DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA/CIQUS

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS A PARTIR DE *BIS*-ENOLATOS

RUBÉN LOBATO MOSQUERA

Santiago de Compostela, 2015

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA/CIQUS

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS A PARTIR DE *BIS*-ENOLATOS

Memoria que, para optar al Grado de Doctor en Química por la Universidade de Santiago de Compostela, presenta Rubén Lobato Mosquera. Santiago de Compostela, 2015.

Fdo.: Rubén Lobato Mosquera

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D. FRANCISCO JAVIER SARDINA LÓPEZ, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA, Y Dña Mª RITA PALEO PILLADO, PROFESORA TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA, DE LA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CERTIFICAN: que la memoria adjunta, titulada *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*, que presenta D. Rubén Lobato Mosquera para optar al Grado de Doctor en Química, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS) y, considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidade de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 5 de Noviembre de 2015.

Fdo.: F. Javier Sardina López

Fdo.: M. Rita Paleo Pillado

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

"Ahora…Que sin saber, hemos sabido, querernos como es debido; sin querernos, todavía."

Martínez Sabina, J. M.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mis Padres y Hermana.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a Javier, director de esta tesis doctoral, todo lo que ha hecho por mí. Gracias por tu paciencia, tu entusiasmo y preocupación. Me siento muy afortunado por haber compartido a tu lado esta etapa de mi vida, han sido años maravillosos en los que nunca me he sentido solo y en donde gracias a ti he disfrutado de numerosas lecciones de química y de vida a partes iguales. Sin duda, agradecer también la financiación necesaria que me has proporcionado, sin la cual este trabajo hubiera sido imposible. Muchas gracias por todo.

A Rita, codirectora de esta tesis, agradecer su esfuerzo, dedicación y optimismo. Gracias por ser un pilar fundamental en el proceso de mi formación y por ayudarme siempre que lo he necesitado.

A Jaime, gracias por ser mi guía y referente durante tantos años, gracias por tu amistad, cariño y sentido del humor incluso en los momentos más difíciles de la vida.

A Gus, mi gran compañero de laboratorio, me siento muy orgulloso por haber compartido contigo tantos momentos de trabajo y amistad.

A Fernando, gracias por tus consejos, por tu paciencia y tu saber estar, contigo a nuestro lado todos mejoramos.

A Alberte, Bea, Lucas, Mariña, Roberto y Silvia gracias por compartir una parte de las muchas horas de gloria y fracaso vividas en el laboratorio.

A Vero, no sabes lo afortunado que me siento de haberte conocido, gracias por cruzarte en mi vida y querer compartirla conmigo, eres la luz que me guía.

A mi familia, a los que están y a los que ya no están. Gracias por tantos momentos de felicidad compartida, por vuestro cariño incondicional, gracias por disfrutar conmigo en los buenos momentos y por llorar junto a mí en los malos. Siempre a mi lado. Y yo siempre al vuestro.

A la Universidad de Santiago de Compostela y empresas privadas involucradas, por los proyectos realizados que me proporcionaron la financiación necesaria para la realización de esta tesis doctoral.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas

Å	angstrom
Ac	acetilo
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
Δ	calor
c	cuartete
COSY	Espectro de correlación homonuclear
d	doblete
DBB	4,4'-di-*t*-butilbifenilo
dd	doble doblete
ddd	doblete de doble doblete
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DPC	di-2-piridil carbonato
dt	doble triplete
δ	desplazamiento químico expresado en ppm
EM	espectro de masas
Et	etilo
g	gramo
h	hora
hept	heptaplete
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Hz	hercios
*i*PrOH	isopropanol
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
M	concentración molar
M^+	catión metálico
m	multiplete

Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahercios
µL	microlitro
min	minuto
mL	mililitro
mmHg	milímetros de mercurio
mmol	milimol
Ms	mesilo
nm	nanómetro
NOE	Efecto nuclear Overhauser
P.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
*i*Pr	isopropilo
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sa	singulete ancho
SN_2	sustitución nucleófila bimolecular
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
*t*Bu	*tert*-butilo
td	triplete de dobletes
TBDMS	*tert*-butildimetilsilil eter
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo (*p*-toluensulfonilo)
UV	ultravioleta

ÍNDICE

PARTE I.

INTRODUCCIÓN

Aspectos Generales. 5
Alta dilución. 7
Efecto Thorpe-Ingold/*gem*-dialquilo. 8
Efecto de la incorporación de un grupo rígido. 10
Presencia de carbociclos de tamaño medio o grande en sustancias con actividad biológica 11
Aproximaciones a la síntesis de carbociclos. 11
Reacciones de ciclación 12
Reacciones de cicloadición 14
Reacciones de fragmentación 14
Expansiones de anillo 14
Ciclaciones mediadas por efecto Thorpe-Ingold. 15
Metátesis con cierre de anillo 15
Formación de puentes de oxígeno y aproximaciones template 16
Otro tipo de aproximaciones 17
Aportaciones de nuestro grupo de investigación a la química de carbociclos 17
Carbociclos de tamaño medio derivados de ftalatos 18
Carbociclos de tamaño medio y grande derivados de antraceno 21

OBJETIVOS **25**

DISCUSIÓN DE RESULTADOS **29**

Preparación del antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (83) 31
Preparación de sistemas bicíclicos [n.2.2] 32
Síntesis del sistema bicíclico [3.2.2] 32
Preparación de biciclos de tamaño medio [n.2.2] 32
Preparación de sistemas macrocíclicos [n.2.2] 40
Preparación de sistemas alquilados derivados de 83 43
Preparación del monoenolato de 9-propil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (113) 49
Preparación de sistemas [n.2.2] derivados de naftaleno. 52

PARTE EXPERIMENTAL **57**

Procedimientos generales 59
Ciclaciones del antraceno diéster 61
Preparación de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo (83). 61
Procedimiento General A. Ciclaciones de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo. 61
Preparación de 9,10-dihidro-9,10-propanoantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (84) 62
Preparación de 9,10-butano-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (86) 62
Preparación del dibenzobiciclo[6.2.2]dodecano 91 63

Preparación del dibenzobiciclo[7.2.2]tridecano 92 64
Preparación de 12-vinil-9,10-etanoantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (95) 64
Preparación de 6,11-dihidro-5,12-[1,2]bencenodibenzo[a,e][8]anuleno-5,12-dicarboxilato de dimetilo (98) 65
Preparación de 4,5,10,11-tetrahidro-5,10-[1,2]bencenobenzo[6,7]ciclonona [1,2,3-de]naftaleno-5,10-dicarboxilato de dimetilo (99) 66
Preparación de 9,16-dihidro-10,15-[1,2]bencenotribenzo[a,c,g][10]anuleno-10,15-dicarboxilato de dimetilo (100) 66
Preparación de 104 67
Preparación del dibenzobiciclo[9.2.2]pentadecano 105 68
Preparación del dibenzobiciclo[10.2.2]hexadecano 106 69
Preparación del dibenzobiciclo[11.2.2]heptadecano 107 69
Preparación del dibenzobiciclo[12.2.2]octadecano 108 70
Preparación del dibenzobiciclo[20.2.2]hexacosano 109 70
Reacciones de desaromatización-alquilación de diésteres aromáticos derivados de antraceno y naftaleno 71
Procedimiento General B. Desaromatización-alquilación de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo. 71
Preparación de trans 9,10-dihidro-9-propilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (113). 72
Preparación de trans 9-bencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (114). 73
Preparación de trans 9,10-dihidro-9,10-dimetilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (115). 73
Preparación de trans 9,10-dihidro-9,10-dipropilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (116). 74
Preparación de trans 9,10-dibencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (117). 75
Preparación del enolato 118. 75
Preparación de trans 1,4-dihidro-1,4-dimetilnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (120). 76
Preparación de trans 1,4-dihidro-1,4-dipropilnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (121). 77
Preparación de 1,4-dibencil-1,4-dihidronaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (122). 78
Preparación del benzobiciclo[12.2.2]octadeceno 123. 79
Preparación de 9,10-dihidro-9,10-bis((2-metoxietoxi)metil)antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (124). 80
Preparación de 9,10-dihidro-(9,10-bis((2-metoxietoxi)metil)-antraceno-9,10-diil)dimetanol (125). 81
Preparación de 9,10-dihidro-9,9,10,10-tetrakis((2-metoxietoxi)metil)-antraceno (126). 82
Resumen. 83

PARTE II.

INTRODUCCIÓN **87**
Introducción 89
Generación de bis-enolatos por desprotonación de ésteres carboxílicos 90
Desaromatización basada en métodos de reducción. Generación de *bis*-enolatos por reducción de Birch 93
Reagrupamiento estanna-Brook. 97
Generación de *bis*-enolatos con cantidades subestequimétricas de estaño. 104

Generación de *bis*-enolatos en condiciones reductoras. 106

OBJETIVOS 111

DISCUSIÓN DE RESULTADOS 115

Reacción de alquilación del ftalato de diisopropilo. 118

Estudio de la regioselectividad de la reacción 122

Síntesis de espirociclos 125

Oxidaciones 129

Estudio de reactividad las ciclohexadienonas 139

Reactividad derivada de la cetona 254. 140

Reactividad derivada del alqueno doblemente conjugado. 141

Síntesis regioselectiva de sistemas fusionados bicíclicos en posiciones 2,3 a partir de ftalato 145

Migraciones 151

PARTE EXPERIMENTAL 161

Alquilación Diésteres Derivados de Ftalato. 163

Preparación de 1,2-dimetilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (231). 163

Procedimiento General F. Alquilaciones Ftalato 163

Preparación de 1-propilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (232). 164

Preparación de 1-(but-3-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (233). 165

Preparación de 1-(pent-4-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (234). 165

Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (235). 166

Preparación de 1-(5-yodopentil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (236). 167

Preparación de 1,4-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (237). 167

Preparación de 1,4-dipropilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (238). 168

Reacciones de dialquilación de derivados de ftalato. Formación de espirociclos 169

Preparación de 1,4,4-tripropilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (243). 169

Procedimiento General C. Formación de espirociclos. 170

Preparación de 8-propilespiro[4.5]deca-6,9-dieno-7,8-dicarboxilato de diisopropilo (245). 170

Preparación de 3-propilespiro[5.5]undeca-1,4-dieno-2,3-dicarboxilato de diisopropilo (246). 171

Preparación de 4-propil-5',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,6'-dibenzo[a,c][7]anuleno]-2,5-dieno-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (249). 172

Preparación de 4-propil-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-2,5-diene-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (250). 172

Preparación de 4-propil-1'H,3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-fenaleno]-2,5-dieno-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (251). 173

Oxidaciones 174

Procedimiento General D. Oxidaciones a ciclohexenonas. 174

Procedimiento General E. Oxidaciones para obtener fenoles 174

Preparación de 4-oxo-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (254). 175

Preparación de 5-hidroxi-2-propilbenzoato de isopropilo (255). 176

Preparación de 1,4-dihidro-1 propillnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (257). 176

Preparación de 4-oxo-1-propil-1,4-dihidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (258). 177
Preparación de 4-propil-1-naftol (259). 178
Preparación de 4-oxo-1-fenetilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de 179
Preparación de 5-hidroxi-2-fenetilbenzoato de isopropilo (266). 179
Preparación de 1-(but-3-in-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (267).180
Preparación de 4-oxo-1-(pent-4-in-1-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (268).181
Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (269).181
Preparación de (Z)-1-(hexa-3,5-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (276). 182
Preparación de (Z)-1-(hepta-4,6-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (277). 183
Preparación de (Z)-1-(octa-5,7-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (278). 183
Preparación de 1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (279). 184
Preparación de 1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (280). 185
Preparación de 5-hidroxi-2-(3-((isopropoxicarbonil)oxi)propil)benzoato de isopropilo (281). 185
Preparación de 1-(5-yodopentil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (284).186
Preparación de 4-hidroxi-4-metil-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (285). 187
Preparación de 4-butil-4-hidroxi-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (286). 188
Preparación de 4-metil-6-oxo-1-propilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (287).189
Preparación de 4-butil-6-oxo-1-propilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (288).189
Ciclaciones Intramoleculares 190
Preparación de 291. 190
Preparación de 292. 191
Preparación de 300. 192
Preparación de 301. 193
Preparación de 302. 193
Preparación de 307. 194
Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)-4-metilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (308).195
Preparación de 1-(hept-5-in-1-il)-4-metilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (309).196
Migraciones 197
Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (311). 197
Preparación de 1-ciclopentilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (312). 197
Preparación de 1-cicloheptilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (313a) y 4-cicloheptilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (313b) 198
Preparación de 4-(terc-butilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (314). 199
Preparación de 315. 200
Preparación de ftalato de diciclopentilo (318). 201

Preparación de ftalato de diciclohеptilo (320). 201
Preparación de ftalato de diciclooctilo (321). 202
Preparación de ácido 3-ciclopentil-6-((ciclopentiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (322). 203
Preparación de ácido 3-cicloheptil-6-((cicloheptiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (323). 204
Preparación de ácido 3-ciclooctil-6-((ciclooctiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (324).205
Resumen. 206

CONCLUSIONES **209**

ANEXOS **213**

ESPECTROS **225**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE I.

SÍNTESIS DE SISTEMAS BICÍCLICOS [n.2.2]. ESTUDIO ESTRUCTURAL Y DE REACTIVIDAD.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

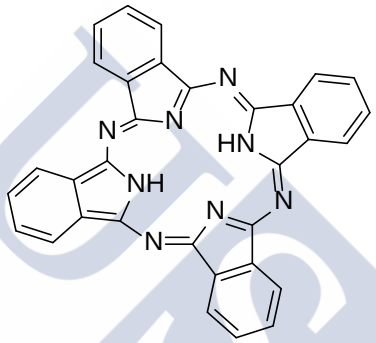
INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Aspectos Generales.

Un macrociclo se define como cualquier molécula que contiene un anillo con nueve o más átomos. Numerosas sustancias pertenecientes a esta clase han presentado multitud de propiedades de interés, convirtiéndose en compuestos de extraordinaria importancia farmacéutica o tecnológica.

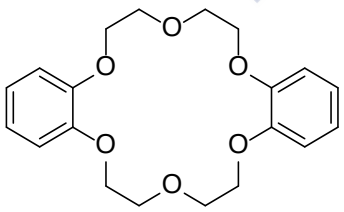
A principios del siglo XX se prepararon los primeros macrociclos sintéticos, las ftalocianinas,[1] compuestos que en la actualidad se utilizan como colorantes y pigmentos (**Figura 1**).



1

Figura 1. Primer macrociclo sintetizado.

En 1967 Pedersen aisló cristales de un compuesto capaz de solubilizar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos en metanol. Dicho producto se caracterizó como el poliéter cíclico **2**. De manera general, Pedersen denominó éteres corona a los poliéteres cíclicos y demostró que eran capaces de complejar metales alcalinos y alcalinotérreos (**Figura 2**).[2]



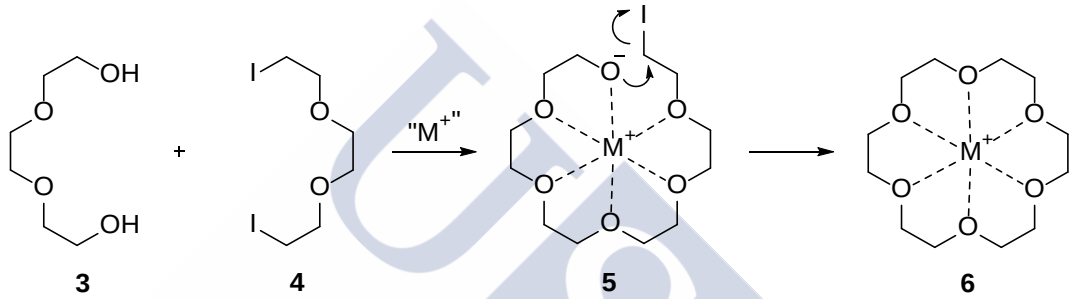
2

Figura 2. Primer éter corona aislado.

[1] (a) Braun, A.; Tchemiac, J. *J. Bes Dtsch. Chem. Ges.* **1907,** *40*,2709-2714. (b) Bekaroglu, O. *Appl. Organomet. Chem.* **1996**, *10*, 605-622.
[2] Perdersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 7017-7036.

La química supramolecular que deriva de la formación de heteromacrociclos ha sido ampliamente estudiada y presenta múltiples aplicaciones.[3] Lehn, Pedersen y Cram recibieron el Premio Nobel de Química en 1987 por sus descubrimientos en este campo.

La síntesis de estos macrociclos está facilitada por el llamado *efecto template* o plantilla que permite el uso de metales alcalinos o alcalinotérreos con la finalidad de acercar *in situ* los fragmentos que formarán el macrociclo y facilitar la ciclación frente a otro tipo de reacciones intermoleculares. La influencia del metal en el curso de la reacción se denomina *efecto template*.[4] En general, se consigue una notable mejora en el rendimiento de los productos cíclicos (**Esquema 1**).



Esquema 1. Efecto template en la síntesis de éteres corona.

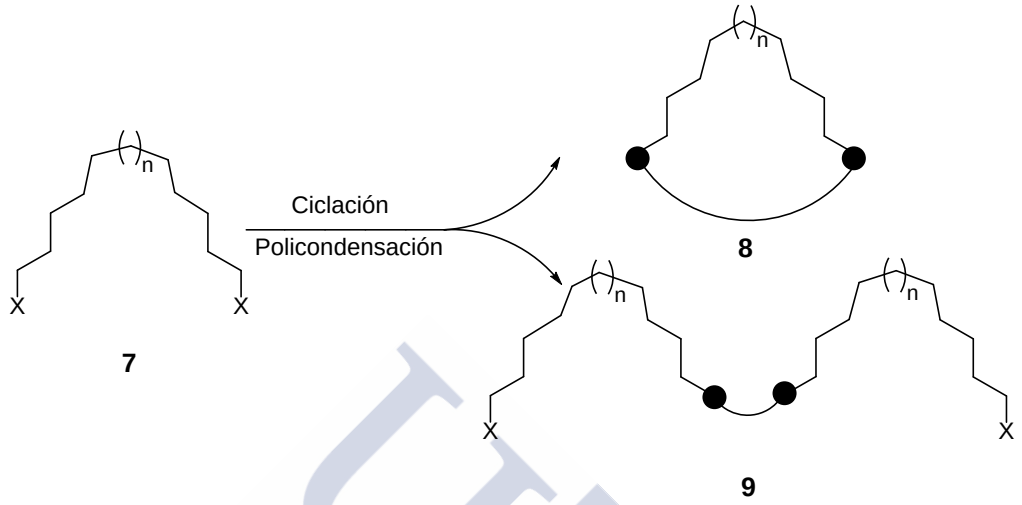
La ausencia de este efecto en la síntesis de macrociclos de cadena carbonada, también conocidos como carbociclos, implica una dificultad añadida para la formación de dichos compuestos.

La preparación de carbociclos de gran tamaño es un reto desde el punto de vista sintético. La dificultad de la preparación de estas sustancias se debe a que las reacciones de ciclación son entrópicamente desfavorables debido a la baja probabilidad de que los átomos terminales de una misma cadena se encuentren para formar una molécula cíclica de gran tamaño (**Esquema 2**). Esto, unido a la elevada tensión conformacional que se

[3] (a) Milenic, D. E.; Garmestani, K.; Chappell, L. L.; Dadachova E.; Yordanov, A.; Ma, D.; Schlom, J.; Brechbiel, M. W. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 431-442. (b) Merbach, A. E.; Toth, E. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging;* John Wiley & Sons: Chichester, **2001**. (c) Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem.Rev.* **1999**, *99*, 2293-2352. (d) Zheng, Q.; Dai, H.; Merritt, M. E.; Malloy, C.; Pan, C. Y.; Li, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16178-16188. (e) Fabbrizzi, L.; Gatti, F.; Pallavicini, P.; Zambarbieri, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 682-690. (f) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221. (g) Collins, G. E.; Choi, L. S. *Chem. Commun.* **1997**, 1135-1136 (h) Centelles, V. M.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, V. S. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736-8834.

[4] Lindoy, L. F.; Busch, D. H. In *Preparative Inorganic Reactions,* Jolly, W., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1971**; vol. 6.

genera durante la formación de los carbociclos de tamaño intermedio,[5] hace que el proceso de alquilación intermolecular para dar lugar a productos de policondensación tipo **9** sea más favorable que los de carbociclación para dar anillos de más de siete miembros.



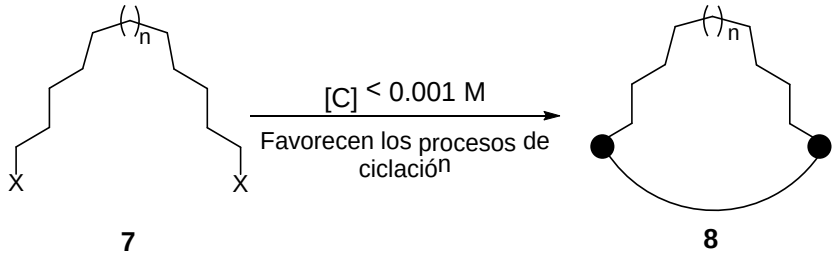
Esquema 2. Reacción de ciclación frente a una de polimerización.

Así, para efectuar con éxito la síntesis de un macrocarbociclo dado, es necesario favorecer la condensación intramolecular frente a la reacción intermolecular. Para mejorar el rendimiento de las reacciones intramoleculares se usan aproximaciones sintéticas basadas en tres ideas fundamentales: alta dilución, efecto Thorpe-Ingold o *gem*-dialquilo y la incorporación de un grupo rígido en la molécula.

Alta dilución.

Habitualmente las reacciones para la formación de carbociclos de tamaño medio o grande se llevan a cabo en condiciones de alta dilución, técnica ya utilizada por Ruggli[6] en 1912 para favorecer la ciclación intramolecular frente a los procesos de polimerización o ciclación intermolecular en la síntesis de amidas cíclicas (**Esquema 3**).

[5] (a) Yet, L. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2963–3007. (b) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930. (c) Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 718–720.
[6] (a) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92-100. (b) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *399*, 174-182. (c) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1917**, *412*, 1-13.



Esquema 3. Efecto de alta dilución.

El método de alta dilución fue desarrollado y ampliamente utilizado por Ziegler y Lüttringhans y fue analizado teóricamente por Stoll y Salomon en 1935.[7] Recientemente se han hecho estudios sobre esta técnica trabajando en medio líquido homogéneo, heterogéneo y en medio heterogéneo sólido-líquido.[8]

Algunos autores han llegado a la conclusión de que la máxima concentración que favorece las interacciones intramoleculares a expensas de las intermoleculares es de alrededor de 0.001 M.[9] Por otra parte, las altas temperaturas favorecen normalmente las reacciones intramoleculares, mientras que las temperaturas bajas, las de oligomerización.[10]

Otro método más reciente que minimiza las reacciones secundarias se basa en la utilización de un soporte polimérico que pone en contacto ambos reactivos y, al mismo tiempo, los inmoviliza favoreciendo el proceso de ciclación.[11]

Efecto Thorpe-Ingold/*gem*-dialquilo.

Este efecto consiste en la aceleración de la velocidad de reacción de un proceso de ciclación debido al cambio de átomos de hidrógeno por grupos alquilo en los carbonos unidos a los centros que participan en dicha ciclación (**Figura 3**).

[7] Salomon, G. *Helv. Chim. Acta*. **1934**, *17*, 851-862. (b) Salomon, G. *Helv. Chim. Acta*. **1936**, *19*, 743-793. (c) Baker, W.; McOmie, J. F. W.; Ollis, W. D. *J. Chem. Soc*. **1951**, 200-201.
[8] Knops, P.; Send-Hoff, N.; Mekelburger, H. B.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 1-36.
[9] Galli, C.; Mandolini, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251-253. (b) Mattice, W. L.; Newkome, G. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 5942-5944. (c) Chojnowski, J.; Rubinsztajn, S.; Wilczek, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1984**, 69-71.
[10] Hammond, P. J.; Beer, P. D.; Hall, C. D. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1983**, 1161-1163.
[11] Bradshaw, J. S.; Hui, J. Y.; Chan, Y.; Haymore, B. L.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 45-49.

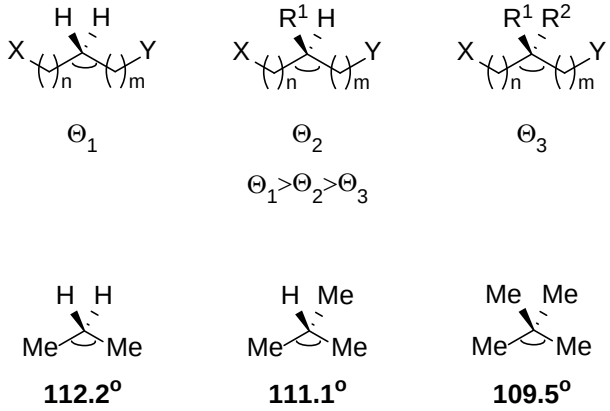
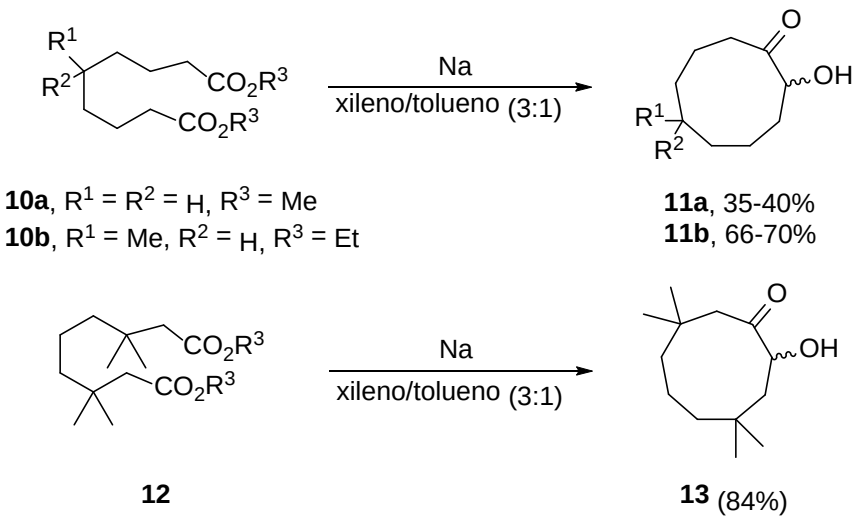


Figura 3. Variación del ángulo debido al efecto Thorpe-Ingold.

La primera explicación para dicha aceleración fue propuesta por Thorpe e Ingold[12] en 1915 y es por ello por lo que, habitualmente, los términos *gem*-dialquil y Thorpe-Ingold se usan indistintamente para designar este fenómeno. Sin embargo, la primera denominación se refiere al conjunto general de factores que aceleran el proceso mientras que el segundo se refiere específicamente a la reducción del ángulo interno (θ) que une los dos centros reactivos. De este modo, cuantos más átomos de hidrógeno se reemplacen por grupos voluminosos, mayor será la contracción del ángulo interno, acelerándose así la reacción de ciclación.

Estudios realizados por Dale y Blomquist[13] indican que la presencia o ausencia de diferentes grupos metilo en compuestos de cadena larga influyen en la conformación adoptada por el sistema, lo cual determina la distancia entre los grupos reactivos, afectando en gran medida al rendimiento de procesos de ciclación, por ejemplo en condensaciones aciloínicas como las que se muestran a continuación (**Esquema 4**).

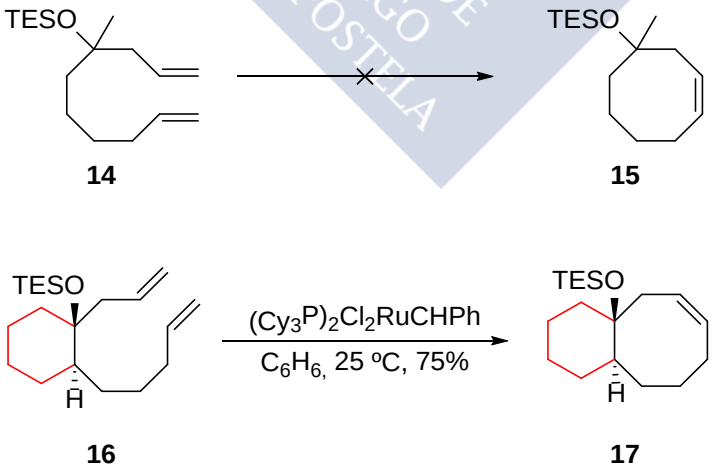
[12] Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1915**, *107*, 1080-1106.
[13] (a) Blomquist, A. T.; Wheeler, E. S.; Chu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6307-6310. (b) Blomquist, A. T.; Meinwald, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 630-632. (c) Blomquist, A. T.; Miller, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 243-246. (d) Dale, J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 93-111.



Esquema 4. Efecto *gem*-dimetilo en condensaciones aciloínicas de diésteres.

Efecto de la incorporación de un grupo rígido.

Esta estrategia sintética se basa en disminuir las posibilidades de rotación de las cadenas entre las que se debe producir la ciclación, introduciendo anillos aromáticos, grupos insaturados o estructuras rígidas que disminuyan el número de grados de libertad presentes en la cadena, facilitando la ciclación frente a los procesos de policondensación.[14] Un claro ejemplo de la importancia de este efecto en los procesos de macrociclación se muestra en la **Esquema 5**, donde se consigue formar un ciclo de 8 miembros con un 75% de rendimiento gracias al efecto que provoca introducir un grupo que restringe la rotación de las cadenas.

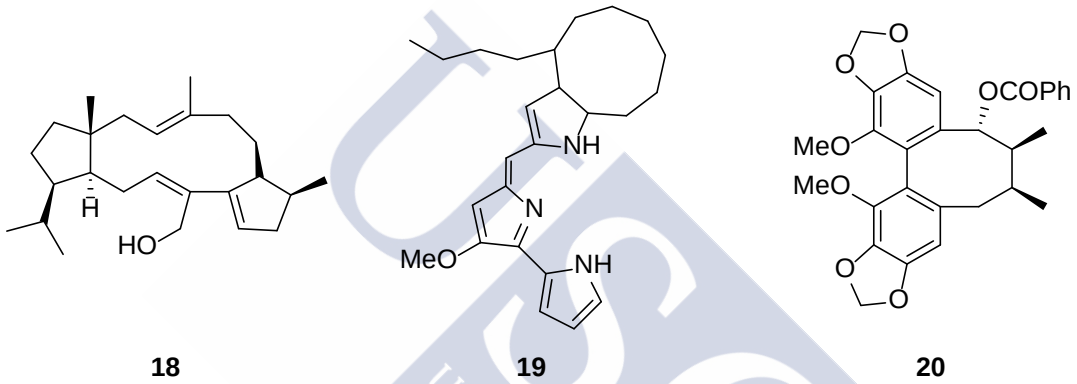


Esquema 5. Proceso de ciclación favorecido por la presencia de un grupo rígido.

[14] (a) Shaw, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3856-3857. (b) Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 1949-1964.

Presencia de carbociclos de tamaño medio o grande en sustancias con actividad biológica

A pesar de las estrategias discutidas más arriba, la formación de carbociclos de tamaño medio o grande sigue siendo un problema desde el punto de vista sintético, por lo que la generación de dichos compuestos es un reto de la química orgánica actual, no sólo por el interés derivado desde el punto de vista de desarrollo de metodología, sino también por la actividad biológica que poseen algunas de las sustancias de esta clase. Son muchos los compuestos con una actividad biológica importante que presentan en su estructura esqueletos carbonados con anillos de tamaño medio o grande (**Figura 4**).



18 **19** **20**

Figura 4. Carbociclos naturales con elevada actividad biológica.

Por ejemplo, **18** es capaz de controlar procesos de expresión génica en células T. **19** es un potente antitumoral, además de presentar cierta actividad frente a la replicación del VIH y **20** posee una elevada actividad inmunodepresora. Todos estos compuestos se caracterizan por tener estructuras derivadas de meso- y macrocarbociclos como elemento fundamental.

Aproximaciones a la síntesis de carbociclos.

Con la finalidad de dar respuesta a la necesidad sintética y biológica que deriva de la importancia de los carbociclos de tamaño medio y grande, muchos grupos de investigación han utilizado distintas aproximaciones metodológicas para la síntesis de este tipo de compuestos. Las más comunes se describen a continuación.

Reacciones de ciclación

La formación de un anillo mediante una reacción de ciclación intramolecular implica el uso de una cadena flexible bifuncional que posee un nucleófilo y un electrófilo en cada extremo. El proceso de ciclación compite normalmente con la polimerización y si este proceso es bimolecular, la reacción intermolecular es de segundo orden mientras que la ciclación es de primer orden. De aquí deriva el principio de que elevadas concentraciones de sustrato favorecen la polimerización y que la ciclación sólo puede ocurrir sin competición apreciable a concentraciones bajas.[15] Pero incluso bajo condiciones de alta dilución, la formación de anillos de 8 a 11 miembros es muy difícil de realizar.

La estructura del anillo que se quiere preparar tiene una elevada influencia en la velocidad de ciclación. La reactividad en reacciones de ciclación puede ser interpretada en términos de energía de activación y de la probabilidad de encontrarse los extremos reactivos. La energía de activación refleja la energía de tensión del anillo que surge de la combinación de (1) tensión torsional, (2) tensión angular y (3) tensiones transanulares. Las tensiones (1) y (3) son especialmente intensas en cicloalcanos de tamaño medio. En términos de entropía, el acercar los extremos reactivos supone una disminución de la libertad de rotación alrededor de los enlaces sencillos desde las cadenas abiertas al ciclo. Diferentes estudios realizados sobre procesos de ciclación indican que cuando se forman anillos grandes y poco tensionados, la facilidad de ciclación es independiente de la naturaleza química de los grupos reactivos, así como de la naturaleza del anillo formado y sólo depende de la pérdida de entropía sufrida por la cadena que cicla.

Se han realizado estudios cinéticos que han permitido determinar el perfil de reactividad para distintas reacciones de ciclación.[16] En la **Figura 5** se muestra el perfil de reactividad para la formación de lactonas en función del tamaño del ciclo formado. La velocidad de ciclación en función del tamaño del ciclo formado presenta un máximo para la formación de valerolactonas (5 miembros) y un mínimo para la formación de lactonas de 8 y 9 miembros. La pérdida de dependencia de la velocidad con el tamaño

[15] Rossa, L.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem*. **1983**, *113*, 1–86.
[16] (a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95–102 (b) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117–3125 (c) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev*. **1999**, 99, 881–930.

del ciclo producido en esta región está de acuerdo con otros estudios basados en trabajos preparativos o semicuantitativos.

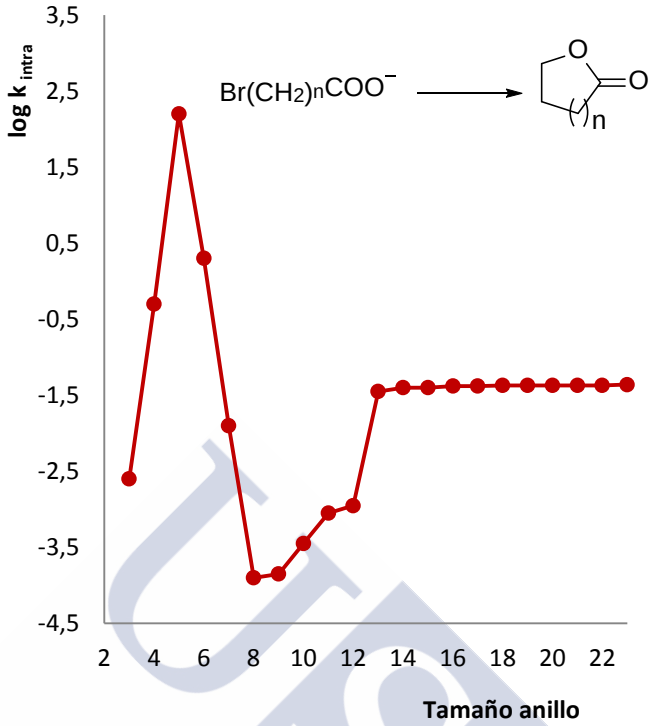


Figura 5. Perfil de reactividad para la formación lactonas.

Un comportamiento similar se aprecia en la reacción de formación de diéteres cíclicos, en la que la reactividad disminuye de manera importante al pasar de ciclos de seis a nueve miembros y luego se nivela al seguir aumentando el tamaño del anillo formado, aunque en este caso no se aprecia la existencia de un mínimo (**Figura 6**).

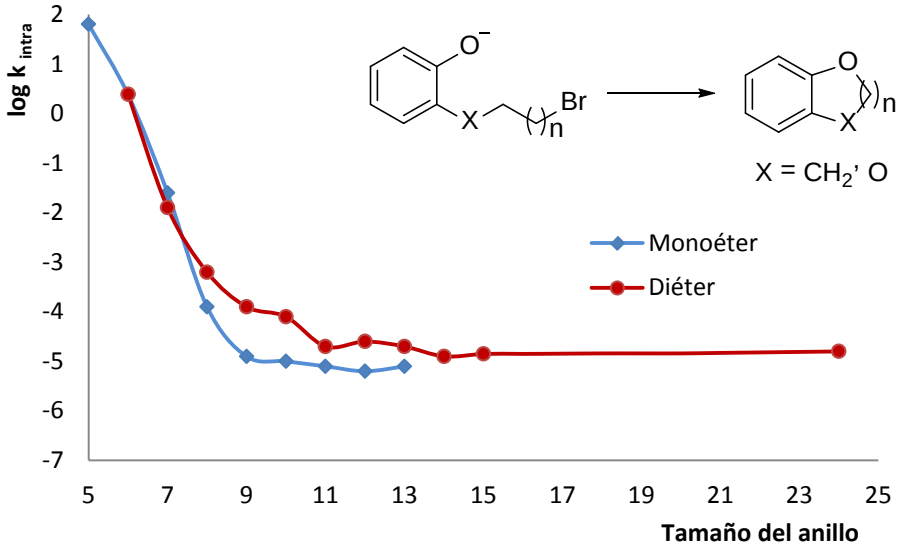
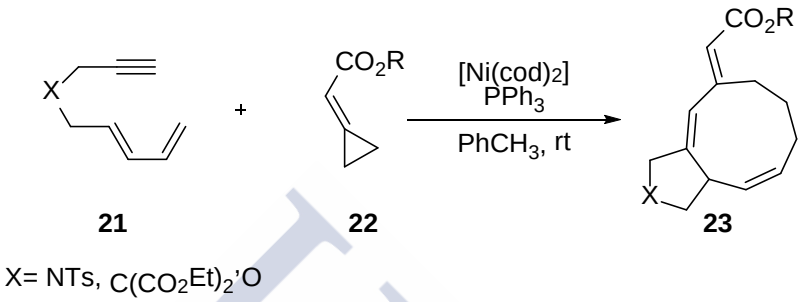


Figura 6. Perfil de reactividad para la formación de diéteres cíclicos.

Reacciones de cicloadición

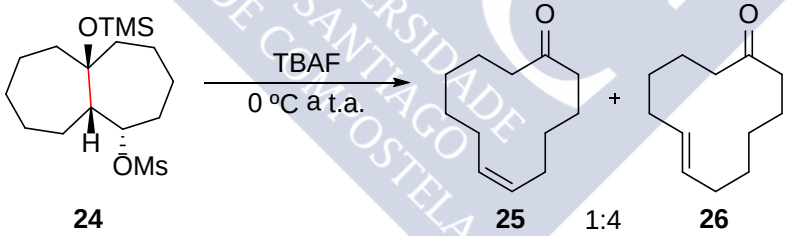
Las reacciones de cicloadición mediadas o catalizadas por metales de transición pueden ser de dos, tres o cuatro componentes y generalmente transcurren a través de procesos de coordinación, acoplamiento oxidante, inserción y eliminación reductora, con lo que se evitan parcialmente las penalizaciones entrópicas y entálpicas asociadas con los métodos tradicionales de ciclación (**Esquema 6**).[17]



Esquema 6. Formación de carbociclos mediante reacciones de cicloadición.

Reacciones de fragmentación

Aprovechando la rotura de un enlace a través de mecanismos de apertura de anillos tensionados se pueden llegar a obtener carbociclos de gran tamaño (**Esquema 7**).[18]



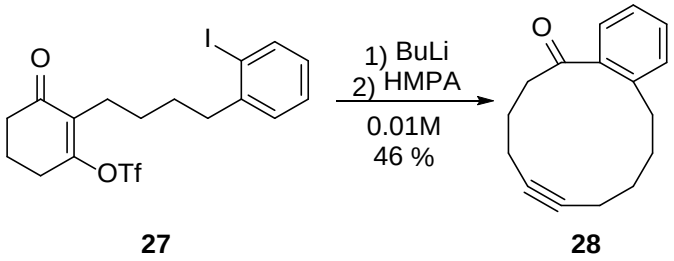
Esquema 7. Formación de **25** y **26** a través de mecanismos de fragmentación.

Expansiones de anillo

Esta estrategia se basa en aumentar el tamaño de un ciclo ya formado, haciéndolo reaccionar con compuestos que provocan la expansión del mismo (**Esquema 8**).[19]

[17] (a) Yamasaki, R.; Ohashi, M.; Maeda, K.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Fujita, T.; Kamura, R.; Kinoshita, K.; Masu, H.; Azumaya, I.; Ogoshi, S.; Saito, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3415− 3425. (b) Saito, S.; Maeda, K.; Yamasaki, R.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Azumaya, I.; Masu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1830−1833. (c) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3418−3420.

