



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS  
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS  
DA USC (CIEDUS)

TESE DE DOUTORAMENTO

*Bis-enolatos supernucleófilos  
de carbono y aplicaciones  
sintéticas de ciclohexadienonas*

Mariña Castroagudín Campos

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



## DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

*Bis-enolatos supernucleófilos de carbono y  
aplicaciones sintéticas de ciclohexadienonas*

D.<sup>a</sup> Mariña Castroagudín Campos

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) No seu caso, na tese faise referencia as colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 11 de outubro de 2019

Asdo. Mariña Castroagudín Campos





## AUTORIZACIÓN DOS DIRECTORES DA TESE

Bis-enolatos supernucleófilos de carbono y  
aplicaciones sintéticas de ciclohexadienonas

D. Francisco Javier Sardina López  
Dna M<sup>a</sup> Rita Paleo Pillado

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Mariña Castroagudín Campos, baixo a nosa dirección, e autorizamos a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como directores desta, non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, de 11 de Outubro 2019

Asdo. F. Javier Sardina López

Asdo. M<sup>a</sup> Rita Paleo Pillado



## Agradecimientos

Quero dar as gracias aos meus directores de tesis, Javier Sardina e Rita Paleo por acollerme no grupo e pola súa guía durante todos estes anos. Naturalmente, agradecer tamén a axuda económica sen a que este traballo non sería posible.

Aos meus compañeiros, porque durante estes anos son moitas as persoas coas que compartín laboratorio, quero darlles as gracias por todos os momentos vividos dentro e fóra do laboratorio. Aos que xa non están, tanto de química física coma de orgánica, Álvaro, Borja, Fernando, Gus, Jaime, Marcia, María, Miguel, Pepi, Rubén e Silvia, agradecerlles a axuda e a compañía durante estes anos. E aos que aínda están por aquí, Juan, gracias por facer máis divertido o traballo cada día; e Lucas e Karen, gracias pola vosa compañía nesta etapa. Sobre todo, quero darlles as gracias aos amigos que tiveren a sorte de coñecer no laboratorio. Alba, a máis peque do grupo, gracias por ese bo humor continuo e por ofrecerte a revisar esta tese. Ángel, moitísimas gracias pola axuda cos “aspectos técnicos” deste traballo, e, sobre todo, polos ánimos que sempre me deches, incluso nos momentos máis difíciles. Bea, miles de gracias por ser una gran amiga durante todo este tempo, por estar sempre disposta a axudarme no que fose, así como a escoitarme en calquera momento que o necesitase. Rober, o meu compañeiro dende o máster, gracias por estar disposto a botar una man, ou as dúas, en todo momento (aínda que fose en sábado), o teu gran sentido do humor alegroume máis dun mal día. Foi un auténtico privilexio poder traballar ó voso lado.

Tamén agradecer ó resto dos compañeiros do CIQUS, sobre todo ás compañeirás e compañeiros do P1D11, que fixeron máis amenas as horas de escritura. A Carmen, gracias polos ánimos durante todos estes anos. E ó meu amigo Ramón e a Mencha, gracias pola vosa profesionalidade e paciencia con todos os experimentos realizados, así como polo voso interese no meu traballo, de verdade, foi una gran axuda.

Á miña familia, a miñas tías e meus avós, pero sobre todo a meus pais, a Sara, a Antón e á señora Carmen, gracias por apoiarme en todo momento e animarme a seguir a adiante, por entender que as fin de semana tamén son horario laboral dentro dun laboratorio, e estar dispostos a escoitarme falar de RMNs e de reaccións de que non salen. GRACIAS.

A Carmen, sen olvidarme de Luis e Joaquín, por facerme sentir case parte da familia. Pasar cada tarde con vós alegroume o día en moitas ocasións. Gracias pola compañía e polas risas durante estes anos.

A Ronald, a persoa que levou a peor parte estes últimos meses e sen a que, sen dúbida, non sería capaz de chegar ata aquí. Gracias por absolutamente todo. Sen o teu apoio constante, incluso a miles de quilómetros de distancia, os teus consellos e ideas, este traballo non sería posible. Sobre todo, gracias por crer en min, e non dubidar nin por un momento que podía chegar ó final. MOITÍSIMAS GRACIAS (con maiúsculas).





*“And whatever will be, will be;  
we’ll just keep on trying  
till the end of time”*

*Queen – Innuendo*





*A meus pais.*



# Índice

<b>1. Introducción</b> .....	21
1.1. Reacciones de desaromatización-alkilación.....	22
1.1.1. Desaromatización basada en adiciones nucleófilas. ....	23
1.1.2. Desaromatización basada en reacciones de oxidación. ....	30
1.1.3. Desaromatización basada en reacciones de reducción. ....	36
1.1.4. Desaromatización mediada por metales de transición.....	46
1.2. Desaromatizaciones desarrolladas en el grupo de investigación .....	54
1.2.1. Reagrupamiento estanna-Brook .....	54
1.2.1. Desaromatizaciones mediadas por metales alcalinos.....	62
<b>2. Objetivos</b> .....	69
<b>3. Discusión de resultados</b> .....	75
3.1. Ampliación del estudio de la reacción de <i>bis</i> -enolatos con electrófilos secundarios.....	75
3.2. Alcance de la reacción: influencia del tamaño del anillo. ....	79
3.3. Influencia del grupo saliente.....	81
3.4. Influencia del impedimento estérico en el electrófilo en la regioselectividad de la alquilación. ....	86
3.5. Estudio de la alquilación con haluros terciarios.....	94
3.6. Estudio de la influencia de la naturaleza del diéster. ....	98
3.7. Aplicaciones de la reacción de alquilación a otros sustratos.....	100
3.8. Estudio de reactividad de monoenolatos procedentes de la monoalquilación de <i>bis</i> -enolatos: alquilaciones múltiples.....	105
3.8.1. Formación sucesiva de enlaces C-C: acceso a bicilos .....	107
3.9. Formación de enlaces carbono-oxígeno.....	114
3.10. Formación de enlaces carbono-nitrógeno: aplicación a la síntesis de diarilaminas.....	125
<b>4. Parte experimental</b> .....	133

4.1 Procedimiento general.....	133
4.2 Alquilaciones de <i>bis</i> -enolatos derivados de ftalatos.....	135
4.3 Alquilación-rearomatización de <i>bis</i> -enolatos derivados de ftalatos. ....	145
4.4. Alquilaciones de otros <i>bis</i> -enolatos.....	151
4.3 Alquilaciones múltiples.....	156
4.6. Síntesis de ciclohexadienonas.....	162
4.7. Aplicaciones sintéticas de ciclohexadienonas. ....	165
<b>5. Conclusiones</b> .....	<b>181</b>
<b>6. Anexos</b> .....	<b>185</b>
<b>7. Espectros</b> .....	<b>191</b>



## Abreviaturas

Å	angstrom
Ac	acetilo
Ad	adamantilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
APCI	ionización química a presión atmosférica
Bn	bencilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
c	cuartete
cd	cuartete de dobletes
COSY	espectro de correlación homonuclear
Cp	ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DBB	4,4'-di- <i>t</i> -butilbifenilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-eno
dd	doble doblete
ddd	doblete de dobles dobletes
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
de	exceso diastereomérico
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMM	dimetoximetano
DMPU	N,N-dimetilpropilenurea
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	doble quintuplete
dr	relación de diastereoisómeros
dt	doble triplete
ee	exceso enantiomérico
EM	espectro de masas

eq	equivalente
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
hept	heptaplete
Hex	hexano
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
<i>i</i> Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
L	ligando
LDA	diisopropilamiduuro de litio
m	multiplete
M <sup>+</sup>	cación metálico
Me	metilo
MHz	megahercios
mmHg	milímetros de mercurio
Ms	mesilo
MS	tamices moleculares
NaHMDS	hexametildisilazanuro de sodio
nOe	efecto nuclear Overhauser
Nu <sup>-</sup>	nucleófilo
<i>o</i> -xil	<i>orto</i> -xileno
P.f.	punto de fusión
PDC	dicromato de piridinio
Pf	fenilfluorenilo
Ph	fenilo
PIDA	diacetato de yodobenceno
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
q	quintuplete
ref	reflujo
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete

sa	singulete ancho
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilaminio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
td	triplete de dobletes
Tf	trifluorometanosulfonil
TFA	ácido trifluoroacético
TFE	trifluoroetanol
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsilano
tol	tolueno
UV	ultravioleta
$\delta$	desplazamiento químico expresado en ppm







## **1. Introducción**



## 1. Introducción

La búsqueda de transformaciones sintéticas que permitan la obtención de moléculas orgánicas complejas de manera eficiente y selectiva ha alcanzado un gran desarrollo en las últimas décadas debido a la creciente demanda de compuestos por parte de las diferentes ramas de la ciencia. En este sentido, la síntesis orgánica se presenta como una herramienta fundamental para la potenciación de esta creciente demanda de materiales.<sup>1</sup>

Una gran variedad de productos naturales y/o de interés farmacológico poseen en su estructura química núcleos carbo- o heterocíclicos parcialmente saturados, lo que ha resultado en un creciente impulso al desarrollo de nuevas metodologías que permitan la obtención de estos núcleos moleculares de forma rápida y eficiente, para el posterior estudio de sus propiedades y aplicaciones.<sup>2</sup>

En este sentido, los compuestos aromáticos simples constituyen un excelente punto de partida para abordar la síntesis de compuestos de mayor complejidad estructural, dado que normalmente son materias primas de bajo coste, alta estabilidad y ofrecen la posibilidad de ser funcionalizados de forma versátil. Entre la gran variedad de transformaciones químicas que pueden experimentar este tipo de compuestos, las reacciones de desaromatización de arenos constituyen una interesante metodología que permite la obtención de sistemas cíclicos y policíclicos alifáticos o alquénicos altamente funcionalizados. Las reacciones de desaromatización son una herramienta poderosa, utilizada incluso en la naturaleza por microorganismos en procesos de oxidación (oxidasas) o reducción (reductasas).<sup>3</sup>

En bibliografía es posible encontrar diversos métodos de desaromatización de arenos, principalmente basados en adiciones nucleófilas a sistemas aromáticos,<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> [a] C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 419. [b] J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.

<sup>2</sup> J. J. Li, E. J. Corey, *Total Synthesis of Natural Products: At the Frontiers of Organic Chemistry*, Springer: Heidelberg, **2012**.

<sup>3</sup> [a] B. Thiele, O. Rieder, B. T. Golding, M. Müller, M. Boll, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14050–14051. [b] J. W. Kung, S. Baumann, M. Von Bergen, M. Müller, P. L. Hagedoorn, W. R. Hagen, M. Boll, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9850–9856.

<sup>4</sup> F. López-Ortiz, M. J. Iglesias, I. Fernández, C. M. A. Sánchez, G. R. Gómez, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580–1691.

reacciones de oxidación,<sup>5</sup> reacciones de reducción<sup>6</sup> y procesos mediados por metales de transición.<sup>7</sup>

Adicionalmente, dentro de las reacciones de desaromatización destacan los procesos tándem desaromatización-alquilación, los cuales permiten la captura de intermedios desaromatizados nucleófilos con electrófilos y la funcionalización de hasta dos posiciones del areno original en una única etapa sintética. Sin embargo, a pesar de la sencillez conceptual de este proceso, las reacciones de desaromatización-alquilación han sido relativamente poco investigadas hasta la fecha. Debido a la temática de investigación planteada en esta tesis doctoral, a continuación se describirán con mayor detalle los diferentes procesos de desaromatización-alquilación encontrados en la bibliografía junto con algunas aplicaciones sintéticas, así como las diferentes aportaciones previas de nuestro grupo de investigación en este campo.

### 1.1. Reacciones de desaromatización-alquilación

Como se ha mencionado anteriormente, las transformaciones tándem de desaromatización-alquilación constituyen una estrategia sintética de gran valor para la obtención de compuestos estructuralmente complejos a partir de sustancias de partida muy simples ya que permite la formación de varios enlaces C-C en una única etapa sintética. Algunos ejemplos del potencial de estos procesos se representan en la **Figura 1**, en donde se muestran sólo unos ejemplos de algunos productos naturales sintetizados utilizando esta metodología.<sup>8,9</sup>

---

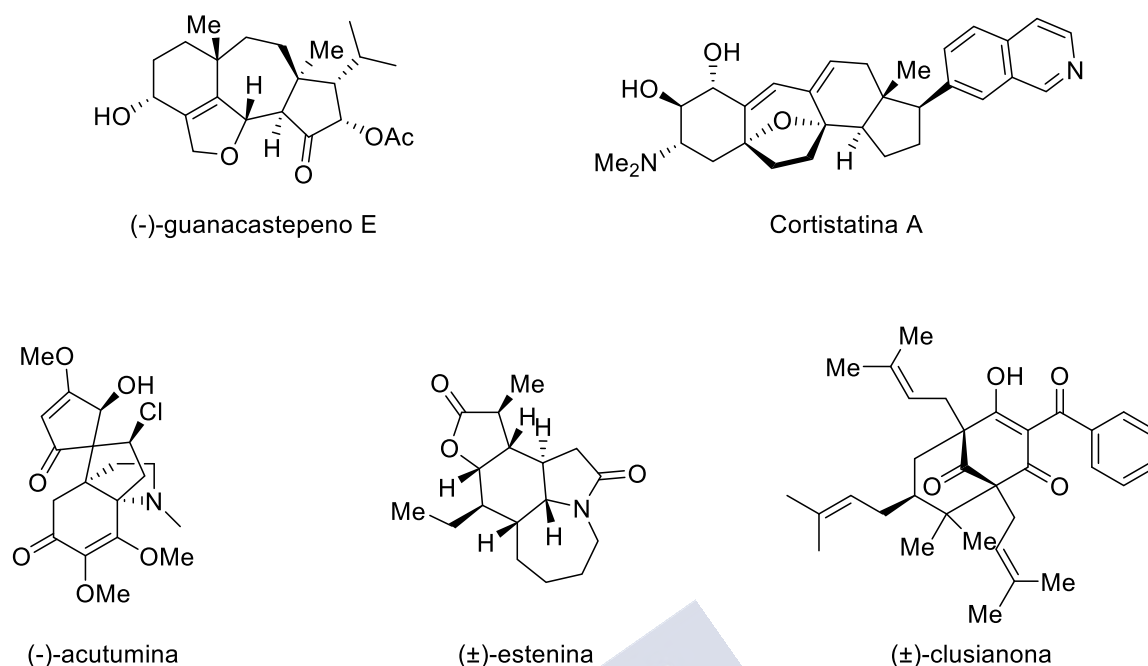
<sup>5</sup> [a] S. Quideau, L. Pouységu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617-680. [b] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467-495. [c] S. Dong, J. Zhu, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738-2739.

<sup>6</sup> [a] P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, *42*, 1-334. [b] A. G. Schultz, *Chem. Commun.* **1999**, 1263-1271. [c] G. S. R. Subba Rao, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1443-1451.

<sup>7</sup> [a] A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940. [b] P. L. Smith, M. D. Chordia, W. D. Harman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8203-8225. [c] J. M. Keane, W. D. Harman, *Organometallics* **2005**, *24*, 1786-1798.

<sup>8</sup> S. P. Roche, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093.

<sup>9</sup> C. X. Zhuo, W. Zhang, S. L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686.

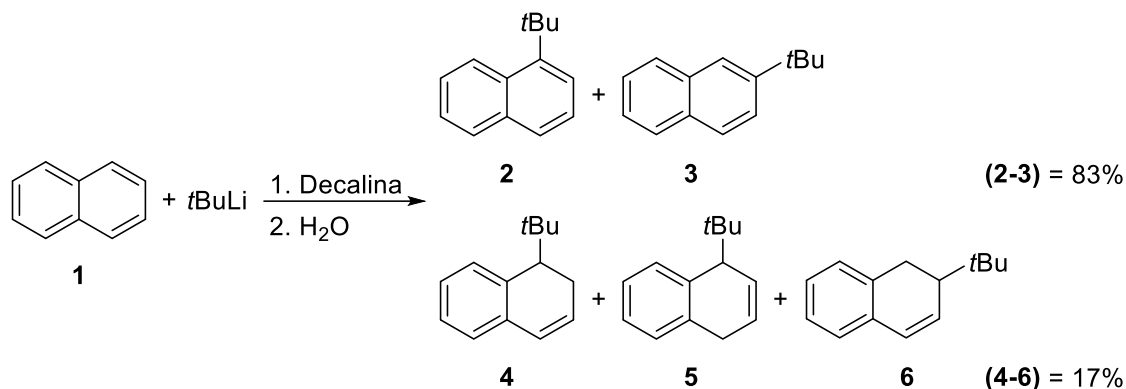


**Figura 1.** Ejemplos de productos naturales sintetizados mediante procesos de desaromatización.

### 1.1.1. Desaromatización basada en adiciones nucleófilas.

Esta metodología constituye una excelente herramienta para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo de forma quimio-, regio- y estereoselectiva, dado que permite la transformación de sustancias aromáticas sencillas en compuestos estructuralmente más complejos. La mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía utilizan compuestos organolíticos como agentes nucleófilos. Estos reactivos organometálicos polares son muy buenos nucleófilos, pero generalmente reaccionan preferentemente con compuestos aromáticos mediante procesos de metalación del anillo aromático y no de desaromatización. Pese a esto, Dixon y colaboradores demostraron que el proceso de alquilación desaromatizante era posible por calentamiento a 60 °C de un organolítico en presencia de benceno, naftaleno o antraceno.<sup>10</sup> A pesar de que los productos de adición desaromatizados sólo representaban un 17% de rendimiento, es importante destacar que bajo las condiciones de reacción utilizadas se favorece la rearomatización del sistema (por eliminación de hidruro de Li), y la fracción aromática en este caso representa un 83% del producto total (**Esquema 1**).

<sup>10</sup> J. A. Dixon, D. H. Fishman, R. S. Dudinyak, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 613–616.



**Esquema 1.** Adición de organolíticos a arenos no sustituidos.

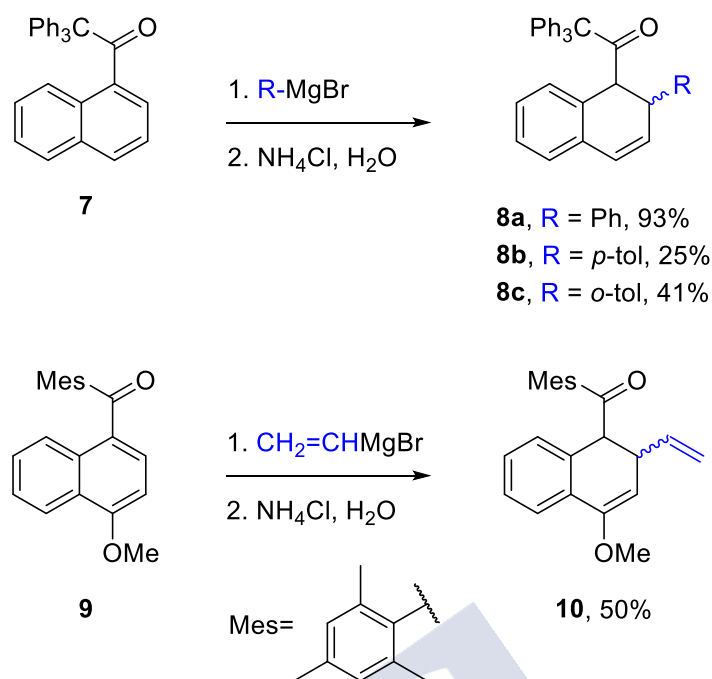
Posteriores investigaciones lograron hacer de esta metodología un proceso eficiente y selectivo, estableciendo que la adición de nucleófilos a arenos se favorece mediante una activación del anillo aromático. Dicha activación puede lograrse principalmente de dos formas: por la presencia de grupos electroattractores en el anillo o por complejación del sistema  $\pi$  del anillo aromático con ciertos metales de transición.

Respecto a la activación por la presencia de grupos atractores de electrones en el anillo, destaca el uso de diversos grupos carbonílicos (aldehídos y cetonas) y carboxílicos (ésteres, ácidos carboxílicos e incluso halogenuros de ácido), grupos nitrogenados (como iminas, carboxamidas, nitrilos, oxazolinas y oxazolidinas), grupos azufrados (como sulfonas y sulfonamidas) y grupos fosforados (como fosfamidas y fosfinamidas). En aquellos casos en donde se utiliza como grupo activante un compuesto carbonílico, es habitual la utilización de tácticas que inhiban el ataque del organolítico sobre el carbonilo. Para esto fundamentalmente se emplean dos vías: la introducción de grupos voluminosos en el entorno del grupo carbonilo o bien el uso de ácidos de Lewis voluminosos.

Un ejemplo pionero de esta estrategia fue descrito por Fuson y colaboradores con la adición de organomagnesianos sobre tritil-<sup>11</sup> o mesitilcetonas<sup>12</sup> aromáticas, aislándose los correspondientes productos de adición desaromatizados con rendimientos que oscilan entre el 25 y el 93%, como una mezcla de diastereoisómeros. En estos ejemplos, el elevado impedimento estérico de los grupos tritilo y mesitilo impide el ataque nucleófilo sobre la cetona, favoreciendo así la adición conjugada sobre la posición 2 del anillo aromático.

<sup>11</sup> R. C. Fuson, K. D. Berlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2130–2132.

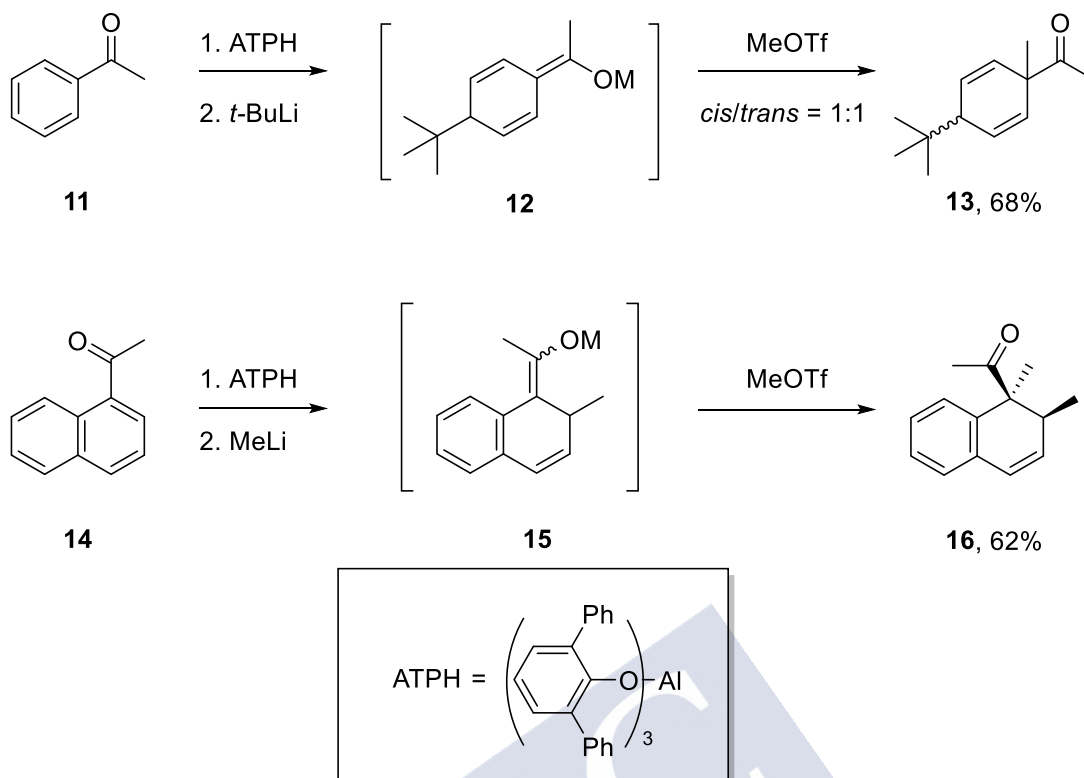
<sup>12</sup> R. C. Fuson, M. T. Mon, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 756–758.



**Esquema 2.** Desaromatización de cetonas aromáticas.

Respecto a la táctica de emplear ácidos de Lewis voluminosos para la protección del sistema carbonílico, Yamamoto y colaboradores desarrollaron la adición conjugada de organolíticos sobre cetonas y aldehídos aromáticos utilizando tris-2,6-difenilfenóxido de aluminio (ATPH) como ácido de Lewis. En este caso, los compuestos del tipo fenóxido de aluminio, como el ATPH, se coordinan al grupo carbonilo impidiendo el proceso competitivo de adición 1,2 del organolítico sobre el grupo carbonilo y, al mismo tiempo, aumentan la electrofilia del anillo aromático. Adicionalmente, el enolato intermedio resultado de la adición conjugada, puede ser atrapado por la adición de un electrófilo como el MeOTf, aumentando significativamente el potencial sintético de esta metodología (**Esquema 3**).<sup>13</sup> Es interesante destacar que la desaromatización-alquilación de la acetofenona **11** condujo a una mezcla *cis/trans* del aducto **12** en una proporción 1:1, mientras que el derivado naftalénico **14** sólo proporcionó un isómero en donde el metilo proveniente del MeLi y el metilo proveniente del electrófilo (MeOTf) se encontraban orientados en una disposición *trans*.

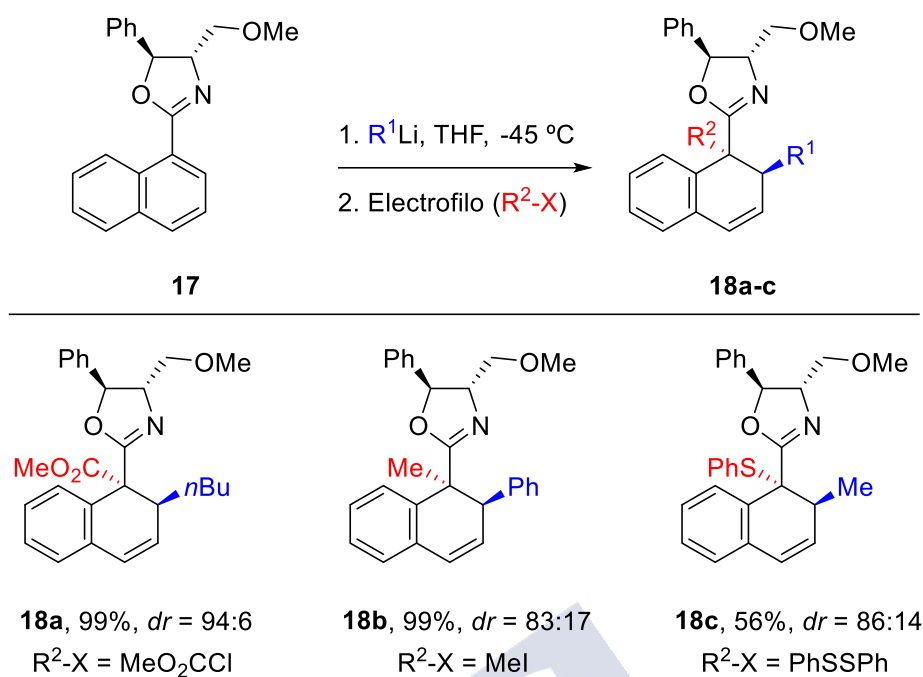
<sup>13</sup> [a] K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9091–9092. [b] H. Yamamoto, S. Saito, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 239–245.



**Esquema 3.** Desaromatización-alquilación con ácidos de Lewis voluminosos.

Como se ha visto hasta este punto, el uso de cetonas como grupo activante proporciona mezclas de isómeros con algunas excepciones. Sin embargo, se han desarrollado procesos de desaromatización diastereoselectiva de arenos con el empleo de oxazolinas como grupo activante, que además puede actuar como auxiliar quiral e inducir enantioselectividad en el proceso de alquilación. Esta estrategia fue desarrollada principalmente por Meyers y colaboradores, que lograron la adición de organolíticos y organomagnesianos a naftalenos activados con oxazolinas quirales, mediante un proceso que transcurre a través de una adición nucleófila seguida del atrapado del intermedio (azaenolato) con un electrófilo. De esta forma se aislaron los dihidronaftalenos quirales correspondientes con buenos rendimientos y diastereoselectividades (**Esquema 4**).<sup>14</sup> En esta metodología es destacable la amplia tolerancia de grupos funcionales alquílicos, carbonílicos y azufrados en el electrófilo.

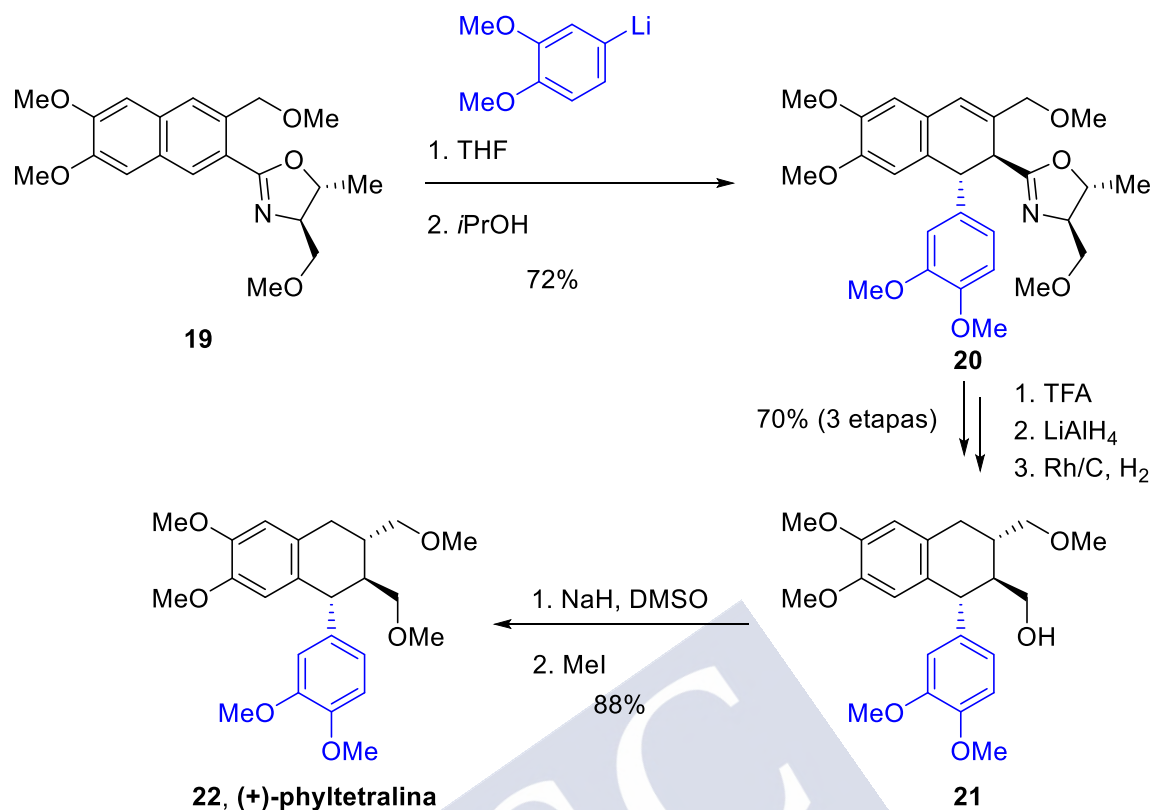
<sup>14</sup> [a] B. A. Barner, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1865–1866. Para otras variantes de esta metodología, ver: [b] A. I. Meyers, B. A. Barner, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 120–122. [c] M. Shimano, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7445–7455.



**Esquema 4.** Desaromatización de naftiloxazolinás.

La utilización de auxiliares quirales posibilitó la obtención enantioselectiva de productos derivados de la desaromatización y posterior atrapado con un electrófilo, con dos nuevos centros estereogénicos, que poseen un gran potencial para su aplicación en la síntesis de productos naturales, como por ejemplo la (+)-phyltetralina (**Esquema 5**).<sup>15</sup> En este ejemplo se utilizó una 2-naftiloxazolina para el proceso de desaromatización, que transcurrió con un 72% de rendimiento. Posteriormente, el anillo de oxazolina fue transformado en su correspondiente alcohol mediante tratamiento con TFA y posterior reducción con LiAlH<sub>4</sub>, seguido de una hidrogenación con Rh/C para la construcción de los tres centros estereogénicos de la (+)-phyltetralina. Finalmente, esta síntesis fue completada mediante una alquilación con MeI.

<sup>15</sup> A. I. Meyers, G. P. Roth, D. Hoyer, B. A. Barner, D. Laucher, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4611–4624.

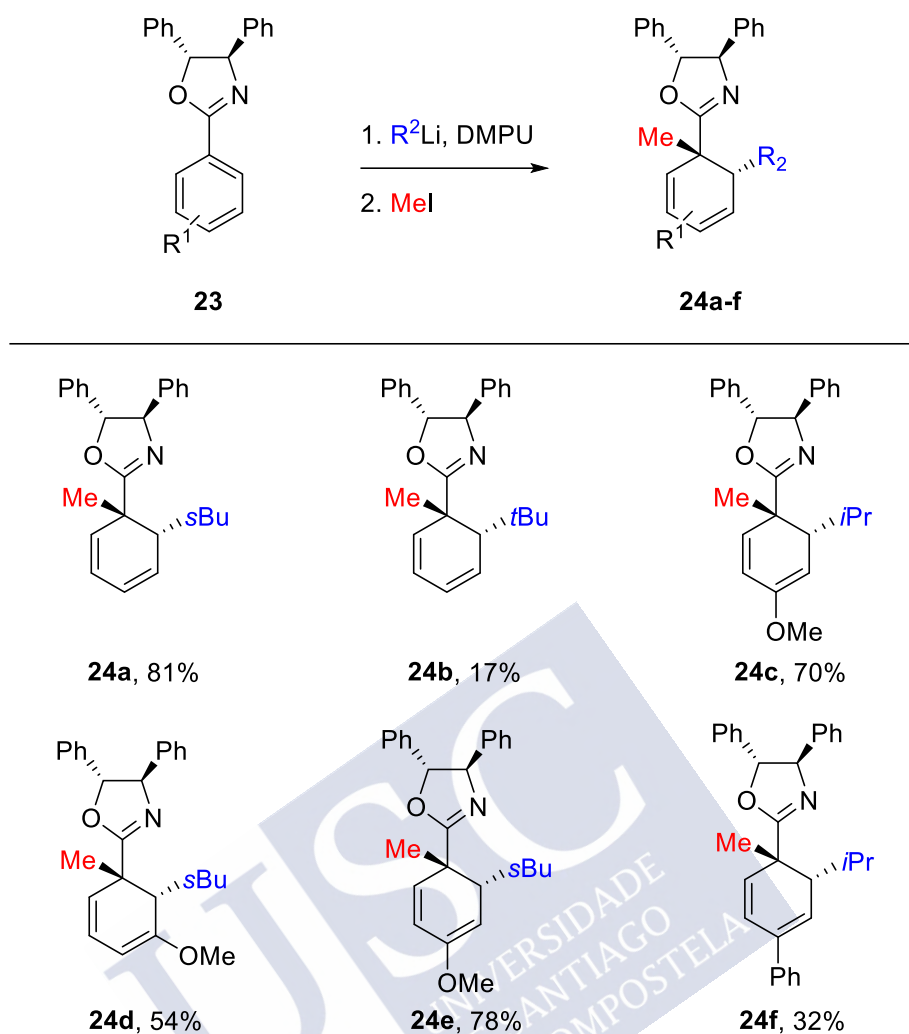


Esquema 5. Síntesis total de (+)-phyltetralina.

Posteriormente, el grupo de Clayden consiguió la desaromatización de un anillo bencénico utilizando un sustituyente de tipo oxazolina mediante la adición de un aditivo clave, DMPU, para desagregar el organolítico,<sup>16</sup> evitando la formación del producto de *orto* litiación observado previamente por Meyers y colaboradores<sup>17</sup> De esta forma, al tratar una serie de feniloxazolininas con diferentes organolíticos, y tras el posterior atrapado del intermedio aniónico con yoduro de metilo, se obtuvieron los correspondientes productos de desaromatización-alquilación como un único diastereoisómero, en donde el nucleófilo y electrófilo se encuentran en disposición *trans* (Esquema 6).

<sup>16</sup> [a] J. Clayden, S. Parris, N. Cabedo, A. H. Payne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5060–5062. [b] J. Clayton, J. Clayden, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2436–2439. [c] R. A. Harvey, O. Karlubíková, S. Parris, J. Clayden, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4064–4066.

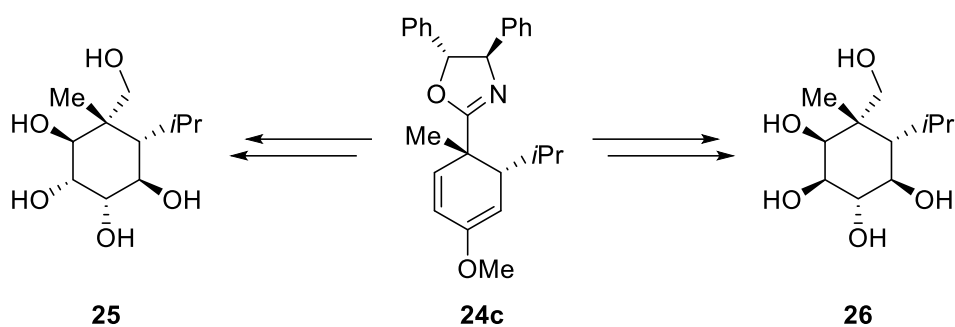
<sup>17</sup> M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837–860.



**Esquema 6.** Desaromatización de difeniloxazolinas promovida por DMPU.

Esta transformación resulta especialmente interesante, puesto que los productos ciclohexénicos obtenidos pueden transformarse en análogos de azúcares carbocíclicos o ciclitolos. De esta forma, a partir del derivado **24c** se lograron sintetizar los análogos de la manosa (**25**) y la altrosa (**26**), en ambos casos con relación de diastereoisómeros superior a 99:1 ( $dr > 99:1$ ) (**Esquema 7**).<sup>16a</sup>

<sup>16a</sup> J. Clayden, S. Parris, N. Cabedo, A. H. Payne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5060–5062.



**Esquema 7.** Síntesis de los análogos carbocíclicos de la manosa y la altrosa.

Las oxazolininas también pueden activar otros tipos de sistemas aromáticos, como piridinas o quinolinas sustituidas<sup>18</sup> y se pueden usar un gran número de nucleófilos, tanto de carbono, como de nitrógeno o silicio.<sup>19</sup>

### 1.1.2. Desaromatización basada en reacciones de oxidación.

Los arenos ricos en electrones pueden ser desaromatizados mediante procesos de oxidación. Esta estrategia constituye una poderosa herramienta sintética que ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de diferentes productos naturales.<sup>20</sup>

Aunque se han descrito desaromatizaciones oxidantes que emplean arenos con grupos dadores de electrones, como éter o amino, los fenoles han sido los sustratos más empleados en este tipo de transformaciones. La desaromatización de fenoles y sus derivados se ha estudiado en profundidad debido a que constituye un método muy eficiente para acceder a núcleos de tipo ciclohexadienona funcionalizada, el cual se encuentra presente en una gran variedad de productos de elevado interés biológico y farmacéutico.

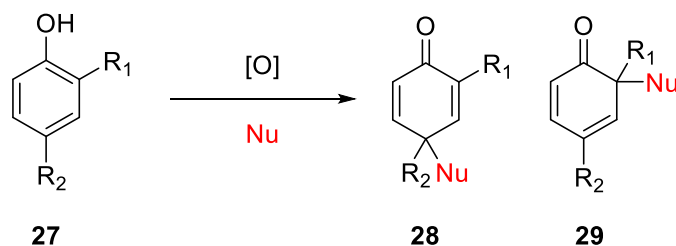
Adicionalmente, estos intermedios pueden participar, espontáneamente o de forma inducida, en varios tipos de reacciones como Diels-Alder, adiciones 1,4 y cicloadiciones [3+2], entre otras, por lo que es habitual que los métodos de desaromatización oxidante se acoplen a otros procesos de formación de enlaces carbono-

<sup>18</sup> A. I. Meyers, N. R. Natale, D. G. Wettlaufer, S. Rafii, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5123–5126.

<sup>19</sup> A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6137–6151.

<sup>20</sup> [a] J. Y. Cha, Y. Huang, T. R. R. Pettus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9519–9521. [b] J. C. Green, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1603–1608. [c] Z. Zuo, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12008–12011.

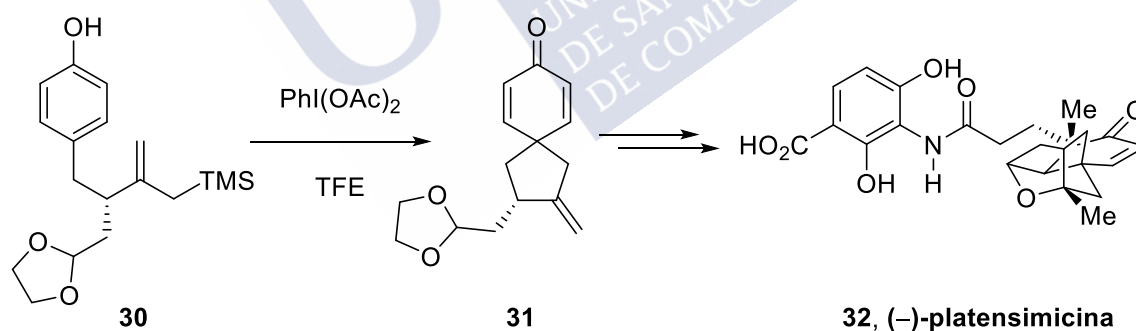
carbono o carbono-heteroátomo mediante la incorporación de un nucleófilo, lo que aumenta el valor sintético de este proceso (**Esquema 8**).<sup>21</sup>



**Esquema 8.** Desaromatización oxidante de fenoles en presencia de nucleófilos.

#### 1.1.2.1. Desaromatización oxidante con formación de enlaces carbono-carbono

Como se ha comentado, la desaparomatización oxidante con formación de enlaces C-C permite construir sistemas carbocíclicos complejos, lo que resulta muy interesante en la síntesis de productos naturales. Un ejemplo es el descrito por Nicolau y colaboradores mediante la desaparomatización oxidante del fenol **30** mediada por un reactivo de yodo hipervalente (PIDA) para dar lugar a la formación de una espirociclohexadienona (**31**) por reacción con un alilsilano presente en el fenol de partida. Posteriores transformaciones condujeron a la síntesis del antibiótico (-)-platensimicina (**32**).<sup>22</sup>



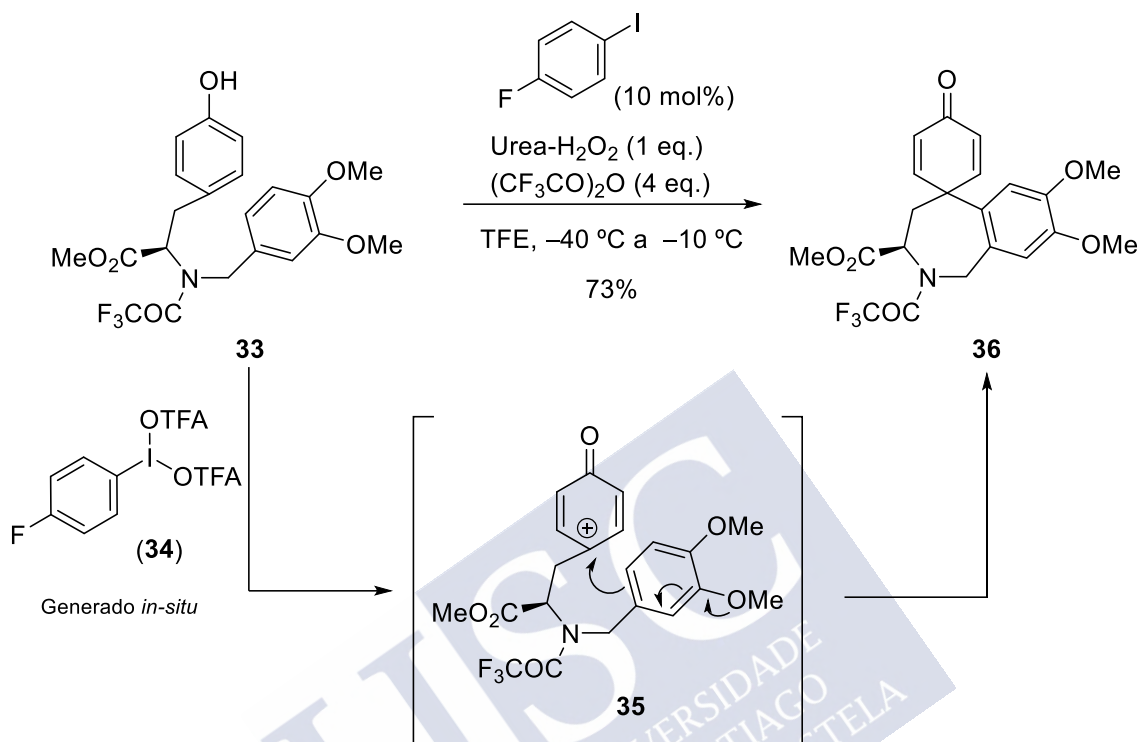
**Esquema 9.** Desaromatización oxidante de **30** en la ruta sintética de (-)-platensimicina.

Los reactivos de yodo hipervalente suelen emplearse de forma estequiométrica. Sin embargo, un avance significativo en este tipo metodología fue desarrollado por Kita y colaboradores, que demostraron el uso catalítico de yodoarenos (10 mol%) en combinación con anhídrido trifluoroacético y urea-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. De esta forma, el tratamiento del fenol **33** con el compuesto de yodo hipervalente **34** (generado *in situ* a partir de 1-

<sup>21</sup> Q. Ding, Y. Ye, R. Fan, *Synthesis* **2013**, 45, 1–16.

<sup>22</sup> K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3942–3945.

fluoro-4-yodobenceno, anhídrido trifluoroacético y urea-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) condujo a la formación del intermedio carbocático **35**, que pudo ser atrapado selectivamente por un anillo aromático rico en electrones para dar compuestos del tipo espirociclohexadienona (**Esquema 10**).<sup>23</sup>

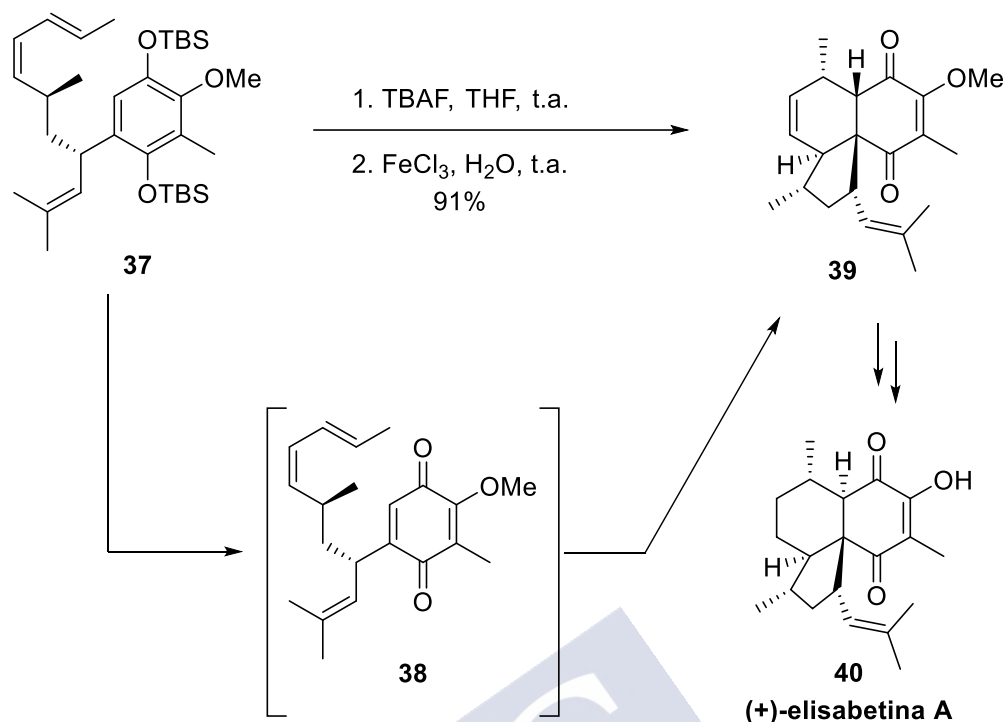


**Esquema 10.** Desaromatización oxidante/C-arilación mediada por yodo (III) hipervalente.

A pesar de que la mayoría de ejemplos discutidos usan como agentes oxidantes reactivos de yodo hipervalente, Mulzer y Heckrodt han descrito una elegante desaromatización oxidante /Diels-Alder intramolecular mediada por Fe(III) en la síntesis total de (+)-elisabetina A (**Esquema 11**).<sup>24</sup> De este modo, el compuesto **37** se oxida a la *p*-quinona **38** (previa desprotección de los sililéteres con TBAF), que seguidamente actúa como dienófilo en una cicloadición de Diels-Alder intramolecular con una elevada estereoselectividad y con un excelente rendimiento. La posterior hidrogenación quimioselectiva de la olefina **39**, seguida de una epimerización del CH cabeza de puente y posterior desprotección del éter metílico permitieron completar la síntesis de la (+)-elisabetina A (**40**).

<sup>23</sup> T. Dohi, Y. Minamitsuji, A. Maruyama, S. Hirose, Y. Kita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3559–3562.

<sup>24</sup> T. J. Heckrodt, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4680–4681.



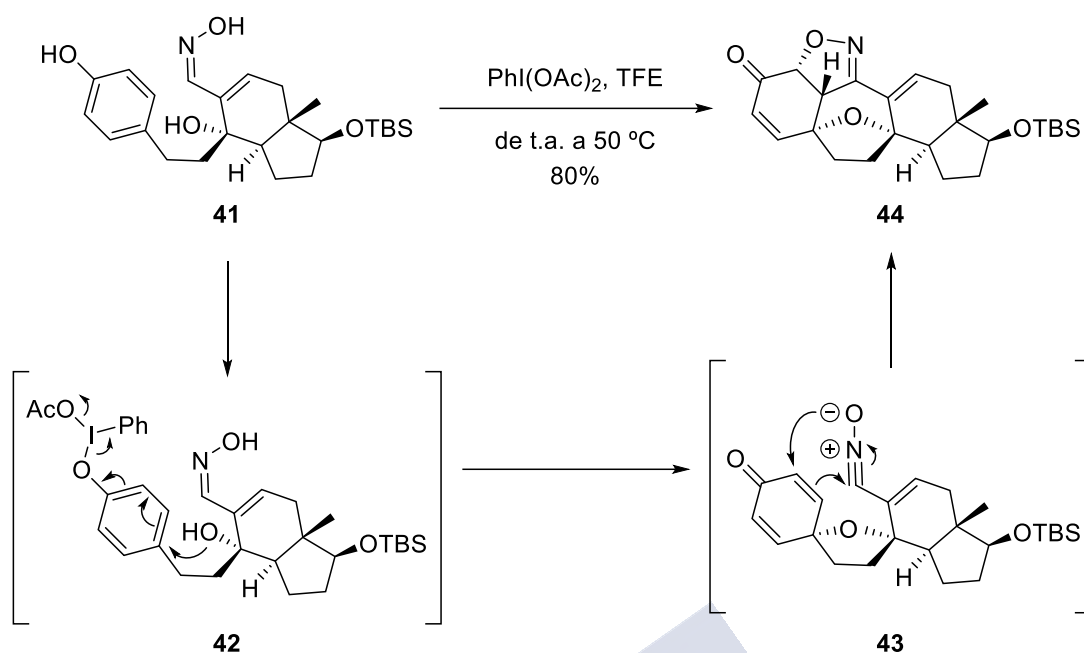
**Esquema 11.** Desaromatización mediada por FeCl<sub>3</sub> en la síntesis total de (+)-elisabetina A.

#### 1.1.2.2. Desaromatización oxidante con formación de enlaces carbono-oxígeno

De forma similar a la estrategia recién descrita, la desaparomatización de fenoles con formación de enlaces C-O da lugar a compuestos *orto*- o *para*-desaromatizados en la mayoría de los casos.

Un ejemplo de esta robusta metodología fue descrito por Sorensen y colaboradores en la obtención del núcleo pentacíclico de las cortistatinas empleando reactivos de yodo hipervalente (**Esquema 12**).<sup>25</sup> Los autores describieron una interesante secuencia de desaparomatización oxidante/cicloadición dipolar intramolecular en cascada mediada por PIDA. La activación del fenol altamente funcionalizado **41** con PIDA permitió un ataque nucleófilo intramolecular de un alcohol terciario dando lugar a la formación del puente oxigenado característico de esta familia de compuestos. La posterior oxidación de la oxima a un óxido de nitrilo desencadenó una ciclación dipolar intramolecular [3 + 2] dando lugar al pentaciclo **44** como un único diastereoisómero con un 80% de rendimiento.

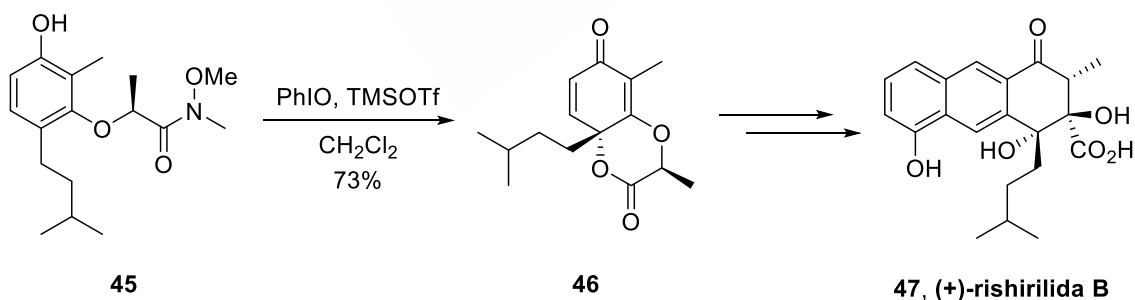
<sup>25</sup> J. L. Frie, C. S. Jeffrey, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394–5397.



**Esquema 12.** Desaromatización oxidante/cicloaddición [3 + 2].

Otra aplicación en síntesis total de desaromatizaciones oxidantes con formación de enlaces C-O fue descrita por Pettus y colaboradores, quienes desarrollaron la desaromatización diastereoselectiva de un derivado del resorcinol **45**, dando lugar a la formación de una ciclohexadienona altamente funcionalizada que permitió la primera síntesis asimétrica de (+)-rishirilida B en un total de 15 etapas y 12.5% de rendimiento global

**Esquema 13).**<sup>26</sup>

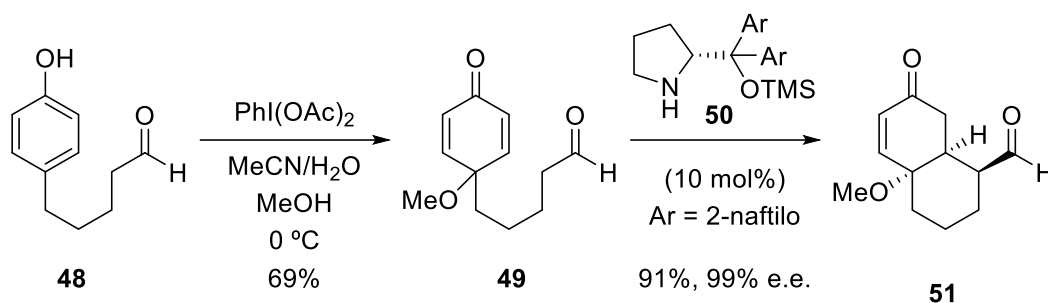


**Esquema 13.** Síntesis de (+)-rishirilida B.

Gaunt y colaboradores describieron una secuencia de desaromatización oxidante de un fenol seguida de una adición de Michael catalizada por un prolinol del tipo Hayashi-Jørgensen para formar biclos enantioméricamente enriquecidos. En primer lugar se llevó a cabo la desaromatización oxidante por reacción con PIDA, dando lugar a

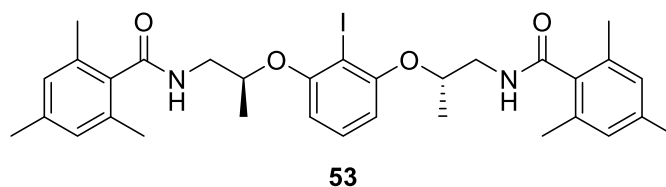
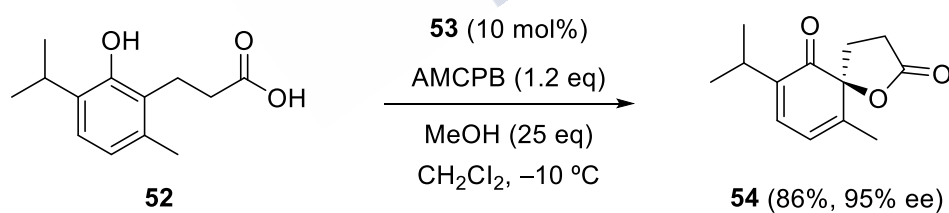
<sup>26</sup> L. H. Mejorado, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15625–15631.

la formación de la ciclohexadienona intermedia (**49**) que, mediante un adición conjugada intramolecular catalizada por el organocatalizador **51**, da lugar al biciclo **52** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad (**Esquema 14**).<sup>27</sup> Es importante destacar que en esta metodología se logran realizar dos funcionalizaciones sobre el anillo fenólico, dando lugar a la formación de un enlace C-O y otro C-C.



**Esquema 14.** Desimetrización del *p*-quinol **48** por desaromatización oxidante.

También se han descrito procesos catalíticos para la desaromatización oxidante con formación de enlace C-O. Los grupos de Kita<sup>28</sup> e Ishinara<sup>29</sup> han desarrollado catalizadores quirales basados en yodoarenos, generando *in situ* un compuesto de yodo hipervalente quiral, empleando como oxidante estequiométrico un peroxiacido. Este concepto ha sido utilizado en la lactonización enantioselectiva de naftoles y fenoles. Por ejemplo, el tratamiento del fenol **52** con 10 mol% del precatalizador **53** en presencia de AMCPB condujo a la formación de la espirolactona **54** con buen rendimiento y un elevado exceso enantiomérico (95% ee) (**Esquema 15**).



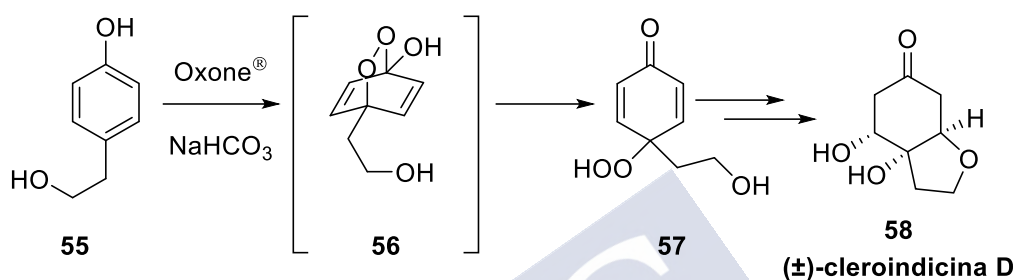
**Esquema 15.** Desaromatización oxidante asimétrica catalizada por yodo hipervalente.

<sup>27</sup> N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404–405.

<sup>28</sup> T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558–4566.

<sup>29</sup> M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215–9218.

En esta variante de procesos de desaromatización podemos encontrar la utilización de Oxone® como fuente de oxígeno. Este es el caso de la estrategia desarrollada por Carreño y Urbano, en donde el peróxido Oxone® genera oxígeno singulete el cual experimenta una cicloadición [4 + 2] con la especie fenólica (**55**) dando lugar al intermedio endoperóxido bicíclico **56**.<sup>30</sup> Este intermedio evoluciona a la ciclohexadienona **57** mediante la apertura de anillo. Posteriores transformaciones permitieron sintetizar la (±)-cleroindicina D, así como revisar la estereoquímica previamente asignada para este compuesto.<sup>31</sup>



Esquema 16. Desaromatización oxidante de fenoles con Oxone®.

### 1.1.3. Desaromatización basada en reacciones de reducción.

La reducción de arenos y compuestos aromáticos constituye una herramienta de gran utilidad en química orgánica ya que permite obtener anillos parcialmente insaturados, los cuales se encuentran presentes con gran frecuencia como parte del esqueleto de moléculas complejas, como productos naturales o fármacos.<sup>32</sup>

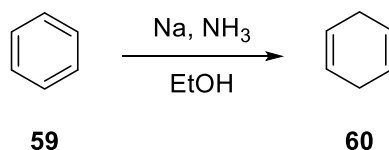
El método más utilizado para la desaromatización de arenos y compuestos aromáticos es la reducción de Birch. Las condiciones típicas para generar los derivados hidroaromáticos consisten en el tratamiento del sustrato aromático con metales alcalinos como reductores (litio o sodio o, en menor medida, potasio), usando como disolvente

<sup>30</sup> M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2737–2741.

<sup>31</sup> S. Barradas, M. C. Carreño, M. González-López, A. Latorre, A. Urbano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5019–5022.

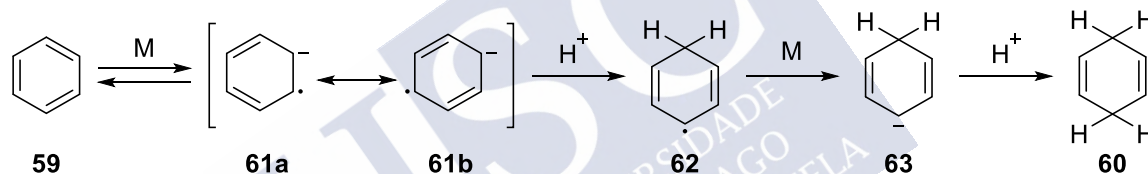
<sup>32</sup> [a] F. Foubelo, M. Yus, *Reduction/Hydrogenation of aromatic rings*. En: *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; J. Mortier (Ed.); John Wiley & Sons: New Jersey, **2015**, 337-334. [b] F. C. Pigge, *Dearomatization Reactions: An Overview*. En: *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; J. Mortier (Ed.); John Wiley & Sons: New Jersey, **2015**, 399-423.

mezclas de amoníaco y diferentes éteres, y empleando alcoholes como fuente de protones (**Esquema 17**).<sup>6a</sup>



**Esquema 17.** Reducción de Birch del benceno.

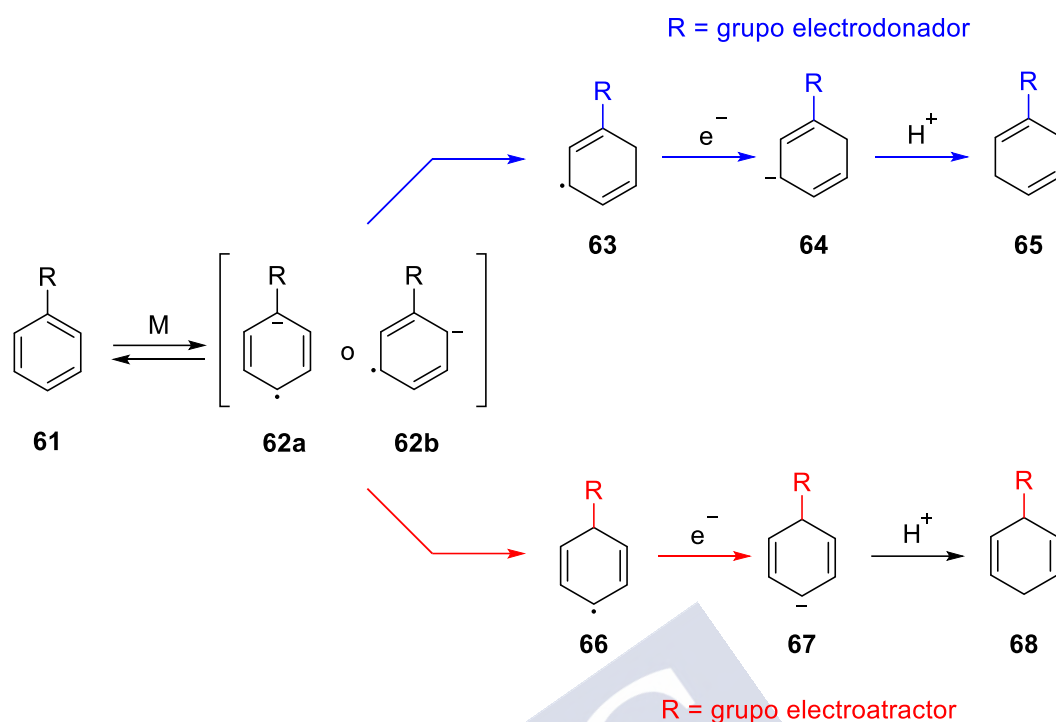
El mecanismo propuesto para esta transformación comienza con la formación de un anión radical (**61**) resultado de la cesión de un electrón al anillo aromático por parte del metal alcalino. Este anión radical, con dos estructuras resonantes extremas, **61a** y **61b**, abstrae un protón del alcohol presente en el medio de reacción, generando el radical correspondiente (**62**) que, tras capturar un segundo electrón, da lugar a un carbanión (**63**) que sufre posteriormente una protonación, dando lugar a un ciclohexadieno no conjugado (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Mecanismo propuesto de la reducción de Birch.

La regioquímica de la protonación de los productos finales depende de la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el anillo. Así, en bencenos sustituidos con grupos dadores de electrones, como el metoxilo en el anisol (**Esquema 19**, ruta azul), la transferencia electrónica conduce a un anión radical (**62a**, **62b**) que se protona selectivamente en el carbono *orto* al sustituyente. Tras esta protonación, se genera el radical **63**, que acepta sucesivamente un electrón y un protón para dar el 2,5-dihidroderivado **65**.

<sup>6a</sup> P.W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, *42*, 1–334.



**Esquema 19.** Reducción de anisol y ácido benzoico.

Cuando el anillo presenta un sustituyente atractor de electrones, tal como un ácido carboxílico (**Esquema 19**, ruta roja), la forma resonante más estable del radical anión es **62a**, debido a la estabilización de la carga negativa por parte del grupo atractor de electrones. La protonación de esta especie genera el radical **66**, que tras la adición de un segundo electrón da lugar al anión **67** que finalmente se protona formando el correspondiente 1,4-dihidroderivado **68**.

Si bien se ha descrito el uso de esta metodología con un gran número de sustratos, donde más éxito ha tenido su aplicación es en la reducción de arenos con grupos funcionales atractores de electrones, tales como carboxilatos,<sup>33</sup> ésteres,<sup>34</sup> cetonas<sup>35</sup> o amidas (**Esquema 20**).<sup>36</sup> Además, se ha visto que algunos anillos heteroaromáticos como furano,<sup>37</sup> pirrol,<sup>38</sup> tiofeno o piridina<sup>39</sup> pueden experimentar esta reacción con

<sup>33</sup> T.-P. Loh, Q.-Y. Hu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 279–281.

<sup>34</sup> P. W. Rabideau, L. M. Day, C. A. Husted, J. L. Mooney, D. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1681–1686.

<sup>35</sup> M. Narisada, F. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3887–3892.

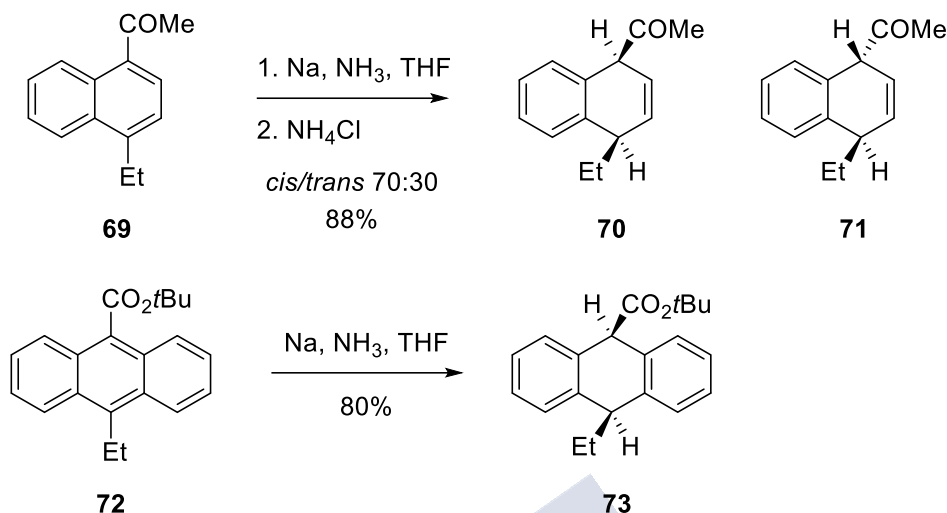
<sup>36</sup> A. G. Schultz, P. J. McCloskey, J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493–6502.

<sup>37</sup> [a] T. Kinoshita, M. Hirano, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1025–1026. [b] T. Masamune, M. Ono, H. Matsue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 491–496.

<sup>38</sup> T. J. Donohoe, P. M. Guyo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7664–7665.

<sup>39</sup> S. Danishefsky, P. Cain, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3606–3608.

buenos rendimientos cuando presentan grupos funcionales atractores de electrones, tales como los previamente mencionados.



**Esquema 20.** Reducción de Birch de arenos deficientes en electrones.

Desde un punto de vista sintético, resulta especialmente interesante el atrapado del carbanión intermedio final con un electrófilo apropiado (por ejemplo, un haluro de alquilo) para formar un enlace carbono-carbono *in situ*,<sup>40</sup> especialmente por el desarrollo de versiones asimétricas de este proceso que han sido aplicadas con éxito en la síntesis de diferentes productos de interés biológico.<sup>6a</sup> La estrategia general se basa en el uso de un auxiliar quiral unido a un grupo carboxílico para generar un enolato quiral que permita una alquilación diastereoselectiva. De este modo, mediante el empleo de amidas quirales, se ha conseguido la reducción-alquilación estereoselectiva de derivados del ácido benzoico,<sup>41</sup> furano<sup>42</sup> y pirrol, este último sustituido por grupos éster (**Esquema 21**).<sup>43</sup>

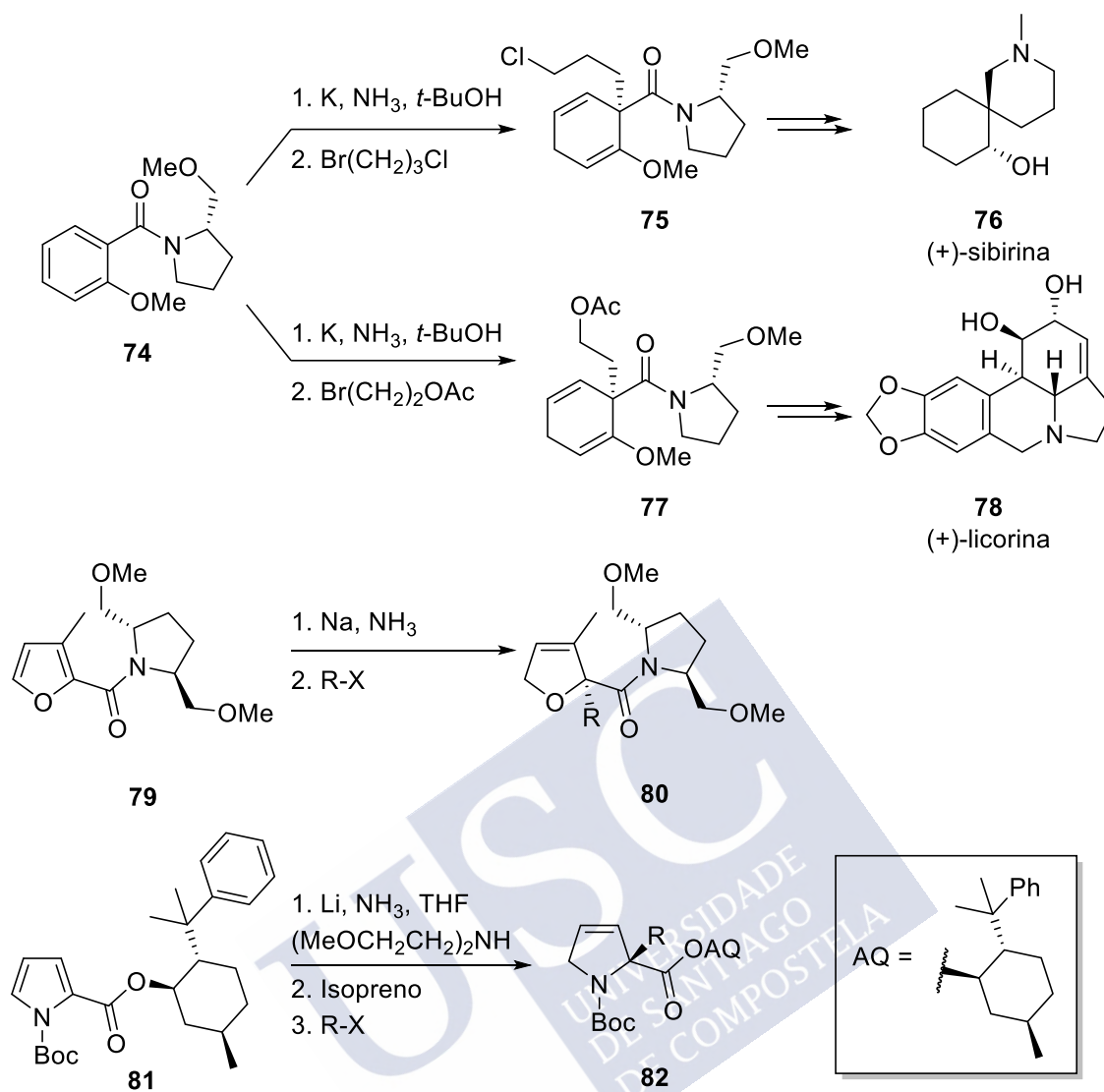
<sup>40</sup> M. D. Bachi, J. W. Epstein, Y. Herzberg-Minzly, H. J. E. Loewenthal, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 126–135.

<sup>6a</sup> A. G. Schultz, *Chem. Commun.* **1999**, 1263–1271.

<sup>41</sup> [a] A. G. Schultz, L. Pettus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5433–5436. [b] A. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 207–213.

<sup>42</sup> T. J. Donohoe, M. Helliwell, C. A. Stevenson, T. Ladduwahetty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3071–3074.

<sup>43</sup> T. J. Donohoe, P. M. Guyo, M. Helliwell, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 435–438.



**Esquema 21.** Reducción estereoselectiva con amidas y ésteres quirales.

A pesar de la extensa aplicación que ha tenido, esta metodología presenta varias limitaciones debido principalmente al uso de NH<sub>3</sub> líquido como disolvente, el escaso rango de electrófilos tolerados y las bajas regioselectividades que se obtienen en la mayoría de los casos. Además, es muy frecuente la aparición de reacciones competitivas como sobrerreducciones, dimerizaciones o reducciones de los sustituyentes presentes en el anillo.

En este contexto, el grupo de Donohoe ha desarrollado uno de los avances más significativos en el campo, puesto que han llevado a cabo la reducción y posterior alquilación de diferentes sustratos heteroaromáticos sustituidos con grupos éster (pirroles,<sup>44</sup> furanos<sup>45</sup> y sales de piridinio<sup>46</sup>) en ausencia de amoníaco. La estrategia

<sup>44</sup> T. J. Donohoe, R. R. Harji, R. P. C. Cousins, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1327–1330.

seguida consiste en el empleo de THF como disolvente, Li-naftaleno o Li-DBB (litio di-*tert*-butilbifenilo) como fuente de electrones y el uso de una amina secundaria como agente protonante. De acuerdo con el mecanismo propuesto, se genera una especie dianiónica, que es capaz de desprotonar la amina presente en el medio de reacción, de forma que se genera un monoanión (enolato) que puede ser alquilado con diferentes electrófilos para dar compuestos monoalquilados.

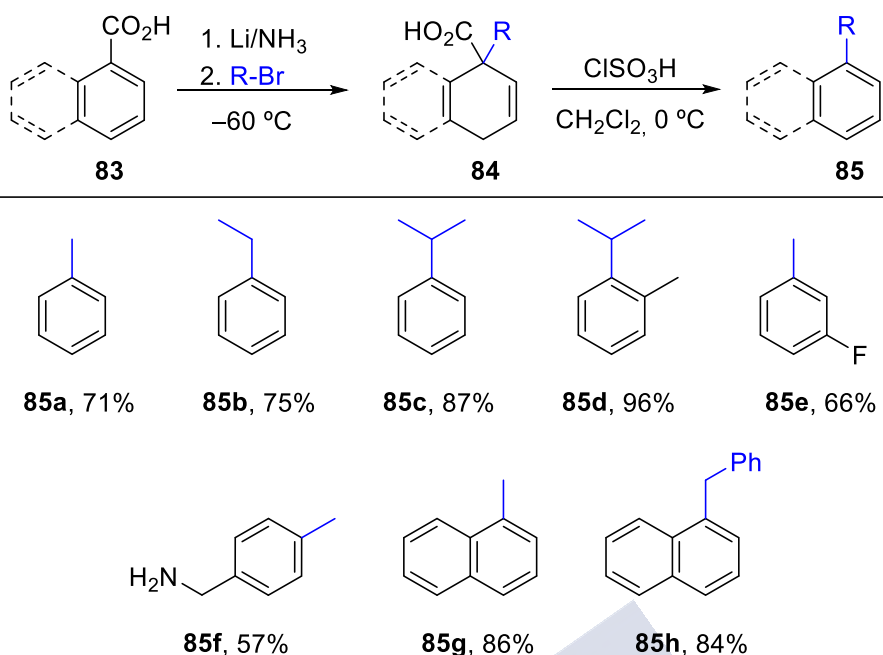
Como se ha mencionado anteriormente, la formación de enlaces C-C *in situ* durante una reducción de Birch resulta muy interesante desde un punto de vista sintético. Basándose en este concepto, Linker y colaboradores desarrollaron un método para la funcionalización de arenos a partir de ácidos carboxílicos aromáticos mediante un proceso de reducción de Birch-alquilación y posterior oxidación dando lugar a los correspondientes arenos *ipso* sustituidos (**Esquema 22**). Esta metodología se basa en una reducción de Birch/alquilación de ácidos carboxílicos aromáticos (**1**) y una subsecuente decarbonilación promovida por ácido clorosulfónico. De esta forma se obtuvieron diferentes arenos *ipso* sustituidos con buenos rendimientos con una amplia tolerancia a grupos funcionales.<sup>47</sup>

---

<sup>45</sup> T. J. Donohoe, R. R. Harji, R. P. C. Cousins, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1331–1334.

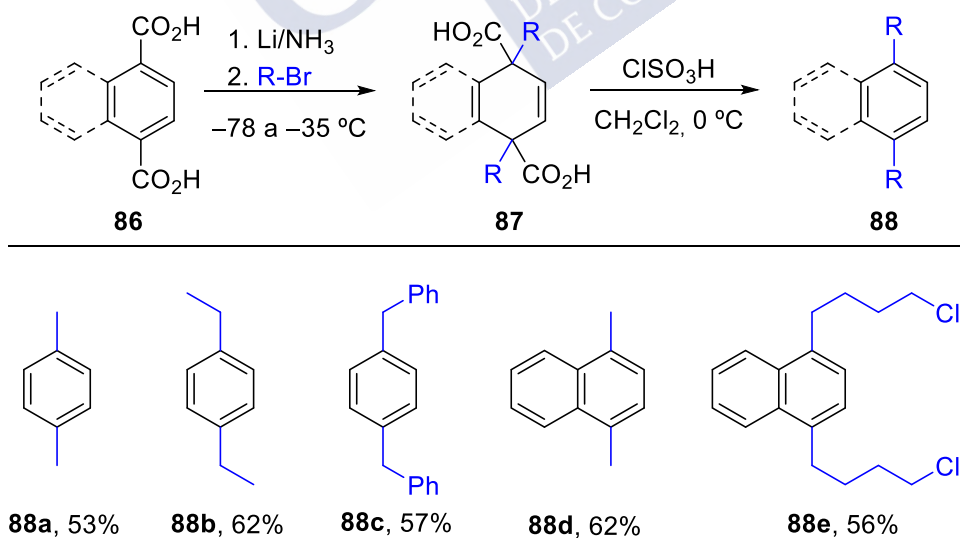
<sup>46</sup> T. J. Donohoe, D. J. Johnson, L. H. Mace, R. E. Thomas, J. Y. K. Chiu, J. S. Rodrigues, R. G. Compton, C. E. Banks, P. Tomcik, M. J. Bamford, O. Ichihara, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071–1084.

<sup>47</sup> [a] K. Vorndran, T. Linker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2489–2491. [b] T. Krüger, K. Vorndran, T. Linker, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12082–12091.



**Esquema 22.** Funcionalización de arenos a partir de ácidos carboxílicos aromáticos.

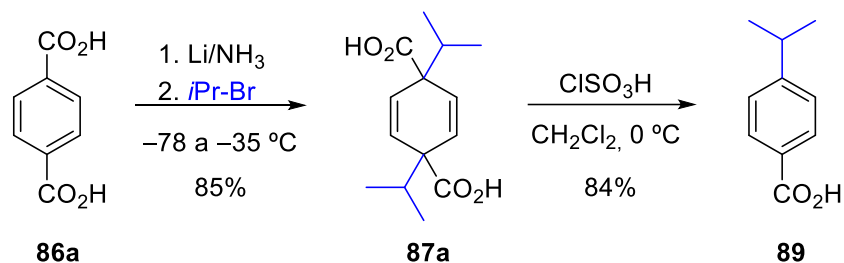
Posteriormente, el mismo grupo aplicó esta metodología a los ácidos tereftálico y naftaleno-1,4-dicarboxílico (**Esquema 23**).<sup>48</sup> En este caso, se obtienen ácidos dialquilados desaromatizados, de tipo 5, que al ser tratados con ácido clorosulfónico evolucionan mediante una deshidratación-descarbonilación-descarboxilación para dar los correspondientes 1,4-dialquilarenos.



**Esquema 23.** Síntesis de arenos sustituidos a partir de ácido tereftálico y naftaleno-1,4-dicarboxílico.

<sup>48</sup> [a] A. Bramborg, T. Linker, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2195–2199. [b] A. Bramborg, T. Linker, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5552–5563.

A pesar de los buenos resultados observados en las rearomatizaciones con haluros primarios, cuando se usó un electrófilo secundario, como el bromuro de isopropilo, se observó la ruptura de un enlace C-C de uno de los grupos isopropílicos incorporados en la etapa de alquilación (**Esquema 24**).<sup>48a</sup>



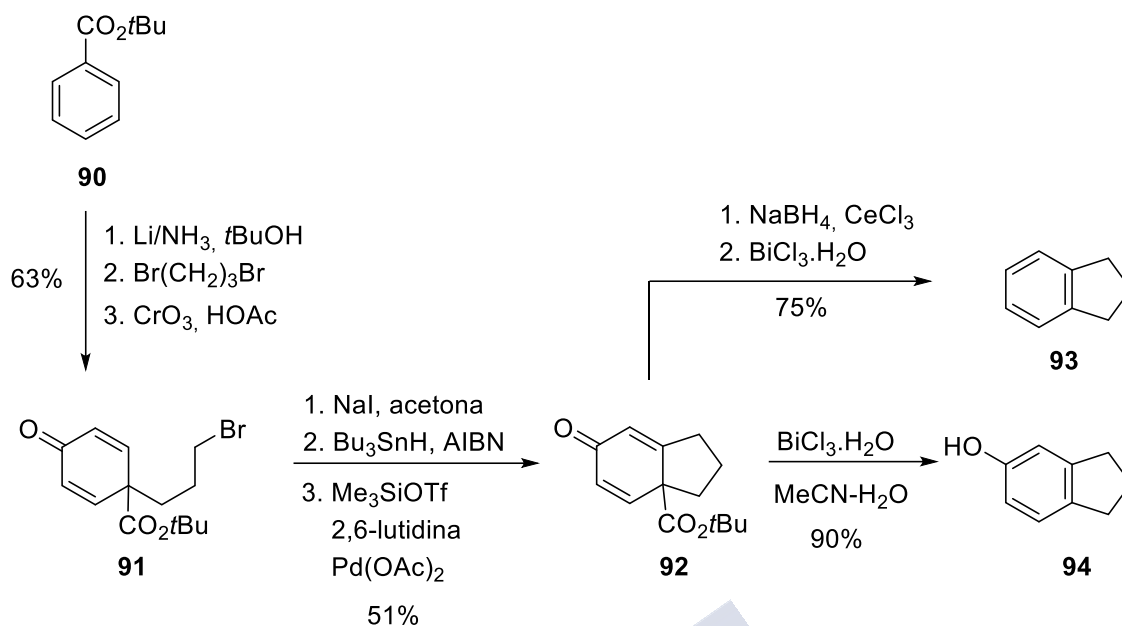
**Esquema 24.** Funcionalización de arenos derivados de ácido tereftálico con *i*PrBr.

Otra interesante aplicación fue descrita por el grupo de Clive para la síntesis de cicloalquilos benzofusionados a partir de benzoato de *t*-butilo. Mediante una reducción de Birch/alquilación y posterior oxidación alílica, se obtuvo la ciclohexadienona **91**. A continuación se llevó a cabo una ciclación radicalaria y tras una oxidación de Saegusa se obtuvo la ciclohexadienona **92**. A partir de este intermedio, los autores fueron capaces de sintetizar diferentes compuestos cicloalquílicos benzofusionados y sus correspondientes derivados fenólicos mediante una rearomatización promovida por BiCl<sub>3</sub> (**Esquema 25**).<sup>49</sup> Posteriormente, y utilizando una secuencia sintética análoga, Clive y colaboradores completaron la síntesis de la culpina, un producto natural de tipo fenólico.<sup>50</sup>

<sup>48a</sup> A. Bramborg, T. Linker, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2195–2199.

<sup>49</sup> D. L. J. Clive, R. Sunasee, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2677–2680.

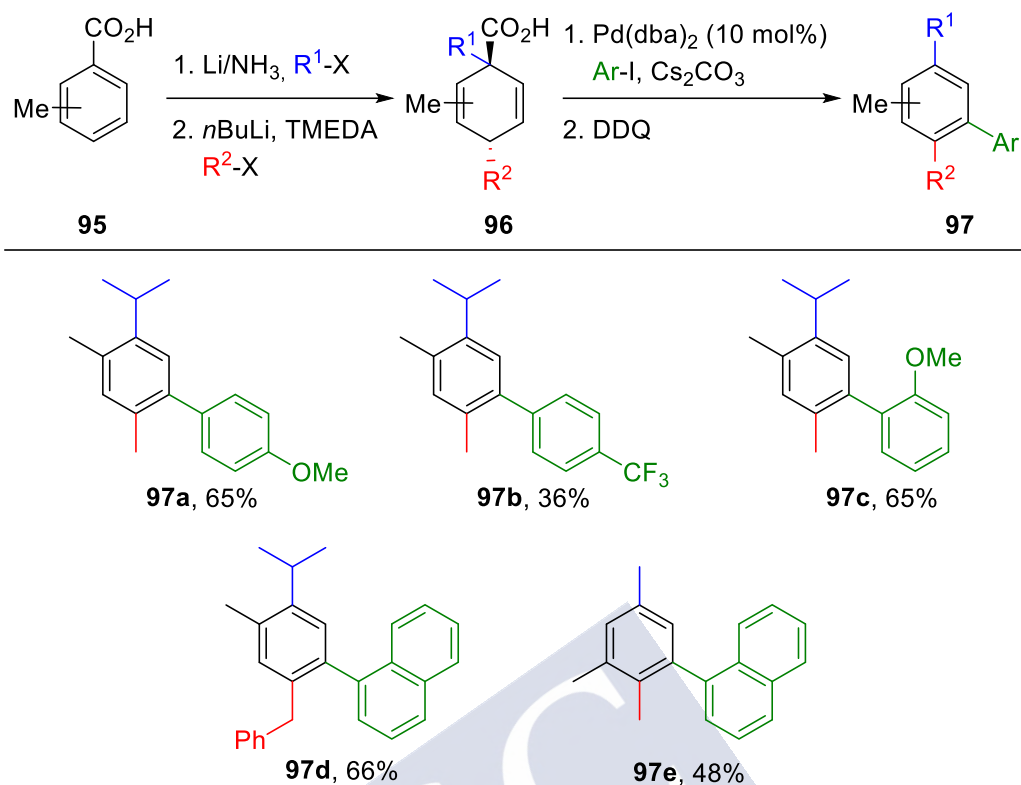
<sup>50</sup> R. Sunasee, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8016–8020.



**Esquema 25.** Síntesis de carbociclos benzofusionados a partir de benzoato de *t*-butilo.

Studer y colaboradores describieron la preparación regioselectiva de bifenilos polisustituidos en cuatro etapas a partir de ácidos benzoicos. La secuencia de reacciones empleada consiste en una reducción de Birch e *ipso*-alquilación, seguida de una alquilación alílica en posición *para*, posterior  $\gamma$ -arilación-descarboxilación y una etapa final de rearomatización mediada por DDQ. Con esta metodología los autores sintetizaron bifenilos sustituidos con una amplia tolerancia a grupos funcionales y rendimientos entre el 36 y el 91% (**Esquema 26**).<sup>51</sup>

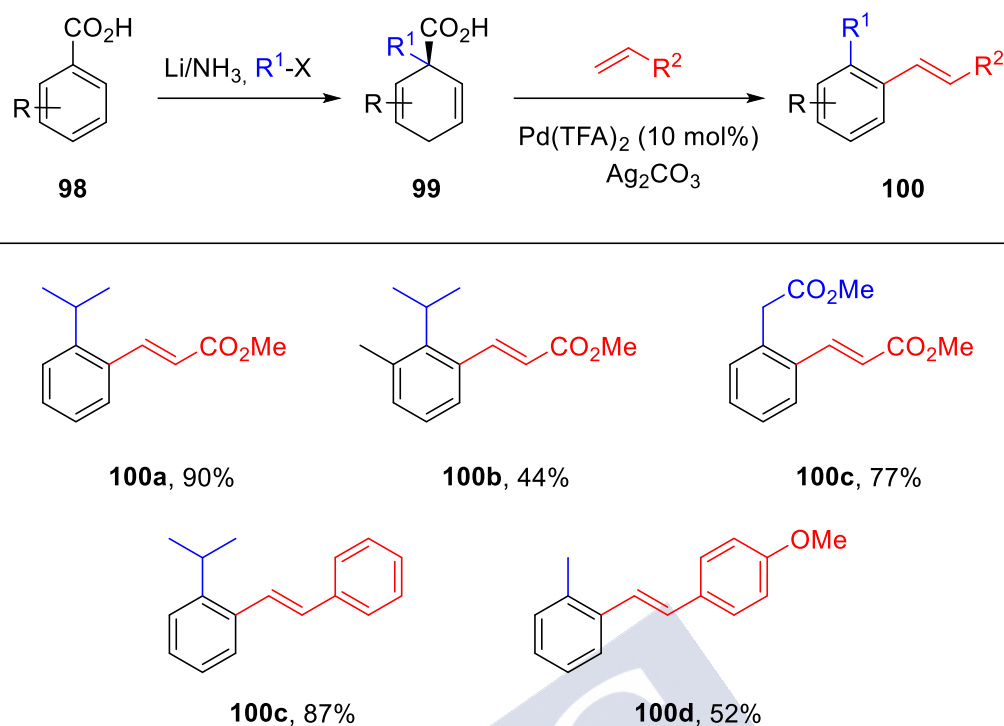
<sup>51</sup> E. Koch, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4933–4936.



Esquema 26. Síntesis de bifenilos sustituidos.

Recientemente, Chou y colaboradores describieron la síntesis de *orto*-vinilarenos en dos etapas sintéticas a partir de derivados de ácido benzoico utilizando una estrategia basada en una reducción de Birch/*ipso*-alquilación seguida de una activación C-H-rearomatización. Con esta metodología sintetizaron una serie de vinilarenos con diferentes sustituyentes con rendimientos de entre el 36 y el 90% (Esquema 27).<sup>52</sup>

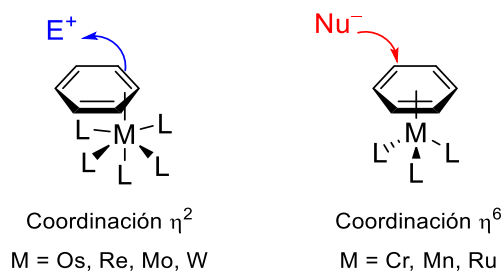
<sup>52</sup> H.-C. Tsai, Y.-H. Huang, C.-M. Chou, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1328–1332.



Esquema 27. Síntesis de vinilarenos.

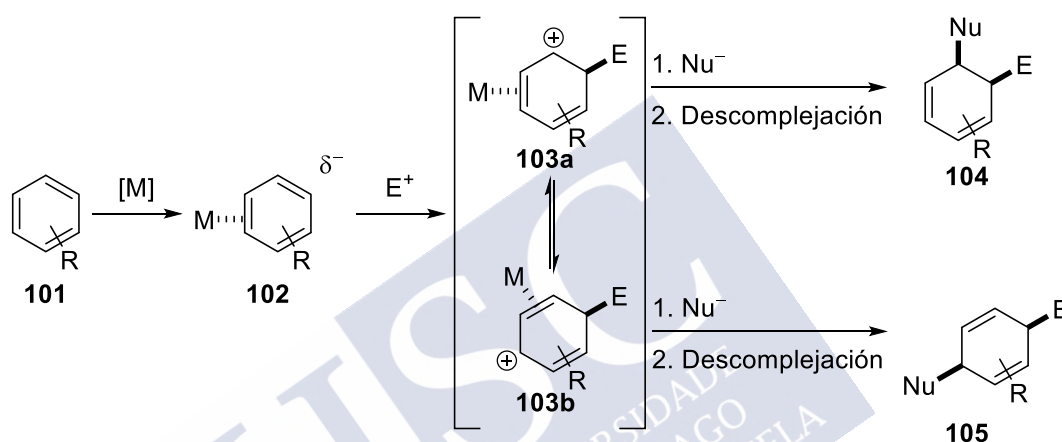
#### 1.1.4. Desaromatización mediada por metales de transición.

Los arenos y compuestos aromáticos pueden coordinarse a metales de transición mediante coordinación a través de su sistema  $\pi$ , de forma que esta coordinación modifica las propiedades electrónicas del anillo aromático, incrementando su carácter electrófilo o nucleófilo de acuerdo con el modo de coordinación con el metal. Los complejos obtenidos se pueden clasificar en dos grupos en función del modo de coordinación que adopten: complejos  $\eta^2$ , que incrementan la densidad electrónica  $\pi$  del areno y, por tanto, potencian el carácter nucleófilo del mismo, y complejos  $\eta^6$ , que hacen al areno deficiente en electrones y, por tanto, susceptible a ataques nucleófilos (**Figura 2**).

Figura 2. Complejación dihapto- ( $\eta^2$ ) y hexahapto- ( $\eta^6$ ).

1.1.4.1. Complejos  $\eta^2$ 

Este tipo de coordinación se caracteriza por la estabilización del enlace metal-areno debido a la interacción entre un orbital  $d$  lleno del metal con un orbital  $\pi$  antienlazante del anillo aromático, de forma que el sistema  $\pi$  se vuelve más rico en electrones, favoreciendo el ataque sobre electrófilos. De esta forma se generan intermedios estabilizados con carácter catiónico, que tras un ataque nucleófilo dan lugar a especies neutras. Una posterior descomplejación del metal permite acceder a diversos productos desaromatizados (1,2 o 1,4-disustituidos) de forma estéreo y regioselectiva (**Esquema 28**).<sup>32b</sup>



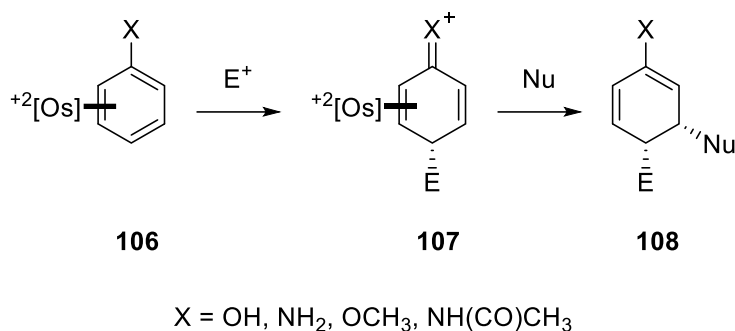
**Esquema 28.** Complejación  $\eta^2$ -areno.

El complejo metálico más estudiado ha sido el  $[(\eta^2\text{-areno})\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$ , debido a su elevada estabilidad y a su capacidad para formar ciclohexadienos *cis* disustituidos. La desaromatización se produce tras la adición de un electrófilo por la cara opuesta al metal y la posterior adición de un nucleófilo también por la cara opuesta al metal, para dar, tras la descomplejación, un ciclohexadieno disustituido *cis* (**Esquema 29**).<sup>7a,53</sup>

<sup>32b</sup> F. C. Pigge, *Dearomatization Reactions: An Overview*. En: *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; J. Mortier (Ed.); John Wiley & Sons: New Jersey, **2015**, 399-423.

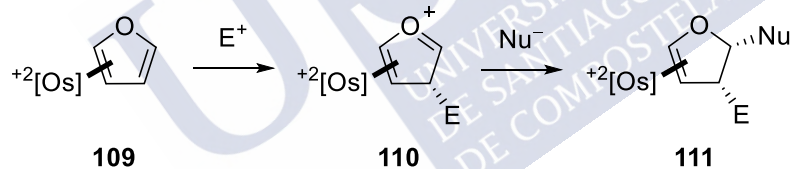
<sup>53</sup> M. D. Winemiller, W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7835-7840.

<sup>7a</sup> A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940.



**Esquema 29.** Adición secuencial electrófilo/nucleófilo en complejos  $[(\eta^2\text{-areno})\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$ .

En las reacciones de complejos  $[(\eta^2\text{-areno})\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$  se ha observado un elevado control de la regioselectividad en la formación de ciclohexadienos utilizando fenoles, anilinas y naftalenos como sustratos de partida.<sup>7b</sup> También se ha demostrado la posibilidad de formar complejos pentaaminosmio(II) con sustratos heteroaromáticos como el furano. Del mismo modo que con complejos  $[(\eta^2\text{-areno})\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$ , estos compuestos pueden ser desaromatizados mediante la adición de un electrófilo y una posterior adición de un nucleófilo en ambos casos por la cara opuesta al metal, dando lugar a compuestos herocíclicos desaromatizados de gran interés en síntesis orgánica (**Esquema 30**).<sup>54</sup>



**Esquema 30.** Adición secuencial electrófilo/nucleófilo en complejos pentaaminosmio(II) de furano.

A pesar de la gran utilidad del complejo  $[(\eta^2\text{-areno})\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$  y de su elevado potencial sintético, este sistema presenta una serie de limitaciones. Dado que el complejo metálico es aquiral, los productos obtenidos son racémicos, a no ser que se empleen auxiliares quirales en el areno, dado que el cambio de ligandos en la esfera de coordinación del metal provoca que éste no pueda complejarse al areno.<sup>55</sup> Por otra parte,

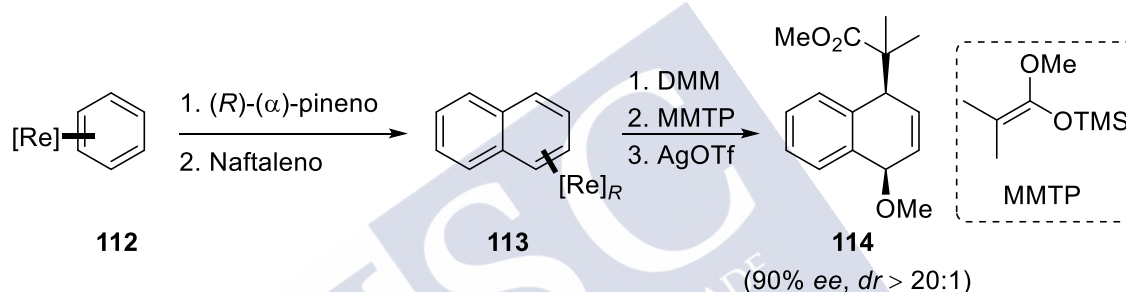
<sup>7b</sup> P. L. Smith, M. D. Chordia, W. D. Harman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8203–8225.

<sup>54</sup> [a] H. Chen, R. Liu, W. H. Myers, W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 509–520. Para revisiones y aplicaciones de otros complejos pentaaminosmio(II) con pirrol y tiofeno, ver: [b] W. D. Harman, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1953–1978. [c] B. K. Liebov, W. D. Harman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13721–13755.

<sup>55</sup> S. D. Orth, J. Barrera, S. M. Rowe, L. E. Helberg, W. D. Harman, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 337–344.

es necesario utilizar cantidades estequiométricas del complejo, lo que dada la toxicidad asociada al osmio y su elevado precio, hace necesario el desarrollo de nuevos sistemas alternativos para llevar a cabo estas transformaciones.

Como alternativa se han desarrollado complejos  $\eta^2$  con arenos que presentan una reactividad similar al  $[\text{Os}(\text{NH}_3)_5]^{+2}$ . En este contexto, Harman y colaboradores desarrollaron una segunda generación de complejos metálicos de Re(I), Mo(0) y W(0),<sup>7c</sup> mediante la formación de complejos tipo  $\text{TpM}(\text{ácido-}\pi)(\text{L})(\eta^2\text{-naftaleno})$ .<sup>56</sup> Estos complejos se coordinan al sistema aromático a través de dos carbonos, haciendo al areno más reactivo frente a adiciones electrófilas y cicloadiciones. El empleo de estos nuevos complejos ha permitido acceder a sistemas policíclicos con elevada regioselectividad e incluso enantioselectividad a partir de precursores aromáticos sencillos (**Esquema 31**).<sup>57</sup>



**Esquema 31.** Desaromatización mediada por complejos  $\eta^2$  de renio.

Adicionalmente, mediante la coordinación de arenos con este tipo de complejos metálicos se ha conseguido el acceso a compuestos bicíclicos<sup>58</sup> y policíclicos<sup>59</sup> estructuralmente complejos mediante reacciones de cicloadición de Diels-Alder en condiciones suaves (**Esquema 32**).

