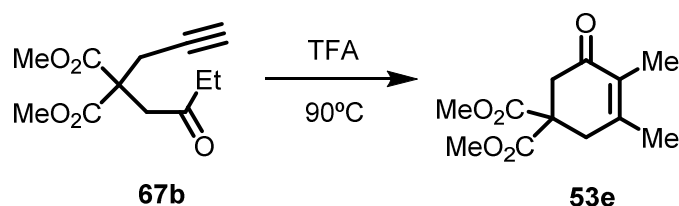


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **67a** (0,11 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 3 h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **53d** (0,058 g, 53%) como un aceite amarillo.

3-Metil-5-oxo-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53d)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 5,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 1,99 (m, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 194,5 (CO), 170,1 (2xCO), 158,6 (C), 126,1 (CH), 55,4 (C), 53,0 (2xCH₃), 41,5 (CH₂), 36,0 (CH₂), 24,1 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 227 (M⁺+1, 100), 195 (53), 167 (58), 135 (15). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₁H₁₅O₅: 227,0914, encontrado: 227,0910.

Cicloisomerización del 2-(2-oxobutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (67b)

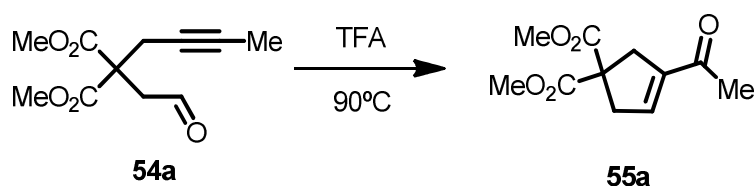


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **67b** (0,12 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 3 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-MS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **53e** (0,068 g, 56%) como un aceite amarillo.

3,4-Dimetil-5-oxo-3-ciclohexen-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53e)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,71 (s, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,1 (CO), 170,3 (2xCO), 150,9 (C), 130,9 (C), 54,6 (C), 53,1 (2xCH₃), 41,9 (CH₂), 37,5 (CH₂), 21,4 (CH₃), 10,6 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 241 (M⁺+1, 100), 209 (58), 181 (26), 149 (10), 121 (10). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrado: 241,1073.

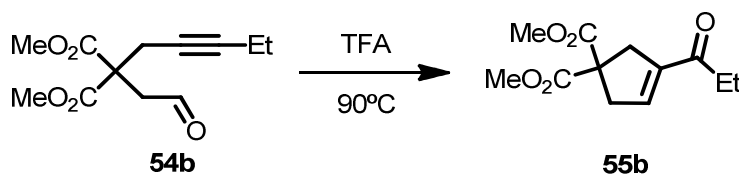
Cicloisomerización del 2-(2-butinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (54a)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **54a** (0,10 g, 0,44 mmol) en TFA (3 mL). Después de 48 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **55a** (0,082 g, 82%) como un aceite amarillo claro.

3-Acetil-3-ciclopenteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (55a)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,52 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 195,6 (CO), 171,7 (2xCO), 142,6 (C), 139,8 (CH), 58,1 (C), 52,9 (2xCH₃), 41,5 (CH₂), 38,8 (CH₂), 26,3 (CH₃). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 227 (M⁺+1, 89), 226 (6), 195 (100), 167 (69), 135 (26), 125 (77). **EMAR (IQ)** m/z calculado para C₁₁H₁₅O₅: 227,0919; encontrado: 227,0913.

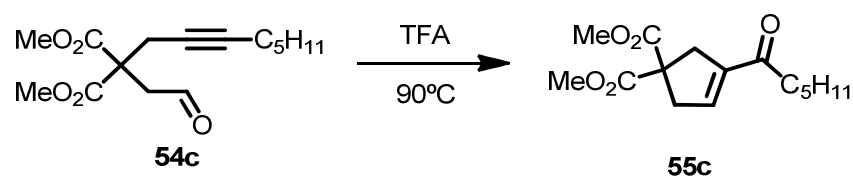
Cicloisomerización del 2-(2-oxoetil)-2-(2-pentínil) malonato de dimetilo (54b)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A empleando **54b** (0,12 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 48 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **55b** (0,073 g, 60%) como un aceite amarillo claro.

3-Propionil-3-ciclopenteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (55b)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,54-6,44 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,20 (s, 4H), 2,62 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,3 (CO), 171,8 (2xCO), 142,1 (C), 138,1 (CH), 58,1 (C), 52,1 (2xCH₃), 41,6 (CH₂), 39,1 (CH₂), 31,9 (CH₂), 8,0 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 263 (M⁺+Na, 100), 241 (7), 209 (5), 181 (11), 149 (13), 125 (15). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071; encontrada: 241,1069.

Cicloisomerización del 2-(2-octinil)-2-(2-oxoetil) malonato de dimetilo (54c)

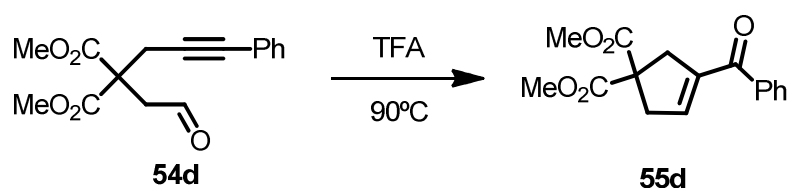


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **54c** (0,12 g, 0,43 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **55c** (0,072 g, 60%) como un aceite amarillo.

3-Hexanoil-3-ciclopenteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (55c)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,52 (s, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,23 (s, 4H), 2,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 197,9 (CO), 171,6 (2xCO), 142,1 (C), 138,1 (CH), 57,8 (C), 52,8 (2xCH₃), 41,4 (CH₂), 38,9 (CH₂), 38,6 (CH₂), 31,2 (CH₂), 23,8 (CH₂), 22,2 (CH₂), 13,7 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 283 (M^{+1} , 100), 251 (26), 223 (38), 191 (9), 125 (16). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₅H₂₃O₅: 283,1579; encontrada: 283,1580.

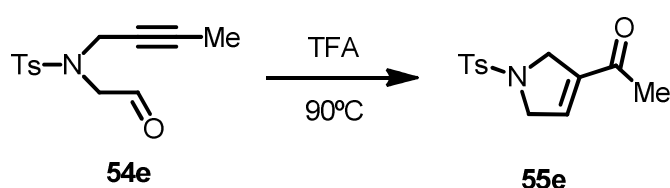
Cicloisomerización del 2-(2-oxoetil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (54d)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **54d** (0,09 g, 0,31 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 4 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **55d** (0,075 g, 83%) como un aceite amarillo oscuro.

3-Benzoil-3-ciclopenteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (55d)

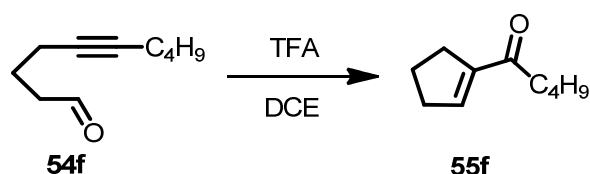
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,72 (dd, *J* = 7,2, 2,9 Hz, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 192,7 (CO), 171,8 (2xCO), 141,7 (CH), 141,2 (C), 138,1 (C), 132,4 (CH), 128,8 (2xCH), 128,2 (2xCH), 58,8 (C), 53,0 (2xCH₃), 41,9 (CH₂), 40,1 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 289 (M⁺+1, 100), 257 (22), 229 (33), 197 (11). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₆H₁₇O₅: 289,1071; encontrada: 289,1071.

Cicloisomerización del N-(2-butilil)-4-metil-N-(2-oxoetil) bencensulfonamida (54e)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **54e** (0,075 g, 0,28 mmol) en TFA (2 mL). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:1) obteniéndose **55e** (0,047 g, 62%) como un aceite amarillo oscuro.

3-acetil-1-tosil-2,5-dihidro-1H-pirrol (55e)

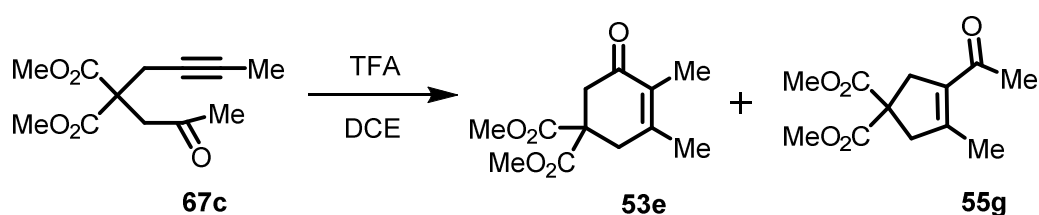
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,1 (CO), 144,3 (C), 140,8 (C), 136,0 (CH), 133,9 (C), 130,3 (2xCH), 127,9 (2xCH), 56,2 (CH₂), 53,7 (CH₂), 26,7 (CH₃), 21,9 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 266 (M⁺+1, 100), 174 (4), 139 (4), 110 (43).

Cicloisomerización del 5-decinal (54f)


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización B, empleando **54f** (0,059 g, 0,39 mmol), dicloroetano (3 mL) y TFA (0,59 mL, 7,76 mmol, 20 eq). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **55f** (0,054 g, 90%) como un aceite incoloro.

1-Ciclopentenil-1-pentanona (55f)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,70 (s, 1H), 2,67-2,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,89 (q, $J = 15,0, 7,7$ Hz, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,39-1,20 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199,1 (CO), 145,0 (C), 143,6 (CH), 39,2 (CH₂), 34,3 (CH₂), 31,0 (CH₂), 27,3 (CH₂), 23,2 (CH₂), 22,9 (CH₂), 14,3 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 153 (M⁺⁺¹, 100), 149 (13), 109 (2). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₀H₁₇O: 153,0302; encontrada: 153,0302.

Cicloisomerización del 2-(2-butinil)-2-(2-oxopropil) malonato de dimetilo (67c)


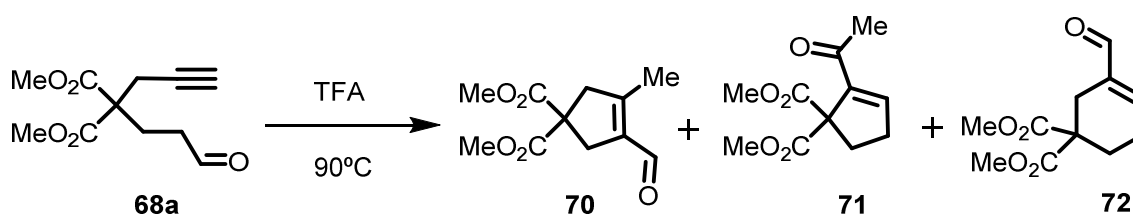
Se siguieron las condiciones A del procedimiento general, empleando **67c** (0,12 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **53e** (0,054 g, 45%) y **55g** (0,025 g, 25%) como aceites incoloros.

3,4-Dimetil-5-oxo-3-ciclohexen-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53e)

Este producto ya fue descrito en la página 150.

3-Acetil-4-metil-3-ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dimetilo (55g)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,73 (s, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 196,8 (CO), 171,8 (2xCO), 150,1 (C), 132,6 (C), 56,4 (C), 53,0 (2xCH₃), 47,8 (CH₂), 41,8 (CH₂), 30,2 (CH₃), 16,3 (CH₃). **EM (IE)**, m/z (% intensidad relativa): 240 (M⁺, 15), 209 (15), 181 (100), 149 (67), 137 (16), 121 (36). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrada: 241,1068.

7.2.3.3. Cicloisomerización de 6-alquinales y alquinonas**Cicloisomerización del 2-(3-oxopropil)-2-(prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (68a)**

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **68a** (0,11 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **70** (0,030 g, 27%), **71** (0,030 g, 27%) y **72** (0,012 g, 11%) como aceites incoloros.

3-Formil-4-metil-3-ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dimetilo (70)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,23 (bs, 4H), 2,14 (bs, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 187,0 (CO), 171,8 (2xCO), 148,6 (CH), 134,9 (C), 56,6 (C), 53,1 (2xCH₃), 47,7 (CH₂), 38,6 (CH₂), 13,8 (CH₃). **EM (IE)**, m/z (% intensidad relativa): 226 (M⁺, 10), 195 (21), 194 (24), 167 (97), 166 (52), 135 (76), 107 (100).

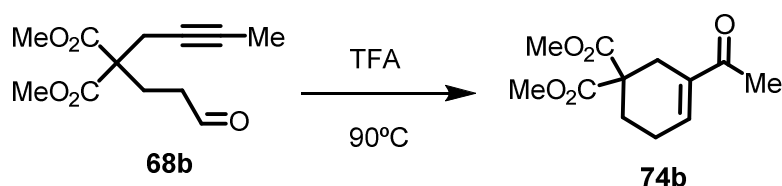
2-Acetil-2-ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dimetilo (71)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,89 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,67-2,61 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,0 (CO), 171,4 (2xCO), 146,7 (CH), 144,8 (C), 65,0 (C), 52,9 (2xCH₃), 35,4 (CH₂), 32,0 (CH₂), 26,8 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 249 (M⁺+Na, 100), 227 (5), 195 (4), 167 (10), 151 (2), 135 (6). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₁H₁₅O₅: 227,0914, encontrada: 227,0915.

3-Formil-3-ciclohexen-1,1-dicarboxilato de dimetilo (72)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 6,85-6,71 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,20 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 192,8 (CO), 171,3 (2xCO), 157,4 (CH), 138,7 (C), 52,8 (2xCH₃), 52,3 (C), 27,3 (CH₂), 27,2 (CH₂), 23,8 (CH₂). **EM (IE)**, m/z (% intensidad relativa): 226 (M⁺, 9), 195 (11), 167 (31), 166 (62), 151 (16), 135 (12), 107 (100).

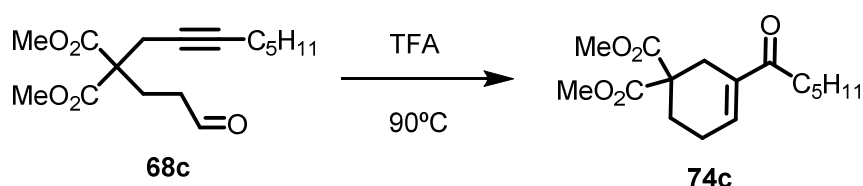
Cicloisomerización del 2-(2-butinil)-2-(3-oxopropil) malonato de dimetilo (68b)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **68b** (0,09 g, 0,38 mmol) en TFA (3 mL). Transcurrida 1 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **74b** (0,057 g, 63%) como aceite amarillo claro.

3-Acetil-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (74b)

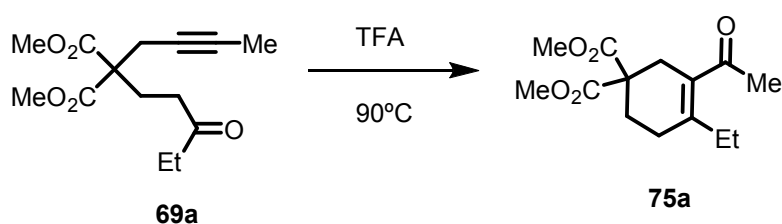
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,88-6,81 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,2 (CO), 171,5 (2xCO), 139,0 (CH), 136,8 (C), 52,7 (C), 52,6 (2xCH₃), 28,6 (CH₂), 26,5 (CH₂), 25,2 (CH₃), 23,3 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 241 (M⁺+1, 65), 209 (100), 181 (72), 149 (20), 121 (49). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071; encontrada: 241,1077.

Cicloisomerización del 2-(2-noninil)-2-(3-oxopropil) malonato de dimetilo (68c)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **68c** (0,16 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurrida 1 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **74c** (0,11 g, 68%) como aceite amarillo.

3-Hexanoil-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (74c)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,87 (s ancho, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,79 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,14 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,0 (CO), 172,0 (2xCO), 138,8 (CH), 136,6 (C), 53,2 (2xCH₃), 53,2 (C), 37,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 29,1 (CH₂), 26,9 (CH₂), 24,9 (CH₂), 23,8 (CH₂), 22,8 (CH₂), 14,3 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 297 (M^{+1} , 57), 265 (100), 237 (48), 221 (52). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₆H₂₅O₅: 297,161702; encontrada: 297,1697.

Cicloisomerización del 2-(2-butilil)-2-(3-oxopentil) malonato de dimetilo (69a)

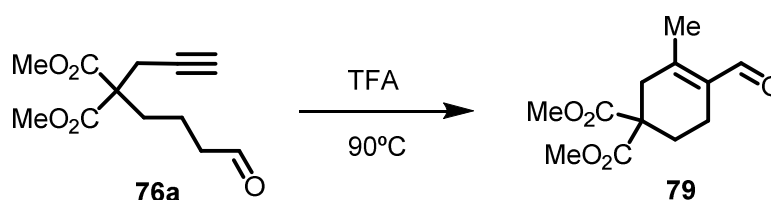
Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **69a** (0,10 g, 0,37 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 18 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **75a** (0,053 g, 53%) como aceite amarillo.

3-Acetil-4-etil-3-ciclohexeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (75a)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,71 (s, 6H), 2,74 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 – 2,16 (m, 2H), 2,15 – 2,10 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 203,2 (CO), 171,5 (2xCO), 144,6 (C), 130,0 (C), 53,0 (C), 52,9 (2xCH₃), 31,7 (CH₂), 29,6 (CH₃), 27,6 (CH₂), 27,3 (CH₂), 27,2 (CH₂), 13,3 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 291 (M⁺+Na, 100), 226 (14), 167 (59), 149 (49), 107 (60). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₄H₂₀NaO₅: 291,1203; encontrada: 291,1204.

7.2.3.4. Cicloisomerización de 7-alquinales y alquinonas

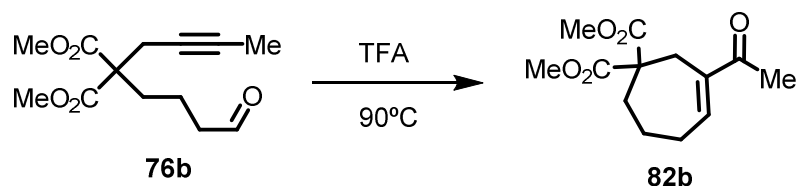
Cicloisomerización del 2-(4-oxobutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (76a)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **76a** (0,12 g, 0,5 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **79** (0,066 g, 55%) como aceite incoloro.

4-Formil-3-metil-3-ciclohexen-1,1-dicarboxilato de dimetilo (79)

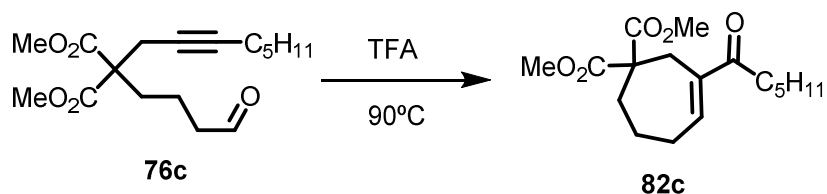
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,23 - 2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 6,2, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 190,1 (CO), 171,3 (2xCO), 152,3 (C), 132,0 (C), 53,0 (C), 52,9 (2xCH₃), 38,6 (CH₂), 26,8 (CH₂), 19,6 (CH₂), 18,1 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 241 (M⁺⁺¹, 56), 240 (5), 209 (33), 181 (100), 179 (15), 165 (21), 153 (12), 121 (10). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₂H₁₇O₅: 241,1071, encontrada: 241,1069.

Cicloisomerización del 2-(2-butinil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (76b)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **76b** (0,10 g, 0,4 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **82b** (0,092 g, 92%) como aceite incoloro.

3-Acetil-3-ciclohepten-1,1-dicarboxilato de dimetilo (82b)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 7,05 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,08 (s, 2H), 2,38 (c, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,7 (CO), 171,6 (2xCO), 145,6 (CH), 140,9 (C), 55,3 (C), 52,6 (2xCH₃), 36,7 (CH₂), 29,4 (CH₂), 28,3 (CH₂), 25,9 (CH₃), 21,3 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 255 (M⁺+1, 75), 223 (100), 207 (12), 195 (79), 163 (16). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₃H₁₈NaO₅: 277,1046, encontrada: 277,1047.

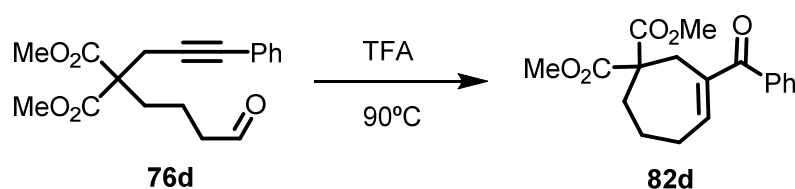
Cicloisomerización del 2-(2-octinil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo (76c)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **76c** (0,15 g, 0,48 mmol) en TFA (3 mL). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **82c** (0,11 g, 74%) como aceite amarillo claro.

3-Hexanoil-3-ciclohepten-1,1-dicarboxilato de dimetilo (82c)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,08 (s, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 8,1, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 200,3 (CO), 171,6 (2xCO), 143,1 (C), 140,6 (CH), 55,0 (C), 52,2 (2xCH₃), 37,0 (CH₂), 36,2 (CH₂), 31,4 (CH₂), 29,5 (CH₂), 28,2 (CH₂), 24,5 (CH₂), 22,3 (CH₂), 21,3 (CH₂), 13,8 (CH₃). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 311 (M⁺⁺¹, 35), 279 (24), 251 (19). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₇H₂₇O₅: 311,1853; encontrada: 311,1853.

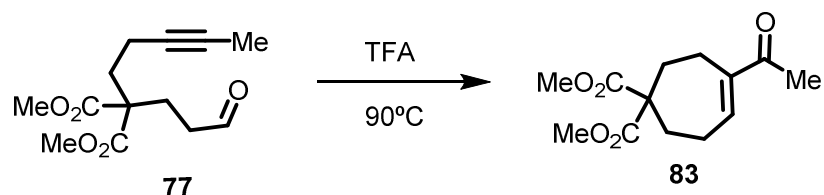
Cicloisomerización del 2-(4-oxobutil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (76d)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **76d** (0,05 g, 0,16 mmol) en TFA (2 mL). Transcurrida 1 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose **82d** (0,028 g, 56%) como aceite amarillo.

3-Benzoil-3-ciclohepteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (82d)

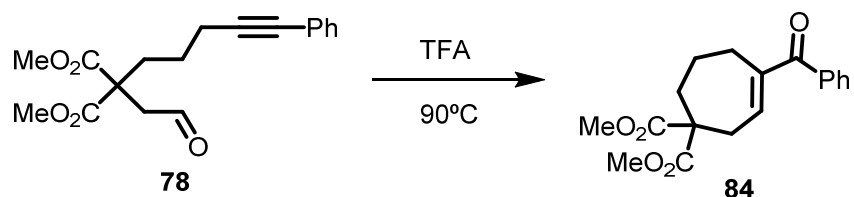
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,76 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,22 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,86–1,77 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,2 (CO), 171,8 (2xCO), 148,2 (CH), 139,8 (C), 137,8 (C), 131,8 (CH), 129,6 (2xCH), 128,1 (2xCH), 55,5 (C), 52,6 (2xCH₃), 36,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 28,4 (CH₂), 21,9 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 317 (M⁺⁺¹, 95), 245 (72), 149 (33). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₈H₂₁O₅: 317,1384; encontrada: 317,1384.

Cicloisomerización del 2-(4-oxobutil)-2-(3-fenil-2-propinil) malonato de dimetilo (77)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A del procedimiento general, empleando **77** (0,1 g, 0,39 mmol) en TFA (3 mL). Transcurrida 1 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **83** (0,074 g, 74%) como aceite amarillo claro.

4-Acetil-4-ciclohepteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (83)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,57– 2,43 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,24–2,14 (m, 4H). **¹³C-RMN, DEPT** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 198,9 (CO), 172,2 (2xCO), 144,6 (C), 143,6 (CH), 57,9 (C), 52,5 (2xCH₃), 30,8 (CH₂), 30,4 (CH₂), 25,4 (CH₃), 24,7 (CH₂), 21,1 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 255 (M⁺+1, 24), 223 (17), 191 (11), 135 (2). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₃H₁₉O₅: 255,1227; encontrada: 255,1227.

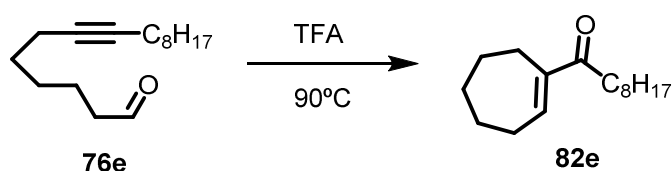
Cicloisomerización del 2-(2-oxoetil)-2-(5-fenil-4-pentinil) malonato de dimetilo (78)

Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **78** (0,07 g, 0,22 mmol) en TFA (2 mL). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **84** (0,041 g, 59%) como aceite incoloro.

4-Benzoil-3-ciclohepteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (84)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,45– 7,37 (m, 2H), 6,55 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,78–1,65 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199,0 (CO), 172,0 (2xCO), 147,9 (CH), 142,3 (C), 139,1 (C), 132,2 (CH), 129,9 (2xCH), 128,5 (2xCH), 56,4 (C), 53,2 (2xCH₃), 37,5 (CH₂), 33,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 22,8 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 317 (M⁺+1, 100), 285 (94), 253 (67), 197 (16). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₈H₂₁O₅: 317,1384; encontrada: 317,1374.

Cicloisomerización del 7-hexadecinal (76e)

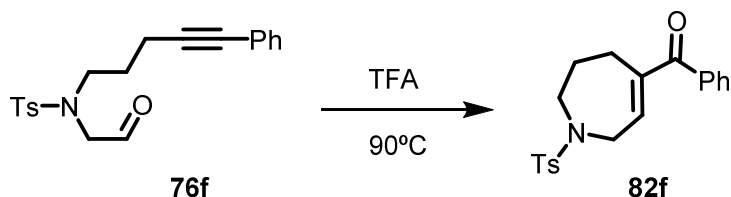


Se siguieron las condiciones de cicloisomerización B, empleando **76e** (0,06 g, 0,22 mmol), dicloroetano (3 mL) y TFA (0,60 mL, 7,86 mmol, 20 eq). Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Et₂O/hex 1:9) obteniéndose **82e** (0,046 g, 77%) como aceite incoloro.

1-Cicloheptenil-1-nonanona (82e)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,02 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 12H), 0,88-0,77 (m, 5H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,8 (CO), 146,2 (C), 143,9 (CH), 37,2 (CH₂), 32,3 (CH₂) 31,8 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,0 (CH₂), 26,1 (CH₂), 25,8 (CH₂), 25,6 (CH₂), 25,2 (CH₂), 22,6 (CH₂), 14,0 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 237 (M⁺+1, 100), 177 (10), 167 (13), 158 (11), 149 (17). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₆H₂₉O: 237,3199; encontrada: 237,2202.

Cicloisomerización del 4-metil-N-(2-oxoetil)-N-(5-fenil-4-pentinil) bencenosulfonamida (76f)



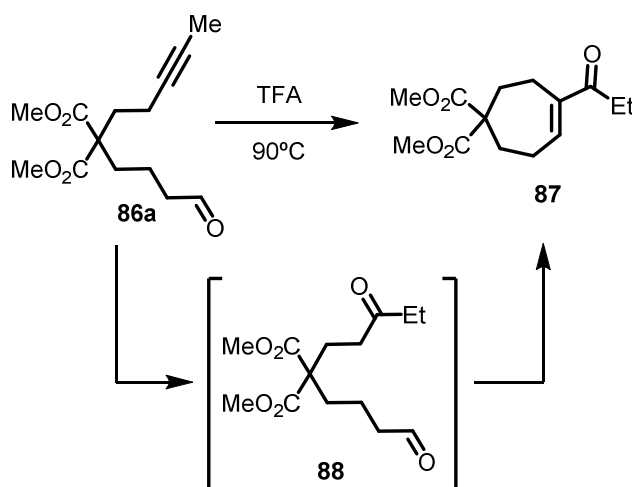
Se siguieron las condiciones de cicloisomerización B, empleando **76f** (0,06 g, 0,28 mmol), dicloroetano (3 mL) y TFA (0,43 mL, 5,62 mmol, 20 eq). Transcurridas 7 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **82f** (0,03 g, 51%) como aceite amarillo.

4-benzoil-1-tosil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepina (82f)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,38 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,70 – 2,64 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,90 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 197,8 (CHO), 144,4 (C), 143,5 (C), 139,6 (CH), 137,7 (C), 136,2 (C), 132,1 (CH), 129,8 (2xCH), 129,5 (2xCH), 128,3 (2xCH), 127,2 (2xCH), 49,9 (CH₂), 46,1 (CH₂), 26,4 (CH₂), 25,9 (CH₂), 21,6 (CH₃). **MS (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 356 ($M^{+}+1$, 72), 201 (65), 185 (100), 155 (71), 105 (53), 96 (57). **HRMS (ESI)** calculada C₂₀H₂₂NO₃S: 356,1308, encontrada: 356,1315.

7.2.3.5. Cicloisomerización de 8-alquinales

Cicloisomerización del 2-(4-oxobutil)-2-(3-pentil) malonato de dimetilo (86a)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A, empleando **86a** (0,1 g, 0,37 mmol) y TFA (3 mL). Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **87** (0,023 g, 23%) y **88** (0,024 g, 23%). El calentamiento de **88** en las mismas condiciones dio lugar a **87** (0,047 g, 47%) como un aceite amarillo.

4-Propionil-4-ciclohepteno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**87**)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,07 (s, 2H), 2,67 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,8 (CO), 172,0 (2xC), 144,6 (CH), 140,5 (C), 55,3 (C), 52,7 (2xCH₃), 36,6 (CH₂), 30,6 (CH₂), 30,0 (CH₂), 28,5 (CH₂), 21,5 (CH₂), 9,2 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 291 (M⁺+Na, 100), 209 (48), 177 (84), 149 (98), 131 (16). **HRMS (ESI)** calculada para C₁₄H₂₀NaO₅: 291,1207; encontrada: 291,1203.

2-(4-Oxobutil)-2-(4-oxopentil) malonato de dimetilo (**88**)

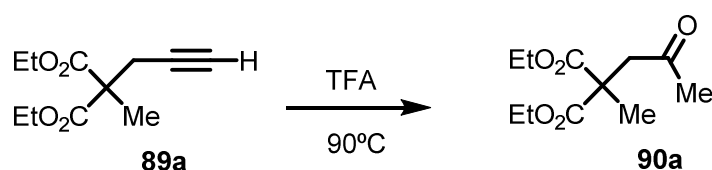
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,76 – 9,73 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 2,49 – 2,36 (m, 6H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **¹³C-RMN**,

DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 210,1 (CO), 201,7 (CHO), 171,7 (2xCO), 56,8 (C), 52,7 (2xCH₃), 37,3 (CH₂), 36,1 (CH₂), 33,7 (CH₂), 32,8 (CH₂), 26,7 (CH₂), 19,4 (CH₂), 7,9 (CH₃).

7.2.4. Estudio del mecanismo de la reacción

7.2.4.1. Hidratación del alquino

Hidratación del 2-metil-2-(2-propinil) malonato de dietilo (89a)

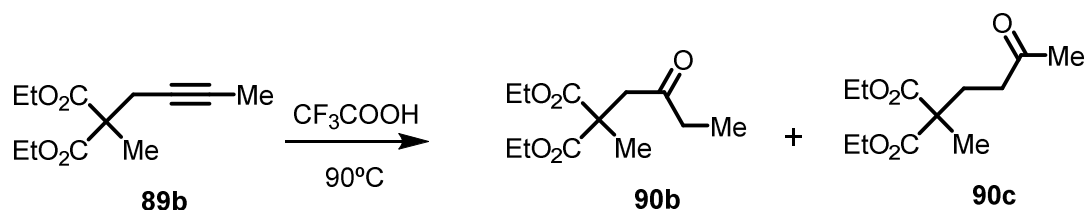


En este estudio se emplearon las mismas condiciones que en la reacción de cicloisomerización A, **89a** (0,2 g, 0,87 mmol) y TFA (3 mL). Transcurridas 16 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **90a** (0,075 g, 35%) como un aceite amarillo.

2-Metil-2-(2-oxopropil) malonato de dimetilo (90a)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,16 (c, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 206,1 (CO), 171,7 (2xCO), 61,9 (2xCH₂), 51,6 (C), 48,8 (CH₂), 30,4 (CH₃), 20,5 (CH₃), 13,9 (2 x CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 253 (M⁺+Na, 55), 225 (35), 157 (4), 111 (100), 87 (10). **HRMS (ESI)** calculada para C₁₁H₁₈NaO₅: 253,1046, encontrada: 253,1046.

Hidratación del 2-(2-butinil)-2-metil-malonato de dietilo (89b)



Se siguieron las condiciones de cicloisomerización A del procedimiento general, empleando **89b** (0,11 g, 0,48 mmol) y TFA (3 mL). Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y GC-MS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **90b** (0,045 g, 38%) y **90c** (0,029 g, 25%) como aceites amarillos.

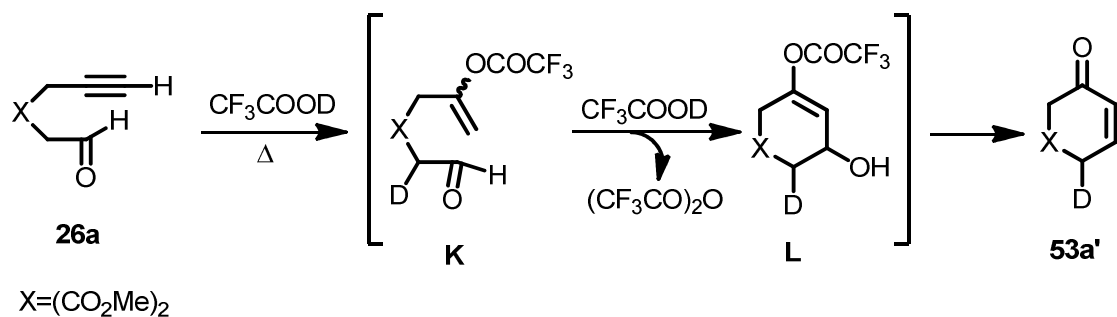
2-Metil-2-(2-oxobutil) malonato de dietilo (90b)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,43 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-RMN}$, DEPT** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 208,8 (CO), 171,9 (2xCO), 61,9 (2x CH_2), 51,6 (C), 47,6 (CH_2), 36,4 (CH_2), 20,6 (CH_3), 13,9 (2x CH_3), 7,7 (CH_3). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 245 (M^{++1} , 13), 200 (11), 199 (100), 171 (6).

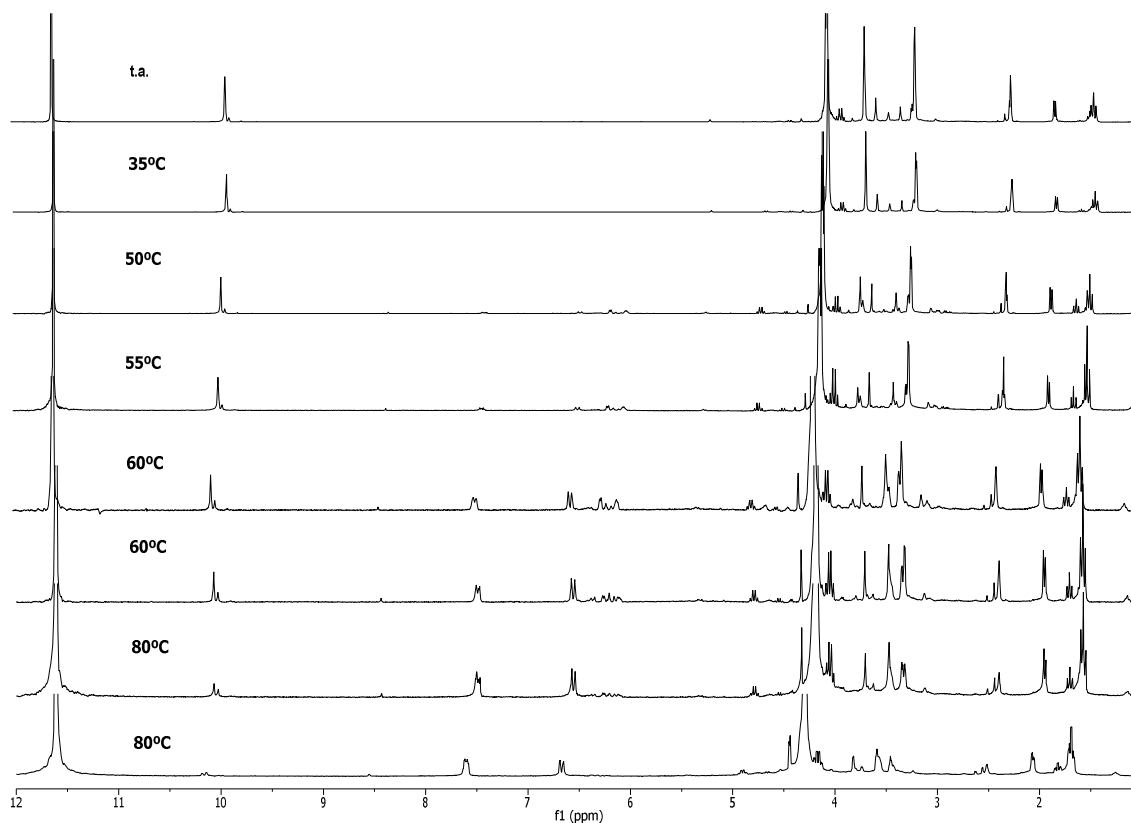
2-Metil-2-(3-oxobutil) malonato de dietilo (90c)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,16 (c, $J = 7,5$ Hz, 4H), 2,55 – 2,46 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,13 – 2,07 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C-RMN}$, DEPT** (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 208,9 (CO), 172,2 (2xCO), 61,6 (2x CH_2), 52,9 (C), 39,0 (CH_2), 30,0 (CH_2), 29,4 (CH_3), 20,5 (CH_3), 14,1 (CH_3). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 267 ($\text{M}^{++\text{Na}}$, 100), 239 (34), 125 (54), 97 (20). **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$: 267,1202, encontrada: 267,1203.

7.2.4.2. Ciclación en ácido trifluoroacético deuterado

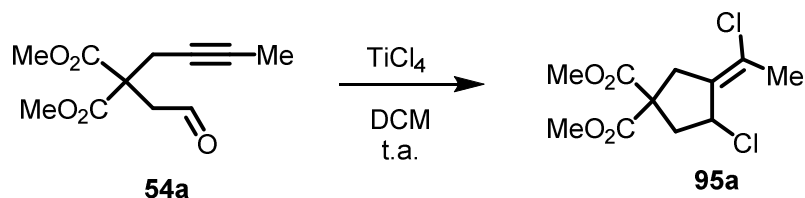


En un tubo de RMN seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **26a** (0,015 g, 0,07 mmol) en TFA deuterado (0,7 mL) que se agitó a t.a. A continuación se llevó a cabo una monitorización de la reacción mediante ¹H-RMN con aumentos de temperatura para observar la evolución de la reacción. El estudio se comenzó a 35 °C y fue necesario elevar la temperatura hasta 80°C para ver una conversión completa (ver secuencia de espectros).



7.2.5. Carbociclaciones en presencia de $TiCl_4$

Carbociclación del 2-(2-butilinil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**54a**)

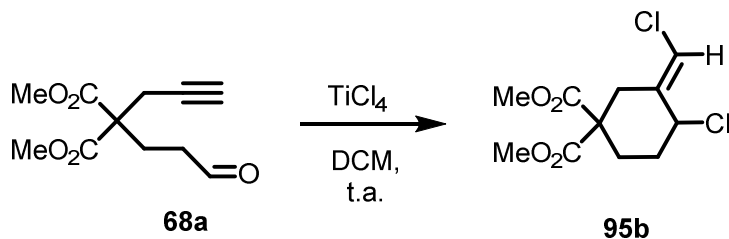


En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **54a** (0,11 g, 0,48 mmol) en diclorometano (3 mL). A continuación, se añadió una disolución de $TiCl_4$ (1M en diclorometano) (0,97 mL, 0,97 mmol, 2 eq) manteniendo la agitación a t.a. Transcurridas 2 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **95a** (0,058 g, 43%) como un aceite amarillo.

(4E)-3-Cloro-4-(1-cloroetiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**95a**)

¹H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 16,0, 6,3$ Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,20 (t, $J = 2,2$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171,4 (CO), 171,0 (CO), 135,8 (C), 131,0 (C), 58,6 (CH), 58,5 (C), 53,3 (CH₃), 53,2 (CH₃), 45,3 (CH₂), 38,7 (CH₂), 23,4 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 281 (M^{+1} , 7), 245 (46), 187 (33), 185 (100), 177 (25), 73 (48), 71 (34).

Carbociclación de 2-(3-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**68a**)



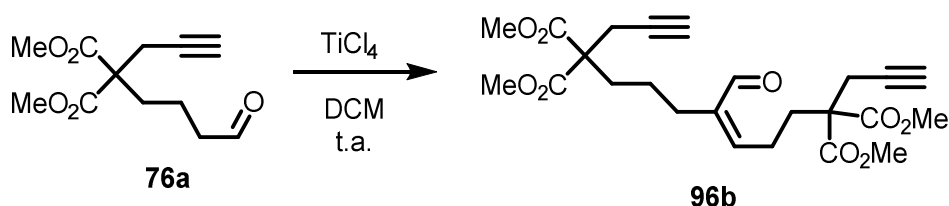
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **68a** (0,05 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 mL). A continuación, se añadió una disolución de $TiCl_4$ (1M en diclorometano) (0,42 mL, 0,42 mmol, 2 eq) manteniendo la agitación a t.a. Transcurridas 3 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se

concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **95b** (0,02 g, 24%) como un aceite amarillo claro.

(E)-4-cloro-3-(clorometilen)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**95b**)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 14,3, 1,5 Hz, 1H), 2,42 – 2,23 (m, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171,2 (CO), 170,5 (CO), 136,3 (C), 118,0 (CH), 60,4 (CH), 55,3 (C), 53,1 (CH₃), 52,8 (CH₃), 32,6 (CH₂), 28,9 (CH₂), 26,1 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 281 (M⁺⁺, 50), 245 (53), 213 (76), 206 (54), 186 (37), 184 (100), 150 (23).

Carbociclación del 2-(3-oxopropil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (76a)



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **76a** (0,05 g, 0,21 mmol) en diclorometano (2 mL). A continuación, se añadió una disolución de TiCl₄ (1M en diclorometano) (0,42 mL, 0,42 mmol, 2 eq) manteniendo la agitación a t.a. Transcurridas 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose **96b** (0,026 g, 54%) como un aceite amarillo.

(7Z)-8-Formil-7-pentadecen-1,14-diino-4,4,12,12-tetracarboxilato de tetrametilo (**96b**)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 9,34 (s, 1H), 6,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,74 (s, 6H), 2,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 2,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 2,42 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,22 – 1,94 (m, 8H), 1,51 – 1,34 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,2 (CHO), 170,5 (2xCO), 170,4 (2xCO), 154,2 (CH), 142,9 (C), 78,74 (C), 78,7 (C), 71,8 (CH), 71,7 (CH), 56,8 (C), 56,8 (C), 53,0 (2xCH₃), 53,0 (2xCH₃), 32,0 (CH₂), 31,0 (CH₂), 28,8 (CH₂), 23,4 (CH₂), 23,1 (CH₂),

22,9 (CH₂), 18,9 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 463 (M⁺⁺1, 100), 464 (25), 431 (18), 413 (9).

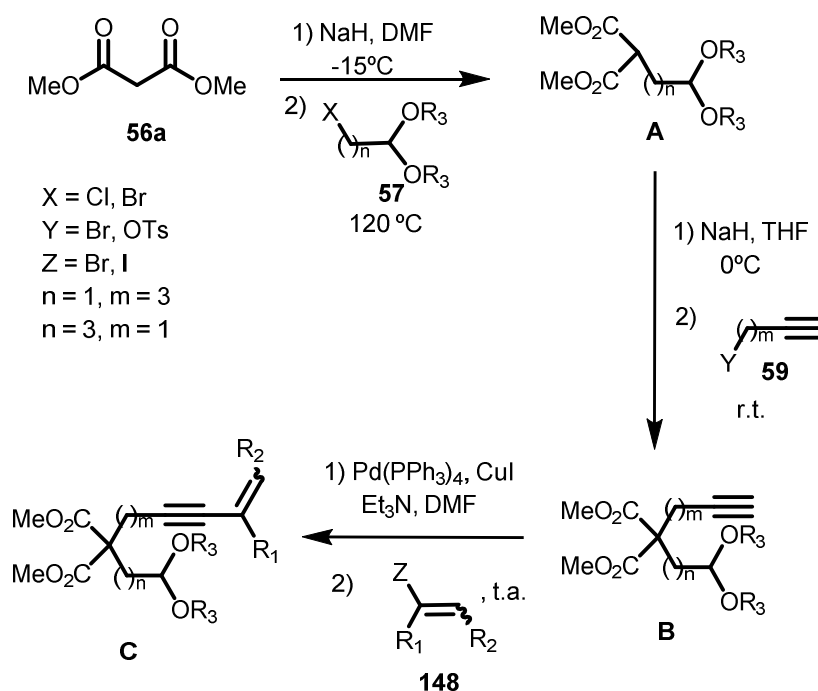
8. Parte Experimental II

8.1. Formación de hidroazulenonas por reacción tándem de cicloisomerización / ciclación de Nazarov de eninacetales promovida por ácidos de Brønsted

8.1.1. Preparación de los sustratos de partida

8.1.1.1. Procedimientos generales

La mayoría de los eninacetales fueron sintetizados mediante una secuencia de doble alquilación del malonato de dimetilo seguida de un acoplamiento de Sonogashira con el haloalqueno apropiado. A continuación se describe el procedimiento general empleado en distintas etapas.



Primera alquilación del malonato de dimetilo⁹⁴

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión de hidruro sódico (1,1 eq.) en DMF (0,25 M) a -15°C . A continuación se adicionó gota a gota el malonato de dimetilo (**56a**, 1,0 eq) durante 10 min, observándose la formación de gran cantidad de burbujas (desprendimiento de H_2). La mezcla resultante se agitó a -15°C durante 1h y, a continuación, se añadió el bromoacetal **57** (1,1 eq) correspondiente. Tras calentar la mezcla

resultante a 120°C durante 12 horas se dejó que alcanzase temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano como eluyente para obtener los acetales **A** correspondientes.

Segunda alquilación del malonato de dimetilo⁹⁴

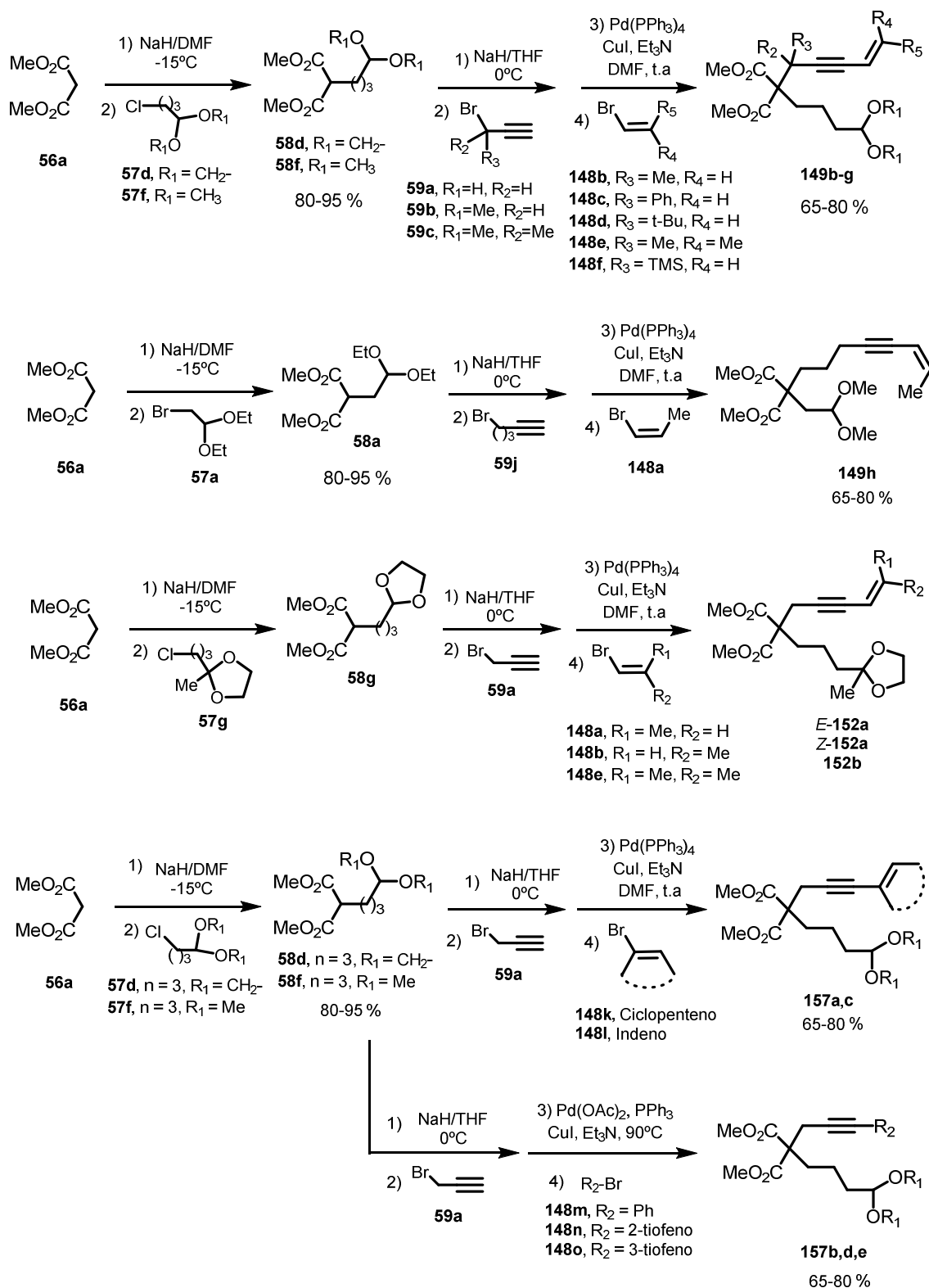
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión de hidruro sodico (1,2 eq.) en THF (0,25 M) a 0°C. A continuación se adicionó gota a gota el acetal **A** (1 eq.) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación se añadió el alquino correspondiente **59** (1,5 eq) y la mezcla resultante se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano como eluyente para obtener los alquinales **B** correspondientes.

Acoplamiento de Sonogashira⁹⁵

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una suspensión de Pd(PPh₃)₄ (0,4 – 0,08 eq) y CuI (0,08 – 0,016 eq) en Et₃N (0,15 M) a t.a. A continuación se añadió una disolución del acetal **B** (1,0 eq) en DMF (0,5 M) y el haloalqueno **148** (1,5 – 2,0 eq) correspondiente manteniendo la mezcla con agitación a t.a. durante 12h hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexano como eluyente para obtener los alquinales **C** correspondientes.

⁹⁵ a) Sonogashira, K. *J. Organometal. Chem.* **2002**, 653, 46. b) Gómez, A. M., Pedregosa, A., Barrio, A., Valverde, S., López, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6307.

8.1.1.2. Síntesis de los eninacetales 149a-h, 152a-b, 154a-f y 157a,b

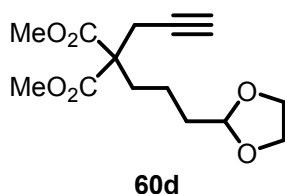


Síntesis del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(2-propinil)malonato de dimetilo 60d y 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(2-propinil)malonato de dimetilo 60e

Síntesis del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(2-propinil)malonato de dimetilo (60d)

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (1,0 g, 25,0 mmol, 1,1 eq), DMF (90 mL), malonato de dimetilo (**56a**, 3,0 g, 22,7 mmol, 1,0 eq) y 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano (**57g**, 3,29 mL, 25,0 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil) malonato de dimetilo (**58g**, 5,0 g, 89%) como un aceite amarillo claro.

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **58g** (3,5 g, 14,2 mmol, 1,0 eq), NaH (0,68 g, 17,0 mmol, 1,2 eq), THF (50 mL) y el bromuro propargílico (**59a**, 2,3 mL, 21,3 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil)-2-(2-propin-1-il) malonato de dimetilo (**60d**, 3,4 g, 84%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,99 – 3,77 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 2,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,38 – 1,19 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 104,2 (CH), 78,9 (C), 71,5 (CH), 65,0 (2xCH₂), 57,0 (C), 52,9 (2xCH₃), 34,0 (CH₂), 32,1 (CH₂), 22,9 (CH₂), 18,6 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 307 (M⁺ + Na, 100), 235 (12), 196 (21), 163 (18). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₄H₂₀NaO₆: 307,1145; encontrada: 307,1152.

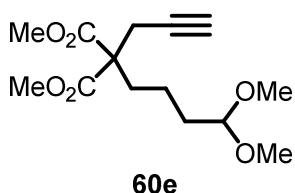
Síntesis del 2-(4, 4-dimetoxibutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (60e)

El malonato derivado **58f** fue preparado adaptando un procedimiento descrito en la literatura.⁹⁶ En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **58g** (1,0 g, 4,0 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 mL) a t.a. A continuación se añadió PPTs (0,25 g, 1,0 mmol, 0,25 eq) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 8 h hasta la desaparición de la sustancia

⁹⁶ Hayashi, Y., Urushima, T., Yasui, Y., Ishikawa, H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2966..

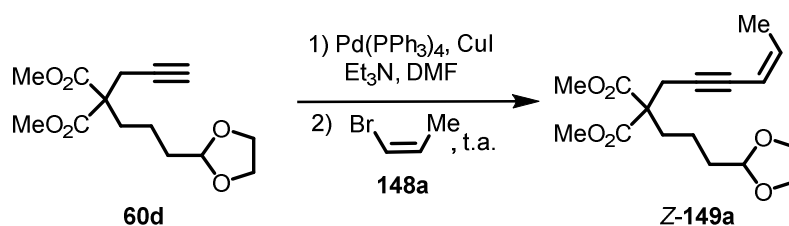
de partida (ccf). Una vez finalizada la reacción, se llevó a t.a., se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y la mezcla resultante se extrajo con CHCl₃ (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo⁹⁷ como un aceite amarillo claro (**58f**, 0,8 g, 80%).

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **58f** (0,77 g, 3,1 mmol, 1,0 eq), NaH (0,15 g, 3,73 mmol, 1,2 eq), THF (25 mL) y el bromuro propargílico (**59a**, 0,5 mL, 4,6 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**60e**, 0,64 g, 72%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,35 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,29 (s, 6H), 2,82 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 104,2 (CH), 78,9 (C), 71,5 (CH), 57,0 (C), 53,0 (2xCH₃), 52,9 (2xCH₃), 32,8 (CH₂), 31,9 (CH₂), 22,9 (CH₂), 19,3 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 309 (M⁺ + Na, 100), 163 (40), 135 (42), 103 (39). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₄H₂₂NaO₆: 309,1304; encontrada: 309,1309.

Síntesis del (Z)- 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (Z-149a)



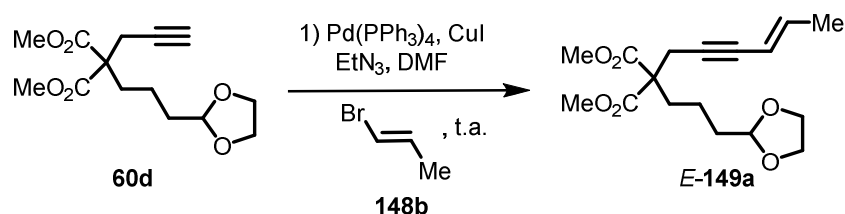
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (1,0 g, 3,5 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,162 g, 0,14 mmol, 0,04 eq), CuI (0,05 g, 0,28 mmol, 0,08 eq), trietilamina (16 ml), DMF (6 mL) y *cis*-1-bromopropeno (**148a**, 0,45 mL, 5,28 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (Z)-2-(1,3-

⁹⁷ Paz, M., de la Torre, M. C., Sierra, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2189..

dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo como un aceite amarillo (**Z-149a**, 0,89 g, 78%).

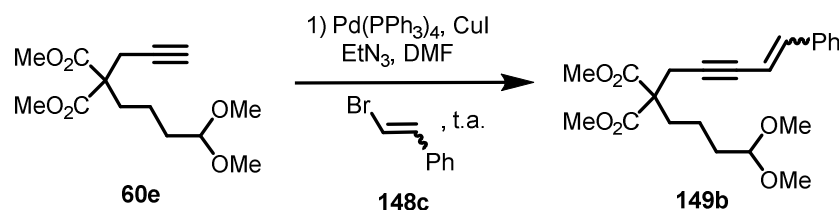
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,91 (dc, *J* = 10,8, 6,8 Hz, 1H), 5,41 (dc, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,14 – 2,07 (m, 2H), 1,81 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,29 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0 (2xCO), 138,3 (CH), 110,0 (CH), 104,2 (CH), 88,7 (C), 80,1 (C), 65,0 (2xCH₂), 57,4 (C), 52,8 (2xCH₃), 34,0 (CH₂), 32,2 (CH₂), 24,1 (CH₂), 18,7 (CH₂), 15,9 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 325 (M⁺ + 1, 100), 245 (32), 293 (15), 281 (10), 149 (16). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₇H₂₄O₆: 325,1660; encontrada: 325,1646.

Síntesis de (*E*)-2-(3-(1, 3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (*E*-149a)



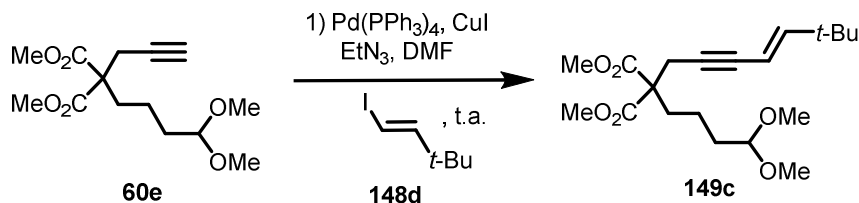
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,3 g, 1,1 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,048 g, 0,042 mmol, 0,04 eq), CuI (0,016 g, 0,84 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 ml), DMF (3 mL) y el *trans*-1-bromopropeno (**148b**, 0,135 mL, 1,58 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*E*)-2-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**E-149a**, 0,27 g, 72%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,04 (dc, *J* = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 5,40 (dc, *J* = 15,8, 1,8 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,73 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 3H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0 (2xCO), 139,5 (CH), 110,8 (CH), 104,3 (CH), 82,3 (C), 82,2 (C), 65,1 (2xCH₂), 57,5 (C), 52,9 (2xCH₃), 34,1 (CH₂), 32,3 (CH₂), 23,9 (CH₂), 18,8 (CH₂), 18,7 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 325 (M⁺ + 1, 100), 241 (19), 176 (10), 105 (9). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₇H₂₄O₆: 325,1660; encontrada: 325,1646.

Síntesis de 2-(4, 4-dimetoxibutil)-2-(5-fenil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (149b)

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,114 g, 0,4 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,018 g, 0,016 mmol, 0,04 eq), CuI (0,006 g, 0,032 mmol, 0,08 eq), trietilamina (4 ml), DMF (2 mL) y el (2-bromovinil)benceno (**148c**, 0,08 ml, 0,6 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5-fenil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**149b**, 0,16 g, 68%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,32 – 7,18 (m, 5H), 6,80 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,0 (dt, *J* = 16,3, 2,1 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,25 (s, 6H), 2,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170,6 (2xCO), 141,0 (CH), 136,2 (C), 128,6 (2xCH), 128,4 (CH), 126,1 (2xCH), 108,0 (CH), 104,1 (CH), 86,4 (C), 82,5 (C), 57,2 (C), 52,7 (2xCH₃), 52,7 (2xCH₃), 32,6 (CH₂), 31,9 (CH₂), 23,9 (CH₂), 19,2 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 411 (M⁺ + Na, 100), 357 (25), 325 (2). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₂₂H₂₈NaO₆: 411,1781; encontrada: 411,1778.

Síntesis de (E)-2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(6,6-dimetil-4-hepten-2-inil) malonato de dimetilo (149c)

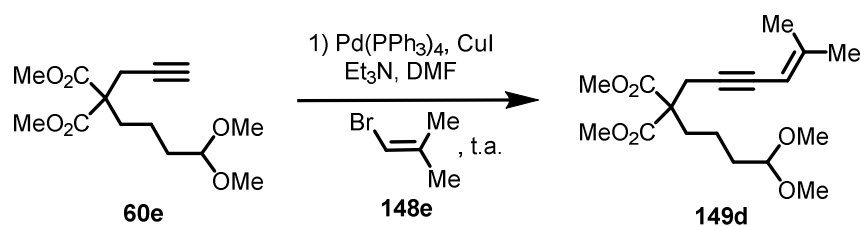
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,4 g, 1,4 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,065 g, 0,056 mmol, 0,04 equiv), CuI (0,021 g, 0,11 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 ml), DMF (3 mL) y el (E)-1-yodo-3,3-dimetil-1-buteno⁹⁸ (**148d**, 0,55 g, 2,8

⁹⁸ Kiehl, A., Eberhardt, A., Müllen, K. *Liebigs Ann.* **1995**, 223..

mmol, 2 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*E*)-2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(6,6-dimetil-4-hepten-2-inil) malonato de dimetilo (**149c**, 0,42 g, 85%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,06 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,31 (dt, *J* = 16,2, 2,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,30 (s, 6H), 2,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,30 – 1,19 (m, 2H), 1,00 (s, 9H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0 (2xCO), 154,8 (CH), 105,0 (CH), 104,4 (CH), 82,8 (C), 82,5 (C), 57,4 (C), 53,0 (2xCH₃), 52,9 (2xCH₃), 34,0 (C), 32,9 (CH₂), 32,1 (CH₂), 29,2 (3xCH₃), 23,9 (CH₂), 19,5 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 391 (M⁺ + Na, 100), 381 (3), 353 (5), 337 (6), 304 (4). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₂₀H₃₂NaO₆: 391,2095; encontrada: 391,2091.

Síntesis de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**149d**)

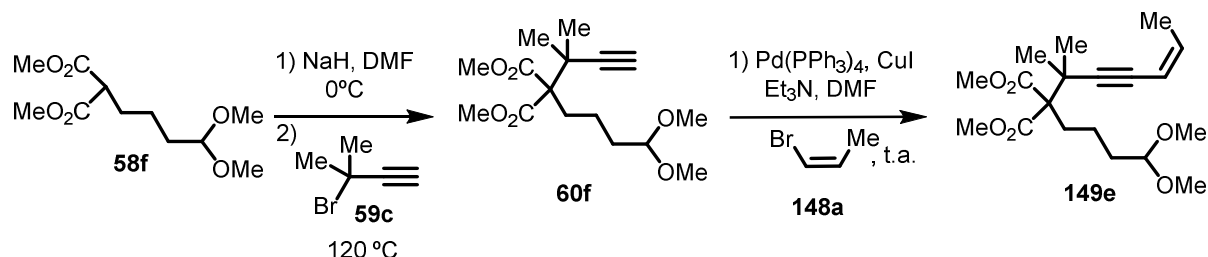


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,3 g, 1,05 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,04 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,08 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 ml), DMF (3 mL) y el 1-bromo-2-metil-1-propeno (**148e**, 0,21 g, 1,6 mmol, 1,5 equiv). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**149d**, 0,1 g, 28%) como un aceite marrón claro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,12 (s, 1H), 4,29 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,24 (s, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,62 – 1,51 (m, 2H), 1,25 – 1,11 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0 (2xCO), 148,2 (C), 105,2 (CH), 104,3 (CH), 85,8 (C), 81,5 (C), 57,4 (C), 52,9 (2xCH₃), 52,9 (2xCH₃), 32,8 (CH₂), 32,1 (CH₂), 24,8 (CH₃), 24,0 (CH₂), 20,9 (CH₃), 19,4 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 341 (M⁺+1,

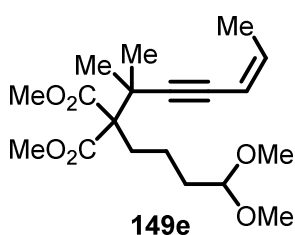
100), 307 (46), 303 (40), 281 (68). **EMAR (ESI)** m/z calculado para $C_{18}H_{28}O_6$: 341,1859; encontrada: 341,1536.

Síntesis de (Z)-2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(1,1-dimetil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (149e)



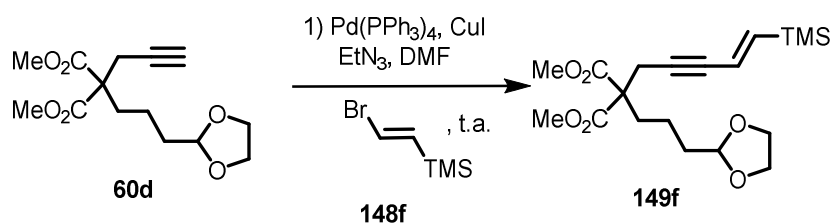
Se modificó el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo: sobre una suspensión de NaH (0,1 g, 2,34 mmol, 1,3 eq) en DMF (5 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota **58f** (0,45g, 1,8 mmol, 1,0 eq) durante 10 min manteniendo la agitación a t.a. durante 40 minutos. A continuación, se adicionó el 3-bromo-3-metil-1-butino (**59c**, 0,3 ml, 2,7 mmol, 1,5 eq) y se calentó la mezcla a 120 °C durante 12 h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió H₂O (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(1,1-dimetil-2-propinil) malonato de dimetilo (**60f**, 0,32 g, 56%) como un aceite amarillo.

A continuación, se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60f** (0,3 g, 0,96 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,04 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,08 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 ml), DMF (3 mL) y el *cis*-1-bromopropeno (**148a**, 0,122 g, 1,44 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (Z)-2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(1,1-dimetil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**149e**, 0,120 g, 35%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,92 – 5,76 (dc, *J* = 10,7, 6,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,25 (s, 6H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,80 (dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,36 – 1,29 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 137,5 (CH), 110,4 (CH), 104,4 (CH), 99,5 (C), 79,1 (C), 64,7 (C), 52,8 (2xCH₃), 52,0 (2xCH₃), 38,1 (C), 33,3 (CH₂), 33,1 (CH₂), 27,3 (2xCH₃), 21,5 (CH₂), 15,9 (CH₃). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 377 (M⁺ + Na, 100), 353 (2), 291 (1). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₉H₃₀O₆: 377,1932; encontrada: 377,1935.