[18] (a) Drahl, M. A.; Manpadi, M.; Williams, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11222−11251. (b) Prantz, K.; Mulzer, J. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 3741−3766.

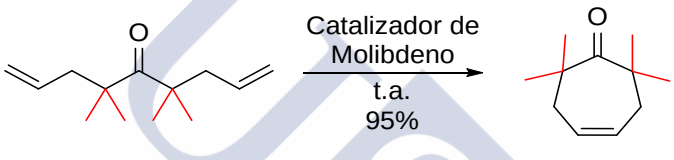


27 **28**

Esquema 8. Formación de macrociclos mediada por expasión de anillo.

Ciclaciones mediadas por efecto Thorpe-Ingold.

Estas ciclaciones están favorecidas generalmente por el uso de grupos rígidos que fijan la conformación del intermedio o por sistemas que presentan sustituyentes con la finalidad de aumentar el efecto *gem*-dimetilo (**Esquema 9**).[20]



29 **30**

Esquema 9. Ciclación mediada por el efecto *gem*-dimetilo.

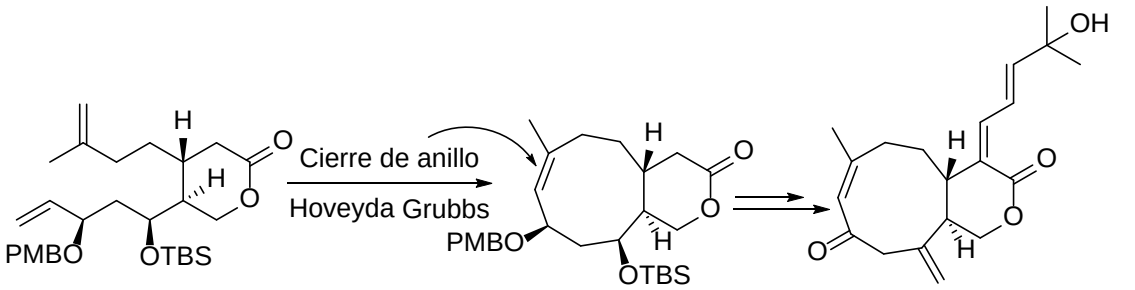
Metátesis con cierre de anillo.

Esta aproximación se ha convertido en una importante herramienta en la química orgánica sintética y se basa en el uso de catalizadores metálicos (derivados de metales de transición de elevado peso molecular y coste económico) para dar lugar mediante mecanismos de cierre de anillo, a estructuras carbocíclicas de tamaño medio o grande (**Esquema 10**).[21]

[19] (a) Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1572−1575. (b) Xu, W.; Zou, J.-P.; Mu, X.-J.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7311−7314. (c) Li, C.-J.; Chen, D.-L.; Lu, Y.-Q.; Haberman, J. X.; Mague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4216−4217.

[20] (a) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Maynard, H. D.; Smith, D. W., Jr.; Schulz, G. R.; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978-10980. (b) Turk, J.; Haney, W. M.; Heid, G.; Barlow, R. E.; Clapp, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 149-151. (c) Jung, M. E.; Piizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.

[21] (a) Hamel, C.; Prusov, E. V.; Gertsch, J.; Schweizer, W. B.; Altmann, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10081−10085. (b) Paley, R. S.; Estroff, L. A.; Gauguet, J.-M.; Hunt, D. K.; Newlin, R. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 365−368. (c) Castoldi, D.; Caggiano, L.; Bayón, P.; Costa, A. M.; Cappella, P.; Sharon, O.; Gennari, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2123−2139. (d) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073−2077. (e) Lejkowski, M.; Gais, H. J.; Banerjee, P.; Vermeeren, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15378−15379.



31 **32** **33** Blumiolide C (Antibacteriano)

Esquema 10. Reacciones de macrociclación mediante procesos de metátesis con cierre de anillo.

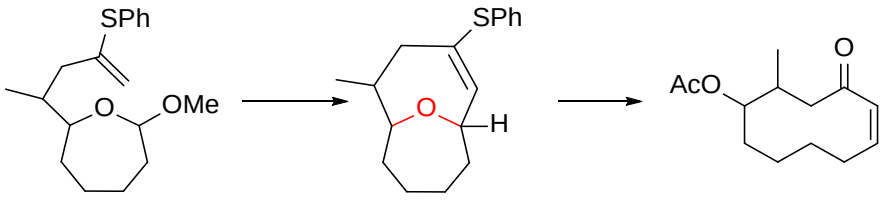
Existen ejemplos de reacciones de metátesis con cierre de anillo de alquenos donde un dieno acíclico da lugar a un cicloalqueno, metátesis de eninos que implica la unión de un alqueno con un alquino para dar sistemas 1,3-diénicos y metátesis de diinos para dar cicloalquinos. Sin duda la primera es la más utilizada. Es importante destacar que esta aproximación ha permitido obtener multitud de compuestos naturales con una importante actividad biológica,[22] aunque presenta inconvenientes desde el punto de vista económico y ambiental debido al uso de metales de transición. Algunas de las limitaciones de estas reacciones son la dificultad para predecir y controlar la relación E/Z de los productos (en macrociclos) y la cantidad de catalizador necesaria para completar la reacción. Además se necesitan catalizadores más eficientes para procesos asimétricos.

Formación de puentes de oxígeno y aproximaciones template.

Una alternativa sintética para la síntesis de carbociclos de tamaño medio (ocho y nueve miembros) consiste en la creación temporal de un puente de oxígeno para fijar las conformaciones del estado de transición intermedio y facilitar la ciclación (**Esquema 11**).[23]

[22] (a) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Peters, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2777. (b) Coleman, R. S.; Gurrala, S. R.; Mitra, S.; Ra, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8932. (c) Wilson, M. S.; Woo, J. C. S.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4237. (d) Kummer, D. A.; Brenneman, J. B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4621.

[23] (a) López, F.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2172− 2178. (b) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 287−290. (c) Molander, G. A.; Machouhi, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4119−4123. (d) Molander, G. A.; Köllner, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8333−8339 (d) Sasmal, P. K.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1271−274.

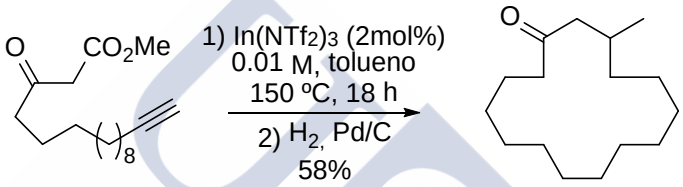


34 **35** **36**

Esquema 11. Macrociclación mediada por la formación de un puente oxigenado.

***Otro tipo de aproximaciones*.**

Además de todos los ejemplos estudiados con anterioridad existen multitud de aproximaciones sintéticas que se basan en diferentes ideas y que buscan como objetivo la síntesis formal de macrocarbociclos[24] (**Esquema 12**).



37 **38** Muscona

Esquema 12. Formación de Muscona.

Aportaciones de nuestro grupo de investigación a la química de carbociclos.

Durante los últimos años nuestro grupo de investigación ha centrado su actividad en este campo, aportando soluciones que permiten la preparación de carbociclos de forma selectiva a partir de diésteres aromáticos asequibles comercialmente (**Figura 7**).

[24] (a) Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.; Endo, K.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161− 17167. (b) Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2923−2930.

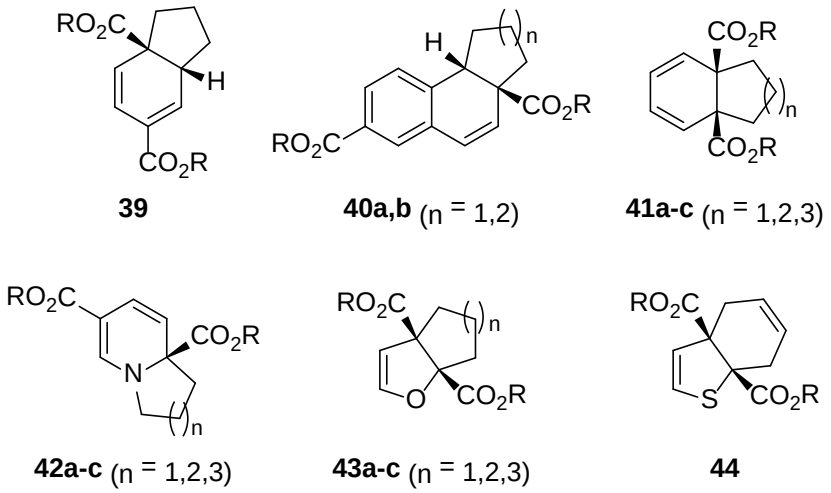
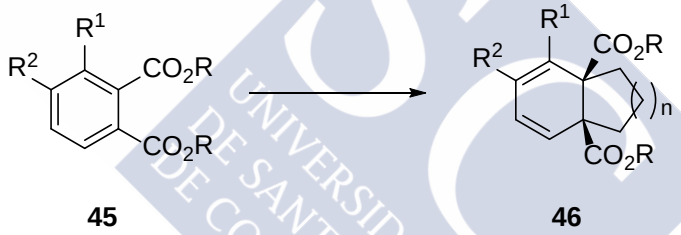


Figura 7. Carbociclos obtenidos a partir de diésteres aromáticos.

***Carbociclos de tamaño medio derivados de ftalatos*.**

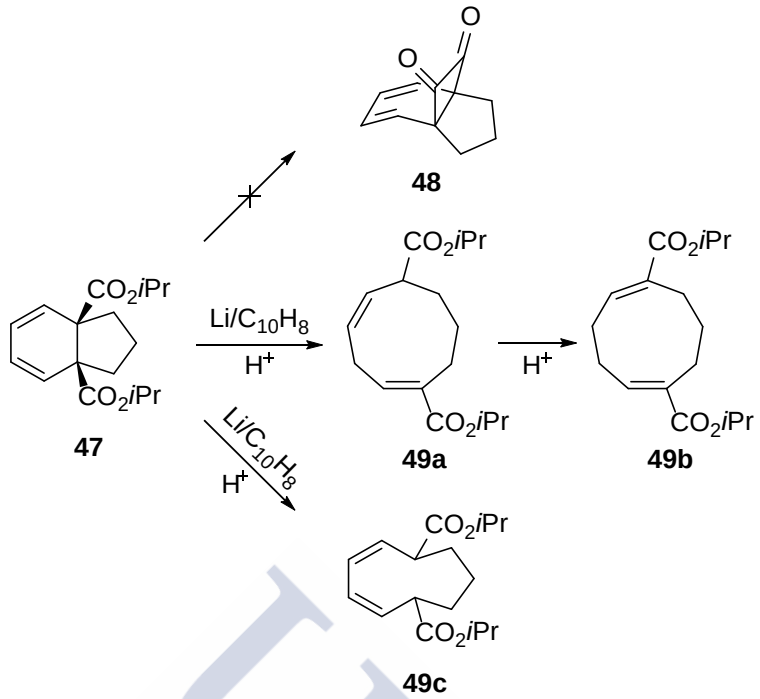
La reacción de *bis*-enolatos derivados del ftalato de diisopropilo con diferentes *bis*-electrófilos permitió la preparación de estructuras bicíclicas tipo **46** con buenos rendimientos (**Esquema 13**).[25,26]



Esquema 13. Preparación de compuestos bicíclicos fusionados en posiciones 1,2.

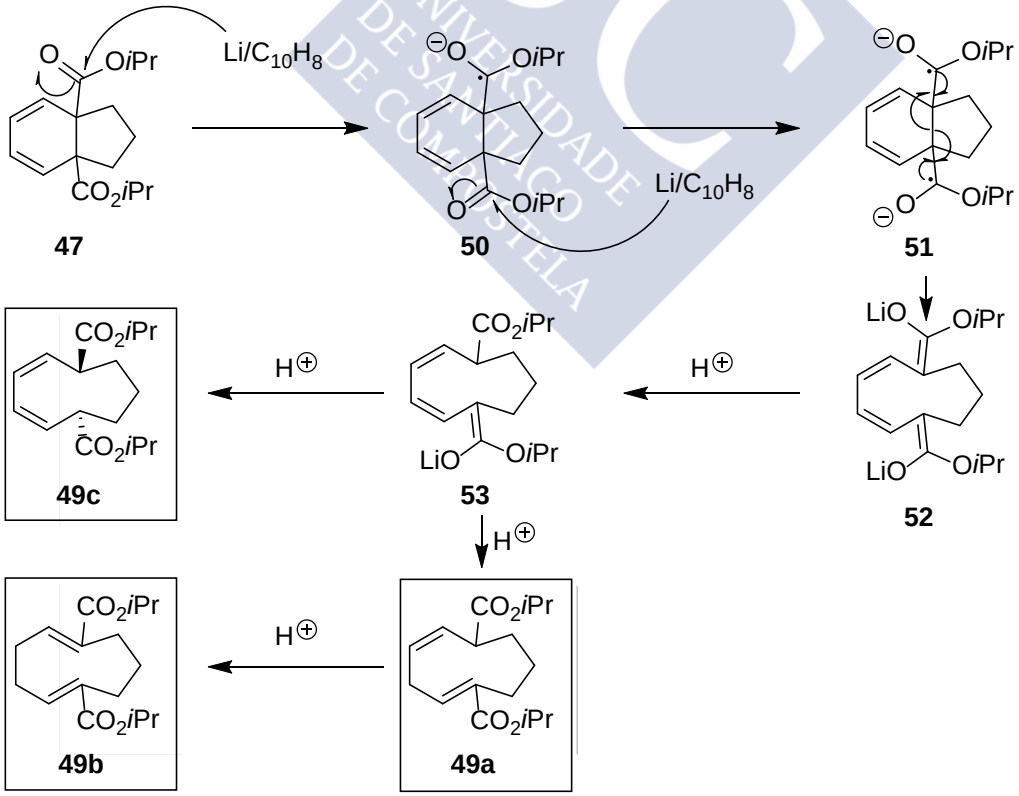
El tratamiento posterior de uno de estos diésteres bicíclicos (**47**) en condiciones reductoras en presencia de litio y naftaleno condujo con buenos rendimientos, no al esperado producto derivado de una condensación aciloínica **48**, sino a los ciclononadienos **49a-c** como consecuencia de una reacción de fragmentación de un enlace C-C (**Esquema 14**).[27]

[25] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951−954.
[26] Pérez-Vázquez, J.; Veiga, A. X.; Prado, G.; Sardina, F. J.; Paleo, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975−987.
[27] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054−2057.



Esquema 14. Formación de ciclononadienos.

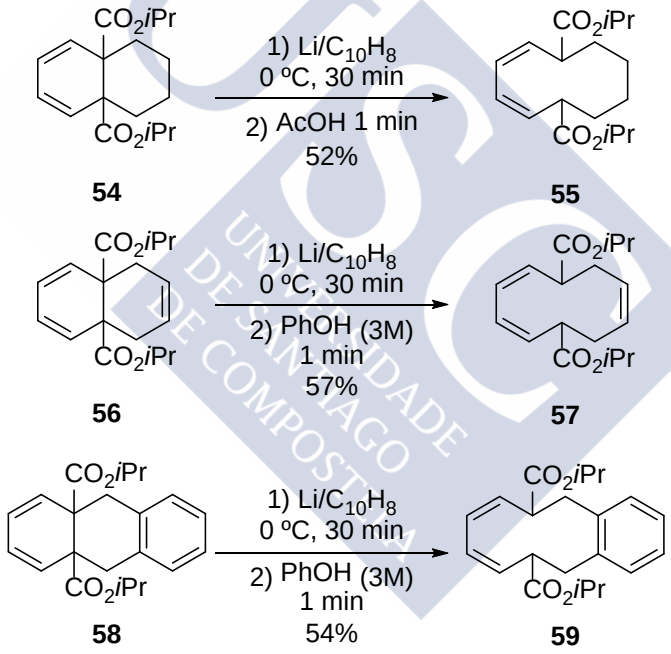
En función de las condiciones de reacción utilizadas se lograron obtener selectivamente cada uno de los ciclononadienos **49a-c**. El mecanismo propuesto para esta transformación se muestra a continuación (**Esquema 15**).



Esquema 15. Mecanismo propuesto para la apertura del diéster **47**.

Inicialmente tiene lugar la transferencia de un electrón del litio naftaleno al diéster **47** generando el anión radical **50**, que a su vez acepta un segundo electrón para generar el dianión-diradical **51**, el cual evoluciona hacia el *bis*-enolato **52** por rotura del enlace C-C central, común a los dos ciclos, generándose un ciclo de nueve miembros. Una monoprotonación cinética del *bis*-enolato **52** lleva a la formación del enolato **53**, el cual puede volver a protonarse cinéticamente para generar **49c** o puede sufrir una protonación termodinámica y dar lugar al éster α,β–insaturado **49a**. Este producto "intermedio" de protonación (**49a**), puede volver a sufrir una equilibración termodinámica, por desprotonación seguida de reprotonación, para dar el diéster conjugado **49b** que es el producto de doble protonación termodinámica.

Este comportamiento no es exclusivo de los biciclos fusionados [6.5] sino que se ha comprobado que se puede extender a los biciclos [6.6] análogos para dar los correspondientes ciclodecadienos (**Esquema 16**).

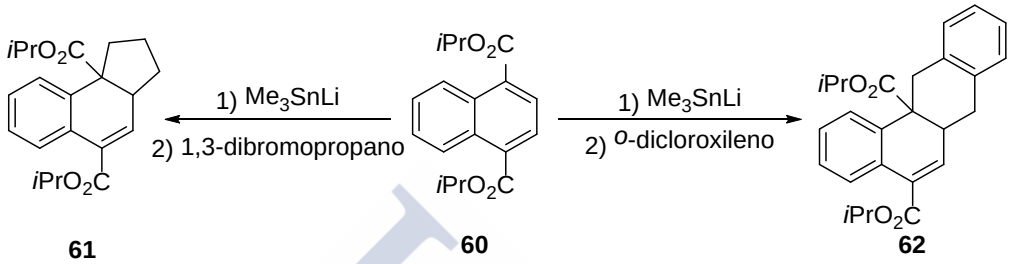


Esquema 16. Síntesis de ciclodecadienos.

Por lo tanto, se han desarrollado procedimientos sintéticos que permiten la preparación de compuestos bicíclicos fusionados [6.n], donde n = 5-7, mediante una reacción de alquilación de enolatos, así como la síntesis de carbociclos de nueve y diez miembros por reacción de apertura de anillo, en uno o dos pasos respectivamente a partir de ftalato de diisopropilo.

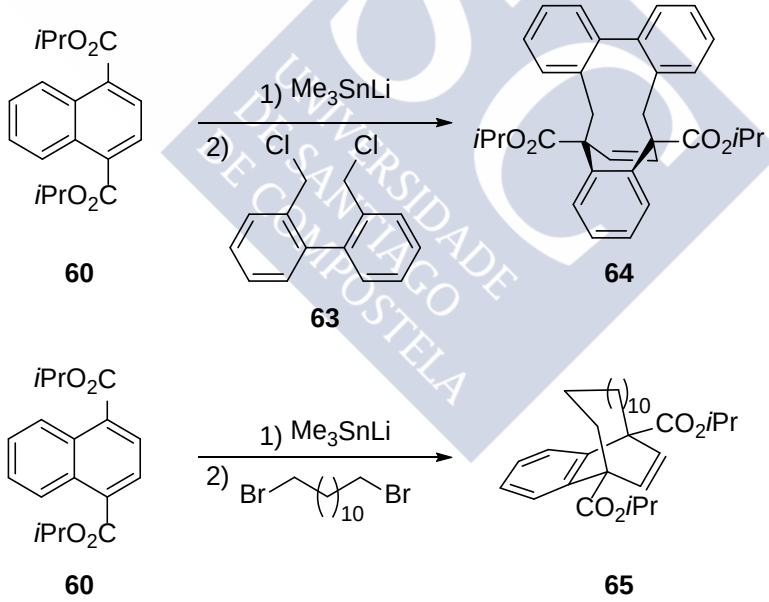
***Carbociclos de tamaño medio y grande derivados de antraceno*.**

En paralelo se estudió la reactividad de los *bis*-enolatos derivados del naftalenodiéster **60** y, curiosamente, la reacción de ciclación con diferentes *bis*-electrófilos condujo a productos diferentes. La utilización de *bis*-electrófilos portadores de cadenas de tres o cuatro átomos condujo a los correspondientes biciclos fusionados de cinco o seis miembros (**61** o **62**) de manera análoga a los ftalatos (**Esquema 17**).



Esquema 17. Obtención de sistemas fusionados.

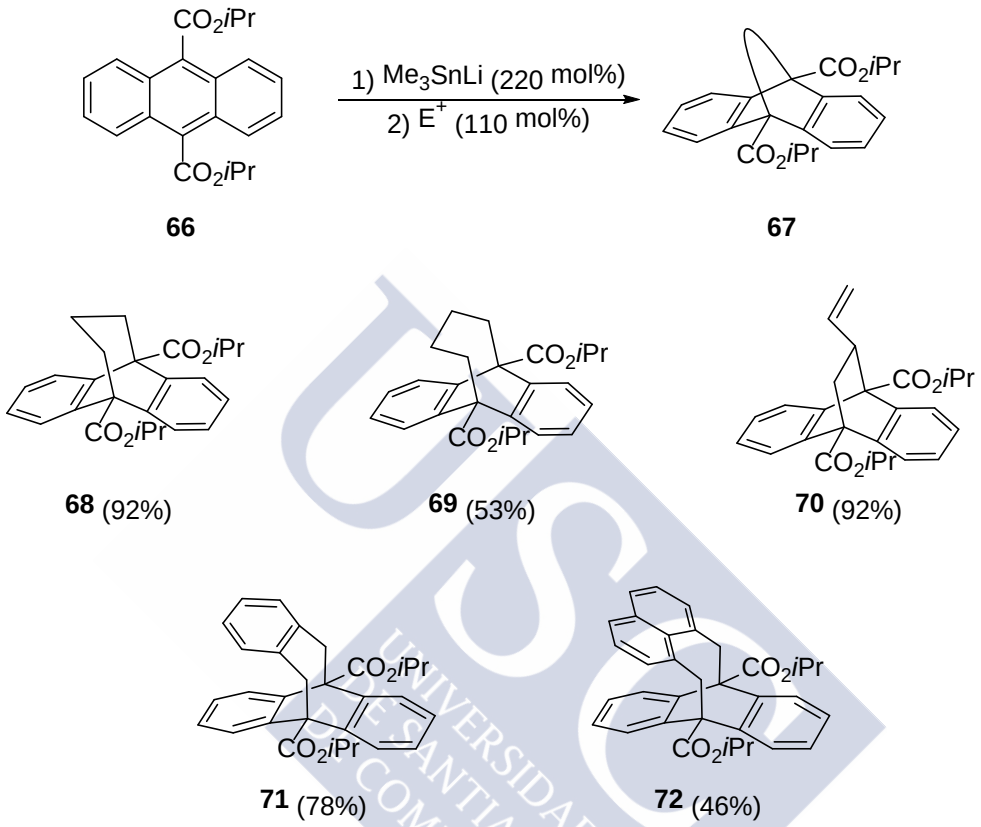
Sin embargo, la utilización de *bis*-electrófilos de cadena más larga condujo a sistemas tipo biciclo aunque con bajas conversiones (**Esquema 18**).



Esquema 18. Formación de sistemas tipo biciclo-puente.

A pesar de que los productos de reacción no se consiguieron purificar, observar que la formación de biciclos puente con anillos fusionados de tamaño medio (10 eslabones) y grande (16 eslabones) transcurre sin recurrir a condiciones de alta dilución ni al uso del *efecto template* resultó sorprendente.

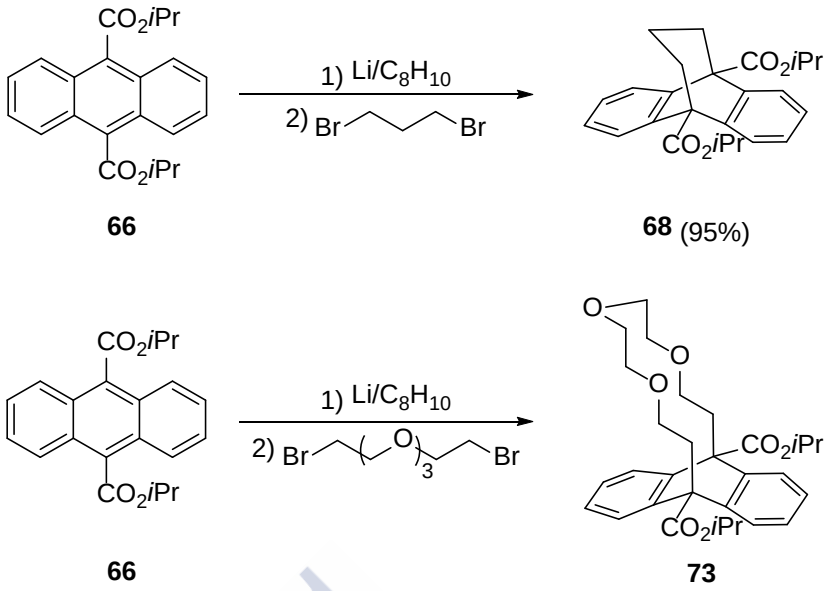
De forma análoga, cuando el antraceno diéster **66** se hizo reaccionar con 220 mol% de Me_3SnLi para formar el correspondiente *bis*-enolato y luego éste se trató con diferentes *bis*-electrófilos, se comprobó que, en todos los casos, el producto obtenido era el correspondiente biciclo puente, independientemente de la longitud de la cadena del *bis*-electrófilo utilizado (**Esquema 19**).[28]



Esquema 19. Biciclos-puente derivados del antraceno **66** generados mediante procesos estanna-Brook.

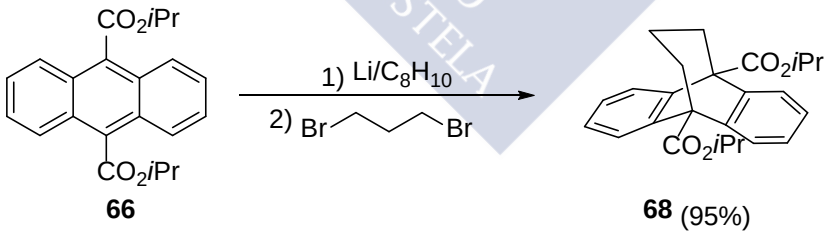
Cuando los *bis*-enolatos se generaron por reducción de los diésteres de partida con litio y naftaleno, evitando la utilización de los reactivos de estaño, caros y tóxicos y se utilizó 1,3-dibromopropano como electrófilo (**Esquema 20**) se observó un comportamiento similar y el correspondiente biciclo-puente se aisló con buenos rendimientos. Este procedimiento se aplicó a la síntesis de éteres corona tipo **73**, conteniendo desde tres a seis unidades de oxietileno en su puente central.[29]

[28] Veiga Corral, Alberte X. *Química de bis-enolatos de ésteres derivados de ácidos carboxílicos aromáticos: preparación y aplicaciones sintéticas.* Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, Diciembre **2009**.
[29] Pérez Vázquez, Jaime. *Reacciones de ciclación y macrociclación de bis-enolatos. Síntesis de sistemas bicíclicos [n.2.2]* Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, Diciembre **2012**.



Esquema 20. Obtención de estructuras biciclo-puente en sistemas antracénicos usando litio-naftaleno como agente reductor.

Basándonos en los precedentes bibliográficos, podemos afirmar que la formación de sistemas carbocíclicos tipo [n.2.2] supone un reto desde el punto de vista sintético. Nuestro grupo de investigación ha encontrado un sustrato donde la formación del biciclo puente [3.2.2] se lleva a cabo con buen rendimiento (95%, **Esquema 20**), por lo que nos planteamos extender el trabajo inicial con el fin de conocer hasta qué punto sería posible generar macrocarbociclos utilizando el antraceno diéster como sustrato de partida, un metal alcalino como agente reductor y un 1,ω-dihaloalcano como *bis*-electrófilo (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis de sistemas [3.2.2].

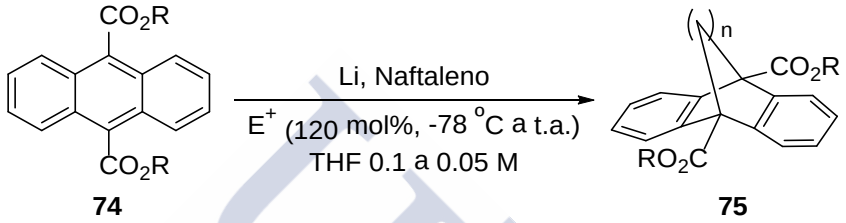
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La preparación de carbociclos de tamaño medio y grande es un importante reto sintético en la química orgánica actual. La complejidad de su preparación los convierte en dianas interesantes para cualquier estudio de reactividad aplicada a síntesis. Además, se encuentran presentes en multitud de derivados naturales con una importante actividad biológica.

El primer objetivo de esta tesis doctoral consistió en estudiar la reacción de formación de sistemas bicíclicos [n.2.2] a partir del antraceno diéster **74** mediante una reacción de ciclación de *bis*-enolatos con diferentes *bis*-electrófilos. (**Esquema 22**).

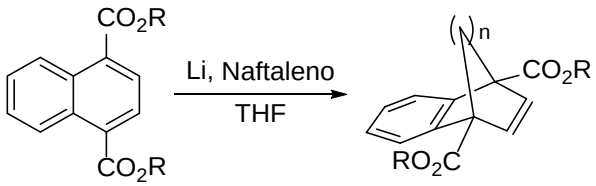


74 **75**

Esquema 22. Aproximación a la síntesis de sistemas tipo [n.2.2].

La generación del *bis*-enolato se llevará a cabo en condiciones reductoras, utilizando litio y un agente transferidor de electrones (naftaleno), posteriormente se atrapará el *bis*-enolato con *bis*-electrófilos carbonados de distinto tamaño para estudiar la facilidad de formación de carbociclos en condiciones de reacción habituales en síntesis (THF de 0.1 a 0.05M), evitando la alta dilución típica de procesos de macrociclación. Se estudiará la influencia en la reactividad de electrófilos alifáticos de cadena carbonada lineal y electrófilos que presenten cierta rigidez en la molécula (dobles enlaces, anillos aromáticos) que pueda favorecer el proceso de ciclación.

Se investigará la posible extensión de esta metodología para la formación de biciclo-puentes [n.2.2] al naftaleno diéster **76** (**Esquema 23**).



76 **77**

Esquema 23. Aplicaciones a otros sistemas aromáticos.

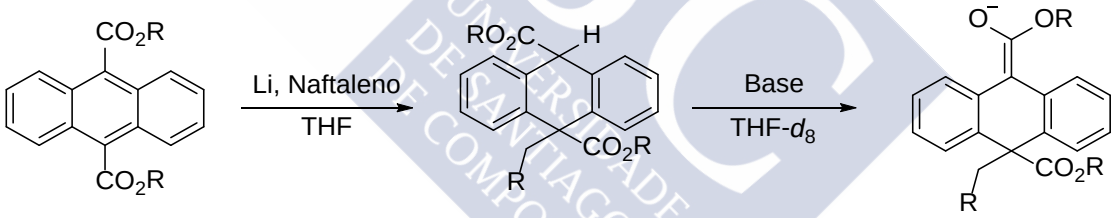
Además se tratará de buscar una explicación a la facilidad con la que los *bis*-enolatos derivados del antraceno diéster pueden ciclar dando lugar a anillos de gran tamaño sin necesidad de utilizar condiciones de alta dilución. En este sentido, se intentará sustanciar la hipótesis de que la conformación del enolato intermedio de la ciclación tiene un papel relevante en el éxito de la transformación. Adicionalmente, se estudiará la estereoselectividad del proceso de alquilación y dialquilación de monoenolatos a partir del antraceno diéster **74** (**Esquema 24**), en un intento de ampliar la utilidad sintética de los intermedios de reacción generados.



74 **78**

Esquema 24. Esquema general para la formación de sistemas dialquilados.

El intermedio clave de la reacción de ciclación (enolato **80**) se someterá a estudio por RMN para dilucidar su conformación en disolución (**Esquema 25**).



74 **79** **80**

Esquema 25. Síntesis del sistema **80**.

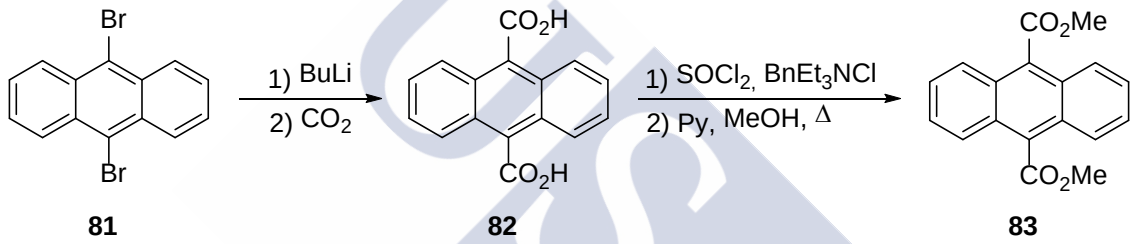
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Preparación del antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (83)

El producto de partida utilizado para llevar a cabo las reacciones objetivo fue el antraceno diéster **83**.

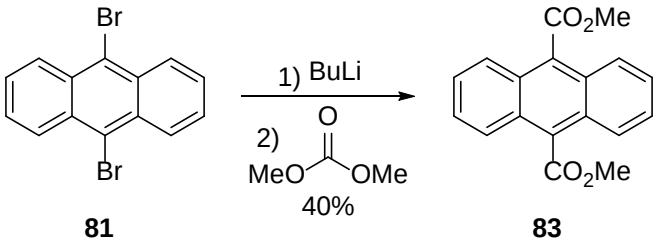
La síntesis de **83** se realizó siguiendo dos rutas alternativas. Inicialmente se siguió un procedimiento en tres pasos a partir de 9,10-dibromoantraceno (**81**) que se transformó en el diácido antraceno-9,10-dicarboxílico (**82**) por intercambio halógeno-metal con BuLi y posterior atrapado del dianión con dióxido de carbono. **82** se obtuvo con un 68% de rendimiento tras cristalización en EtOH.[30] El diácido se transformó en el correspondiente dicloruro de ácido por tratamiento con exceso de cloruro de tionilo en dicloroetano seguido de esterificación con MeOH en piridina, aislándose el diéster **83** con un rendimiento global del 51% (**Esquema 26**).



Esquema 26. Preparación del antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (**83**).

Alternativamente, decidimos probar la síntesis del diéster en un solo paso, así, tras tratar el dibromuro **81** con 220 mol% de BuLi procedimos al atrapado del dianión formado con exceso de carbonato de dimetilo, obteniendo el diéster **83** deseado con un 40% de rendimiento tras cristalización lenta de MeOH.

Aunque el rendimiento del último proceso sea ligeramente inferior al descrito con anterioridad, decidimos utilizar este método debido a que se obtiene el compuesto en un solo paso de reacción sin necesidad de purificación mediante cromatografía en columna (**Esquema 27**).



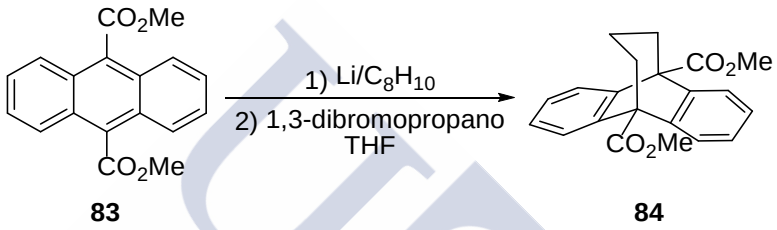
[30] (a) Herrmann, U.; Tümmler, B.; Maass, G.; Mew, P. K. T.; Vögtle, F. *Biochemistry.* **1984**, *23*, 4059-4067. (b) Duerr, B. F.; Chung, Y. S.; Czarnik, A. W. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 2120-2122.

Esquema 27. Preparación del antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (**83**).

Preparación de sistemas bicíclicos [n.2.2]

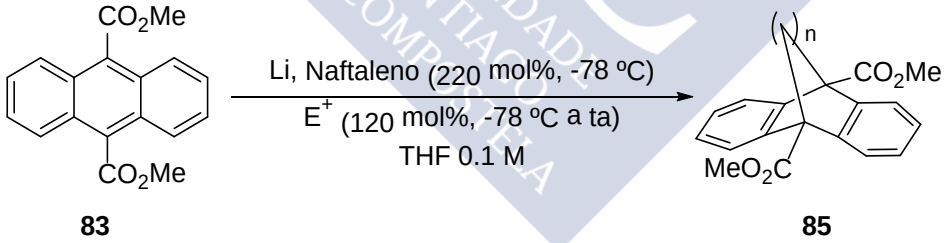
Síntesis del sistema bicíclico [3.2.2].

Una vez obtenido el producto de partida se abordó la síntesis de los compuestos objetivo tomando como modelo de referencia la formación del sistema [3.2.2]. Cuando se trató el antraceno **83** en presencia de un metal alcalino (litio), un agente de transferencia electrónica (naftaleno) y 1,3-dibromopropano, se aisló el biciclo [3.2.2] con un 95% de rendimiento después de cristalización de CH_2Cl_2:hexano (**Esquema 28**).[31]



Esquema 28. Síntesis del biciclo puente **84**.

Una vez comprobado que las condiciones de preparación del biciclo [3.2.2] eran reproducibles, decidimos estudiar la capacidad de nuestro *bis*-enolato para reaccionar con diferentes *bis*-electrófilos y sintetizar sistemas bicíclicos de diferentes tamaños (**Esquema 29**).



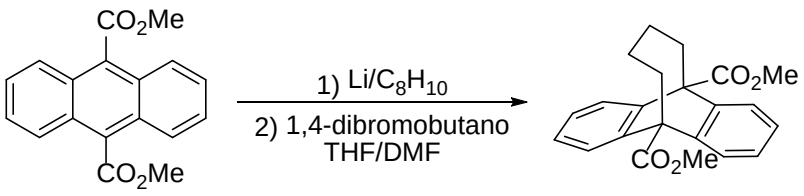
Esquema 29. Condiciones estándar de obtención de biciclos puente tipo [n.2.2].

Preparación de biciclos de tamaño medio [n.2.2].

[31] Caracterización espectroscópica de **84**: En el espectro de ^{1}H RMN del compuesto **84** se pudieron observar dos multipletes a δ 7.16 y 6.91 ppm que integran por 4 protones cada uno, un singulete a δ 3.82 ppm originado por los 6H de los ésteres metílicos, un triplete a δ 1.87 (*J* = 6.6 Hz) ppm, que integra por 4 protones y un quintuplete a δ 1.05 ppm (J = 6.6 Hz) que corresponde al metileno central del puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.0 ppm y una banda a 1729 cm^{-1} respectivamente.

[15] Rossa, L.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *113*, 1–86.

La utilización de 1,4-dibromobutano debería conducir a la síntesis de un anillo de ocho miembros, tamaño previsiblemente difícil de preparar mediante una reacción de ciclación si no se utilizan condiciones de alta dilución. Sin embargo, cuando se trató el *bis*-enolato derivado de **83** con 1,4-dibromobutano en nuestras condiciones de reacción (0.05 M), se aisló el biciclo deseado [4.2.2] **86** con un 52% de rendimiento (**Esquema 30**).[32]

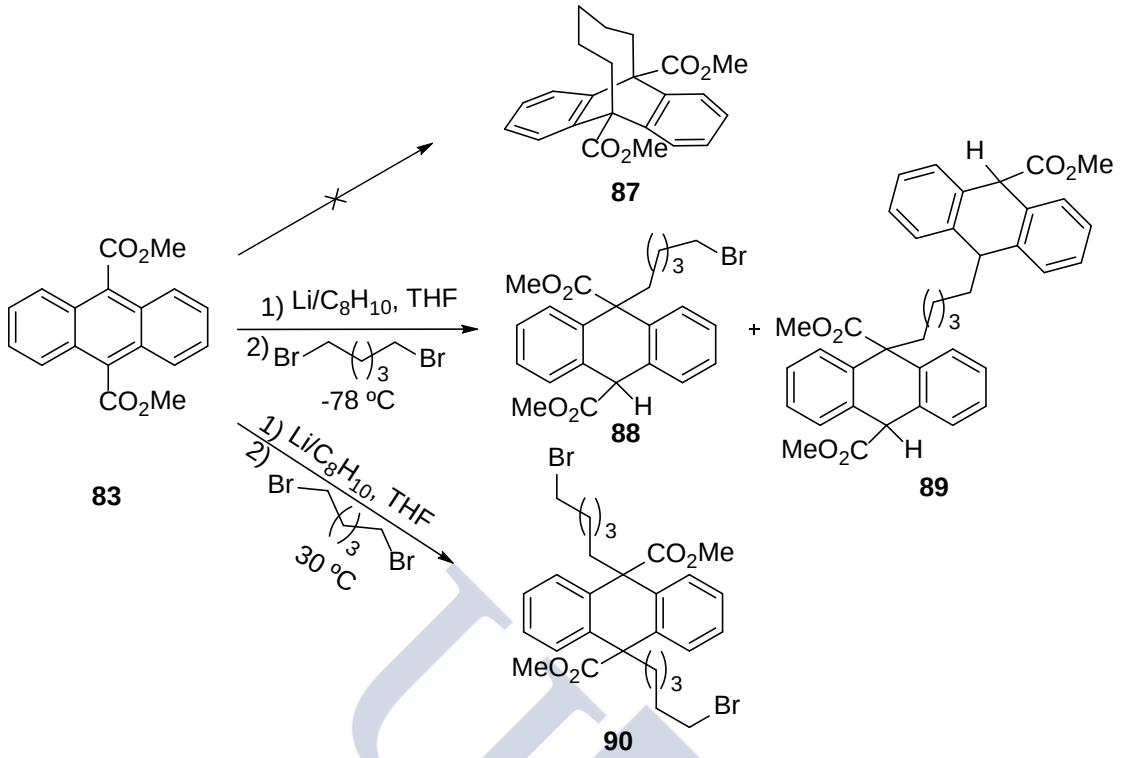


83 **86**

Esquema 30. Síntesis del biciclo puente **86**.