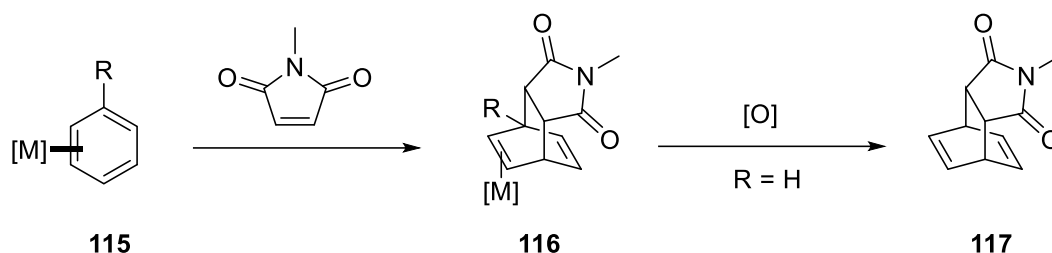
<sup>7c</sup>J. M. Keane, W. D. Harman, *Organometallics* **2005**, *24*, 1786–1798.

<sup>56</sup> Tp = hidrottris(pirazolil)borato, M = Re(I), Mo(0) o W(0), ácido- $\pi$  = CO o  $\text{NO}^+$  y L = ligando variable.

<sup>57</sup> F. Ding, M. T. Valahovic, J. M. Keane, M. R. Anstey, M. Sabat, C. O. Trindle, W. D. Harman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2257–2267.

<sup>58</sup> M. D. Chordia, P. L. Smith, S. H. Meiere, M. Sabat, W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10756–10757.

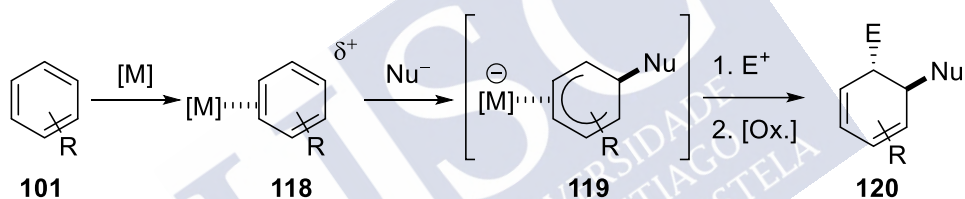
<sup>59</sup> L. Strausberg, M. Li, D. P. Harrison, W. H. Myers, M. Sabat, W. D. Harman, *Organometallics* **2013**, *32*, 915–925.



**Esquema 32.** Síntesis de biciclooctenos [2.2.2] funcionalizados.

#### 1.1.4.1. Complejos $\eta^6$

Como se ha comentado anteriormente, en este tipo de complejos el metal retira carga de la nube  $\pi$  del anillo aromático, por lo que éste se vuelve susceptible a ataques nucleófilos. Así, el complejo metal-areno reacciona con nucleófilos dando lugar a aniones ciclohexadiénicos estabilizados por resonancia, que a continuación pueden reaccionar con un electrófilo para dar ciclohexadienos *trans*-1,2-difuncionalizados, tras la descomplejación oxidante del metal (**Esquema 33**).<sup>60</sup>



**Esquema 33.** Desaromatización mediante complejos  $\eta^6$ .

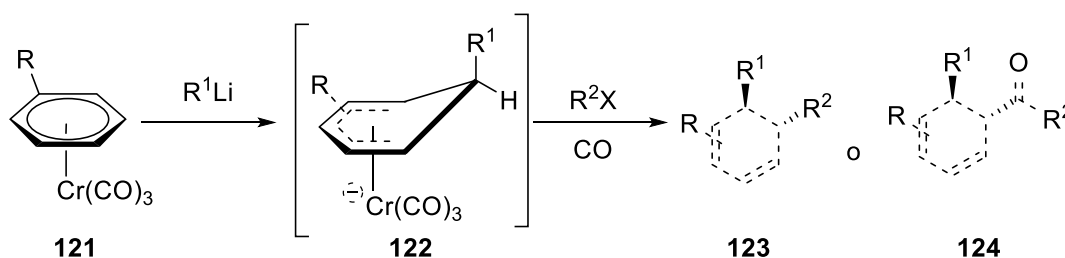
Desde la década de 1980 los complejos  $\eta^6$  más estudiados han sido los  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  y  $\text{Mn}(\text{CO})_3^+$ .<sup>61</sup> Sin embargo, otros complejos análogos, como  $\text{FeCp}^+$  y  $\text{RuCp}^+$ , se han usado con éxito en reacciones de sustitución aromática pero han tenido escasa aplicación en química de desaromatizaciones.

Las adiciones nucleófilas sobre complejos  $(\eta^6\text{-areno})\text{Cr}(\text{CO})_3$  presentan ventajas debido a las condiciones suaves de reacción y a la elevada regioselectividad que se obtiene con arenos sustituidos como se puede observar en el **Esquema 34**. Después del ataque nucleófilo sobre el complejo  $(\eta^6\text{-areno})\text{Cr}(\text{CO})_3$  **121** se puede producir la adición de un electrófilo al intermedio aniónico **122** dando lugar a un ciclohexadieno

<sup>60</sup> W. C. Wertjes, E. H. Southgate, D. Sarlah, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7996–8017.

<sup>61</sup> [a] M. F. Semmelhack, *Transition Metal Arene Complexes: Nucleophilic Addition*. En: *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel (Ed.), Pergamon Press: Oxford, **1995**; Vol. 12, 979-1015. [b] S. G. Davies, T. D. McCarthy, *Transition Metal Arene Complexes: Side-chain Activation and Control of Stereochemistry*. En: *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel (Ed.), Pergamon Press: Oxford, **1995**; Vol. 12, 1039-1070.

disustituido *trans* (**123**). En función del electrófilo y los sustituyentes presentes en el areno, la eliminación del metal puede estar precedida por una inserción de CO dando lugar a las cetonas **124** (Esquema 34).<sup>62</sup>

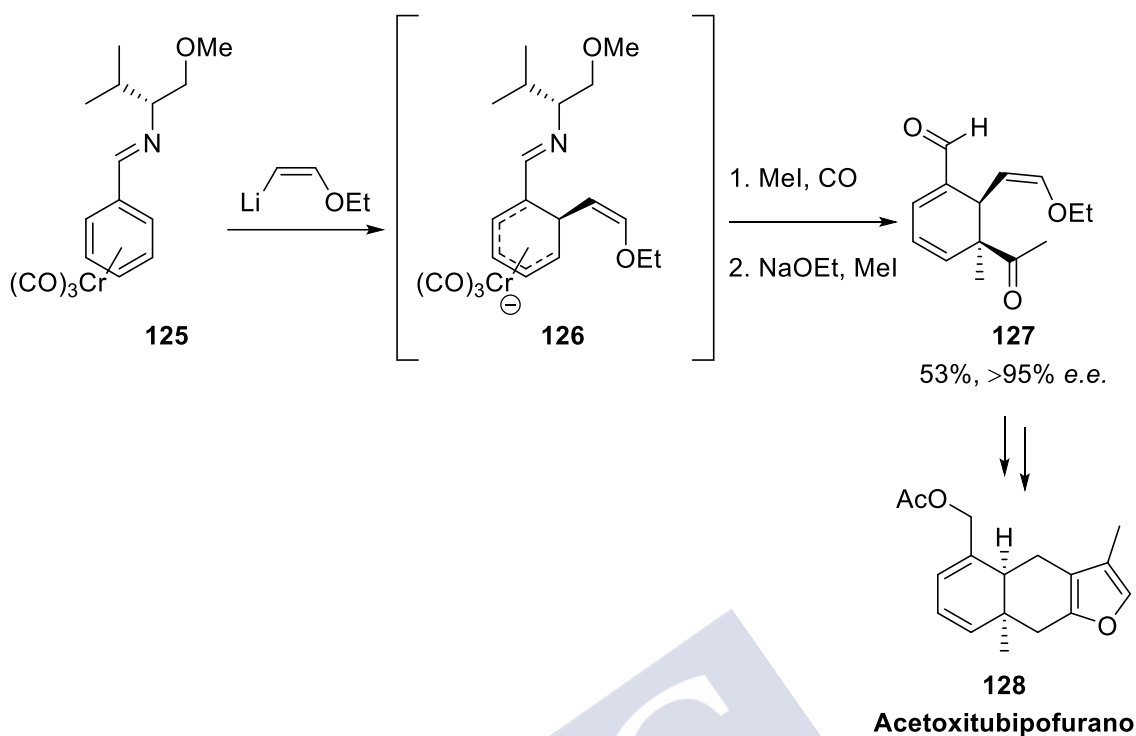


Esquema 34. Desaromatización de complejos ( $\eta^6$ -areno)  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ .

En aquellos casos en los que se obtienen cetonas, la química de los enolatos formados permite la introducción de un tercer sustituyente. En este sentido, Kündig y colaboradores han conseguido la adición nucleófila diastereoselectiva de nucleófilos a complejos de ( $\eta^6$ -areno) $\text{Cr}(\text{CO})_3$  empleando auxiliares quirales y formando un centro cuaternario mediante la alquilación en  $\alpha$  al carbonilo, después de la descomplejación del metal. De esta forma, los autores consiguieron completar la síntesis asimétrica de acetoxitubipofurano (Esquema 35).<sup>63</sup>

<sup>62</sup> E. P. Kündig, A. Bellido, K. P. Kaliappan, A. R. Pape, S. Radix, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 342–351.

<sup>63</sup> E. P. Kündig, R. Cannas, M. Laxmisha, L. Ronggang, S. Tchertchian, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5642–5643.



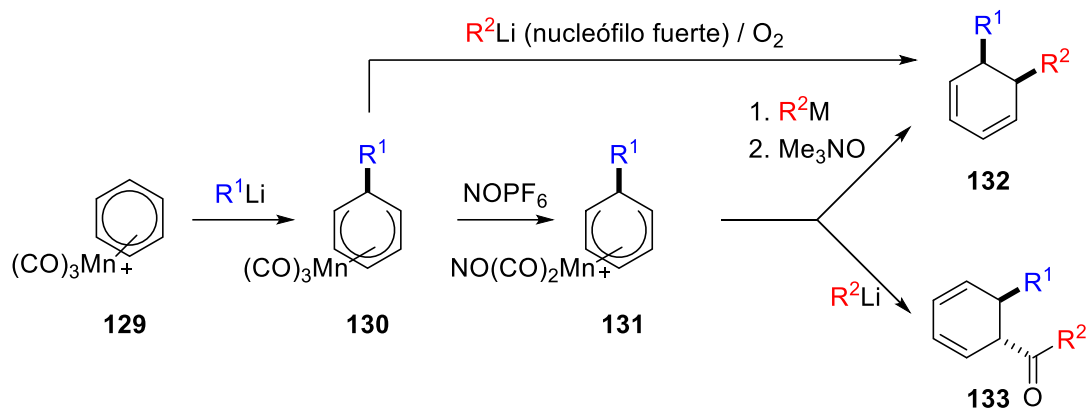
**Esquema 35.** Síntesis de acetoxitubipofurano mediada por ( $\eta^6$ -areno)  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ .

Los complejos de  $\text{Mn}(\text{CO})_3^+$  poseen un carácter más electrófilo que los complejos análogos de cromo, por lo que es mayor el rango de nucleófilos que puede utilizarse con ellos, sin embargo la adición de un nucleófilo seguida de la descomplejación del metal lleva a la rearomatización del sistema en la mayoría de los casos.<sup>64</sup> La metodología empleada para obtener productos desaromatizados consiste en el tratamiento secuencial con dos nucleófilos. De forma general, la primera adición del nucleófilo (hidruros o carbaniones) ocurre por la cara opuesta al metal, formando un complejo neutro y estable (**130**) que puede reaccionar con otro nucleófilo (**Esquema 36**).<sup>7a</sup> La adición del segundo nucleófilo puede proceder por dos vías diferentes de acuerdo a la naturaleza del nucleófilo empleado. Si se emplea un nucleófilo fuerte,<sup>65</sup> este reacciona directamente con el intermedio **130** en un segundo ataque por la cara opuesta al metal, dando lugar a la formación de ciclohexadienos *cis* disustituidos de tipo **132**.

<sup>64</sup> [a] Y. K. Chung, P. G. Williard, D. A. Sweigart, *Organometallics* **1982**, *1*, 1053–1056. [b] M. Brookhart, A. Lukács, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4161–4166.

<sup>7a</sup> A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917–2940.

<sup>65</sup> B. C. Roell, K. F. McDaniel, W. S. Vaughan, T. S. Macy, *Organometallics* **1993**, *12*, 224–228.



**Esquema 36.** Doble adición nucleófila sobre complejos  $(\eta^6\text{-areno})\text{Mn}(\text{CO})_3^+$ .

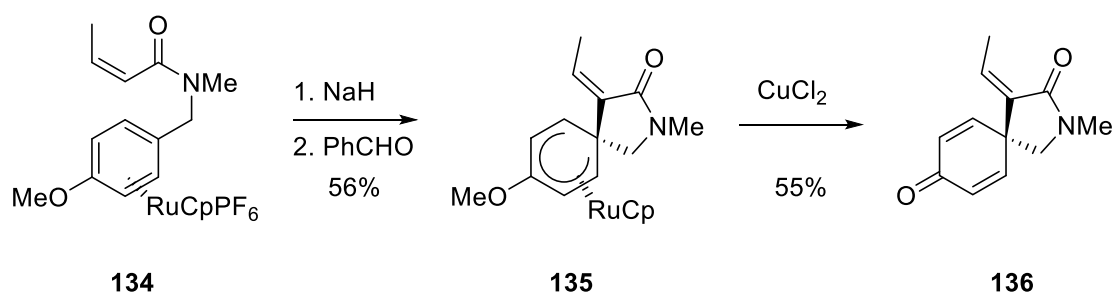
La segunda vía de reacción implica la activación del complejo metálico tras la primera adición nucleófila, mediante el reemplazo de un ligando CO por  $\text{NO}^+$  (por tratamiento con  $\text{NOPF}_6$ ), generando una especie catiónica más reactiva (**131**) (**Esquema 36**).<sup>66</sup> Esta especie catiónica puede reaccionar por dos vías diferentes dependiendo de la naturaleza del nucleófilo empleado; así, cuando se utilizan nucleófilos más blandos, como reactivos de Grignard, el ataque se produce por la cara opuesta al metal dando lugar a ciclohexadienos *cis* del tipo **132**, mientras que cuando se emplean nucleófilos más duros, como organolíticos, se produce el ataque sobre un ligando CO del metal seguido una eliminación reductora, dando lugar a ciclohexadienos *trans* que incorporan un grupo carbonilo (**133**). De forma general, la estereoquímica del producto desaromatizado dependerá del nucleófilo empleado, así se obtendrá un ciclohexadieno *cis* con nucleófilos blandos o *trans* con nucleófilos duros.<sup>67</sup>

Aunque los complejos más estudiados son aquellos basados en cromo y manganeso, más recientemente se han utilizado complejos de  $(\eta^6\text{-areno})\text{RuCp}^+$  en desaromatizaciones. En este contexto Pigge y colaboradores han sintetizado espirolactamas estereoselectivamente a partir de complejos de rutenio con buenos rendimientos (**Esquema 37**).<sup>68</sup>

<sup>66</sup> R. D. Pike, D. A. Sweigart, *Synlett* **1990**, 565–571.

<sup>67</sup> S. Woodward, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1017–1050.

<sup>68</sup> F. C. Pigge, R. Dhanya, D. C. Swenson, *Organometallics* **2009**, *28*, 3869–3875.

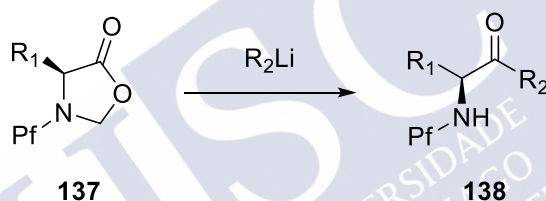


Esquema 37. Desaromatización mediada por complejos ( $\eta^6$ -areno) $\text{RuCp}^+$ .

## 1.2. Desaromatizaciones desarrolladas en el grupo de investigación.

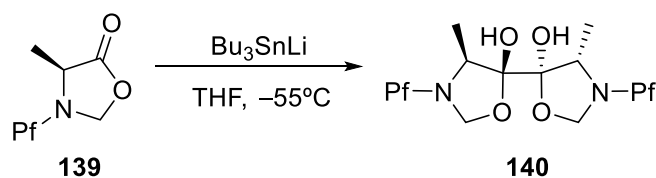
### 1.2.1. Reagrupamiento estanna-Brook

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método de síntesis enantioespecífica de  $\alpha$ -aminocetonas basado en la adición de reactivos organolíticos a oxazolidinonas (Esquema 38).<sup>69</sup>



Esquema 38. Síntesis enantioespecífica de  $\alpha$ -aminocetonas desarrollada en el grupo.

A continuación, con el propósito de hacer extensiva la metodología para sintetizar sustratos análogos como  $\alpha$ -amino-acilestannanos, se estudió la adición de reactivos de trialquilestannil-litio a la oxazolidinona derivada de la L-alanina. En lugar de obtener el producto estannilado esperado, se observó la formación de un nuevo producto que se identificó como el dímero **140** (Esquema 39).

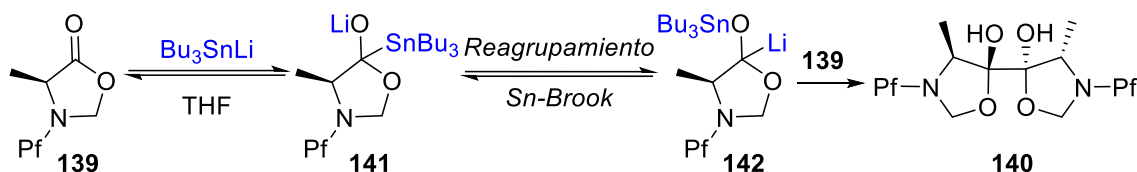


Esquema 39. Dímero derivado de la oxazolidinona **139**.

El mecanismo propuesto para explicar este resultado se muestra en el Esquema 40. Tras la adición del nucleófilo de estaño al carbono carboxílico se produce un

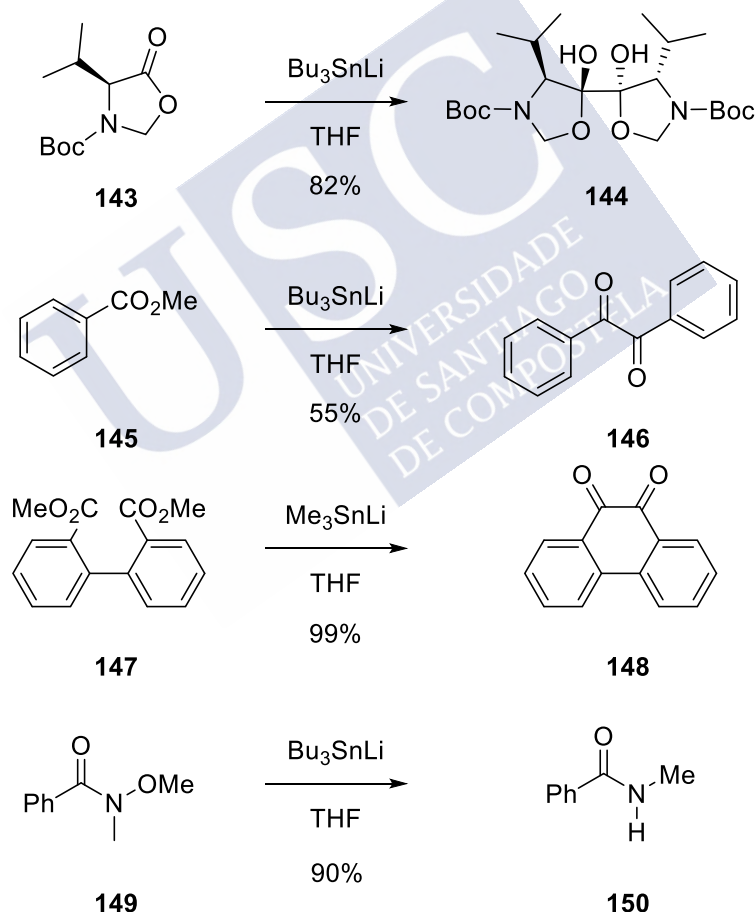
<sup>69</sup> M. R. Paleo, M. I. Calaza, F. J. Sardina, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6862–6869.

reagrupamiento estaño-litio, análogo al reagrupamiento de Brook<sup>70</sup> entre el silicio y el litio, por lo que denominamos este proceso reagrupamiento estanna-Brook.



**Esquema 40.** Mecanismo propuesto para la formación de dímeros de oxazolidinonas.

Cuando se amplió este estudio usando como sustratos otras oxazolidinonas sustituidas y derivados de ácidos carboxílicos aromáticos (ésteres y amidas) se obtuvieron los correspondientes productos de dimerización intra- e intermolecular (**Esquema 41**).<sup>71</sup>

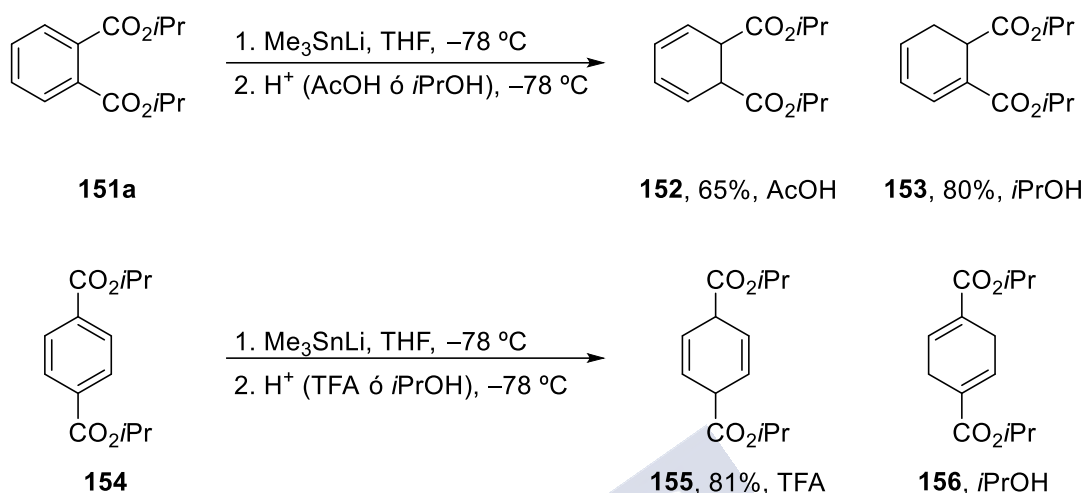


**Esquema 41.** Reacción de derivados de ácidos carboxílicos con reactivos de estaño.

<sup>70</sup> A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77–84.

<sup>71</sup> M. R. Paleo, M. I. Calaza, P. Graña, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061–1063.

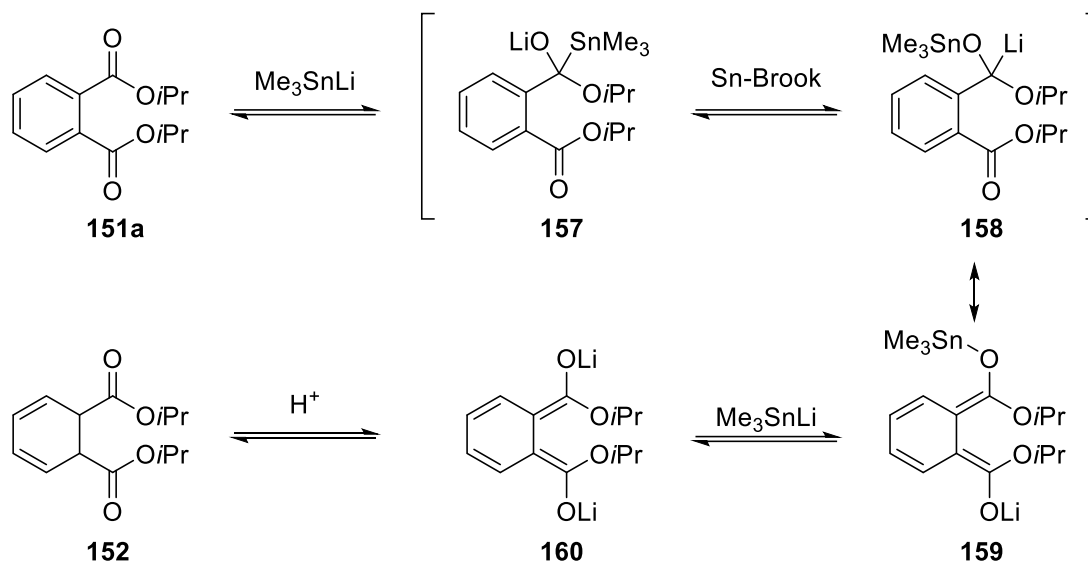
Sin embargo, cuando esta metodología se aplicó a diésteres aromáticos de tipo ftalato y tereftalato se observó que la reacción de estos frente a  $\text{Me}_3\text{SnLi}$  conducía a la formación de los derivados desaromatizados (**Esquema 42**).<sup>72</sup>



**Esquema 42.** Reacción de ftalato y tereftalato de diisoprilo con  $\text{Me}_3\text{SnLi}$ .

El mecanismo propuesto para esta transformación se muestra en el **Esquema 43**. La adición del organoestannano a uno de los grupos carbonílicos conduce a la formación de un alcóxido estannilado, que experimenta un reagrupamiento estanna-Brook para dar lugar al carbanión correspondiente, que se equilibra para formar el enolato (más estable). La adición de un segundo equivalente de  $\text{Me}_3\text{SnLi}$  al intermedio **159**, genera un *bis*-enolato de litio en el medio de reacción que, en una etapa final de protonación (cinética o termodinámica) o de alquilación, da lugar a los productos ciclohexadiénicos observados (**Esquema 43**).

<sup>72</sup> P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951–954.



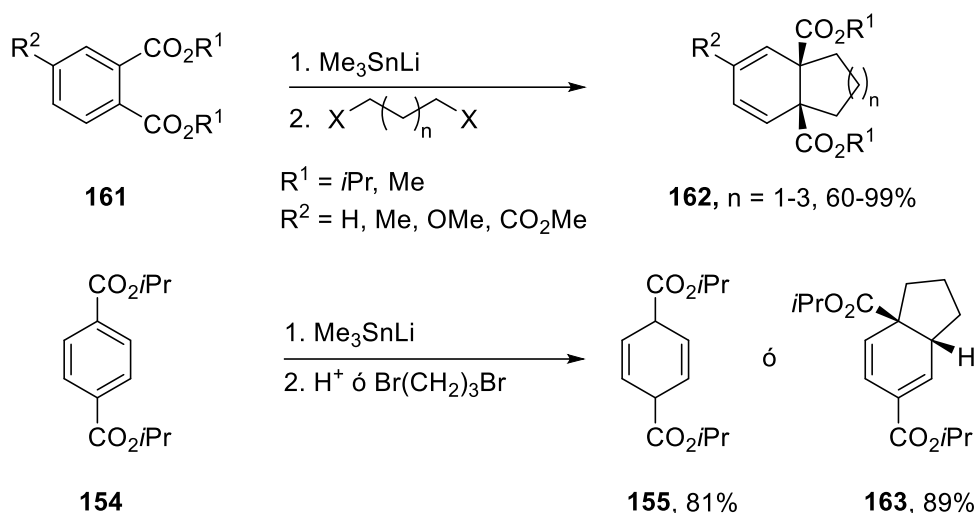
**Esquema 43.** Propuesta mecanística para la formación de *bis*-enolatos mediante reagrupamiento estanna-Brook.

La existencia del *bis*-enolato **160** intermedio se demostró mediante experimentos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ . De este modo, cuando se analizó el espectro de una mezcla de MeLi (250 mol%) con  $\text{Me}_3\text{Sn}_2$  (250 mol%) tratada con ftalato de diisopropilo en THF-*ds* a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se pudo observar la desaparición de las señales del ftalato de partida, así como la aparición de nuevas señales consistentes con la estructura propuesta para el *bis*-enolato intermedio **160**.<sup>73</sup>

Dado que era posible generar *bis*-enolatos con gran facilidad mediante reagrupamiento estanna-Brook, se profundizó en el estudio de generación y reactividad de estas especies, aplicando esta metodología a diferentes diésteres aromáticos. De esta forma, los diésteres derivados de ftalatos y tereftalatos permitieron la obtención de sistemas bicíclicos con buenos rendimientos tras tratamiento de los *bis*-enolatos intermedios con diferentes *bis*-electrófilos (**Esquema 44**).<sup>72</sup>

<sup>73</sup> P. Monje Fernández *Estabilidad relativa de compuestos organolíticos polifuncionalizados y aplicaciones sintéticas del reagrupamiento estanna-Brook*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2006.

<sup>72</sup> P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951–954.

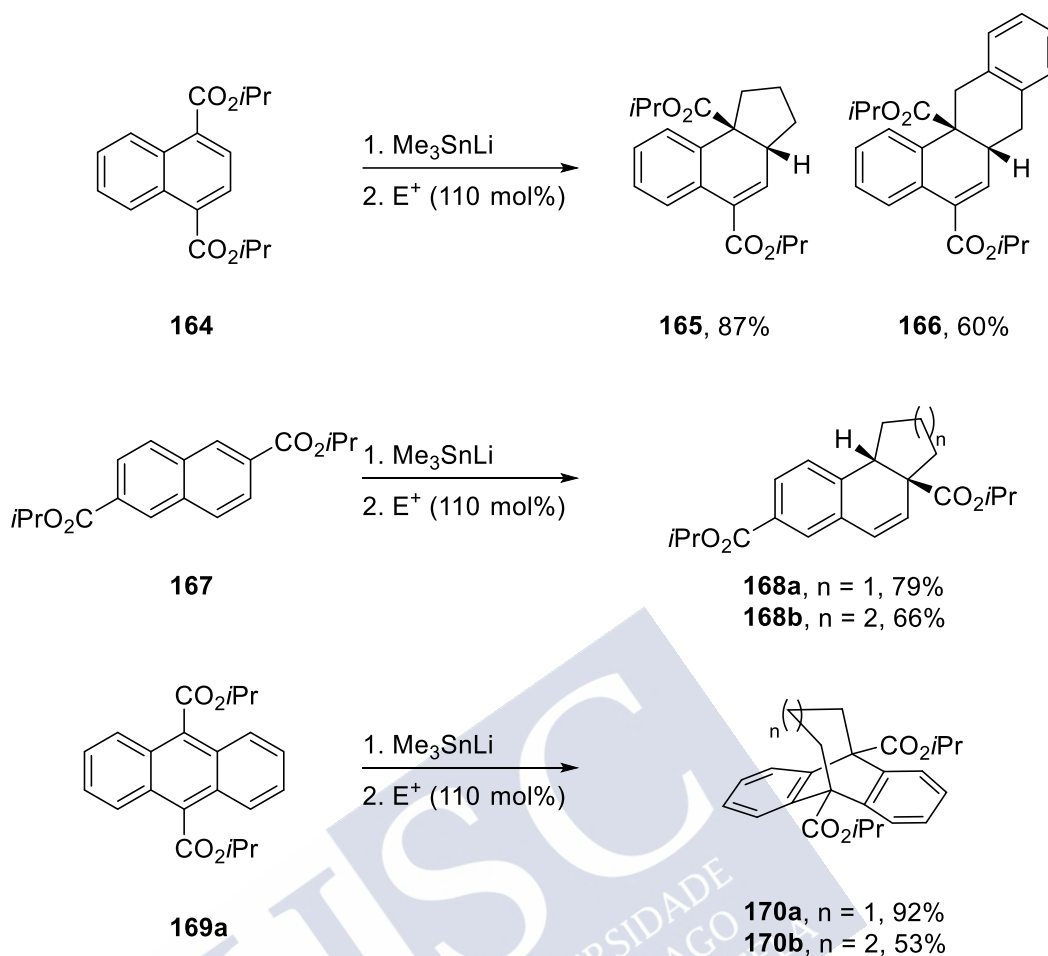


**Esquema 44.** Reactividad de diésteres aromáticos mediante reagrupamiento estanna-Brook.

De forma análoga, se extendió el estudio de esta reacción a diésteres derivados de naftaleno y antraceno. Se observó que el tratamiento de diésteres derivados de naftaleno con dos equivalentes de  $\text{Me}_3\text{SnLi}$  conducía a la formación de los biciclos fusionados derivados de una desaromatización-ciclación mediada por el reagrupamiento estanna-Brook cuando los diésteres se encontraban en posiciones relativas 1,4 o 2,6.<sup>74</sup> Del mismo modo, el uso del derivado antracénico **169a** condujo a la obtención de los biciclos puente **170** (Esquema 45).<sup>75</sup>

<sup>74</sup> J. Pérez-Vázquez, A. X. Veiga, G. Prado, F. J. Sardina, M. R. Paleo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975–987.

<sup>75</sup> A. X. Veiga Corral *Química de bis-enolatos de ésteres derivados de ácidos carboxílicos aromáticos: preparación y aplicaciones sintéticas*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2010.



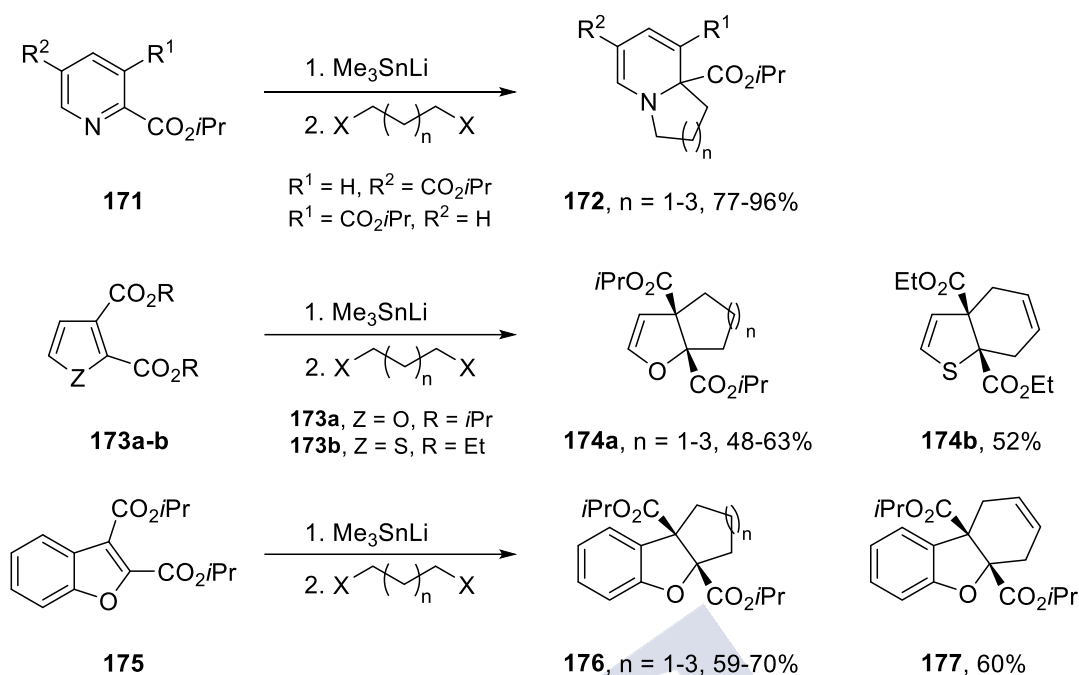
**Esquema 45.** Reactividad de diésteres naftalénicos y antracénicos frente a dihaloalcanos.

También fue posible extender el estudio a diésteres heteroaromáticos derivados de piridina,<sup>72</sup> tiofeno, furano y benzofurano.<sup>74,76</sup> De este modo, fue posible sintetizar sistemas bi- y tricíclicos heteroaromáticos mediante un proceso de desaromatización-anelación inducido por el reagrupamiento estanna-Brook (**Esquema 46**).

<sup>72</sup> P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951–954.

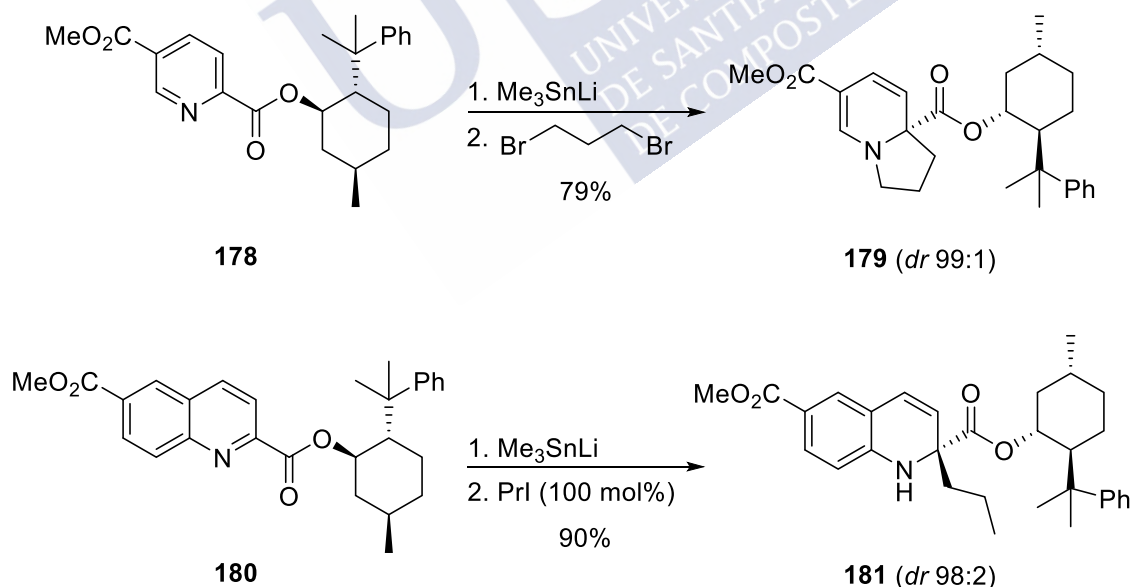
<sup>76</sup> J. Pérez Vázquez *Reacciones de ciclación y macrociclación de bis-enolatos. Síntesis de sistemas bicíclicos [n.2.2]*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2012.

<sup>74</sup> J. Pérez-Vázquez, A. X. Veiga, G. Prado, F. J. Sardina, M. R. Paleo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975–987.



**Esquema 46.** Reactividad de diésteres heteroaromáticos mediante reagrupamiento estanna-Brook.

Hay que destacar que fue posible desarrollar una variante altamente diastereoselectiva de esta reacción con heterociclos nitrogenados, mediante el empleo del auxiliar quiral (–)-8-fenilmentol con buenos rendimientos (**Esquema 47**).<sup>74,77</sup>

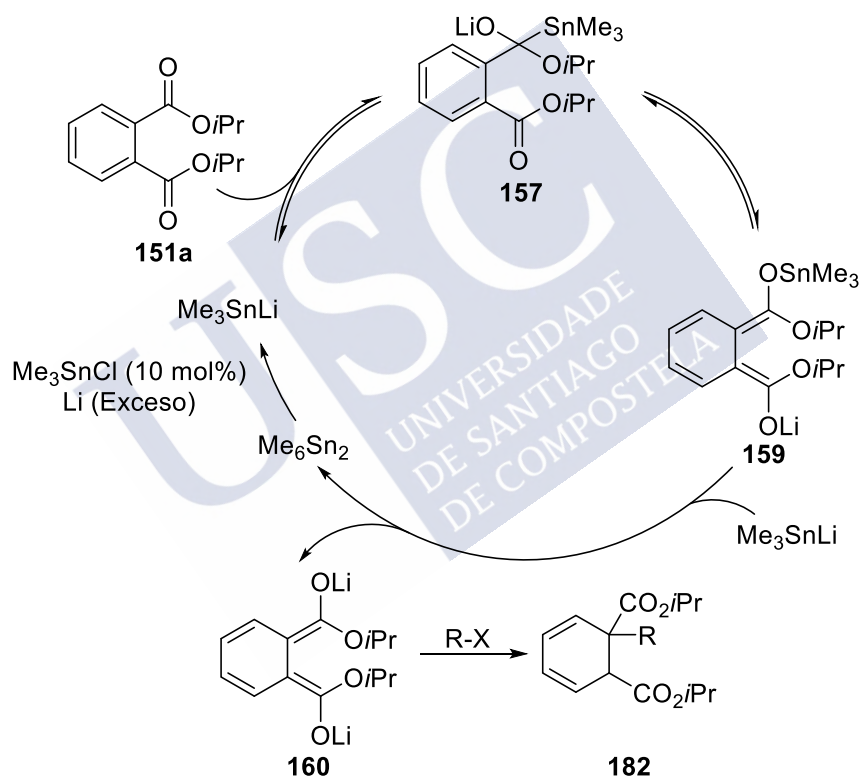


**Esquema 47.** Variante diastereoselectiva del reagrupamiento estanna-Brook.

<sup>77</sup> G. Prado Novo *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2014.

<sup>74</sup> J. Pérez-Vázquez, A. X. Veiga, G. Prado, F. J. Sardina, M. R. Paleo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975–987.

A pesar de que el reagrupamiento estanna-Brook se ha mostrado como un método de generación de *bis*-enolatos muy eficiente y versátil, la elevada toxicidad y el alto precio de los reactivos de estaño empleados indujo a investigar la posibilidad de reducir las cantidades de estaño usadas. Utilizando como base los estudios de Soloski<sup>78</sup>, en los que se generan compuestos de trimetilestannil-litio por tratamiento de  $\text{Me}_3\text{SnCl}$  con litio metálico, se desarrolló un nuevo procedimiento para generar *bis*-enolatos mediante reagrupamiento estanna-Brook con cantidades subestequiométricas de estaño y litio como metal reductor. De acuerdo con el mecanismo planteado para la generación de *bis*-enolatos mediante este procedimiento, se obtendría un equivalente de  $\text{Me}_3\text{Sn}_6$  por cada equivalente de *bis*-enolato formado, de forma que se podría regenerar en el medio de reacción la especie litiada (**Esquema 48**).

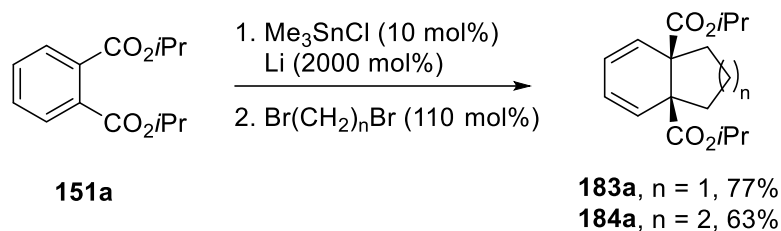


**Esquema 48.** Propuesta mecanística para la generación de *bis*-enolatos con cantidades subestequiométricas de estaño.

Con esta idea en mente, se trató ftalato de diisopropilo **151** con una mezcla previamente preparada de  $\text{Me}_3\text{SnCl}$  (10 mol%) y litio (2000 mol%) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , pudiéndose generar el *bis*-enolato, que posteriormente fue atrapado con diferentes *bis*-electrófilos para formar biciclos con buenos rendimientos (**Esquema 49**). Lamentablemente, el proceso de estanna-Brook subestequiométrico no pudo ser aplicado a otros sustratos

<sup>78</sup> C. Tamborski, F. E. Ford, E. J. Soloski, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 181–184.

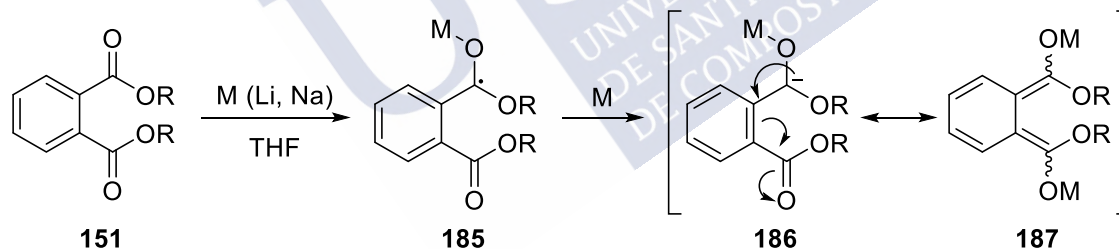
análogos, como tereftalatos o naftalenos, recuperándose en todos los casos el diéster aromático de partida sin reaccionar.<sup>75</sup>



**Esquema 49.** Síntesis de biciclos fusionados con cantidades catalíticas de estaño.

### 1.2.1. Desaromatizaciones mediadas por metales alcalinos.

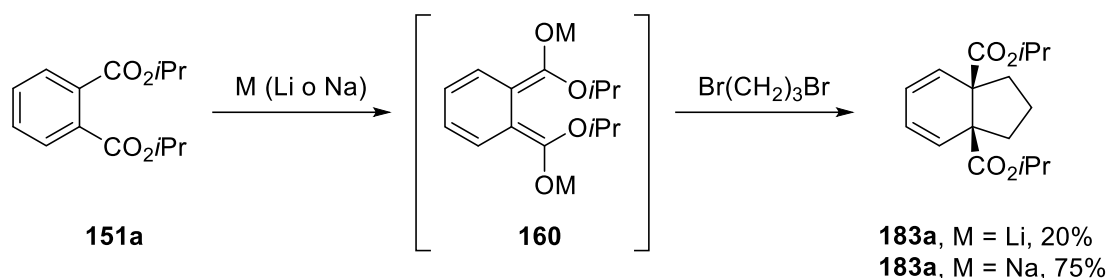
Como se ha comentado anteriormente, la elevada toxicidad de los reactivos de estaño hace que sea necesario desarrollar metodologías alternativas que permitan acceder a los mismos tipos intermedios de reacción dianiónicos (*bis-enolatos* derivados de diésteres aromáticos) sin necesidad de usar compuestos estannilados. Dado que los diésteres estudiados son especies muy pobres en electrones, debería ser posible obtener los mismos *bis-enolatos* derivados por tratamiento de los diésteres con metales alcalinos, en un proceso análogo a la reducción de Birch, a través de la adición de dos electrones al anillo aromático, pero sin utilizar  $\text{NH}_3$  como disolvente (**Esquema 50**).



**Esquema 50.** Generación de *bis-enolatos* a partir de diésteres aromáticos y metales reductores.

Con el propósito de estudiar esta posibilidad, se trató ftalato de diisopropilo con litio o sodio (2000 mol%) en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de 1,3-dibromopropano, observándose la formación del biciclo buscado en ambos casos pero con rendimientos muy dispares, puesto que el sodio demostró ser mucho más eficiente que el litio para llevar a cabo este proceso (**Esquema 51**).

<sup>75</sup> A. X. Veiga Corral *Química de bis-enolatos de ésteres derivados de ácidos carboxílicos aromáticos: preparación y aplicaciones sintéticas*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2010.



Esquema 51. Síntesis del biciclo **183a** con metales alcalinos.

Con estos resultados en mano, el estudio se amplió tratando el *bis*-enolato intermedio **160** con diferentes *bis*-electrófilos para formar biciclos de mayor tamaño (**Figura 3**).<sup>79</sup>

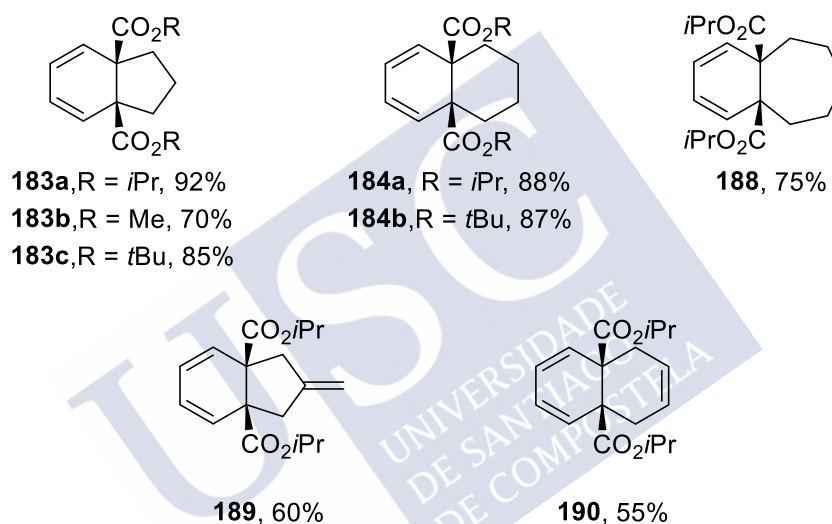


Figura 3. Obtención de diferentes biciclos a partir de ftalatos con Na.

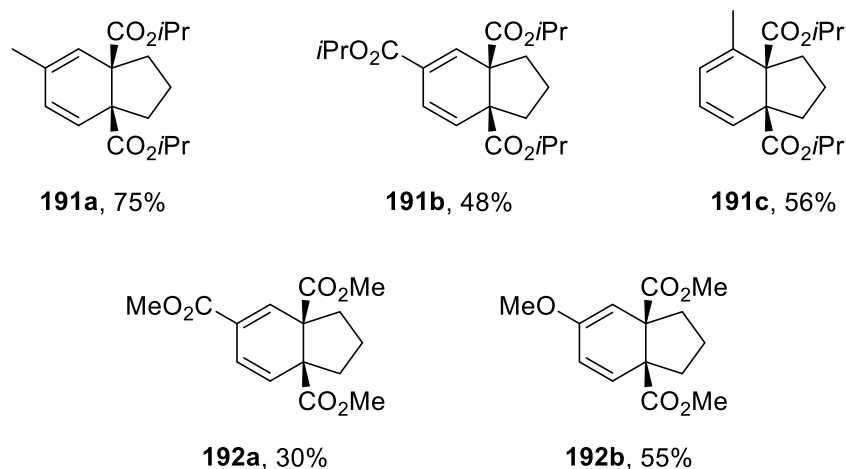
La reacción tolera la presencia de sustituyentes en el anillo aromático, pero a costa de una reducción considerable en la velocidad de reacción, por lo que se decidió evaluar la adición de un transferidor de electrones<sup>80,46</sup> que facilitase el proceso de formación del *bis*-enolato. De este modo, el tratamiento de los diferentes ftalatos sustituidos con Na y naftaleno condujo a la formación de los *bis*-enolatos buscados, que

<sup>79</sup> G. Prado, A. X. Veiga, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054–2057.

<sup>80</sup> T. J. Donohoe, H. O. Sintim, L. Sisangia, K. W. Ace, P. M. Guyo, A. Cowley, J. D. Harling, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4227–4238.

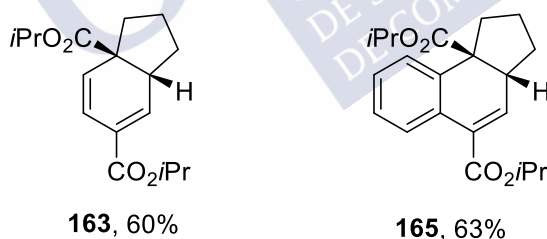
<sup>46</sup> T. J. Donohoe, D. J. Johnson, L. H. Mace, R. E. Thomas, J. Y. K. Chiu, J. S. Rodrigues, R. G. Compton, C. E. Banks, P. Tomcik, M. J. Bamford, O. Ichihara, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071–1084.

podieron ser atrapados con diferentes *bis*-electrófilos para formar los correspondientes bicíclicos fusionados (**Figura 4**).<sup>77,79</sup>



**Figura 4.** Bicíclicos sintetizados a partir ftalatos sustituidos con Na/Naft.

Estas condiciones se aplicaron también a sistemas aromáticos con los diésteres en posiciones *para*. Curiosamente, se observó que para estos sistemas se obtenían mejores resultados cuando se empleaba como metal reductor litio en lugar de sodio. De este modo, cuando se trataron diferentes *p*-diésteres aromáticos con mezclas de litio (2000 mol%) y naftaleno (220 mol%) se logró la obtención de sistemas dialquilados a partir de tereftalatos y diésteres derivados de naftalenos (**Figura 5**).<sup>81</sup>



**Figura 5.** Síntesis de sistemas bicíclicos mediante uso de Li/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>.

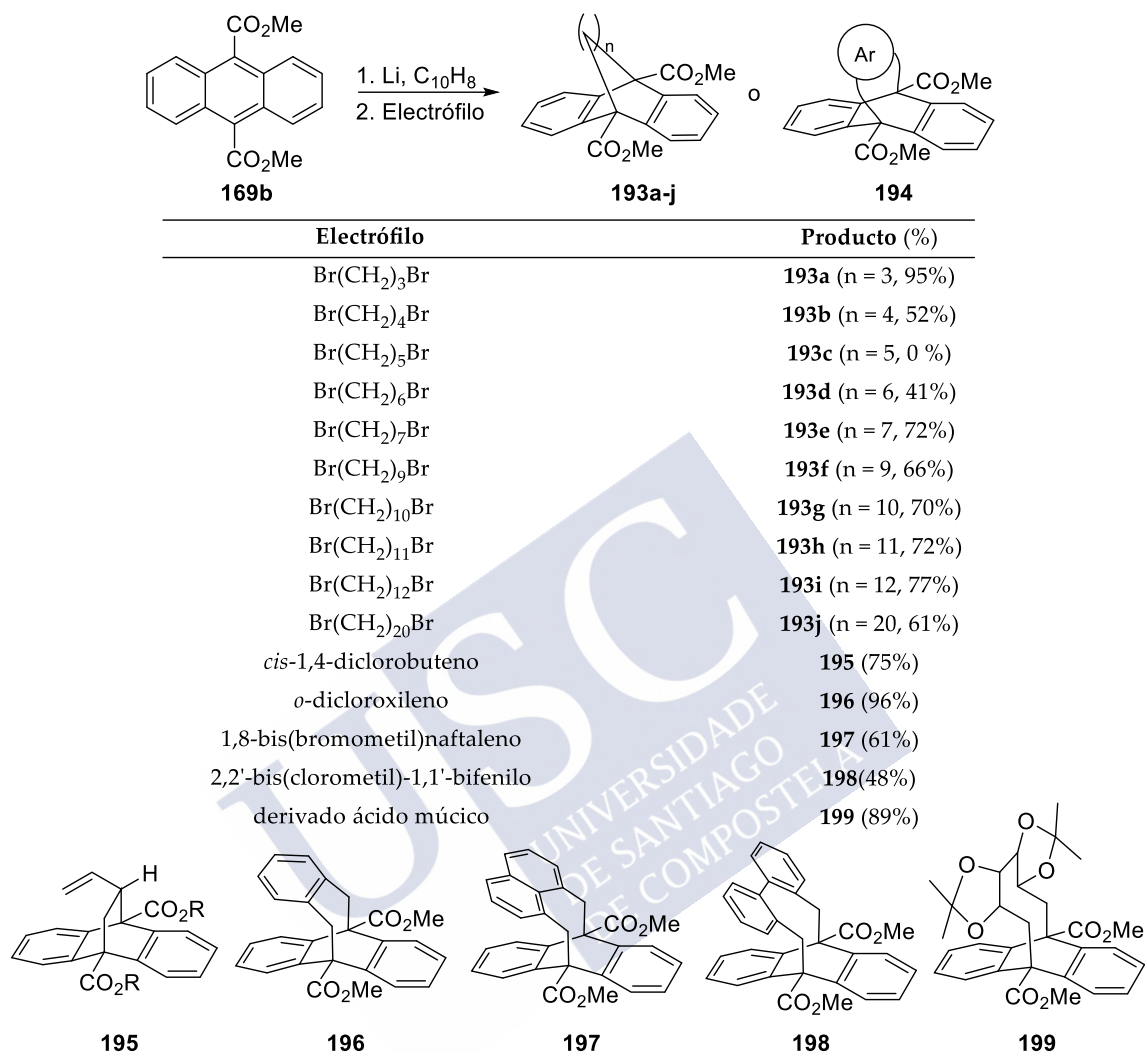
El proceso de desaromatización-alkilación sobre el 9,10-antraceno diéster **169b** permitió la síntesis de sistemas bicíclicos [n.2.2] con anillos de tamaño medio y grande (n = 2-20) con rendimientos de moderados a excelentes sin tener que recurrir a condiciones

<sup>77</sup> G. Prado Novo *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2014.

<sup>79</sup> G. Prado, A. X. Veiga, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054–2057

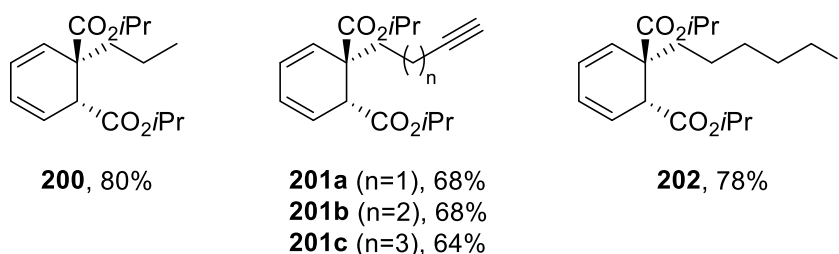
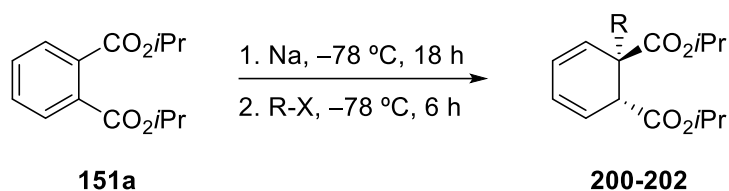
<sup>81</sup> R. Lobato, A. X. Veiga, J. Pérez-Vázquez, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4090–4093.

de alta dilución. La importancia de factores entrópicos en la ciclación se pone de manifiesto al facilitarse la misma mediante la incorporación de restricciones en la rotación de los enlaces de la cadena de los electrófilos empleados (**Esquema 52**).



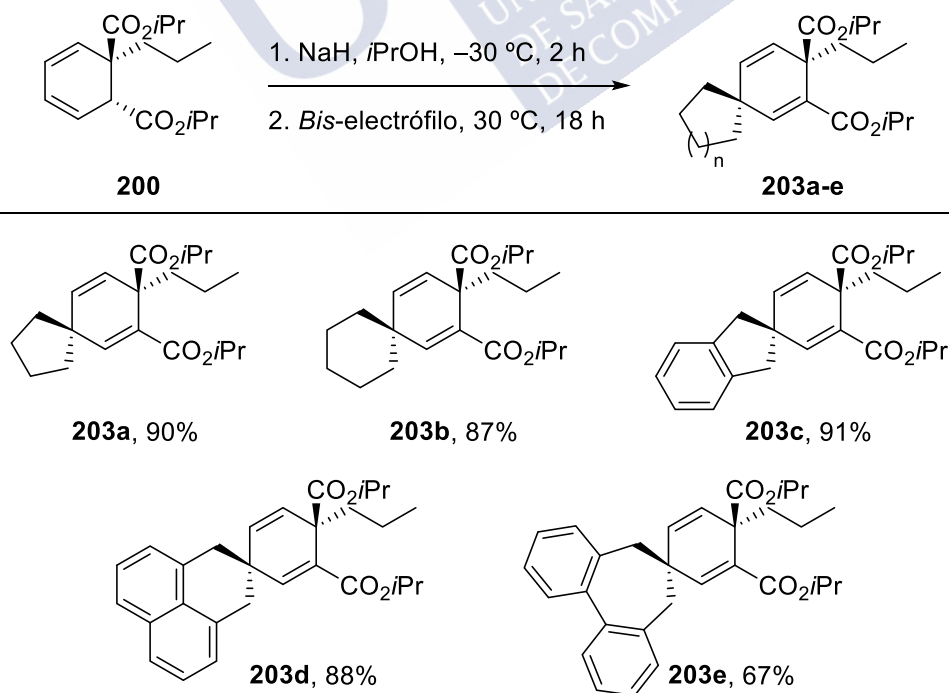
**Esquema 52.** Formación de biciclos [n.2.2] a partir de **169b**.

Una vez estudiado en profundidad el proceso de desaromatización-ciclación de diésteres aromáticos se amplió el estudio a procesos de monoalquilación. Aplicando las condiciones optimizadas previamente para el proceso de desaromatización-ciclación, se logró la monoalquilación regioselectiva y eficiente de ftalatos en la posición  $\alpha$  al enolato usando diferentes monoelectrófilos (**Esquema 53**). En todos los casos estudiados se observó la formación de un único diastereoisómero en los productos monoalquilados, que se identificó como el isómero con disposición *trans* de los grupos éster por difracción de rayos X.



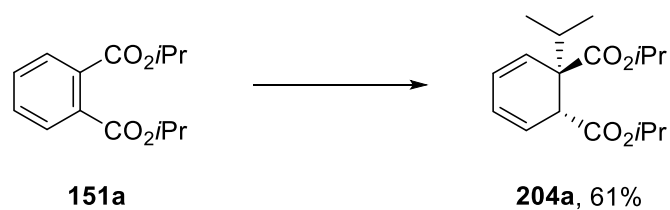
**Esquema 53.** Síntesis regioselectiva de dienos monoalquilados a partir de ftalato de diisopropilo.

Sintéticamente, la característica más interesante de este tipo de estructuras es que poseen un protón relativamente ácido, lo que en principio permitiría generar el enolato derivado mediante tratamiento con una base adecuada, e introducir a continuación otro electrófilo. De esta forma, empleando NaOiPr como base y usando diferentes *bis*-electrófilos, se consiguieron sintetizar con buenos rendimientos espirociclos de diferentes tamaños a partir del dieno alquilado **200** (**Esquema 54**).



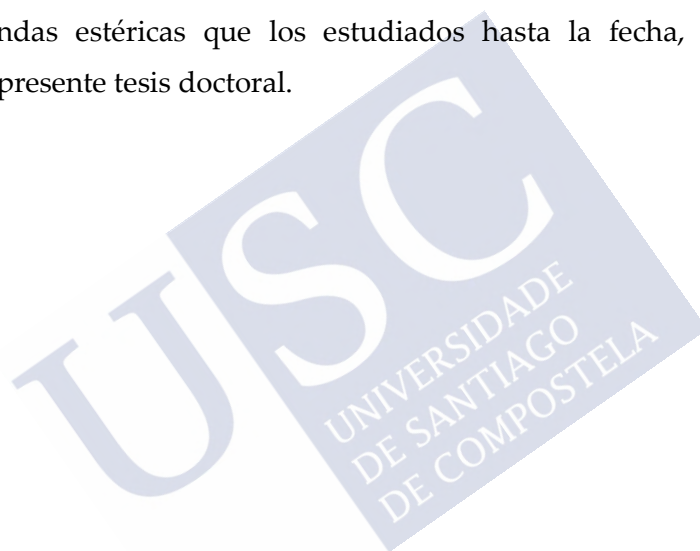
**Esquema 54.** Síntesis de espirociclos **203a-e**.

Buscando ampliar el rango de electrófilos estudiados, se estudió el proceso desaromatización-alquilación con un yoduro secundario, observando la formación del correspondiente producto de alquilación en la posición  $\alpha$  al enolato (**Esquema 55**).



**Esquema 55.** Reactividad de ftalato de diisopropilo frente a yoduro de isopropilo.

A la vista de este resultado nos planteamos ampliar los estudios realizados, abarcando reacciones de alquilación de *bis*-enolatos con electrófilos que presenten mayores demandas estéricas que los estudiados hasta la fecha, trabajo que se ha abordado en la presente tesis doctoral.







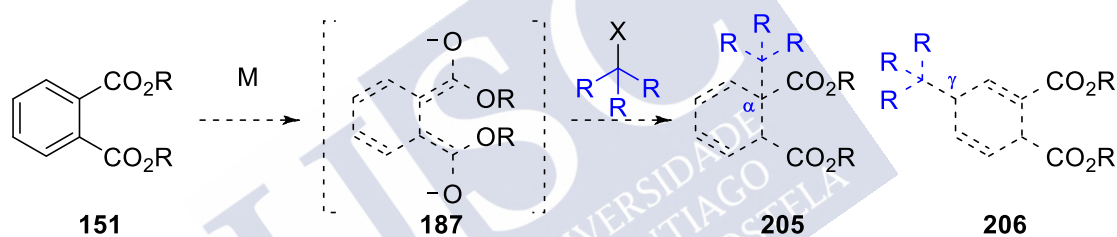
## **2. Objetivos**



## 2. Objetivos

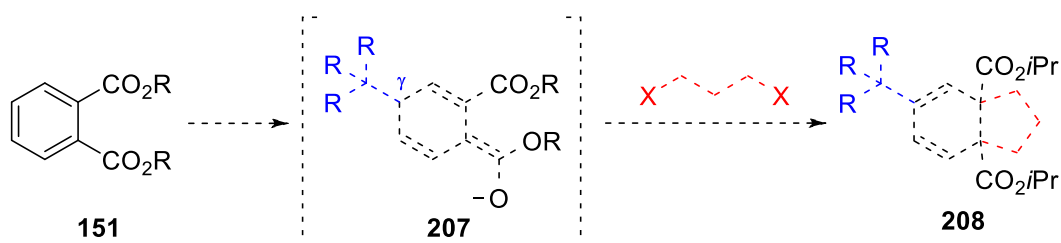
Nuestro grupo de investigación ha venido estudiando desde hace varios años los procesos de desaromatización de arenos que conducen a la formación de *bis*-enolatos y su posterior *mono*- y *dial*quilación para dar sistemas de mayor complejidad estructural. El objetivo general de esta tesis doctoral consiste en la investigación de la reactividad de *bis*-enolatos derivados de diésteres aromáticos frente a electrófilos que presenten mayor impedimento estérico que los electrófilos anteriormente estudiados en el grupo.

El primer punto de estudio de este trabajo consiste en evaluar las condiciones de reacción que permitan preparar de forma eficiente productos de monoalquilación del *bis*-enolato derivado de ftalato de diisopropilo **187** con electrófilos estéricamente muy impedidos. Además, se plantea estudiar la regioselectividad del proceso de alquilación ( $\alpha$  o  $\gamma$ ) y analizar los factores que influyan o determinen la regioselectividad del proceso (**Esquema 56**).



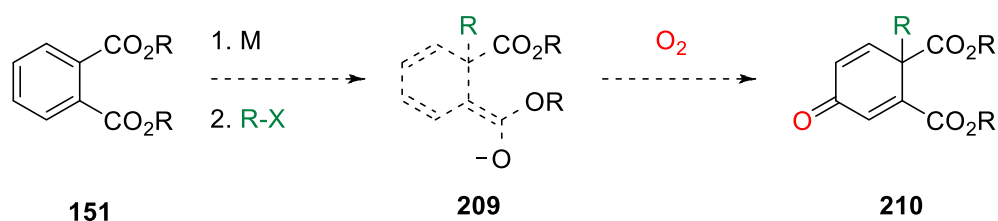
**Esquema 56.** Estudio de la regioselectividad de la alquilación del *bis*-enolato **187**.

Una vez optimizada una metodología que nos permita alquilar el *bis*-enolato **93** con electrófilos altamente impedidos, con el fin de aumentar el valor sintético de la metodología desarrollada, se investigará la posibilidad de sintetizar moléculas estructuralmente más complejas mediante alquilaciones sucesivas, a través de la formación de múltiples enlaces carbono-carbono en una única operación sintética, tal y como se propone en el **Esquema 57**.



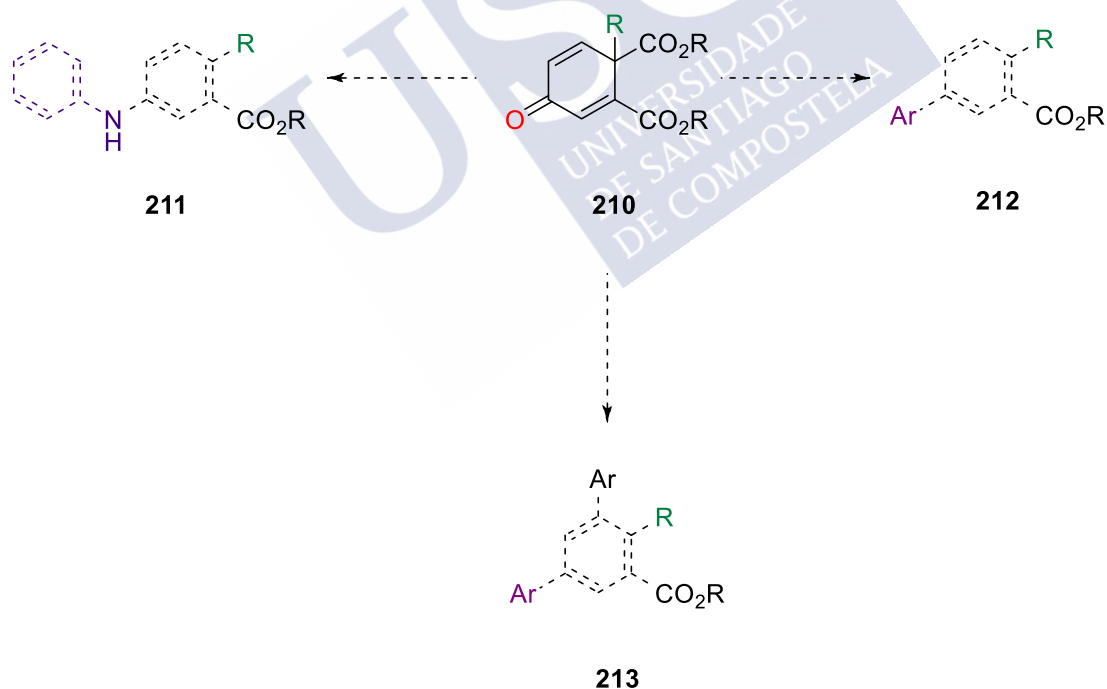
**Esquema 57.** Aproximación a la síntesis de sistemas bicíclicos.

Un segundo objetivo de esta tesis se centra en el estudio de síntesis y reactividad de ciclohexadienonas iniciado previamente en el grupo de investigación. Para ello se generarán enolatos del tipo **209** y se someterán a una posterior etapa de oxidación empleando oxígeno molecular como electrófilo (**Esquema 58**).



**Esquema 58.** Estudio de oxidación de enolatos tipo **209**.

Una vez optimizada la metodología que nos permita acceder a sistemas de tipo ciclohexadienona (**210**), se investigarán las diferentes posibilidades sintéticas que ofrecen esta familia de compuestos para acceder a estructuras de mayor valor sintético y complejidad estructural, de una forma eficiente y en pocas etapas sintéticas (**Esquema 59**).



**Esquema 59.** Estudio de reactividad de cetonas tipo **210**.



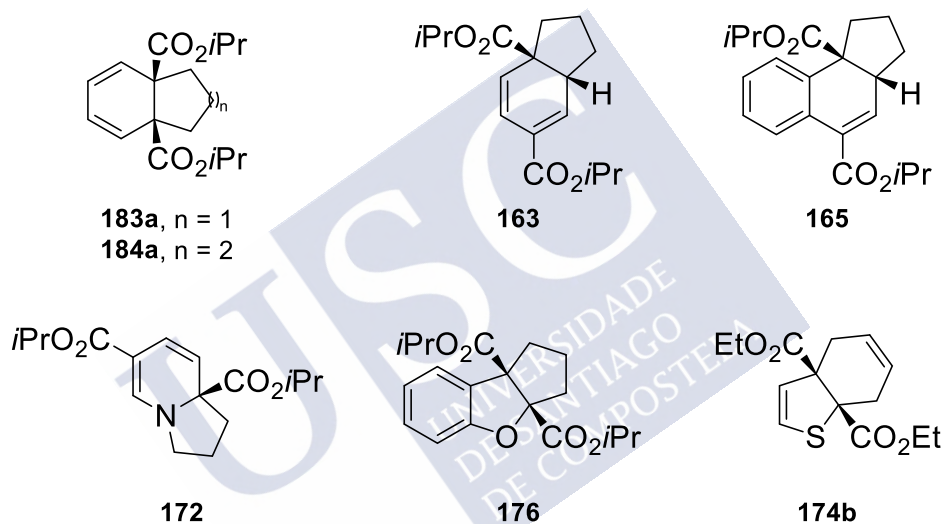
### **3. Discusión de resultados**



### 3. Discusión de resultados

#### 3.1. Ampliación del estudio de la reacción de *bis*-enolatos con electrófilos secundarios.

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación se han estudiado reacciones *tándem* de desaromatización-ciclación de diferentes diésteres aromáticos, procesos que permiten un incremento considerable de complejidad molecular en una única etapa sintética.<sup>71,72,74</sup> Esta transformación puede estar promovida, entre otros, por reactivos de estaño se adicionan a diésteres aromáticos o heteroaromáticos para generar *bis*-enolatos intermedios que, por alquilación con *bis*-electrófilos, conducen fácilmente a productos bi- y tricíclicos (**Figura 6**) con buenos rendimientos (65-90%).



**Figura 6.** Compuestos cíclicos sintetizados anteriormente en el grupo mediante reagrupamiento estanna-Brook.

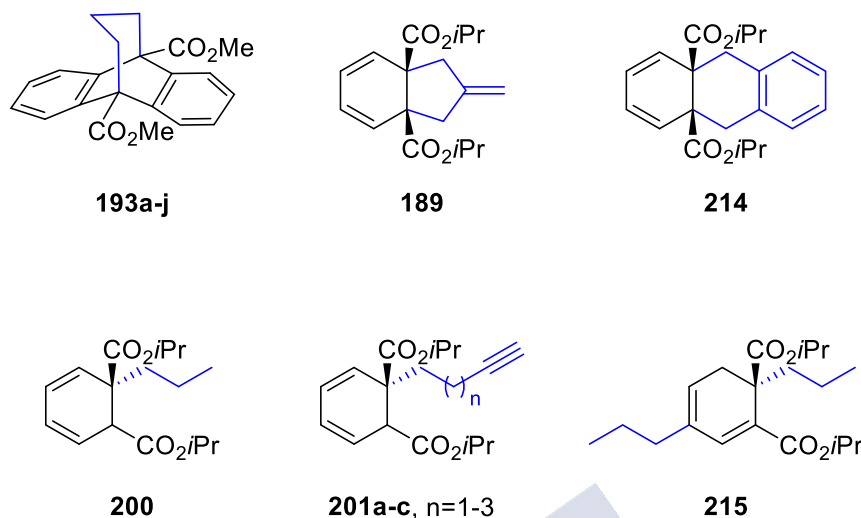
Debido a la elevada toxicidad de los reactivos de estaño utilizados en las reacciones de desaromatización, nuestro grupo investigó la posibilidad de obtener *bis*-enolatos en condiciones de Birch modificadas (libres de amoníaco). De este modo, el tratamiento de diferentes diésteres aromáticos con metales alcalinos (como litio o sodio)

<sup>71</sup> M. R. Paleo, M. I. Calaza, P. Graña, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061–1063.

<sup>72</sup> P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951–954.

<sup>74</sup> J. Pérez-Vázquez, A. X. Veiga, G. Prado, F. J. Sardina, M. R. Paleo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975–987.

en THF permitió acceder a los *bis*-enolatos intermedios, que pudieron ser fácilmente mono- y dialquilados con halogenuros primarios (**Figura 7**).<sup>79,81</sup>



**Figura 7.** Productos de mono- y dialquilación de *bis*-enolatos preparados con metales alcalinos.

Tratando de aprovechar la esperable gran nucleofilia de estos sistemas dianiónicos, en el presente trabajo nos propusimos estudiar el alcance y las limitaciones de este tipo de reacciones utilizando otros halogenuros de alquilo que presentasen un mayor impedimento estérico.

El primer objetivo concreto de este trabajo consistió en el estudio de la reacción de alquilación de diésteres del ácido ftálico con haluros de alquilo secundarios, análogamente a lo estudiado anteriormente para electrófilos primarios.<sup>82</sup>

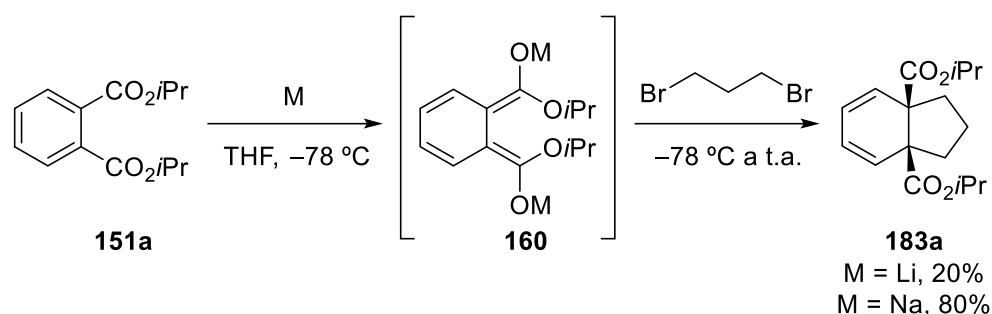
En nuestro grupo de investigación se han estudiado previamente diferentes condiciones para la generación de *bis*-enolatos utilizando diversos diésteres aromáticos como sustratos y litio o sodio como metales reductores. Aunque es posible generar el *bis*-enolato con ambos metales, los mejores resultados de alquilación de los *bis*-enolatos con electrófilos primarios se han obtenido cuando aquél se genera con sodio. Concretamente cuando se trató el ftalato de diisopropilo (**151a**) con 2000 mol% de sodio y posteriormente con 1,3-dibromopropano, se consiguió sintetizar el biciclo **183a** con un

<sup>79</sup> G. Prado, A. X. Veiga, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054–2057.

<sup>81</sup> R. Lobato, A. X. Veiga, J. Pérez-Vázquez, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4090–4093.

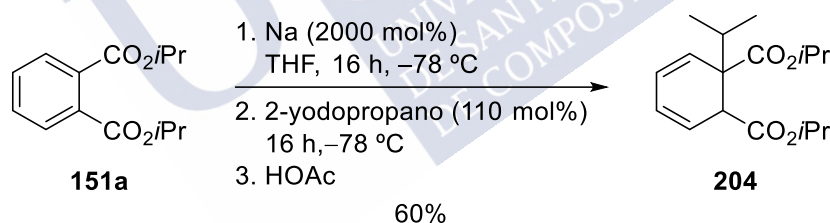
<sup>82</sup> R. Lobato Mosquera *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2016.

80% de rendimiento. En contraste cuando se generó el *bis*-enolato **160** bajo las mismas condiciones utilizando litio, se aisló **183a** con un 20% de rendimiento (**Esquema 60**).<sup>75</sup>



**Esquema 60.** Síntesis del biciclo **183a** con diferentes metales.

Teniendo en cuenta estos precedentes, decidimos iniciar nuestro estudio usando sodio como metal reductor. De este modo, se trató ftalato de diisopropilo (**151a**) con una suspensión de sodio (2000 mol%) en THF a -78 °C durante 16 horas, para la formación del *bis*-enolato, seguido de la adición de un ligero exceso de 2-yodopropano (110 mol%). Al detener la reacción mediante la adición de HOAc, se aisló el producto de monoalquilación deseado **204** con un 60% de rendimiento, como único producto (**Esquema 61**). De forma comparativa, este rendimiento es inferior al observado en las mismas condiciones utilizando 1-yodopropano (76%).



**Esquema 61.** Formación del producto alquilado **204**.

Para intentar mejorar el rendimiento del proceso de alquilación, se ensayaron diferentes condiciones de reacción, variando las condiciones tanto en la etapa de la generación del *bis*-enolato como en la de alquilación (**Tabla 1**). En primer lugar, basándonos en estudios previos de nuestro grupo<sup>75,81</sup> y otros<sup>46,80,83</sup> decidimos modificar

<sup>75</sup> A. X. Veiga Corral *Química de bis-enolatos derivados de ácidos carboxílicos aromáticos: preparación y aplicaciones sintéticas*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2010.

<sup>81</sup> R. Lobato, A. X. Veiga, J. Pérez-Vázquez, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4090–4093.

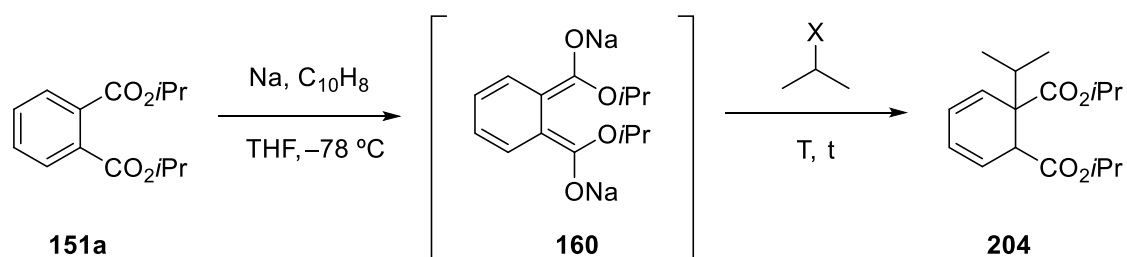
<sup>83</sup> M. Yus, R. P. Herrera, A. Guijarro, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574–2584.

las condiciones de formación del *bis*-enolato usando naftaleno como agente transferidor de electrones (entrada 2) para facilitar la generación de aquél. Este cambio nos permitió disminuir la cantidad de sodio empleada (1000 mol%) así como reducir el tiempo de generación del *bis*-enolato de 16 a tan sólo 6 horas, sin afectar al rendimiento global de la reacción (59%). Cabe destacar que en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción se observó la presencia de productos de desaromatización no alquilados, lo que nos indicó que bajo estas condiciones de alquilación no se ha logrado una completa alquilación del *bis*-enolato intermedio. Cuando se elevó la temperatura del paso de alquilación hasta los -30 °C (entrada 3) se consiguió mejorar el rendimiento hasta un 68% y no se observó la presencia de productos de desaromatización no alquilados. Al aumentar la polaridad del medio de reacción, añadiendo el electrófilo disuelto en DMF, se pudo incrementar ligeramente el rendimiento hasta un 72% (entrada 4). En este punto, con las condiciones de reacción mejoradas decidimos evaluar la influencia de otros haluros como grupos salientes. De este modo, al utilizar 2-bromopropano (entrada 5), se observó un aumento en el rendimiento global de la reacción hasta un 80%, demostrando que el uso de un bromuro como grupo saliente también permite obtener el producto de alquilación **204** con buen rendimiento. Sin embargo, al usar el cloruro análogo sólo se observó una mezcla de productos reducidos sin alquilar (entrada 6), lo que no es sorprendente debido a la bien conocida menor electrofilia de los cloruros alquílicos frente los correspondientes bromuros y yoduros.

---

<sup>46</sup> T. J. Donohoe, D. J. Johnson, L. H. Mace, R. E. Thomas, J. Y. K. Chiu, J. S. Rodrigues, R. G. Compton, C. E. Banks, P. Tomcik, M. J. Bamford, O. Ichihara, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071–1084.

<sup>80</sup> T. J. Donohoe, H. O. Sintim, L. Sisangia, K. W. Ace, P. M. Guyo, A. Cowley, J. D. Harling, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4227–4238.

**Tabla 1.** Optimización de la alquilación de **151a** con haluros secundarios.<sup>[a]</sup>

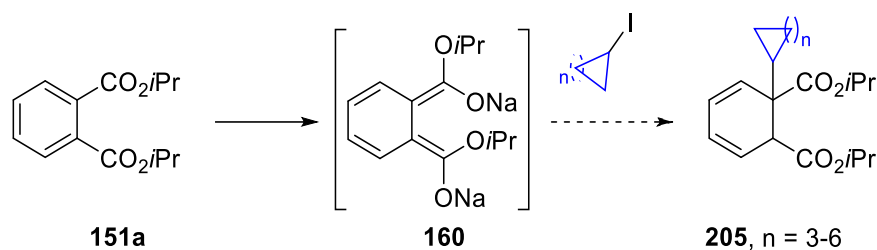
Entrada	X	Na (mol%)	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (mol%)	T (°C)	t (h)	204(%)
1	I	2000	-	-78	6	60
2	I	1000	110	-78	16	59
3	I	1000	110	-30	16	68
4	I	1000	110	-30	16	72 <sup>b</sup>
5	Br	1000	110	-30	16	80 <sup>b</sup>
6	Cl	1000	110	-30	16	-

[a] Condiciones: i) Na (1000 mol%)/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (110 mol%) durante 6 h a -78 °C. ii) *i*Pr-X en THF a la temperatura indicada durante 16 horas. iii) HOAc [b] Electrífido disuelto en DMF.

### 3.2. Alcance de la reacción: influencia del tamaño del anillo.

Una vez establecidas las condiciones experimentales óptimas de reacción, decidimos investigar el alcance y las limitaciones que presenta la reacción de alquilación frente a electrífidos que presentan un mayor impedimento estérico que el isopropilo. Para ello decidimos comenzar evaluando como electrífidos una serie de yodocicloalcanos de entre 5 y 8 átomos de carbono a fin de estudiar el efecto del tamaño del anillo de cicloalcano (**Esquema 62**).<sup>84</sup>

<sup>84</sup> Los yoduros de 5 y 6 átomos de carbono son comerciales, mientras que los de 7 y 8 se sintetizaron según procedimientos descritos en la bibliografía. [a] P. M. Holstein, M. Vogler, P. Larini, G. Pilet, E. Clot, O. Baudoin, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4300–4308. [b] P. Ren, O. Vechorkin, K. Von Allmen, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7084–7095.

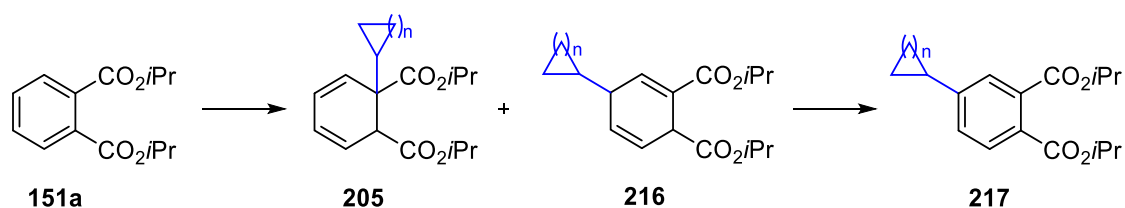


**Esquema 62.** Estudio de la alquilación del *bis*-enolato **151a** con electrófilos secundarios.

En la **Tabla 2** se recogen los resultados obtenidos en la alquilación del *bis*-enolato **160** con yoduros cicloalquílicos. El tratamiento del ftalato **151a** bajo las condiciones estándar de formación del *bis*-enolato y alquilación utilizando yodociclopentano condujo a **205c** con un 67% de rendimiento (entrada 1). Curiosamente, la obtención de **205c** resultó ser regio- y diastereoselectiva, observándose únicamente la formación de un único regio- y diastereómero. Al aumentar el tamaño del anillo a 6 átomos de carbono se observó una disminución de la regioselectividad del proceso. En concreto, al tratar el *bis*-enolato **160** con yodociclohexano se lograron aislar e identificar dos regioisómeros, correspondientes a las alquilaciones en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  del enolato, con rendimientos del 74% y 7% respectivamente (entrada 2).<sup>85</sup> De forma análoga, al usar como electrófilo yodocicloheptano se observó la formación de los dos correspondientes regioisómeros derivados de las alquilaciones en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$ , con rendimientos del 51% y 25%, respectivamente (entrada 3). Del mismo modo, cuando se usó yodociclooctano se aislaron los regioisómeros correspondientes a las alquilaciones en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  con un 34% y 21% de rendimiento, respectivamente (entrada 4). Como se puede observar, al aumentar el tamaño del anillo (de 6 a 8 átomos), la relación de los productos de alquilación  $\alpha$ : $\gamma$  disminuye en la serie ciclohexano (10:1) > cicloheptano (~5:2) > ciclooctano (~3:2). Creemos que la pérdida de la regioselectividad observada se debe al mayor volumen estérico de los electrófilos de mayor tamaño de anillo, y a que en el proceso de alquilación en  $\alpha$  se genera un carbono tetrasustituido, mientras que en el proceso de alquilación en  $\gamma$  se genera un carbono trisustituido, que presenta una menor demanda estérica con respecto al sustituyente introducido. Así, cuanto más voluminoso es el grupo cicloalquílico, más se ve favorecida la alquilación del *bis*-enolato a través de la posición  $\gamma$ .

<sup>85</sup> El producto de alquilación en posición  $\gamma$  no pudo ser aislado en su forma desaromatizada debido a la facilidad con la que estos sistemas evolucionan para recuperar la aromaticidad. Los rendimientos descritos corresponden a los productos alquilados rearomatizados.

**Tabla 2.** Resultados del estudio de alquilación con yoduros cicloalquílicos.<sup>[a]</sup>



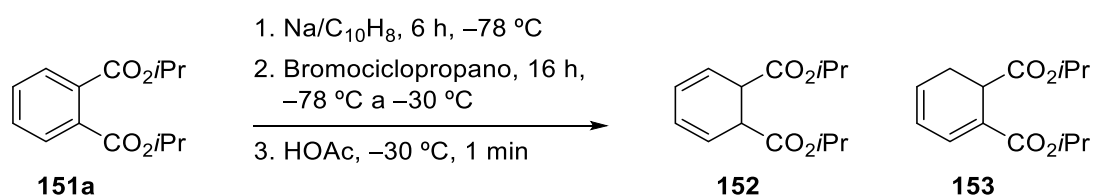
Entrada	n	205 (%)	217 (%)
1	3	205c, 67	-
2	4	205d, 74	217d, 7
3	5	205e, 51	217e, 25
4	6	205f, 34	217f, 21

[a] Condiciones: i) Na/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> durante 6 horas a -78 °C. ii) yodocicloalcano (110 mol%) en DMF durante 16 horas a -30 °C. iii) HOAc. [b] Los yoduros de ciclopropilo y ciclobutilo no están disponibles comercialmente.

### 3.3. Influencia del grupo saliente.

Como se ha comentado anteriormente, el uso de bromuro como grupo saliente también es viable en la reacción de alquilación de *bis*-enolatos, de hecho, en el caso concreto de los 2-halopropanos se obtuvo un mejor rendimiento con el bromuro que con el yoduro correspondiente (Br = 80%, I = 72%). La posibilidad de usar bromuros nos abre, además, la puerta para ampliar el estudio a los cicloalcanos de anillos más pequeños, puesto que la serie bromocicloalcanos con anillos de 3 a 8 átomos de carbono se encuentra comercialmente disponible.

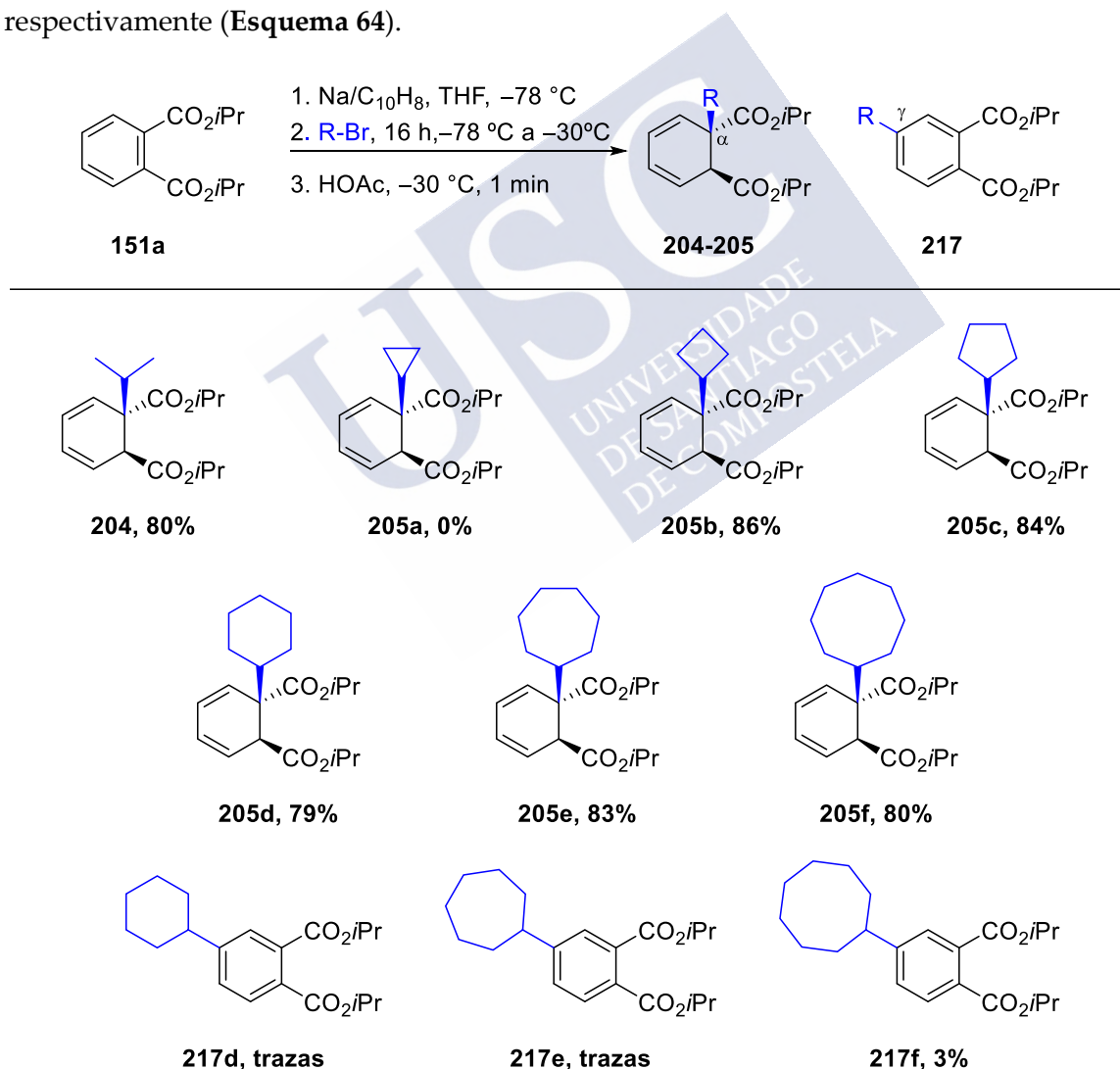
En este sentido, empleando las condiciones experimentales descritas con anterioridad, se ensayó la reacción de alquilación usando bromociclopropano como electrófilo, observando en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción una mezcla de productos desaromatizados en la que no se apreció la presencia de productos de alquilación (Esquema 63).



**Esquema 63.** Estudio de alquilación con bromociclopropano.

Ante la falta de reactividad observada, se decidió forzar las condiciones de reacción aumentando la temperatura durante la etapa de alquilación, dejando subir la mezcla de reacción a temperatura ambiente y manteniendo el tiempo de reacción (16 h). En estas condiciones se recuperó únicamente el ftalato aromático de partida (**151a**), sin detectarse la presencia de productos desaromatizados en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción. Posiblemente este comportamiento se debe a la inestabilidad del *bis*-enolato a altas temperaturas, las cuales favorecen la recuperación de la aromaticidad del sistema.

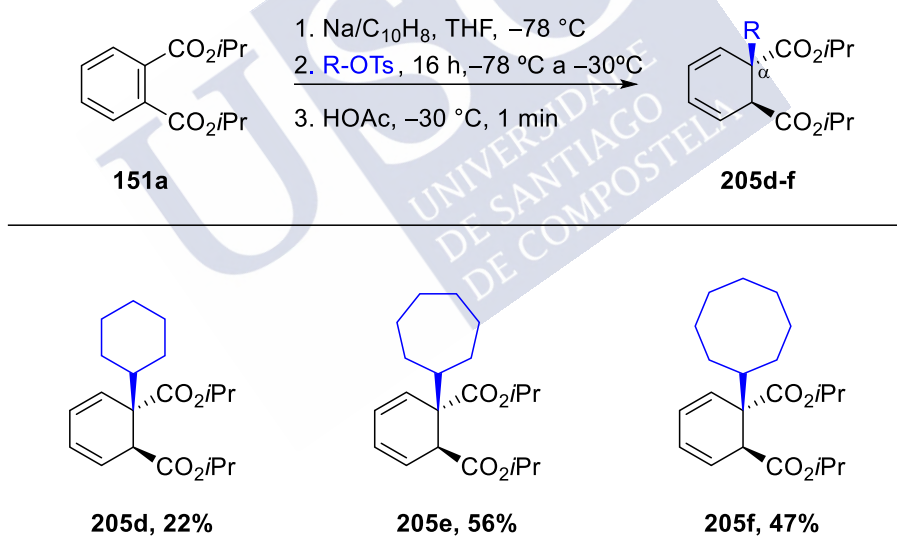
Sin embargo, la reacción de alquilación usando como electrófilos bromuros de ciclobutano y ciclopentano sí condujo regioselectivamente a los correspondientes productos alquilados en posición  $\alpha$ , **205b** y **205c**, con buenos rendimientos del 86 y 84%, respectivamente (**Esquema 64**).



**Esquema 64.** Reactividad de la reacción del *bis*-enolato con electrófilos secundarios.

Al continuar el estudio de las alquilaciones con los bromuros de anillos más grandes se observó que para los anillos de 6 y 7 átomos de carbono la reacción es regioselectiva, aislándose exclusivamente los productos de alquilación en la posición  $\alpha$  **205d** y **205e**, con rendimientos del 79 y del 83% respectivamente, aunque en los espectros de RMN- $^1\text{H}$  de los productos brutos de reacción se aprecian trazas de producto alquilado en posición  $\gamma$  (analizados tras rearomatización). De forma similar, al usar bromociclooctano como electrófilo se aisló el regioisómero de alquilación en posición  $\alpha$  **205f** con un 80% de rendimiento, acompañado de un 3% del regioisómero **217f**, producto de la alquilación en posición  $\gamma$  (tras rearomatización).

Al observar las diferencias en la regioselectividad de la alquilación al pasar de yoduro a bromuro como grupo saliente, decidimos evaluar la reactividad de cicloalquiltosilatos de tamaño de anillo de 6, 7 y 8 átomos de carbono (**Esquema 65**). En todos los casos estudiados se observó que únicamente se formaba el regioisómero alquilado en posición  $\alpha$ , aunque el rendimiento era notablemente inferior (**205d**: 22%, **205e**: 56%, **205f**: 47%) al obtenido con los haluros análogos.

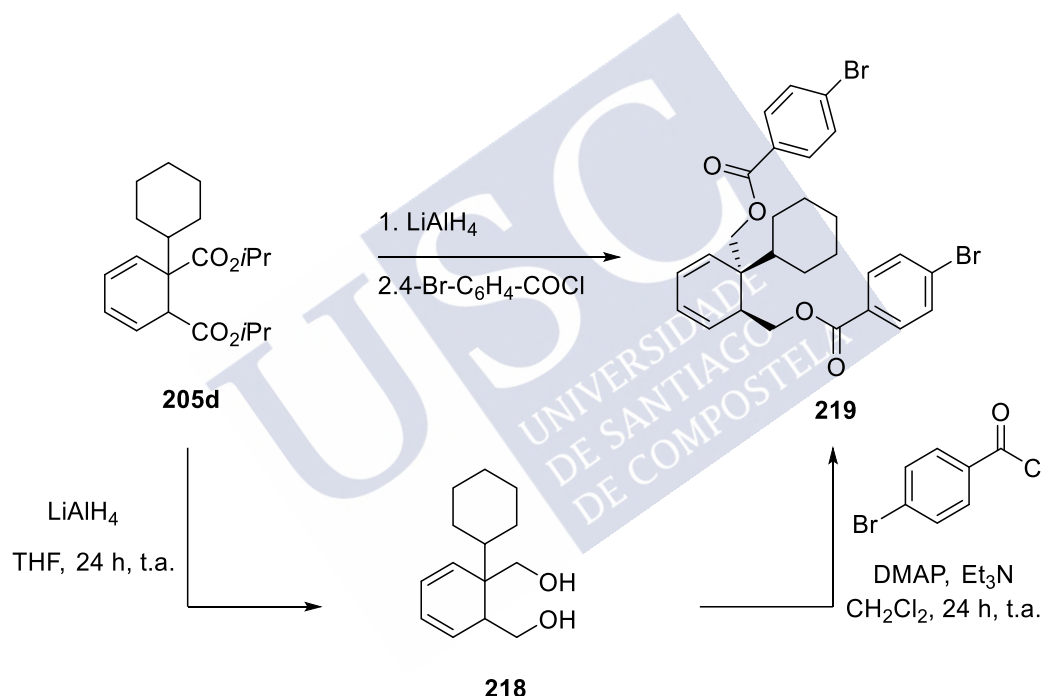


**Esquema 65.** Reactividad de ftalato de diisopropilo con tosilatos secundarios.

Creemos que la mayor regioselectividad que muestran las reacciones de los bromuros y tosilatos frente a los yoduros en la alquilación del *bis*-enolato **160** se debe a la tendencia de los electrófilos duros (bromuros y tosilatos) a reaccionar por la posición más dura ( $\alpha$ ) del *bis*-enolato, mientras que los correspondientes yoduros presentan una cierta tendencia a reaccionar por la posición nucleófila más blanda del *bis*-enolato.

Como se ha comentado anteriormente, la reacción de alquilación del *bis*-enolato derivado del ftalato de diisopropilo con los electrófilos estudiados condujo a la

formación de un único diastereoisómero en todos los casos. Con el fin de conocer la estereoquímica relativa de los dos estereocentros formados en la alquilación (seguida de protonación del monoenolato intermedio) se realizaron experimentos nOe que, desafortunadamente, no fueron concluyentes. Por ello, decidimos reducir el diéster alquilado **205d** para obtener un producto que fuese cristizable. Así, se trató **205d** con  $\text{LiAlH}_4$  a temperatura ambiente durante 24 horas en THF, obteniéndose el correspondiente diol **218** con un rendimiento del 96%. Al no poder obtener un cristal apropiado del diol, decidimos transformarlo en un diéster del ácido 4-bromobenzoico que tuviese mayores probabilidades de ser cristalino. De este modo, al tratar el diol **218** con DMAP, trietilamina y cloruro de 4-bromobenzoilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 24 horas se aisló el diéster **219** con un 82% de rendimiento (Esquema 66).