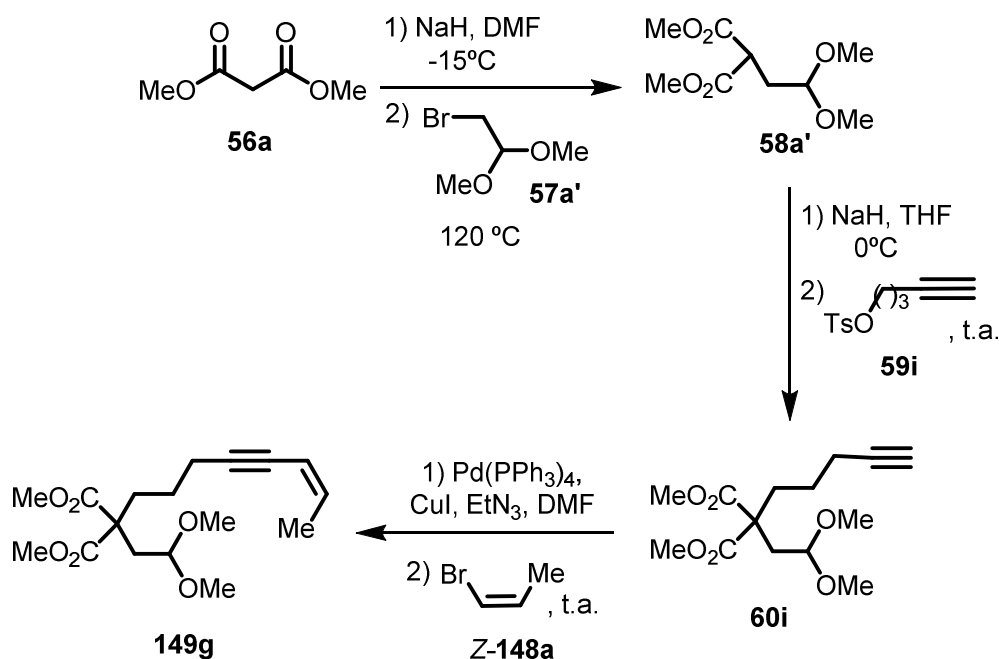
Síntesis de (E)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (149f)



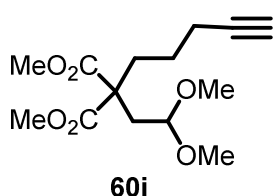
Se siguió el procedimiento general para acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,4 g, 1,4 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,058 mmol, 0,04 eq), CuI (0,022 g, 0,115 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 ml), DMF (3 mL) y (E)-2-bromovinil)trimetilsilano (aprox. 90% trans) (**148f**, 0,33 mL, 2,16 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose dimetil 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil)malonato de dimetilo (**149f**, 0,3 g, 55%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,25 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,77 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,09 – 1,92 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 2H), 0 (s, 9H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170,6 (2xCO), 144,8 (CH), 123,3 (CH), 103,9 (CH), 84,5 (C), 83,7 (C), 64,8 (2xCH₂), 57,1 (C), 52,6 (2xCH₃), 33,8 (CH₂), 31,9 (CH₂), 23,6 (CH₂), 18,5 (CH₂), -1,7 (3xCH₃).

Síntesis de (Z)-2-(2,2-dimetoxietil)-2-(6-octen-4-inil) malonato de dimetilo (Z-149g)



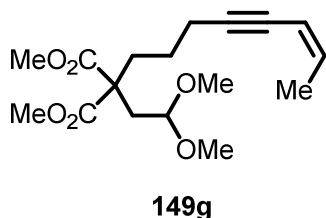
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **58a'** (1,4 g, 6,2 mmol, 1,0 eq), NaH (0,37 g, 9,3 mmol, 1,5 eq), THF (30 mL) y 4-pentynil-4-metilbencenosulfonato (**59i**, 3,7 g, 15,6 mmol, 2,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2,2-dimetoxietil)-2-(4-pentynil) malonato de dimetilo (**60i**, 1,0 g, 51 %) como un aceite incoloro.



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,29 (s, 6H), 2,22 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,18 (dd, *J* = 6,9, 2,7 Hz, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171,7 (2xCO), 102,0 (CH), 83,7 (C), 68,9 (C), 55,2 (C), 53,7 (2xCH₃), 52,6 (2xCH₃), 36,1 (CH₂), 32,4 (CH₂), 23,5 (CH₂), 18,7 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 309 (M⁺ + Na, 100), 167 (11), 135 (42), 103 (12). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₄H₂₂NaO₆: 309,1309; encontrada: 309,1319.

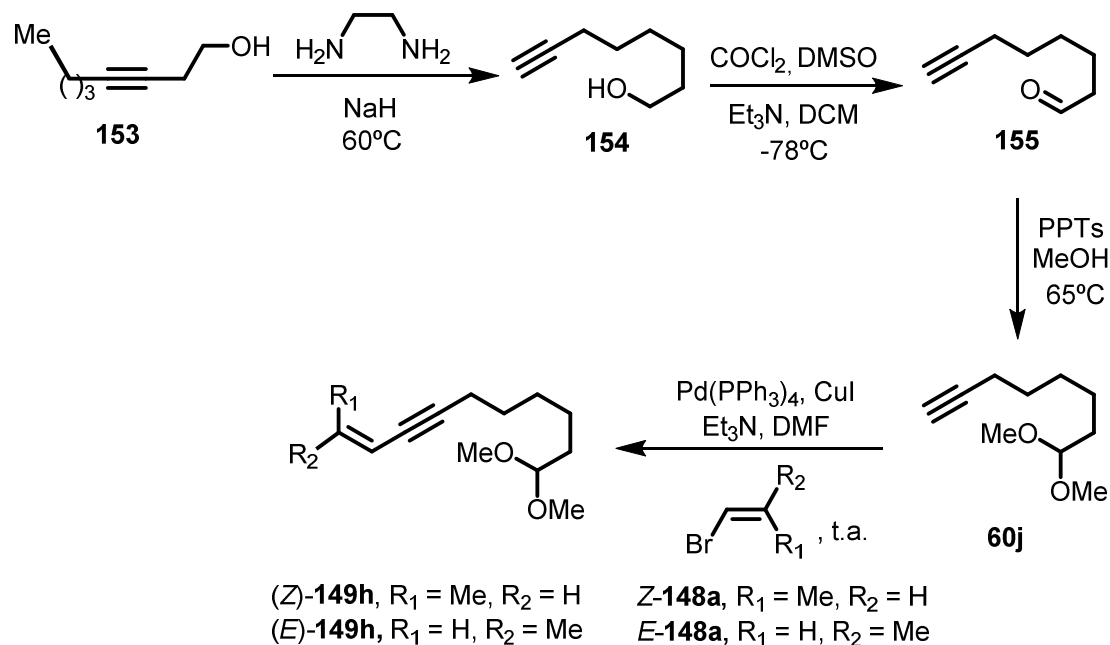
A continuación, se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60i** (0,5 g, 1,7 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,08 g, 0,07 mmol, 0,04 eq), CuI (0,026 g, 0,14 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y (Z)-1-bromopropeno (**148a**, 0,21 mL, 2,5 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (Z)-2-(2,2-dimetoxietil)-2-(6-octen-4-inil) malonato de dimetilo (**149g**, 0,35 g, 63%) como un aceite amarillo.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,94 – 5,78 (m, 1H), 5,45 – 5,38 (m, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,28 (s, 6H), 2,38 – 2,29 (m, 2H), 2,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 3H), 1,46 – 1,33 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,7 (2xCO), 137,3 (CH), 110,3 (CH), 102,0 (CH), 93,8 (C), 77,8 (C), 55,2 (C), 53,7 (2xCH₃), 52,5 (2xCH₃), 36,0 (CH₂), 32,5 (CH₂), 23,9 (CH₂), 19,8 (CH₂), 15,8 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 349 (M⁺+Na, 100), 295 (90), 263 (4). **EMAR (ESI)** *m/z* calculado para C₁₇H₂₆O₆Na: 349,1610; encontrada: 349,1622.

Síntesis de (Z)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino (Z-149h) y (E)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino (E-149h)



El alcohol **154** se sintetizó empleando un procedimiento descrito previamente en la bibliografía:⁹⁹ sobre un matraz bajo argón con 1,2-etilendiamina anhidra (30 mL) a 0 °C se añadió NaH (2,54 g, 63,4 mmol, 4,0 eq) en una porción. La mezcla resultante se calentó

⁹⁹ Coutrot, F., Busseron, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4784.

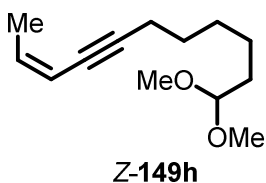
lentamente a 60°C y se agitó durante 1h a esta temperatura. A continuación, la mezcla de color azul oscuro obtenida se enfrió a 45 °C y se añadió el 3-octinol (**153**, 2,0 g, 15,85 mmol, 1,0 eq) gota a gota. La mezcla se agitó nuevamente a 60°C durante 1h y después se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó lentamente H₂O (50 mL) y Et₂O (50 mL) y sobre esta nueva mezcla se añadió HCl [12M], *muy lentamente* hasta pH = 1. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 1:9) obteniéndose el 7-octinol como un aceite incoloro (**154**, 1,16 g, 58%).

El aldehído **155** se preparó mediante una oxidación de Swern:¹⁰⁰ en un matraz bajo argón se preparó una disolución de cloruro de oxalilo (1,0 mL, 11,9 mmol, 1,3 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) a -78°C. A continuación se adicionó gota a gota una disolución de DMSO (1,5 mL, 21,1 mmol, 2,3 eq) en CH₂Cl₂ (5 mL) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de **154** (1,16 g, 9,2 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a -78°C. Finalmente, se añadió trietilamina (6,40 mL, 46,0 mmol, 5,0 eq) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de CuSO₄ (15 mL) y con salmuera (15 mL) y finalmente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 7-octinal como un aceite incoloro (**155**, 1,05 g, 88%).

El acetal **60j** se sintetizó adaptando un procedimiento descrito previamente en la bibliografía:⁹⁶ en un matraz seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución de **155** (1,0 g, 8 mmol, 1,0 eq) en metanol (40 mL) a t.a. A continuación se añadió PPTs (0,50 g, 2,0 mmol, 0,25 eq) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 8 h hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada la reacción (ccf), se llevó a t.a. y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con CHCl₃ (3x) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 8,8-dimetoxioctino como un aceite incoloro (**60j**, 0,98 g, 72%).

¹⁰⁰ Adams, T.C., Dupont, A.C., Carter, J.P., Kachur, J.F., Guzewska, M.E., Rzeszotarski, W.J., Farmer, S.G., Noronha-Blob, L., Kaiser, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1585.

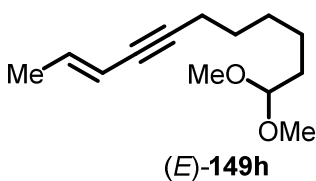
Finalmente, se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60j** (0,5 g, 2,94 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,138, 0,12 mmol, 0,04 eq), CuI (0,05 g, 0,24 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *cis*-1-bromo-1-propeno (**Z-148a**, 0,38 mL, 4,4 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*Z*)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino como un aceite amarillo ((*Z*)-**149h**, 0,4 g, 65%).



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,78 – 5,64 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,19 (m, 8H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 136,5 (CH), 110,7 (CH), 104,4 (CH), 94,7 (C), 77,3 (C), 52,4 (2xCH₃), 32,4 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,8 (CH₂), 24,2 (CH₂), 19,5 (CH₂), 15,6 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 211 (M⁺+1, 100), 354 (3), 353 (11). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₃H₂₂O₂: 211,1059; encontrada: 211,0970.

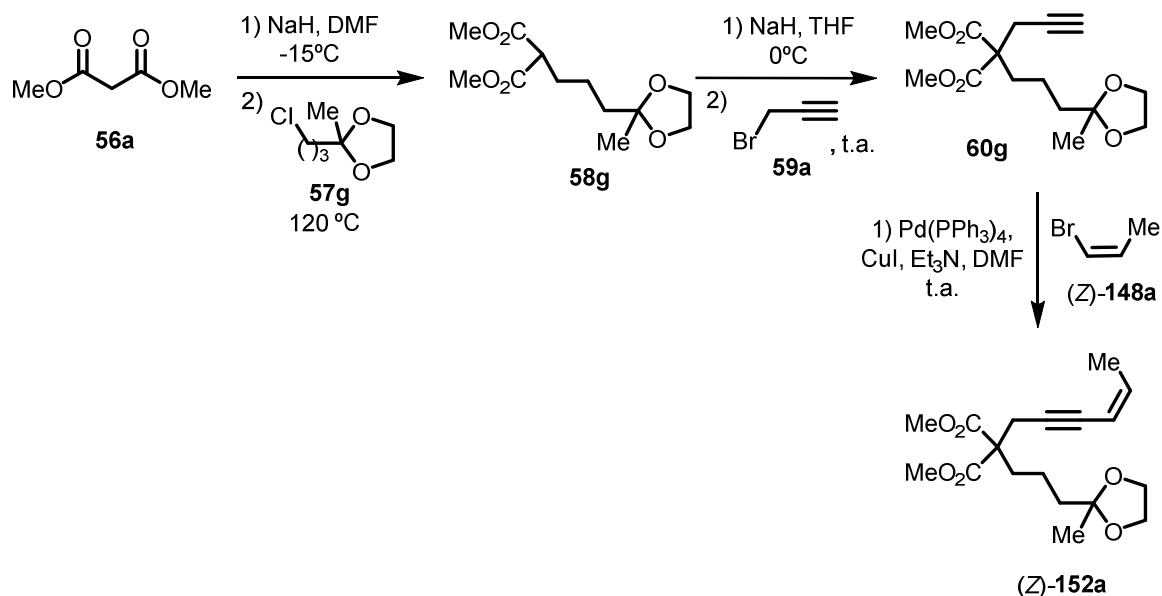
Síntesis de (*E*)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino (**E-149h**)

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60j** (0,5 g, 2,94 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,138, 0,12 mmol, 0,04 eq), CuI (0,05 g, 0,24 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *trans*-1-bromo-1-propeno (**E-148a**, 0,38 mL, 4,4 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*E*)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino ((*E*)-**149h**) como un aceite incoloro (0,25 g, 40%).



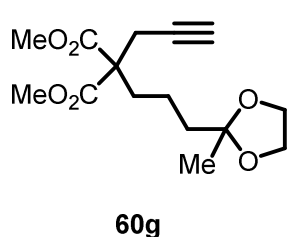
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,05 – 5,88 (m, 1H), 5,41 (dc, *J* = 15,8, 2,0 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 2H), 2,13 (td, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 2H), 1,89 (t, *J* = 2,6 Hz, 2H), 1,69 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 3H), 1,60 – 1,43 (m, 2H), 1,43 – 1,25 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137.87 (CH), 111.15 (CH), 104.46 (CH), 84.48 (C), 79.27 (C), 52.61 (CH₃), 52.60 (CH₃), 32.39 (CH₂), 28.72 (CH₂), 28.57 (CH₂), 24.13 (CH₂), 19.25 (CH₂), 18.33 (CH₃).

Síntesis de (Z)- 2-(4-hexen-2-inil)-2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) propil) malonato de dimetilo (Z-152a)



Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando **56a** (3,0 g, 22,7mmol, 1,0 eq), NaH (1,0 g, 25 mmol, 1,1 eq), DMF (50 mL) y 2-(3-cloropropil)-2-metil-1,3-dioxolano (**57g**, 3,7 mL, 25 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (**58g**, 4,6 g, 78%) como un aceite amarillo claro.

A continuación, se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **58g** (4,6 g, 17,7 mmol, 1,0 eq), NaH (0,85 g, 21,2 mmol, 1,2 eq), THF (50 ml) y bromuro propargílico (**59a**, 2,86 mL, 26,5 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**60g**, 4 g, 76 %) como un aceite amarillo.



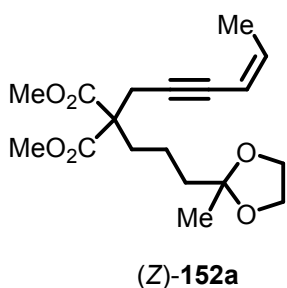
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,93 – 3,85 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 2,80 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 2H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,98 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 5H).

¹³C-RMN DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 109,7 (C), 78,9 (C), 71,4 (CH), 64,7 (2xCH₂), 57,0 (C), 52,8 (2xCH₃),

39,2 (CH₂), 32,2 (CH₂), 23,9 (CH₃), 22,9 (CH₂), 18,6 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa):

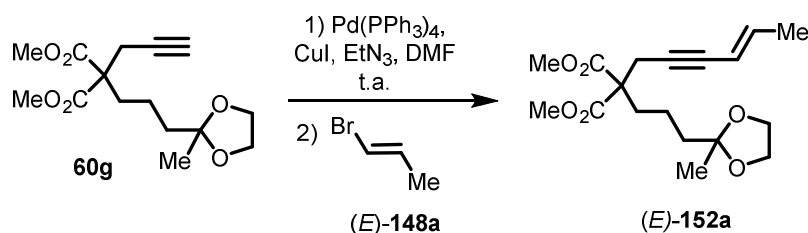
321 ($M^+ + Na$, 100), 195 (20), 163 (48), 135 (65) . **EMAR (ESI)** m/z calculado para $C_{15}H_{22}NaO_6$: 321,1309; encontrada: 321,1313.

Finalmente, se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60g** (0,5 g, 1,7 mmol, 1,0 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,13 mmol, 0,08 eq), CuI (0,05 g, 0,27 mmol, 0,16 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *cis*-bromo-1-propeno (**Z-148a**, 0,21 mL, 2,5 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*Z*)-2-(4-hexen-2-inil)-2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (**Z-152a**, 0,28 g, 50%) como un aceite marrón claro.



1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5,79 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 5H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). **^{13}C -RMN DEPT** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 170,61 (2xCO), 137,87 (CH), 109,79 (CH), 109,48 (C), 88,52 (C), 79,81 (C), 64,48 (2xCH₂), 57,10 (C), 52,46 (2xCH₃), 39,04 (CH₂), 32,18 (CH₂), 23,81 (CH₂), 23,66 (CH₃), 18,42 (CH₂), 15,54 (CH₃). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 339 ($M^+ + 1$, 100), 296 (16), 263 (14), 111 (23), 87 (32).

Síntesis de (*Z*)-2-(4-hexen-2-inil)-2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (E-152a**)**

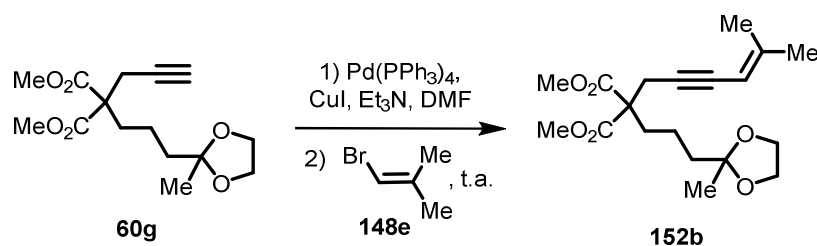


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60g** (0,5 g, 1,7 mmol, 1,0 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol, 0,08 eq), CuI (0,05 g, 0,27 mmol, 0,16 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *trans*-bromo-1-propeno (**E-148a**, 0,21 mL, 2,5 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*E*)-2-(4-

hexen-2-inil)-2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (**E-152a**, 0,34 g, 60%) como un aceite marrón claro.

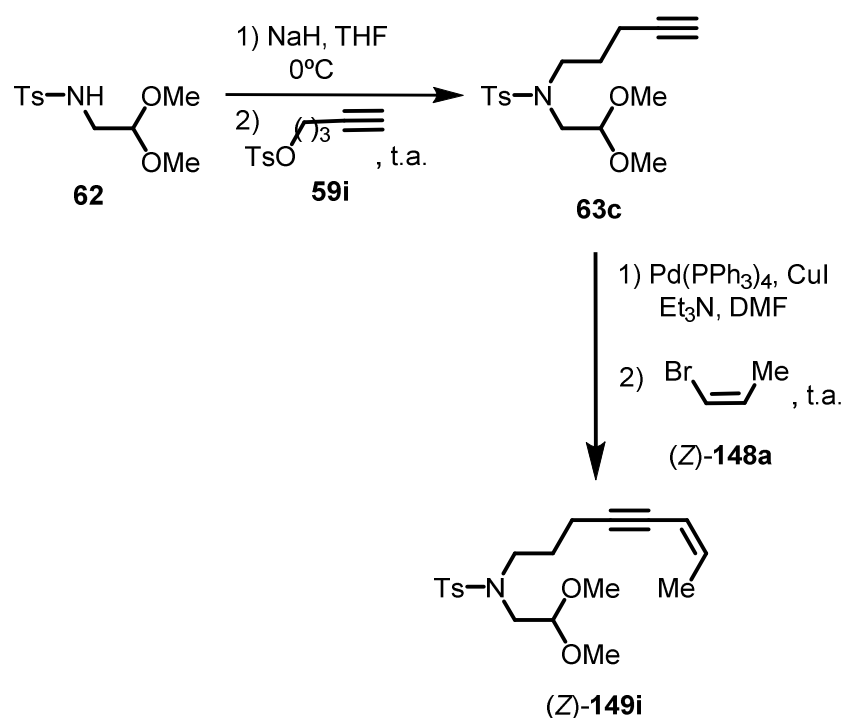
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,11 – 5,82 (m, 1H), 5,35 (dc, *J* = 15,8, 2,1 Hz, 1H), 4,02 – 3,78 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,66 – 1,71 (m, 4H), 1,66 – 1,53 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 170,8 (2xCO), 139,2 (CH), 110,6 (CH), 109,7 (C), 82,2 (C), 82,02 (C), 64,6 (2xCH₂), 57,3 (C), 52,6 (2xCH₃), 39,2 (CH₂), 32,3 (CH₂), 23,9 (CH₃), 23,7 (CH₂), 18,5 (CH₂), 18,4 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 361 (M⁺ + Na, 100), 298 (3), 175 (2), 105 (9). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₈H₂₆NaO₆: 361,1617; encontrada: 361,1622.

Síntesis de 2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (152b)

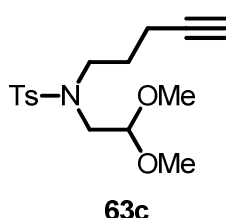


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60g** (0,5 g, 1,7 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,15 g, 0,134 mmol, 0,08 eq), CuI (0,05 g, 0,27 mmol, 0,16 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y 1-bromo-2-metil-1-propeno (**148e**, 0,21 mL, 2,5 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**152b**, 0,120 g, 35%) como un aceite marrón claro.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,11 (s ancho, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,30 – 1,13 (m, 5H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171,2 (2xCO), 148,3 (C), 110,0 (C), 105,4 (CH), 86,1 (C), 81,6 (C), 65,0 (2xCH₂), 57,6 (C), 53,0 (2xCH₃), 39,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 25,0 (CH₃), 24,3 (CH₂), 24,2 (CH₃), 21,1 (CH₂), 18,9 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 375 (M⁺ + Na, 100), 354 (3), 353 (11). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₉H₂₈NaO₆: 375,1771; encontrada: 375,1778.

Síntesis de (Z)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-N-(6-octen-4-inil)bencenosulfonamida (Z-149i)


Sobre una suspensión de NaH (0,07 g, 2,9 mmol, 1,5 eq) en DMF (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota durante 10 minutos la *N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (**62**, 0,5 g, 1,9 mmol, 1,0 eq) y al cabo de 1 h se añadió el 4-metilbencenosulfonato de 4-pentínilo (**59i**, 0,7 g, 2,9 mmol, 1,5 eq). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). Una vez finalizada la reacción, se llevó a t.a. y se añadió una disolución saturada de H₂O (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el *N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-*N*-(4-pentínil) bencenosulfonamida como un aceite amarillo (**63c**, 0,5 g, 80%).

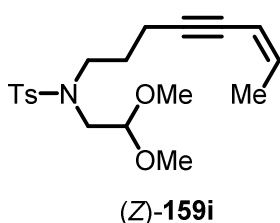


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,62 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,43 (td, *J* = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (td, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J* = 5,3, 1,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (tt, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,65 – 1,77 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,3

(C), 136,3 (C), 129,6 (2xCH), 127,0 (2xCH), 104,2 (CH), 83,3 (C), 68,9 (CH), 54,7 (2xCH₃), 50,5 (CH₂), 49,0 (CH₂), 27,1 (CH₂), 21,3 (CH₃), 15,6 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 348

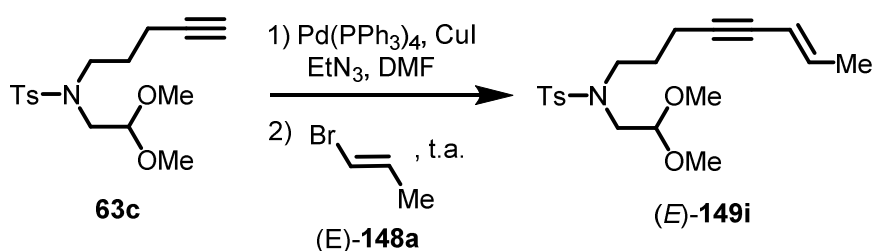
(M⁺ + Na, 100), 154 (81), 139 (22). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₆H₂₃NO₄S: 348,1240; encontrada: 348,1240.

A continuación, se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **63c** (0,5 g, 1,6 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol, 0,04 eq), Cul (0,022g, 0,12 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *cis*-1-bromo-1-propeno (**148a**, 0,196 mL, 2,3 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*Z*)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-*N*-(6-octen-4-inil) bencenosulfonamida como un solido amarillo oscuro (**Z-149i**, 0,48 g, 85%).



P.f : 40,3 – 41,1 °C. **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,00 – 5,77 (m, 1H), 5,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 3,39 (bs, 6H), 3,36 – 3,15 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 5H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,7 (C), 137,6 (CH), 136,9 (C), 130,1 (2xCH), 127,6 (2xCH), 110,6 (CH), 104,7 (CH), 93,9 (C), 78,2 (C), 55,2 (2 x CH₃), 50,9 (CH₂), 49,6 (CH₂), 27,9 (CH₂), 21,9 (CH₃), 17,2 (CH₂), 16,1 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 388 (M⁺+Na, 100), 376 (3), 350 (2), 334 (1). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₉H₂₇NaNO₄S: 388,1548; encontrada: 388,1553.

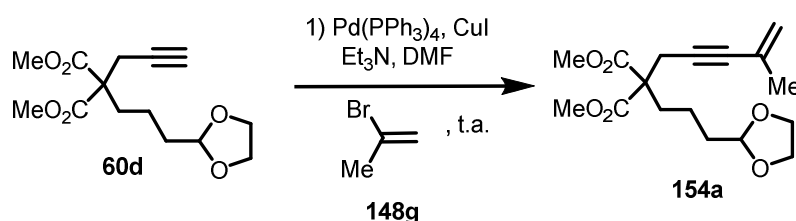
Síntesis de (*E*)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-*N*-(6-octen-4-inil)bencenosulfonamida (**E-149i**)



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **63c** (0,5 g, 1,6 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol, 0,04 eq), Cul (0,022 g, 0,12 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *trans*-1-bromo-1-propeno (**148a**, 0,198 mL, 2,3 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (*E*)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-*N*-(6-octen-4-inil) bencenosulfonamida como un aceite marrón (**E-149i**, 0,3 g, 54%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,05 (dc, $J = 15,7, 6,8$ Hz, 1H), 5,44 (dq, $J = 15,7, 1,9$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,40 (s, 6H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 4H). **$^{13}\text{C-RMN DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143,3 (C), 138,2 (CH), 136,5 (C), 129,7 (2xCH), 127,2 (2xCH), 110,9 (CH), 104,3 (CH), 87,0 (C), 79,8 (C), 54,8 (2xCH₃), 50,4 (CH₂), 49,0 (CH₂), 27,4 (CH₂), 21,5 (CH₃), 18,4 (CH₃), 16,6 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 334 (7). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NaNO}_4\text{S}$: 388,1551; encontrada: 388,1553.

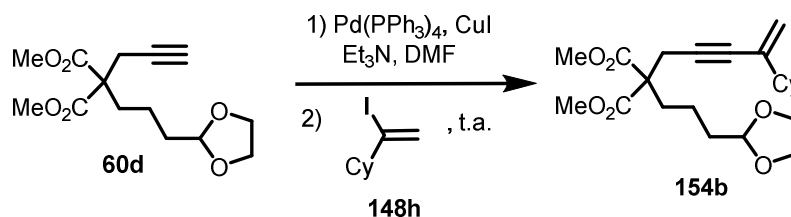
Síntesis de 2-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-metil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154a)



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,5 g, 1,76 mmol, 1,0 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,08 g, 0,07 mmol, 0,04 eq), CuI (0,03 g, 0,14 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y 2-bromo-1-propeno (**148g**, 0,23 ml, 2,6 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(4-metil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**154a**, 0,4 g, 70%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,15 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,79 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,87 (s, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,35 – 1,17 (m, 2H). **$^{13}\text{C-RMN DEPT}$** (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 126,6 (C), 121,3 (CH₂), 104,0 (CH), 84,7 (C), 83,3 (C), 64,9 (2xCH₂), 57,2 (C), 52,7 (2xCH₃), 33,9 (CH₂), 32,1 (CH₂), 23,6 (CH₂), 18,6 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 325 (M^{+1} , 100), 304 (20), 301 (35), 281 (47). **EMAR (ESI)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$: 325,1270; encontrada: 325,1269.

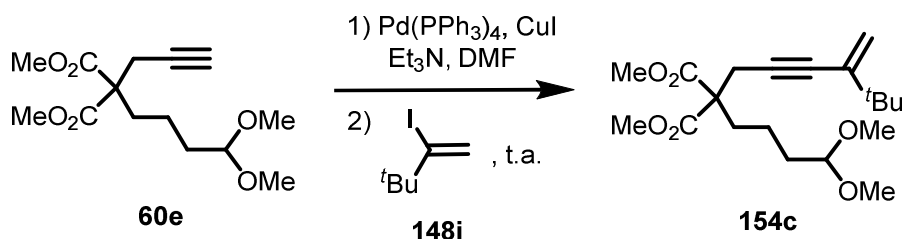
Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-ciclohexil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154b)



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,5 g, 1,76 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,08 g, 0,07 mmol, 0,04 eq), CuI (0,03 g, 0,14 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y (1-yodovinil)ciclohexano¹⁰¹ (**148h**, 0,62 g, 2,6 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7, *R_f* = 0,50) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-ciclohexil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**154b**, 0,62 g, 90%) como un aceite amarillo claro.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,91 – 3,71 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 8H), 1,35 – 1,18 (m, 8H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.69 (2xCO), 137.22 (C), 137.21 (CH₂), 118.50 (CH), 84.36 (C), 83.15 (C), 64.84 (2xCH₂), 57.19 (C), 52.65 (2x CH₃), 45.04 (CH), 33.93 (CH₂), 32.09 (CH₂), 31.73 (2xCH₂), 26.17 (2xCH₂), 25.94 (CH₂), 23.62 (CH₂), 18.57 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 393 (M⁺⁺1, 100), 390 (45), 361 (38), 349 (56), 331 (36), 289 (69).

Síntesis de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(4-tercbutil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154c)



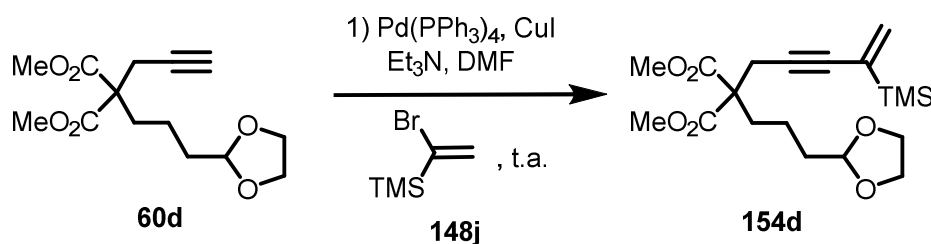
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,3 g, 1,1 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,04 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,8 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y 2-yodo-3,3-dimetil-1-buteno¹⁰¹ (**148i**, 0,33 g, 1,6 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó

¹⁰¹ Cheung, L. L., Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1281.

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(4-tercbutil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**154c**, 0,15 g, 40%) como un aceite amarillo.

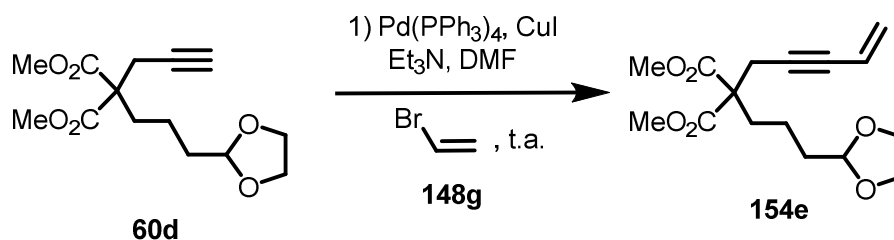
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,18 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,27 (s, 6H), 2,95 (s, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,32 – 1,14 (m, 2H), 1,05 (s, 9H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,6 (2xCO), 141,3 (C), 117,2 (CH₂), 104,0 (CH), 84,3 (C), 83,1 (C), 57,0 (C), 52,6 (2xCH₃), 52,5 (2xCH₃), 35,7 (C), 32,5 (CH₂), 31,9 (CH₂), 28,7 (3xCH₃), 23,6 (CH₂), 19,1 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 391 (M⁺ + Na, 100), 337 (7). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₂₀H₃₂NaO₆ : 391,2100; encontrada: 391,2091.

Síntesis del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154d**)**



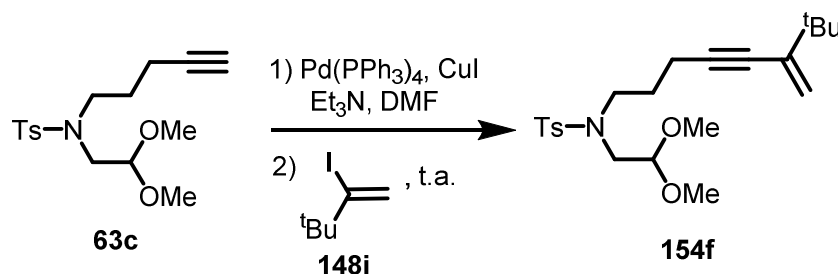
Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,4 g, 1,4 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,12 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y (1-bromovinil)trimetilsilano (**148j**, 0,33 g, 2,1 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(4-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**154d**, 0,51 g, 95%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,93 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H), 1,37 – 1,11 (m, 2H), 0,11 – 0,02 (m, 9H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 134,5 (C), 133,8 (CH₂), 104,1 (CH), 87,9 (C), 84,5 (C), 64,8 (2xCH₂), 57,2 (C), 52,6 (2xCH₃), 34,0 (CH₂), 32,1 (CH₂), 24,0 (CH₂), 18,6 (CH₂), -2,3 (3xCH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 405 (M⁺ + Na, 100), 383 (14), 339 (7). **EMAR (ESI)** m/z calculado para C₁₉H₃₀NaO₆Si: 405,1696; encontrada: 405,1704.

Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154e)

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,3 g, 1,1 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,05 g, 0,043 mmol, 0,04 eq), CuI (0,016 g, 0,085 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y bromuro de vinilo (1M en THF) (**148g**, 1,6 mL, 1,58 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (**154e**, 0,25 g, 77%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,75 – 5,61 (m, 1H), 5,51 (dd, *J* = 17,5, 2,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,96 – 3,75 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 126,7 (CH₂), 117,1 (CH), 104,1 (CH), 84,9 (C), 82,1 (C), 64,9 (2xCH₂), 57,2 (C), 52,8 (2 x CH₃), 33,9 (CH₂), 32,1 (CH₂), 23,7 (CH₂), 18,6 (CH₂). **EM, m/z** (% intensidad relativa): 311 (M⁺ + 1, 100), 279 (47), 251 (67).

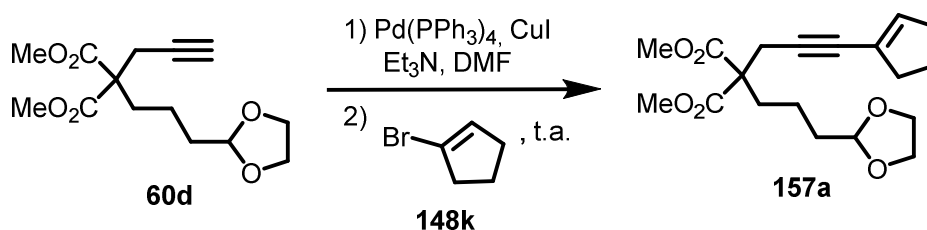
Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-N-(6-tercbutil-6-hepten-4-inil)-4-metilbencenosulfonamida (164f)

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **63c** (0,5 g, 1,6 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol, 0,04eq), CuI (0,022 g, 0,12 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y 2-yodo-3,3-dimetil-1-buteno¹⁰¹ (**148i**, 0,48 g, 2,3 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(6-tercbutil-6-hepten-4-inil)-4-metilbencenosulfonamida como un aceite amarillo (**154f**, 0,35 g, 56%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,16 – 5,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,06 (s, 9H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 143,2 (C), 141,9 (C), 136,6 (C), 129,6 (2xCH), 127,1 (2xCH), 116,5 (CH₂), 104,4 (CH), 89,2 (C), 80,9 (C), 54,8 (2xCH₃), 50,6 (CH₂), 49,3 (CH₂), 35,9 (C), 28,9 (3xCH₃), 27,5 (CH₂), 21,4 (CH₃), 16,6 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 430 (M⁺ + Na, 100), 376 (74), 330 (1), 295 (4), 223 (4). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₂₂H₃₃NaNO₄S: 430,2009; encontrada: 430,2010.

Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(3-(1-ciclopentenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (157a**)**

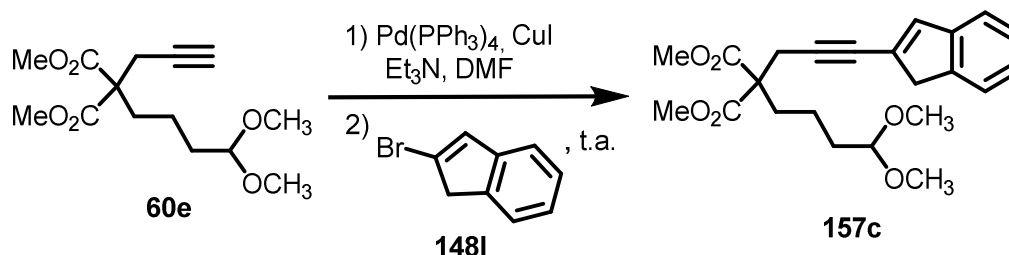


Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60d** (0,35 g, 1,23 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,056 g, 0,05 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,1 mmol, 0,08 eq), Et₃N (8 mL), DMF (3 mL) y 1-bromociclopenteno (**148k**, 0,27 g, 2,84 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(3-(1-ciclopentenil)-2-propinil) malonato de dimetilo como un aceite amarillo claro (**157a**, 0,32 g, 73%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,88 (dd, *J* = 4,9, 2,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,71 (m, 1H), 3,98 – 3,74 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,90 (dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz, 2H), 2,42 – 2,24 (m, 4H), 2,10 – 1,92 (m, 2H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,64 (qd, *J* = 7,4, 4,2 Hz, 2H), 1,36 – 1,15 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 137,0 (CH), 124,3 (C), 104,1 (CH), 85,2 (C), 80,7 (C), 64,9 (2xCH₂), 57,2 (C), 52,7 (2xCH₃), 36,5 (CH₂), 33,9 (CH₂), 33,1 (CH₂), 32,0 (CH₂), 23,8

(CH₂), 23,2 (CH₂), 18,6 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 351 (M⁺+1, 100), 307 (59), 247 (100), 229 (25), 137 (33).

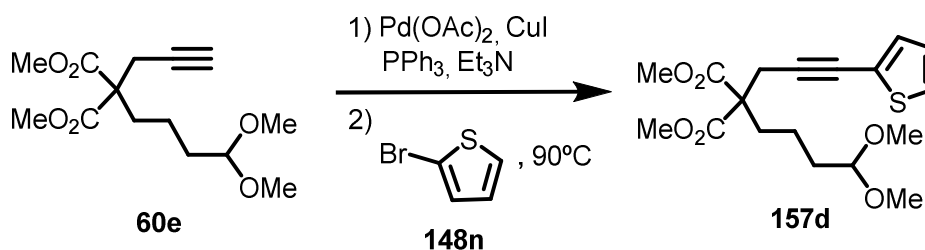
Síntesis de 2-(3-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(1H-inden-2-il)-2-propinil) malonato de dimetilo (157c)



Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,4g, 1,41 mmol, 1,0 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol, 0,04 eq), CuI (0,021 g, 0,11 mmol, 0,08 eq), Et₃N (8 mL), DMF (3 mL) y 2-bromo-1H-indeno (**148I**, 0,41 g, 2,12 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(1H-inden-2-il)-2-propinil) malonato de dimetilo (**157c**) como un aceite amarillo (0,30 g, 54%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,40 – 7,10 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,27 (s, 6H), 3,04 (s, 2H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,37 – 1,14 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,6 (2xCO), 143,9 (C), 142,5 (C), 136,7 (CH), 127,1 (C), 126,6 (CH), 125,5 (CH), 123,4 (CH), 121,1 (CH), 104,0 (CH), 89,1 (C), 80,5 (C), 57,2 (C), 52,7 (6xCH₃), 42,7 (CH₂), 32,6 (CH₂), 32,0 (CH₂), 24,0 (CH₂), 19,2 (CH₂).

Síntesis de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(2-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (157d)

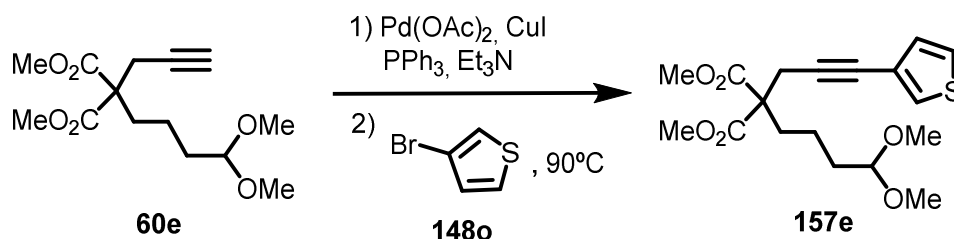


Se modificó el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,25 g, 0,9 mmol, 1,0 eq), Pd(OAc)₂ (0,013 g, 0,05mmol), trifenílfosfina (0,024 g, 0,09 mmol),

CuI (0,1 g, 0,05 mmol), Et₃N (4 mL) y 2-bromotiofeno (**148n**, 0,09 mL, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(2-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo como un aceite marrón (**157d**, 0,15 g, 46%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,17 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 3,6, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,30 (s, 6H), 3,06 (s, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 2H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,9 (2xCO), 131,9 (CH), 127,0 (CH), 126,7 (CH), 123,4 (C), 104,3 (CH), 88,5 (2xC), 57,4 (C), 53,1 (2xCH₃), 53,0 (2xCH₃), 32,9 (CH₂), 32,3 (CH₂), 24,3 (CH₂), 19,5 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 391 (M⁺ + Na, 100), 385 (6), 337 (6), 305 (4). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₈H₂₄NaO₆S: 391,1181; encontrada: 391,1186.

Síntesis de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(3-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (157e)

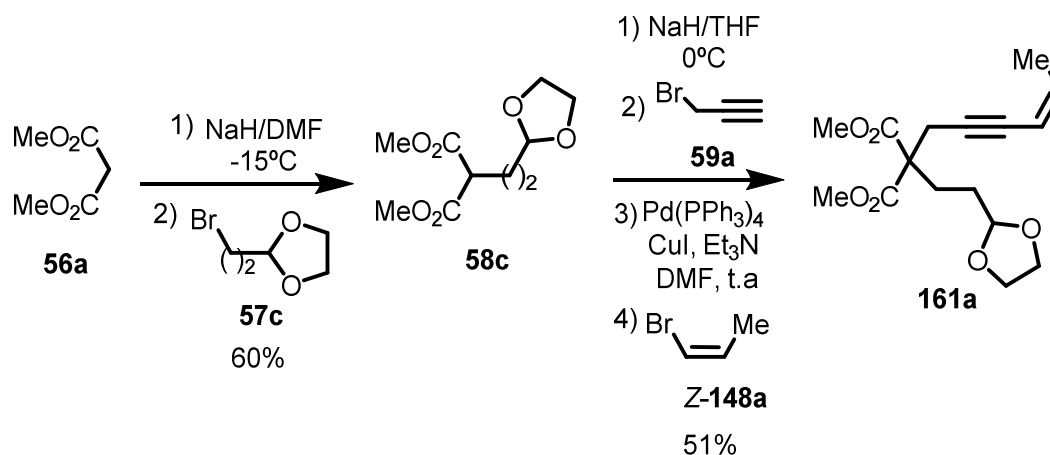


Se modificó el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60e** (0,15 g, 0,52 mmol, 1,0 eq), Pd(OAc)₂ (0,007 g, 0,03mmol), trifenilfosfina (0,014 g, 0,05 mmol), CuI (0,006 g, 0,03 mmol), Et₃N (4 mL) y 3-bromotiofeno (**148o**, 0,06 mL, 0,62 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 90°C hasta la desaparición de la sustancia de partida. Una vez finalizada la reacción y después de la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(3-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo como un aceite marrón (**157e**, 0,083 g, 43%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,26 (s, 6H), 3,00 (s, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 129,9 (CH), 128,3 (CH), 125,1 (CH), 122,1 (C), 104,1 (CH), 83,7 (C), 78,5 (C), 57,2 (C), 52,8 (2xCH₃), 52,7 (2xCH₃), 32,6 (CH₂), 32,0 (CH₂), 23,7 (CH₂), 19,2 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa):

391 ($M^+ + Na$, 100), 337 (6), 353 (6), 305 (5). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $C_{18}H_{24}NaO_6S$ calculada: 391,1191; encontrada: 391,1186.

8.1.1.3. Síntesis de 6-eninacetales



Síntesis del (Z)-2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (161a)

Se siguió el procedimiento general para la primera alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,67 g, 16,67 mmol, 1,1 eq), DMF (30 mL), malonato de dimetilo (**56a**, 2,0 g, 15,15 mmol, 1,0 eq) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**57c**, 3,02 g, 16,67 mmol, 1,1 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil) malonato de dimetilo (**58c**, 1,51 g, 43%) como un aceite amarillo.

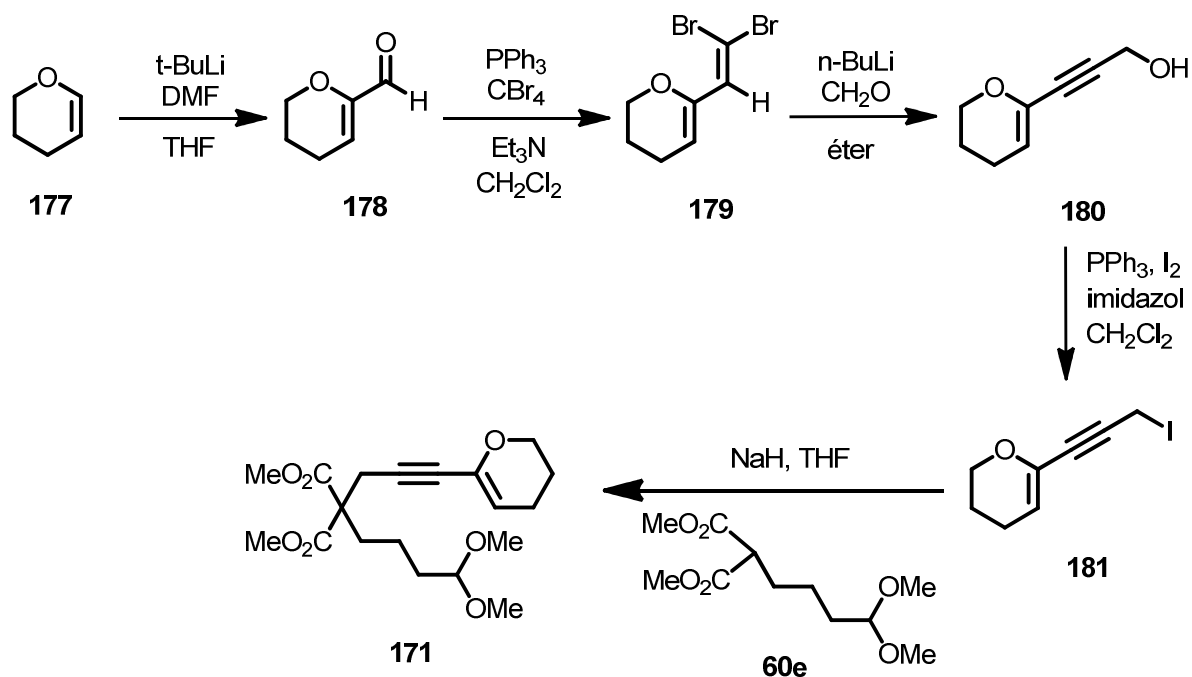
Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **58c** (0,4 g, 1,63 mmol, 1 eq), NaH (0,08 g, 1,95 mmol, 1,2 eq), THF (25 mL) y bromuro propargílico (**59a**, 0,41 mL, 2,44 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(2-propinil) malonato de dimetilo (**60h**, 0,71 g, 62%) como un aceite amarillo.

Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira utilizando **60h** (0,3 g, mmol, 1, eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 g, 0,044 mmol, 0,04 eq), CuI (0,02 g, 0,09 mmol, 0,08 eq), trietilamina (8 mL), DMF (3 mL) y *cis*-1-bromopropeno (**Z-148a**, 0,14 mL, 1,67 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el (Z)-2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo como un aceite amarillo (Z-**161a**, 0,28 g, 82%).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,15 – 5,99 (m, 1H), 5,44 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 4,5, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,2 – 2,13 (m, 2H), 1,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,64 – 1,55 (m, 2H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,5 (2xCO), 139,1 (CH), 110,8 (CH), 103,8 (CH), 82,0 (C), 81,8 (C), 65,4 (2xCH₂), 56,7 (C), 52,6 (2xCH₃), 29,1 (CH₂), 26,5 (CH₂), 24,4 (CH₂), 18,3 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 311 (M⁺ + 1, 100), 267 (13), 207 (15), 192 (19). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₆H₂₂O₆: 311,1544; encontrada: 311,1544.

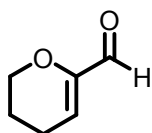
Síntesis del 2-(3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-2-propinil)-2-(4,4-dimetoxibutil) malonato de dimetilo (171)



El aldehído **178** fue sintetizado empleando un procedimiento descrito en la bibliografía:¹⁰² en un matraz bajo argón se preparó una disolución de **177** (1,1 mL, 11,89 mmol, 1 eq) en THF (17 mL) a -78 °C y se añadió gota a gota una disolución de *t*-BuLi (1,7 M, 7,7 mL, 13,08 mmol, 1,1 eq) manteniendo la agitación durante 30 min. La mezcla se dejó calentar lentamente a 0°C y se agitó durante 30 min a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota la DMF (1,7 mL), manteniendo la agitación durante 1h. Una vez finalizada la reacción

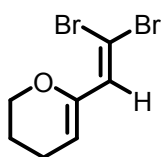
¹⁰² Paquette, L.A., Schulze, M. M., Bolin, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2043.

se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (15 mL), éter dietílico (15 mL) y agua destilada (5 mL). Tras la extracción de la fase acuosa con Et_2O (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 3,4-dihidro-2H-piran-6-carbaldehído como un líquido incoloro (**178**, 0,97 g, 67%).

**178**

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 9,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,84 (td, $J = 4,0$, 1,2 Hz, 1H), 4,20 – 3,72 (m, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 2H). **$^{13}\text{C-RMN DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 186,93 (CHO), 153,02 (C), 123,12 (CH), 66,26 (CH_2), 21,46 (CH_2), 21,22 (CH_2).

El derivado dibromado **179** fue sintetizado empleando un procedimiento descrito en la bibliografía:¹⁰³ sobre una disolución de PPh_3 (6,08 g, 23,21 mmol, 2,6 eq) en CH_2Cl_2 (14 mL) a 0 °C se añadió una disolución de CBr_4 (3,85 g, 11,60 mmol, 1,3 eq) en CH_2Cl_2 (13 mL) a la misma temperatura. Sobre la mezcla anterior se añadió una disolución del aldehído **178** (1 g, 8,92 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (1,24 mL, 8,92 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (7 mL) a 0°C manteniendo la agitación 1 h más. Una vez finalizada la reacción, se añadió CH_2Cl_2 (30 mL) y éter dietílico (20 mL) decantándose el sólido resultante. Dicho sólido se lavó 3 veces con éter dietílico y las aguas madres se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 2:8) obteniéndose el 6-(2,2-dibromovinil)-3,4-dihidro-2H-pirano como un líquido amarillo oscuro (**179**, 1,91 g, 80%).

**179**

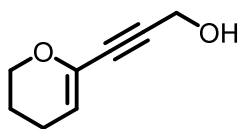
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6,74 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,18 – 3,89 (m, 2H), 2,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 2H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132,8 (C), 106,5 (CH), 99,9 (CH), 86,90 (C), 65,92 (CH_2), 21,9 (CH_2), 20,8 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 268 ($\text{M}^+ + 1$, 64), 213 (100), 187 (63), 79 (49), 55 (52).

El alcohol **180** fue sintetizado según un procedimiento descrito en la bibliografía:¹⁰⁴ en un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **179** (0,90 g, 3,36 mmol, 1,0 eq) en éter dietílico (35 mL) a -78 °C. A continuación se añadió n-BuLi (1,6 M, 4,47 mL, 7,15 mmol, 2,13 eq) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 40 min. A continuación se añadió el paraformaldehído (0,12 g, 4,13 mmol, 1,23 eq) dejando que la disolución alcanzase t.a. Tras 8 h de agitación, se añadió una disolución saturada de NaCl (15 mL) y se extrajo con éter dietílico

¹⁰³ Michaelides, I. N., Darses, B., Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 664.

¹⁰⁴ Ichikawa, Y., Nishimura, T., Hayashi, T. *Organometallics* **2011**, 30, 2342.

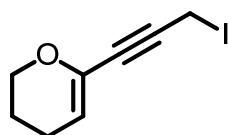
(3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-2-propin-1-ol como un líquido amarillo claro (**180**, 0,15 g, 33%).



180

¹H-RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) : 5,19 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 – 3,85 (m, 2H), 2,17 – 1,91 (m, 2H), 1,96 – 1,65 (m, 2H).

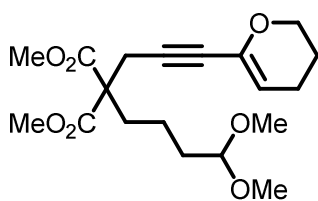
El ioduro **181** fue sintetizado según un procedimiento descrito en la bibliografía:¹⁰⁵ En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de imidazol (1,03 g, 15,21 mmol, 6,0 eq) y PPh₃ (1,5 g, 5,83 mmol, 2,3 eq) en diclorometano (20 mL) a 0 °C,. A continuación se añadió Iodo (1,48 g, 5,83 mmol, 2,3 eq) y tras 15 min de agitación a 0 °C., se añadió **180** (0,35 mL, 2,53 mmol, 1,0 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a dicha temperatura, se dejó a t.a. durante 2 h. Posteriormente, se añadió agua y se extrajo con éter (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 1:9) obteniéndose el 6-(3-iodopropinil)-3,4-dihidro-2H-pirano como un aceite amarillo claro (**181**, 0,45 g, 72%).



181

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.22 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.18 – 3.78 (m, 3H), 2.22 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.76 (m, 2H).

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando **60e** (0,18 g, 0,65 mmol, 1 eq), NaH (0,03 g, 0,78 mmol, 1,2 eq), THF (10 mL) y 3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-2-propinil metanosulfonato (**181**, 0,21 g, 0,975 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-2-propinil)-2-(4,4-dimetoxibutil) malonato de dimetilo (**171**, 0,072 g, 30%) como un aceite amarillo.



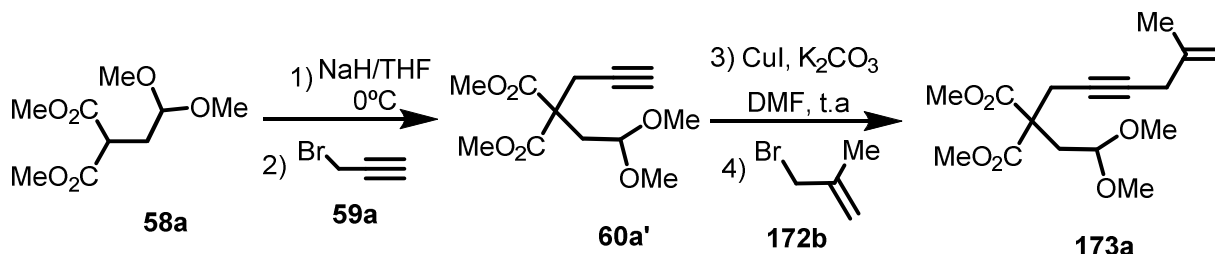
171

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,95 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,94 – 3,72 (m, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,17 (s, 6H), 2,0 (s, 2H), 2,04 – 1,83 (m, 4H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,56 – 1,40 (m, 2H), 1,22 – 0,95 (m, 2H). **¹³C-RMN**,

¹⁰⁵ Chevliakov, M. V., Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11139.

DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,3 (2 x CO), 136,9 (C), 107,9 (CH), 103,9 (CH), 81,8 (C), 79,1 (C), 66,1 (CH₂), 56,8 (C), 52,6 (2 x CH₃), 52,5 (2 x CH₃), 32,4 (CH₂), 31,8 (CH₂), 23,2 (CH₂), 21,6 (CH₂), 20,6 (CH₂), 19,0 (CH₂).

8.1.1.4. Síntesis de 5-eninacetales alílicos



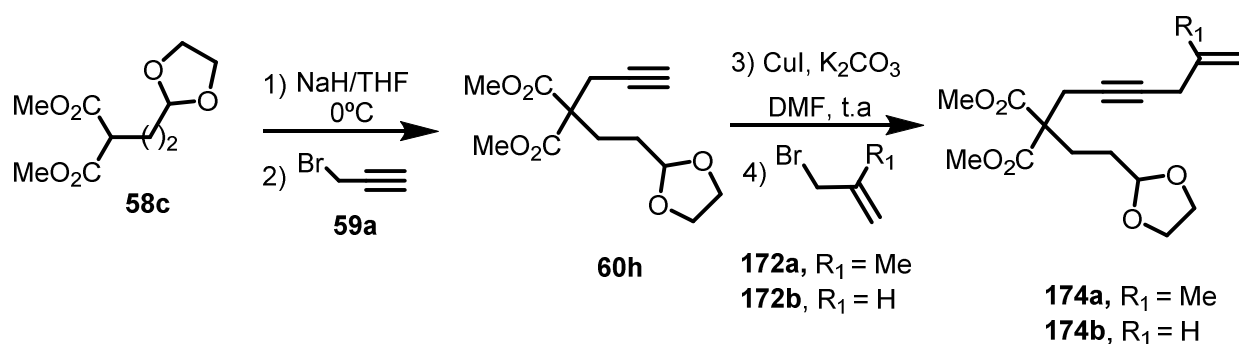
Síntesis del 2-(2,2-dimetoxietil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (173a)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (1,27 g, 31,78 mmol, 1,2 eq), THF (150 mL), **58a** (5,83 g, 26,48 mmol, 1,0 eq) y **59a** (3,42 mL, 39,72 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **60a'** (5,43 g, 80%) como un aceite amarillo.

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **60a'** (0,5 g, 1,75 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) sobre la que se adicionó CuI (0,2 g, 1,1 mmol, 0,6 eq), K₂CO₃ (2,90 g, 21 mmol, 12 eq) y **172b** (0,71 mL, 7,0 mmol, 4,0 eq) a t.a. por 8 h. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**173a**, 0,42 g, 70%) como un aceite amarillo.

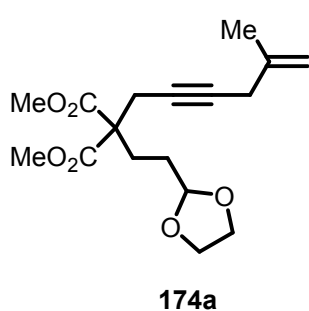
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,94 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,88 – 4,84 (m, 1H), 4,75 – 4,70 (m, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,40 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,5 (2xCO), 140,6 (C), 111,4 (CH₂), 101,6 (CH), 80,6 (C), 76,8 (C), 64,8 (2xCH₂), 54,8 (C), 52,7 (2x CH₃), 35,8 (CH₂), 27,4 (CH₂), 23,9 (CH₂), 22,0 (CH₃).

8.1.1.5. Síntesis de 6-eninacetales alílicos


Síntesis del 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (174a)

Se siguió el procedimiento general para la segunda alquilación del malonato de dimetilo utilizando NaH (0,77 g, 19,34 mmol, 1,2 eq), THF (45 mL), **58c** (3,74 g, 16,12 mmol, 1,0 eq) y **59a** (3,42 mL, 39,72 mmol, 1,5 eq). Una vez finalizada la reacción y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **60h** (3,0 g, 69%) como un aceite amarillo.

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de **60h** (0,71 g, 2,63 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 mL) sobre la que se adicionó CuI (0,30 g, 1,58 mmol, 0,6 eq), K₂CO₃ (4,36 g, 31,56 mmol, 12 eq) y **172a** (1,06 mL, 10,51 mmol, 4,0 eq). a t.a. por 8 h. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**174a**, 0,37 g, 43%) como un aceite amarillo.

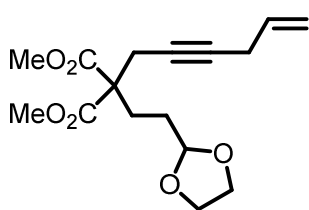


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 3,97 – 3,74 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 2,77 (s, 4H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 – 1,44 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,8 (2xCO), 140,7 (C), 111,4 (CH₂), 104,0 (CH), 80,5 (C), 76,5 (C), 64,9 (2xCH₂), 56,8 (C), 52,7 (2xCH₃), 28,7 (CH₂), 27,5 (CH₂), 26,6 (CH₂), 23,5 (CH₂), 22,0 (CH₃). **EM**

(**IQ**), m/z (% intensidad relativa): 325 (M⁺+1, 69), 293 (21), 263 (73), 203 (100).

Síntesis del 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (174b)

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **60a** (1,98 g, 7,34 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL) sobre la que se adicionó CuI (0,84 g, 4,41 mmol, 0,6 eq), K₂CO₃ (12,16 g, 88,1 mmol, 12 eq) y **172b** (2,52 mL, 29,36 mmol, 4,0 eq). a t.a. por 8 h. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**174b**, 1,8 g, 80%) como un aceite amarillo.

**174b**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,87 – 5,65 (m, 1H), 5,28 (dc, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 5,08 (dc, *J* = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,80 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 2,90 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,27 – 2,09 (m, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,7 (2xCO), 132,6 (CH), 115,7 (CH₂), 103,9 (CH), 79,8 (C), 76,7 (C), 64,9 (2x CH₂), 56,7 (C), 52,6 (2xCH₃), 28,6 (CH₂), 26,5 (CH₂), 23,4 (CH₂), 22,9 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 311 (M⁺+1, 47), 279 (35), 235 (35), 169 (100), 99 (39).

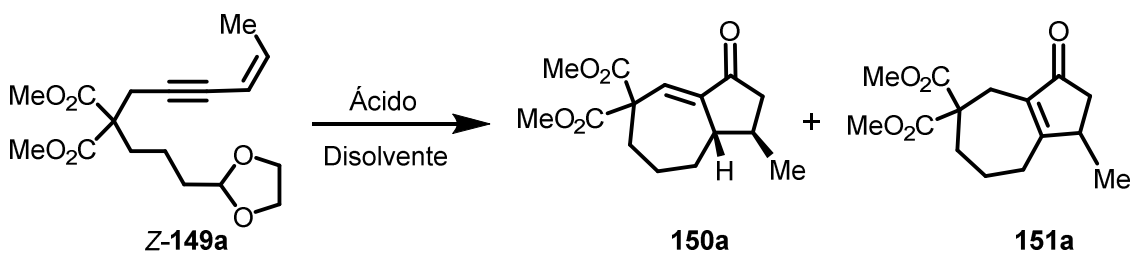
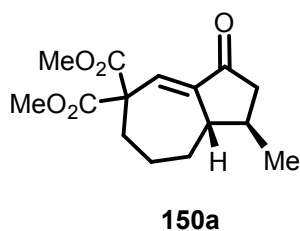
8.1.2. Estudio de optimización de las condiciones de reacción

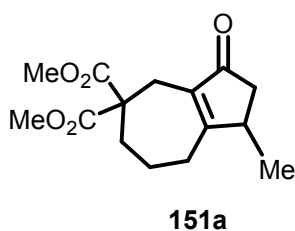
Tabla 9: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo **Z-149a** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 eq) en el disolvente correspondiente (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,9 - 6 mmol, 3 - 20 eq). La disolución se agitó a la temperatura adecuada hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose las enonas **150a** y **151a** como aceites amarillos claros.

1-Metil-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H) dicarboxilato de dimetilo (**150a**)



Rf = 0,5 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,78 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,54 (dd, *J* = 17,7, 7,2 Hz, 1H), 2,39 (ddd, *J* = 16,2, 8,1, 2,9 Hz, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 4H), 1,83 – 1,60 (m, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 205,8 (CO), 171,0 (CO), 169,6 (CO), 145,8 (C), 132,1 (CH), 60,0 (C), 53,2 (2xCH₃), 49,0 (CH), 46,5 (CH₂), 35,4 (CH), 33,0 (CH₂), 31,3 (CH₂), 24,2 (CH₂), 18,7 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 281 (*M*⁺ + 1, 100), 221 (25), 160 (15). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₅H₂₀O₅: 281,1386; encontrada: 281,1384.

1-Metil-3-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5(1H) dicarboxilato de dimetilo (**151a**)



Rf : 0,18 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 2,60 – 2,38 (m, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). **¹³C-RMN DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 205,8 (CO), 180,6 (2xCO), 171,8 (C), 136,9 (C), 56,1 (C), 52,5 (CH₃), 52,5 (CH₃), 43,2 (CH₂), 37,0 (CH), 35,9 (CH₂), 30,5 (CH₂), 27,3 (CH₂), 21,9 (CH₂), 19,2 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 281 (*M*⁺ + 1, 100), 221 (45), 179 (48). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₅H₂₀O₅: 281,1382; encontrada: 281,1384.

Cuando se agitó una disolución de **150a** (0,014 g, 0,05 mmol) en diclorometano en presencia de HBF₄ (0,011 mL, 0,15 mmol, 3 eq) a 0 °C o 20 °C durante 24h se recuperado inalterada. Este experimento también se llevó a cabo empleando la enona **151a** en las mismas condiciones, con los mismos resultados.

Tabla 10: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo **Z-149a** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió el ácido correspondiente (0,9 - 6 mmol, 3 - 20 eq). La disolución resultante se agitó a la temperatura adecuada hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). Tras enfriar el matraz a t.a. se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (3 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 5

mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7).

Tabla 11, entradas 1 - 5: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo **Z-149a** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido tetrafluorobórico (54% en éter, 0,9 - 6 mmol, 3 - 20 eq). La disolución resultante se agitó a la temperatura adecuada hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (3 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7).