A pesar de los buenos resultados obtenidos para el anillo de ocho miembros, cuando se trató el *bis*-enolato derivado de **83** con 1,5-dibromopentano no conseguimos aislar el correspondiente biciclo [5.2.2] **87** en ninguna de las condiciones estudiadas. Así, mientras que a baja temperatura el producto bruto de reacción mostraba productos de monoalquilación y la formación de un compuesto que hemos podido identificar como el dímero **89**; cuando utilizamos condiciones de reacción más drásticas, se obtuvieron compuestos dialquilados (**Esquema 31**).

[32] Caracterización espectroscópica de **86**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **86** se pudieron observar dos multipletes a δ 7.28 y 7.03 ppm que integran por 4 protones cada uno y corresponden a los hidrógenos aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.73 ppm originado por los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos, dos singuletes anchos a δ 2.21 y 0.91 ppm, que integran por 4 protones cada uno y son debidos a los hidrógenos de la cadena alifática incorporada. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carbonilo mediante una señal a δ 176.3 ppm y una banda a 1731 cm^{-1}.



Esquema 31. Comportamiento del *bis*-enolato derivado de **83** frente a 1,5-dibromopentano.

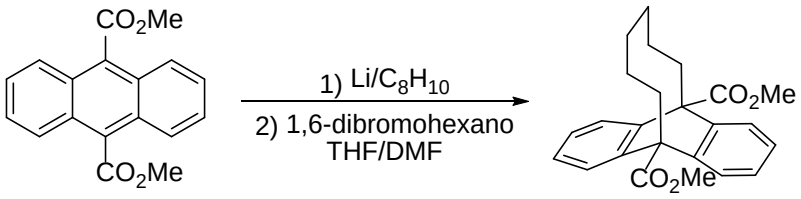
Aunque en este caso no se pudo obtener el derivado [5.2.2], esto no ha supuesto una sorpresa ya que la facilidad de ciclación varía con el tamaño del anillo, siendo los ciclos de ocho y nueve miembros los que presentan mayores dificultades de formación.[33]

Los resultados obtenidos mejoraron cuando utilizamos electrófilos de cadenas más largas, así, con 1,6-dibromohexano (**Esquema 32**)[34] y 1,7-dibromoheptano (**Esquema 33**)[35] se aislaron los correspondientes biciclos con anillos de 10 y 11 miembros con un 41 y un 72% de rendimiento respectivamente.

[33](a) Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 2056–2057. (b) Yet, L. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2963–3007. (c) Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 718–720. (d) Yu, Z.-X.; Wang, Y.; Wang, Y. *Chem. Asian J*. **2010**, *5*, 1072–1088.

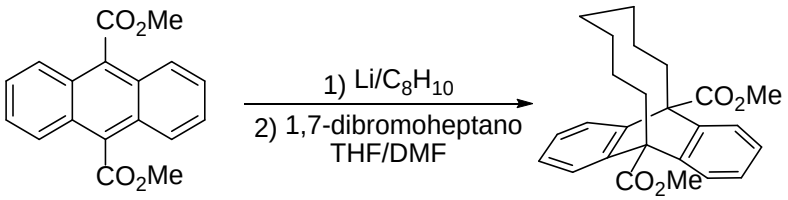
[34] Caracterización espectroscópica de **91**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **91** se pudieron observar dos multipletes a δ 7.31 y 7.18 ppm que integran por 4 protones cada uno y corresponden a los hidrógenos aromáticos, un singulete a δ 3.54 ppm originado por los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos, en la región alifática se observan los 12 protones característicos de la cadena incorporada. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 176.7 ppm y una banda a 1729 cm^{-1} respectivamente.

[35] Caracterización espectroscópica de **92**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **92** se pudieron observar un singulete a δ 7.18 ppm que integra por 8 protones y que corresponde a los hidrógenos aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.31 ppm originado por los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos, además de los 14 protones alifáticos característicos del electrófilo incorporado. El espectro de



83 **91**

Esquema 32. Síntesis del biciclo puente **91**.



83 **92**

Esquema 33. Síntesis del biciclo puente **92**.

Llegados a este punto, es importante señalar que hemos podido determinar las estructuras de Rayos X de los biciclos [3.2.2] y [6.2.2]. El análisis de estas estructuras permite identificar una diferencia importante entre ambas, que está relacionada con la disposición de los grupos éster (**Figura 8**).

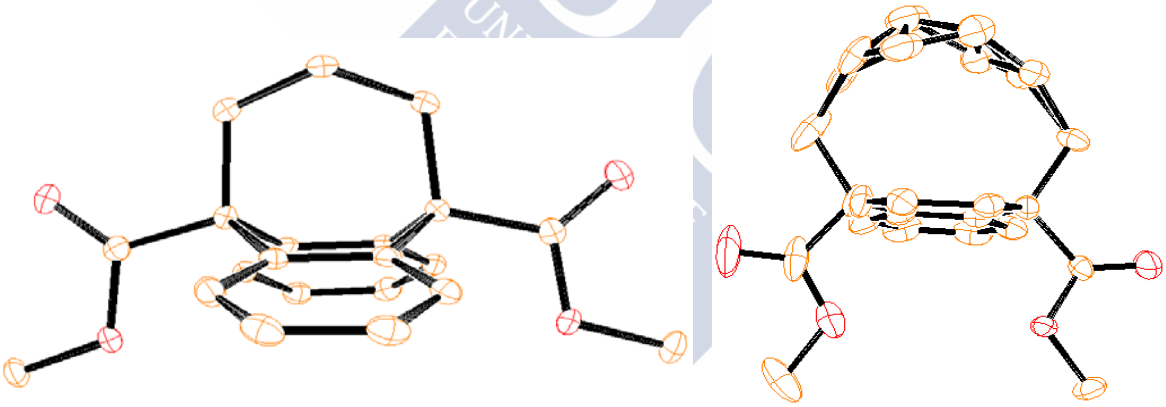
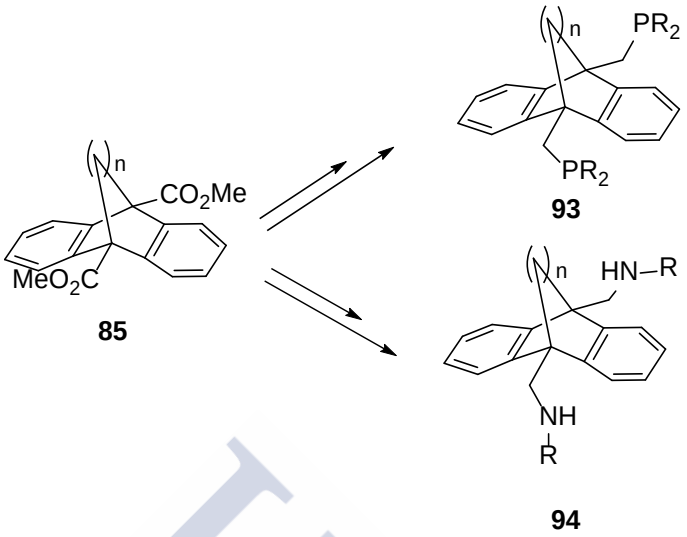


Figura 8. Estructuras 3D de los compuestos **84** y **91**.

La modificación del tamaño del puente permite variar sustancialmente el ángulo diedro de los ésteres. Así, con biciclos de tamaño corto, el ángulo diedro aumenta, disminuyendo de forma gradual a medida que aumentamos la longitud del biciclo. Este comportamiento nos permite pensar que en un futuro seremos capaces de obtener

[3]C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.8 ppm y una banda a 1729 cm^{-1}.

compuestos de geometría modulable (variando el ángulo diedro a voluntad) realizando modificaciones sobre los ésteres cuaternarios presentes en el sistema (**Esquema 34**).

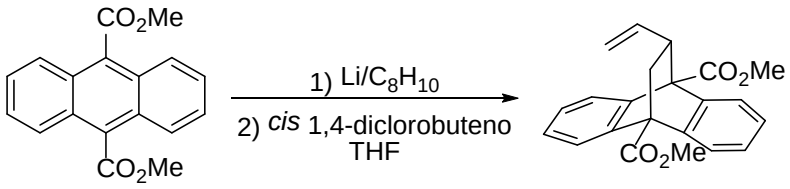


Esquema 34. Ejemplos de posibles productos objetivos de geometría modulable.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que la ciclación para dar los sistemas dibenzo [n.2.2] presenta dificultades cuando se intentan formar ciclos de ocho, nueve y diez miembros, con un mínimo para el ciclo de nueve miembros, ya que no se ha podido aislar el compuesto [5.2.2] deseado. Esto pone de manifiesto la elevada tensión conformacional que se genera en los ciclos de tamaño intermedio, lo que impide la formación de los mismos con buenos rendimientos.

Con la finalidad de mejorar los resultados obtenidos hasta el momento, decidimos aumentar la rigidez del electrófilo utilizado para facilitar el proceso de ciclación del monoenolato intermedio. Por este motivo, se trató el enolato derivado de **83** con *cis* 1,4-diclorobuteno pero, en vez de aislar el sistema bicíclico [4.2.2], se aisló el biciclo [2.2.2] **95** con un 75% de rendimiento (**Esquema 35**).[36]

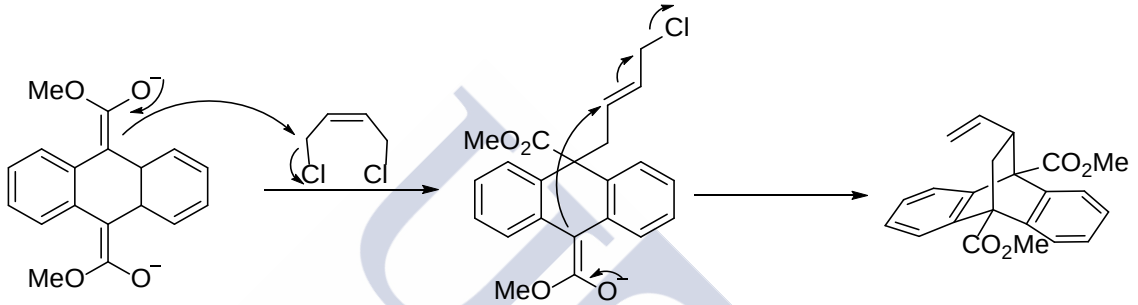
[36] Caracterización espectroscópica de **95**: El espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **95** presenta tres multipletes a δ 7.84 (1H), 7.31-7.04 (6H) y 6.99 (1H) ppm, que se corresponden con los hidrógenos aromáticos presentes en la molécula, un multiplete a δ 5.07-4.75 debido a los tres protones vinílicos, dos singuletes a δ 4.03 (s, 3H) y 3.97 (s, 3H) ppm que pertenecen a los dos ésteres metílicos, un doble doble doblete a 3.37 (J = 10.4, 7.6, 4.3 Hz) ppm debido al protón alílico y dos dobles dobletes a 2.34 (J = 12.9, 10.3 Hz) y 1.72 (J = 12.9, 4.3 Hz) ppm asignados a los dos protones del puente etilénico. El espectro de ^{13}C-RMN mostró la presencia de dos señales a δ 172.1 y 171.5 ppm debidas a los dos grupos éster.



83 **95**

Esquema 35. Síntesis del biciclo puente **95**.

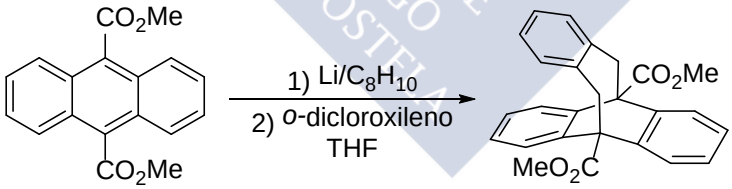
La formación de este biciclo se explica mediante un mecanismo S_N2' en donde el monoenolato **97** evoluciona dando lugar a la formación de un biciclo puente tipo [2.2.2] con menor tensión conformacional (**Esquema 36**).



96 **97** **95**

Esquema 36. Reacción del *bis*-enolato **96** en presencia de *cis* 1,4-diclorobuteno.

Por este motivo decidimos utilizar un *bis*-electrófilo que, conservando la rigidez inicial, no presentase problemas de reacciones competitivas. Así, cuando se trató el *bis*-enolato derivado de **83** con *orto*-dicloroxileno conseguimos formar el anillo de 8 miembros **98** con un excelente 96% de rendimiento (**Esquema 37**).[37]

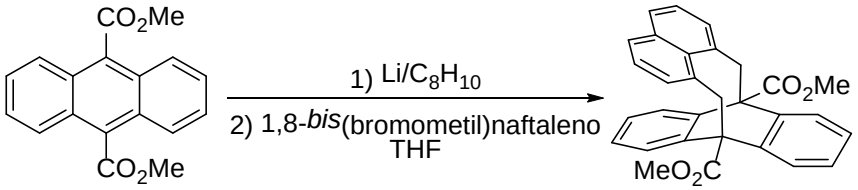


83 **98**

Esquema 37. Síntesis del biciclo puente **98**.

[37] Caracterización espectroscópica de **98**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **98** se pudieron observar dos multipletes a δ 7.13 y 6.89 ppm que integran por 4 protones cada uno y corresponden a los hidrógenos aromáticos derivados del antraceno, un singulete a δ 6.81 ppm que integra por 4 protones y que pertenece al grupo aromático incorporado en el puente, un singulete a δ 3.86 ppm debido a los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y un singulete a δ 3.62 ppm que integra por 4 protones bencílicos. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.7 ppm y una banda a 1727 cm^{-1}.

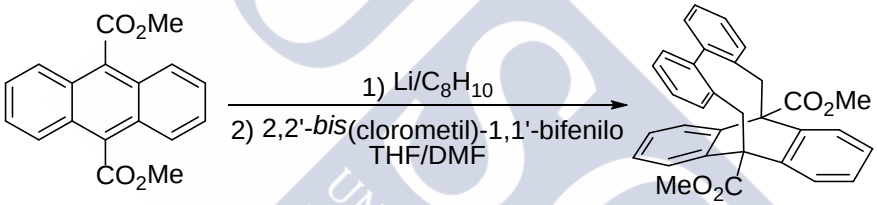
Siguiendo esta aproximación hemos podido preparar el sistema [5.2.2] con un 61% de rendimiento (**Esquema 38**)[38] utilizando 1,8-*bis*(bromometil)naftaleno como electrófilo, compuesto que presenta una elevada rigidez conformacional si se compara con el *bis*-electrofilo alifático (1,5-dibromopentano) utilizado anteriormente.



83 **99**

Esquema 38. Síntesis del biciclo puente [5.2.2].

El correspondiente anillo de 10 miembros se formó utilizando el 2,2'-*bis*(clorometil)-1,1'-bifenilo (**63**) como electrófilo, aislándose el biciclo [6.2.2] con un 48% de rendimiento (**Esquema 39**).[39]



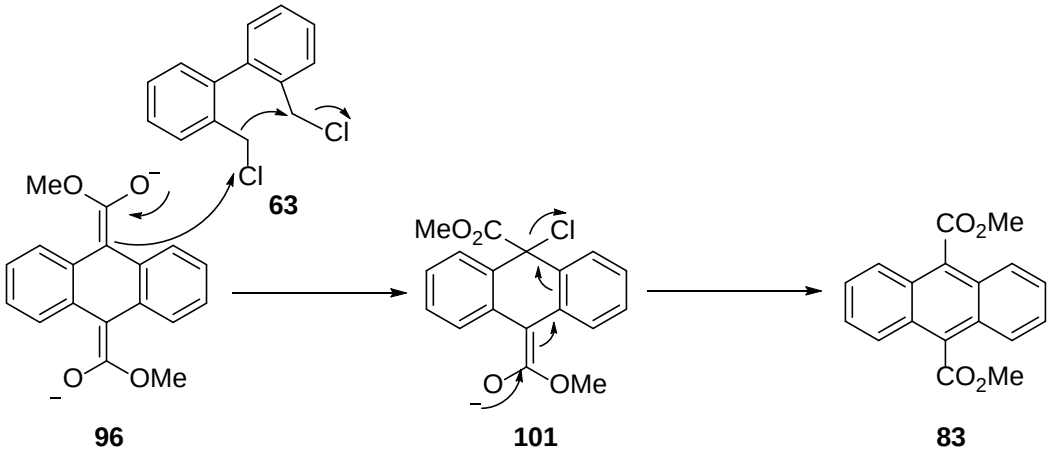
83 **100**

Esquema 39. Síntesis del biciclo puente **100**.

Creemos que las dificultades de ciclación que se presentan para este caso nada tienen que ver con la ciclación en sí, sino con la aparición de un proceso competitivo de halogenación, en donde el *bis*-enolato intermedio **96** reacciona con el electrófilo utilizado evolucionando nuevamente hacía la formación de **83** (**Esquema 40**).

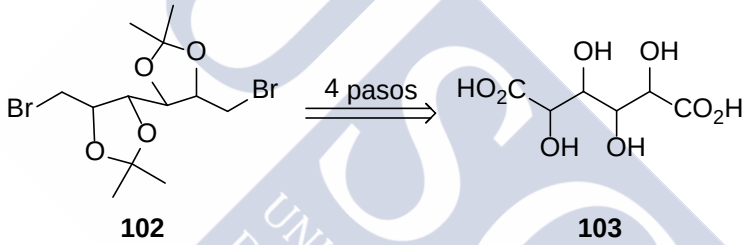
[38] Caracterización espectroscópica de **99**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **99** se observan cuatro multipletes a δ 7.42, 7.18, 6.52 y 6.22 ppm debidos a los catorce protones aromáticos, dos dobletes a δ 4.75 y 3.90 ppm (J = 15.4 Hz) debidos a los 4 protones bencílicos y un singulete a δ 3.87 ppm que integra por 6 protones que pertenecen a los ésteres metílicos. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 176.0 ppm y una banda a 1734 cm^{-1}.

[39] Caracterización espectroscópica de **100**: El espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **100** muestra dos multipletes centrados a δ 6.94 y 6.67 ppm que integran por 14 y 2 protones, respectivamente, debidos a los hidrógenos aromáticos; dos dobletes a δ 4.37 (J = 13.9 Hz) y 3.15 (J = 13.9 Hz) ppm generados por los 4 protones bencílicos presentes en la molécula y un singulete a δ 3.58 ppm debido a los 6H de los ésteres metílicos. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 176.7 ppm y una banda a 1726 cm^{-1}.



Esquema 40. Proceso secundario de halogenación-eliminación.

Para intentar demostrar la importancia de este proceso, decidimos sintetizar el electrófilo **102** (**Esquema 41**)[40] que, manteniendo la rigidez conformacional presente en **63**, no presentase problemas de halogenación.

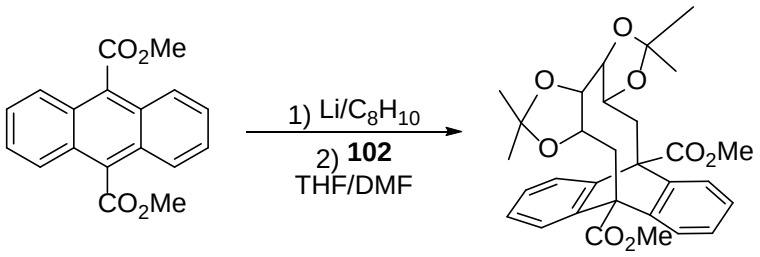


Esquema 41. Aproximación retrosintética para la formación de **102**.

Cuando el *bis*-enolato derivado de **83** se enfrentó al dibromuro **102** se consiguió obtener el sistema biciclo [6.2.2] con un 82% de rendimiento (**Esquema 42**)[41] demostrando, así, que el bajo rendimiento obtenido con anterioridad no depende del proceso de ciclación en sí, sino de reacciones competitivas dependientes de la naturaleza del electrófilo.

[40] Prömpers, G.; Keul, H.; Höcker, H. *Green Chem*. **2006**, *8*, 467-478.

[41] Caracterización espectroscópica de **104**: El espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **104** muestra como señales más características dos multipletes a δ 7.40 y 7.30 ppm que integran por 4 protones cada uno debidos a los hidrógenos aromáticos, un singulete a δ 3.56 ppm que integra por 6 protones debido a los ésteres metílicos y otros dos singuletes a δ 1.25 y 1.12 ppm que integran por 6 protones cada uno y que pertenecen a los metilos de los acetales. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 174.9 ppm y una banda a 1726 cm^{-1}.



83 **104**

Esquema 42.Síntesis del biciclo puente **104**.

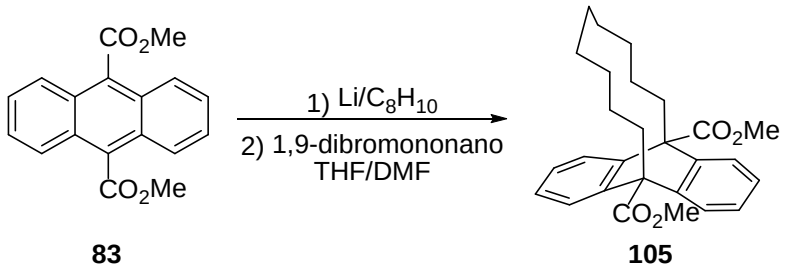
Una vez que hemos encontrado una solución formal para la formación de sistemas de tamaño medio utilizando electrófilos de mayor rigidez que fuercen el proceso de ciclación para dar lugar a anillos con elevada tensión conformacional, decidimos estudiar el comportamiento de este sistema frente a *bis*-electrófilos alifáticos de mayor longitud que nos permitan obtener macrociclos sin necesidad de recurrir a condiciones de alta dilución.

Preparación de sistemas macrocíclicos [n.2.2]

La preparación del biciclo puente [9.2.2] se realizó con un 66% de rendimiento cuando se utilizó 1,9-dibromononano como electrófilo (**Esquema 43**).[42] Se consiguió formar un biciclo de 13 miembros, en un único paso de reacción, sin necesidad de utilizar las condiciones habituales para la formación de macrociclos,[43] que implican cantidades de disolvente muy elevadas, aumento en el número de etapas de reacción introduciendo grupos que faciliten el efecto *gem*-dimetilo o la preorganización del sistema mediante el uso de sales que faciliten el efecto template.

[42] Caracterización espectroscópica de **105**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **105** se observa un multiplete a δ 7.23 ppm que integra por 8 protones debido a los hidrógenos aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.39 ppm de los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y en la región alifática se observan 18 protones de la cadena de 9 carbonos que hemos incorporado como puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR demostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.9 ppm y una banda a 1728 cm^{-1}.

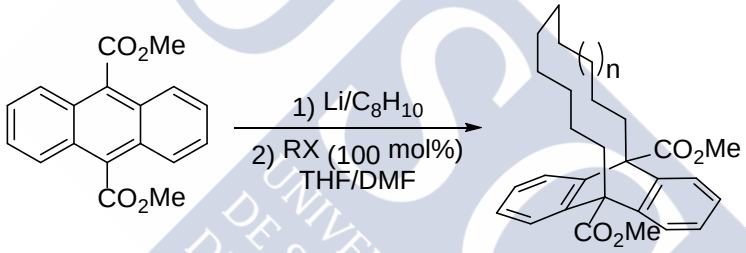
[43] (a) Martí-Centelles, V.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2409–2422. (b) Blankenstein, J.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 1949–1964. (c) Dai, C.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 3453–3455.



83 **105**

Esquema 43. Síntesis del biciclo puente [9.2.2].

Cuando se utilizó, el 1,10-dibromodecano como agente alquilante, se obtuvo el biciclo puente [10.2.2] con un 70% de rendimiento (anillo de 14 miembros).[44] Análogamente, el 1,11-dibromoundecano y el 1,12-dibromododecano condujeron a los correspondientes biciclos [11.2.2][45] y [12.2.2][46] con un 72 y 77% de rendimiento respectivamente (**Esquema 44**). A la vista de estos resultados podemos concluir que, para nuestro sistema, un aumento en el tamaño del biciclo puente formado, no implica necesariamente una disminución en el rendimiento de reacción.



83

106 (n=1), 70%
107 (n=2), 72%
108 (n=3), 77%

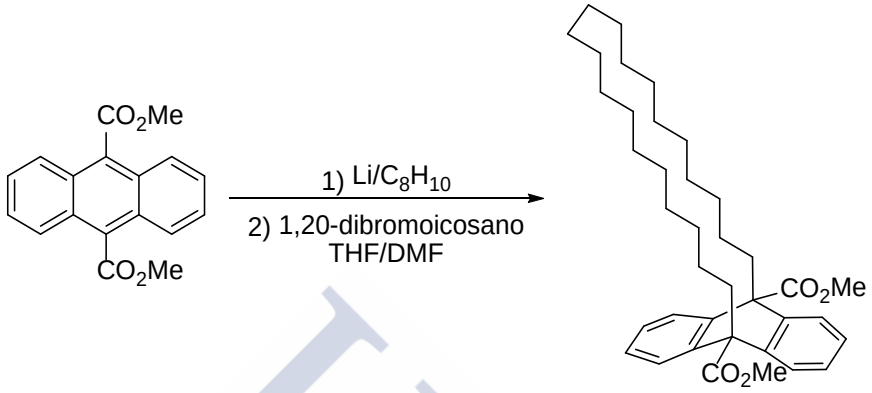
Esquema 44. Síntesis de carbociclos de gran tamaño.

[44] Caracterización espectroscópica de **106**: El espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **106** muestra un multiplete a δ 7.24 ppm debido a los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.40 ppm debido a los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y en la región alifática se observan señales debidas a los 20 protones de la cadena de 10 carbonos del puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.9 ppm y una banda a 1730 cm^{-1}.

[45] Caracterización espectroscópica de **107**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **107** se observa un multiplete a δ 7.27 ppm que integra por los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.43 ppm debido a los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y en la región alifática se observan señales para los 22 protones de la cadena de 11 carbonos que hemos incorporado como puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.9 ppm y una banda a 1730 cm^{-1}.

[46] Caracterización espectroscópica de **108**: El espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **108** muestra un multiplete a δ 7.25 ppm que integra por los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.43 ppm debido a los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y en la región alifática se observan señales debidas a los 24 protones de la cadena de 12 carbonos del puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR mostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 175.9 ppm y una banda a 1730 cm^{-1}.

Como último ejemplo decidimos preparar un anillo de 24 carbonos utilizando 1,20-dibromoicosano como electrófilo (siendo el 1,ω-dibromoalcano de mayor longitud fácilmente asequible) y así, en las condiciones habituales de reacción, conseguimos aislar el correspondiente biciclo puente [20.2.2] con un 61% de rendimiento (**Esquema 45**).[47]

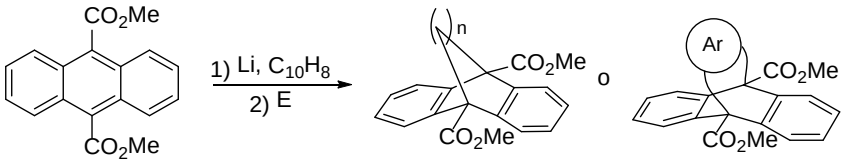


83 **109**

Esquema 45. Síntesis del biciclo puente [20.2.2].

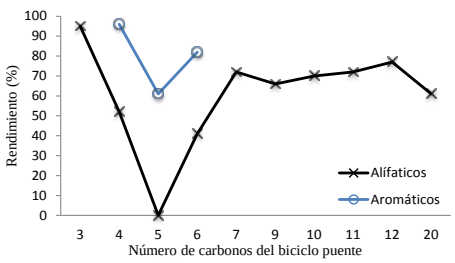
Basándose en los resultados obtenidos, la síntesis de macrociclos se desarrolla con buenos rendimientos independientemente del tamaño del electrófilo utilizado. A modo de resumen, los resultados obtenidos para la formación de biciclos puente [n.2.2] se representan en el **Esquema 46**.

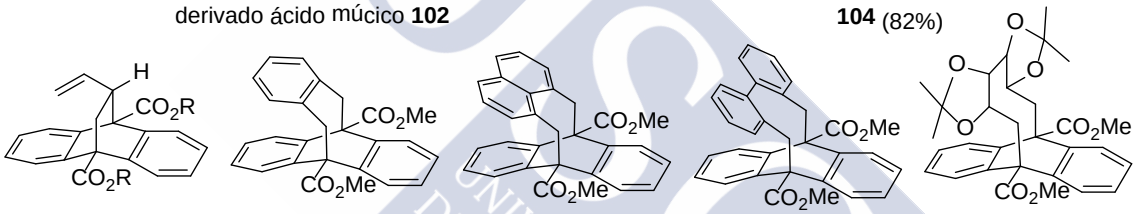
[47] Caracterización espectroscópica de **109**: En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **109** se observa un multiplete a δ 7.29 ppm que integra por los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 3.46 ppm debido a los 6 hidrógenos de los ésteres metílicos y señales en la región alifática debidas a los 40 protones de la cadena de 20 carbonos que hemos incorporado como puente. El espectro de ^{13}C-RMN y el IR demostraron la presencia de grupos carboxilo mediante una señal a δ 176.0 ppm y una banda a 1732 cm^{-1}.



83 **85** **110**

Electrófilo	**Producto** (%)
$Br(CH_2)_3Br$	**84**, n = 3 (95%)
$Br(CH_2)_4Br$	**86**, n = 4 (52%)
$Br(CH_2)_5Br$	**87**, n = 5 (0 %)
$Br(CH_2)_6Br$	**91**, n = 6 (41%)
$Br(CH_2)_7Br$	**92**, n = 7 (72%)
$Br(CH_2)_9Br$	**105**, n = 9 (66%)
$Br(CH_2)_{10}Br$	**106**, n = 10 (70%)
$Br(CH_2)_{11}Br$	**107**, n = 11 (72%)
$Br(CH_2)_{12}Br$	**108**, n = 12 (77%)
$Br(CH_2)_{20}Br$	**109**, n = 20 (61%)
cis-1,4-diclorobuteno	**95** (75%)
o-dicloroxileno	**98** (96%)
1,8-bis(bromometil)naftaleno	**99** (61%)
2,2'-bis(clorometil)-1,1'-bifenilo (**63**)	**100** (48%)
derivado ácido múcico **102**	**104** (82%)





95 **98** **99** **100** **104**

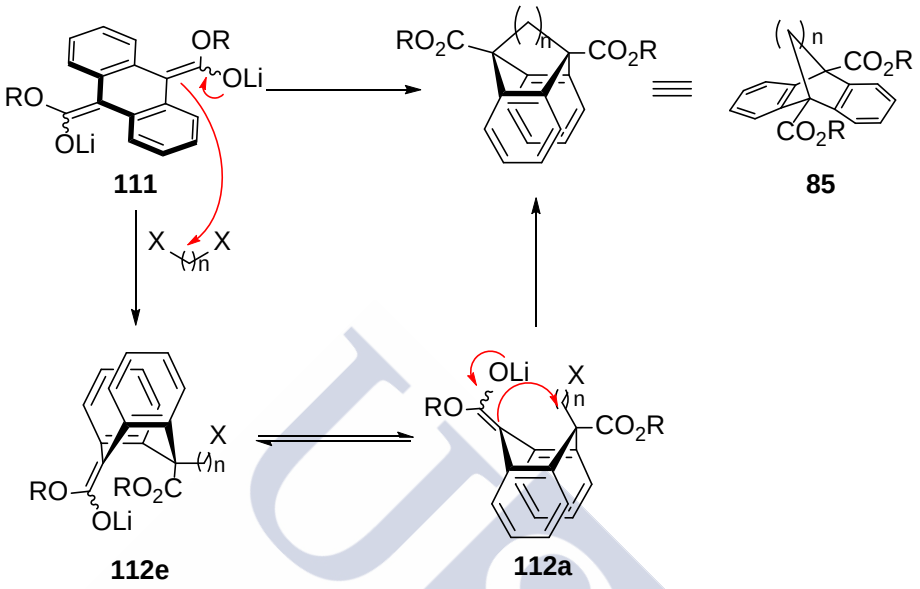
Esquema 46. Resumen general para la formación de biciclos [n.2.2] a partir de **83**.

La tendencia observada para los intermedios monoalquilados para experimentar una ciclación (medida como el rendimiento del producto ciclado en función del tamaño del puente) es similar a la descrita por Illuminati y colaboradores en su estudio cinético de macrociclaciones. En el **Esquema 46** se puede observar que la facilidad de ciclación transcurre a través de un mínimo cuando se intenta formar el ciclo de nueve miembros, comportamiento que se debe a la importancia de la tensión de anillo en este tipo de ciclaciones. Además puede observarse la importancia de los factores entrópicos a la hora de favorecer la ciclación en los casos más difíciles mediante la incorporación de restricciones en la rotación de la cadena de los *bis*-electrófilos utilizados.

Preparación de sistemas alquilados derivados de 83.

Una vez comprobado que el procedimiento de desaromatización/ciclación aplicado al antraceno **83** conduce a sistemas bicíclicos [n.2.2] de manera sencilla, sólida

y eficiente, y con la finalidad de explicar el comportamiento de este sistema frente a la formación de biciclos puente de tamaño medio y grande, debemos considerar la conformación reactiva del intermedio clave en la etapa de ciclación, el monoenolato **112a** (**Esquema 47**).



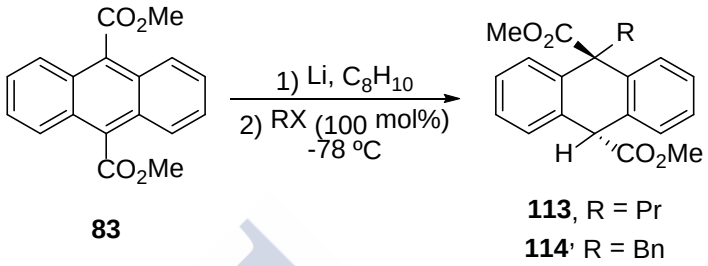
Esquema 47. Propuesta para la conformación relativa del enolato intermedio.

Los estudios relativos al análisis conformacional de 9-alquil-9,10-dihidroantracenos que demuestran la existencia de una conformación no plana, tanto menos plana cuanto más voluminoso sea el sustituyente en la posición 9. Además se ha demostrado que, en la conformación preferida, el sustituyente ocupa una posición pseudoaxial en una conformación tipo bote, más o menos aplanado.[48] Nosotros proponemos que la conformación del monoenolato intermedio es el elemento clave en la facilidad de ciclación, es decir, una conformación tipo bote en la que la cadena alquílica portadora del grupo saliente se sitúa en posición pseudoaxial, cercana al carbono nucleofílico del enolato, lo que facilita la posterior alquilación intramolecular.

Para probar nuestra hipótesis decidimos realizar una serie de experimentos. En primer lugar estudiamos los procesos de mono y dialquilación con electrófilos sencillos para ilustrar el curso estereoquímico de la reacción.

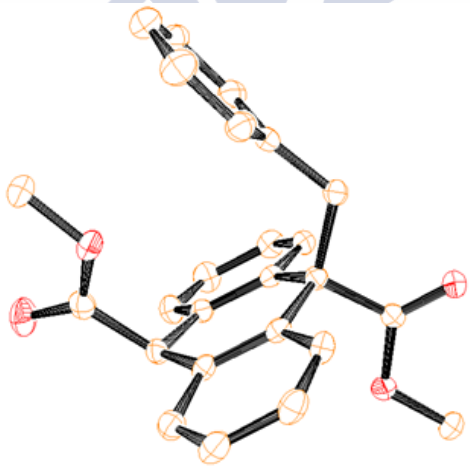
[16] (a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95–102 (b) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117–3125 (c) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881–930.
[5] (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963–3007. (b) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930. (c) Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 718–720.
[48] Rabideau, P. W.; Maxwell, A. J.; Sygula, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3181-3184.

Los estudios de monoalquilación del *bis*-enolato se realizaron utilizando yoduro de propilo y bromuro de bencilo como electrófilos, en las condiciones habituales de reacción, usando sólo 100 mol% de agente alquilante. En ambos casos se obtuvo un único producto de reacción que se aisló por cromatografía en columna y se identificó como el producto monoalquilado (**113** cuando R = Pr y **114** cuando R = Bn), con rendimientos de 69 y 71%, respectivamente. (**Esquema 48**).[49]



Esquema 48. Síntesis de los productos monoalquilados **113** y **114.**

La estereoquímica relativa de **114**[50] se determinó por análisis de los datos de difracción de rayos X de monocristales de **114** obtenidos por recristalización de CH_2Cl_2:Et_2O. Como se puede apreciar en la **Figura 9**, la disposición de los grupos éster es *trans*.



114

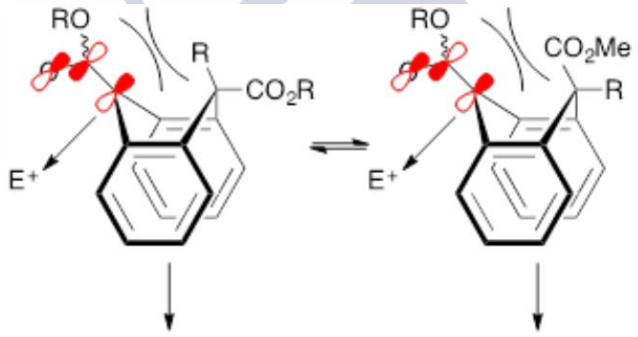
Figura 9. Estructura en 3D del compuesto **114**.

[49] Caracterización espectroscópica de **113**: En el espectro de ^{1}H RMN de **113** destacamos un singulete a δ 5.20 ppm correspondiente al único protón en alfa al grupo éster y dos singuletes a δ 3.64 y 3.54 ppm debidos a los 6H metílicos de los dos ésteres metílicos. En el espectro de ^{13}C RMN observamos las dos señales de los grupos carboxilo a δ 175.8 y 172.9 ppm, además de tres carbonos alifáticos a δ 44.8, 18.0, 14.4 ppm correspondientes a la cadena de propilo introducida.

[50] Caracterización espectroscópica de **114**: En el espectro de ^{1}H RMN de **114** destacamos un singulete a δ 5.18 ppm correspondiente al único protón en alfa al grupo éster y un singulete a δ 3.50 ppm debido a los 2H bencílicos. En el espectro de ^{13}C RMN observamos las dos señales de los grupos carboxilo a δ 175.3 y 172.6 ppm, que en IR aparecen como una banda a 1727 cm^{-1}.

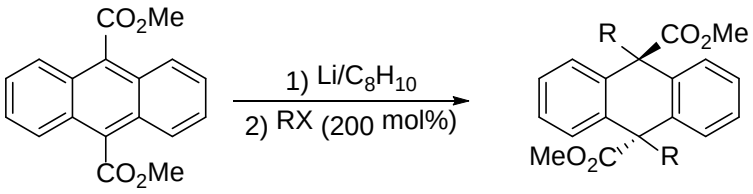
La diastereoselección observada puede explicarse por la reacción del monoenolato intermedio de la reacción por su cara menos impedida. Lo que queda por determinar es cuál es la conformación del monoenolato clave.

Una vez que el *bis*-enolato ha reaccionado con el primer equivalente de electrófilo, el producto intermedio es un monoenolato cuya conformación reactiva tipo bote posee un grupo voluminoso (el éster o el grupo R) en posición pseudoaxial que bloquea el acceso de un segundo electrófilo por la cara endo (**Esquema 49**). Ya que el ataque del segundo electrófilo sólo puede ocurrir por la cara exo, la estereoquímica del producto final nos permitirá conocer la conformación del compuesto monoalquilado. Es decir, se obtendrá un producto *trans* si el grupo R está en posición pseudoaxial y el éster en pseudoecuatorial, pero un producto *cis* si el grupo R está en posición pseudoecuatorial y el éster en pseudoaxial.



Esquema 49. Disposición espacial del grupo R.

Para estudiar la estereoselectividad *cis-trans* de la dialquilación se eligieron electrófilos de distinto tamaño: yoduro de metilo, yoduro de propilo y bromuro de bencilo. En todos los casos el análisis del producto bruto de reacción indicó la presencia de una única sustancia que se identificó como el compuesto dialquilado en las posiciones adyacentes a los ésteres (**Esquema 50**).



83

115, R = Me, 80%
116, R = Pr, 96%
117, R = Bn, 94%

Esquema 50. Preparación de compuestos dialquilados.