Esquema 66. Síntesis del diéster **219**.

El sólido blanco obtenido se pudo cristalizar de una mezcla de dioxano: *i*PrOH, lo que nos permitió obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X. Como se puede observar en la **Figura 8**, la disposición de los grupos éster es *trans*. Esta disposición de los ésteres es similar a la que se observa en los productos alquilados con electrófilos primarios.

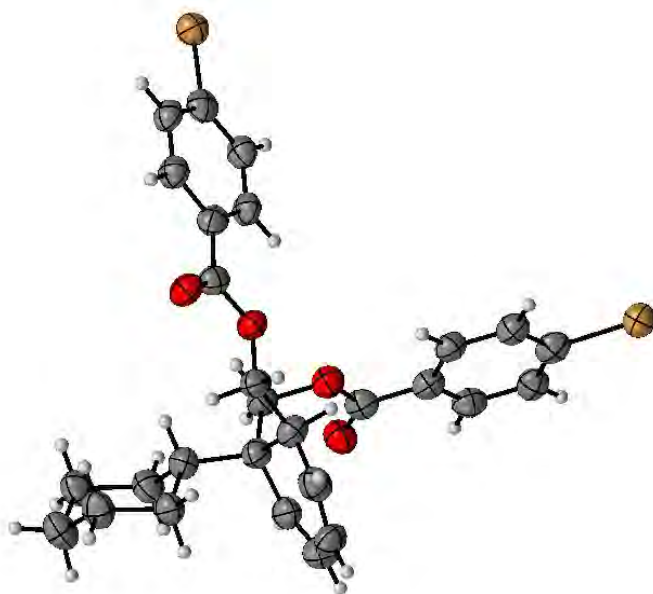
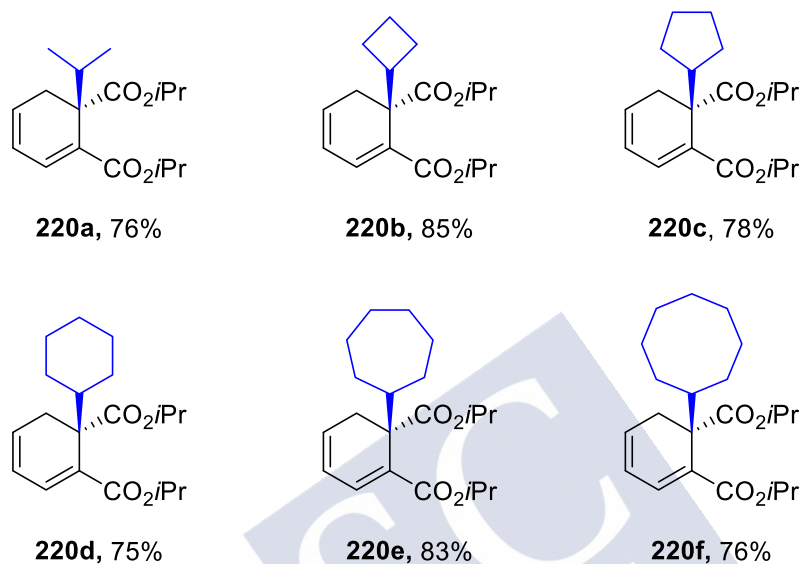
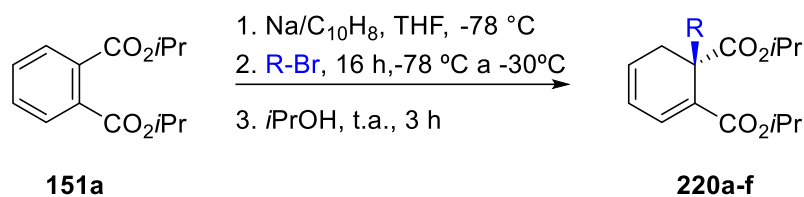


Figura 8. Estructura de rayos X de 219.

Los ciclohexadienos **205** tienden a equilibrarse lentamente hacia el isómero totalmente conjugado (termodinámico), dado que éste es más estable. Valiéndonos de esta tendencia, decidimos parar la reacción de alquilación por adición de *i*PrOH en lugar de HOAc, y agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  para equilibrar el isómero cinético hacia el isómero totalmente conjugado (**Esquema 67**). En estas condiciones, fue posible preparar los isómeros posicionales termodinámicos **220a-f** con rendimientos comparables a los obtenidos para los isómeros cinéticos.

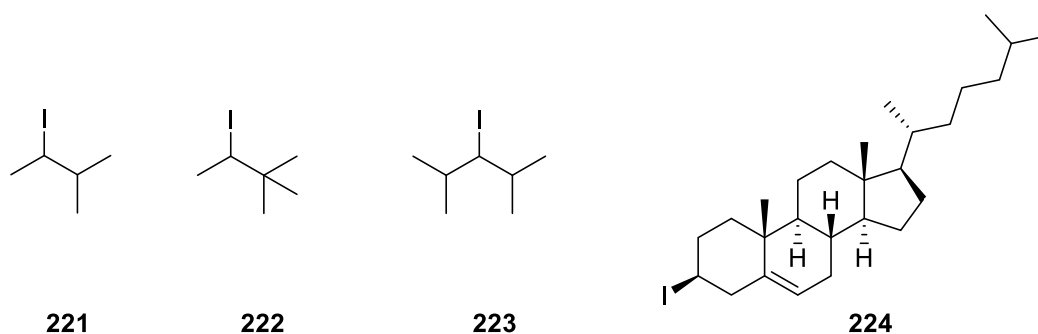


Esquema 67. Alquilación de **151a** con bromuros secundarios.

### 3.4. Influencia del impedimento estérico en el electrófilo en la regioselectividad de la alquilación.

Ante los resultados obtenidos con la serie de haloalcanos cíclicos como electrófilos, decidimos estudiar el efecto que tendría sobre la regioselectividad del proceso de alquilación el empleo de electrófilos secundarios de mayor impedimento estérico.

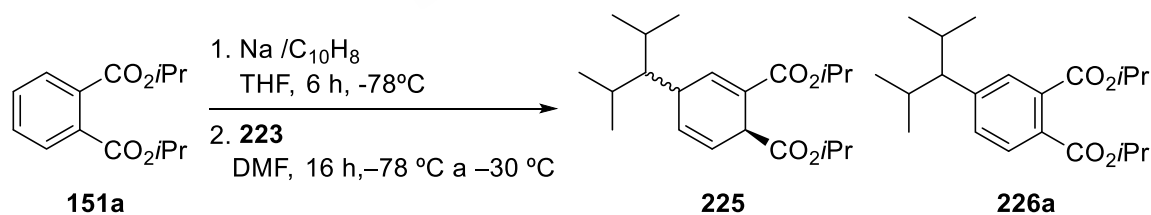
Para ello se seleccionaron los electrófilos que se muestran en la **Figura 9**, que presentan grupos voluminosos en posiciones adyacentes al carbono que porta el grupo saliente, así como un haluro que presenta un centro electrófilo quiral, puesto que de este modo se podría estudiar el grado de estereoespecificidad de la reacción de alquilación.



**Figura 9.** Electrófilos secundarios voluminosos estudiados en la alquilación de **151a**.

Los yoduros seleccionados se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>86,87,88</sup> De este modo, el tratamiento de los alcoholes con  $\text{PPh}_3$ , imidazol y yodo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 24 horas a temperatura ambiente condujo a la formación de los derivados yodados con rendimientos del 25% (**221**), 45% (**222**), 65% (**223**) y del 73% (**224**) respectivamente.

Una vez sintetizados los electrófilos seleccionados, se ensayaron las reacciones de alquilación del *bis*-enolato utilizando las condiciones optimizadas previamente. Al tratar el ftalato **151a** con sodio y naftaleno en las condiciones habituales, seguido de la adición de **223** en DMF durante 16 horas, se observó la formación de una mezcla de estereoisómeros *cis/trans* alquilados regioselectivamente en la posición  $\gamma$  del enolato (**Esquema 68**), acompañados del diéster aromático **226a**, producto debido a la rearomatización parcial del anillo de 6 miembros. Dado que la presencia de **226a** dificulta en gran medida la purificación, se decidió incluir una etapa de oxidación final antes de la elaboración para transformar la mezcla de productos alquilados en el compuesto rearomatizado **226a** y obtener así un único producto de reacción.



**Esquema 68.** Reactividad del *bis*-enolato frente 3-yodo-2,5-dimetilpentano.

En la **Tabla 3** se muestran los resultados obtenidos del estudio de la alquilación/oxidación, evaluando diferentes agentes oxidantes y condiciones de tiempo y

<sup>86</sup> A. P. Cinderella, B. Vulovic, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7741–7744.

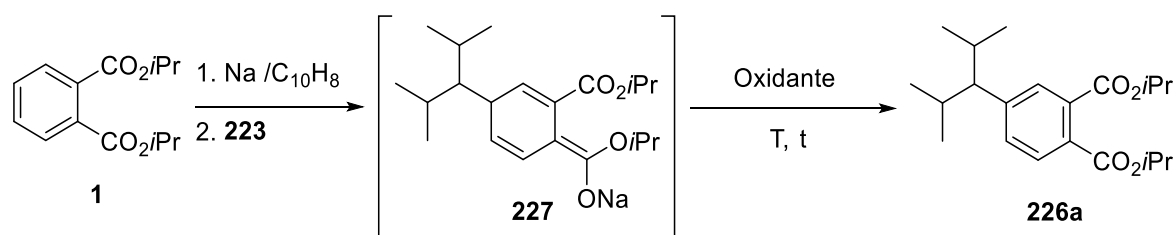
<sup>87</sup> R. Shen, T. Iwasaki, J. Terao, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9313–9315.

<sup>88</sup> J. Yi, X. Lu, Y. Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409–12413.

temperatura. Iniciamos el estudio tratando el enolato monoalquilado **227** con aire seco a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora (entrada 1), lo que condujo a la formación de un único producto, el ftalato **226a**, que se aisló con un rendimiento de tan sólo el 23%. Creemos que este bajo rendimiento se debe a la hidrólisis parcial de los ésteres debido a la generación de peróxido en el medio de reacción durante la etapa de aromatización. Para tratar de minimizar esta reacción competitiva, decidimos disminuir el tiempo de reacción manteniendo la temperatura constante. Se observó una mejora del rendimiento (39%) al disminuir el tiempo a 30 minutos (entrada 2), que se incrementó discretamente (44%) al burbujear aire durante sólo 15 minutos (entrada 3). Al bajar la temperatura de reacción a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y burbujear aire seco durante 15 minutos el rendimiento se mantuvo prácticamente invariado (49%), pero se observó que la rearomatización del sistema no era completa (entrada 4). Al disminuir la temperatura hasta los  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se consiguió mejorar notablemente el rendimiento hasta un 57% (entrada 5), aunque fue necesario alargar el tiempo de reacción a 1 hora para que la aromatización fuese completa (64% de rendimiento, entrada 6). Afortunadamente, el rendimiento aumentó hasta un 75% (entrada 7) al usar oxígeno puro como oxidante en las mismas condiciones de tiempo y temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora), destacando que el empleo de oxígeno puro hace que la reacción sea notablemente más limpia. También se evaluó la posibilidad de llevar a cabo la aromatización en dos etapas. Para ello, se protonó el enolato intermedio con HOAc y el producto bruto de reacción se trató con DDQ en tolueno (entradas 8 y 9), consiguiéndose aislar en ftalato **226a** con un 71% de rendimiento tras 10 horas a reflujo.<sup>89</sup> Si bien el rendimiento es comparable entre el uso de  $\text{O}_2$  y DDQ como agentes rearomatizantes, decidimos usar el primero como oxidante en los siguientes experimentos puesto que el tiempo de reacción es menor, conlleva sólo una etapa de reacción y se generan menos residuos y de menor toxicidad.

---

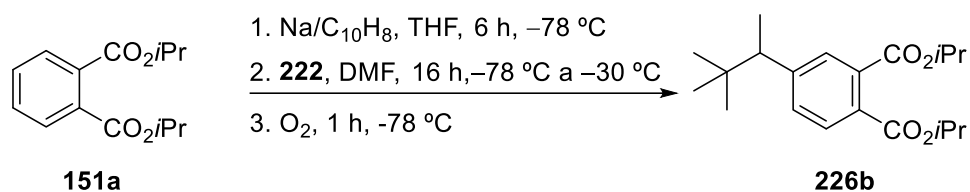
<sup>89</sup> A. V. Vorogushin, A. V. Predeus, W. D. Wulff, H. J. Hansen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826–5831.

**Tabla 3.** Estudio de aromatización con diferentes oxidantes.<sup>[a]</sup>

Entrada	Oxidante	T (°C)	t (h)	226a (%)
1	Aire seco <sup>[ab]</sup>	-30	1	23
2	Aire seco <sup>[b]</sup>	-30	0.5	39
3	Aire seco <sup>[b]</sup>	-30	0.25	44
4	Aire seco <sup>[b]</sup>	-50	0.25	53 <sup>[c]</sup>
5	Aire seco <sup>[b]</sup>	-78	0.5	46 <sup>[c]</sup>
6	Aire seco <sup>[b]</sup>	-78	1	66
7	O <sub>2</sub> <sup>[d]</sup>	-78	1	75
8	DDQ <sup>[e]</sup>	110	5	56 <sup>[c]</sup>
9	DDQ <sup>[e]</sup>	110	10	71

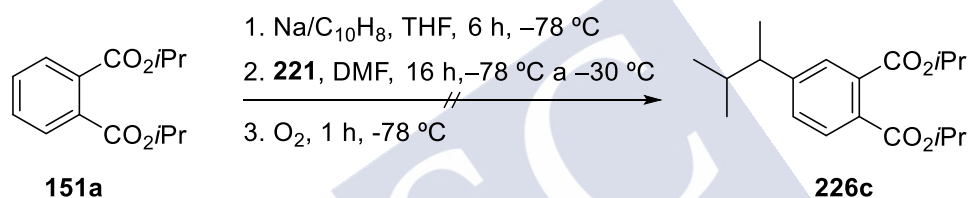
[a] Condiciones: i) Na/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> durante 6 horas a -78 °C. ii) yoduro X (110 mol%) en DMF durante 16 horas a -30 °C. iii) Oxidante, temperatura y tiempo indicados [b] Aire seco obtenido a partir de aire comprimido pasado por sucesivas columnas de KOH y CaCl<sub>2</sub>. [c] Aromatización incompleta. [d] Oxígeno puro. [e] El producto bruto de la reacción se trató con DDQ (220 mol%), en tolueno a reflujo.

Una vez establecidas las condiciones optimizadas para el proceso de oxidación, se estudiaron otros electrófilos que presentasen diferentes sustituciones con el fin de conocer la regioselectividad del sistema (ver **Figura 9**). Así, cuando se generó el *bis*-enolato derivado de **151a** en las condiciones habituales, y a continuación, se trató el intermedio obtenido con 3-yodo-2,2-dimetilbutano en DMF durante 16 horas a -30 °C, con burbujeo posterior de O<sub>2</sub> durante 1 hora a -78 °C, se aisló un único producto aromático de reacción, procedente de la alquilación en la posición  $\gamma$ , en un 64% de rendimiento (**Esquema 69**).



**Esquema 69.** Reacción de alquilación de **151a** con 3-yodo-2,2-dimetilbutano.

Cuando se ensayó la reacción con 2-yodo-3-metilbutano (**221**), se observó en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción una mezcla compleja de diferentes productos en la que se identificaron, tentativamente, trazas del producto de alquilación **226c** (**Esquema 70**), sin embargo todos los intentos de purificación de dicho compuesto resultaron infructuosos. La complejidad del espectro parece indicar que en el medio de reacción este electrófilo sufre un proceso de descomposición.

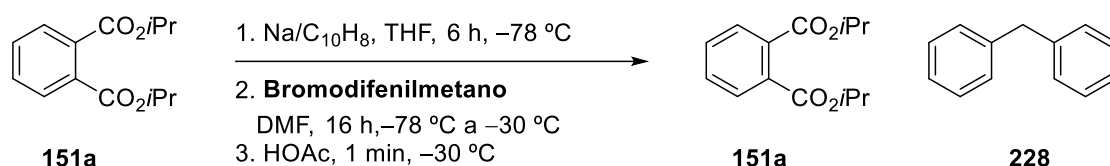


**Esquema 70.** Reacción de alquilación de **151a** frente a 2-yodo-3-metilbutano.

La formación de un único regioisómero alquilado en la posición  $\gamma$  cuando se usan electrófilos que presentan grupos voluminosos es un resultado muy significativo, puesto que estas observaciones ponen de manifiesto que el proceso de alquilación se produce aun a pesar de que el electrófilo presente un gran impedimento estérico, ya que los productos **226a** y **226b** se aislaron con buenos rendimientos (75% y 64%, respectivamente). Así mismo, cabe destacar la importancia que tiene la presencia de un grupo *t*-butilo en la posición adyacente al grupo saliente, puesto que modifica completamente la regioselectividad de la alquilación. Mientras que para electrófilos secundarios sin sustituciones adyacentes (isopropilo y cicloalquilo) el regioisómero que se forma mayoritaria o exclusivamente es el derivado de una alquilación en la posición  $\alpha$ , el producto formado al usar un haloalcano secundario voluminoso es el derivado de una alquilación a través de la posición  $\gamma$ . Atribuimos este cambio de regioselectividad al gran impedimento estérico que se generaría al formarse un centro cuaternario sustituido por un sustituyente muy voluminoso de producirse la alquilación a través de la posición  $\alpha$  del *bis*-enolato.

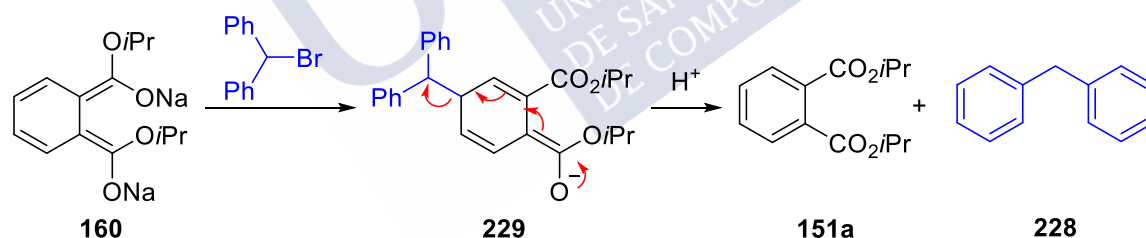
Llegados a este punto, decidimos comprobar si era posible extender el alcance de la reacción a electrófilos cuyas posiciones adyacentes presentasen sustituyentes

aromáticos, empleando como electrófilo bromodifenilmetano. De esta forma, cuando se generó el *bis*-enolato derivado de **151a** en las condiciones habituales y se trató con el electrófilo citado en DMF durante 16 horas, únicamente se observó la presencia de ftalato aromático de partida y difenilmetano, pero no se observó la formación de productos reducidos ni alquilados (**Esquema 71**).



**Esquema 71.** Reacción de alquilación de **151a** frente a bromodifenilmetano.

Una posible explicación de este resultado sería que, tras la alquilación con bromodifenilmetano, el monoenolato **229** resultante rearomatizase mediante un reordenamiento electrónico expulsando un anión muy estabilizado, como es el caso de un anión dibencílico. Posteriormente, en la etapa de protonación con HOAc, este anión se protonaría para dar el producto observado experimentalmente (**Esquema 72**). Alternativamente, la reacción podría transcurrir por un ataque nucleófilo sobre el átomo de Br, con una subsiguiente rearomatización del monoenolato resultante por expulsión de bromuro como grupo saliente.



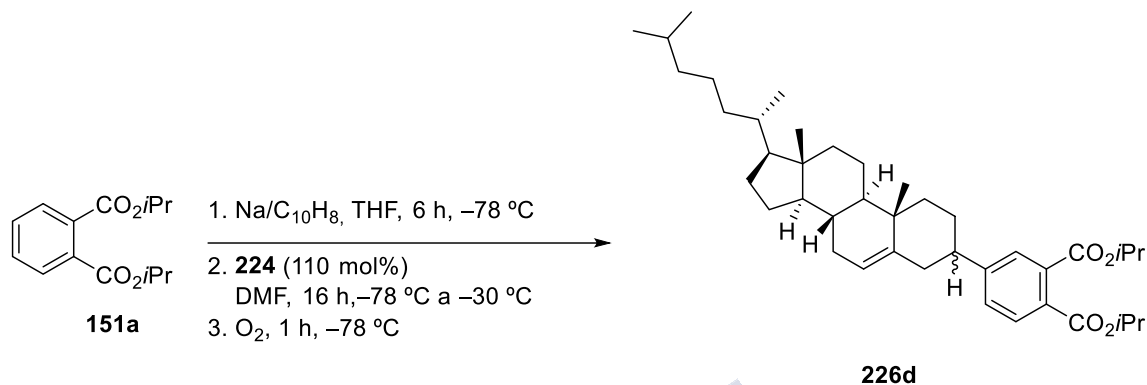
**Esquema 72.** Mecanismo propuesto para la formación del difenilmetano.

Finalmente, decidimos evaluar el comportamiento de un electrófilo que presentase un centro quiral para estudiar la diastereoselectividad de la reacción de alquilación. Decidimos usar como electrófilo 3 $\beta$ -yodo-colest-5-eno (**224**) que se sintetizó de acuerdo a la bibliografía<sup>88</sup> en un 73% de rendimiento.

Cuando **224** se sometió a las condiciones de reacción habituales, se aisló el derivado alquilado **226d** como una mezcla de epímeros en el carbono 3 en proporción 1:1.4 con un rendimiento global del 53%. Este resultado pone de manifiesto que en la

<sup>88</sup> J. Yi, X. Lu, Y. Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409–12413.

reacción entre el *bis*-enolato derivado de **151a** y **224** la información estereoquímica del electrófilo se pierde en el proceso de alquilación, lo que concordaría con un mecanismo tipo  $S_N1$  favorecido, en este caso, al tratarse de un yoduro alílico secundario (**Esquema 73**).

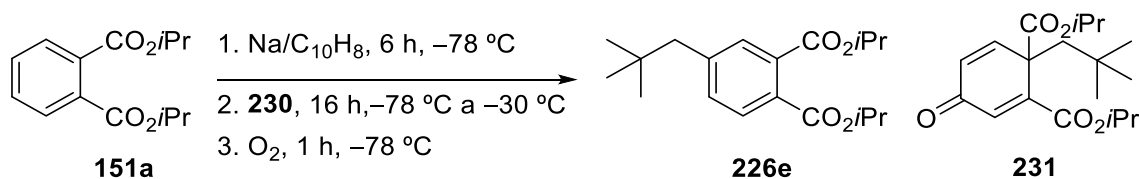


**Esquema 73.** Reacción de alquilación de **151a** frente a **224**.

En este punto de la investigación nos planteamos usar como electrófilo un sustrato primario que presentase un grupo voluminoso en el carbono portador del halógeno y por ello decidimos estudiar la reacción de alquilación con haluros neopentílicos.

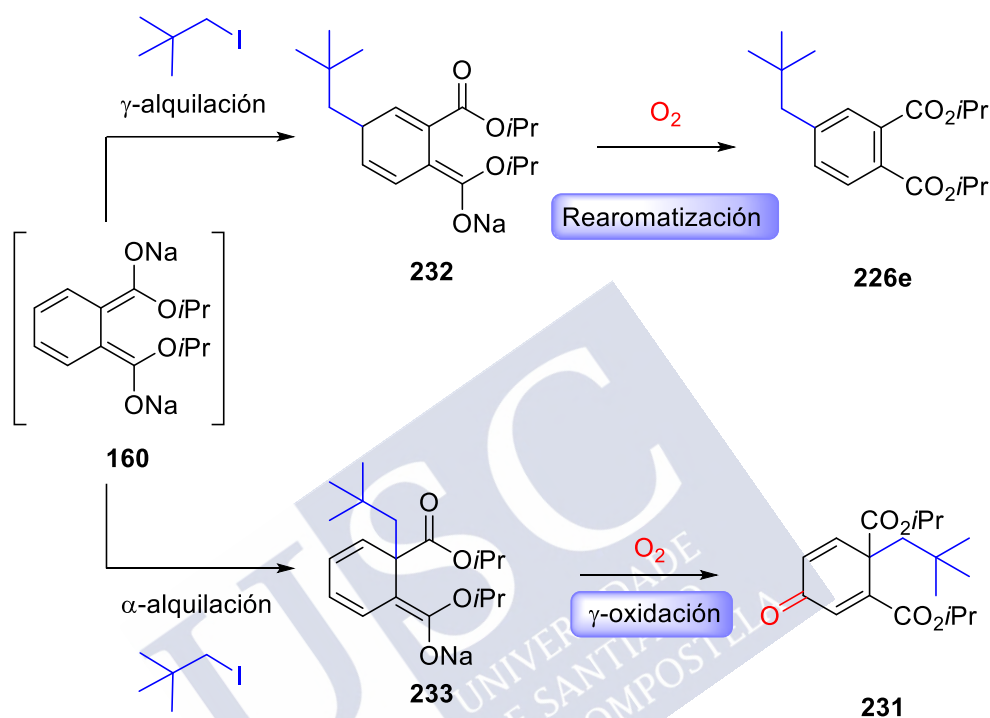
Hasta este momento, en nuestro grupo de investigación se habían estudiado una gran variedad de *mono*- y *bis*-electrófilos primarios con diferentes grupos funcionales, sin embargo, los sustratos presentaban sólo impedimentos estéricos muy moderados. Además, en todos los casos estudiados, la alquilación con haluros primarios conducía a la formación de productos de alquilación en la posición  $\alpha$  del *bis*-enolato.

Con estos precedentes, cuando evaluamos como electrófilo el 1-yodo-2,2-metilpropano (**230**), se observó en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del bruto de reacción la presencia de dos productos alquilados diferentes que identificamos tentativamente como el ftalato alquilado **226e** y la cetona **231**. Tras purificación por cromatografía en columna sólo fue posible aislar **226e** con un rendimiento del 64% (**Esquema 74**).



**Esquema 74.** Reactividad de **151a** frente a 1-yodo-2,2-metilpropano.

La formación de estos dos productos se puede explicar debido a que la alquilación se produce en las dos posiciones nucleófilas del *bis*-enolato,  $\alpha$  y  $\gamma$ , que dan lugar a especies intermedias diferentes que reaccionan con oxígeno para formar productos distintos. Así, mientras que el enolato alquilado en posición  $\gamma$  rearomatiza en presencia de oxígeno para formar el ftalato **226e**, el enolato alquilado en  $\alpha$  reacciona con  $O_2$  para dar lugar a la cetona **231** (Esquema 75).<sup>90</sup>



Esquema 75. Propuesta para la formación del ftalato **226e** y la cetona **231**.

Como se ha mencionado anteriormente, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la reactividad del *bis*-enolato **160** frente a diferentes electrófilos primarios, observando en todos los casos que la alquilación se producía a través de la posición  $\alpha$  del enolato. Podemos ver que la presencia de un *t*-butilo adyacente al grupo saliente modifica la regioselectividad de la alquilación, puesto que aunque se forma el regioisómero alquilado en  $\alpha$ , el producto mayoritario es el alquilado en  $\gamma$ . Curiosamente, cuando se realizó esta reacción con bromuro de neopentilo no se observó alquilación, aislándose el ftalato de isopropilo de partida tras el proceso de rearomatización con oxígeno.

Los haluros neopentílicos son electrófilos muy pobres que presentan una reactividad muy baja en procesos de sustitución nucleófila<sup>91</sup> puesto que el elevado

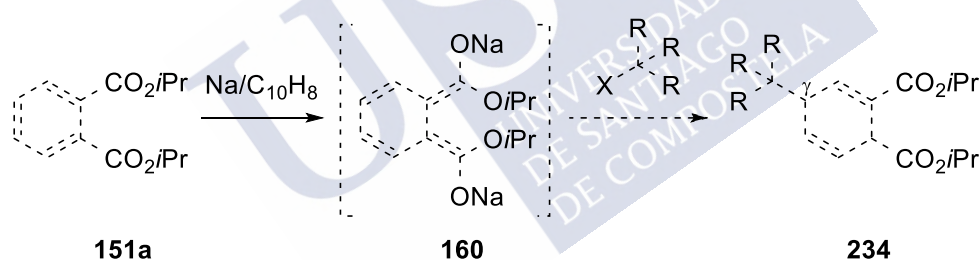
<sup>90</sup> La formación de la ciclohexadienona **9** será discutida con más detalle más adelante.

<sup>91</sup> R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–168.

impedimento estérico debido a la presencia del grupo *t*-butilo hace que las reacciones S<sub>N</sub>2 sean notoriamente lentas, y la presencia de un halógeno en un átomo de carbono primario hace que sea desfavorecido un mecanismo S<sub>N</sub>1, por lo que generalmente se obtienen alquilaciones fallidas o reordenamientos para dar estructuras de tipo *t*-amilo.<sup>92</sup> Por ello, el hecho de poder alquilar satisfactoriamente con un haluro neopentílico sin que tenga lugar un reordenamiento es un resultado muy significativo, que pone de manifiesto la elevada nucleofilia que posee el *bis*-enolato **160**. Además, cabe mencionar que en las condiciones estudiadas la alquilación con este sistema neopentílico se produce con rendimientos comparables a los obtenidos con electrófilos primarios sin impedimento estérico, estudiados previamente en el grupo de investigación (64-76%).<sup>82</sup>

### 3.5. Estudio de la alquilación con haluros terciarios.

En vista de los resultados anteriores, que indican que es posible alquilar el *bis*-enolato **160** con haluros secundarios altamente impedidos debido a la elevada nucleofilia que presenta esta especie, el siguiente paso en nuestra investigación fue estudiar el uso de electrófilos todavía más impedidos estéricamente. Para ello se decidió estudiar la reacción de alquilación del *bis*-enolato **160** con haluros terciarios (**Esquema 76**).

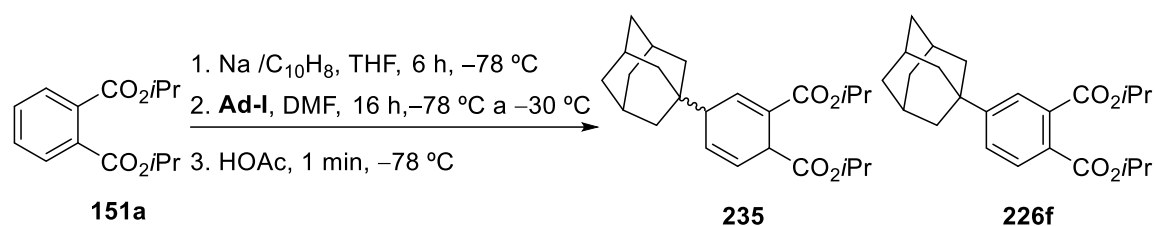
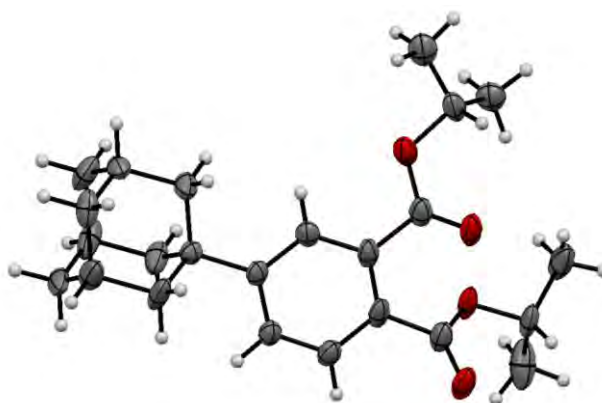


**Esquema 76.** Aproximación para la alquilación con electrófilos terciarios.

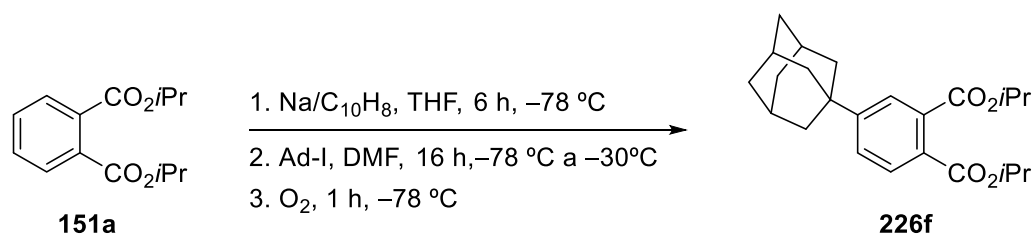
Comenzamos el estudio usando como electrófilo 1-yodoadamantano en las condiciones optimizadas previamente para haluros secundarios. De este modo, cuando se trató el *bis*-enolato **160** con 1-yodoadamantano durante 16 horas a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la reacción se paró por adición de HOAc, se obtuvo una mezcla inseparable de productos que identificamos como los isómeros *cis/trans* alquilados en la posición  $\gamma$ , junto con el producto rearomatizado **226f** (**Esquema 77**), cuya estructura se confirmó posteriormente por difracción de rayos X (**Figura 10**).

<sup>92</sup> B. Stephenson, G. Solladié, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4184–4188.

<sup>82</sup> R. Lobato Mosquera *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2016.

Esquema 77. Reactividad de **151a** frente a 1-yodoadamantano.Figura 10. Estructura de rayos X de **226f**.

Con la finalidad de simplificar el análisis de los resultados, decidimos incluir una etapa final de oxidación, análogamente a lo descrito previamente para algunos haluros secundarios, lo que nos permitiría reducir el número de productos de reacción y facilitar la purificación. De este modo, cuando se trató el *bis*-enolato con 1-yodoadamantano durante 16 horas a -30 °C, seguido de un tratamiento con oxígeno a -78 °C durante 1 hora, se aisló el producto de alquilación-oxidación **226f** con un 62% de rendimiento. Podemos observar que cuando se emplean electrófilos terciarios, el comportamiento es análogo al de los electrófilos secundarios que presentan un mayor impedimento estérico, ya que la reacción es totalmente regioselectiva y sólo se forma el regioisómero alquilado en posición  $\gamma$  (Esquema 78).

Esquema 78. Síntesis del producto aromático **226f**.

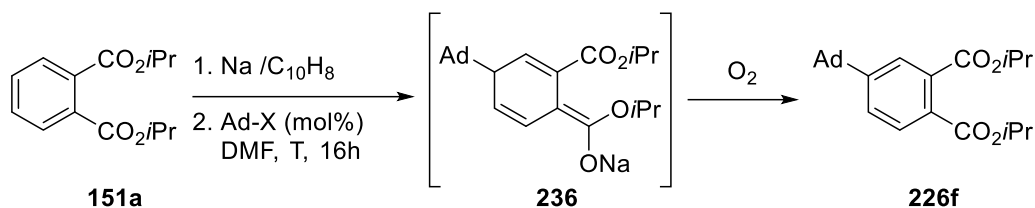
La obtención de **226f** pone de manifiesto la elevada nucleofilia del *bis*-enolato estudiado, ya que los 1-halocicloadamantanos exhiben una muy baja reactividad en

reacciones de sustitución nucleófila, debido a factores estéricos y/o electrónicos. La baja reactividad en procesos  $S_N1$  se atribuye al hecho de que una configuración planar en el carbono cabeza de puente está fuertemente desfavorecida debido a la estructura de estos sustratos.<sup>93</sup> Por otra parte, se puede descartar una reacción vía  $S_N2$ , puesto que la aproximación del nucleófilo al carbono cabeza de puente por el lado opuesto al grupo saliente no es posible por razones estéricas. Posiblemente esta alquilación se produce mediante una reacción  $S_{RN}1$ , dado que el éxito de la misma depende del metal utilizado en el proceso de desaromatización (aunque no se puede descartar que el proceso sea  $S_N1$ ). Así, nuestros intentos de alquilación con litio/naftaleno sólo condujeron a mezclas de productos desaromatizados no alquilados.

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento del proceso, se estudiaron modificaciones de las condiciones originales de reacción, cuyos resultados se presentan en la **Tabla 4**. En primer lugar, decidimos subir la temperatura de la etapa de alquilación, manteniendo las demás variables sin modificar. Así, al tratar el *bis*-enolato **160** con 1-yodoadamantano durante 16 horas a 0 °C, se aisló **226f** con un 55% de rendimiento, acompañado de una importante proporción del ftalato de partida **151a** (27%) (entrada 1). El rendimiento disminuye hasta un 49% cuando la alquilación se realiza a temperatura ambiente (entrada 2), con un ligero aumento en la proporción del ftalato **151a** de partida (31%). Creemos que el descenso del rendimiento al subir la temperatura se debe a que en estas condiciones el *bis*-enolato generado en la etapa anterior es menos estable que a temperaturas más bajas, lo que conduce a la rearomatización del sistema antes de que se produzca la alquilación. Cuando se aumentó el exceso de electrófilo empleado a 250 mol% manteniendo la temperatura a -30 °C (entrada 3), el rendimiento fue similar al obtenido con 110 mol%. También evaluamos el uso de un bromuro como grupo saliente; de este modo, cuando el *bis*-enolato se trató con 1-bromoadamantano como electrófilo no se observó la formación del producto alquilado en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción sino únicamente la presencia de **151a** (entrada 4). Finalmente, con las condiciones optimizadas fue posible escalar la reacción hasta 1 g de ftalato de partida sin apenas pérdida de rendimiento (53%, entrada 5).

---

<sup>93</sup> [a] E. W. Della, P. M. W. Gill, C. H. Schiesser, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4354–4357. [b] P. Müller, J. Mareda, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1017–1024.

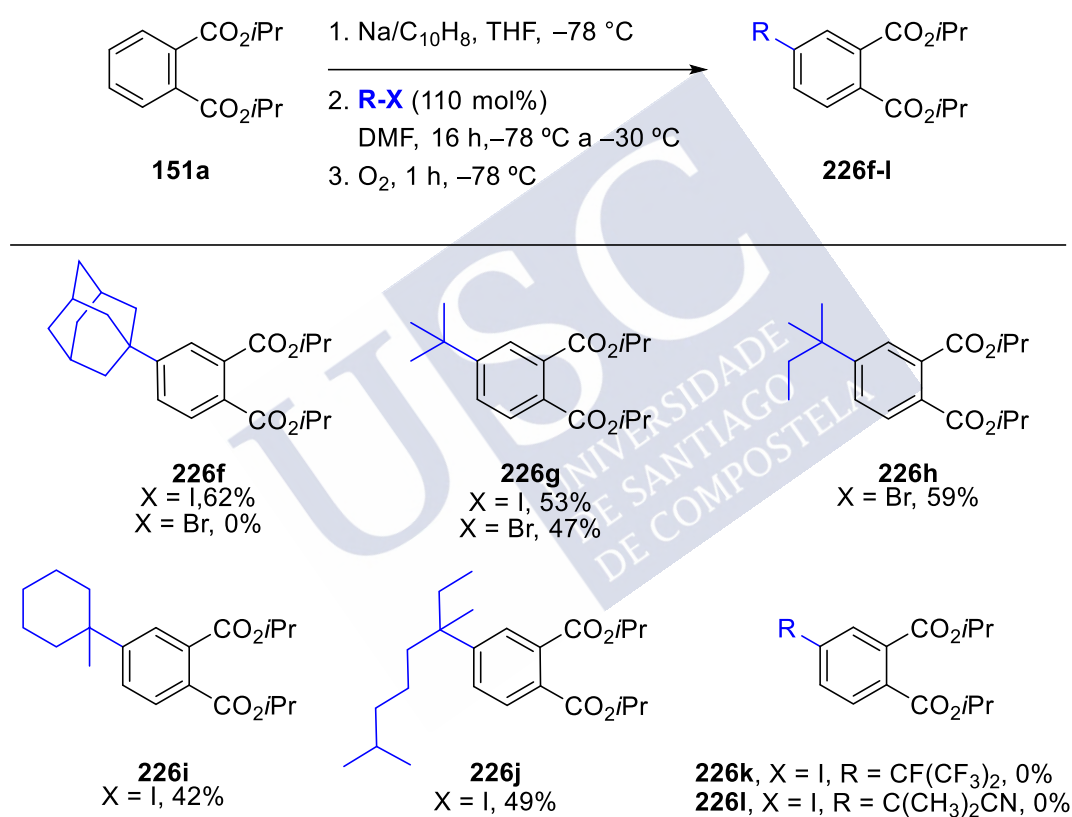
**Tabla 4.** Optimización de las condiciones de la reacción de alquilación con 1-yodoadamantano.<sup>[a]</sup>

Entrada	X	T (°C)	Ad-X (mol%)	226f (%)	151a (%)
1	I	0	110	55	27
2	I	t.a.	110	49	31
3	I	-30	250	60	9
4	Br	-30	110	-	> 80
5	I	-30	110	53 <sup>b</sup>	11

[a] Condiciones: i) Na (1000 mol%)/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (110 mol%) durante 6 h a -78 °C. ii) Ad-X (x mol%) en DMF durante 16 horas a la temperatura indicada. iii) O<sub>2</sub> a -78 °C. [b] Reacción a escala de 1 g de ftalato **1**.

En vista de que no fue posible mejorar los resultados iniciales de la reacción anterior modificando las condiciones estándar, decidimos estudiar el alcance de la reacción con diferentes haluros terciarios en las condiciones experimentales optimizadas previamente para electrófilos secundarios. De este modo, cuando se usó como electrófilo yoduro de *t*-butilo se aisló el correspondiente ftalato **226g** con un 53% de rendimiento. Curiosamente, cuando se ensayó la reacción con el bromuro análogo, sí fue posible obtener el producto de alquilación **226g** que se aisló con un 47% de rendimiento. Este resultado pone de manifiesto que es posible llevar a cabo la reacción de alquilación usando bromuro como grupo saliente, aunque cuando se había usado como electrófilo 1-bromoadamantano no se observó la formación del producto alquilado correspondiente, lo que parece indicar un cambio en el mecanismo al cambiar el electrófilo. Adicionalmente, cuando la desaromatización se llevó a cabo con litio/naftaleno y se usó como electrófilo yoduro de *t*-butilo, se aisló el producto de alquilación con un rendimiento del 46%, ligeramente inferior al obtenido usando sodio como metal reductor. Para comprobar que era posible extender el proceso de alquilación a otros bromuros, decidimos usar 2-bromo-2-metilbutano como electrófilo, aislándose el ftalato **226h** con un 59% de rendimiento. Cuando se utilizaron los yoduros sintetizados 1-yodo-

1-metilciclohexano y 6-yodo-2,6-dimetiloctano<sup>94</sup> en las condiciones habituales de reacción fue posible aislar los correspondientes productos alquilados aromáticos **226i** y **226j** con rendimientos del 42% y 49%, respectivamente. Finalmente evaluamos la viabilidad de la reacción en presencia de electrófilos que presentasen alguna funcionalización en su estructura. Lamentablemente, con ninguno de los sustratos estudiados (heptafluoro-2-yodopropano y 2-yodo-2-metilpropanonitrilo) fue posible aislar el correspondiente producto alquilado, ya que en ambos casos en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción se observó la formación de productos de descomposición, posiblemente debido a la baja estabilidad de los yoduros de partida empleados en el medio de reacción (**Esquema 79**).



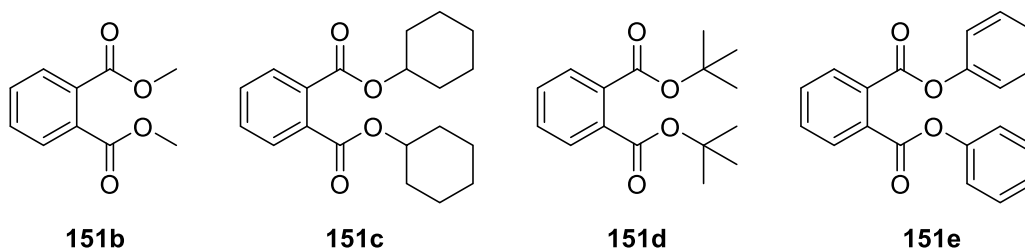
**Esquema 79.** Alcance de la reacción de alquilación con haluros terciarios.

### 3.6. Estudio de la influencia de la naturaleza del diéster.

Con el fin de comprobar si la reactividad observada estaba influenciada por los grupos alquilo de los ésteres, decidimos evaluar otros ftalatos en la reacción de formación del *bis*-enolato y su posterior alquilación con 1-yodoadamantano como electrófilo modelo, por ser este el que mejores rendimientos proporciona. Se eligieron para este estudio la serie de ftalatos que se muestran en la **Figura 11**; los ésteres de metilo

<sup>94</sup> A. S. Dudnik, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.

(**151b**), hexilo (**151c**) y fenilo (**151e**) son comerciales, mientras que el ftalato de di-*t*-butilo se preparó a partir de **151b** siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.<sup>95</sup>



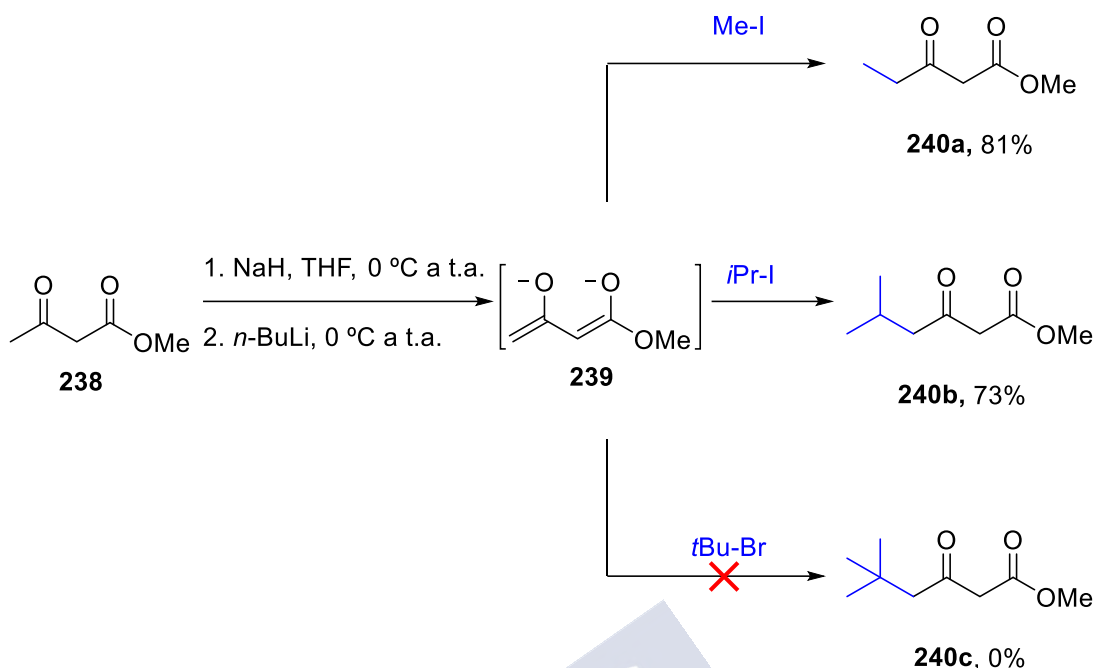
**Figura 11.** Ftalatos estudiados en la reacción de alquilación-oxidación con 1-yodoadamantano.

El tratamiento de los ftalatos derivados de ésteres alquílicos **151b-d** con 1000 mol% de sodio y 110 mol% de naftaleno en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas, seguido de la adición de 1-yodoadamantano y una etapa final de oxidación por tratamiento con  $\text{O}_2$  condujo a la formación de los correspondientes ftalatos alquilados en posición  $\gamma$ , con rendimientos que oscilan entre 48 y 56%. Como se puede observar en el **Esquema 80**, el uso de un éster primario condujo a la formación del producto de alquilación **237a** con un rendimiento del 48%, ligeramente inferior a los obtenidos con el éster ciclohexílico (**237b**, 56%) y el éster *t*-butílico (**237c**, 55%). El menor rendimiento obtenido con el derivado metílico no es inesperado, puesto que anteriormente se había observado un descenso similar del rendimiento en reacciones de dialquilación.<sup>77</sup> Creemos que esta disminución del rendimiento puede deberse a la hidrólisis parcial de los ésteres metílicos en el medio de reacción o durante la elaboración. Cuando se aumenta el impedimento estérico del éster secundario, el rendimiento disminuye ligeramente (**237b**, 56%) en comparación con el éster de diisopropilo (**226f**, 62%). Por otra parte, cuando se ensayó la reacción con un éster aromático (**151e**) se recuperó únicamente el ftalato de partida. Cuando se repitió la reacción omitiendo la etapa de oxidación, se observó en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del producto bruto de reacción la presencia de compuestos desaromatizados sin alquilar; de modo que a pesar de que en las condiciones utilizadas sí se genera el *bis*-enolato, no es posible alquilar este dianión en las condiciones estudiadas.

<sup>95</sup> V. A. Vasin, V. V. Razin, *Synlett* **2001**, 5, 658–660.

<sup>77</sup> G. Prado Novo *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2014.





**Esquema 81.** Estudio de alquilación del dianión 229.

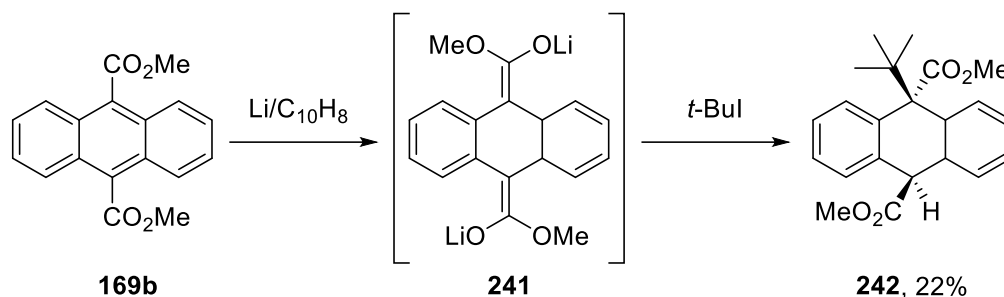
En nuestras manos, siguiendo las condiciones descritas por Weiler y colaboradores,<sup>96</sup> el tratamiento del dianión 239 con yoduro de *t*-butilo o con 1-yodoadamantano no dio lugar a ningún producto de alquilación, recuperándose el acetoacetato de metilo de partida sin alquilar.

Dado que aparentemente la elevada nucleofilia del *bis*-enolato no parece deberse a su naturaleza dianiónica, en este punto de la investigación decidimos evaluar si la conjugación  $\pi$  extendida que presenta esta especie desempeña un papel importante en su reactividad. Por ello, nos planteamos examinar la reactividad de otros *bis*-enolatos  $\pi$  extendidos derivados de diésteres antracénicos y naftalénicos frente a haloalcanos terciarios.

En primer lugar, estudiamos la reactividad del 9,10-antracenedicarboxilato de dimetilo (169b). El *bis*-enolato derivado 241 sólo puede ser alquilado en las posiciones 9-10, de modo que su reacción con un haluro terciario daría lugar a la formación de dos centros cuaternarios contiguos. Cuando se trató 169b con litio/naftaleno durante 3 horas a  $-78^\circ\text{C}$  para formar el *bis*-enolato 241, y a continuación éste se trató con yoduro de *t*-butilo (110 mol%) durante 16 horas a temperatura ambiente, se aisló el dihidroantraceno 242 con un rendimiento del 22% (Esquema 82). La configuración

<sup>96</sup>S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082–1087.

relativa *trans* de los grupos éster de **242** se estableció mediante difracción de rayos X (Figura 12).



Esquema 82. Síntesis del dihidroantraceno *t*-butilado **242**.

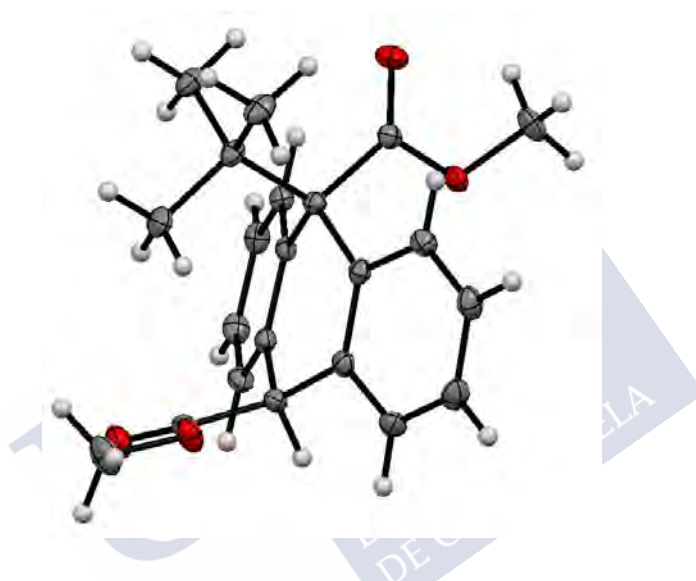


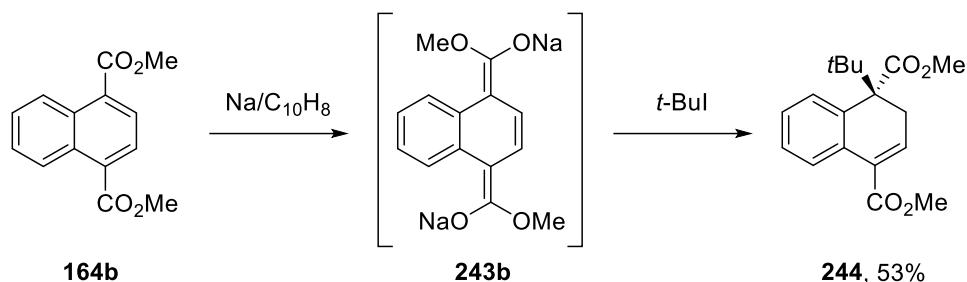
Figura 12. Estructura de rayos X del diéster **242**.

A pesar del bajo rendimiento, la obtención de **242** fue un resultado muy significativo para nosotros puesto que parece demostrar que una configuración  $\pi$  extendida en el *bis*-enolato sí favorece la elevada nucleofilia que presentan estos sistemas.

A continuación, estudiamos la reactividad de los *bis*-enolatos derivados de los diésteres naftalénicos **164a** y **164b**, ligeramente menos impedidos estéricamente que el antraceno diéster **169b**. De este modo, al tratar el *bis*-enolato derivado de **164b** con yoduro de *t*-butilo se aisló el producto de alquilación en la posición  $\alpha$  con un 53% de rendimiento (Esquema 83).<sup>97</sup> Comparativamente, el rendimiento es significativamente

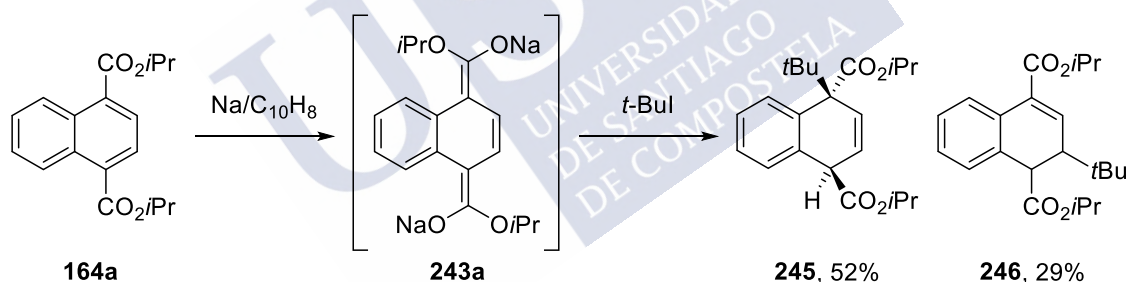
<sup>97</sup> La reacción se paró por adición de MeOH y, a continuación, se agitó durante 3 horas a  $-30$  °C, para equilibrar el producto de alquilación hacia el éster conjugado.

superior al obtenido con el diéster antrácenico análogo, probablemente debido a la diferencia en el impedimento estérico de ambos nucleófilos.



Esquema 83. Alquilación de **164b** con yoduro de *t*-butilo.

Al usar el éster diisopropílico análogo (**164a**), se observó un incremento importante en el rendimiento global de la alquilación, aunque a costa de la pérdida de la regioselectividad. Sorprendentemente, se aisló como producto mayoritario en un 52% de rendimiento como producto mayoritario el dihidronaftaleno **245** que posee dos centros cuaternarios contiguos, mientras que el regioisómero **246** se aisló como una mezcla de isómeros *cis-trans* con un rendimiento del 29% (Esquema 84). La estereoquímica relativa de **245** se asignó tentativamente por analogía con el dihidroantraceno **242**.

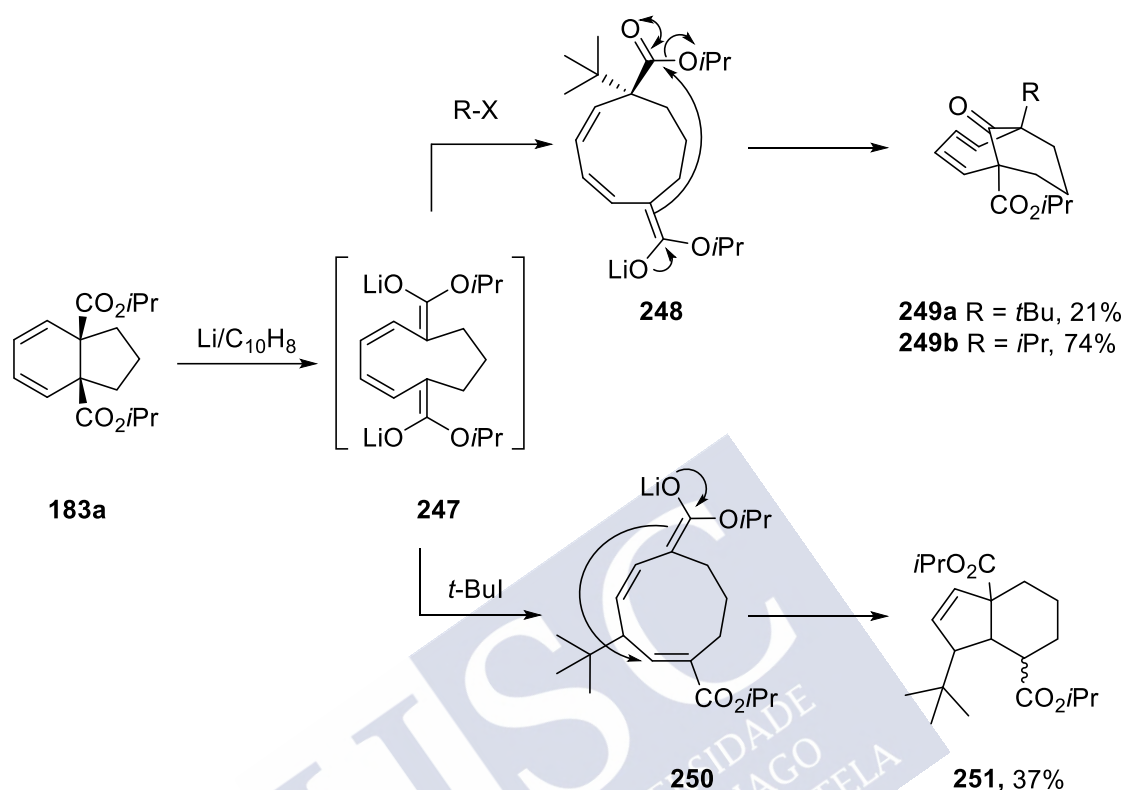


Esquema 84. Alquilación de **164a** con yoduro de *t*-butilo.

En vista de que el comportamiento supernucleófilo observado no se limita sólo al *bis*-enolato monocíclico **160**, sino que otros *bis*-enolatos con conjugación  $\pi$  extendida se comportan de modo similar, nos planteamos explorar la reactividad de un dianión conjugado análogo, que no derivase directamente de la reducción de un diéster aromático. Con este propósito, estudiamos la reactividad del *bis*-enolato **247**, un intermedio en la reacción de apertura de anillo mediada por litio/naftaleno del biciclo fusionado **183a**, sintetizado con anterioridad en nuestro grupo.<sup>98</sup> El tratamiento del *bis*-

<sup>98</sup> Previamente, el *bis*-enolato **247** había sido estereoselectivamente protonado y mono- y dialquilado con yodometano dando lugar a carbociclos de 9 miembros. Ver: <sup>79</sup> G. Prado, A. X. Veiga, F. Fernández-Nieto, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054–2057.

enolato **247** con yoduro de *t*-butilo durante 16 horas a temperatura ambiente condujo a una mezcla de dos productos bicíclicos, **249a** y **251**, que incorporan un grupo *t*-butilo en su estructura (**Esquema 85**).



La cetona **249a** se aisló con un rendimiento del 21% y su formación deriva de la alquilación de uno de los enolatos en su posición  $\alpha$  seguida de una condensación de Dieckmann del monoenolato intermedio resultante **248**. Por otra parte, la alquilación en la posición  $\gamma$  de **247** conduce a un monoenolato que evoluciona a través de adición conjugada al éster insaturado **250** para dar el hidrindano **251** como una mezcla de estereoisómeros, con un rendimiento del 37%. Gratamente, cuando el *bis*-enolato **247** se trató con 2-bromopropano, la alquilación tuvo lugar exclusivamente en la posición  $\alpha$ , y se aisló el producto de condensación Dieckmann **249b** con un rendimiento del 74% (**Esquema 85**).

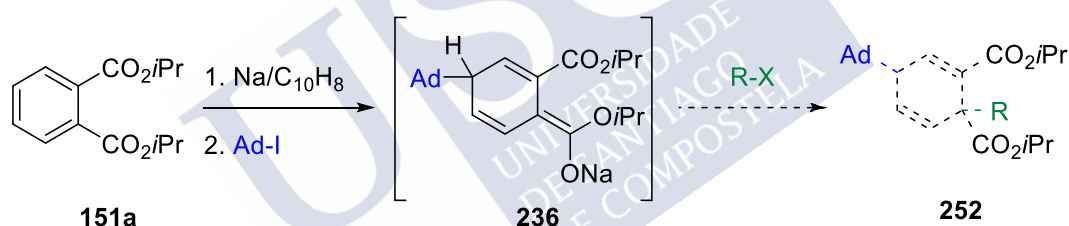
Estos resultados nos llevan a pensar que la conjugación  $\pi$  extendida de los *bis*-enolatos estudiados es la corresponsable de la elevada nucleofilia de estos dianiones. Por una parte, esta conjugación moderaría la basicidad de estas especies, y por lo tanto disminuiría su tendencia a dar reacciones de eliminación con electrófilos altamente impedidos estéricamente y, además, elevaría el nivel de energía del HOMO del *bis*-

enolato, incrementando su nucleofilia.<sup>99</sup> Adicionalmente, la conformación planar de este tipo de intermedios reduciría las interacciones repulsivas en el estado de transición en la formación de enlace C-C, contribuyendo positivamente al éxito de la alquilación.

### 3.8. Estudio de reactividad de monoenolatos procedentes de la monoalquilación de *bis*-enolatos: alquilaciones múltiples.

Dado que la reacción de monoalquilación de *bis*-enolatos con haloalcanos terciarios transcurre para dar un monoenolato intermedio, que sufre una protonación posterior, nos planteamos la viabilidad de llevar a cabo una segunda reacción de alquilación sucesiva, valiéndonos de la nucleofilia de dicho monoenolato, y lograr maximizar, así, el aprovechamiento sintético de la naturaleza dianiónica del intermedio inicial.

Tras la primera reacción de alquilación, el monoenolato resultante debería poder dar una segunda alquilación, de un modo análogo a lo observado previamente en nuestro grupo de investigación con *bis*-electrófilos, como por ejemplo en la transformación de ftalatos en bicíclicos fusionados de tipo **252** (Esquema 86).<sup>77</sup>

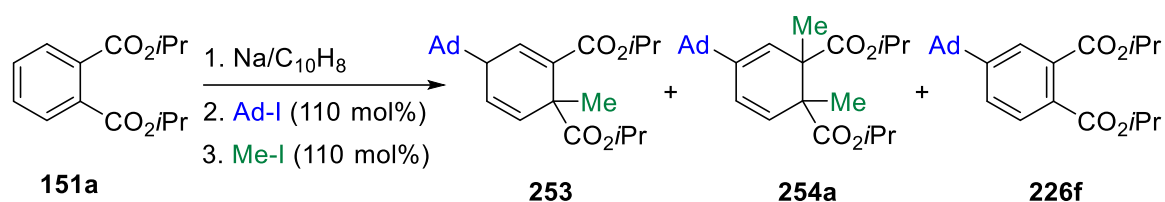


Esquema 86. Estudio de alquilaciones sucesivas.

Con la finalidad de demostrar la viabilidad de la dialquilación planteada (con dos electrófilos diferentes) planteada, se hizo reaccionar ftalato de diisopropilo **151a** con una suspensión de sodio y naftaleno en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  para generar el *bis*-enolato, a continuación se añadió 1-yodoadamantano en DMF y la disolución resultante se agitó durante 16 horas a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Finalmente, el monoenolato resultante se trató con 1-yodometano (110 mol%) a temperatura ambiente durante 8 horas. Bajo estas estas condiciones se obtuvo una mezcla compleja de productos inseparables, en cuyo espectro de RMN-<sup>1</sup>H se pudo distinguir la formación de productos mono-, di- y, curiosamente, tri- alquilados (Esquema 87).

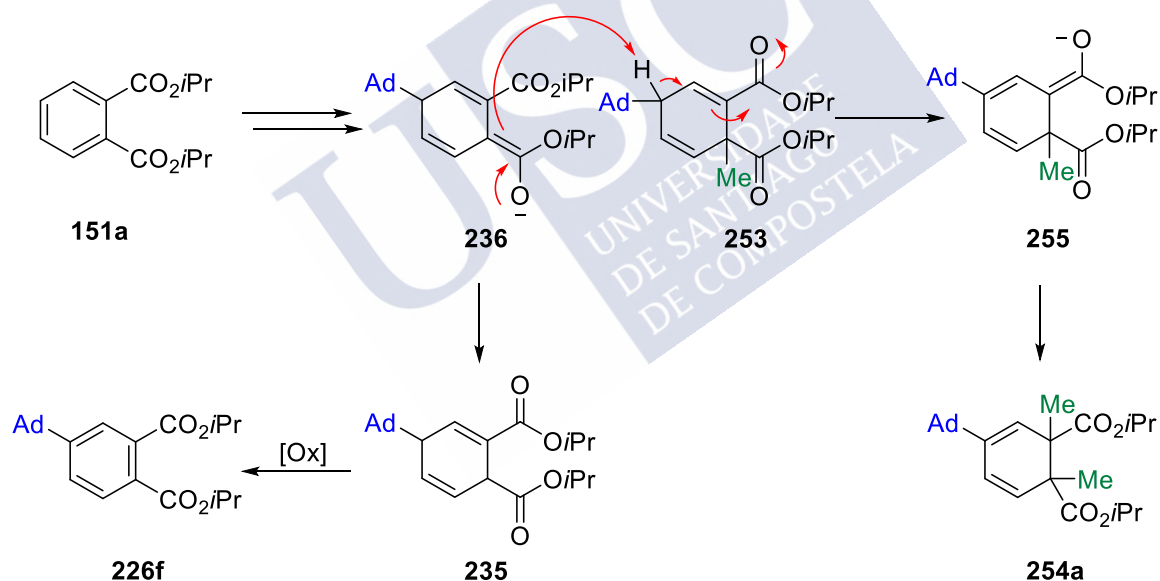
<sup>99</sup> M. Hiersemann, C. Lauterbach, A. Pollex, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2713–2724.

<sup>77</sup> G. Prado Novo *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2014.



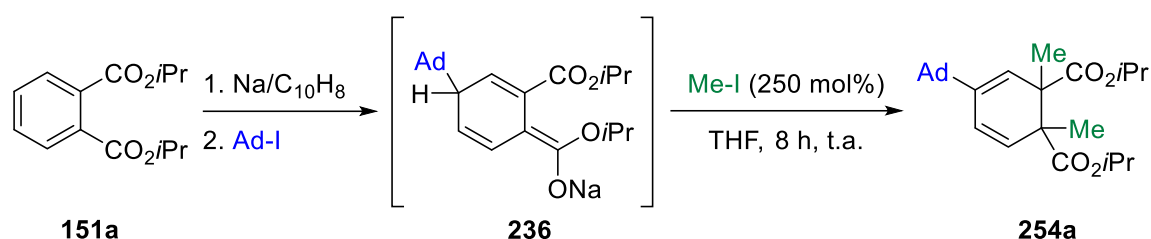
Esquema 87. Formación de los productos alquilados **253** y **254a**.

La formación del producto trialquilado **254a** fue inesperada, ya que implica la formación de tres enlaces carbono-carbono de forma sucesiva. Este resultado parece indicar que en las condiciones de reacción estudiadas la segunda metilación se produce después de que el monoenolato **236** arranque un protón ácido presente en **253**, actuando como base. De esta forma, se genera de nuevo un enolato, tal como **255**, que reacciona con la segunda unidad de yodometano dando lugar al producto trialquilado **254a**, mientras que el enolato **236** se protona y rearomatiza en el medio de reacción, como se muestra en el Esquema 88.

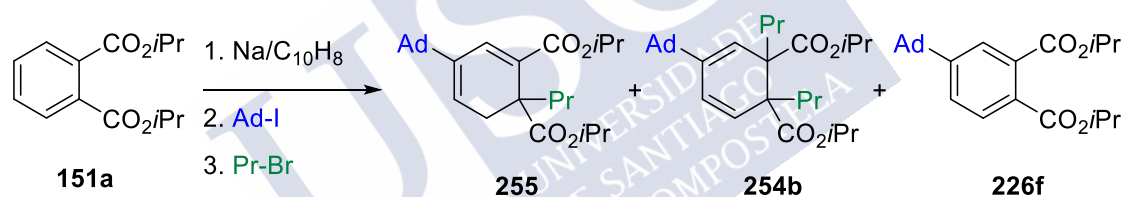


Esquema 88. Mecanismo propuesto para la formación del producto **254a**.

Para intentar reducir el número de productos formados en el medio de reacción y facilitar su purificación, decidimos repetir la reacción de alquilación usando un exceso de yodometano. De este modo, cuando se trató el ftalato **151a** en las condiciones descritas previamente, pero añadiendo 250 mol% de yoduro de metilo, fue posible aislar el producto trialquilado **254a** con un 39% de rendimiento acompañado de un 15% del ftalato monoalquilado **226f** (Esquema 89).

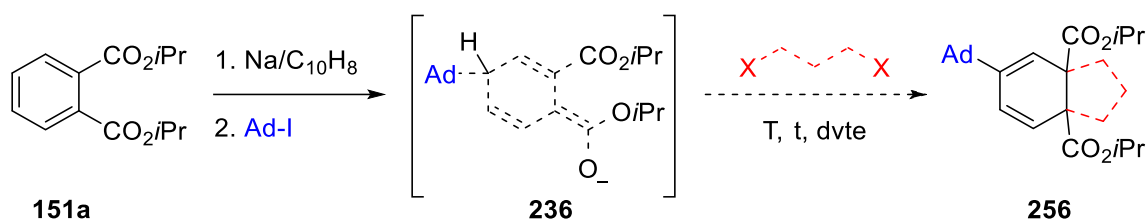
Esquema 89. Formación del producto trialquilado **254a**.

A continuación, decidimos usar un electrófilo menos reactivo para evaluar si este comportamiento era general o si dependía del electrófilo empleado. Así, cuando se repitió la reacción usando 110 mol% de 1-bromopropano en la segunda etapa de alquilación, se observó la formación de los productos **255**, **254b** y **226f** con rendimientos de 33%, 9% y 16% respectivamente (rendimiento global del 58%), lo que parecía indicar que la tendencia del sistema a dar tres alquilaciones sucesivas no dependía del electrófilo empleado sino que era inherente al sistema (Esquema 90). Debido a esto decidimos continuar explorando el proceso de trialquilación con *bis*-electrófilos para la obtención de estructuras bicíclicas.

Esquema 90. Síntesis de **255** y **254b**.

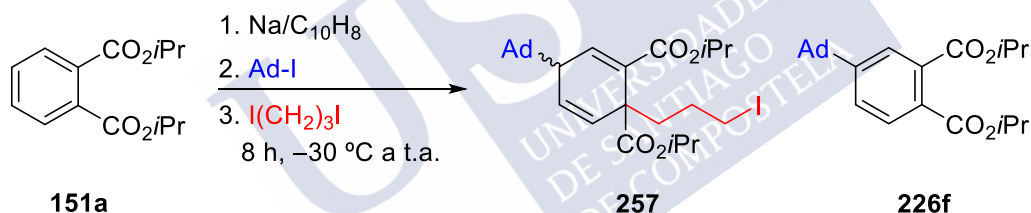
### 3.8.1. Formación sucesiva de enlaces C-C: acceso a bicíclicos

A pesar de que los resultados indicaban que la síntesis de sistemas dialquilados no sería viable, la tendencia de los sistemas estudiados a dar tres alquilaciones sucesivas resultó interesante, puesto que se podría usar esta reactividad para formar estructuras fusionadas bicíclicas mediante tres alquilaciones sucesivas en una sola operación sintética, utilizando primero un haluro terciario y un *bis*-electrófilo a continuación (Esquema 91).



Esquema 91. Propuesta para la formación de biciclos del tipo 256.

Con esta idea, se abordó el estudio de la reacción de alquilación-ciclación de ftalato de diisopropilo con *bis*-electrófilos con el propósito de acceder a diferentes sistemas bicíclicos. Empezamos el estudio partiendo de las condiciones establecidas anteriormente, usando 1,3-diyodopropano como segundo electrófilo. Así, se trató el *bis*-enolato derivado de **151a** con 1-yodoadamantano durante 16 horas, seguido de la adición de 1,3-diyodopropano a temperatura ambiente durante 8 horas. En estas condiciones no se formó el ciclo deseado, sino que se observó en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción una mezcla compleja de productos, en la que se pudo constatar la presencia del sistema dialquilado **257** y del ftalato **226f** (Esquema 92); sin embargo, los intentos de purificación de **257** resultaron infructuosos.

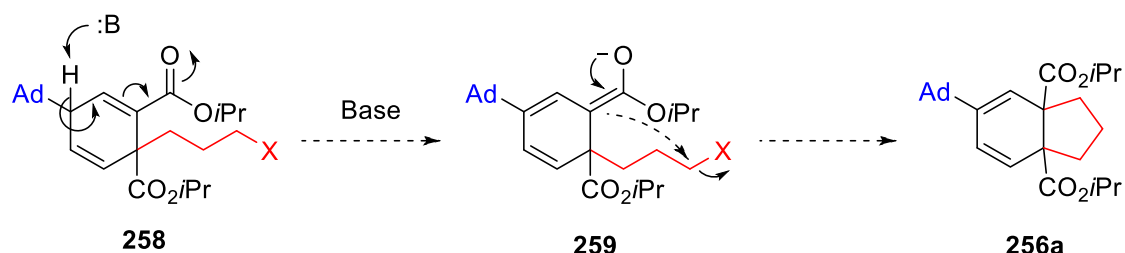


Esquema 92. Formación del compuesto dialquilado 257.

Se estudiaron diferentes condiciones experimentales para intentar formar el biciclo **256a**. Tras alargar el tiempo de reacción a 24 horas no se observó la formación del biciclo y la mezcla de reacción se volvió muy sucia. A continuación, se intentó infructuosamente forzar la ciclación aumentando la temperatura a 40 °C, lo que condujo a la aparición de productos de descomposición. La adición de DMF como codisolvente en la segunda etapa de alquilación no ofreció ninguna mejora con respecto a lo observado anteriormente. Sin embargo, cuando se usó como segundo electrófilo 1,3-dibromopropano, el producto bruto de reacción resultó más limpio y la proporción de **226f** disminuyó con respecto a lo observado para el diyoduro análogo, aunque no fue posible aislar puro el dieno dialquilado.

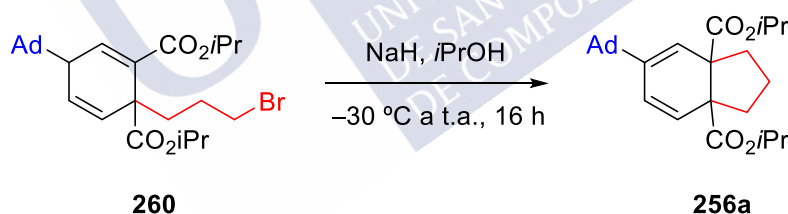
En vista de que con los *bis*-electrófilos estudiados únicamente tenían lugar dos alquilaciones y en ningún caso se observó la formación del producto de ciclación que

buscábamos, nos planteamos la posibilidad de añadir una base externa que arrancase el protón ácido presente en **258**. De este modo se generaría un nuevo enolato que podría dar la tercera alquilación, necesaria para la formación del biciclo buscado (**Esquema 93**).



**Esquema 93.** Propuesta para la formación del biciclo **256a**.

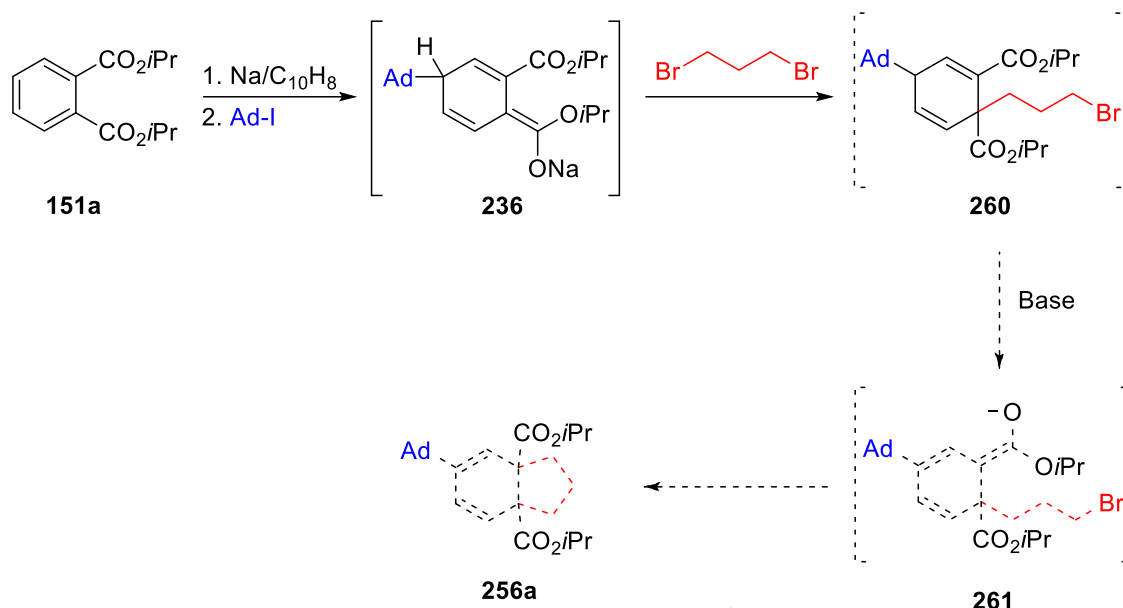
Con el objetivo de demostrar esta posibilidad y basándonos en estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación<sup>82</sup> se escogió isopropóxido sódico como base para comprobar la viabilidad de esta aproximación. Así, se trató **260** con una mezcla de NaH en exceso y una cantidad catalítica de *i*PrOH durante 2 horas a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para obtener el enolato, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En estas condiciones fue posible aislar el compuesto bicíclico **256a** como único producto de reacción con un 92% de rendimiento (**Esquema 94**) a partir del producto dialquilado **260** (aproximadamente 25% desde el ftalato de diisopropilo).



**Esquema 94.** Síntesis del biciclo **19**.

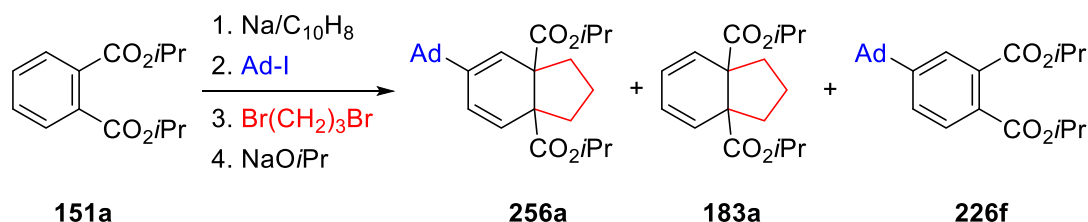
Al observar que era posible acceder a los biciclos buscados al añadir una base, nos planteamos realizar la reacción en “*one pot*”, añadiendo una base que facilitase la ciclación tras la segunda alquilación, sin necesidad de aislar el producto intermedio **260** (**Esquema 95**).

<sup>82</sup> R. Lobato Mosquera *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2016.



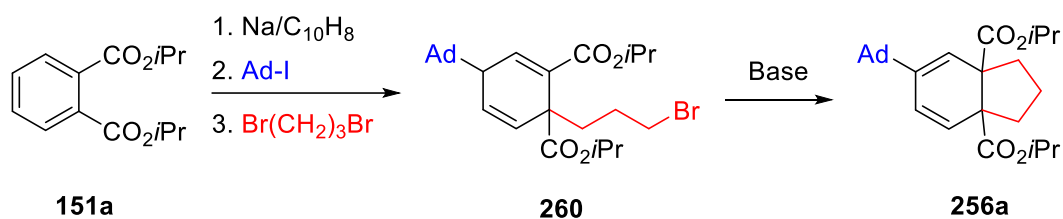
**Esquema 95.** Propuesta para la formación del bicyclo **256a** en “one pot”.

Con este objetivo, se hizo reaccionar **151a** con una suspensión de sodio y naftaleno para generar el *bis*-enolato que se trató a continuación con 1-yodoadamantano en DMF durante 16 horas y posteriormente se añadió como segundo electrófilo 1,3-dibromopropano; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se añadió sobre NaO*i*Pr previamente generado a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se dejó subir a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 horas adicionales. El espectro de RMN- $^1\text{H}$  del producto bruto de esta reacción resultó ser muy complejo ya que se observó una mezcla de diferentes productos ciclados, así como la presencia del ftalato **226f** (**Esquema 96**). Aun así, en estas condiciones fue posible aislar el bicyclo deseado **256a** con un rendimiento del 42% desde el ftalato **151a** en una única operación sintética, lo que nos motivó a tratar de optimizar este proceso.



**Esquema 96.** Formación del bicyclo **256a** a partir de **151a**.

Una vez demostrada la posibilidad de obtener bicyclos en un único paso de reacción y dado que es imprescindible la adición de una base para formar el bicyclo, se estudió la influencia de diferentes bases en la reacción de formación del enolato **261** y su posterior ciclación, cuyos resultados se resumen en la **Tabla 5**.

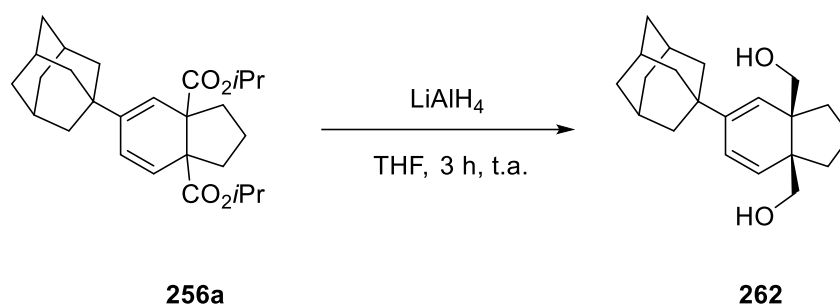
**Tabla 5.** Estudio de diferentes bases para la obtención de **256a**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Base	t (h)	T (°C)	256a (%) <sup>b</sup>
1	NaOiPr	12	-30 a t.a.	42
2	LDA	12	-30 a t.a.	38
3	NaHMDS	12	-30 a t.a.	33
4	Et <sub>3</sub> N	12	-30 a t.a.	44
5	DBU	12	-30 a t.a.	49
6	DBU	12	0 a t.a.	57

[a] Condiciones: i) Na/C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> durante 6 horas a -78 °C. ii) Ad-I (110 mol%) en DMF 16 horas a -30 °C. iii) 1,3-dibromopropano (110 mol%) 8 horas a t.a.; base (110 mol%) a la temperatura indicada. [b] Rendimiento aislado. [c] Los brutos de reacción son más sucios que con otras bases estudiadas.

Cuando se usó LDA como base, generado *in situ* por tratamiento de diisopropilamina con *n*-BuLi, se obtuvo el biciclo **256a** con un rendimiento del 38%, similar al obtenido al usar NaOiPr como base, aunque la reacción fue significativamente más sucia (entrada 2). Cuando el enolato **261** se generó con NaHMDS, también fue posible acceder al biciclo buscado, aunque el rendimiento disminuyó a un 33% (entrada 3). El uso de trietilamina como base permitió mejorar el rendimiento obtenido hasta un 44% (entrada 4). Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron cuando el enolato **261** se generó por desprotonación con DBU (entradas 5 y 6), logrando sintetizar el biciclo **256a** con un 57% de rendimiento al generar el enolato a 0 °C.

Buscando obtener una confirmación cristalográfica de la estructura del compuesto bicíclico **256a**, así como establecer la estereoquímica relativa de los grupos carboxilato, decidimos realizar una derivatización del compuesto, transformando los ésteres en los correspondientes alcoholes. Para ello, **256a** se trató con LiAlH<sub>4</sub>, lo que condujo al correspondiente diol **262** con un 90% de rendimiento, que pudo cristalizarse en una mezcla de EtOAc/hexano (**Esquema 97**). Como se puede apreciar en la **Figura 13**, la formación del biciclo se produce con fusión *cis*, al igual que lo observado anteriormente en nuestro grupo de investigación para compuestos similares.



Esquema 97. Síntesis y configuración relativa de **262**.

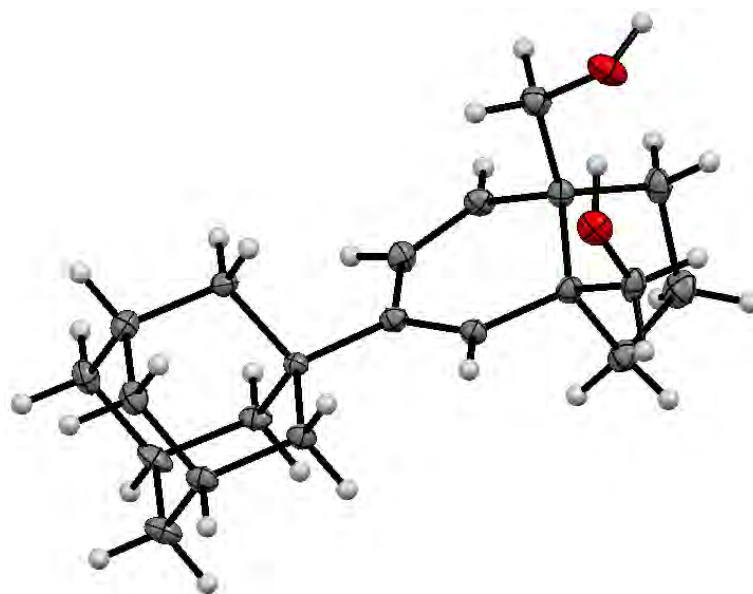
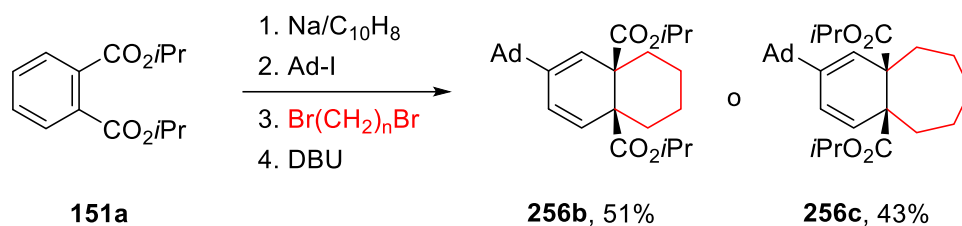


Figura 13. Estructura de rayos X del diol **262**.

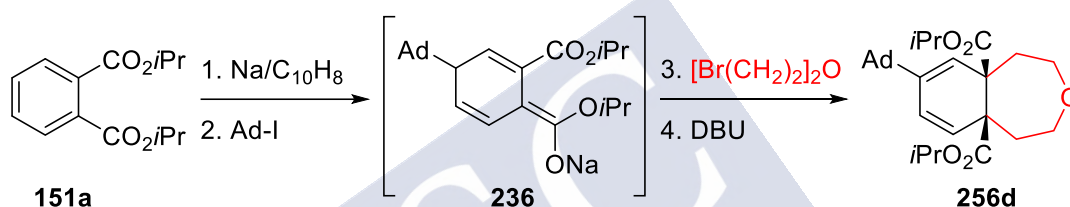
Una vez establecidas las condiciones que nos permitían obtener biclos fusionados a partir de ftalato de diisopropilo, decidimos ampliar el estudio para sintetizar otros sistemas bicíclicos e incluso tricíclicos de forma análoga. Cuando se emplearon dibromuros de 4 y 5 átomos de carbono, se obtuvieron los correspondientes biclos con rendimientos aceptables. Así, el uso de 1,4-dibromobutano condujo a la formación de **256b** con un rendimiento del 51% y 1,5-dibromopentano condujo a **256c** con un 43% de rendimiento, aunque hay que indicar que para formar el biclo [6,7] fue necesario subir la temperatura a 35 °C para conseguir que la ciclación fuese completa (Esquema 98).<sup>100</sup>

<sup>100</sup> La estereoquímica de la fusión de los anillos se ha dibujado *cis* por similitud con los resultados obtenidos para el biclo **256a** obtenido con 1,3-dibromopropano, cuya estereoquímica relativa se ha confirmado por análisis de difracción de Rayos X.



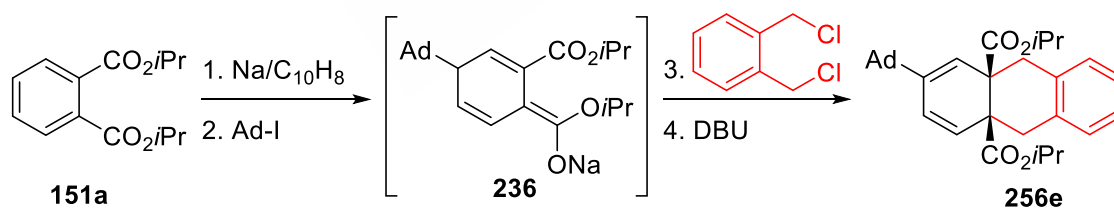
**Esquema 98.** Síntesis de los biciclos **256b** y **256c**.

Con la intención de sintetizar un sistema bicíclico en el que estuviese presente un heteroátomo, se utilizó *bis*(2-bromoetil) éter como electrófilo. De este modo, cuando se trató el ftalato **151a** en las condiciones optimizadas previamente se logró obtener el biciclo **256d**, un sistema de tipo hexahidrobencooxepina con un 42% de rendimiento (**Esquema 99**).<sup>100</sup>



**Esquema 99.** Síntesis del biciclo **256d**.

Seguidamente nos planteamos extender este estudio a la formación de sistemas tricíclicos, para lo cual seleccionamos como electrófilo el *o*-dicloroxileno. De este modo, en las condiciones habituales se pudo aislar el tetrahidroantraceno correspondiente con un rendimiento del 57% (**Esquema 100**).<sup>100</sup>



**Esquema 100.** Síntesis del tetrahidroantraceno **256e**.

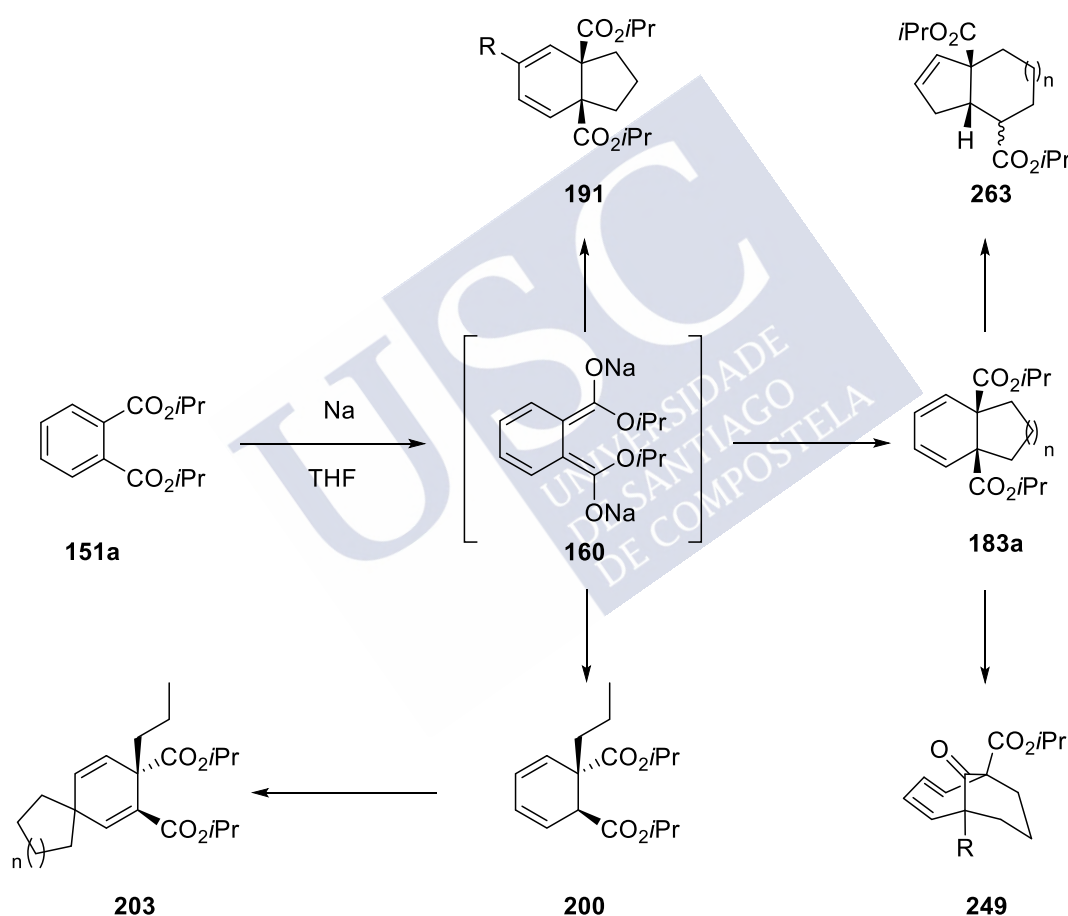
A lo largo de este trabajo de investigación hemos conseguido transformar el ftalato de diisopropilo, un sustrato comercial asequible, en sistemas estructuralmente más complejos utilizando química de enolatos en una única operación sintética. Además, se ha demostrado que el *bis*-enolato derivado de ftalato de diisopropilo constituye un

<sup>100</sup> La estereoquímica de la fusión de los anillos se ha dibujado *cis* por similitud con los resultados obtenidos para el biciclo **256a** obtenido con 1,3-dibromopropano, cuya estereoquímica relativa se ha confirmado por análisis de difracción de Rayos X.

intermedio sintético muy interesante por su capacidad para dar reacciones de sustitución con electrófilos altamente impedidos.

### 3.9. Formación de enlaces carbono-oxígeno.

Como previamente se ha comentado, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado métodos sintéticos para la formación de enlaces carbono-carbono basados en la desaromatización de ftalatos para generar un *bis*-enolato y el posterior atrapado del mismo con un electrófilo adecuado. Esta metodología ha demostrado ser muy versátil, pues nos ha permitido acceder a diversas estructuras a partir de un mismo tipo de *bis*-enolato intermedio (**Esquema 101**)<sup>77,82</sup>



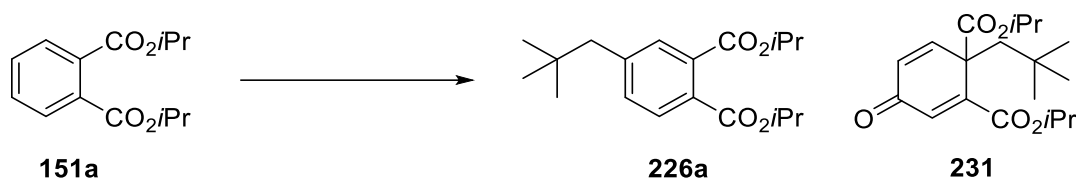
**Esquema 101.** Reactividad de 160 con diferentes electrófilos.

Los esfuerzos del grupo se han centrado principalmente en el desarrollo de metodologías de formación de enlaces carbono-carbono. Sin embargo, como se ha

<sup>82</sup> R. Lobato Mosquera *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2016.

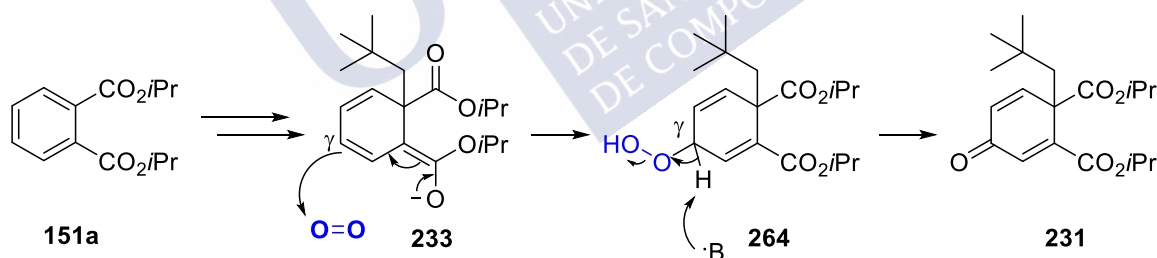
<sup>77</sup> G. Prado Novo *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2014.

comentado previamente, cuando se trató el *bis*-enolato **160** con un electrófilo primario con gran impedimento estérico (2,2-dimetil-1-yodopropano) y posteriormente con oxígeno, para producir la rearomatización del intermedio alquilado en la posición gamma, se observó la formación del ftalato esperado **226e** y la presencia minoritaria de un compuesto cetónico posteriormente identificado como la cetona **231** (**Esquema 102**).



**Esquema 102.** Reactividad de **151a** frente a 2,2-dimetil-1-yodopropano.

Una posible explicación mecanística para la formación de la cetona **231** se muestra en el **Esquema 103**. Al tratar el monoenolato **233**, resultado de la alquilación en la posición  $\alpha$  del *bis*-enolato **160**, con oxígeno se produce la adición del oxidante en la posición gamma dando lugar al endoperóxido **264**, de forma similar al proceso observado en reacciones de  $\alpha$ -hidroxilación de compuestos carbonílicos.<sup>101</sup> Posteriormente, y debido a la acidez del hidrógeno gamma y la naturaleza básica del medio de reacción, se produciría la desprotonación de esta posición favoreciendo la ruptura del enlace peroxídico dando lugar a la cetona **231** (**Esquema 103**).



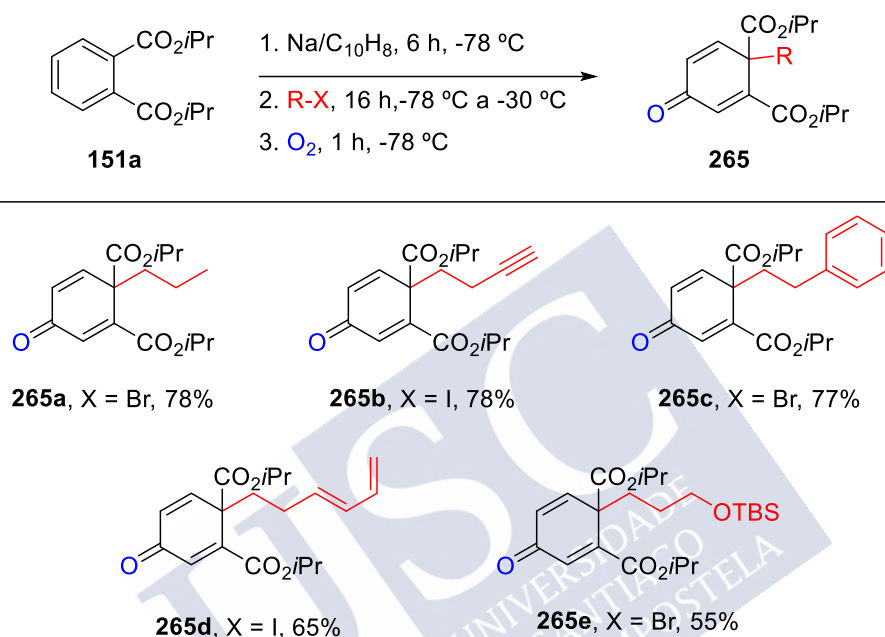
**Esquema 103.** Formación de **231** en presencia de  $O_2$ .

La utilización de oxígeno molecular como electrófilo en la reacción de enolatos para dar ciclohexadienonas ha sido estudiada previamente en nuestro grupo de investigación,<sup>102</sup> habiéndose obtenido diferentes ciclohexadienonas como las que se

<sup>101</sup> Para  $\alpha$ -hidroxilaciones con oxígeno, ver: [a] J. Trenner, E. V. Prusov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 323–327. [b] W. Hartwig, L. Born, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352–4358. [c] J. Rath, S. Kinast, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3089–3092. Para  $\alpha$ -hidroxilaciones con oxaziridinas, ver: [d] A. G. Schultz, R. E. Harrington, M. A. Holoboski, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2973–2976.

<sup>102</sup> Este comportamiento ya ha sido estudiado en nuestro grupo de investigación por el Dr. Rubén Lobato.