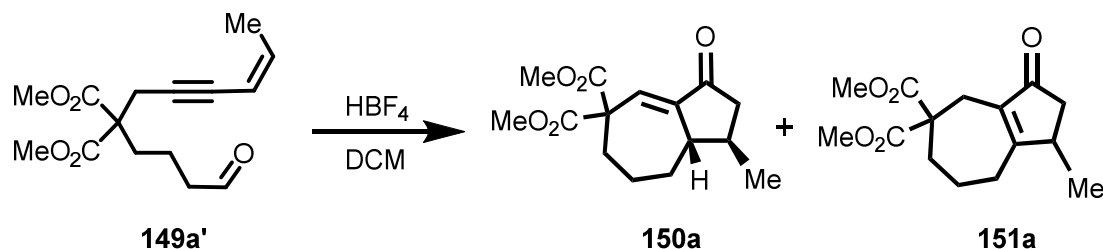
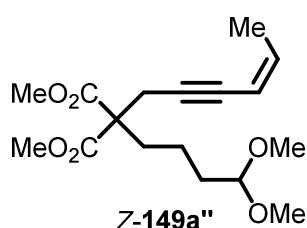


Tabla 11, entrada 6: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(4-hexen-2-inil)-2-(4-oxobutil) malonato de dimetilo **149a'** (0,1 g, 0,36 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0 °C se añadió ácido tetrafluorobórico (54% en éter, 0,15 mL, 3 eq). La disolución se agitó a t.a hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (3 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose las enonas **150a** (0,036 g, 36%) y **151a** (0,016, 16%) como aceites amarillos claros.

Tabla 12, entradas 1 - 4: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo **Z-149a** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 eq) en el disolvente correspondiente, se añadió ácido tetrafluorobórico (54% en éter, 0,6 mmol, 3,0 eq). La disolución se agitó a la temperatura adecuada hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7).

Tabla 12, entrada 5: En un matraz de 10 mL seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de (Z)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il) propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo **Z-149a** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 eq) en metanol, se añadió ácido tetrafluorobórico (54% en éter, 0,6 mmol, 3,0 eq). La disolución se agitó a la temperatura adecuada hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **Z-149a''** como un aceite amarillo claro.

(Z)- 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (**Z-149a''**)



Rf = 0,52 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5,87 – 5,67 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 6H), 3,16 (s, 6H), 2,85 (s, 2H), 2,04 – 1,85 (m, 2H), 1,67 (dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 3H), 1,57 – 1,40 (m, 2H), 1,24 – 0,94 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz) δ (ppm) : 170,5 (2xCO), 137,9 (CH), 109,7 (CH), 103,9 (CH), 88,4 (C), 79,8 (C), 57,0 (C), 52,5 (2xCH₃), 52,4 (2xCH₃), 32,5 (CH₂), 31,8 (CH₂), 23,7 (CH₂), 19,1 (CH₂), 15,5 (CH₃).

8.1.3. Alcance y extensión de la reacción de ciclación tándem de eninacetales

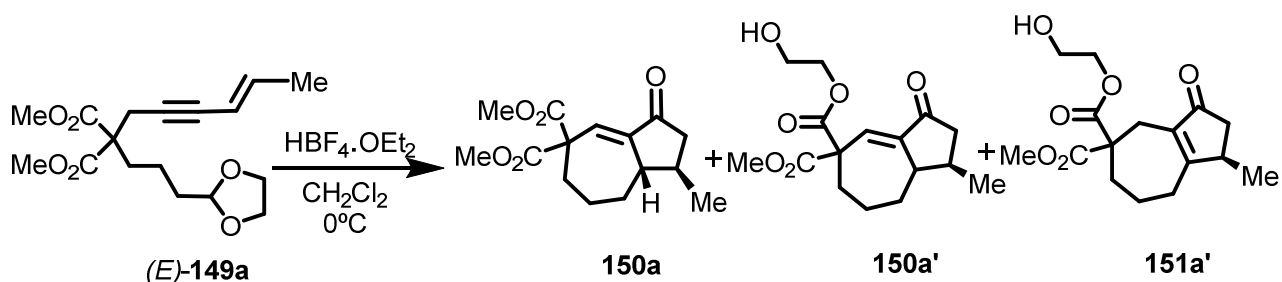
8.1.3.1. Procedimientos generales para la reacción de ciclación

Condiciones de ciclación A:

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución (0,1 M) del eninacetal correspondiente (1 eq) en diclorometano a 0 °C. A continuación, se añadió una disolución de HBF₄·OEt₂ (3,0 eq). La disolución se agitó a 0°C durante 20-60 min hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hexano como eluyente obteniéndose los productos bicíclicos correspondientes.

Condiciones de ciclación B:

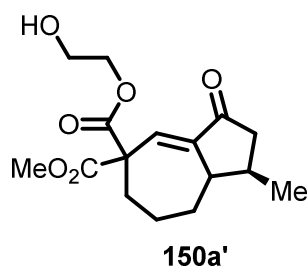
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución (0,1 M) del eninacetal correspondiente (1 eq) en dicloroetano. A continuación, se añadió TFA (20 eq) y la disolución se agitó a la temperatura adecuada durante 0,3-12 h hasta la total desaparición de la sustancia de partida (ccf). La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla AcOEt/Hexano como eluyente obteniéndose los productos bicíclicos correspondientes.

8.1.3.2. Carbociclación 7-eninales β -sustituídos**Carbociclación de (E)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (E-149a)**

Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando (E)-149a (0,05 g, 0,15 mmol, 1,0 eq), HBF₄·OEt₂ (0,063 mL, 0,46 mmol, 3,0 eq) y diclorometano (1,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose los productos **150a** (6,3 mg, 15%), **150a'** (4,3 mg, 10%) and **151a'** (7,5 mg, 17%) como aceites amarillos claros.

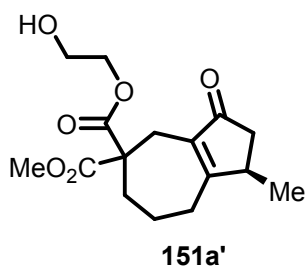
Cuando se empleó HBF₄·OEt₂ se observaron los dos ésteres **150a** y **151a**, además de los productos de la transesterificación con el diol presente en el medio de reacción **150a'** y **151a'**.

1-Metil-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de 2-hidroxietilo y de metilo (150a')



Mezcla diasteromérica. **R_f** = 0,66 (AcOEt/Hex 1:1). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,79 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 3,85 – 3,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (dd, *J* = 17,8, 7,3 Hz, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,07 – 2,01 (m, 4H), 1,81 – 1,68 (m, 2H), 1,23 – 1,20 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). **¹³C-RMN DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 205,7 (CO), 171,5 (CO), 169,2 (CO), 145,9 (C), 131,8 (CH), 67,5 (CH₂), 61,0 (CH₂), 60,1 (C), 53,3 (CH₃), 49,2 (CH), 46,5 (CH₂), 35,4 (CH), 33,2 (CH₂), 31,5 (CH₂), 24,5 (CH₂), 18,7 (CH₃).

1-Metil-3-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroazulen-5,5(1H) dicarboxilato de 2-hidroxetilo y de metilo (151a')

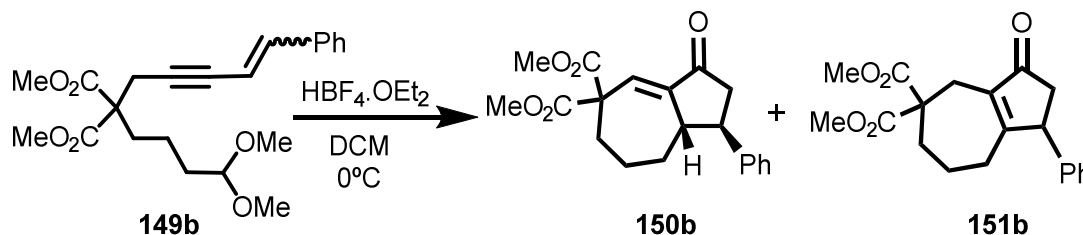


Mezcla diasteromérica. **R_f** = 0,79 (AcOEt/Hex 1:1). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4,22 (ddd, *J* = 11,7, 6,9, 2,5 Hz, 1H), 4,05 (ddd, *J* = 11,7, 5,9, 2,5 Hz, 2H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 15,0, 1,6 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,01 (dd, *J* = 18,6, 1,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). **¹³C-RMN DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 208,5 (CO), 182,9 (C), 172,4 (CO), 170,9 (CO), 137,0 (C), 67,6 (CH₂), 60,8 (CH₂), 55,9 (C), 53,0 (CH₃), 43,5 (CH₂), 37,1 (CH), 36,1 (CH₂), 30,5 (CH₂), 26,9 (CH₂), 21,8 (CH₂), 19,3 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 311 (*M*⁺+1, 100), 293 (68), 221 (35), 89 (55).

También se estudió bajo las condiciones de ciclación B utilizando (*E*)-**149a** (0,1 g, 0,31 mmol, 1,0 eq), TFA (0,473 mL, 6,18 mmol, 20,0 eq) y dicloroetano (3 mL) a t.a. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150a** (21,3 mg, 25%) y **151a** (31,9 mg, 37%) como aceites amarillos claros.

Estudios de RMN (¹H, ¹³C, DEPT135, COSY, HMQC, NOESY) mostraron que los productos obtenidos en esta reacción son los mismos que en la ciclación de (*Z*)-**149a** en las condiciones de la Tabla 13, entrada 1.

Carbociclación de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5-fenil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (149b)



Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando **149b** (0,1g, 0,26 mmol, 1,0 eq), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,106 mL, 0,77 mmol, 3 eq) y diclorometano (2,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150b** (39 mg, 44%) y **151b** (19 mg, 22%) como sólidos amarillos.

3-Oxo-1-fenil-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (150b)

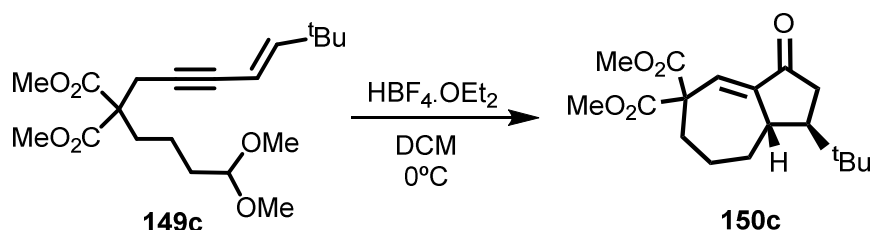
P.f. : 116,7 – 118,4 °C. **Rf** = 0,56 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 2,72 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,4 (ddt, $J = 14,2, 11,9, 5,8$ Hz, 1H), 2,03 (ddd, $J = 14,2, 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 1H), 1,38 – 1,26 (m, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 204,5 (CO), 170,9 (CO), 169,5 (CO), 145,0 (C), 141,7 (C), 132,9 (CH), 128,9 (2xCH), 127,7 (2xCH), 127,4 (CH), 60,1 (C), 53,2 (2xCH₃), 49,3 (CH), 47,2 (CH), 46,6 (CH₂), 33,0 (CH₂), 31,2 (CH₂), 24,0 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 343 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 297 (5), 282 (6), 191 (5). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 343,1533; encontrada: 343,1540.

3-Oxo-1-fenil-2,3,4,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (151b)

P.f. : 48,2 – 50,1 °C. **Rf** = 0,31 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,35 – 7,19 (m, 4H), 7,13 – 6,96 (m, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 3H), 2,45 – 2,14 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 206,8 (CO), 177,0 (C), 171,8 (CO), 171,4 (CO), 141,4 (C), 138,4 (C), 128,9 (2xCH), 127,5 (2xCH), 127,2 (CH), 56,0 (C), 52,7 (CH₃), 52,6 (CH₃), 48,6 (CH), 44,7 (CH₂), 35,9 (CH₂), 31,1 (CH₂), 27,9 (CH₂), 21,9 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 365

(M^{++Na} , 100), 283 (34), 223 (40). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $C_{20}H_{22}NaO_5$: 365,1367; encontrada: 365,1359.

Carbociclación de (E)- 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(6,6-dimetil-4-hepten-2-inil) malonato de dimetilo (149c)

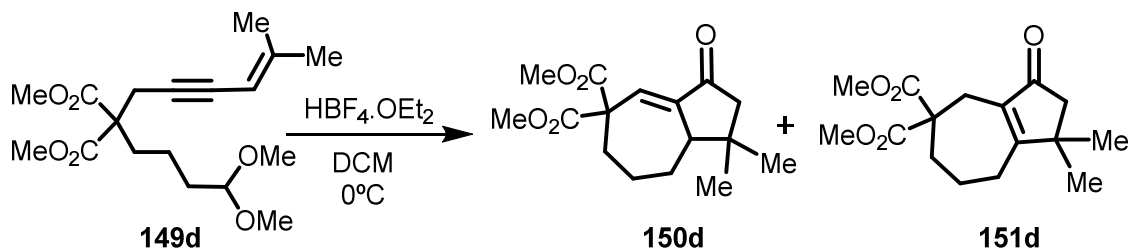


Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando **149c** (0,05 g, 0,14 mmol, 1,0 eq), $HBF_4 \cdot OEt_2$ (0,06 mL, 0,42 mmol, 3,0 eq) y diclorometano (1,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150c** (26 mg, 62%) como un aceite amarillo.

1-(t-Butil)-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (150c)

R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,54. **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 6,78 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H) 3,75 (s, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,49 (ddd, $J = 19,4, 9,8, 1,0$ Hz, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 1H), 2,29 (dd, $J = 19,5, 7,7$ Hz, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 4H), 1,71 (ddd, $J = 9,8, 7,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,89 (s, 9H). **¹³C-RMN DEPT** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 206,9 (CO), 171,2 (CO), 169,2 (CO), 147,0 (C), 132,5 (CH), 59,9 (C), 53,2 (CH₃), 53,1 (CH₃), 49,1 (CH), 41,9 (CH), 40,4 (CH₂), 34,8 (CH₂), 33,6 (C), 32,0 (CH₂), 27,5 (3xCH₃), 25,1 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 345 (M^{++Na} , 100), 263 (10), 231 (23), 207 (13). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $C_{18}H_{26}NaO_5$: 345,1863; encontrada: 345,1672.

Carbociclación del 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (149d)



Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando **149d** (0,089 g, 0,26 mmol, 1,0 eq), HBF₄ (0,108 mL, 0,78 mmol, 3,0 eq) y diclorometano (2,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150d** (51 mg, 56%) y **151d** (26 mg, 28%) como sólidos amarillos.

1,1-Dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (150d)

P.f. : 80,6 – 82,9 °C. **Rf** = 0,55 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,82 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,5 (dt, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,79 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205,4 (CO), 170,9 (CO), 169,9 (CO), 144,7 (C), 132,8 (CH), 59,8 (C), 54,2 (CH₂), 53,3 (CH₃), 53,2 (CH₃), 51,7 (CH), 36,5 (C), 33,1 (CH₂), 26,7 (CH₂), 26,6 (CH₃), 23,9 (CH₂), 23,4 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 295 (M⁺ + 1, 100), 282 (7), 235 (2). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₆H₂₂O₅: 295,1512; encontrada: 295,1513.

1,1-Dimetil-3-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5-(1H)dicarboxilato de dimetilo (151d)

P.f. : 68 – 69,1 °C. **Rf** = 0,30 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,64 (s, 6H), 2,85 (s, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,33 – 2,27 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205,8 (CO), 183,4 (C), 171,7 (2xCO), 135,9 (C), 55,8 (C), 52,6 (2xCH₃), 50,4 (CH₂), 41,0 (C), 36,3 (CH₂), 27,3 (CH₂), 27,2 (CH₂), 26,6 (2xCH₃), 22,2 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 317 (M⁺ + Na, 100), 235 (35), 175 (38). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₆H₂₂NaO₅: 317,1663; encontrada: 317,1359.

El compuesto **150d** fue recrystalizado en una mezcla de diclorometano y hexano para obtener cristales de color amarillo claro, adecuados para su análisis por rayos X (Figura 6).

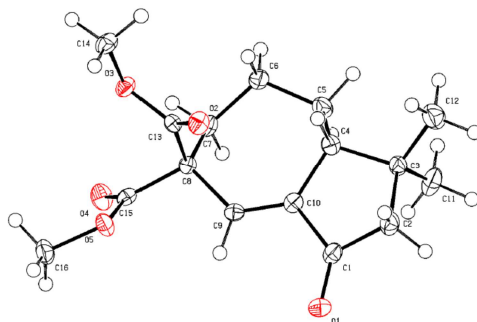
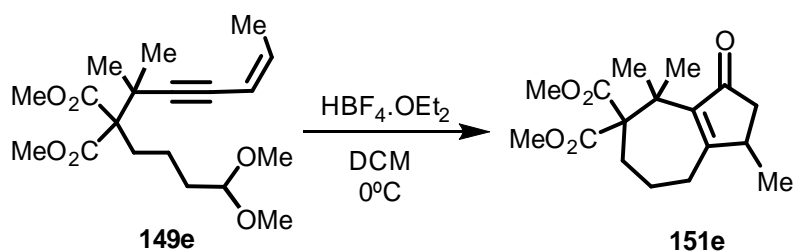


Figura 6. Estructura de rayos X para **150d**

Carbociclación del (Z)-2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(1,1-dimetil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (Z-149e)

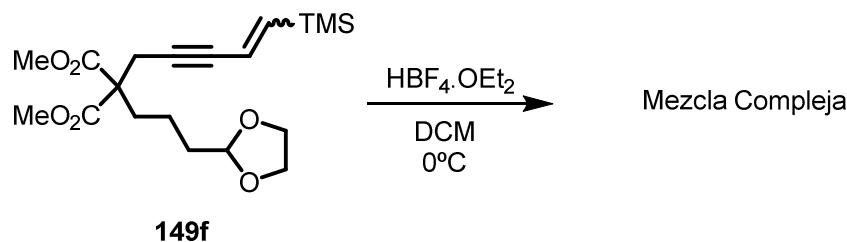


Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando **149e** (0,1 g, 0,28 mmol, 1,0 eq), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,12 mL, 0,85 mmol, 3,0eq) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose el producto **151e** (67 mg, 77%) como un sólido amarillo.

4,4-Dimetil-3-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (151e)

P.f. : 70,2 – 71,2 °C. **Rf** = 0,27 (AcOEt/Hex 2:8). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,63 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,57 – 2,37 (m, 6H), 2,02 – 1,85 (m, 1H), 1,57 (bs, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 207,0 (CO), 177,2 (C), 171,7 (CO), 171,6 (CO), 144,9 (C), 65,0 (C), 52,2 (CH₃), 52,1 (CH₃), 44,6 (CH₂), 40,6 (C), 37,2 (CH), 32,5 (CH₂), 30,2 (CH₂), 25,3 (CH₃), 25,0 (CH₃), 23,4 (CH₂), 19,6 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 309 (M⁺⁺1, 100), 282 (6), 277 (2). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 309,1688; encontrada: 309,1697.

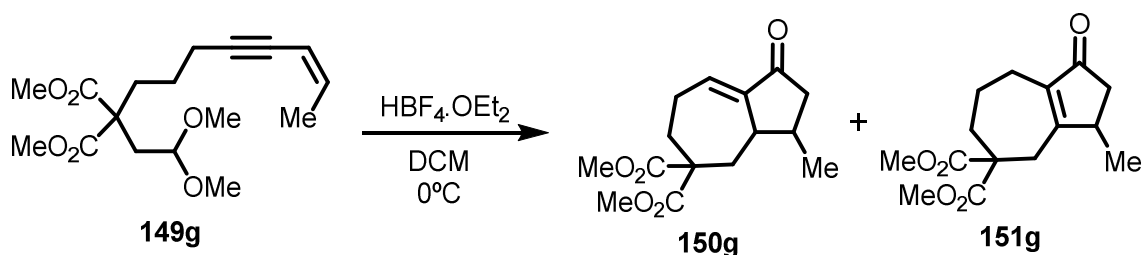
Carbociclación del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (149f)



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **149f** (0,1 g, 0,26 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,11 mL, 0,78 mmol) y diclorometano (2,5 mL). La monitorización por ccf, GC-MS y ¹H-RMN mostró la formación de una mezcla compleja después de 10 minutos.

8.1.3.3. Influencia del centro cuaternario

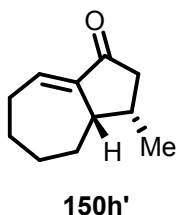
Carbociclación del (Z)-2-(2,2-dimetoxietil)-2-(6-octen-4-inil) malonato de dimetilo (Z-149g)



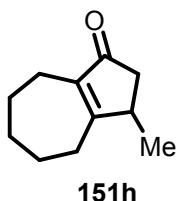
Se siguieron las condiciones de ciclación A utilizando **149g** (0,05 g, 0,15 mmol, 1,0 eq), HBF₄·OEt₂ (0,06 mL, 0,46 mmol, 3,0 eq) y diclorometano (1,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150g** (8 mg, 19%) y **151g** (24 mg, 57%) como aceites amarillos.

3-Metil-1-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (150g)

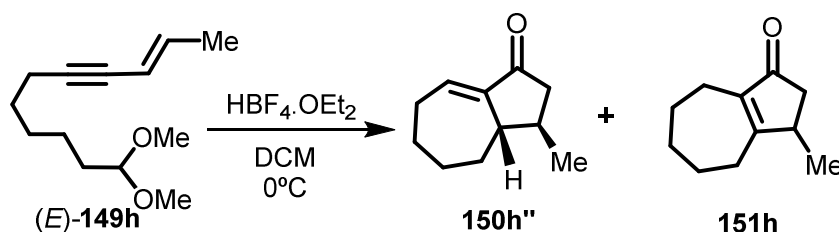
R_f = 0,5 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,72 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,63 – 2,41 (m, 5H), 2,32 – 2,15 (m, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205,3 (CO), 172,3 (CO), 172,2 (CO), 144,0 (C), 136,0 (CH), 56,8 (C), 52,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 46,7 (CH₂), 44,8 (CH), 36,9 (CH₂), 35,8 (CH), 31,2 (CH₂), 24,7 (CH₂), 18,0 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 281 (M⁺ + 1,

3-Metil-3,3a,4,5,6,7-hexahidroazulen-1(2H)-ona (**150h'**)


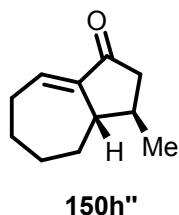
Rf = 0,55 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,90 (dt, *J* = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,79 – 2,87 (m, 1H), 2,39 – 2,50 (m, 2H), 2,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,00 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (dd, *J* = 17,6, 12,1 Hz, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,28 – 1,40 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 206,9 (CO), 142,0 (C), 138,7 (CH), 47,4 (CH₂), 45,9 (CH), 31,4 (CH), 29,9 (CH₂), 29,2 (CH₂), 28,9 (CH₂), 27,3(CH₂), 16,3 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 165 (M⁺+1, 100), 163 (26). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₁H₁₆O: 165,1268; encontrada: 165,1274.

 3-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroazulen-1(4H)-ona (**151h**)


Rf = 0,32 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2,73 – 2,66 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 18,4, 6,4 Hz, 1H), 2,43 (ct, *J* = 16,1, 5,7 Hz, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 1,97 (dd, *J* = 18,5, 2,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,61 (p, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 208,2 (CO), 181,0 (C), 141,9 (C), 43,3 (CH₂), 37,2 (CH), 31,6 (CH₂), 31,3 (CH₂), 26,7 (CH₂), 26,5 (CH₂), 23,3 (CH₂), 19,2 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 165 (M⁺+1, 100). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₁H₁₆O: 165,1267; encontrada: 165,1274

 Carbociclación de (*E*)-11,11-dimetoxi-2-undecen-4-ino (*E*)-149h


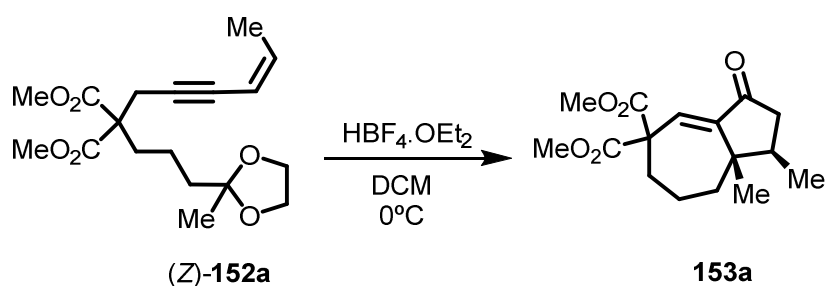
Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando (*E*)-**149h** (0,05 g, 0,24 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,098 mL, 0,71 mmol) y diclorometano (2 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 1:9) obteniéndose **150h''** (15 mg, 38%) y **151h** (4 mg, 10%) como aceites amarillos claros.



3-Metil-3,3a,4,5,6,7-hexahidroazulen-1(2H)-ona (150h'')

Rf = 0,55 (AcOEt/Hex 1:9). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,86 (dt, *J* = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 2,53 – 2,45 (m, 2H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,22 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,81 – 1,89 (m, 1H), 1,69 – 1,77 (m, 1H), 1,44 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,42 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,1 (CO), 144,4 (C), 137,4 (CH), 50,0 (CH), 46,6 (CH₂), 35,4 (CH), 32,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 26,8 (CH₂), 18,7 (CH₃). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 165 (M⁺+1, 100). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₁H₁₆O: 165,1268; encontrada: 165,1274.

Carbociclación del (Z)-2-(4-hexen-2-inil)-2- (3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (Z-152a)

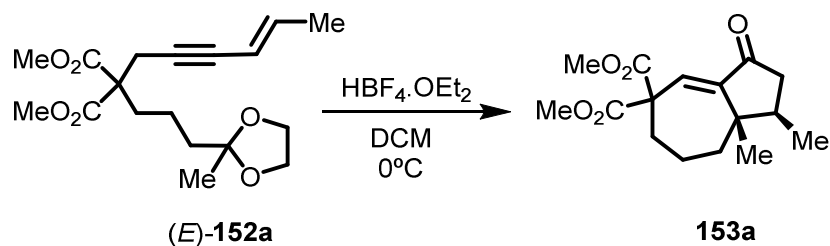


Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando (Z)-**152a** (0,1 g, 0,29 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,12 mL, 0,88 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **153a** (35,4 mg, 42%) como un aceite amarillo claro.

1,8a-Dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5-dicarboxilato de dimetilo (153a)

Rf = 0,46 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,43 (dd, *J* = 18,2, 7,5 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 18,2, 13,1 Hz, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 5H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 205,7 (CO), 171,5 (CO), 170,1 (CO), 149,1 (C), 131,3 (CH), 59,4 (C), 53,3 (CH₃), 53,1 (CH₃), 46,2 (C), 43,5 (CH₂), 39,8 (CH), 38,2 (CH₂), 34,4 (CH₂), 20,9 (CH₂), 17,4 (CH₃), 13,1 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 295 (M⁺+1, 100), 279 (13), 263 (17), 263 (17), 235 (43), 203 (70), 193 (22).

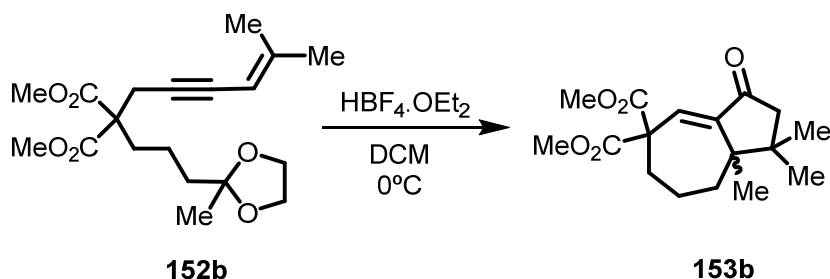
Carbociclación del (E)-2-(4-hexen-2-inil)-2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil) malonato de dimetilo (E-152a)



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando (E)-**152a** (0,1 g, 0,29 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,12 mL, 0,88 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **153a** (25 mg, 30%) como un aceite amarillo claro.

Estudios de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT135, COSY, HMQC, NOESY) mostraron que los productos obtenidos en esta reacción son los mismos que en la reacción de Z-**152a**.

Carbociclación del 2-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(5-metil-4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (152b)



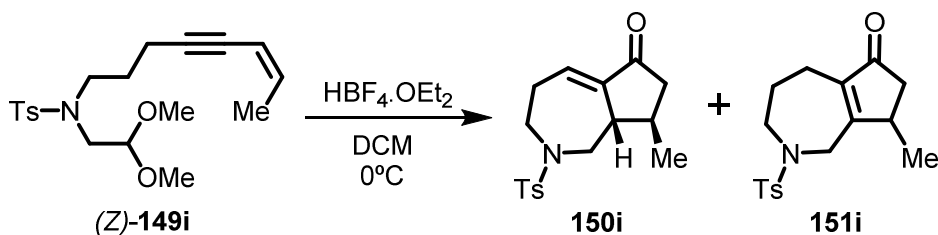
Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **152b** (0,1 g, 0,28 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,12 mL, 0,85 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **153b** (50 mg, 63%) como un sólido amarillo.

1,1,8a-Trimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (153b)

P.f. : 63,4 – 64,9 °C. **Rf** = 0,5 (AcOEt/Hex 3:7). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,50 – 2,39 (m, 2H), 2,05 (d, J = 18,0, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 3H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). **$^{13}\text{C-RMN}$** , **DEPT** (126 MHz,

CDCl₃) δ (ppm) : 205,6 (CO), 171,2 (CO), 170,2 (CO), 148,2 (C), 132,0 (CH), 59,3 (C), 53,2 (CH₃), 53,1 (CH₃), 51,0 (CH₂), 49,0 (C), 39,3 (C), 34,2 (CH₂), 32,1 (CH₂), 26,5 (CH₃), 21,1 (CH₃), 20,8 (CH₃), 20,5 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 331 (M⁺+Na, 100), 217 (26), 193 (28), 189 (10). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₇H₂₄NaO₅: 331,1522; encontrada: 331,1516.

Carbociclación del (Z)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-N-(6-octen-4-inil) bencensulfonamida (Z-149i)



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando (Z)-**149i** (0,1 g, 0,27 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,113 mL, 0,82 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150i** (46 mg, 53%) y **151i** (23 mg, 27%) como sólidos amarillos.

8-Metil-2-tosil-1,3,4,7,8,8a-hexahidrociclopenta[c]azepin-6-(2H)-ona (150i)

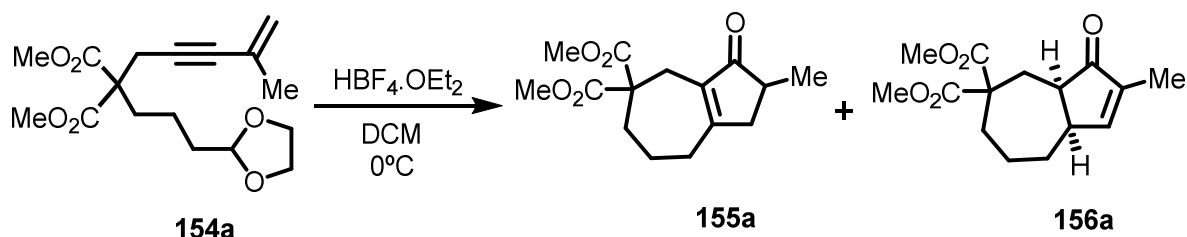
P.f. : 114,5 – 115,6 °C. **Rf** = 0,38 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 3,87 (dt, *J* = 13,7, 4,1 Hz, 1H), 2,78 (ddd, *J* = 13,5, 10,1, 2,2 Hz, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 1,99 (dd, *J* = 17,9, 12,2 Hz, 1H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204,2 (CO), 143,4 (C), 143,2 (C), 136,3 (C), 134,8 (CH), 129,8 (2xCH), 126,9 (2xCH), 52,0 (CH₂), 50,1 (CH), 48,0 (CH₂), 46,2 (CH₂), 32,2 (CH), 30,3 (CH₂), 21,5 (CH₃), 18,6 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 320 (M⁺+1, 100), 282 (6), 179 (4). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₇H₂₁NO₃S: 320,1316; encontrada: 320,1315.

8-Metil-2-tosil-2,3,4,5,7,8-hexahidrociclopenta[c]azepin-6-(1H)-ona (151i)

P.f. : 87,8 – 89 °C. **Rf** = 0,15 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,42 – 3,32

8.1.3.4. Carbociclación de 7-eninacetales α -sustituídos

Carbociclación del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-metil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154a)



Se siguieron las condiciones B del procedimiento general empleando **154a** (0,1 g, 0,30 mmol), TFA (0,46 mL, 6,0 mmol) y dicloroetano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **155a** (19 mg, 21%) y **156a** (57 mg, 64%) como aceites amarillos.

2-Metil-3-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (155a)

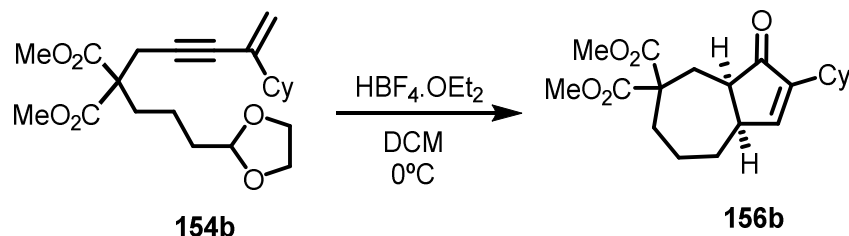
Rf = 0,26 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 18,5, 6,6 Hz, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,78 (dt, J = 9,8, 4,9 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 7,5 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 210,2 (CO), 174,6 (C), 171,8 (CO), 171,7 (CO), 136,1 (C), 56,1 (C), 52,6 (CH₃), 52,5 (CH₃), 40,3 (CH₂), 39,8 (CH), 35,6 (CH₂), 32,6 (CH₂), 27,5 (CH₂), 21,5 (CH₂), 16,8 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 281 ($M^{+}+1$, 100), 221 (27), 169 (8), 160 (16). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₅H₂₀O₅: 281,1380, encontrada: 281,1384.

2-Metil-3-oxo-3a,4,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(3H)-dicarboxilato de dimetilo (156a)

Rf = 0,45 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,14 (s ancho, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 14,5, 3,1 Hz, 1H), 2,51 (ddd, J = 13,4, 6,5, 3,7 Hz, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,29 – 1,19 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 210,7 (CO), 172,8 (CO), 171,7 (CO), 161,8 (CH), 139,9 (C), 57,1 (C), 52,9 (CH₃), 52,6 (CH₃), 45,8 (CH), 44,2 (CH), 34,9 (CH₂), 31,4 (CH₂), 29,7 (CH₂), 24,3 (CH₂), 10,3 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 281 ($M^{+}+1$, 100), 397 (50), 131 (72). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₅H₂₀O₅: 281,1383, encontrada: 281,1384.

La fusión *cis* de los anillos fue determinada mediante experimentos NOE (ver sección de espectros).

Carbociclación de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-ciclohexil-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154b)

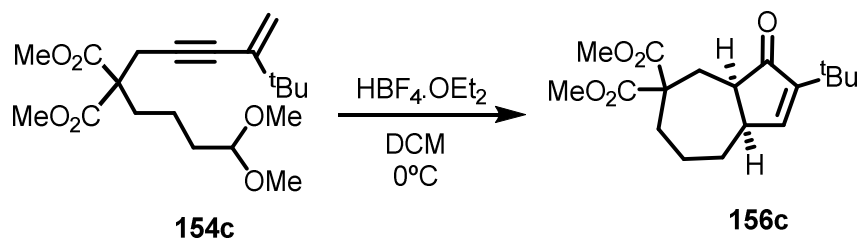


Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **154b** (0,1 g, 0,26 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,107 mL, 0,78 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **156b** como un sólido amarillo (0,045g, 50%).

2-Ciclohexil-3-oxo-3a,4,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(3H)dicarboxilato de dimetilo (156b)

R_f (AcOEt/Hex 3:7) = 0,42. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 14,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,47 (ddd, $J = 13,4, 6,6, 3,7$ Hz, 1H), 2,33 (dt, $J = 14,0, 4,9$ Hz, 1H), 2,24 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 4H), 1,76 – 1,61 (m, 4H), 1,35 – 1,23 (m, 4H), 1,21 – 1,02 (m, 4H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 209,8 (CO), 172,8 (CO), 171,6 (CO), 159,1 (CH), 149,5 (C), 57,1 (C), 52,8 (CH₃), 52,5 (CH₃), 46,37 (CH), 44,0 (CH), 34,9 (CH₂), 34,1 (CH), 31,9 (CH₂), 31,9 (CH₂), 31,4 (CH₂), 29,9 (CH₂), 26,4 (CH₂), 26,4 (CH₂), 26,3 (CH₂), 24,3 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 349 (M^{+1} , 100), 333 (18), 289 (13), 273 (3), 125 (3), 93 (5).

Carbociclación de 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(5,5-dimetil-4-metilen-2-hexinil) malonato de dimetilo (154c)

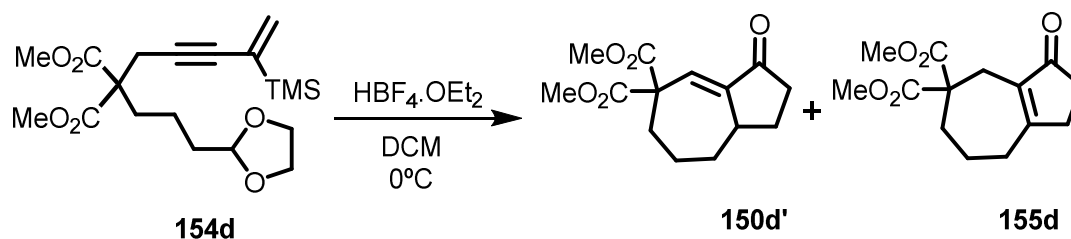


Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **154c** (0,1 g, 0,27 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,112 mL, 0,82 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **156c** como un sólido amarillo (0,049g, 56%).

2-(*t*-Butil)-3-oxo-3a,4,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(3H)dicarboxilato de dimetilo (156c)

P.f. : 109,2 – 110,9 °C. **Rf** = 0,55 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,75 – 2,82 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 15,2, 3,2 Hz, 1H), 2,42 – 2,48 (m, 1H), 2,34 (dt, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 4H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,17 – 1,25 (m, 1H), 1,15 (s, 9H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 209,1 (CO), 172,7 (CO), 171,5 (CO), 158,7 (CH), 151,9 (C), 57,0 (C), 52,6 (CH_3), 52,4 (CH_3), 47,0 (CH), 43,0 (CH), 34,8 (CH_2), 31,4 (CH_2), 29,8 (CH_2), 28,3 ($3 \times \text{CH}_3$), 24,2 (CH_2). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 323 (M^{+1} , 100), 291 (14). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5$: 323,1853; encontrada: 323,1844.

Carbociclación del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-(trimetilsilil)-4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154d)



Se siguieron las condiciones B del procedimiento general empleando **154d** (0,1 g, 0,26 mmol), TFA (0,4 mL, 5,2 mmol) y dicloroetano (3 mL) a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf)

y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **150d'** (10 mg, 14%) y **155d** (48 mg, 70%) como un aceite amarillo claro.

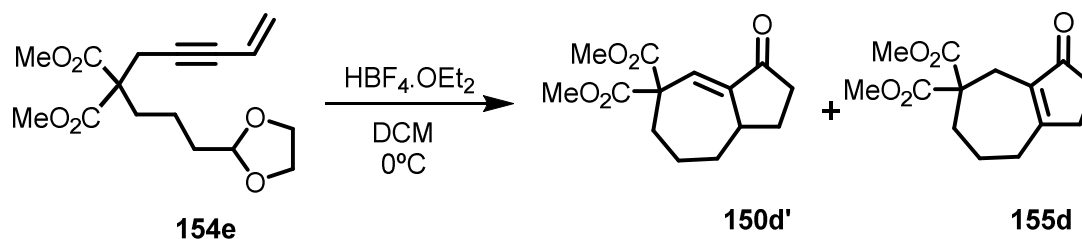
3-Oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (150d')

Rf = 0,45 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 3H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,49 – 1,28 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,8 (CO), 171,1 (CO), 169,6 (CO), 145,0 (C), 132,7 (CH), 60,1 (C), 53,2 (2xCH₃), 41,3 (CH), 38,1 (CH₂), 33,8 (CH₂), 33,1 (CH₂), 27,5 (CH₂), 24,4 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 289 (M⁺+Na, 100), 207 (19), 175 (69), 165 (85), 147 (56). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₄H₁₈NaO₅: 289,1050, encontrada: 289,1046.

3-Oxo-2,3,6,7,8-hexahidroazuleno-5,5(1H)-dicarboxilato de dimetilo (155d)

Rf = 0,13 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,69 (s, 6H), 2,83 (s, 2H), 2,40 – 2,50 (m, 4H), 2,39 – 2,32 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 208,1 (CO), 176,7 (C), 171,7 (2xCO), 137,5 (C), 56,1 (C), 52,6 (2xCH₃), 35,6 (CH₂), 34,5 (CH₂), 32,9 (CH₂), 31,3 (CH₂), 27,6 (CH₂), 21,7 (CH₂). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 289 (M⁺+Na, 100), 267 (12), 207 (48), 175 (12), 129 (5). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₄H₁₈NaO₅: 289,1054; encontrada: 289,1046.

Carbociclación del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(4-penten-2-inil) malonato de dimetilo (154e)

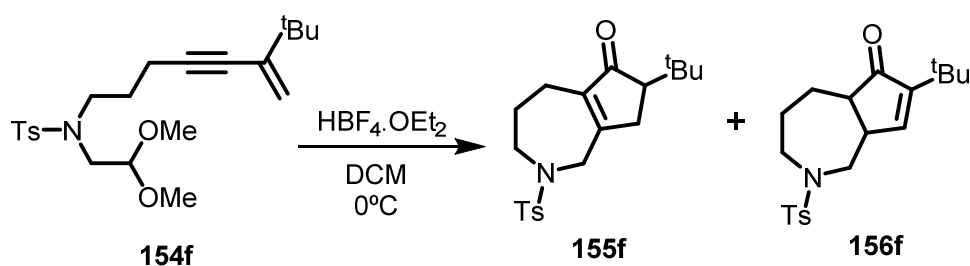


Se siguieron las condiciones B del procedimiento general empleando **154e** (0,065 g, 0,21 mmol), TFA (0,32 mL, 4,2 mmol) y dicloroetano (2,5 mL) a 90°C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose los productos **150d'** (13 mg, 24%) y **155d** (31 mg, 55%) como aceites amarillos claros.

Estudios de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT135) mostraron que los productos obtenidos en esta reacción son los mismos que los obtenidos con **154d**.

Carbociclación del *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(6-tercbutil-6-hepten-4-inil)-4-metilbenceno sulfonamida (154f**)**



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **154f** (0,1 g, 0.25 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,10 mL, 0,75 mmol) y diclorometano (2,5 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose una mezcla regioisomérica inseparable (1,5:1) de **155f** y **156f** (0,044g, 50%) como un aceite amarillo.

7-(*t*-Butil)-2-tosil-2,3,4,5,7,8-hexahidrociclopenta[*c*]azepin-6(1*H*)-ona (155f**)**

R_f = 0,4 (AcOEt/Hex 3:7). **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,63 – 7,67 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 4,10 (q, J = 17,7 Hz, 2H), 3,43 (td, J = 5,9, 1,7 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 4H), 2,17 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 0,95 (d, J = 1,3 Hz, 9H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 208,7 (CO), 166,4 (C), 143,6 (C), 142,6 (C), 136,3 (C), 129,9 (2xCH), 127,1 (2xCH), 54,9 (CH), 49,9 (CH₂), 49,7 (CH₂), 33,5 (C), 32,9 (CH₂), 27,5 (3xCH₃), 26,7 (CH₂), 21,6 (CH₃), 20,9 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 362 ($\text{M}^+ + 1$, 75), 153 (24), 139 (12), 125 (100), 93 (19).

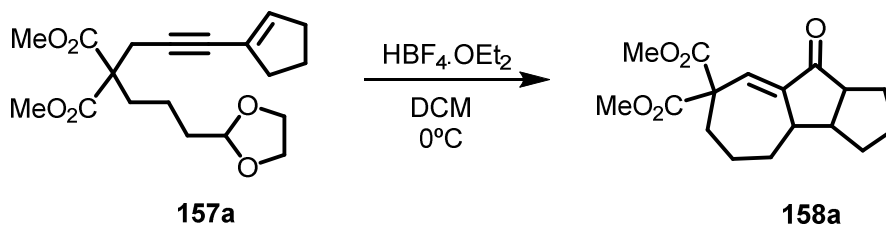
7-(*t*-Butil)-2-tosil-1,3,4,5,5a,8a-hexahidrociclopenta[*c*]azepin-6-(2*H*)-ona (156f**)**

R_f = 0,4 (AcOEt/Hex 3:7). **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,63 – 7,67 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,02 – 3,12 (m,

1H), 2,89 – 2,98 (m, 1H), 2,52 – 2,50 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,90 – 1,98 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 3H), 1,19 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$, DEPT (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 209,6 (CO), 155,6 (CH), 154,7 (C), 143,4 (C), 136,5 (C), 129,9 (2xCH), 127,1 (2xCH), 51,7 (CH_2), 50,7 (CH_2), 50,1 (CH), 44,3 (CH), 32,0 (C), 28,4 (CH_2), 28,2 (3x CH_3), 27,0 (CH_2), 21,6 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 362 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 153 (24), 139 (19), 125 (58), 93 (34).

8.1.3.5. Carbociclación de sistemas disustituídos

Carbociclación del 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(3-(1-ciclopentenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (157a)

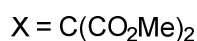
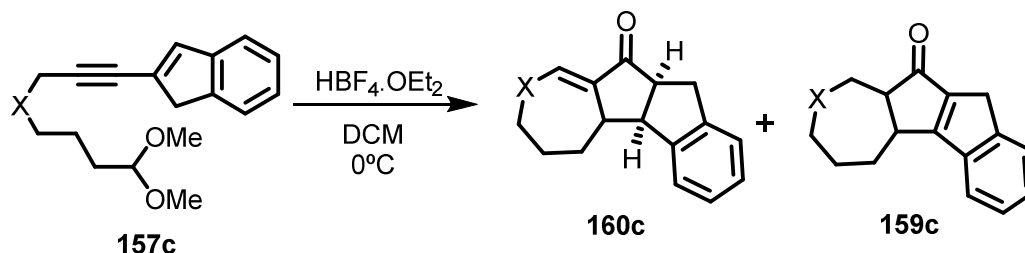


Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **157a** (0,09g, 0,25 mmol), $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0,10 mL, 0,75 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **158a** (0,042 g, 55%) como un aceite amarillo claro.

9-Oxo-3,3a,3b,4,5,6,8a,9-octahidro-2H-ciclopenta[a]azuleno-7,7(8H)dicarboxilato de dimetilo (158a)

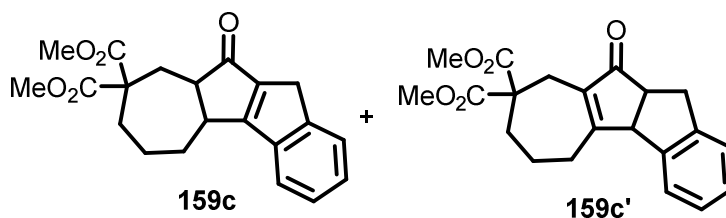
R_f = 0,57 (AcOEt/Hex 3:7). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,79 (td, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 2H), 2,25 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 4H), 1,75-1,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 4H), 1,43 – 1,32 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$, DEPT (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 210,0 (CO), 171,0 (CO), 169,12 (CO), 146,6 (C), 132,6 (CH), 60,0 (C), 53,0 (CH_3), 52,9 (CH_3), 52,8 (CH), 46,6 (CH), 45,9 (CH), 33,4 (CH_2), 33,3 (CH_2), 32,7 (CH_2), 30,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,8 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 307 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 247 (39), 215 (66).

Carbociclación del 2-(3-(1*H*-inden-2-il)-2-propinil)-2-(4,4-dimetoxibutil) malonato de dimetilo (157c)



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **157c** (0,05g, 0,13 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,052 mL, 0,37 mmol) y diclorometano (2 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose los productos **160c** (0,010 g, 23%) y **159c** (0,025 g, 57%) como aceites de color amarillo claro.

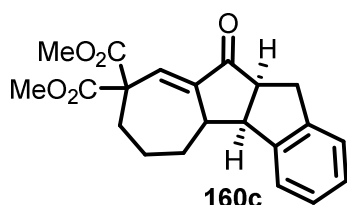
9-Oxo-3,3a,3b,4,5,6,8a,9-octahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]azuleno-7,7(8*H*)dicarboxilato de dimetilo (159c)



R_f = 0,57 (AcOEt/Hex 3:7), mezcla de regioisómeros. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 – 7,53 (m, 4H), 7,40 – 7,35 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 3,40 (ddd, J = 12,5, 6,2, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,07 (ddd, J = 13,5, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 2,52 (dtd, J = 13,2, 6,4, 4,7 Hz, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 4H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 3H), 1,57 (tt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202,1 (CO), 200,9 (CO), 182,0 (C), 179,6 (C), 173,0 (CO), 172,8 (CO), 172,4 (CO), 171,7 (CO), 150,3 (C), 150,1 (C), 146,4 (C), 146,1 (C), 139,0 (C), 138,8 (C), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 127,1 (CH), 127,1 (CH), 125,9 (CH), 125,9 (CH), 122,8 (CH), 122,7 (CH), 57,2 (C),

57,0 (C), 56,2 (CH), 52,8 (CH₃), 52,8 (CH₃), 52,6 (CH), 52,5 (CH₃), 52,3 (CH₃), 43,9 (CH), 41,5 (CH), 34,7 (CH₂), 33,3 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,5 (CH₂), 30,8 (CH₂), 29,5 (CH₂), 28,7 (CH₂), 24,4 (CH₂), 23,5 (CH₂).

10-Oxo-4c,5,6,7,10a,11,hexahidro-4bH-indenol[1,2-a]azuleno-8,8(10H)-dicarboxilato de dimetilo (160c)

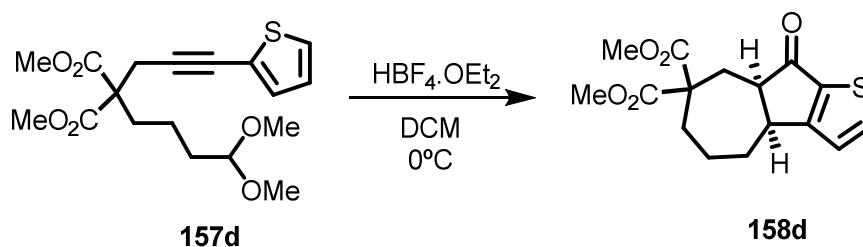


Rf= 0,30 (AcOEt/Hex 3:7).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,22 – 7,17 (m, 4H), 6,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 1H),

2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 1,98 (ddd, *J* = 13,8, 9,1, 2,7 Hz, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 208,5 (CO), 171,2 (CO), 169,0 (CO), 145,9 (C), 145,7 (C), 142,0 (C), 133,9 (CH), 127,5 (CH), 127,2 (CH), 125,0 (CH), 123,9 (CH), 60,2 (C), 53,3 (CH₃), 53,1 (CH₃), 52,0 (CH), 51,7 (CH), 47,2 (CH), 35,1 (CH₂), 33,8 (CH₂), 32,5 (CH₂), 24,9 (CH₂).

Carbociclación del 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(2-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (157d)

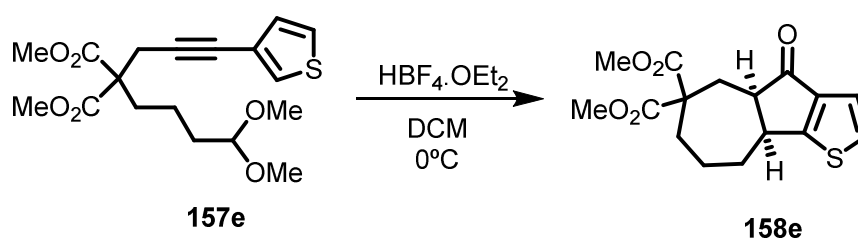


Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **157d** (0,1 g, 0,27 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,112 mL, 0,81 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **158d** (0,056g, 64%) como un solido marrón.

9-Oxo-3b,4,5,6,8a,9-hexahidroazuleno[2,1-b]tiofen-7,7(8H)dicarboxilato de dimetilo (**158d**)

P.f. : 128,5 – 129,3 °C. **Rf** = 0,5 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (ddd, *J* = 12,8, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 15,0, 3,5, 1,2 Hz, 1H), 2,39 (dt, *J* = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197,6 (CO), 172,7 (C), 171,9 (CO), 171,7 (CO), 141,0 (CH), 139,6 (C), 123,1 (CH), 57,1 (C), 53,1 (CH), 52,9 (CH₃), 52,7 (CH₃), 41,8 (CH), 34,8 (CH₂), 31,8 (CH₂), 30,6 (CH₂), 24,2 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 345 (M⁺ + Na, 100), 231 (27), 203 (42). **EMAR (ESI)** *m/z* calculada para C₁₆H₁₈NaO₅S: 345,0768, encontrada: 345,0767.

Carbociclación del 2-(4,4-dimetoxibutil)-2-(3-(3-tiofenil)-2-propinil) malonato de dimetilo (**157e**)



Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **157e** (0,08g, 0,22 mmol), HBF₄·OEt₂ (0,09 mL, 0,65 mmol) y diclorometano (3 mL). Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **158e** (0,054g, 77%) como un sólido amarillo claro.

4-Oxo-4a,5,7,8,9,9a-hexahidroazuleno[1,2-b]tiofeno-6,6(4H)dicarboxilato de dimetilo (**158e**)

P.f. : 103,4 – 103,9 °C. **Rf** = 0,43 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (ddd, *J* = 12,6, 6,9, 3,5 Hz, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 3,5 Hz, 1H), 2,76 (ddd, *J* = 15,0, 3,5, 1,1 Hz, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198,2 (CO), 174,5 (C), 172,5 (CO), 171,5 (CO), 144,3 (C), 131,0 (CH), 119,5 (CH), 56,9 (C), 53,5 (CH), 52,8 (CH₃), 52,6 (CH₃), 42,2 (CH), 34,7 (CH₂), 32,4 (CH₂), 31,7 (CH₂), 23,9 (CH₂). **EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 345 (M⁺ + 1, 100), 291 (18),

263 (10), 231 (71). **EMAR (ESI)** m/z calculada para $C_{16}H_{18}NaO_5S$: 345,0765, encontrada: 345,0767.

El compuesto **158e** fue recristalizado en una mezcla de diclorometano y hexano para obtener cristales de color amarillo claro, adecuados para su análisis por rayos X (

Figura 7).

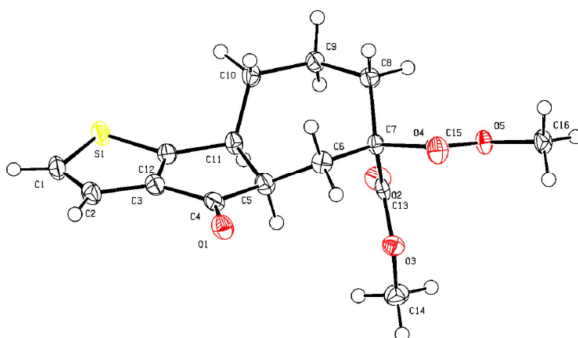
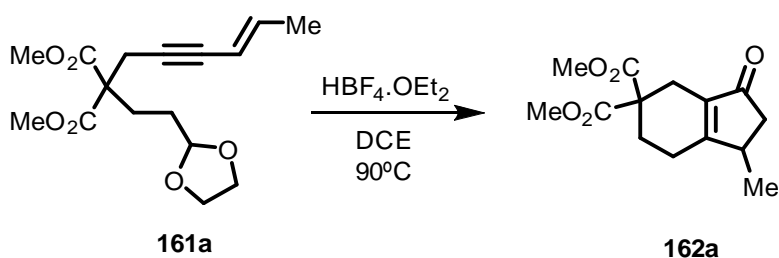


Figura 7. Estructura de rayos X para el producto **158e**

8.1.3.6. Carbociclación 6-enales β -sustituidos

Carbociclación del (E)-2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(4-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (161a)



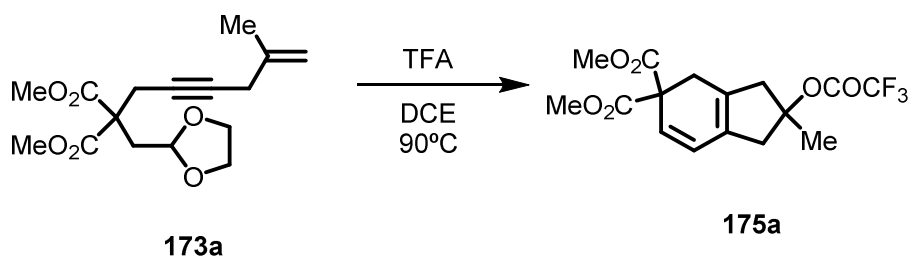
Se siguieron las condiciones A del procedimiento general empleando **161a** (0,1 g, 0,32 mmol, 1,0 eq), $HBF_4 \cdot OEt_2$ (0,13 mL, 0,96 mmol) y dicloroetano (3 mL) a 90 °C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **162a** (0,08 g, 94%) como un aceite amarillo claro.

1-Metil-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-indeno-5,5-dicarboxilato de dimetilo (162a)

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 4H), 2,29 – 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,8 (CO), 175,3 (C), 171,4 (CO), 171,2 (CO), 135,2 (C), 52,8 (CH₃), 52,8 (CH₃), 52,7 (C), 43,7 (CH₂), 35,8 (CH), 27,7 (CH₂), 26,2 (CH₂), 23,3 (CH₂), 18,7 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 267 (M⁺+1, 100), 245 (65), 207 (44), 125 (44). **EMAR (ESI)** m/z calculada para C₁₄H₁₉O₅: 267,1201, encontrada: 267,1227.

8.1.3.7. Carbociclación de eninacetales alílicos

Carbociclación del 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (173a)

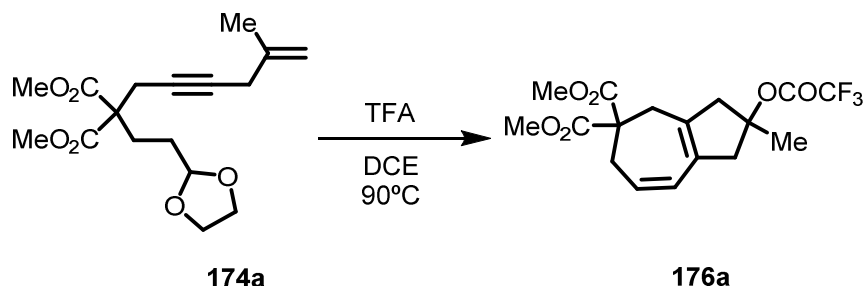


En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del eninacetal **173a** (0,1 g, 0,32 mmol, 1,0 eq), TFA (0,49 mL, 6,4 mmol, 20 eq) y dicloroetano (3 mL) que se calentó a 90 °C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **175a** (0,028 g, 25%) como un aceite amarillo claro.

2-Metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-indeno-5,5-dicarboxilato de dimetilo (175a)

R_f = 0,71 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 3,03 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,82 (m, 2H), 1,65 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0 (2 x CO), 156,31 (q, J_{C-F} = 42,0 Hz), 136,5 (C), 133,5 (CH), 132,7 (CH), 121,4 (C), 114,4 (q, J_{C-F} = 286,2 Hz), 81,6 (C), 65,9 (C), 53,2 (2 x CH₃), 43,8 (CH₂), 43,8 (CH₂), 35,1 (CH₂), 23,1 (CH₃).

Carbociclación del 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-metil-5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (174a)

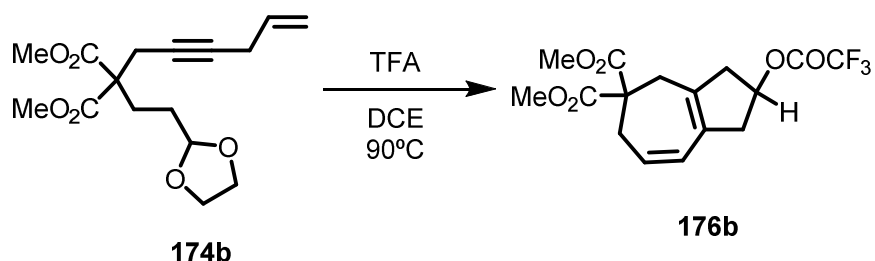


En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del eninacetal **174a** (0,1 g, 0,31 mmol, 1,0 eq), TFA (0,47 mL, 6,2 mmol, 20 eq) y dicloroetano (3 mL) que se calentó a 90 °C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **176a** (0,04 g, 35 %) como un aceite amarillo claro.

2-Metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,6-tetrahidroazuleno-5,5(1H)-dicarboxilato de dimetilo (176a)

R_f = 0,71 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,06 – 5,99 (m, 1H), 5,70 (dd, J = 9,4, 4,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,10 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,63 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,7 (CO), 171,6 (CO), 157,1 (q, J_{C-F} = 43,3 Hz), 126,8 (C), 125,7 (C), 124,3 (CH), 124,2 (CH), 114,42 (q, J_{C-F} = 285,1 Hz), 81,2 (C), 53,9 (C), 53,0 (CH₃), 52,9 (CH₃), 43,2 (CH₂), 42,9 (CH₂), 31,4 (CH₂), 31,1 (CH₂), 23,1 (CH₃).

Carbociclación del 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(5-hexen-2-inil) malonato de dimetilo (174b)



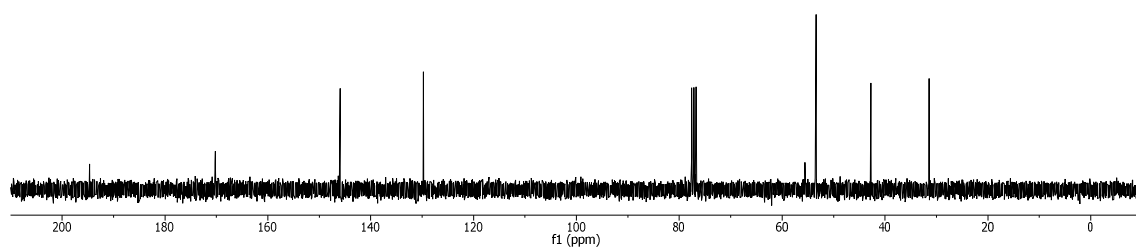
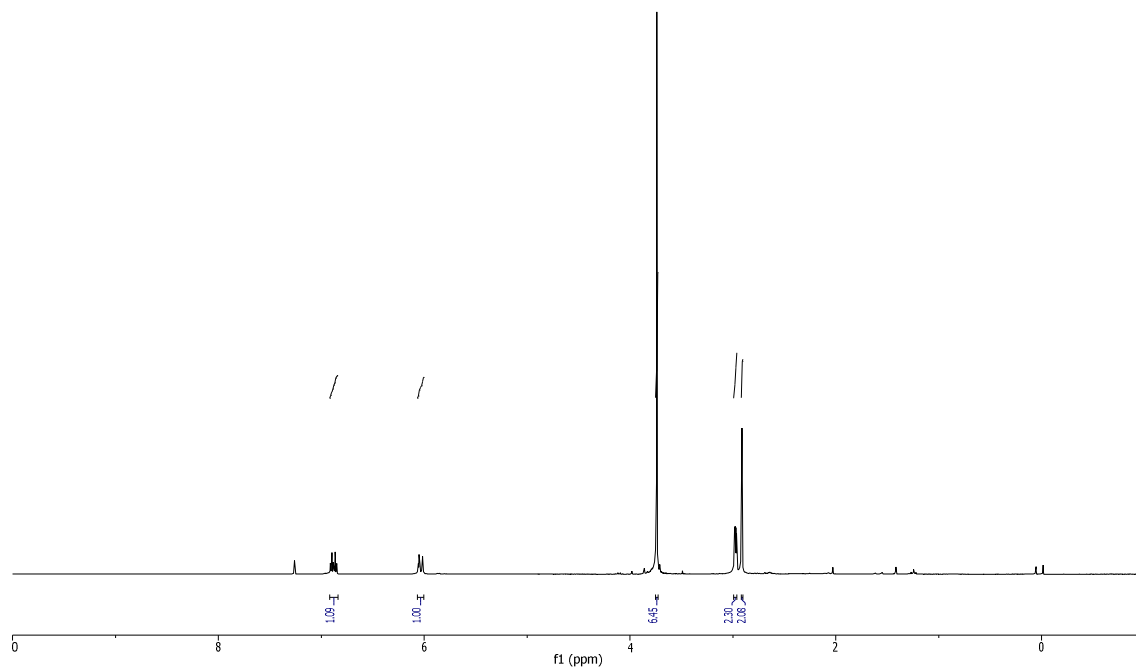
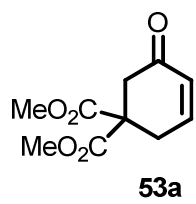
En un tubo sellado seco y bajo atmosfera de argón se preparó una disolución del eninacetal **174b** (0,15 g, 0,48 mmol, 1,0 eq), TFA (0,74 mL, 9,7 mmol, 20 eq) y dicloroetano (3 mL) que se calentó a 90 °C. Una vez finalizada la reacción (ccf) y tras la elaboración habitual, el

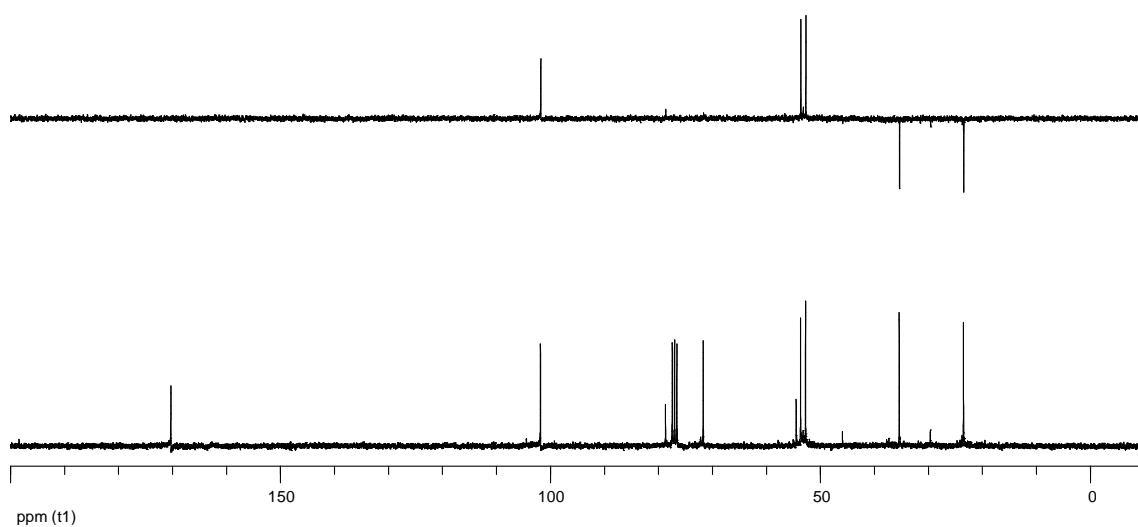
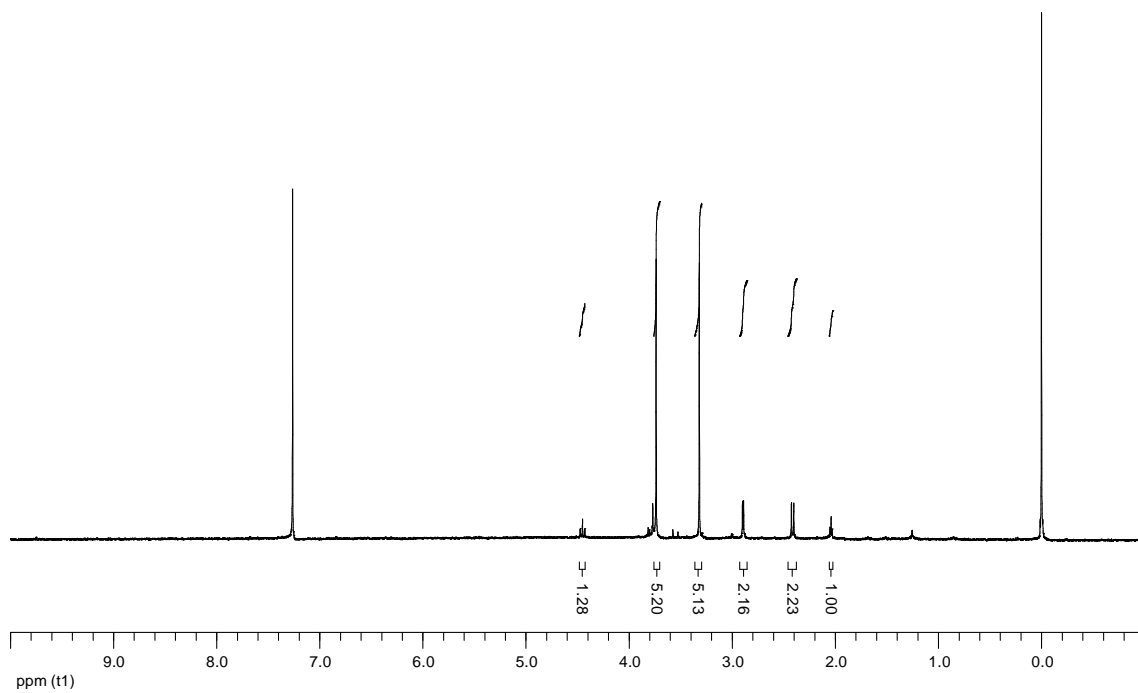
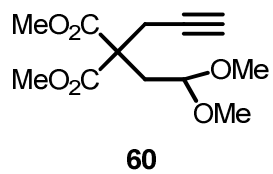
residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hex 3:7) obteniéndose **176b** (0,051 g, 30 %) como un aceite amarillo claro.