Todos los compuestos dialquilados se aislaron con rendimientos excelentes: 80%, 96% y 94%, respectivamente. El compuesto dimetilado **115**[51] se recristalizó de CH_2Cl_2:MeOH, **116**[52] se recristalizó de CH_2Cl_2:*t*BuOMe y **117**[53] de CH_2Cl_2:hexano. El análisis de los datos obtenidos por difracción de rayos X demostró la disposición *trans* de los ésteres para todos los casos estudiados (**Figura 10**).

[51] Caracterización espectroscópica de **115**: El espectro de ^{1}H RMN muestra un multiplete a δ 7.31 ppm debido a los 8 protones aromáticos, un singulete a δ 3.55 ppm correspondiente a los 6H de los dos ésteres metílicos y un singulete a δ 1.87 ppm debido a los 6H de los metilos incorporados.El espectro de ^{13}C RMN muestra una señal debida a los grupos carboxilo a δ 175.9 ppm.

[52] Caracterización espectroscópica de **116**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un multiplete a δ 7.29 ppm debido a los 8 protones aromáticos y un singulete a δ 3.48 ppm debido a los 6H de los dos ésteres metílicos. En el espectro de ^{13}C RMN destacamos una señal debida a los grupos carboxilo a δ 175.9 ppm y tres señales debidas al grupo propilo a δ 46.0, 16.6 y 14.4 ppm.

[53] Caracterización espectroscópica de **117**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un singulete a 3.54 ppm que integra por 4H, característico de protones bencílicos, además de otro singulete a δ 3.17 ppm correspondiente a los 6H metílicos de los ésteres metílicos. En el espectro de ^{13}C RMN observamos la señal debida a los grupos carboxilo a δ 175.3 ppm.

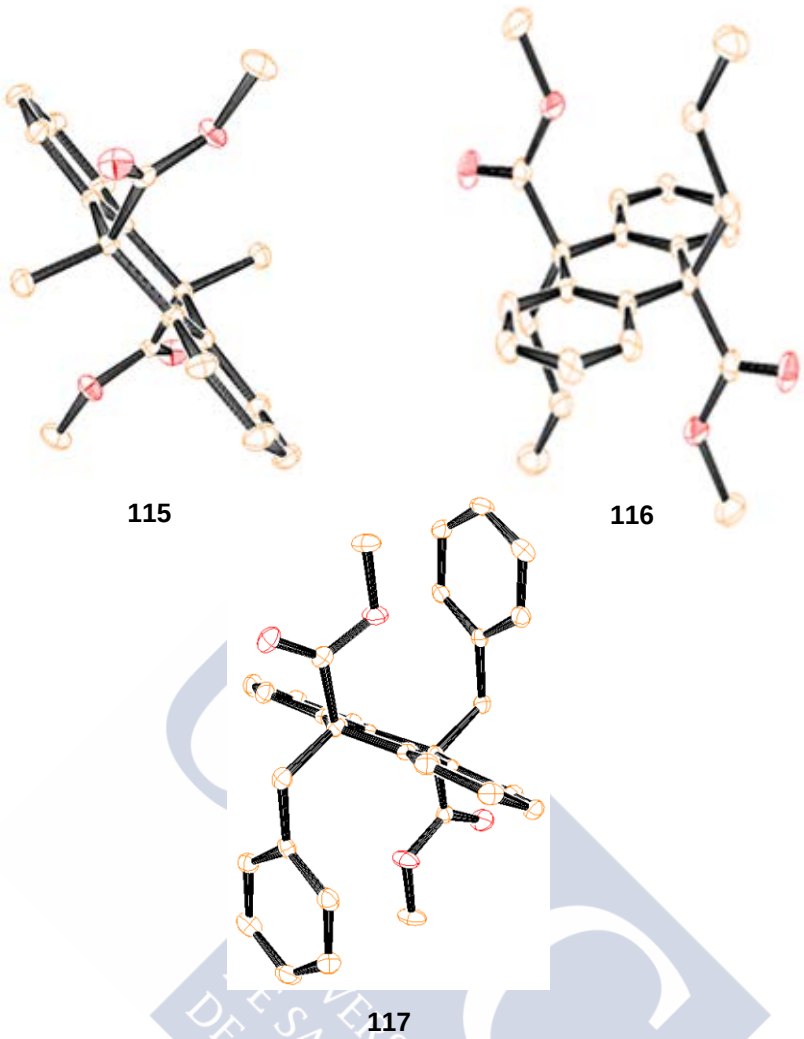


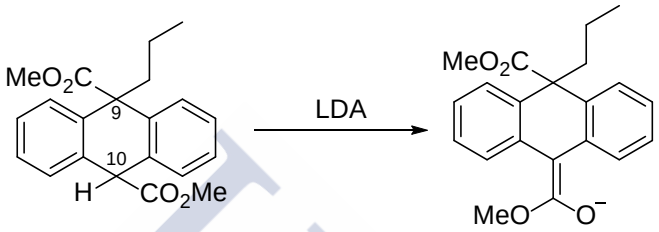
Figura 10. Estructura en 3D de los compuesto **115**, **116** y **117**.

La configuración *trans* de los grupos éster muestra que la alquilación es estereoselectiva pero también nos indica que la configuración preferida del intermedio monoalquilado es aquella que coloca el grupo R en posición pseudoaxial. Esta preferencia ayuda a explicar por qué la ciclación ocurre tan fácilmente al utilizar un *bis*-electrófilo de cadena larga, ya que el monoenolato resultante tendría muy próximo el grupo saliente de la cadena incorporada para formar biciclos [n.2.2] de tamaño medio y largo sin necesidad de recurrir a condiciones de alta dilución. Además, la ciclación puede verse facilitada por la presencia de sustituyentes geminales en el carbono cabeza de puente debido al efecto Thorpe-Ingold[54,,55] sobre el ángulo de enlace, que mueve el grupo R más cerca del enolato.

[54] Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.
[12] Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc* **1915**, *107*, 1080-1106.

Preparación del monoenolato de 9-propil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (113).

Para comprobar esta hipótesis conformacional se ha preparado un modelo del monoenolato intermedio clave en la ciclación, el enolato derivado del 9-propil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (**113**), obtenido por reacción de éste con LDA, y se ha estudiado su estructura y conformación mediante espectroscopia de RMN (**Esquema 51**).

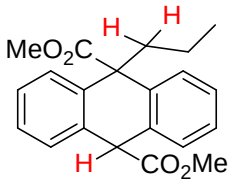


113 **118**

Esquema 51. Formación del monoenolato intermedio **118**.

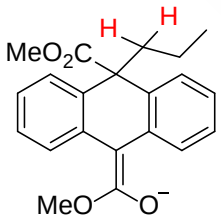
El espectro de ^{1}H-RMN del propil diéster **113**, en THF-d_8 a –78 ºC (**Figura 11**), muestra la presencia de un singulete a δ 5.30 ppm, debido al protón de C-10 y un multiplete a δ 2.15 ppm, debido al CH_2 del grupo propilo unido al C-9. Cuando se añadió una disolución de **113** en THF deuterado y seco, a un tubo de RMN que contenía una disolución de LDA (210 mol%) a –78 ºC, se observó la desaparición gradual de la señal a δ 5.30 ppm (en menos de 30 min) y la aparición de señales correspondientes al enolato **118** (**Figura 12**).

[55] Ingold, C. K. *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, *119*, 305-329.



113

Figura 11. Espectro de ^{1}H RMN en THF del producto monopropilado **113**.



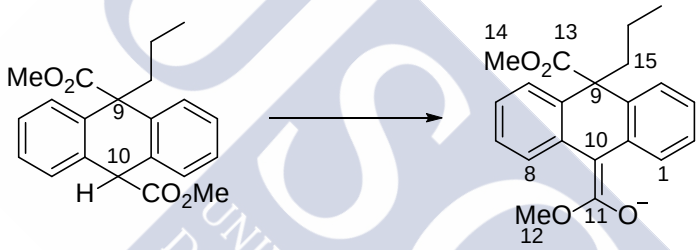
118

Figura 12. Espectro de ^{1}H RMN en THF del enolato **118**.

Un estudio de RMN de la desprotonación de 9,10-dihidroantraceno-9-carboxilato de etilo llevado a cabo por el grupo de Rabideau, indicó que el enolato es la estructura

preferida por el monoanión y, por lo tanto, que el solapamiento π del carbonilo obliga a plegarse al anillo central. Si el anillo central adopta una conformación bote, como sugiere Rabideau, el desplazamiento químico del grupo en la posición pseudoaxial debe verse afectado por el cono de apantallamiento del doble enlace C-C del enolato. Por lo tanto, si el grupo propilo existe preferentemente en la posición pseudoaxial, se debería observar un desplazamiento considerable a campo alto de la señal de ^{1}H RMN (**118a**, **Esquema 52**). Sin embargo, tal desplazamiento no debería observarse si la orientación del grupo propilo en el enolato es preferentemente pseudoecuatorial, **118e**.

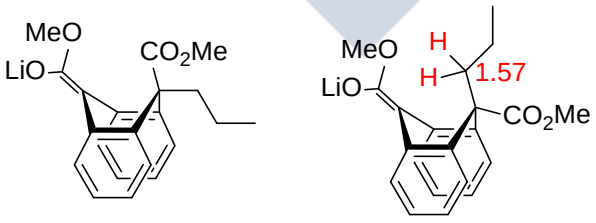
En nuestro sistema, el grupo metileno del sustituyente propilo más cercano al éster experimenta un considerable desplazamiento a campo alto ($\Delta\delta$ = –0.58 ppm), un valor de acuerdo con la conformación pseudobote propuesta para el monoenolato y la disposición pseudoaxial para el grupo propilo (**Esquema 52**).



113 **118**

	1	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**
^{1}H-RMN	8.14	7.84				3.54		3.61	1.57
Aδ^{a}	0.70	0.40				0.03		0.2	-0.58
^{13}C-RMN	126.4	127.4	59.5	80.9	165.2	4.94	177.2	51.9	41.3
Aδ^{a}	-3.7	-2.7	3.5	30.7	-8.1	-3.6	1.1	-0.9	-4.8

(a)$\Delta\delta$ = δ enolato **118** − δ protonado **113**



118e **118a**

Esquema 52. Datos RMN Monoenolato **118**.

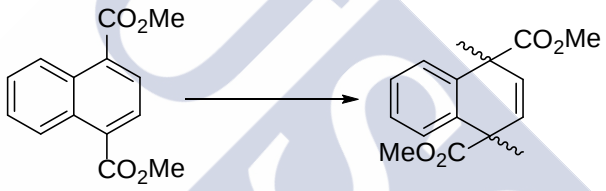
Estas observaciones apoyan nuestra propuesta inicial, es decir, la conformación del intermedio es la que explica la facilidad de esta ciclación, una única conformación bote bien definida permite que el monoenolato se ordene de tal forma que la reacción

intermolecular se encuentre extraordinariamente favorecida gracias a la disposición pseudoaxial de la cadena alifática utilizada.

Preparación de sistemas [n.2.2] derivados de naftaleno.

A la vista de los sorprendentes resultados obtenidos para el antraceno diéster en las reacciones de macrociclación decidimos extender esta metodología a sistemas donde a priori, la rigidez del *bis*-enolato intermedio fuese menor y por ello se decidió investigar la reacción sobre el naftaleno diéster **119**.

El naftaleno **119** se sometió a condiciones típicas de alquilación reductora con litio naftaleno para formar el *bis*-enolato intermedio, que posteriormente se atrapó con distintos tipos de agentes alquilantes. En primer lugar, se utilizó yoduro de metilo como electrófilo (**Esquema 53**).



119 **120**

Esquema 53. Formación producto dialquilación **120**.

El estudio del ^{1}H-RMN del producto bruto de reacción (**Figura 13**) nos muestra la presencia de dos diasterioisómeros en propoción 4:1, dialquilados de forma regioselectiva en las posiciones 1,4 del anillo, con un conversión global del 88%.

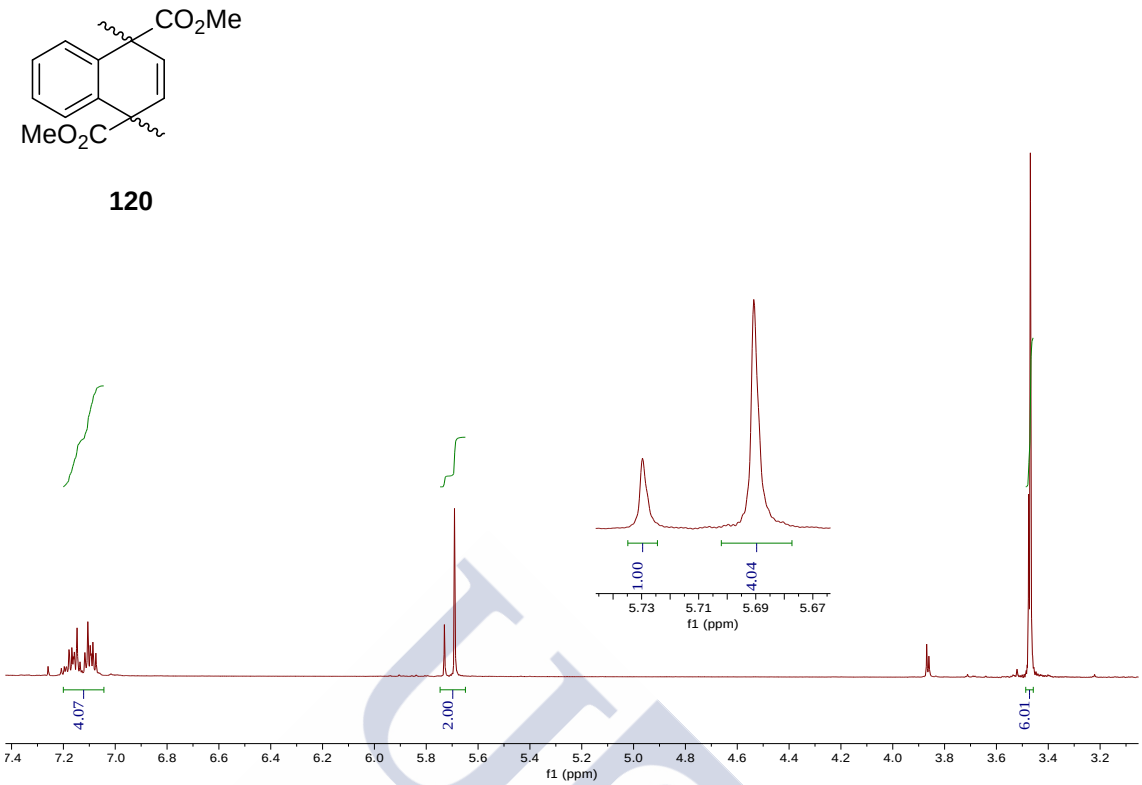


Figura 13. Espectro de ^{1}H RMN del bruto de reacción **120**.

Aunque el producto mayoritario de la reacción muestra una disposición *trans* de los grupos metilo (**Figura 14**), este resultado es claramente menos selectivo al obtenido con el antraceno diéster **83**, donde se observaba completa estereoselectividad *trans*.

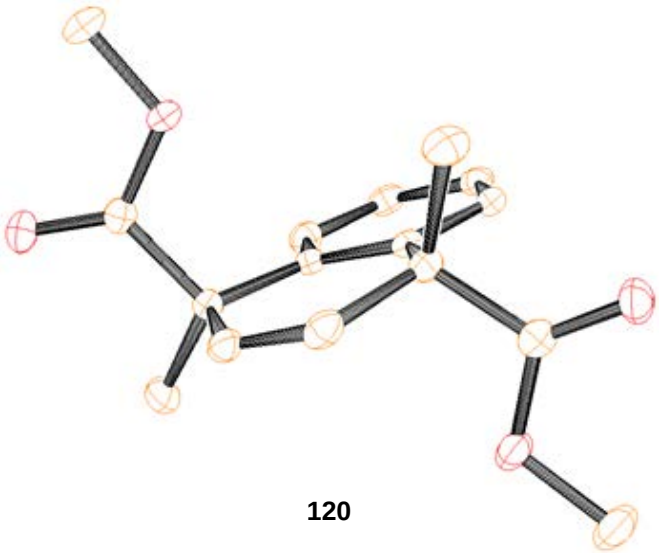
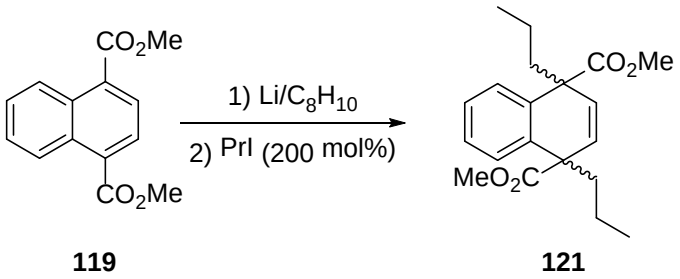


Figura 14. Estructura de rayos X del compuesto dimetilado mayoritario.

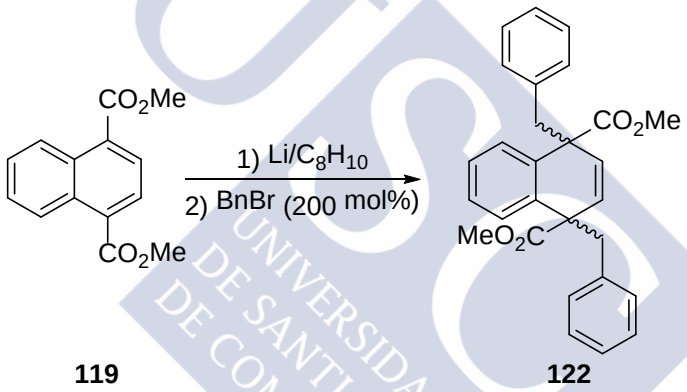
Cuando se utilizó yoduro de propilo (200 mol%), el análisis del producto bruto de reacción reveló la presencia de un producto dialquilado que se aisló con un 61% de rendimiento. (**Esquema 54**).[56]



119 **121**

Esquema 54. Formación producto de dialquilación **121**.

Análogamente, cuando el *bis*-enolato derivado de **119** se trató con dos equivalentes de bromuro de bencilo, el producto bruto muestra **122** como único compuesto de reacción (**Esquema 55**).[57]



119 **122**

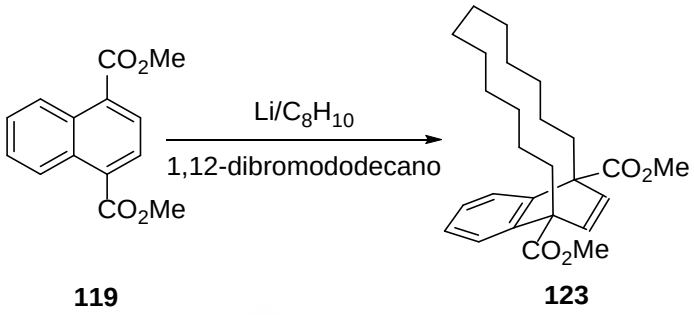
Esquema 55. Formación producto de dialquilación **122**.

En ambos casos y a diferencia de lo que ocurría para el producto dimetilado **120**, no hemos podido determinar con precisión la relación entre los dos diastereoisómeros presentes en el producto bruto de reacción. Es posible que la mayor dificultad para mantener la conformación tipo bote del monoenolato intermedio en este tipo de sistemas provoque que la alquilación no sea tan selectiva en este caso.

[56] Caracterización espectroscópica de **121**: En el espectro de ^{1}H RMN de **121** destacamos un singulete a δ 5.84 ppm que integra por 2H debido a los protones vinílicos, además de otro singulete a δ 3.61 ppm correspondiente a los 6H metílicos de los dos ésteres metílicos. En el espectro de ^{13}C RMN observamos una única señal para los dos grupos carboxílicos a δ 174.9 ppm, que aparecen como una banda a 1727 cm^{-1} en el IR.

[57] Caracterización espectroscópica de **122**: En el espectro de ^{1}H RMN de **122** destacamos un singulete a δ 5.74 ppm debido a los dos protones vinílicos, además de dos dobletes a δ 3.43 (J = 13.4 Hz) y 3.21 (d, J = 13.4 Hz) ppm debidos a los 4H bencílicos de la molécula. En el espectro de ^{13}C RMN observamos una única señal para los dos grupos carboxílicos a δ 174.1 ppm.

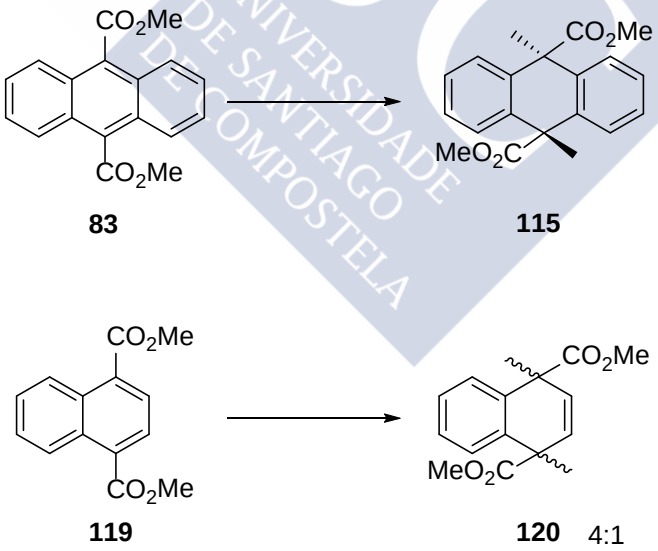
Con la finalidad de conocer el comportamiento de **119** frente a la formación de biciclos [n.2.2] de tamaño grande, se trató dicho compuesto en las condiciones típicas de reducción con litio naftaleno y se eligió el 1,12-dibromododecano como *bis*-electrófilo alifático de cadena larga (**Esquema 56**).[58]



119 **123**

Esquema 56. Formación producto ciclación **123**.

El esperado biciclo puente [12.2.2] se pudo aislar aunque con bajo rendimiento (19%), resultado que contrasta con la facilidad del antraceno diéster para formar macrociclos, diferencia que también se pone de manifiesto en la estereoselectividad observada en los procesos de dialquilación de los dos sistemas estudiados y que, probablemente, es debida a la mayor rigidez conformacional del monoenolato intermedio derivado del antraceno (**Esquema 57**).



83 **115**

119 **120** 4:1

Esquema 57. Alquilación de diésteres aromáticos en presencia de MeI.

.

[58] Caracterización espectroscópica de **123**: En el espectro de ^{1}H RMN de **123** destacamos un singulete a 5.81 ppm debido a los dos protones vinílicos, un singulete a δ 3.57 ppm que pertenece a los 6H metílicos de los dos grupos éster presentes en la molécula, además aparecen señales en la región alifática que integran por los 24 protones de la cadena de 12 carbonos que hemos incorporado como puente. En el espectro de ^{13}C RMN observamos una única señal para los dos grupos carboxílicos a δ 175.0 ppm.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Procedimientos generales

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón seco y desoxigenado, salvo que se indique lo contrario.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado en atmósfera de argón, inmediatamente antes de su uso.[59] Como agentes desecantes se emplearon: Na para THF, Et_2O y tolueno; CaH_2 para CH_2Cl_2, $(CH_2)_2Cl_2$, DMF y THF-d_8; CaO y Mg/I_2 para *i*PrOH; Mg/I_2 para EtOH y MeOH. Los diyoduros usados como electrófilos se trataron con bisulfito sódico, se filtraron, destilaron a vacío en horno de bolas (0.5 mmHg) y se guardaron en presencia de Cu metal y tamices moleculares de 3 Å activados previamente por calentamiento a 500 ºC.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 ºC durante 14 h, flameado y posterior enfriamiento en corriente de argón seco.

Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa.

Las disoluciones comerciales de MeLi (1.6 M en Et_2O) y BuLi (1.6 M en hexano) se valoraron con ácido difenilacético inmediatamente antes de su uso.[60]

El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na_2SO_4 anhidro salvo que se especifique lo contrario.

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 etanólica de ácido fosfomolíbdico (5 %) o una disolución básica de permanganato potásico.

[59] (a) Perrin, D. P.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1998. (b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 2003.
[60] Kofron, W. G.; Baclawsky, L. M. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 1879-1880.

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

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco y acetona o sondas de refrigeración HAAKE EK 90 o NESLAB CC-100.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 (250.13 MHz para ^{1}H y 62.89 MHz para ^{13}C), VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para ^{1}H y 75.47 MHz para ^{13}C) y AMX-500 (500.13 MHz para ^{1}H y 175.76 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesado 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 Gallenkamp (SANYO).

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro BRUKER FT-IR IFS-66V o en un MIDAC FT-IR Grams-386.

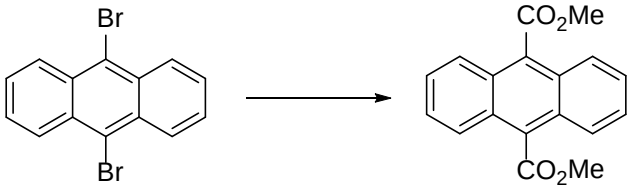
Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Elemental FISIONS modelo EA 1108.

Las difracciones de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro Enraf-Nonius Mach3 a temperatura ambiente, usando radiación de Cu y detector puntual o en un difractómetro Bruker-Nonius KCCD2000 con radiación de Cu y detector bidimensional.

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

Ciclaciones del antraceno diéster

Preparación de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo (83).



81 **83**

Sobre una disolución de **81** (10 g, 29.8 mmol) en Et_2O (100 mL) se añadió BuLi (40.9 mL, 65.47 mmol, 1.6 M en THF) a t.a. durante 30 minutos. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos más y se enfrió a -78 ºC. A continuación se añadió una disolución de carbonato de dimetilo (10 mL, 119 mmol) en Et_2O (50 mL) y se dejó subir la temperatura a 0 ºC durante 6 horas. Se paró la reacción por adición de AcOH desoxigenado (3.9 mL, 68.5 mmol). Se observó la formación de un sólido que se filtró y lavó con Et_2O frío. Se cristalizó de MeOH caliente, obteniéndose **83** (3.5 g) con un 40 % de rendimiento.

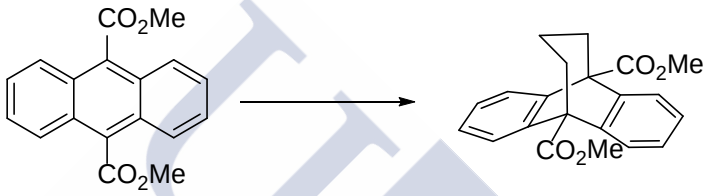
P.f.: 183-185 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.97 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 4.17 (s, 6H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.4, 130.5, 127.5, 126.8, 125.2, 52.7. HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{14}O_4Na$ [M+Na^+]: 317.0784, experimental: 317.0776. IR (KBr) 1715 cm^{-1}. Análisis elemental (%) calculado para $C_{18}H_{14}O_4$: C, 73.46; H, 4.79. Experimental: C, 73.37; H, 4.75.

Procedimiento General A. Ciclaciones de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo.

Se preparó una suspensión de litio (25 mg, 3.40 mmol) y naftaleno (0.10 g, 0.75 mmol) en THF (1 mL) en un balón de 10 mL previamente flameado y enfriado bajo argón. La suspensión se sonicó durante aproximadamente 45 min, período en el que se observó aparición de color violeta oscuro. La mezcla resultante se transfirió vía cánula a t.a. a un balón de 25 mL provisto de agitador magnético y se lavó con THF (1 mL). Se colocó un segundo septum y se enfrió a –78 ºC. Se añadió una disolución de **83** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 2 h a –78 ºC. La disolución resultante se trató con el *bis*-electrófilo correspondiente (0.36 mmol) disuelto en THF o

DMF (3 mL), se dejó alcanzar lentamente t.a. (2 h) y se agitó a esa temperatura durante 18 h más. Sobre la mezcla de reacción (color amarillo) se añadió HOAc desoxigenado (50 µL, 0.87 mmol), la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y tampón de pH 7, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró. La purificación del bruto de reacción por recristalización o por cromatografía en columna permitió aislar los distintos compuestos biciclo-puente preparados.

Preparación de 9,10-dihidro-9,10-propanoantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (84).

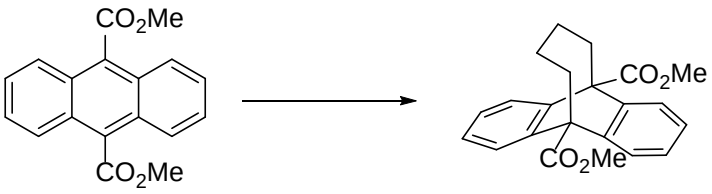


83 **84**

Siguiendo el procedimiento general A y utilizando como electrófilo una disolución de 1,3-dibromopropano (114 µL, 1.12 mmol) en THF (4 mL), a partir de **83** (300 mg, 1.02 mmol) se obtuvo **84** con un rendimiento del 95% (325 mg) después de cristalización en CH_2Cl_2: hexano.

P.f. 244.1-245.7 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (m, 4H), 6.91 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 1.87 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.05 (q, J = 6.6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.0, 139.5, 127.1, 124.6, 56.8, 52.1, 31.9, 21.5. IR (KBr): 1729 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 359.1254, experimental 359.1249. Análisis elemental (%) calculado para $C_{21}H_{20}O_4$: C, 74.98; H, 5.99. Experimental: C, 74.95; H, 6.19.

Preparación de 9,10-butano-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (86).

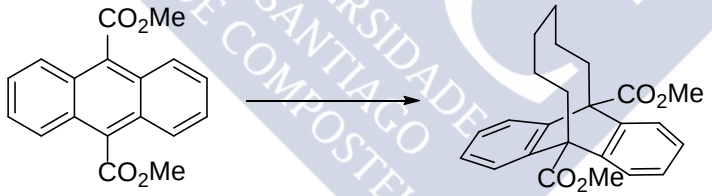


83 **86**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol) y utilizando como electrófilo una disolución de 1,4-dibromobutano (42 μL, 0.35 mmol) en DMF (3 mL), se obtuvo **86** con un rendimiento del 52% (62 mg) después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2, $CHCl_3$:hexano 1:1 a $CHCl_3$).

P.f. 170.2-171.1 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (m, 4H), 7.03 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.21 (s a, 4H), 0.91 (s a, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.3, 137.8, 127.5, 125.6, 56.3, 52.4, 45.2, 23.5. IR (KBr): 1731 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 373.1410, experimental 373.1421.

Preparación del dibenzobiciclo[6.2.2]dodecano 91.



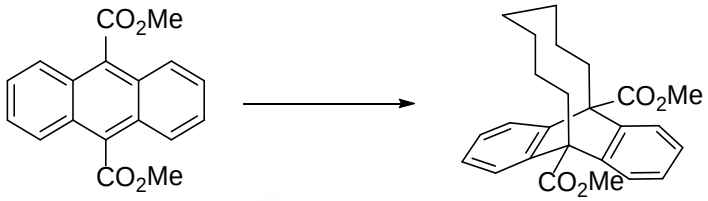
83 **91**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,6-dibromohexano (55 μL, 0.36 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a t.a., se obtuvo **91** como un sólido blanco con un rendimiento del 41% (53 mg), después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2, $CHCl_3$:tolueno 1:15).

P.f. 225.7-227.6 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.31 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.50 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.08 (s a, 4H), 0.64 (s a,

4H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.7, 136.8, 127.7, 126.9, 54.1, 52.9, 42.0, 24.8, 19.9. IR (KBr): 1729 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{24}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 401.1723, experimental 401.1727.

Preparación del dibenzobiciclo[7.2.2]tridecano 92.

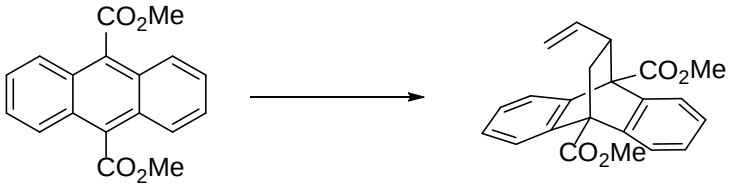


83 **92**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,7-dibromoheptano (65 µL, 0.37 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **92** como un sólido amarillo con un rendimiento del 72% (96 mg) después de precipitación en hexano.

P.f. 257.3-259.6 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.18 (s, 8H), 3.31 (s, 6H), 2.22 (m, 4H), 0.74 (s a, 6H), 0.38 (s a, 4H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.8, 135.5, 127.4, 126.2, 53.4, 52.0, 43.6, 29.4, 29.2, 23.1. IR (KBr): 1729 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{25}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 415.1880, experimental 415.1876.

Preparación de 12-vinil-9,10-etanoantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (95).

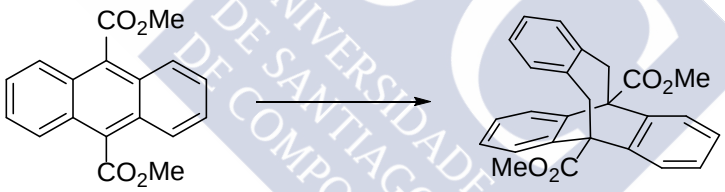


83 **95**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de *cis* 1,4-diclorobuteno (40 µL, 0.36 mmol) en THF (1 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 18 h a t.a., se obtuvo **95** como cristales incoloros con un rendimiento del 75% (89 mg) después de purificación por cristalización de CH_2Cl_2:hexano.

P.f. 100-101 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.84 (m, 1H), 7.31-7.04 (m, 6H), 6.99 (m, 1H), 5.07-4.75 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (ddd, *J* = 10.4, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 12.9, 10.3 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.1, 171.5, 141.1, 140.6, 140.3, 139.3, 136.7, 126.6, 126.4, 126.3, 126.1, 125.6, 122.5, 122.4, 122.1, 116.5, 59.6, 55.6, 52.2, 51.7, 44.9, 37.8. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 371.1254, experimental 371.1240.

Preparación de 6,11-dihidro-5,12-[1,2]bencenodibenzo[a,e][8]anuleno-5,12-dicarboxilato de dimetilo (98).



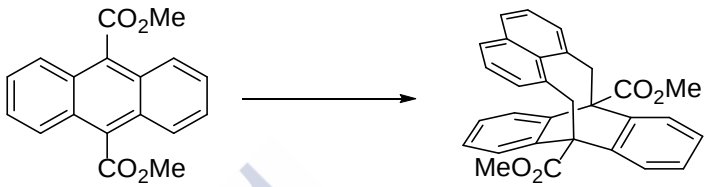
83 **98**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de *orto*-dicloroxileno (60 mg, 0.36 mmol) en THF (1 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 18 h a t.a., se obtuvo **98** como cristales incoloros con un rendimiento del 96% (130 mg) después de purificación por cristalización de CH_2Cl_2:hexano.

P.f. 255-257 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.13 (m, 4H), 6.89 (m, 4H), 6.81 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 3.62 (s, 4H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.7, 139.8, 139.7, 130.9, 126.9, 126.1, 125.5, 58.2, 52.7, 47.4. IR (KBr): 1727 cm^{-1}.

HRMS calculado para $C_{26}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$: 399.1591, experimental 399.1588. Análisis elemental (%) calculado para $C_{26}H_{22}O_4$: C, 78.37; H, 5.57. Experimental: C, 77.97; H, 5.78.

Preparación de 4,5,10,11-tetrahidro-5,10-[1,2]bencenobenzo[6,7]ciclonona [1,2,3-de]naftaleno- 5,10-dicarboxilato de dimetilo (99).

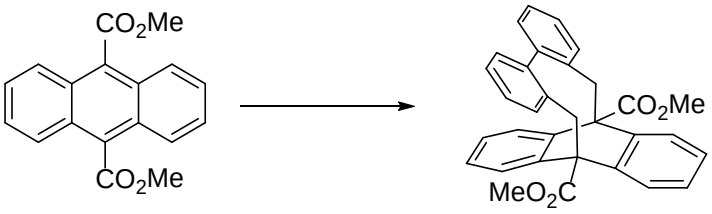


83 **99**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,8-*bis*(bromometil)naftaleno (115 mg, 0.37 mmol) en THF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 18 h a t.a., se obtuvo **99** como un sólido incoloro con un rendimiento del 61% (94 mg) después de purificación por cristalización de CH_2Cl_2:hexano.

P.f. 287.6-290.1 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.42 (m, 6H), 7.18 (m, 4H), 6.52 (m, 2H), 6.22 (m, 2H), 4.75 (d, J = 15.4, 2H), 3.90 (d, J = 15.4, 2H), 3.87 (s, 6H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.0, 140.1, 136.8, 135.3, 134.5, 132.6, 130.5, 129.0, 127.2, 127.1, 125.34, 125.31, 124.4, 58.7, 52.7, 45.1. IR (KBr): 1734 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{30}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 471.1567, experimental 471.1569.

Preparación de 9,16-dihidro-10,15-[1,2]bencenotribenzo[a,c,g][10]anuleno-10,15-dicarboxilato de dimetilo (100).

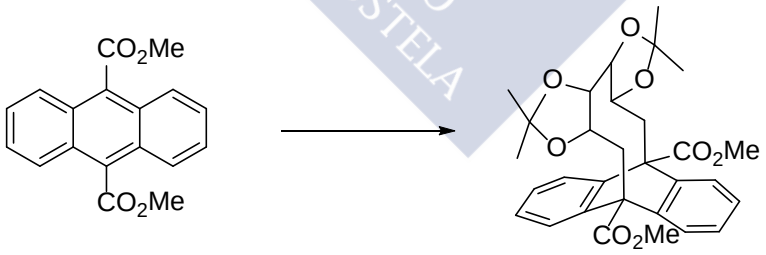


83 **100**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 2,2'-*bis*(clorometil)-1,1'-bifenilo (94 mg, 0.37 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 18 h a t.a., se obtuvo **100** como un sólido incoloro con un rendimiento del 48% (77 mg) después de purificación por cristalización de Et_2O:hexano.

P.f. 182-183 ºC (Et_2O:hexano). ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.11-6.78 (m, 14H), 6.67 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.15 (d, J = 13.9 Hz, 2H). ^{13}C RMN (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.7, 142.1, 139.3, 137.0, 133.8, 133.5, 128.4, 128.3, 127.3, 126.5, 126.3, 125.1, 56.2, 53.1, 45.5. IR (KBr): 1726 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{32}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 497.1723, experimental 497.1719.

Preparación de 104.



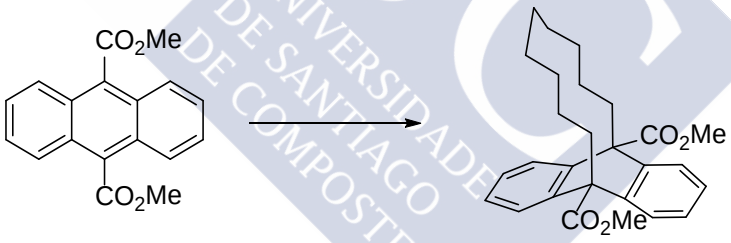
83 **104**

Una suspensión de litio (50 mg, 7.10 mmol) y naftaleno (190 mg, 1.49 mmol) en THF (4 mL) se sonicó durante aproximadamente 60 min, tiempo durante el cual adquirió color violeta oscuro. La mezcla se transfirió vía cánula a t.a. a un balón de 50 mL provisto de agitador magnético. Se lavó con THF (2 mL), se colocó un segundo septum y se enfrió a –78 ºC. Posteriormente se añadió una disolución de **83** (200 mg,

0.68 mmol) en THF (2 mL) y se agitó durante 2 horas a –78 ºC. Se añadió una disolución de **102** (275 mg, 0.71 mmol) en DMF (8 mL) y se agitó durante 18 h a t.a. sobre la mezcla de reacción (color marrón) se añadió ácido acético desoxigenado (50 μL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó, filtró y concentró. **104** se obtuvo como un sólido blanco tras precipitación en Et_2O (316 mg, 89%).

^{1}H RMN (500 MHz, RD = 10 s, CD_2Cl_2) δ: 7.40 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 3.56 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.3, 2.7 Hz, 2H) 2.95 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.9, 135.6, 133.8, 129.0, 128.8, 126.9, 126.6, 108.2, 77.6, 74.6, 53.1, 51.6, 45.8, 28.1, 26.7. IR (KBr): 1726 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}O_8Na$ $[M+Na]^+$: 545.2146, experimental 545.2133.

Preparación del dibenzobiciclo[9.2.2]pentadecano 105.



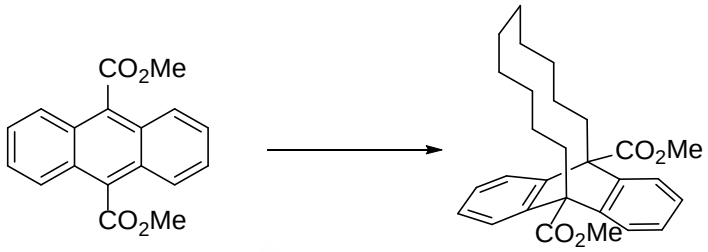
83 **105**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,9-dibromononano (70 μL, 0.35 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **105** como un sólido amarillo con un rendimiento del 66% (95 mg) después de precipitación en metanol.

P.f. 91.4-91.9 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.23 (m, 8H), 3.39 (s, 6H), 2.29 (m, 4H), 0.94-0.81 (m, 10H), 0.46 (s a, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 135.6, 127.4, 126.3, 53.5, 52.2, 43.6, 29.8, 29.3, 23.3. IR (KBr): 1728 cm^{-1}.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{27}H_{32}O_4 \cdot {}^1/_4H_2O$: C, 76.30; H, 7.71. Experimental: C, 76.24; H, 7.93.