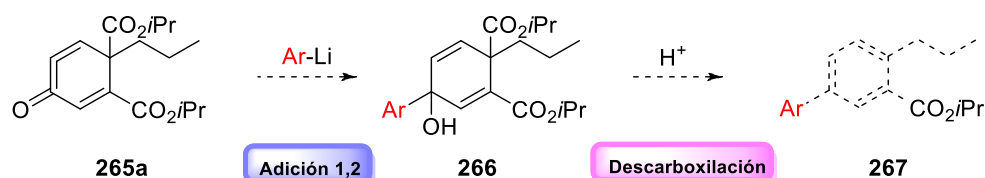
muestran en el **Esquema 104**. Como se puede apreciar, la reacción tolera el empleo tanto de bromuros como de yoduros como grupos salientes, dado que en todos los casos el compuesto cetónico fue obtenido con buenos rendimientos (55 a 78%). Además, también se observó que el proceso tolera grupos arílicos, alquinos, dienos y éteres de silicio en el sustituyente introducido. Estos resultados demuestran que este procedimiento tiene una amplia tolerancia de diferentes sustituyentes, estableciendo que el principal requerimiento es la selectividad en la  $\alpha$ -alquilación del *bis*-enolato.



**Esquema 104.** Reactividad de **151a** frente a haluros de alquilo en procesos tándem desaromatización-alquilación-oxidación.

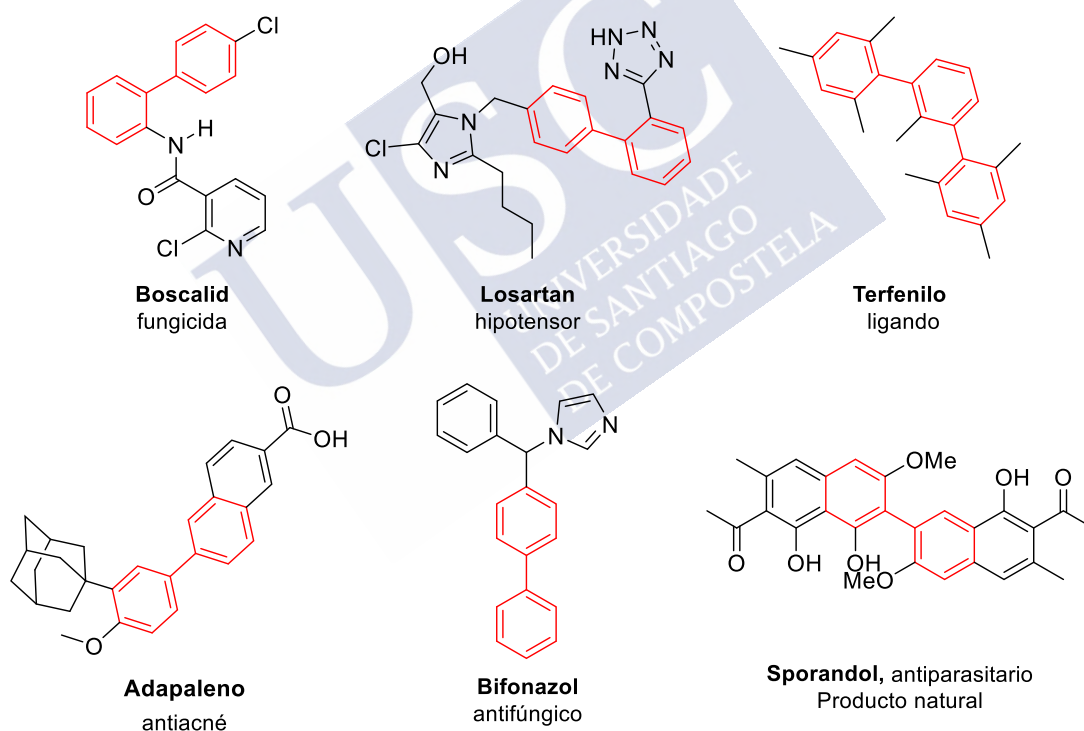
En este punto nos planteamos profundizar en el estudio de la reactividad de las ciclohexadienonas obtenidas y en su utilización en la obtención de otros sistemas de interés sintético y farmacológico.

En primer lugar, decidimos estudiar la reactividad de las cetonas frente a reactivos organolíticos para obtener los alcoholes terciarios derivados mediante adición 1,2 al carbonilo. Esta transformación permitiría incorporar un sustituyente arilo en la posición 3 del anillo, lo que resulta muy interesante desde el punto de vista sintético, pues el tratamiento de estos alcoholes intermedios con un ácido permitiría acceder a un esqueleto bifenílico mediante una descarboxilación y posterior rearomatización del sistema (**Esquema 105**).

Esquema 105. Síntesis de bifenilos a partir de la cetona **265a**.

### 3.9.1. Síntesis de bifenilos.

Los sistemas bifenílicos se consideran “estructuras privilegiadas”<sup>103</sup> dado que este esqueleto está presente en una gran variedad de formas en nuestra sociedad, desde productos farmacéuticos (un 4.3% de medicamentos presenta estructura bifenílica),<sup>104</sup> productos naturales (esporandol) o incluso ligandos usados en catálisis (**Figura 14**). Por ello, resulta muy interesante y relevante desarrollar metodologías sintéticas que permitan acceder a núcleos bifenílicos de forma fácil, sencilla y eficiente.



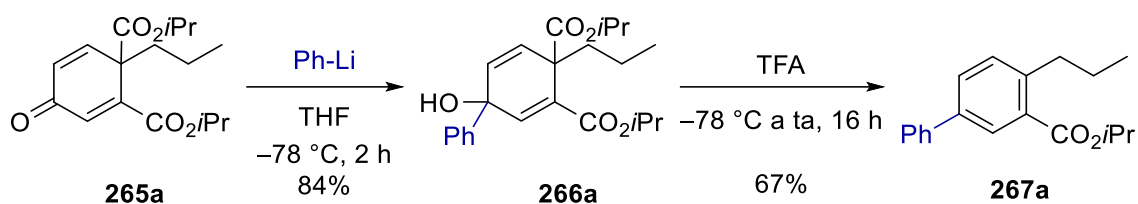
**Figura 14.** Presencia de sistemas bifenílicos en diferentes productos de interés.

Con este objetivo en mente, comenzamos tratando la cetona **265a** con fenillitio (110 mol%) en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante dos horas, observando la formación del alcohol **266a** en un 84% de rendimiento. El posterior tratamiento con TFA durante 16 horas,

<sup>103</sup> D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.

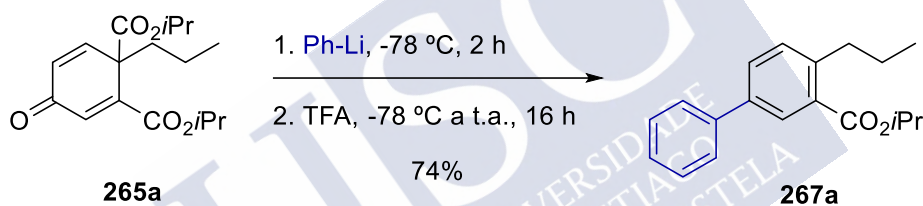
<sup>104</sup> P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443–3447.

condujo al bifenilo **267a** con un 67% de rendimiento (57% desde la cetona), demostrando así la viabilidad de la metodología para la obtención de sistemas bifenilícos (**Esquema 106**).



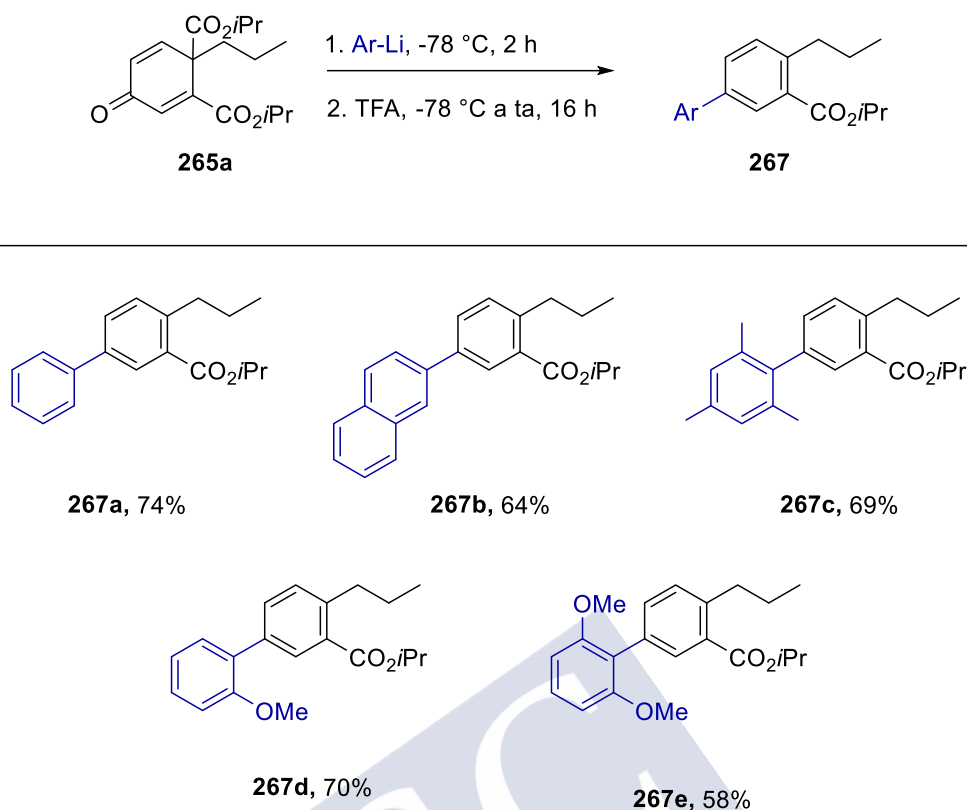
**Esquema 106.** Síntesis del bifenilo **267a** a partir de **265a**.

Una vez demostrada la viabilidad de la síntesis de bifenilos mediante la estrategia planteada, decidimos explorar la posibilidad de sintetizar estos bifenilos desde la cetona **265a**, pero en un único paso de reacción, sin necesidad de aislar el alcohol terciario intermedio. En estas condiciones se aisló el producto deseado con un 74% de rendimiento a partir de la ciclohexadienona **265a** (**Esquema 107**).



**Esquema 107.** Síntesis de **267a** en *one pot*.

A la luz de este buen resultado, decidimos continuar examinando el alcance de la reacción usando nucleófilos organolíticos con diferentes sustituciones (**Esquema 108**).



**Esquema 108.** Síntesis de bifenilos con diferentes sustituciones.

Como se puede observar en el **Esquema 108**, el uso de 2-naftillitio<sup>105</sup> como nucleófilo organometálico condujo a la formación del bifenilo **267b** con un 64% de rendimiento tras 16 horas a temperatura ambiente durante la etapa de rearomatización. Cuando empleamos mesitillitio como organolítico,<sup>106</sup> que presenta un gran impedimento estérico debido a la presencia de dos grupos metilo en *orto* al carbono litiado, la reacción transcurrió eficientemente pudiéndose aislar el correspondiente producto **267c** con un 69% de rendimiento. A continuación, evaluamos el uso de un sustituyente aún más voluminoso como el grupo metoxi,<sup>107</sup> observando que también es tolerado, formándose el producto **267d** con un 70% de rendimiento. Finalmente, la presencia de dos grupos metoxi en las posiciones *orto* al carbono litiado<sup>108</sup> permitió acceder al correspondiente

<sup>105</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: H. Jung, H. Hwang, K. M. Park, J. Kim, D. H. Kim, Y. Kang, *Organometallics* **2010**, *29*, 2715–2723.

<sup>106</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: C. K. Frederickson, L. N. Zakharov, M. M. Haley, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16827–16838.

<sup>107</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: D. M. Peacock, Q. Jiang, P. S. Hanley, T. R. Cundari, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4893–4904.

<sup>108</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: D. Heijnen, J. B. Gualtierotti, V. Hornillos, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3991–3995.

bifenilo **267e** con un 58%, ligeramente inferior al caso anterior, posiblemente debido al mayor impedimento estérico en este último caso.

Con estos resultados en mano, nos planteamos extender el estudio para incluir anillos heterocíclicos, valiéndonos de la conocida facilidad de obtención de los correspondientes reactivos litiados. De este modo, empleando la metodología descrita anteriormente ampliamos el alcance de la reacción empleando sustratos heteroaromáticos litiados para obtener los correspondientes sistemas heterobiarílicos.

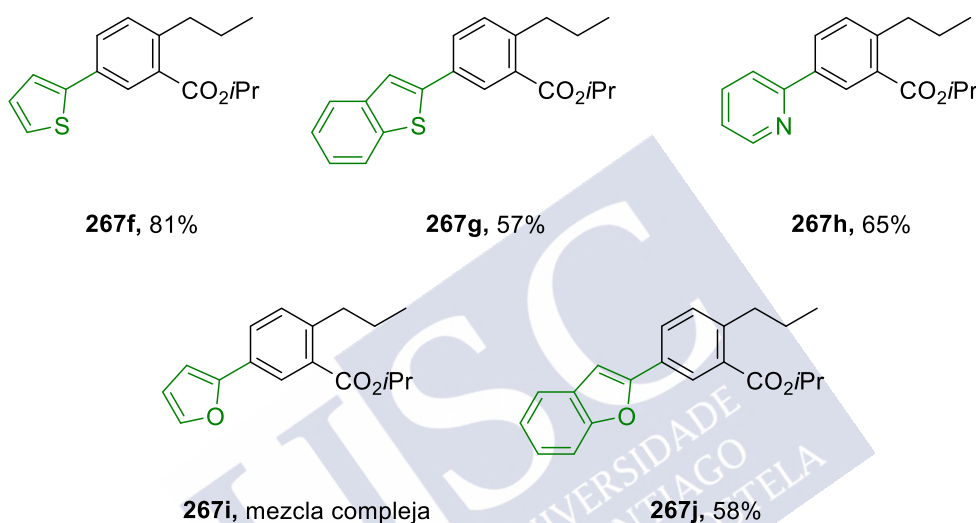


Figura 15. Síntesis de heterobiarilos.

Así, cuando tratamos la cetona **265a** con 2-tienillitio o con 2-benzotienillitio<sup>109</sup> fue posible formar los biarilos azufrados **267f** y **267g** con rendimientos del 81 y 57%, respectivamente (Figura 15). Del mismo modo, el uso de 2-litiopiridina<sup>110</sup> permitió obtener el heterobiarilo **267h** con un 65% de rendimiento. No obstante, cuando se trató la cetona **265a** con 2-furillitio<sup>111</sup> en las condiciones descritas se obtuvo una mezcla compleja de productos, en la que se observó la desaparición de la cetona de partida pero no fue posible identificar los productos. En contraste con este resultado negativo,

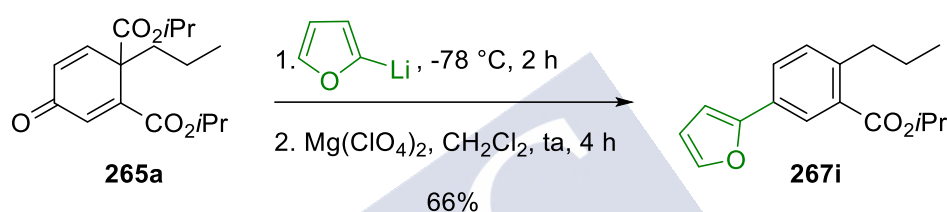
<sup>109</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: S. Fernandez, M. A. Ganiek, M. Karpacheva, F. C. Hanusch, S. Reuter, T. Bein, F. Auras, P. Knochel, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3158–3161.

<sup>110</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: W. Zawodny, S. L. Montgomery, J. R. Marshall, J. D. Finnigan, N. J. Turner, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17872–17877.

<sup>111</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: S. Chakrabarty, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6066–6069.

el uso del correspondiente benzofurano litiado<sup>112</sup> permitió aislar el biarilo correspondiente en un 58% de rendimiento. Creemos que esta diferencia de reactividad entre ambos heterociclos oxigenados se debe a la baja estabilidad del anillo furano en presencia de TFA.

Para el caso concreto del 2-furillitio y bajo la hipótesis de su inestabilidad en TFA, decidimos sustituir este ácido por un ácido de Lewis como el  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ , dado que se ha demostrado que este ácido de Lewis se coordina selectivamente a grupos hidroxilos y permite la posterior eliminación de una molécula de agua para dar lugar al catión necesario para la descarboxilación.<sup>113</sup> Gratamente, en estas condiciones modificadas fue posible aislar el biciclo deseado **267i** con un 66% de rendimiento (**Esquema 109**).



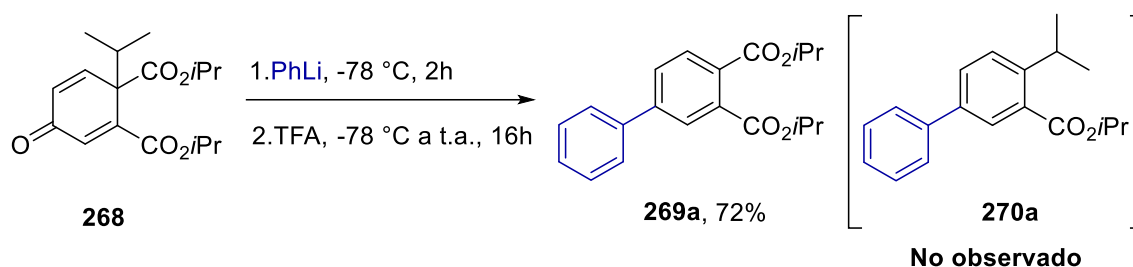
**Esquema 109.** Síntesis de **267i**.

Continuando con el estudio del alcance de esta reacción, decidimos utilizar como electrófilo la ciclohexadienona **268**, la cual incorpora un grupo isopropílico (más voluminoso) en la posición *ipso* del anillo. Como se puede ver en el **Esquema 110**, cuando se evaluó la reactividad de la cetona **268** bajo las condiciones previamente descritas no se observó la formación del producto esperado, derivado de una descarboxilación, si no que en su lugar se formó exclusivamente el ftalato bifenílico **269** con un 72% de rendimiento, el cual deriva de una ruptura de enlace C-C del grupo isopropílico.<sup>114</sup>

<sup>112</sup> Obtenido según procedimiento descrito en la bibliografía: [1] C. Vila, V. Hornillos, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13078–13083.

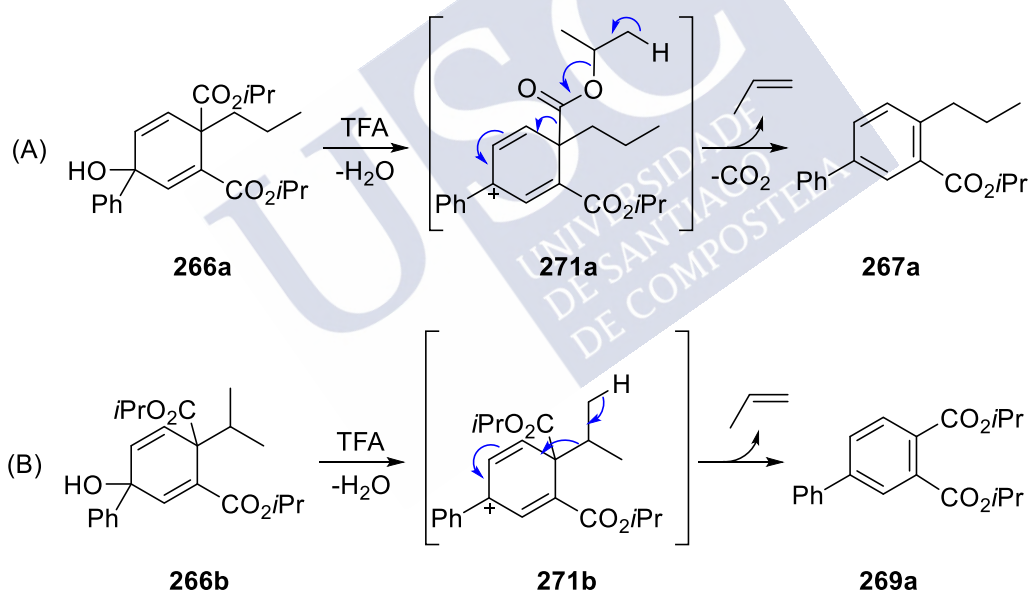
<sup>113</sup> Y. Liu, Z. Sun, S. Li, K. Xiang, Y. Zhang, Y. Li, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 26954–26958.

<sup>114</sup> Una ruptura C-C similar fue descrita por el grupo de Linker en el estudio de reactividad del ácido tereftálico, ver 48a: A. Bramborg, T. Linker, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2195–2199.



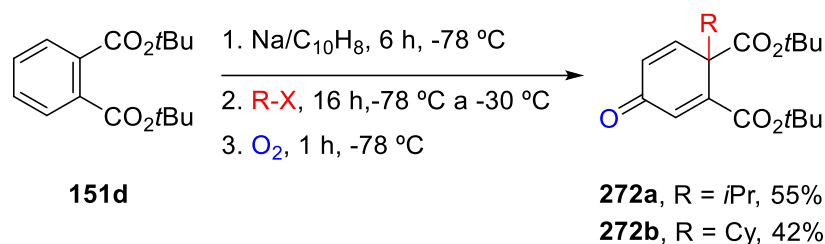
**Esquema 110.** Síntesis del bifenilo **269**.

Una posible hipótesis mecanística que justifique este resultado se basa en la formación de un catión debido a la eliminación de agua promovida por TFA, que en el caso de derivados sustituidos con *n*-propilo (**Esquema 111, A**) evoluciona para recuperar la aromaticidad mediante la formación de propeno y posterior descarboxilación. Sin embargo, para el caso de la cetona **268**, la estabilización de carga en el isopropilo favorece la ruptura de este enlace, en lugar de experimentar la descarboxilación (**Esquema 111, B**).



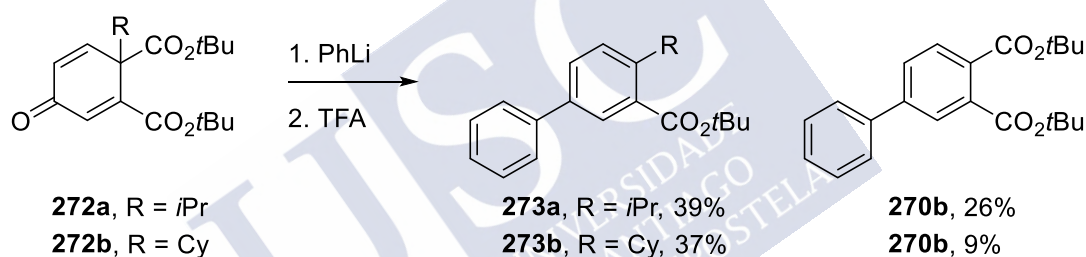
**Esquema 111.** Propuesta mecanística de la formación de biarilos mediante tratamiento con TFA de los alcoholes terciarios **271a** y **271b**.

Con el fin de favorecer la descarboxilación del sistema y comprobar nuestra hipótesis, decidimos cambiar el éster isopropílico por un grupo que mostrase una tendencia mayor a dar la descarboxilación. Con este fin, se sintetizaron las cetonas **272a** (R = isopropilo) y **272b** (R = ciclohexilo) a partir de ftalato de di-*t*-butilo en las condiciones habituales con rendimientos del 55 y 42%, respectivamente (**Esquema 112**).



Esquema 112. Síntesis de cetonas derivadas de ftalato de di-*t*-butilo.

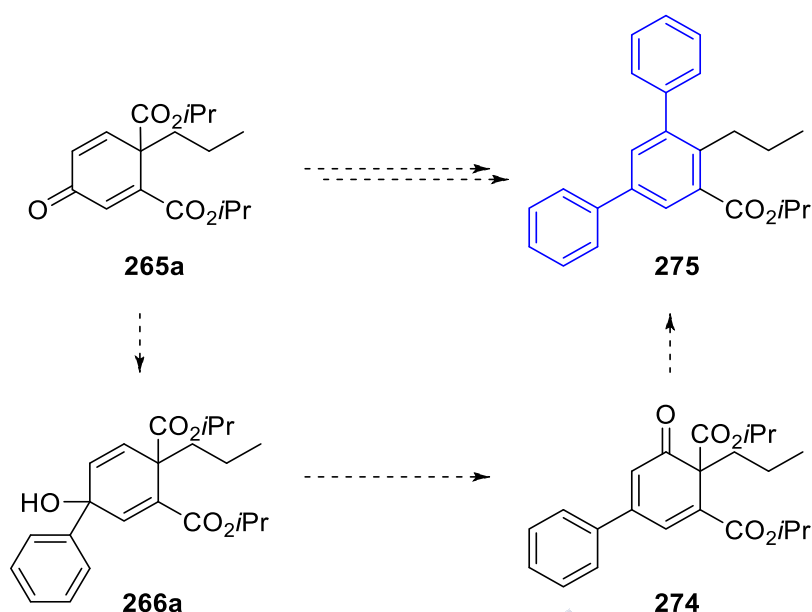
Una vez obtenidas las nuevas cetonas, se trataron en las condiciones habituales usando fenillitio como nucleófilo. Como se muestra en el **Esquema 113**, aunque el cambio a un éster *t*-butílico sí favorece el proceso de descarboxilación, éste no es completamente selectivo, obteniéndose una mezcla de productos derivados de descarboxilación y de ruptura de enlace C-C. Aunque en ambos casos el producto mayoritario es el bifenilo proveniente de procesos de descarboxilación, también se forma el bifenilo que conserva los dos ésteres producto de la ruptura C-C.



Esquema 113. Reactividad de 272a-b con PhLi.

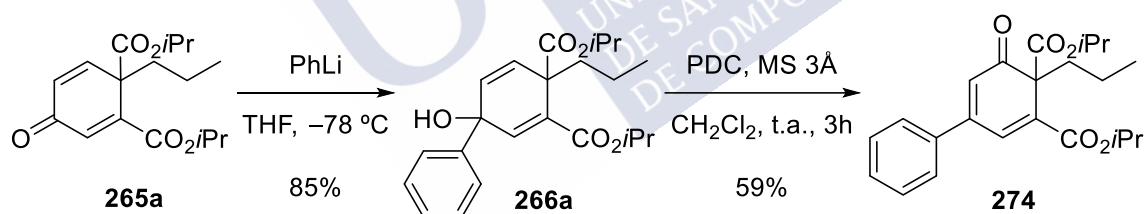
A continuación, decidimos explorar la viabilidad de sintetizar sistemas terfenílicos mediante una secuencia de reacciones alquilación-oxidación-alquilación-rearomatización, tal como se muestra en el **Esquema 114**. Dado que el tratamiento de la cetona **265a** con PhLi da lugar a la formación del alcohol terciario **266a** con un buen rendimiento, nos planteamos realizar sobre este una oxidación con transposición alílica,<sup>115</sup> de manera que se pudiera acceder a una cetona de tipo **274**. El subsiguiente tratamiento de ésta con PhLi y la posterior rearomatización-descarboxilación del éster cuaternario nos permitiría sintetizar sistemas de tipo *meta*-terfenilo a partir de ftalato de diisopropilo.

<sup>115</sup> [a] N. C. Wilde, M. Isomura, A. Mendoza, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4909–4912. [b] W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682–685. [c] J. D. White, U. M. Grether, C.-S. Lee, *Org. Synth.* **2009**, 108–114.



Esquema 114. Propuesta para la síntesis de terfenilos.

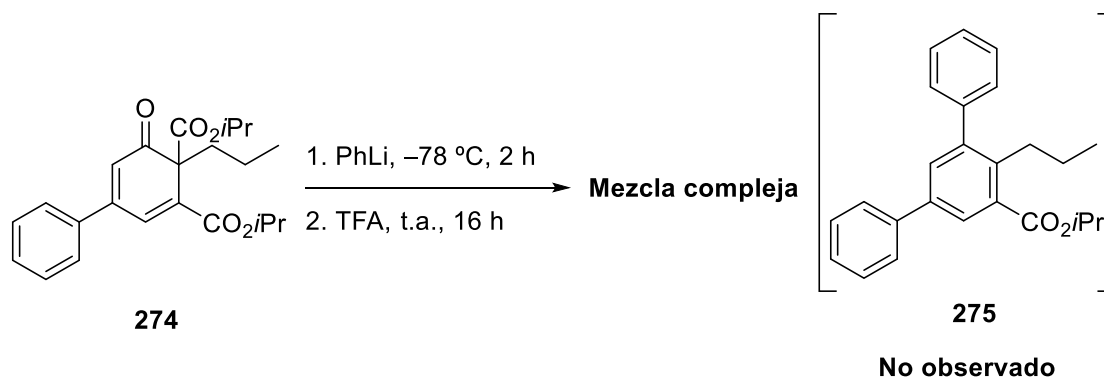
Con el objetivo de demostrar esta posibilidad se hizo reaccionar la ciclohexadienona **265a** con PhLi en THF para obtener el alcohol **266a** en un 85% de rendimiento. A continuación, se sometió este alcohol bencílico a un proceso de oxidación mediante tratamiento con PDC en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, obteniendo la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada deseada **274** con un 59% de rendimiento (Esquema 115).



Esquema 115. Síntesis de la cetona **274**.

A continuación, siguiendo con nuestro plan sintético, se trató la cetona **41** con PhLi durante 2 horas, seguidamente se añadió TFA y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Desafortunadamente, no fue posible obtener el terfenilo deseado, ya que bajo estas condiciones se obtuvo una mezcla compleja de productos en la que se apreciaba la desaparición de la cetona de partida, pero no se lograron identificar los productos de la reacción (Esquema 116). Posteriores intentos de solucionar este problema resultaron infructuosos, pues en todas las condiciones estudiadas se formaba una mezcla compleja de productos no identificados. Creemos que esto se debe a la dificultad de introducir un nuevo grupo fenilo en el sistema, ya que la

formación de dos centros cuaternarios en posiciones adyacentes debe estar muy desfavorecida debido a factores estéricos.



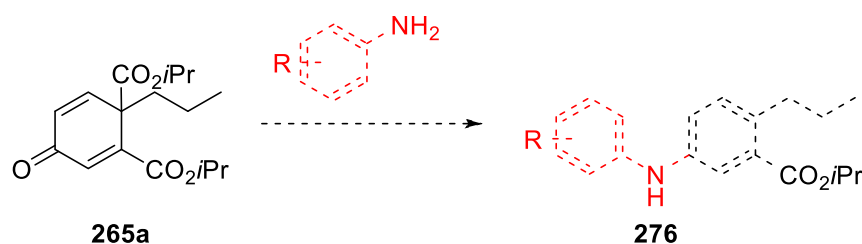
Esquema 116. Intento de síntesis del terfenilo 275.

### 3.10. Formación de enlaces carbono-nitrógeno: aplicación a la síntesis de diarilaminas.

Continuando con la búsqueda de aplicaciones sintéticas de las ciclohexadienonas obtenidas a partir de ftalatos, decidimos estudiar la capacidad de este sistema cetónico para formar enlaces carbono-nitrógeno, puesto que esto nos permitiría acceder a una nueva familia de compuestos (aminas disustituidas) en sólo dos pasos de reacción a partir de ftalato de diisopropilo.

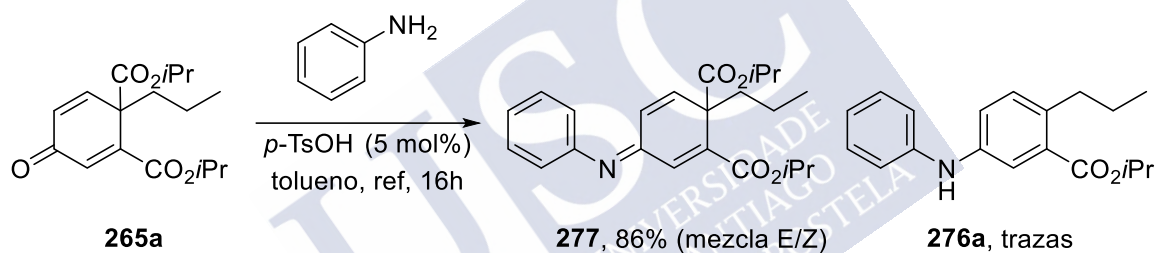
En este contexto, las diarilaminas constituyen una familia de compuestos muy interesante debido a su amplio uso, puesto que aparecen con elevada frecuencia en productos farmacéuticos, productos agrícolas, tintes e incluso materiales luminiscentes.<sup>116</sup> Dada la amplia gama de productos derivados que se pueden obtener, resulta de interés acceder a estas estructuras en pocas etapas sintéticas a partir de sustratos comerciales y asequibles. Dada la facilidad para la obtención de ciclohexadienonas que hemos demostrado anteriormente, nos planteamos explorar la síntesis de diarilaminas a partir de estas cetonas (**Esquema 117**).

<sup>116</sup> [a] K. Ohta, Y. Chiba, T. Ogawa, Y. Endo, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5050–5053. [b] K. Ohta, Y. Chiba, A. Kaise, Y. Endo, *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 861–867. [c] K. U. Ingold, D. A. Pratt, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9022–9046. [d] M. A. Soussi, O. Provot, G. Bernadat, J. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, D. Desravines, J. Dubois, J. D. Brion, S. Messaoudi, M. Alami, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 178–189.



**Esquema 117.** Propuesta para la síntesis de diarilaminas a partir de ciclohexadienonas.

Para establecer la viabilidad de esta transformación, evaluamos la reacción de la cetona **265** con anilina en presencia de cantidades catalíticas de *p*-TsOH (5 mol%) en tolueno a reflujo durante 16 horas (**Esquema 118**). Bajo estas condiciones se pudo aislar la imina **277** como una mezcla de isómeros, en relación 1:2.4<sup>117</sup> en un rendimiento global del 86%. Es importante señalar que en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto bruto de reacción se detectó la presencia de otro producto aromático que no pudo ser aislado, pero que identificamos tentativamente como la diarilamina **43**.

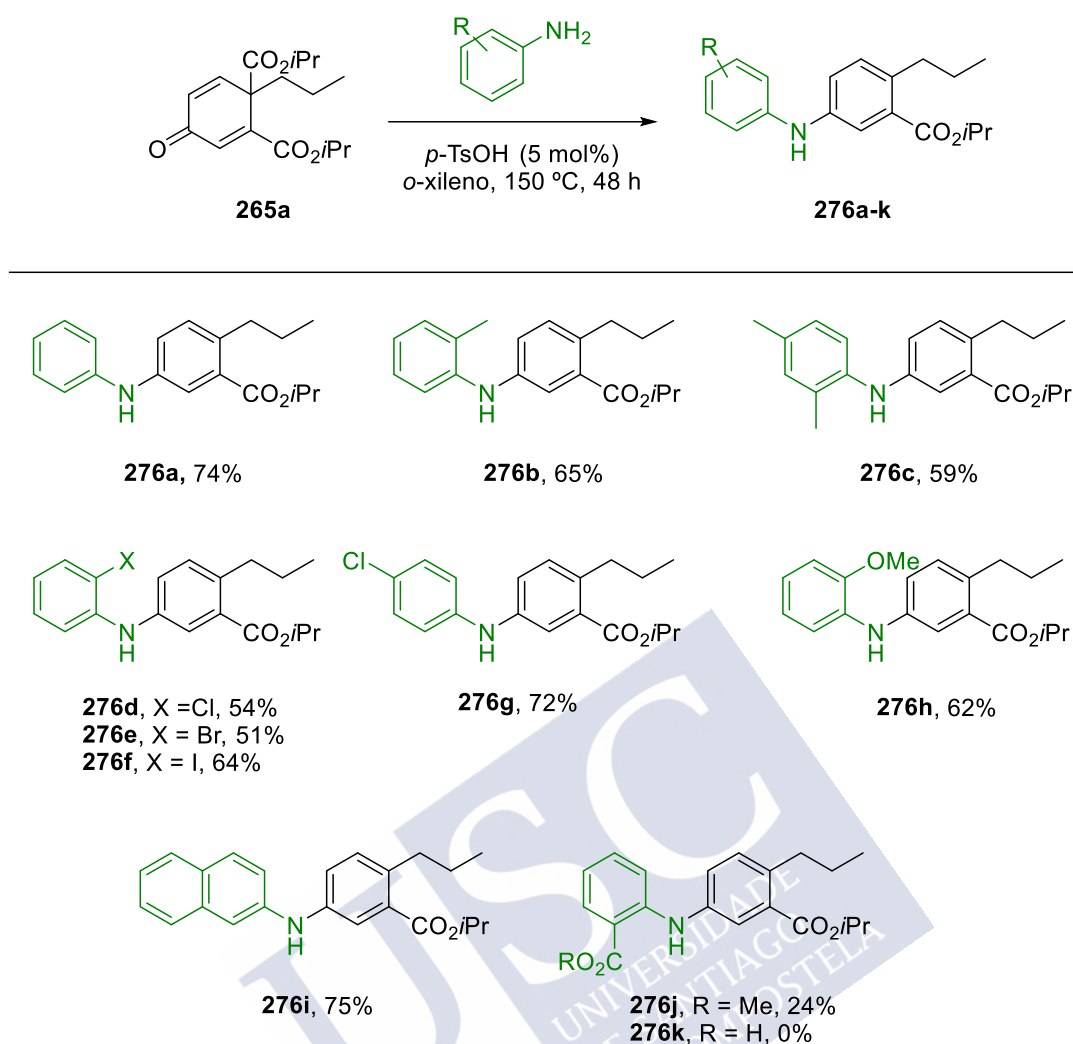


**Esquema 118.** Formación de la imina **277**.

Dado que la diarilamina de nuestro interés solo se detectó a nivel de trazas, decidimos modificar las condiciones iniciales para favorecer la formación de la diarilamina como producto mayoritario o único. Los experimentos realizados y los resultados obtenidos se recogen en la **Tabla 6**. En primer lugar, se prolongó el tiempo de reacción a 24 horas, observando un ligero aumento en la proporción de diarilamina formada (entrada 2). Cuando se usaron condiciones más drásticas, aumentando la temperatura hasta 150 °C y empleando una cantidad estequiométrica de ácido (entrada 3) se consiguió aislar la diarilamina **276a** como producto único con un 69% de rendimiento. Posteriormente, se intentó disminuir la cantidad de ácido empleado usando cantidades subestequiométricas (entradas 4, 5 y 6), y se observó que al disminuir la cantidad de ácido la conversión de la dienona en diarilamina no era completa, pues en todos los casos se detectó la presencia de la imina **277**. Gratamente, cuando se alargó el

<sup>117</sup> A pesar de que es posible diferenciar las señales de los diferentes isómeros de la imina, no fue posible asignar cada isómero por separado.



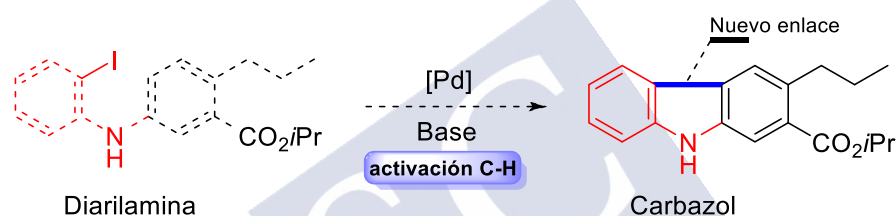


Esquema 119. Alcance de la reacción de formación de diarilaminas.

Cuando se estudiaron anilinas ricas en electrones, como la *o*-toluidina o la 2,4-xilidina se aislaron las diarilaminas correspondientes **276b** y **276c** con rendimientos del 65% y 59%, respectivamente. A continuación, se estudió la tolerancia de esta metodología con anilinas *o*-halogenadas, observando la formación de la diarilamina correspondiente en todos los casos estudiados con rendimientos de moderados a buenos (**276d-f**). No obstante, cuando el halógeno se encuentra en la posición *para*, fue posible aislar **276g** con un rendimiento del 72%. El uso de la *o*-anisidina condujo a la formación de **276h** con un 62% de rendimiento. La formación de **276i** también fue posible con un rendimiento del 75% cuando se trató **265a** con 2-naftilamina. La introducción de grupos electroattractores en la posición *orto* de la anilina dio lugar a un descenso muy significativo en el rendimiento, así, el uso de 2-aminobenzoato de metilo condujo a la formación de la diarilamina **276j** con un rendimiento del 24% mientras que al emplear ácido antranílico sólo se recuperó la cetona de partida (52%) y no se observó la

formación de ningún producto de reacción, ni siquiera al alargar el tiempo de reacción a 72 horas, presumiblemente debido a la baja solubilidad del ácido antranílico en *o*-xileno, incluso a las temperaturas empleadas.

Finalmente, aprovechando los buenos resultados obtenidos con anilinas *orto*-halogenadas, concretamente la diarilamina *orto*-yodada **276f**, decidimos explorar la posibilidad de obtener carbazoles mediante un proceso de activación C-H intramolecular (**Esquema 120**). Los carbazoles constituyen una familia de compuestos muy interesante que ha atraído considerable atención, puesto que se encuentran en multitud de alcaloides naturales y productos sintéticos que poseen una enorme variedad de efectos farmacológicos (antiinfeccioso, antitumoral, antiplaquetario y anticonvulsivo, entre otros).<sup>118</sup>

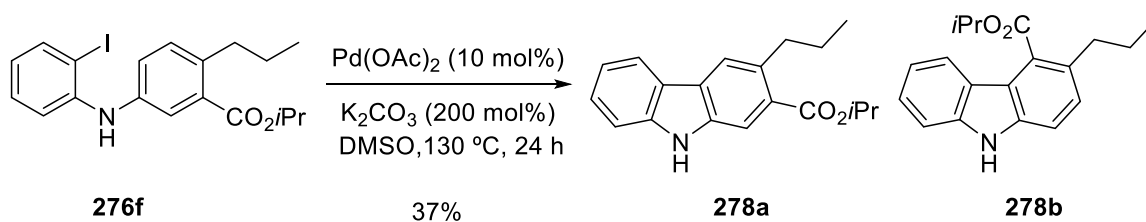


**Esquema 120.** Propuesta para la síntesis de carbazoles a partir de diarilaminas.

Basados en nuestro plan sintético, decidimos comenzar evaluando algunos métodos descritos de activación C-H de sistemas similares. Cuando evaluamos la metodología descrita por Das y colaboradores<sup>119</sup> utilizando  $Pd(OAc)_2$  (10 mol%) y  $K_2CO_3$  como base observamos la formación de una mezcla de dos productos cíclicos con un bajo rendimiento (37%) combinado entre ambos compuestos (**Esquema 121**). Estos productos no pudieron aislarse por separado, pero mediante la información espectroscópica obtenida por espectroscopía de RMN se logró identificar que se trataba de una mezcla de carbazoles regioisómeros, **278a** y **278b**, en una proporción 3:1.

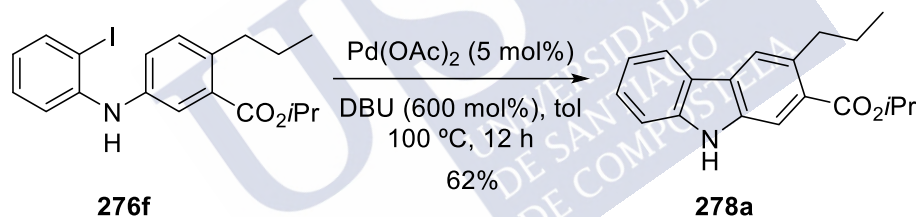
<sup>118</sup> [a] W. Maneerat, T. Ritthiwigrom, S. Cheenpracha, T. Promgool, K. Yossathera, S. Deachathai, W. Phakhodee, S. Laphookhieo, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 741–746. [b] L. X. Liu, X. Q. Wang, B. Zhou, L. J. Yang, Y. Li, H. Bin Zhang, X. D. Yang, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 1–20. [c] W. Tian-Shung, H. Shiow-Chyn, L. Jeng-Shiow, T. Che-Ming, K. Feng-Nien, K. Chang-Sheng, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 449–451. [d] J. Bouchard, S. Wakim, M. Leclerc, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5705–5711.

<sup>119</sup> S. Rasheed, D. N. Rao, K. R. Reddy, S. Aravinda, R. A. Vishwakarma, P. Das, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4960–4969.



**Esquema 121.** Aproximación a la síntesis de carbazoles a partir de **276f**.

Con el objetivo de mejorar la selectividad y el rendimiento del proceso de formación de los núcleos carbazólicos, evaluamos otros métodos de activación C-H. En este sentido, empleando la metodología descrita por Alam y colaboradores, se hizo reaccionar la diarilamina **276f** sintetizada previamente con un 5% de  $\text{Pd(OAc)}_2$  en tolueno usando DBU como base a 100 °C (**Esquema 122**).<sup>120</sup> Tras 12 horas fue posible aislar el carbazol **278a** con un rendimiento del 62% como un único regioisómero. De este modo, se ha demostrado que es posible sintetizar carbazoles a partir de un sustrato comercial abundante y asequible como el ftalato de diisopropilo, aumentando considerablemente la complejidad estructural en sólo tres pasos de reacción, a través de un intermedio clave tipo ciclohexadienona.



**Esquema 122.** Síntesis del carbazol **278a**.

<sup>120</sup> A. Khan, R. Karim, H. Dhimane, S. Alam, *Chemistry Select* **2019**, 4, 6598–6605.



## **4. Parte experimental**



## 4. Parte experimental

### 4.1 Procedimiento general

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón seco y desoxigenado, salvo que se indique lo contrario. El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante 14 h, flameado y posterior enfriamiento en corriente de argón seco. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron placas calefactoras de aluminio o baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Todas las temperaturas se refieren al baño externo. Para reacciones a bajas temperaturas se emplearon baños de hielo (0 °C), hielo seco/acetona (-78 °C) o sondas de refrigeración Thermo Fisher Scientific HAAKE EK 90. Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa o cánula.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.<sup>121</sup> Como agentes desecantes se emplearon: Na/benzofenona para THF; CaH<sub>2</sub> para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno y DMF; CaO y Mg/I<sub>2</sub> para MeOH e *i*PrOH. El 1-yodoadamantano se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100% hexano) antes de su uso. Los haluros comerciales usados como electrófilos se destilaron a vacío en un horno de bolas (0.5 mm Hg) y se guardaron en presencia de Cu metal sobre tamices moleculares 3Å previamente activados por calentamiento a 450 °C. Los siguientes yoduros fueron preparados siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía: yodocicloheptano,<sup>84a</sup> yodociclooctano,<sup>84b</sup> 2-yodo-3-metilbutano y 3-yodo-2,2-dimetilbutano,<sup>86</sup> 3-yodo-2,5-dimetilpentano,<sup>87</sup> 3β-yodo-colest-5-eno,<sup>88</sup> 1-yodo-1-metilciclohexano,<sup>122</sup> 6-yodo-2,6-dimetiloctano,<sup>123</sup> 3-yodo-2,2-dimetilbutano.<sup>124</sup>

---

<sup>121</sup> [a] D. P. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, **1998**; 4<sup>a</sup> ed. [b] W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, **2003**; 5<sup>a</sup> ed.

<sup>84a</sup> P. M. Holstein, M. Vogler, P. Larini, G. Pilet, E. Clot, O. Baudoin, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4300–4308.

<sup>84b</sup> P. Ren, O. Vechorkin, K. Von Allmen, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7084–7095.

<sup>86</sup> A. P. Cinderella, B. Vulovic, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7741–7744.

<sup>87</sup> R. Shen, T. Iwasaki, J. Terao, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9313–9315.

<sup>88</sup> J. Yi, X. Lu, Y. Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409–12413.

<sup>122</sup> S. Rezaadeh, V. Devannah, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8110–8113.

<sup>123</sup> J. A. Miller, M. J. Nunn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 416–420.

<sup>124</sup> A. P. Cinderella, B. Vulovic, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7741–7744.

Las disoluciones comerciales de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) se valoraron con ácido difenilacético inmediatamente antes de su uso.<sup>125</sup>

El secado de las disoluciones obtenidas tras elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub> anhidro.

Para la cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice GF-254 Merck. Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda y también por revelado al calor de la placa cromatográfica, previamente tratada con una disolución reveladora de ácido fosfomolibdico (5%) o *p*-anisaldehído.

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de Merck 60 de grano de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh) a menos que se indique otra cosa, o un equipo de cromatografía CombiFlash® Rf-200 de Teledyne Isco con cartuchos de gel de sílice RediSep® Rf (4, 12, 40 o 80 g).

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para <sup>1</sup>H y 75.47 MHz para <sup>13</sup>C), VARIAN Inova 500 o BRUKER DRX-500 (500.13 MHz para <sup>1</sup>H y 125.76 MHz para <sup>13</sup>C) y Varian Inova 750 (749.78 MHz para <sup>1</sup>H). Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesamiento de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa MNova de la empresa Mestrelab Research, S. L.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-540.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR.

Las difracciones de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker Apex-II, usando radiación de Mo, en un difractómetro BRUKER D8 Venture Photon-III 14, con radiación de Cu, o un difractómetro K-geometry con radiación de Mo.

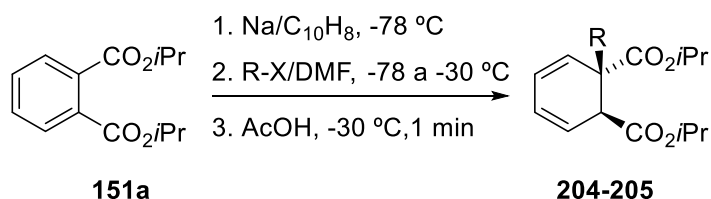
Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof o Q-TRAP para electrospray.

---

<sup>125</sup> W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879–1880.

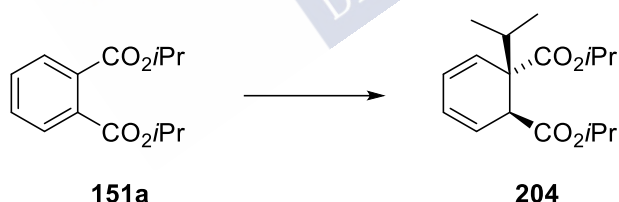
## 4.2 Alquilaciones de *bis*-enolatos derivados de ftalatos.

### 4.2.1 Procedimiento General A. Alquilación de ftalatos (isómero cinético).



Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol, 1000 mol%) finamente cortado y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol, 110 mol%) en THF (4 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió una disolución del ftalato **151a** (250  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol, 100 mol%) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Luego, el *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz enfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió el correspondiente electrófilo (1.17 mmol, 110 mol%) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación se añadió ácido acético desoxigenado (150  $\mu\text{L}$ , 2.65 mmol, 250 mol%) y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

*Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (204)*

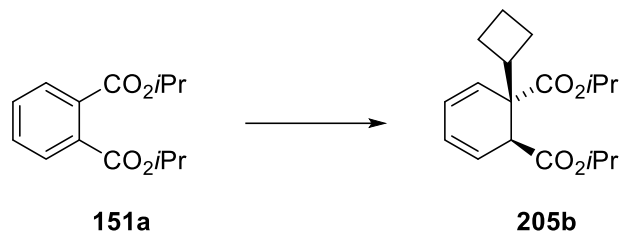


Siguiendo el procedimiento general A y utilizando 2-bromopropano (110  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **204** como un aceite incoloro (250.5 mg, 80%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.00 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.81 (dd,  $J = 9.4, 4.8$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 2.37 (dhept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.21 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.63, 170.90, 124.72, 124.38, 123.58, 68.44, 68.03, 52.25, 45.98, 32.00, 21.97, 21.80, 21.76, 21.74, 18.82, 17.92; **IR (neto):**

1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4$  295.1904, experimental 295.1902.

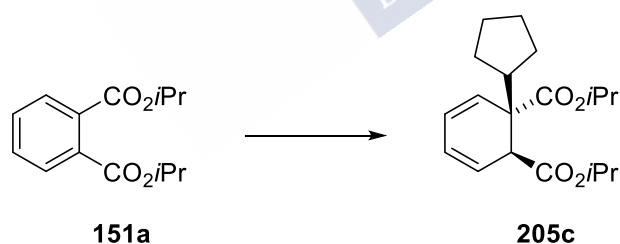
Preparación de 1-ciclobutilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205b).



Siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromociclobutano (110  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **205b** como un aceite incoloro (278.8 mg, 86%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.99 (dd,  $J = 9.7, 3.2$  Hz, 1H), 5.92 (dd,  $J = 9.7, 5.2$  Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.58 (dd,  $J = 9.7, 1.1$  Hz, 1H), 5.00 (dhept,  $J = 25.1, 6.3$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.09 (tt,  $J = 10.4, 7.7$  Hz, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.73 (qt,  $J = 10.4, 8.1$  Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.07 (m, 9H), 1.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  173.97, 170.87, 126.38, 124.99, 124.70, 123.61, 68.19, 68.12, 50.63, 46.98, 39.18, 25.48, 25.26, 21.90, 21.79, 21.70, 21.68, 19.24; **IR (neto)**: 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$  307.1904, experimental 307.1905.

Preparación de 1-ciclopentilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205c)

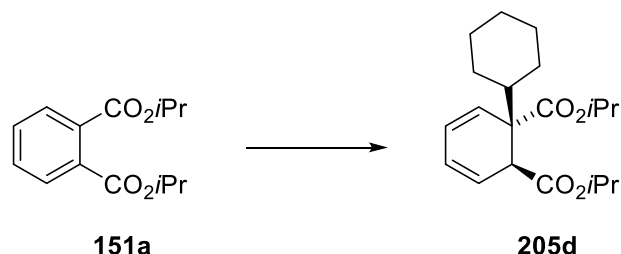


Siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromociclopentano (125  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **205c** como un aceite incoloro (287.1 mg, 84%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.02 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1H), 5.92 (ddd,  $J = 9.7, 5.1, 2.2$  Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J = 9.6, 4.1$  Hz, 1H), 5.71 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.02 (dhept,  $J = 16.3, 6.3$  Hz, 2H), 4.05 (dd,  $J = 4.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.36 (tt,  $J = 9.6, 7.4$  Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.23 (dt,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 12H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.29, 171.26, 127.58, 124.43, 123.93, 68.55, 68.24, 51.28, 47.34, 43.72, 28.51, 27.18, 25.29, 25.00, 22.01,

21.86, 21.83, 21.79; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  321.2060, experimental 321.2060.

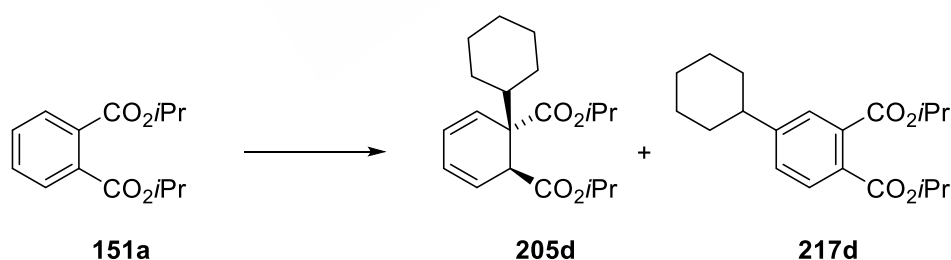
*Preparación de 1-ciclohexilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205d)*



Siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromociclohexano (144  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **205d** como un aceite incoloro (279 mg, 79%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**205d:** **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1H), 5.90 (ddd,  $J = 9.7, 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 9.5, 4.8$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.01 (dhept,  $J = 12.5, 6.3$  Hz, 2H), 3.96 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.28-1.14 (m, 15H), 1.13-0.98 (m, 2H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, 60 °C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.77, 170.91, 128.42, 124.65, 124.63, 123.28, 68.39, 68.01, 52.65, 46.10, 43.01, 29.20, 27.97, 27.18, 26.98, 26.69, 21.95, 21.79, 21.77; **IR (neto):** 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$  335.2217, experimental 335.2219.

*Preparación de 1-ciclohexilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205d) y 4-ciclohexilftalato de diisopropilo (205d).*

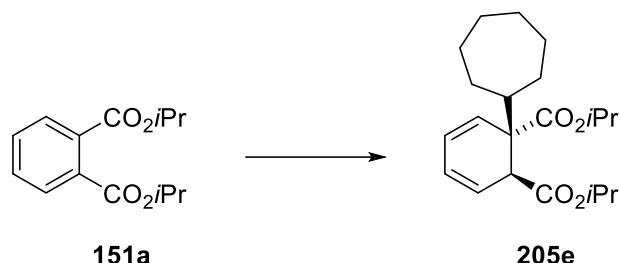


Siguiendo el procedimiento general A y utilizando yodociclohexano (155  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo una mezcla de **205d** (262 mg, 74%) y **217d** (25 mg, 7%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**217d:** **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 5.16 (dhept,  $J = 12.6, 6.3$  Hz, 2H), 2.49 (ddd,  $J = 11.7, 8.4, 3.2$  Hz, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.69 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 1.40-1.25 (m, 16 H), 1.18 (m, 1H); **RMN-**

$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.90, 166.94, 151.64, 133.49, 129.71, 129.26, 129.04, 127.25, 69.24, 69.02, 44.59, 34.21, 26.83, 26.11, 21.94, 21.92; **IR (neto)**: 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$  333.2060, experimental 333.2062.

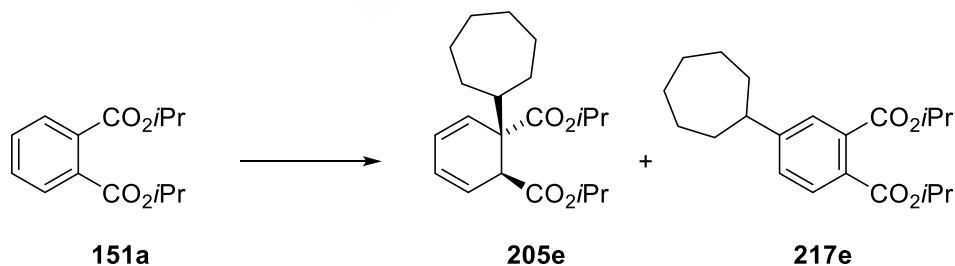
Preparación de 1-cicloheptilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205e)



Siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromocicloheptano (161  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **205e** como un aceite incoloro (308.7 mg, 83%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1H), 5.88 (ddd,  $J = 9.7, 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.97 (dhept,  $J = 14.0, 6.3$  Hz, 2H), 3.94 (dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.13 (tt,  $J = 10.1, 2.9$  Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.55-1.30 (m, 7H), 1.25 (m, 1H), 1.19 (dt,  $J = 12.1, 6.1$  Hz, 12H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.93, 170.75, 128.78, 124.76, 124.32, 123.41, 68.34, 67.93, 53.01, 45.83, 43.39, 29.41, 29.33, 27.81, 27.61, 27.55, 27.53, 21.85, 21.73, 21.70, 21.69; **IR (neto)**: 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  349.2373, experimental 349.2375.

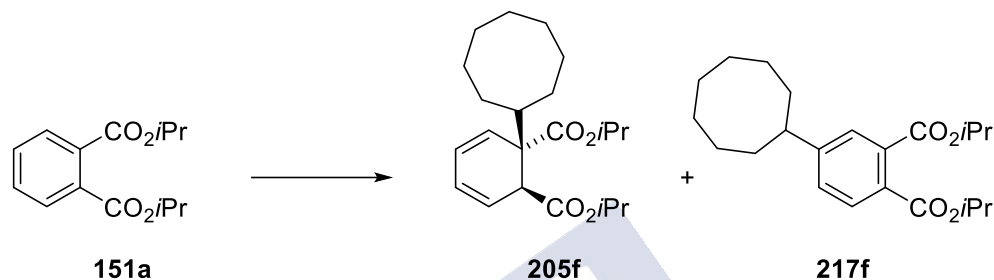
Preparación de 1-ciclohexilcicloheptil-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205e) y 4-cicloheptilftalato de diisopropilo (217e).



Siguiendo el procedimiento general A y utilizando yodocicloheptano (262 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo una mezcla de **205e** (190 mg, 51%) y **217e** (77 mg, 21%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**217e:** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.22 (dhept, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 2.71 (tt, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 1.93-1.47 (m, 12H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.89, 166.88, 153.50, 133.51, 129.36, 129.30, 128.82, 127.03, 69.20, 68.97, 46.97, 36.54, 27.89, 27.26, 21.90, 21.87; IR (neto): 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> 347.2217, experimental 347.2216.

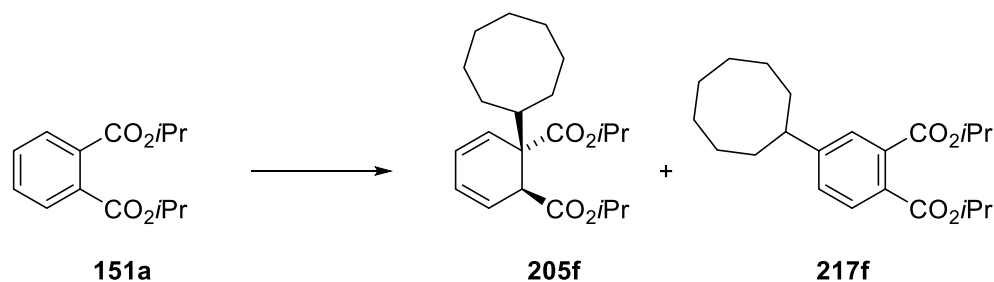
Preparación de 1-ciclooctilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (205f)



Siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromociclooctano (183 μL, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **205f** como un aceite incoloro (319.8 mg, 80%) y **217f** como un aceite incoloro (11.9 mg, 3%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**205f:** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.99 (ddd, *J* = 9.7, 5.1, 1.0 Hz, 1H), 5.92 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.00 (dhept, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 2.31 (tt, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.72-1.27 (m, 13H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.05, 170.94, 129.00, 124.96, 124.61, 123.71, 68.48, 68.14, 53.75, 45.83, 41.00, 29.11, 29.03, 27.20, 26.62, 26.56, 26.19, 26.11, 22.00, 21.87, 21.85, 21.83; IR (neto): 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub> 363.2530, experimental 363.2523.

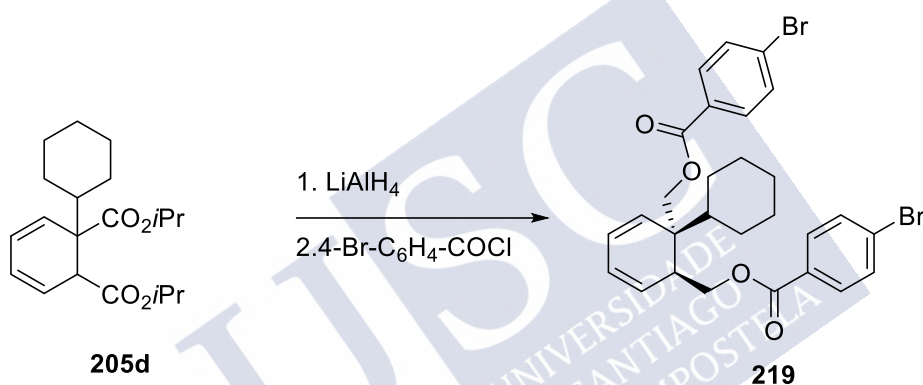
Preparación de 1-ciclohexilciclooctil-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2) y 4-ciclooctilftalato de diisopropilo.



Seguendo el procedimiento general A y utilizando yodociclooctano (278 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo una mezcla de **205f** (131 mg, 34%) y **217f** (80 mg, 21%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**217f**: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (dhept, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 14H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 166.9, 154.0, 133.5, 129.4, 129.3, 129.1, 127.3, 69.3, 69.0, 44.7, 34.5, 26.9, 26.4, 26.0, 21.9, 21.9; IR (neto): 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub> 361.2373, experimental 361.2375.

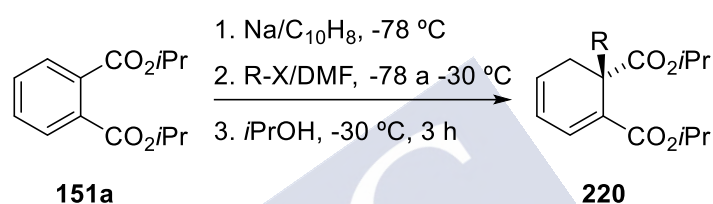
Preparación de **219**.



Sobre una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (124 mg, 3.26 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió una disolución de **205d** (495 mg, 1.48 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Se enfrió a 0 °C y, a continuación, se añadió lentamente EtOAc (0.5 mL) seguido de CHCl<sub>3</sub> (2 mL), disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se filtró sobre celita, se lavó con CHCl<sub>3</sub> (10 mL) y el filtrado se concentró a sequedad obteniéndose un aceite incoloro que se utilizó sin purificar en el siguiente paso de reacción. El bruto de reacción anterior (316 mg, 1.42 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL), se añadió DMAP (35 mg, 0.28 mmol) y Et<sub>3</sub>N (474 μL, 3.41 mmol), se enfrió a 0 °C, se adicionó cloruro de 4-bromobenzoílo (749 mg, 3.41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. Se añadió disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (10 mL), se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y disolución tampón de pH = 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró, obteniéndose **219** (683 mg, 81%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex, 1:20).

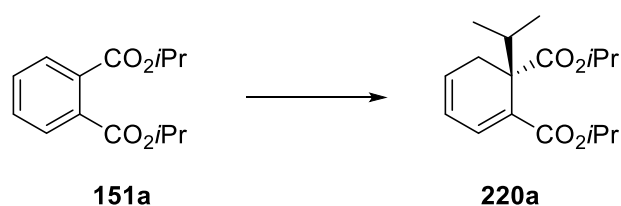
**P.f.** 116-119 °C (dioxano/isopropanol 2:1); **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd,  $J = 8.2, 5.8$  Hz, 4H), 7.57 (dd,  $J = 11.3, 8.2$  Hz, 4H), 6.08 (dd,  $J = 9.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 10.1, 4.9$  Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J = 9.6, 4.0$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 10.7, 5.2$  Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 3H), 3.23 (dt,  $J = 9.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.66 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 1.53 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.37-1.04 (m, 5H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.07, 165.75, 131.97, 131.88, 131.24, 129.25, 129.14, 129.10, 128.39, 128.31, 128.29, 125.98, 123.88, 67.88, 64.83, 43.01, 42.73, 37.76, 28.83, 27.48, 27.26, 27.12, 26.70; **IR (neto)**: 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na 609.0247, experimental 609.0241.

#### 4.2.2 Procedimiento General B. Alquilación de ftalatos (isómero termodinámico)



Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol, 1000 mol%), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol, 110 mol%) en THF (4 mL), a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió una disolución del ftalato **151a** (250  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol, 100 mol%) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Luego, el *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz previamente enfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió el correspondiente electrófilo (1.17 mmol, 110.0 mol%) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación se añadió isopropanol desoxigenado (200  $\mu\text{L}$ , 2.654 mmol, 250 mol%) y se agitó durante 3 horas a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

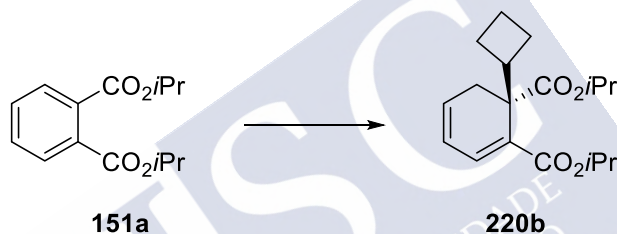
#### Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (220a)



Siguiendo el procedimiento general B y utilizando 2-bromopropano (112  $\mu$ L, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220a** como un aceite incoloro (238.0 mg, 76%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

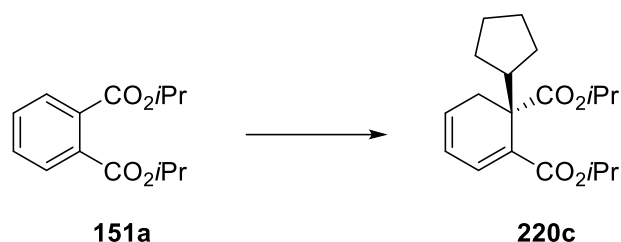
**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (ddd,  $J = 4.5, 3.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.61 (dt,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.03 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.95 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.88 (dtd,  $J = 24.2, 4.1, 1.6$  Hz, 1H), 2.79 (dq,  $J = 24.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.68 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.24 (dd,  $J = 6.3, 4.6$  Hz, 6H), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.34, 165.99, 137.21, 131.68, 125.87, 124.59, 67.96, 67.87, 52.20, 33.03, 27.35, 21.90, 21.78, 21.61, 19.19, 18.75; **IR (neto):** 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H] $^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4$  295.1904, experimental 295.1904.

Preparación de 1-ciclobutilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**220b**)



Siguiendo el procedimiento general B y utilizando bromociclobutano (112  $\mu$ L, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220b** como un aceite incoloro (276 mg, 85%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (ddd,  $J = 4.3, 3.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.93 (dddd,  $J = 10.1, 3.8, 2.9, 1.5$  Hz, 1H), 5.63 (ddd,  $J = 10.1, 2.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.98 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.89 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.23 (tt,  $J = 9.7, 7.9$  Hz, 1H), 2.86 (dtd,  $J = 24.3, 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 2.78 (dq,  $J = 24.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.57-1.38 (m, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.47, 165.32, 137.41, 129.96, 126.25, 124.88, 67.78, 67.70, 50.54, 41.07, 27.45, 24.32, 23.65, 21.77, 21.75, 21.68, 21.47, 17.91; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H] $^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$  307.1904, experimental 307.1905.

Preparación de 1-ciclopentilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**220c**)

Siguiendo el procedimiento general B y utilizando bromociclopentano (125  $\mu$ L, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220c** como un aceite incoloro (265 mg, 78%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (ddd,  $J = 4.4, 3.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.91 (dtd,  $J = 10.1, 3.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.67 (dt,  $J = 10.1, 2.0$  Hz, 1H), 5.04 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.97 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.59-1.32 (m, 6H), 1.25 (dd,  $J = 6.2, 3.3$  Hz, 6H), 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.98 (m, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.81, 165.83, 136.69, 132.22, 125.91, 124.93, 67.97, 67.95, 51.12, 45.13, 29.00, 27.80, 27.48, 26.04, 24.79, 21.95, 21.93, 21.83, 21.64; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  321.2060, experimental 321.2060.

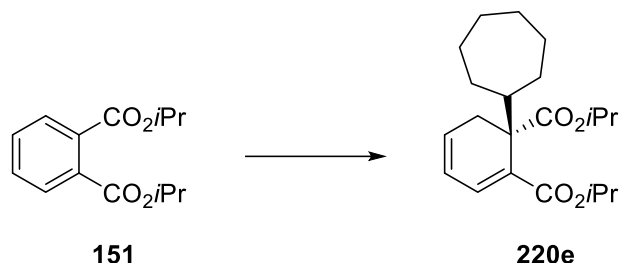
Preparación de 1-ciclohexilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**220d**)

Siguiendo el procedimiento general B y utilizando bromociclohexano (144  $\mu$ L, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220d** como un aceite incoloro (266 mg, 75%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.63 (dt,  $J = 10.0, 2.1$  Hz, 1H), 5.03 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.95 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.86 (dt,  $J = 24.2, 4.4$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 24.1, 2.9$  Hz, 1H), 2.32 (tt,  $J = 12.1, 3.0$  Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80-1.42 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.25 (dd,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, 6H), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.79 (qd,  $J = 12.7, 3.6$  Hz, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.25, 166.11, 137.20, 131.41, 127.12, 123.85, 67.94, 67.90, 52.39, 43.77, 29.11,

29.04, 27.26, 27.07, 26.75, 21.92, 21.77, 21.61; **IR (neto):** 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$**  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$  335.2217, experimental 335.2217.

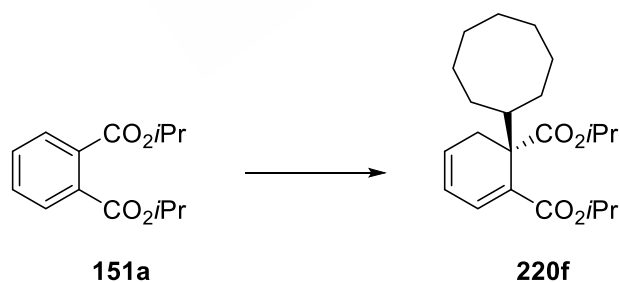
Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (220e)



Siguiendo el procedimiento general B y utilizando bromocicloheptano (161  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220** como un aceite incoloro (306 mg, 83%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (ddd,  $J = 4.2, 3.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.88 (dtd,  $J = 10.2, 3.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J = 10.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.06 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.98 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.89 (dtd,  $J = 24.3, 3.9, 1.7$  Hz, 1H), 2.81 (dtd,  $J = 24.2, 3.1, 2.2$  Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (m, 6H), 1.29-1.14 (m, 14H), 1.03 (m, 1H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.35, 166.22, 137.12, 131.92, 126.28, 124.31, 68.02, 67.95, 53.58, 43.42, 30.78, 29.77, 29.36, 28.43, 27.32, 27.30, 27.04, 21.95, 21.78, 21.64; **IR (neto):** 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$**  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  349.2373, experimental 349.2375.

Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (220f)



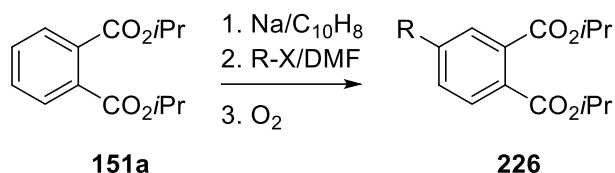
Siguiendo el procedimiento general B y utilizando bromociclooctano (183  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **220f** como un aceite incoloro (292 mg, 76%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 10.3, 2.0$  Hz, 1H), 5.05 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.97 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.88 (dtd,  $J = 24.2, 3.9, 1.8$  Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.97 (dt,  $J = 13.9, 4.7$  Hz, 1H), 1.79-1.13 (m, 24H), 1.06 (m,

1H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.36, 166.30, 137.28, 132.05, 125.95, 124.69, 68.01, 67.97, 54.26, 40.86, 31.07, 29.28, 29.03, 27.36, 27.27, 27.16, 25.69, 23.94, 21.95, 21.81, 21.68; IR (neto): 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub> 363.2530, experimental 363.2530.

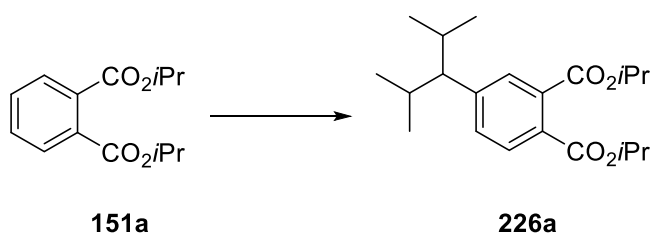
### 4.3 Alquilación-rearomatización de *bis*-enolatos derivados de ftalatos.

#### 4.3.1 Procedimiento General C.



Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol, 1000 mol%), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol, 110 mol%) en THF (4 mL) a -78 °C, una disolución del ftalato **151a** (250 μL, 1.06 mmol, 100 mol%) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 6 horas. El *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz previamente enfriado a -78 °C, se añadió el correspondiente electrófilo (1.17 mmol, 110 mol%) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a -30 °C. A continuación, se burbujeó oxígeno durante 1 hora a -78 °C. El bruto de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

#### Preparación de 4-(2,4-dimetilpentan-3-il)ftalato de diisopropilo (**226a**)

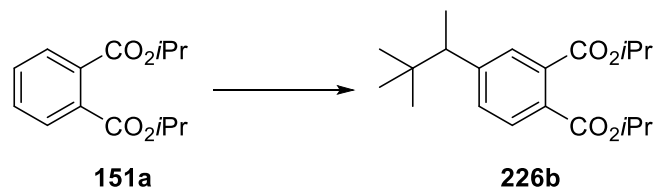


Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 3-yodo-2,5-dimetilpentano (264 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226a** como un aceite incoloro (279 mg, 75%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.23 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.23-2.08 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H), 0.86 (d, *J* =

6.4 Hz, 6H), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.82, 167.23, 145.80, 132.50, 131.88, 130.09, 130.04, 128.31, 69.21, 69.05, 59.41, 28.82, 21.95, 21.89, 21.74, 19.28; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub> 349.2373, experimental 349.2377.

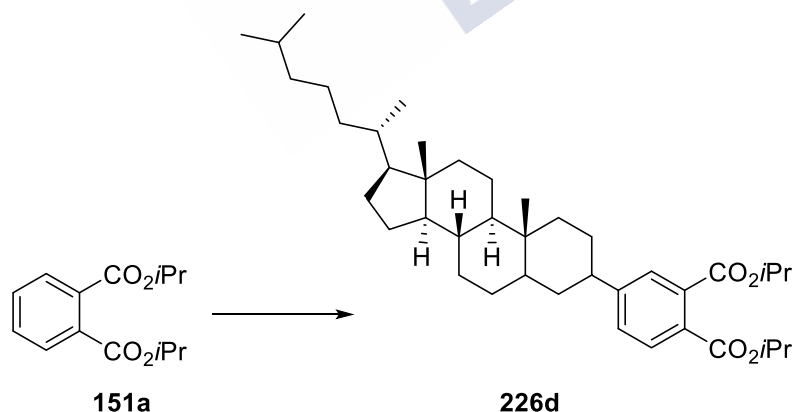
Preparación de 4-(3,4-dimetilbutan-3-il)ftalato de diisopropilo (3b)



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 3-yodo-2,2-dimetilbutano (253 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226b** como un aceite incoloro (228 mg, 64%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 5.23 (dhept,  $J = 12.9, 6.5$  Hz, 2H), 2.62 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.36 (dd,  $J = 6.3, 4.2$  Hz, 12H), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.70, 166.91, 148.87, 132.48, 131.02, 129.80, 129.19, 128.26, 69.07, 68.90, 49.85, 33.76, 27.70, 21.82, 21.81, 21.77, 15.65; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> 335.2217, experimental 335.2219.

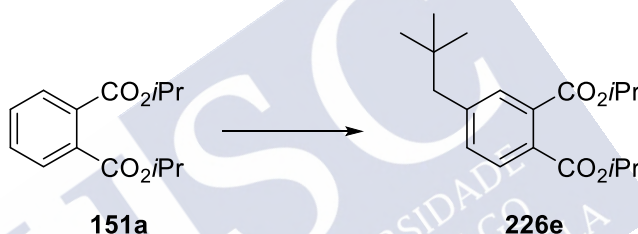
Preparación de 226d



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 3-yodocolest-5-eno (580 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226d** como una mezcla 3:2 de isómeros de un aceite amarillo pálido (349 mg, 53%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (minoritario + mayoritario) 7.69 y 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 y 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 y 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.46 y 5.36 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 3.13 y 2.58 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.80 y 2.17 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.62-0.84 (m, 35H), 0.93 y 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (m, 6H), 0.70 y 0.68 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mayoritario + minoritario) 167.87, 167.71, 167.15, 166.81, 150.67, 150.23, 142.31, 140.92, 133.55, 132.60, 130.59, 129.79, 129.45, 129.29, 128.92, 128.78, 128.64, 127.11, 122.31, 120.80, 69.27, 69.02, 69.00, 68.94, 56.95, 56.93, 56.31, 56.28, 50.57, 49.94, 45.77, 42.45, 40.31, 39.94, 39.85, 39.76, 39.65, 39.64, 38.53, 37.37, 36.99, 36.33, 35.96, 35.93, 35.37, 32.92, 32.14, 32.04, 32.00, 31.90, 29.84, 28.41, 28.38, 28.14, 28.14, 24.42, 24.37, 24.01, 23.97, 22.96, 22.70, 21.97, 21.91, 21.89, 21.07, 20.78, 19.82, 19.73, 18.87, 18.81, 12.02, 12.00; **IR (neto)**: 1722 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>Na 641.4540, experimental 641.4544.

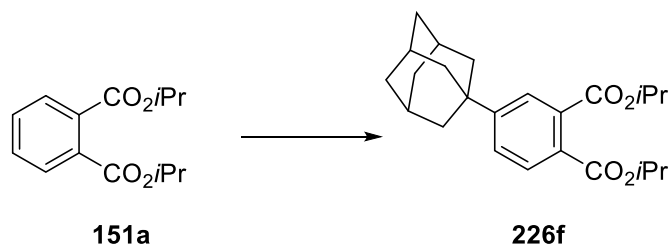
*Preparación de 4-neopentilftalato de diisopropilo (226e)*



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1-yodo-2,2-dimetilpropano (139 μL, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226e** como un aceite incoloro (217 mg, 64%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.34 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 12H), 0.89 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.66, 167.00, 143.37, 132.72, 132.53, 130.44, 129.81, 128.45, 69.13, 68.99, 49.89, 31.96, 29.34, 21.86, 21.81; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> 321.2060, experimental 321.2061.

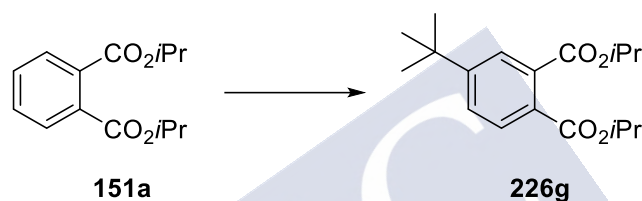
*Preparación de 4-(adaman-1-il)ftalato de diisopropilo (226f)*



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1-yodoadamantano (306 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226f** como un sólido blanco (253 mg, 62%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**P. f.** 130-132 °C (EtOAc/hexano). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (m, 2H), 2.11 (m, 3H), 1.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.78 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 166.9, 154.9, 133.3, 129.3, 129.0, 127.3, 125.4, 69.3, 69.0, 43.0, 36.7, 36.7, 28.9, 21.9, 21.9; **IR (neto)**: 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub> 385.2373, experimental 385.2374.

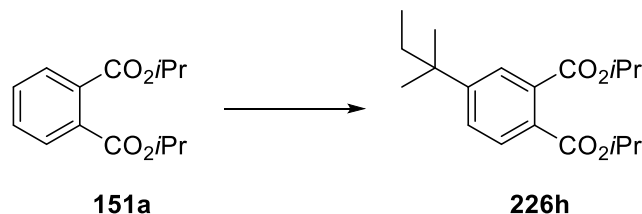
Preparación de 4-(*t*-butil)ftalato de diisopropilo (**226g**)



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando yoduro de *t*-butilo (139 μL, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226g** como un aceite amarillo pálido (172 mg, 53%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.33 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 166.9, 154.8, 133.2, 129.4, 129.0, 127.6, 125.6, 69.3, 69.0, 35.1, 31.1, 21.9, 21.9; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> 307.1904, experimental 307.1905.

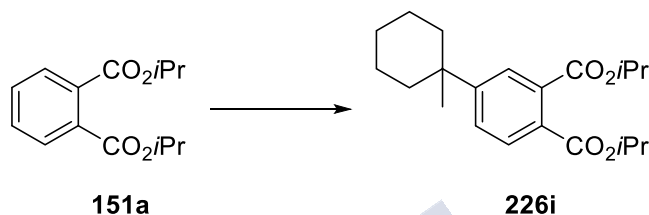
Preparación de 4-(*t*-pentil)ftalato de diisopropilo (**226h**)



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 2-bromo-2-metilbutano (149 μL, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226h** como un aceite incoloro (200 mg, 59%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (dhept, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 167.0, 153.3, 133.1, 129.3, 128.9, 128.3, 126.3, 69.3, 69.0, 38.4, 36.7, 28.3, 21.9, 21.9, 9.2; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> 321.2060, experimental 321.2063.

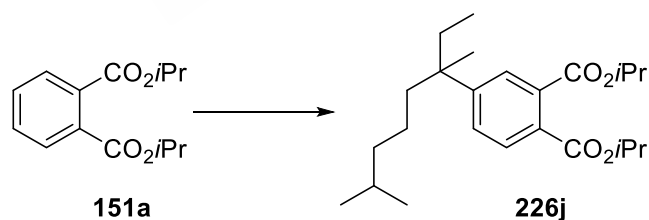
*Preparación de 4-(1-metilciclohexil)ftalato de diisopropilo (226i)*



Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1-yodo-1-metilciclohexano (262 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226i** como un aceite (155 mg, 42%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (dhept, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.46-1.30 (m, 16H), 1.18 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 166.9, 153.8, 133.3, 129.3, 129.1, 128.3, 126.4, 69.2, 69.0, 38.4, 37.8, 30.3, 26.3, 22.6, 21.9, 21.9; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> 347.2217, experimental 347.2217.

*Preparación de 4-(3,7-dimetiloctan-3-il)ftalato de diisopropilo (226j)*

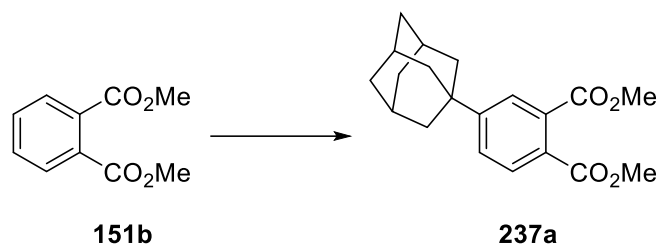


Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 6-yodo-2,6-dimetiloctano (313 mg, 1.17 mmol) como electrófilo, se obtuvo **226j** como un aceite amarillo pálido (204 mg, 49%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.22 (dhept, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.56 (dq, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.26 (s,

3H), 1.18-1.03 (m, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.78 (dd,  $J = 6.1, 1.4$  Hz, 6H), 0.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0, 167.0, 152.0, 133.0, 129.3, 128.8, 128.7, 126.8, 69.2, 68.9, 42.8, 41.6, 39.7, 35.6, 27.8, 23.4, 22.8, 22.6, 21.9, 21.9, 21.8, 8.7; **IR (neto)**: 1722 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub> 391.2843, experimental 391.2845.

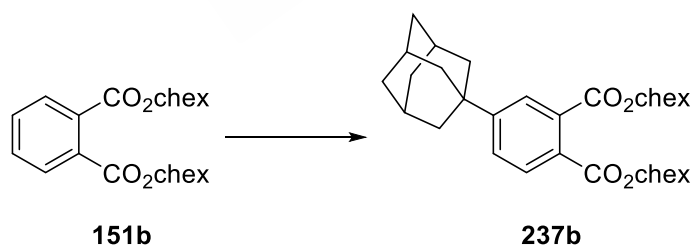
Preparación de 4-(adaman-1-il)ftalato de dimetilo (237a)



Seguendo el procedimiento general C, partiendo de **151b** (200  $\mu$ L, 1.2 mmol) y utilizando 1-yodoadamantano (353 mg, 1.35 mmol) como electrófilo, se obtuvo **237a** (194 mg, 48%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (sa, 3H), 1.90 (d,  $J = 2.9$  Hz, 6H), 1.83 – 1.69 (m, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.04, 167.96, 155.31, 132.49, 129.16, 128.53, 127.66, 125.56, 52.71, 52.58, 42.89, 36.73, 36.65, 28.83; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> 329.1747, experimental 329.1749.

Preparación de 4-(adaman-1-il)ftalato de dicitclohexilo (237b)

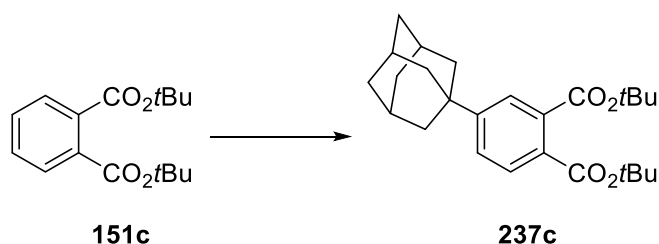


Seguendo el procedimiento general C, partiendo de **151b** (330 mg, 1.0 mmol) y utilizando 1-yodoadamantano (288 mg, 1.1 mmol) como electrófilo, se obtuvo **237b** (261 mg, 56%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

**P.f.** 167-170 °C (EtOAc/hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.99 (dddd,  $J = 14.5, 9.2, 7.6, 3.9$

Hz, 2H), 2.11 (sa, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.90 (d,  $J = 2.9$  Hz, 6H), 1.82 – 1.71 (m, 10H), 1.62 – 1.48 (m, 6H), 1.47 – 1.35 (m, 4H), 1.34 – 1.22 (m, 2H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.08, 166.82, 154.82, 133.38, 129.36, 129.04, 127.26, 125.35, 74.20, 73.83, 42.93, 36.69, 36.65, 31.65, 28.86, 25.56, 23.99, 23.87; **IR (neto)**:  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_4$ , 465.2999, experimental 465.3000.

#### Preparación de 4-(adaman-1-il)ftalato de *t*-butilo (237c)

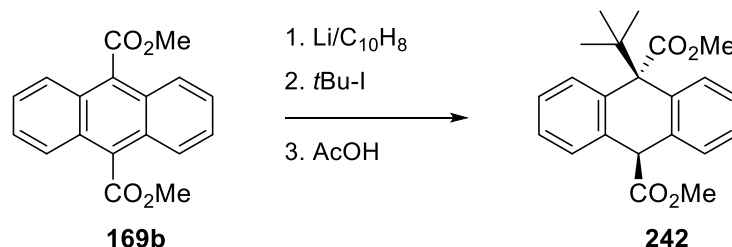


Siguiendo el procedimiento general C, partiendo de **151c** (300 mg, 1.1 mmol) y utilizando 1-yodoadamantano (317 mg, 1.12 mmol) como electrófilo, se obtuvo **237c** (246 mg, 55%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 3H), 1.90 (d,  $J = 2.9$  Hz, 6H), 1.84 – 1.71 (m, 6H), 1.59 (s, 9H), 1.58 (s, 9H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.92, 166.73, 154.38, 134.32, 130.66, 128.98, 126.92, 125.43, 81.86, 81.54, 42.98, 36.75, 36.61, 28.92, 28.26, 28.21; **IR (neto)**:  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_4$ , 413.2686, experimental 413.2687.

## 4.4. Alquilaciones de otros bis-enolatos.

### 4.4.1. Procedimiento general D para la alquilación de antracenos.

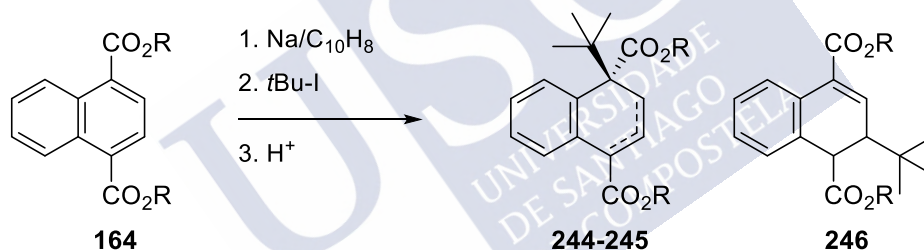


Se añadió naftaleno (192 mg, 1.5 mmol) sobre una suspensión de litio (47 mg, 6.8 mmol), finamente cortado, en THF (5 mL) y se sonicó a t.a. durante 45 min. El naftalenuro de litio generado se transfirió vía cánula a otro matraz y los restos de litio se lavaron con THF (3 mL), la disolución se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió el diéster (200 mg,

0.68 mmol) disuelto en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. A continuación, se adicionó 2-yodo-2-metilpropano (89  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) y se agitó durante 16 h dejando subir la temperatura lentamente a t.a.. La reacción se paró por adición de ácido acético desoxigenado (100  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

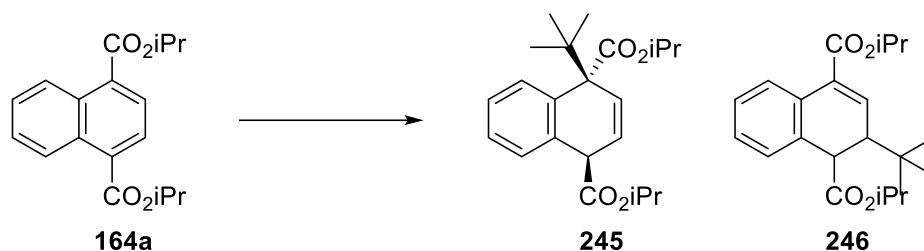
**P.f.** 166-169  $^{\circ}\text{C}$  (EtOAc-Hex); **RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.54 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H), 7.34 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 2H), 7.27 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 0.94 (s, 9H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.01, 172.07, 136.27, 132.40, 131.57, 130.10, 126.64, 126.11, 62.93, 52.66, 51.88, 50.60, 39.91, 27.37; **IR (neto):** 1726  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4$  353.1747, experimental 353.1745.

#### 4.4.1. Procedimiento general E. para la alquilación de naftalenos.



Se añadió naftaleno (289 mg, 2.25 mmol) sobre una suspensión de sodio (235 mg, 10.20 mmol), finamente cortado, en THF (5 mL) y se sonicó a t.a. durante 45 min. El naftalenuro de sodio generado se transfirió vía cánula a otro matraz, se lavó con THF (3 mL) y se enfrió a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió el diéster **1** (250 mg, 1.02 mmol) disuelto en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas. A continuación, se adicionó yoduro de *t*-butilo (135  $\mu\text{L}$ , 1.13 mmol) y se agitó durante 16 h a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Finalmente, se protonó en las condiciones especificadas para cada caso. El bruto de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna columna ( $\text{SiO}_2$  15-42  $\mu\text{m}$ , 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano).

Preparación de 1-(*t*-butil)-1,4-dihidronaftaleno-1,4-dicarboxilato de diisopropilo (**245**) y 2-(*t*-butil)-1,2-dihidronaftaleno-1,4-dicarboxilato de diisopropilo (**246**)

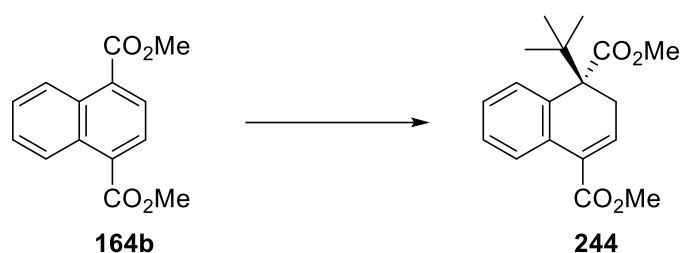


Siguiendo el procedimiento general E, partiendo de **164a** (250 mg, 0.832 mmol) y usando de ácido acético desoxigenado (120  $\mu$ L, 2.1 mmol) a  $-50$   $^{\circ}$ C durante 1 minuto como agente protonante, se obtuvieron **245** (155 mg, 52%) y **246** (86 mg, 29%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  15-42  $\mu$ m, 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano).

**245: RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.21 (td,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.02 (dhept,  $J = 9.6, 6.3$  Hz, 2H), 4.37 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 1.22 (m, 9H), 1.11 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.01 (s, 9H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.99, 171.27, 134.01, 132.46, 130.45, 129.95, 129.93, 126.53, 125.79, 122.76, 68.81, 68.28, 57.17, 46.43, 39.52, 27.59, 21.85, 21.84, 21.80, 21.50; **IR (neto):** 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4$  359.2217, experimental 359.2211.

**246:** Mezcla *cis-trans* de isómeros (1.0: 1.4), **RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (minoritario + mayoritario) 7.83 y 7.81 (2d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.09 (dd,  $J = 3.2, 1.3$  Hz, 0.6H) y 6.99 (dd,  $J = 6.5, 1.1$  Hz, 0.4H), 5.22 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 0.6H) y 5.19 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 0.4H), 4.88 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 0.4H) y 4.81 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 0.6H), 3.81 (s, 0.4H) y 3.77 (dd,  $J = 6.2, 1.3$  Hz, 0.6H), 2.77 (dd,  $J = 6.5, 1.3$  Hz, 0.4H) and 2.61 (dd,  $J = 6.1, 3.1$  Hz, 0.6H), 1.35 (m, 6H), 1.07 (m, 12H), 0.85 (s, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mayoritario + minoritario) 172.92, 171.71, 166.16, 166.02, 139.64, 138.97, 135.35, 133.15, 131.66, 131.30, 130.94, 130.30, 129.42, 127.92, 127.69, 127.65, 127.54, 127.17, 126.07, 68.49, 68.17, 68.12, 67.98, 49.01, 46.91, 46.27, 45.72, 36.21, 32.74, 28.37, 27.69, 22.11, 22.07, 22.03, 21.76, 21.65, 21.63, 21.55; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4$  359.2217, experimental 359.2214.

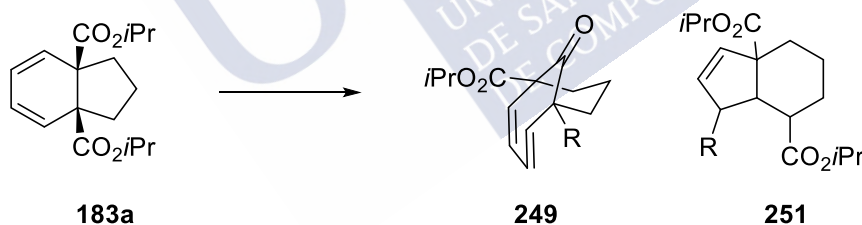
Preparación de 1-(*t*-butil)-1,4-dihidronaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (**244**)



Siguiendo el procedimiento general E, partiendo de **164b** (250 mg, 1.02 mmol) y usando metanol desoxigenado (105  $\mu$ L, 2.56 mmol) a t.a. durante 3 horas como agente protonante, se obtuvo **244** (165 mg, 53%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> 15-42  $\mu$ m, 50-70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano).

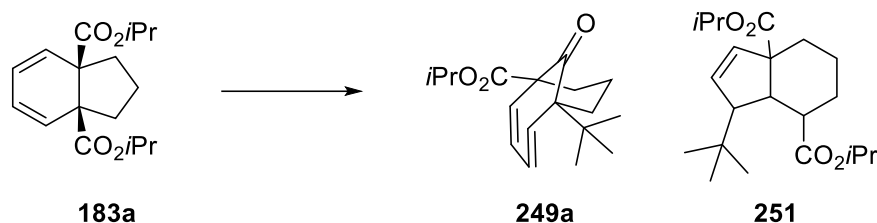
**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81(dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (td,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J$  = 18.9, 3.2 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 18.9, 6.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H) **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.47, 167.26, 138.78, 134.03, 131.58, 130.31, 130.05, 127.60, 127.47, 126.68, 56.43, 52.46, 52.21, 39.27, 30.32, 27.80; **IR (neto)**: 1722 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> 359.2217, experimental 359.2211.

4.4.1. Procedimiento general F. Alquilación del biciclo 193a.



Se añadió naftaleno (289 mg, 2.26 mmol,) sobre una suspensión de litio (36 mg, 5.13 mmol) en THF (5 mL) y se sonicó a t.a. durante 45 min. El naftalenuro de litio generado se transfirió vía cánula a otro matraz, se lavó con THF (5 mL) y se enfrió a -30 °C. Se añadió una disolución de **183a** (300 mg, 1.02 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 1 hora, se adicionó el correspondiente electrófilo (4.11 mmol) y se agitó a t.a. durante 20 h. La reacción se paró por adición de disolución tampón de pH = 7 (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna.

## Preparación de 249a y 251



Siguiendo el procedimiento general F, partiendo de **183a** y usando 2-yodo-metilpropano (490  $\mu$ L, 4.11 mmol) como electrófilo, se obtuvieron **249a** (63 mg, 21%) y **251** (133 mg, 37%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  15-42  $\mu\text{m}$ , 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano).

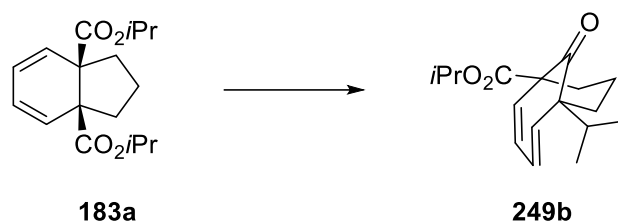
**249a**: **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 °C)  $\delta$  5.93 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.98 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.34 (td,  $J = 12.9, 4.1$  Hz, 1H), 2.00 (ddd,  $J = 13.3, 12.0, 4.4$  Hz, 1H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  204.98, 170.23, 130.44, 128.10, 123.57, 122.89, 67.62, 65.91, 60.58, 36.00, 35.75, 33.98, 26.11, 20.93, 20.69, 16.95; **IR (neto)**: 1733  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3$  291.1955, experimental 291.1957.

**251**: Se aislaron dos isómeros con un 37% de rendimiento combinado.

Isómero minoritario (51 mg, 14%): **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (dd,  $J = 5.8, 2.6$  Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J = 5.8, 1.8$  Hz, 1H), 4.98 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.90 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 4.8, 2.9$  Hz, 1H), 2.81 (dt,  $J = 13.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.56 (q,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71-1.44 (m, 5H), 1.28-1.16 (m, 12H), 0.75 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.58, 175.12, 134.09, 133.08, 67.86, 67.71, 60.21, 56.80, 41.00, 40.59, 33.25, 27.72, 27.54, 22.19, 21.86, 21.82, 17.55, 15.82; **IR (neto)**: 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_4$  351.2530, experimental 351.2532.

Isómero mayoritario (82 mg, 23%): **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (dd,  $J = 5.8, 2.3$  Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J = 5.8, 1.9$  Hz, 1H), 4.97 (dhept,  $J = 8.6, 6.2$  Hz, 2H), 2.97 (dd,  $J = 6.2, 4.8$  Hz, 1H), 2.42 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.29 (dt,  $J = 4.5, 2.1$  Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.20 (dd,  $J = 6.2, 1.4$  Hz, 6H), 0.86 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.03, 175.52, 134.77, 132.40, 67.71, 67.68, 62.38, 58.46, 44.15, 41.53, 33.62, 30.62, 28.08, 22.80, 22.00, 21.92, 21.86, 21.84, 17.42; **IR (neto)**: 1711  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_4$  351.2530, experimental 351.2532.

Preparación de 249b



Siguiendo el procedimiento general F, partiendo de **183a** (143 mg, 0.49 mmol) y usando 2-bromopropano como electrófilo (182  $\mu$ L, 1.94 mmol), se obtuvo **249b** (100 mg, 0.36 mmol) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96-5.78 (m, 3H), 5.38 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.08 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.15 (quint,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.25 (dd,  $J = 6.5, 2.8$  Hz, 6H), 0.94 (t,  $J = 6.5$  Hz, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.14, 171.63, 131.69, 128.19, 124.62, 123.93, 68.96, 66.39, 59.29, 37.47, 35.72, 32.85, 21.83, 21.63, 18.50, 17.87; **IR (neto)**: 1711  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$  277.1798, experimental 277.1799.

### 4.3 Alquilaciones múltiples.

Preparación de 4-(adamantan-1-il)-1,2-dimetilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**254a**).