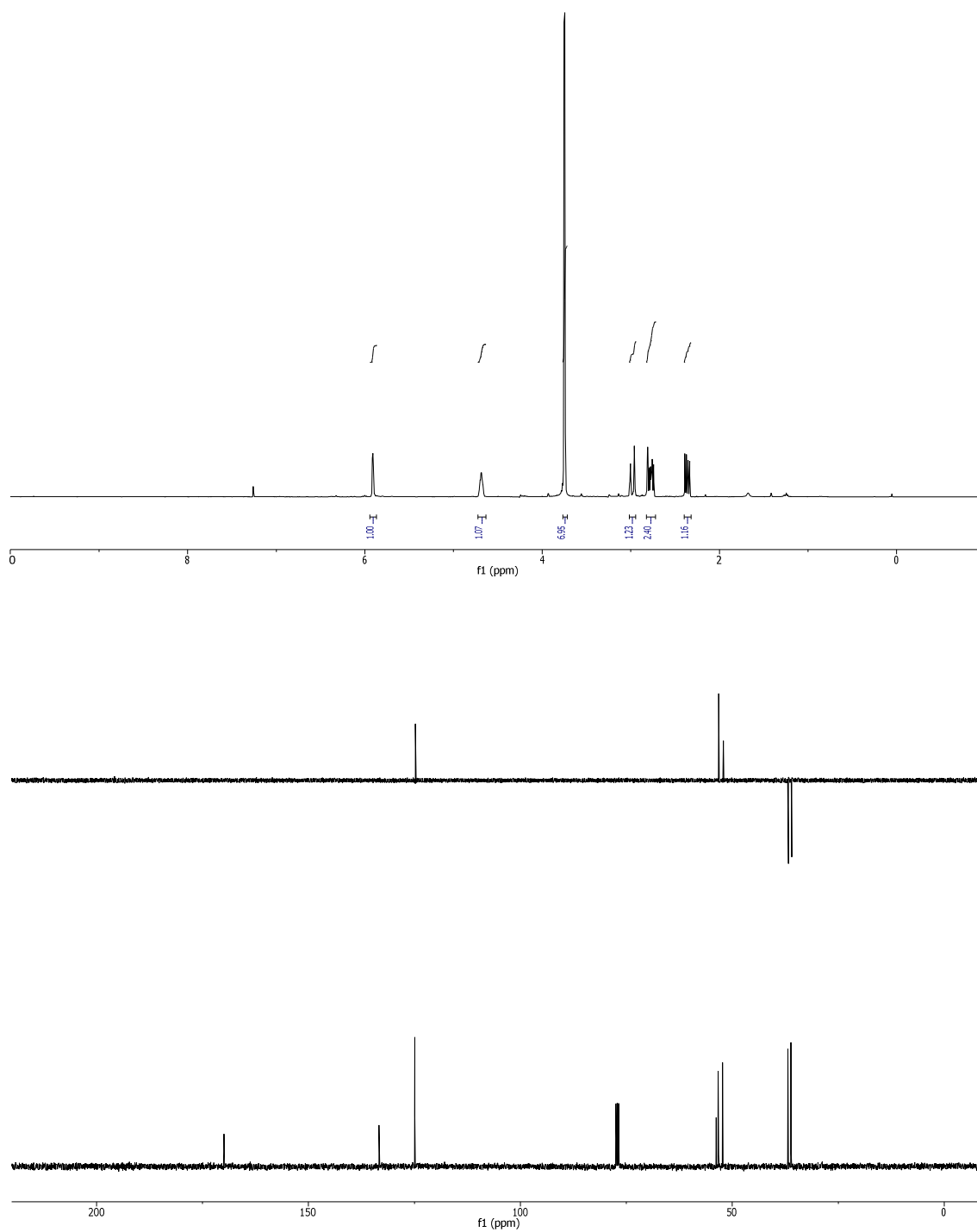
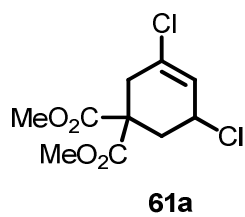
2-(2,2,2-Trifluoroacetil)-2,3,4,6-tetrahidroazuleno-5,5(1H)dicarboxilato de dimetilo (176b)

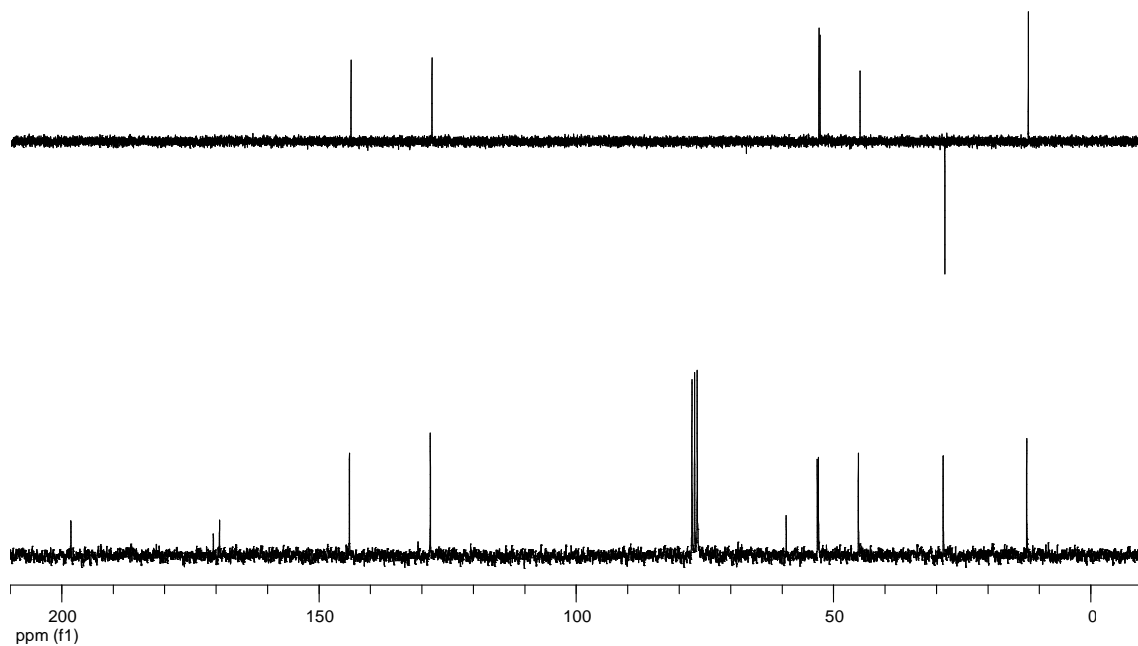
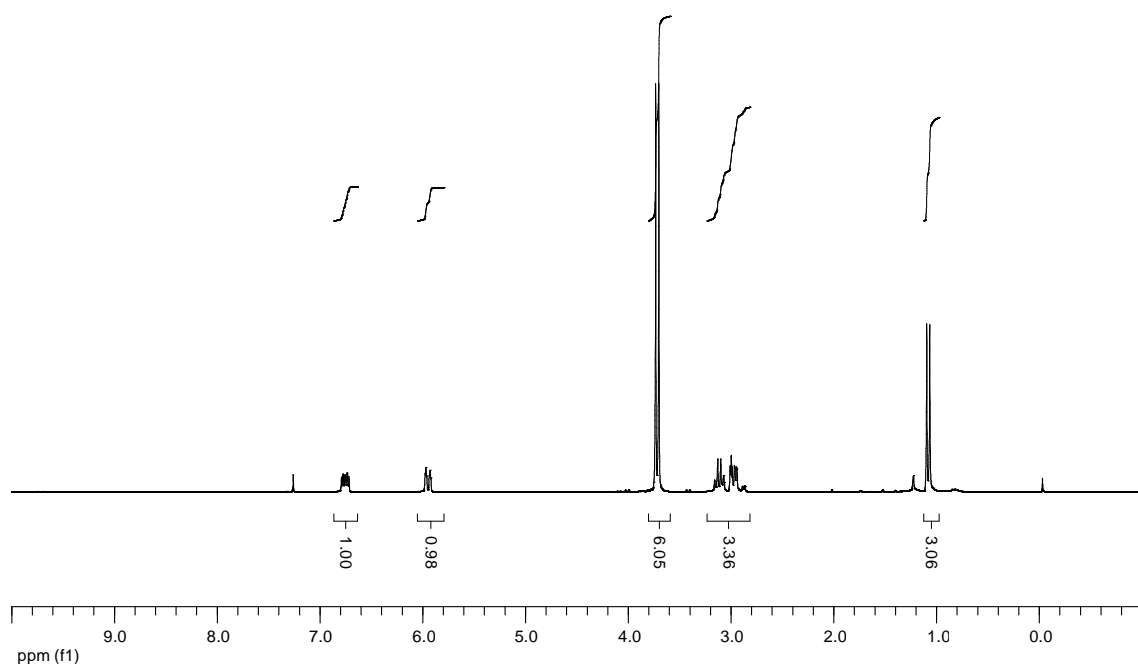
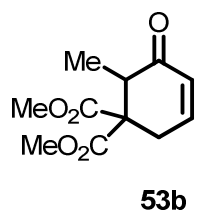
R_f = 0,61 (AcOEt/Hex 3:7). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,03 (dt, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 9,0, 3,8 Hz, 1H), 5,25 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,35 – 3,14 (m, 2H), 2,98 – 2,82 (m, 2H), 2,76 – 2,59 (m, 4H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,5 (2xCO), 157,1 (q, J_{C-F} = 42,4 Hz), 126,7 (C), 125,5 (C), 124,4 (CH), 124,1 (CH), 117,1 (q, J_{C-F} = 242,9 Hz), 69,4 (CH), 53,7 (C), 52,9 (2xCH₃), 37,6 (CH₂), 37,5 (CH₂), 31,3 (CH₂), 31,1 (CH₂).

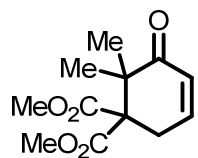
9. Espectros



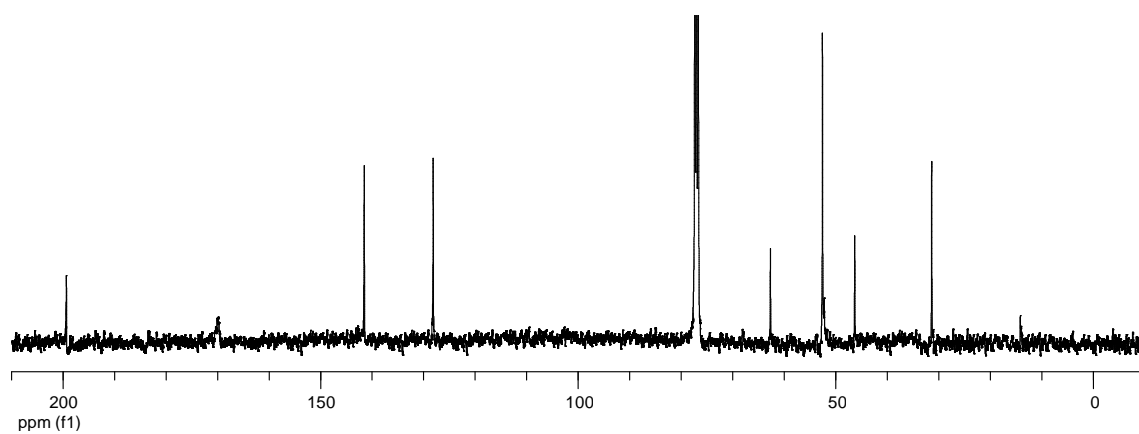
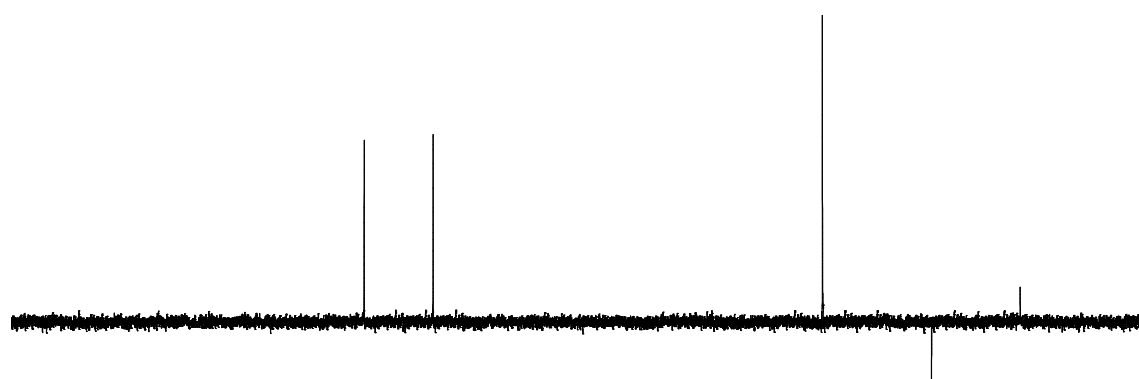
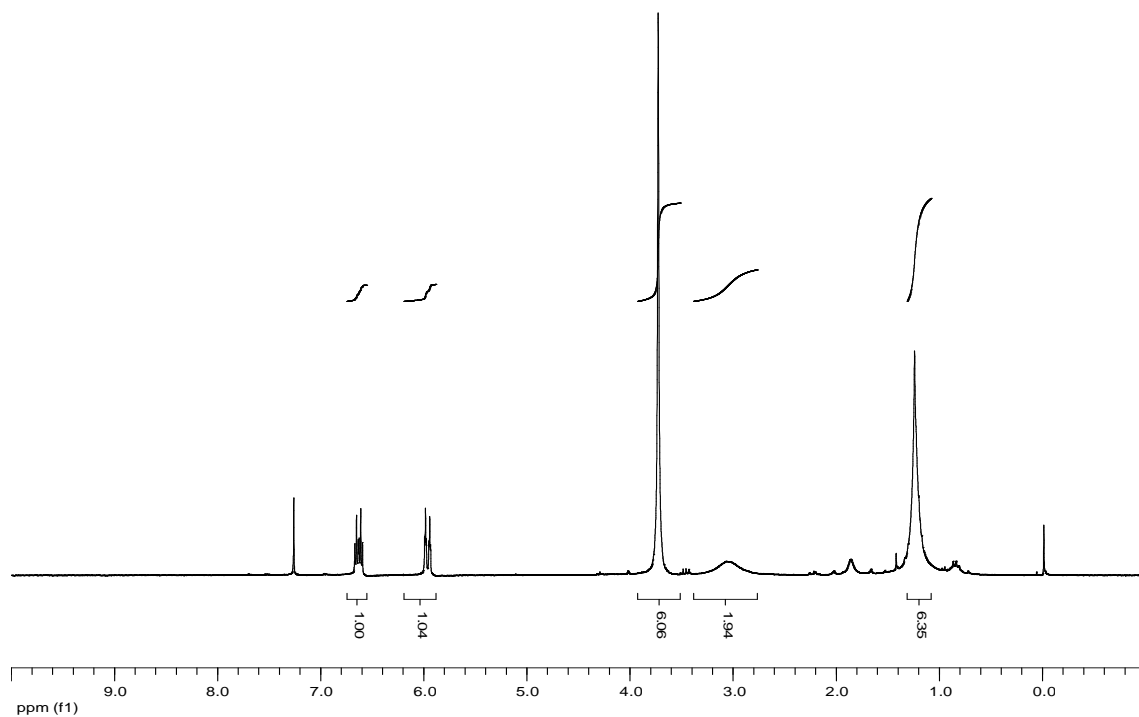


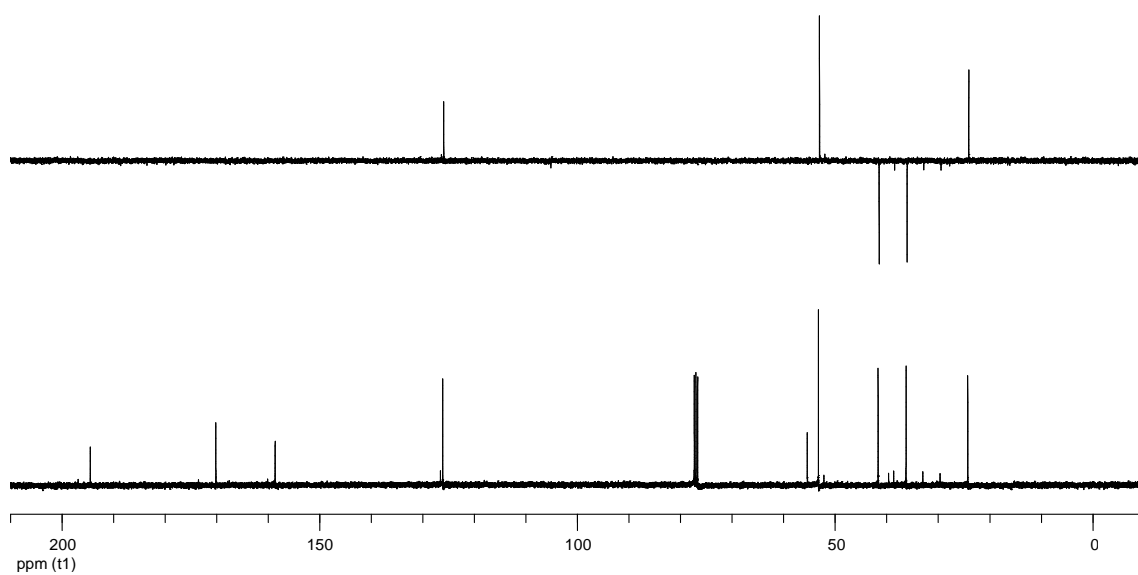
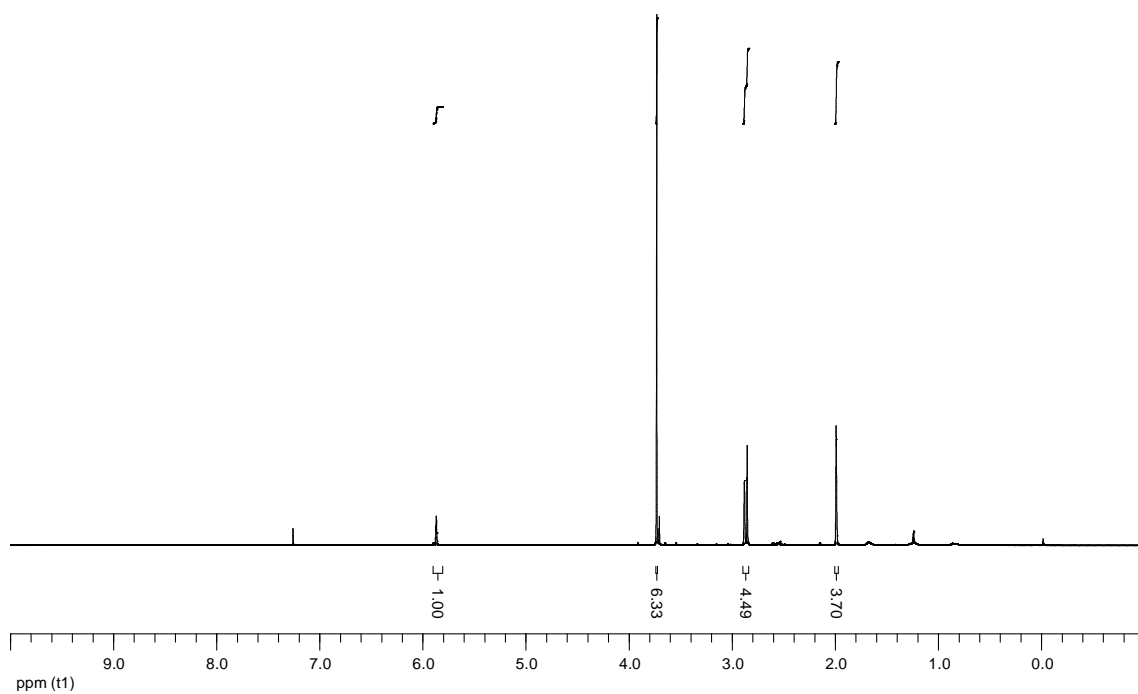
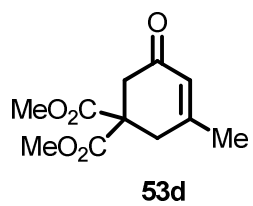


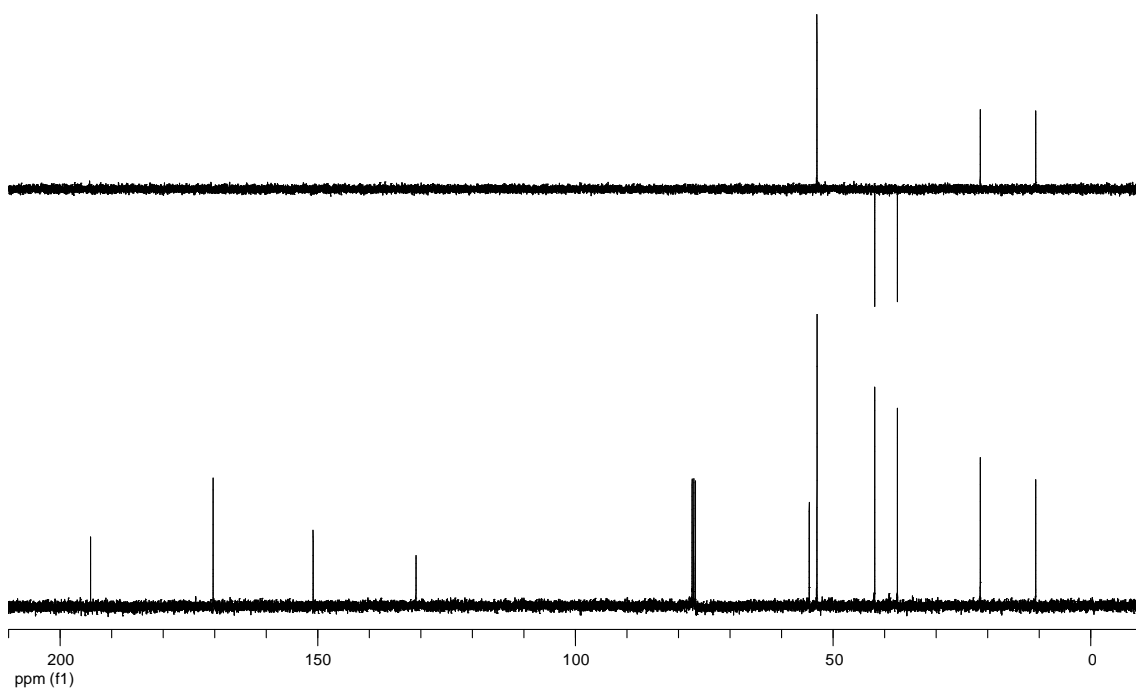
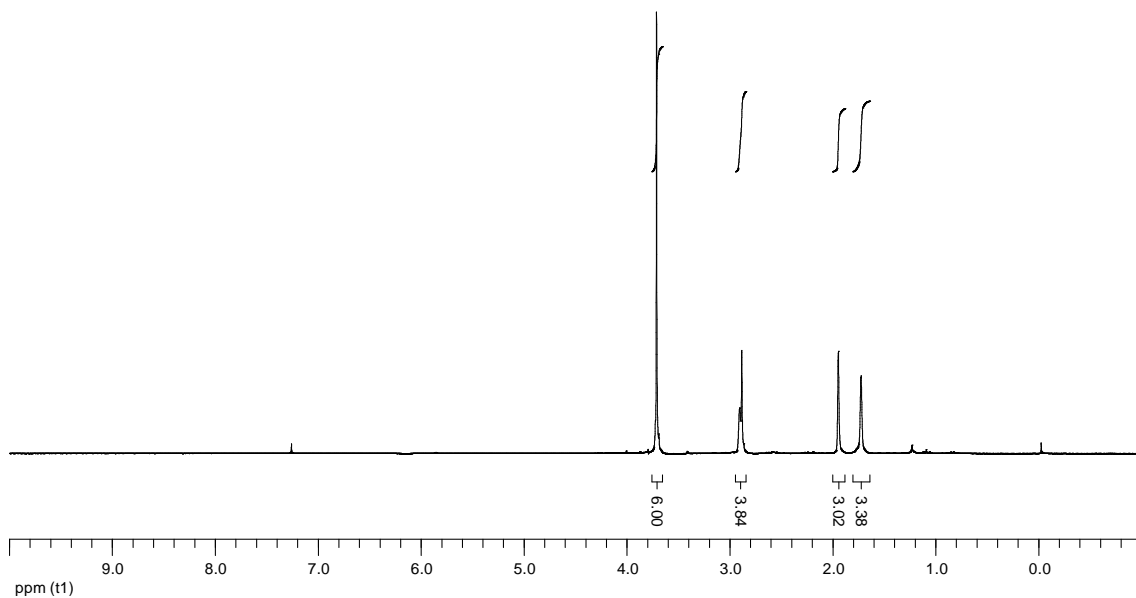
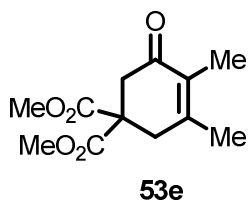


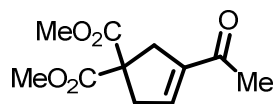


53c

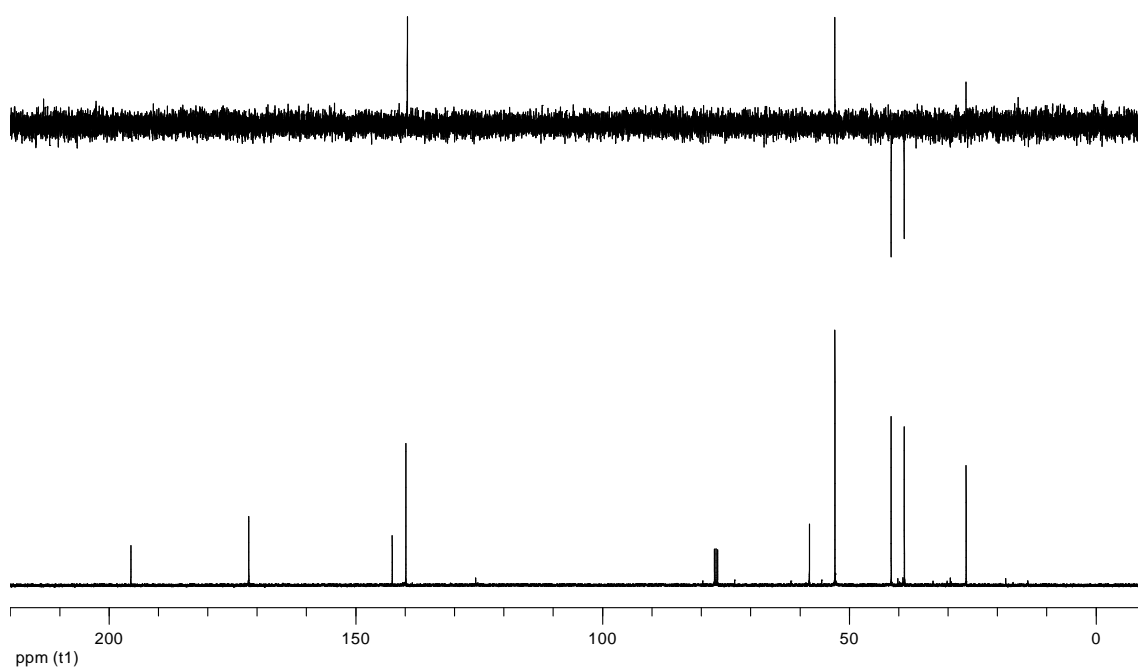
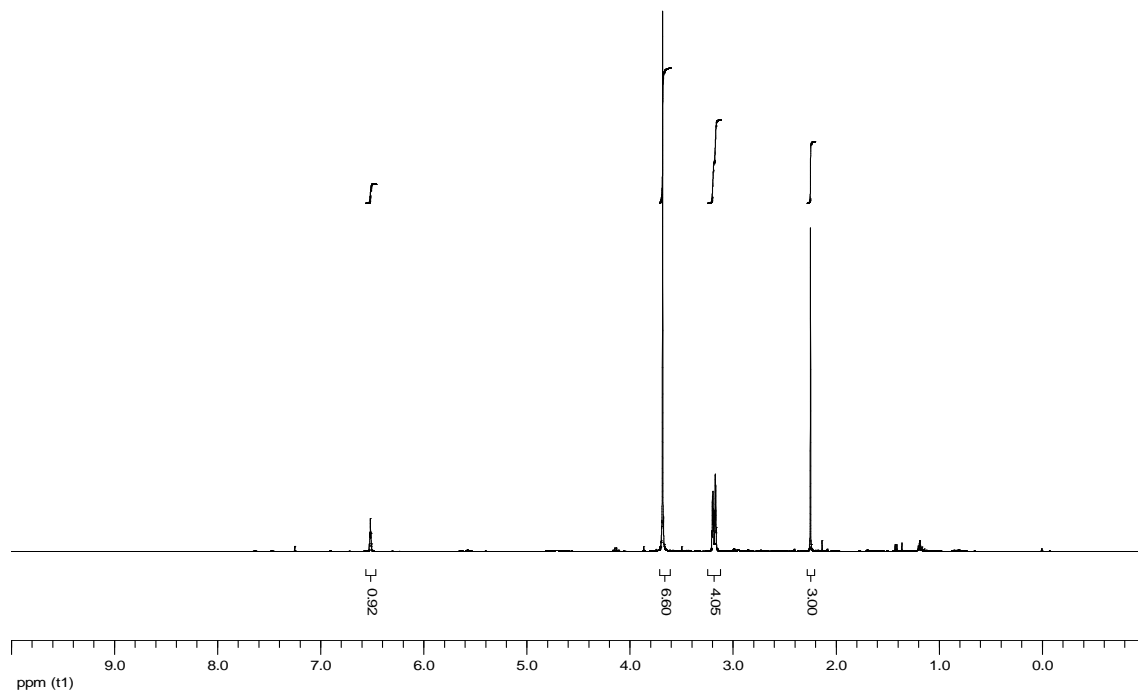


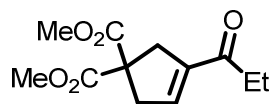
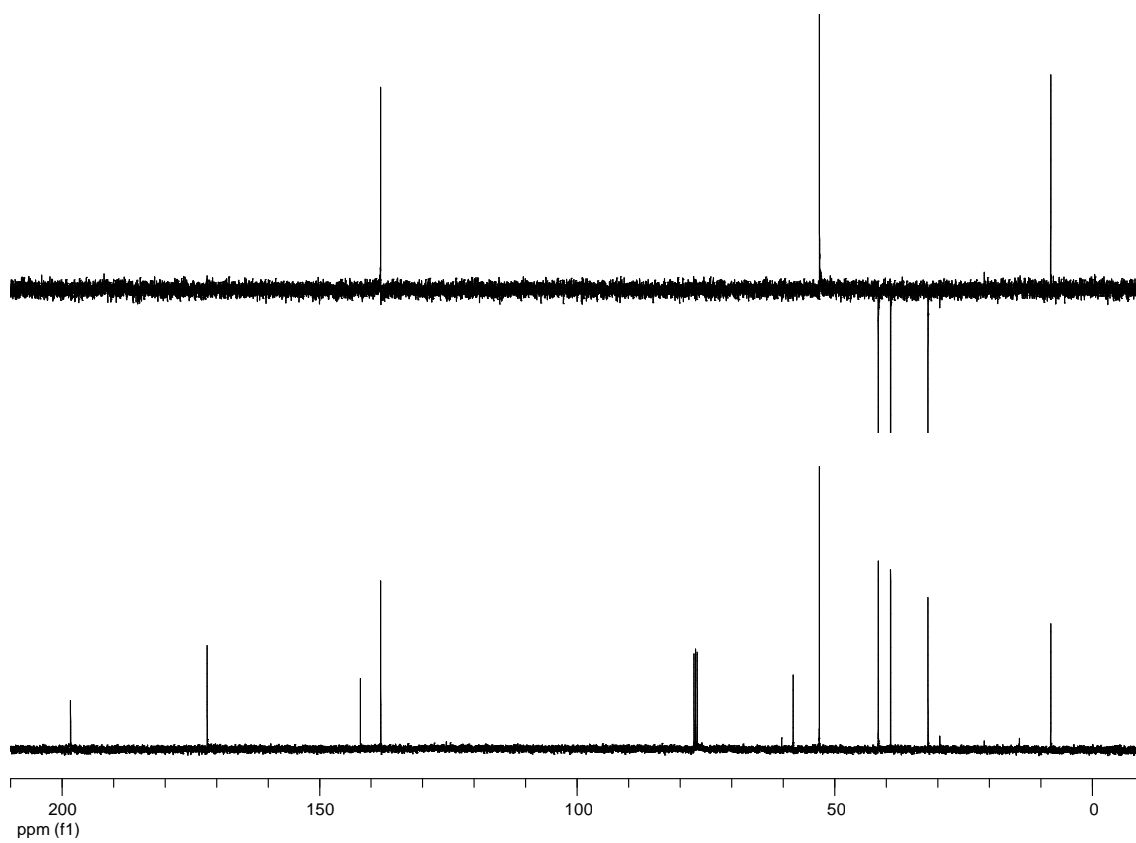
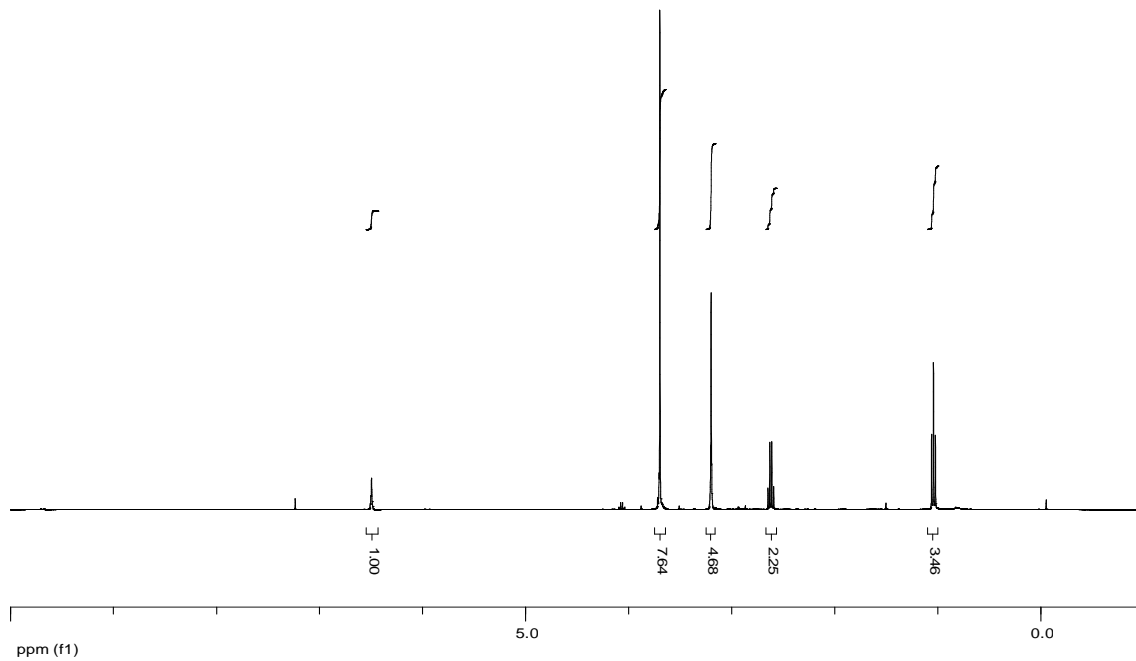


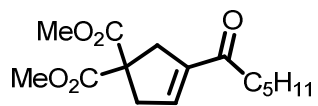




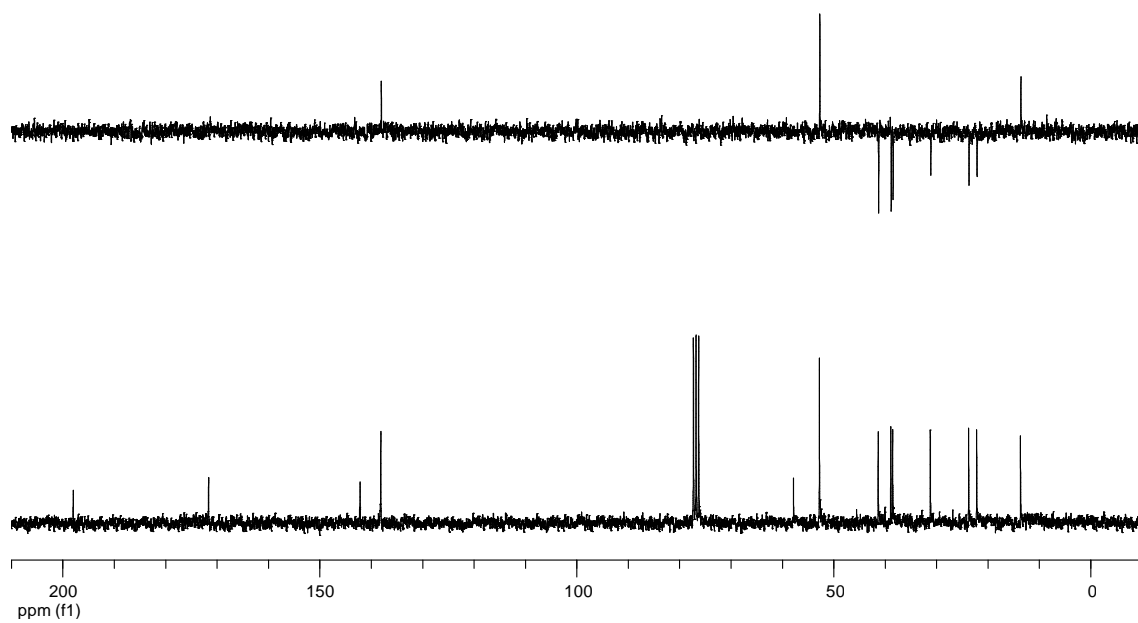
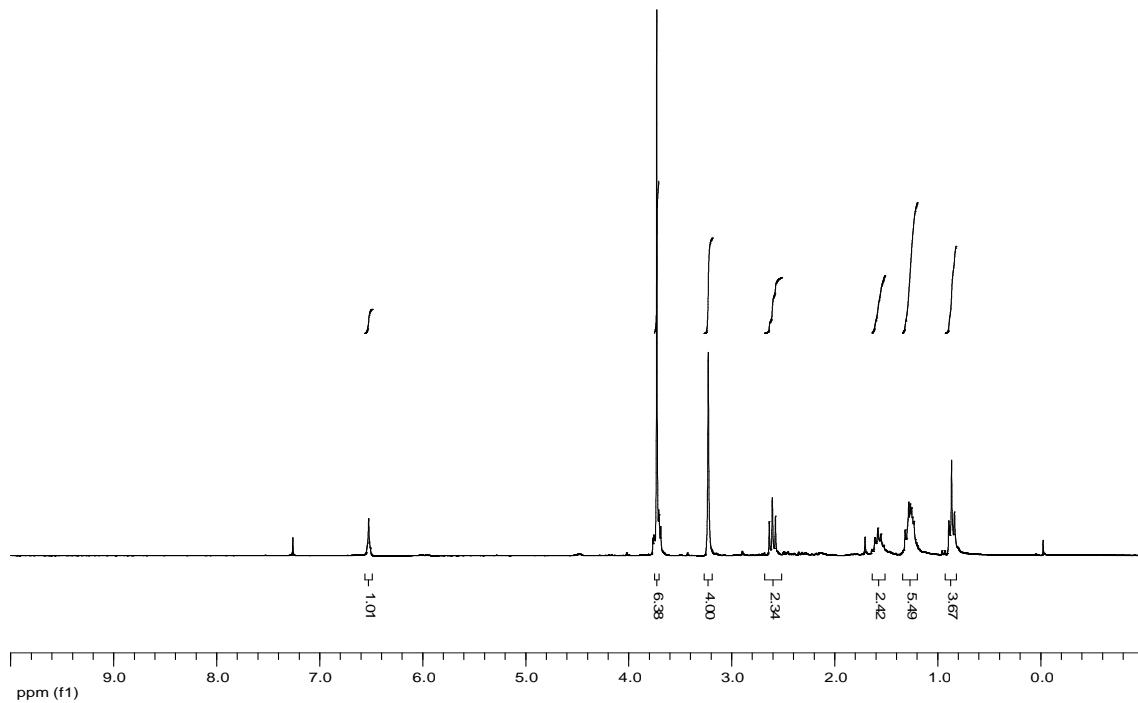
55a

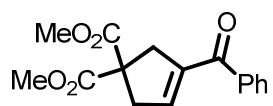


**55b**

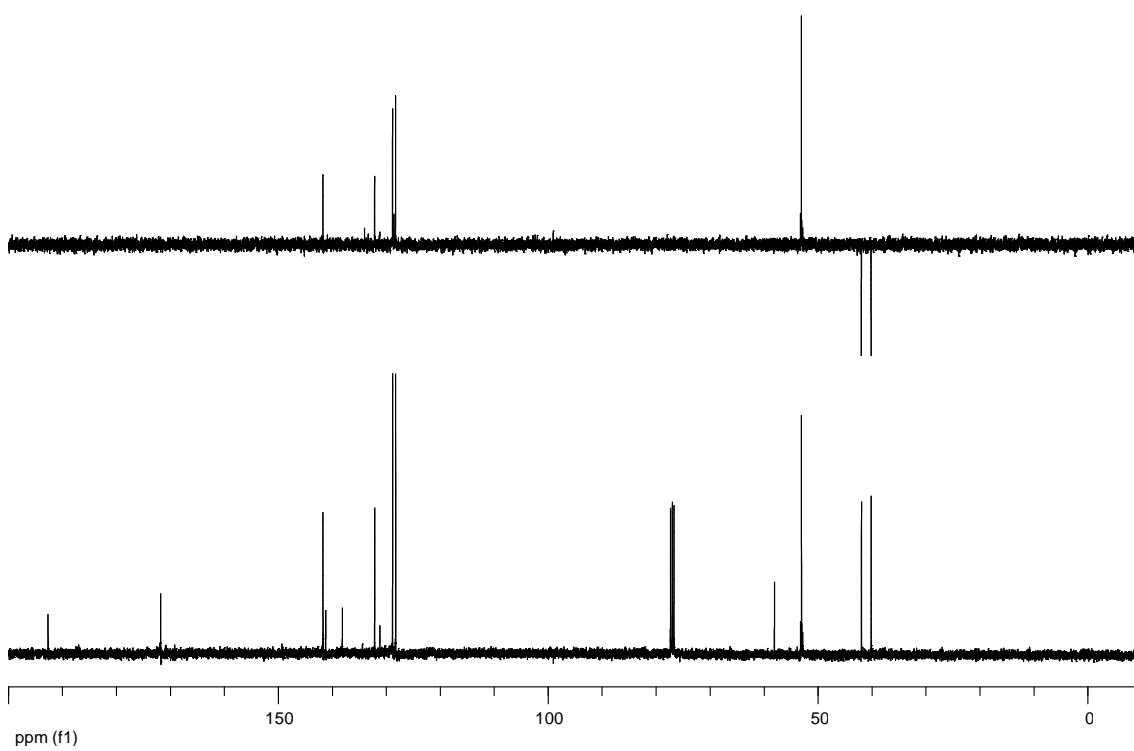
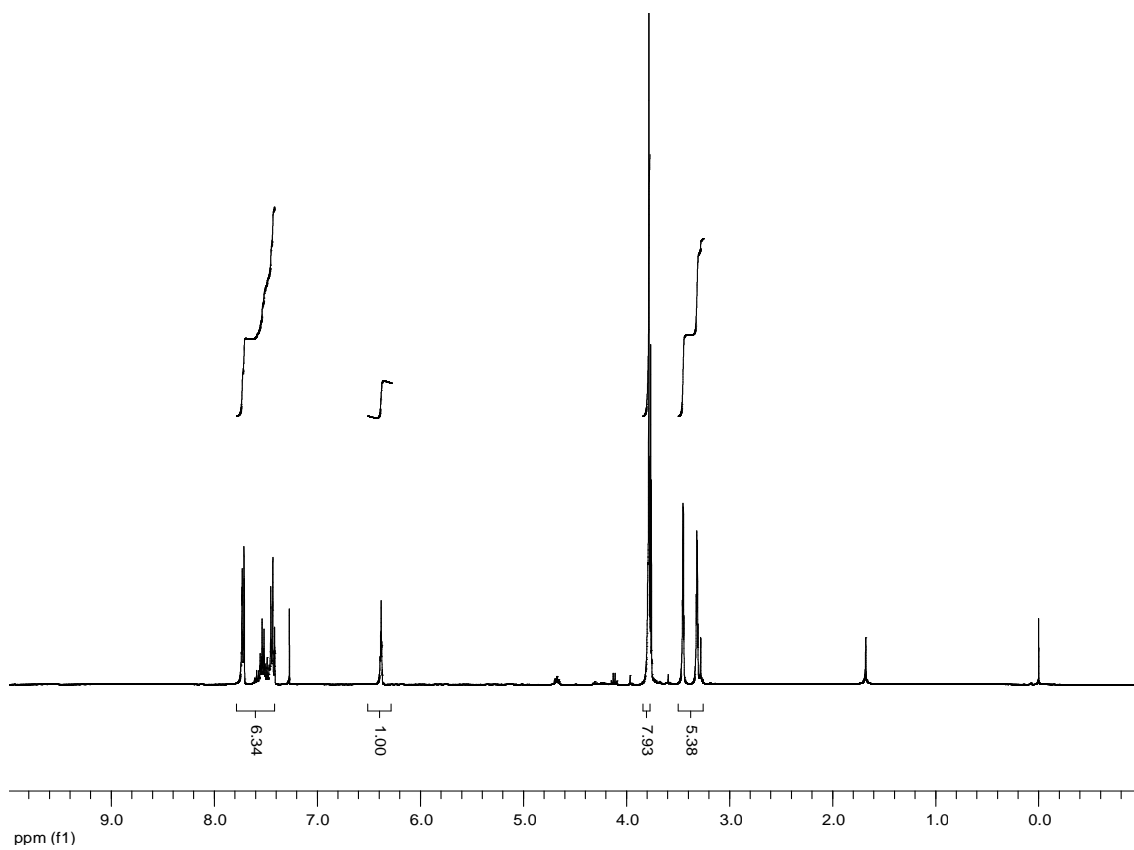


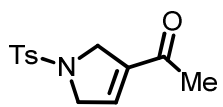
55c



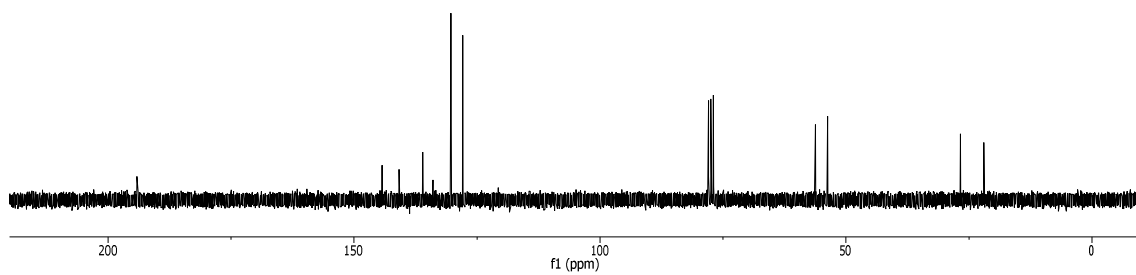
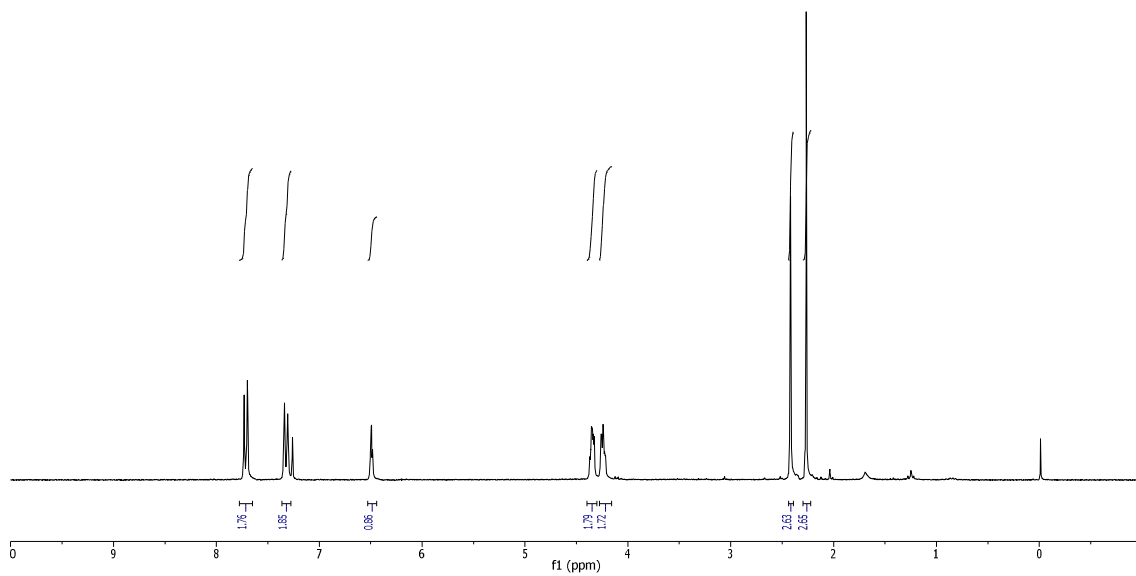


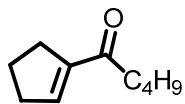
55d



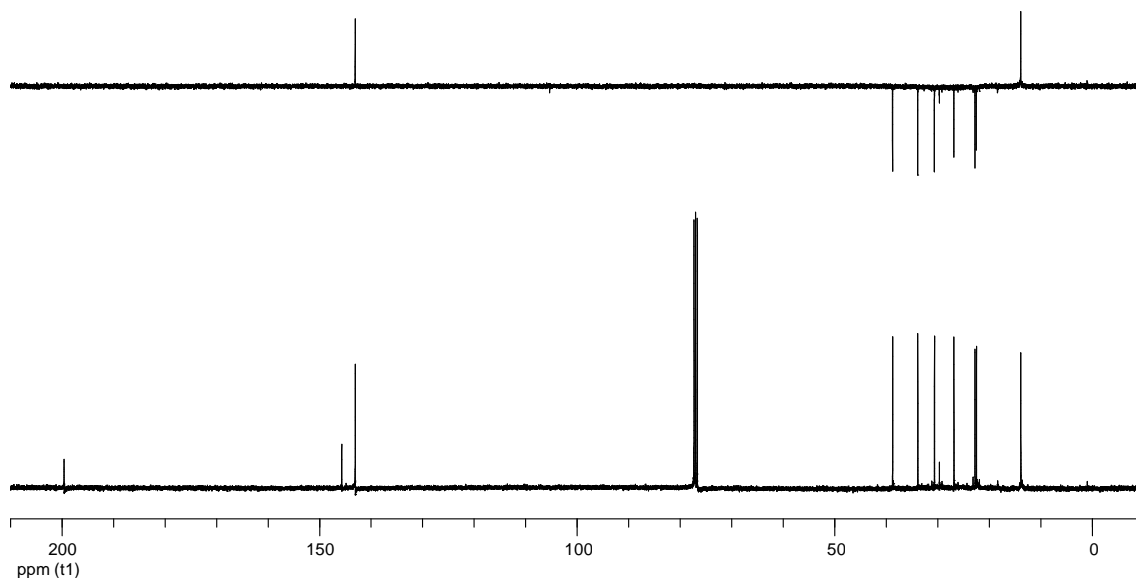
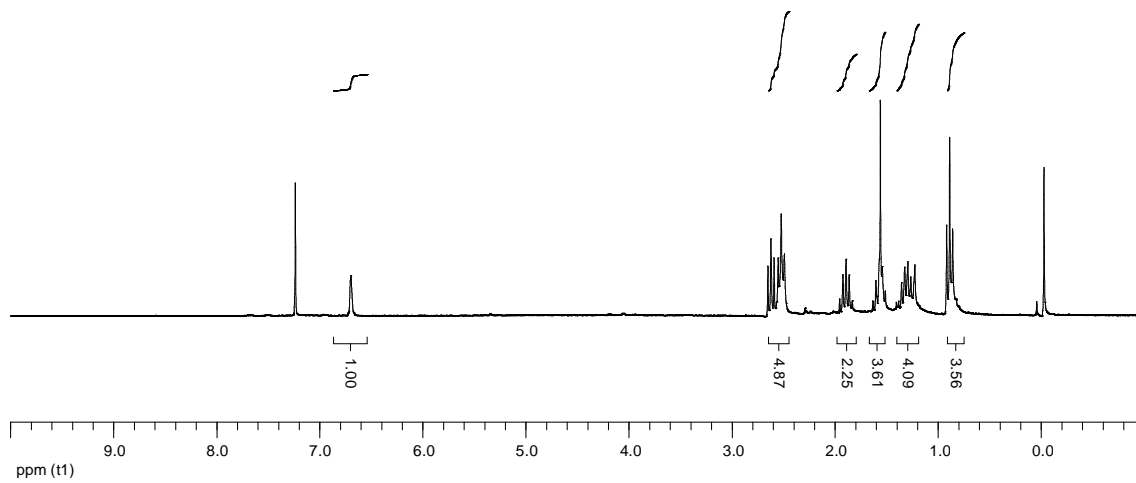


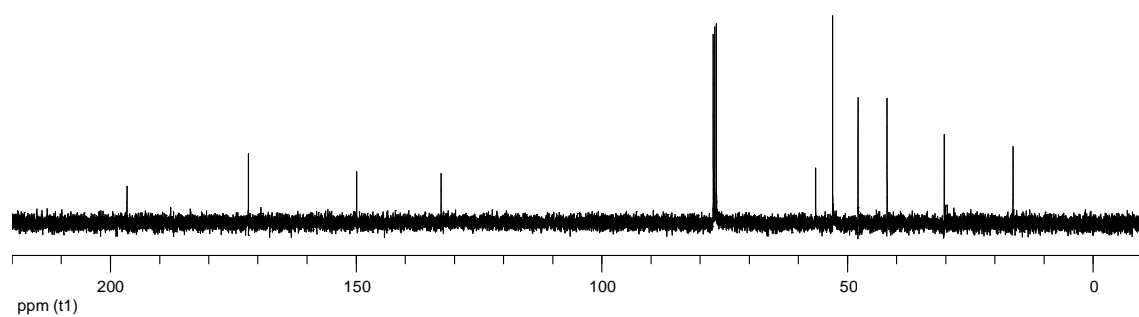
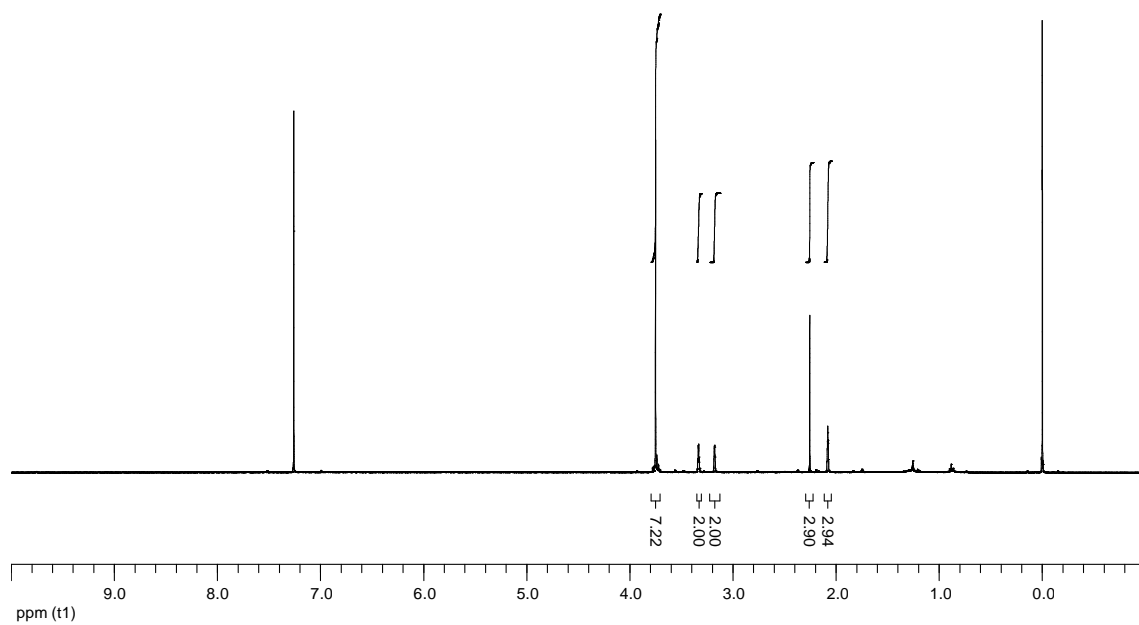
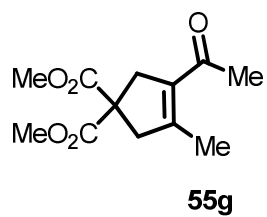
55e

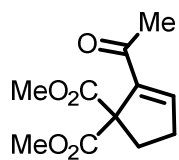




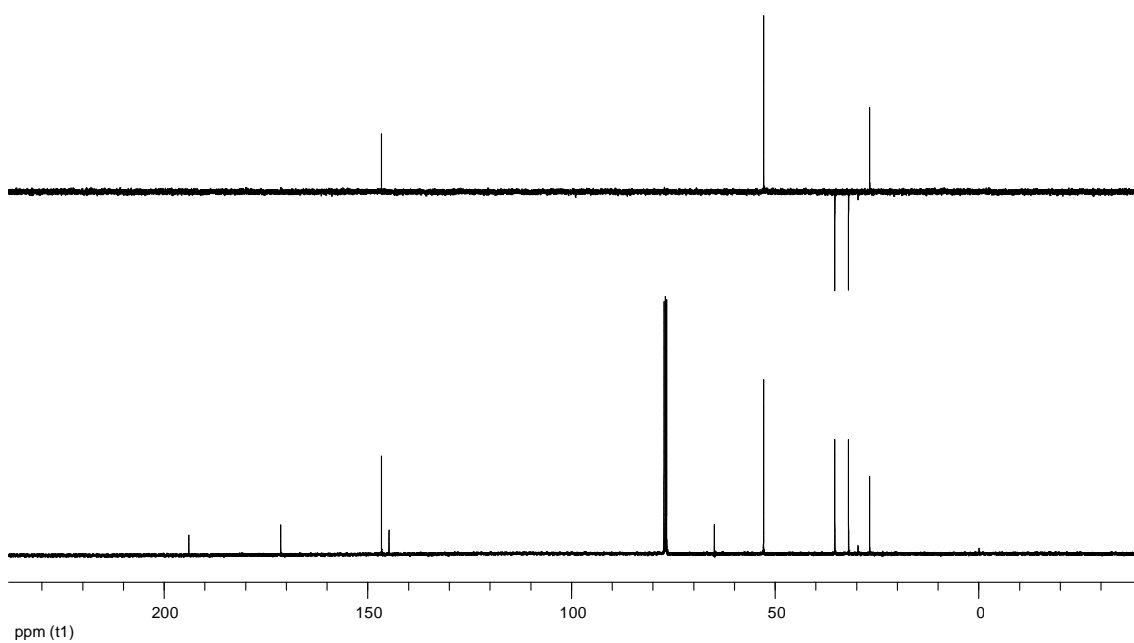
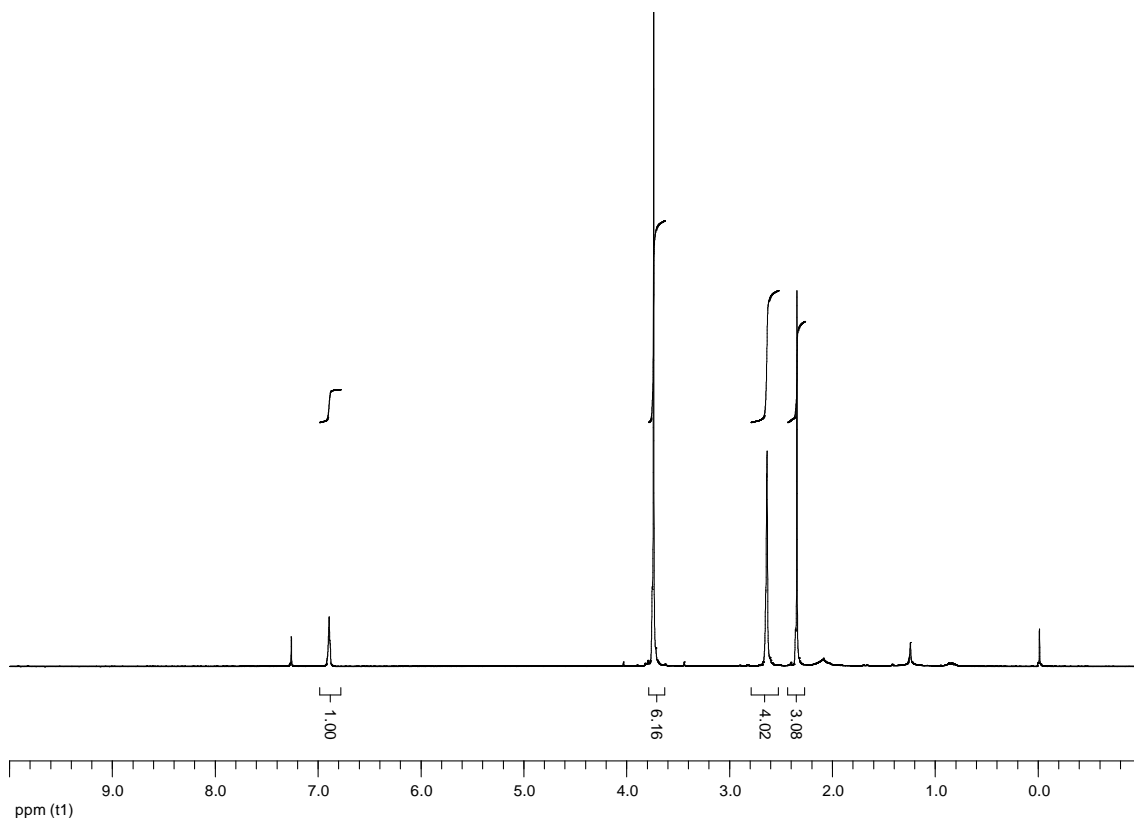
55f