Preparación del dibenzobiciclo[10.2.2]hexadecano 106.

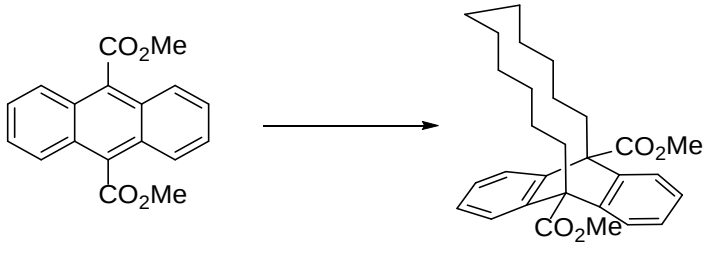


83 **106**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,10-dibromodecano (80 µL, 0.35 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **106** como un sólido amarillo con un rendimiento del 70% (104 mg) tras precipitación en metanol.

P.f. 109.8-111.1 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.24 (m, 8H), 3.40 (s, 6H), 2.31 (m, 4H), 0.93 (m, 12H), 0.49 (s a, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 135.6, 127.4, 126.3, 53.5, 52.2, 43.6, 29.8, 29.4, 23.3. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. Análisis elemental (%) calculado para $C_{28}H_{34}O_4 \cdot {}^1/_4H_2O$: C, 76.59; H, 7.92. Experimental: C, 76.31; H, 8.03.

Preparación del dibenzobiciclo[11.2.2]heptadecano 107.

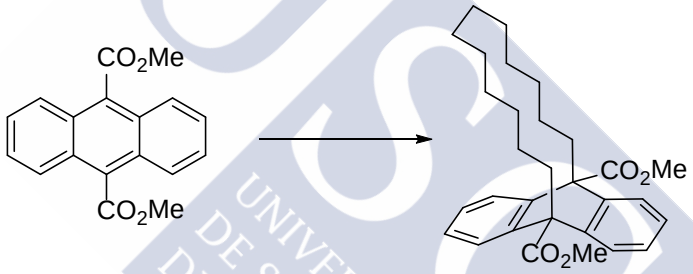


83 **107**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,11-dibromoundecano (82 μL, 0.35 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **107** como un sólido amarillo tras precipitación en metanol (110 mg, 72%).

P.f. 94.5-96.9 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.27 (m, 8H), 3.43 (s, 6H), 2.34 (m, 4H), 0.94 (s a, 14 H), 0.52 (s a, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 135.6, 127.4, 126.3, 53.5, 52.1, 43.7, 29.8, 29.4, 23.3. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. Análisis elemental (%) calculado para $C_{29}H_{36}O_4$: C, 77.64; H, 8.09. Experimental: C, 77.68; H, 8.10.

Preparación del dibenzobiciclo[12.2.2]octadecano 108.

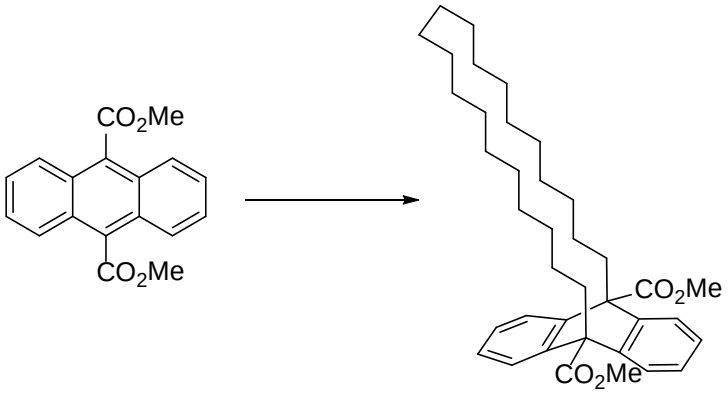


83 **108**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,12-dibromododecano (115 mg, 0.35 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **108** como un sólido amarillo tras precipitación en metanol (121 mg, 77%).

P.f. 139-141 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 (m, 8H), 3.43 (s, 6H), 2.34 (m, 4H), 0.94 (d, J = 13.7 Hz, 16H), 0.52 (s a, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 135.6, 127.4, 126.3, 53.6, 52.2, 43.7, 29.8, 29.4, 23.3. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{30}H_{38}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 485.2662, experimental 485.2683.

Preparación del dibenzobiciclo[20.2.2]hexacosano 109.



83 **109**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **83** (100 mg, 0.34 mmol), utilizando como electrófilo una disolución de 1,20-dibromoicosano (150 mg, 0.35 mmol) en DMF (3 mL) y después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h a 30 ºC, se obtuvo **109** como un sólido amarillo tras precipitación en metanol (119 mg, 61%).

P.f. 125.9-127.2 ºC (MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.29 (m, 8H), 3.46 (s, 6H), 2.36 (m, 4H), 1.31-0.96 (m, 32H), 0.56 (s a, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.0, 135.7, 127.4, 126.4, 53.6, 52.2, 43.7, 29.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 23.4. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{38}H_{55}O_4$ $[M+H]^+$: 575.4100, experimental 575.4078.

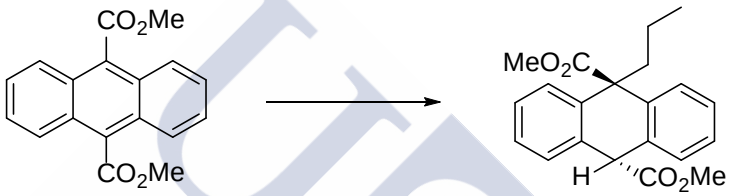
Reacciones de desaromatización-alquilación de diésteres aromáticos derivados de antraceno y naftaleno

Procedimiento General B. Desaromatización-alquilación de 9,10-antracenodicarboxilato de dimetilo.

En un balón de 10 mL flameado y enfriado bajo corriente de argón, se preparó una suspensión de litio (25 mg, 3.40 mmol) y naftaleno (100 mg, 0.75 mmol) en THF (1 mL). La suspensión se sonicó durante aproximadamente 45 min, periodo en el que se observó la aparición de color violeta oscuro. La mezcla resultante se transfirió vía cánula a temperatura ambiente a un balón de 10 mL provisto de agitador magnético a t.a. y se lavó con THF (1 mL). Se colocó doble septum y se enfrió a –78 ºC. Posteriormente se añadió una disolución de **83** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1 mL) y

se agitó durante 2 h a –78 ºC. La disolución resultante se trató con el electrófilo correspondiente (1 o 2 equivalentes) durante el tiempo y la temperatura indicada para cada caso. Se añadió ácido acético desoxigenado (50 μL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2) o por cristalización para obtener los correspondientes productos de desaromatización-alquilación.

Preparación de trans 9,10-dihidro-9-propilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (113).

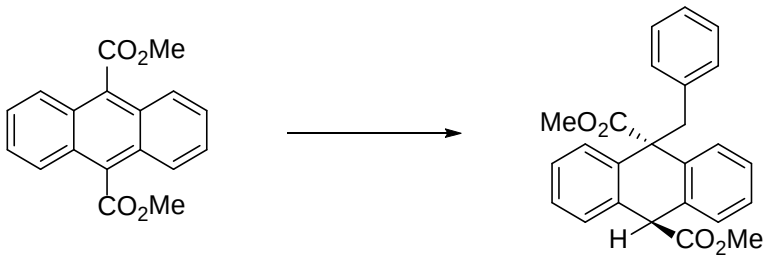


83 **113**

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente y utilizando 1-yodopropano (35 μL, 0.36 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto deseado después de dejar venir a t.a. la mezcla de reacción durante 2 h y agitar a esa temperatura durante 18 h más. **113** se aisló como un sólido blanco (80 mg, 70%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2).

P.f. 152.2-152.9 ºC (CH_2Cl_2:Et_2O). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.8, 172.9, 136.7, 131.0, 129.0, 127.8, 127.1, 127.0, 55.5, 52.5, 52.4, 49.9, 44.8, 18.0, 14.4. IR (KBr): 1731 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 361.1410, experimental 361.1411.

Preparación de trans 9-bencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (114).

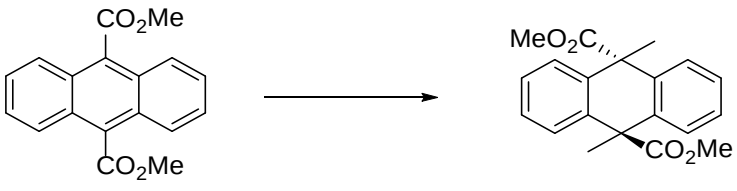


83 **114**

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente y utilizando bromuro de bencilo (45 μL, 0.36 mmol) como electrófilo se obtuvo el producto deseado después de agitar la mezcla de reacción desde –78 ºC a t.a. durante 2 h y a esa temperatura 18 h más. **114** se aisló como un sólido blanco (71 mg, 54%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2).

P.f. 163.4-164.6 ºC (CH_2Cl_2:Et_2O). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.12 (m, 5H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.86 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 4H), 5.18 (s, 1H), 3.59 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 3.50 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.3, 172.6, 137.3, 136.5, 131.6, 131.0, 129.1, 128.1, 127.3, 127.2, 127.2, 126.1, 57.7, 52.6, 52.4, 50.4, 47.8. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{25}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 387.1591, experimental 387.1594.

Preparación de trans 9,10-dihidro-9,10-dimetilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (115).

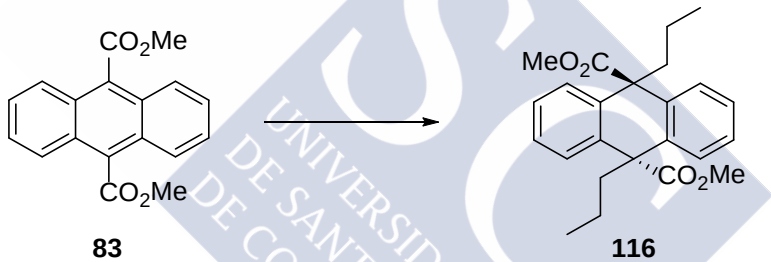


83 **115**

Siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad y usando yoduro de metilo (64 µL, 1.02 mmol) como electrófilo se obtuvo el producto deseado después de agitar la mezcla de reacción desde –78 ºC a t.a. durante 2 h y a esa temperatura 18 h más. **115** se aisló como un sólido blanco tras cristalización de CH_2Cl_2:MeOH (88 mg, 80%).

P.f.: 243-245 ºC (CH_2Cl_2:MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 (m, 8H), 3.55 (s, 6H), 1.87 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 136.1, 127.6, 127.0, 52.7, 49.9, 31.8. HRMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 347,1254, experimental: 347,1249. IR ($CHCl_3$) 1733 cm^{-1}. Análisis elemental (%) calculado para: $C_{20}H_{20}O_4$: C, 74.06; H, 6.21. Experimental: C, 73.67; H, 6.43.

Preparación de trans 9,10-dihidro-9,10-dipropilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (116).

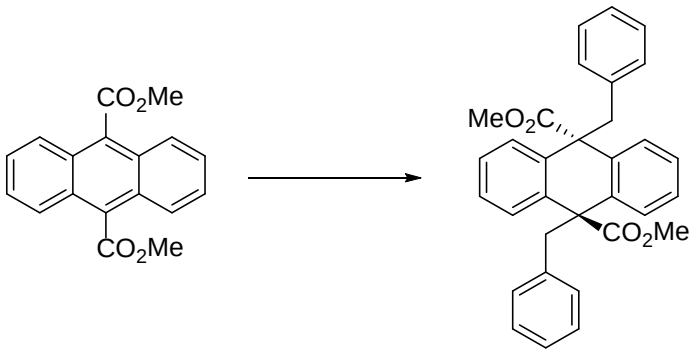


83 **116**

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, usando 1-yodopropano (70 µL, 0.72 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto dialquilado después de agitar a 30 ºC durante 18 h. **116** se aisló como un sólido blanco tras cristalización de CH_2Cl_2:*t*BuOMe (122 mg, 96%).

P.f. 229.2-229.9 ºC (CH_2Cl_2:*t*BuOMe). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.29 (m, 8H), 3.48 (s, 6H), 2.36 (m, 4H), 0.64 (m, 10H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 135.6, 127.5, 126.4, 53.7, 52.3, 46.0, 16.6, 14.4. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 403.1880, experimental 403.1882. Análisis elemental (%) calculado para $C_{24}H_{28}O_4$: C, 75.76; H, 7.42. Experimental: C, 76.04; H, 7.28.

Preparación de trans 9,10-dibencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (117).

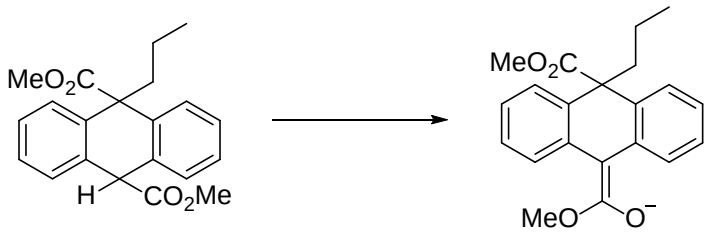


83 **117**

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, usando bromuro de bencilo (90 µL, 0.72 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto dibencilado después de agitar la mezcla de reacción a 30 ºC durante 18 h. **117** se aisló como un sólido blanco (150 mg, 93%) tras cristalización de CH_2Cl_2:Et_2O.

P.f. 271.1-271.7 ºC (CH_2Cl_2:Et_2O). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.30 (m, 8H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.25 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.17 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.3, 136.3, 134.6, 130.8, 127.6, 127.1, 126.9, 125.8, 54.8, 52.6, 49.8. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{32}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 499.1880, experimental 499.1881. Análisis elemental (%) calculado para $C_{32}H_{28}O_4$: C, 80.65; H, 5.92. Experimental: C, 80.27; H, 6.13.

Preparación del enolato 118.



113 **118**

En un tubo de RMN provisto de válvula Young y enfriado a –78 ºC se mezcló una disolución de LDA 0.6 M (0.16 mL) en THF-d_8 anhidro con una disolución de **113** (30 mg, 0.09 mmol) en THF-d_8 y seco (0.67 mL). La formación de **118** se siguió mediante experimentos de ^{1}H-RMN realizados a –78 ºC, observando conversiones superiores al 90%.

^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ: 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (ddt, J = 8.3, 6.3, 2.7 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 0.64 (t, J = 7.3. 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, THF-d_8) δ: 177.2, 165.2, 141.9, 140.0, 134.6, 127.4, 126.5, 126.3, 126.1, 125.2, 125.0, 119.0, 118.7, 80.9, 59.5, 51.9, 49.4, 42.4, 41.3, 15.3.

Preparación de trans 1,4-dihidro-1,4-dimetilnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (120).

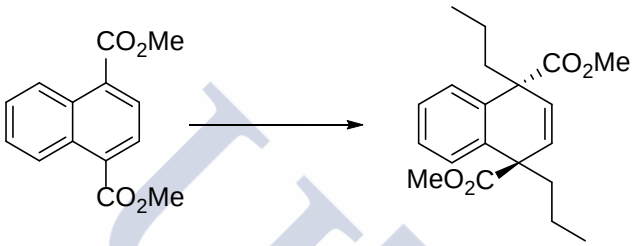


119 **120**

Una suspensión de litio (30 mg, 4.00 mmol) y naftaleno (115 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. Se colocó doble septum, se enfrió a –78 ºC, se añadió una disolución del naftaleno **119** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h. Tras ello, se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL provisto de barra agitadora y se lavó con THF (1 mL). Se añadió una disolución de yoduro de metilo (50 µL, 0.88 mmol) en THF (1 mL), se dejó venir lentamente a t.a. (2 h) y se agitó a esa temperatura durante 18 h más. Se adicionó lentamente HOAc desoxigenado (50 µL), la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón de pH 7 (5 mL), la fase orgánica se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó tras cristalización en CH_2Cl_2:hexano aislando el diastereoisómero *trans* **120** como un sólido blanco (72 mg, 60%).

P.f.: 176-177 ºC (CH_2Cl_2:hexano). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.63 (s, 7H), 1.65 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 175.1, 136.1, 128.7, 127.4, 127.0, 52.6, 47.2, 27.9. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{16}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 297.1103, experimental 297.1103.

Preparación de trans 1,4-dihidro-1,4-dipropilnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (121).

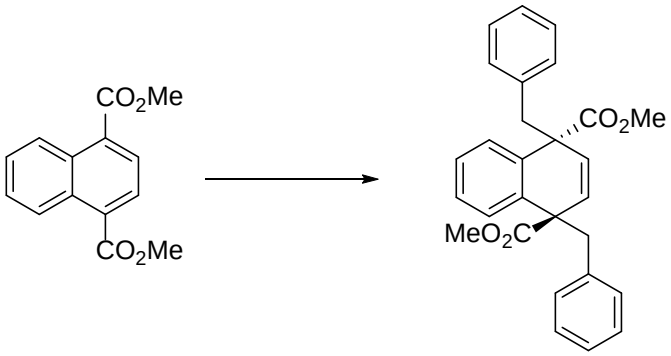


119 **121**

Una suspensión de litio (30 mg, 4.00 mmol) y naftaleno (115 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. Se colocó doble septum, se enfrió a –78 ºC, se añadió una disolución del naftaleno **119** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h. Tras ello, se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL provisto de barra agitadora y se lavó con THF (1 mL). Se añadió una disolución de 1-yodopropano (150 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL), se dejó venir lentamente a t.a. (2 h) y se agitó a esa temperatura durante 18 h más. Se adicionó lentamente HOAc desoxigenado (50 μL), la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón de pH 7 (5 mL), la fase orgánica se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar el diastereoisómero *trans* **121** como un aceite incoloro (80 mg, 61%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.36 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 0.81 (m, 8H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 174.9, 135.3, 128.5, 127.1, 126.8, 52.3, 51.0, 42.4, 17.4, 14.3. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 353.1723, experimental 353.1731.

Preparación de 1,4-dibencil-1,4-dihidronaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (122).

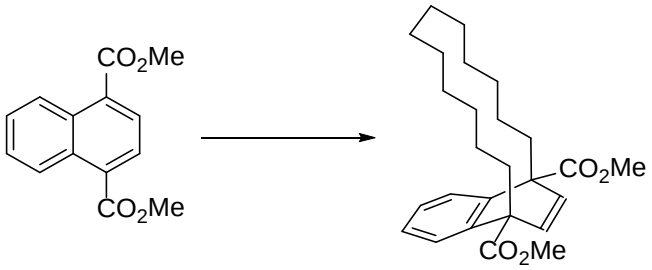


119 **122**

Una suspensión de litio (30 mg, 4.00 mmol) y naftaleno (115 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. Se colocó doble septum, se enfrió a –78 ºC, se añadió una disolución del naftaleno **119** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h. Tras ello, se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL provisto de barra agitadora y se lavó con THF (1 mL). Se añadió una disolución de bromuro de bencilo (150 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL), se dejó alcanzar lentamente t.a. (2 h) y se agitó a esa temperatura durante 18 h más. Se añadió HOAc gota a gota (50 μL), se añadió CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón de pH 7 (5 mL), la fase orgánica se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) y se aisló el diastereoisómero *trans* **122** como un aceite incoloro (89 mg, 52%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 6H), 6.85 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.21 (d, J = 13.4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.1, 136.5, 134.9, 130.7, 127.8, 127.4, 127.2, 127.2, 126.2, 52.5, 51.4, 46.8. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{28}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 449.1723, experimental 449.1724.

Preparación del benzobiciclo[12.2.2]octadeceno 123.

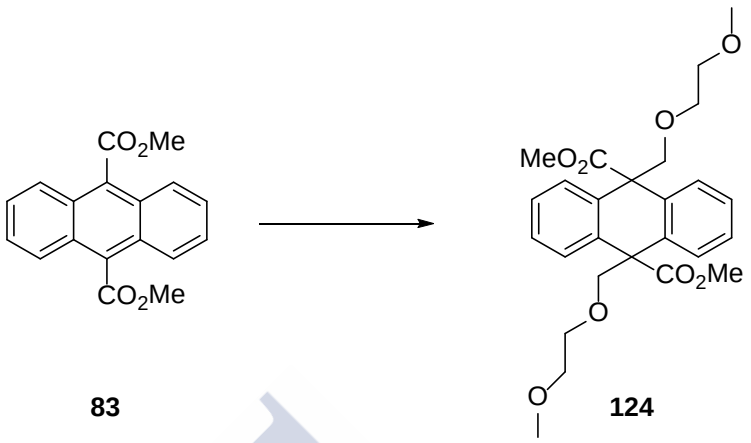


119 **123**

Una suspensión de litio (30 mg, 4.00 mmol) y naftaleno (115 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. Se colocó doble septum, se enfrió a –78 ºC, se añadió una disolución del naftaleno **119** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h. Tras ello, se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL provisto de barra agitadora y se lavó con THF (1 mL). Se añadió una disolución de 1,12-dibromododecano (140 mg, 0.42 mmol) en DMF (3 mL), se agitó durante 2 h mientras se dejó alcanzar t.a. lentamente y se agitó a esa temperatura durante 36 h más. Sobre la mezcla resultante se añadió HOAc desoxigenado (50 µL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución acuosa de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar **123** como un aceite incoloro (30 mg, 19%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.81 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 6H), 2.20 – 1.87 (m, 4H), 1.14 (m, 20H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.0, 135.4, 128.5, 127.1, 126.8, 52.3, 51.0, 40.1, 29.9, 29.7, 29.6, 29.5, 24.2. IR (KBr): 1720 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{26}H_{36}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 435.2510, experimental 435.2515.

Preparación de 9,10-dihidro-9,10-bis((2-metoxietoxi)metil)antraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (124).

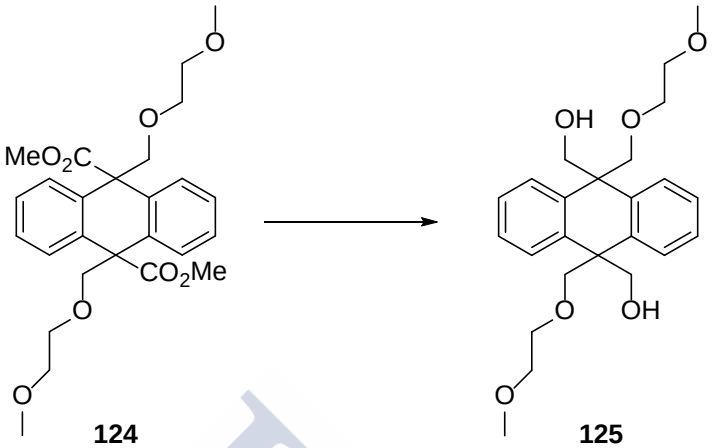


83 **124**

Siguiendo el procedimiento general B y utilizando 1-(bromometoxi)-2-metoxietano (45 μL, 0.36 mmol) como electrófilo, se obtuvo **124** después de agitar la mezcla de reacción a 30 ºC durante 18 h. El producto de dialquilación se aisló como un sólido blanco tras precipitación de Et_2O (121 mg, 75%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 3.26 (m, 8H), 3.14 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.9, 133.4, 127.6, 127.5, 79.3, 71.6, 71.3, 58.8, 55.0, 52.5. IR (KBr): 1737 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{26}H_{32}O_8Na$ $[M+Na]^+$: 495.1995, experimental 495.1997.

Preparación de 9,10-dihidro-(9,10-bis((2-metoxietoxi)metil)-antraceno-9,10-diil)dimetanol (125).

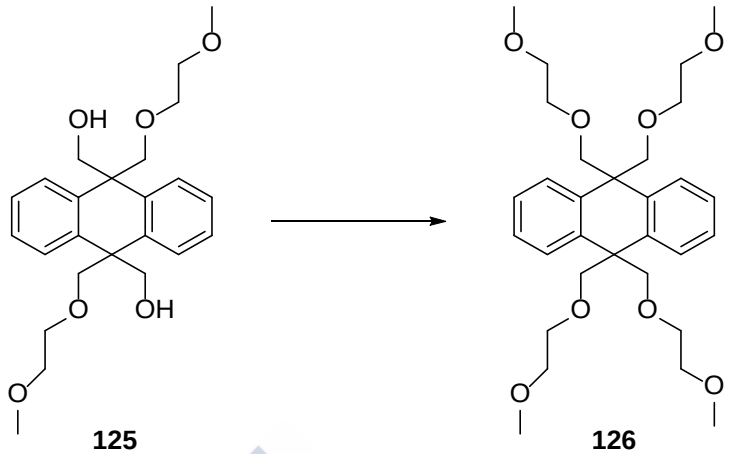


124 **125**

Una suspensión de $LiAlH_4$ (120 mg, 3.15 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató lentamente con una disolución de **124** (100 mg, 0.21 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 30 ºC durante 18 h. Se enfrió con un baño de agua-hielo y se añadió (gota a gota) $CHCl_3$ (10 mL) seguido de HCl 0.1 M (2 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 min y se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló como un sólido blanco (82 mg, 94%) tras purificación del bruto de reacción por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.30 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 4H), 3.06 (s, 6H), 1.87 (s a, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 137.7, 127.3, 126.1, 79.3, 71.6, 70.7, 70.6, 58.6, 49.3. HRMS calculado para $C_{24}H_{33}O_6$ $[M+H]^+$: 417.2272, experimental 417.2266.

Preparación de 9,10-dihidro-9,9,10,10-tetrakis((2-metoxietoxi)metil)-antraceno (126).



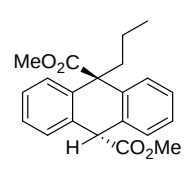
125 **126**

Sobre una suspensión de NaH (115 mg, 4.77 mmol) en THF (4 mL) a t.a. se añadió una disolución de **125** (200 mg, 0.48 mmol) en THF (0.5 mL), tras 60 min a t.a. se incorporó clorometiletiléter (146 mg, 1.05 mmol) disuelto en THF (0.5 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 ºC durante 18 h, posteriormente se enfrió a 0 ºC y se añadió H_2O lentamente. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL), se secó, filtró y concentró. El producto deseado se aisló como un sólido blanco (128 mg, 50%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:1).

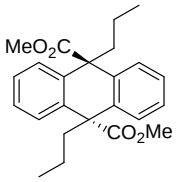
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 3.99 (s, 8H), 3.30 (m, 16H), 3.19 (s, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 137.3, 127.1, 126.1, 78.7, 71.6, 70.8, 58.7, 47.3 HRMS calculado para $C_{30}H_{45}O_8$ $[M+H]^+$: 533.3114, experimental 533.3102.

Resumen.

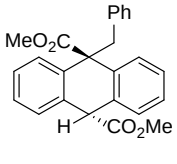
Química Antraceno, Biciclos [n.2.2]



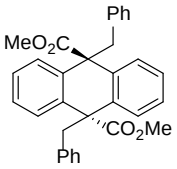
113



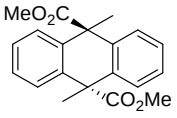
116



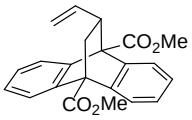
114



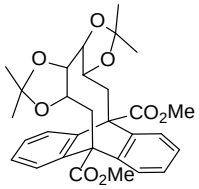
117



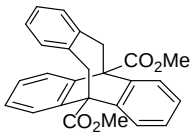
115



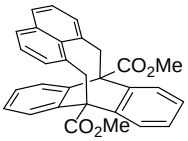
95



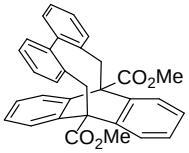
104



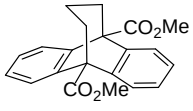
98



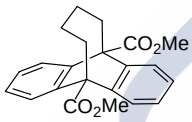
99



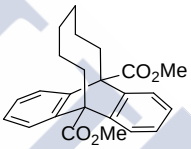
100



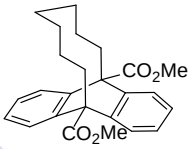
84



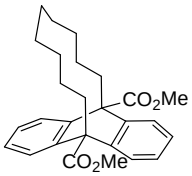
86



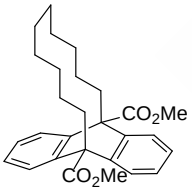
91



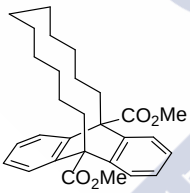
92



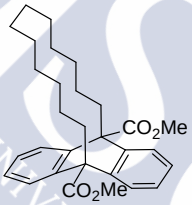
10 5



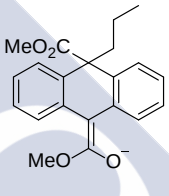
106



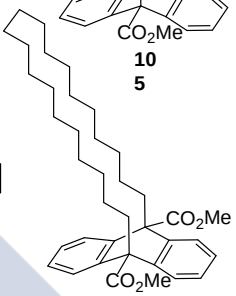
107



108

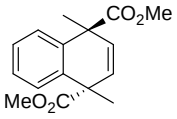


118

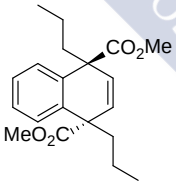


109

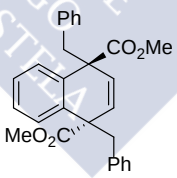
Química Naftaleno, Biciclos [n.2.2]



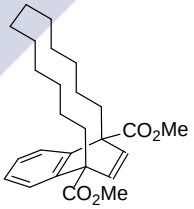
120



121



122



123

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE II.

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE SISTEMAS MONOALQUILADOS DERIVADOS DE FTALATO

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Introducción

La búsqueda de transformaciones que permitan la síntesis de moléculas orgánicas complejas de manera selectiva y eficiente a partir de sustratos estructuralmente simples ha adquirido un desarrollo extraordinario en las últimas décadas.

Muchos productos naturales y compuestos de gran importancia farmacéutica poseen una estructura química de carbociclo o heterociclo parcialmente saturado. Entre la multitud de métodos sintéticos existentes para su preparación, las reacciones de desaromatización de arenos han resultado ser procesos sintéticos muy atractivos y valiosos debido a que proporcionan una vía sencilla para obtener compuestos cíclicos funcionalizados, que pueden ser utilizados como intermedios en la preparación de productos naturales y compuestos bioactivos de gran complejidad estructural.

La química de enolatos ha sido y continúa siendo una herramienta muy versátil en el campo de la síntesis orgánica. El esqueleto de un enolato presenta una serie de átomos de carbono unidos entre sí mediante un sistema π, que a su vez se encuentra ligado a un átomo electronegativo (oxígeno). Esta característica los convierte en reactivos muy útiles en procesos de síntesis, ya que pueden actuar como nucleófilos polidentados reaccionando a través de su sistema carbonado π (**Figura 15**).

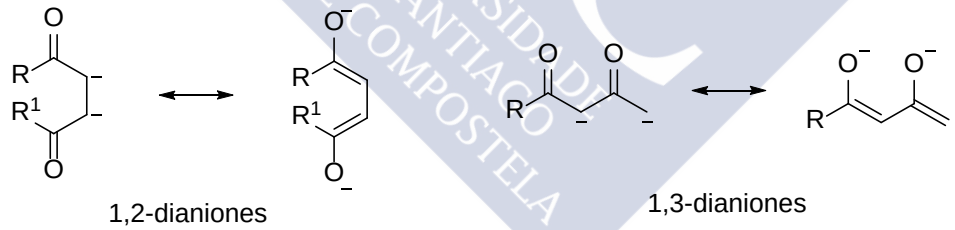


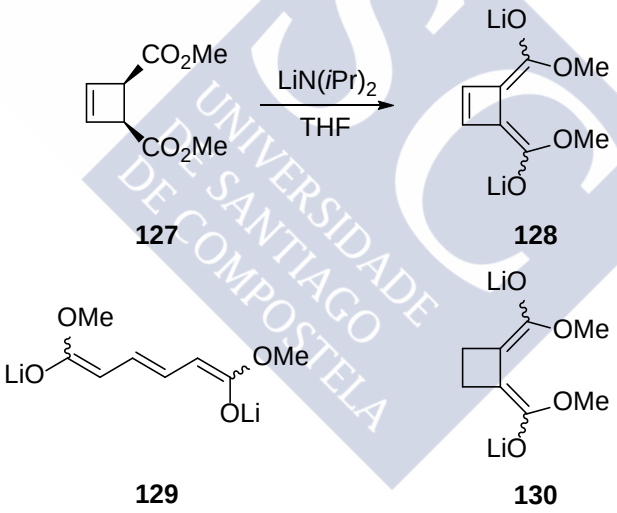
Figura 15. Tipos de dianiones.

A pesar de que la química de enolatos es un campo que ha venido siendo estudiado intensamente desde hace más de un siglo, existe poca información relativa a la química de *bis*-enolatos, es decir, la química de moléculas que poseen en su estructura dos funcionalidades de tipo enolato. La finalidad de esta parte del trabajo es explorar nuevas rutas de preparación de un tipo particular de *bis*-enolatos obtenidos a partir de compuestos aromáticos y estudiar su aplicación en la construcción de sistemas mono-, bi- y tricíclicos altamente funcionalizados en muy pocas estapas sintéticas.

Generación de bis-enolatos por desprotonación de ésteres carboxílicos

El uso de enolatos de litio derivados de ésteres carboxílicos como herramienta en síntesis orgánica viene de la mano del desarrollo de bases fuertes no nucleófilas, tales como LDA; bases capaces de desprotonar la posición adyacente a un éster dando irreversiblemente un enolato de litio en rendimiento elevado, en condiciones muy suaves. La generación de enolatos derivados de monoésteres es muy sencilla y ocurre a bajas temperaturas, pero esta transformación se vuelve más delicada cuando la molécula presenta más de un grupo éster.

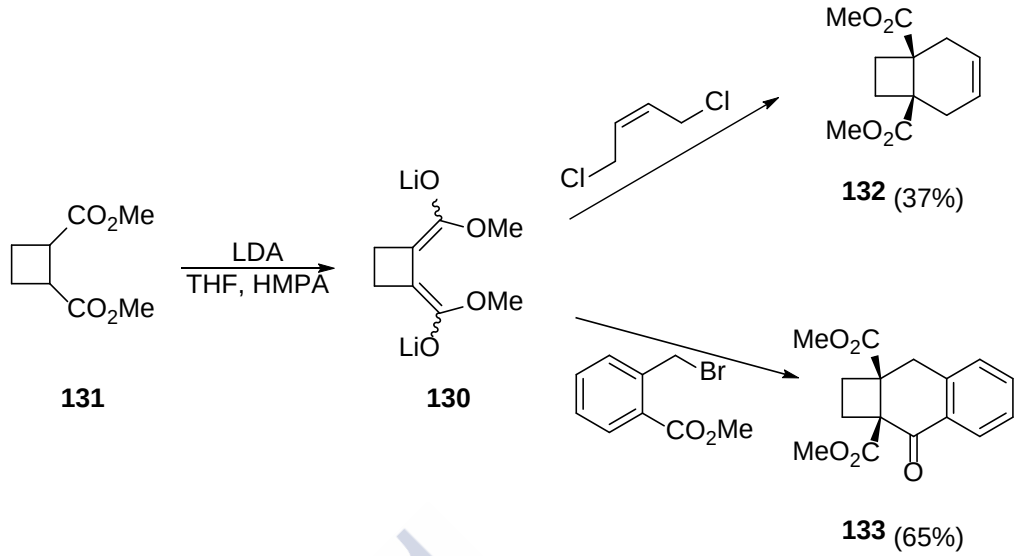
En el año 1978, Garratt y Zahler describieron[61] la preparación del dianión **128** por desprotonación con LDA del ciclobuteno **127** y compararon su estabilidad relativa con la de los dianiones **129** y **130**, derivados del 3-hexenodiato de dimetilo y del ciclobutano-1,2-dicarboxilato de dimetilo respectivamente, observando que el sistema conjugado **128** es más estable que **129** y ambos, poseen mayor estabilidad que el sistema **130** (**Esquema 58**).



Esquema 58. Dianiones preparados por Garratt.

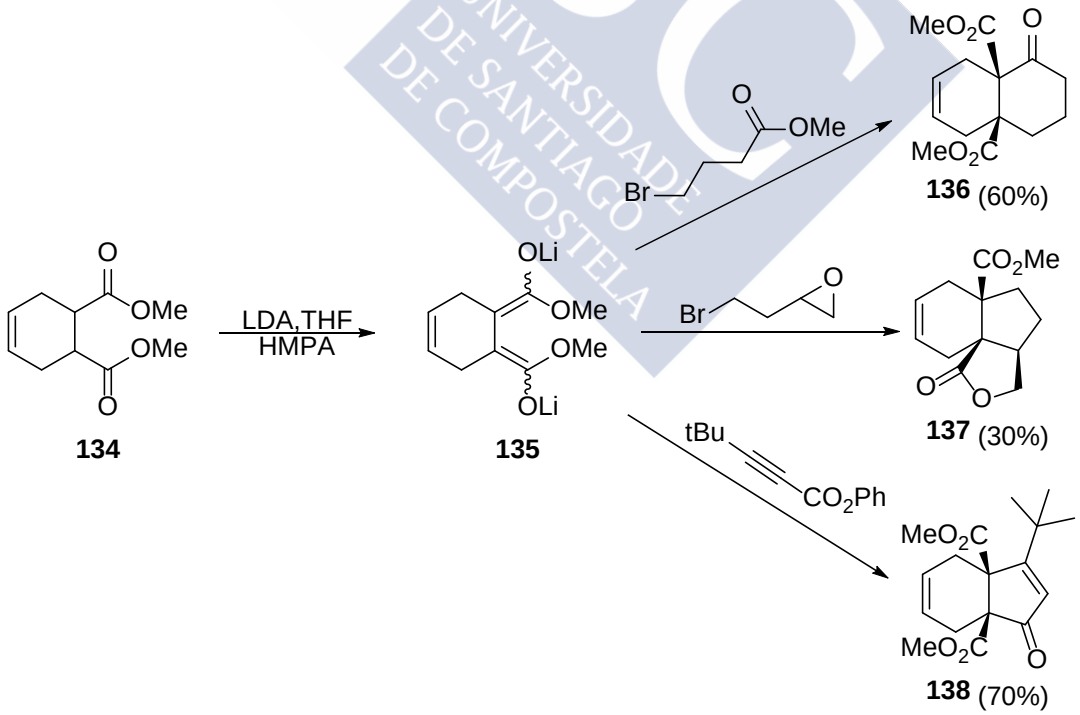
El *bis*-enolato **130** se ha usado como dianión 1,2 en procesos de síntesis para acceder a diferentes tipos de estructuras bicíclicas con rendimientos moderados (**Esquema 59**).[62]

[61] Garratt, P. J.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *22*, 7753-7754.
[62] Bilyard, K. G.; Garratt, P. J.; Underwood, A. J.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1815-1818. (b) Noire, P. D.; Franck, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1031-1034.



Esquema 59. Ciclaciones del *bis*-enolato de dilitio derivado del diéster ciclobutánico **131**.

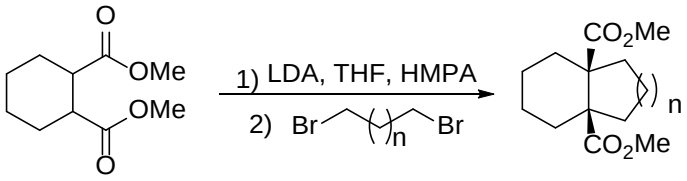
El *bis*-enolato derivado del diéster ciclohexénico **134** ha sido utilizado en procesos de ciclación con diferentes electrófilos, obteniéndose estructuras polifuncionalizadas muy interesantes con rendimientos moderados. Hay que señalar que todas estas desprotonaciones se han realizado con LDA en presencia de HMPA (**Esquema 60**).[63]



[63] (a) Bilyard, K. G.; Garratt, P. J.; Hunter, R.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4731-4736. (b) Garratt, P. J.; Porter, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 351-352. (c) Corey, E. J.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5241-5244.

Esquema 60. Reacciones de ciclación del *bis*-enolato **135**.

La ciclación con dibromoalcanos se investigó con los *bis*-enolatos derivados de **139** en presencia de HMPA, observándose como disminuye el rendimiento a medida que aumenta el tamaño del ciclo formado en la reacción (**Esquema 61**).[64]

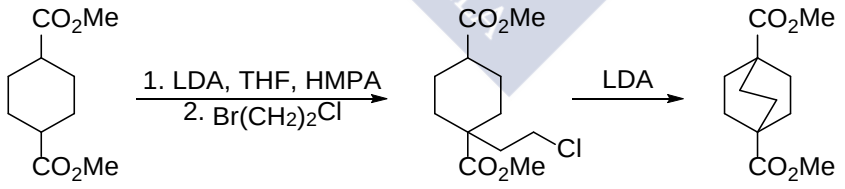


139 **140a-c**

Producto	n	Rdto.
140a	1	71%
140b	2	53%
140c	3	35%

Esquema 61. Estudio para la formación de sistemas carbociclos tipo **140**.