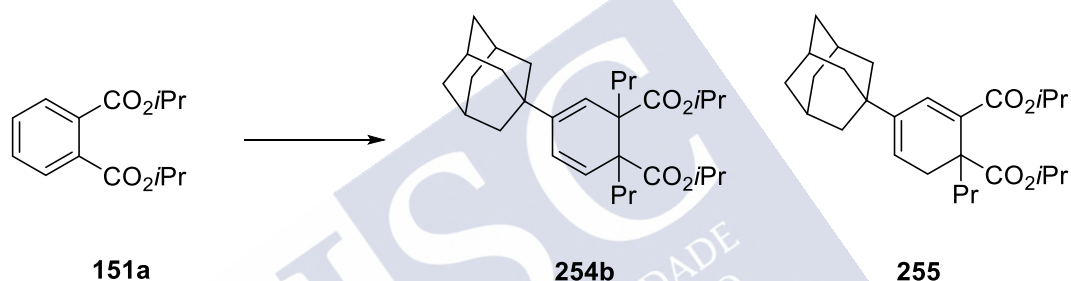


Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol) en THF (4 mL) a  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ , se añadió **151a** (250  $\mu$ L, 1.06 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas. El bis-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz enfriado a  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ , se añadió 1-yodoadamantano (306 mg, 1.17 mmol) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a  $-30$   $^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añadió yodometano (165  $\mu$ L, 2.65 mmol) y se agitó durante 8 horas a t.a.; se añadió ácido acético desoxigenado (150  $\mu$ L, 2.65 mmol) y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano) para obtener **254a** (173 mg, 39%) como un aceite incoloro.

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz, )  $\delta$  6.01 (dd,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.04 (ddh,  $J = 9.4, 6.3, 3.2$  Hz, 2H), 2.01 (dq,  $J = 6.3, 2.9$  Hz, 3H), 1.80 – 1.57 (m, 15H), 1.30 – 1.23 (m, 19H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.68, 174.41, 140.90, 131.08, 122.46, 120.78, 68.38, 68.36, 50.24, 49.86, 40.66, 37.02, 35.29, 28.64, 21.86, 21.83, 21.79, 19.82, 19.33; **IR (neto)**:  $1722\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_4$  415.2843, experimental 415.2846.

Preparación de 4-(adamantan-1-il)-1,2-dipropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**254b**) y 4-(adamantan-1-il)-1-propilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (**255**).



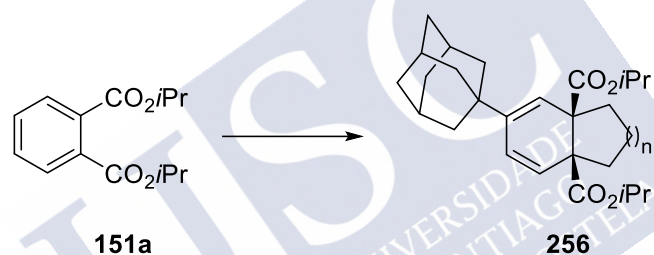
Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol) en THF (4 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió una disolución de **151a** (250  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas. El *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz enfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió 1-yodoadamantano (306 mg, 1.17 mmol) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió 1-bromopropano (106  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) y se agitó durante 8 horas a t.a.; se añadió *i*PrOH desoxigenado (200  $\mu\text{L}$ , 2.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 horas. El bruto de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano) para obtener **254b** (44 mg, 9%) y **255** (150 mg, 33%) como aceites incoloros.

**254b**: **RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.02 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.05 (hept,  $J = 6.79$  Hz, 1H), 5.04 (hept,  $J = 6.23$  Hz, 1H), 2.00 (sa, 1H), 1.92 (dtd,  $J = 20.3, 12.4, 4.8$  Hz, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 14H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.32 – 1.16 (m, 14H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.79 (td,  $J = 7.3, 2.1$  Hz, 6H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 173.81, 173.45, 140.91, 129.59, 121.17, 120.81, 68.30, 68.28, 54.77, 54.33, 40.67, 37.01, 35.45, 35.32, 35.03, 28.65, 21.91, 21.85, 21.81, 19.29, 19.14, 15.01; **IR (neto):** 1722 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O<sub>4</sub>, 471.3469, experimental 471.3472.

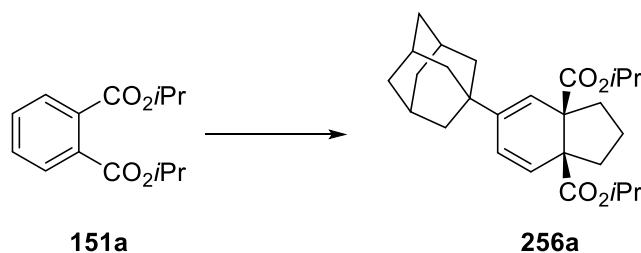
**255: RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J* = 6.1, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 17.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 2.03 (sa, 2H), 1.79 – 1.56 (m, 16H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.61, 166.66, 143.18, 133.50, 130.59, 121.31, 67.99, 67.78, 47.36, 40.85, 38.11, 36.87, 35.57, 35.09, 28.57, 22.02, 21.96, 21.91, 21.68, 18.79, 15.15; **IR (neto):** 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup>** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>, 429.2999, experimental 429.3001.

#### 4.3 Procedimiento general *G* para formación de biciclos.



Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol) en THF (4 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió una disolución de ftalato **151a** (250  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas. El *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz enfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió 1-yodoadamantano (305 mg, 1.17 mmol) disuelto en DMF (1 mL) y se agitó durante 16 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el *bis*-electrófilo correspondiente (1.17 mmol) y se agitó a t.a. durante 8 horas. Se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó DBU (175  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) y se agitó a t.a. durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-5% EtOAc/hexano).

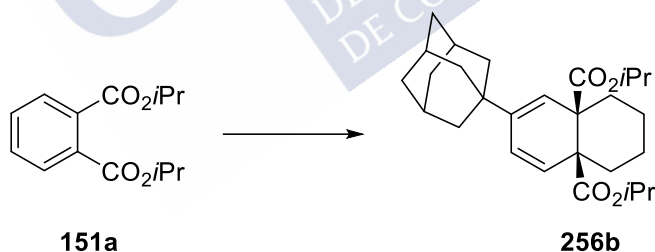
Preparación de 5-(adamantan-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-3a,7a-dicarboxilato de diisopropilo (256a)



Siguiendo el procedimiento general G y utilizando 1,3-dibromopropano (120  $\mu$ L, 1.17 mmol) como *bis*-electrófilo, se obtuvo **256a** como un aceite amarillo pálido (261 mg, 57%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.93 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (ddd,  $J = 13.9, 9.2, 5.4$  Hz, 1H), 2.04-1.89 (m, 5H), 1.77-1.48 (m, 14H), 1.17 (m, 12H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.06, 173.98, 141.73, 130.44, 121.81, 121.11, 67.85, 67.69, 56.48, 55.61, 40.68, 40.13, 39.93, 37.01, 35.50, 28.64, 21.75, 21.68, 21.65, 21.32; **IR (neto)**: 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4$  427.2843, experimental 427.2840.

Preparación de diisopropil 6-(adamantan-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-4a,8a-dicarboxilato de diisopropilo (256b).

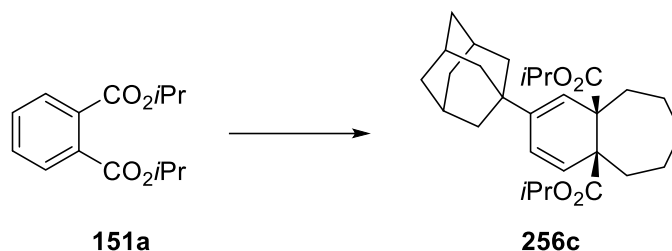


Siguiendo el procedimiento general G y utilizando 1,4-dibromobutano (139  $\mu$ L, 1.17 mmol) como *bis*-electrófilo, se obtuvo **256b** como un aceite incoloro (267 mg, 51%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.99 (dd,  $J = 9.9, 1.9$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 10H), 1.50 – 1.29 (m, 4H), 1.23 – 1.11 (m, 12H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.85, 173.80, 143.11, 132.93, 123.41, 121.54, 67.73, 67.45, 48.84, 48.65, 40.80, 37.07, 35.53, 33.07, 33.01, 28.73, 21.84, 21.76, 21.73, 21.68, 21.21, 20.68; **IR (neto)**:

1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_4$  441.2999, experimental 441.2998.

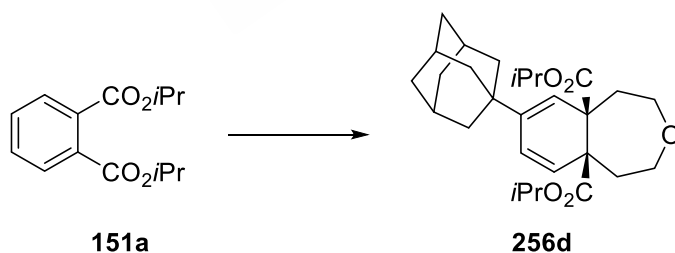
Preparación de 2-(adamantan-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-4a,9a-dicarboxilato de diisopropilo (256c).



Siguiendo el procedimiento general G y utilizando 1,4-dibromopentano (159  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como *bis*-electrófilo, se obtuvo **256c** como un aceite incoloro (208 mg, 43%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98 (dd,  $J = 10.1, 1.7$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.90 (dhept,  $J = 18.7, 6.2$  Hz, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 4H), 1.87 (ddd,  $J = 14.7, 9.3, 1.9$  Hz, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 14H), 1.56 – 1.23 (m, 4H), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 9H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.73, 174.43, 141.91, 131.24, 122.16, 120.55, 67.85, 67.68, 53.31, 53.15, 40.65, 37.00, 35.75, 35.57, 34.30, 29.32, 28.62, 22.47, 22.25, 21.75, 21.59, 21.55; **IR (neto)**: 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4$  455.3156, experimental 455.3154.

Preparación de 7-(adamantan-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro[d]oxepina-5a,9a-dicarboxilato de diisopropilo (256d).

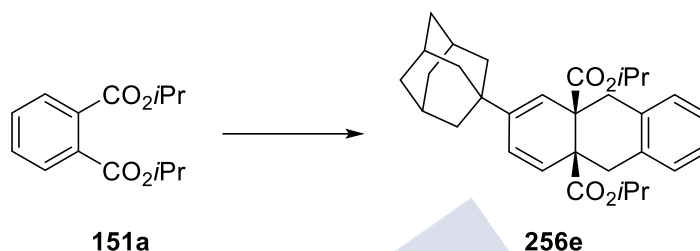


Siguiendo el procedimiento general G y utilizando *bis* (2-bromoetil) éter (147  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) como *bis*-electrófilo, se obtuvo **256d** como un aceite incoloro (202 mg, 42%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (dd,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.92 (dhept,  $J = 20.3, 6.3$  Hz, 2H), 3.82 (ddd,  $J = 12.6, 6.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.58 (ddd,  $J = 12.7, 8.6, 1.7$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 15.7, 9.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.33

– 2.21 (m, 2H), 2.11 (ddd,  $J = 15.6, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.77 – 1.58 (m, 12H), 1.21 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.18 – 1.11 (m, 9H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.91, 173.55, 142.85, 130.62, 121.29, 121.17, 68.32, 68.13, 65.09, 64.91, 52.65, 52.08, 40.59, 39.34, 37.93, 36.93, 35.69, 28.55, 21.69, 21.56, 21.54, 21.52; **IR (neto)**:  $1722\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_5$  457.2949, experimental 457.2952.

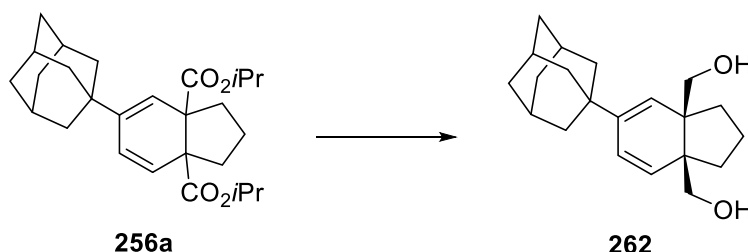
Preparación de 2-(adamantan-1-il)-9,10-tetrahidroantraceno-4a,9a-dicarboxilato de diisopropilo (256e).



Siguiendo el procedimiento general G y utilizando *o*-dicloroxileno (205 mg, 1.17 mmol) como *bis*-electrófilo, se obtuvo **256e** como un aceite incoloro (297 mg, 57%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 – 7.01 (m, 4H), 6.10 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.93 (dp,  $J = 9.9, 6.2$  Hz, 2H), 3.43 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.09 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.04 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 13H), 1.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.60, 173.52, 143.83, 135.54, 135.09, 133.59, 128.28, 128.03, 125.88, 125.62, 124.62, 122.40, 68.13, 67.93, 48.14, 47.80, 40.53, 38.46, 37.95, 36.95, 35.53, 28.56, 21.69, 21.58, 21.52; **IR (neto)**:  $1722\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_4$  489.2999, experimental 489.3004.

Preparación de 5-(adamantan-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-3a,7a-diil dimetanol (262).



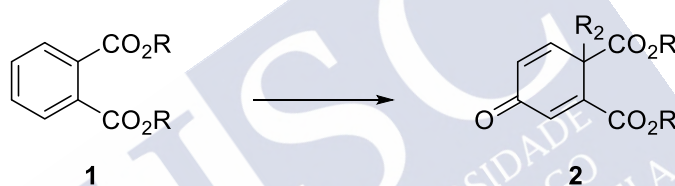
Sobre una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (12.5 mg, 0.31 mmol, 95%) en THF (1 mL) enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió lentamente una disolución de **256a** (60 mg, 0.14 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. Se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y, a continuación,

se añadió lentamente EtOAc (0.5 mL) seguido de CHCl<sub>3</sub> (2 mL), disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se filtró sobre celita, se lavó con CHCl<sub>3</sub> (10 mL) y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/hexano) para dar **262** (40.3 mg, 91%) como un sólido blanco.

**P.f.** 140-141 °C (EtOAc/hexano); **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.44 (dd, *J* = 11.6, 6.2 Hz, 2H), 3.23 (sa, 1H), 3.04 (sa, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.82-1.50 (m, 17H), 1.44 (m, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.84, 133.82, 124.18, 123.02, 67.10, 66.74, 50.33, 50.09, 40.88, 38.30, 37.93, 36.98, 35.54, 28.63, 21.77; **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> 315.2319, experimental 315.2318.

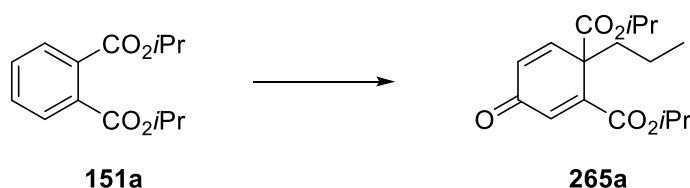
#### 4.6. Síntesis de ciclohexadienonas.

##### 4.6.1 Procedimiento general para la síntesis de ciclohexadienonas



Sobre una suspensión de sodio (245 mg, 10.65 mmol), finamente cortado, y naftaleno (150 mg, 1.17 mmol) en THF (4 mL) enfriada a -78 °C, se añadió una disolución del correspondiente ftalato (1.06 mmol, 100 mol%) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 6 horas. El *bis*-enolato generado se transfirió vía cánula a otro matraz enfriado a -78 °C, se añadió el correspondiente electrófilo (1.06 mmol) y se agitó durante 16 h a -78 °C. A continuación, se burbujeó oxígeno durante 1 hora a -78 °C. El bruto de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución tampón de pH = 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-10% EtOAc/hexano).

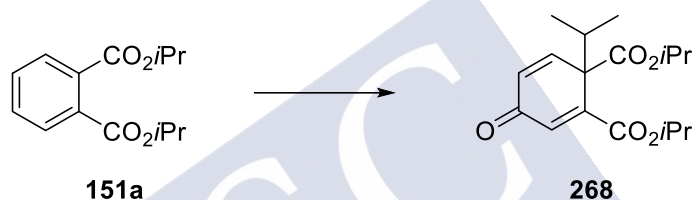
*Preparación de 4-oxo-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (265a).*



Siguiendo el procedimiento general G y utilizando 1-bromopropano (96  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) como electrófilo, se obtuvo **265a** como un aceite amarillo pálido (246 mg, 75%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-10% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 10.0, 1.7$  Hz, 1H), 5.12 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.98 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.30 (dd,  $J = 6.3, 3.4$  Hz, 6H), 1.15 (dd,  $J = 6.2, 2.9$  Hz, 6H), 1.04 – 0.93 (m, 1H), 0.91 – 0.79 (m, 4H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.78, 169.34, 164.32, 149.69, 147.22, 135.22, 130.46, 69.93, 69.81, 54.31, 36.93, 21.78, 21.76, 21.57, 21.41, 17.20, 14.15; **IR (neto)**: 1718 y 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$ , experimental 309.1697.

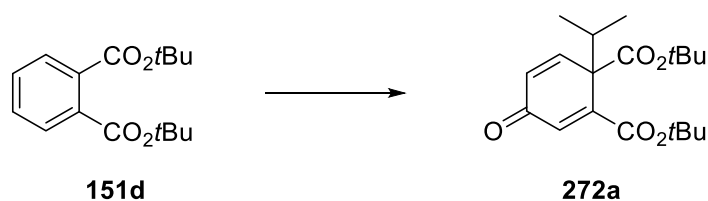
*Preparación de 1-isopropil-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (268).*



Siguiendo el procedimiento general G y utilizando 2-bromopropano (100  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) como electrófilo, se obtuvo **268** como un aceite amarillo pálido (240 mg, 73%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-10% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 10.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.11 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.99 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.98 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.30 (dd,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, 7H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.15 (dd,  $J = 6.3, 4.7$  Hz, 7H), 0.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.27, 168.77, 164.74, 148.61, 146.95, 134.26, 130.98, 69.83, 69.70, 56.87, 34.11, 21.75, 21.62, 21.42, 19.86, 18.66; **IR (neto)**: 1715 y 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$  331.1516, experimental 331.1518.

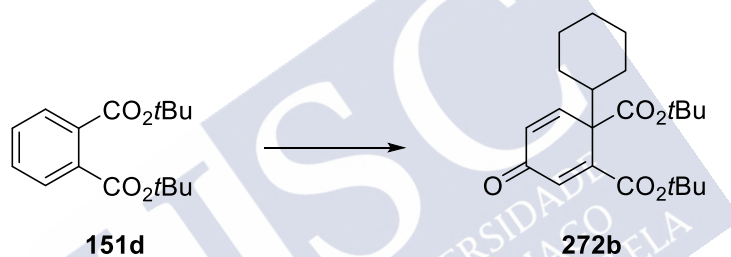
*Preparación de 1-isopropil-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (272a).*



Siguiendo el procedimiento general G, partiendo de **151d** (500 mg, 1.80 mmol) y utilizando 2-bromopropano (169  $\mu$ L, 1.80 mmol) como electrófilo, se obtuvo **272a** como un aceite amarillo (338.4 mg, 56%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-10% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.46 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H), 2.95 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.50 (s, 7H), 1.35 (s, 7H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.63, 168.14, 164.23, 149.97, 147.36, 133.66, 130.78, 82.81, 82.38, 57.57, 33.97, 28.01, 27.78, 19.94, 18.72; **IR (neto)**: 1741 y 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_5$  359.1829, experimental 359.1831.

Preparación de 4-oxo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (**272b**).



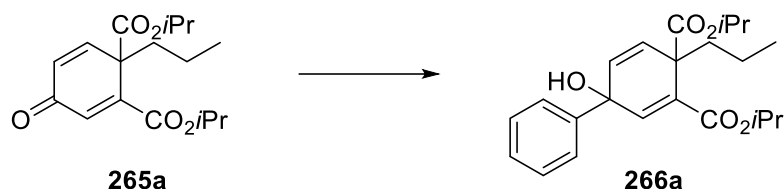
Siguiendo el procedimiento general G, partiendo de **151d** (500 mg, 1.80 mmol) y utilizando bromociclohexano (221  $\mu$ L, 1.80 mmol) como electrófilo, se obtuvo **272b** como un aceite amarillo (333 mg, 49%) tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-10% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 – 6.85 (m, 2H), 6.40 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.62 (tt,  $J = 12.3, 3.0$  Hz, 1H), 2.37 (dt,  $J = 12.1, 3.3$  Hz, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.26 – 1.12 (m, 1H), 1.06 – 0.94 (m, 2H), 0.76 – 0.63 (m, 1H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.63, 168.11, 164.27, 149.90, 148.25, 133.61, 130.00, 82.80, 82.36, 57.70, 44.56, 30.64, 28.95, 28.00, 27.76, 27.13, 26.78, 26.39; **IR (neto)**: 1744 y 1659  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$  399.2142, experimental 399.2139.

## 4.7. Aplicaciones sintéticas de ciclohexadienonas.

### 4.7.1. Adición de organolíticos.

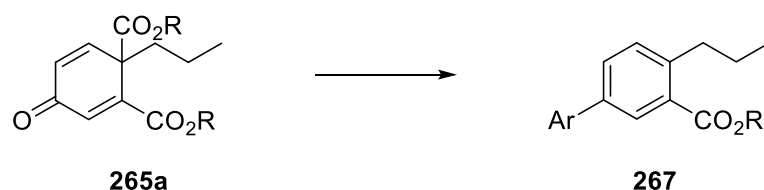
Preparación de 1-hidroxi-4-propil-1,4-dihidro-[1,1'-bifenil]-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (266a).



Sobre una disolución de PhLi (94  $\mu$ L, 0.178 mmol) en THF (1 mL) enfriada a  $-78$   $^{\circ}$ C, se añadió una disolución de la cetona **265a** (50 mg, 0.162 mmol) en THF (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a durante 2 horas a  $-78$   $^{\circ}$ C. A continuación, se añadió HOAc (30  $\mu$ L, 0.524 mmol), se retiró el baño y el bruto de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-10% EtOAc/hexano) para dar **839** (50 mg, 80%) como un aceite amarillo.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J$  = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.08 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 5.00 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.36 (sa, 1H), 2.30 (ddd,  $J$  = 13.9, 12.6, 4.7 Hz, 1H), 1.93 (ddd,  $J$  = 13.9, 12.3, 4.4 Hz, 1H), 1.28 – 1.19 (m, 12H), 1.19 – 1.08 (m, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 1H), 0.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.02, 165.41, 143.78, 141.45, 132.19, 131.99, 130.84, 128.61, 127.75, 125.87, 69.79, 69.04, 68.72, 50.62, 36.80, 21.89, 21.86, 21.73, 21.65, 18.16, 14.56; **IR (neto)**: 1707 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>5</sub> 409.1985, experimental 409.1991.

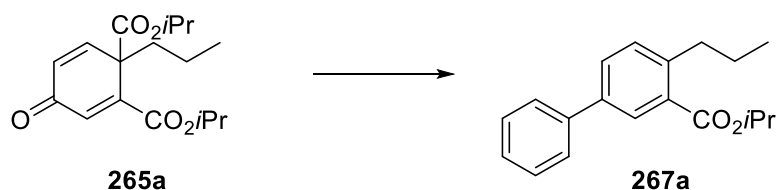
### 4.7.2. Procedimiento general H. Síntesis de biarilos.



Sobre una disolución del correspondiente organolítico (0.168 mmol) en THF (1 mL) enfriada a  $-78$   $^{\circ}$ C, se añadió una disolución de la cetona **265a** (50 mg, 0.152 mmol) en THF (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a durante 2 horas a  $-78$   $^{\circ}$ C. A

continuación, se añadió TFA (35  $\mu$ L, 0.457 mmol), se retiró el baño y se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2-10% EtOAc/hexano).

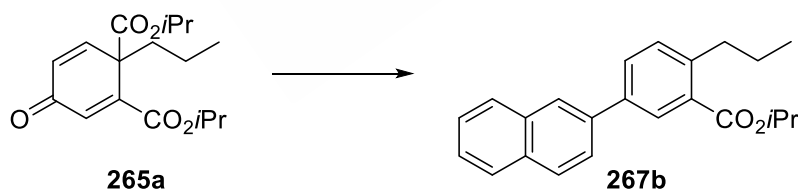
Preparación de 4-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de isopropilo (267a).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (47 mg, 0.152 mmol) y usando PhLi (88  $\mu$ L, 0.168 mmol, 1.9 M) como organolítico, se obtuvo **267a** (32 mg, 74%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (hept,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 2.96 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.41 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 8H), 1.02 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.77, 142.90, 140.39, 138.88, 131.56, 131.22, 130.08, 129.10, 128.94, 127.53, 127.15, 68.52, 36.34, 25.13, 22.08, 14.31; **IR (neto)**: 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub> 305.1512, experimental 305.1511.

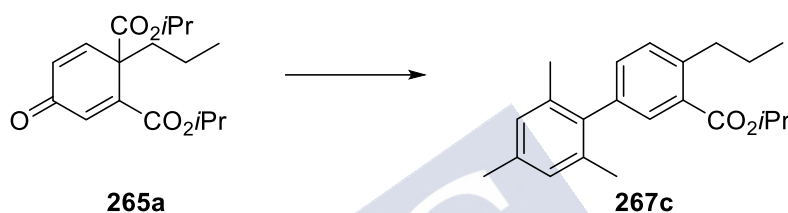
Preparación de 5-(naftalen-2-il)-2-propilbenzoato de isopropilo (267b).



Una disolución de 2-bromonaftaleno (51 mg, 0.246 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con *n*-BuLi (119  $\mu$ L, 0.180 mmol, 1.52 M). Se agitó durante 15 minutos. -78 °C, se dejó subir lentamente a t.a., y se agitó 1 h a esa temperatura. A continuación, la disolución de 2-naftillitio se hizo reaccionar con la cetona **265a** (50 mg, 0.164 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267b** (35 mg, 64%) como un aceite incoloro, tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 7.51 (pd, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.34 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.84, 142.95, 138.77, 137.66, 133.80, 132.80, 131.66, 131.35, 130.30, 129.33, 128.63, 128.32, 127.78, 126.47, 126.14, 125.80, 125.45, 68.61, 36.39, 25.17, 22.09, 14.32; **IR (neto)**: 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> 333.1849, experimental 333.1851.

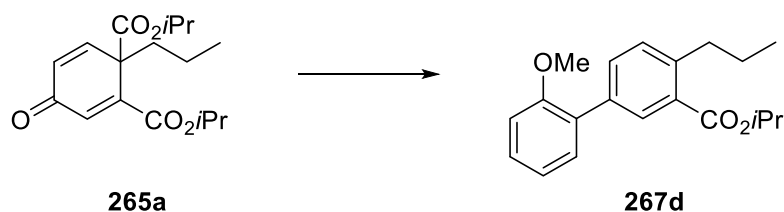
Preparación de 2',4',6'-trimetil-4-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de isopropilo (267c).



Una disolución de 2-bromomesitileno (47 mg, 0.237 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a -78 °C, se trató con *n*-BuLi (115 μL, 0.174 mmol, 1.52 M) y se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió la cetona **265a** (49 mg, 0.158 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267c** (35 mg, 69%) como un aceite incoloro, tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.26 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.00 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.70, 142.41, 138.47, 138.17, 136.94, 136.27, 132.57, 131.42, 131.11, 130.63, 128.25, 68.29, 36.38, 25.07, 22.05, 21.14, 20.95, 14.35; **IR (neto)**: 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub> 325.2162, experimental 325.2164.

Preparación de 2'-metoxi-4-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de isopropilo (267d).

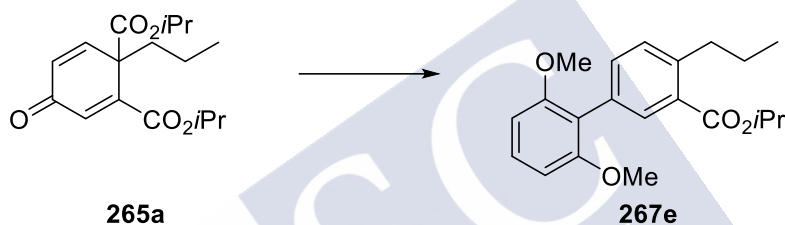


Una disolución de metoxibenceno (26 μL, 0.243 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con *n*-BuLi (119 μL, 0.178 mmol, 1.50 M), se dejó subir t.a. y se agitó

durante 1 h a t.a.. A continuación, se añadió la cetona **265a** (49 mg, 0.158 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267d** (36 mg, 70%) como un aceite incoloro, tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 0.5 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.80, 156.62, 142.63, 136.10, 132.72, 131.48, 130.87, 130.67, 130.45, 129.84, 128.92, 121.00, 111.35, 68.27, 55.66, 36.47, 25.12, 22.07, 14.42; **IR (neto)**: 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> 313.1798, experimental 313.1796.

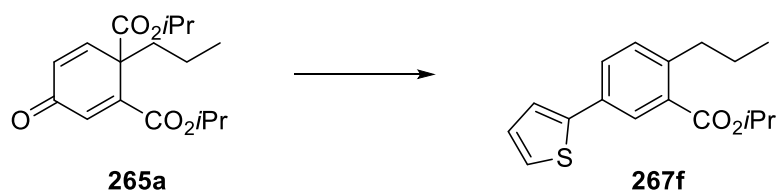
Preparación de 2',2'-dimetoxi-4-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de isopropilo (**267e**).



Una disolución de 1,3-dimetoxibenceno (32 μL, 0.248 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a 0 °C, se trató con *n*-BuLi (121 μL, 0.182 mmol, 1.50 M) y se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió la cetona **265a** (51 mg, 0.165 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267e** (33 mg, 58%) como un aceite incoloro, tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.83, 157.87, 142.49, 134.27, 133.24, 131.61, 130.33, 129.96, 128.93, 118.72, 104.37, 68.04, 56.03, 36.70, 25.01, 22.08, 14.51; **IR (neto)**: 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> 343.1904, experimental 343.1904 .

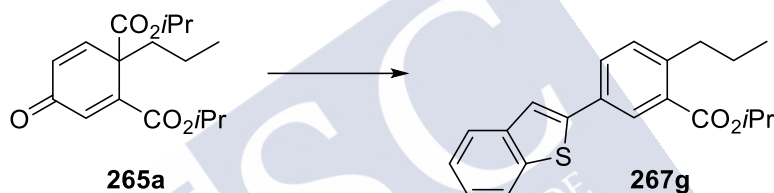
Preparación de 2-propil-5-(tiofen-2-il)benzoato de isopropilo (**267f**).



Siguiendo el procedimiento general H, partiendo de **265a** (50 mg, 0.162 mmol) y usando 2-tienillitio (178  $\mu$ L, 0.178 mmol, 1.0 M) como organolítico, se obtuvo **267f** (38 mg, 81%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 5.28 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.40 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.53, 143.55, 143.04, 132.24, 131.63, 131.30, 128.86, 128.14, 127.87, 125.00, 123.37, 68.64, 36.36, 25.07, 22.04, 14.24; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$  289.1257, experimental 289.1254.

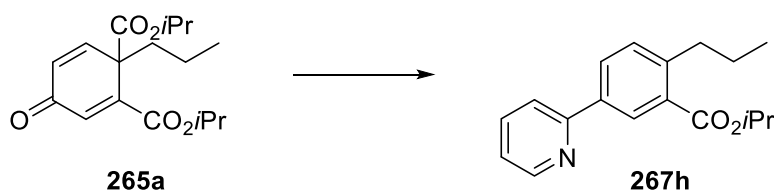
Preparación de 5-(benzotiofen-2-il)-2-propilbenzoato de isopropilo (267g).



Una disolución de benzotiofeno (38 mg, 0.281 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ , se trató con  $n\text{-BuLi}$  (133  $\mu$ L, 0.206 mmol, 1.55 M) y se agitó durante 30 min a esa temperatura. A continuación, se añadió la cetona **265a** (59 mg, 0.187 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267e** (38 mg, 57%) como un aceite incoloro, tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 5.28 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.66, 144.45, 143.75, 141.32, 140.01, 132.44, 132.18, 132.16, 129.56, 128.60, 125.22, 125.06, 124.19, 122.81, 120.20, 69.24, 36.76, 25.55, 22.27, 14.46; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$  339.1413, experimental 339.1413.

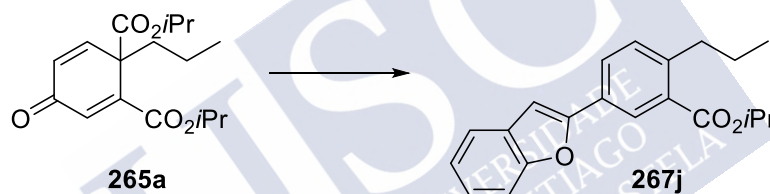
Preparación de 2-propil-5-(piridi-2-il)benzoato de isopropilo (267h).



Una disolución de 2-bromopiridina (24  $\mu\text{L}$ , 0.248 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se trató con *n*-BuLi (133  $\mu\text{L}$ , 0.206 mmol, 1.55 M) y se agitó durante 30 min a esa temperatura. Se dejó subir a t.a. y se agitó durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se añadió la cetona **265a** (51 mg, 0.165 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267h** (31 mg, 65%) como un amarillo pálido, tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J = 6.7, 4.8, 2.2$  Hz, 1H), 5.28 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.02 – 2.89 (m, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.40 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.73, 156.76, 149.86, 144.73, 137.22, 136.92, 131.63, 131.28, 129.86, 128.89, 122.33, 120.54, 68.61, 36.45, 25.07, 22.11, 14.26; **IR (neto)**:  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  284.1645, experimental 284.1646.

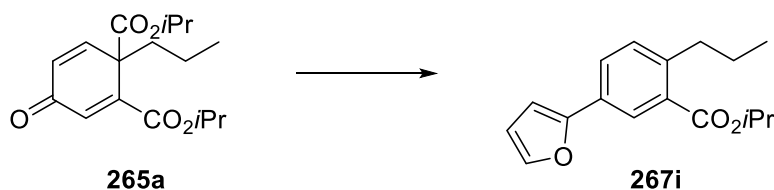
Preparación de 5-(benzofuran-2-il)-2-propil-benzoato de isopropilo (**267j**).



Una disolución de benzofurano (30  $\mu\text{L}$ , 0.273 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , se trató con *n*-BuLi (130  $\mu\text{L}$ , 0.200 mmol, 1.55 M) y se agitó durante 15 min a esa temperatura. Se dejó subir a t.a. y se agitó durante 1 h adicional. A continuación, se añadió la cetona **265a** (56 mg, 0.182 mmol) siguiendo el procedimiento general H para dar **267h** (36 mg, 61%) como un aceite anaranjado, tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (dd,  $J = 2.0, 0.4$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.6, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.50 (dq,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.27 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.05 – 2.76 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.47, 155.25, 155.01, 144.25, 131.61, 131.37, 129.29, 128.36, 127.69, 126.97, 124.47, 123.12, 121.06, 111.33, 101.56, 68.77, 36.54, 25.06, 22.08, 14.26; **IR (neto)**:  $1711\text{ cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3$  323.1642, experimental 323.1642.

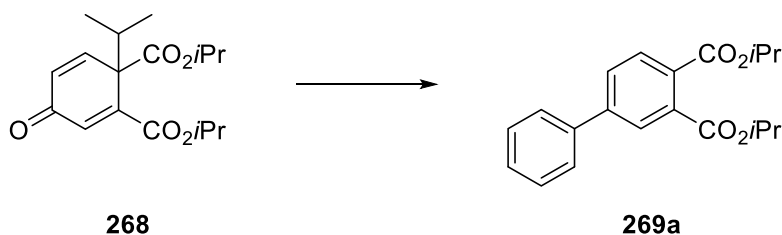
## Preparación de 5-(furan-2-il)-2-propil-benzoato de isopropilo (267i).



Sobre una disolución de furano (15  $\mu$ L, 0.206 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a  $-40$   $^{\circ}$ C, se trató con *n*-BuLi (117  $\mu$ L, 0.200 mmol, 2.5 M) y se agitó durante 15 min a esa temperatura. Se dejó subir a t.a. y se agitó durante 1 h adicional. A continuación, se enfrió a  $-78$   $^{\circ}$ C, se añadió la cetona **265a** (53 mg, 0.172 mmol) disuelta en THF (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a  $-78$   $^{\circ}$ C. Se añadió HOAc (30  $\mu$ L, 0.524 mmol), se retiró el baño y se concentró a vacío. El bruto de reacción se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL), se añadió  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (57.5 mg, 0.258 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. A continuación, el producto bruto de reacción se concentró a vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 2-10% EtOAc/hexano) para dar **267i** (31 mg, 66%) como un aceite anaranjado.

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 3.3, 0.8$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 5.28 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.40 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.62, 153.37, 142.91, 142.26, 131.47, 131.19, 128.80, 126.68, 125.85, 111.80, 105.23, 68.61, 36.43, 25.08, 22.08, 14.25; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3$  273.1485, experimental 273.1483.

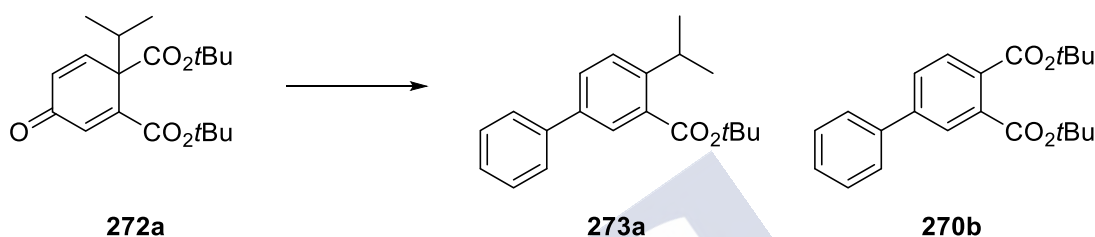
## Preparación de [1,1'-bifenil]-3,4-carboxilato de isopropilo (269a).



Siguiendo el procedimiento general H, partiendo de **268** (50 mg, 0.162 mmol) y usando PhLi (94  $\mu$ L, 0.178 mmol, 1.9 M) como organolítico, se obtuvo **269a** (38 mg, 72%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.34 – 5.21 (m, 2H), 1.39 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 15H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.47, 166.76, 144.18, 139.46, 133.95, 130.86, 129.70, 129.12, 128.45, 127.40, 69.46, 69.30, 21.93, 21.91; **IR (neto)**: 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> 327.1591, experimental 327.1590.

Preparación de 4-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de *t*-butilo (273a) y [1,1'-bifenil]-3,4-dicarboxilato de di-*t*-butilo (270b).

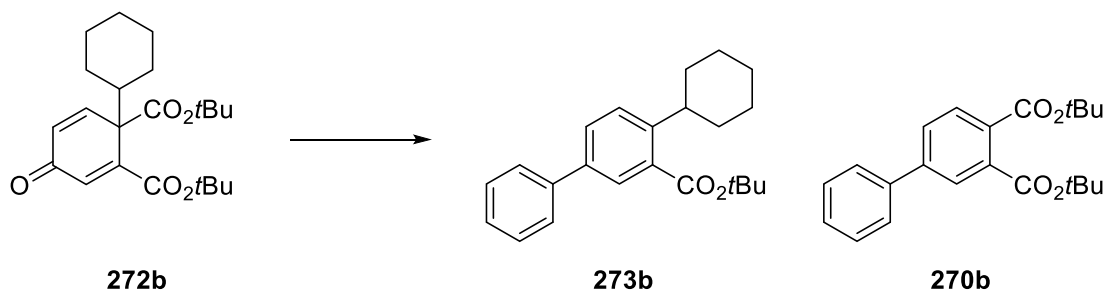


Seguendo el procedimiento general H, partiendo de **272a** (45 mg, 0.134 mmol) y usando PhLi (77 μL, 0.147 mmol, 1.9 M) como organolítico, se obtuvieron **273a** (15 mg, 39%) y **270b** (12 mg, 26%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**273a**: **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 1.3, 0.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.35 (ddt, *J* = 8.1, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 3.62 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 168.64, 147.77, 140.77, 138.83, 133.73, 129.89, 129.36, 128.06, 127.95, 127.48, 127.09, 82.05, 30.09, 28.52, 24.28; **IR (neto)**: 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub> 319.1669, experimental 319.1671.

**270b**: **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.81 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 2963.4, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 0.6 Hz, 18H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 167.48, 166.92, 144.03, 139.93, 135.43, 132.65, 129.96, 129.51, 129.17, 128.80, 127.76, 127.72, 82.52, 82.36, 28.38, 28.35; **IR (neto)**: 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> 355.1904, experimental 355.1902.

Preparación de 4-ciclohexil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de *t*-butilo (273a) y [1,1'-bifenil]-3,4-dicarboxilato de di-*t*-butilo (270b).

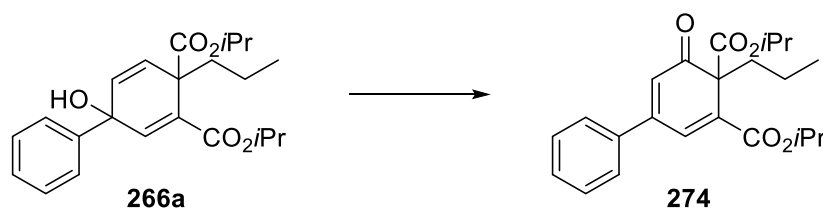


Siguiendo el procedimiento general H, partiendo de **272b** (40 mg, 0.106 mmol) y usando PhLi 62  $\mu$ L, 0.117 mmol, 1.9 M) como organolítico, se obtuvieron **273b** (13 mg, 37%) y **270b** (4 mg, 26%) como aceites incoloros tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% EtOAc/hexano).

**273b**: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7.77 (dd,  $J = 2.1, 0.5$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 8.2, 2.1, 0.5$  Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.35 (tt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 3.18 (tt,  $J = 11.6, 3.2$  Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), 1.49 – 1.38 (m, 4H), 1.36 – 1.25 (m, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  168.92, 146.40, 140.75, 138.79, 134.16, 129.65, 129.35, 127.93, 127.66, 127.46, 82.07, 40.82, 34.86, 28.52, 27.61, 26.79; IR (neto): 1715 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub> 359.1982, experimental 359.1978.

#### 4.7.3. Oxidación alílica.

Preparación de 5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-[1,1'-bifenil]-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (274).

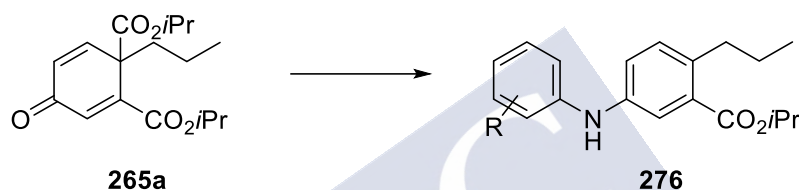


Una suspensión de PDC (594 mg, 1.577 mmol) y tamices moleculares (3 Å) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) se trató con una disolución de **266a** (200 mg, 0.517 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 horas y se filtró sobre celita. El filtrado se repartió entre H<sub>2</sub>O (10 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con una disolución saturada de sulfato de cobre (3 x 5 mL) y HCl 0.1 M (5 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a

sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/hexano) para dar **274** como un aceite amarillo (120 mg, 60%).

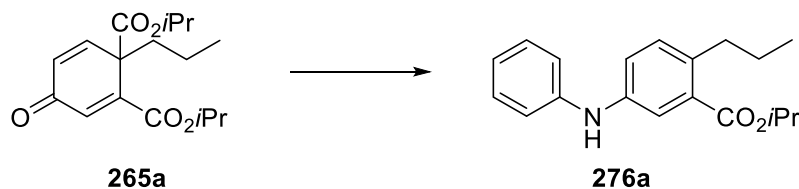
**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 5.15 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.02 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 6H), 1.18 – 1.07 (m, 8H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.92, 167.71, 163.64, 151.09, 140.71, 136.68, 131.95, 130.87, 129.33, 126.94, 124.38, 69.52, 69.30, 63.04, 40.57, 21.86, 21.84, 21.58, 21.55, 17.13, 14.48; **IR (neto)**: 1744 cm<sup>-1</sup> y 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O); **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub> 385.2010, experimental 385.2017.

#### 4.7.4. Procedimiento general I. Síntesis de diarilaminas.



Se añadió una disolución de **265a** (50 mg, 0.162 mmol) en *o*-xileno (1.5 mL) sobre una suspensión de la correspondiente anilina (0.243 mmol), *p*-TsOH (1.5 mg, 0.008 mmol) y tamices moleculares de 3 Å en *o*-xileno (1.5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 48 h. Se enfrió a t.a. y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 4% EtOAc/hexano).

Preparación de 5-(fenilamino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276a).

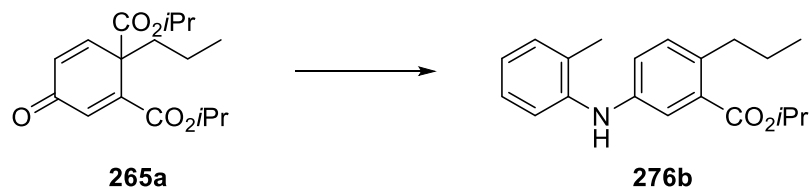


Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (49 mg, 0.159 mmol) y usando anilina (22 μL, 0.238 mmol), se obtuvo **276a** (35 mg, 74%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H),

5.20 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.00 – 2.56 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 5H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.96, 143.86, 141.47, 136.75, 132.34, 132.26, 129.91, 121.47, 120.22, 117.93, 68.89, 36.28, 25.74, 22.22, 14.42; **IR (neto)**: 1681  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  298.1802, experimental 298.1803.

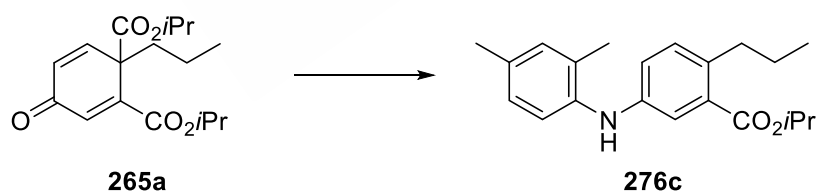
Preparación de 2-propil-5-(*o*-tolilamino)benzoato de isopropilo (276b).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (52 mg, 0.168 mmol) y usando *o*-toluidina (20  $\mu\text{L}$ , 0.238 mmol), se obtuvo **276b** (34 mg, 65%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (ddd,  $J = 8.2, 2.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.93 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.21 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  168.05, 142.37, 141.86, 136.12, 132.29, 132.23, 131.50, 128.78, 127.29, 122.49, 121.02, 119.82, 118.83, 68.85, 36.27, 25.78, 22.23, 18.19, 14.43; **IR (neto)**: 1703  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  312.1958, experimental 312.1958.

Preparación de 5-((2,4-dimetilfenil)amino)-propilbenzoato de isopropilo (276c).

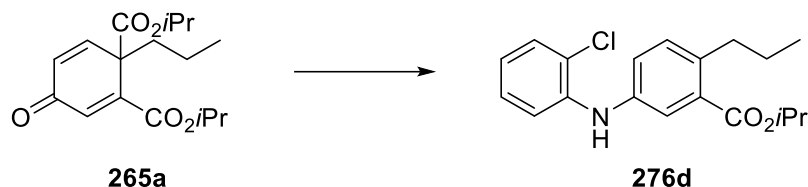


Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (48 mg, 0.156 mmol) y usando 2,4-xilidina (21  $\mu\text{L}$ , 0.171 mmol), se obtuvo **276c** (30 mg, 59%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 2.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.95 (ddt,  $J = 8.0, 2.1, 0.7$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.23 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.90, 142.64, 138.39, 135.07, 132.24, 131.88, 131.82, 131.52, 129.37, 127.44, 120.13,

119.58, 118.61, 68.37, 35.93, 25.32, 22.06, 20.85, 17.98, 14.27; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2$  326.2115, experimental 326.2116.

Preparación de 5-((2-clorofenil)amino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276d).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (50 mg, 0.162 mmol) y usando 2-cloroanilina (22  $\mu\text{L}$ , 0.211 mmol), se obtuvo **276d** (29 mg, 54%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (ddd,  $J = 8.4, 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.32 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.44, 140.45, 139.31, 138.37, 132.08, 131.77, 129.89, 127.62, 123.62, 122.50, 121.50, 120.53, 115.41, 68.58, 36.03, 25.20, 22.05, 14.24; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$  332.1412, experimental 332.1410.

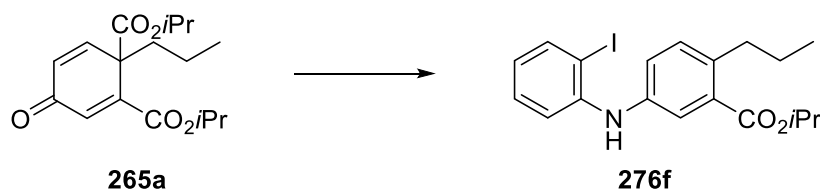
Preparación de 5-((2-bromofenil)amino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276e).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (48 mg, 0.156 mmol) y usando 2-bromoanilina (30 mg, 0.171 mmol), se obtuvo **276e** (30 mg, 51%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.21 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.69, 142.14, 139.93, 138.71, 133.56, 132.50, 132.43, 128.79, 123.96, 122.77, 121.60, 116.22, 112.58, 69.01, 36.36, 25.68, 22.22, 14.42; **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup>** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2$  376.0907, experimental 376.0910.

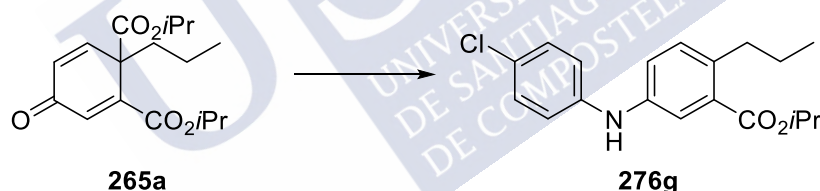
Preparación de 5-((2-yodofenil)amino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276f).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (42 mg, 0.136 mmol) y usando 2-yodoanilina (33 mg, 0.150 mmol), se obtuvo **276f** (37 mg, 64%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.14 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.64 (ddd,  $J = 7.9, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.22 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.68, 144.59, 140.30, 140.13, 138.47, 132.49, 132.38, 129.69, 123.60, 122.59, 122.40, 116.26, 89.02, 68.98, 36.35, 25.68, 22.21, 14.44; **IR (neto)**: 1707  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{INO}_2$  424.0768, experimental 424.0770.

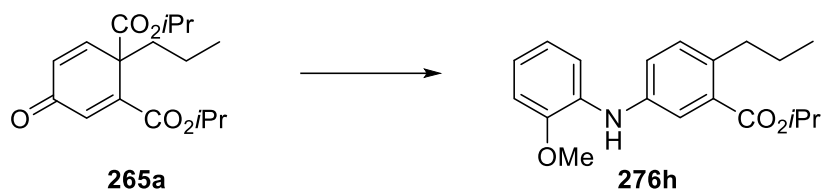
Preparación de 5-((4-clorofenil)amino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276g).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (49 mg, 0.159 mmol) y usando 4-cloroanilina (22 mg, 0.175 mmol), se obtuvo **276g** (38 mg, 72%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.20 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.85, 142.71, 140.88, 137.33, 132.44, 132.30, 129.76, 125.66, 121.87, 120.60, 118.85, 68.97, 36.28, 25.71, 22.20, 14.40; **IR (neto)**: 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$  332.1412, experimental 332.1410.

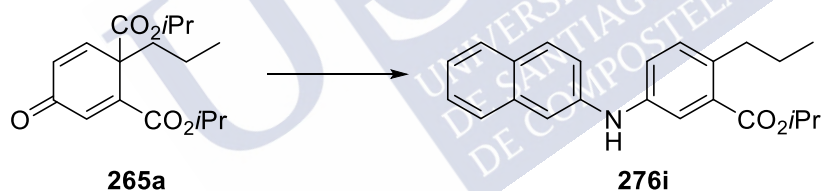
Preparación de 5-((2-metoxifenil)amino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276h).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (45 mg, 0.146 mmol) y usando *o*-anisidina (25  $\mu$ L, 0.219 mmol), se obtuvo **276h** (30 mg, 62%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 8.2, 5.2, 2.6$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.20 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.95, 148.99, 141.16, 136.82, 133.51, 132.29, 132.19, 121.95, 121.31, 120.79, 120.60, 114.98, 111.24, 68.84, 56.21, 25.73, 22.23, 14.42; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$  328.1907, experimental 328.1902.

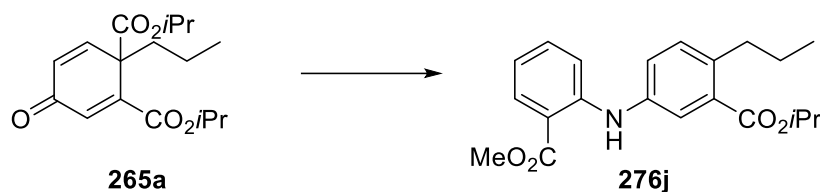
Preparación de 5-(naftalen-2-ilamino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276i).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (55 mg, 0.180 mmol) y usando 2-naftilamina (39 mg, 0.269 mmol), se obtuvo **276i** (47 mg, 75%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.76 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.23 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  167.90, 141.62, 141.12, 137.24, 135.25, 132.42, 132.26, 129.70, 129.67, 128.13, 127.02, 126.93, 123.96, 122.00, 120.75, 120.23, 111.26, 68.93, 36.32, 25.75, 22.22, 14.46; **IR (neto)**: 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  348.1958, experimental 348.1956.

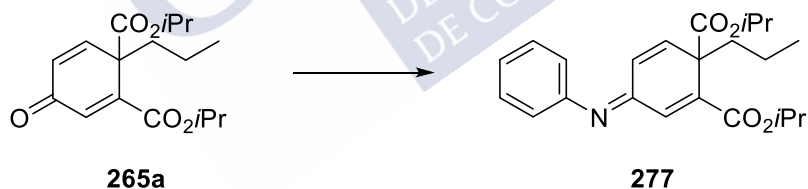
Preparación de 5-((2-metoxicarbonil)fenilamino)-2-propilbenzoato de isopropilo (276j).



Siguiendo el procedimiento general, partiendo de **265a** (54 mg, 0.175 mmol) y usando 2-metilantranilato (29  $\mu$ L, 0.228 mmol), se obtuvo **276j** (15 mg, 24%) como un aceite anaranjado tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.6, 1.1$  Hz, 1H), 6.75 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 5.21 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  169.38, 167.62, 148.43, 139.59, 139.02, 134.65, 132.34, 132.12, 126.15, 124.90, 117.78, 114.36, 112.60, 68.96, 52.30, 36.38, 25.64, 22.19, 14.42; **IR (neto)**: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  356.1856, experimental 356.1853.

Preparación de 4-(fenilimino)-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (277).

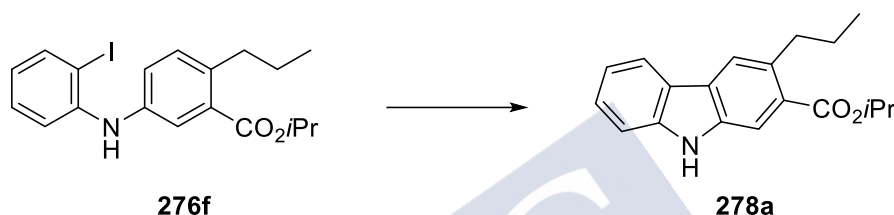


Se añadió una disolución de **265a** (53 mg, 0.172 mmol) en tolueno (1.5 mL) sobre una suspensión de anilina (25  $\mu$ L, 0.258 mmol), *p*-TsOH (1.5 mg, 0.008 mmol) y tamices moleculares de 3 Å en tolueno (1.5 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió a t.a. y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, obteniéndose una mezcla inseparable de isómeros de **277** (55 mg, 86%) como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/hexano).

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 1.8$  Hz, 0.7H), 7.38 – 7.30 (m, 2.3H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.63 (dd,  $J = 9.9, 1.8$  Hz, 0.3H), 6.47 (dd,  $J = 10.2, 1.8$  Hz,

0.7H), 6.26 (d,  $J = 9.9$  Hz, 0.3H), 6.17 (d,  $J = 10.1$  Hz, 0.7H), 5.12 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 0.7H), 5.08 – 4.92 (m, 1.3H), 2.42 (ddd,  $J = 13.8, 12.2, 5.2$  Hz, 0.7H), 2.39 – 2.31 (m, 0.3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.30 (dd,  $J = 6.3, 3.0$  Hz, 4.2H), 1.23 – 1.14 (m, 7.8H), 1.14 – 0.90 (m, 2H), 0.90 – 0.84 (m, 3H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.79, 170.75, 165.06, 164.72, 157.80, 157.13, 150.06, 149.66, 142.90, 141.09, 140.63, 139.74, 138.49, 130.88, 129.04, 129.01, 127.47, 124.68, 124.49, 121.27, 120.72, 120.31, 69.35, 69.33, 68.98, 53.82, 53.80, 37.56, 37.40, 21.87, 21.86, 21.72, 21.67, 21.64, 21.51, 21.48, 17.45, 17.40, 14.27, 14.25. **IR (neto):** 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H] $^+$**  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4$  384.2169, experimental 384.2169.

#### 4.7.5 Preparación de 3-propil-9H-carbazol-2-carboxilato de isopropilo (278a).



Sobre una disolución de **276f** (71 mg, 0.168 mmol) en tolueno anhidro (1 mL), se añadió sucesivamente  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 mg, 0.008 mmol) y DBU (150  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó en corriente de argón. A continuación, se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 12 h. El bruto de reacción se repartió entre agua (10 mL) y EtOAc (5 mL), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/hexano), obteniéndose **278a** (31 mg, 62%) como un sólido blanco.

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.09 (dq,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (ddd,  $J = 7.9, 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.29 (hept,  $J = 12.6, 1\text{H}$ ), 3.21 – 2.95 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  168.57, 141.61, 137.87, 135.25, 128.80, 127.39, 126.38, 122.98, 122.48, 121.34, 120.12, 113.56, 111.47, 68.84, 37.35, 26.31, 22.30, 14.52; **IR (neto):** 1677  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); **HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H] $^+$**  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  296.1645, experimental 296.1646.

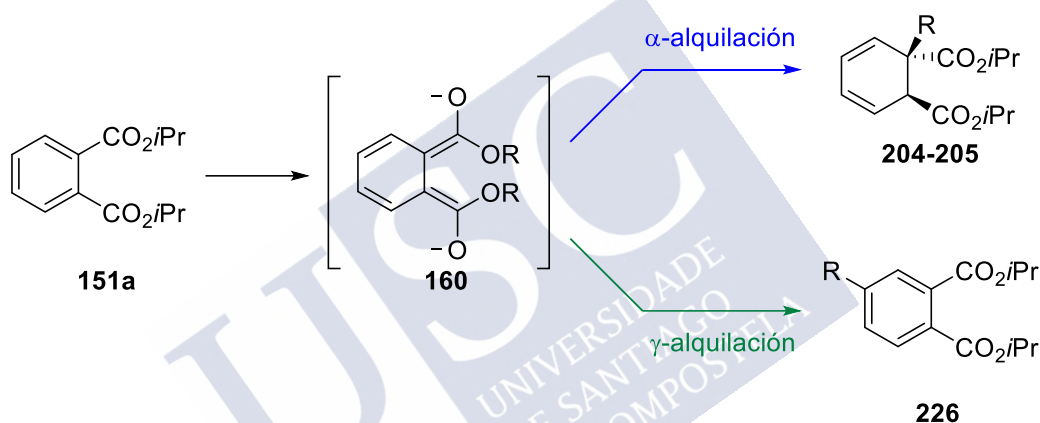


## **5. Conclusiones**

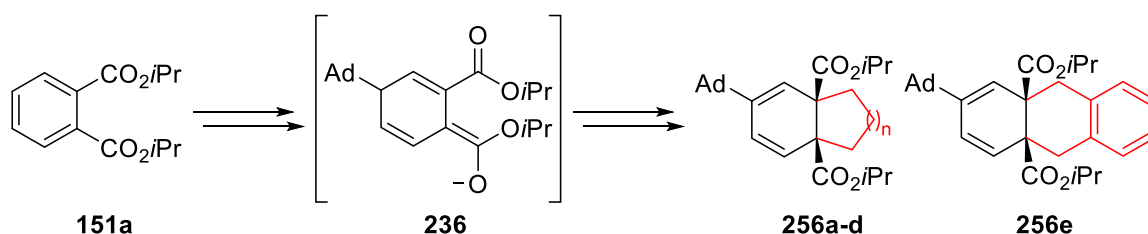


## 5. Conclusiones

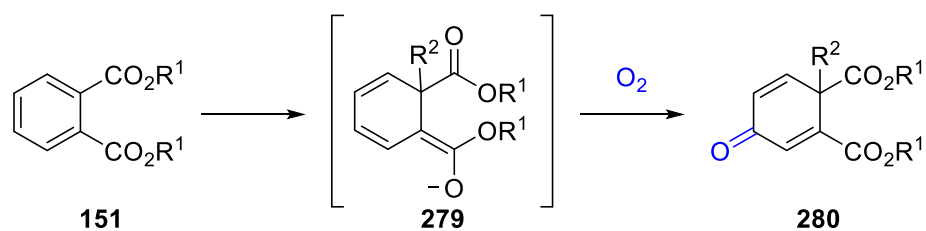
Se ha estudiado el proceso de alquilación de *bis*-enolatos derivados de diésteres aromáticos con electrófilos que presentan un elevado impedimento estérico (neopentílicos, secundarios y terciarios), encontrando las condiciones necesarias para obtener derivados alquilados. Se ha conseguido la alquilación regioselectiva en posición  $\alpha$  con haluros isopropílicos, bromuros y tosilatos cicloalquílicos secundarios; y la alquilación regioselectiva en posición  $\gamma$  con haluros terciarios y secundarios altamente impedidos. Además, se ha establecido que la conjugación  $\pi$  extendida del *bis*-enolato **93** constituye un factor fundamental para que el proceso de alquilación transcurra eficientemente con electrófilos terciarios, puesto que no es posible alquilar *bis*-enolatos que carecen de esta característica estructural.



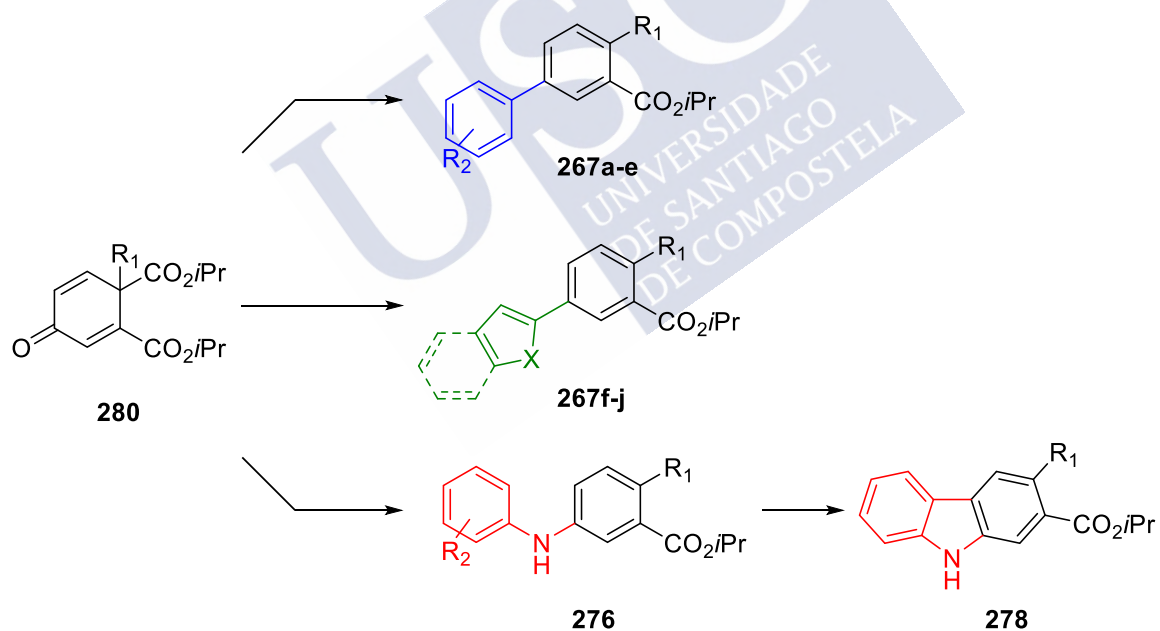
Se ha aprovechado la reactividad que presentan los monoenolatos intermedios en el proceso de alquilación, logrando la formación de hasta tres enlaces carbono-carbono en una única etapa sintética. De esta forma se han sintetizado policiclos fusionados funcionalizados con buenos rendimientos.



Se ha desarrollado un procedimiento para la preparación de ciclohexadienonas mediante un proceso de desaromatización-alquilación-oxidación que implica el uso de oxígeno molecular como electrófilo. De este modo, se han preparado ciclohexadienonas diferentemente funcionalizadas en un solo paso de reacción a partir de ftalatos, demostrando así la relativa generalidad de este nuevo proceso.



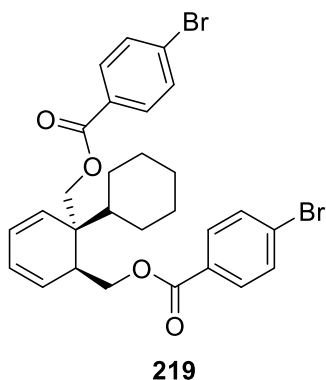
Se ha estudiado la reactividad de las ciclohexadienonas sintetizadas, consiguiendo acceder a diferentes estructuras de mayor complejidad estructural con buenos rendimientos en dos etapas sintéticas a partir de ftalatos. Así, se ha logrado la síntesis de biarilos (**267a-e**) que presentan elevado impedimento estérico, sin que esto afecte al rendimiento global del proceso, y se ha extendido esta metodología para la obtención de heterobiarilos (**267f-j**) azufrados, nitrogenados y oxigenados. Adicionalmente, se ha desarrollado un método de obtención de diarilaminas (**276**) con un amplio rango de sustituyentes, y se ha podido transformar una de las diarilaminas sintetizadas en un esqueleto tricíclico de tipo carbazol (**278**) mediante una activación C-H catalizada por  $Pd(OAc)_2$ .



## **6. Anexos**





6.1. Datos cristalográficos del di-*p*-bromobenzoato 219*Crystal Data* $C_{28}H_{28}Br_2O_4$  $Mr = 588.32$ Orthorhombic, *Pbca* $a = 8.9003 (3) \text{ \AA}$  $b = 14.5756 (11) \text{ \AA}$  $c = 17.6822 (12) \text{ \AA}$  $\beta = ()^\circ$  $V = 4912.1 (3) \text{ \AA}^3$  $Z = 8$ Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$  $\mu = 4.46 \text{ mm}^{-1}$  $T = 100 \text{ K}$  $0.06 \times 0.03 \times 0.01 \text{ mm}$ *Data collection*Bruker D8 VENTURE PHOTON-III 14  
diffractometerAbsorption correction: Multi-scan  
SADABS2016/2 - Bruker AXS $T_{\min} = 0.80, T_{\max} = 0.96$ 

61609 measured reflections

5008 independent reflections

2954 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.213$ *Refinement* $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.087$  $wR(F^2) = 0.247$  $S = 1.08$ 

5008 reflections

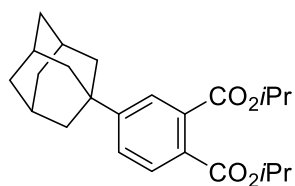
307 parameters

0 restraints

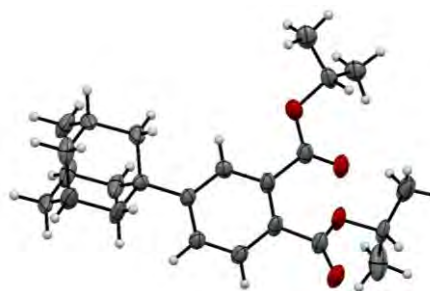
H-atoms parameters constrained

 $\Delta\rho_{\max} = 1.06 \text{ e \AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\min} = -1.13 \text{ e \AA}^{-3}$

## 6.2. Datos cristalográficos de 4-adamantan-1-ilftalato de diisopropilo (226f).



226f

*Crystal Data* $C_{24}H_{32}O_4$  $M_r = 384.49$ Monoclinic,  $P2_1/n$  $a = 16.249 (5) \text{ \AA}$  $b = 6.4275 (18) \text{ \AA}$  $c = 19.982 (6) \text{ \AA}$  $\beta = 99.581 (12)^\circ$  $V = 2057.8 (10) \text{ \AA}^3$  $Z = 4$ Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  $\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$  $T = 100 \text{ K}$  $0.7 \times 0.04 \times 0.03 \text{ mm}$ *Data collection*Bruker APEX-II  
diffractometerAbsorption correction: Multi-scan  
SADABS2016/2 - Bruker AXS $T_{\min} = 0.774$ ,  $T_{\max} = 0.958$ 

30364 measured reflections

3745 independent reflections

1610 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.195$ *Refinement* $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.075$  $wR(F^2) = 0.225$  $S = 0.96$ 

3745 reflections

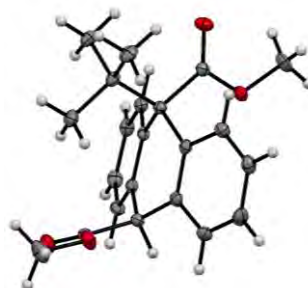
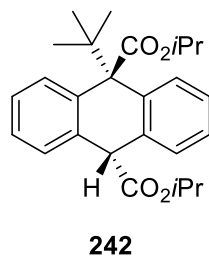
258 parameters

0 restraints

H-atoms parameters constrained

 $\Delta\rho_{\max} = 0.30 \text{ e \AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\min} = -0.36 \text{ e \AA}^{-3}$

## 6.2. Datos cristalográficos de 9-*t*-butil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de diisopropilo (242).



### Crystal Data

$C_{22}H_{24}O_4$

$M_r = 352.41$

Monoclinic,  $P2_1/c$

$a = 16.8212 (12) \text{ \AA}$

$b = 15.5272 (11) \text{ \AA}$

$c = 6.9008 (5) \text{ \AA}$

$\beta = 96.655 (4)^\circ$

$V = 1790.2 (2) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

Cu  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$

$\mu = 0.72 \text{ mm}^{-1}$

$T = 100 \text{ K}$

$0.25 \times 0.20 \times 0.18 \text{ mm}$

### Data collection

Bruker D8 VENTURE PHOTON-III 14 diffractometer

Absorption correction: Multi-scan

SADABS2016/2 - Bruker AXS

$T_{\min} = 0.841$ ,  $T_{\max} = 0.890$

65942 measured reflections

3644 independent reflections

3551 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.037$

### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$

$wR(F^2) = 0.094$

$S = 1.02$

3644 reflections

240 parameters

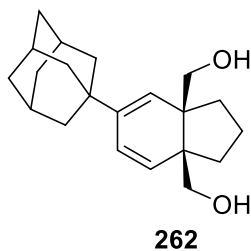
0 restraints

H-atoms parameters constrained

$\Delta\rho_{\max} = 0.30 \text{ e \AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.18 \text{ e \AA}^{-3}$

## 6.2. Datos cristalográficos de 5-(adamantan-1-il-2,3-dihidro-1H-indeno-3a,7a-diil)dimetanol (262).



### Crystal Data

$C_{21}H_{30}O_2$

$M_r = 314.45$

Monoclinic,  $C2/c$

$a = 35.4935 (10) \text{ \AA}$

$b = 10.4305 (3) \text{ \AA}$

$c = 9.3331 (3) \text{ \AA}$

$\beta = 97.7407 (15)^\circ$

$V = 3423.77 (18) \text{ \AA}^3$

$Z = 8$

Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$

$T = 100 \text{ K}$

$0.63 \times 0.42 \times 0.11 \text{ mm}$

### Data collection

$\kappa$ -geometry

diffractometer

Absorption correction: Multi-scan

TWINABS-2012/1 - Bruker AXS

$T_{\min} = 0.93$ ,  $T_{\max} = 0.99$

6712 measured reflections

6712 independent reflections

4737 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.046$

### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.051$

$wR(F^2) = 0.145$

$S = 1.04$

6712 reflections

215 parameters

0 restraints

H-atoms parameters constrained

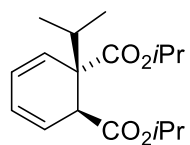
$\Delta\rho_{\max} = 0.37 \text{ e \AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.30 \text{ e \AA}^{-3}$

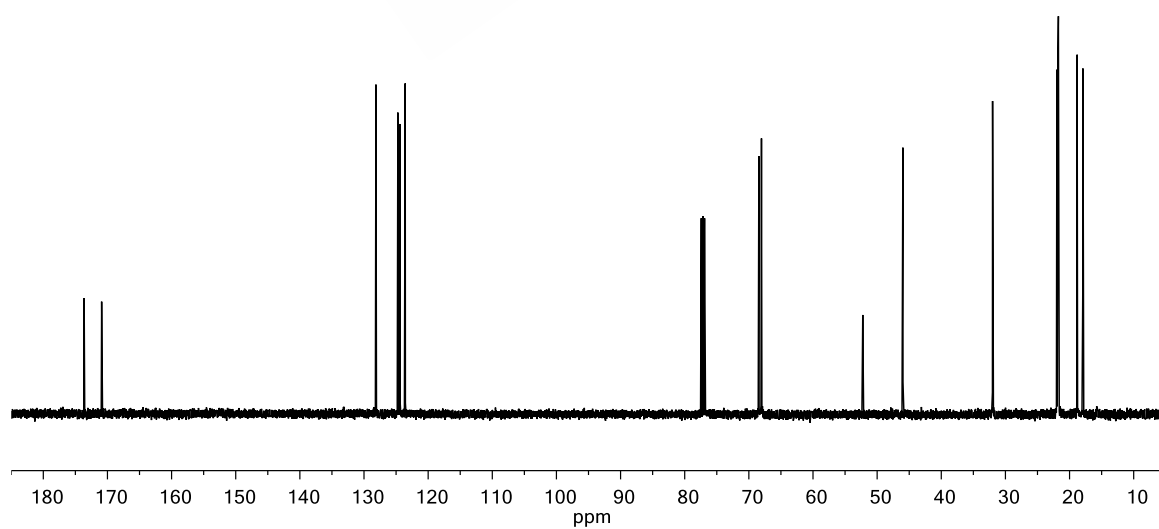
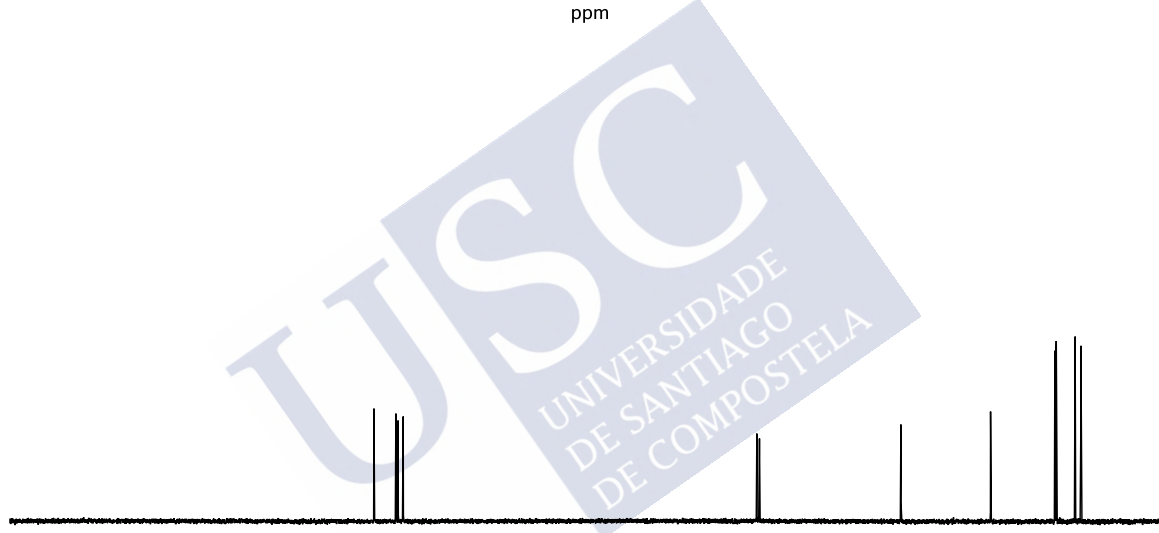
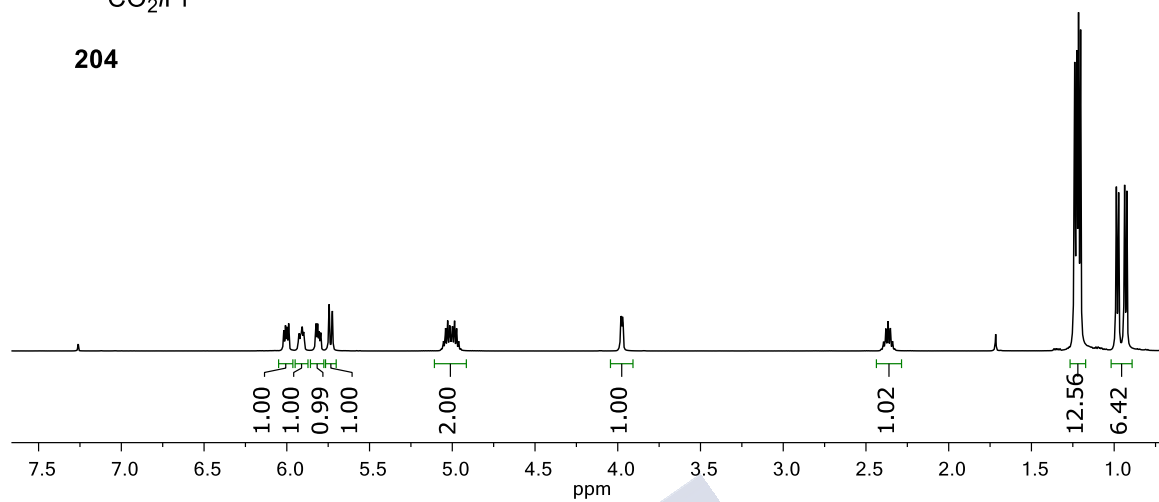


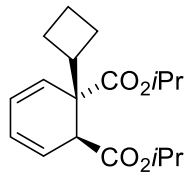
## **7. Espectros**



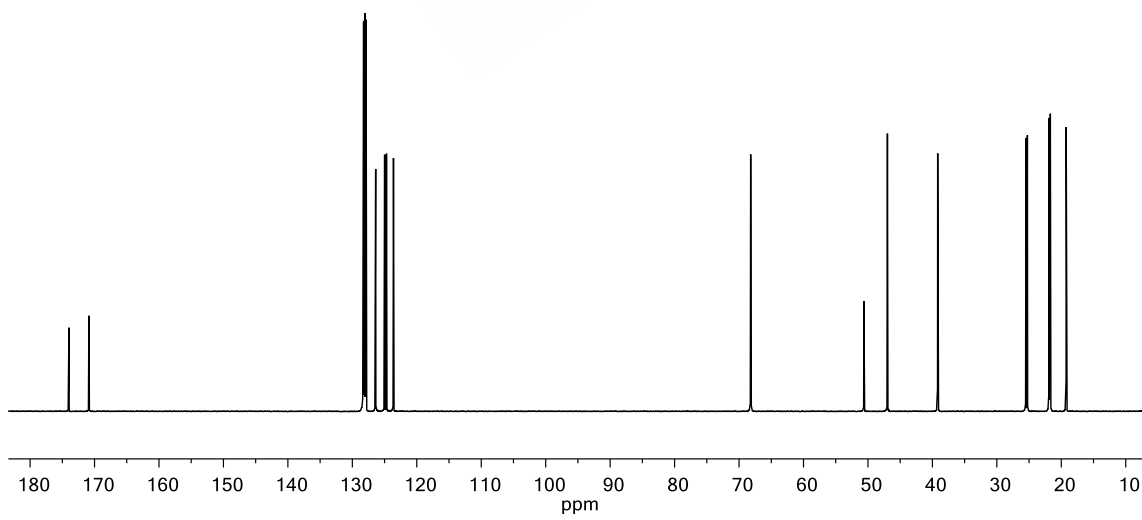
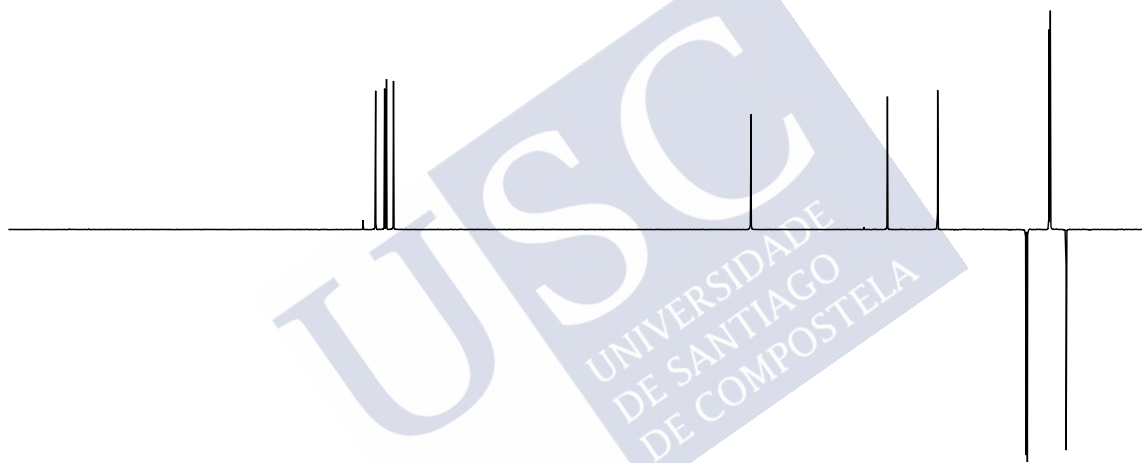
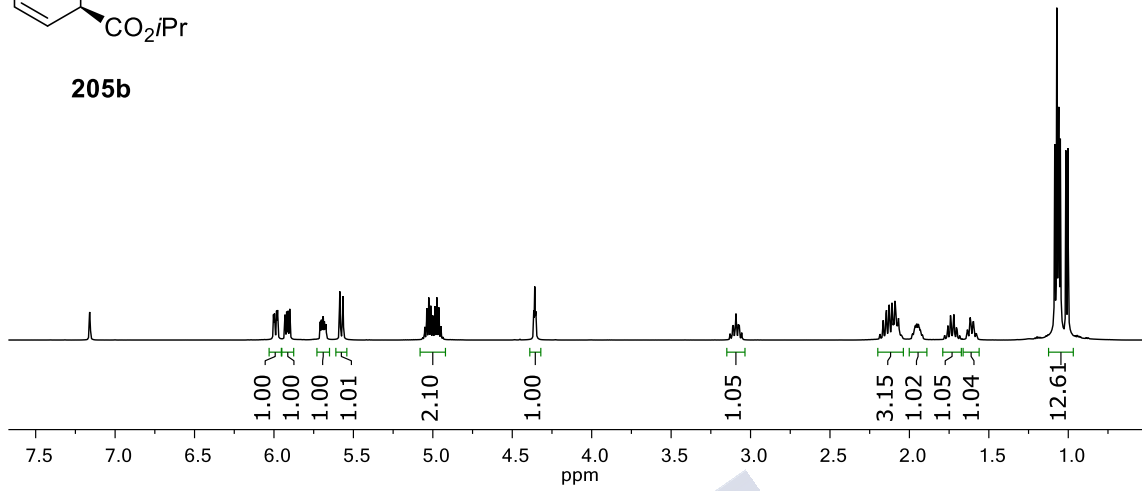


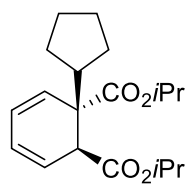
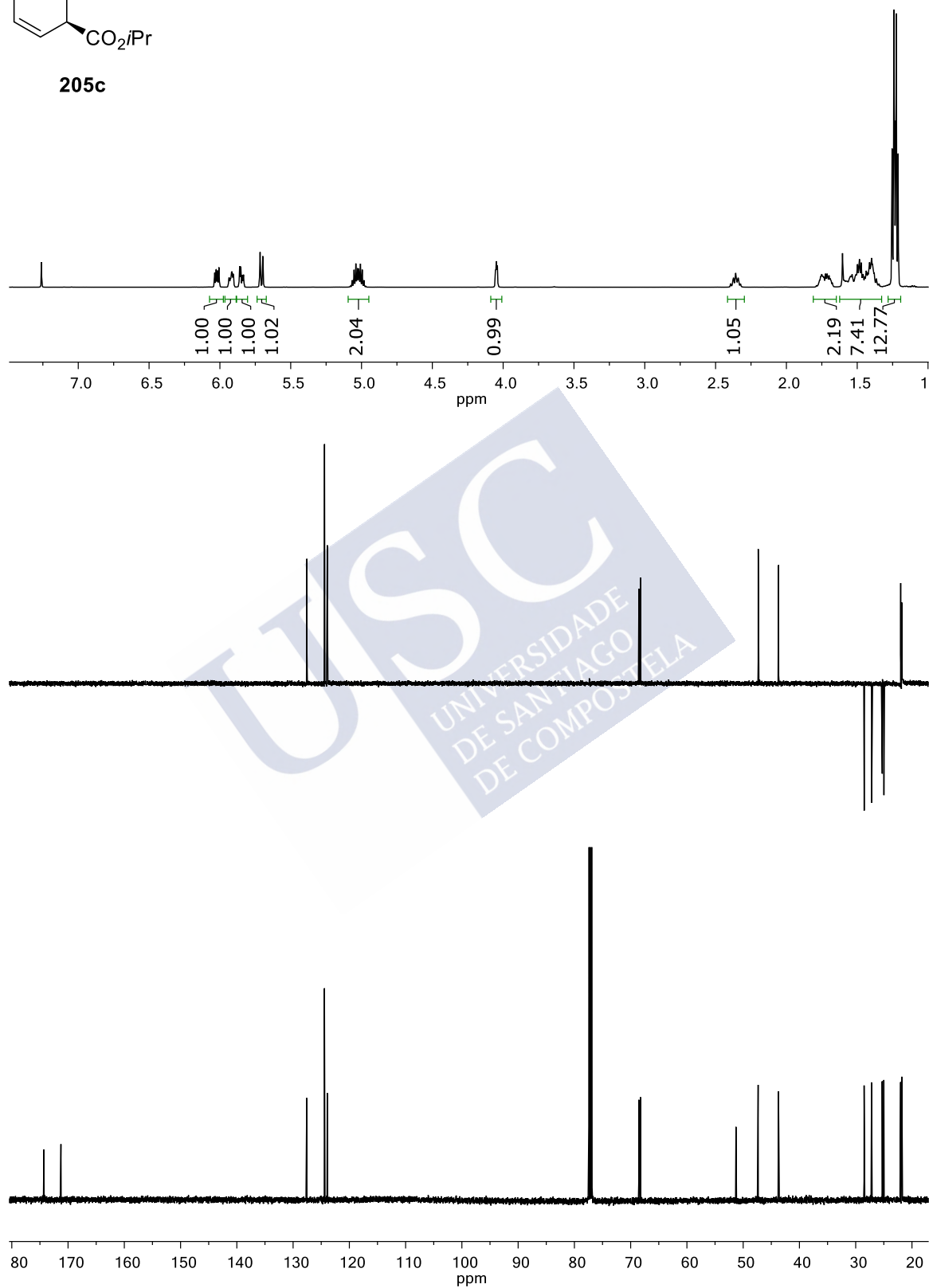
204

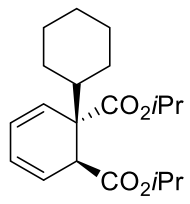




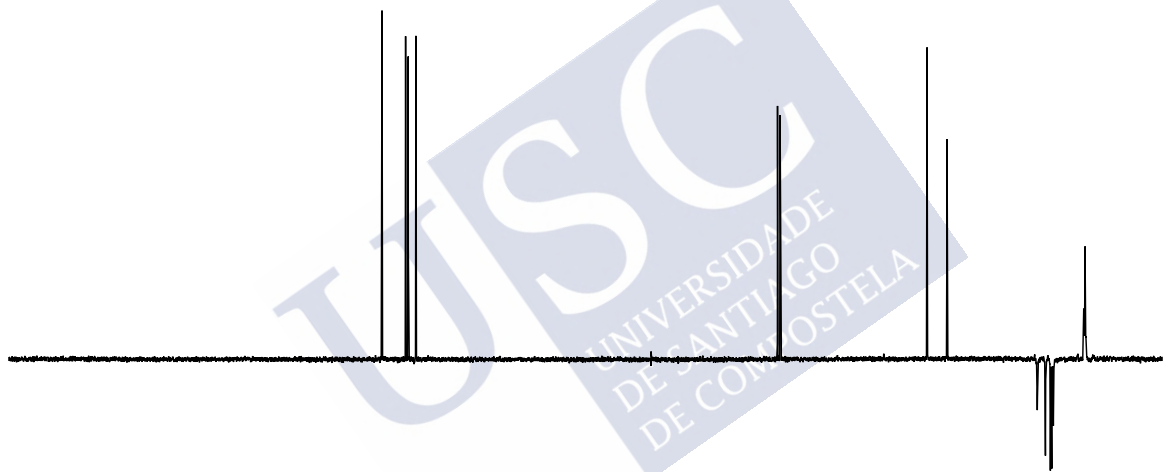
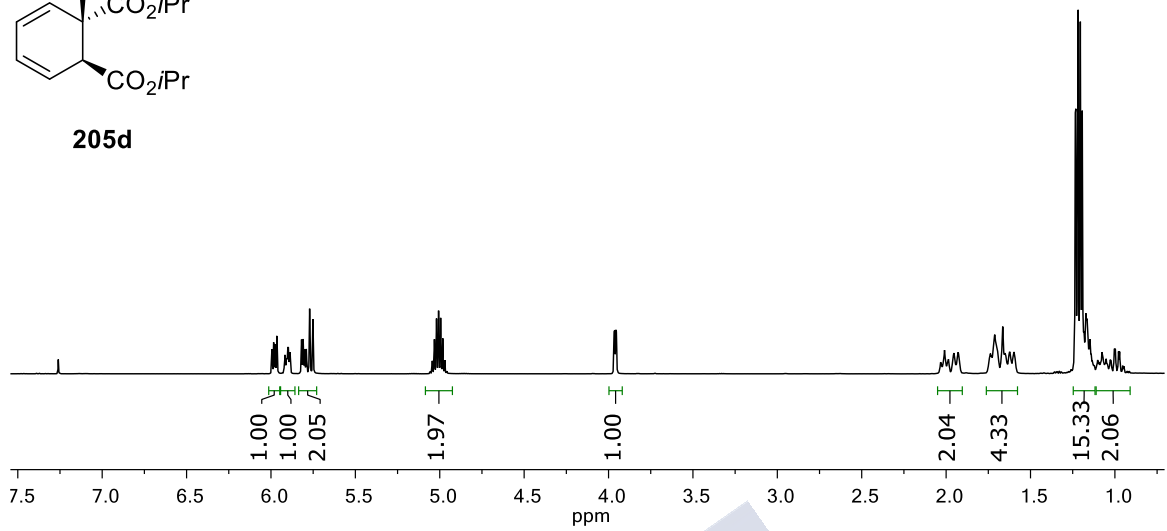
205b

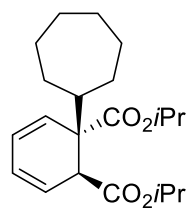


**205c**

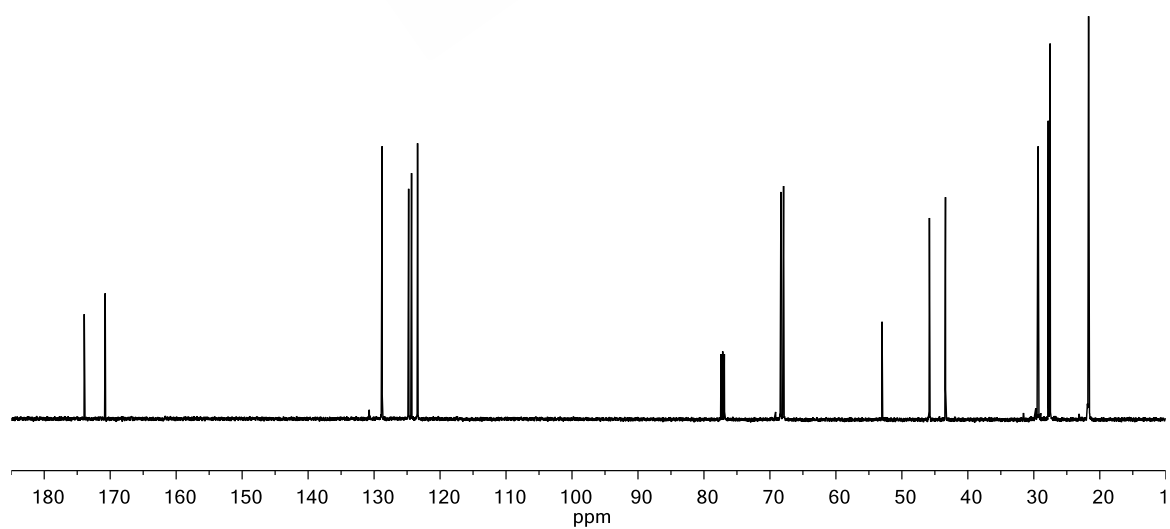
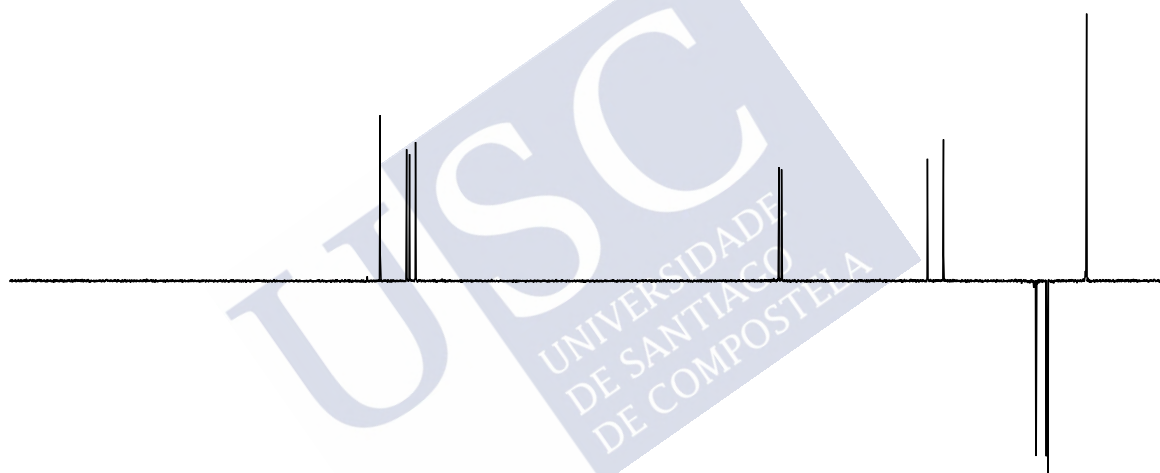
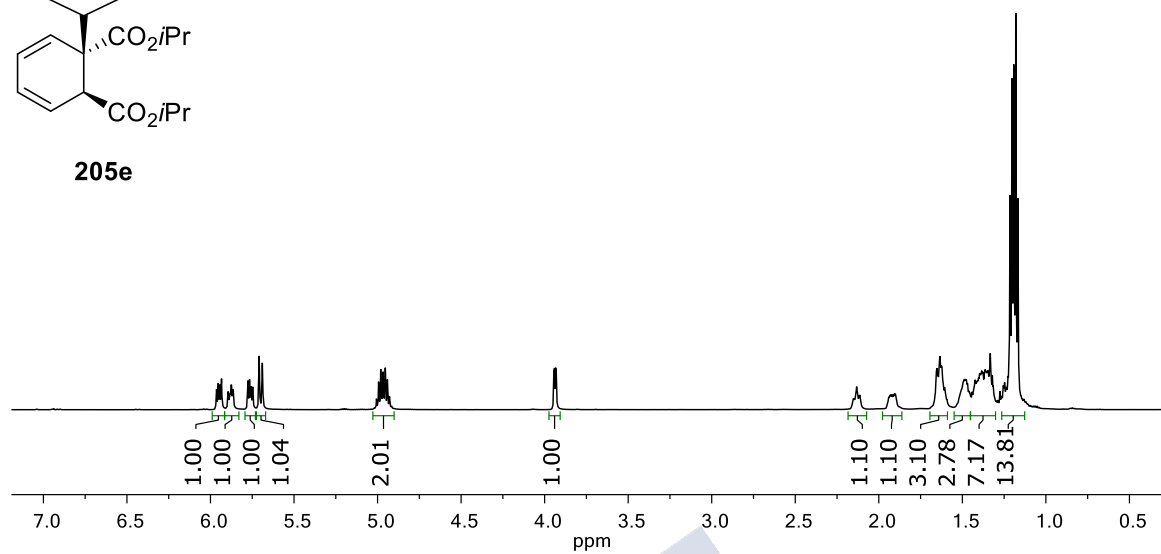


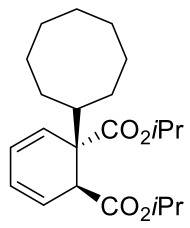
205d



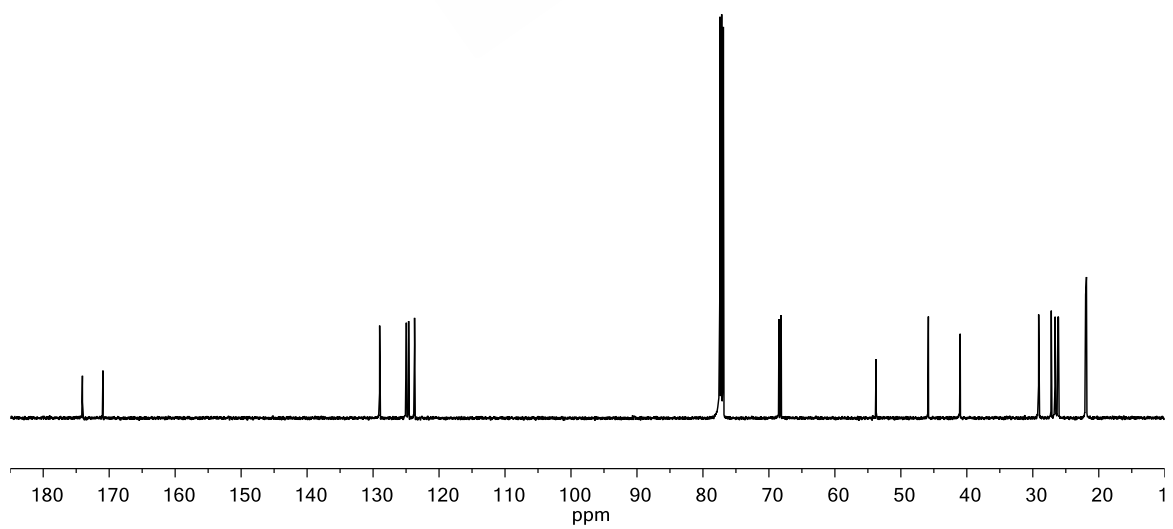
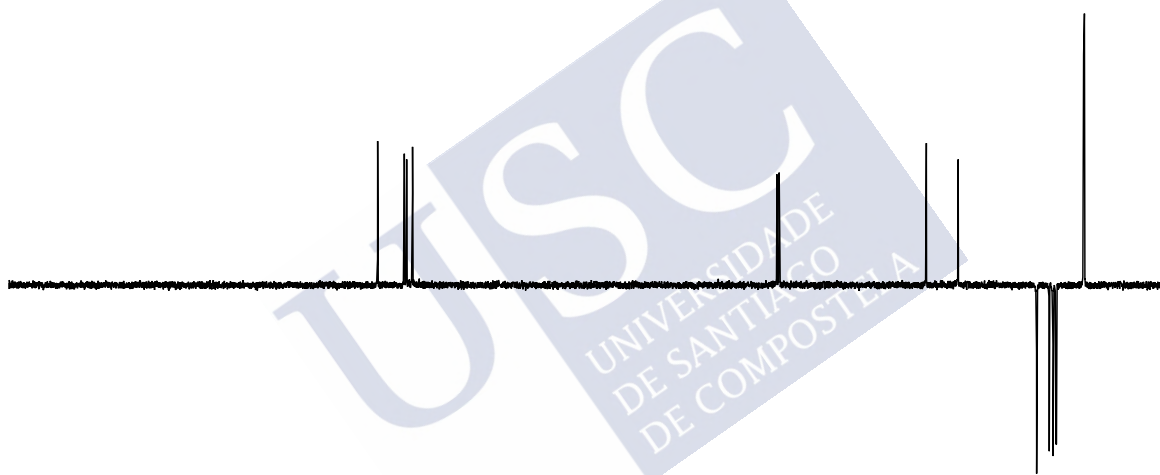
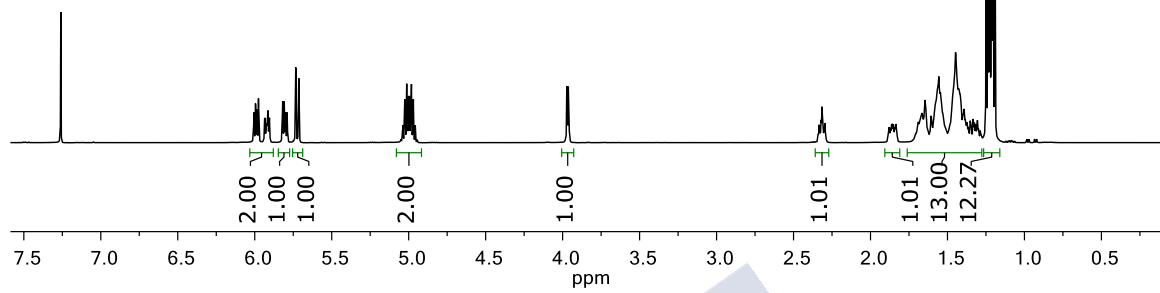