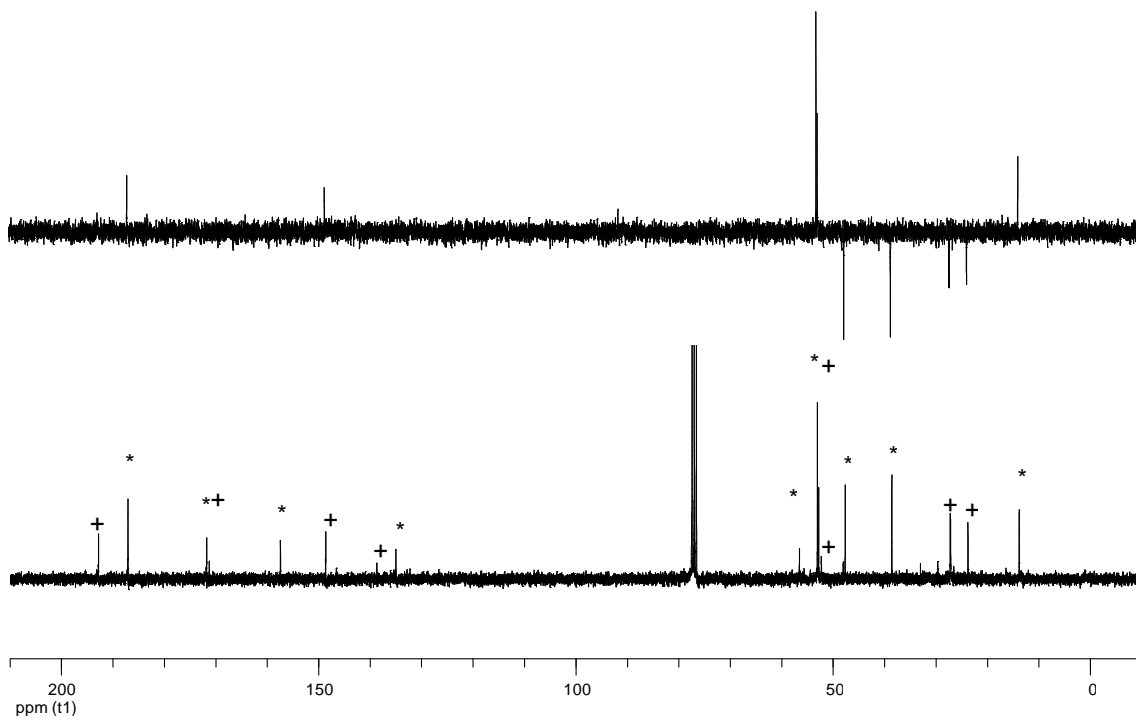
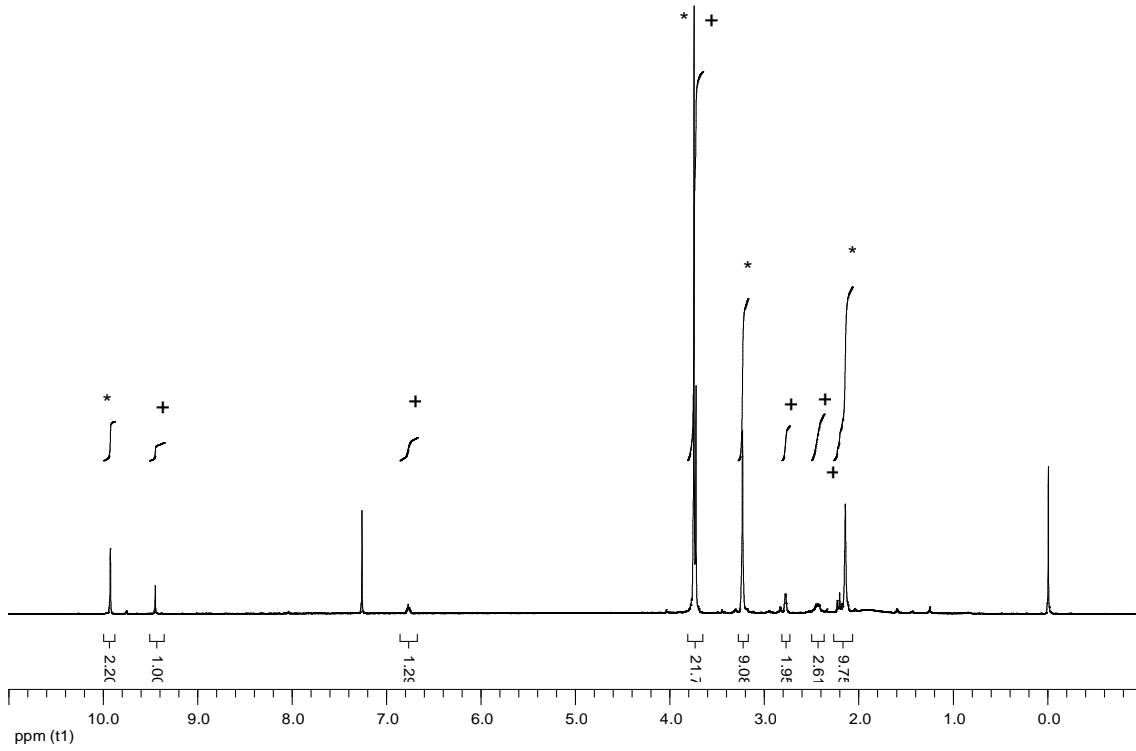
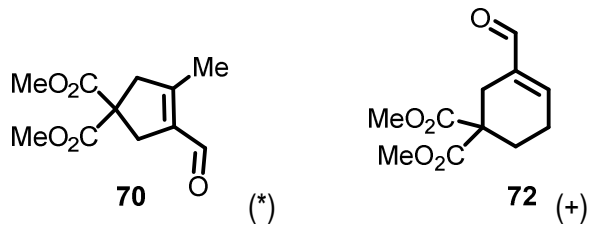


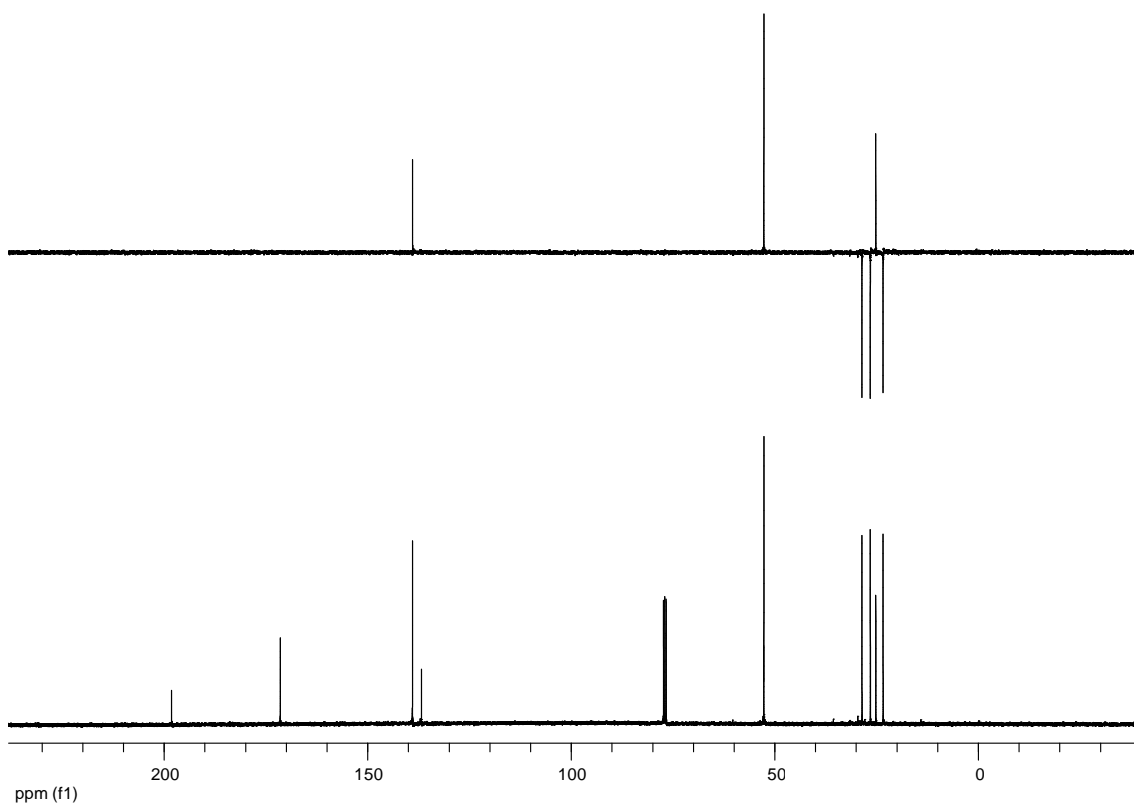
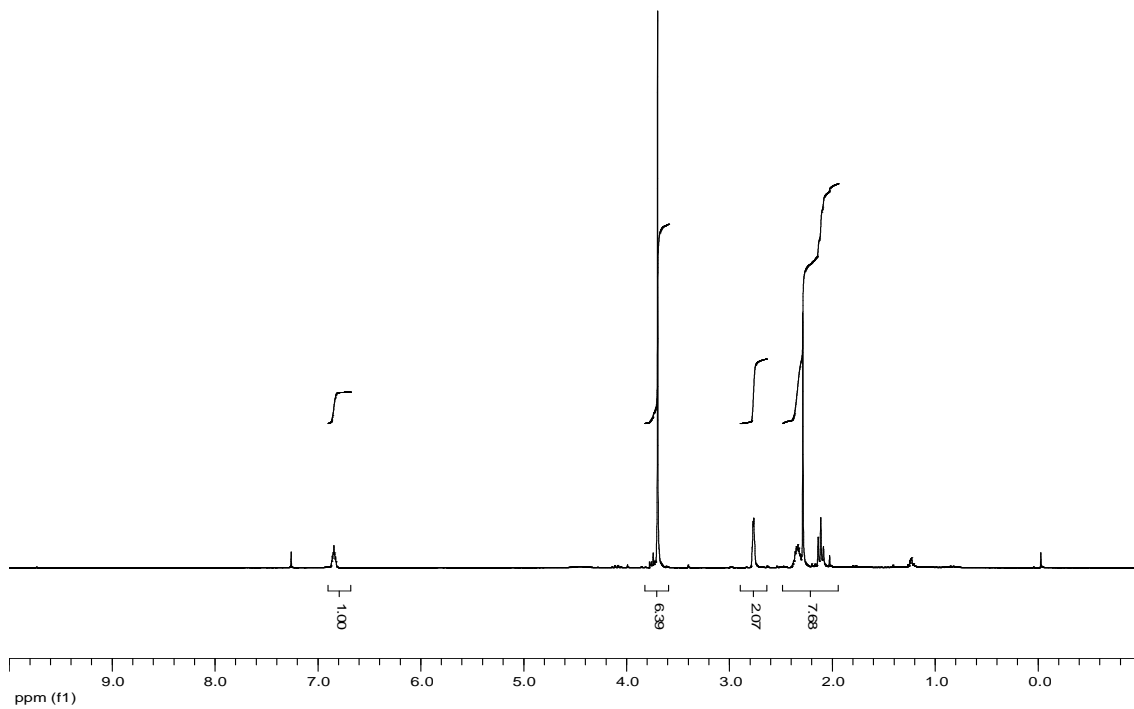
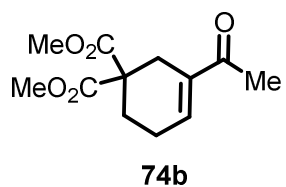


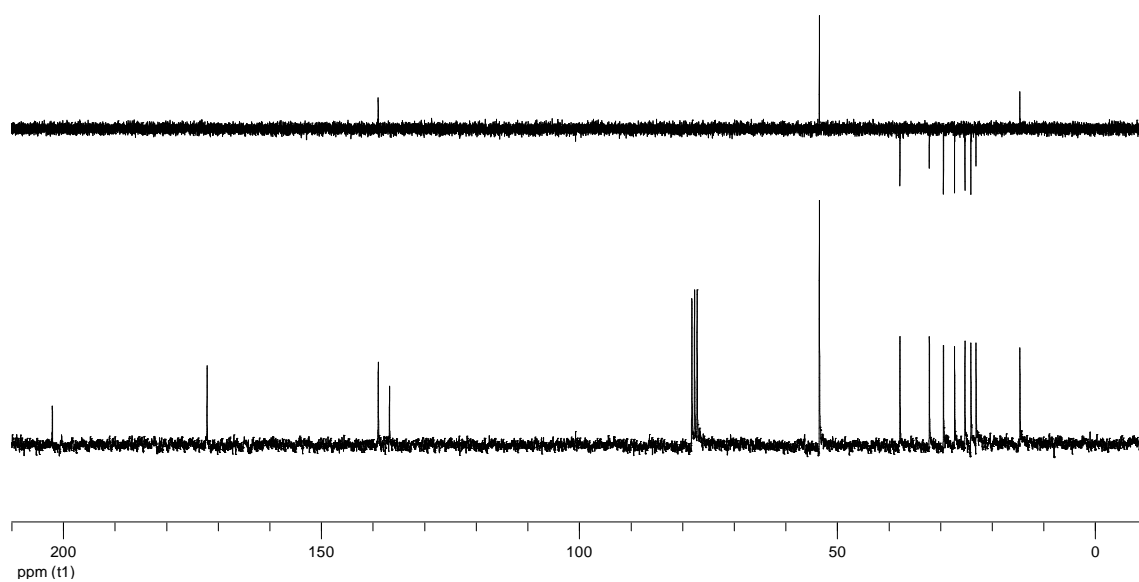
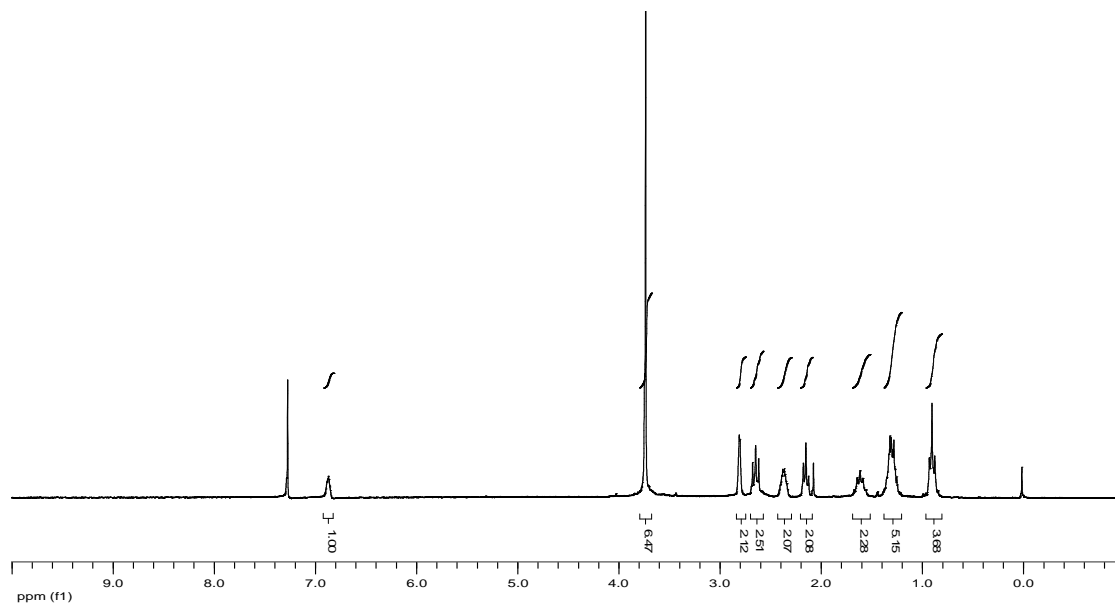
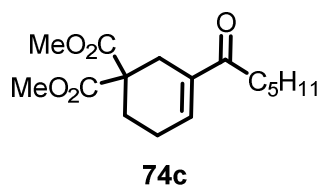


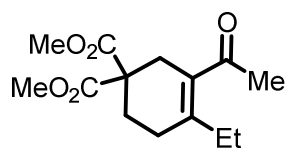
71



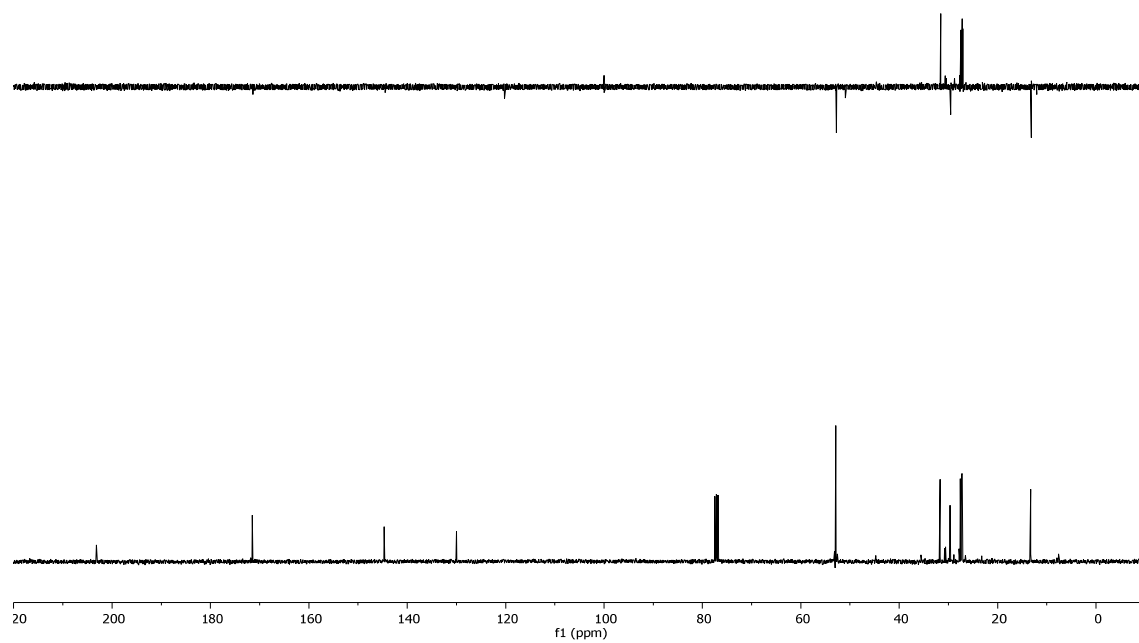
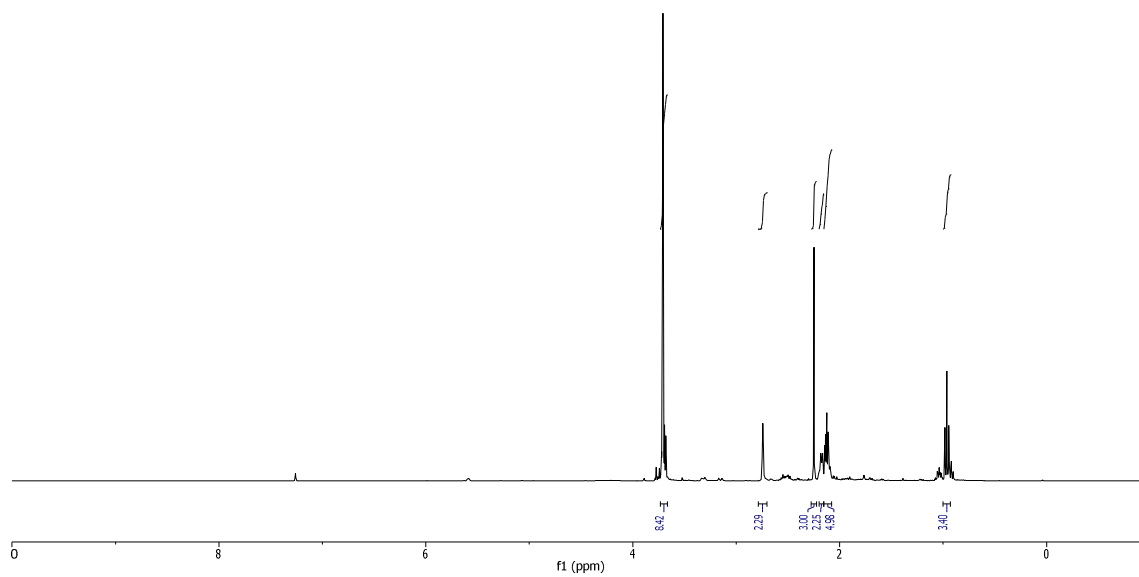


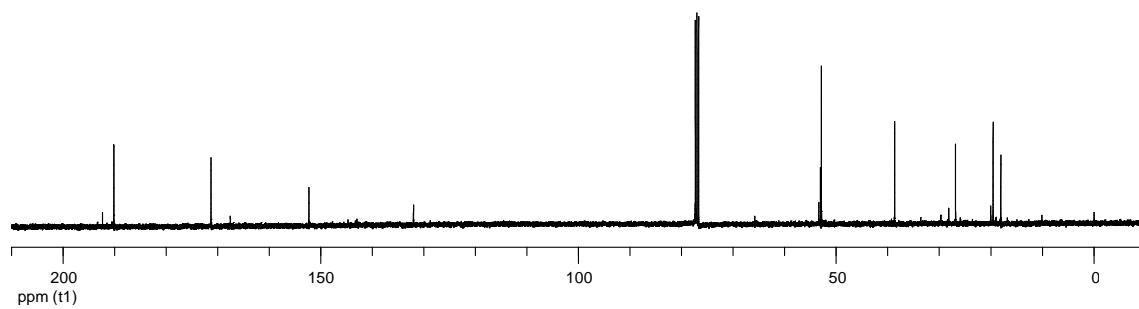
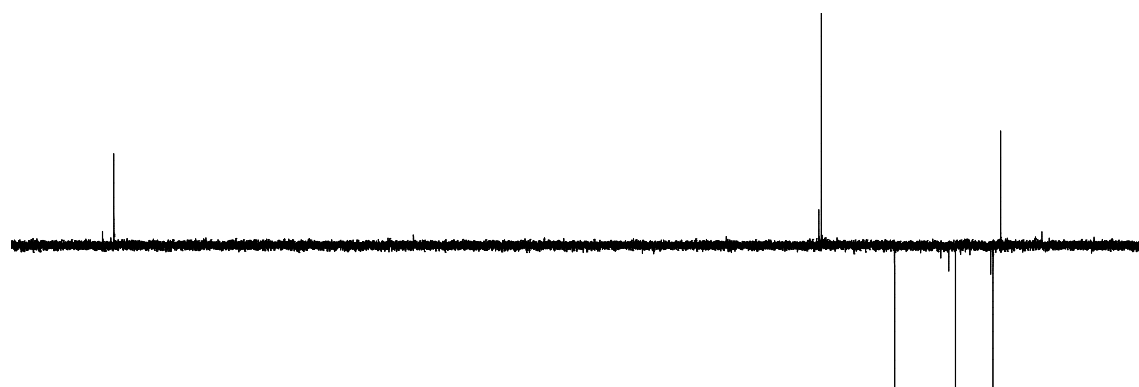
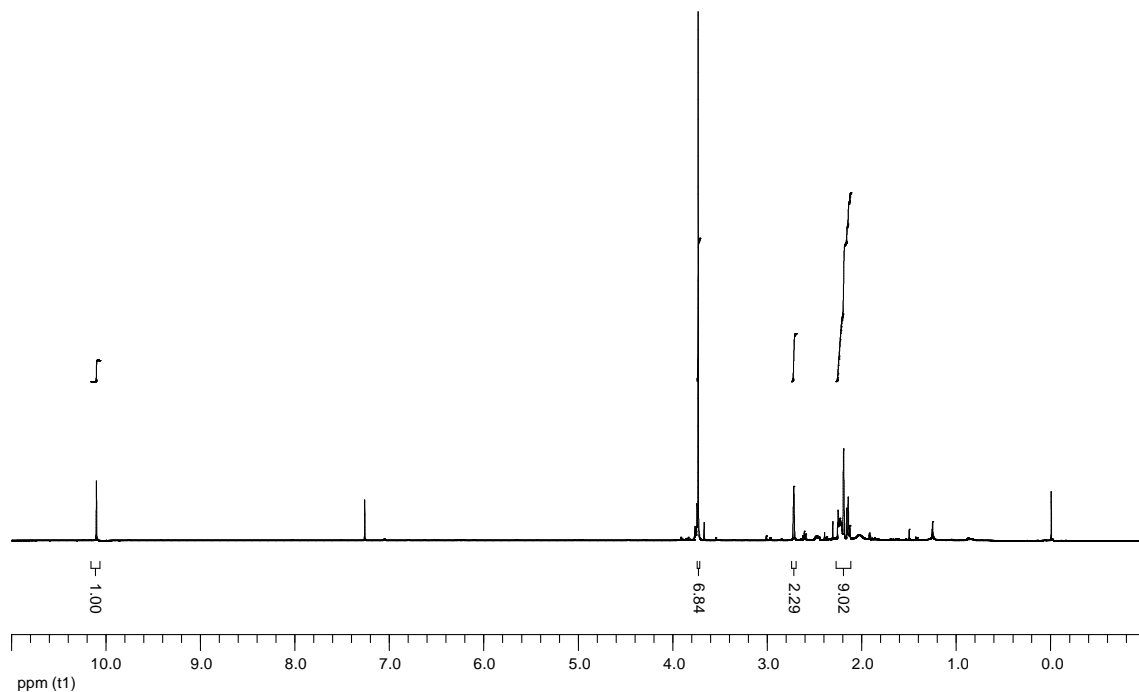
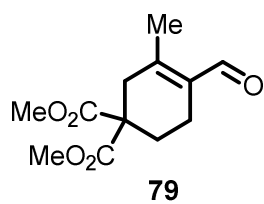


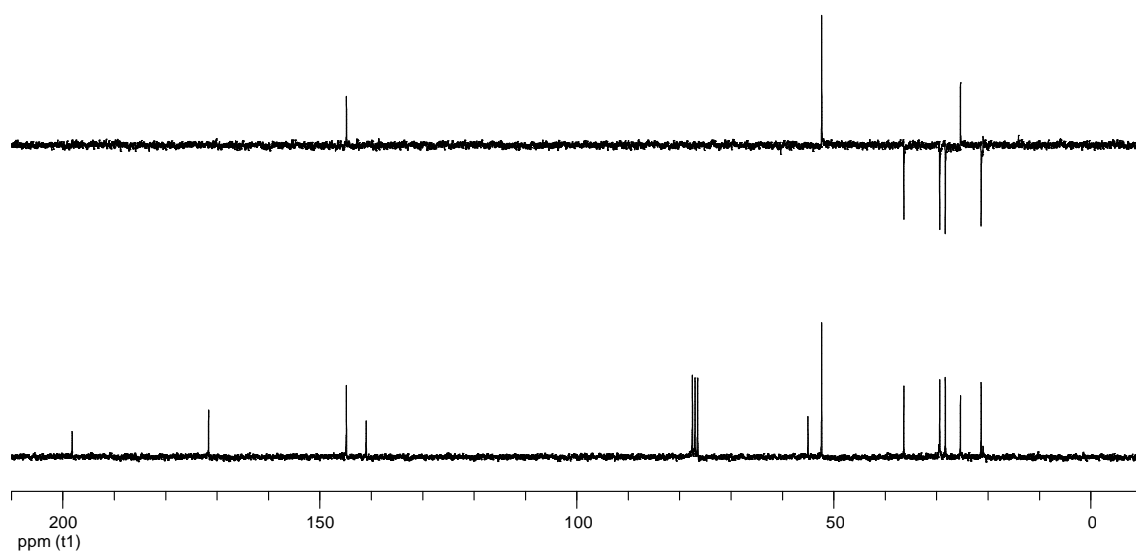
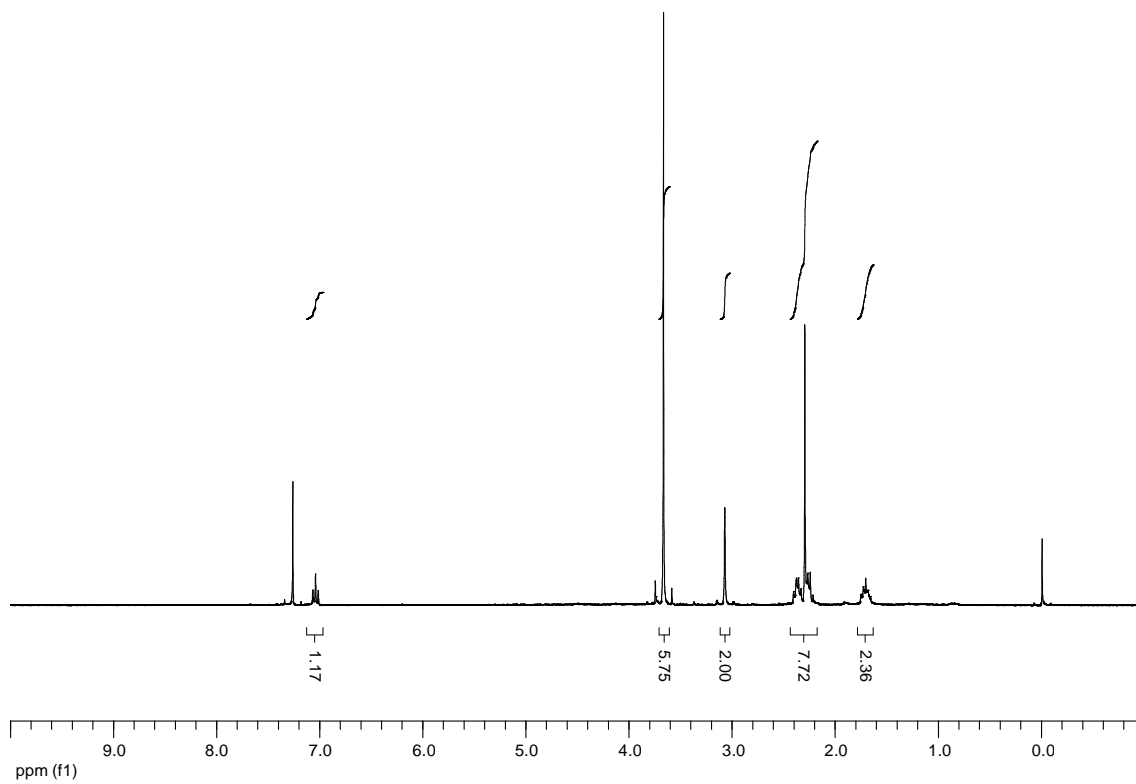
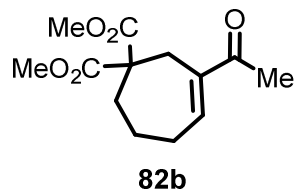


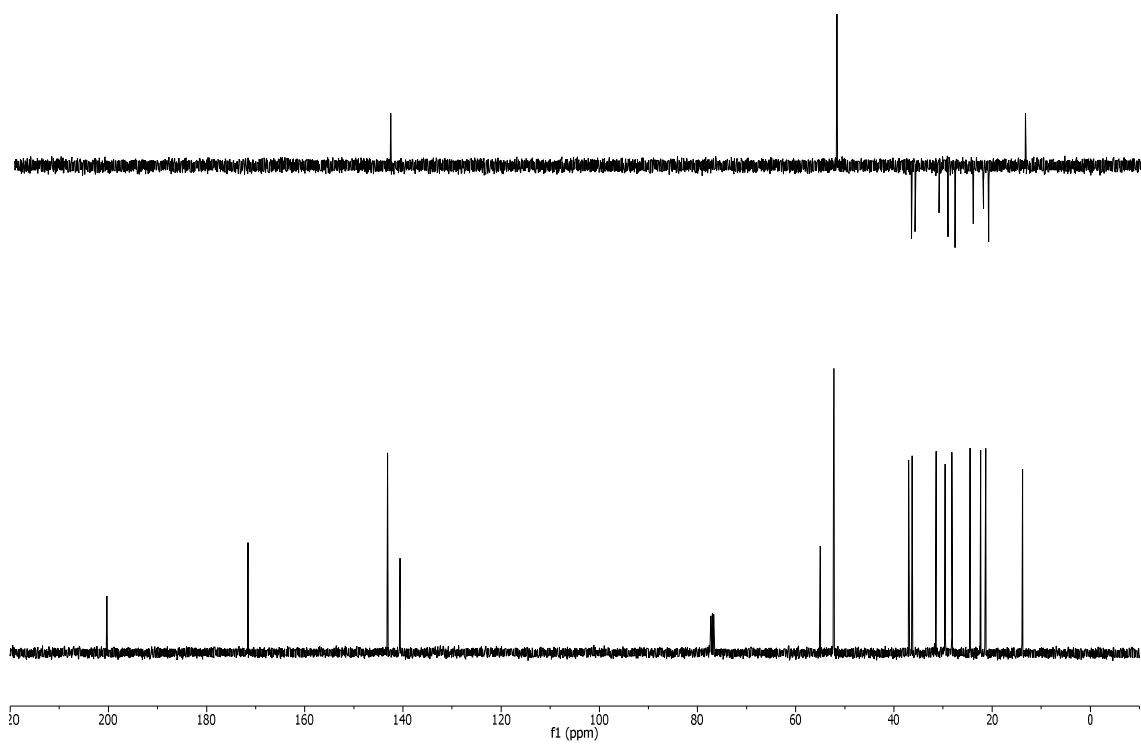
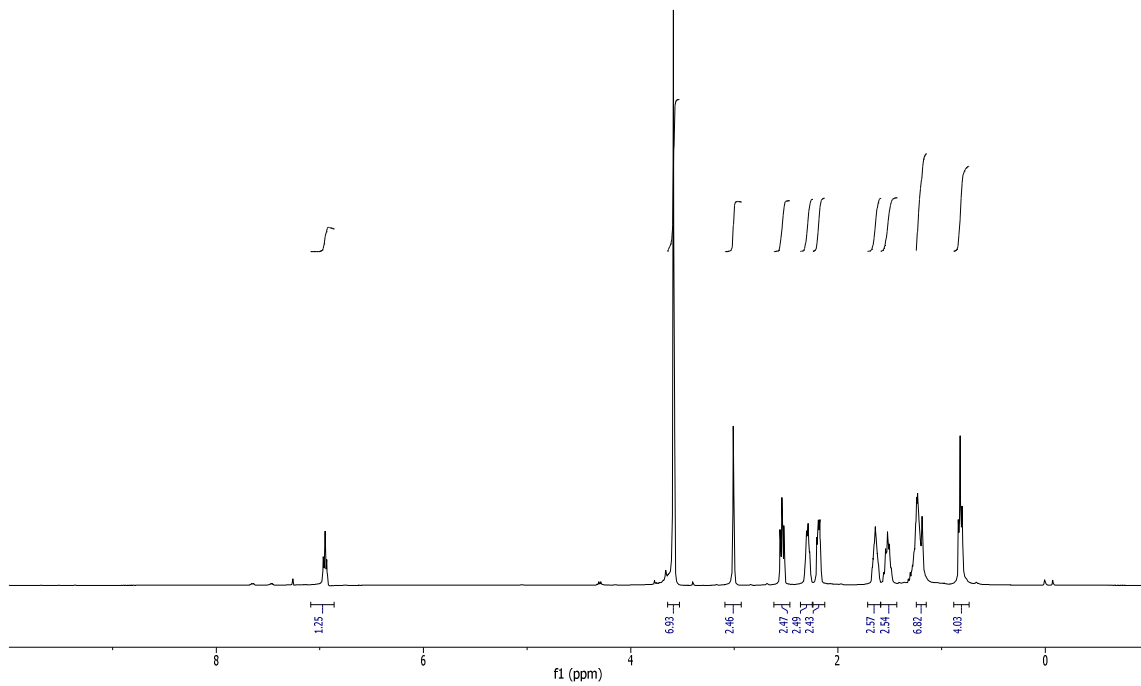
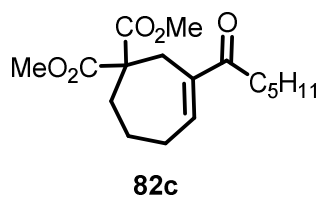


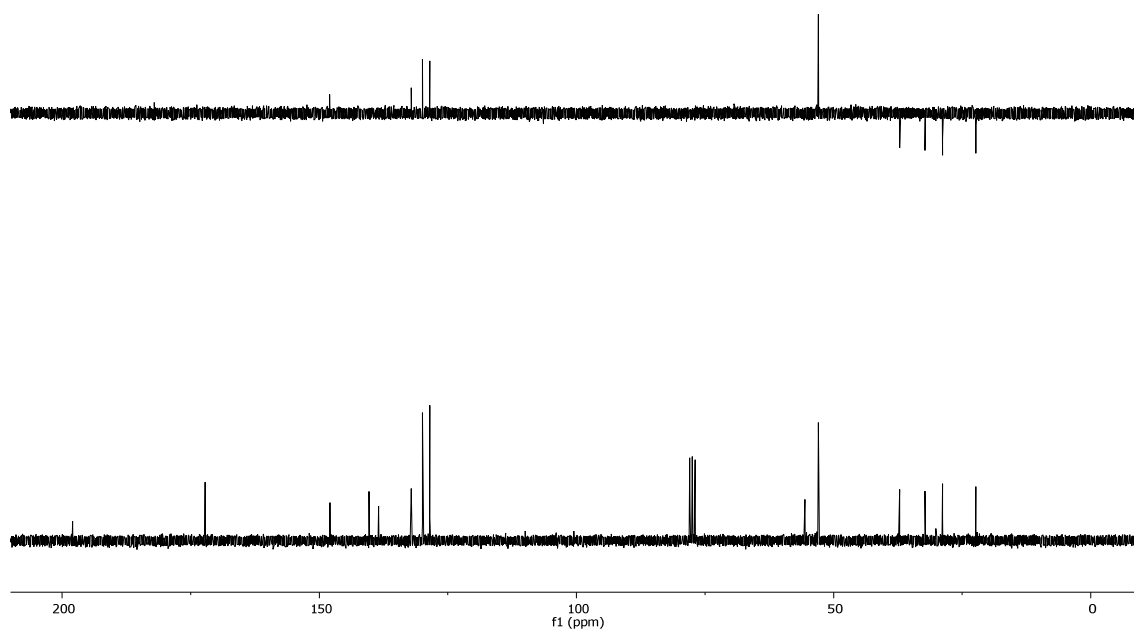
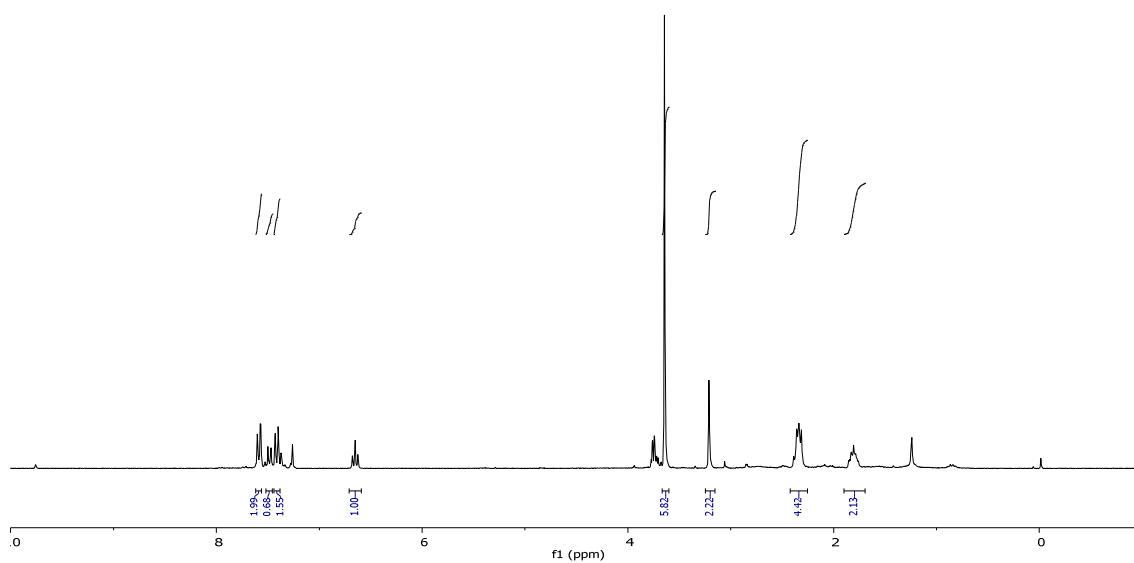
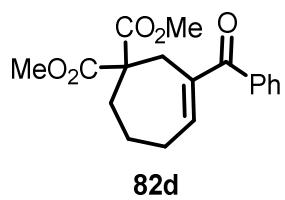
75a

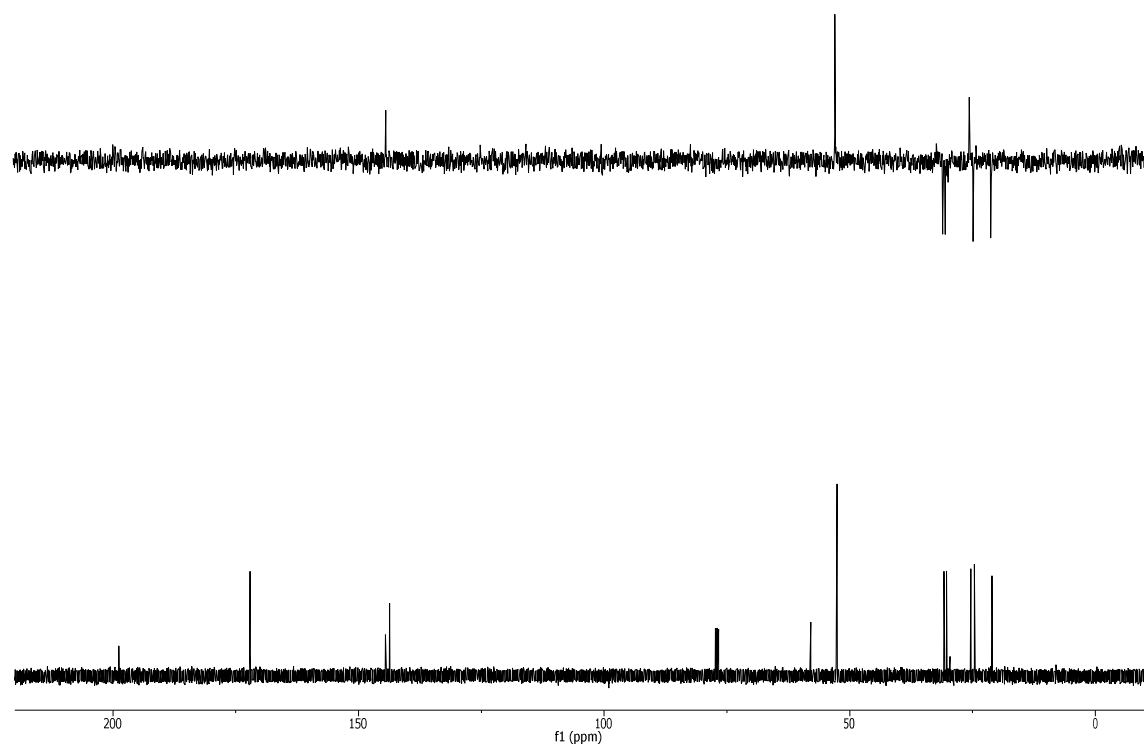
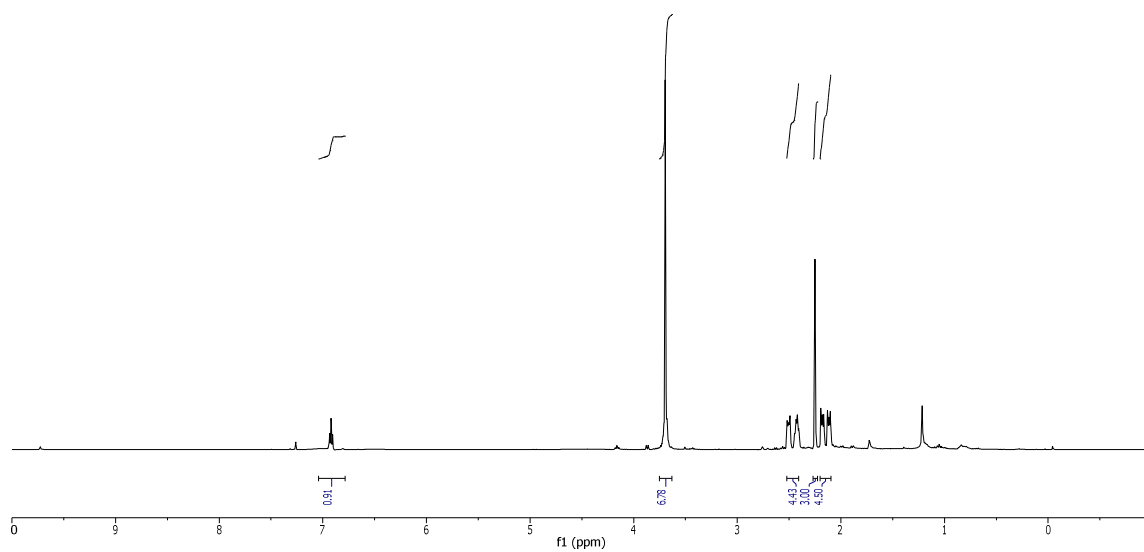
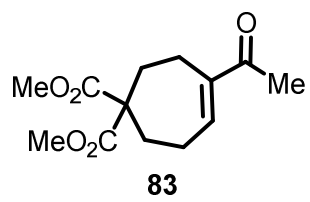


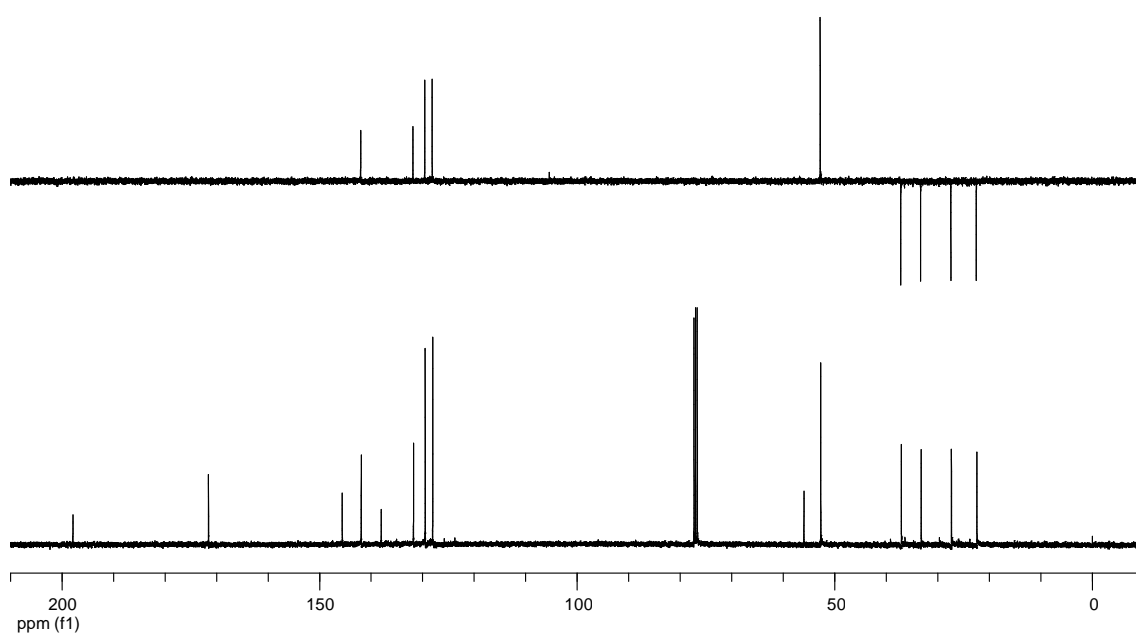
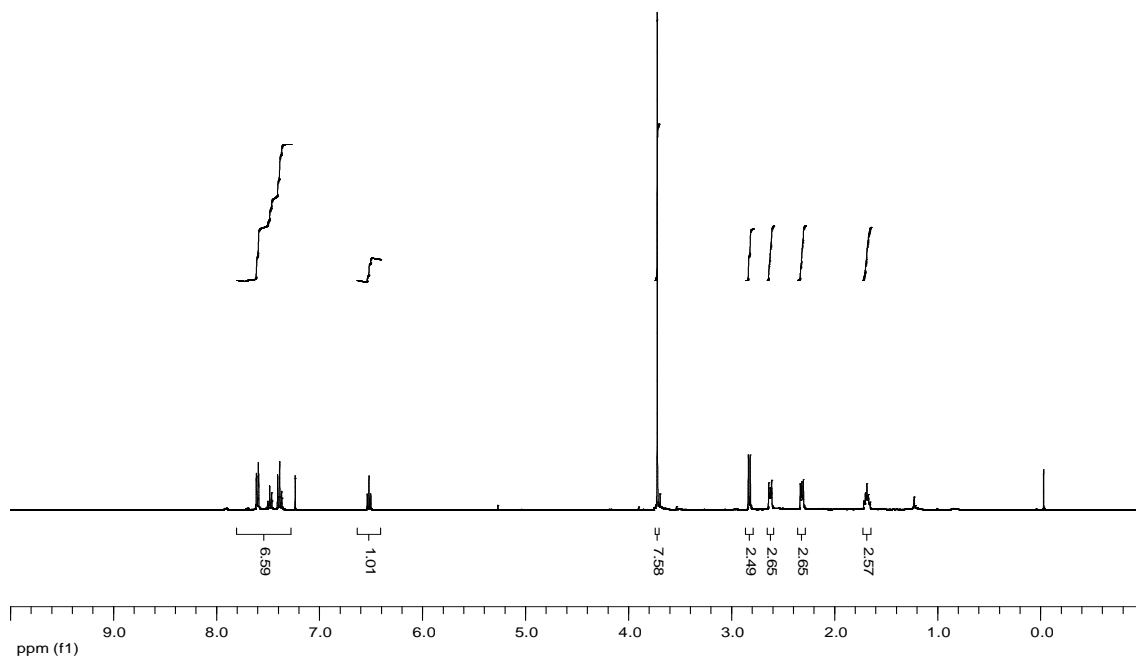
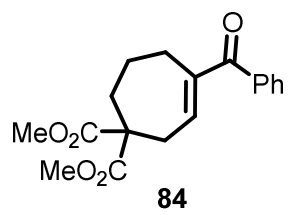


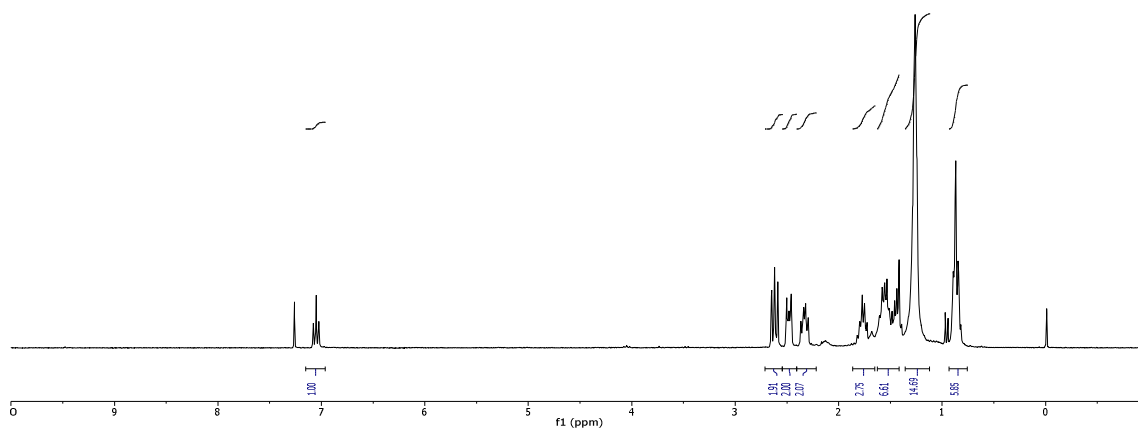
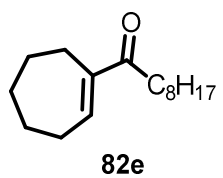


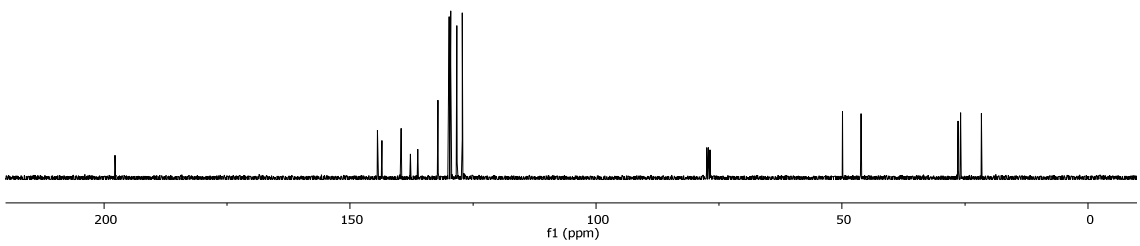
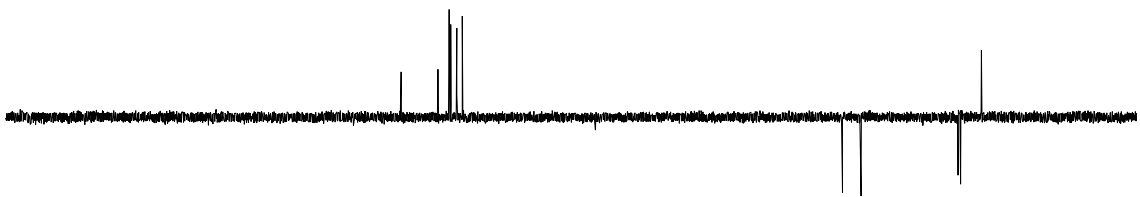
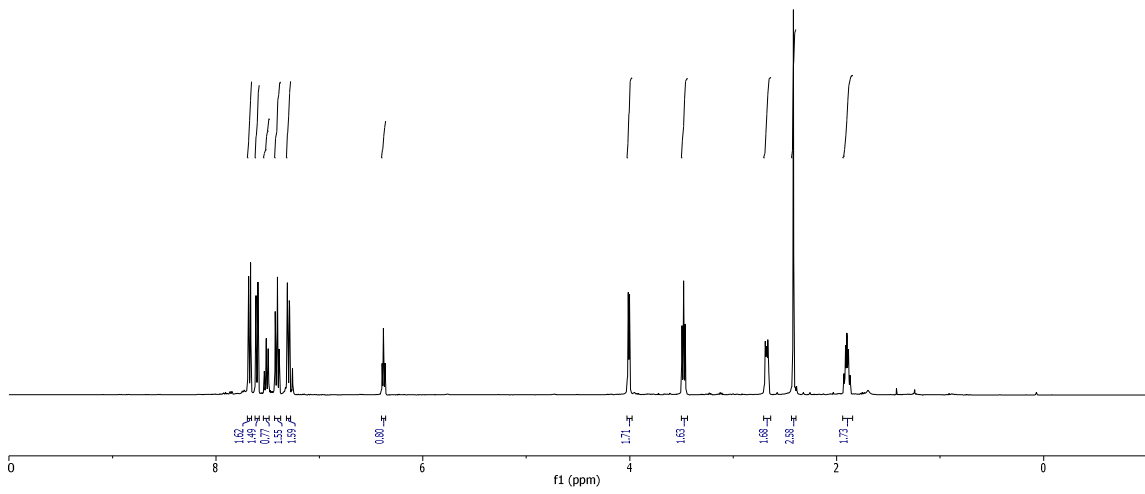
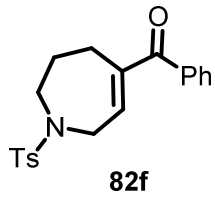


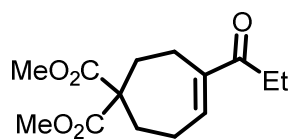




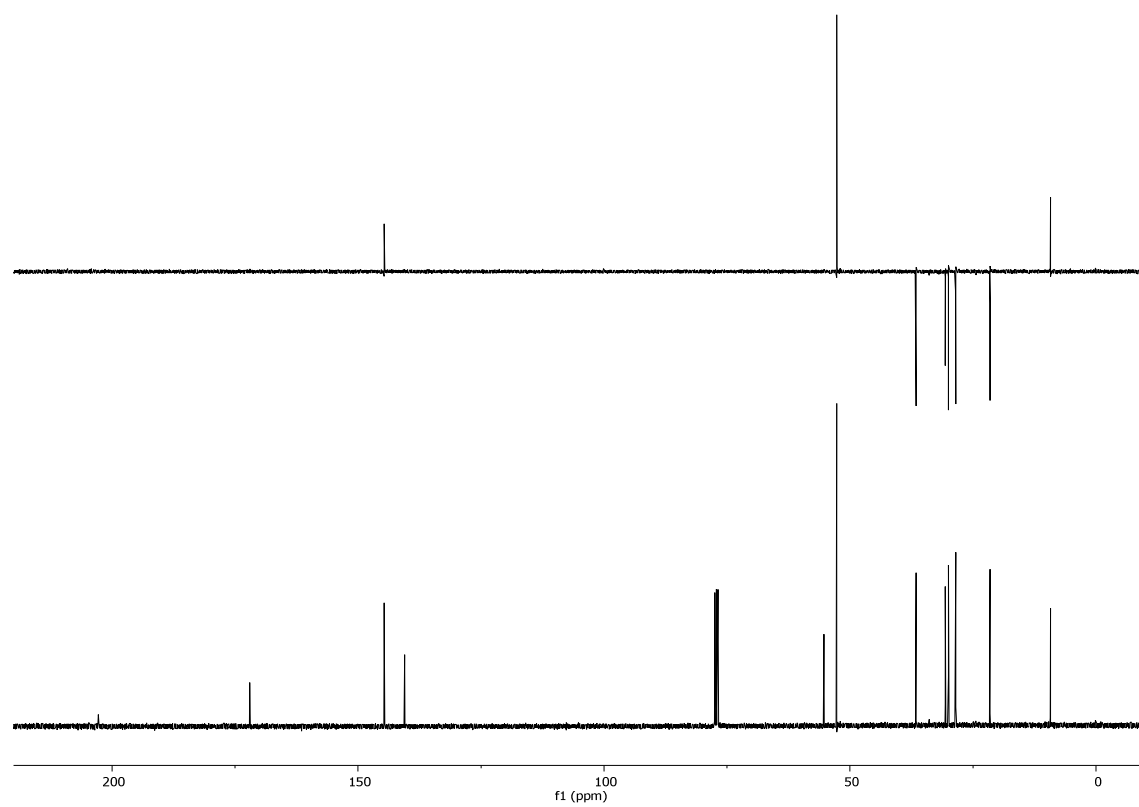
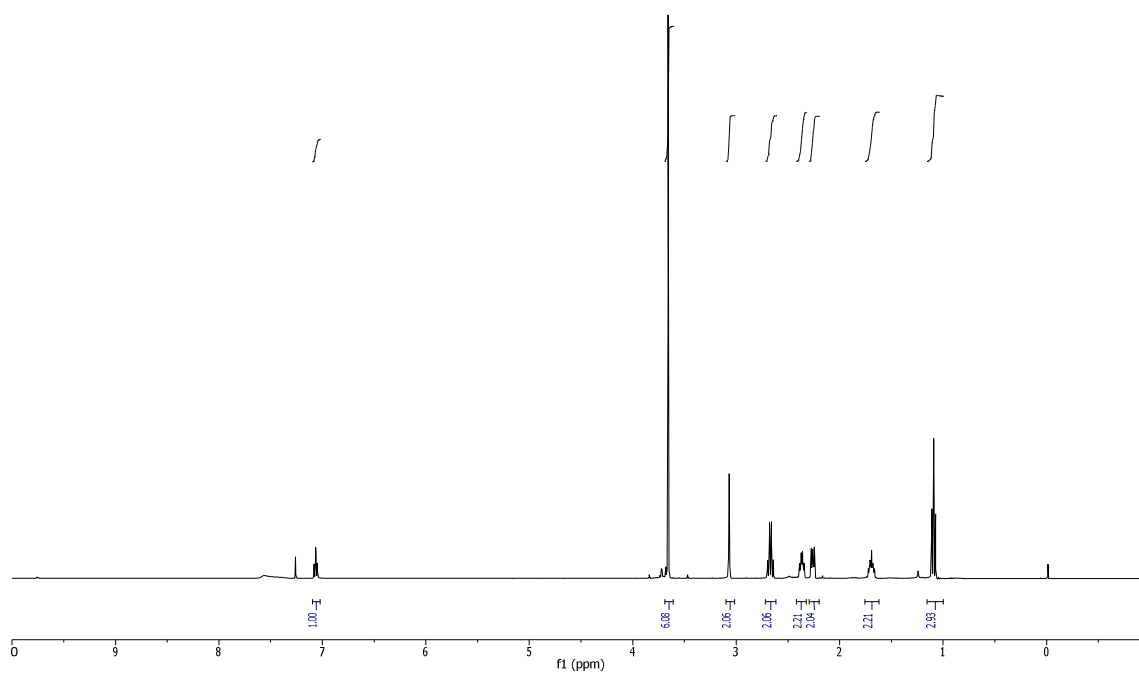


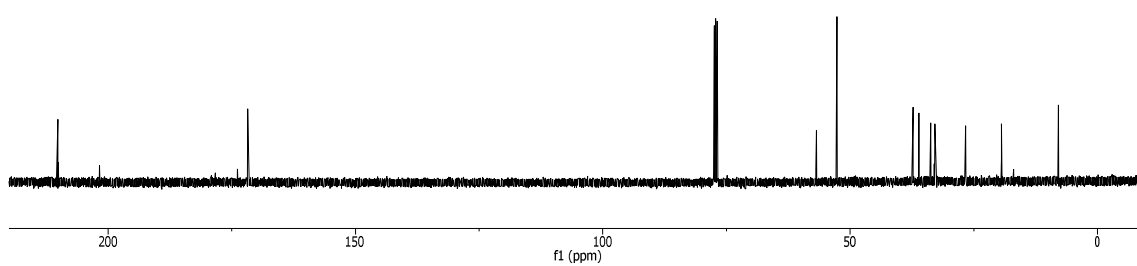
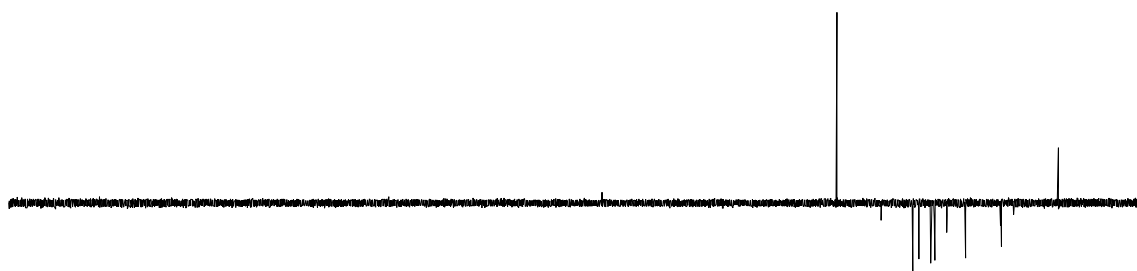
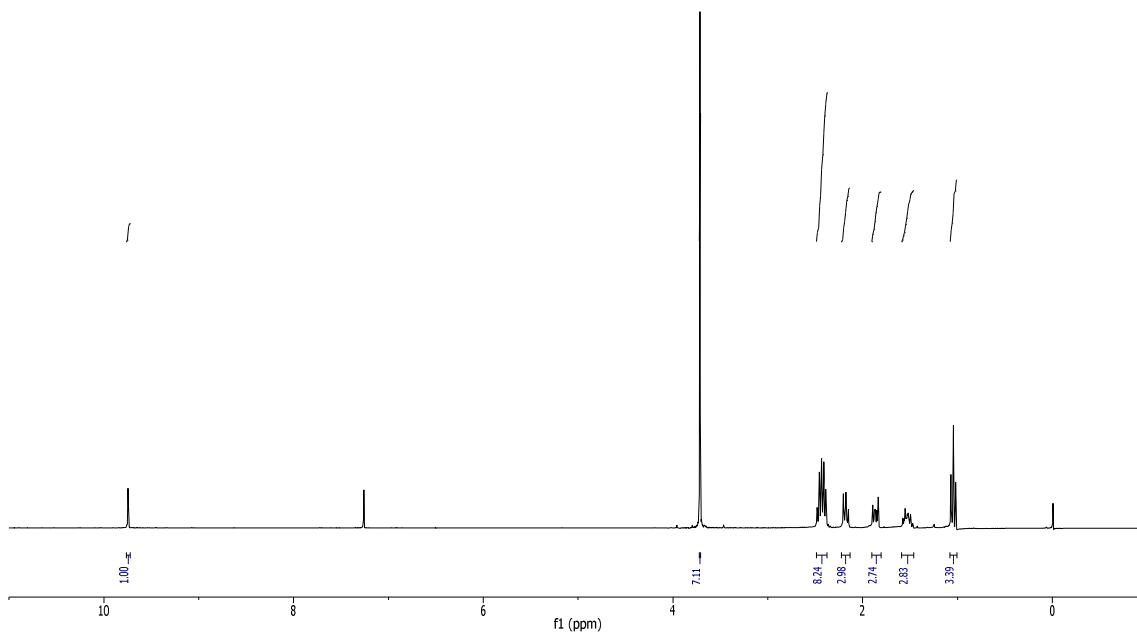
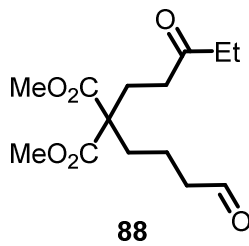


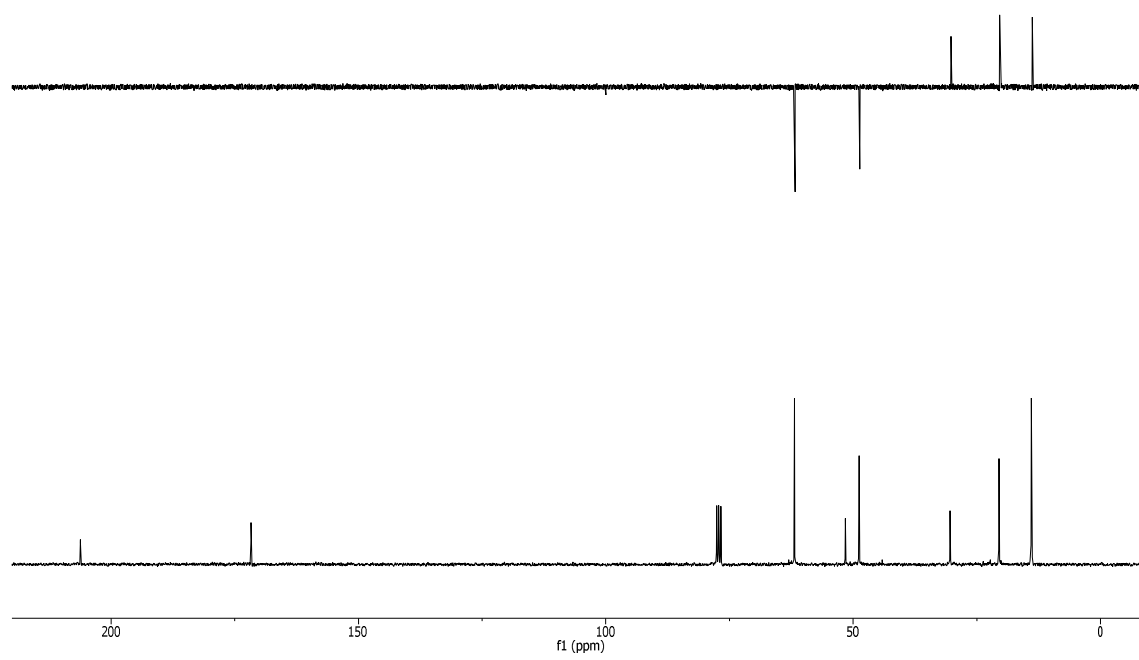
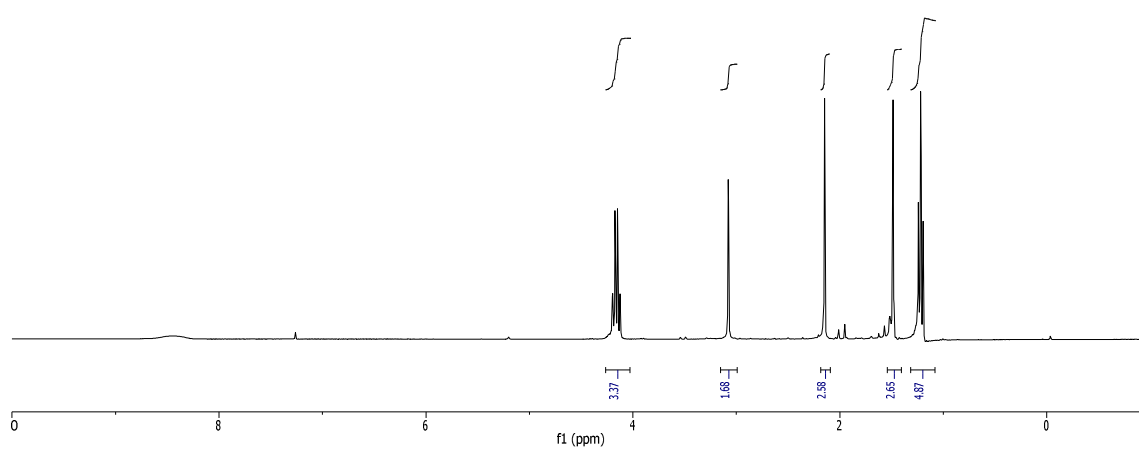
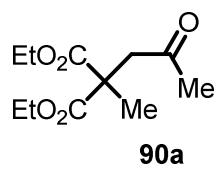