La síntesis de bicicloalcanos a partir de diésteres de cicloalcanos en posiciones relativas 1,4 y 1,3 no transcurre con rendimientos aceptables, cuando se utiliza un procedimiento en un único paso similar a los descritos hasta ahora. Para obtener rendimientos razonables de productos ciclados es necesario generar primero el monoenolato usando 100 mol% de LDA en una mezcla THF-HMPA, alquilar con un dielectrófilo y, en un segundo paso, inducir la ciclación mediante el tratamiento del producto monoalquilado obtenido con una base (**Esquema 62**). Así, se han conseguido preparar, en rendimientos moderados, bicicloalcanos [2.2.2], [2.2.1] y [3.2.1] con sustituyentes carboxílicos en las dos posiciones cabeza de puente.[65]

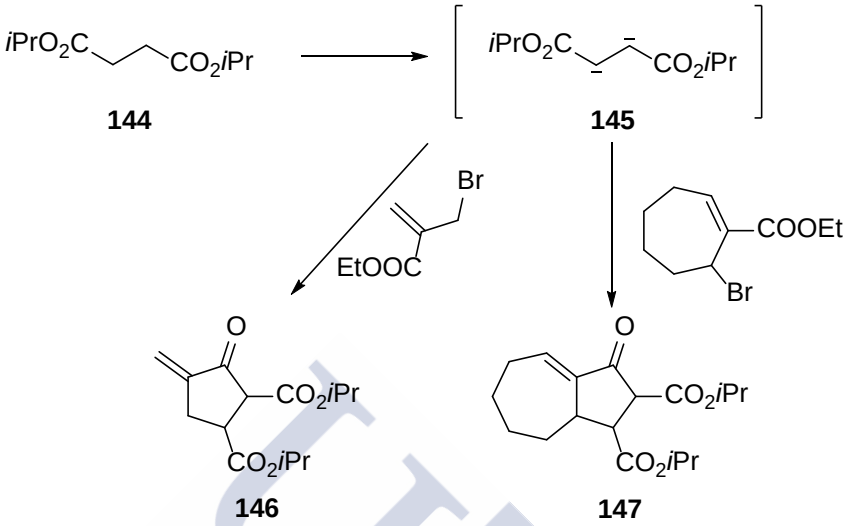


141 **142** **143** (47%)

Esquema 62. Síntesis del bicicloalcano **143** a partir del diéster **141**.

[64] Bilyard, K. G.; Garratt, P. J.; Zahler, R. *Synthesis* **1980**, 389-390.
[65] Della, E. W.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1705-1718.

También se ha estudiado la alquilación de *bis*-enolatos derivados de diésteres acíclicos, como el succinato y el 3-hexenodioato de diisopropilo; [66] que ha permitido, por ejemplo, la preparación de ciclopentanonas a partir del succinato [67] (**Esquema 63**).

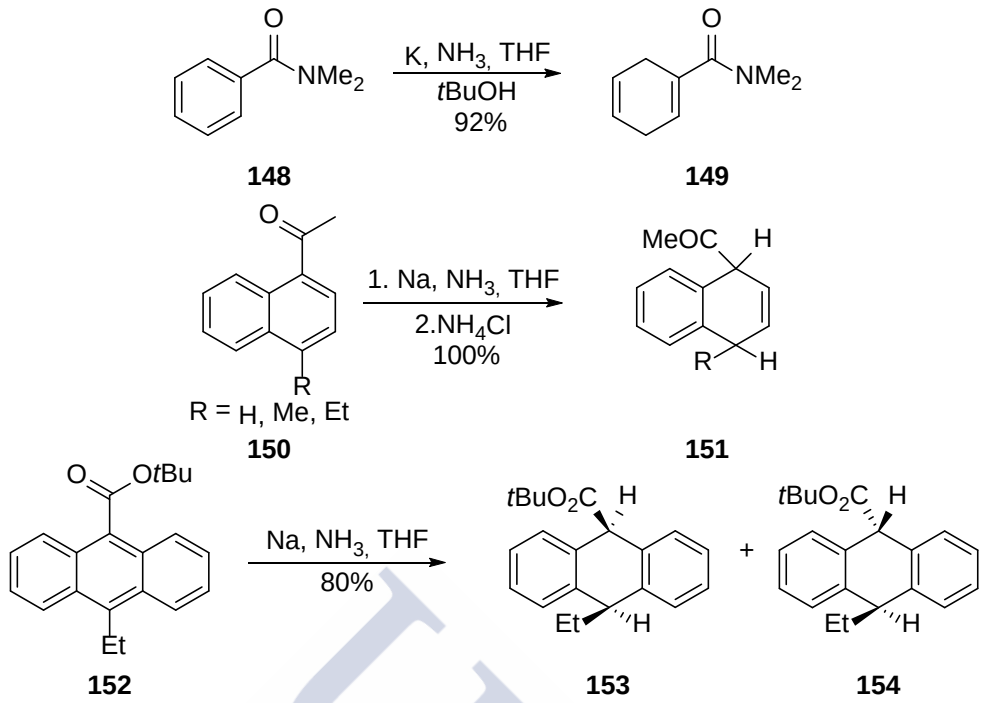


Esquema 63. Formación de ciclopentanonas **146** y **147** a partir del *bis*-enolato acíclico **145**.

Desaromatización basada en métodos de reducción. Generación de *bis*-enolatos por reducción de Birch

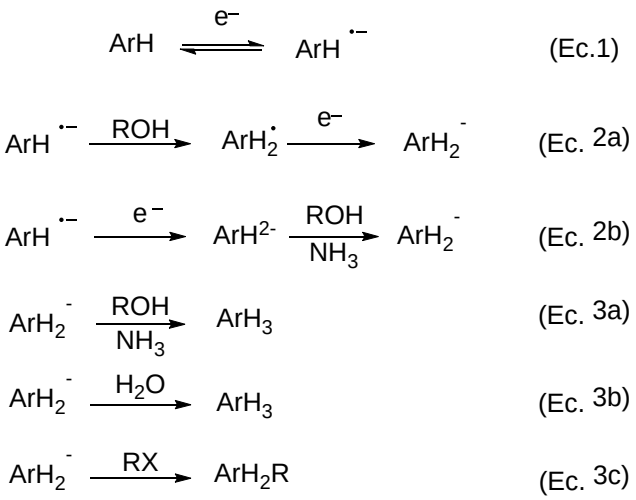
La reducción de Birch es uno de los métodos más empleados para la obtención de anillos parcialmente insaturados a partir de compuestos aromáticos, usando para ello metales alcalinos como agentes reductores y mezclas de amoníaco y éteres como disolventes. Aunque el proceso fue descubierto por Wooster y Godfrey, fue, sin embargo, A. J. Birch el investigador que más lo desarrolló y de ahí que la reacción lleve su nombre.[68] Aunque el proceso es aplicable a un gran número de sustratos aromáticos, donde ha encontrado más éxito su aplicación es en el campo de la reducción de arenos deficientes en electrones portadores de funciones ácido carboxílico, éster, cetona o amida (**Esquema 64**).[69]

[66] Misumi, A.; Furuta, K.;Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 671-674.
[67] Furuta, K.; Misumi, A.; Mori, A.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 669-670.
[68] (a) Wooster, C. B.; Godfrey, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 596-597. (b) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436. (c) Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. *Org. React.* **1992**, *42*, 1-334.
[69] (a) Rabideau, P. W.; Husted, C. A.; Young, D. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4149-4150. (b) Rabideau, P. W.; Day, L. M.; Husted, C. A.; Mooney J. L.; Wetzel, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1681-1686.



Esquema 64. Reducción de Birch de arenos deficientes en electrones.

El mecanismo de la reducción de Birch comienza con la cesión de un electrón por parte del metal al anillo aromático, generándose así un anión radical que se encuentra en equilibrio con el producto de partida (Ec 1). En presencia de un alcohol, el anión radical puede ser protonado para generar un radical neutro, que acepta otro electrón adicional generándose un monoanión (Ec 2a). Cuando el sistema aromático posee una alta afinidad electrónica (bencenos activados, compuestos polinucleares), el anión radical inicial puede aceptar otro electrón generando un dianión (Ec 2b), el cual puede ser protonado por el alcohol o por el amoníaco usado como codisolvente para dar un nuevo monoanión. Finalmente, el monoanión formado tras esta protonación, dependiendo de su basicidad, puede reaccionar bien con uno de los disolventes próticos presentes en la mezcla (Ec 3a) o bien con agua o con un electrófilo externo, como un compuesto carbonado, para dar los productos finales de la reducción (Ec 3b y 3c).

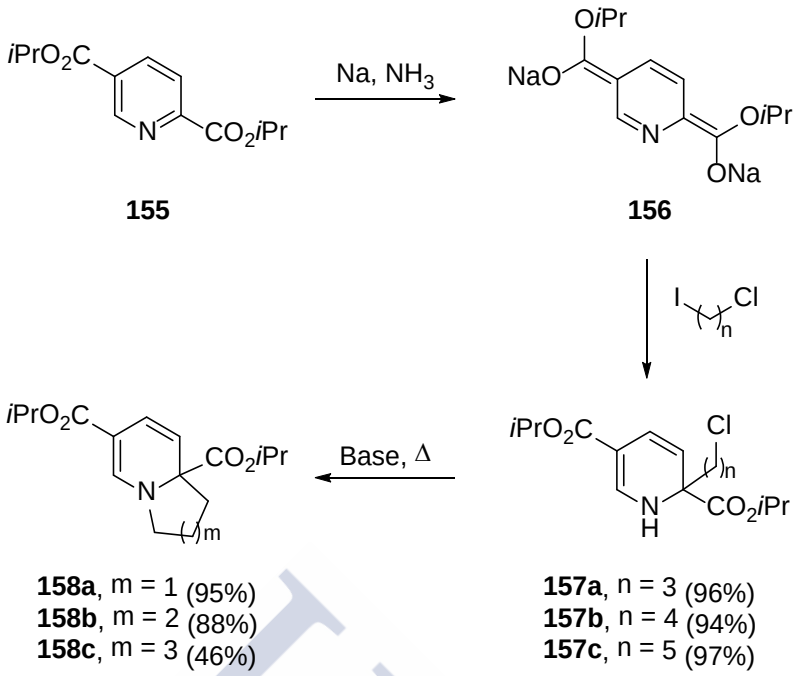


Esquema 65. Mecanismo propuesto para la reducción de Birch.

Este proceso de reducción de compuestos aromáticos presenta algunas limitaciones ya que el número de grupos funcionales que toleran las condiciones experimentales requeridas es escaso, el rango de electrófilos utilizables es estrecho y las regioselectividades suelen ser pobres. Además, la aparición de otros procesos competitivos, tales como dimerizaciones y sobrerreducciones, pueden comprometer la consecución de la transformación deseada.[70]

Una de la aplicaciones de la reducción de Birch es la reducción parcial de compuestos heteroaromáticos que permite acceder a compuestos bicíclicos en dos etapas. La reducción de la piridina **155** conduce a un *bis*-enolato intermedio que puede ser alquilado utilizando un dielectrófilo (**Esquema 66**).[71] El tratamiento con base en una segunda etapa permite acceder a sistemas bicíclicos tipo **158**.

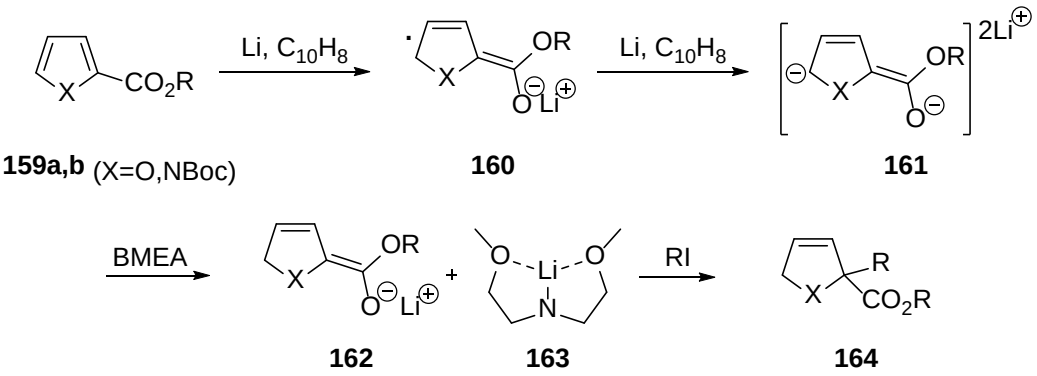
[70] Gribble, G. W. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**; *Vol. 8*, 603-633.
[71] (a) Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Helliwell, M.; Sheldrake, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1435-1445. (b) Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Sheldrake, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3861-3863.



Esquema 66. Generación de *bis*-enolatos mediante la reducción de Birch.

A pesar del gran avance que implica esta aportación sintética, sería de gran interés el desarrollo de nuevas condiciones que evitaran el uso de amoníaco y permitiesen llevar a cabo el proceso de dialquilacion en un solo paso. Recientemente, ha logrado llevar a cabo procesos de reducción-alquilación empleando THF como disolvente, Li-naftaleno o Li-DBB como fuente de electrones y *bis*(metoxietil)amina (BMEA) como agente protonante (**Esquema 67**), la elección de BMEA no es casual, pues es lo suficientemente ácida como para protonar el dianión **161** pero no lo bastante para protonar el monoanión **162**, permitiendo el posterior atrapado de éste con diferentes electrófilos. Usando estas condiciones, se han descrito con éxito procesos de reducción-alquilación libres de amoníaco para furanos,[72] pirroles[73] y sales de piridinio.[74]

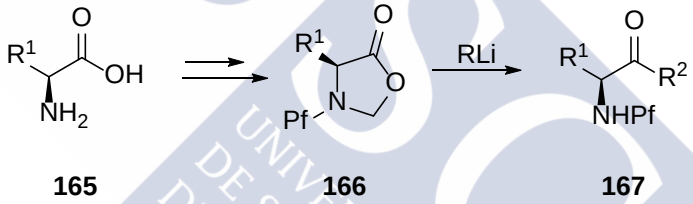
[72] Donohoe, T. J.; Harji, R. R.; Cousins, R. P. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1331-1334.
[73] Donohoe, T. J.; Freestone, G. C.; Headley, C. E.; Rigby, C. L.; Cousins, R. P. C.; Bhalay, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3055-3058.
[74] Donohoe, T. J.; Johnson, D. J.; Mace, L. H.; Thomas, R. E.; Chiu, J. Y. K.; Rodrigues, J. S.; Compton, R. G.; Banks, C. E.; Tomcik, P.; Bamford, M. J.; Ichihara, O. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071-1084.



Esquema 67. Proceso de reducción alquilación libre de amoníaco.

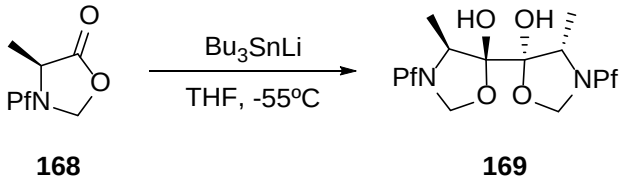
Reagrupamiento estanna-Brook.

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método de síntesis enantioespecífica de α-aminocetonas a partir de α-aminoácidos con buenos rendimientos y que implica la adición de nucleófilos organolíticos a oxazolidinonas (**Esquema 68**).[75]



Esquema 68. Síntesis de sistemas tipo **167**.

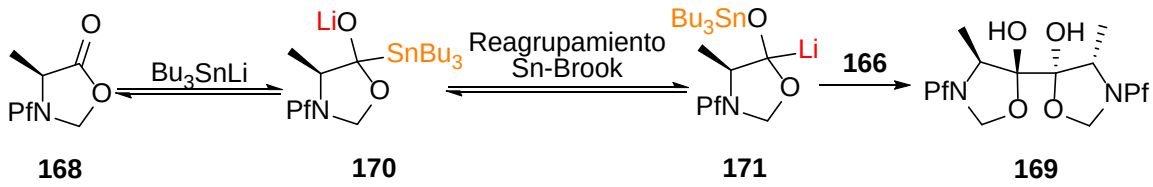
Con la intención de extender este método a la síntesis de α aminoacilestannanos, se probó la adición de Bu_3SnLi a la oxazolidinona derivada de L-alanina. Sorprendentemente el resultado no fue el esperado ya que el espectro de RMN de ^1H del producto de reacción mostró que el producto obtenido no poseía ningún butilo y sugería una estructura dimérica (**Esquema 69**).



[75] (a) Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Sardina, F. J. *J. Org Chem.* **1997**, *62,* 6862-6869. (b) Calaza, M. I. *Síntesis enantioespecífica de alfa-aminocetonas a partir de alfa-aminoácidos y preparación y aplicación sintética de compuestos alfa-alcoxi-beta-amino-organolíticos,* Universidad de Santiago de Compostela, Julio **2000**.

Esquema 69. Síntesis de **169** mediante el reagrupamiento Sn-Brook.

Para explicar este resultado se propuso un mecanismo que implica la existencia de un reagrupamiento estaño-litio (**Esquema 70**).

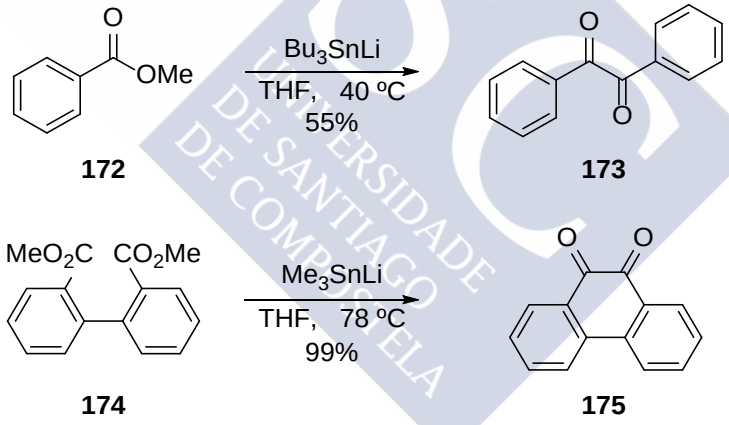


168 **170** **171** **169**

Esquema 70. Mecanismo propuesto para el reagrupamiento Sn-Brook.

El reagrupamiento propuesto es similar al que tiene lugar entre el silicio y el litio en la reacción de Brook. Sin embargo el reagrupamiento estaño-litio es mucho más rápido y transcurre a bajas temperaturas (–78 ºC), mientras que el de silicio-litio necesita temperaturas mayores de 15 ºC para producirse.

Con esta hipótesis mecanística en la mano, se estudió el comportamiento de ésteres aromáticos en presencia de Bu_3SnLi y se observaron productos de dimerización inter e intramolecular.(**Esquema 71**).



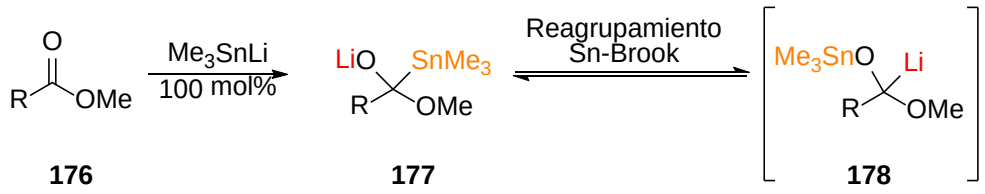
172 **173** **174** **175**

Esquema 71. Reagrupamiento Sn-Brook sobre diferentes ésteres aromáticos.

Llegados a este punto, podemos afirmar que se había encontrado[76] un nuevo procedimiento sintético, en donde los reactivos de trialquilestannil-litio se adicionan a derivados de ácidos carboxílicos (ésteres, amidas y amidas de Weinreb) para dar lugar a aductos α-alcoxiestaño **177**, que sufren un proceso de transposición [1,2] Li-Sn análogo

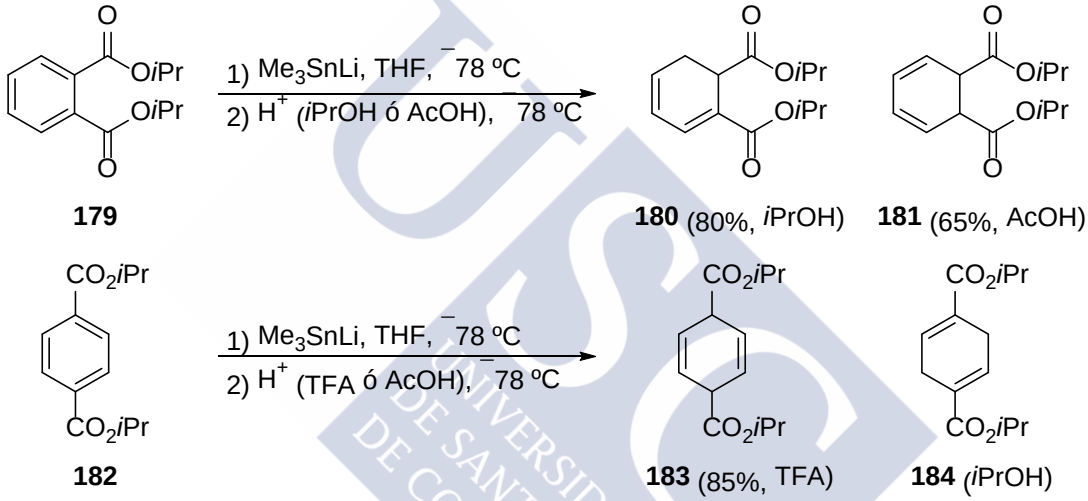
[76] Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063.

al reagrupamiento de Brook[77] para generar un carbanión **178**, cuya evolución dependerá de la estructura de la molécula y de las condiciones de reacción (**Esquema 72**).



Esquema 72. Representación del reagrupamiento Sn-Brook.

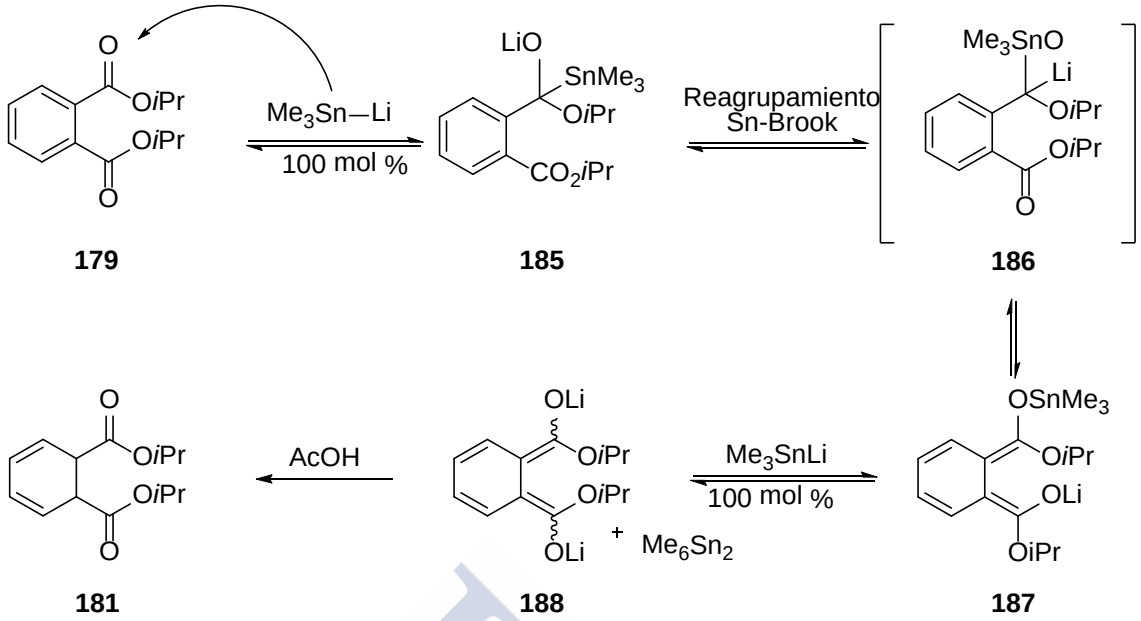
Al extender el estudio de la reacción de estanna-Brook a otros sustratos, se descubrió que los diésteres aromáticos derivados de ftalato y tereftalato en presencia de Me_3SnLi conducían a la obtención de compuestos desaromatizados (**Esquema 73**).



Esquema 73. Desaromatización mediada por el reagrupamiento Sn-Brook.

Estas transformaciones requieren un mínimo de 200 mol% de Me_3SnLi para una conversión completa. Para explicar esta observación experimental y los resultados obtenidos se propuso un mecanismo que postula la existencia del *bis*-enolato **188** como intermedio de esta reacción (**Esquema 74**).

[77] Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84.



Esquema 74. Mecanismo propuesto para la formación de *bis*-enolatos mediante el reagrupamiento Sn-Brook.

Un equivalente de Me_3SnLi se adiciona a uno de los grupos éster del sustrato originando el estannilalcóxido **185** que, tras un reagrupamiento estanna-Brook, genera el oxicarbanión **186**, cuya forma resonante más estable es el enolato **187**. La adición de un segundo equivalente de Me_3SnLi proporciona el *bis*-enolato de di-litio **188** y 100 mol% de Me_6Sn_2. La protonación del *bis*-enolato con AcOH da lugar al dieno **181** descrito con anterioridad.

La presencia del *bis*-enolato **188** derivado del ftalato de diisopropilo como intermedio clave en esta transformación se confirmó por análisis de los espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C y ^{119}Sn de la mezcla de reacción obtenida al tratar una disolución del ftalato de diisopropilo con THF-d_8 a –78 ºC con una mezcla de MeLi (250 mol%) y Me_6Sn_2 (250 mol%), en los que se observó la desaparición de las señales del ftalato de partida y la aparición de un nuevo producto con señales consistentes con la estructura del *bis*-enolato **188** (**Figura 16**).[78]

[78] Monje Fernández, P. *Estabilidad relativa de compuestos organolíticos polifuncionalizados y aplicaciones sintéticas del reagrupamiento estanna-Brook.* Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, Diciembre **2006**.

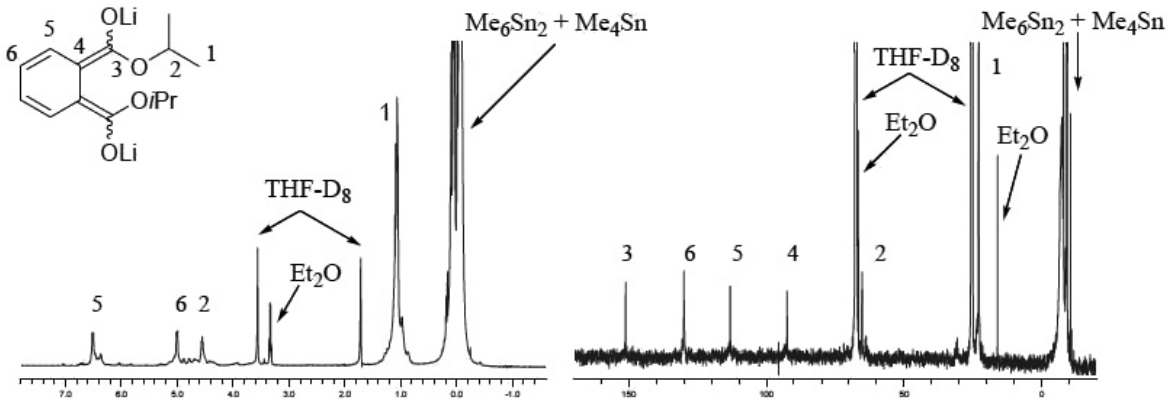
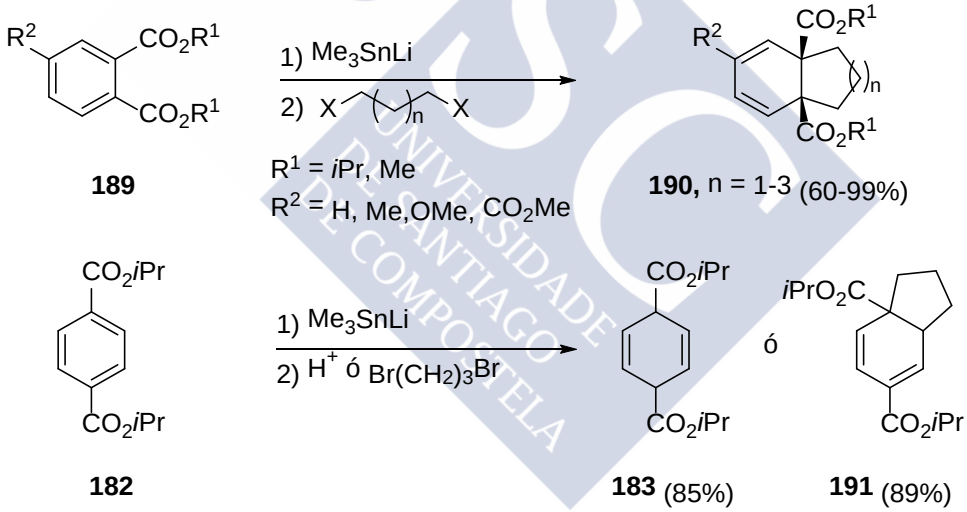


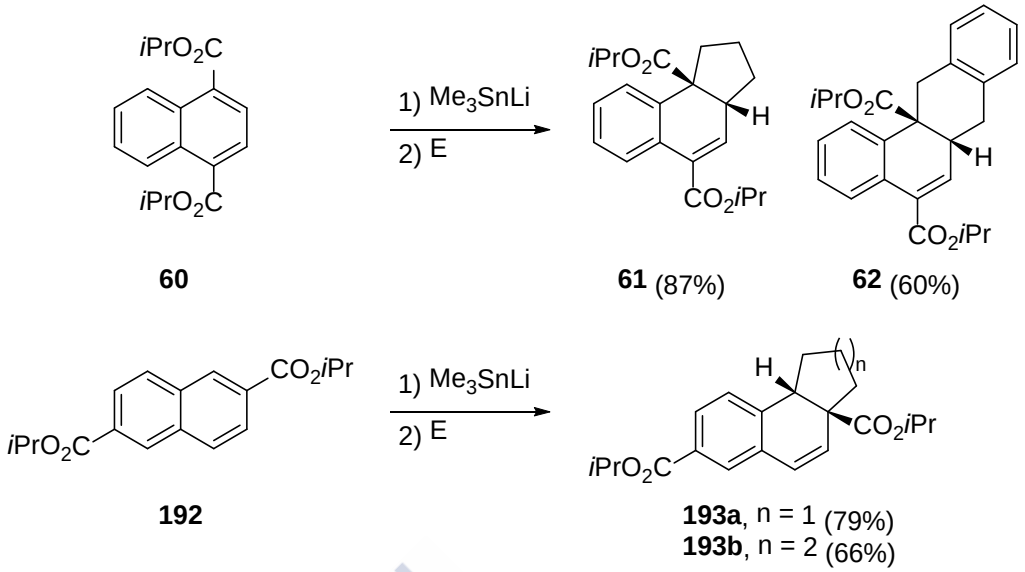
Figura 16. Espectro de ^{1}H y ^{13}C del *bis*-enolato de litio generado en la reacción de ftalato de diisopropilo con Me_3SnLi.

Debido a la facilidad de formación de este tipo de *bis*-enolatos intermedios, se estudió su reactividad utilizando como sustratos de partida diésteres aromáticos con diferentes tipos de sustitución y distintas condiciones para su protonación o alquilación (**Esquema 75**).



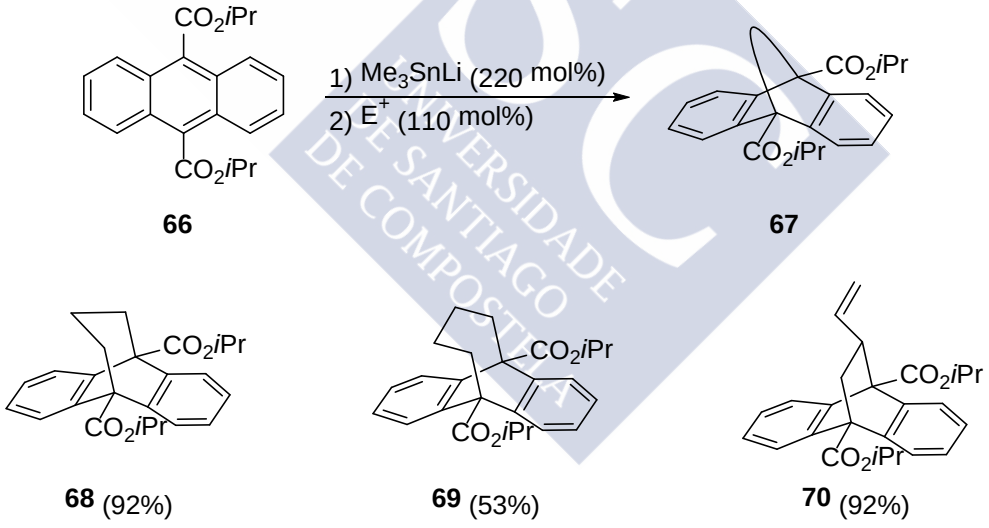
Esquema 75. Reacciones de alquilación empleando metodología Sn-Brook.

Los diésteres derivados del naftaleno presentaron un comportamiento similar, dando lugar a productos de desaromatización-ciclación cuando los grupos éster están en posiciones relativas 1,4 y 2,6 pero a mezclas complejas si se encuentran en otras posiciones del anillo (**Esquema 76**).



Esquema 76. Formación de biciclos fusionados empleando metodología Sn-Brook.

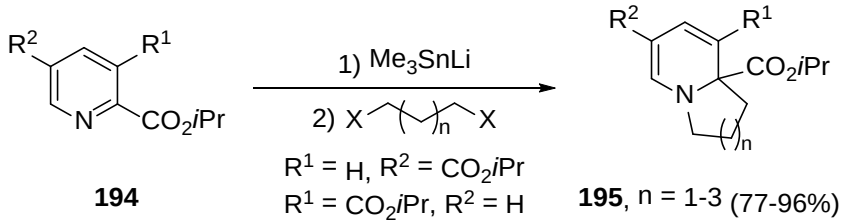
De forma análoga, cuando se trata el antraceno **66** en presencia de dos equivalentes de Me_3SnLi se obtienen los biciclos [n.2.2] que derivan de un proceso de desaromatización-ciclación mediado por el reagrupamiento estanna-Brook (**Esquema 77**).



Esquema 77. Formación de biciclos-puente a partir de **66**.

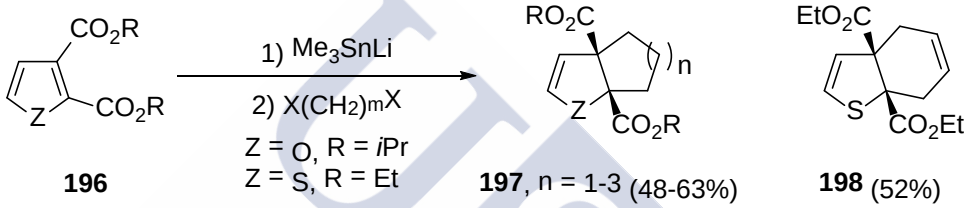
A raíz de los excelentes resultados obtenidos en los sustratos aromáticos estudiados se investigó también la reacción con derivados heteroaromáticos.

Las piridinas **194** permitieron la preparación de diferentes sistemas bicíclicos tipo **195** cuando se sometieron a las condiciones típicas del reagrupamiento estanna-Brook (**Esquema 78**).



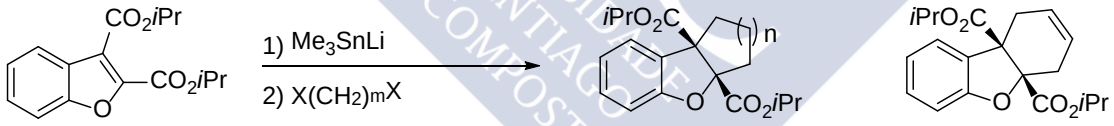
Esquema 78. Reacciones de bisalquilación de diferentes piridinas.

Cuando la reacción se llevó a cabo con derivados de furanos y tiofenos se obtuvieron los correspondientes biciclos tipo **197**, **198**, compuestos que derivan de un proceso de desaromatización-alquilación mediado por el reagrupamiento estanna-Brook. (**Esquema 79**).



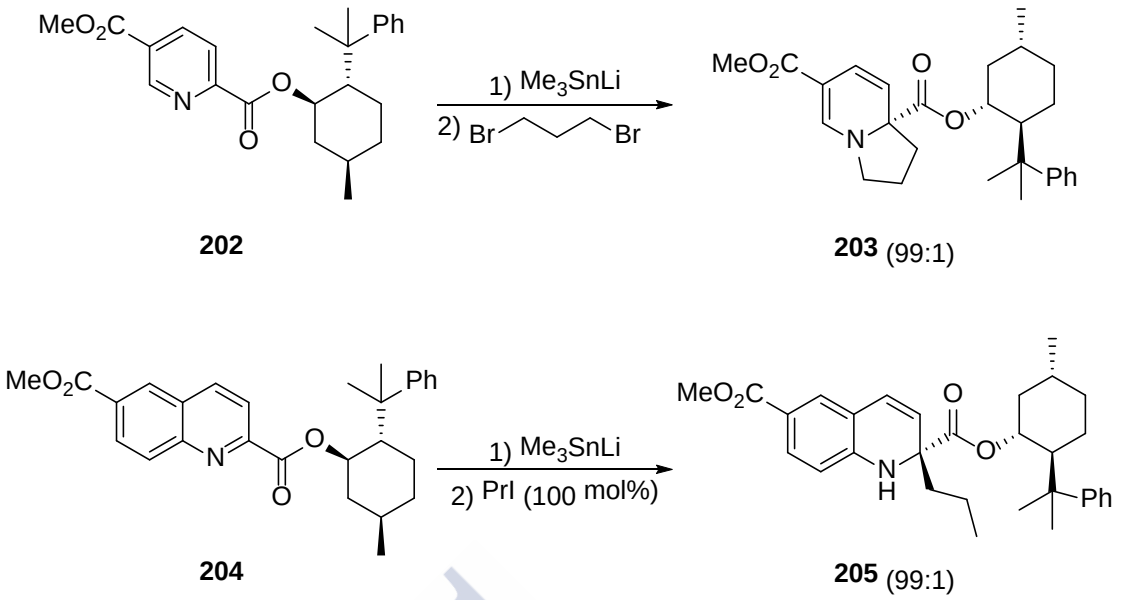
Esquema 79. Síntesis de biciclos fusionados derivados furanos y tiofenos.

El mismo comportamiento se observó a partir de benzofurano-2,3-dicarboxilato de diisopropilo, lo que permitió el acceso a sistemas tricíclicos con buenos rendimientos (**Esquema 80**).



Esquema 80. Formación de biciclos.

Además se consiguió la síntesis diastereoselectiva de la tetrahidroindolicina **203** o la dihidroquinolina **205** utilizando (-)-8-fenilmentol como auxiliar quiral (**Esquema 81**).



Esquema 81. Síntesis estereoselectiva de **203** y **205**.

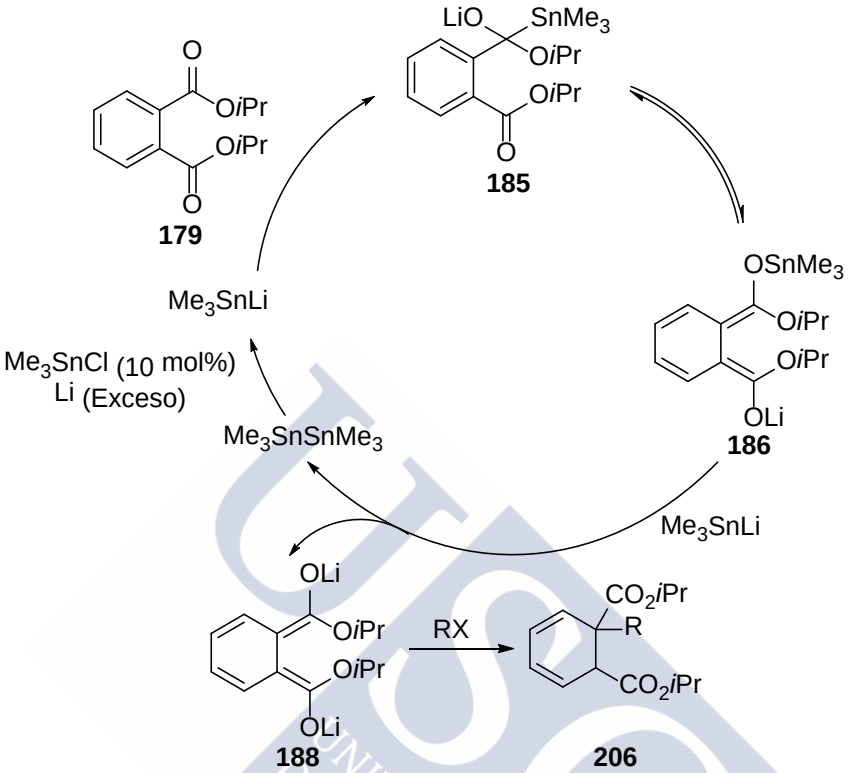
A pesar del elevado precio y toxicidad de los reactivos de estaño, el reagrupamiento estanna-Brook se ha mostrado como una aproximación muy versátil en la generación de *bis*-enolatos de ésteres. Este proceso permite la obtención de sistemas bicíclicos altamente funcionalizados con un elevado rendimiento y en un solo paso de síntesis, suponiendo una alternativa interesante a metodologías existentes.

Generación de *bis*-enolatos con cantidades subestequimétricas de estaño.