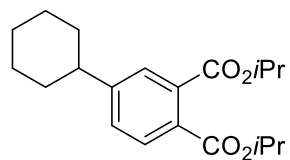
205e



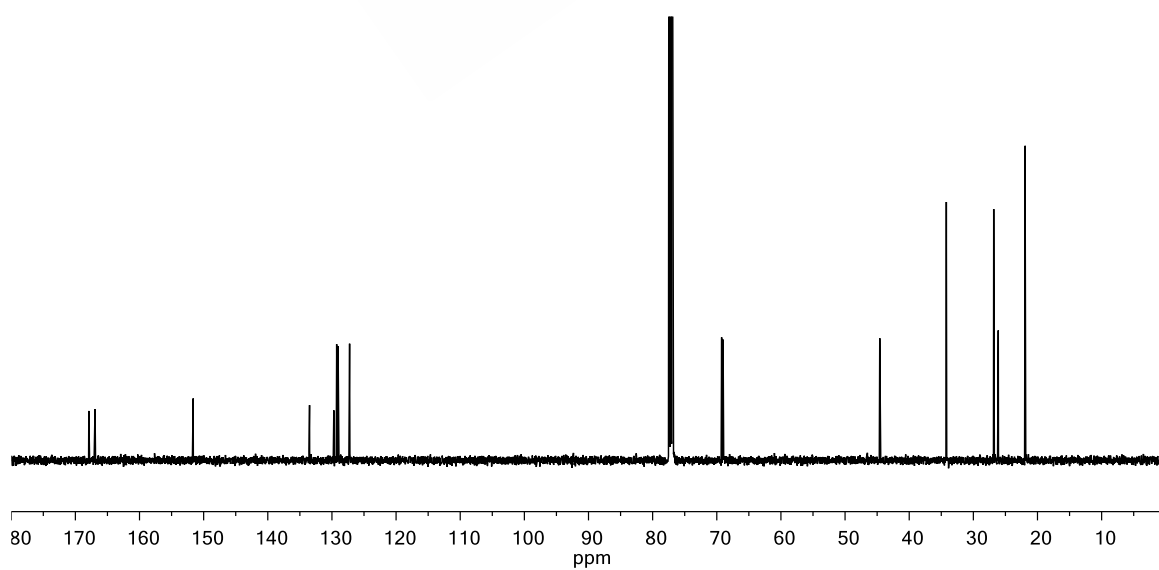
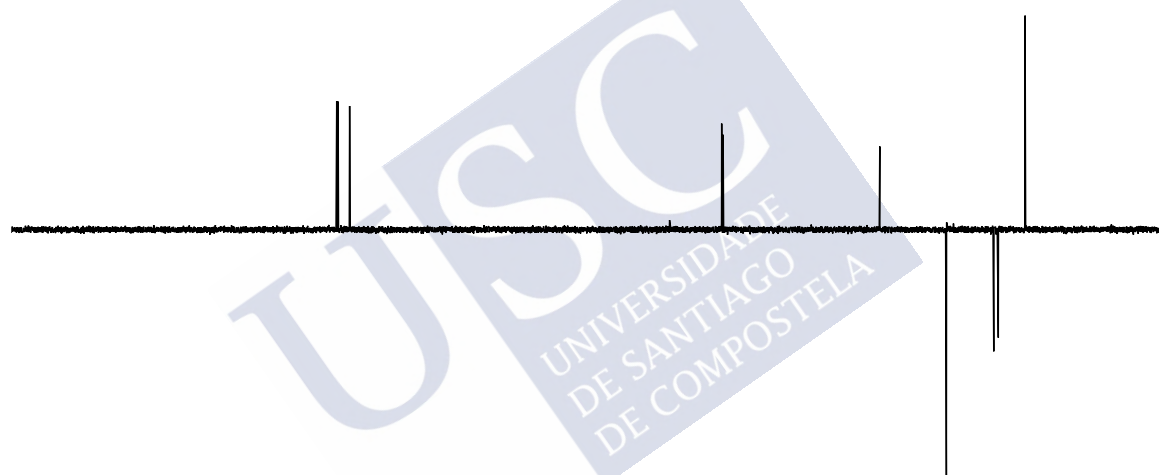
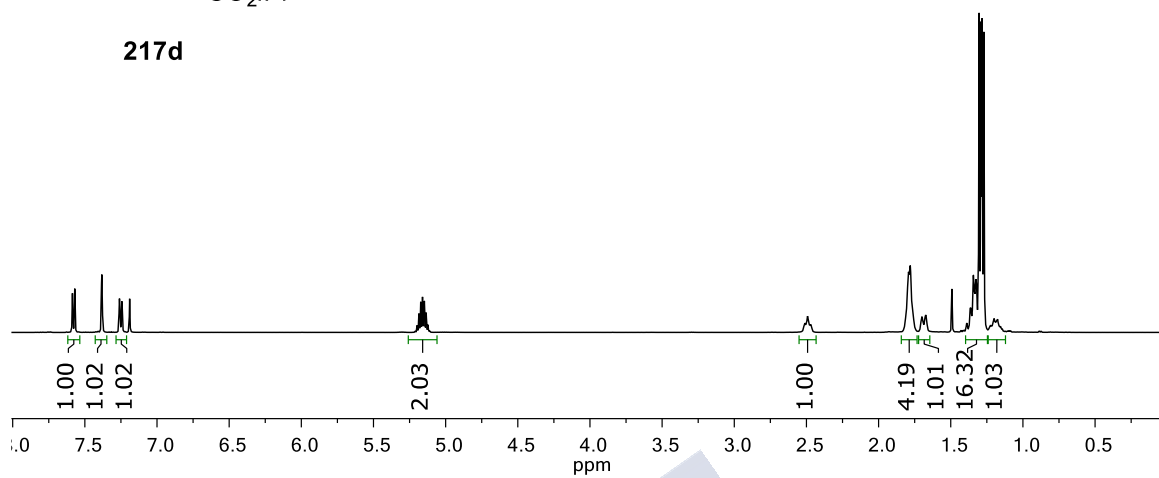


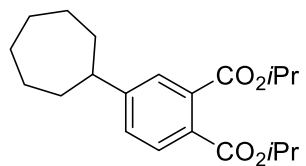
205f



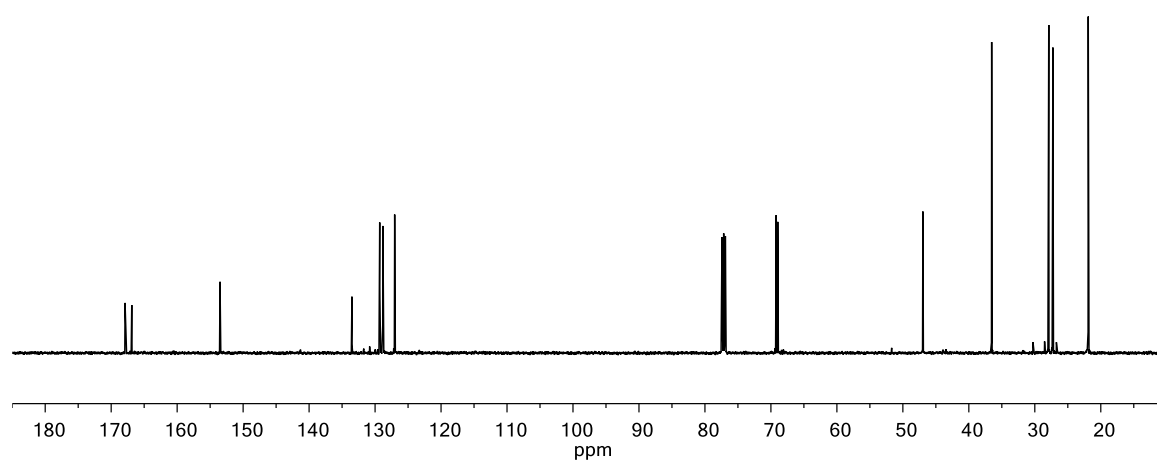
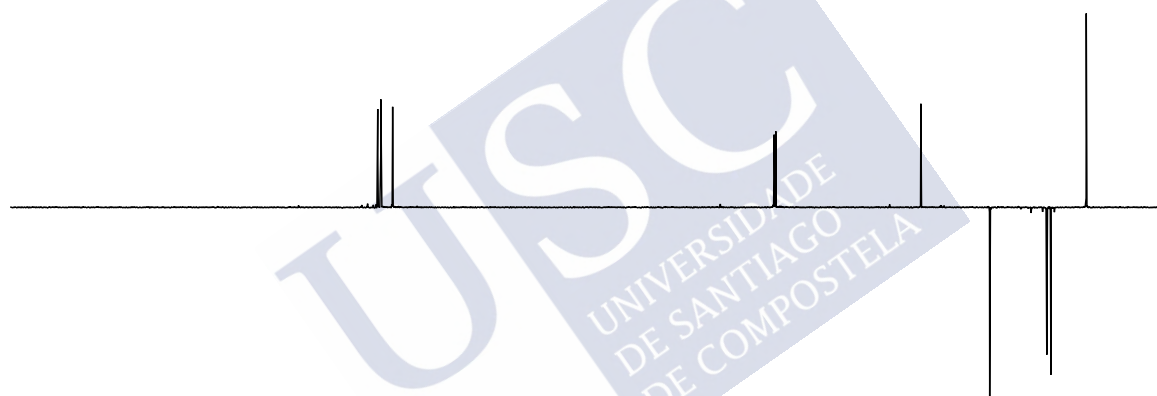
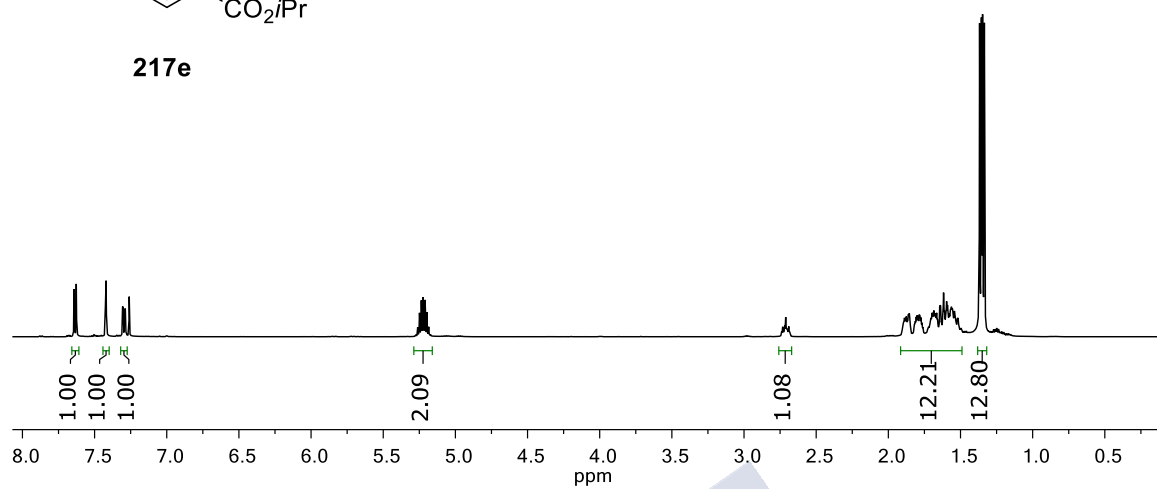


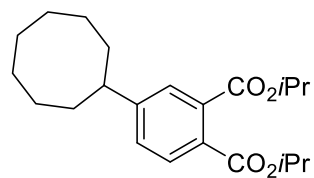
217d



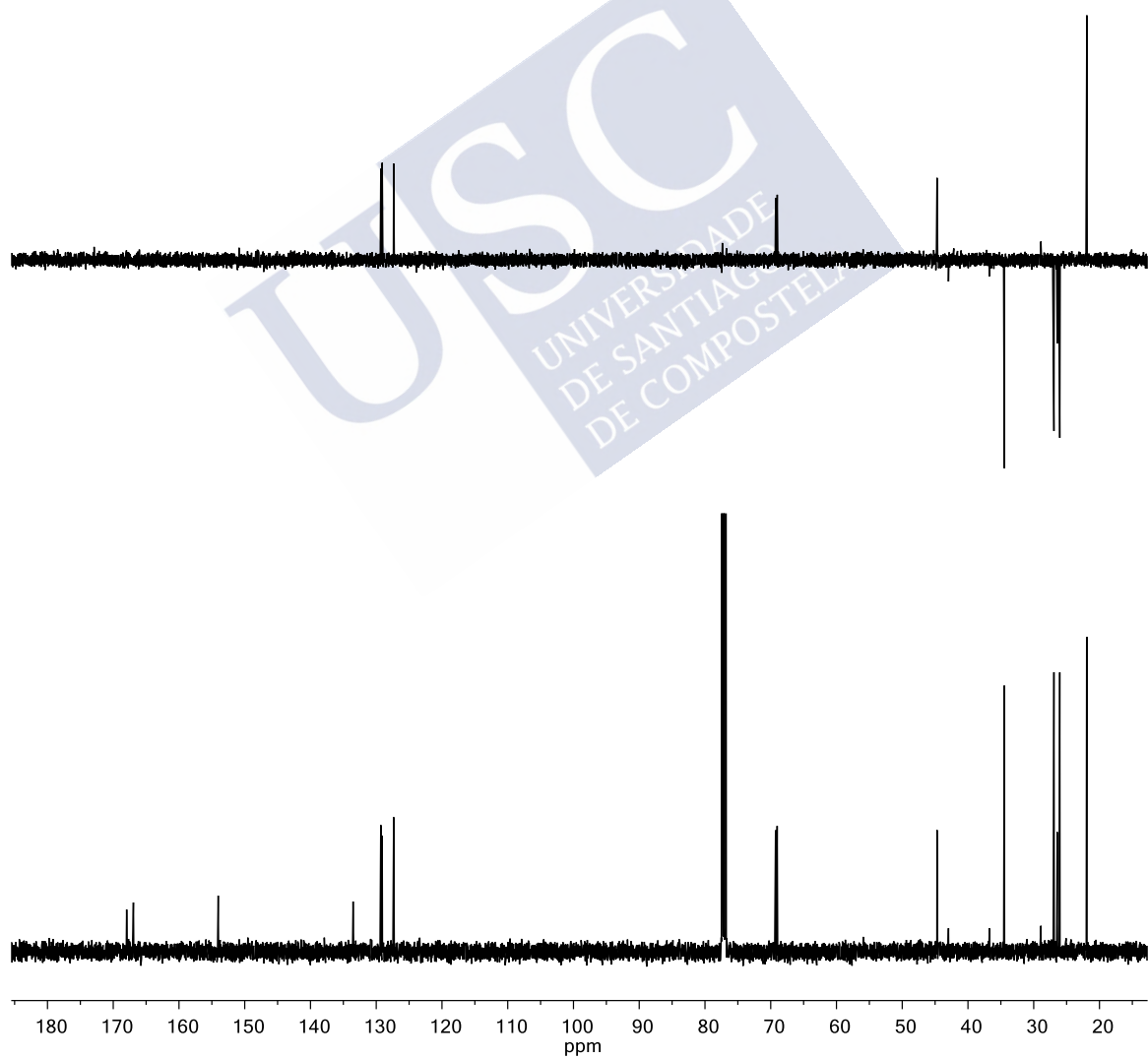
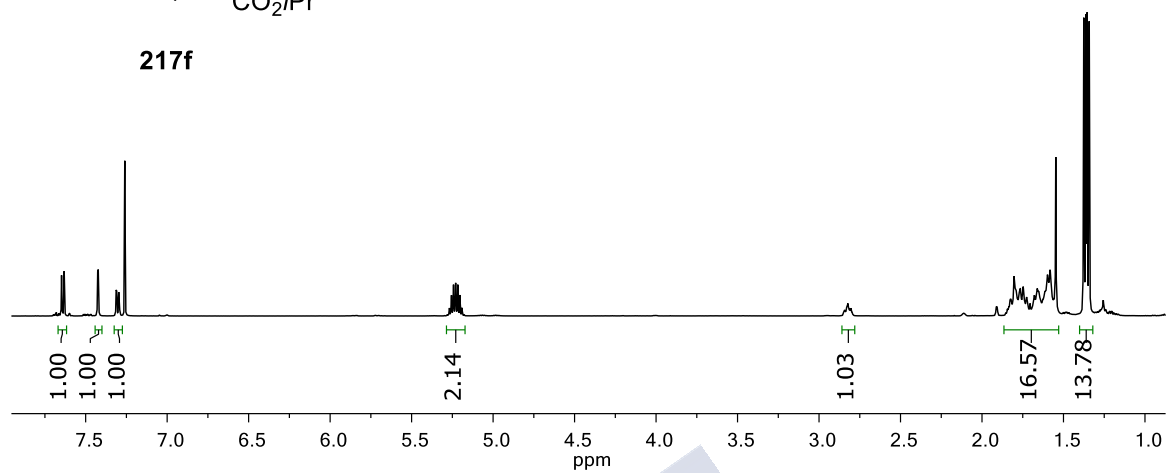


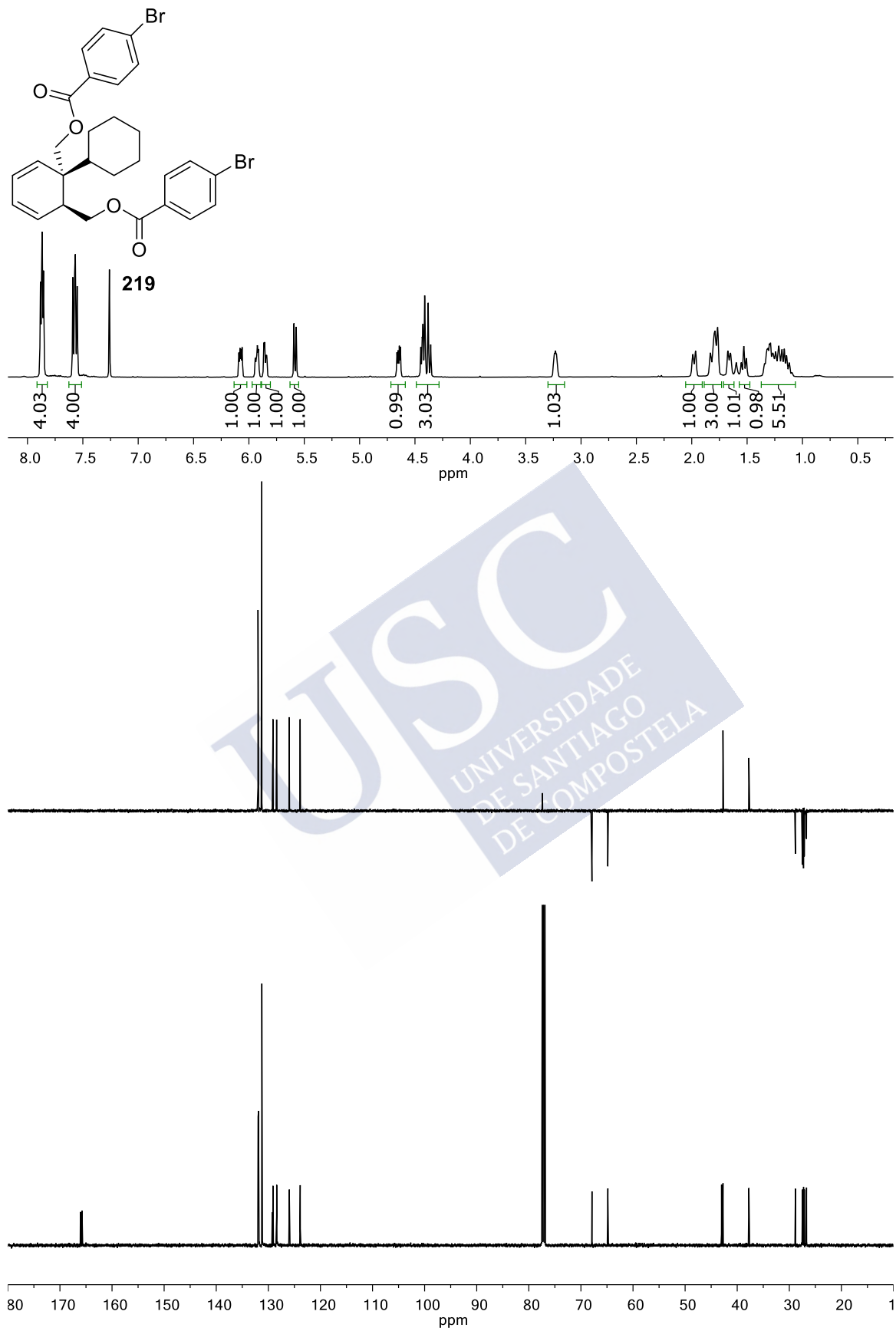
217e

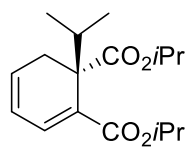




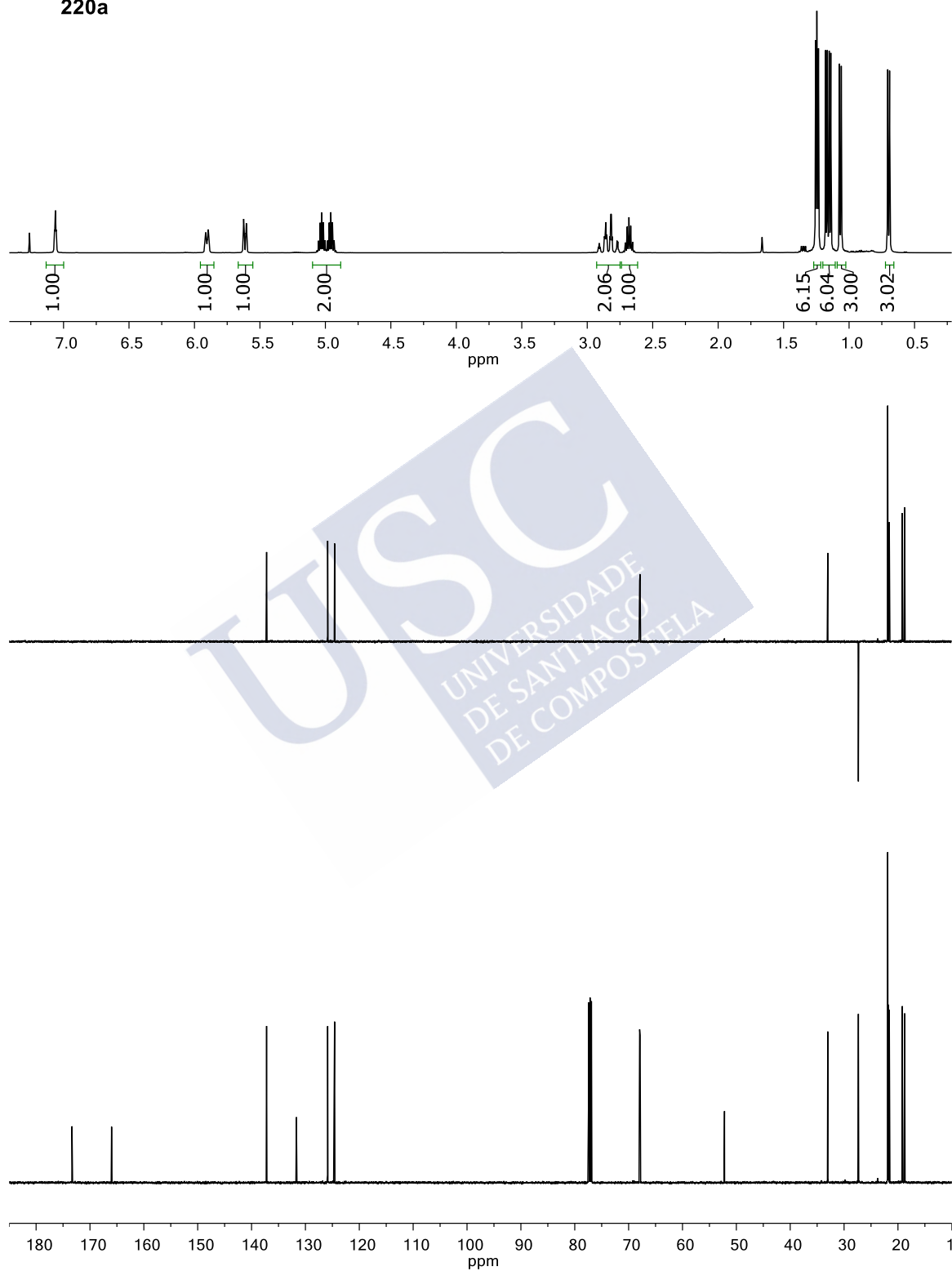
217f

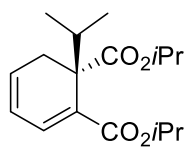




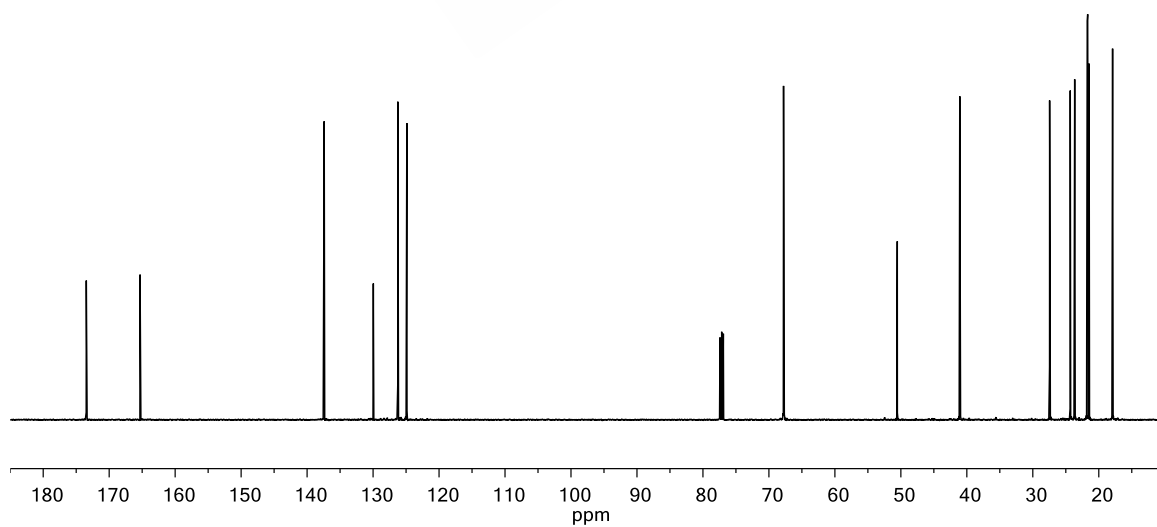
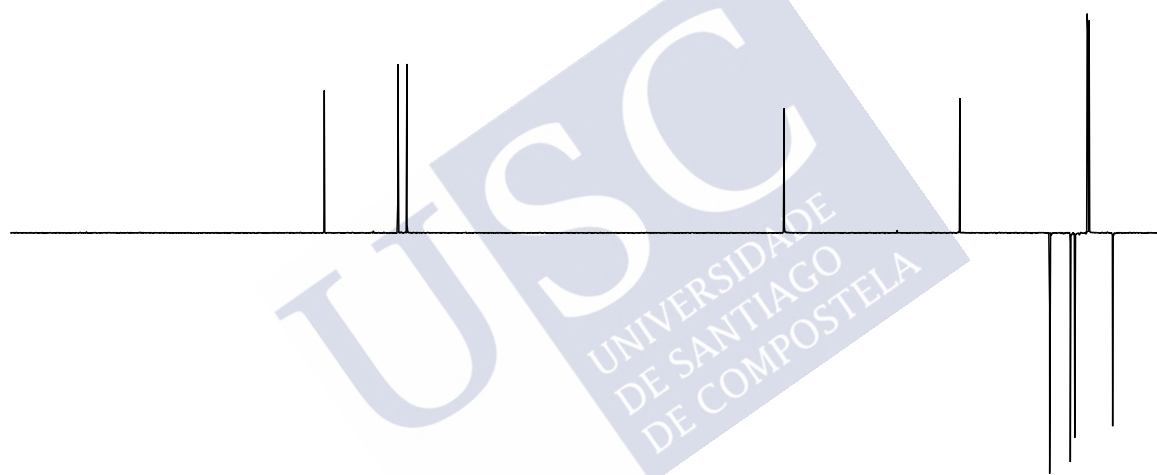
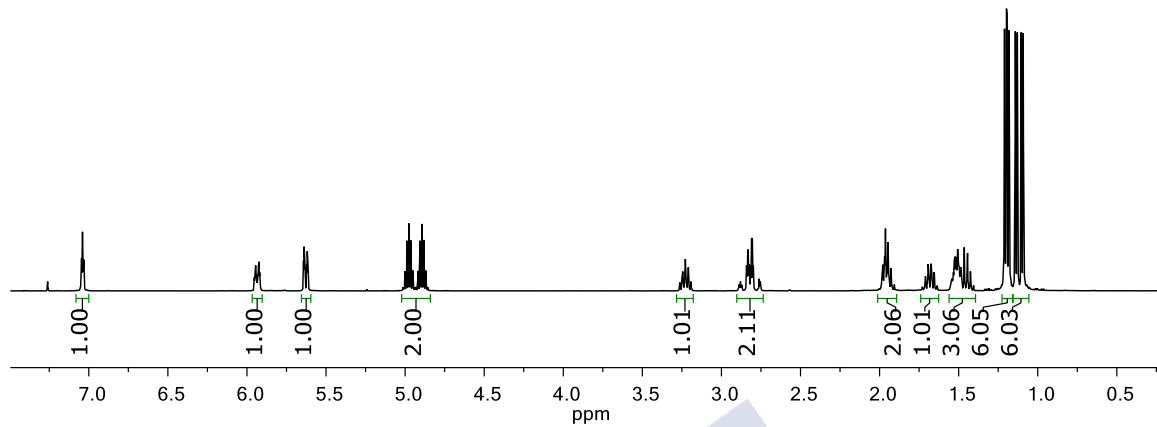


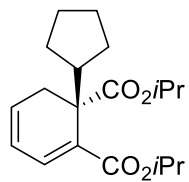
220a



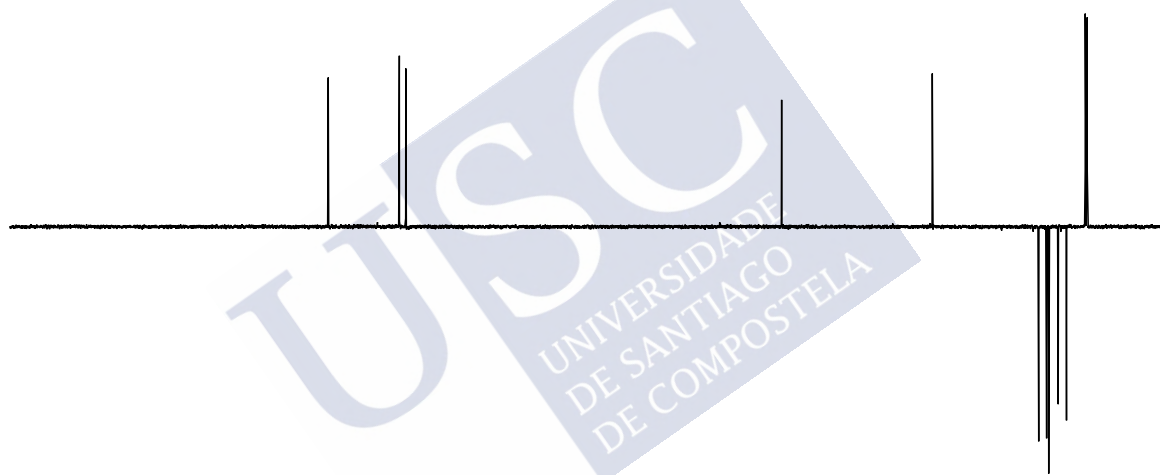
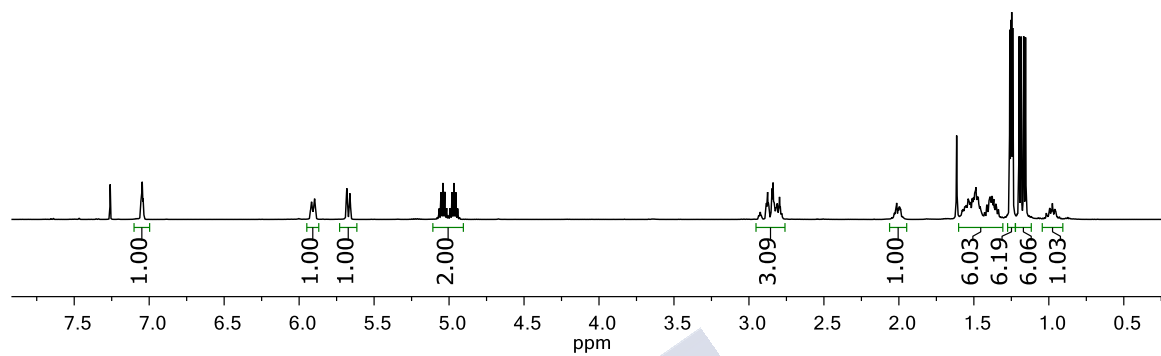


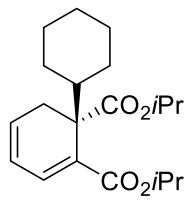
220a



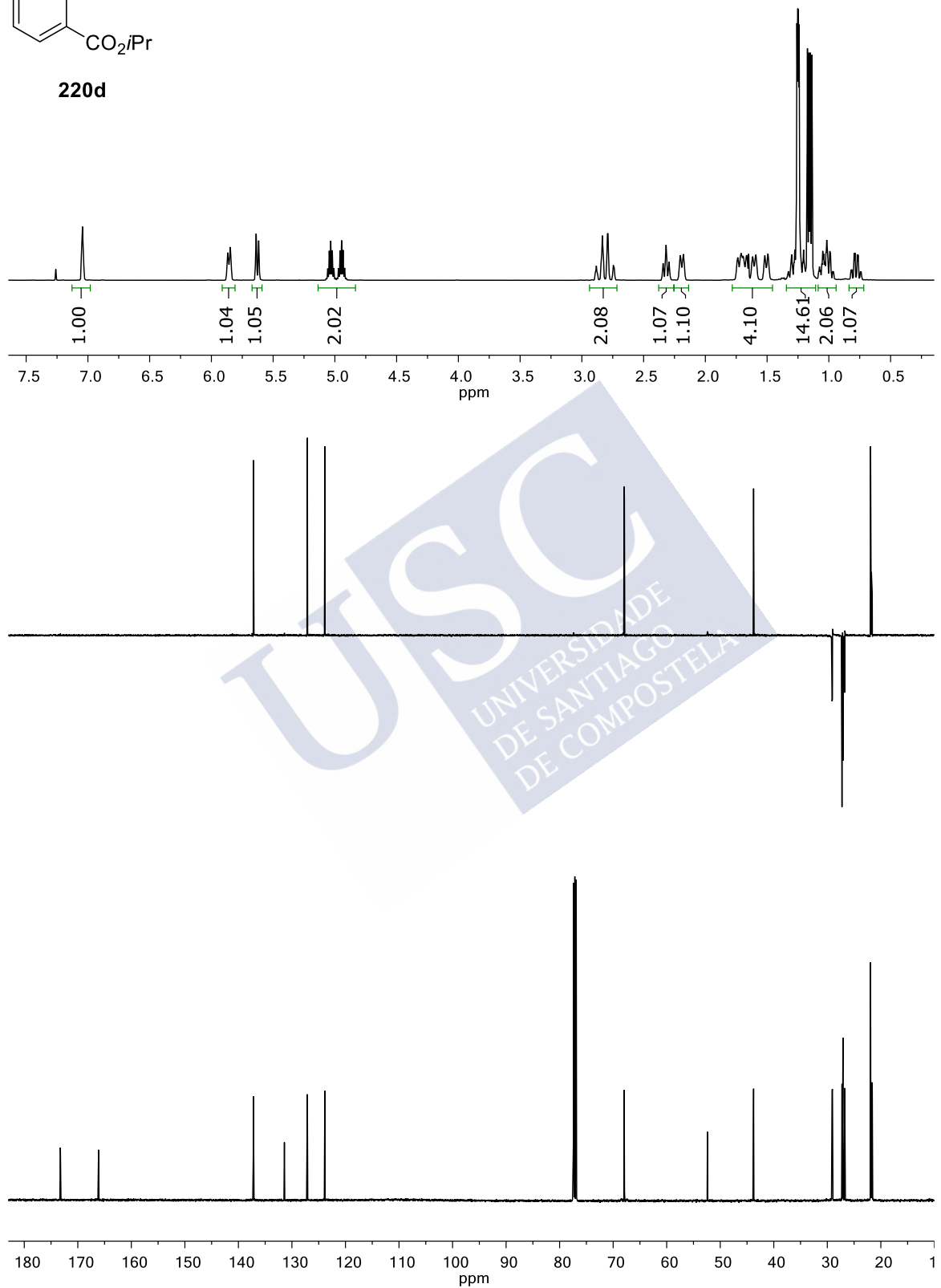


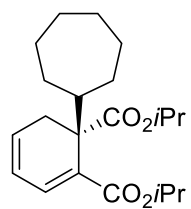
220c



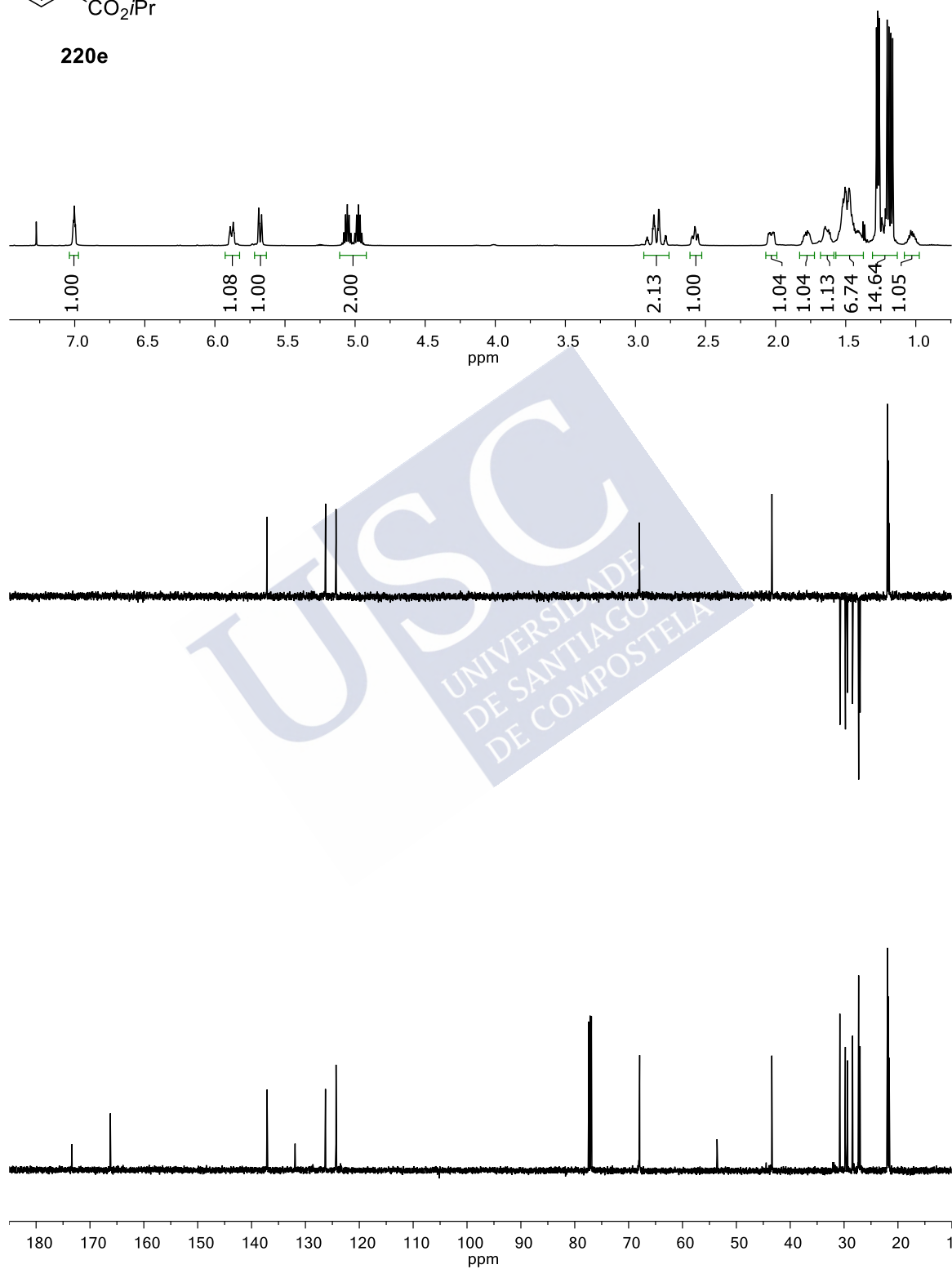


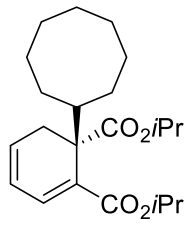
220d



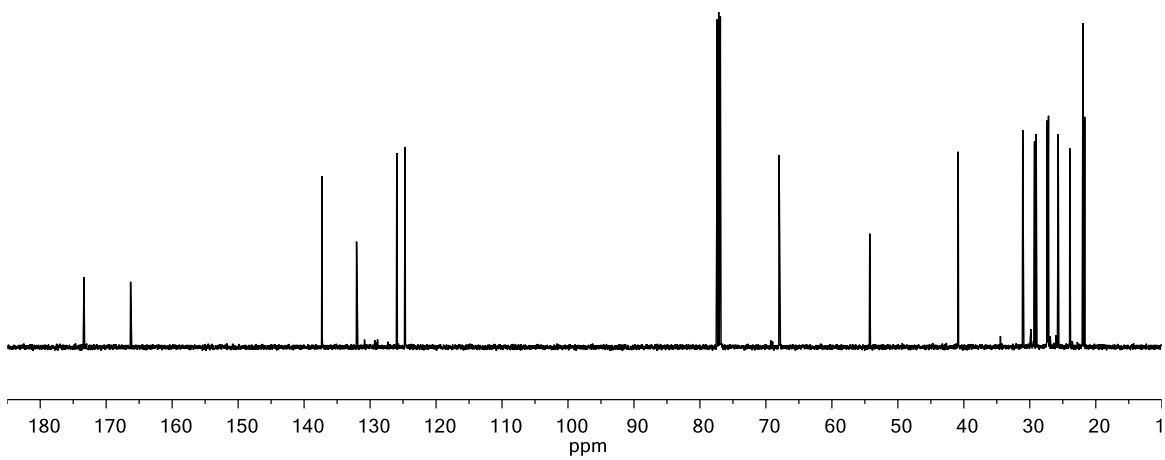
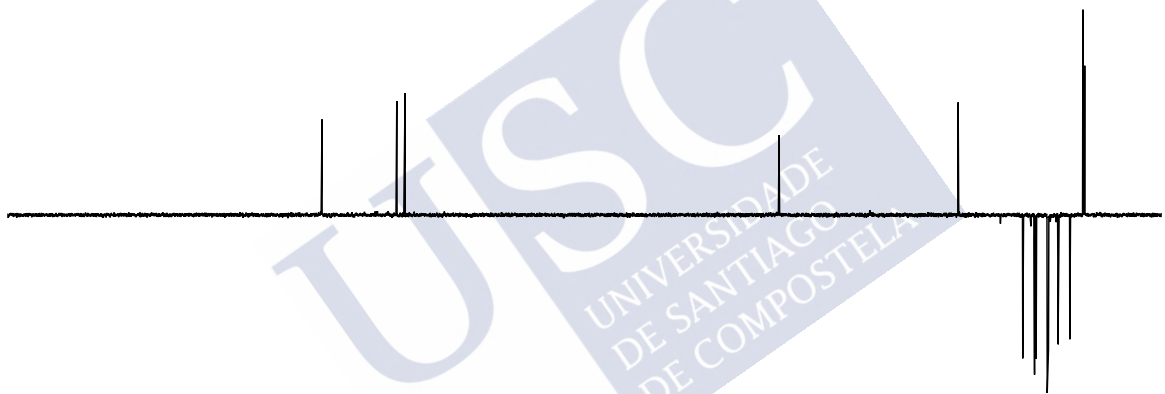
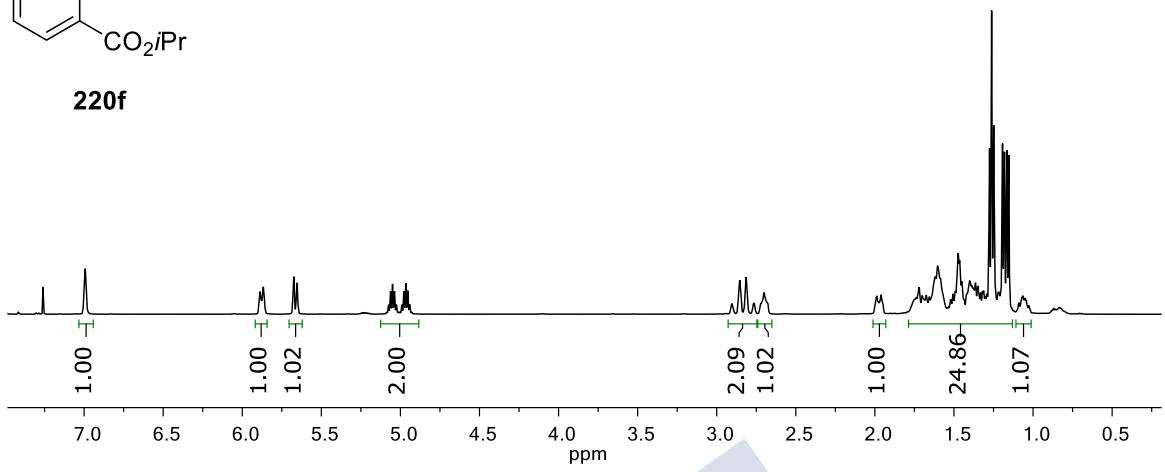


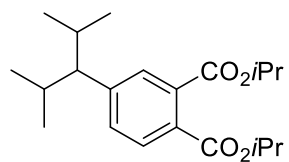
220e



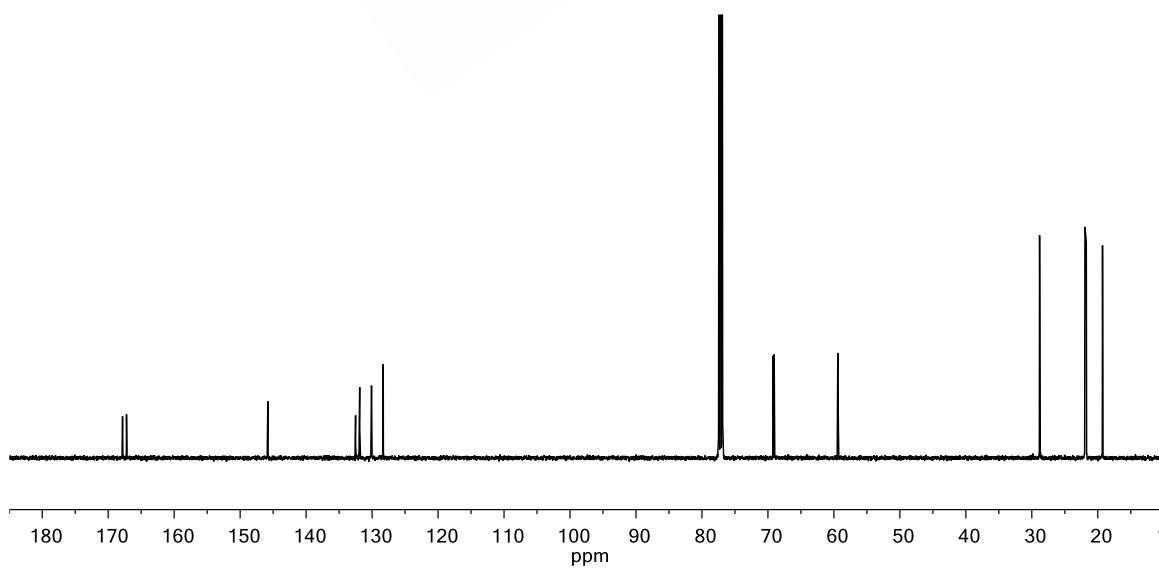
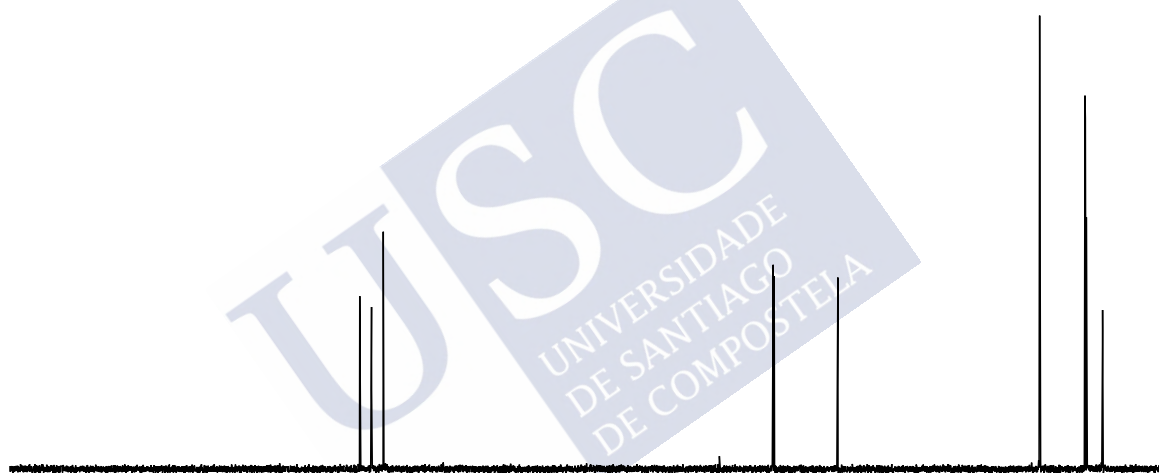
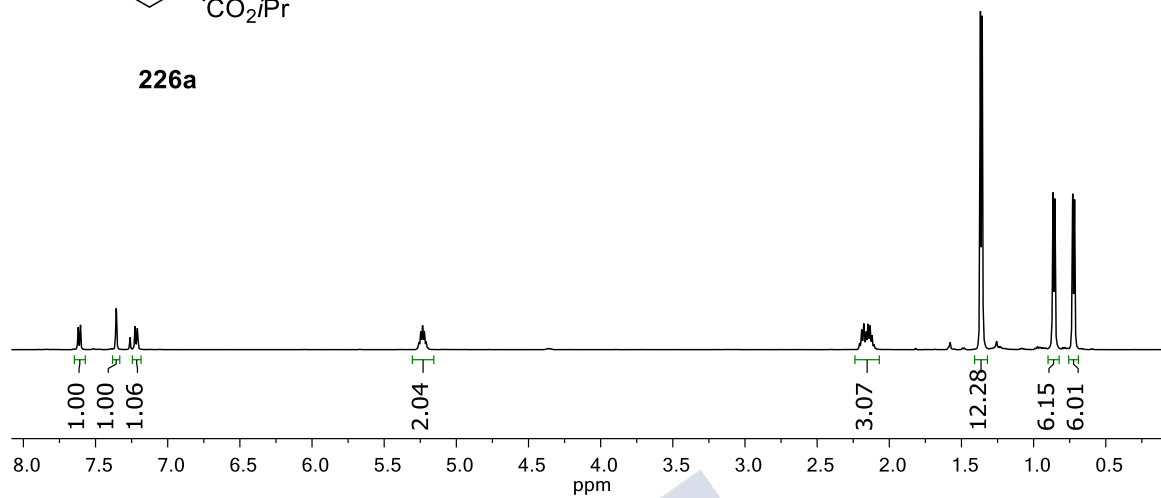


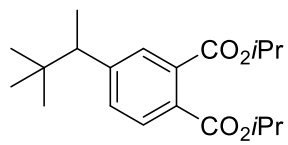
220f



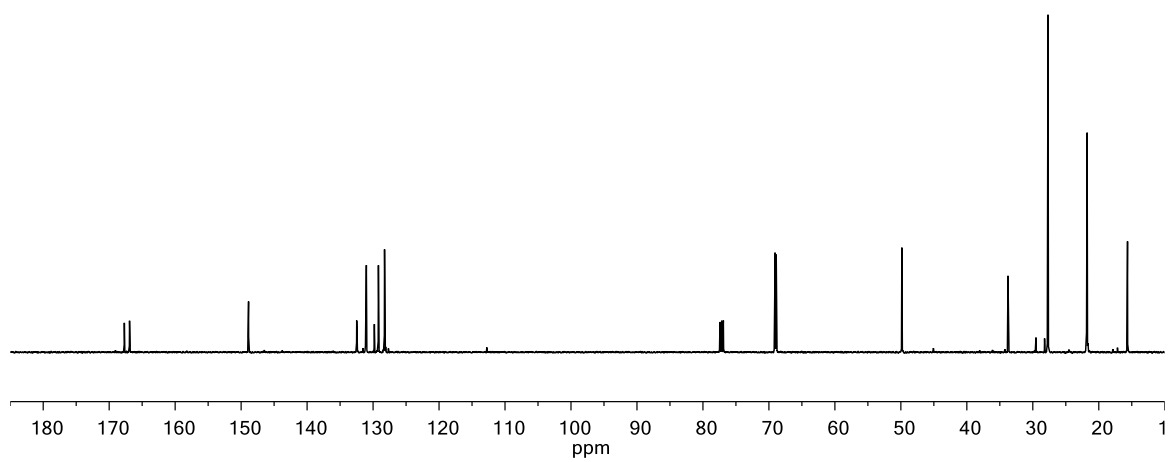
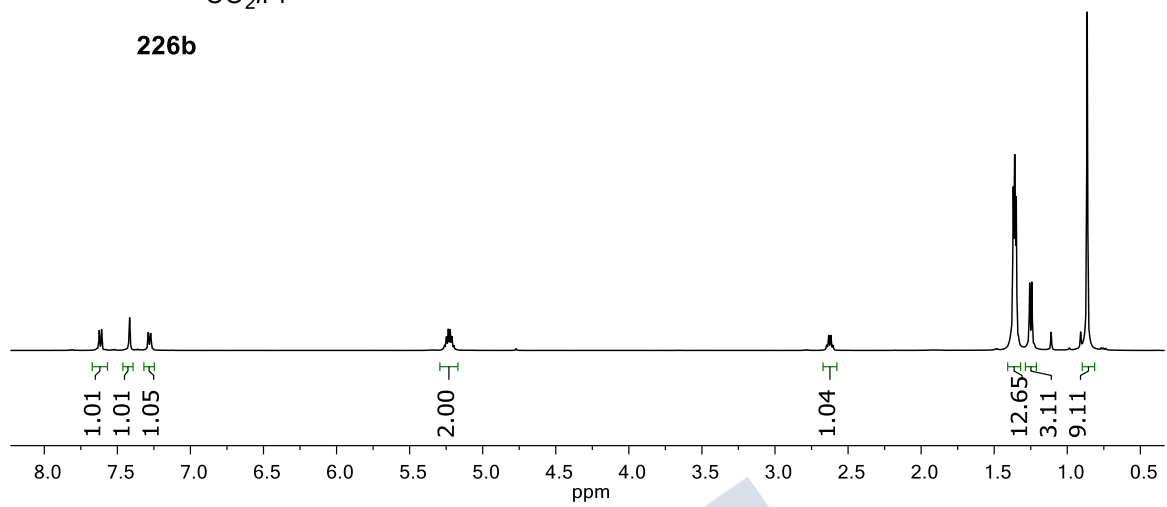


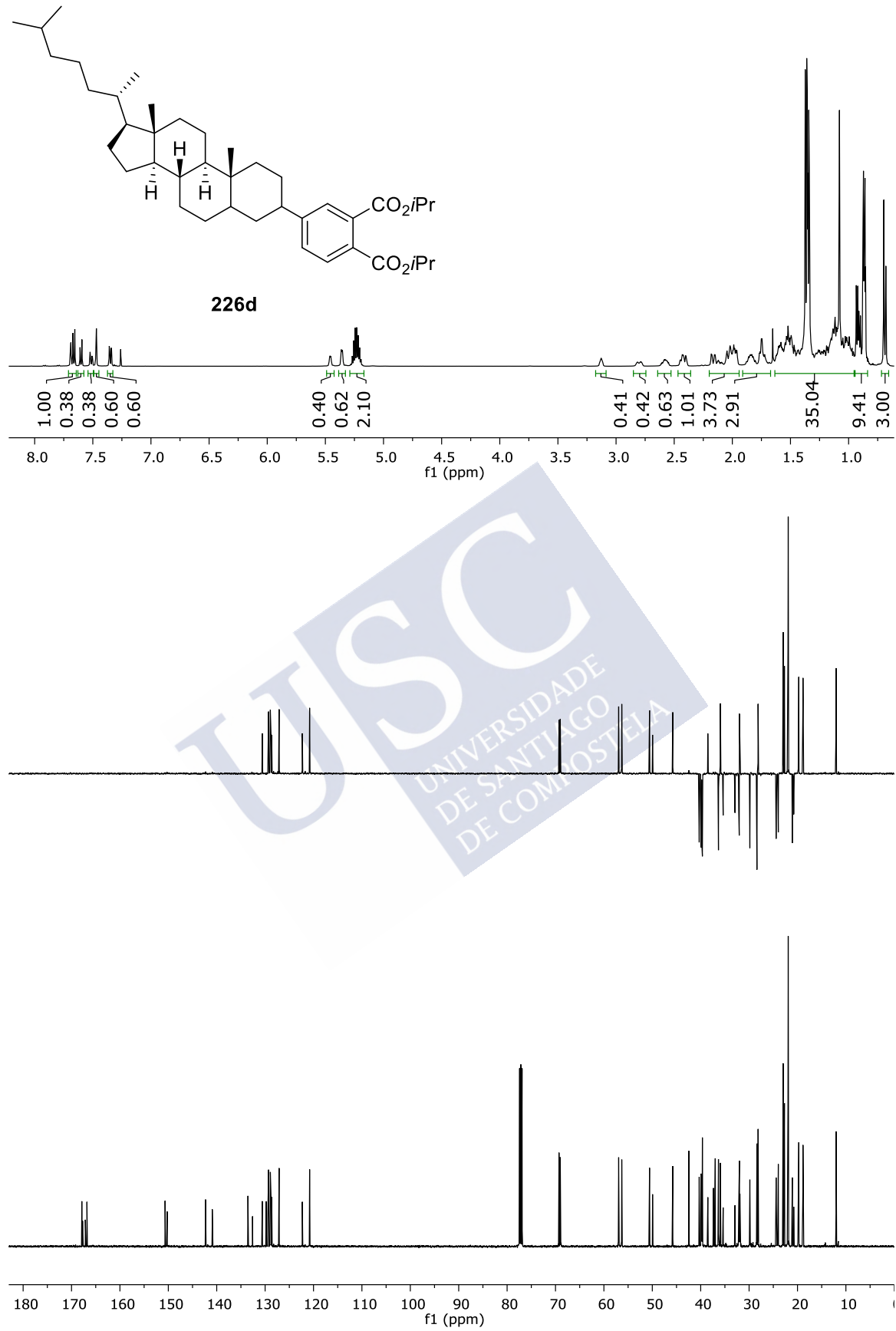
226a

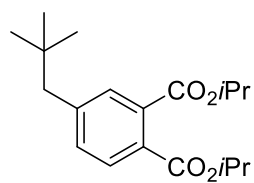




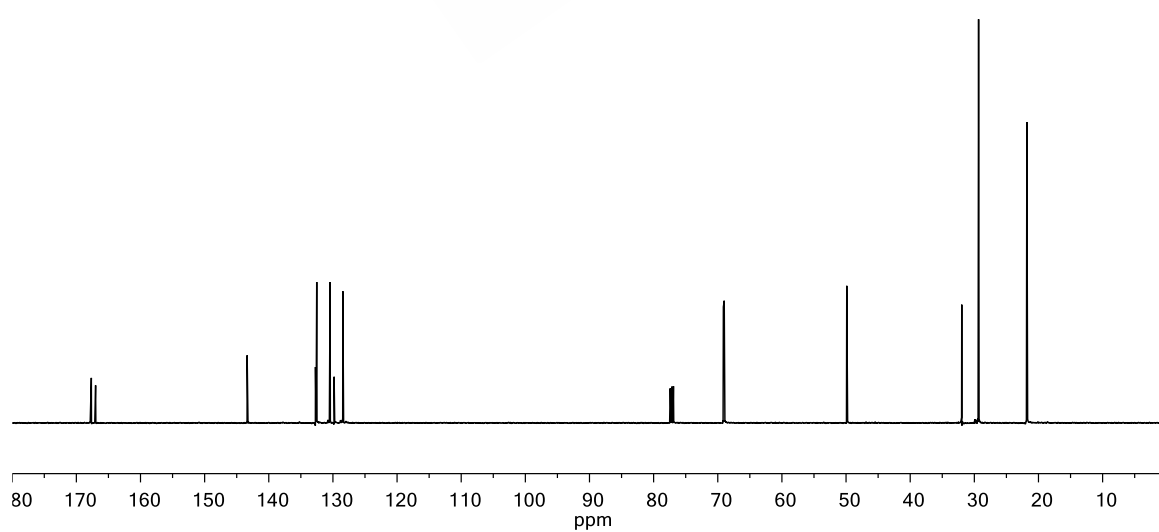
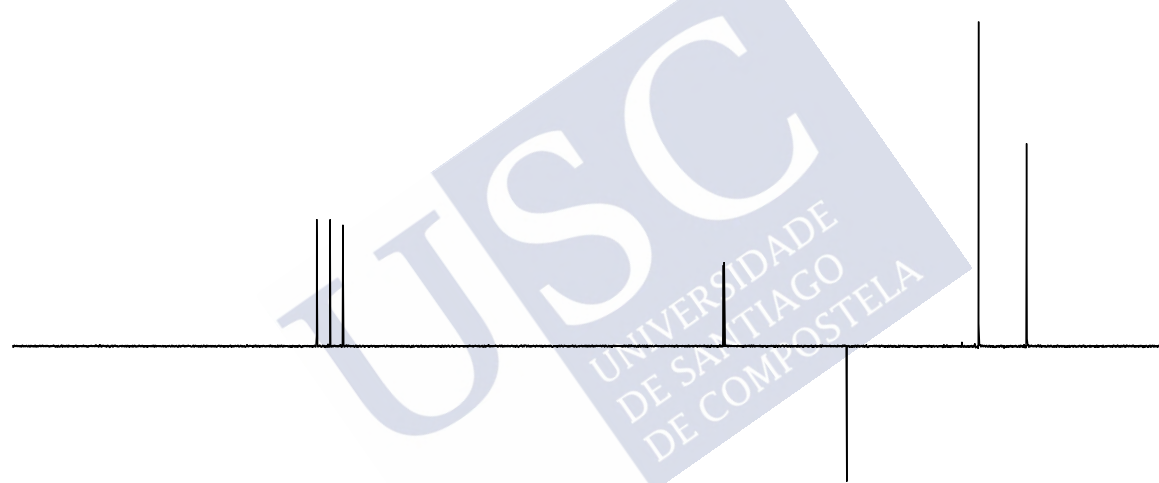
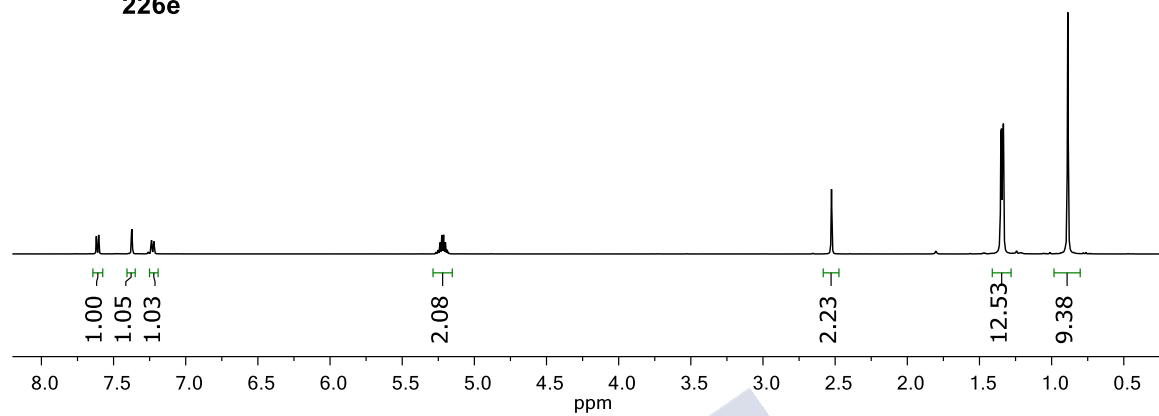
226b

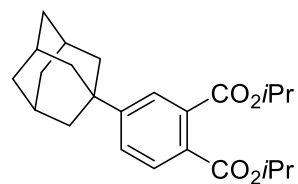




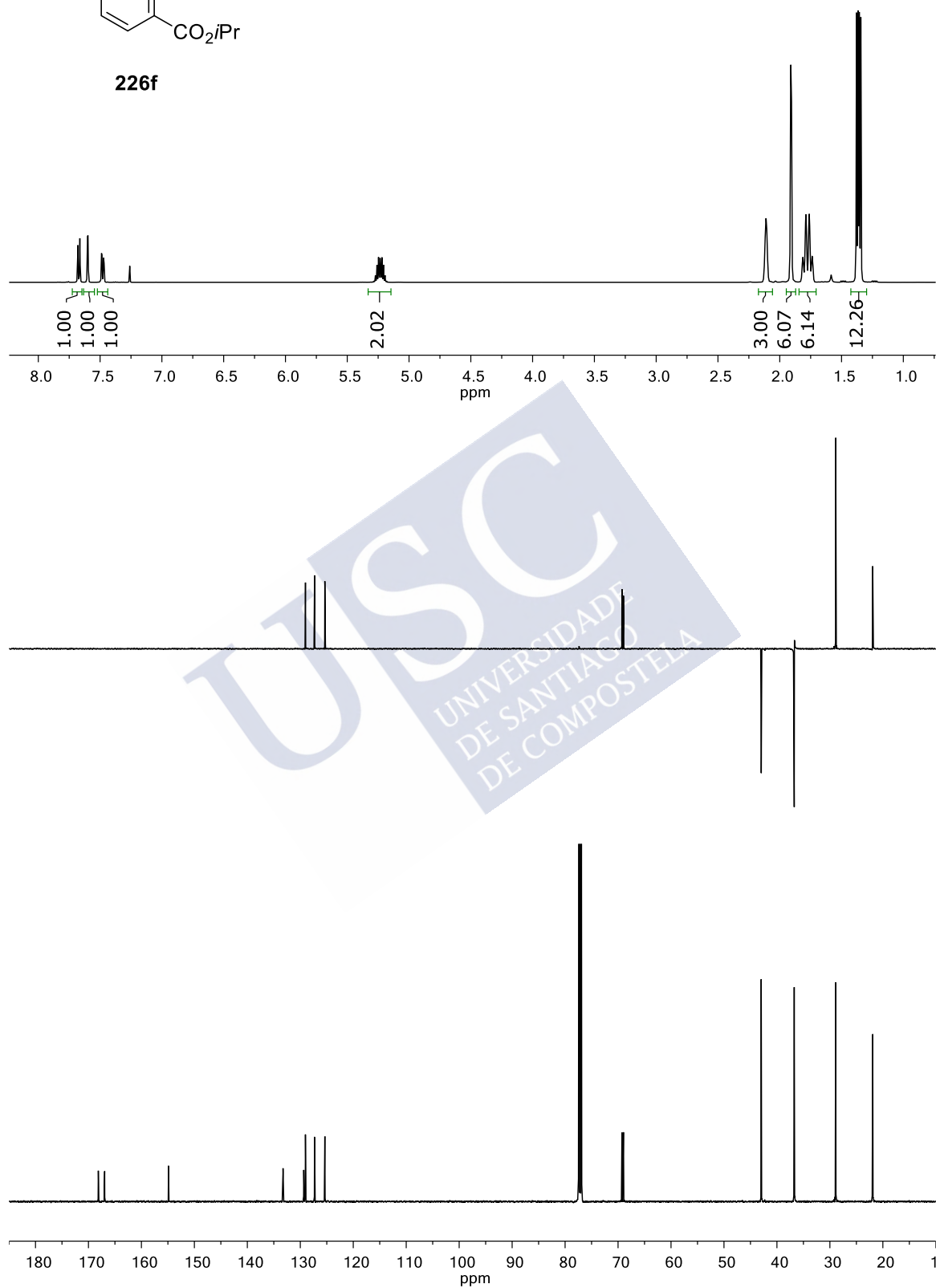


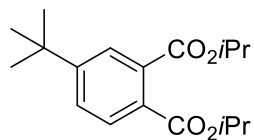
226e



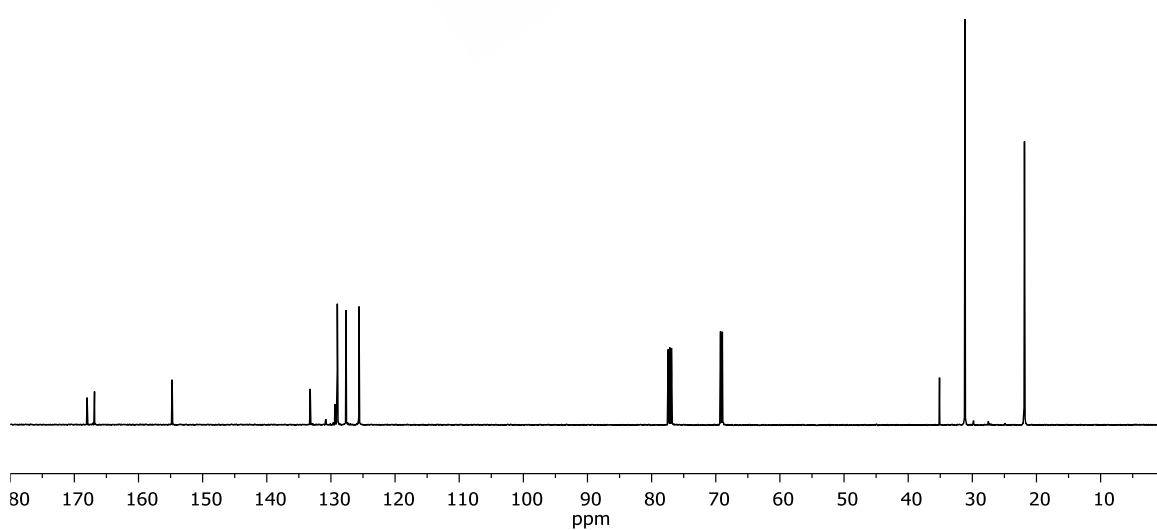
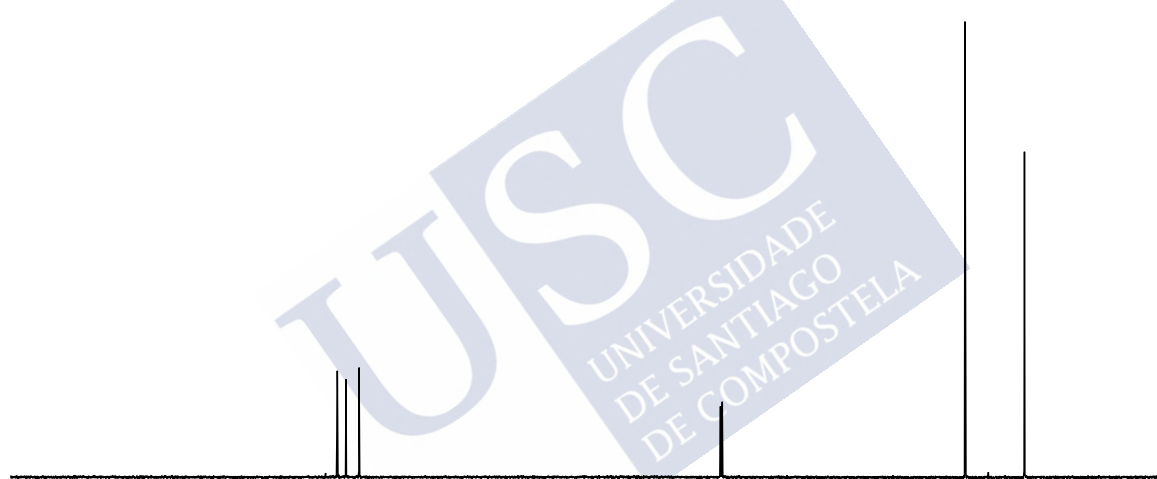
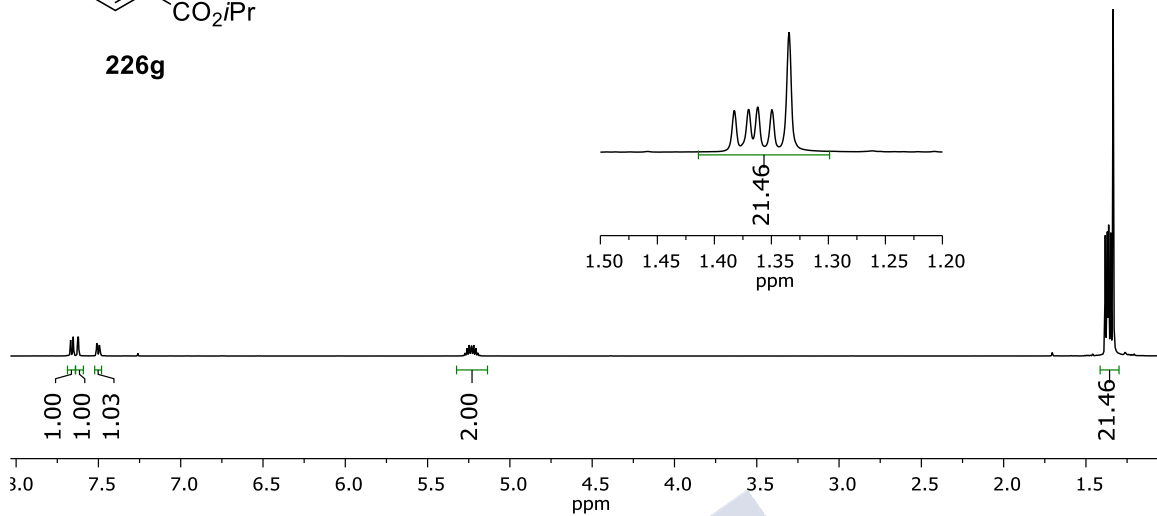


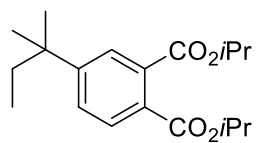
226f



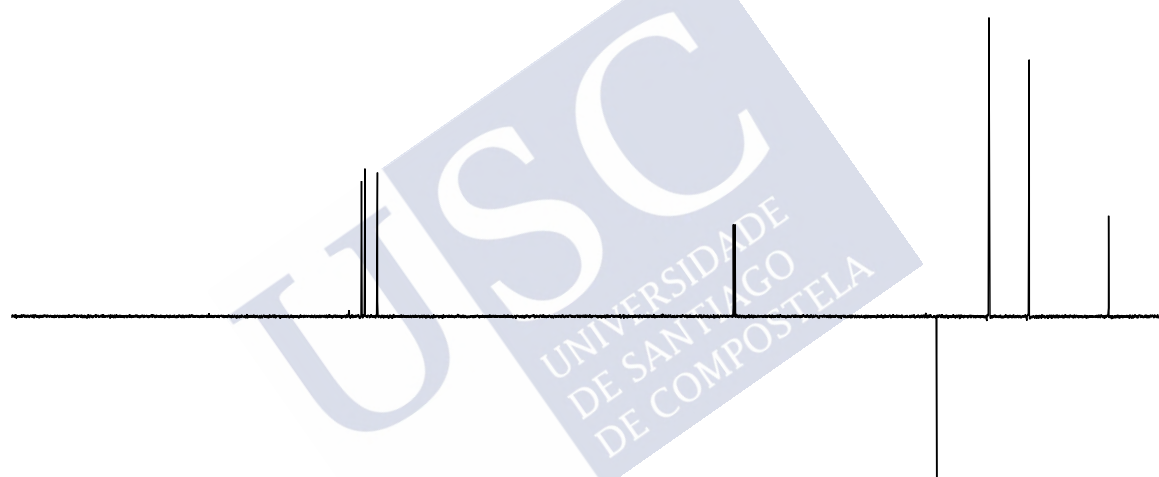
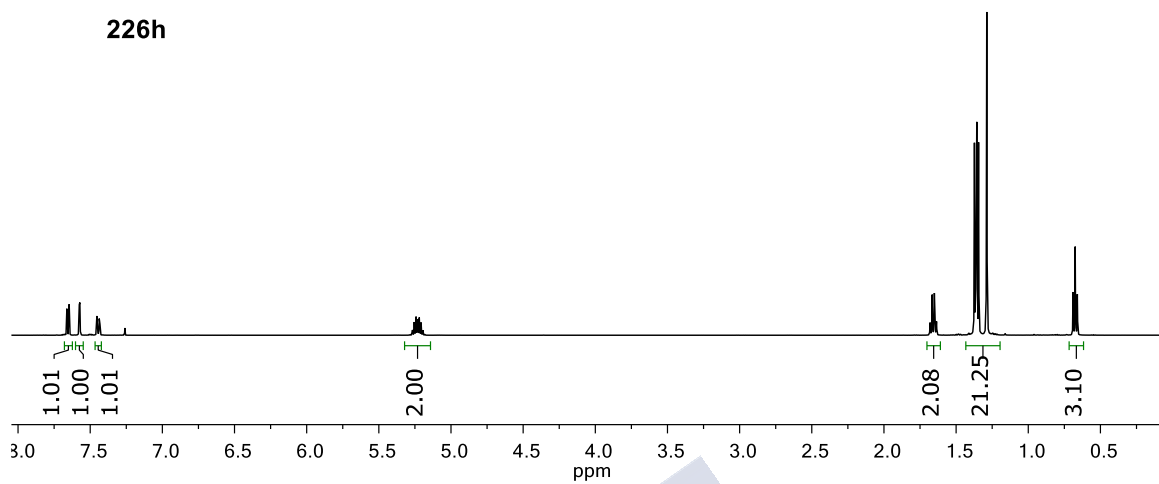


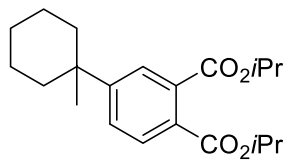
226g



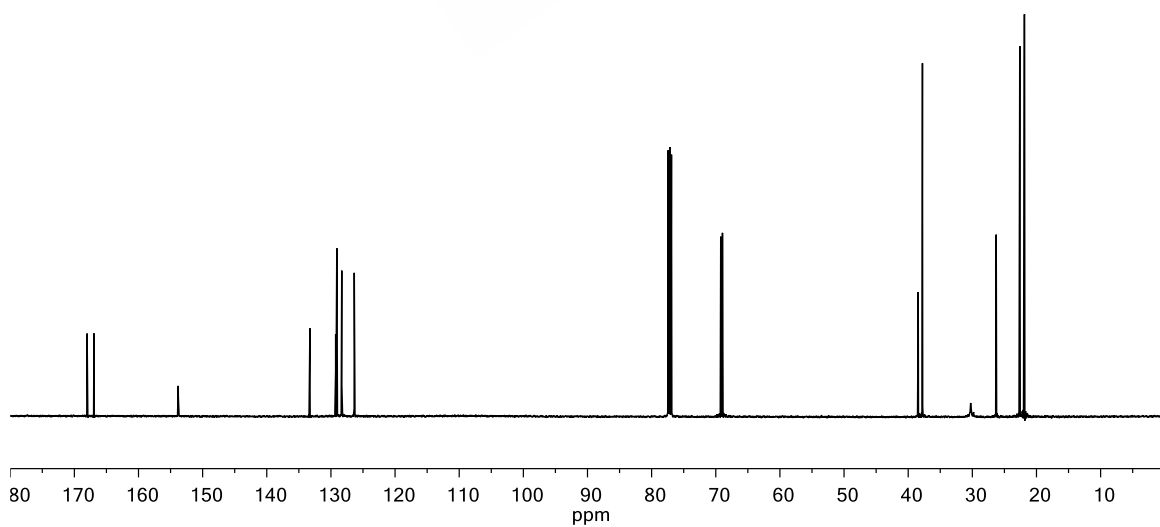
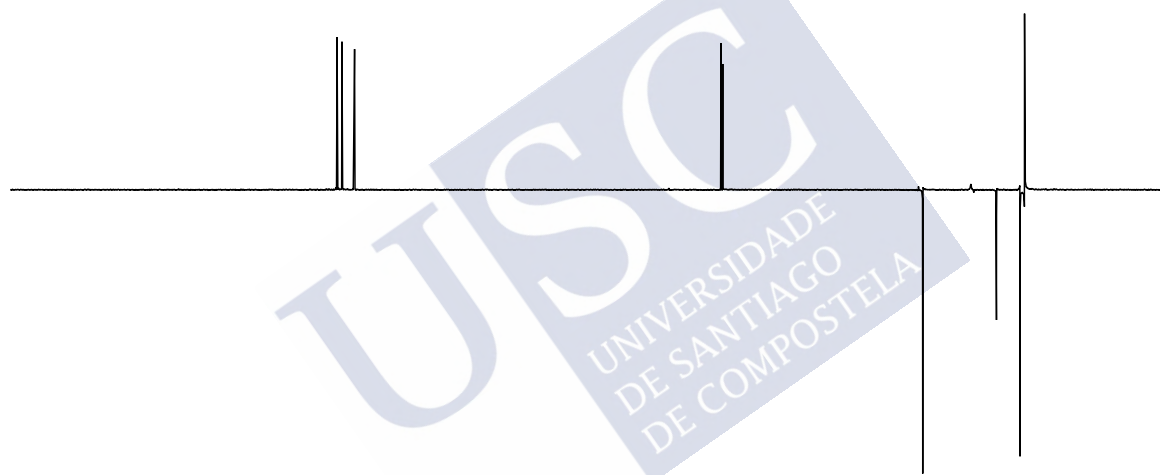
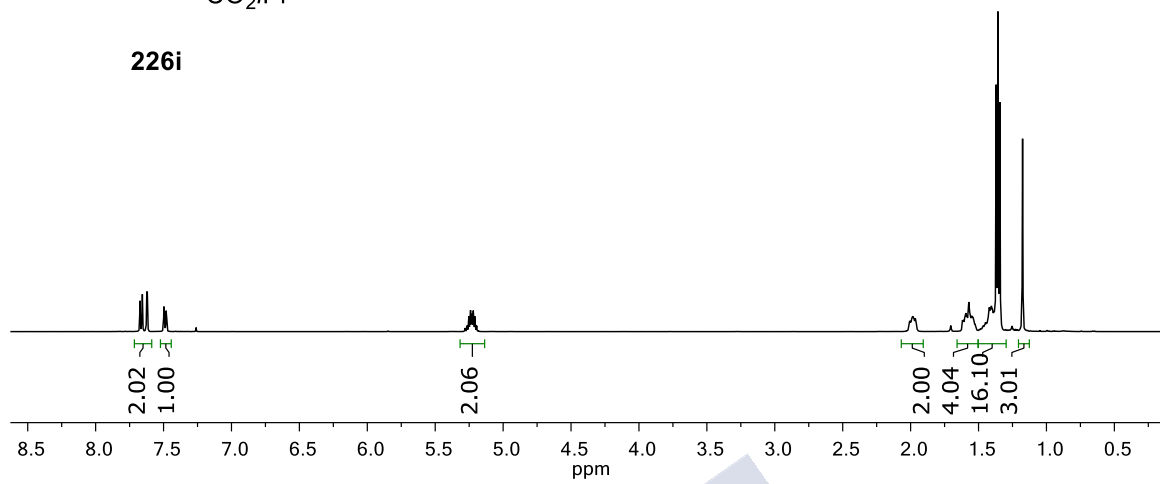


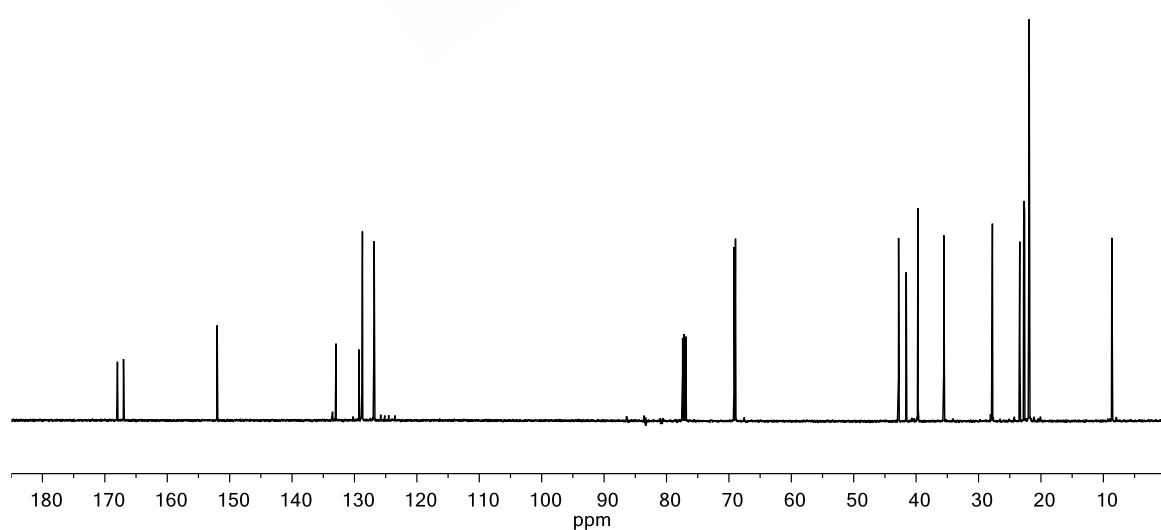
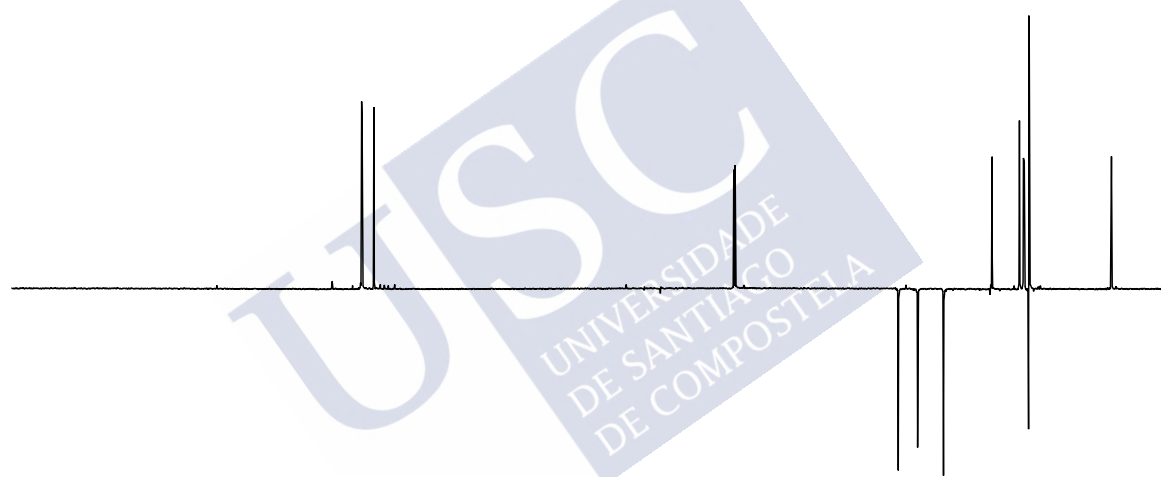
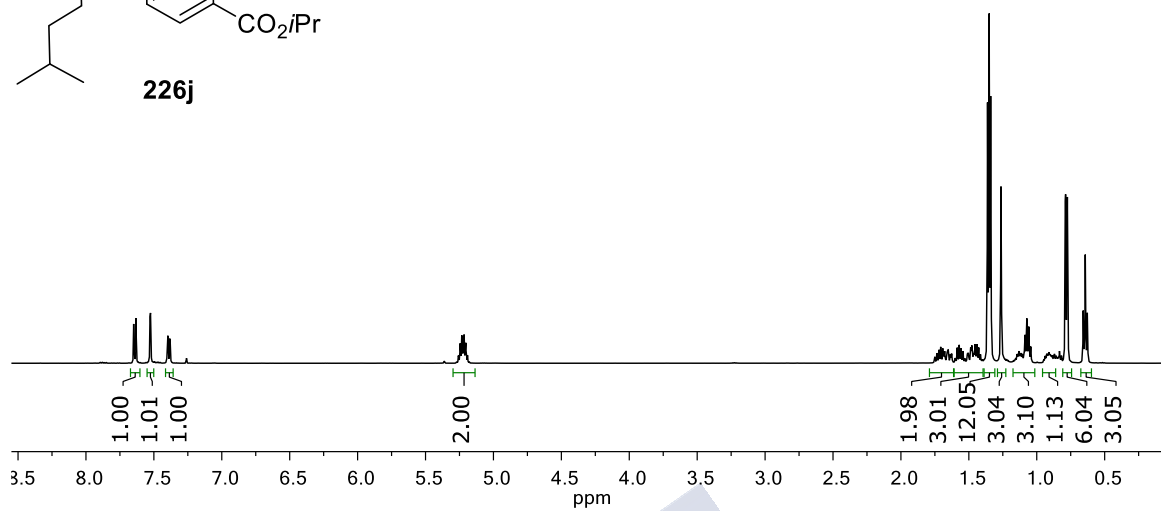
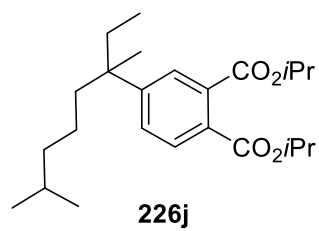
226h

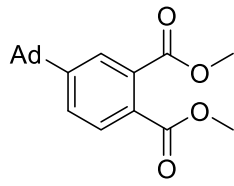




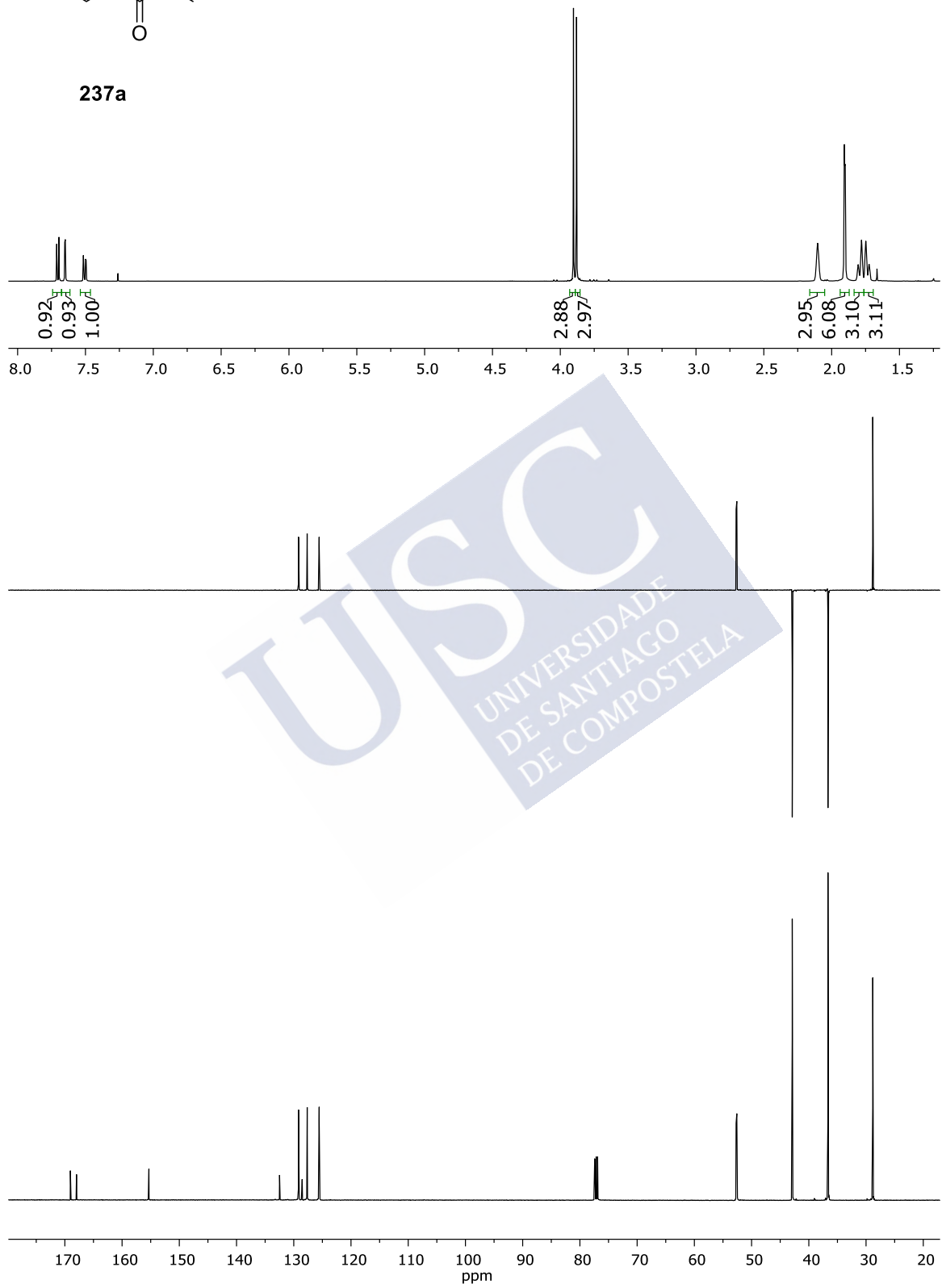
226i

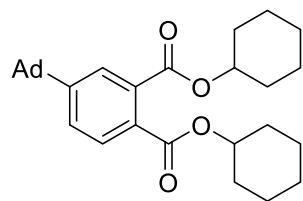




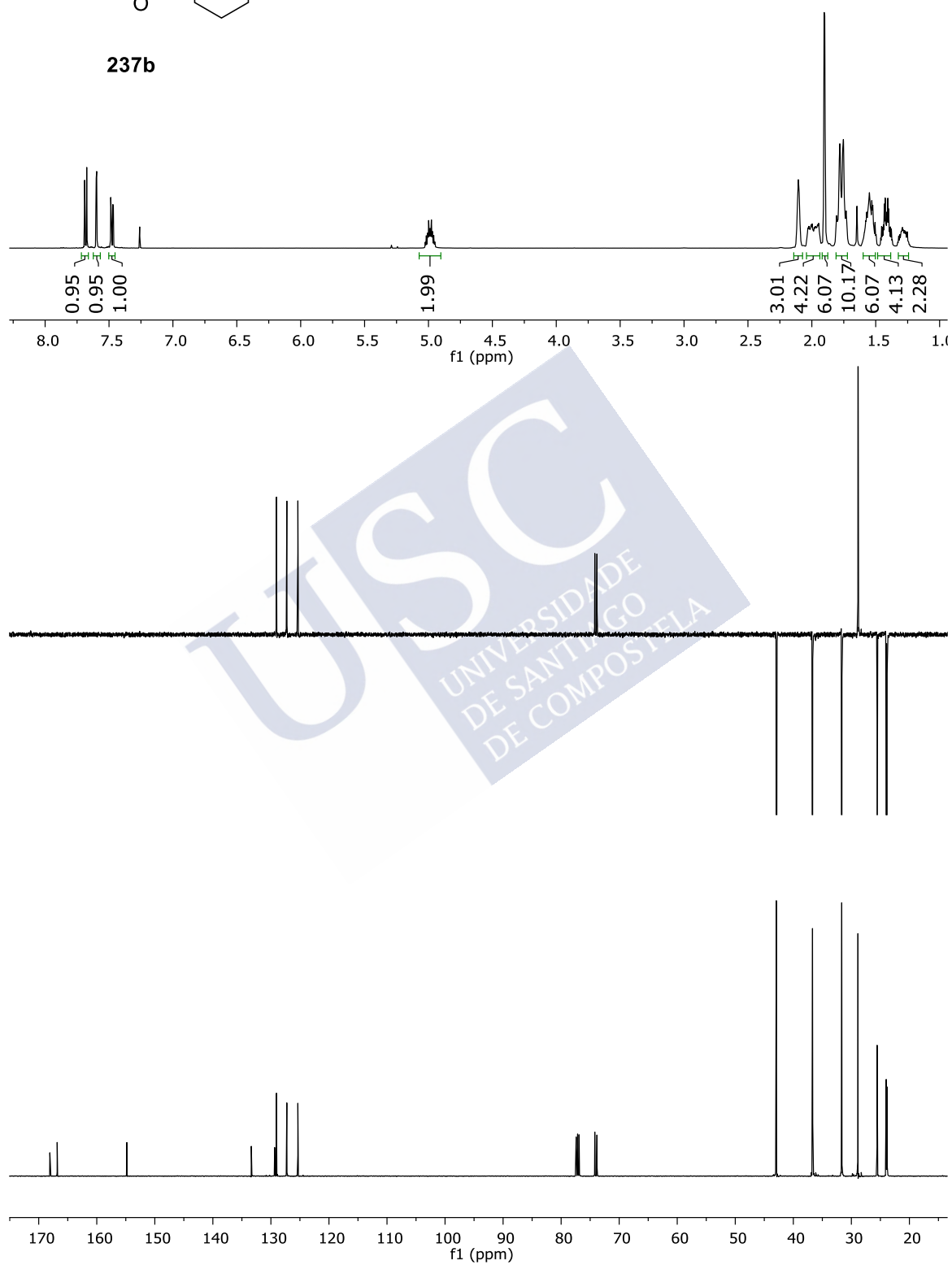


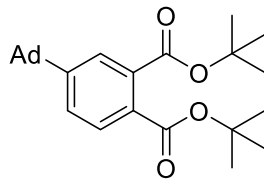
237a



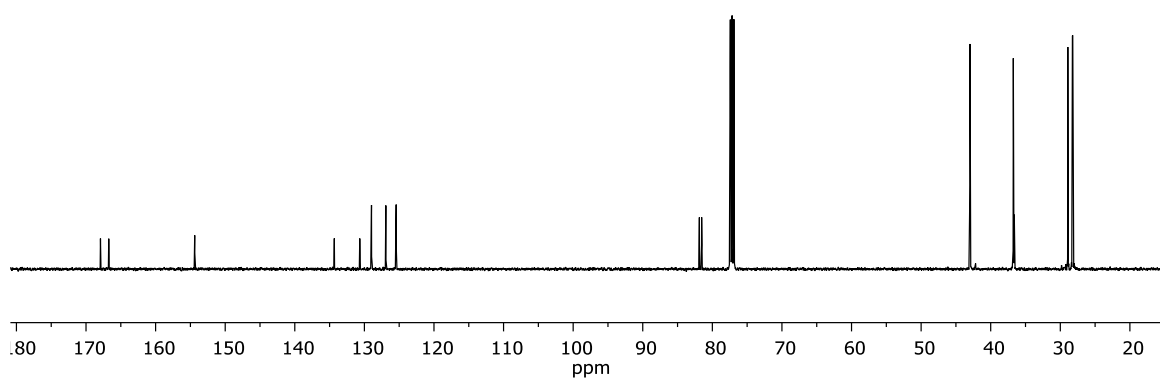
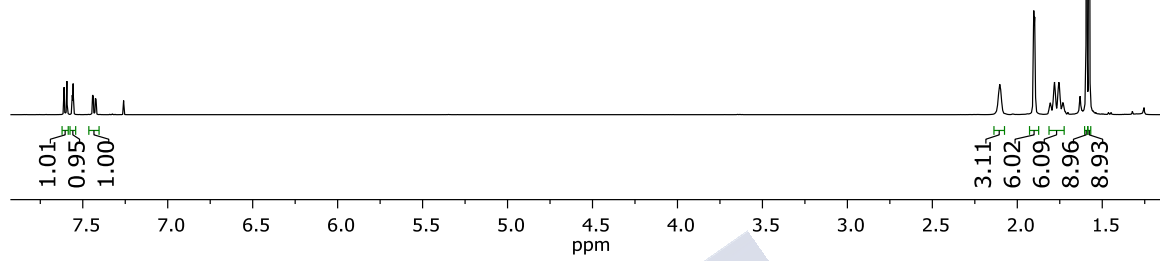