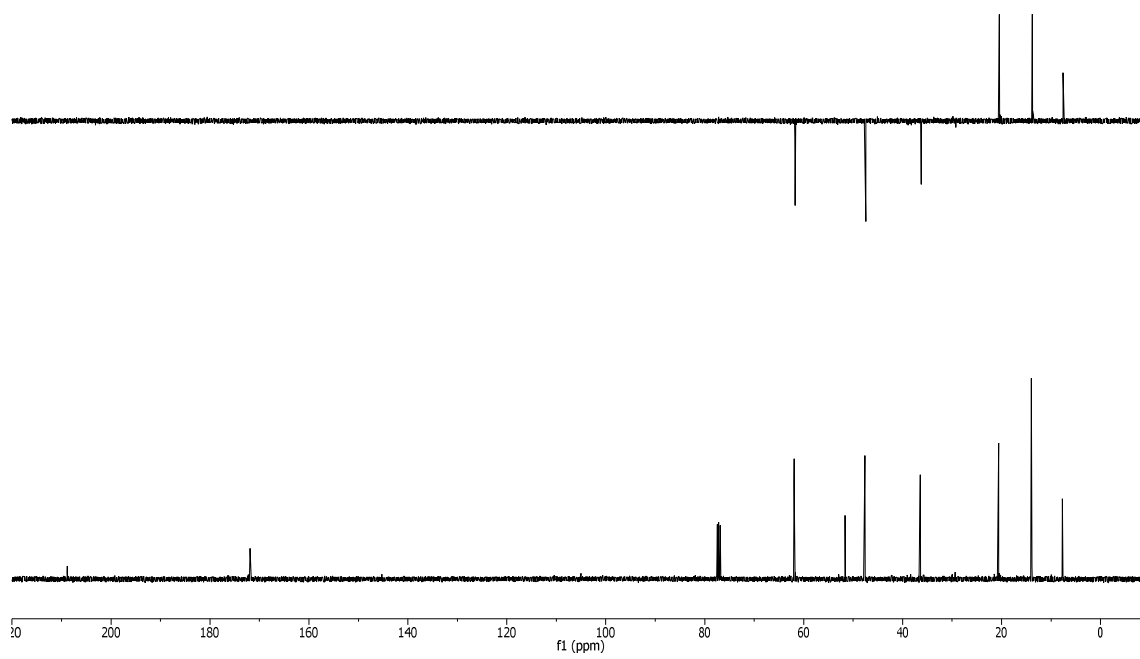
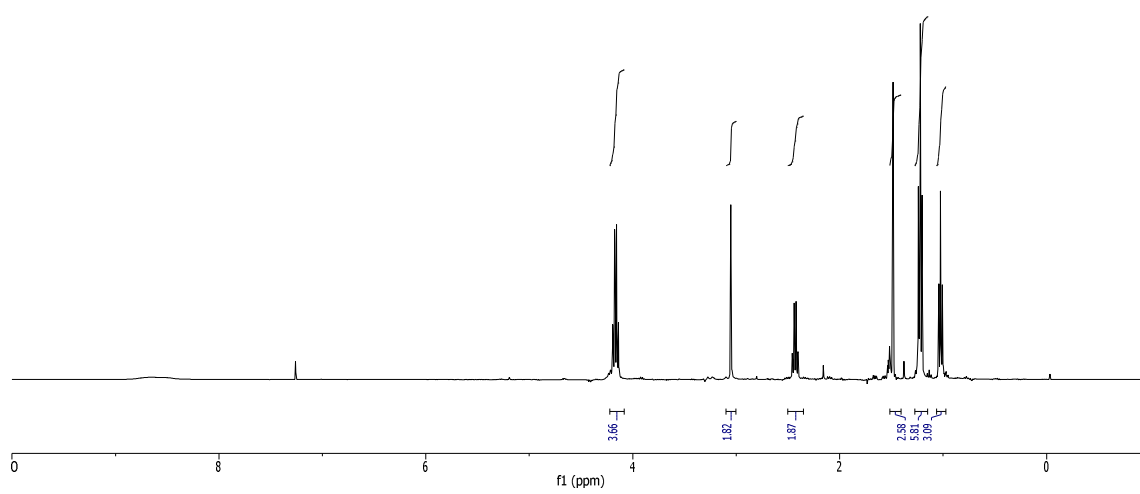
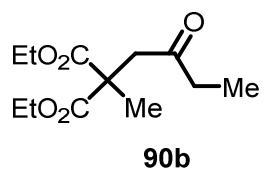


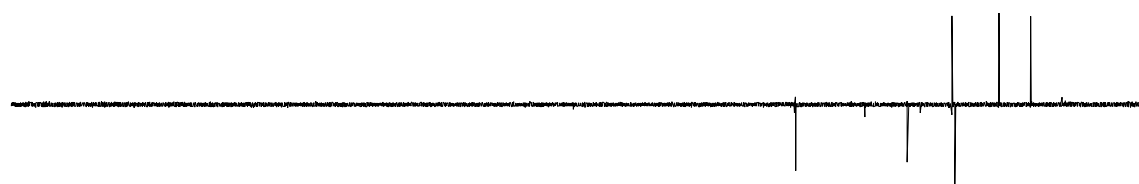
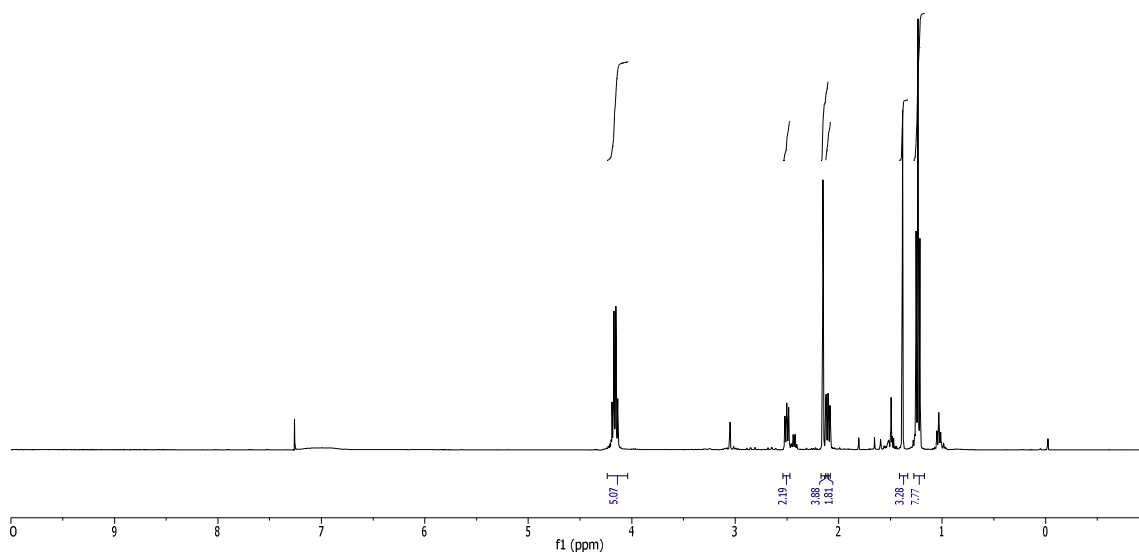
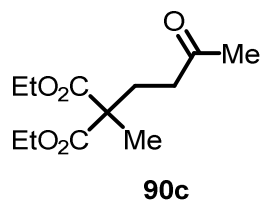
87

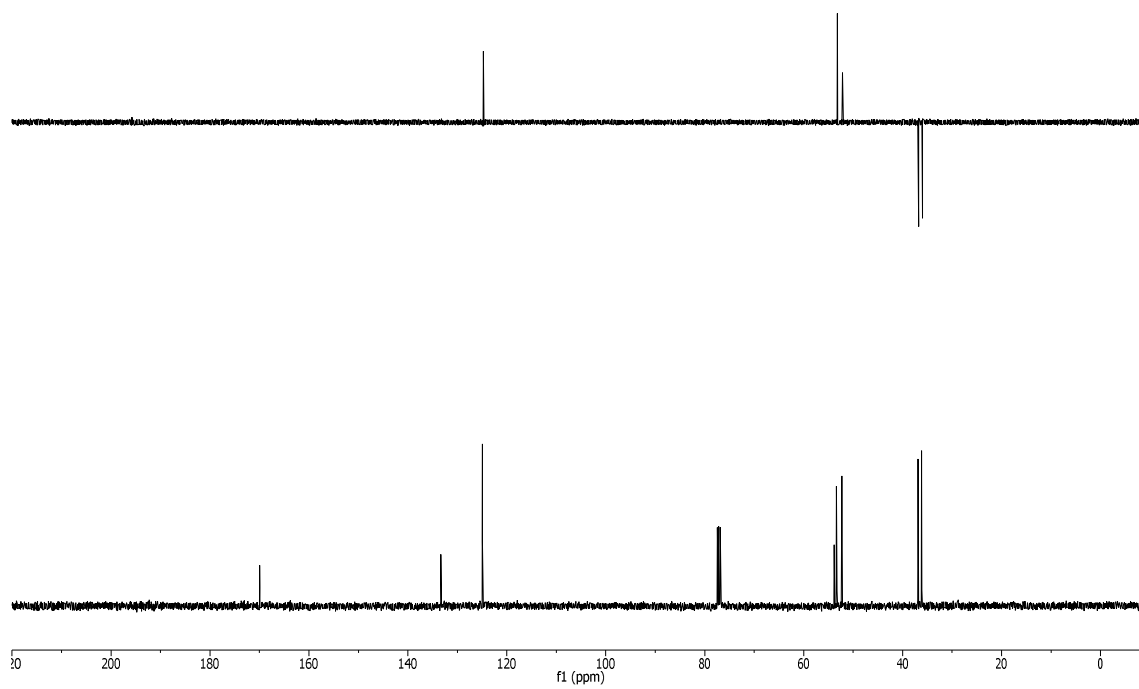
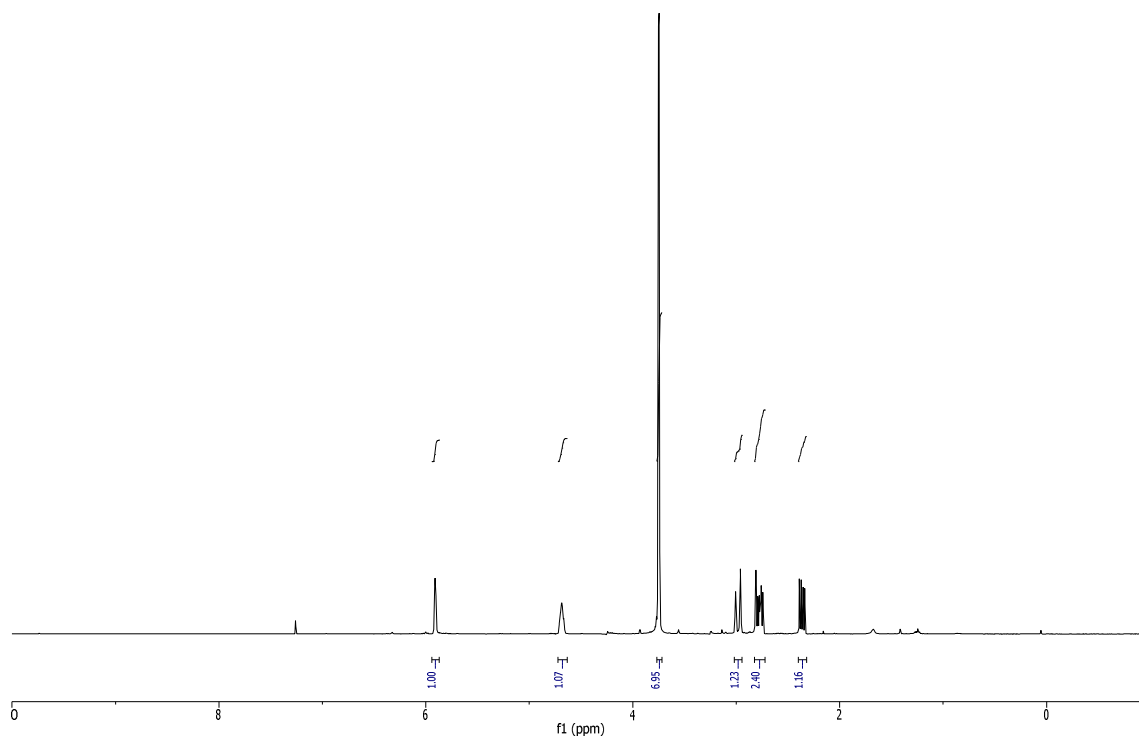
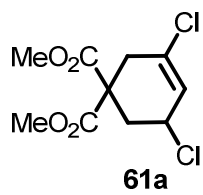


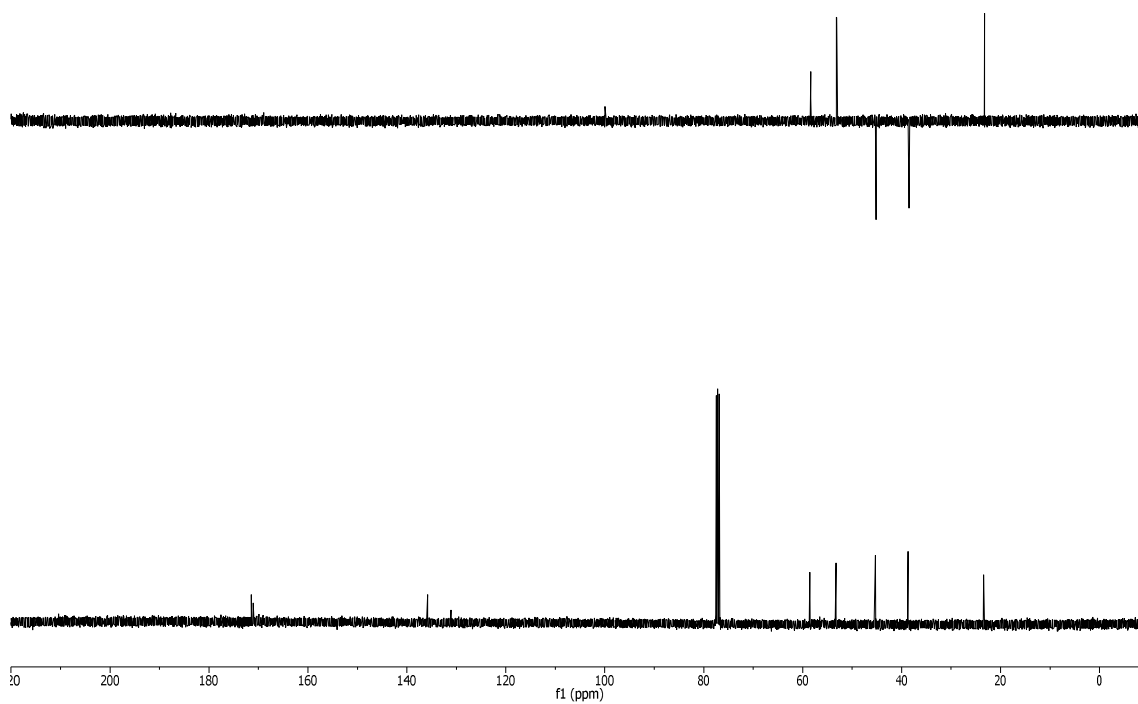
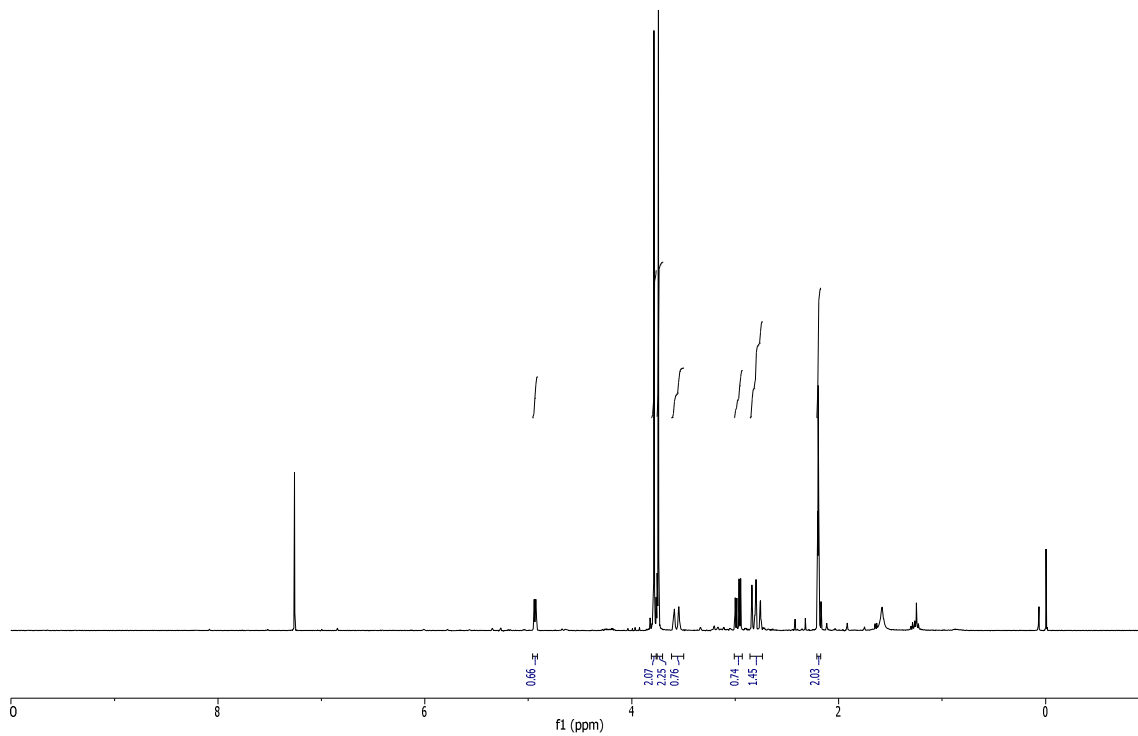
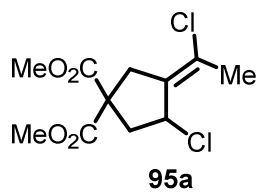


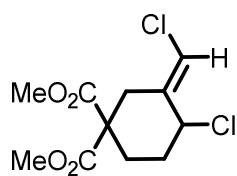




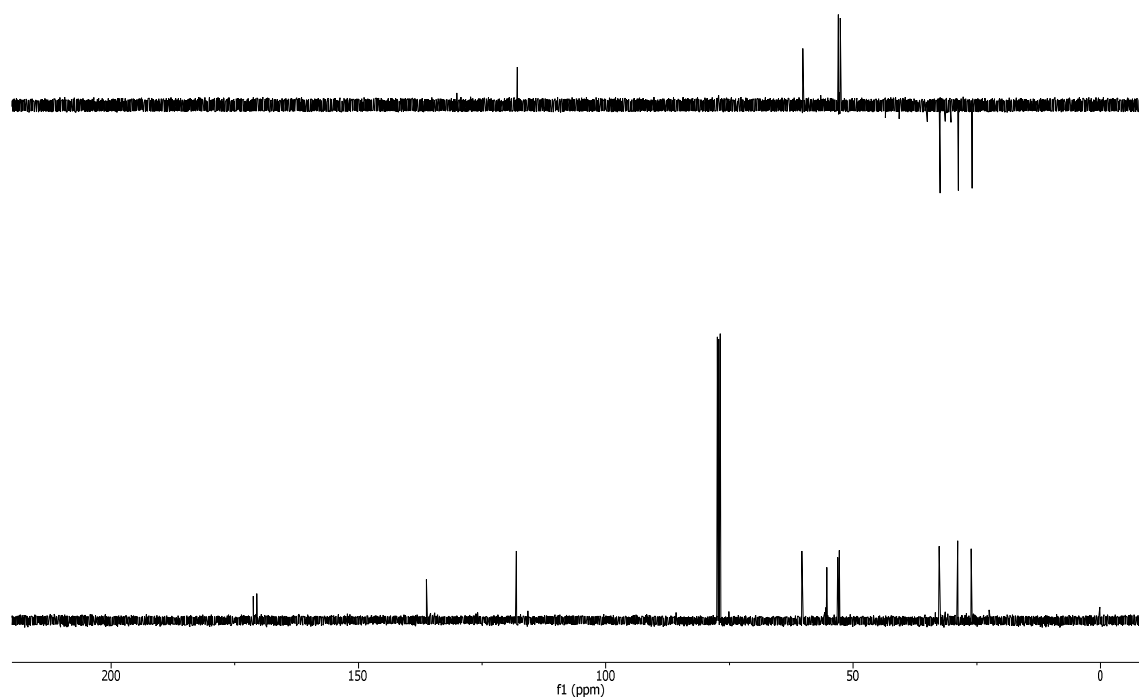
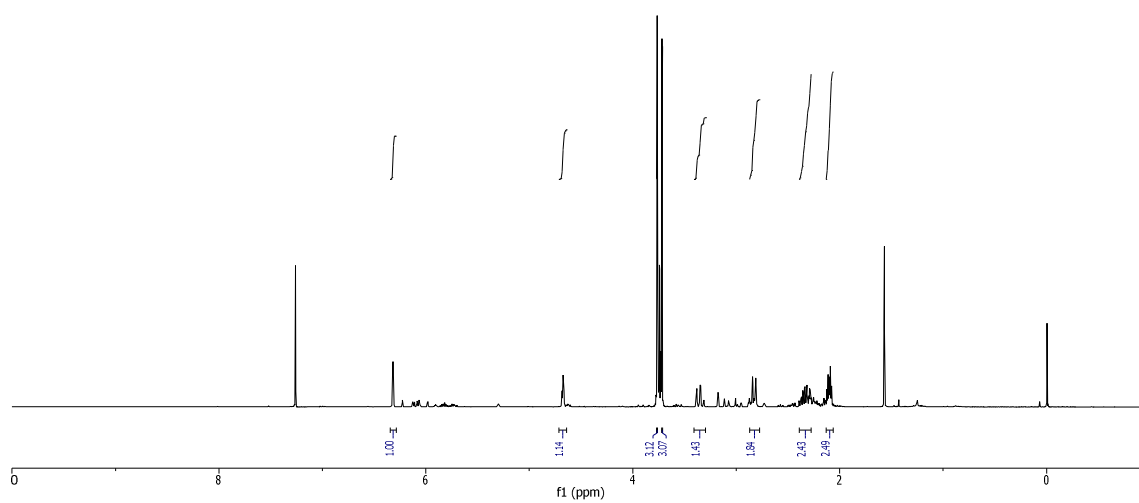


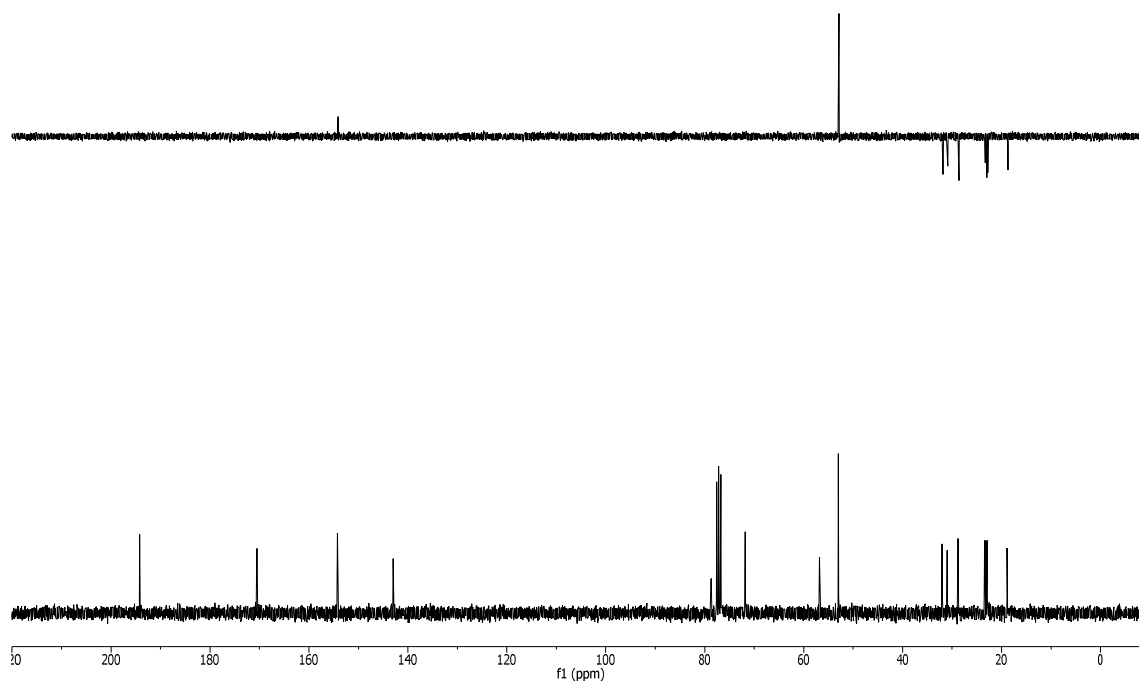
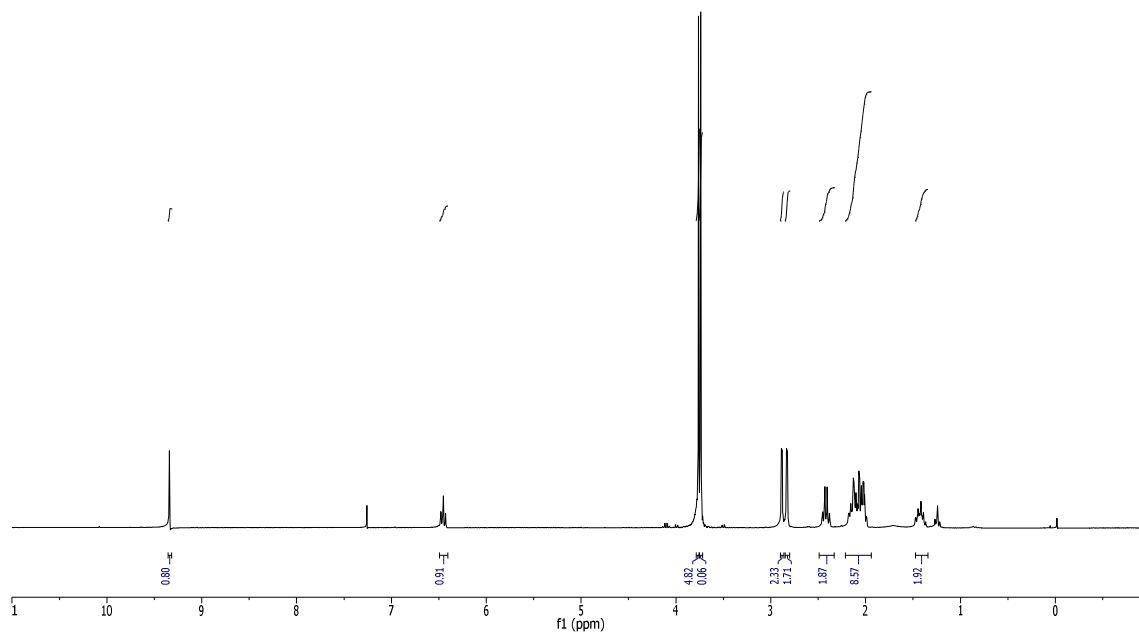
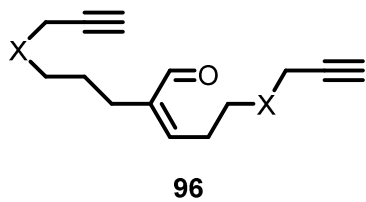


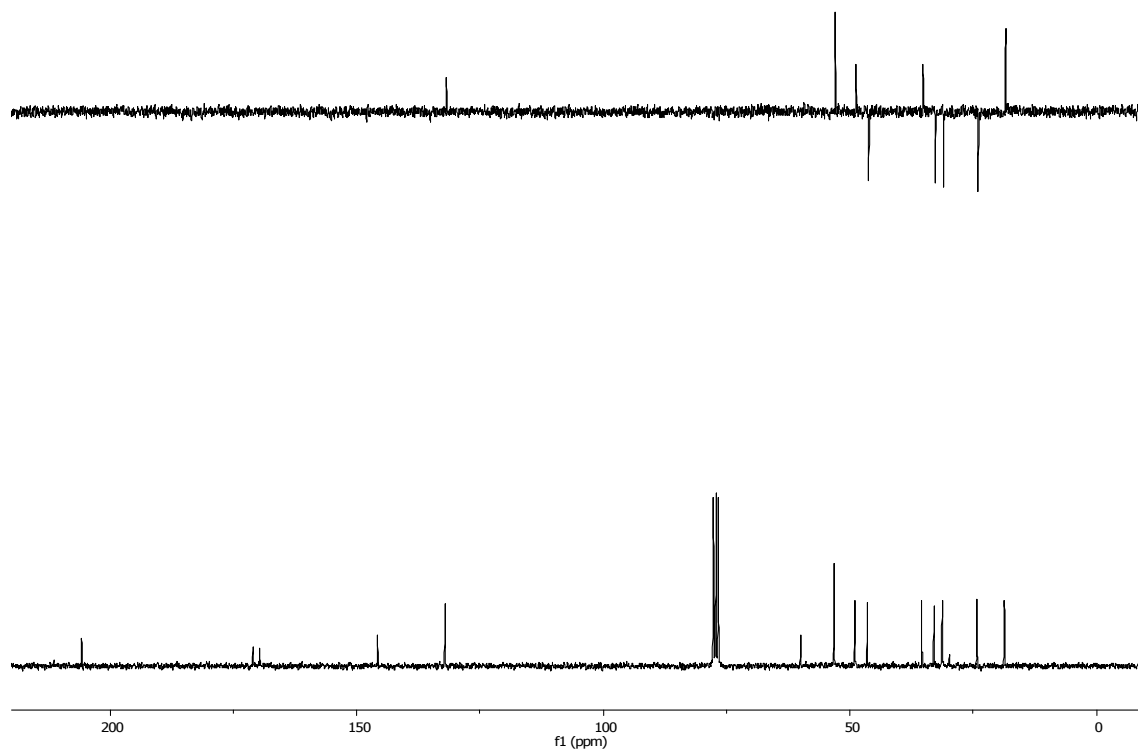
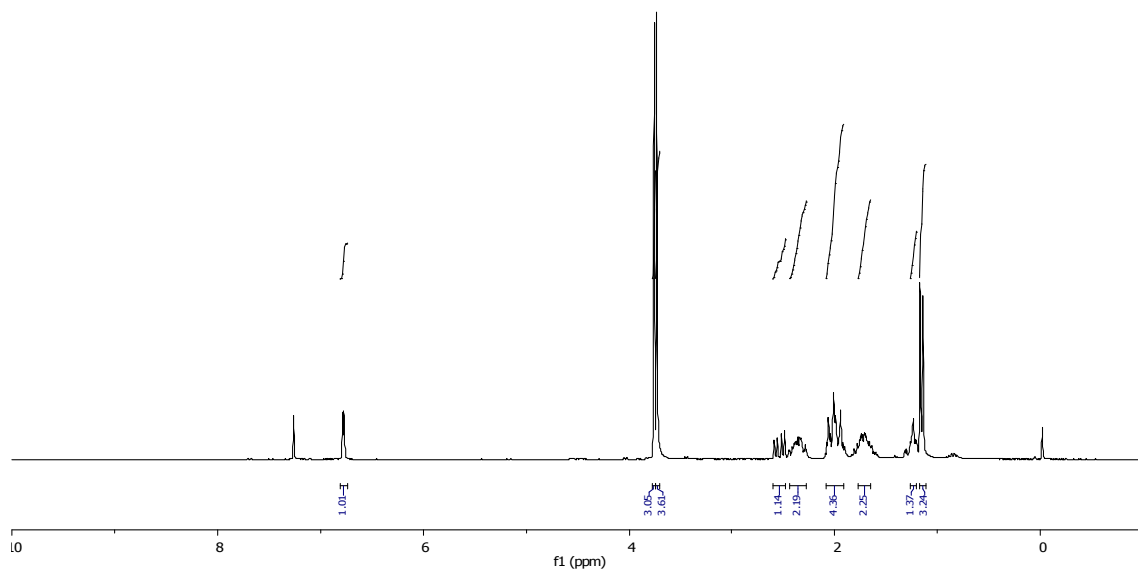
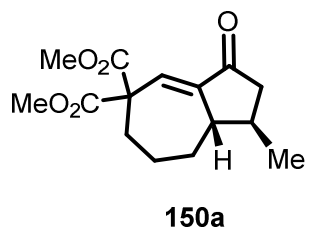


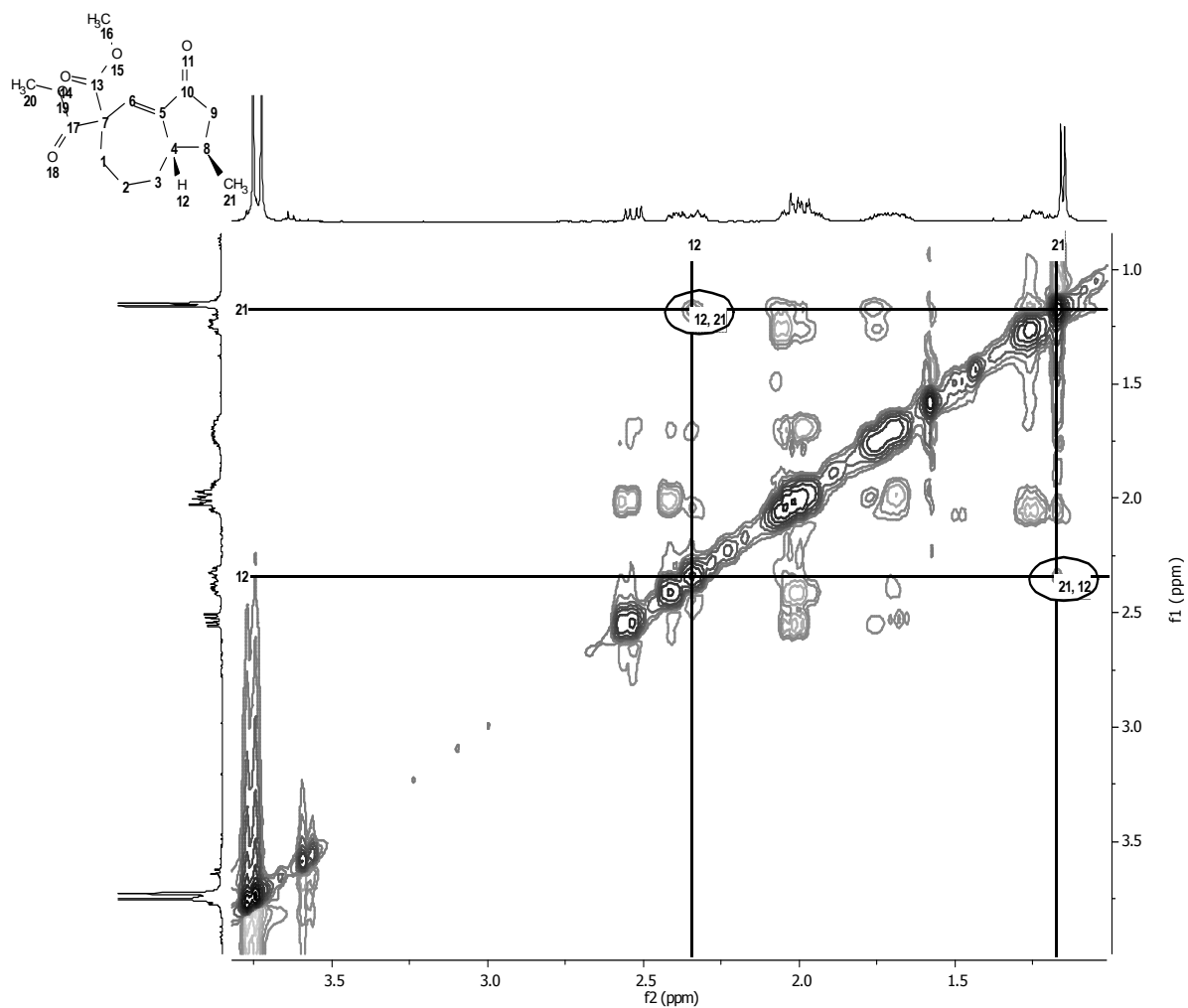


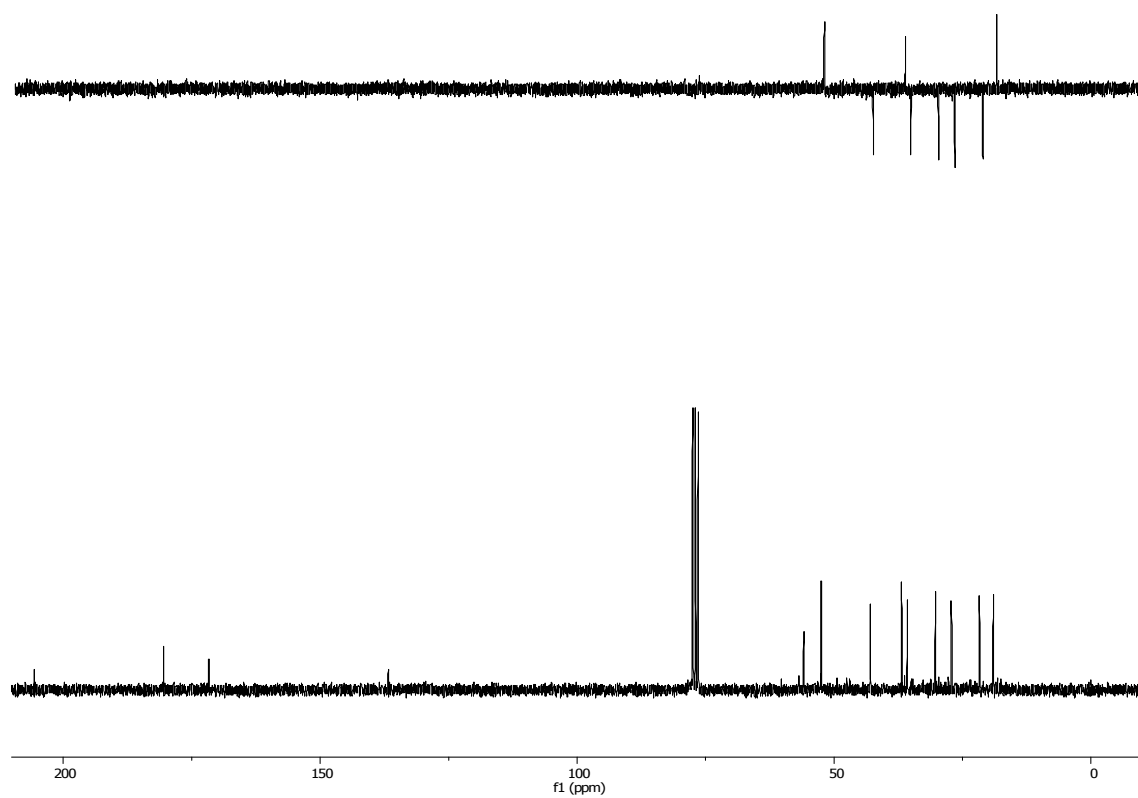
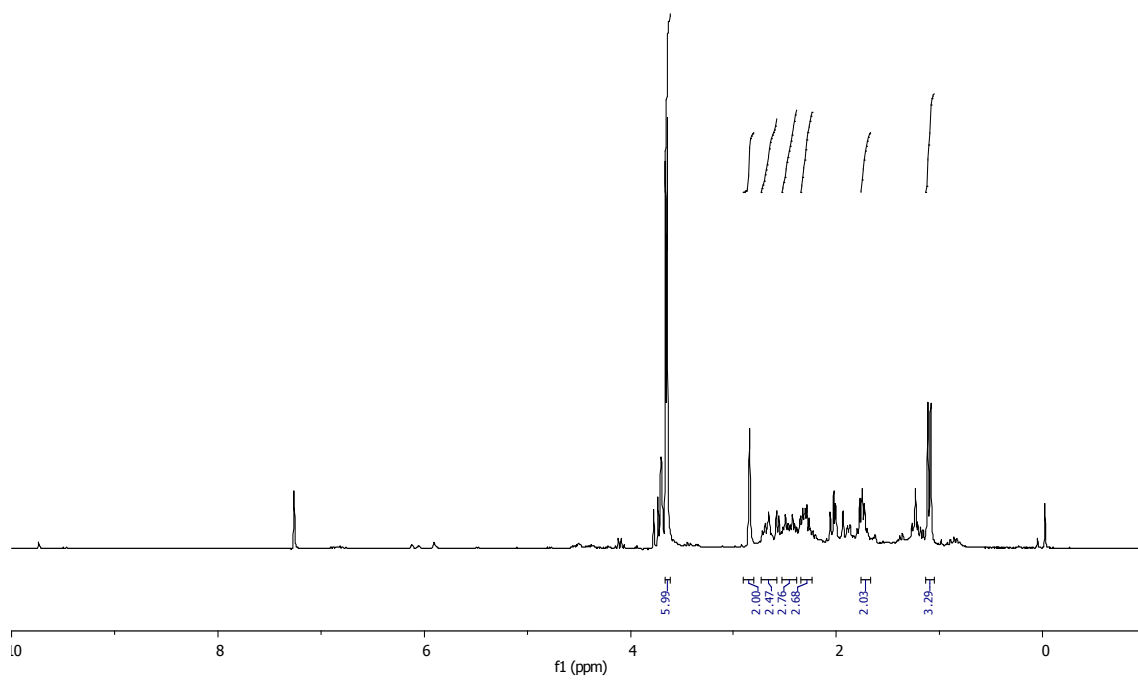
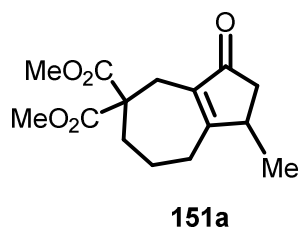
95b



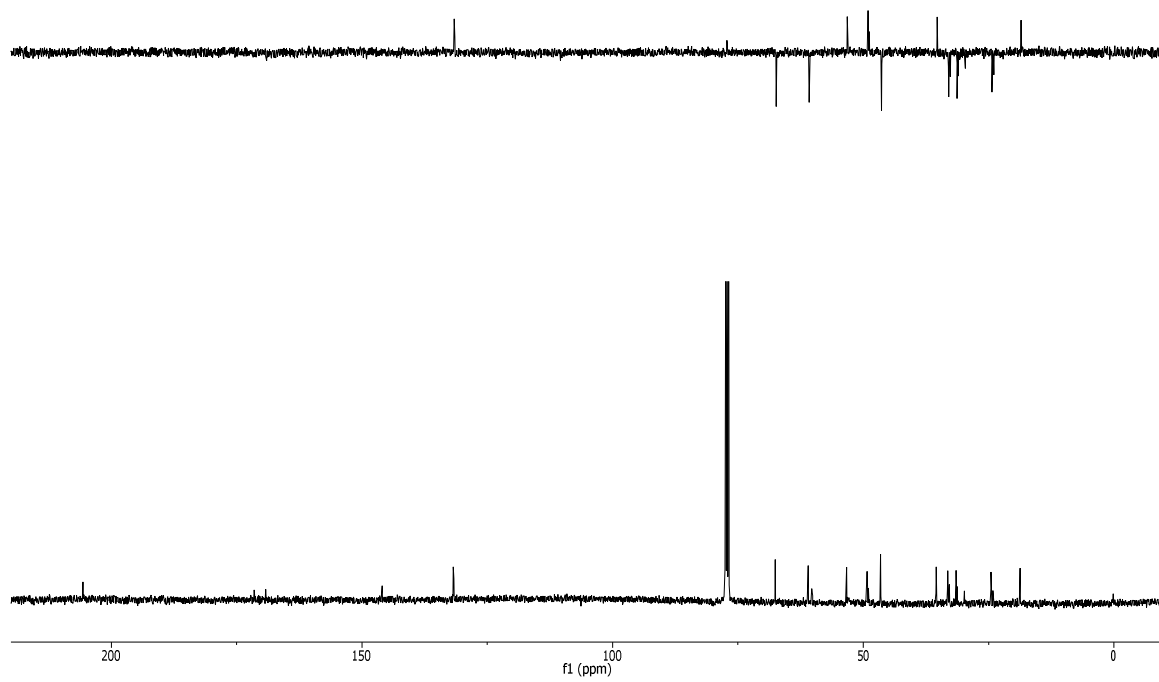
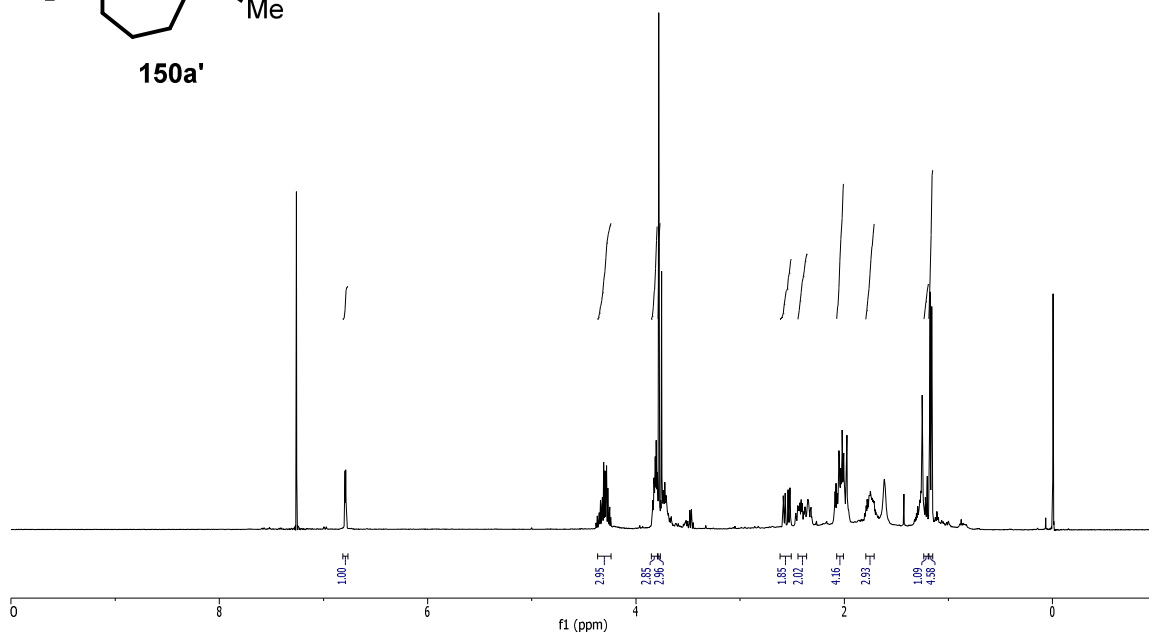
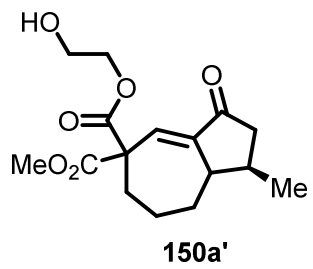


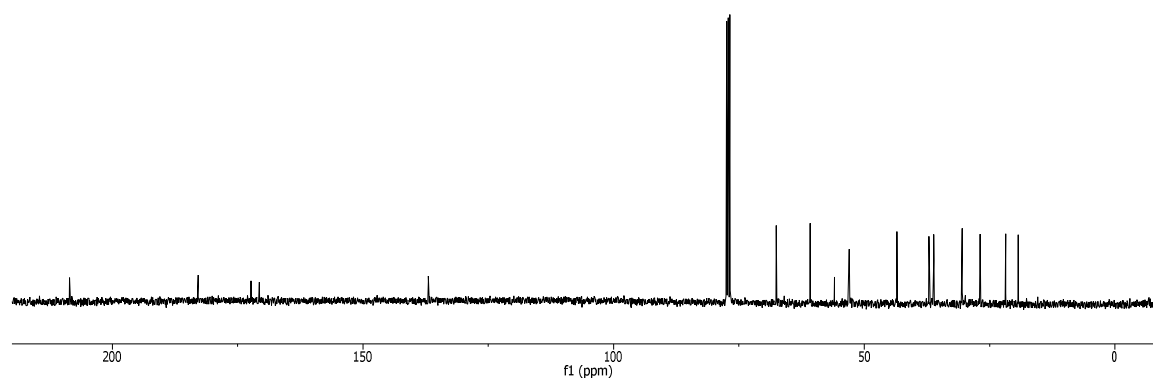
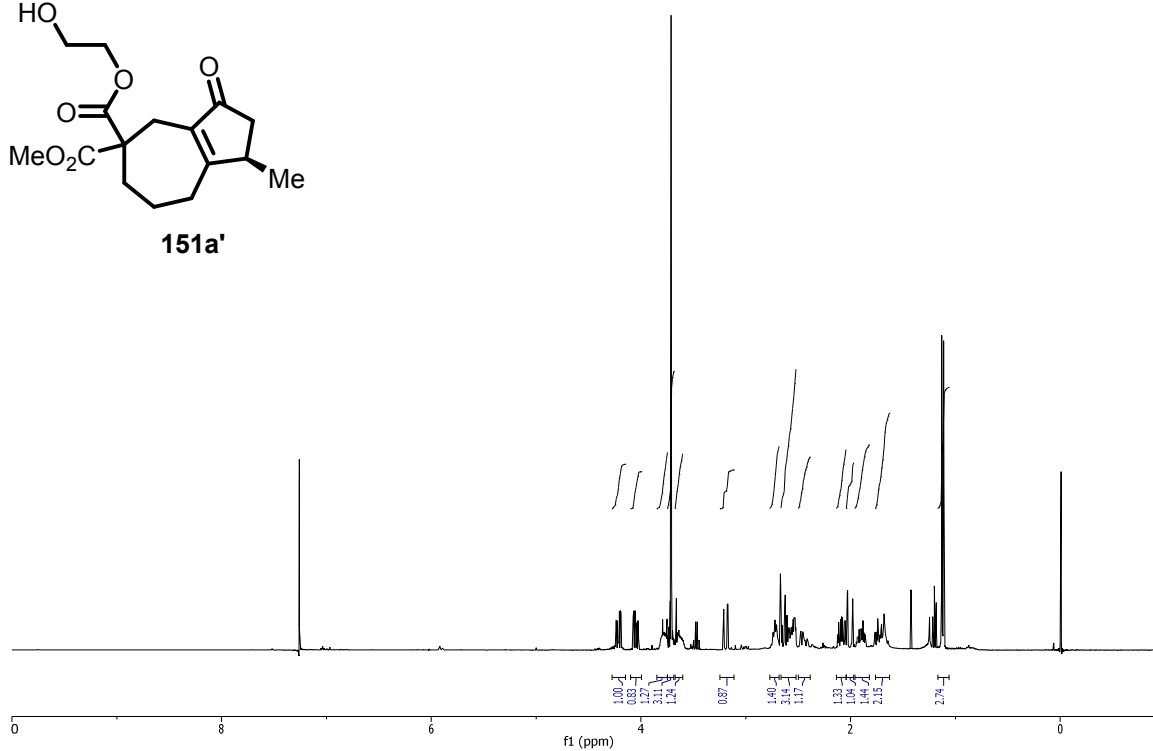
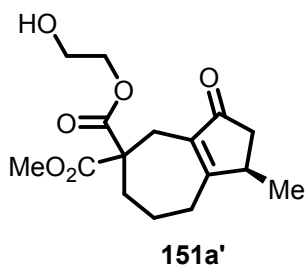


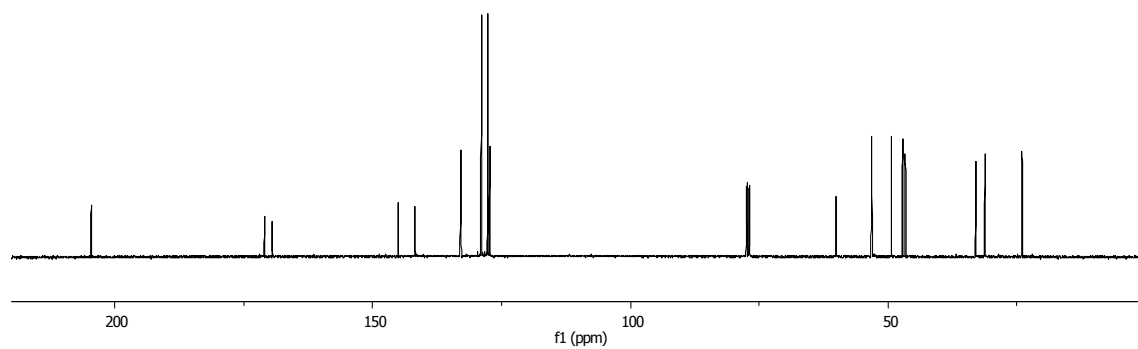
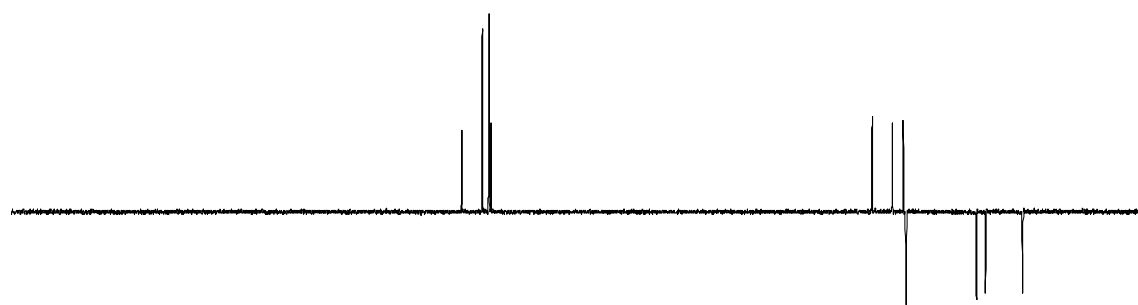
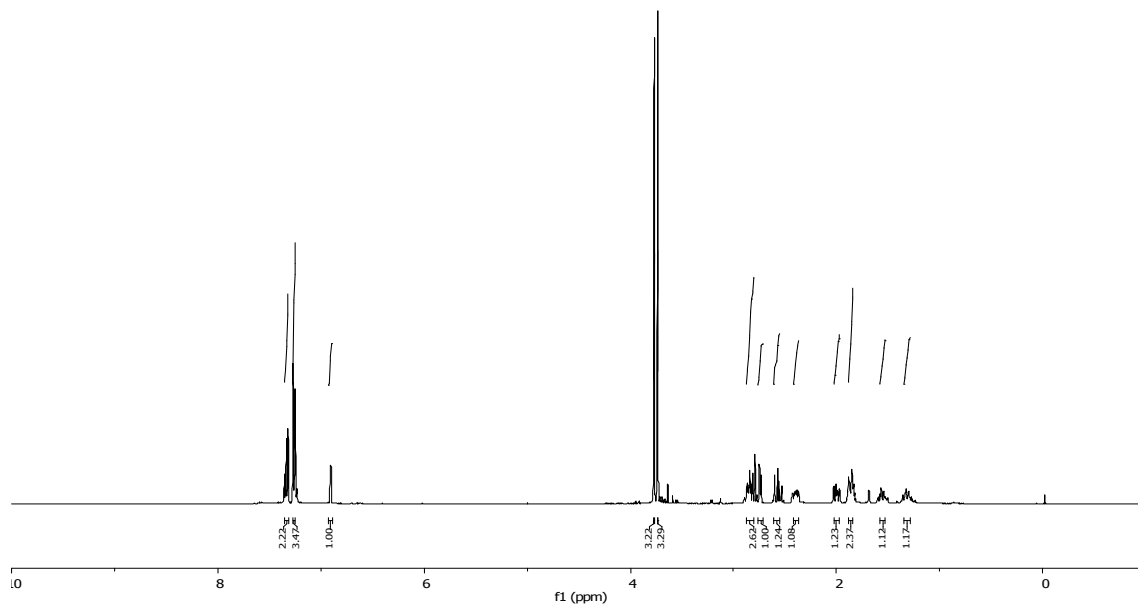
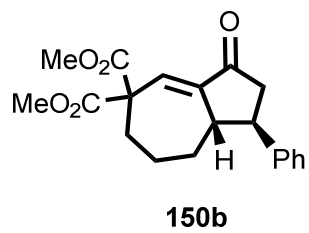


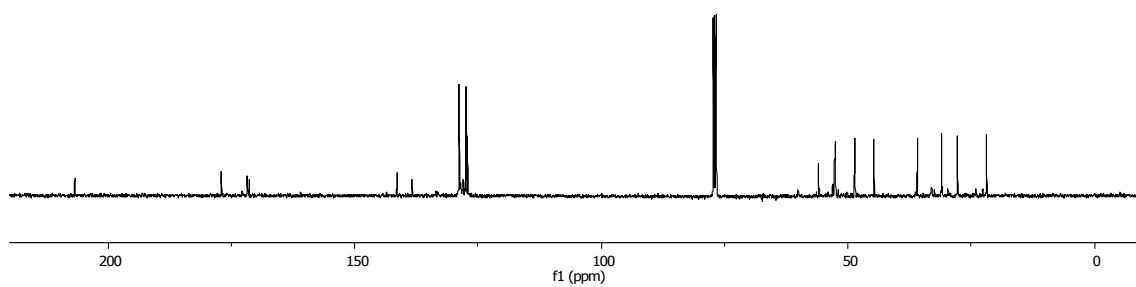
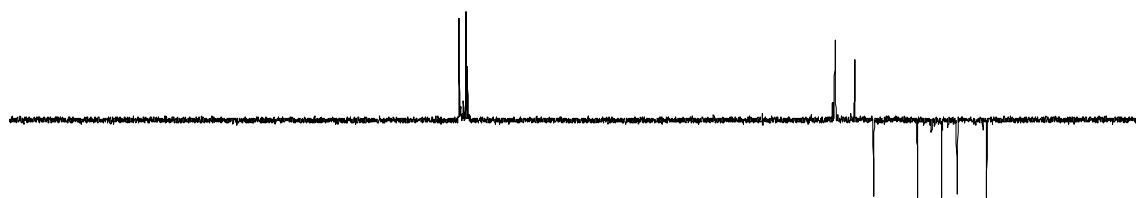
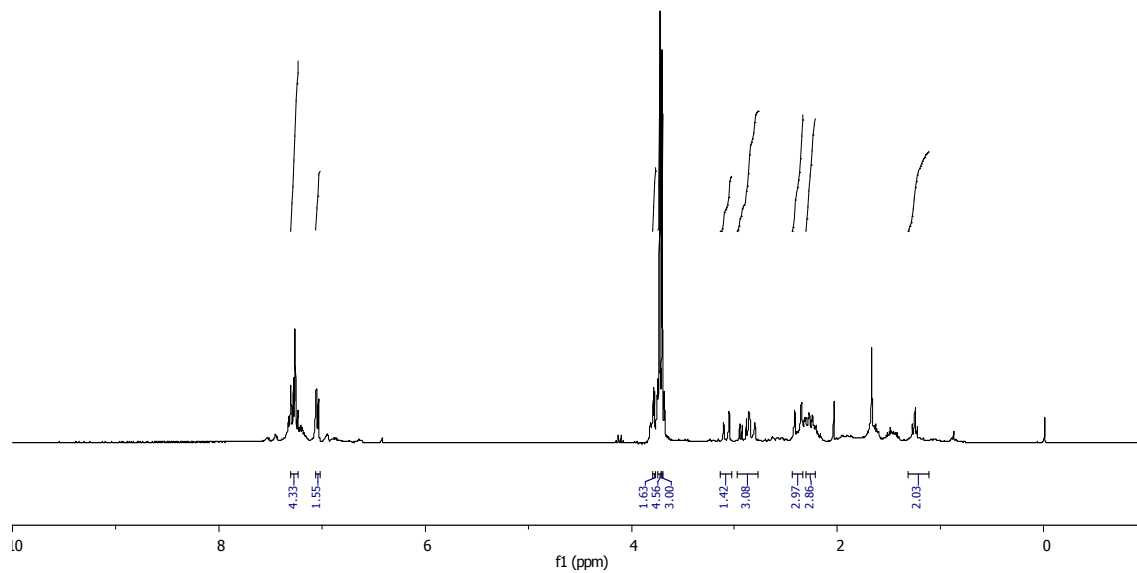
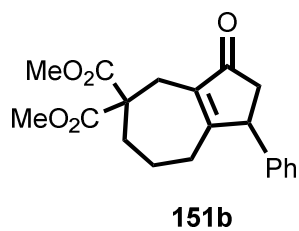


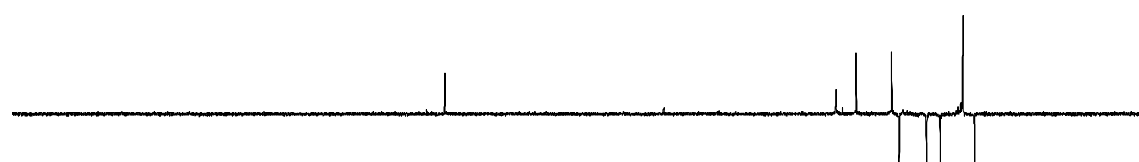
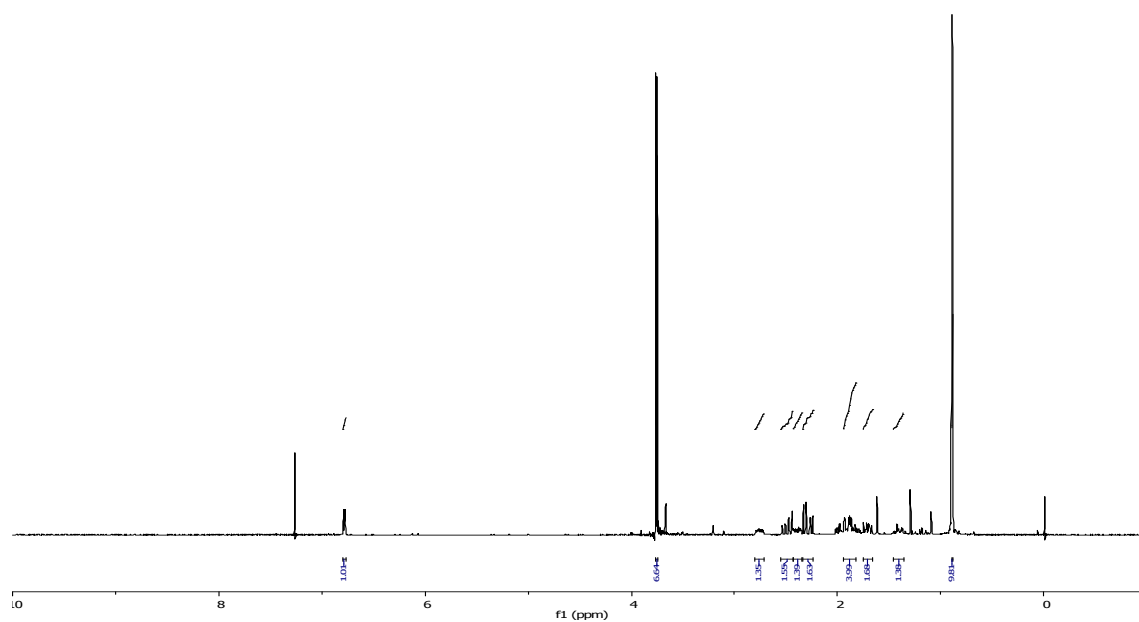
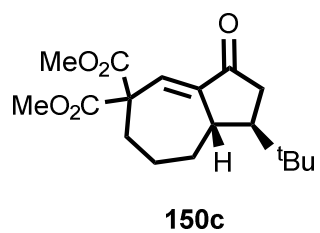
Espectros