Debido al elevado precio y toxicidad de los reactivos de estaño utilizados, se planteó reducir al mínimo la cantidad de ellos utilizada y se investigó una alternativa para la obtención de *bis*-enolatos a través del reagrupamiento estanna-Brook usando litio y cantidades subestequiométricas de estaño. Para ello se utilizaron como base estudios realizados por Soloski[79] en los que se genera Me_3SnLi por reacción de Me_6Sn_2 o Me_3SnCl con exceso de litio en THF. El procedimiento experimental elegido consistió en obtener Me_3SnLi a partir de Me_3SnCl (10 mol%) y exceso de litio (2000 mol%) en THF a t.a. durante 30 minutos. De acuerdo con el mecanismo propuesto para la formación de *bis*-enolatos mediante el reagrupamiento estanna-Brook (**Esquema 82**),

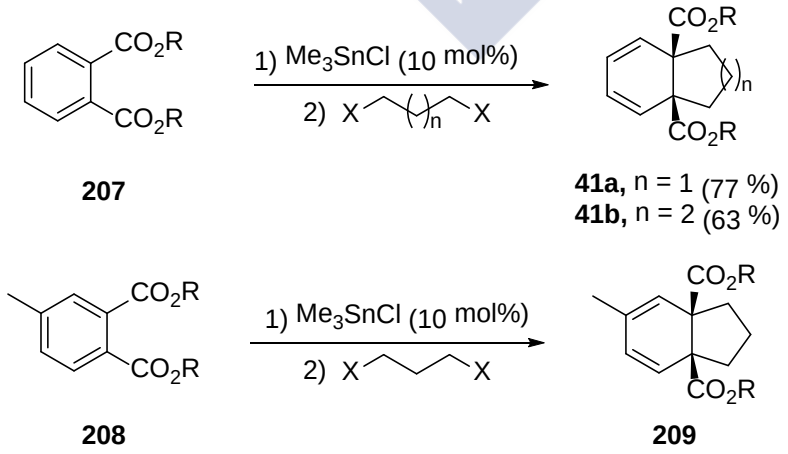
[71] (a) Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Helliwell, M.; Sheldrake, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1435-1445. (b) Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Sheldrake, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3861-3863.
[79] Tamborski, C.; Ford, F. E.; Soloski, E. J. *J. Org. Chem*. **1963**, *28*, 237-239.

se obtiene una molécula de Me_6Sn_2 por cada molécula de *bis*-enolato formado, por lo que sería posible reciclar *in situ* este compuesto de estaño en Me_3SnLi por reacción con litio metal, lo que haría el procedimiento catalítico en hexametilestaño.



Esquema 82. Mecanismo propuesto para la generación de *bis*-enolatos utilizando litio y cantidades subestequiométricas de reactivo de estaño.

De esta forma, se consiguió obtener productos derivados de los procesos de desaromatización-ciclación utilizando cantidades sub-estequiométricas de reactivos de estaño (**Esquema 83**).

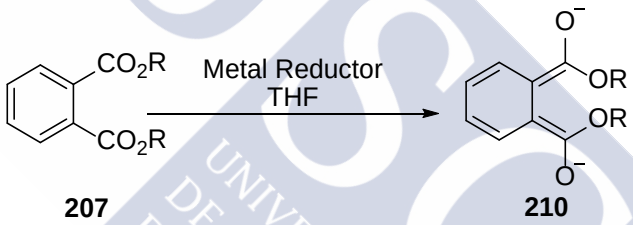


Esquema 83. Formación de sistemas fusionados a partir de cantidades sub-estequimétricas de Sn.

Hasta el momento este procedimiento no se ha podido aplicar con éxito a todos los sustratos estudiados, ya que tanto los rendimientos, como los tiempos de reacción han empeorado respecto a la reacción estequiométrica. Sin embargo, la utilización de Me_3SnCl (más barato que el diestannano) en cantidades sub-estequiométricas en el proceso de desaromatización-alquilación supuso un importante avance.

Generación de *bis*-enolatos en condiciones reductoras.

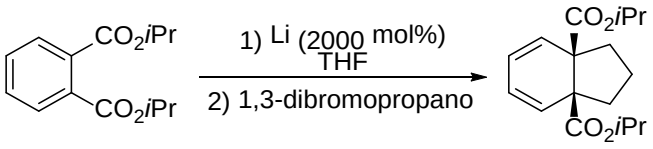
Una alternativa a los reactivos de estaño es utilizar condiciones de Birch modificadas (en ausencia de amoníaco).[72,73,74] Nuestros sistemas aromáticos son moléculas muy pobres en electrones debido a la presencia de los dos grupos éster en los anillos aromáticos, por lo que la reacción en presencia de litio y en ausencia de una fuente de protones debería conducir directamente a la formación de *bis*-enolatos como intermedios de reacción. Esta idea se investigó utilizando ftalato como sustrato aromático y litio o sodio como metales reductores (**Esquema 84**).



207 **210**

Esquema 84. Aproximación a la síntesis de sistemas tipo **210**.

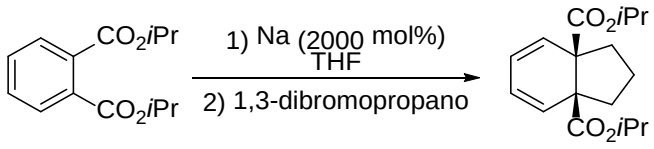
Cuando se trató **179** en presencia de exceso de litio (2000 mol%) a –78 ºC durante 16 horas para formar el *bis*-enolato que, posteriormente, se atrapó con 1,3-dibromopropano se observó la formación del hidrindano **211** con un 20% de rendimiento (**Esquema 85**).



179 **211**

Esquema 85. Formación de **211** utilizando Li como metal reductor.

Cuando en las mismas condiciones de reacción se utilizó sodio como metal reductor, la reacción se comportó de forma mucho más eficiente obteniéndose el hidrindano **211** con un 80 % de rendimiento (**Esquema 86**).

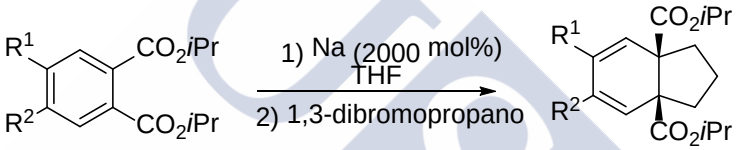


179 **211**

Esquema 86. Formación de **211** utilizando Na como metal reductor.

Hasta la fecha, este es el primer proceso de reducción tipo Birch del que tengamos conocimiento que se lleva a cabo usando un metal reductor en ausencia de amoníaco u otra fuente de protones ya que en los experimentos realizados por Donohoe, se cambia el amoníaco por BMEA.

Siguiendo esta aproximación se probó la reacción con distintos tipo de diésteres aromáticos, llegando a los siguientes resultados (**Esquema 87**).

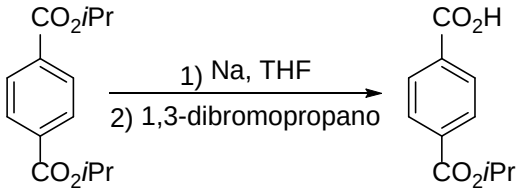


212, R^1 = Me, R^2 = H
213, R^1 = H, R^2 = CO_2*i*Pr
214, R^1 = CO_2*i*Pr , R^2 = CO_2*i*Pr

215, R^1 = Me, R^2 = H (75%)
216, R^1 = H, R^2 = CO_2*i*Pr (41%)
217, R^1 = CO_2*i*Pr , R^2 = CO_2*i*Pr (60%)

Esquema 87. Reacciones de alquilación mediadas por Na.

A pesar de los resultados positivos obtenidos para ciertos sustratos aromáticos, se encontraron problemas a la hora de aplicar esta metodología cuando los diésteres no están en posiciones *orto*, como es el caso del tereftalato **182**, obteniéndose bajas conversiones del producto ciclado y observándose la aparición de ácidos tales como **218** como subproductos de la reacción (**Esquema 31**).

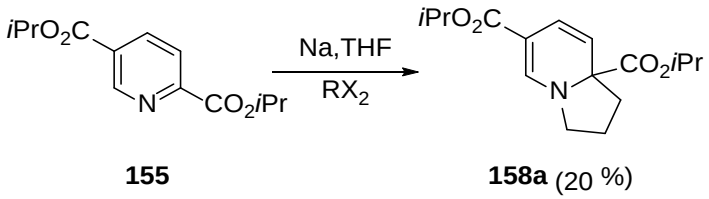


182 **218**

Esquema 88. Proceso de hidrolisis del sistema **182**.

El proceso de hidrolisis observado en el caso anterior, se acentúa aún más cuando se lleva la reacción se lleva a cabo en presencia de sustratos heteroaromáticos. Así, La

piridina **155** en presencia de sodio evoluciona dando lugar a productos con rendimientos en torno al 20%, y, aunque no hemos podido aislar el aminoácido que deriva del proceso de hidrolisis, pensamos que los bajos rendimientos se deben a la presencia del mismo (**Esquema 89**).



155 **158a** (20 %)

Esquema 89. Formación de biciclos derivados de piridina.

Creemos que la disposición *orto* de los grupos carbonilo tiene una gran importancia para que la cesión de electrones que se produce entre la superficie del metal y el compuesto orgánico suceda. Es posible que esta disposición favorezca una complejación del sustrato con la superficie metálica, ayudando a que la nube π aromática permanezca en una disposición adecuada para aceptar los electrones de la superficie metálica (**Figura 17**).

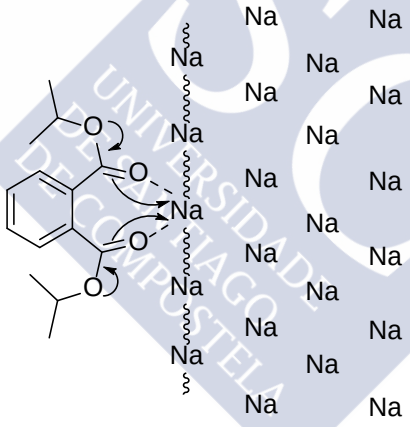
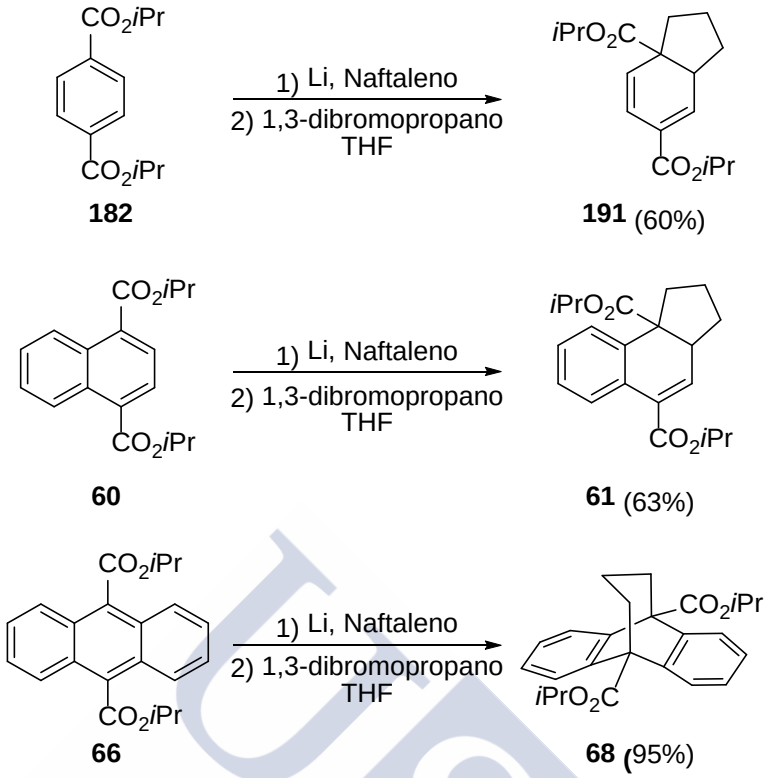


Figura 17. Activación de diésteres en *orto* por complejación a la superficie metálica.

Con la finalidad de solucionar los problemas derivados de estos fenómenos de superficie, hemos utilizado agentes de transferencia electrónica con buenos resultados. Estos compuestos facilitan la reducción de aquellos diésteres aromáticos cuyos grupos carbonilos no se encuentran en disposición *orto* (**Esquema 90**).



Esquema 90. Aplicación practica en el uso de agentes de transferencia electrónica.

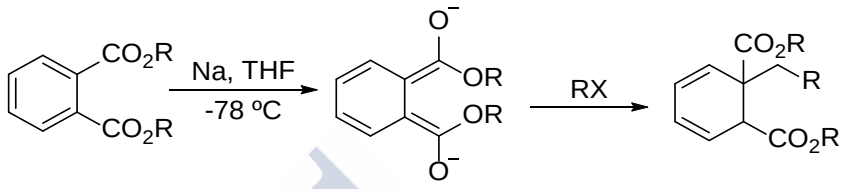
A pesar de que esta metodología solo se puede aplicar a cierto tipo de sustratos aromáticos, supone un importante avance frente a otro tipo de métodos de desaromatización, evitando, en todo momento, el uso de amoníaco o de compuestos de estaño.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

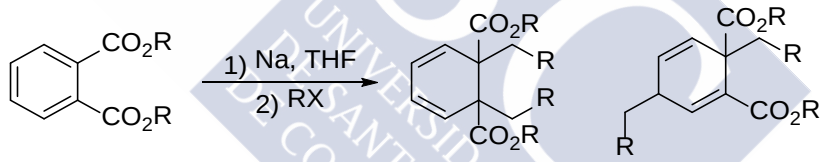
Nuestro grupo de investigación ha estudiado durante años procesos que conducen a la formación de *bis*-enolatos y su posterior dialquilación para dar sistemas bicíclicos polifuncionalizados, el objetivo de esta segunda parte de la tesis doctoral es investigar en profundidad la reactividad de los *bis*-enolatos derivados del ftalato de diisopropilo y estudiar su aplicabilidad en procesos de mono-, di- y trialquilación. En primer lugar nos planteamos investigar las condiciones de reacción que permitan preparar eficientemente los productos monoalquilados tipo **216** (**Esquema 91**).



207 **210** **219**

Esquema 91. Preparación de productos monoalquilados tipo **219**.

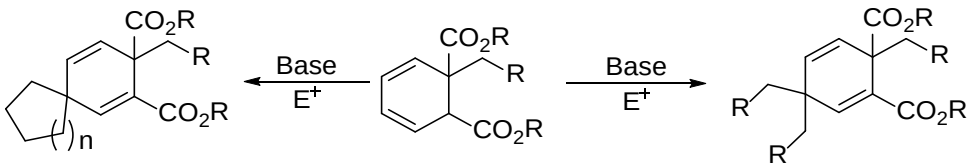
A continuación se realizará un estudio de la regioselectividad de los procesos de dialquilación con la finalidad de saber si podemos obtener compuestos dialquilados tipo **220** o **221** de forma selectiva (**Esquema 92**).



207 **220** **221**

Esquema 92. Síntesis de compuestos dialquilados.

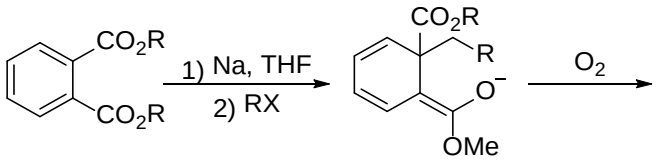
Se estudiará la posibilidad de sintetizar compuestos trialquilados tipo **223** y de espirociclos **222** a partir de **219** (**Esquema 93**).



222 **219** **223**

Esquema 93. Aproximación a la síntesis de compuestos tipo **222** y**223**.

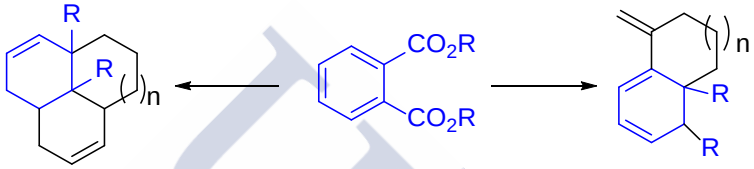
Intentaremos ampliar el catálogo de compuestos que podemos obtener usando **207** como producto de partida, estudiando la viabilidad del oxígeno para actuar como electrófilo frente a los enolatos tipo **224** (**Esquema 94**).



207 **224**

Esquema 94. Formación de enolatos tipo **224**.

Se buscarán reacciones que nos permitan obtener estructuras policíclicas de elevada complejidad mediante el uso de aproximaciones que impliquen síntesis eficientes en pocos pasos de reacción y con buenos rendimientos tomando como punto de partida **207** (**Esquema 95**).



225 **207** **226**

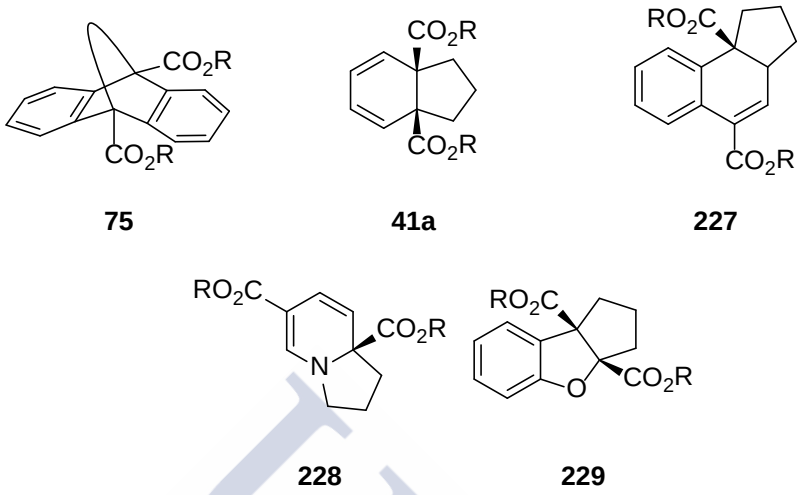
Esquema 95. Síntesis de estructuras policíclicas tipo **225** y **226**.



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha venido estudiando procesos de desaromatización-ciclación en múltiples sustratos, consiguiendo preparar estructuras de elevada complejidad en una única etapa.[80] (**Esquema 96**).

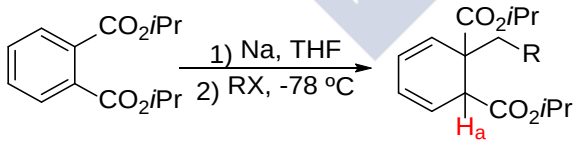


75 **41a** **227**

228 **229**

Esquema 96. Compuestos policiclos obtenidos a través de procesos de desaromatización-alquilación.

Todos los productos obtenidos son el resultado de la reacción de un *bis*-enolato intermedio con un *bis*-electrófilo, dando lugar a la formación de un anillo adicional en el producto de reacción. Debido a la facilidad con que se producen las reacciones de ciclación (por doble alquilación) y el potencial sintético de las estructuras obtenidas, se había postergado hasta el momento el realizar un estudio detallado de los procesos de monoalquilación de los *bis*-enolatos que, por otra parte podrían dar lugar a compuestos con reactividad muy interesante gracias a la presencia del protón ácido (H_a) en los productos de reacción (**Esquema 97**).



179 **230**

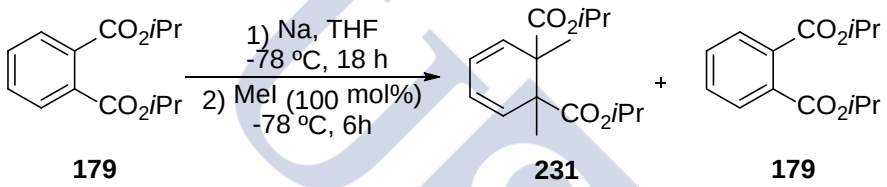
Esquema 97. Reacción de monoalquilación de ftalato.

[80] (a) Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 1061-1063. (b) Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951−954. (c) Pérez-Vázquez, J.; Veiga, A. X.; Prado, G.; Sardina, F. J.; Paleo, M. R. *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 975−987. (d) Lobato, R.; Veiga, A. X.; Pérez-Vázquez, J.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4090−4093. (e) Gustavo Prado, Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054−2057.

Como primer objetivo de esta parte de la tesis doctoral nos planteamos estudiar con detalle las reacciones de monoalquilación del *bis*-enolato derivado del ftalato de diisopropilo.

Reacción de alquilación del ftalato de diisopropilo.

La generación del *bis*-enolato derivado de **179** se llevó a cabo utilizando litio o sodio como metales reductores aunque los mejores resultados se obtuvieron con el segundo. Cuando se trató ftalato de diisopropilo con una suspensión de sodio en THF a –78 ºC durante 18 h y, se añadió posteriormente un equivalente de yoduro de metilo, se obtuvo una mezcla de producto partida y el diéster dimetilado[81] **231** en una relación 1:1 (**Esquema 98**).

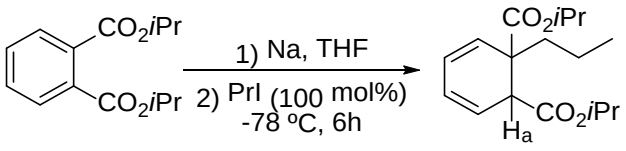


Esquema 98. Reactividad de **179** en presencia de sodio y MeI.

Este resultado parece indicar que en estas condiciones de reacción, el monoenolato que se obtiene después de la primera metilación es más reactivo que el *bis*-enolato, lo que conduce al producto dimetilado y, consecuentemente, se recupera parte del producto de partida. Para comprobar si este comportamiento es general o depende del electrófilo utilizado, se decidió repetir la reacción usando como electrófilo un equivalente de 1-yodopropano, en las mismas condiciones descritas anteriormente; en este caso, se aisló como único producto de reacción el compuesto monopropilado **232**[82] con un 76% de rendimiento (**Esquema 99**).

[81] Caracterización espectroscópica de **231**: En el espectro de ^{1}H RMN se observan dos multipletes centrados a δ 5.83 y 5.77 ppm, que integran por 2H cada uno y que corresponden a los protones vinílicos, un heptaplete a δ 5.05 (J = 6.1 Hz) debido a los CH de los dos grupos isopropóxido, un singulete a δ 1.33 ppm debido a los dos grupos metilo y un triplete a δ 1.27 (J = 6.1 Hz) que integra por 12H debido a los cuatro CH_3 de los isopropilos. En el espectro de ^{13}C RMN destaca una señal para ambos grupos carboxilo a δ 173.9 ppm.

[82] Caracterización espectroscópica de **232**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un singulete a δ 4.10 ppm debido al H alílico adyacente al grupo éster (H_a) y un triplete a δ 0.85 (J = 7.2 Hz) debido al CH_3 del grupo propilo incorporado. En el espectro de ^{13}C RMN observamos dos señales de grupos carboxilo a δ 174.6 y 171.0 ppm.

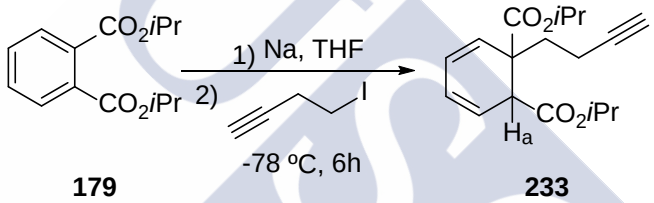


179 **232**

Esquema 99. Reactividad de **179** en presencia de PrI.

Una vez establecidas unas condiciones experimentales para la monoalquilación de este sistema, se decidió sintetizar una serie de productos que nos permitiesen realizar modificaciones en la cadena lateral con la finalidad de utilizar el protón ácido presente en la molécula para acceder a estructuras de mayor complejidad.

El atrapado del *bis*-enolato derivado de **179** con 1-yodobutino condujo al compuesto monoalquilado **233** con un 68% de rendimiento[83] (**Esquema 100**).



179 **233**

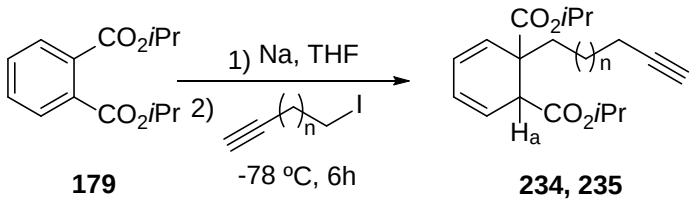
Esquema 100. Síntesis del producto monoalquilado **233**.

De forma análoga, cuando se utilizan electrófilos del tipo de 1-yodoalquino de 5 y 6 átomos de carbono, se obtuvieron los correspondientes productos monoalquilados con rendimientos aceptables. Así, 1-yodopentino condujo a **234** con un 68% de rendimiento[84] y 1-yodohexino condujo a **235** con un 64 % de rendimiento[85] (**Esquema 101**).

[83] Caracterización espectroscópica de **233**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un singulete a δ 4.18 ppm debido al protón alílico al éster (H_a) y 5H en la región alifática debidos al electrófilo incorporado. En el espectro de ^{13}C RMN observamos señales de dos grupos carboxilo a δ 174.1, 170.6 ppm y a δ 84.5 ppm la señal característica del carbono *sp* sustituido.

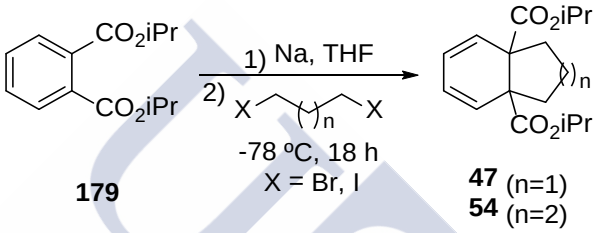
[84] Caracterización espectroscópica de **234**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos las señales debidas al sistema diénico que aparecen como dos multipletes centrados a δ 5.96 (3H) y δ 5.55 (1H) ppm, así como un singulete a δ 4.13 ppm debido al protón en alfa al grupo éster (H_a) En el ^{13}C RMN observamos las señales correspondientes a los grupos carboxilo presentes en la molécula a δ 174.4 y δ 170.8 ppm, los carbonos del dieno a δ 127.6, 124.3, 123.7 y 123.5 ppm y a δ 84.1 ppm la señal característica del carbono *sp* sustituido.

[85] Caracterización espectroscópica de **235**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un singulete a δ 4.08 ppm debido al protón en alfa al grupo éster (H_a) y en el espectro de ^{13}C RMN observamos las señales características de los grupos carboxilo a δ 174.5 y 170.9 ppm, a δ 84.5 ppm se muestra la señal del carbono *sp* sustituido y los cuatro metilenos de la cadena aparecen a δ 30.9, 29.3, 23.9 y 18.3 ppm.



Esquema 101. Síntesis de los productos monoalquilados **234** y **235**.

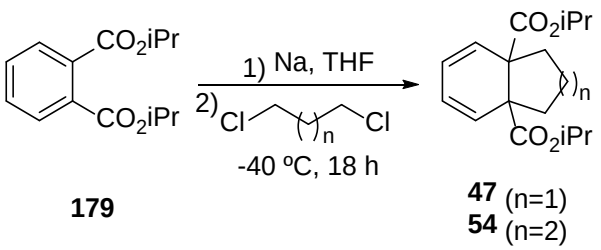
Cuando se intentaron obtener los derivados monoalquilados usando 1,3-diyodopropano y 1,4-diyodobutano como *bis*-electrófilos, la reacción evolucionó siempre hacia la formación de los correspondientes biciclos fusionados [6.5] y [6.6], incluso cuando la temperatura se mantuvo a –78 ºC (**Esquema 102**).



Esquema 102. Ciclación de **179** en presencia de *bis*-electrófilos.

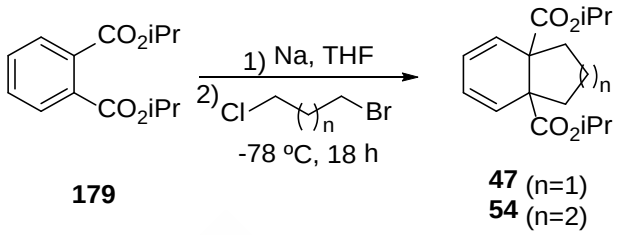
En un intento de reducir la reactividad de los *bis*-electrófilos utilizados para obtener el producto monoalquilado intermedio se usaron los correspondientes 1,n-dibromoalcanos a –78 ºC, pero de nuevo se aislaron los biciclos fusionados [6.5] y [6.6] de las correspondientes reacciones (**Esquema 102**).

El descenso de reactividad de los electrófilos es evidente al usar los correspondientes dicloruros ya que cuando se utilizaron tanto 1,3-dicloropropano como 1,4-diclorobutano a –78 ºC sólo se recuperó el producto de partida, sin embargo, si la reacción se realiza a –40 ºC, los únicos compuestos que se aíslan son, nuevamente, los biciclos [6.5] y [6.6] (**Esquema 103**).



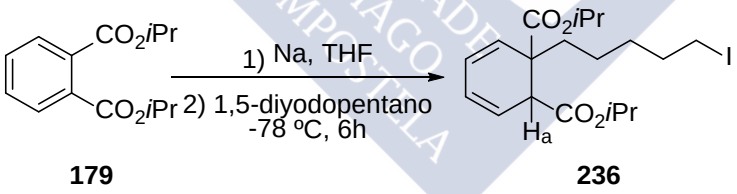
Esquema 103. Reactividad de **179** en presencia de 1,n-dicloroalcanos.

Con la finalidad de que se produzca la primera alquilación pero que el producto monoalquilado no evolucione para dar compuestos de ciclación, se usó 1-bromo-3-cloropropano a –78 ºC. De nuevo, el producto bruto de reacción mostró la formación del biciclo [6.5], a pesar de usar un electrófilo con 2 grupos salientes de diferente reactividad (**Esquema 104**).



Esquema 104. Ciclación de **179** en presencia de *di*-electrofilos de diferente reactividad.

De los resultados obtenidos al utilizar *bis*-electrófilos, podemos concluir que la etapa clave de la reacción es el proceso de monoalquilación, es decir, una vez que se genera el producto monoalquilado, el intermedio formado evoluciona rápidamente hacia la formación de los biciclos descritos con anterioridad. Una excepción importante a este comportamiento se observó al utilizar 1,5-diyodopentano como electrófilo ya que en este caso se pudo aislar el producto intermedio **236** con un un 78% de rendimiento,[86] sin que evolucione hacia la formación del anillo de siete miembros, más difícil de formar que los anteriores (**Esquema 105**).



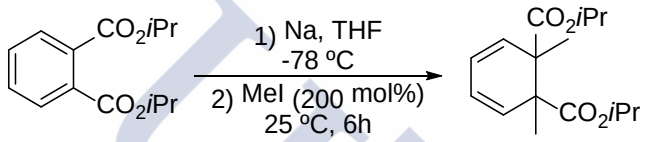
Esquema 105. Síntesis del producto monoalquilado **236.**

[86] Caracterización espectroscópica de **236**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos un singulete a δ 4.10 ppm debido al protón en alfa al grupo éster (H_a) y un triplete a δ 3.13 (J = 7.0 Hz) ppm debido a los dos protones del metileno adyacente al yodo. En el espectro de ^{13}C RMN se observan las señales de los dos grupos carboxilo a δ 174.4 y 170.9 ppm y los cinco metilenos de la cadena aparecen a δ 33.2, 31.1, 31.0, 23.5 y 6.9 ppm.

Estudio de la regioselectividad de la reacción

Antes de analizar el comportamiento de los productos monoalquilados, se realizó un estudio del proceso de dialquilación, con la finalidad de conocer la regioselectividad de la reacción frente a distintos tipos de electrófilos.

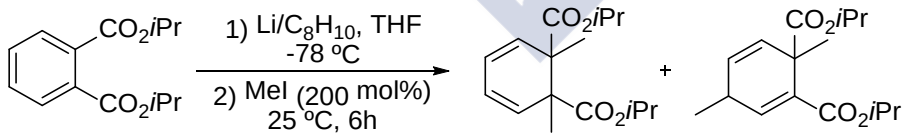
Al comienzo de este capítulo señalamos que la reacción del *bis*-enolato derivado del ftalato de diisopropilo con un equivalente de yoduro de metilo condujo de manera regioselectiva al producto dimetilado en las posiciones 1 y 2 del anillo, junto con producto de partida recuperado. Al utilizar dos equivalentes, **231** se aisló con un 79% de rendimiento (**Esquema 106**).



179 **231**

Esquema 106. Síntesis del compuesto dialquilado **231**.

Sobre este sustrato se estudió la optimización de las condiciones de la reacción de dialquilación y una de las variables investigadas fue el efecto del metal reductor utilizado en la generación del *bis*-enolato. Curiosamente, cuando se utilizó litio en vez de sodio y se atrapó el *bis*-enolato con dos equivalentes de MeI, el producto bruto de reacción mostró un cambio en la regioselectividad del proceso ya que ahora se obtuvo una mezcla 10:1 de regioisómeros dialquilados en posiciones relativas 1,4 y 1,2, mezcla que se aisló con un rendimiento conjunto del 88% (**Esquema 107**).[87]



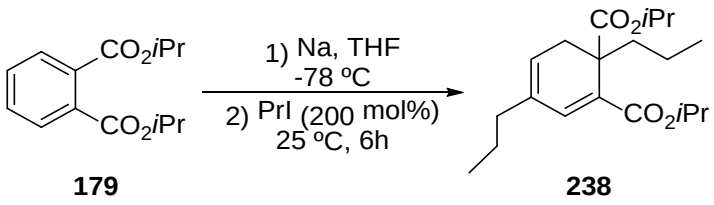
179 **231** **237**

Esquema 107. Formación de **237** en presencia de Li-naftaleno como metal reductor.

La reacción se vuelve totalmente regioselectiva cuando se utilizan dos equivalentes de yoduro de propilo, ya que únicamente se aisló de esta reacción el

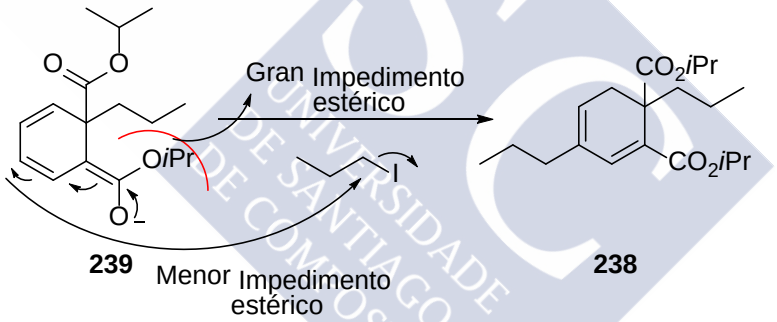
[87] Caracterización espectroscópica de **237**: En el espectro de ^{1}H RMN de **237** destacamos señales para tres protones vinílicos centrados a δ 6.92 (J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 5.66 (1H) y 5.50 (J = 9.9, 2.0, 1.1 Hz, 1H) ppm, como doblete de tripletes, multiplete y doble doblete de dobletes, respectivamente. En el espectro de ^{13}C RMN observamos las señales de los grupo carboxilo a δ 173.4 y 165.7 ppm.

regioisómero **238** dialquilado en las posiciones 1,4 con un 72% de rendimiento[88] (**Esquema 108**). En este caso, se obtiene el dieno conjugado al añadir *i*PrOH como fuente de protones después del paso de alquilación.



Esquema 108. Modelo de alquilación.

Creemos que este cambio en la regioselectividad de la dialquilación se debe al impedimento estérico creado por el nuevo centro cuaternario que hace que, si el grupo alquilo del segundo electrófilo es más voluminoso que un metilo, la segunda alquilación se produzca a través de la posición γ, menos impedida estéricamente que la α, evitando la formación de dos centros cuaternarios sustituidos por grupos voluminosos contiguos (**Esquema 109**).

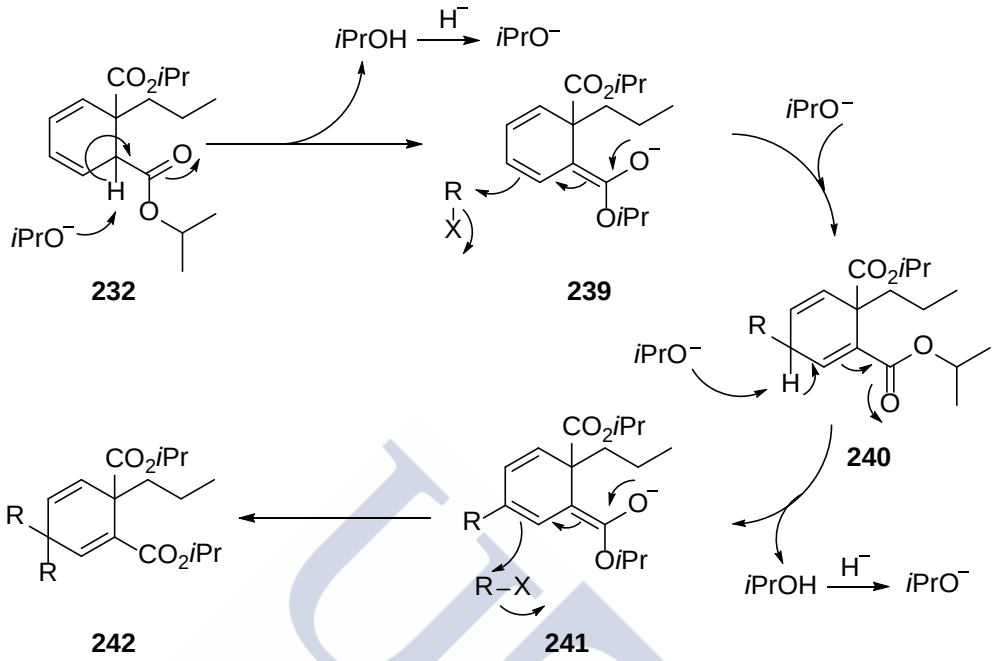


Esquema 109. Alquilación selectiva de **239** en presencia de electrófilos alifáticos.

El proceso de dialquilación ha demostrado ser extremadamente selectivo en presencia de electrófilos relativamente impedidos dando productos dialquilados en posición relativa 1,4. La característica más interesante de estos productos es que siguen teniendo un protón muy ácido, lo que abre la puerta a la incorporación de un tercer grupo alquilo mediante tratamiento con una base y una nueva unidad del electrófilo. Por

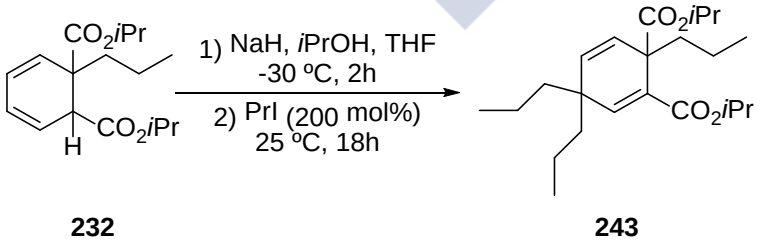
[88] Caracterización espectroscópica de **238**: En el espectro de ^{1}H RMN de **238** destacamos la presencia de dos protones vinílicos a δ 6.94 (J = 1.4 Hz) y 5.63 (J = 6.0, 3.1, 1.5 Hz) ppm, como doblete y doble doblete de dobletes, respectivamente. En el espectro de ^{13}C RMN destacan las señales de los grupos carboxilo a δ 176.3 y 166.2 ppm, las cuatro señales del dieno a δ 136.1, 134.3, 130.4 y 124.4 ppm, el CH de los grupos isopropóxido a δ 67.8 y 67.7 ppm, el carbono cuaternario a δ 47.2 ppm y los CH_3 de los propilos a δ 14.9 y 13.6 ppm.

lo tanto, parece factible generar productos trialquilados a partir de ftalato utilizando química de *bis*-enolatos (**Esquema 110**).



Esquema 110. Modelo para la formación de compuestos trialquilados.

Con la finalidad de demostrar esta posibilidad se hizo reaccionar el producto monoalquilado **232** con una mezcla de NaH en exceso y una cantidad catalítica de *i*PrOH durante 2 h a –30 ºC, para obtener el enolato **239** que se trató con dos equivalentes de yoduro de propilo. Después de 20 h a t.a. se pudo aislar como único producto de reacción el compuesto trialquilado **243** con un 86% de rendimiento.[89] Los dos grupos propilo se incorporan regioselectivamente en la posición gamma respecto al éster conjugado (**Esquema 111**).

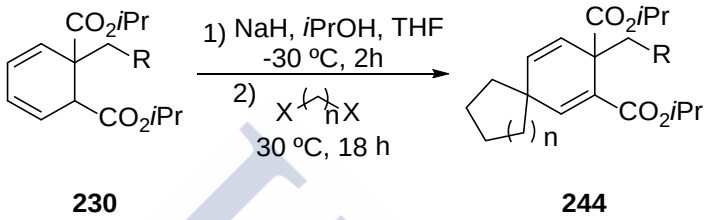


[89] Caracterización espectroscópica de **243**: En el espectro de ^{1}H RMN de **243** destacamos tres protones vinílicos a δ 6.81 (J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (J = 10.0, 2.1 Hz, 1H) y 5.43 (J = 10.0 Hz, 1H) ppm, como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente, además de un multiplete a δ 0.86 ppm debido a los 9H de los CH_3 terminales de los tres grupos propilo. En el espectro de ^{13}C RMN destaca la presencia de dos grupos carboxilo a δ 173.3 y 165.7 ppm, de los cuatro carbonos del dieno a δ 146.7, 133.3, 129.8 y 128.5 ppm y del carbono cuaternario alfa al éster a δ 49.9 ppm.