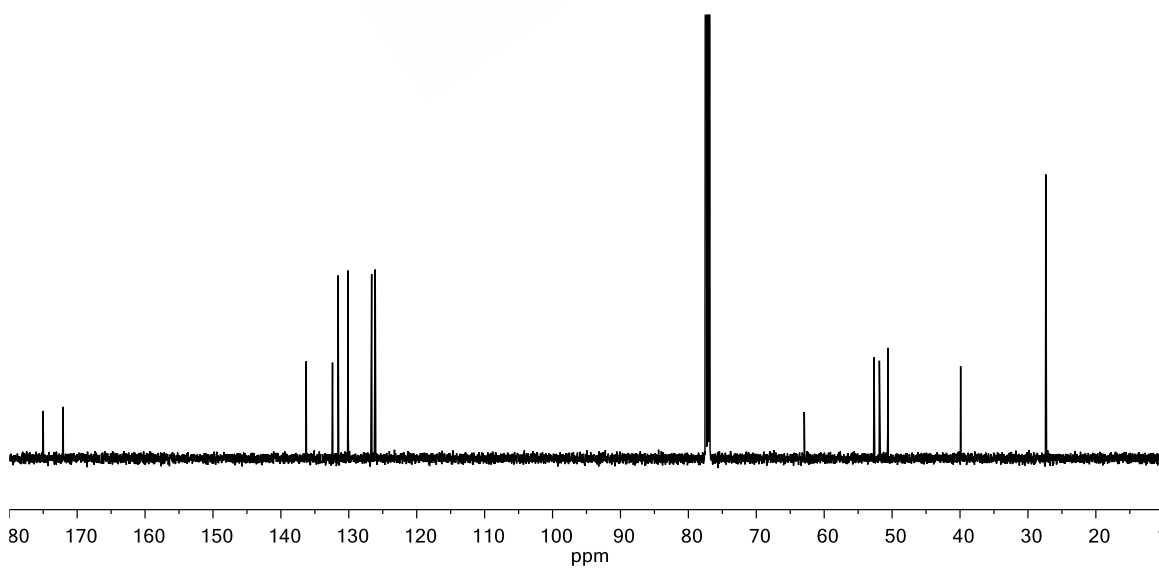
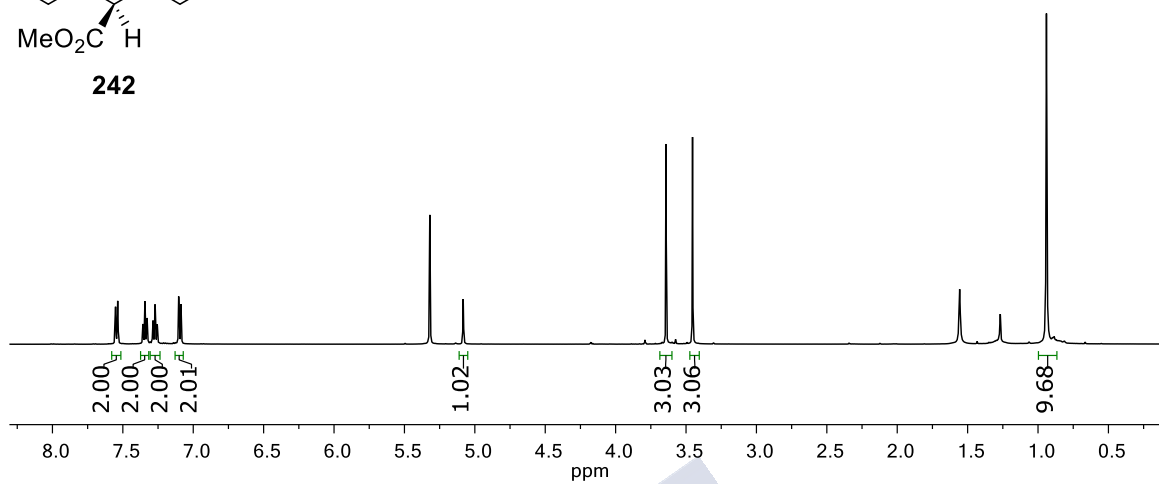
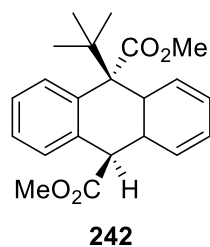
237b

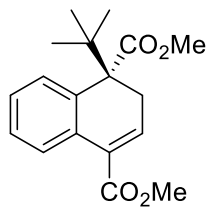




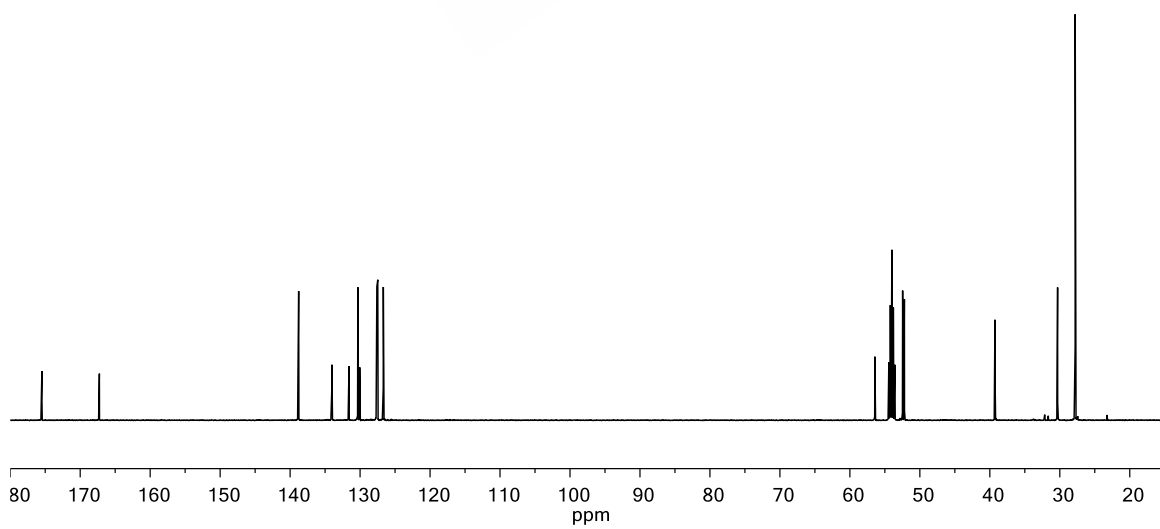
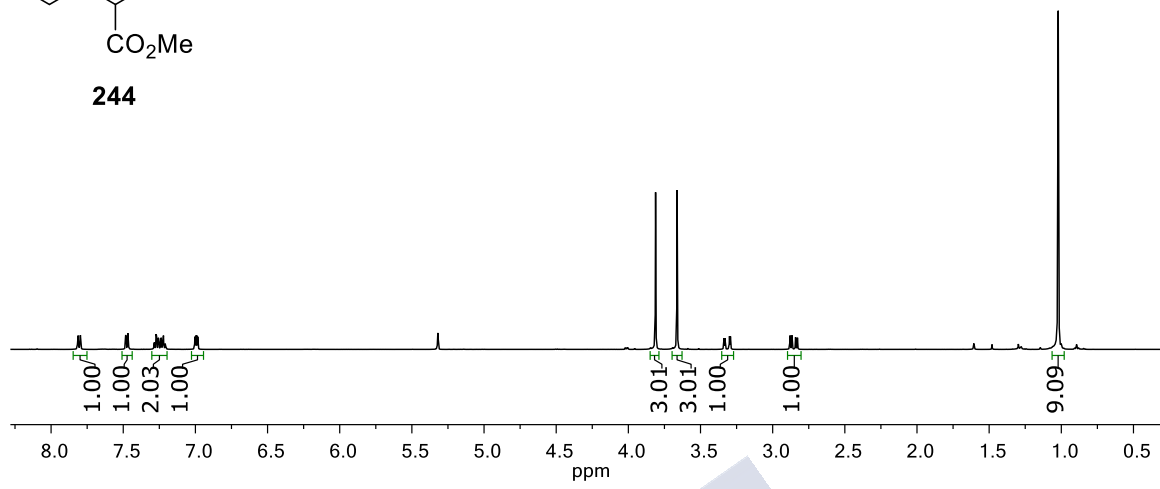
237c

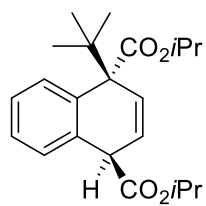




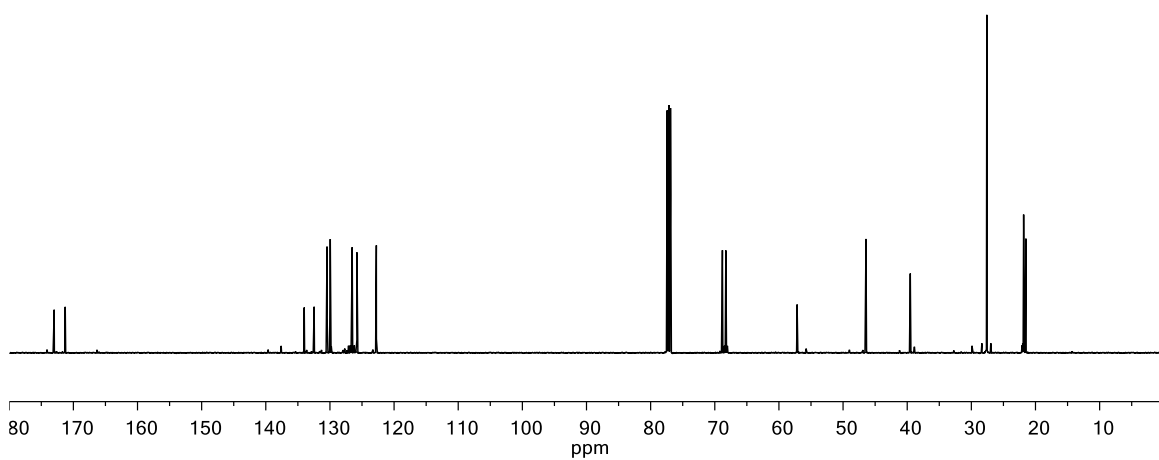
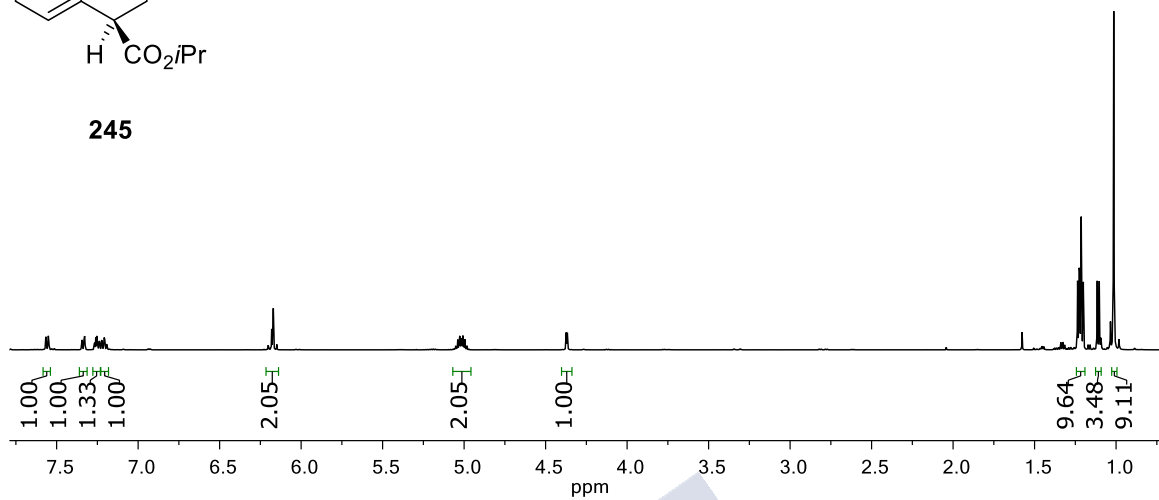


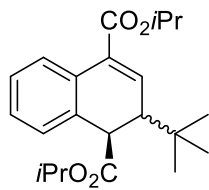
**244**



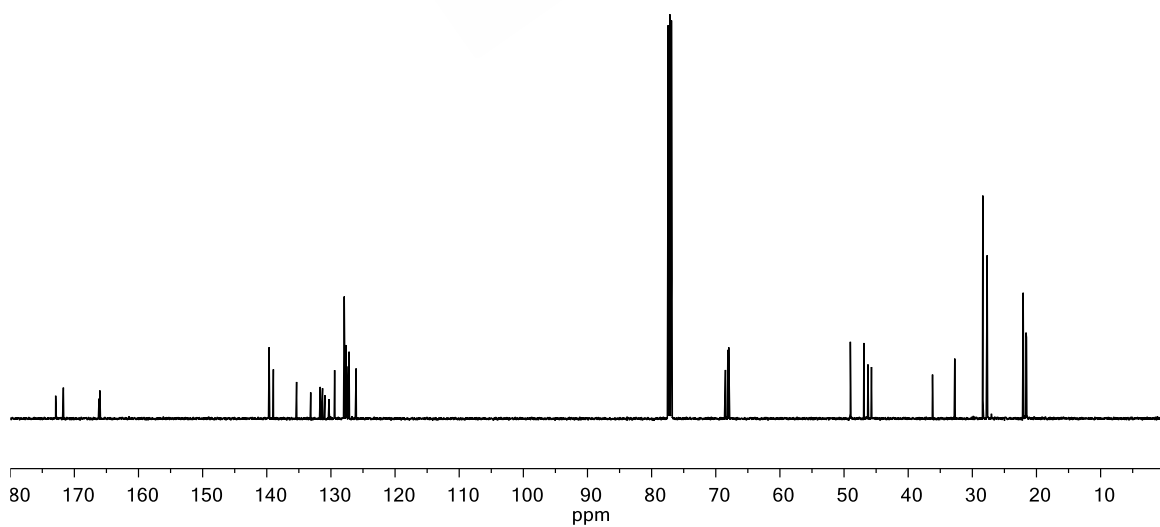
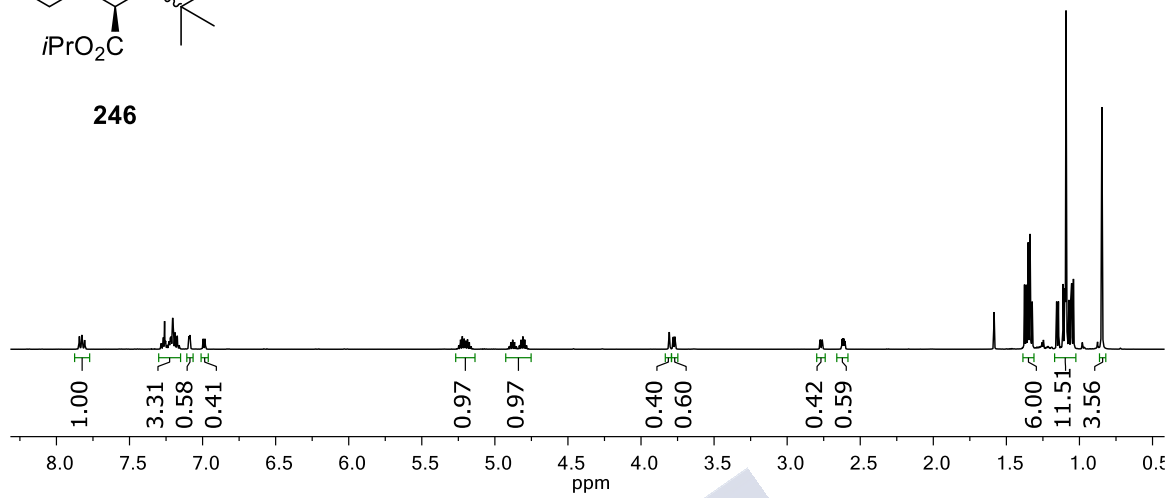


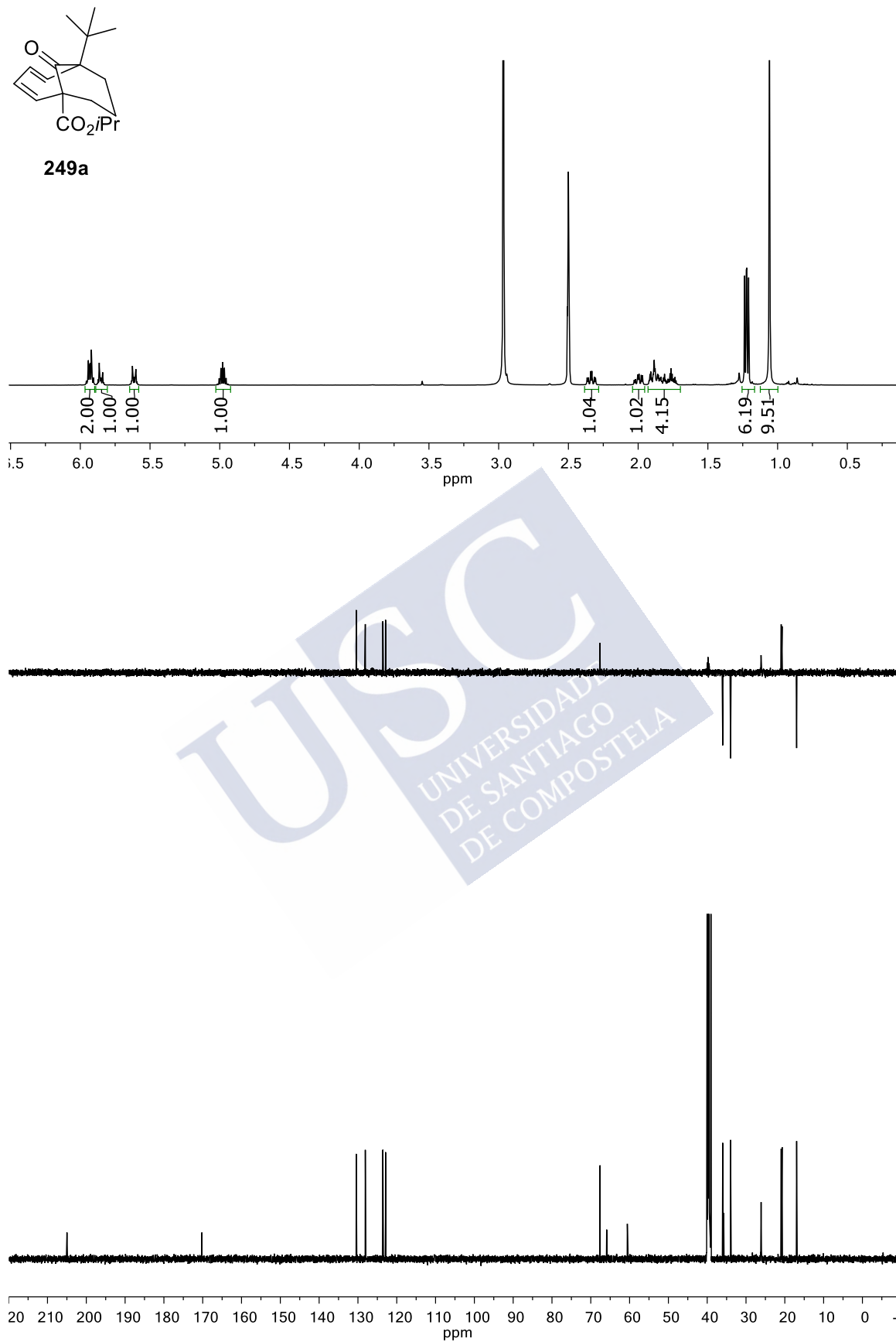
245

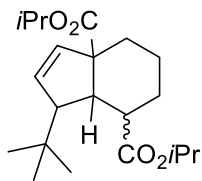




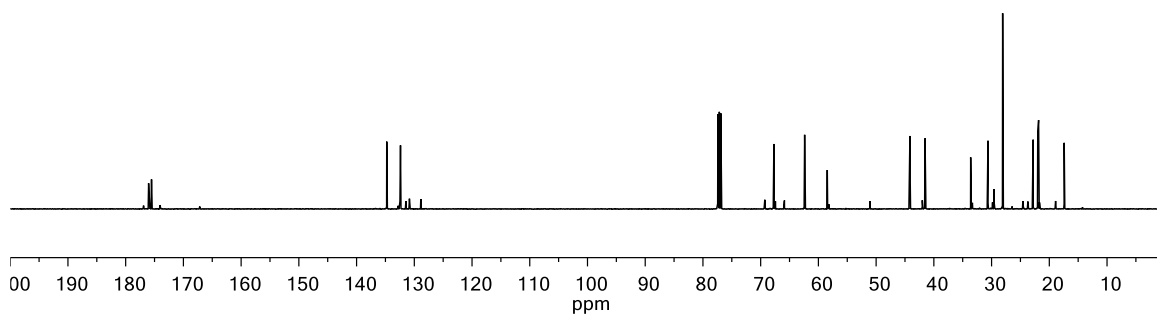
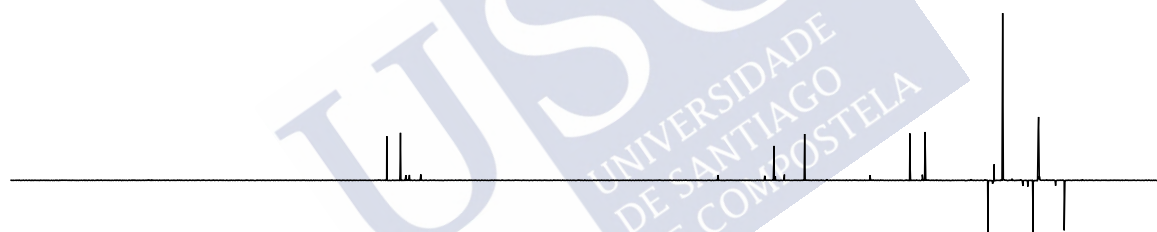
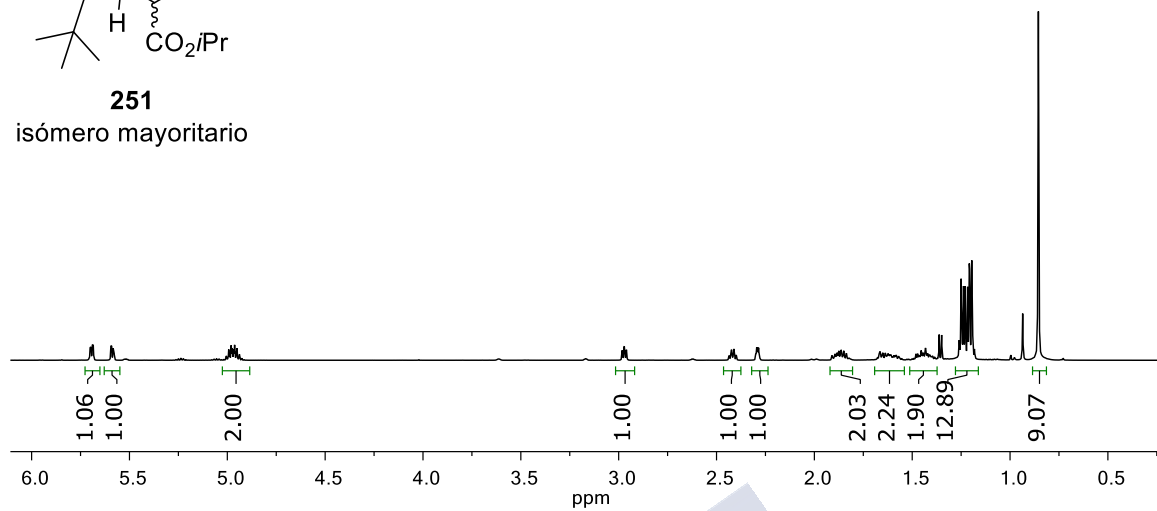
246

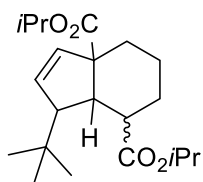




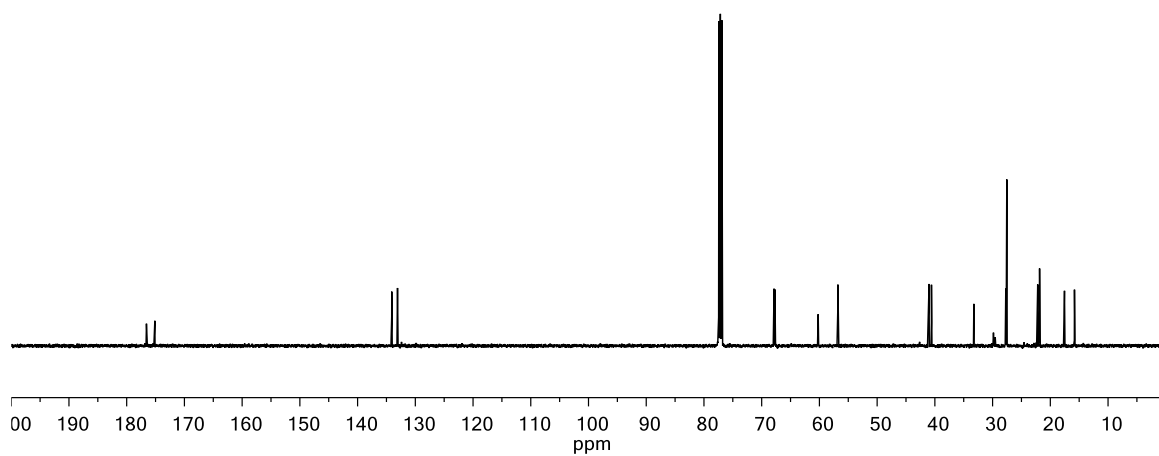
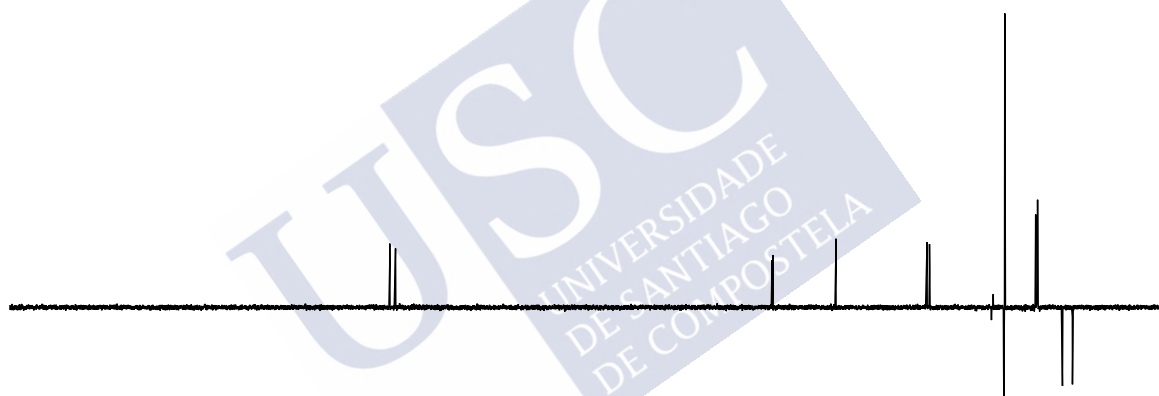
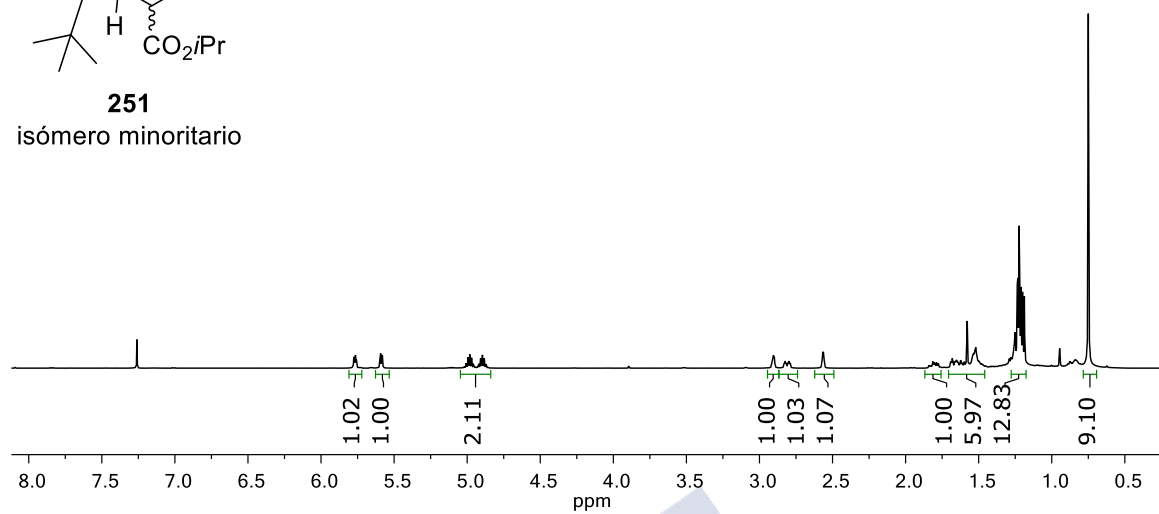


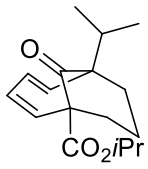
**251**  
isómero mayoritario



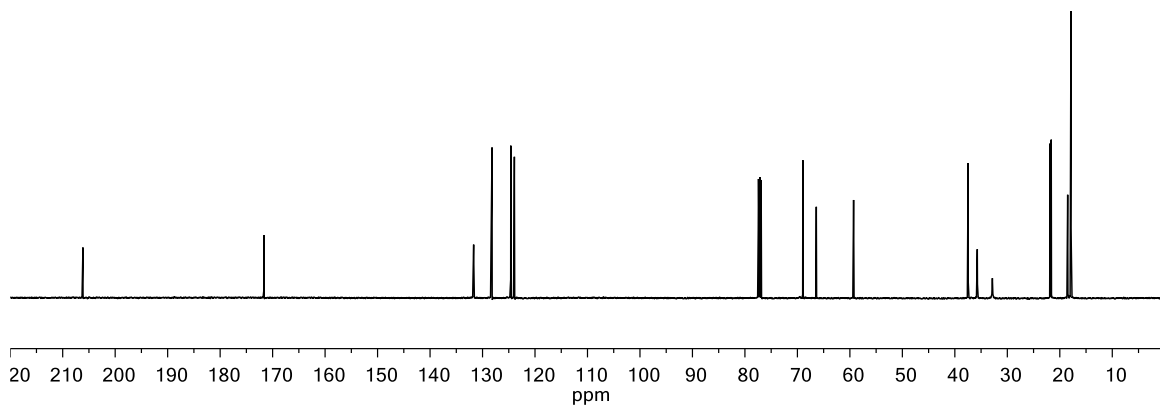
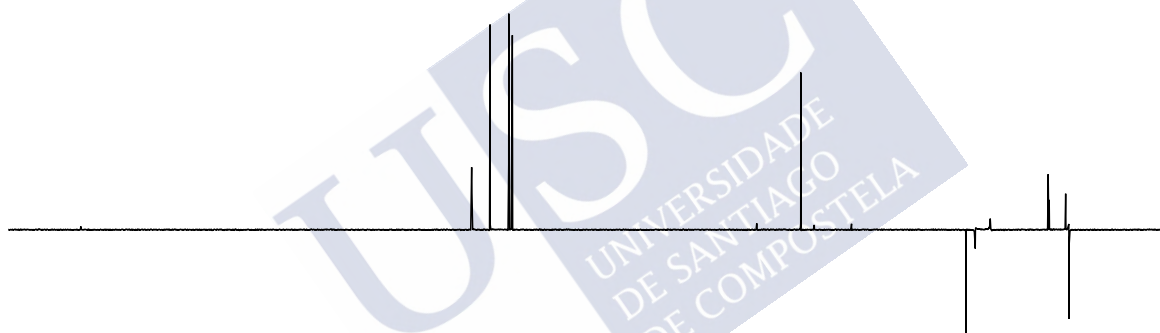
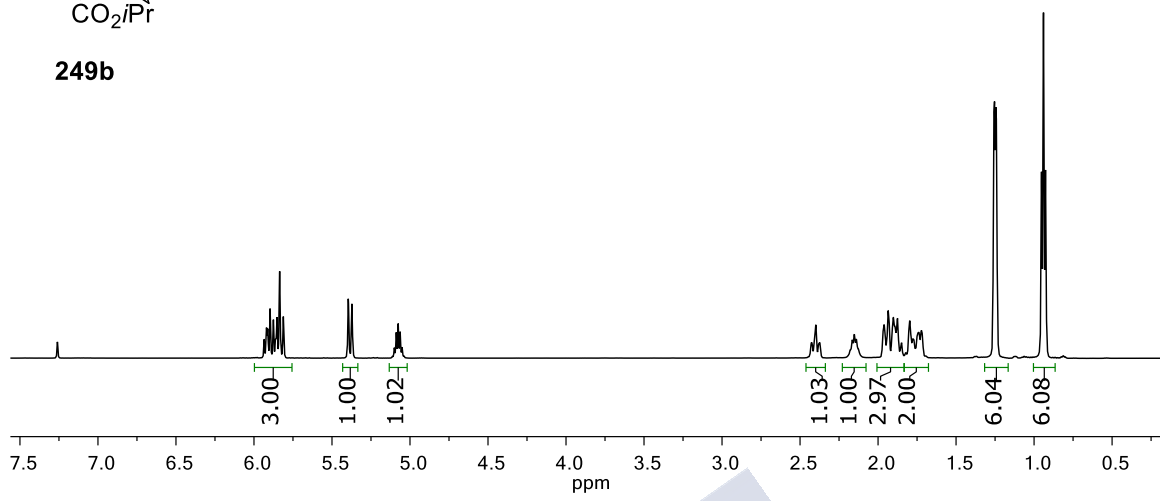


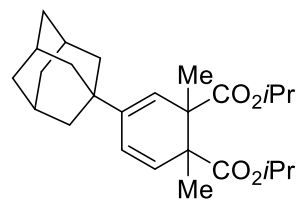
**251**  
isómero minoritario



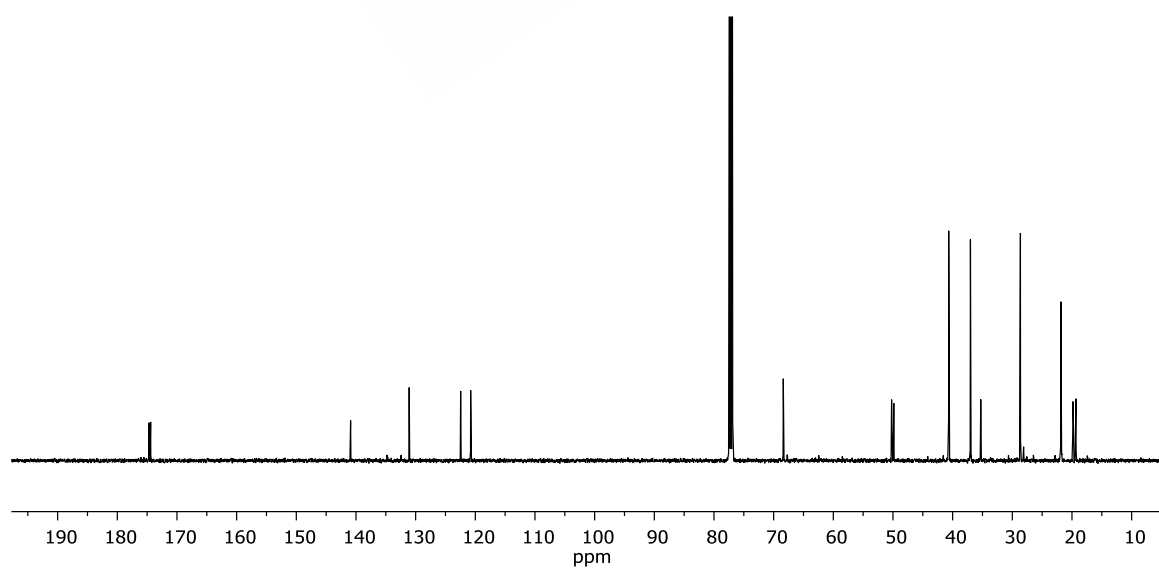
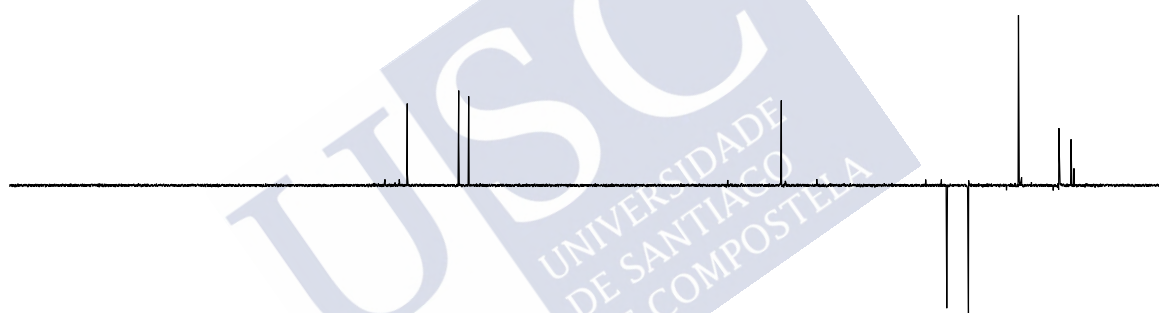
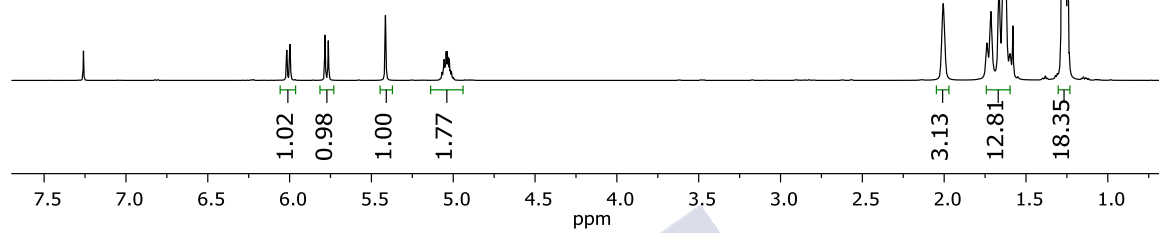


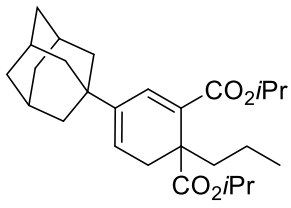
249b



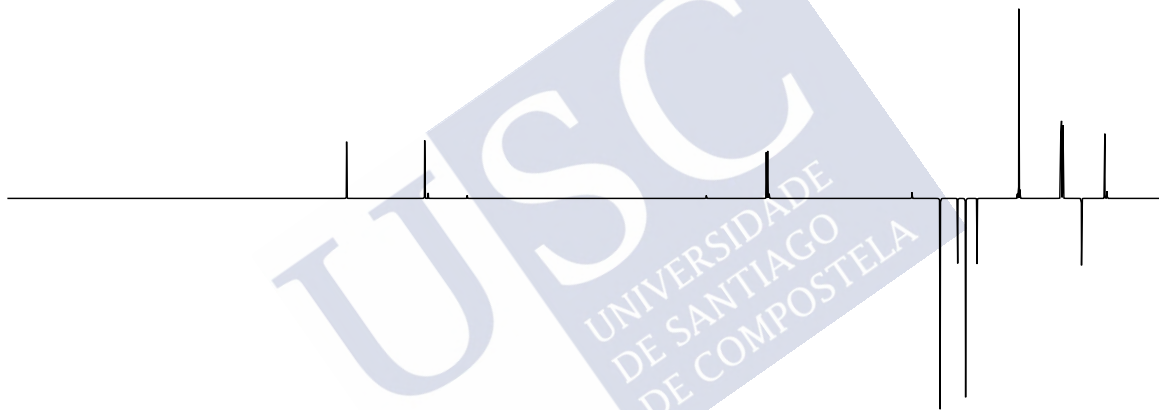
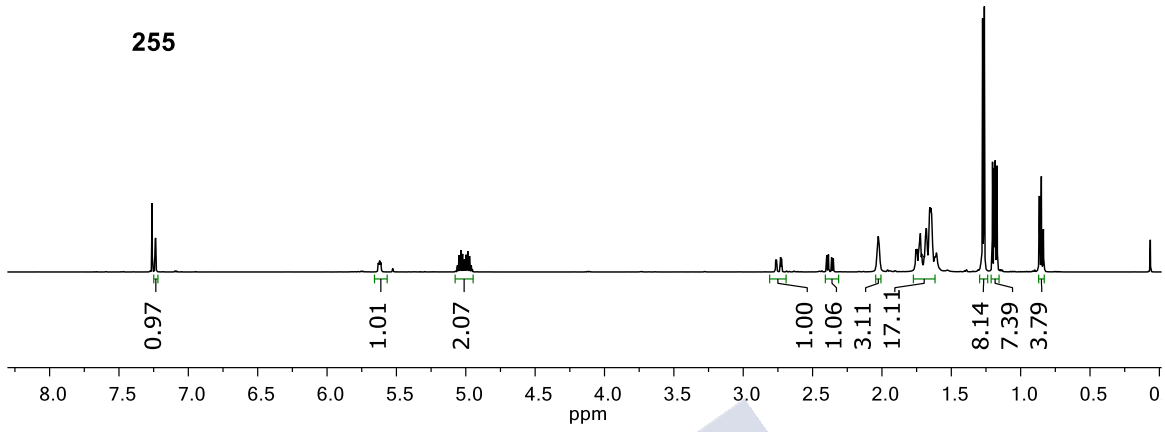


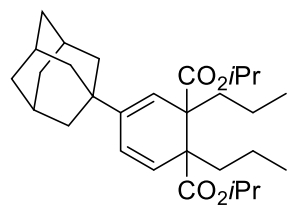
254a



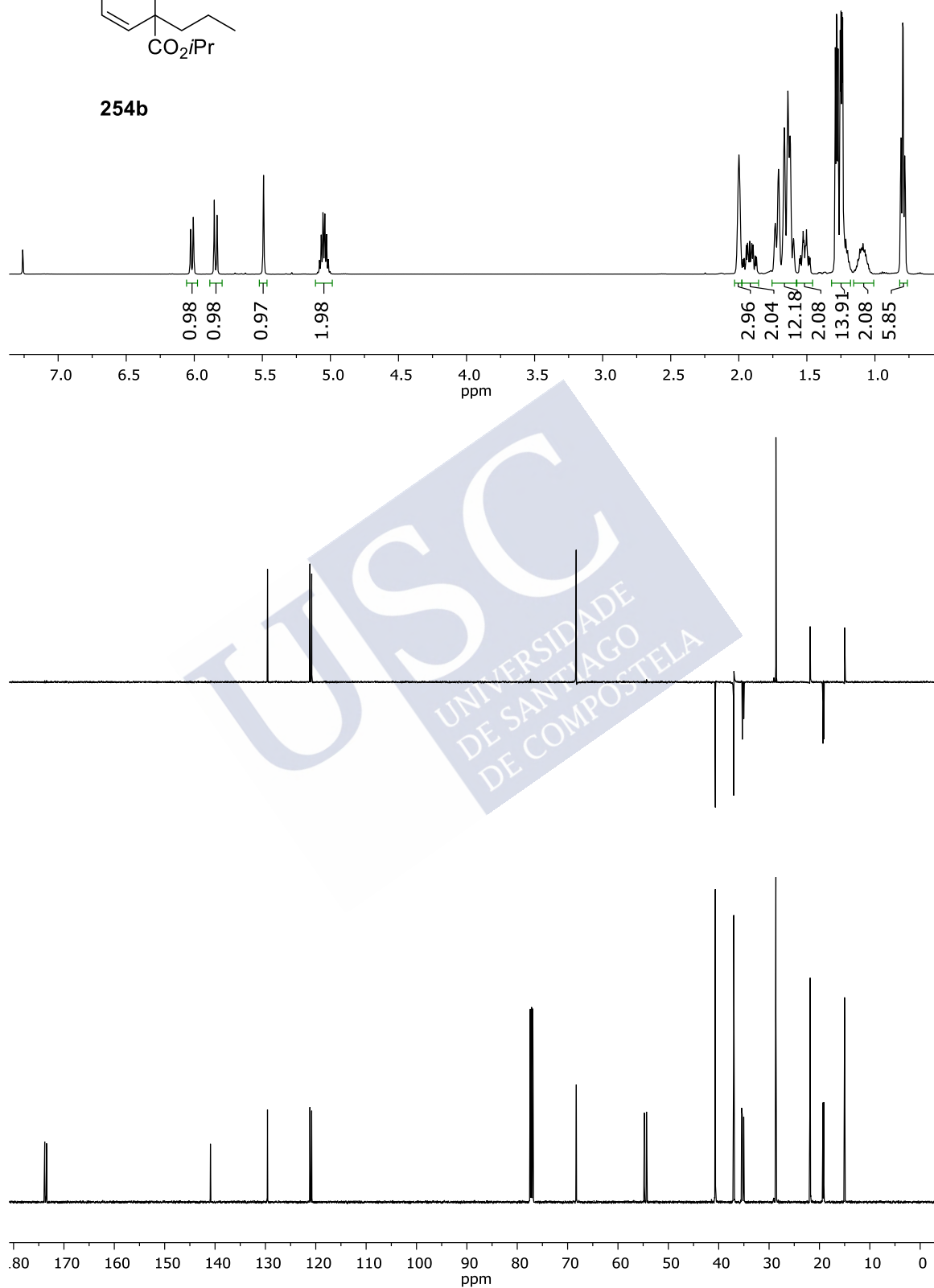


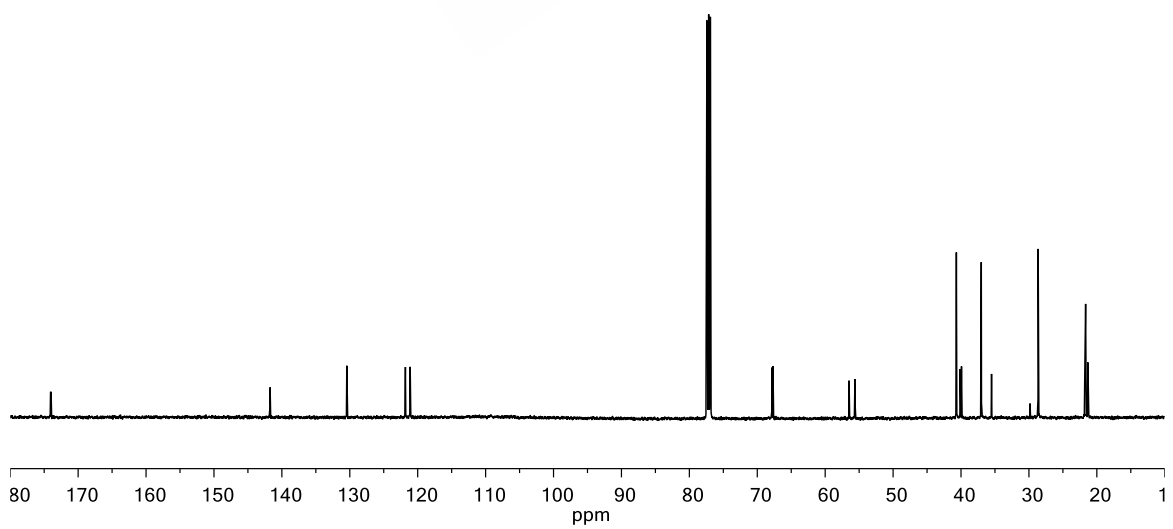
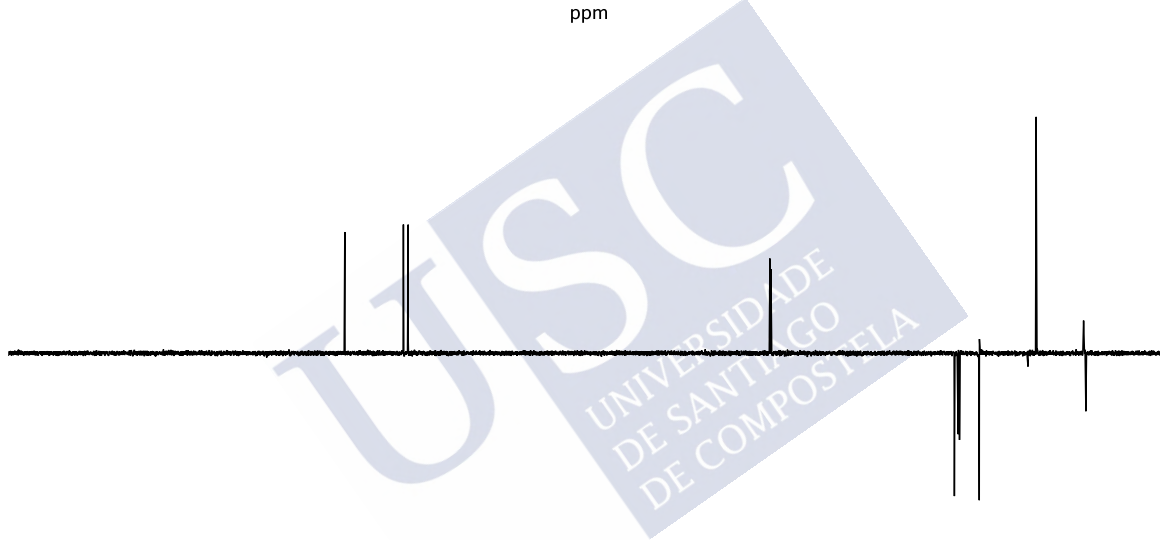
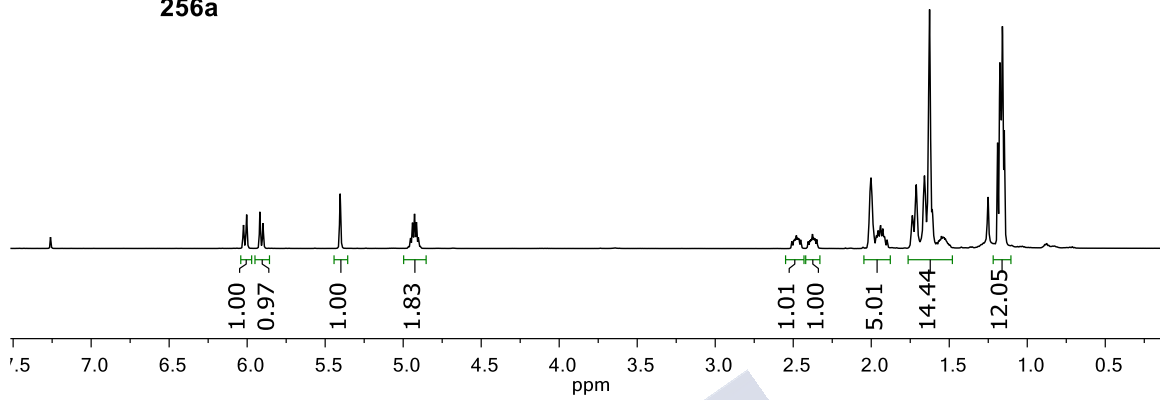
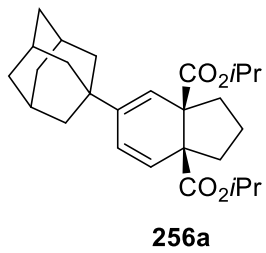
255

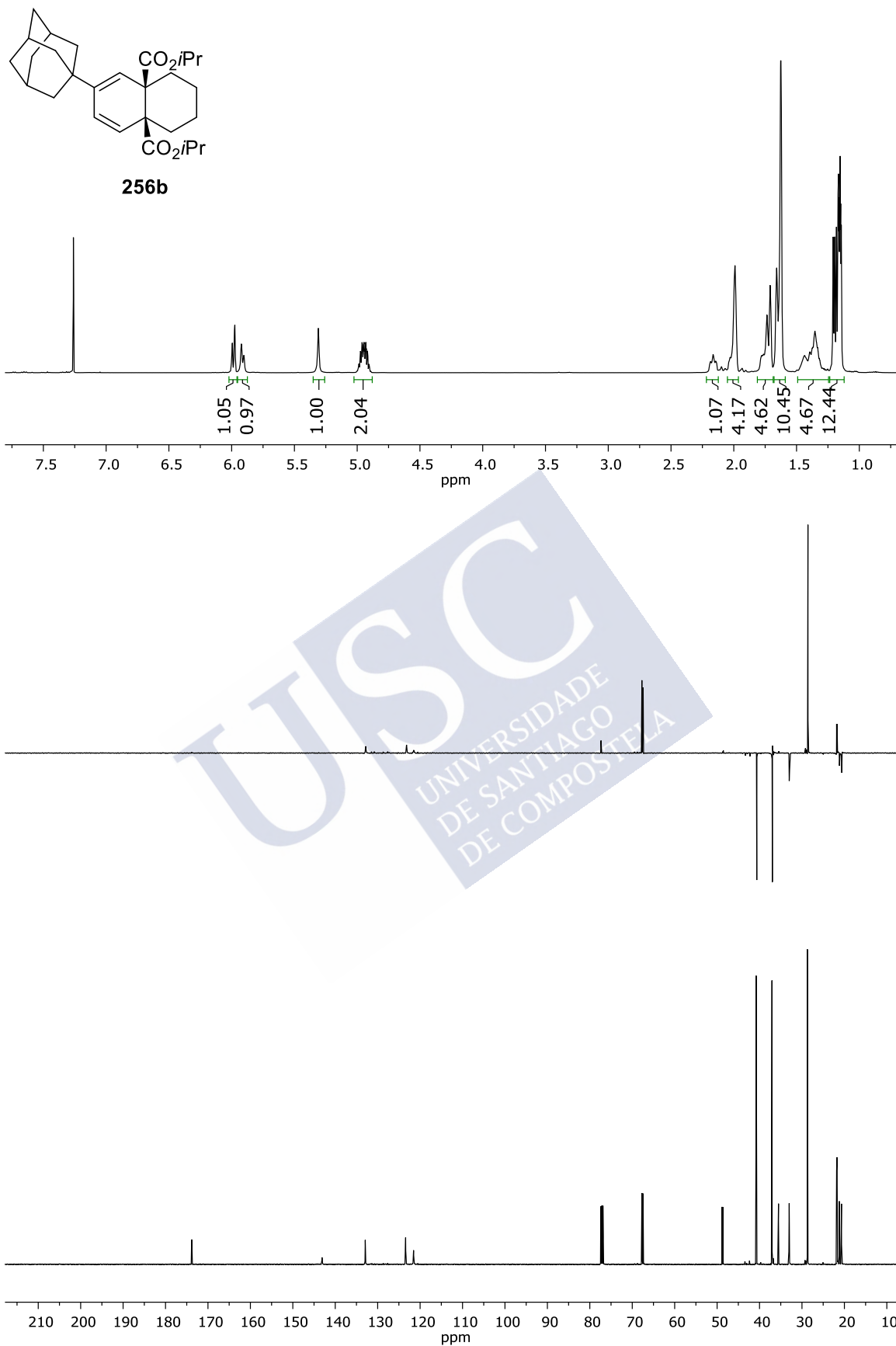


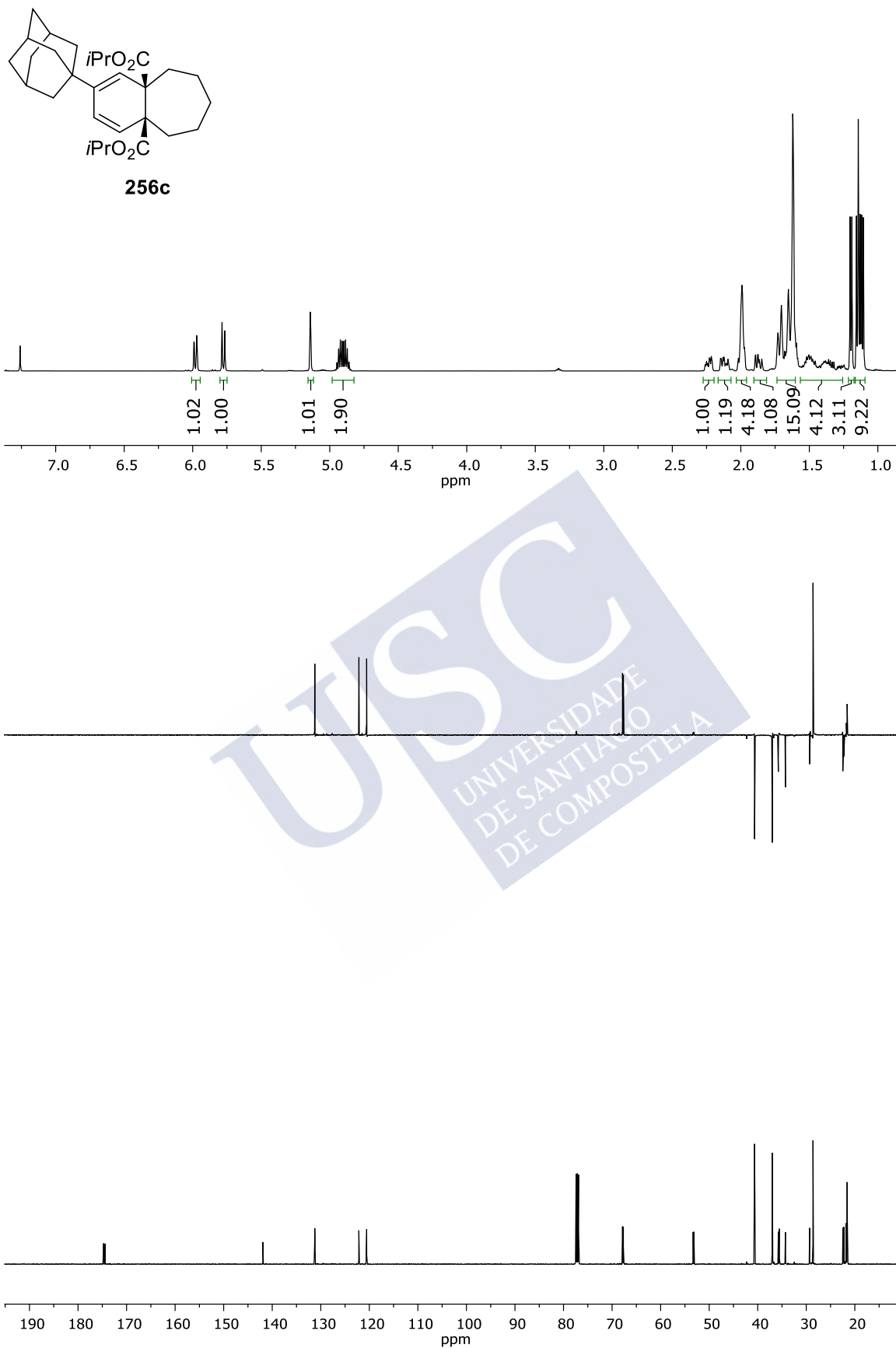


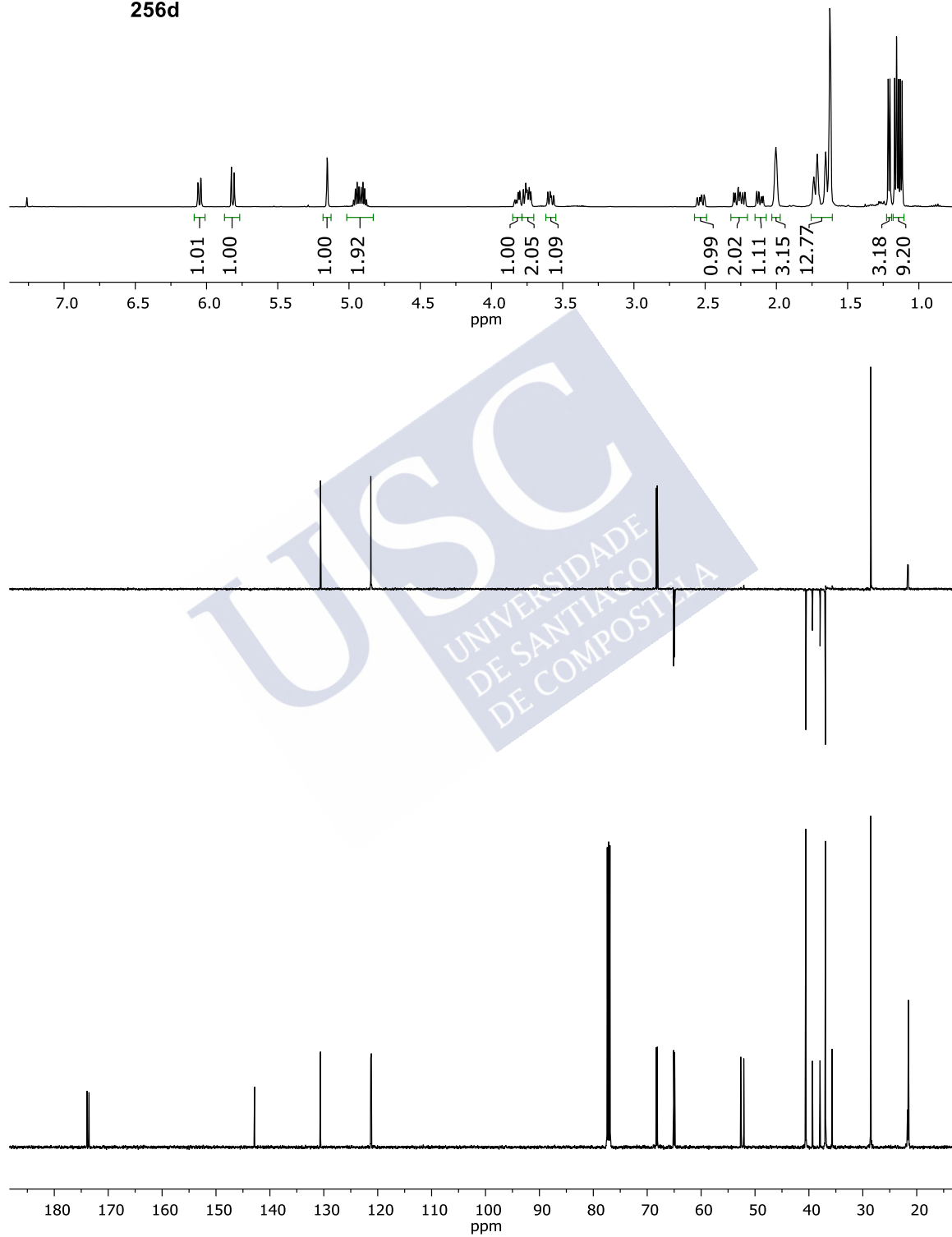
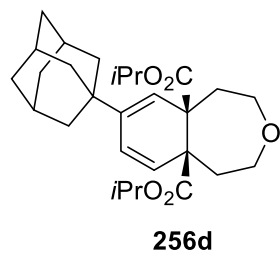
254b

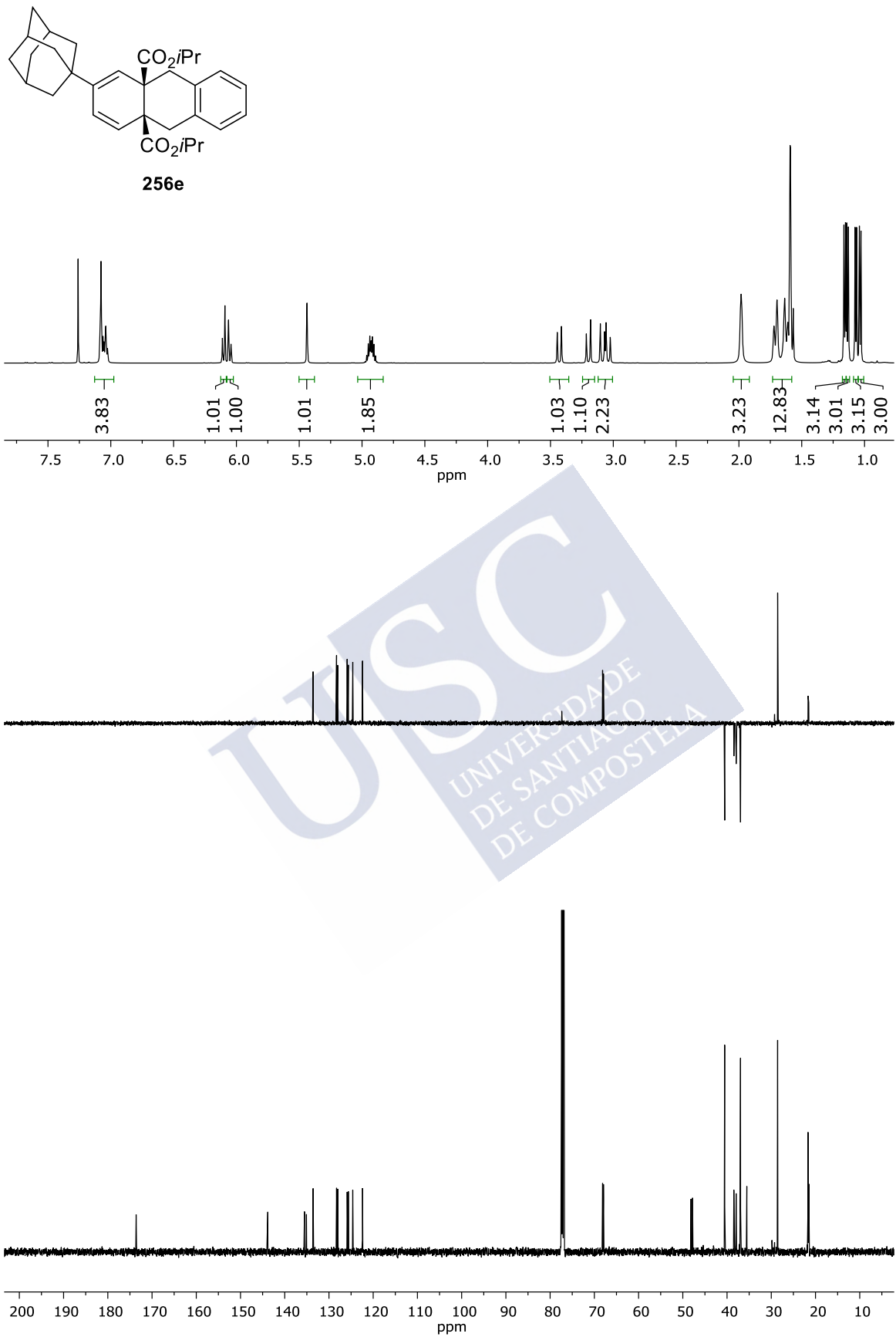


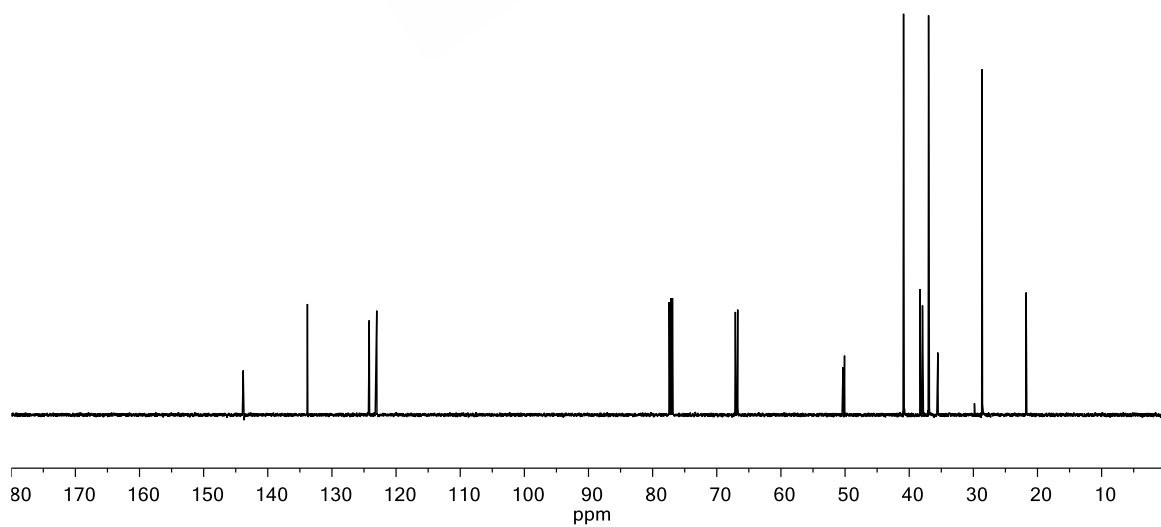
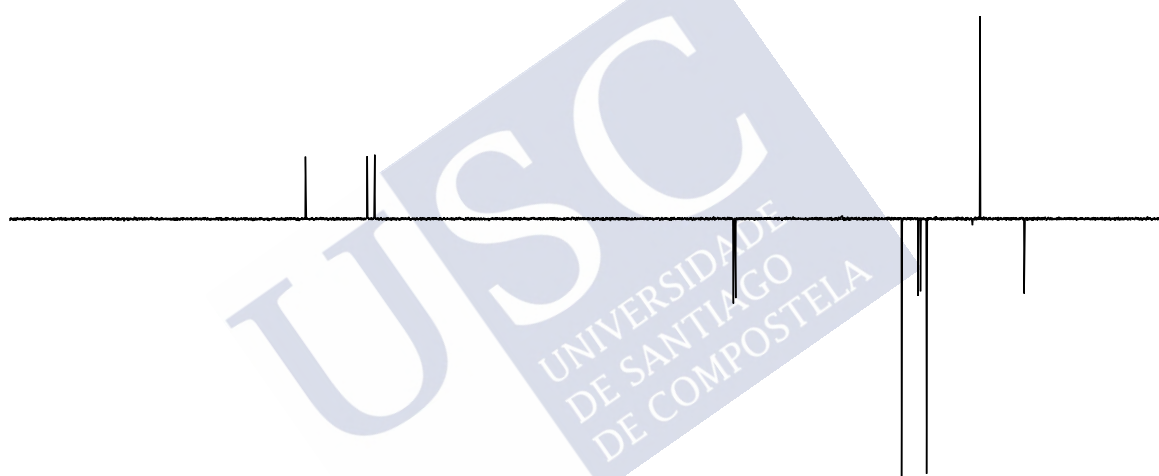
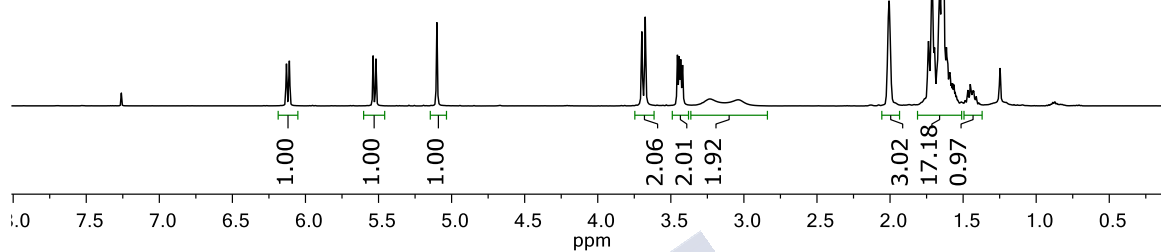
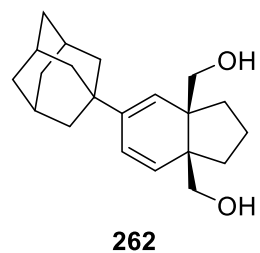


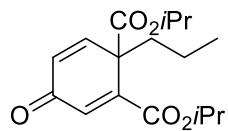




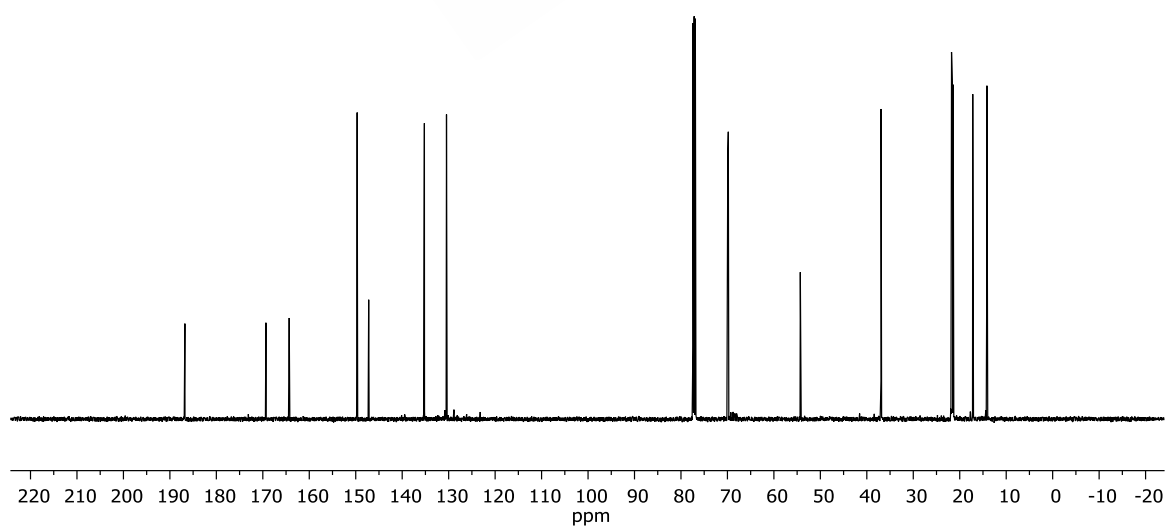
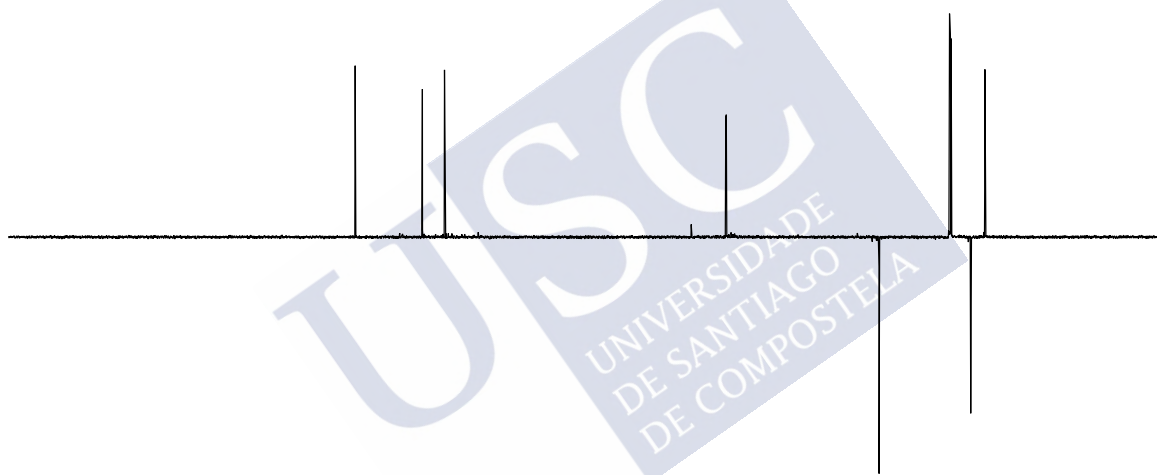
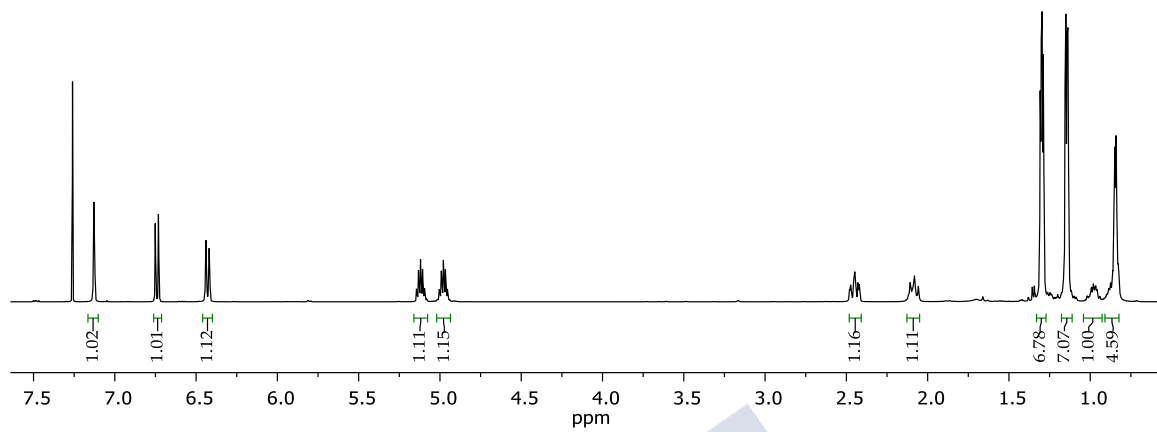




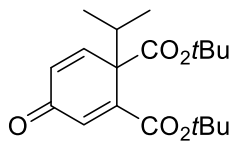




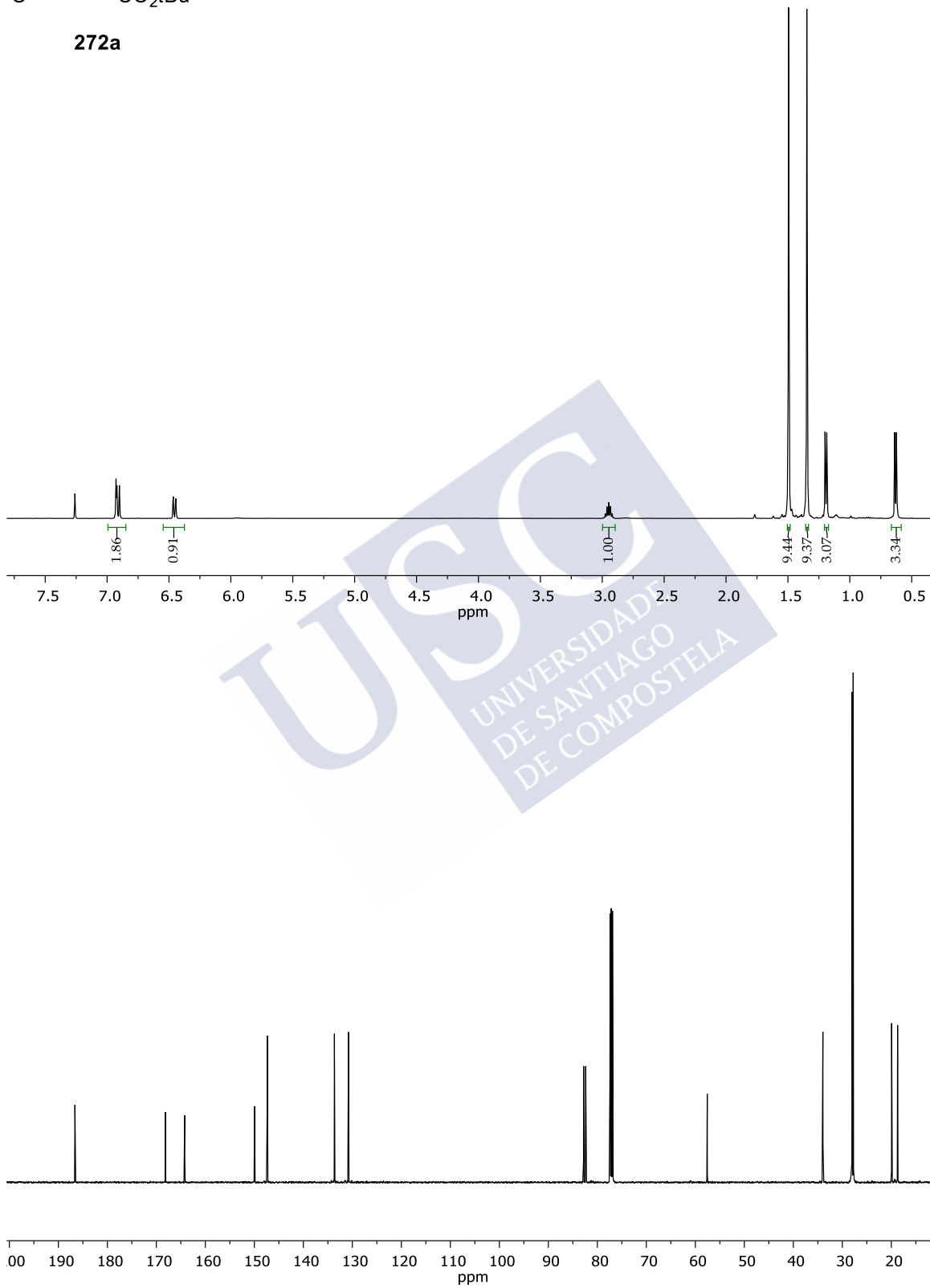
265a

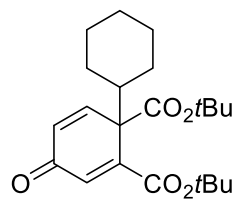




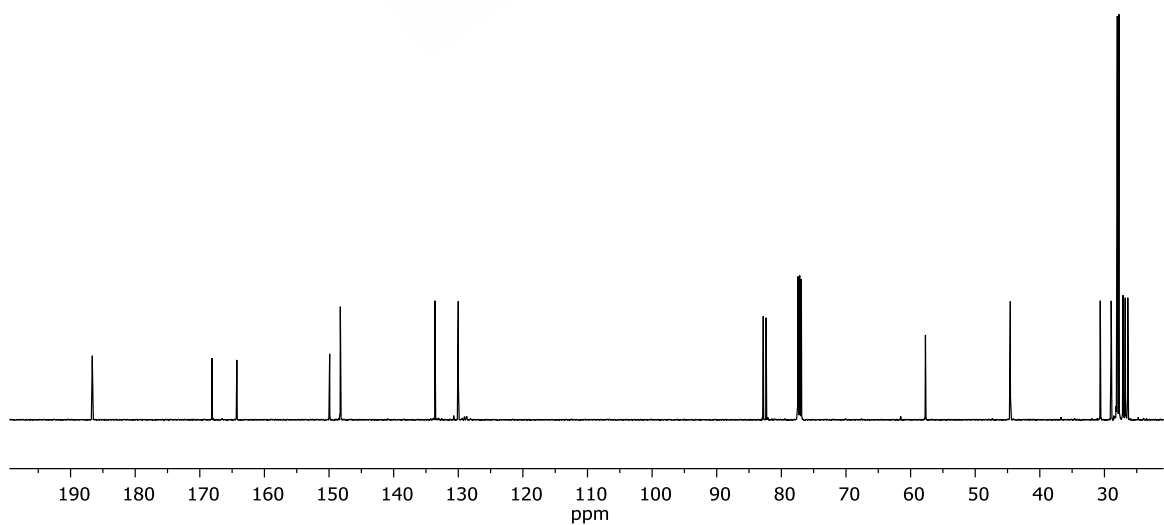
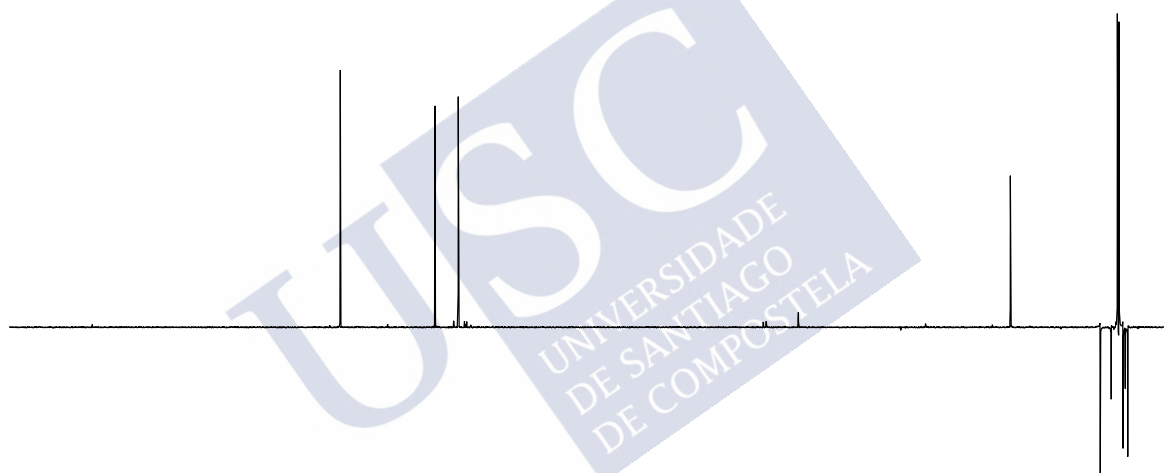
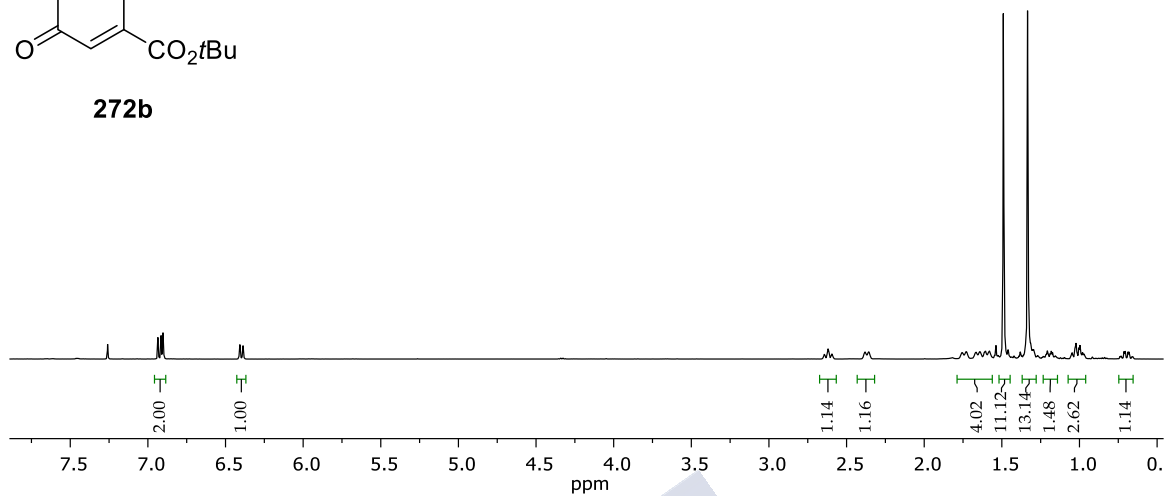


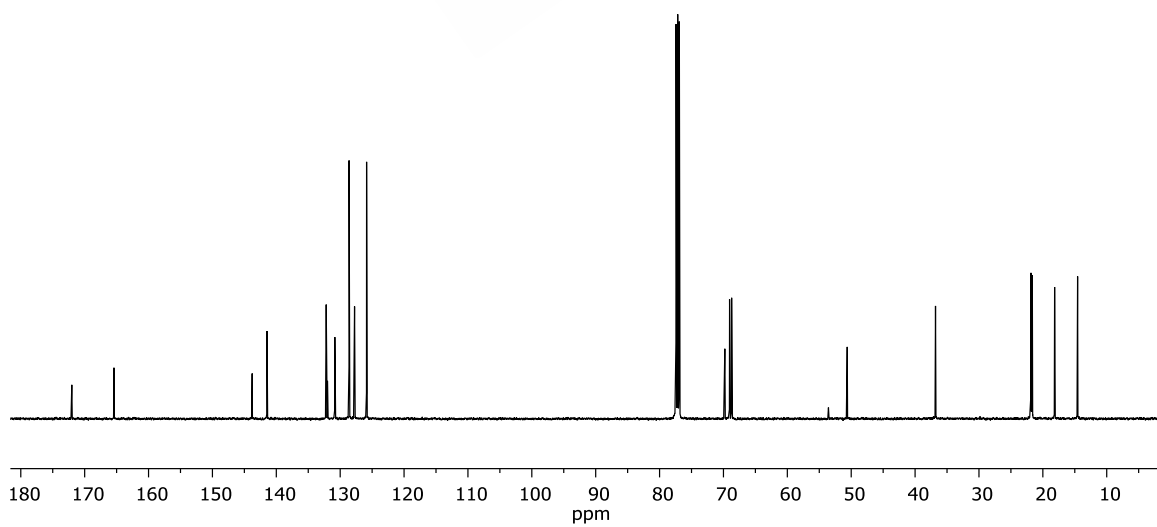
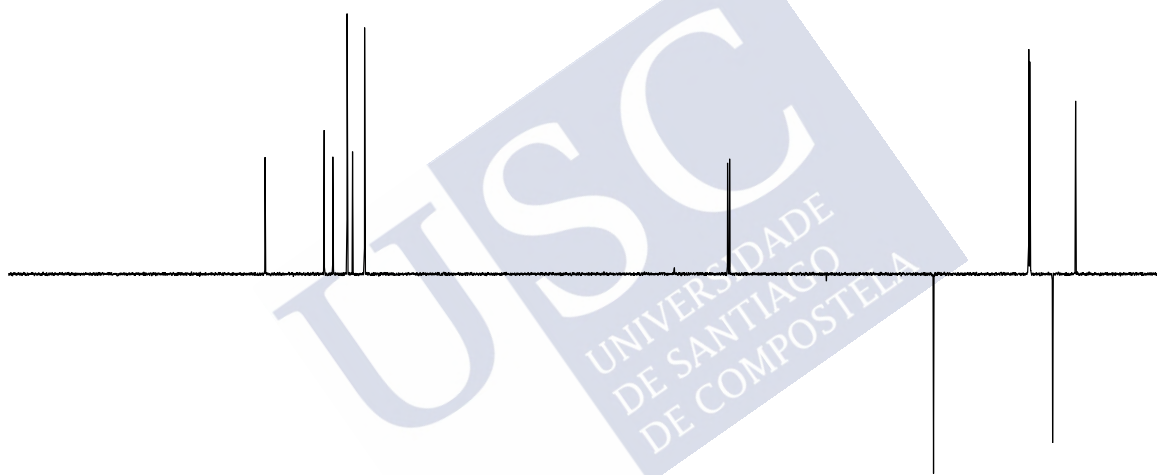
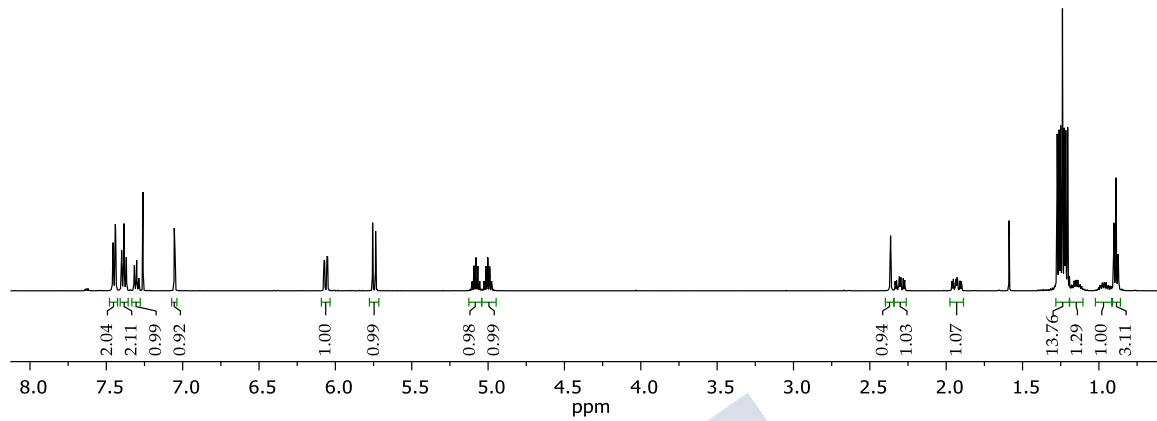
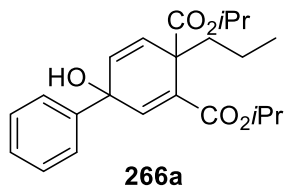
**272a**

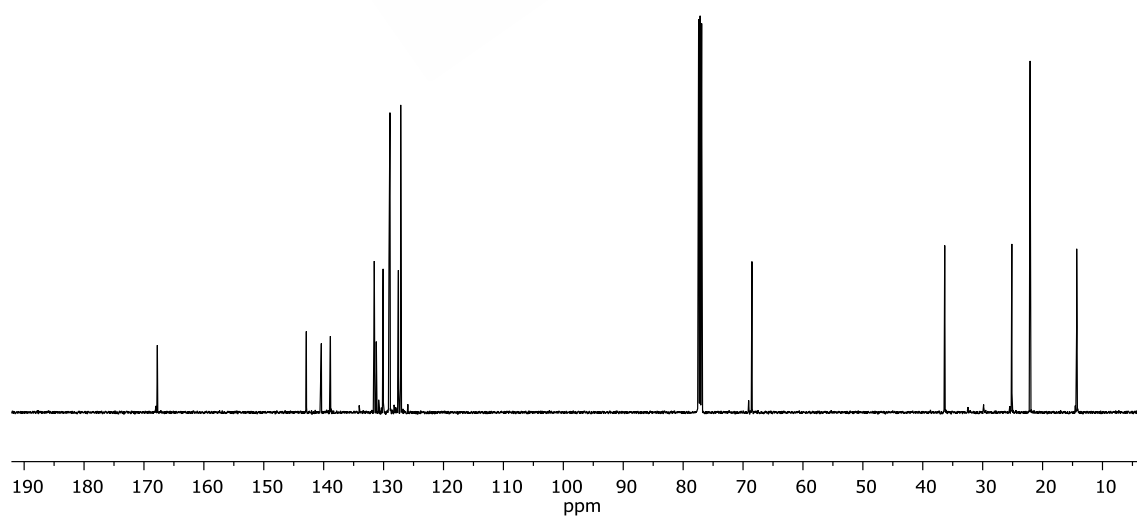
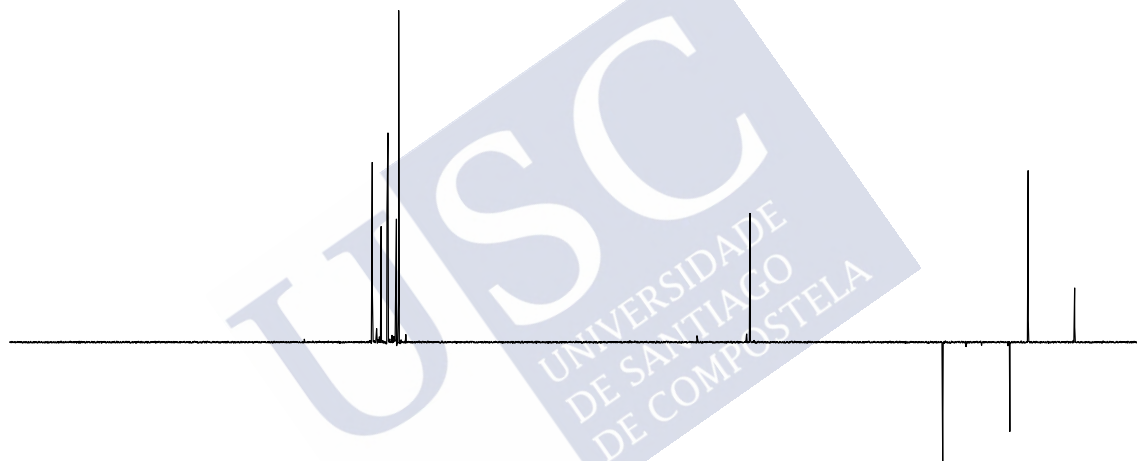
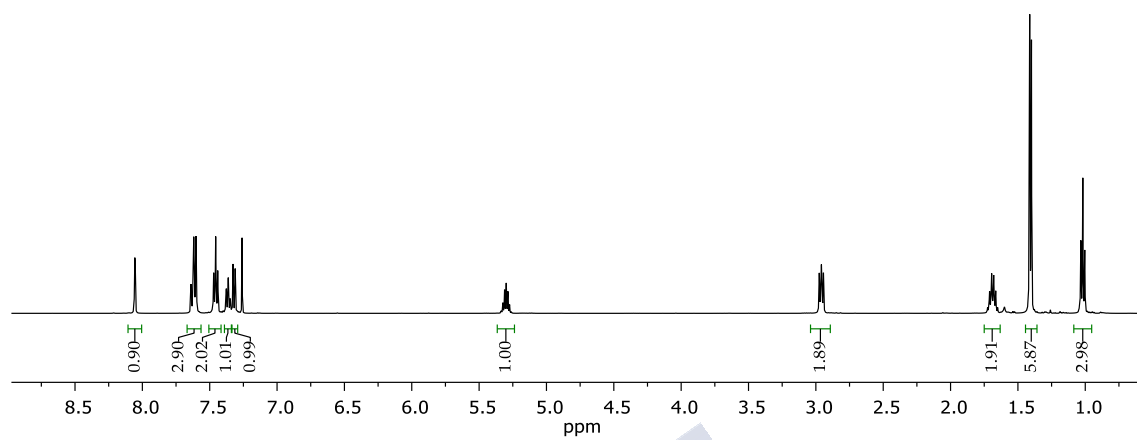
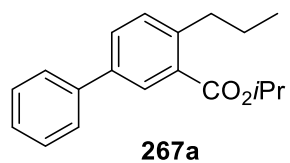


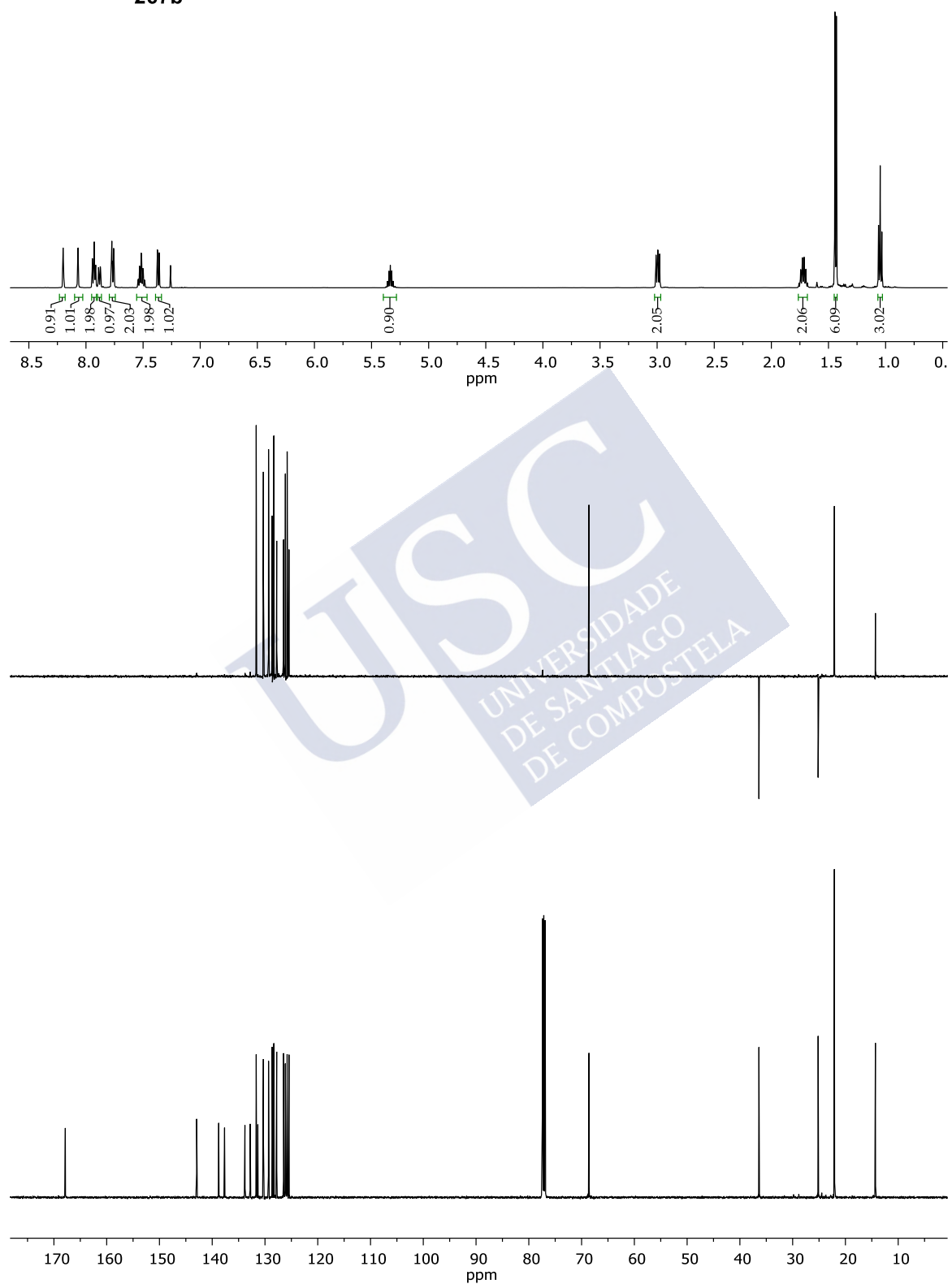
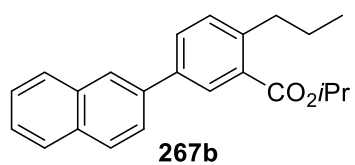


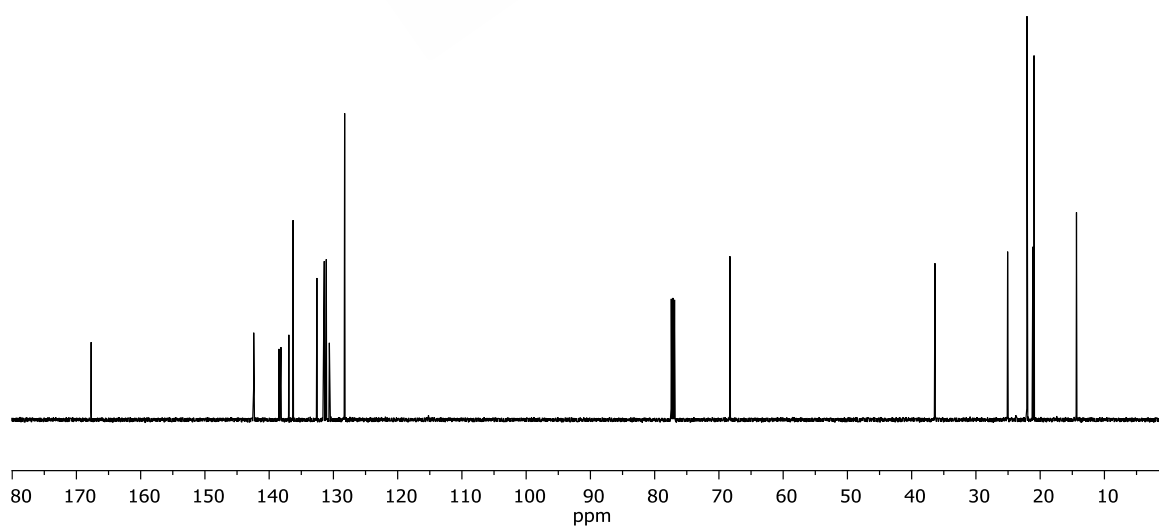
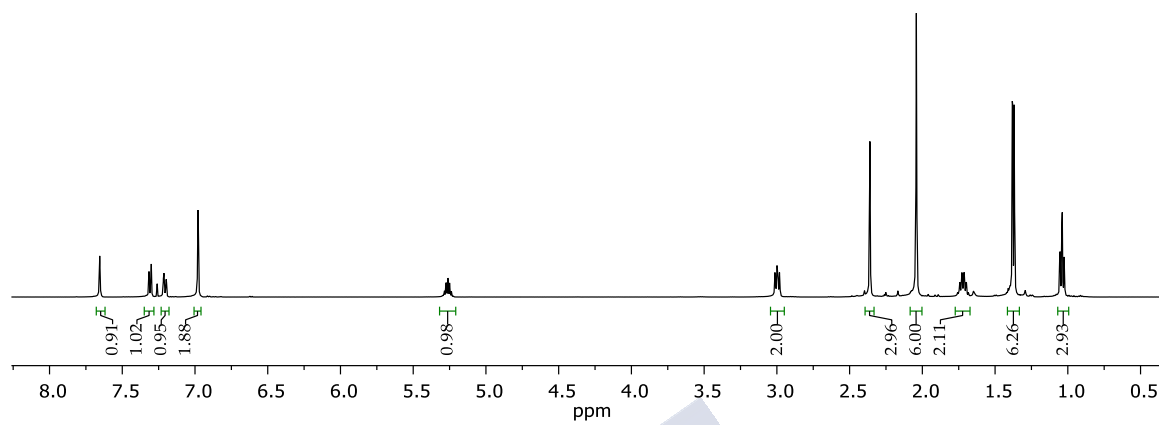
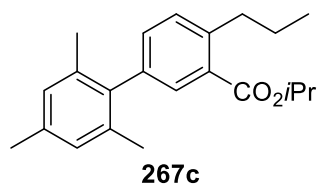
272b