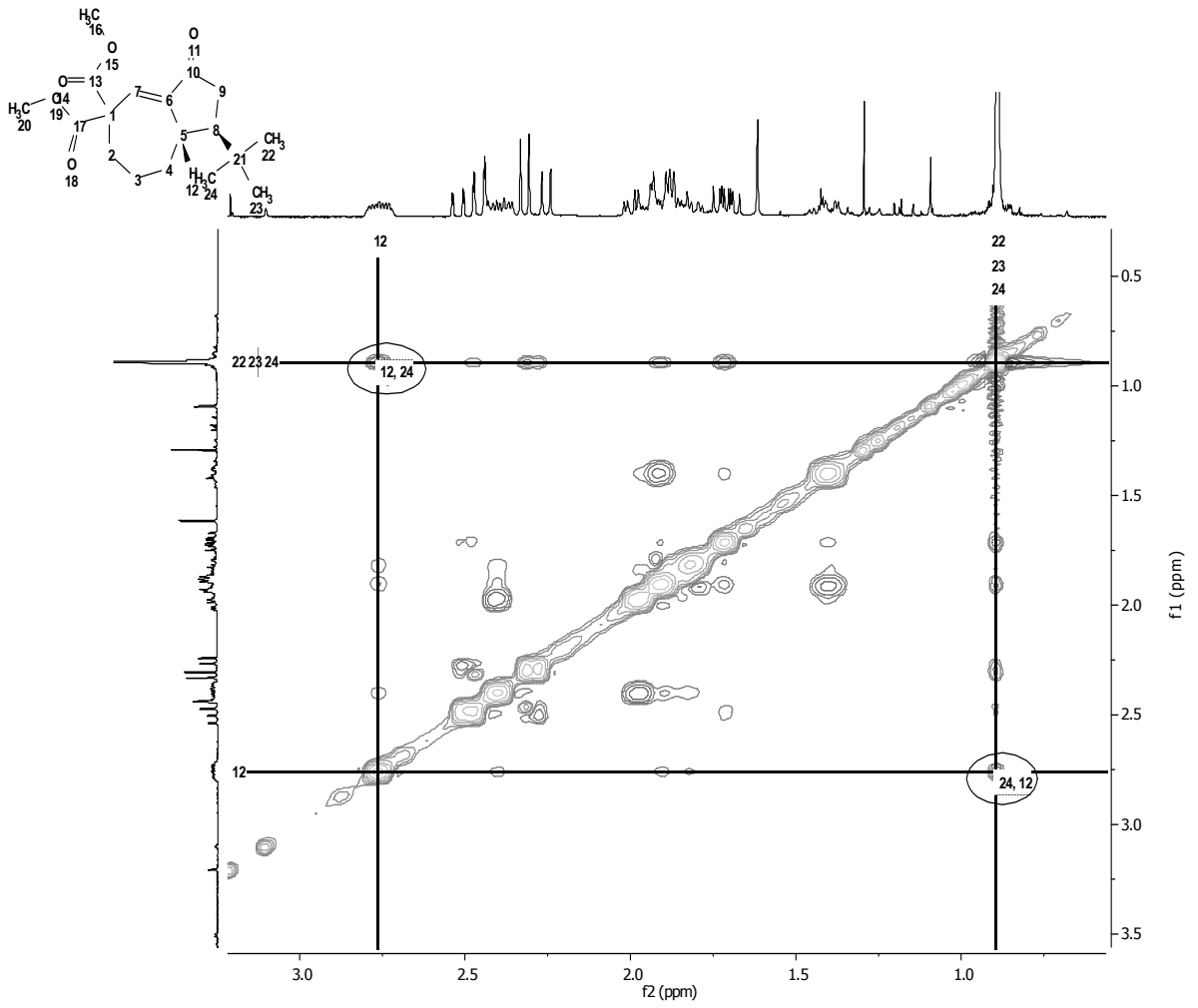


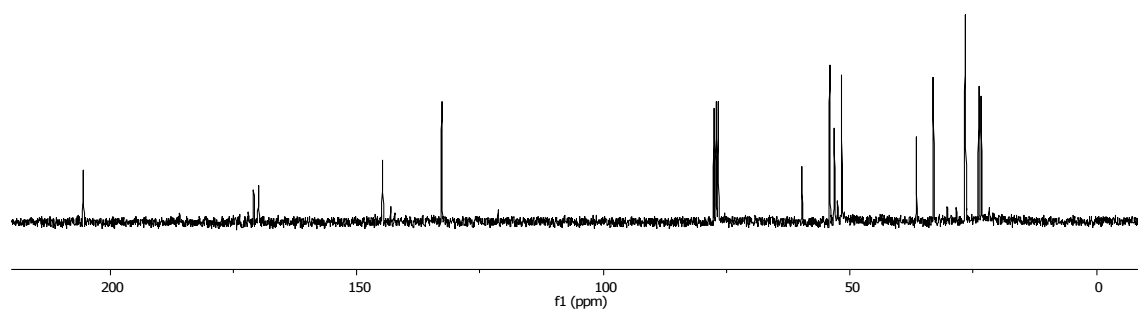
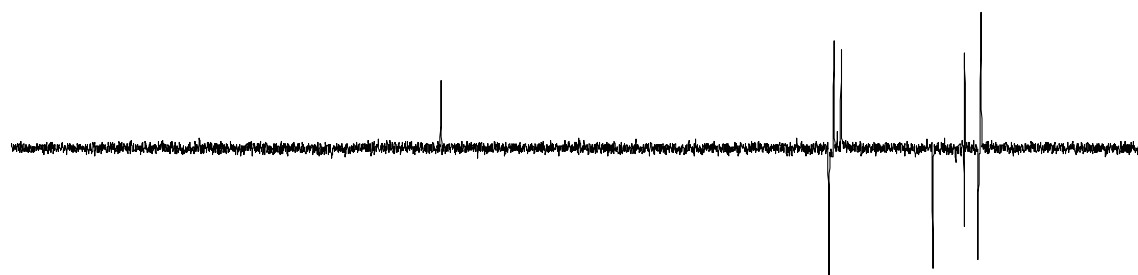
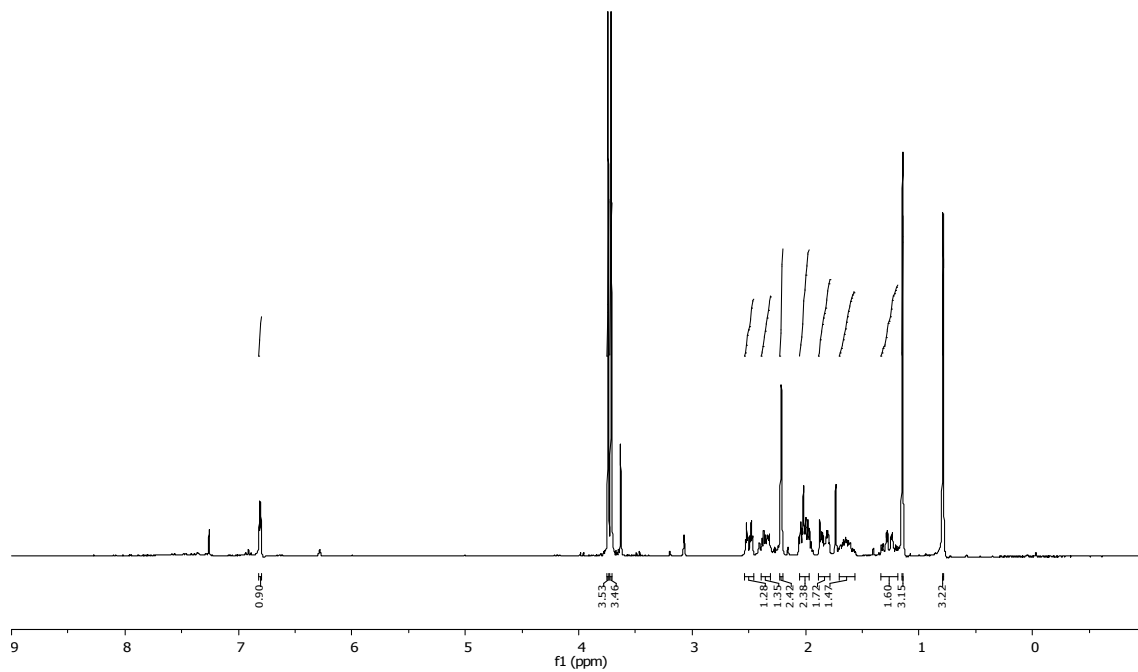
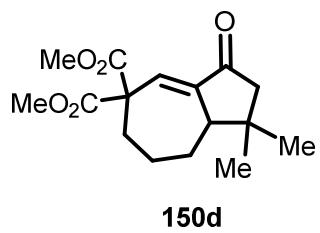


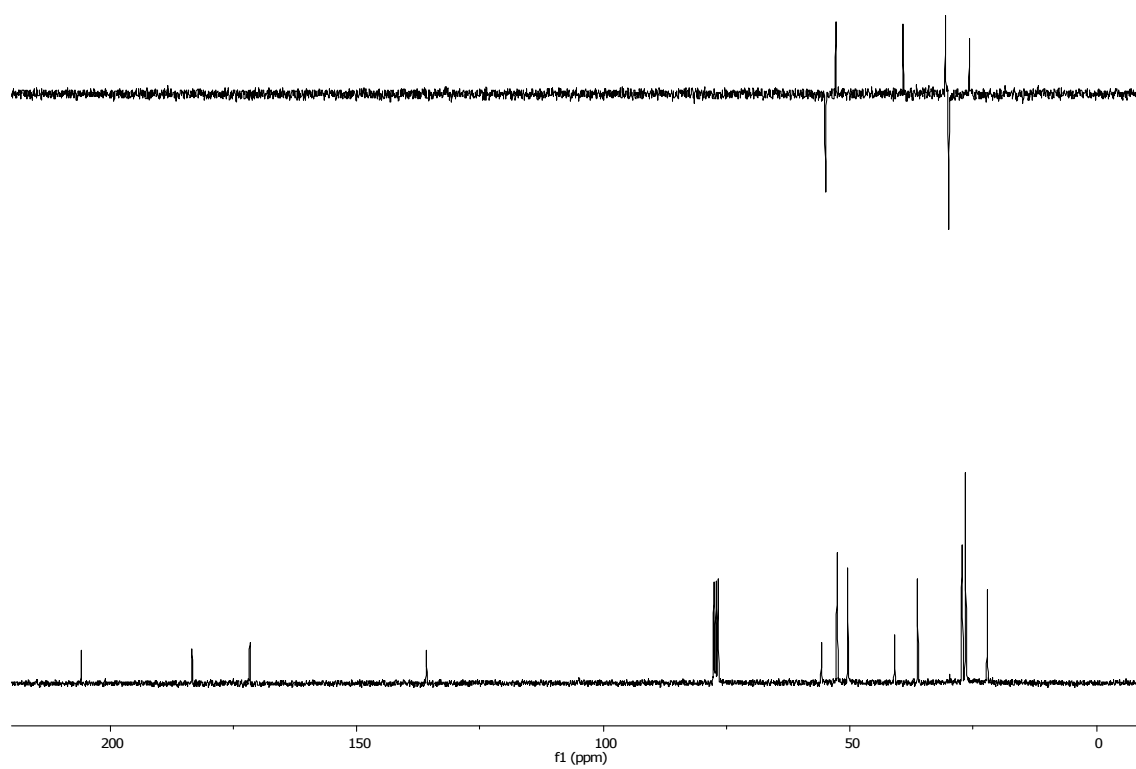
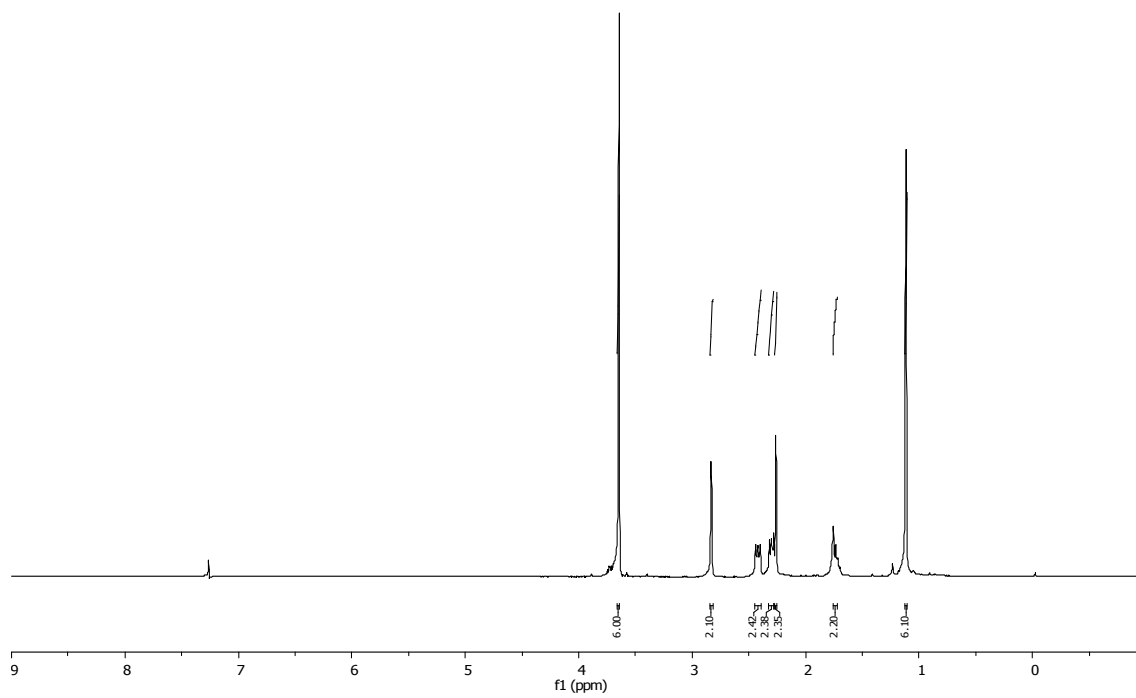
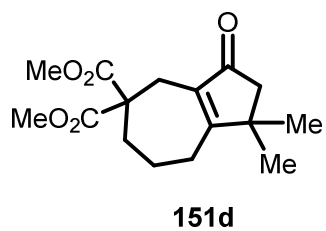


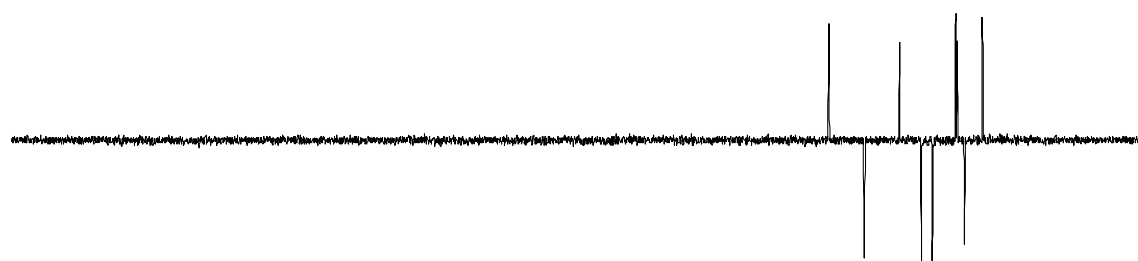
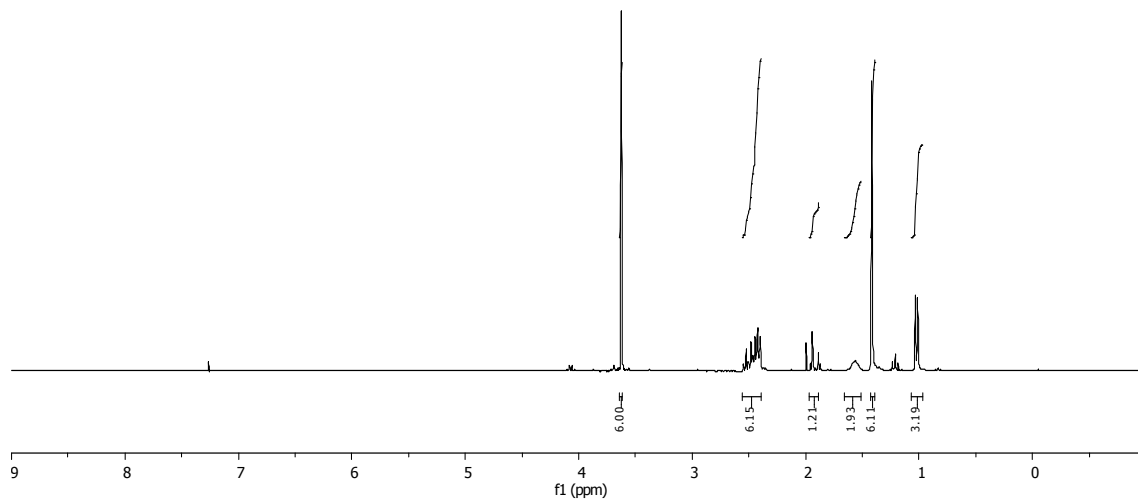
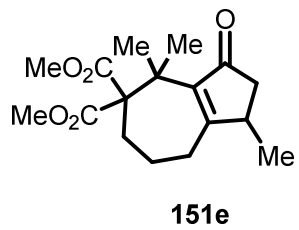


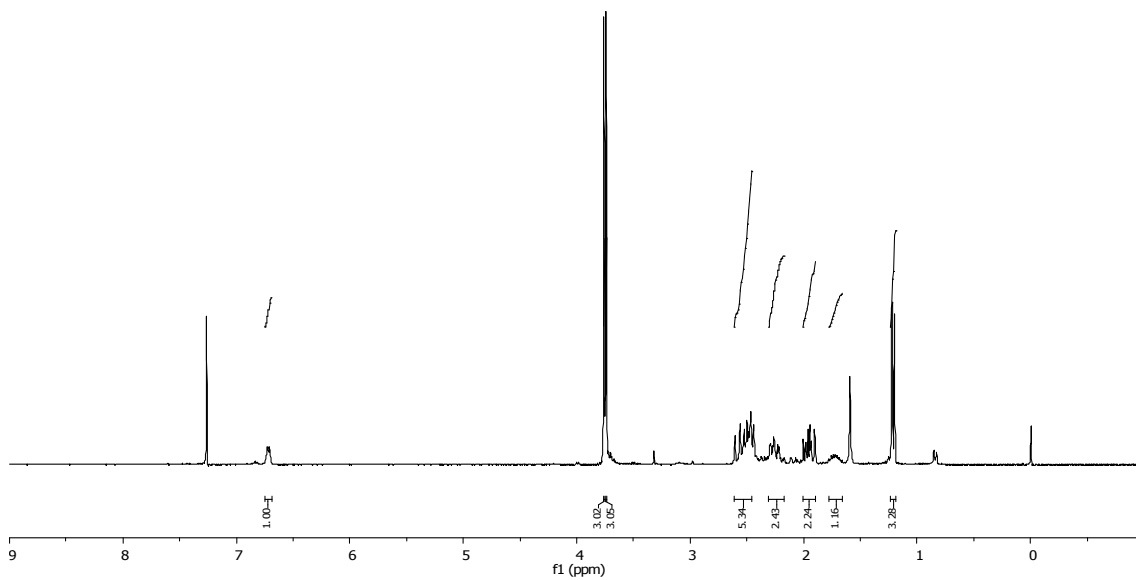
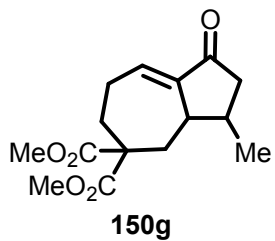


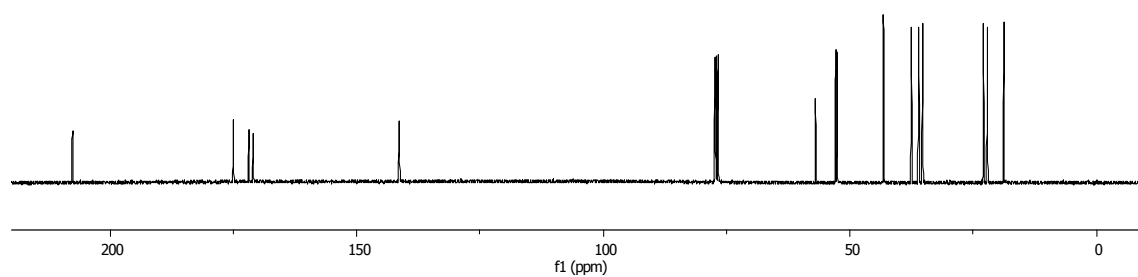
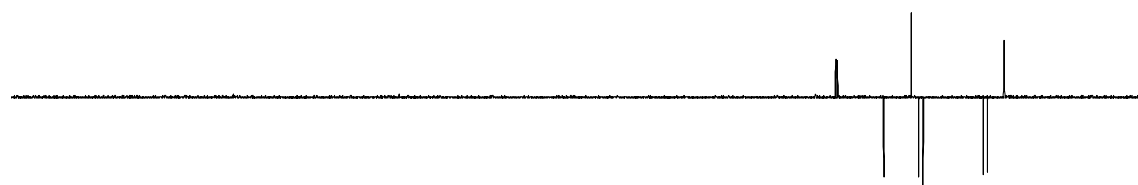
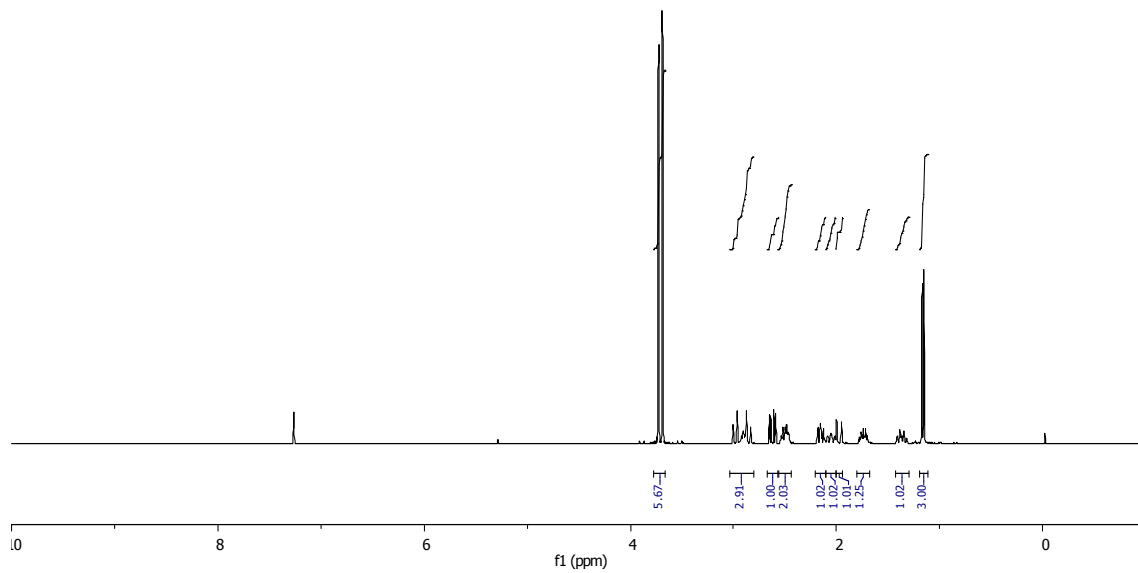
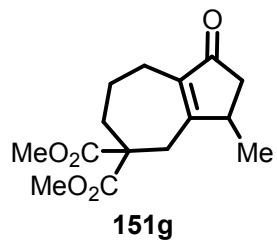


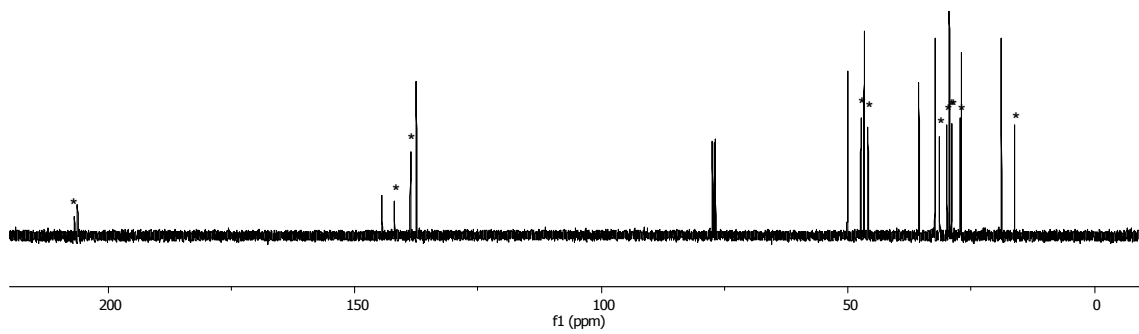
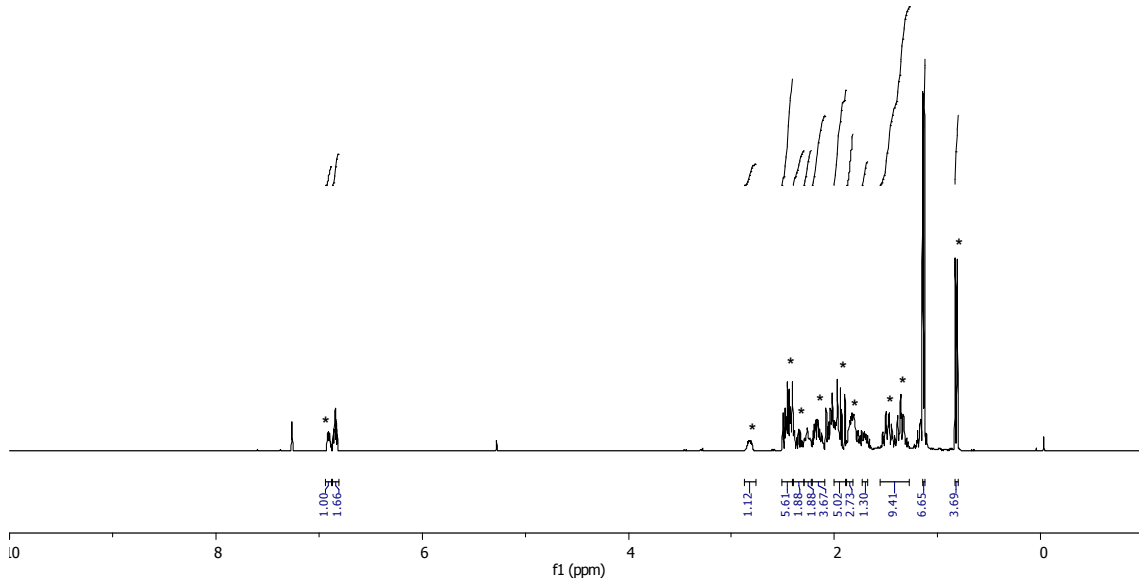
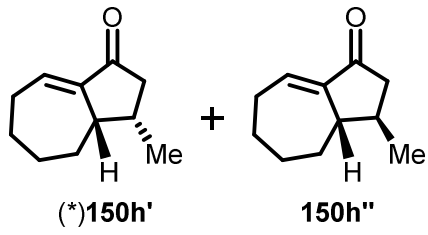


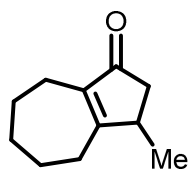




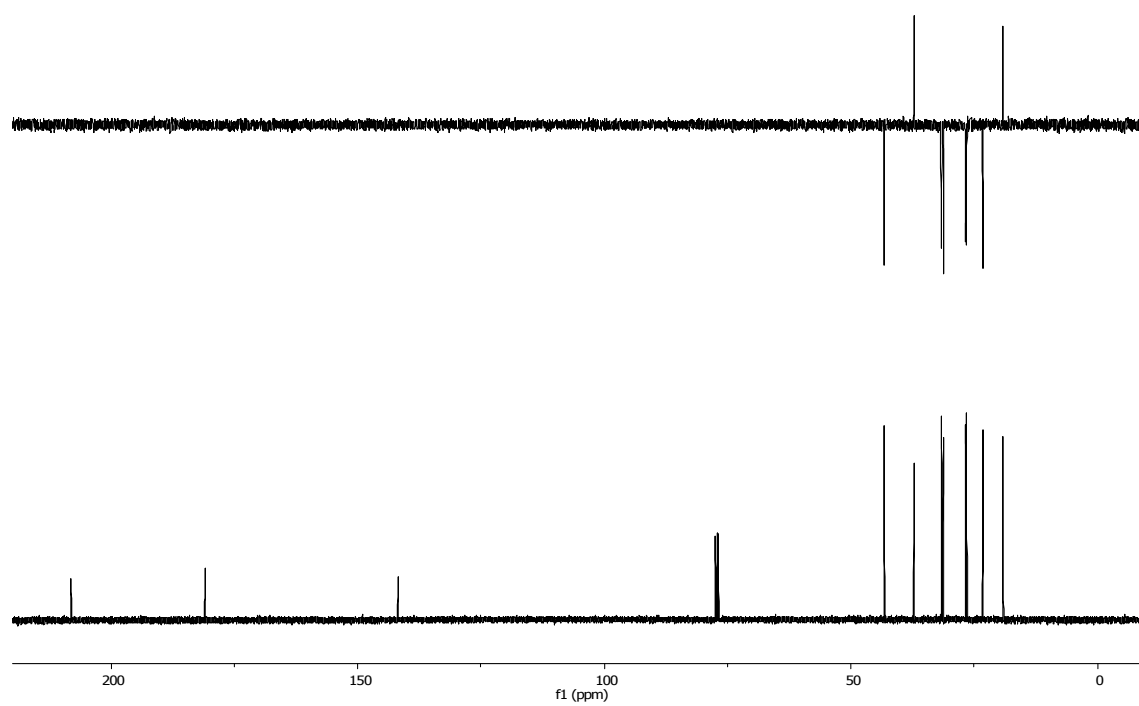
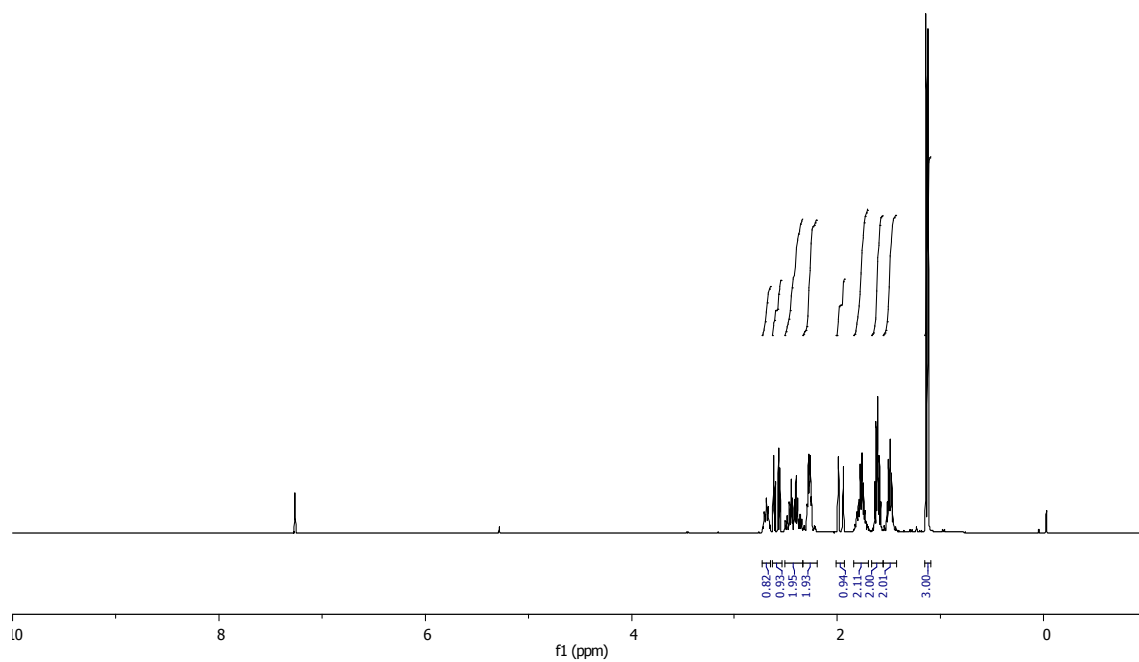


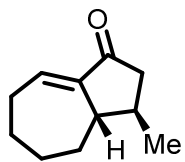




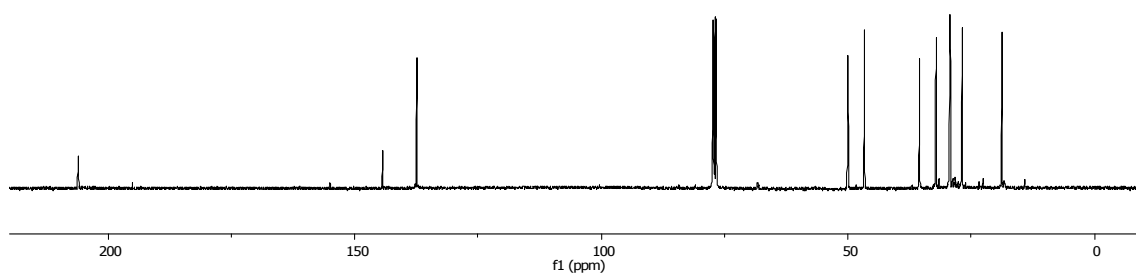
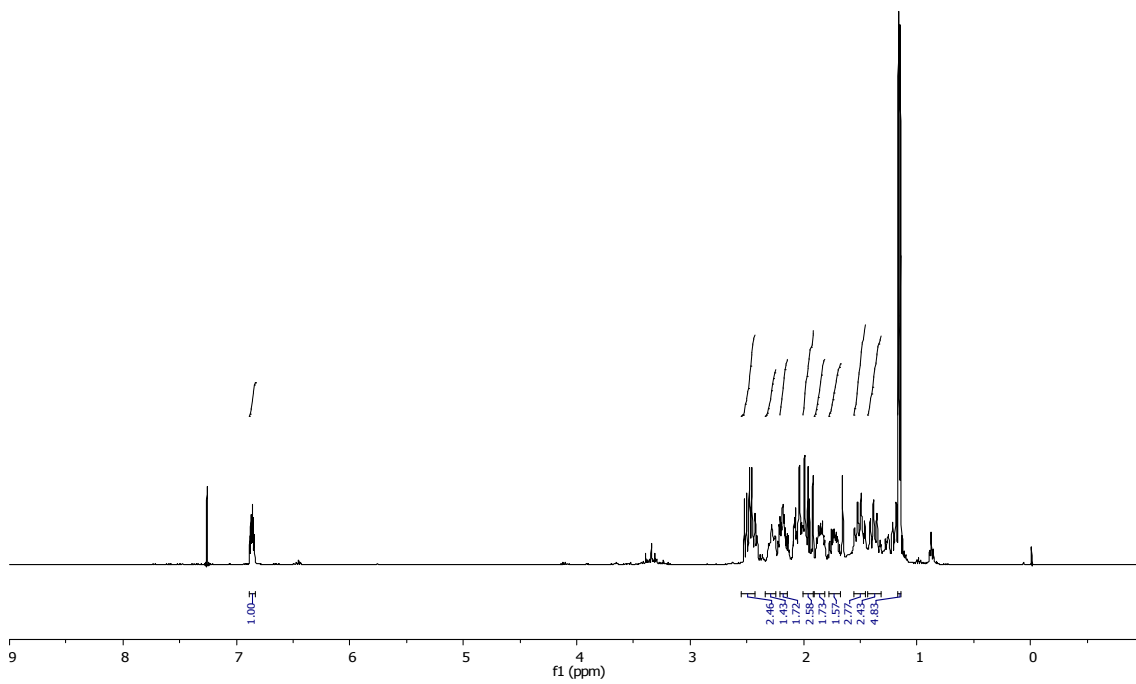


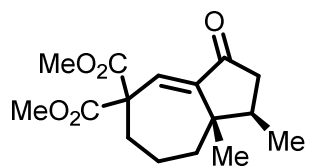
151h



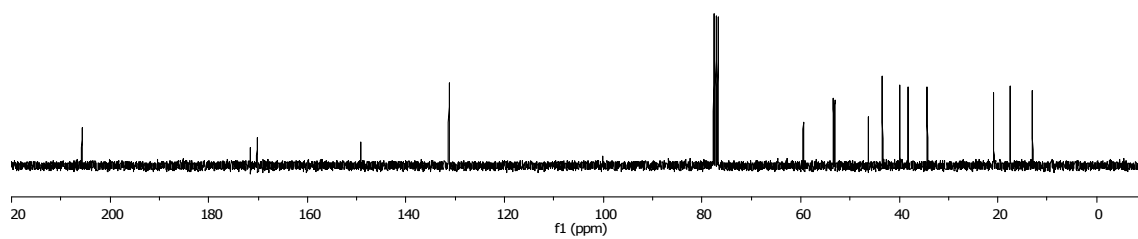
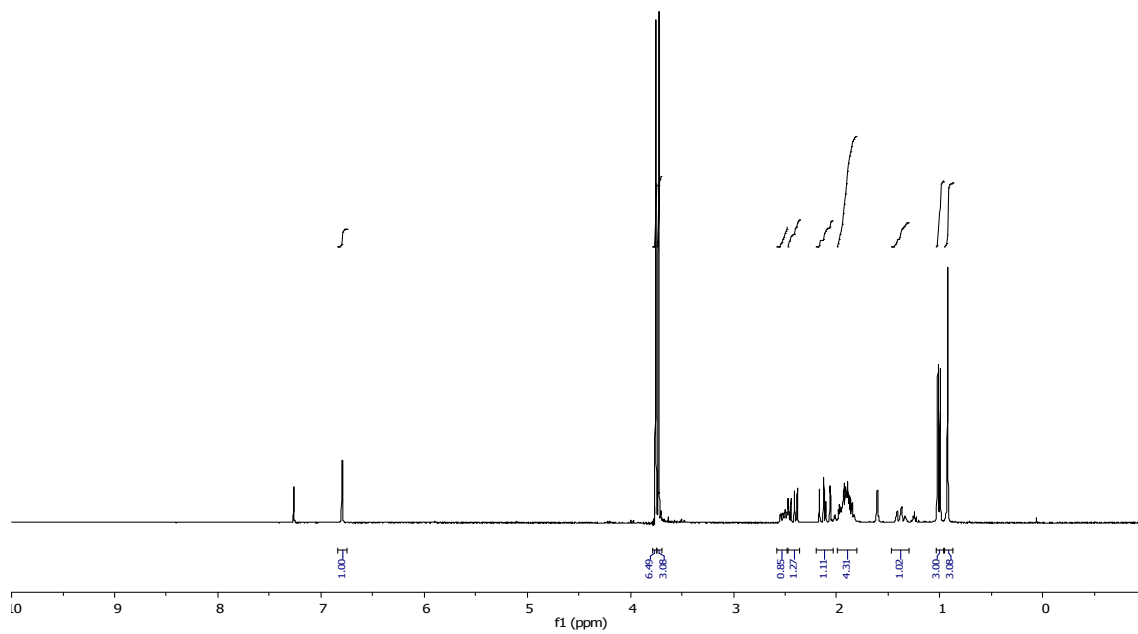


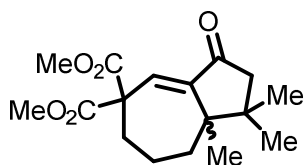
150h''



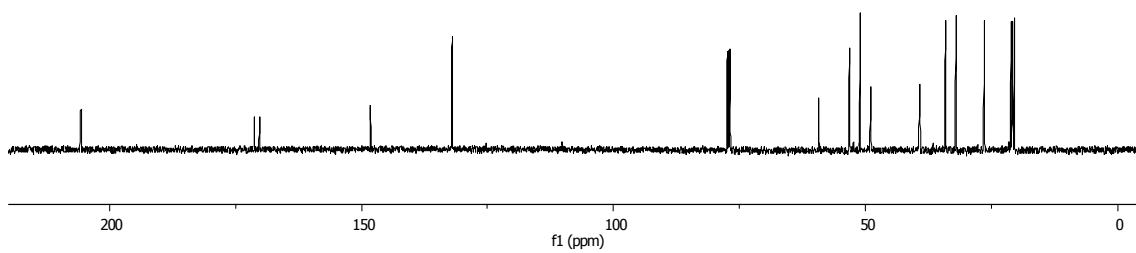
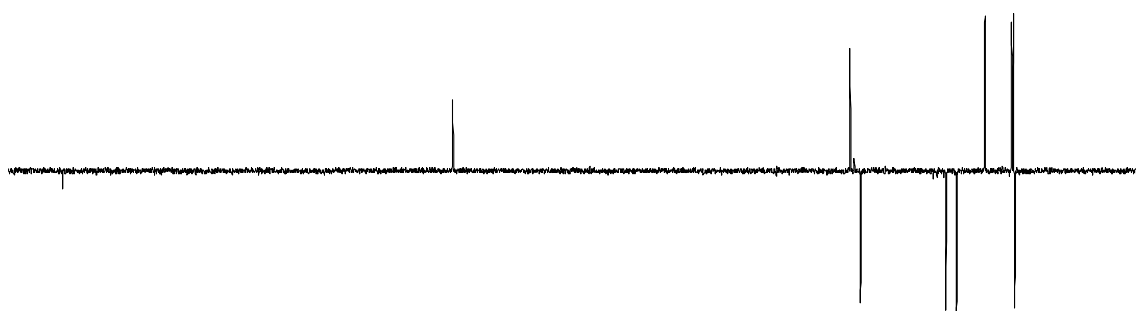
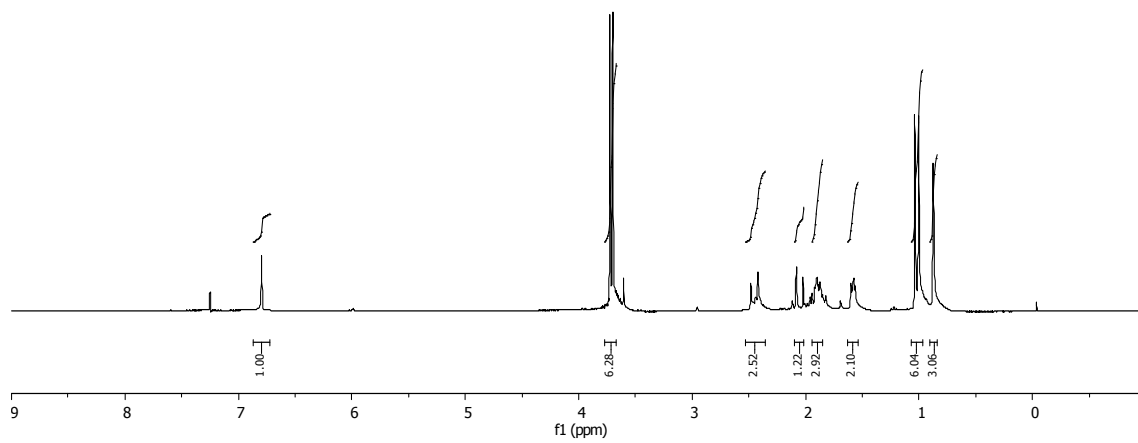


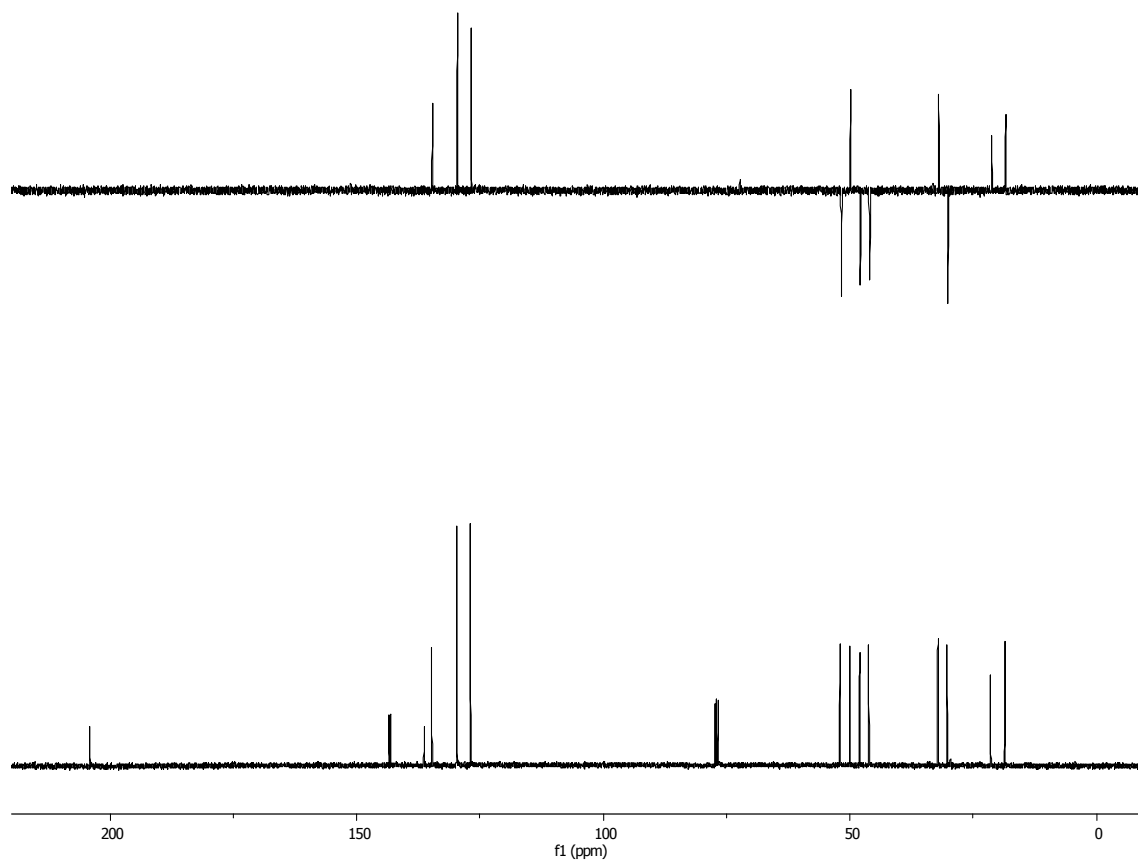
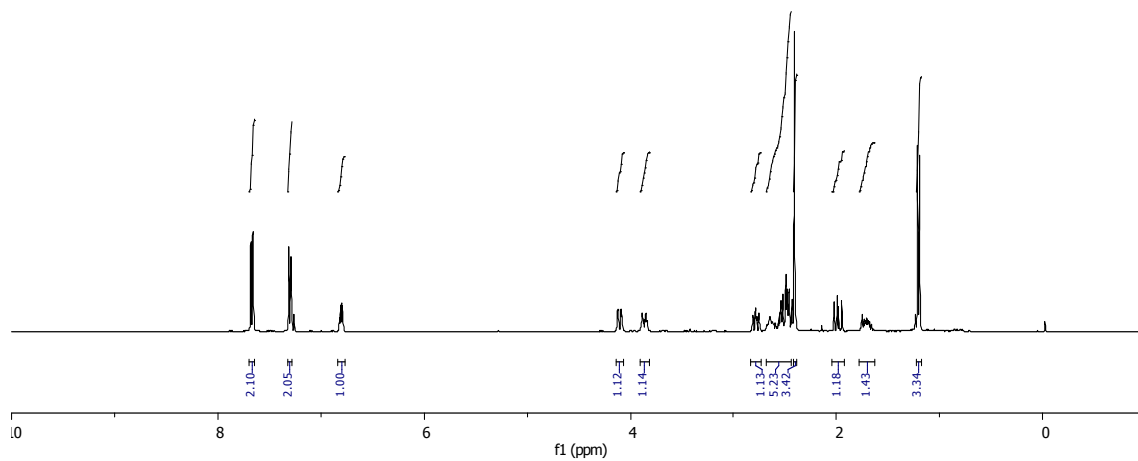
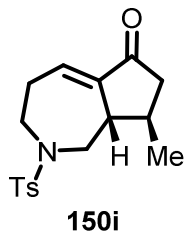
153a

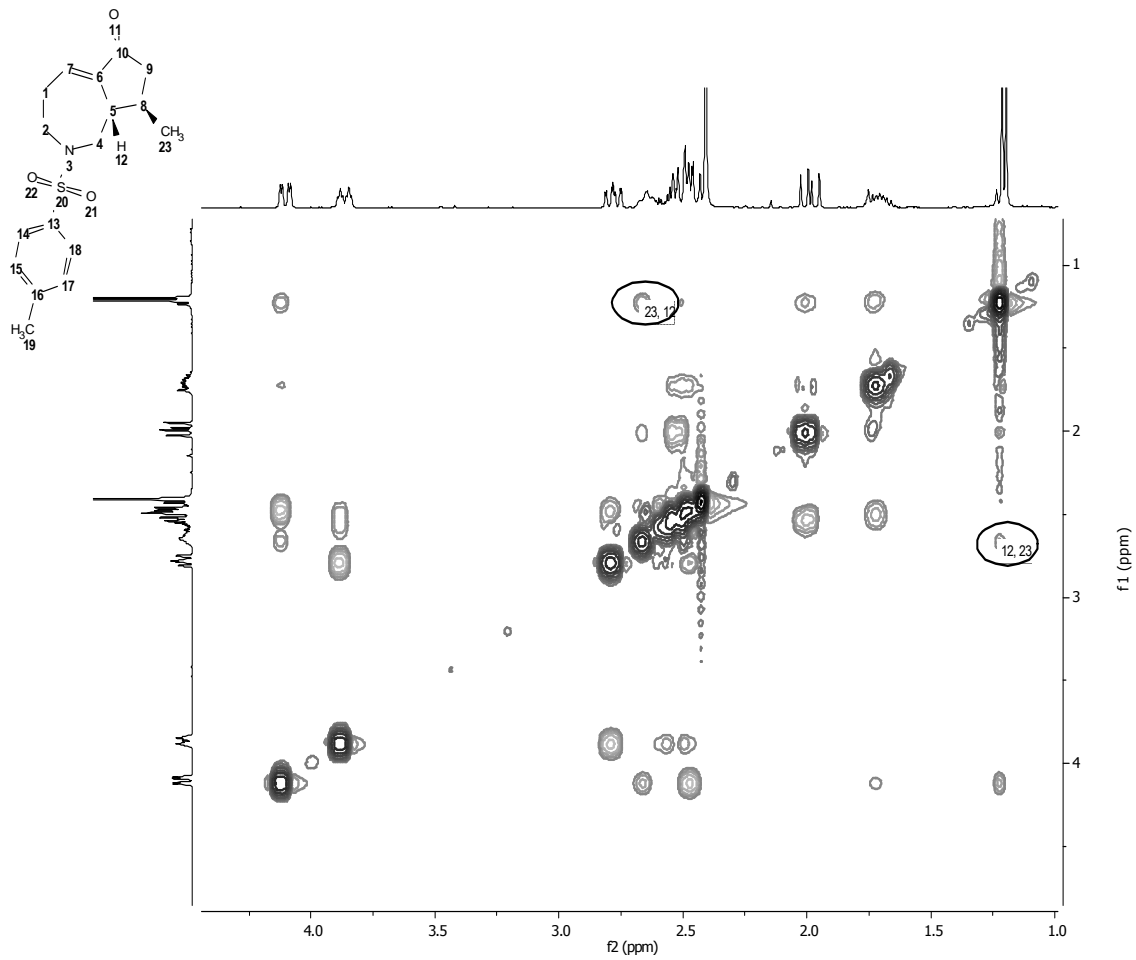


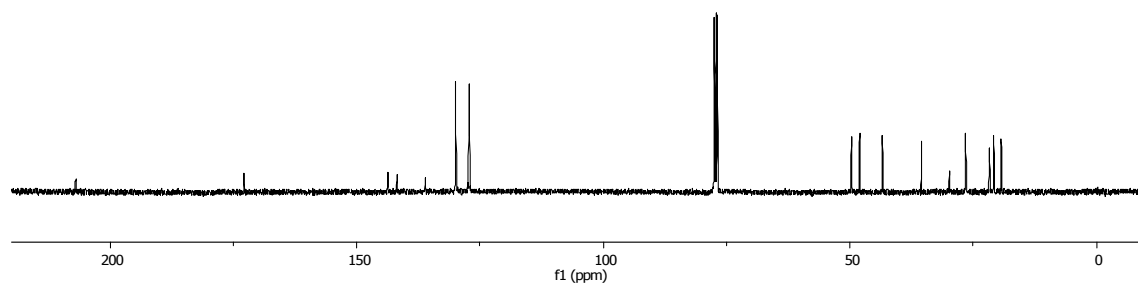
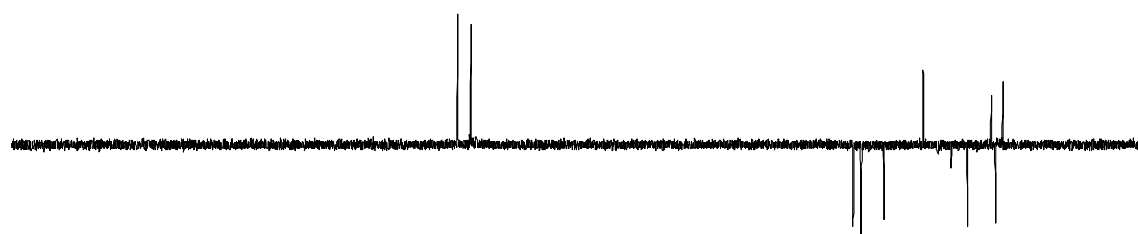
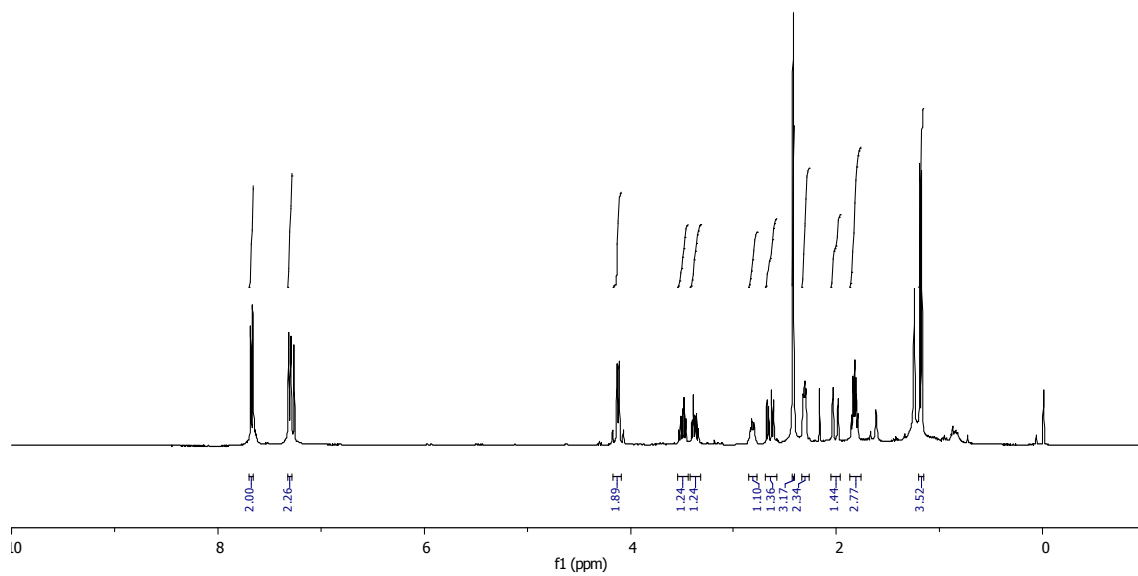
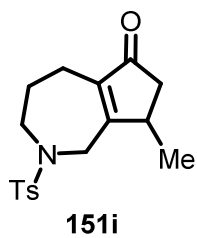


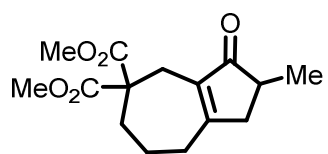
153b



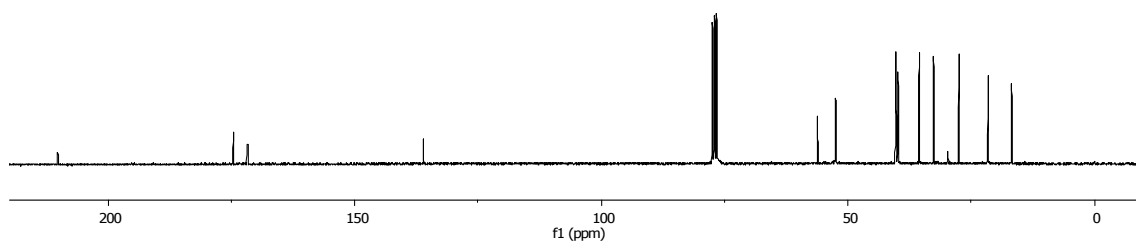
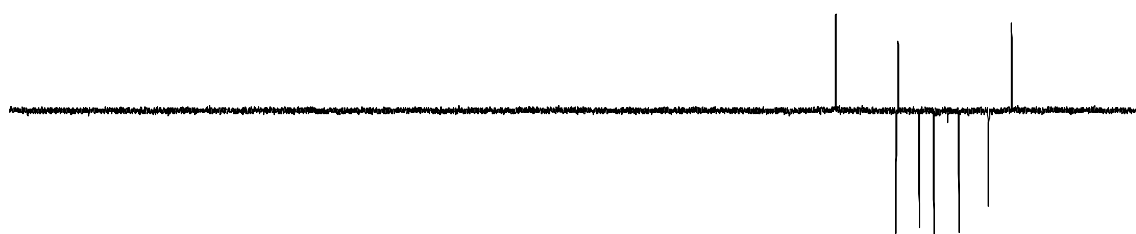
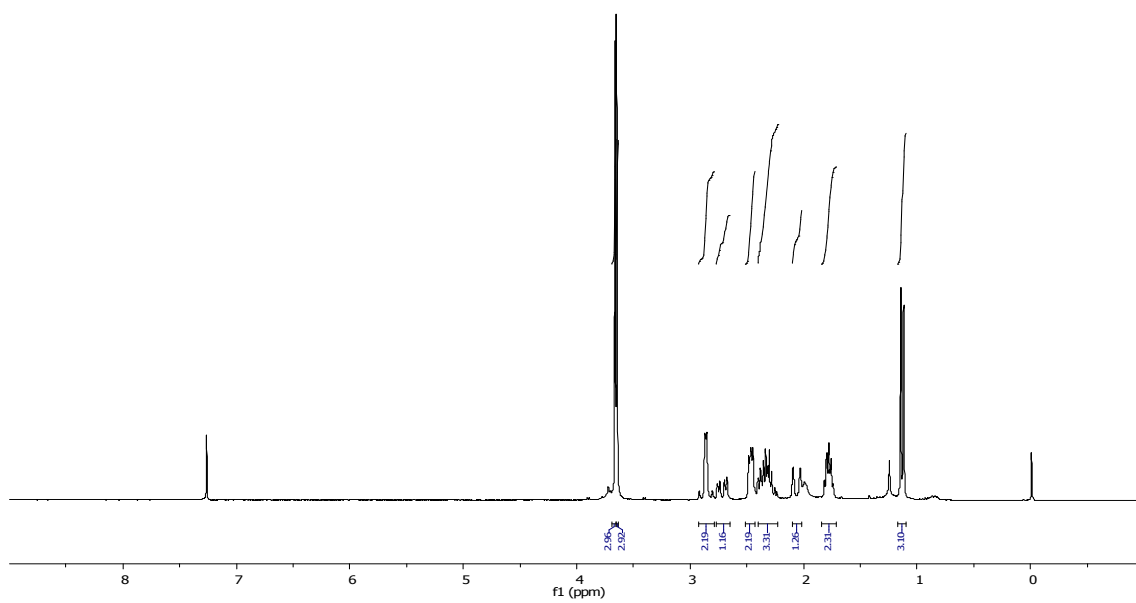


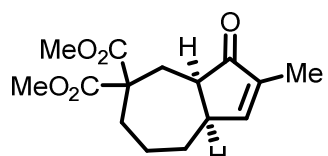




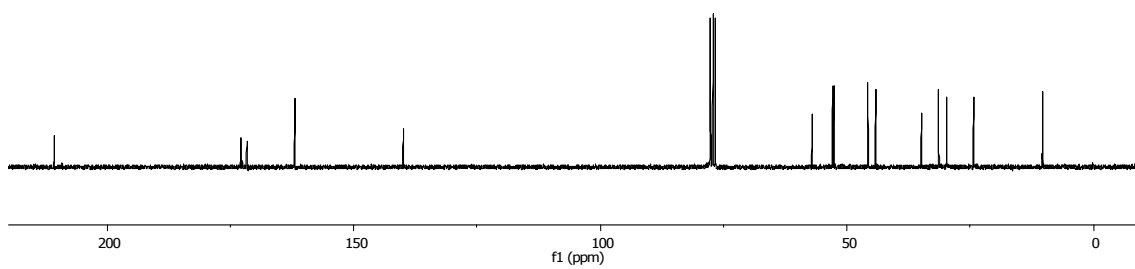
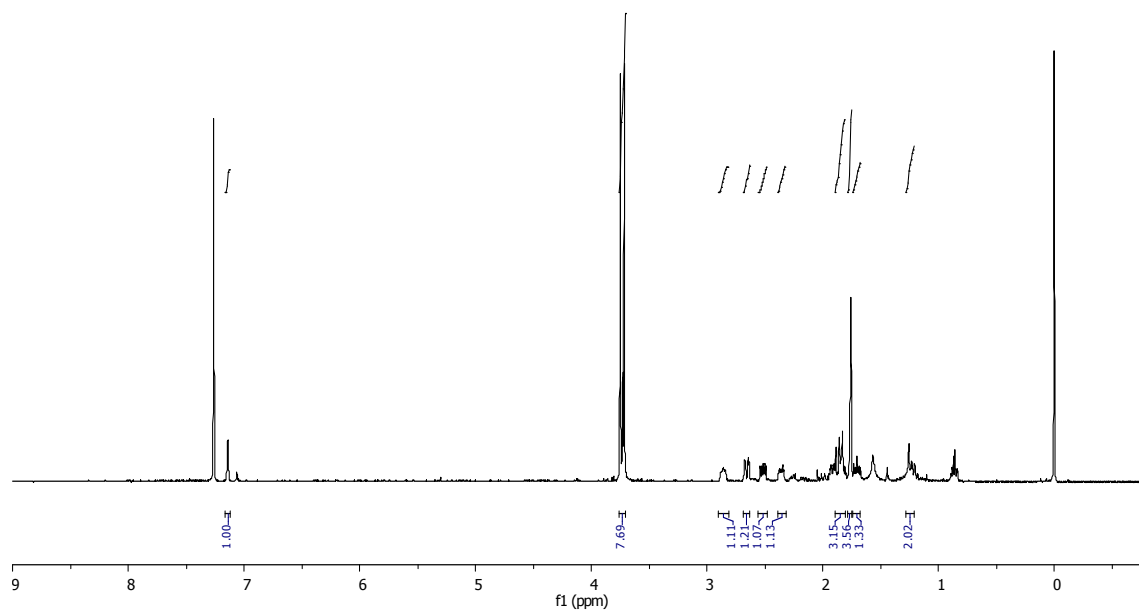


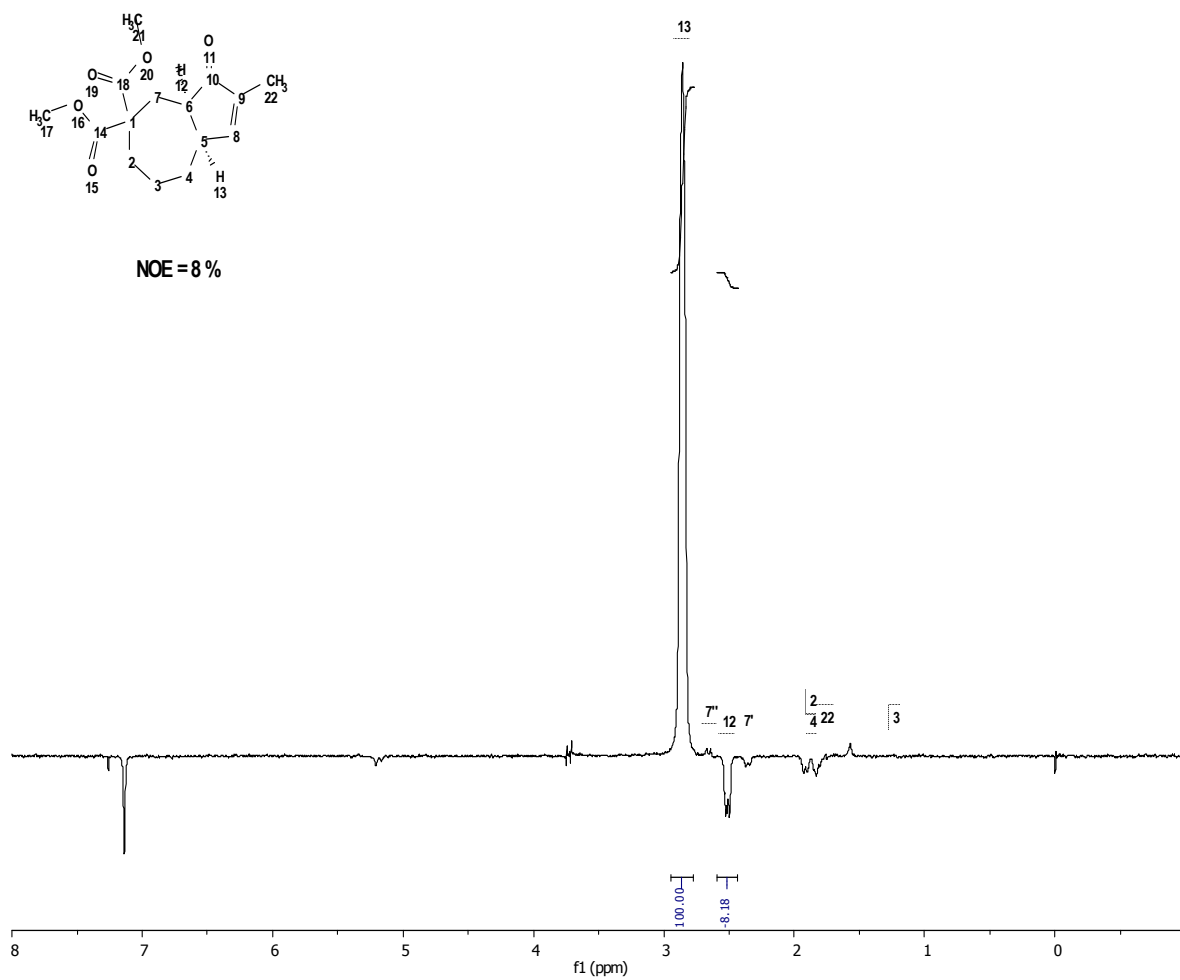
155a

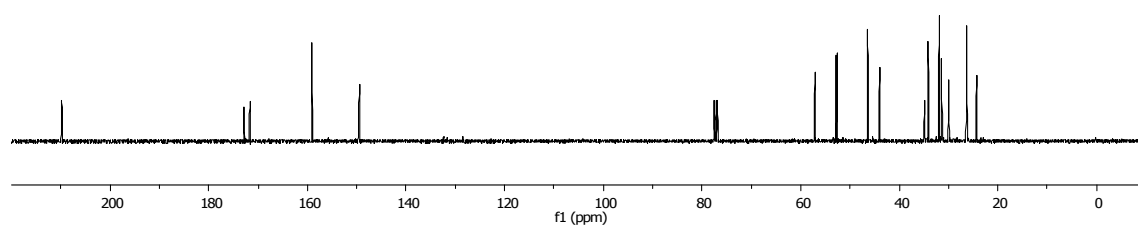
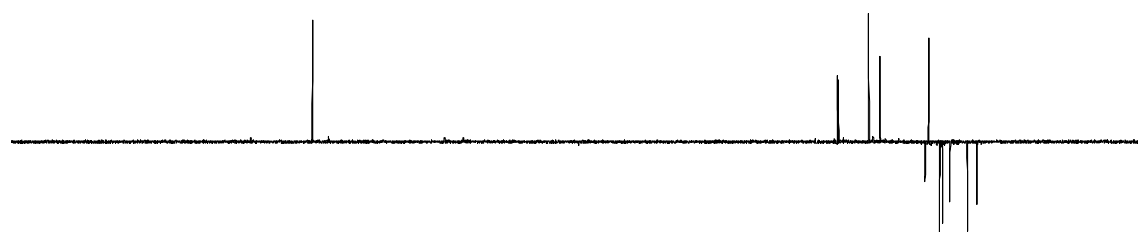
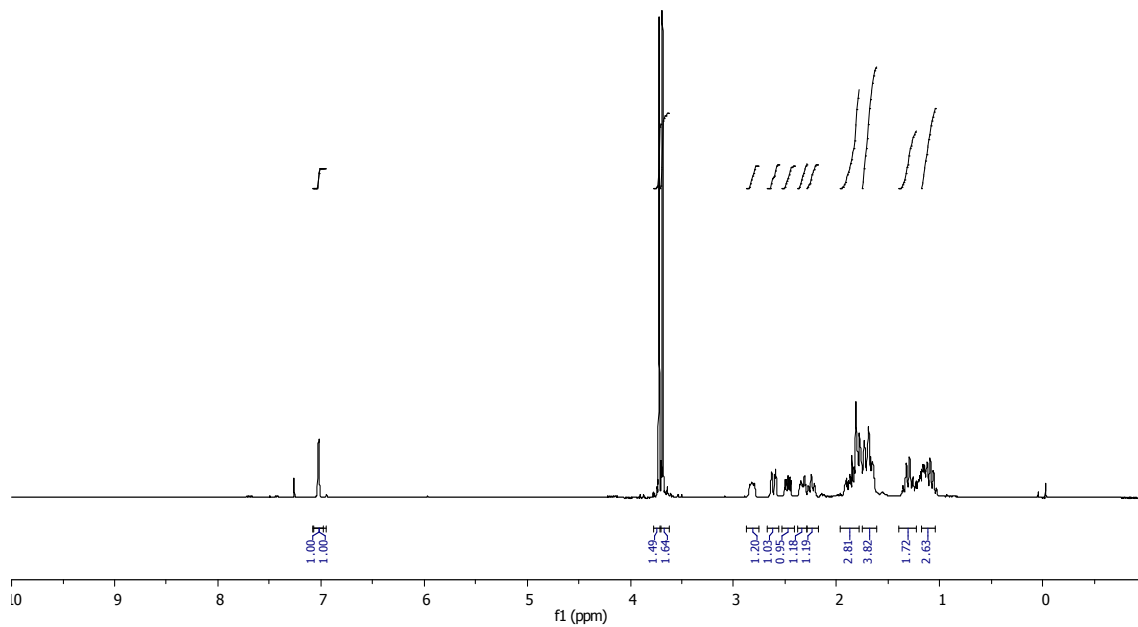
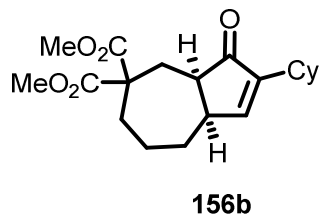


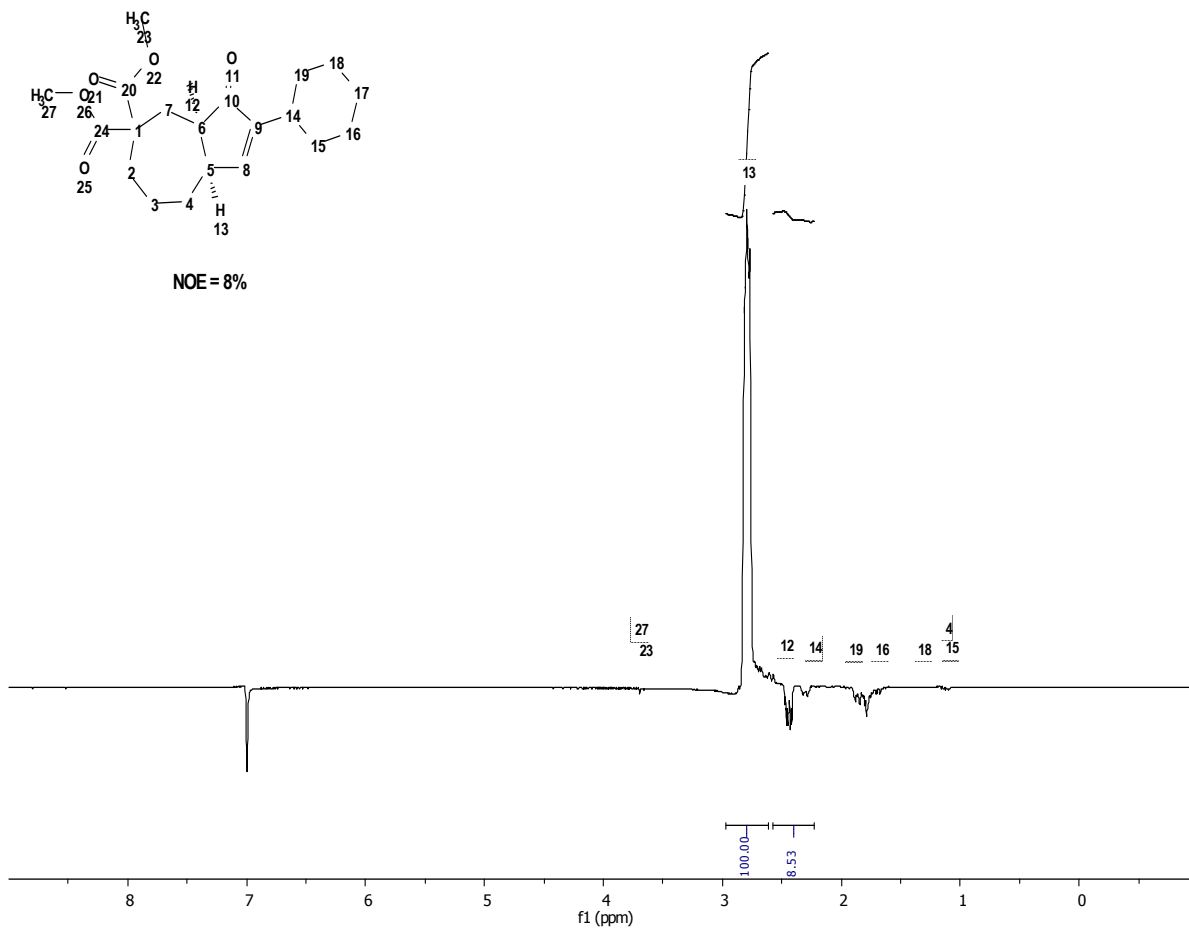


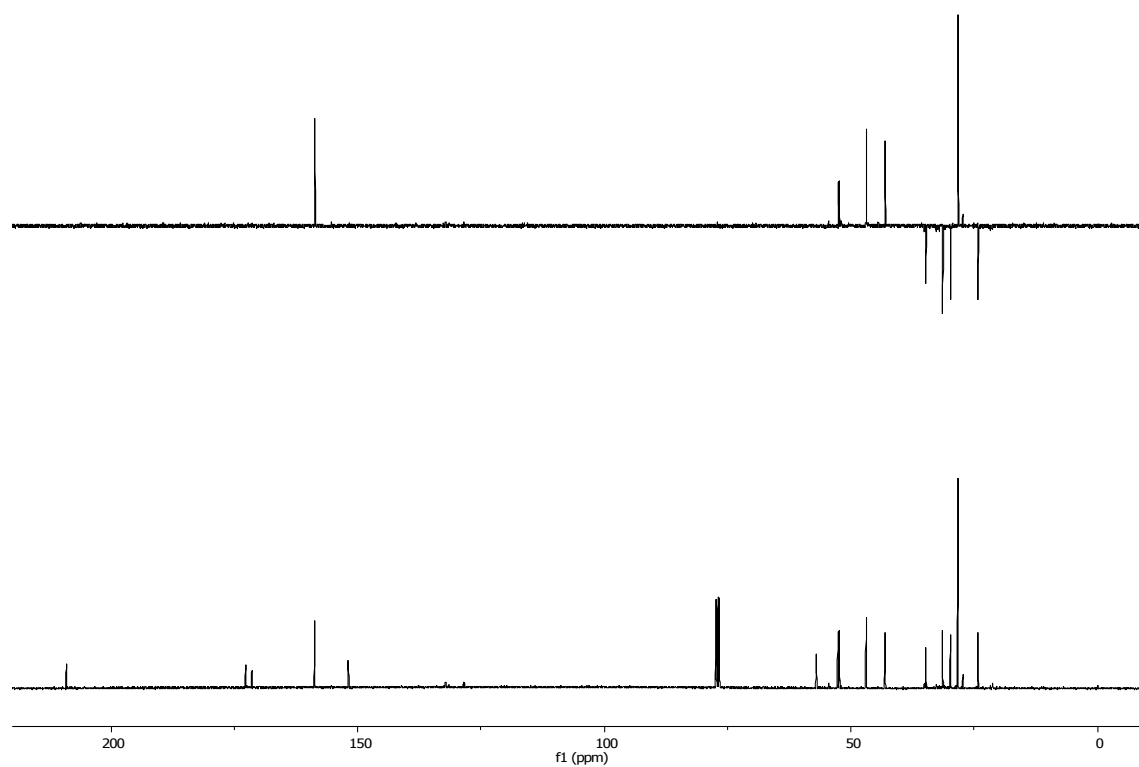
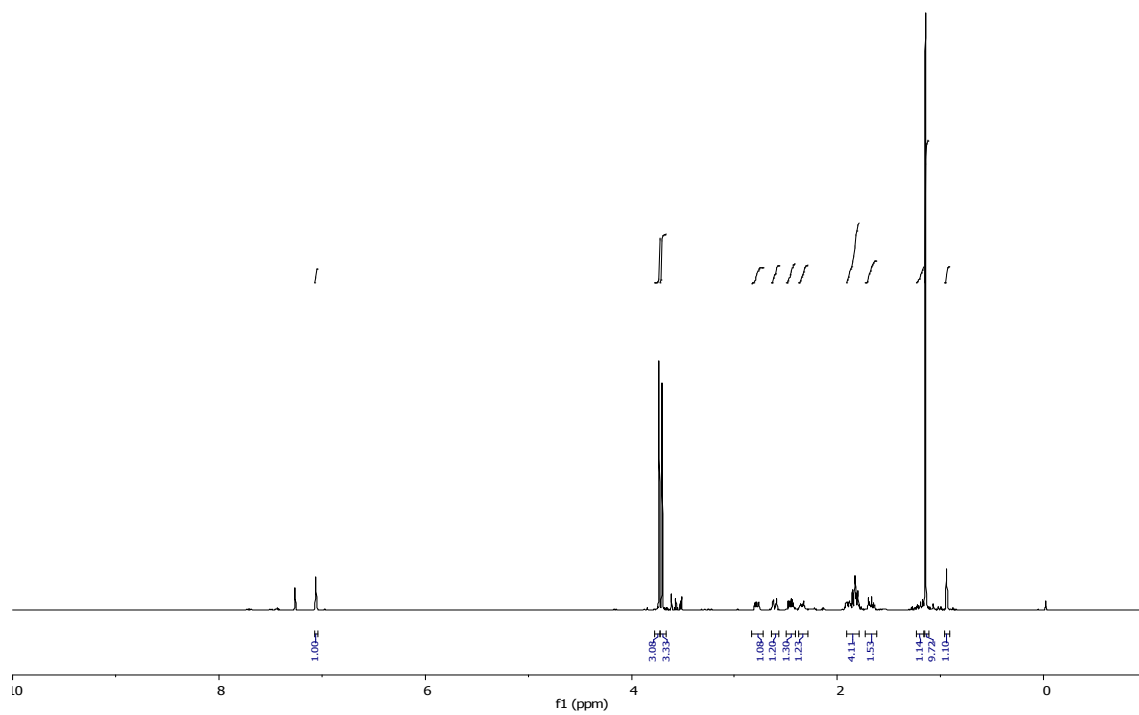
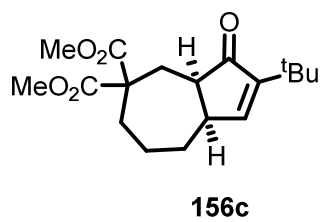
156a

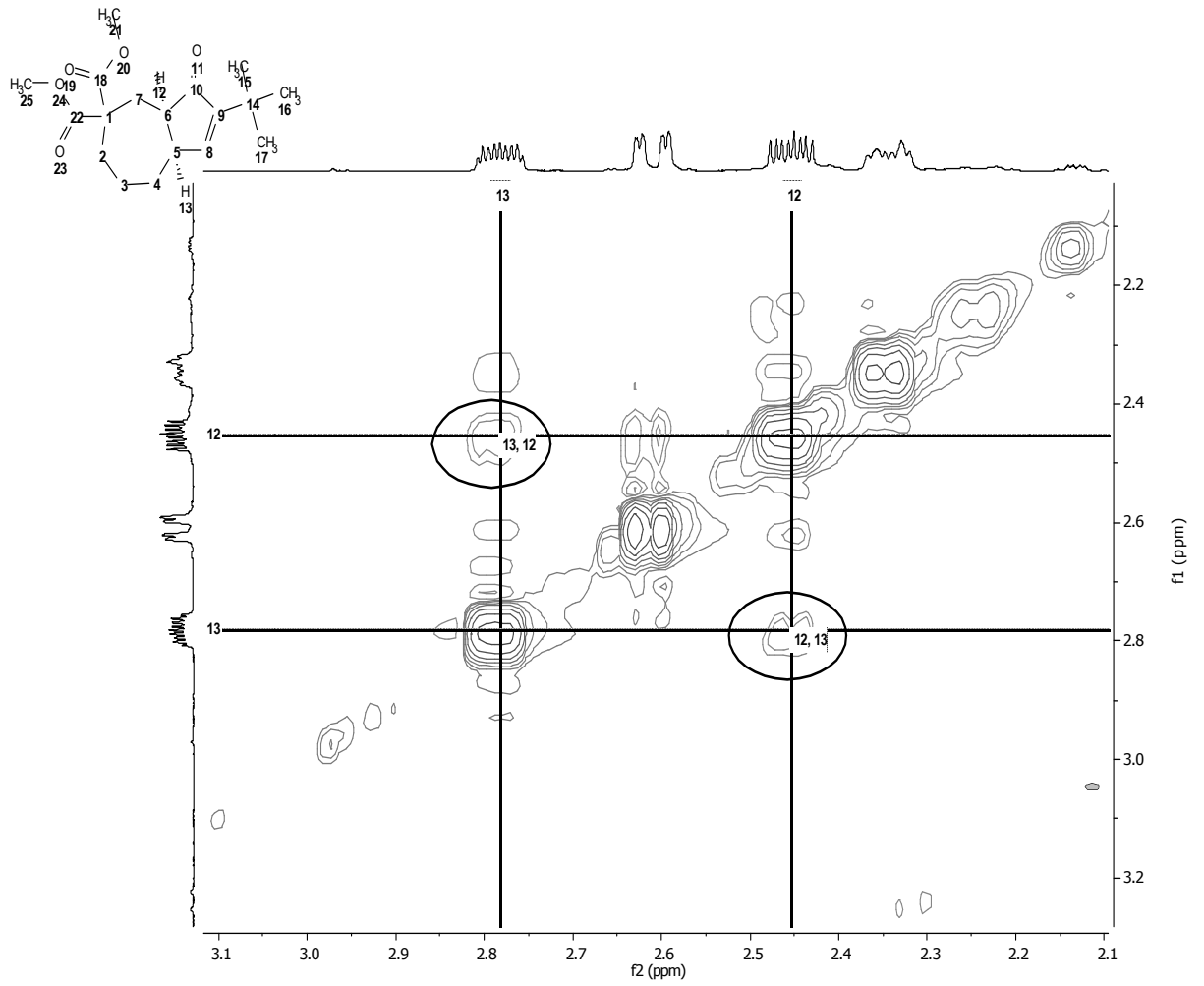


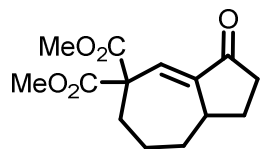




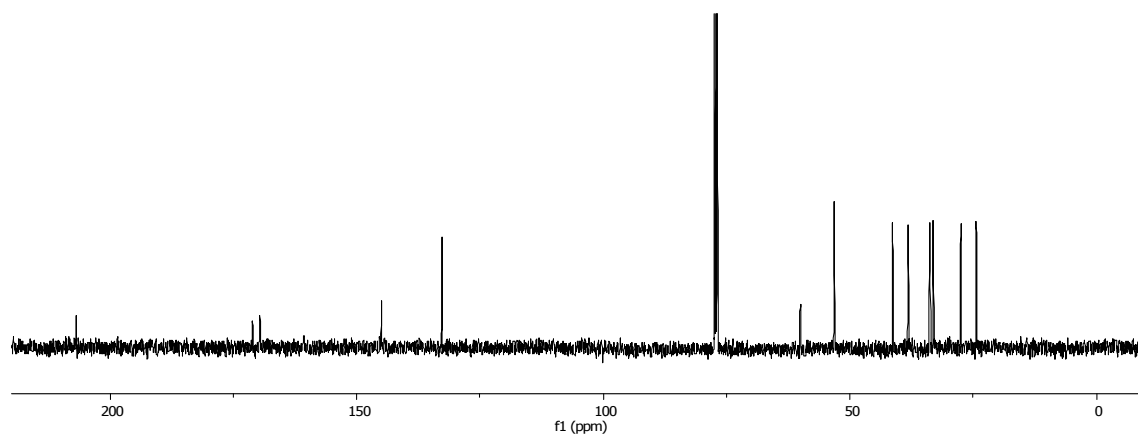
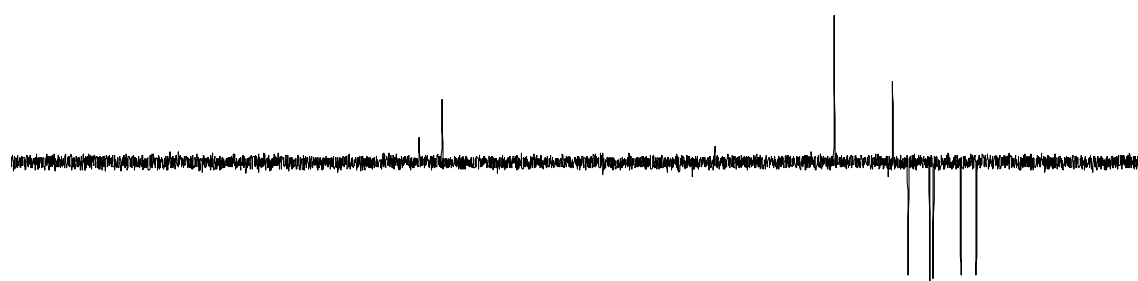
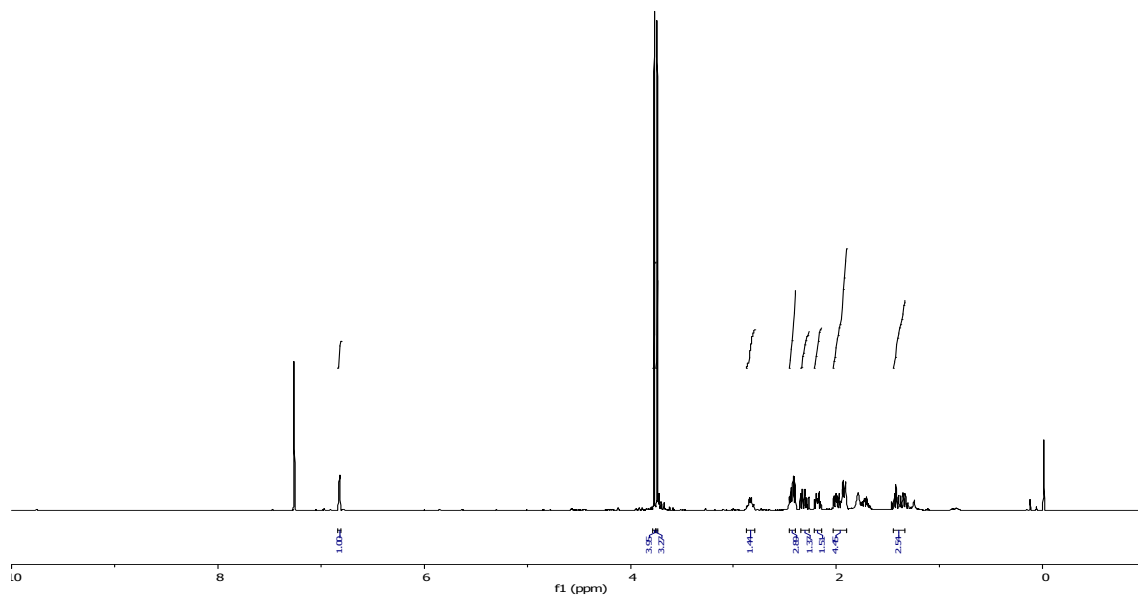


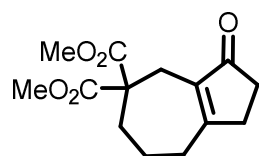




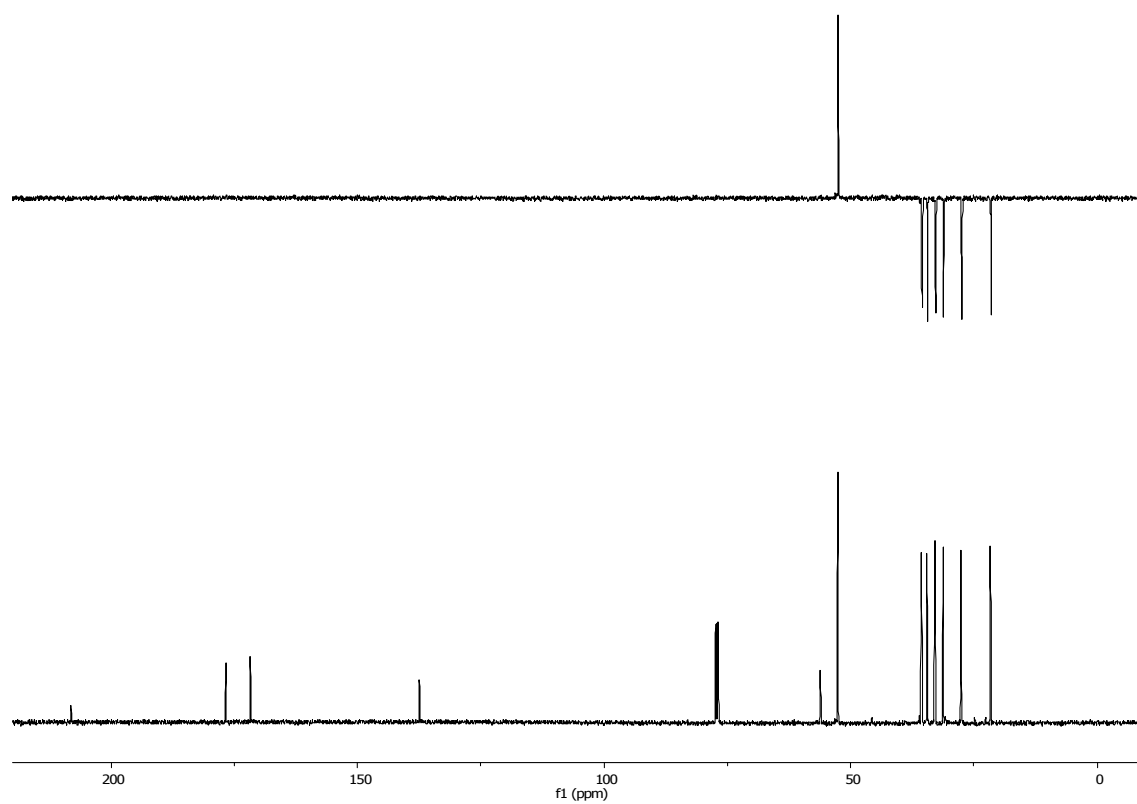
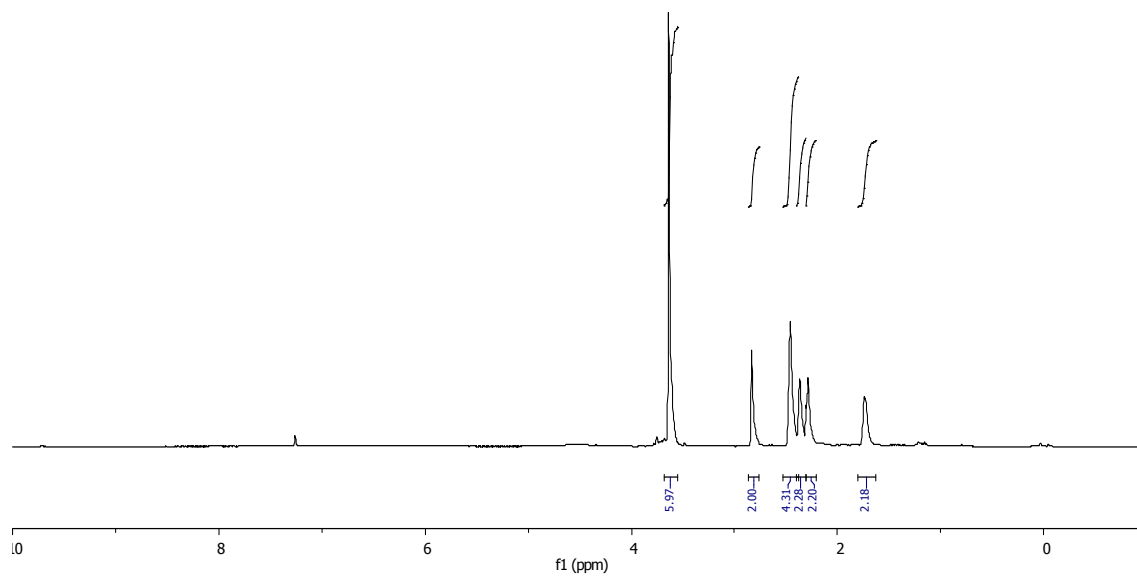


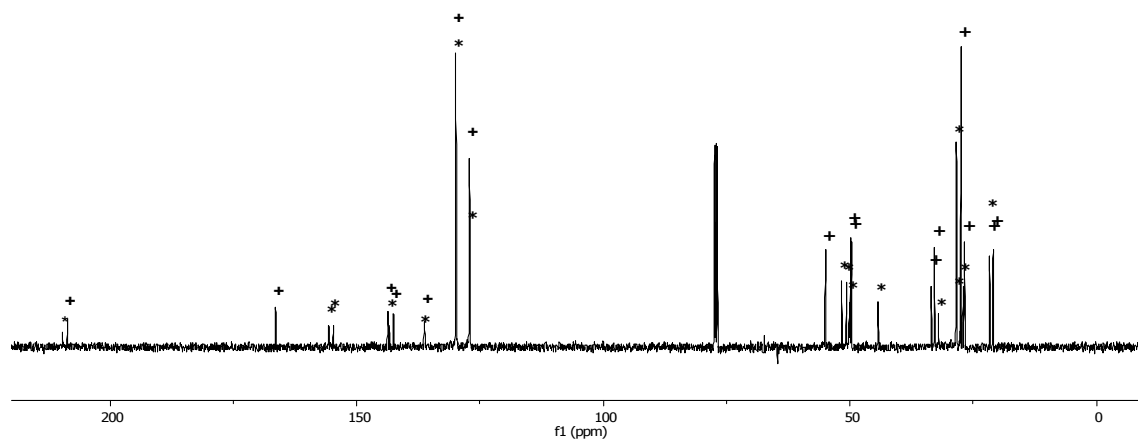
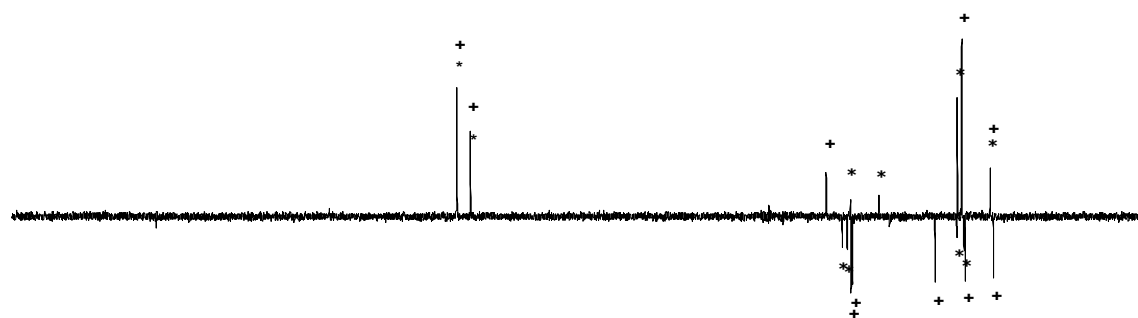
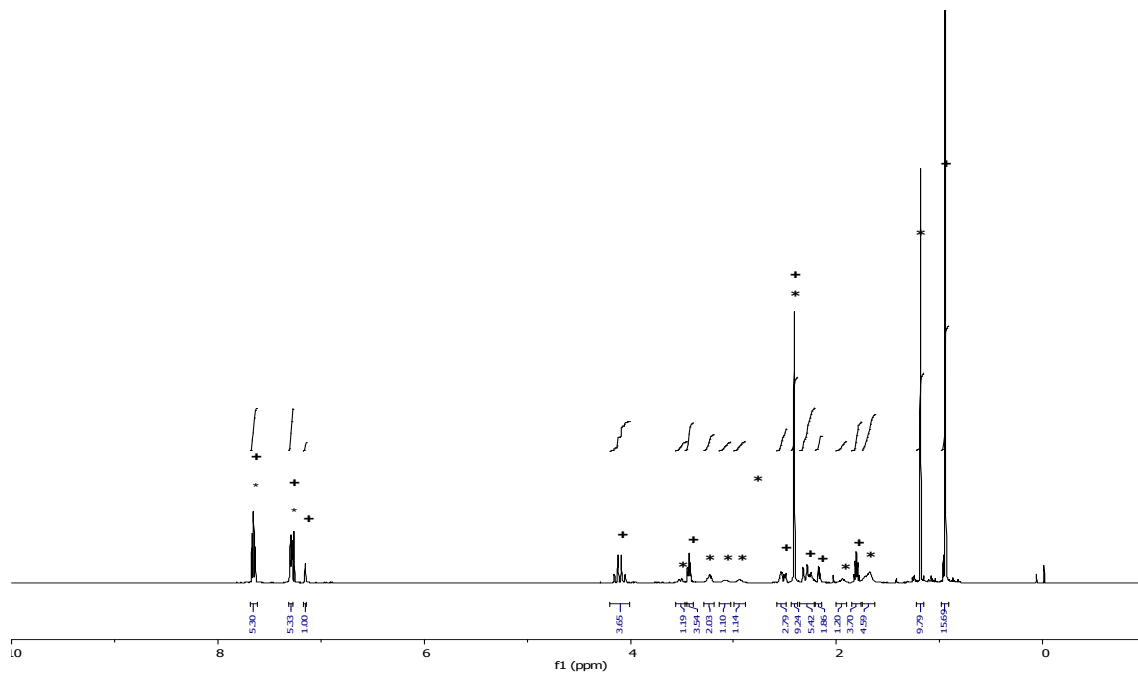
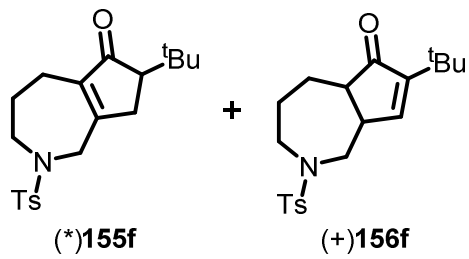
150d'

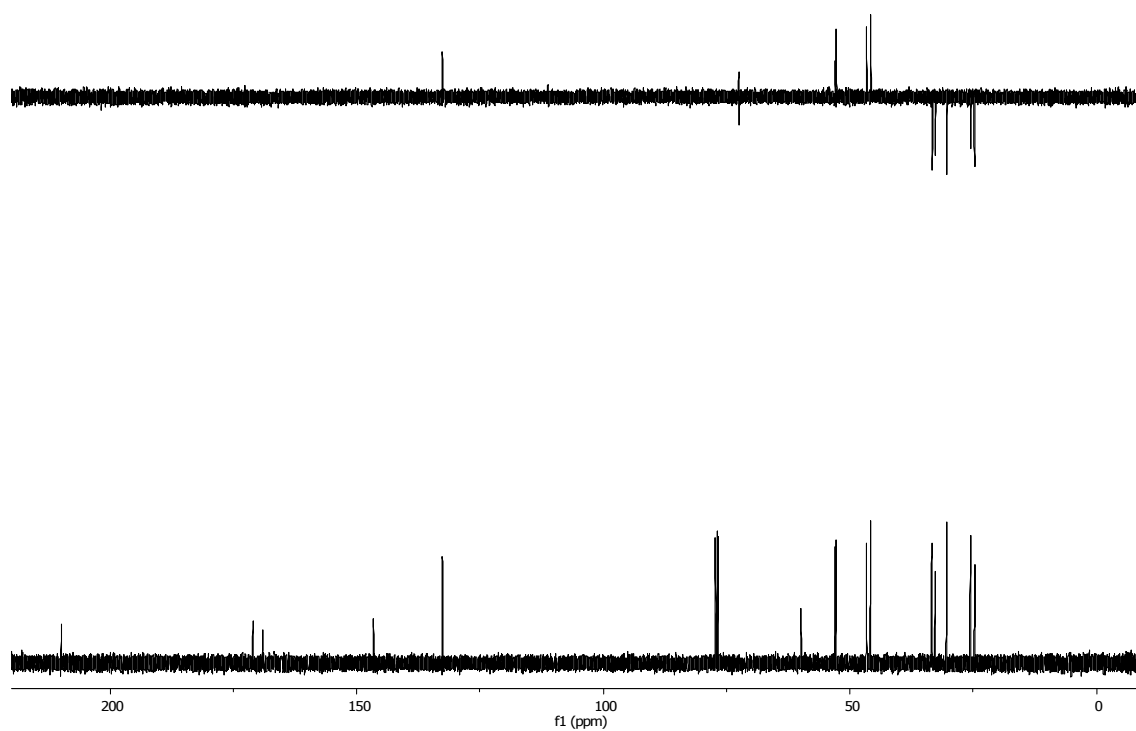
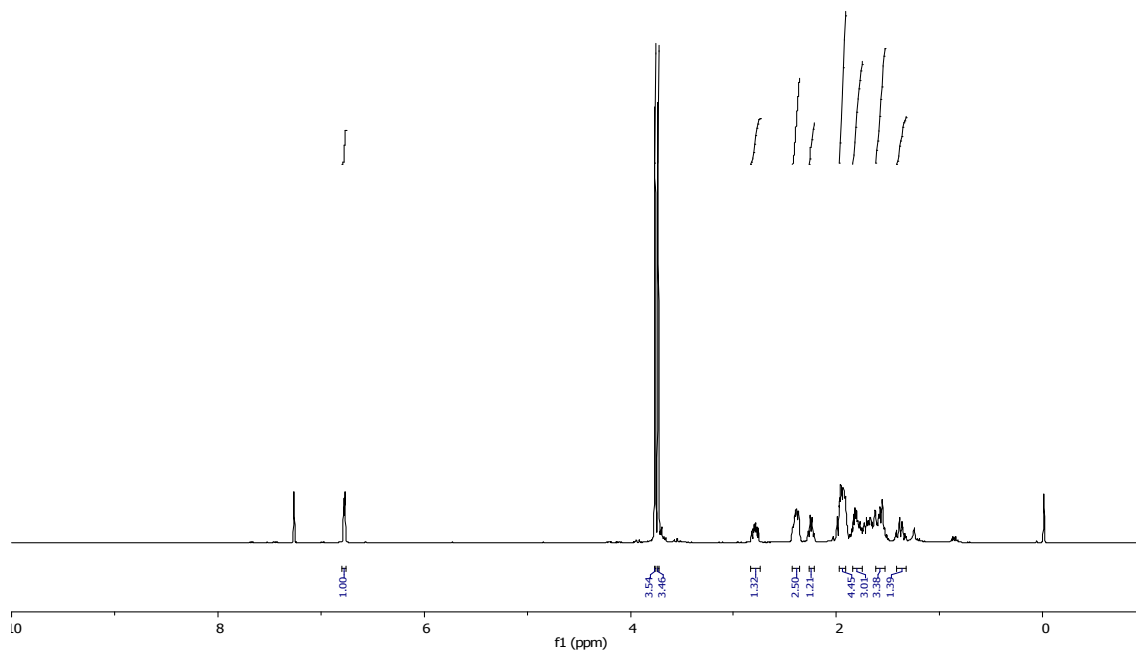
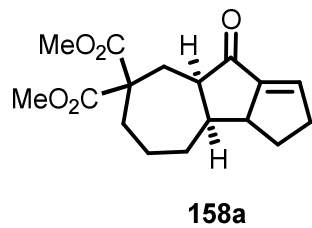


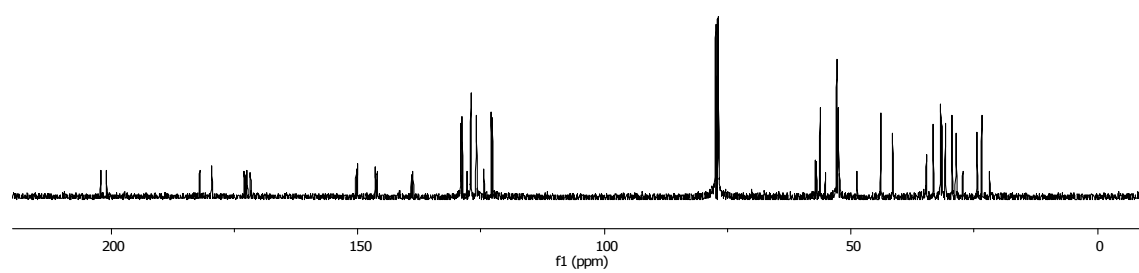
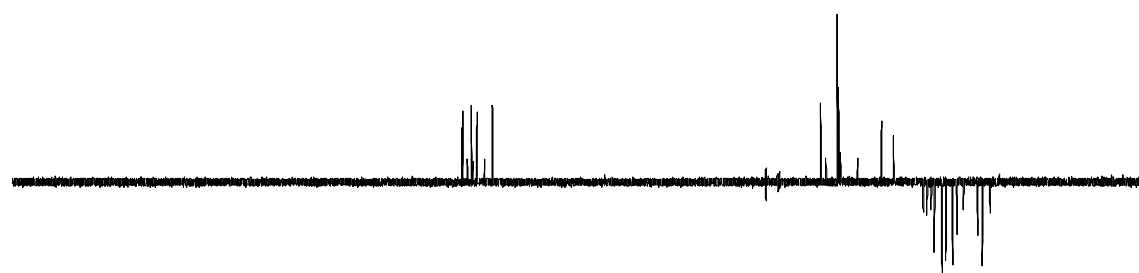
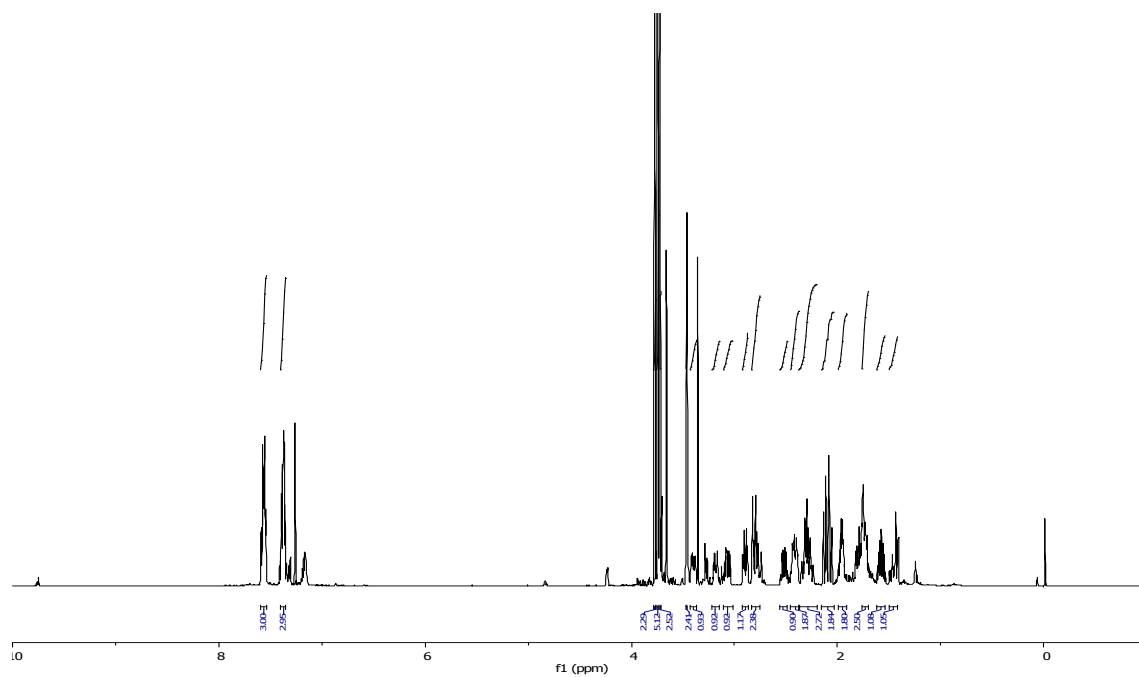
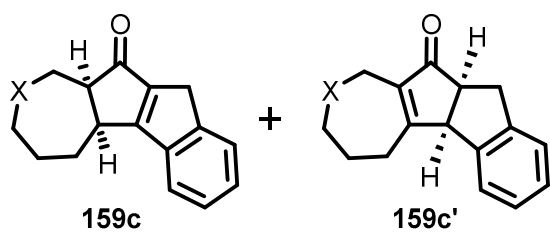


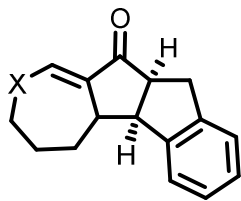
155d



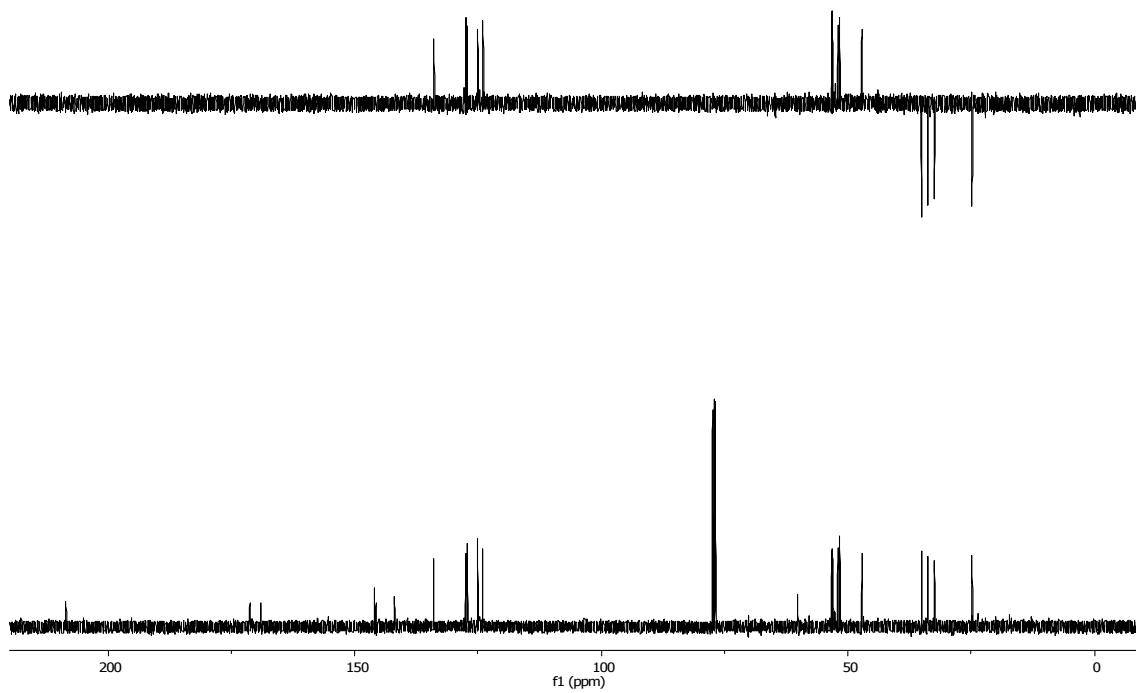
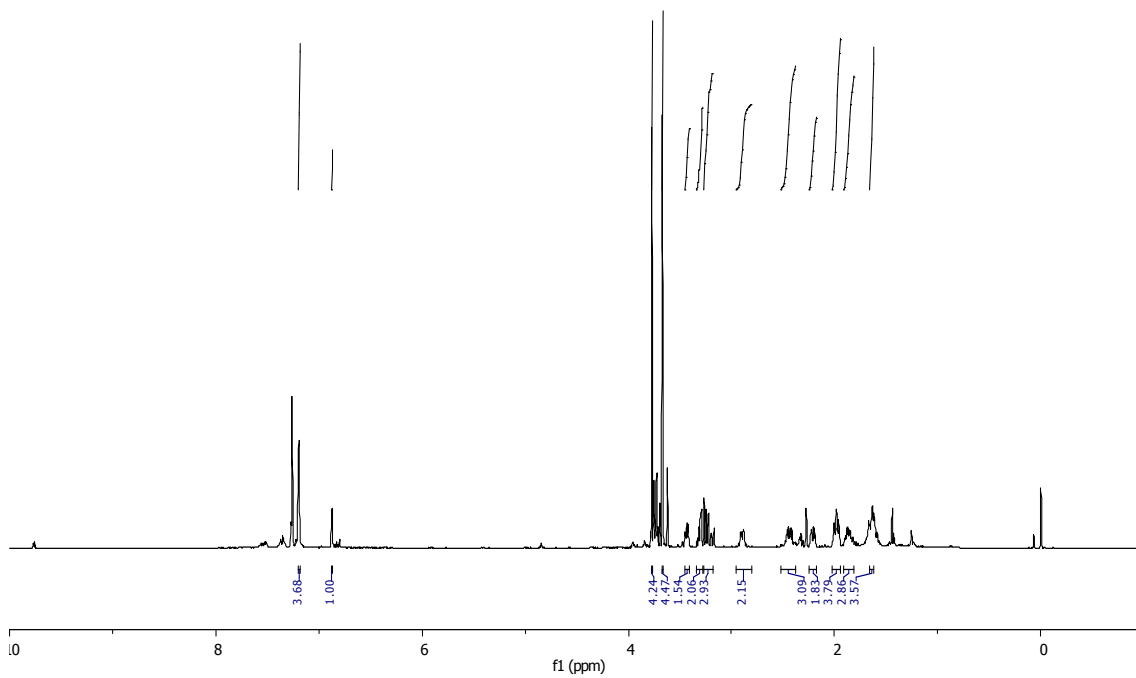


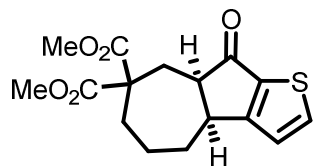




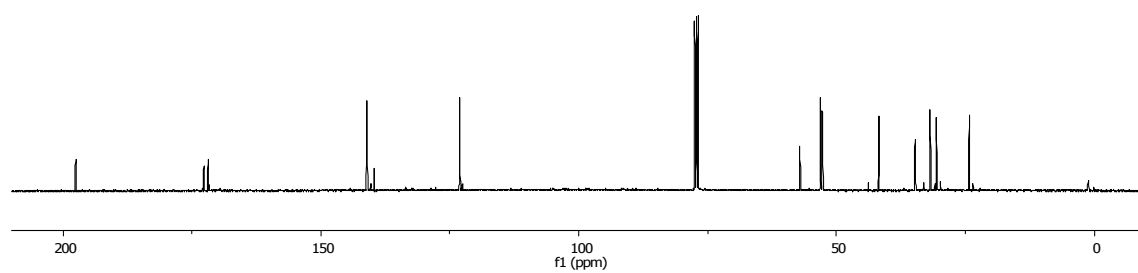
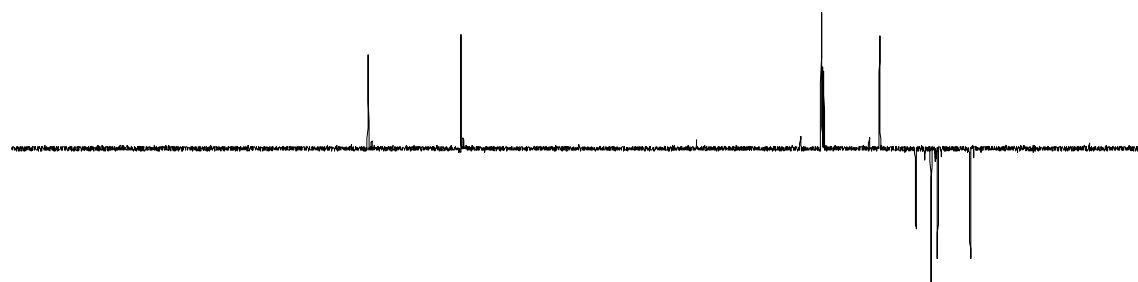
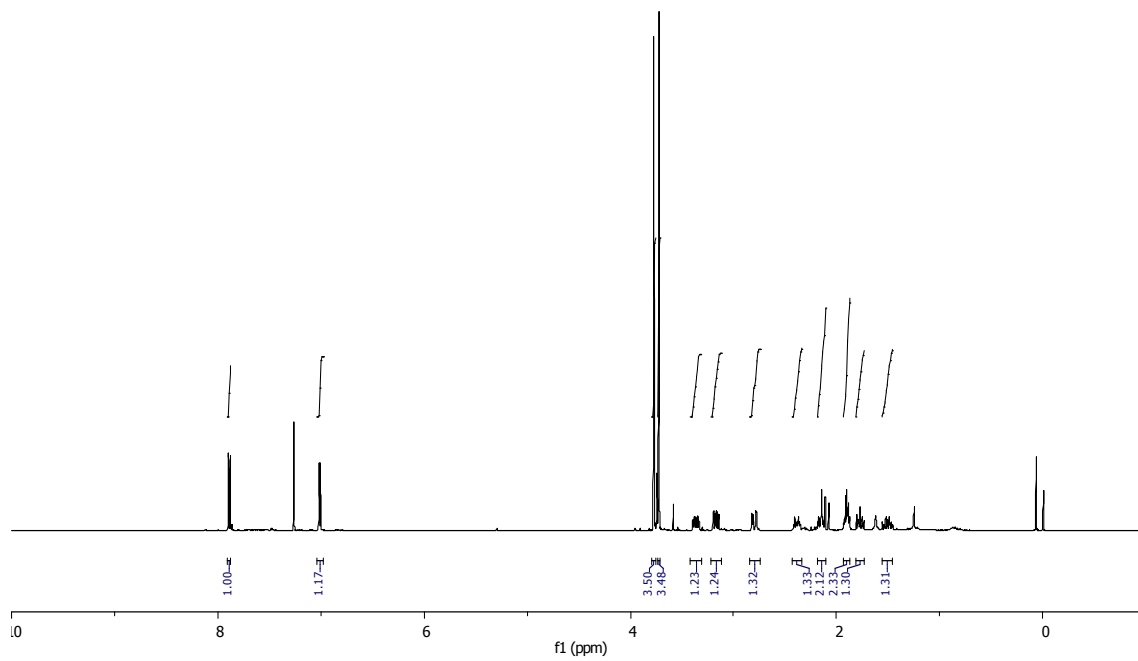


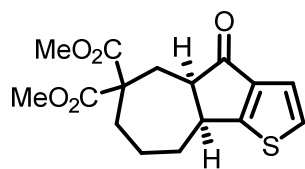
160c



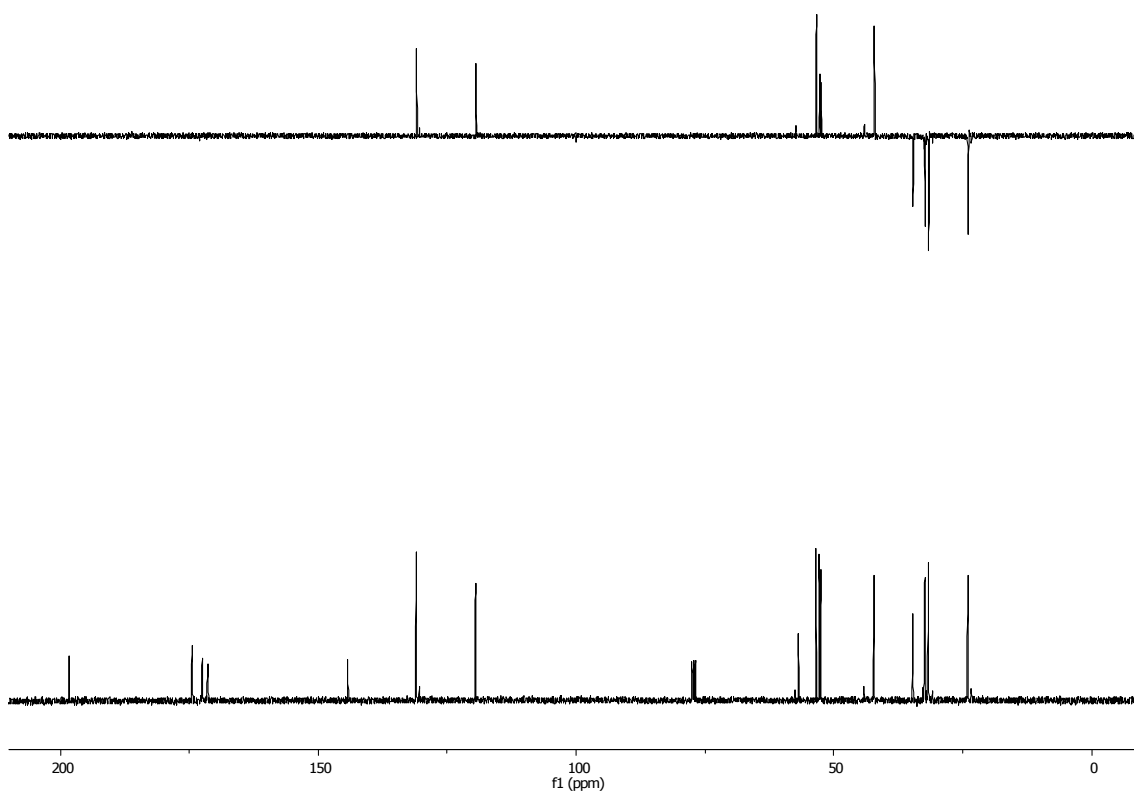
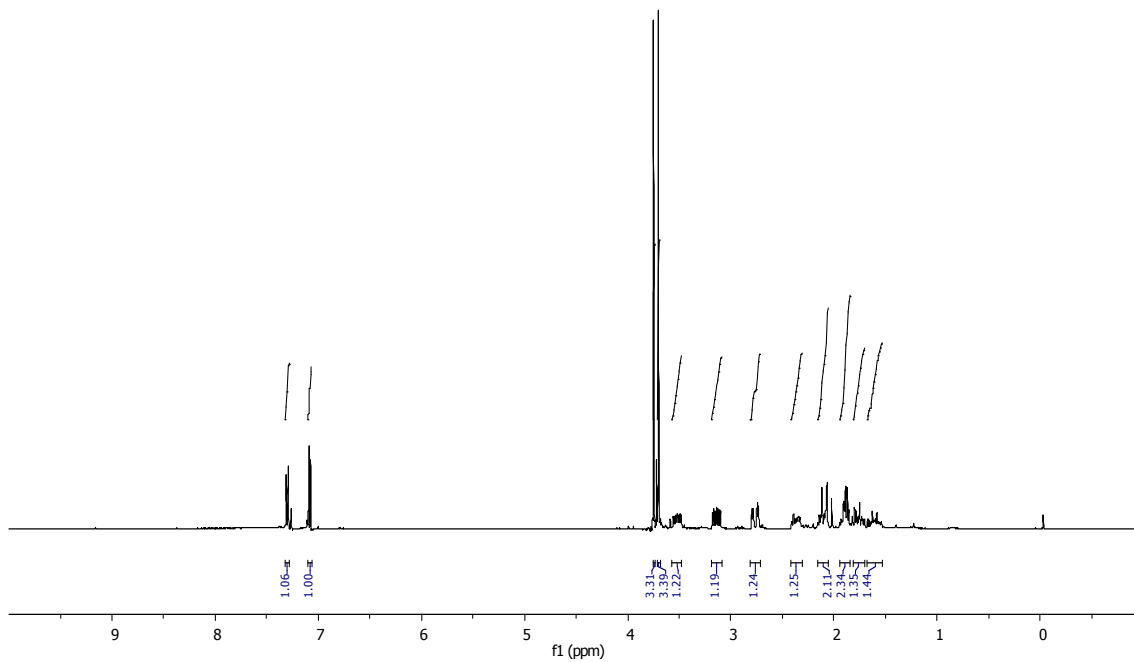


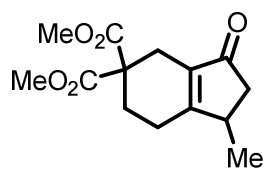
158d



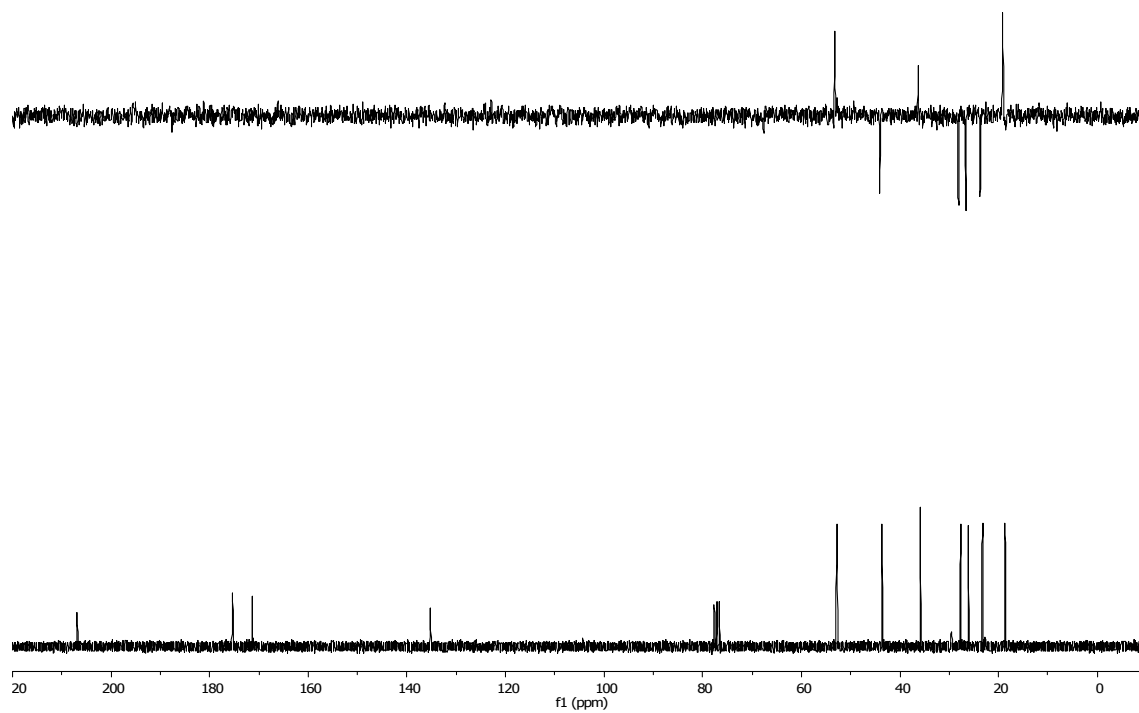
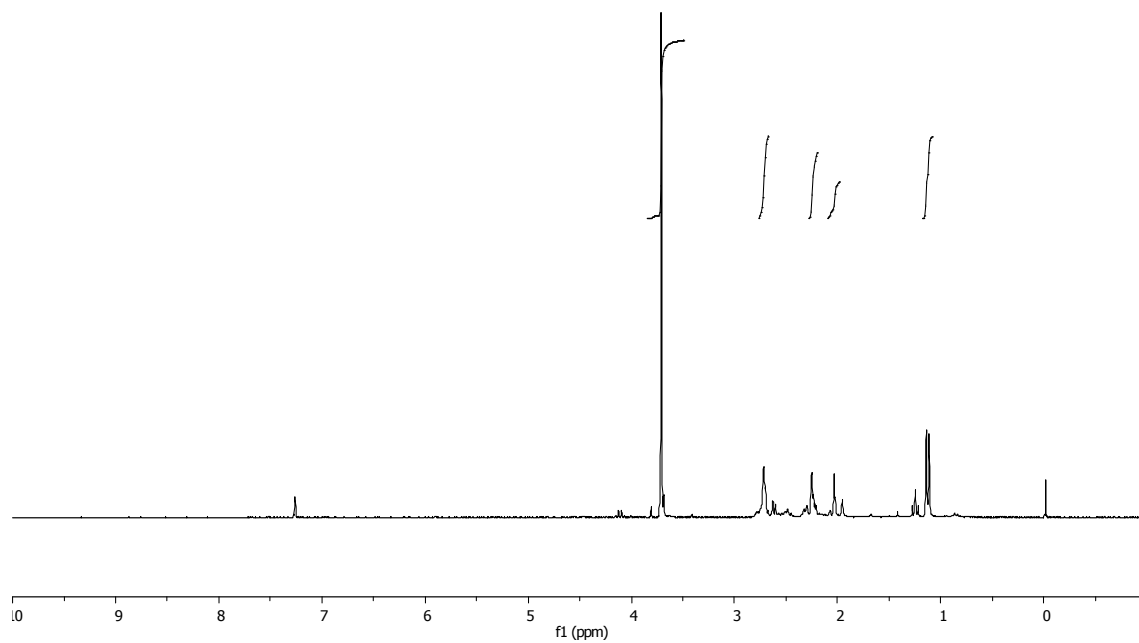


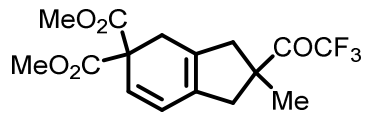
158e



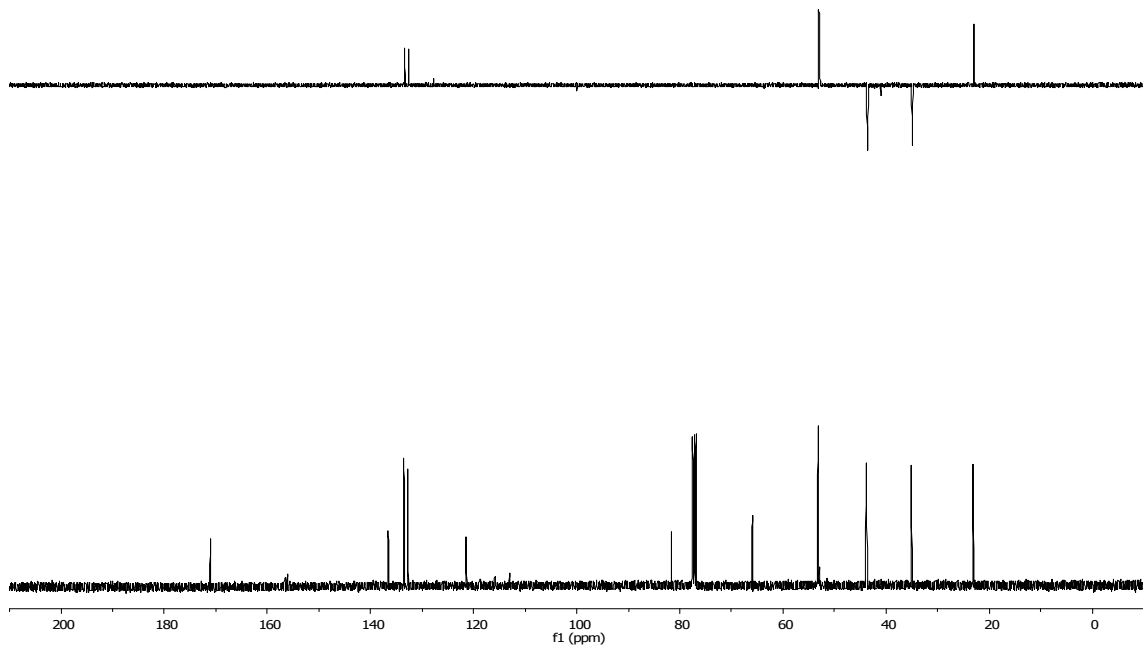
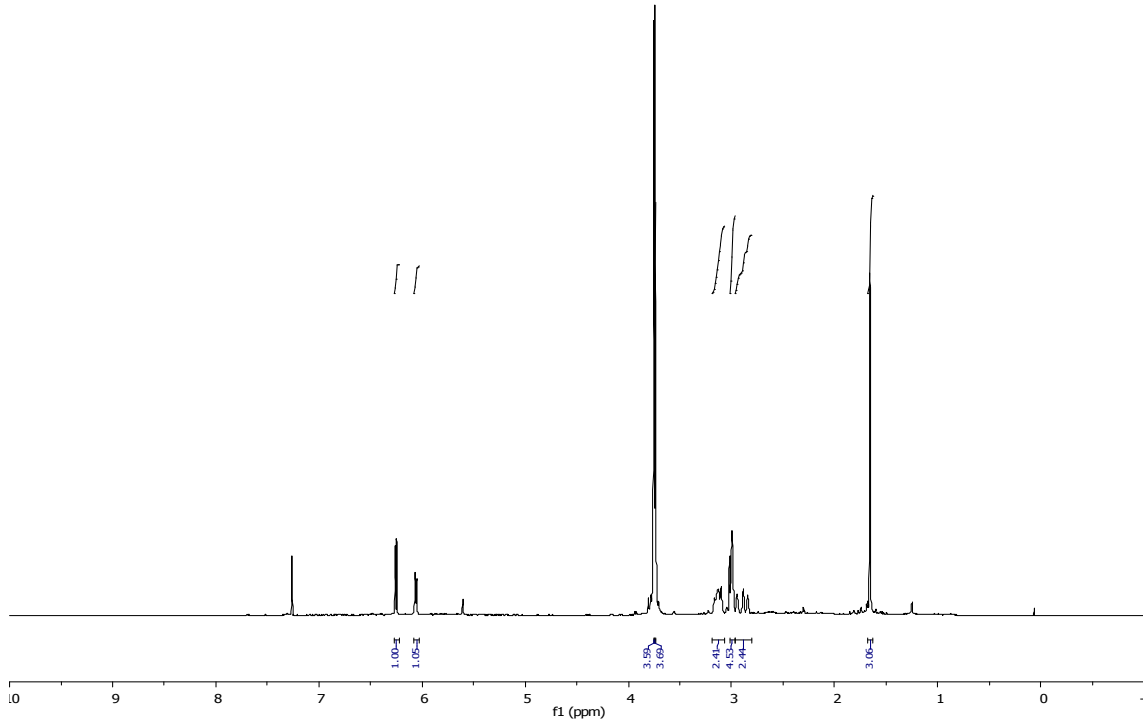


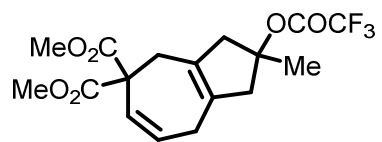
162a



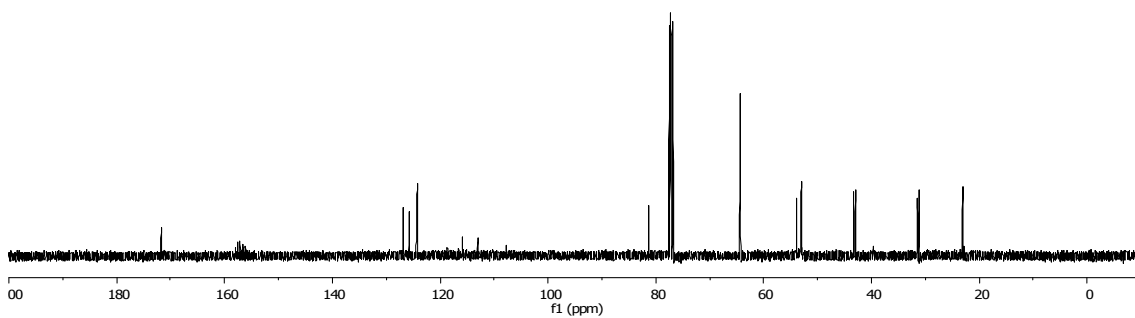
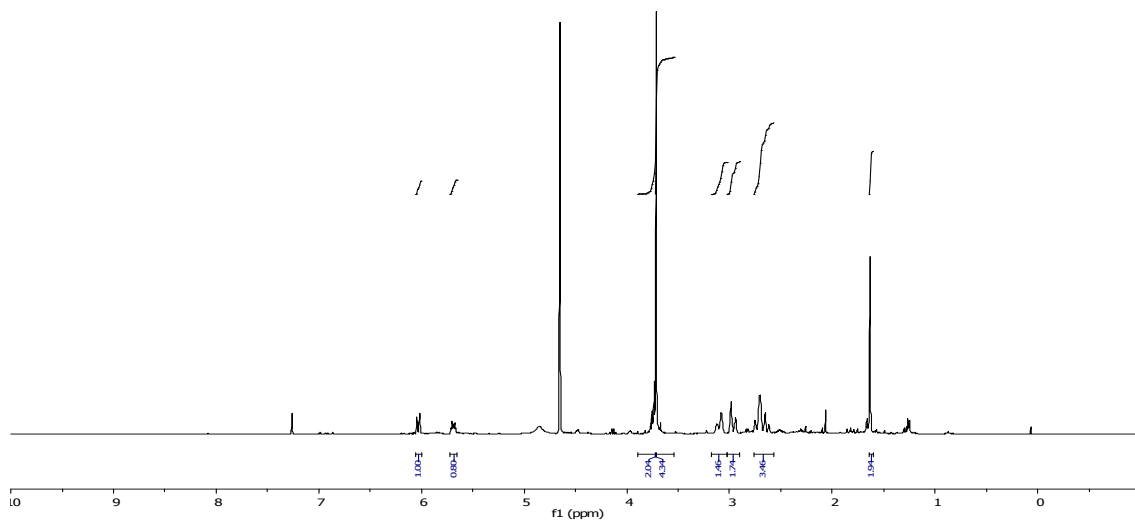


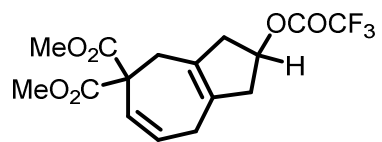
175a





176a





176b