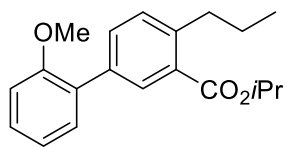




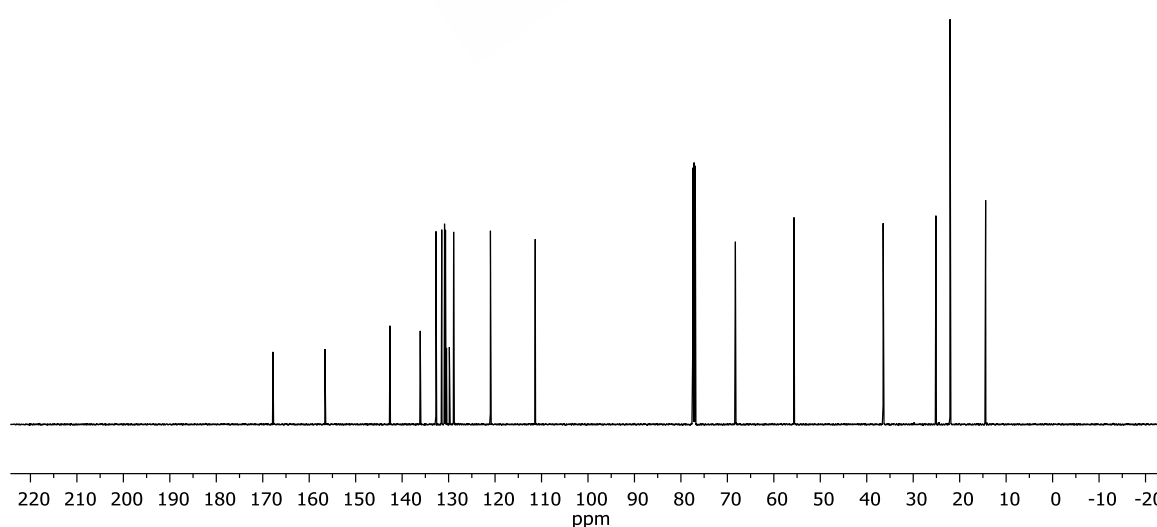
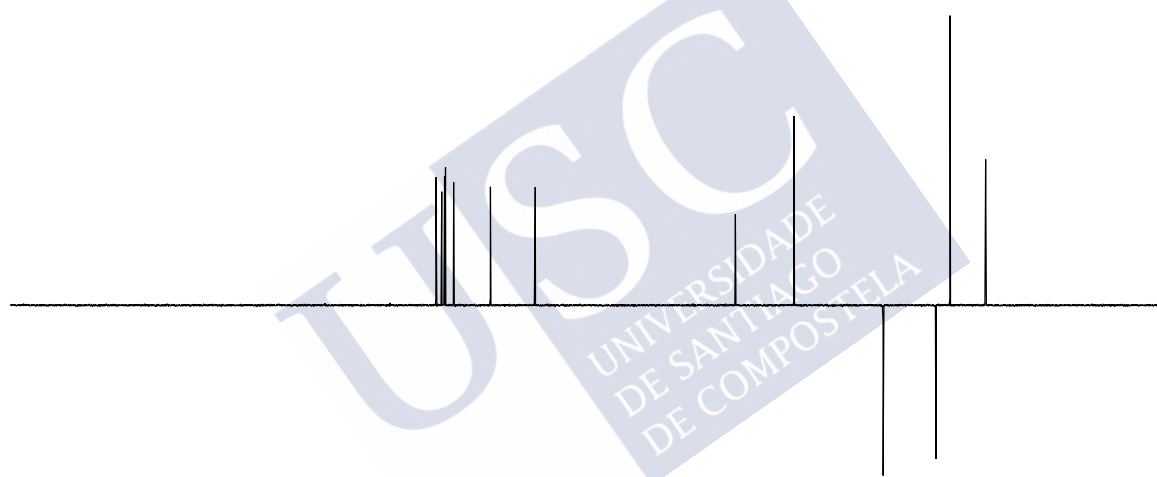
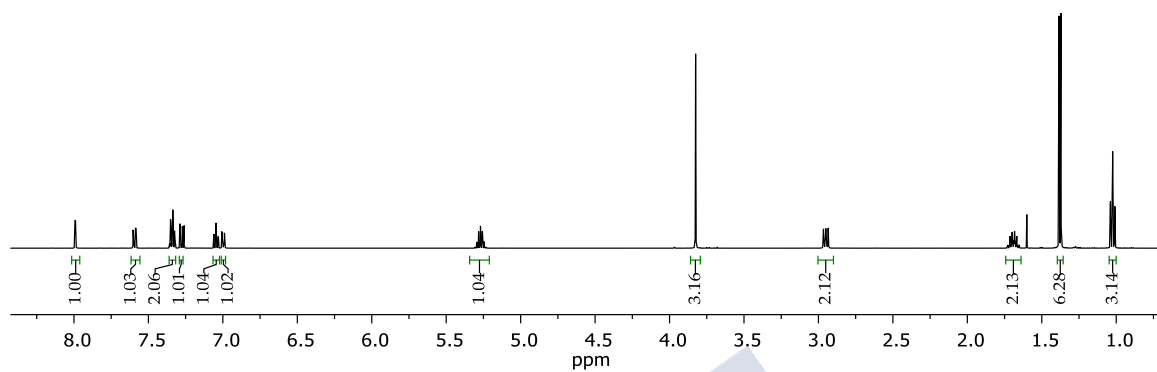


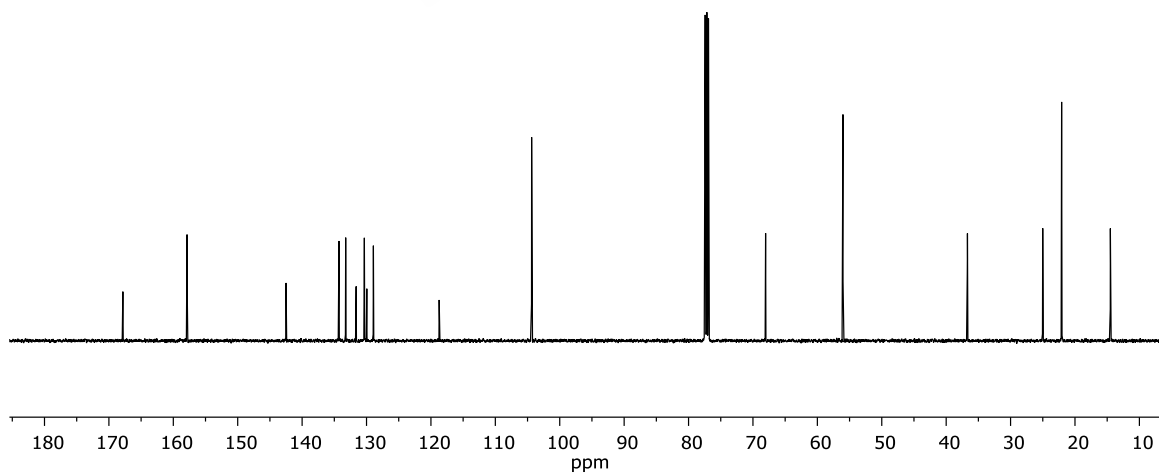
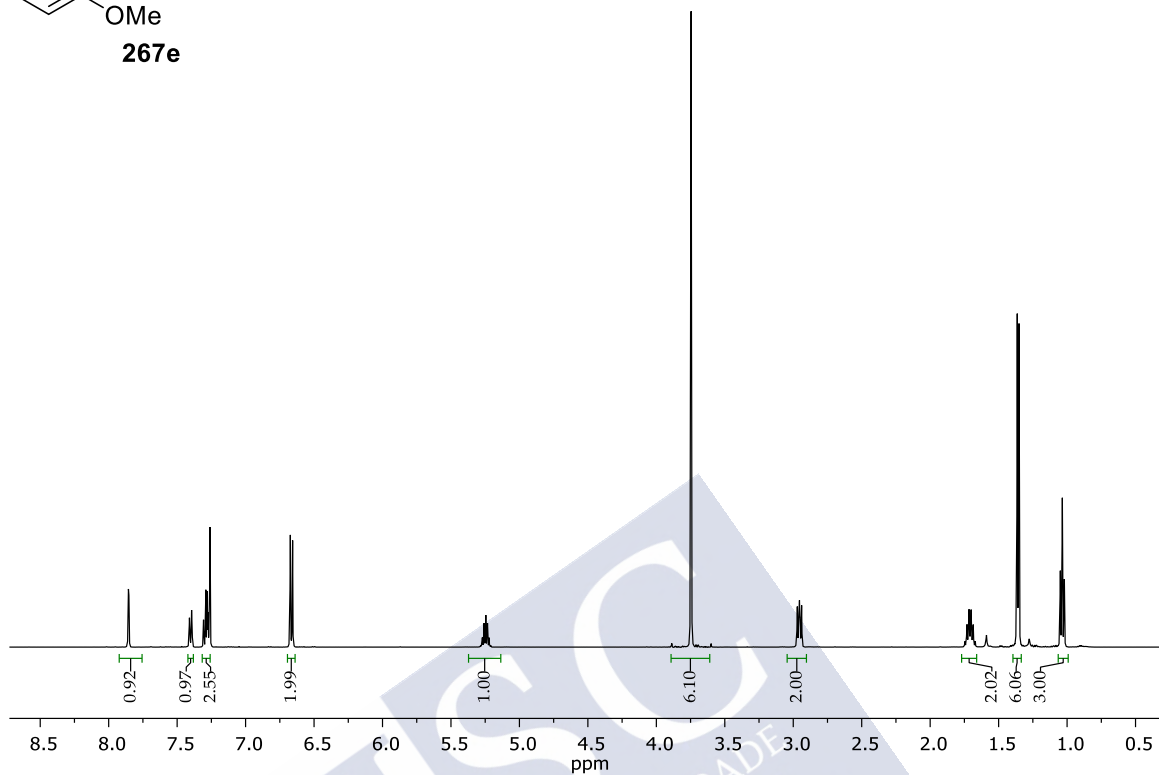
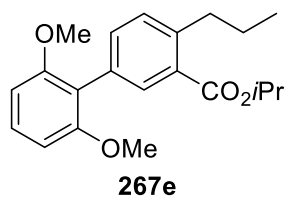


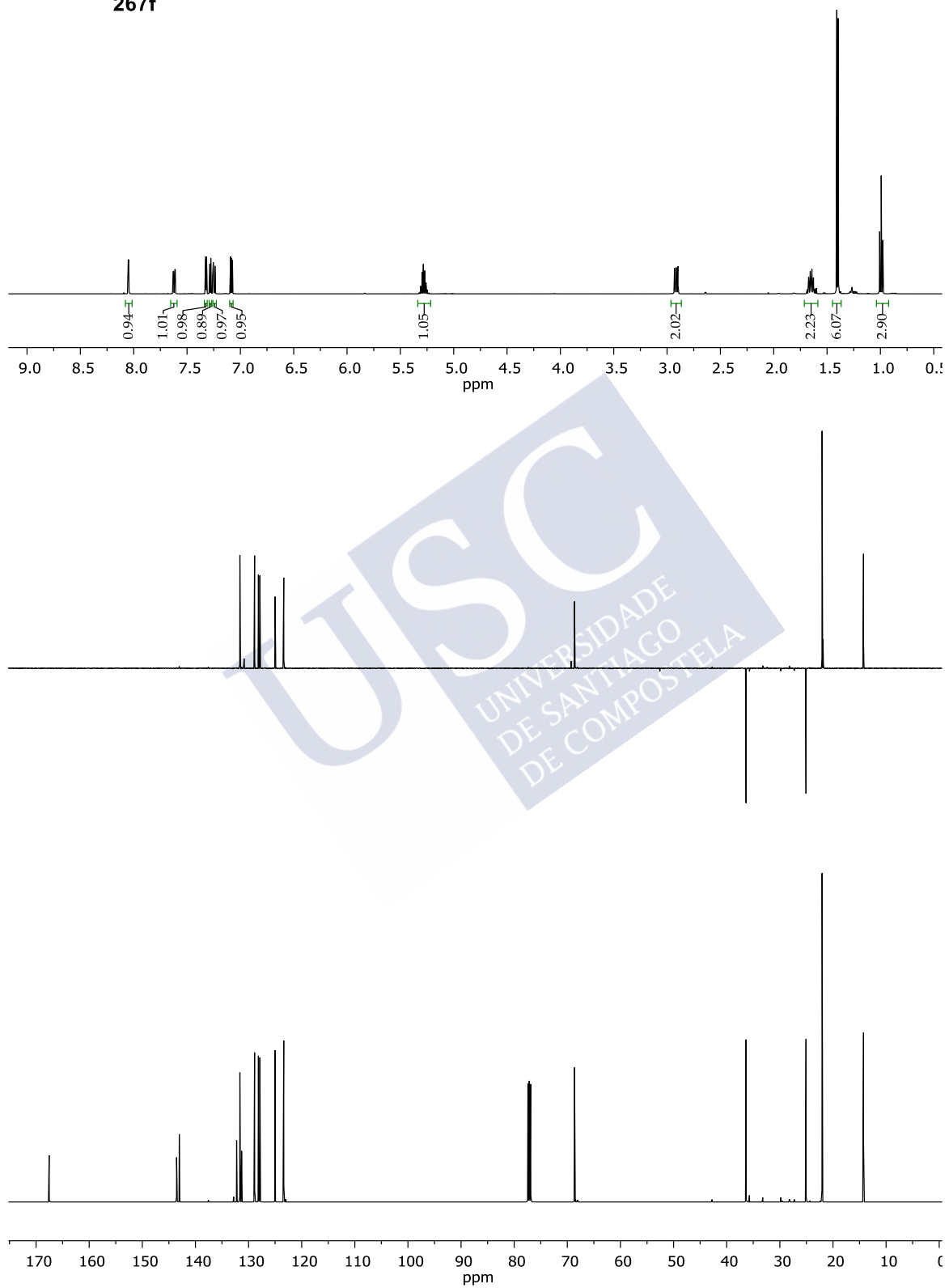
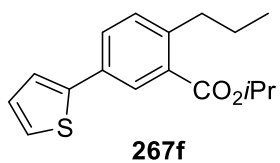


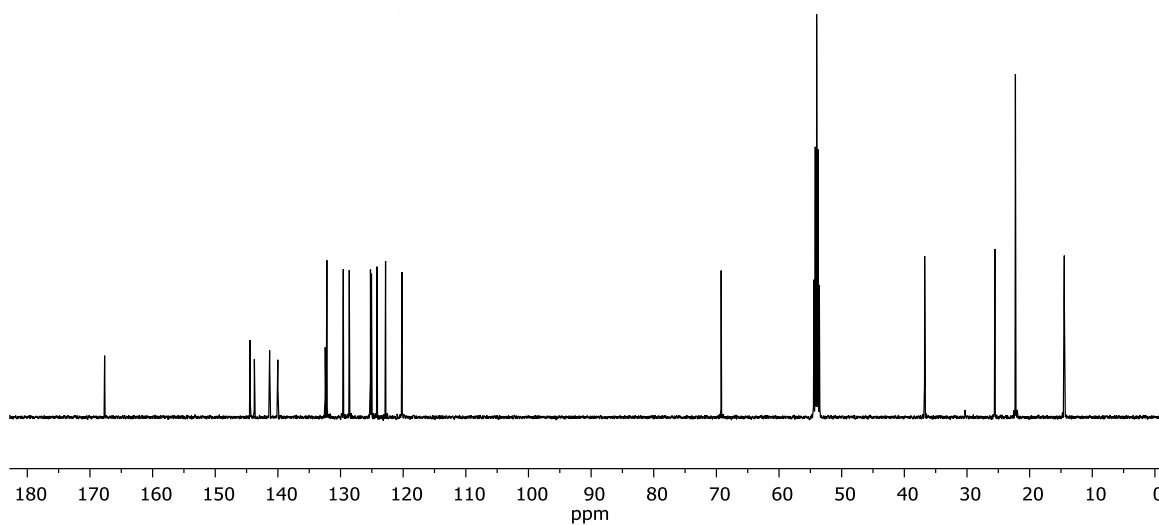
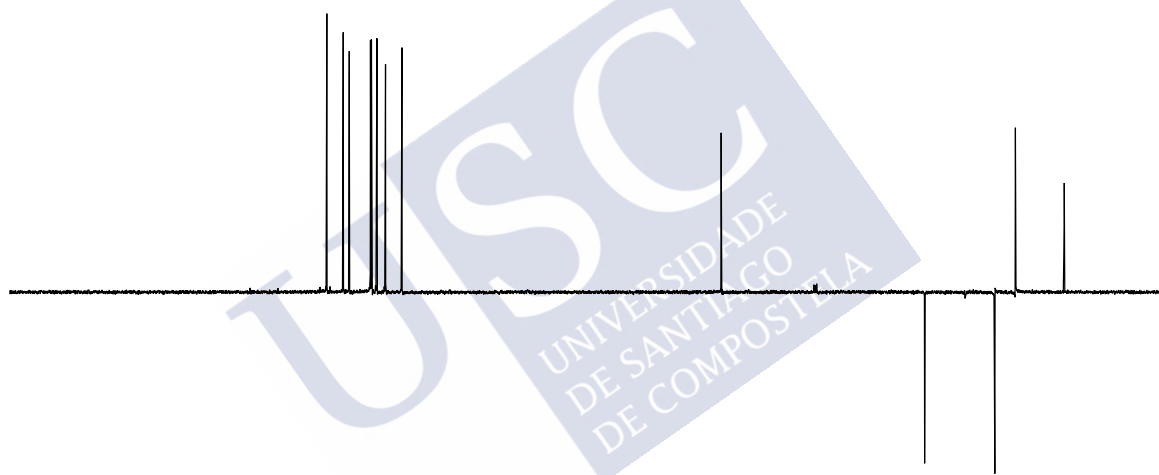
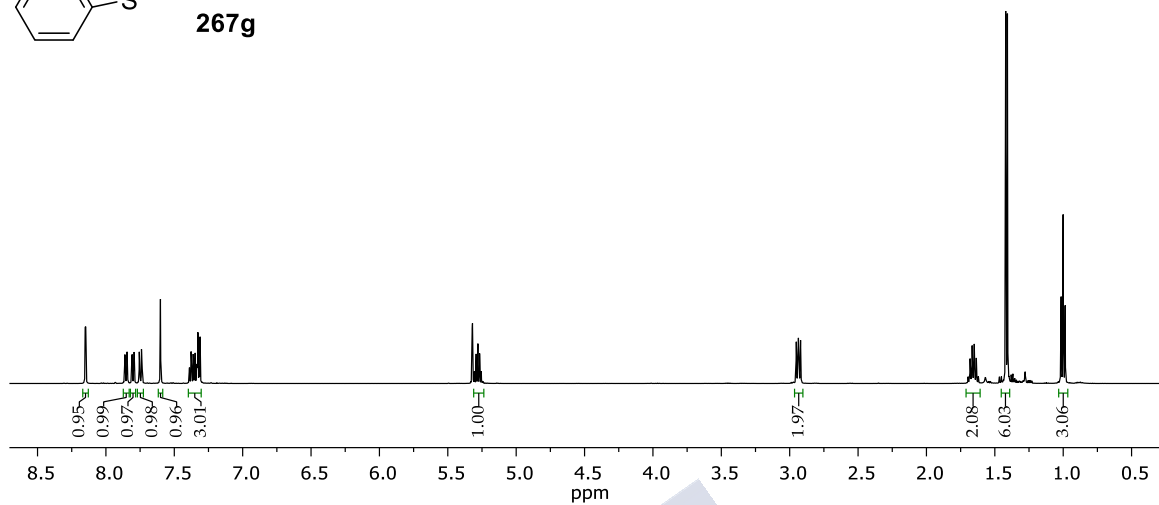
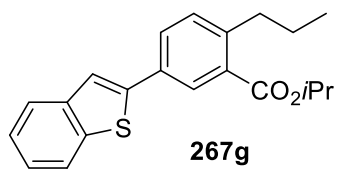


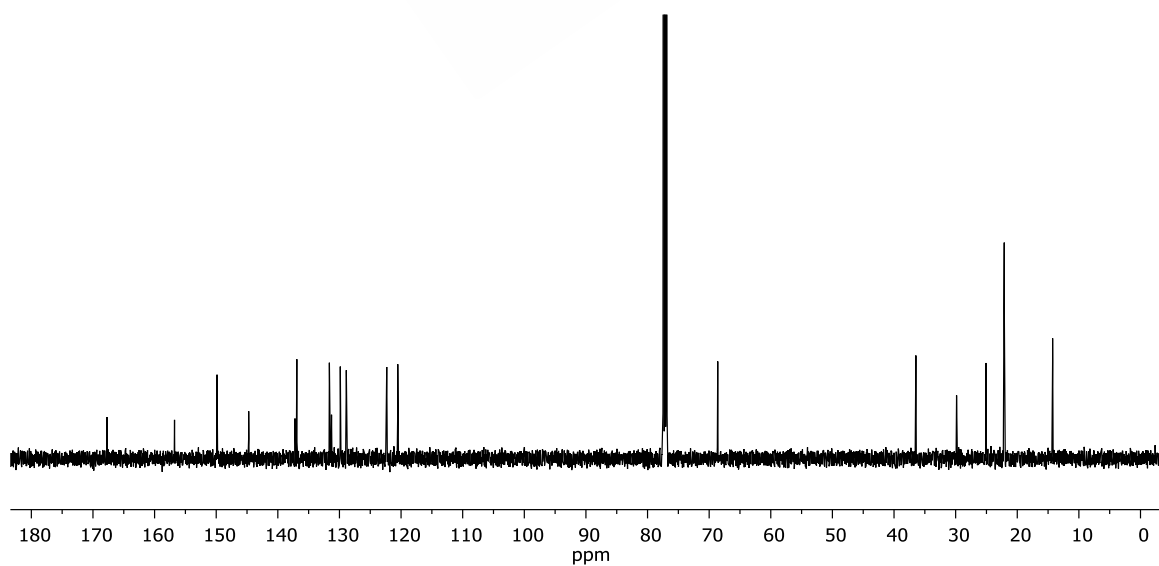
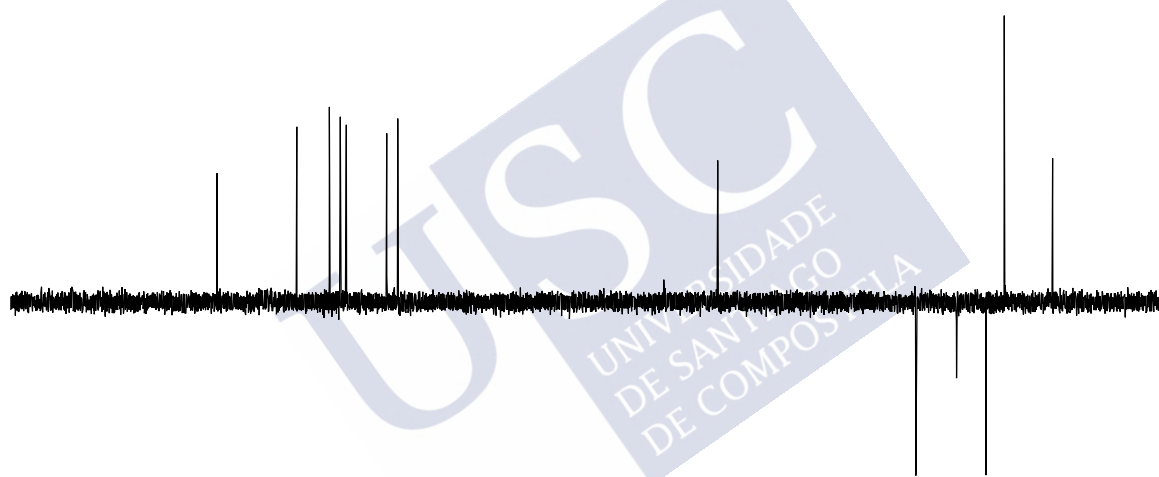
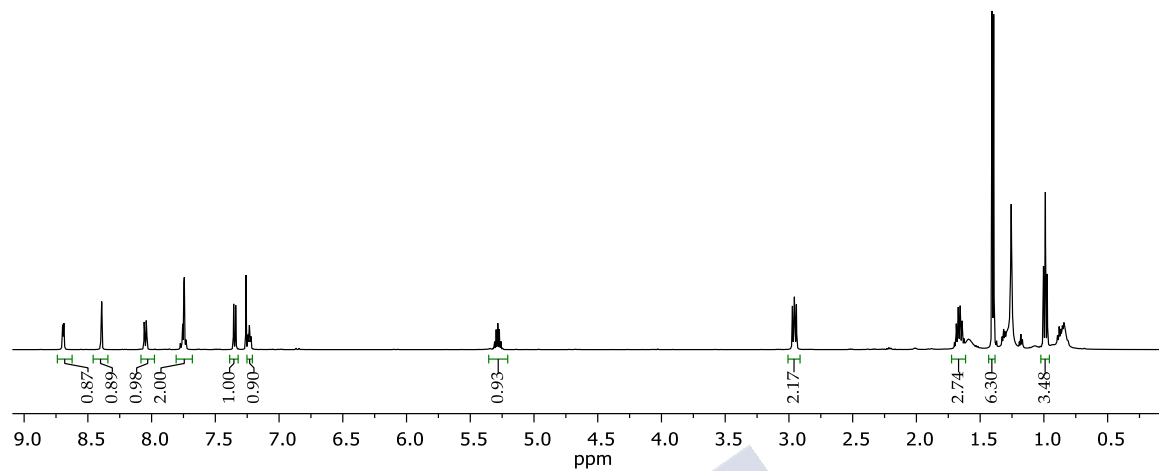
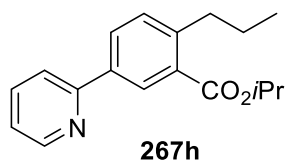
267d

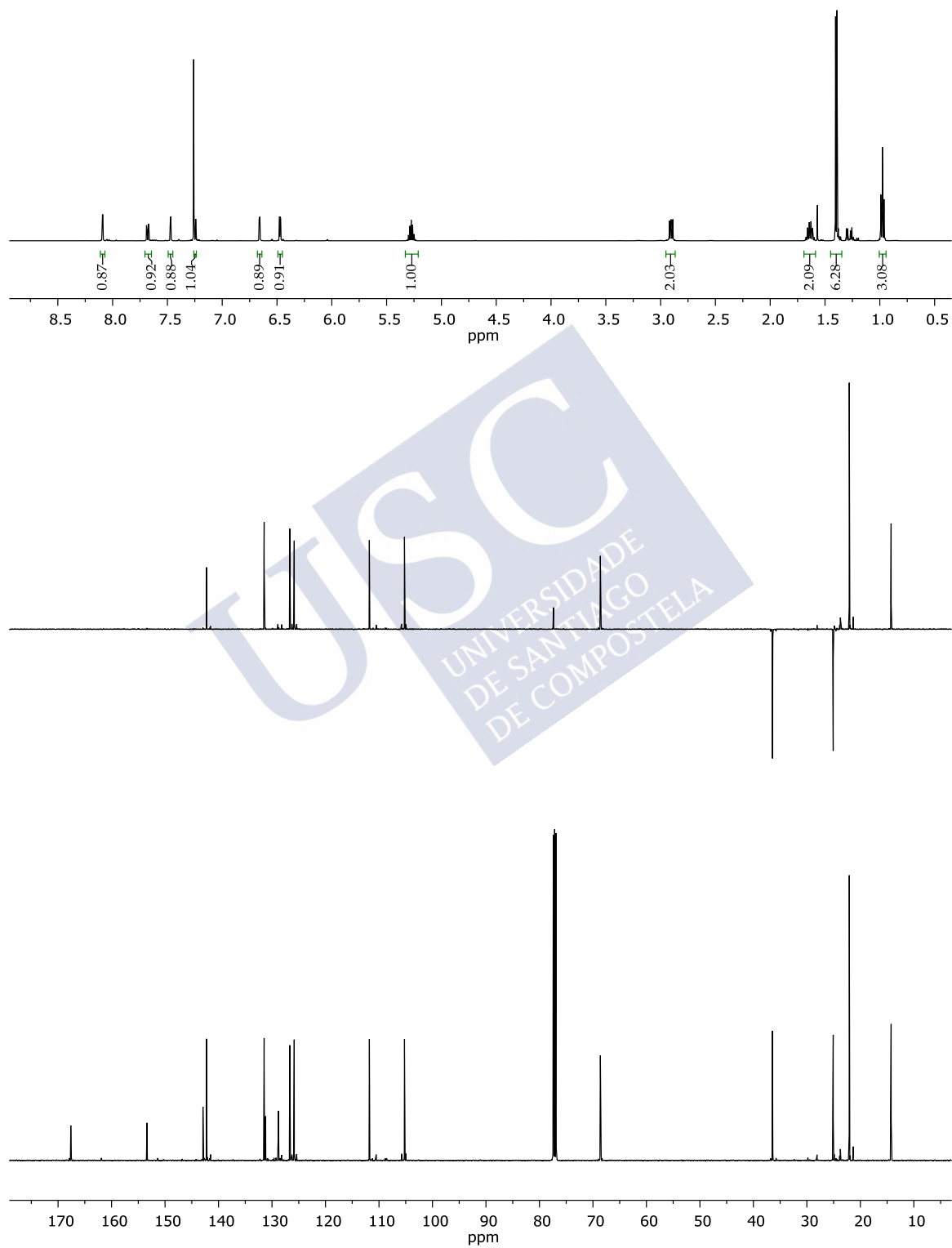
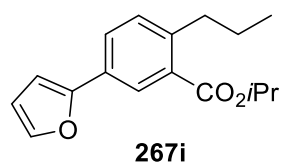


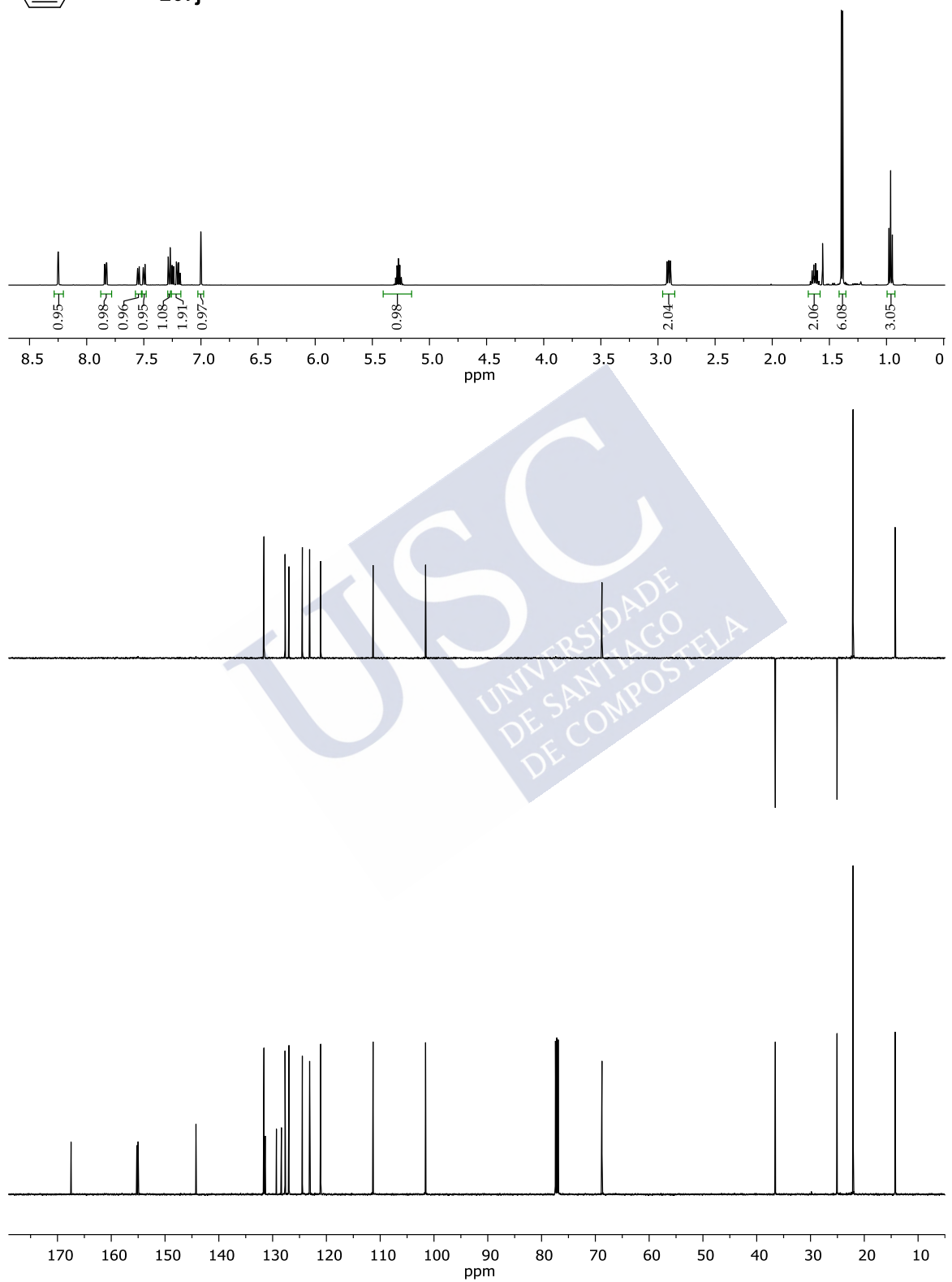
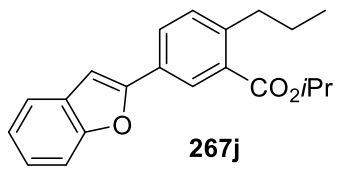


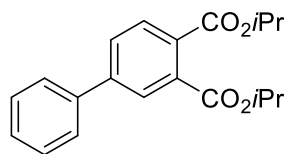




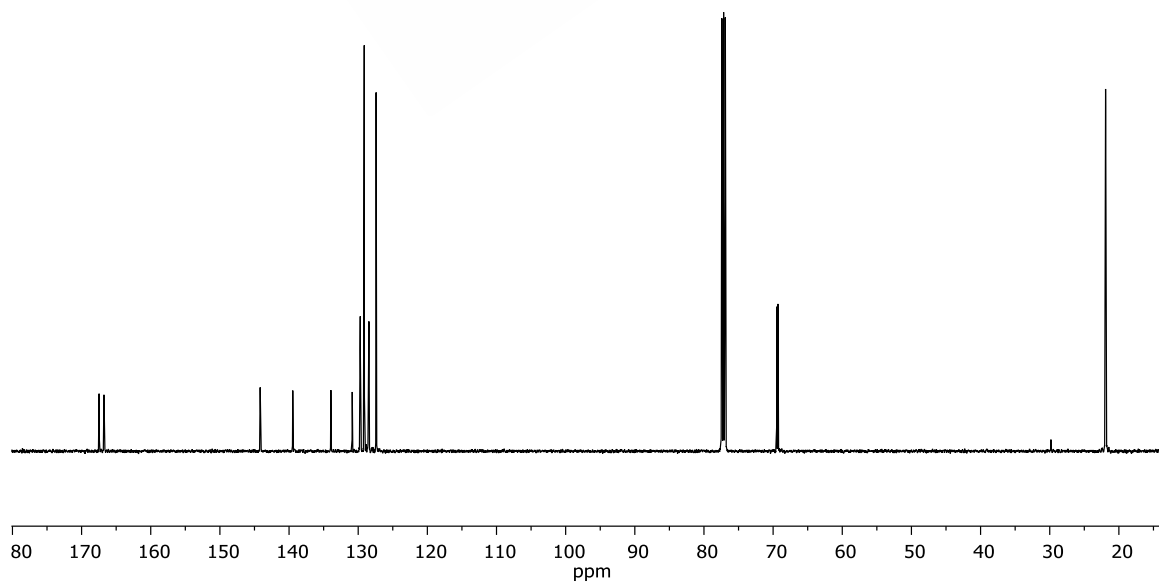
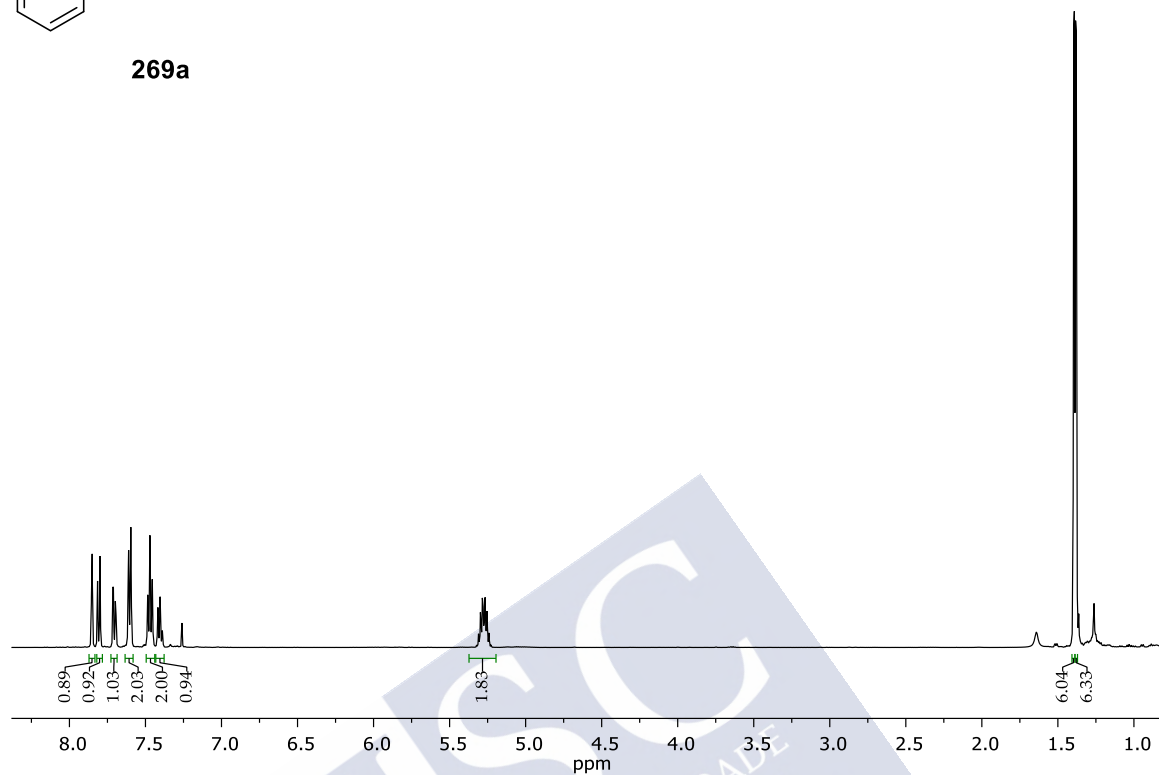


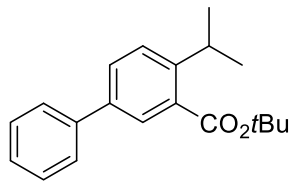




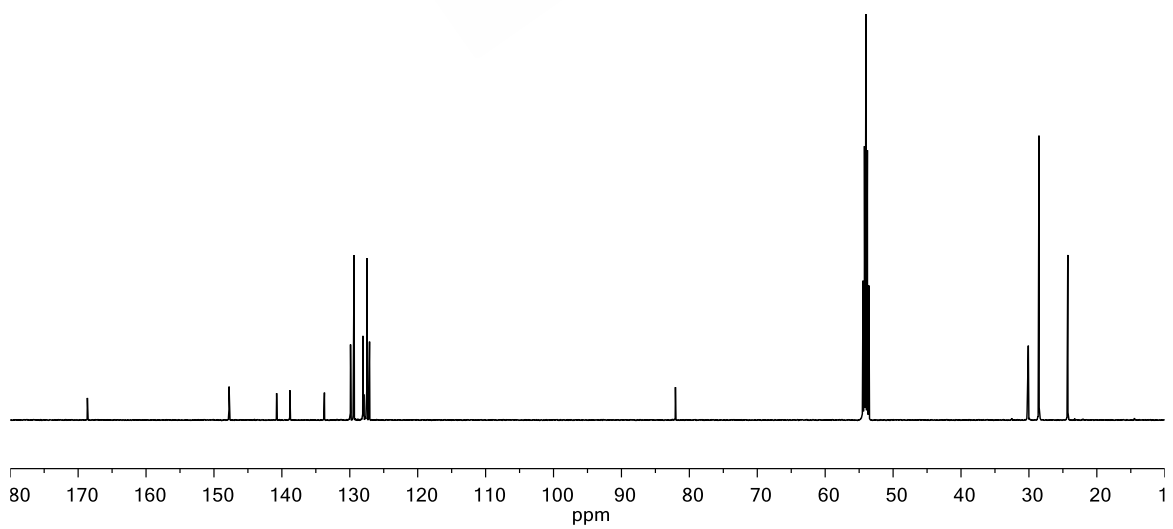
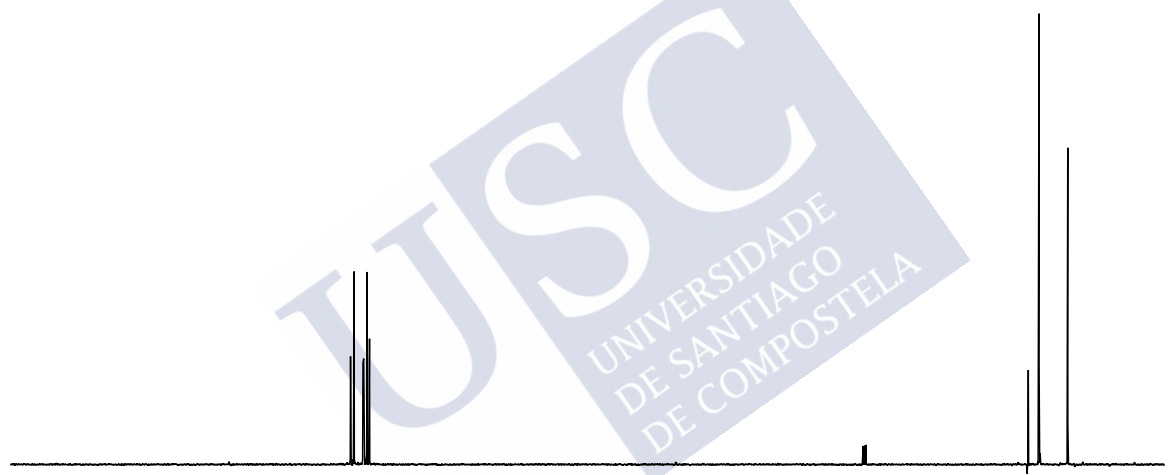
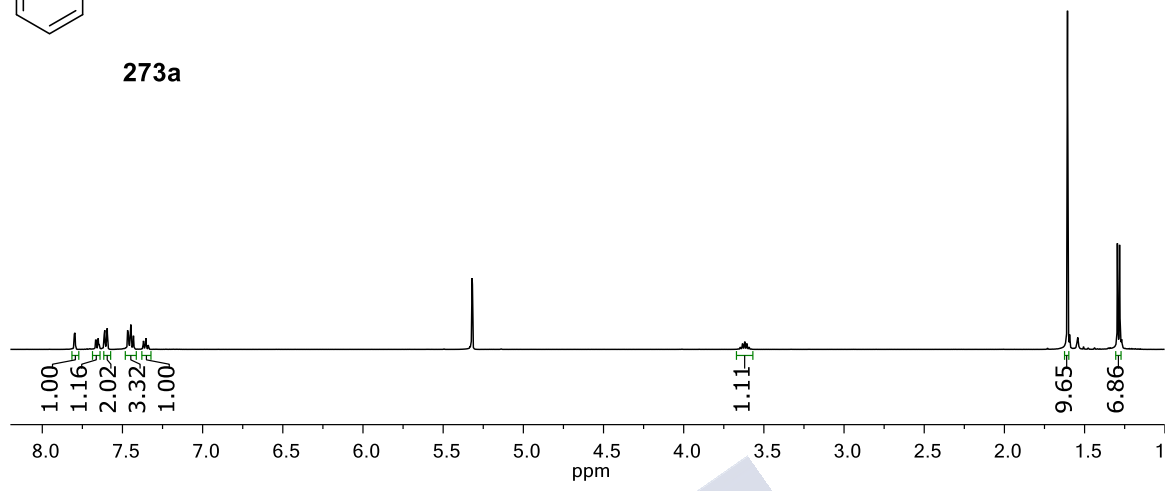


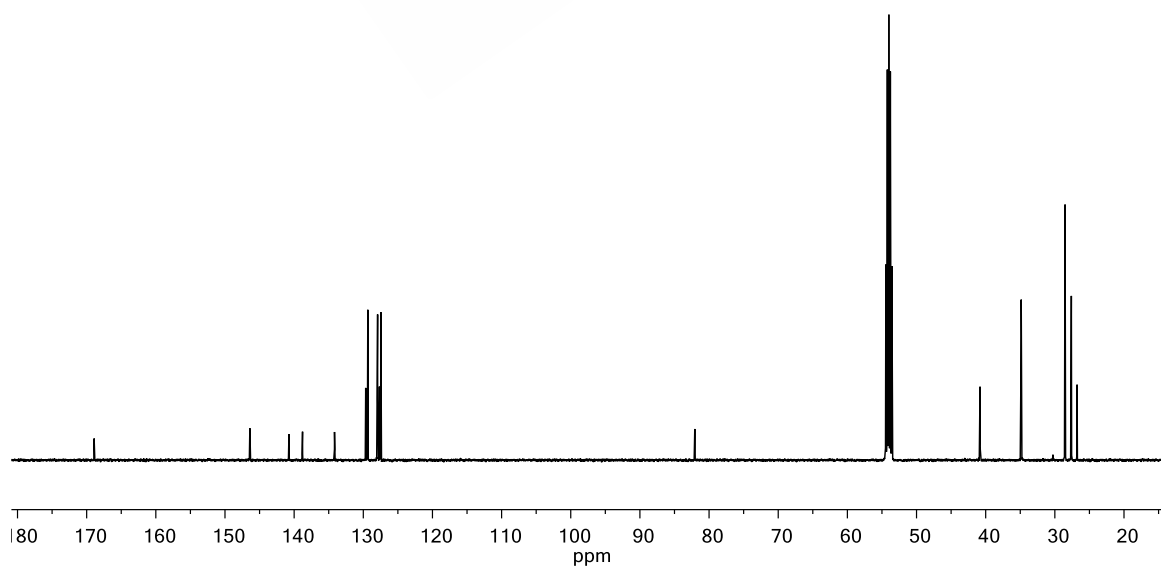
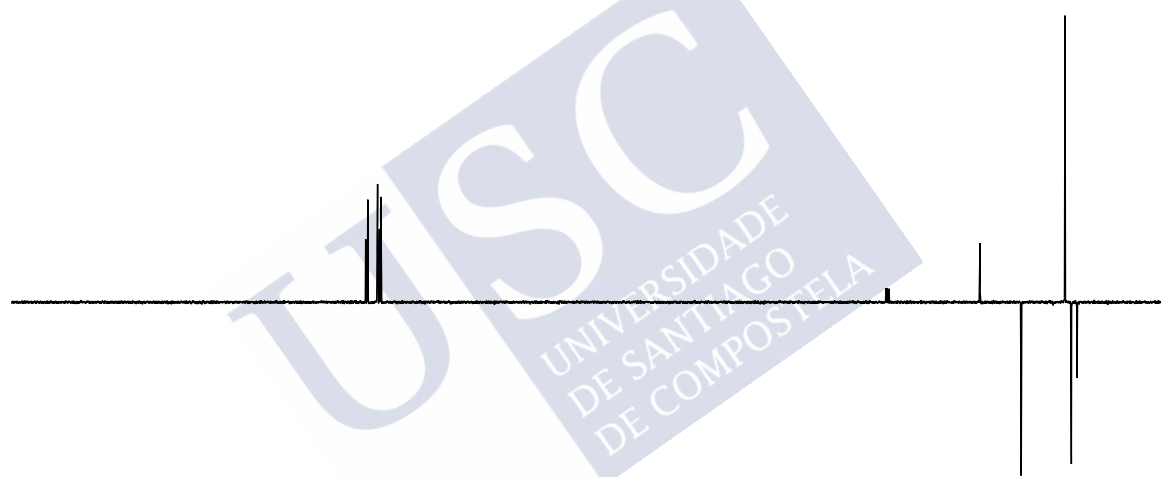
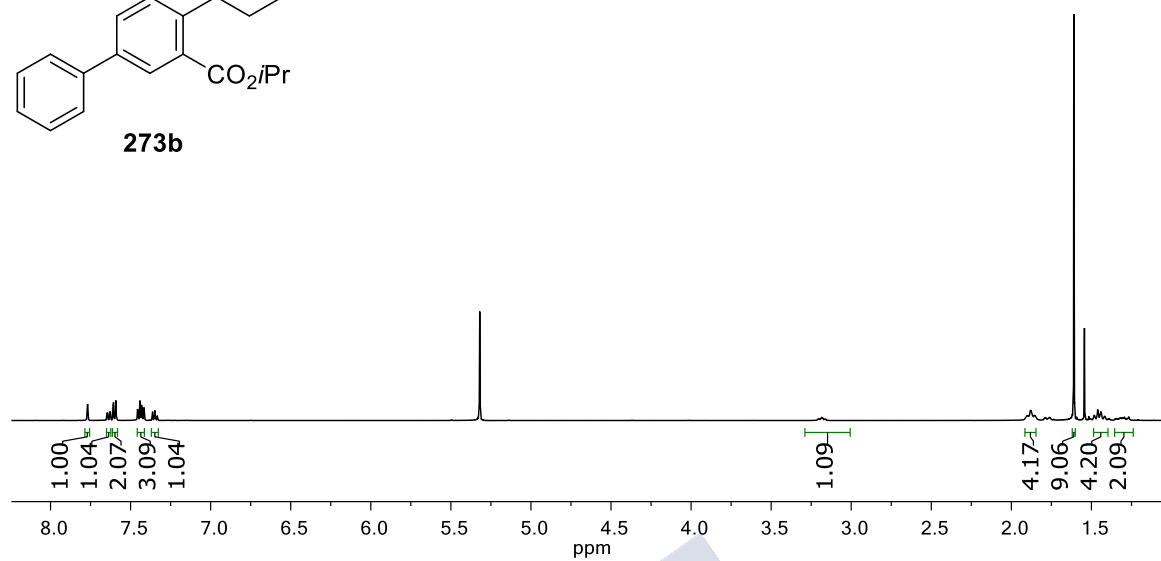
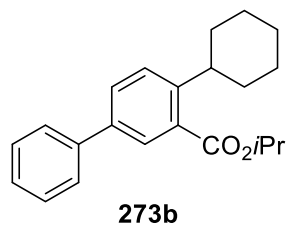
269a

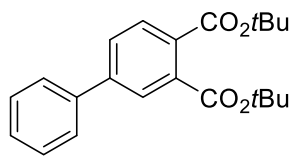




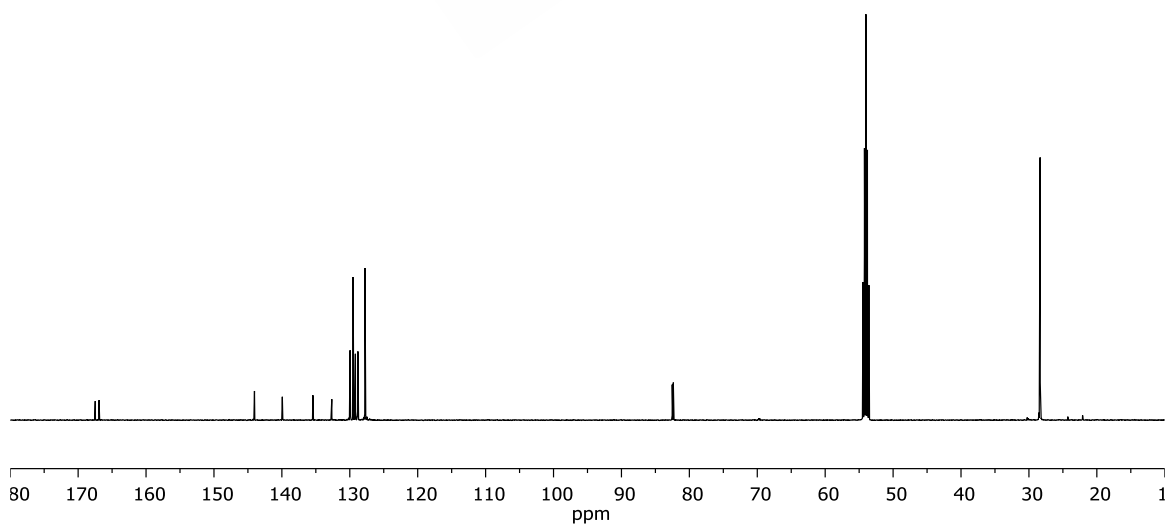
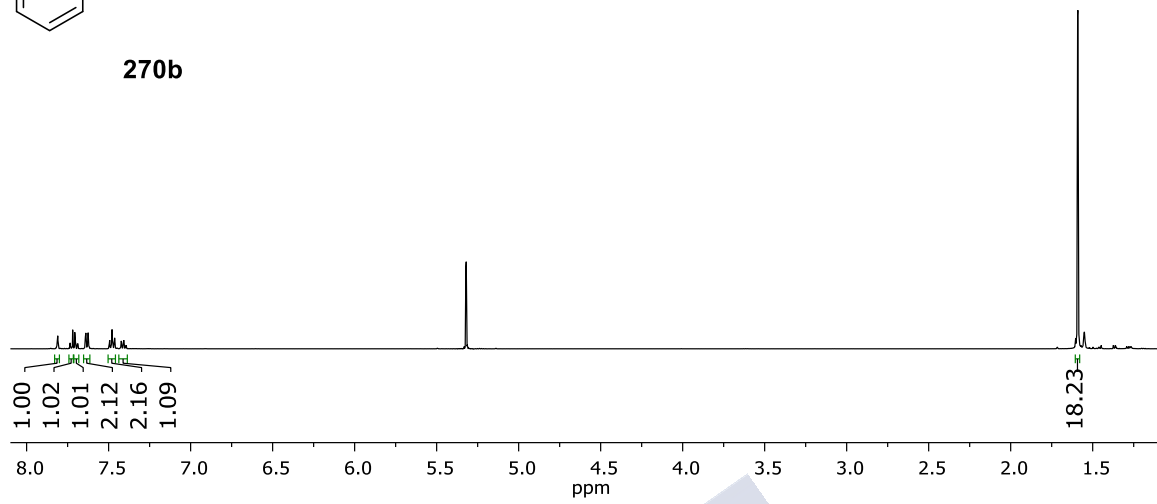
273a

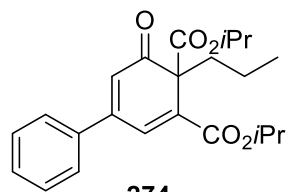




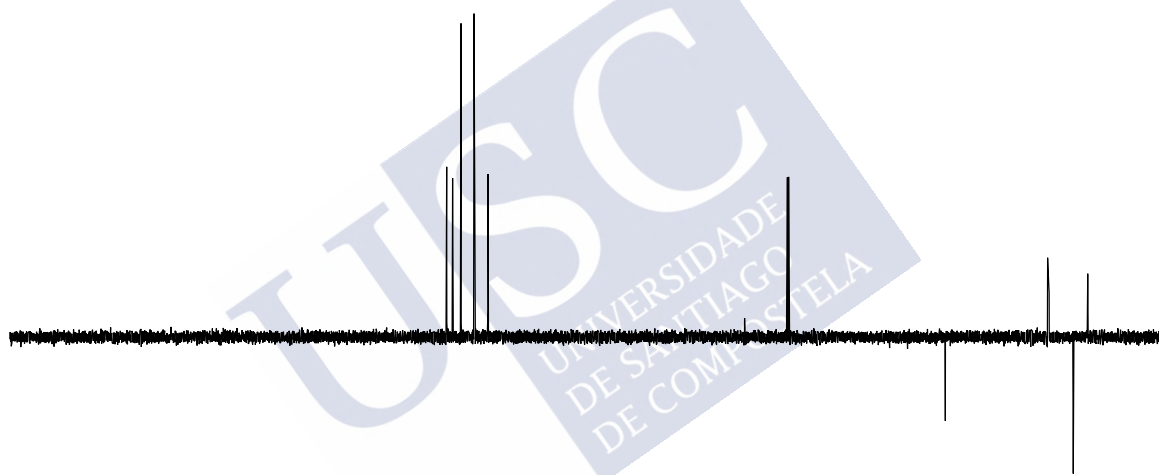
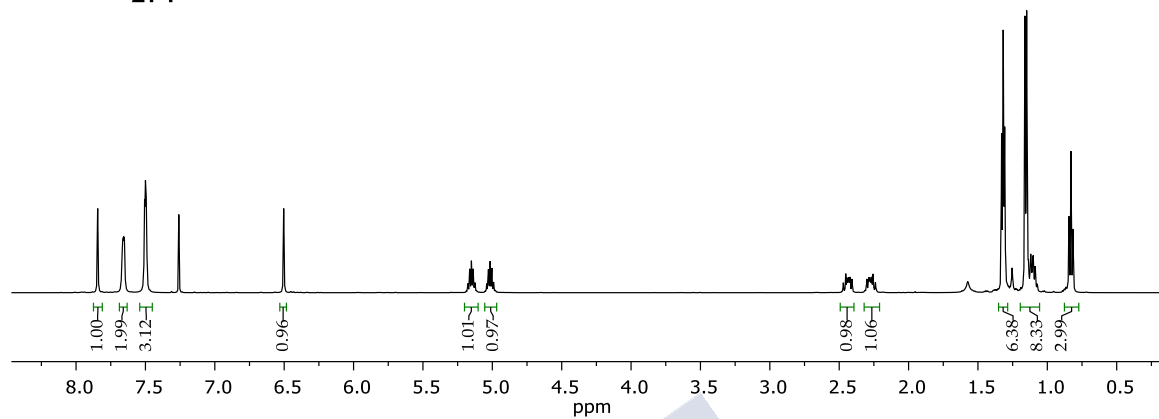


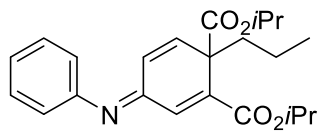
270b



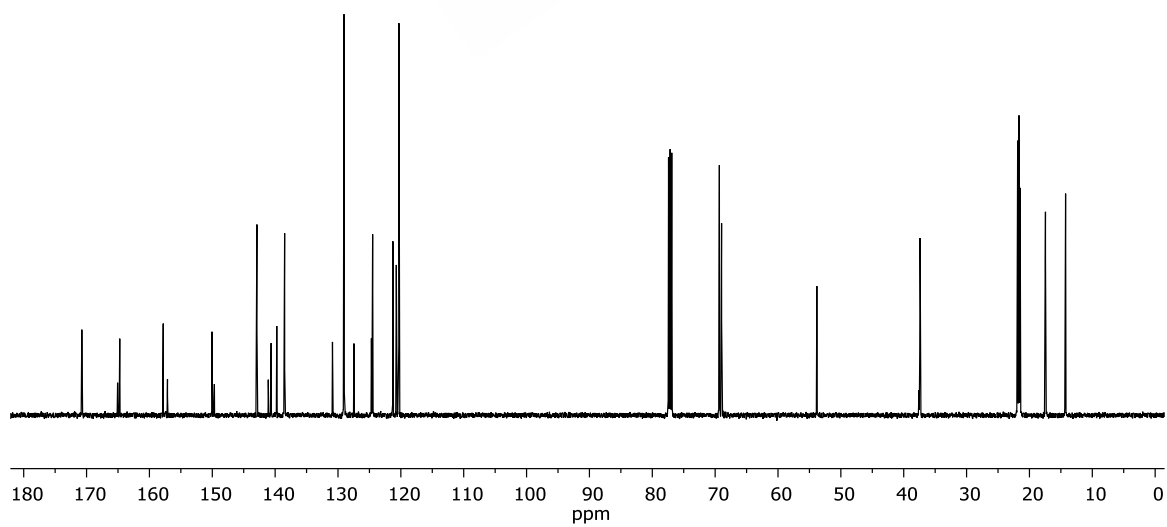
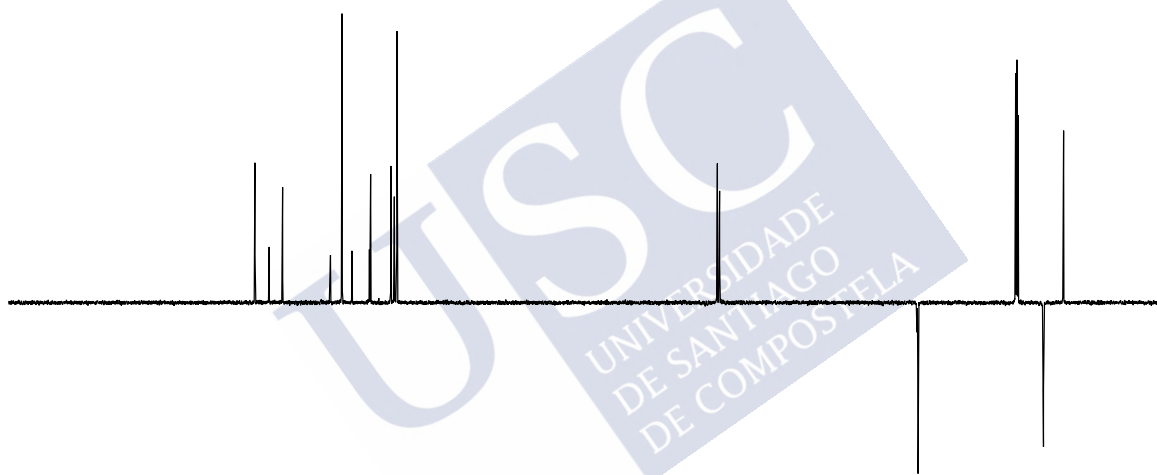
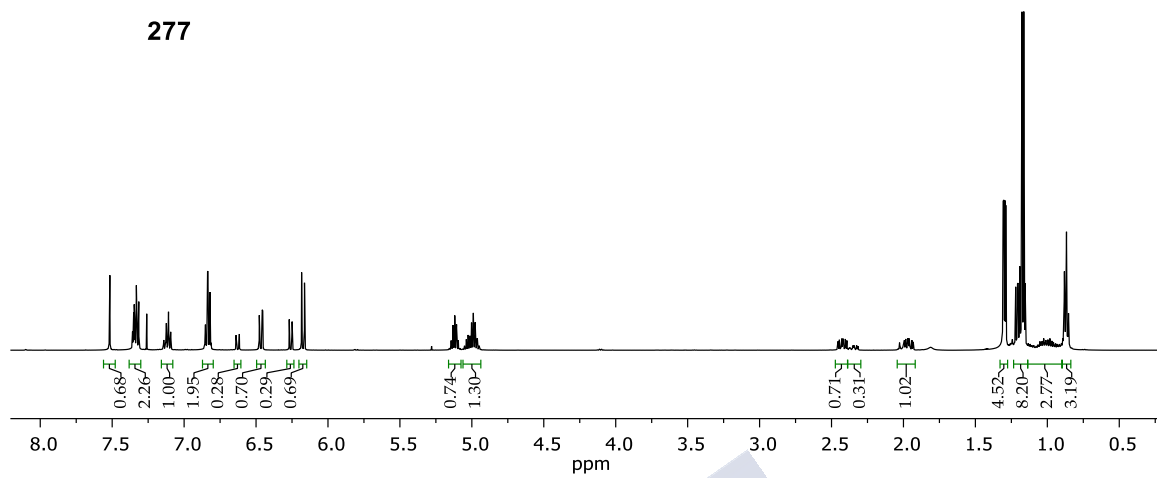


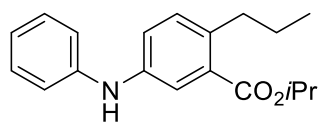
274



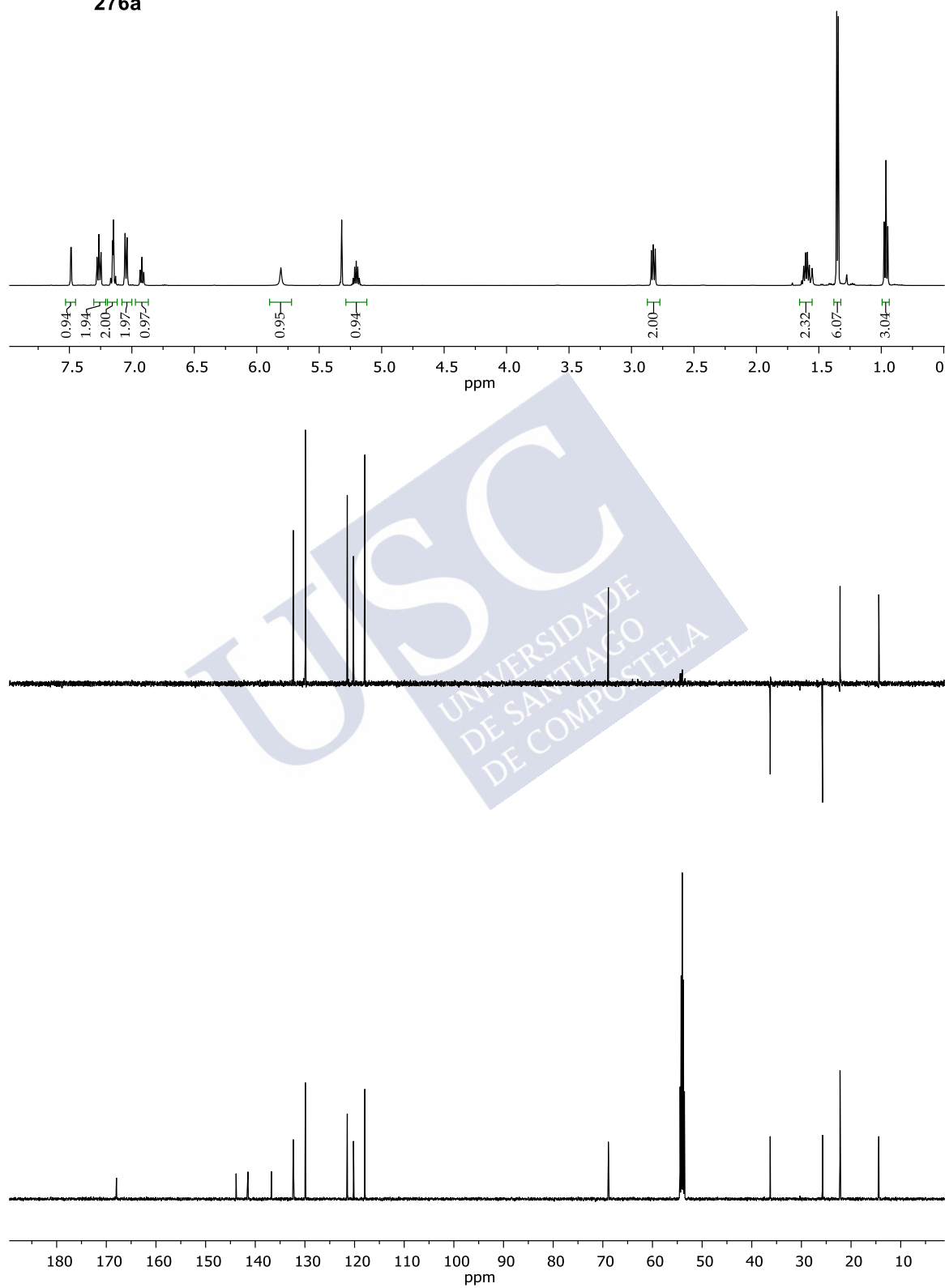


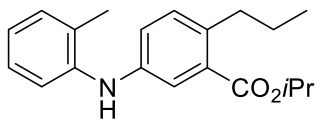
277



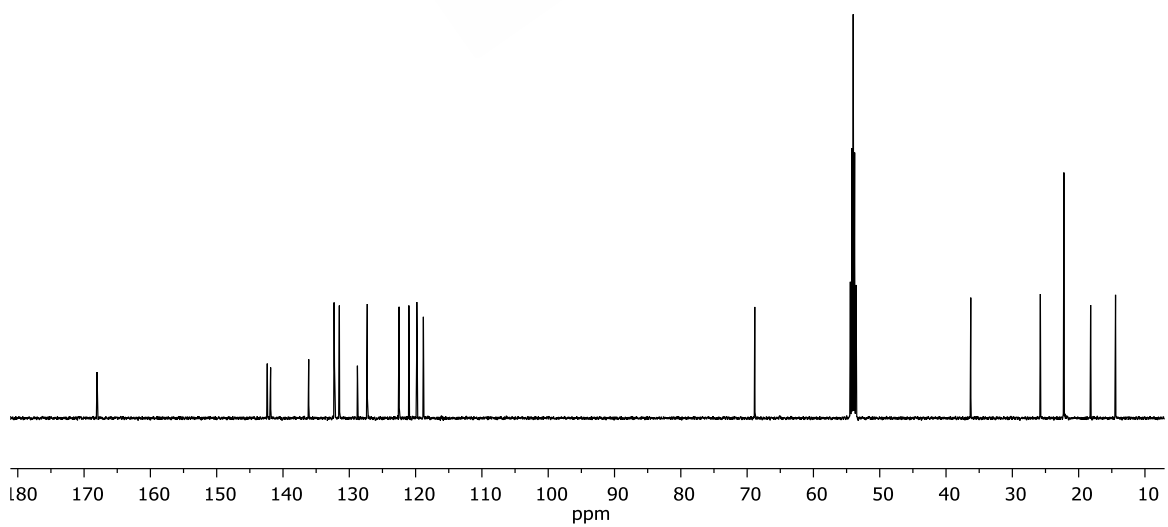
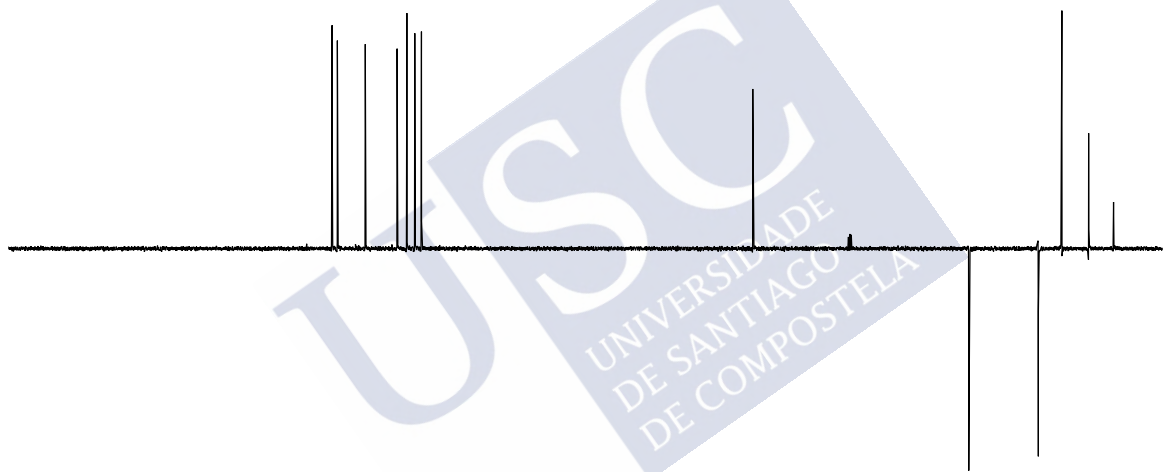
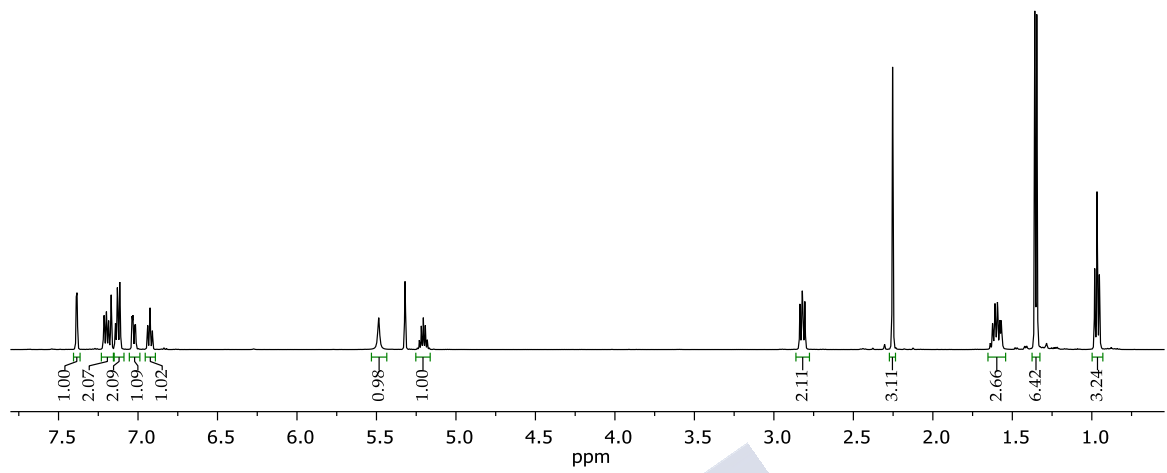


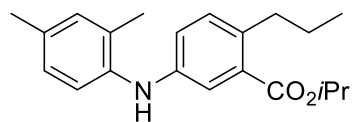
276a



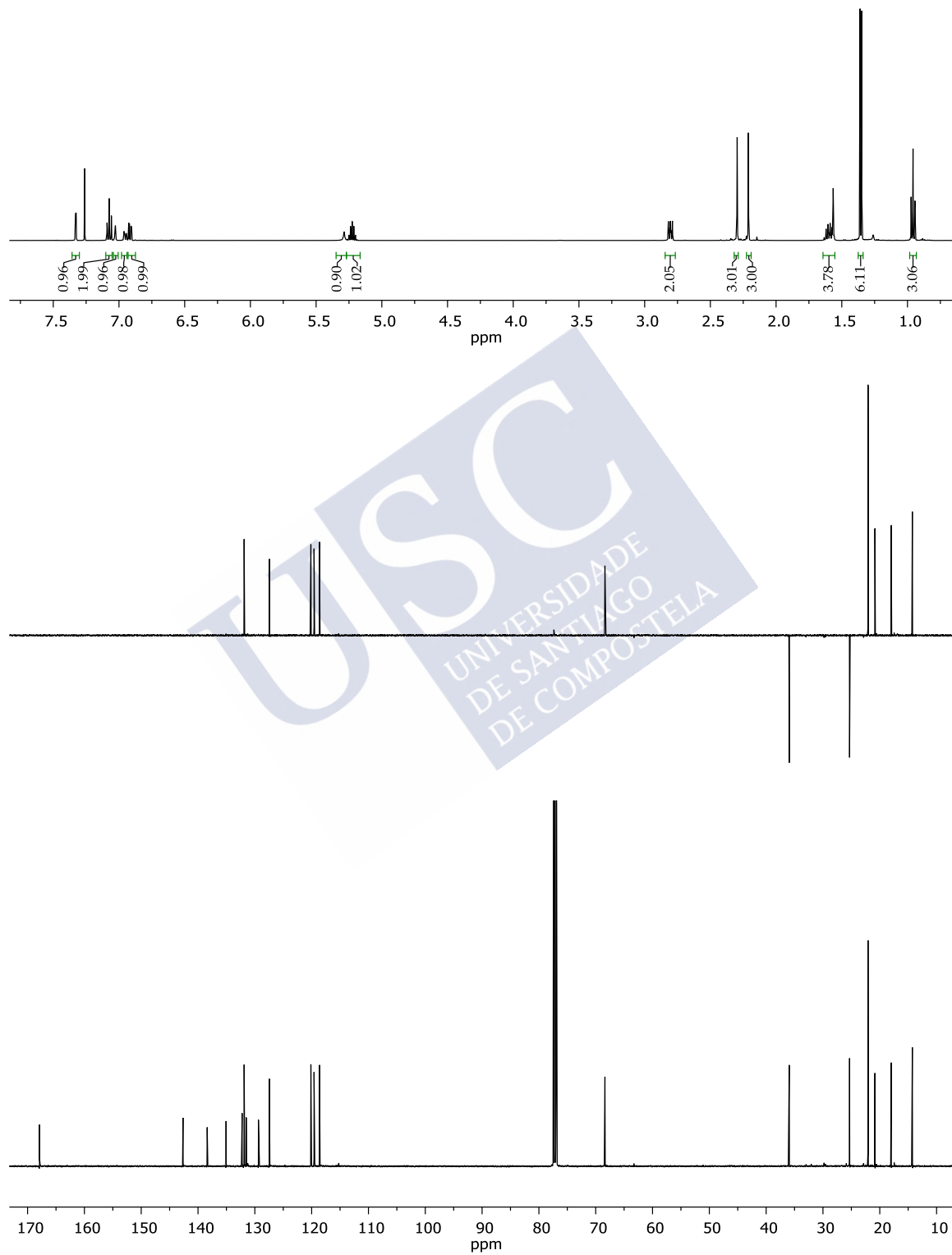


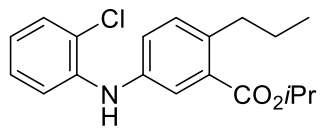
276b



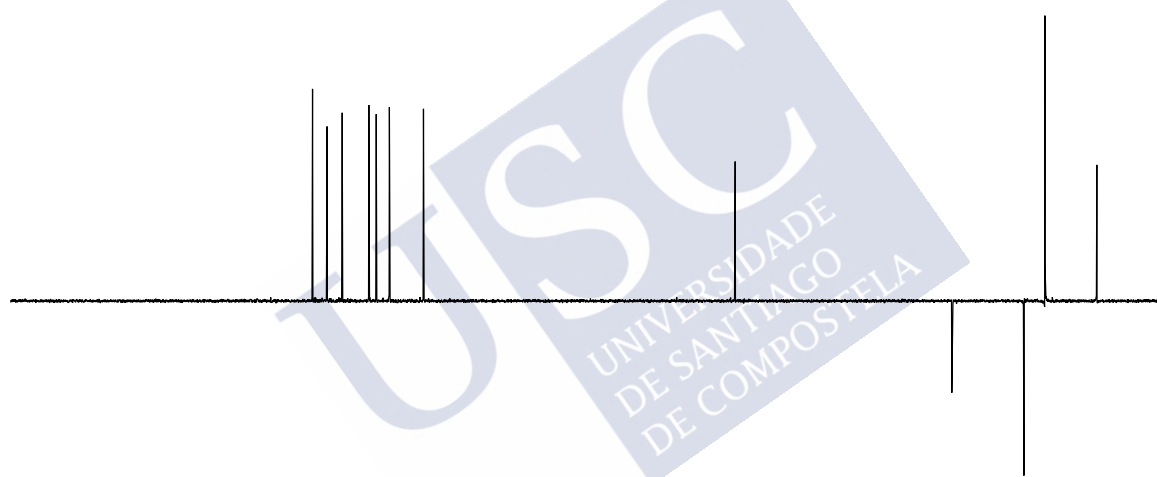
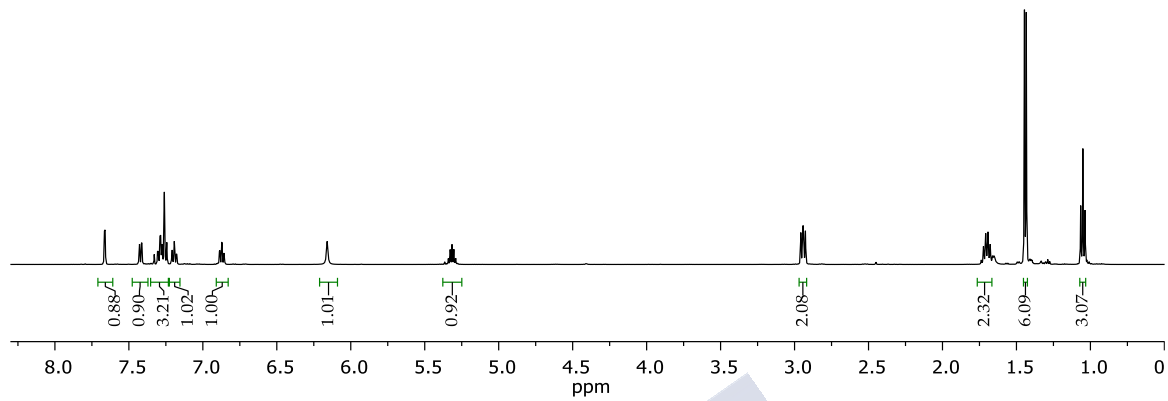


276c



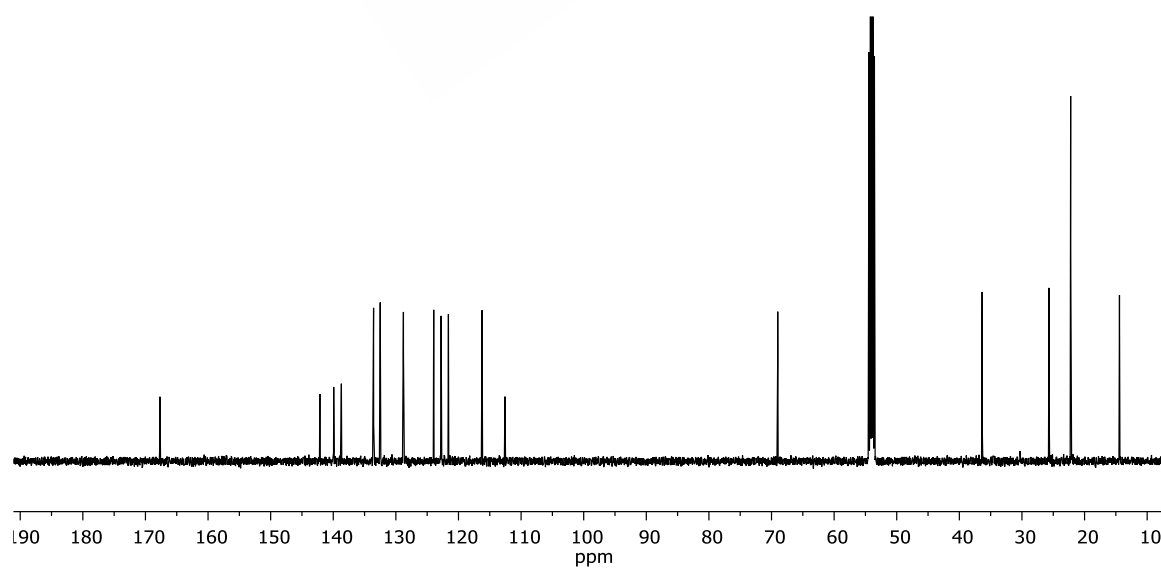
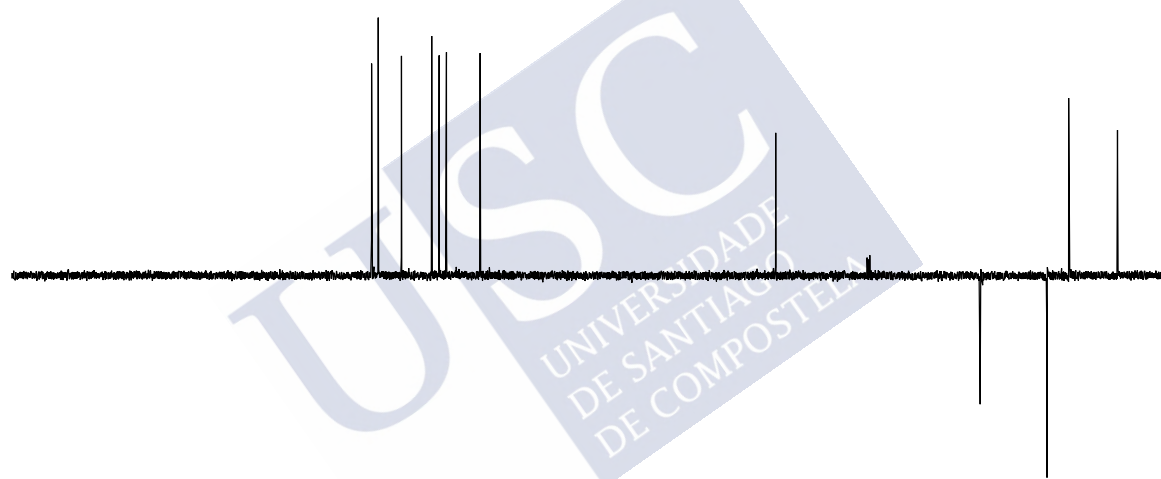
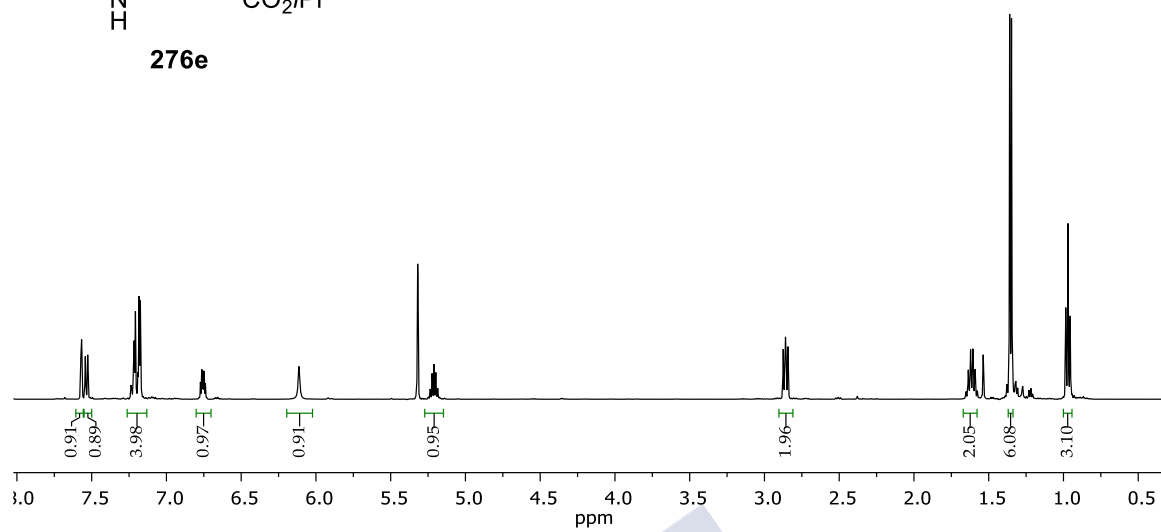


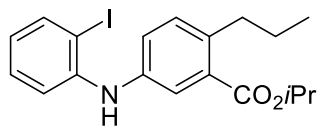
276d



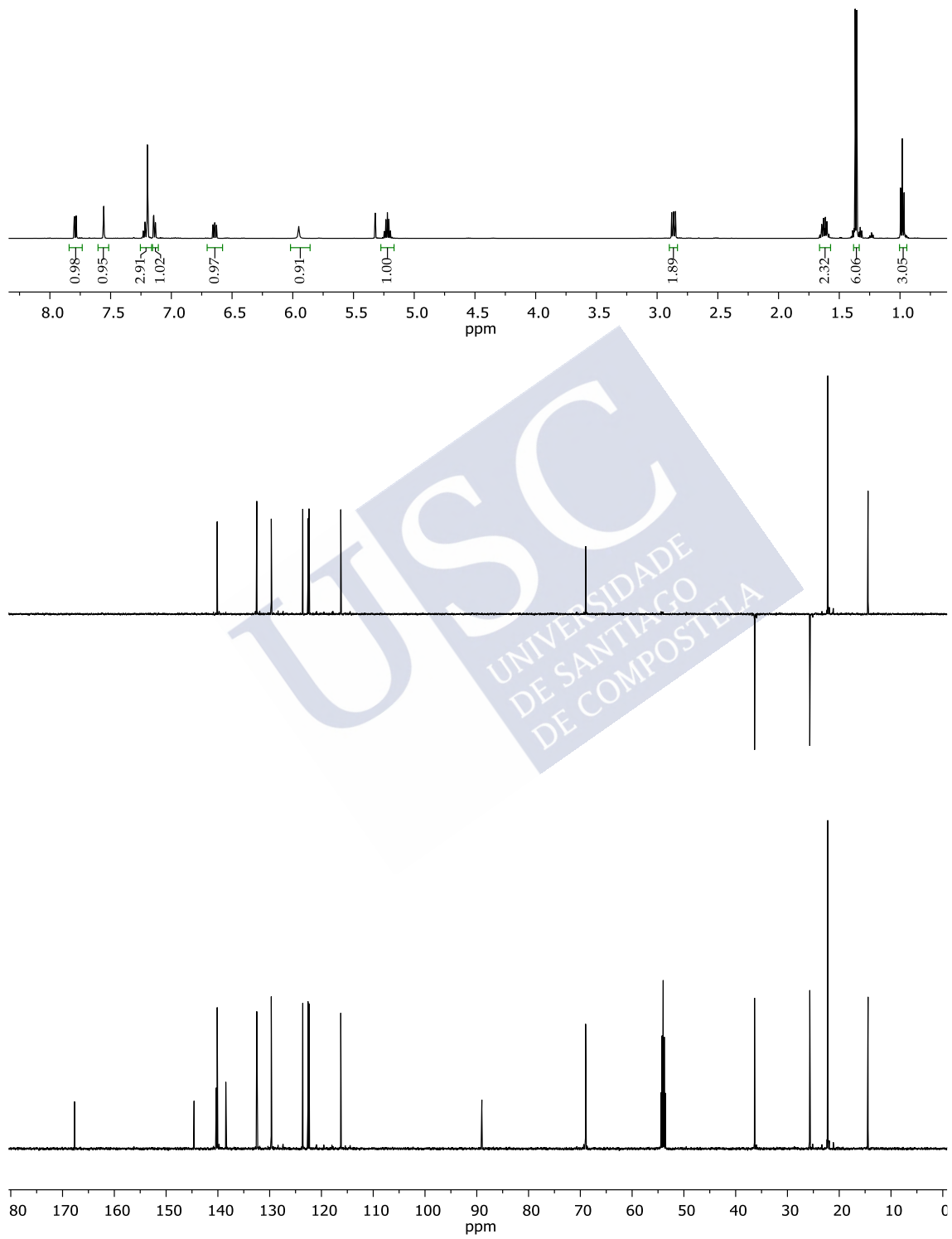


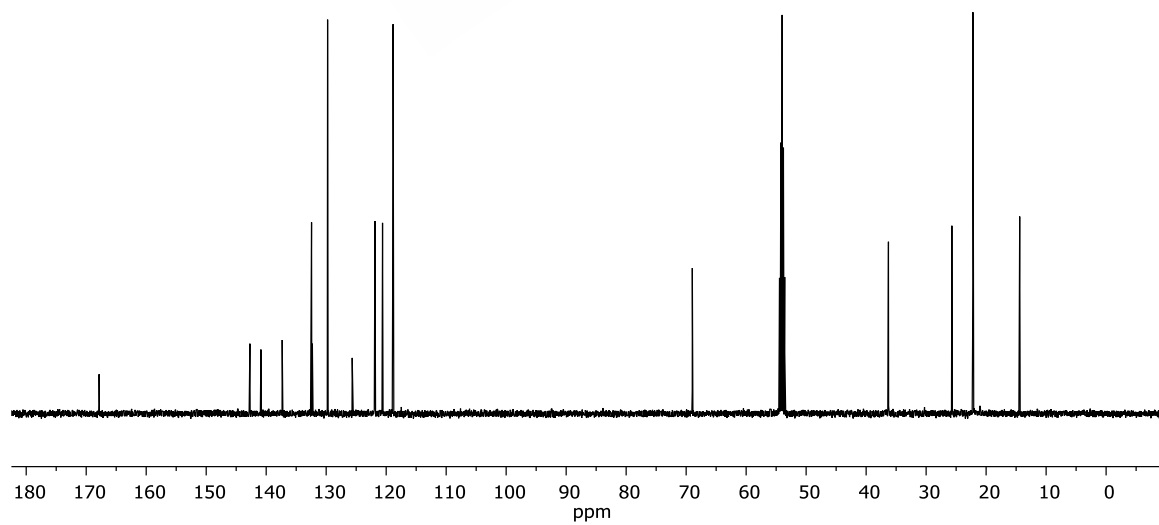
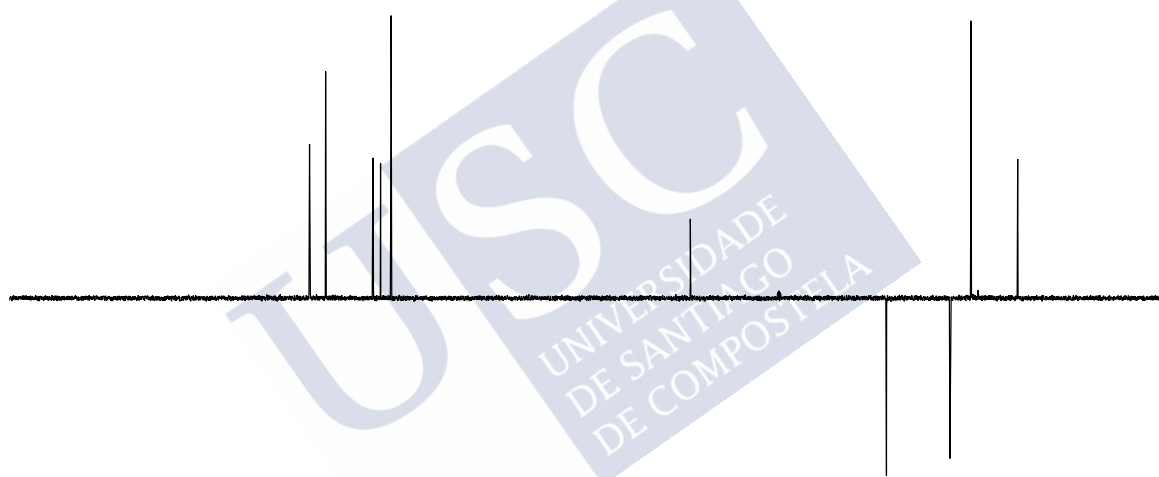
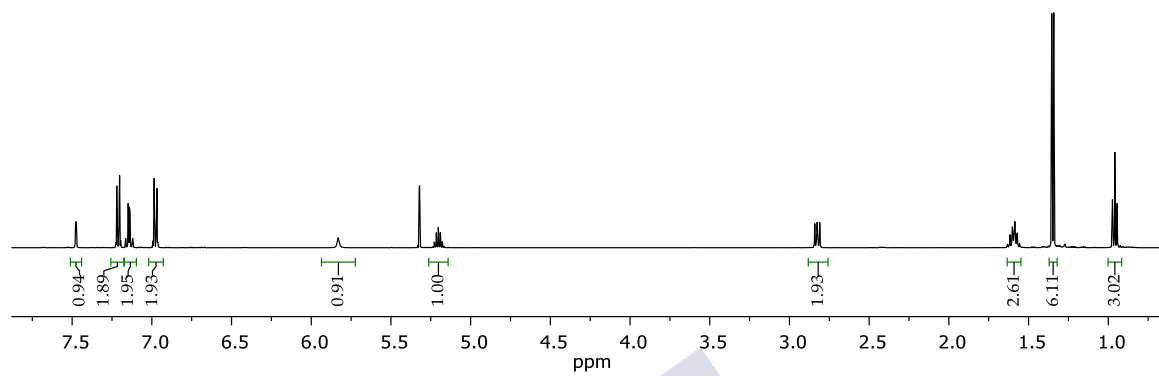
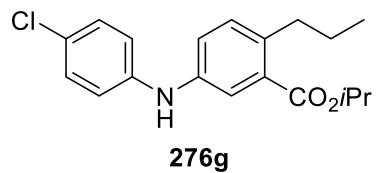
276e

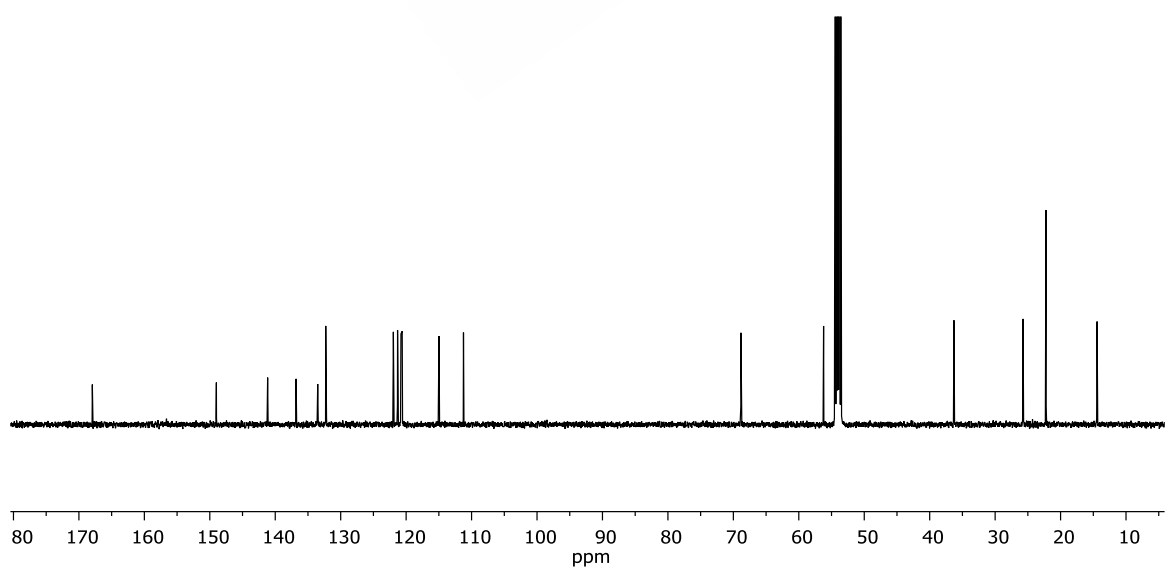
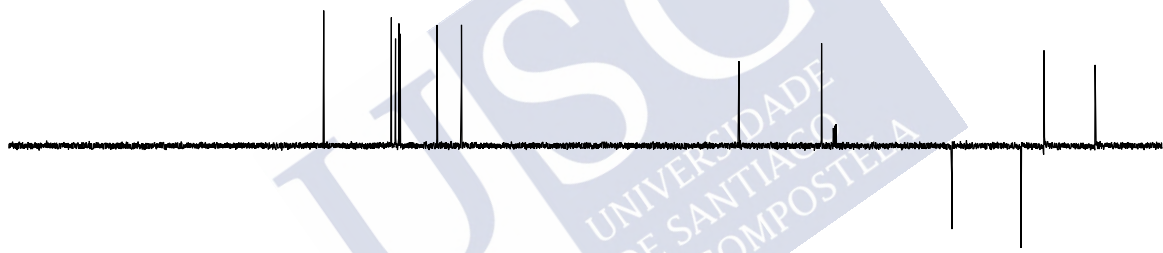
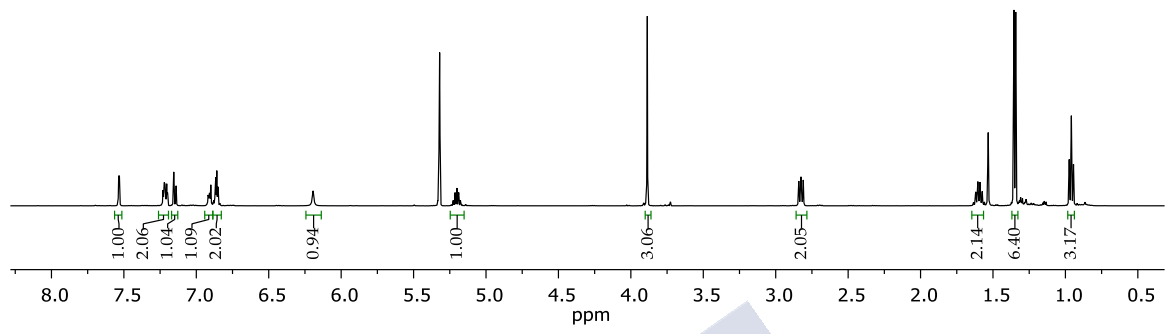
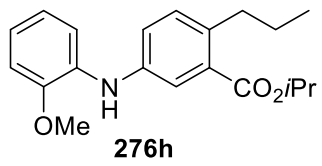


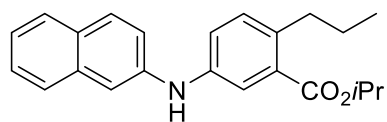


276f









276i