Esquema 111. Síntesis del compuesto trialquilado **243**.

Síntesis de espirociclos

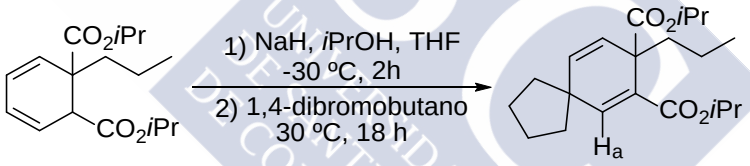
Al observar la elevada regioselectividad obtenida en la dialquilación de los enolatos a partir de los compuestos monoalquilados tipo **230**, nos planteamos la posibilidad de usar *bis*-electrófilos para obtener sistemas tipo espirociclo **244** (**Esquema 112**).



230 **244**

Esquema 112. Modelo general para la síntesis de sistemas tipo espiro **244**.

De esta manera, cuando **232** se hizo reaccionar con NaH e *i*PrOH en presencia de 1,4-dibromobutano a 30 ºC durante 20 h, se aisló el espirociclo deseado **245** con un 90% de rendimiento[90] (**Esquema 113**).



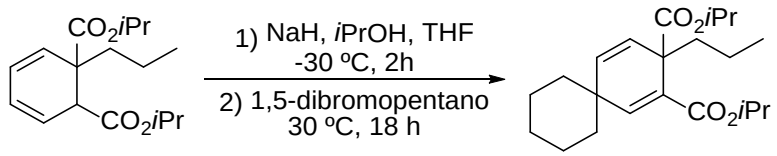
232 **245**

Esquema 113. Formación del espirociclo **245**.

De forma análoga, cuando se hizo reaccionar **232** con 1,5-dibromopentano en medio básico, se aisló el correspondiente espirociclo **246** con un 87% de rendimiento [91] (**Esquema 114**).

[90] Caracterización espectroscópica de **245**: En el espectro de ^{1}H RMN de **245** destacamos tres protones vinílicos a δ 6.93 (J = 2.0 Hz, H_a), 5.69 (J = 9.8, 2.0 Hz, 1H) y 5.28 (J = 9.8 Hz, 1H) ppm, como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente y los CH de los isopropóxidos que aparecen como dos heptapletes a δ 5.05 (J = 6.3 Hz) y 4.93 (J = 6.3 Hz) ppm. En el espectro de ^{13}C RMN destaca la presencia de dos grupos carboxilo a δ 173.4 y 166.0 ppm, los cuatro carbonos del dieno a δ 146.3, 133.7, 127.3, 125.9 ppm, los CH de los isopropóxidos a δ 67.9 y 67.8 ppm y los dos carbonos cuaternarios a δ 50.1 y 45.2 ppm.

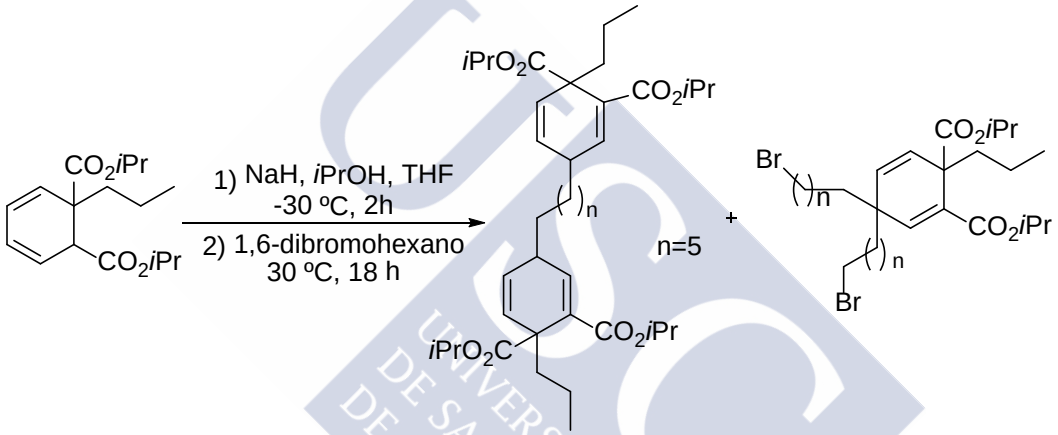
[91] Caracterización espectroscópica de **246**: En el espectro de ^{1}H RMN de **246** destacamos tres protones vinílicos a δ 7.05 (J = 1.9 Hz, 1H), 5.88 (J = 10.0, 2.0 Hz, 1H) y 5.32 (J = 10.0 Hz, 1H) ppm, como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente. En el espectro de ^{13}C RMN destaca la presencia de dos



232 **246**

Esquema 114. Formación del espirociclo **246**.

Estudiando los límites de esta metodología, cuando se hizo reaccionar **232** con 1,6-dibromohexano en medio básico se obtuvo una mezcla de productos en la que no se pudo identificar el compuesto de ciclación deseado, aunque sí observamos señales características de los productos de dimerización **247** y de dialquilación **248** en el espectro de ^{1}H-RMN del producto bruto de reacción (**Esquema 115**).



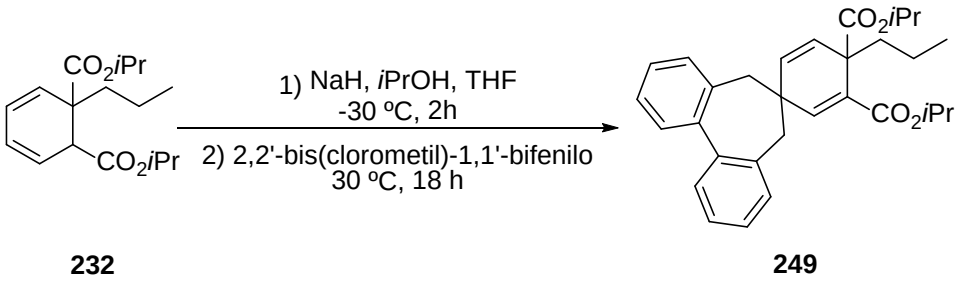
232 **247** **248**

Esquema 115. Reactividad de **232** en presencia de 1,6-dibromohexano.

No poder aislar el derivado [6.7] es algo que no sorprende demasiado debido a la dificultad de obtener ciclos de siete miembros mediante una ciclación intramolecular. Con la finalidad de favorecer la ciclación para formar un anillo de siete, se decidió aumentar la rigidez del electrófilo utilizado; así, cuando **232** se hizo reaccionar con 2,2'-*bis*(clorometil)-1,1'-bifenilo en las condiciones habituales, se consiguió aislar el correspondiente espirociclo [6.7] con un 67% de rendimiento[92] (**Esquema 116**).

grupos carboxilo a δ 173.3 y 166.0 ppm, los cuatro carbonos del dieno a δ 146.3, 133.3, 127.9, 126.7 ppm, los CH de los isopropóxidos a δ 67.9 ppm y los dos carbonos cuaternarios a δ 50.7 y 37.4 ppm.

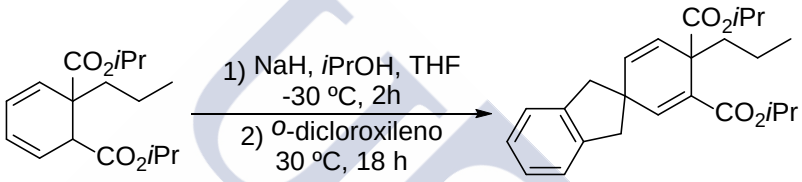
[92] Caracterización espectroscópica de **249**: En el espectro de ^{1}H RMN de **249** destacan cuatro señales debidas a los 8H aromáticos a δ 7.46 (m), 7.41 (td, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.34 (tt, J = 7.6, 2.2 Hz) y 7.23 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz) ppm, tres protones vinílicos a δ 6.99 (J = 2.0 Hz), 5.82 (J = 9.9, 2.0 Hz) y 5.42 (J = 9.9 Hz) ppm como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente y un singulete ancho a δ 2.45 ppm debido a los 4H bencílicos. En el espectro de ^{13}C RMN destaca la presencia de dos grupos carboxilo a δ



232 **249**

Esquema 116. Formación del espirociclo **249**.

De forma análoga, el tratamiento del producto monoalquilado **232** con *orto*-cloroxileno en medio básico condujo al correspondiente espirociclo **250** con un 91 % de rendimiento[93] (**Esquema 117**).



232 **250**

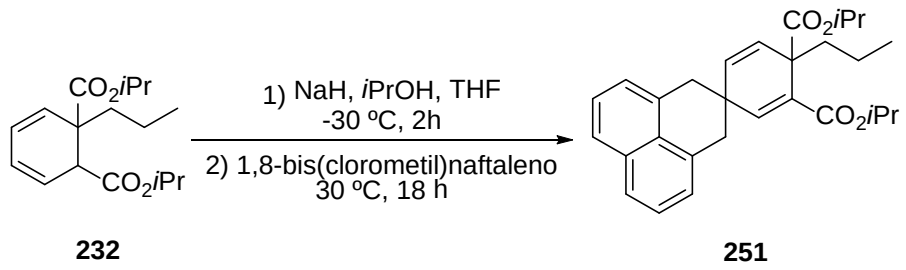
Esquema 117. Formación del espirociclo **250**.

La serie se completó utilizando 1,8-*bis*(clorometil)naftaleno como *bis*-electrófilo para obtener el correspondiente espirociclo derivado [6.6] con un 88% de rendimiento [94] (**Esquema 118**).

172.9 y 165.7 ppm, el carbono cuaternario alfa al éster a δ 50.7 ppm.y los dos carbonos bencílicos a δ 48.9 y 44.0 ppm.

[93] Caracterización espectroscópica de **250**: En el espectro de ^{1}H RMN de **250** destacamos un singulete a δ 7.19 ppm que integra por los 4H aromáticos, tres protones vinílicos a δ 7.04 (J = 2.0 Hz), 5.84 (J = 9.9, 2.0 Hz) y 5.39 (J = 9.9 Hz) ppm como doblete, doble doblete y doblete respectivamente y los 4H bencílicos a δ 3.00 (J = 16.0, 9.4 Hz) ppm como cuartete de dobletes. En el espectro de ^{13}C RMN destacan las señales debidas a dos grupos carboxilo a δ 173.1 y 165.8 ppm, el carbono cuaternario alfa al éster a δ 50.3 ppm y los dos carbonos bencílicos a δ 46.9 y 46.6 ppm.

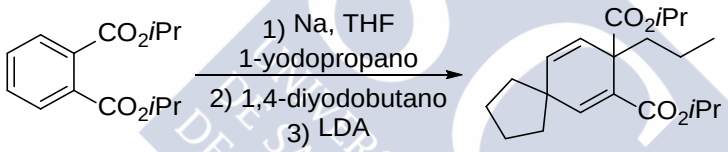
[94] Caracterización espectroscópica de **251**: En el espectro de ^{1}H RMN de **251** destacan las señales a δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz), 7.40 (ddd, J = 8.3, 6.9, 2.4 Hz) y 7.22 (ddd, J = 9.9, 6.9, 1.3 Hz) debidas a los 6H aromáticos, tres protones vinílicos a δ 6.94 (J = 2.1 Hz), 5.61 (J = 10.0, 2.1 Hz) y 5.35 (J = 10.0 Hz) ppm como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente, un doblete a δ 3.25 (J = 15.6 Hz, 2H) ppm y un triplete a δ 3.03 (J = 15.2 Hz, 2H) ppm debido a los H bencílicos. En el espectro de ^{13}C RMN destacan las señales debidas a dos grupos carboxilo a δ 172.9 y 165.7 ppm, así como el carbono cuaternario alfa al éster a δ 50.8 ppm y los dos carbonos bencílicos a δ 42.8 y 42.5 ppm.



232 **251**

Esquema 118. Formación del espirociclo **251.**

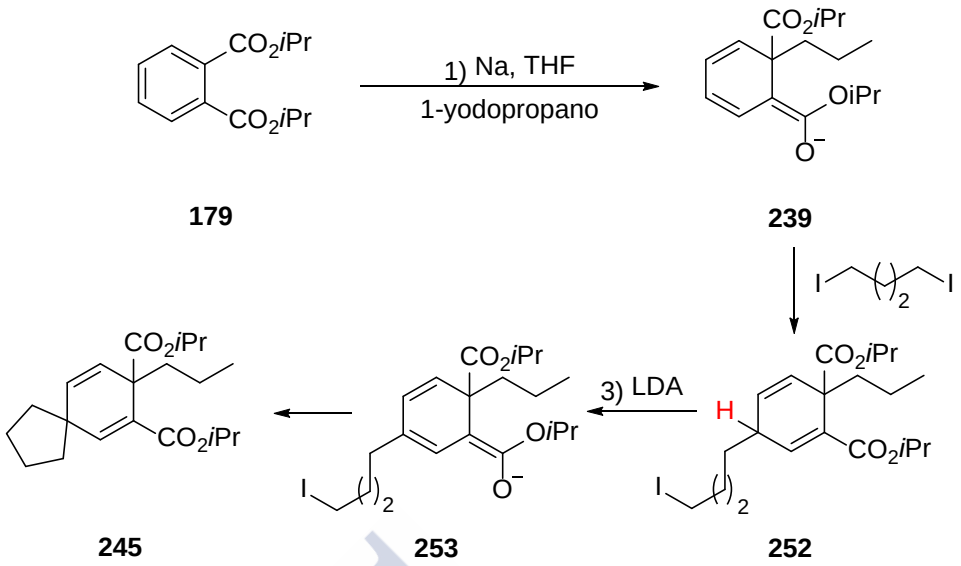
Con estos resultados en la mano, se planteó la posibilidad de llevar a cabo la formación de sistemas tipo espirociclo en un único paso de reacción sin necesidad de aislar el producto monoalquilado intermedio. De esta forma se hizo reaccionar **179** en presencia de Na, el *bis*-enolato formado se alquiló con yoduro de propilo y tras 6h a –78 ºC en vez de añadir HOAc, se incorporó 1,4-diyodobutano como electrófilo, se agitó a t.a. toda la noche y, se añadió LDA a –30 ºC calentando a 30 ºC durante 6 h más. Fue entonces cuando el producto deseado **245** (**Esquema 119**) se obtuvo en un único paso de reacción a partir de **179** con un 61% de rendimiento tras purificación por cromatografía en columna.



179 **245**

Esquema 119. Síntesis de **245** a partir de **179**.

Es importante señalar que el uso de LDA es necesario para la obtención de **245**, esto se pudo comprobar ya que en ausencia de dicha base el compuesto dialquilado no evoluciona para dar el enolato **253**, aislando **252** como único producto de reacción (**Esquema 120**).



Esquema 120. Mecanismo para la formación de **245** en una sola etapa.

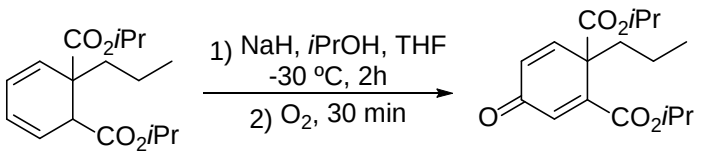
De este modo, aprovechando la elevada regioselectividad mostrada por los dienolatos tipo **239** frente a los procesos de alquilación, se ha conseguido sintetizar una serie de espirociclos tipo [n.6] en uno o dos pasos de reacción (dependiendo de la ruta sintética elegida) a partir del ftalato **179**, de forma selectiva y con buenos rendimientos.

Oxidaciones

Después de estudiar con cierta profundidad la alquilación de enolatos derivados de ftalatos, decidimos explorar las posibilidades que derivan de la reacción de éstos con otro tipo de electrófilos. Por ello, y aprovechando el potencial sintético de los productos monoalquilados, nos planteamos utilizar oxígeno molecular como electrófilo.

Para abordar dicho estudio, decidimos generar el enolato derivado de **232** utilizando las condiciones descritas en el apartado anterior (NaH, *i*PrOH en THF) y luego burbujear aire seco a –30 ºC. El análisis del producto bruto de reacción mostró la presencia de un único producto que se identificó como la ciclohexadienona **254** y que se aisló con un 90% de rendimiento[95] (**Esquema 121**).

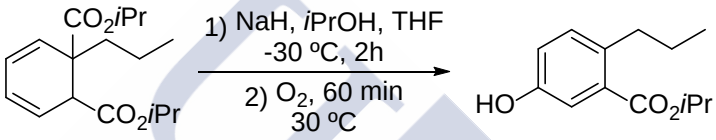
[80] (a) Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 1061-1063. (b) Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951−954. (c) Pérez-Vázquez, J.; Veiga, A. X.; Prado, G.; Sardina, F. J.; Paleo, M. R. *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 975−987. (d) Lobato, R.; Veiga, A. X.; Pérez-Vázquez, J.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4090−4093. (e)



232 **254**

Esquema 121. Oxidación del diéster **232** realizada a –30 ºC.

En contraposición a este resultado, si el enolato **239** se genera en las mismas condiciones (NaH y una cantidad catalítica de *i*PrOH a –30 ºC) pero posteriormente se burbujea aire seco a una temperatura más alta (30 ºC), el producto que se obtiene es completamente diferente, ya que el compuesto aromático, identificado como el fenol **255**, se aisló con un 81% de rendimiento[96] (**Esquema 122**).



232 **255**

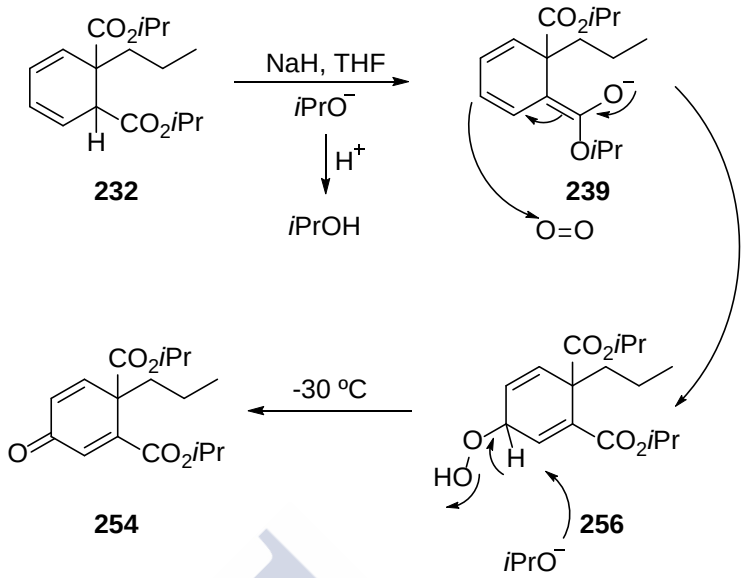
Esquema 122. Oxidación a 30 ºC.

Estos resultados indican que usando oxígeno como electrófilo es posible acceder a dos familias de compuestos diferentes de forma selectiva, dependiendo, únicamente, de la temperatura de reacción. Es decir, si el oxígeno se burbujea a baja temperatura (–30 ºC) la reacción evoluciona hacia la formación de sistemas tipo ciclohexadienona (**Esquema 123**).

Gustavo Prado, Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054−2057.

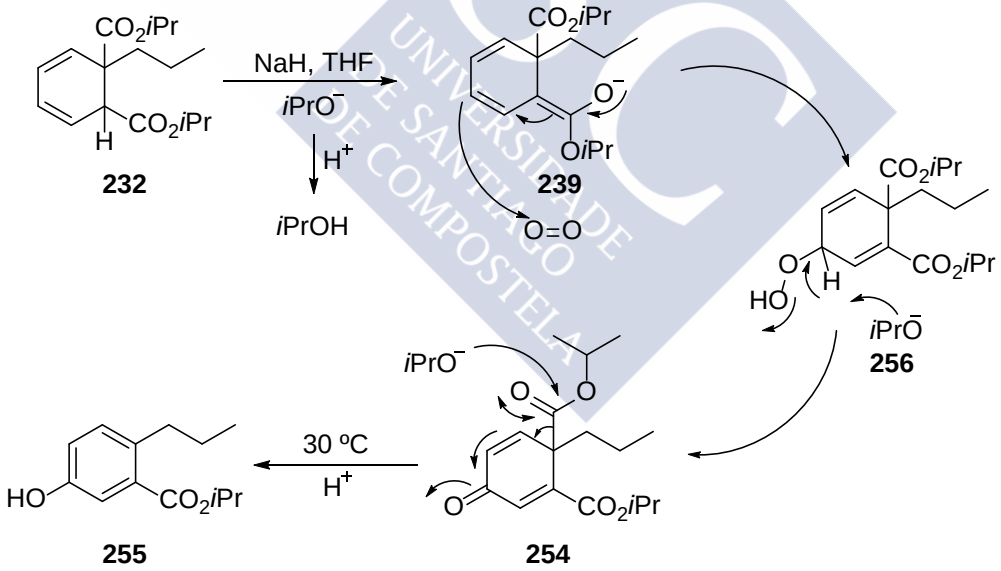
[95] Caracterización espectroscópica de **254**: En el espectro de ^{1}H RMN de **254** destacan tres protones vinílicos a δ 7.14 (J = 1.7 Hz), 6.75 (J = 10.0 Hz) y 6.44 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm, como doblete, doblete y doble doblete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.6 ppm y de dos grupos carboxílicos a δ 169.2 y 164.2 ppm.

[96] Caracterización espectroscópica de **255**: En el espectro de ^{1}H RMN de **255** se observan tres protones aromáticos a δ 7.33 (J = 2.8 Hz), 7.09 (J = 8.3 Hz) y 6.90 (J = 8.3, 2.8 Hz) ppm, como doblete, doblete y doble doblete, respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un único grupo éster a δ 167.7 ppm y de seis carbonos aromáticos a δ 153.5, 136.0, 132.3, 131.2, 118.9, 117.0 ppm, correspondiendo el primero al fenol, los dos metilenos aparecen a δ 35.7 y 25.2 ppm y el CH_3 del propilo a δ 14.0 ppm.



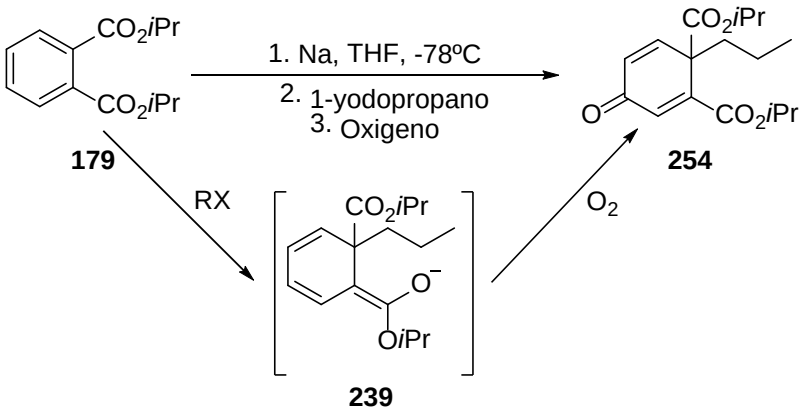
Esquema 123. Evolución de **232** en presencia de O_2 molecular a –30 ºC.

Sin embargo, cuando añadimos oxígeno molecular a 30 ºC se obtienen fenoles tipo **255** a través de un proceso de oxidación-descarboxilación, este último favorecido por la recuperación de la aromaticidad del anillo (**Esquema 124**).



Esquema 124. Propuesta para la evolución de **232** en presencia de O_2 molecular a 30 ºC.

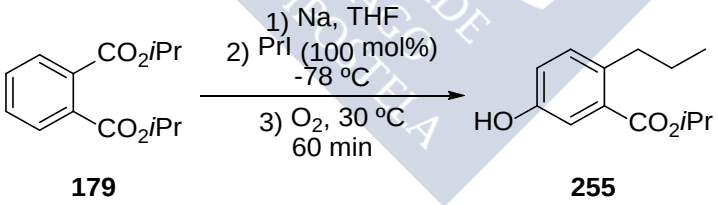
Sabiendo que la monoalquilación de los productos derivados de **179** pasa a través de un *bis*-enolato, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción de alquilación-oxidación en un único paso a partir del ftalato **179** sin necesidad de aislar el compuesto monoalquilado intermedio (**Esquema 125**).



Esquema 125. Formación de la ciclohexadienona **254** a partir del ftalato.

Con esta idea, se hizo reaccionar ftalato de diisopropilo **179** con una suspensión de Na en THF a –78 ºC para generar el *bis*-enolato, luego se añadió 1-yodopropano (100 mol%) y se agitó a –78 ºC durante 6 h, tras ello, se subió la temperatura de reacción a –30 ºC y se burbujeó aire seco. El producto bruto de reacción muestra la conversión completa del producto de partida y la formación de la ciclohexadienona **254** con un 78% de rendimiento.

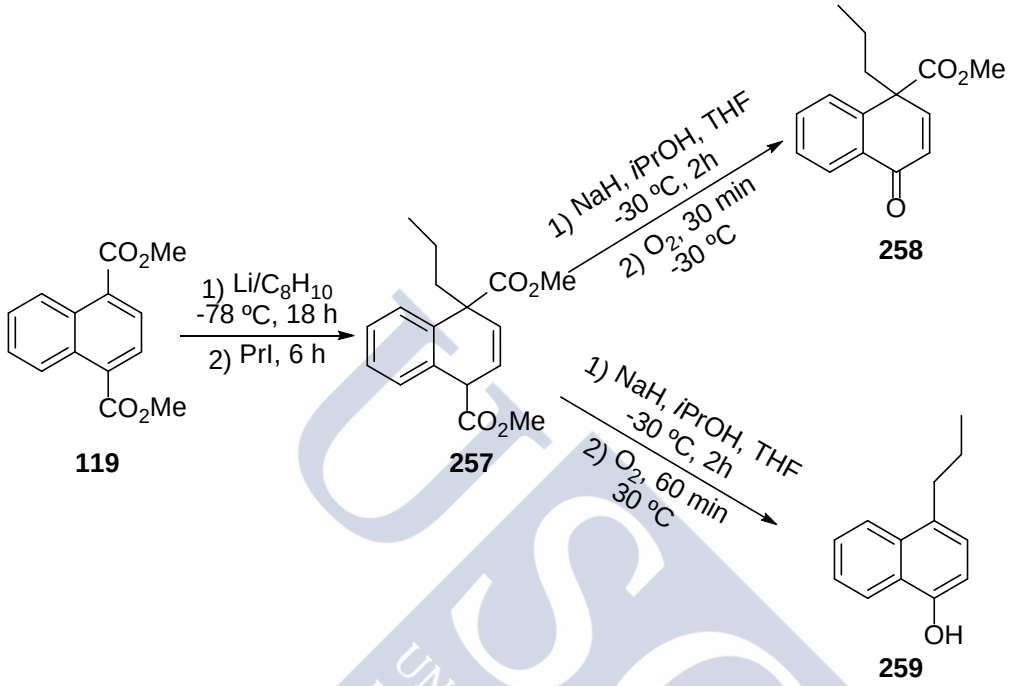
Sin embargo, cuando el ftalato se sometió a las mismas condiciones de reacción con la excepción de la temperatura de burbujeo de aire, que se llevó a cabo a 30 ºC durante 1 h, el producto que se aisló fue el fenol **255** con un 66% de rendimiento (**Esquema 126**).



Esquema 126. Síntesis del fenol **255** a partir de ftalato.

Con la finalidad de conocer si el procedimiento de alquilación-oxidación es un comportamiento característico del ftalato de diisopropilo (**179**) o se puede extender a otro tipo de anillos aromáticos, se analizó la reactividad del 1,4-naftalenodicarboxilato de metilo. Así, **119** se sometió a un proceso de desaromatización-alquilación con metal

y yoduro de propilo para dar el compuesto propilado **257**.[97] En un segundo paso, **257** se oxidó en medio básico para dar la cetona **258** cuando la adición de oxígeno se realizó a baja temperatura o el naftol **259** cuando se realizó a 30 ºC (**Esquema 127**), con rendimientos del 49% y 56% respectivamente.[98]



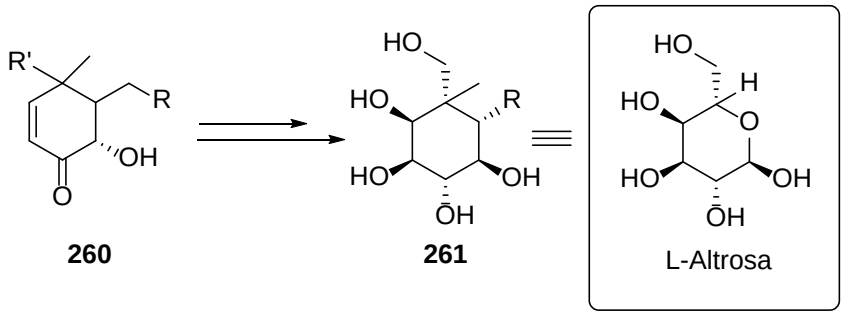
Esquema 127. Formación de la cetona **258** y el naftol **259**.

Llegados a este punto es importante señalar que los compuestos tipo ciclohexadienona presentan un interés sintético muy elevado, ya que esta familia de

[97] Caracterización espectroscópica de **257**: En el espectro de ^{1}H RMN de **257** se observa un multiplete para los cuatro protones aromáticos a δ 7.29 ppm, dos dobles dobletes para los 2 protones vinílicos a δ 6.09 (J = 10.2, 4.1 Hz) y 5.91 (J = 10.2, 2.0 Hz) ppm, un doble doblete a δ: 4.48 (J = 4.1, 1.9 Hz) ppm para el H en α al grupo éster, la cadena de propilo incorporada da lugar a 4 señales a δ 2.01 (2H), 1.23 (1H), 0.93 (1H), 0.82 (J = 7.2 Hz, 3H) ppm como tres multipletes y un triplete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de dos grupos carboxilo a δ 175.1 y173.0 ppm.

[98] Caracterización espectroscópica de **258**: En el espectro de ^{1}H RMN de **258** se observan cuatro protones aromáticos centrados a δ 8.20 (J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (2H) y 7.46 (J = 8.4, 5.9, 2.6 Hz, 1H) ppm, como doblete, multiplete y un doble doblete de dobletes respectivamente, dos dobletes debidos a los protones vinílicos a δ 6.95 (J = 10.3 Hz) y 6.59 (J = 10.3 Hz) ppm y un singulete del grupo metoxi a δ 3.65 ppm. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo derivado de cetona a δ 199.3 ppm.
Caracterización espectroscópica de **259**: En el espectro de ^{1}H RMN de **259** se observan seis protones aromáticos centrados a δ 8.21 (J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (1H), 7.50 (2H), 7.14 (J = 7.7, 0.9 Hz, 1H) y 6.75 (J = 7.6, 1.3 Hz, 1H) ppm, como doble doblete, dos multipletes y dos dobles dobletes respectivamente, además de un triplete a δ 1.01 (J = 7.3 Hz) ppm del CH_3 del grupo propilo. El espectro de ^{13}C RMN confirma la desaparición de todos los grupos carboxilo y la presencia de diez carbonos aromáticos a δ 149.8, 132.9, 131.3, 126.1, 125.6, 124.8, 124.7, 124.0, 122.2, 108.1 ppm, así como los carbonos debido al propilo a δ 34.7, 24.0, 14.2 ppm.

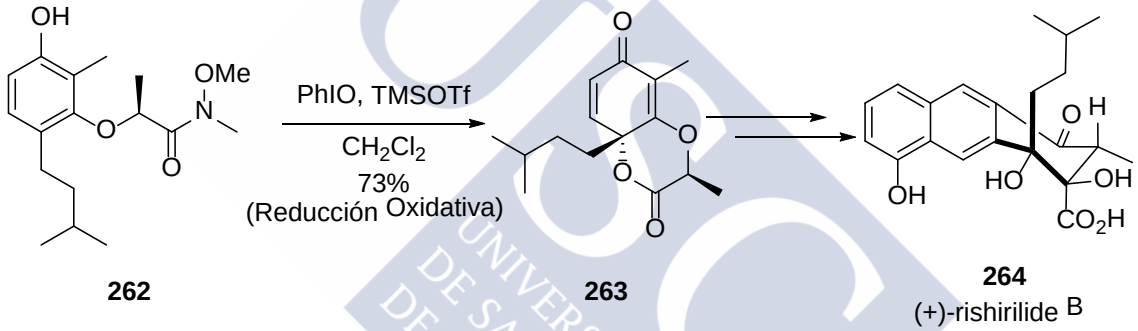
compuestos ha demostrado ser un intermedio clave en reacciones que permiten obtener de forma selectiva derivados de azucares naturales[99] (**Esquema 128**).



260 **261**

Esquema 128. Aplicaciones de sistemas tipo ciclohexadienona.

Además, los fenoles obtenidos pueden actuar como intermedios en procesos de desaromatización basados en reacciones de oxidación,[100] herramienta muy útil en la síntesis de muchos productos con elevada actividad biológica (**Esquema 129**).



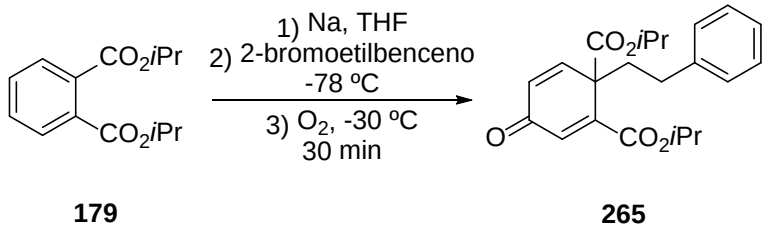
262 **263** **264**
(+)-rishirilide B

Esquema 129. Desaromatización oxidativa de resorcinol. Síntesis de (+)-rishirilide B.

Siendo conscientes de que podemos sintetizar de forma selectiva ciclohexadienonas o fenoles en un único paso de reacción a partir del ftatalato de diisopropilo **179**, nos planteamos desarrollar una serie de experimentos que nos permitiesen aprovechar este tipo de reactividad para formar compuestos oxidados. Para ello decidimos incorporar cadenas diferentes al propilo que permitan, en un segundo paso de reacción, la preparación selectiva de distintos sistemas fusionados.

[99] Clayden, J.; Parris, S.; Cabedo, N.; Payne, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5060-5062.
[100] (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358. (b) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261. (c) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénedé, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609. (d) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 3787-3790.

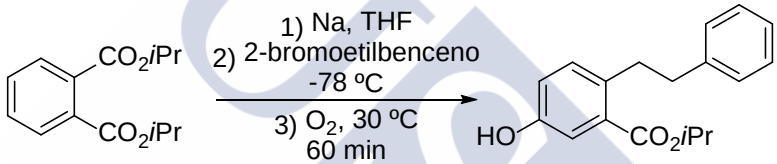
De esta manera, cuando se hizo reaccionar ftalato de diisopopilo **179** en presencia de sodio con 2-bromoetilbenceno y, posteriormente, con oxígeno a –30 ºC, se obtuvo la fenetil dicetona **265** con un 77% de rendimiento[101] (**Esquema 130**).



179 **265**

Esquema 130. Formación de la fenetilciclohexadienona **265**.

Si usamos el mismo electrófilo pero añadimos oxígeno a 30 ºC, se obtiene el correspondiente fenol con un 71% de rendimiento[102] (**Esquema 131**).



179 **266**

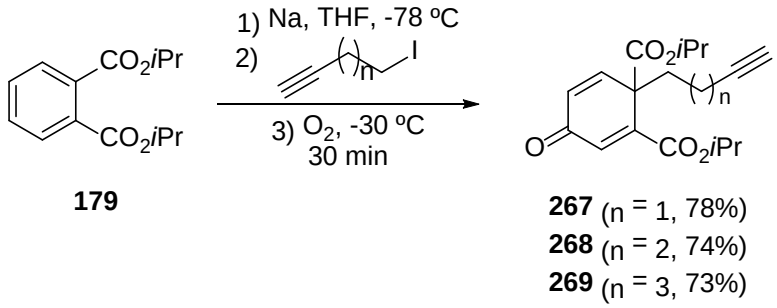
Esquema 131. Formación del fenetilfenol **266**.

A continuación se preparó un serie de derivados de ciclohexadienonas con un triple enlace terminal utilizando yodoalquinos como electrófilos y burbujeando aire a –

[101] Caracterización espectroscópica de **265**: En el espectro de ^{1}H RMN de **265** aparecen 5H aromáticos a δ 7.24 (2H), 7.17 (1H) y 7.07 (J = 8.1, 1.3 Hz, 2H) ppm como dos multipletes y un doble doblete, respectivamente. Tres protones vinílicos a δ 7.14 (J = 1.8 Hz,), 6.83 (J = 10.0 Hz) y 6.47 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm como dos dobletes y un doble doblete respectivamente y 4H bencílicos a δ 2.80 (J = 13.8, 12.0, 5.6 Hz), 2.43 (J = 13.8, 12.1, 5.0 Hz), 2.32 (J = 13.7, 11.9, 5.0 Hz) y 2.19 (J = 13.6, 12.1, 5.6 Hz) ppm como doble doblete de dobletes. En el espectro de ^{13}C RMN destaca la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.5 ppm y de dos carboxilos a δ 168.9 y 164.2 ppm, así como el C cuaternario a δ 54.0 ppm.

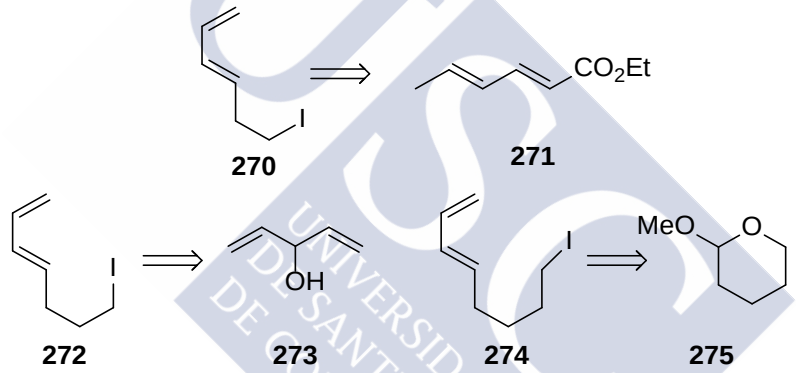
[102] Caracterización espectroscópica de **266**: En el espectro de ^{1}H RMN de **266** se observa un multiplete centrado a δ 7.27 (6H) ppm debido al fenilo y a uno de los protones aromáticos del fenol, los otros dos H aromáticos aparecen a δ 7.03 (J = 8.3 Hz) y 6.87 (J = 8.3, 2.8 Hz) ppm, como doblete y doble doblete, respectivamente. El CH del isopropóxido aparece como un heptaplete a δ 5.25 (J = 6.3 Hz) ppm y los 4H bencílicos a δ 3.17 (J = 9.6, 6.4 Hz, 2H) y 2.87 (J = 9.6, 6.4 Hz, 2H) ppm como dos doble dobletes. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un único grupo éster δ 166.8 ppm, de un carbono aromático de fenol a δ 153.5 ppm y los dos metilenos bencílicos a δ 38.2 y 35.7 ppm.

30 ºC. Así, se prepararon las ciclohexadienonas **267**, **268** y **269** con rendimientos del 78%, 74%, y 73% respectivamente (**Esquema 132**). [103]



Esquema 132. Síntesis de ciclohexadienonas sustituidas con un alquino terminal.

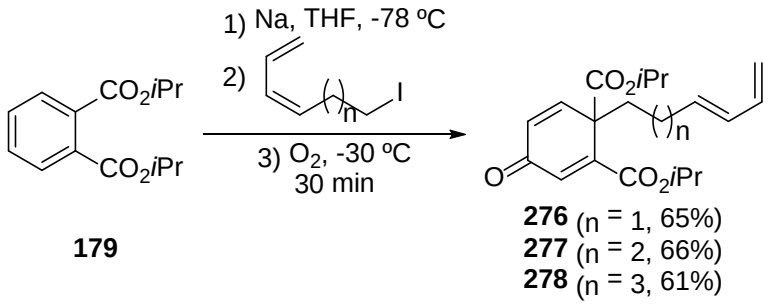
Con la finalidad de incorporar sistemas diénicos en la cadena lateral de las ciclohexadienonas, se prepararon los siguientes electrófilos[104] **270**, **272** y **274** (**Esquema 133**).



Esquema 133. Análisis retrosintético para la formación de los electrófilos tipo **270**.

[103] Caracterización espectroscópica de **267**: En el espectro de ^{1}H RMN de **267** destacan tres protones vinílicos a δ 7.17 (J = 1.7 Hz), 6.75 (J = 10.0, 1.7 Hz) y 6.49 (J = 9.9, 1.8 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo cetona a δ 186.2 ppm, de dos grupos carboxilo a δ 168.5 y 164.0 ppm y de un carbono *sp* disustituido a δ 82.7 ppm.
Caracterización espectroscópica de **268**: En el espectro de ^{1}H RMN de **268** destacan tres protones vinílicos a δ 7.17 (J = 1.7 Hz), 6.76 (J = 10.0 Hz) y 6.47 (J = 9.9, 1.8 Hz) ppm, como doblete, doblete y doble doblete, respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo de cetona a δ 186.4 ppm, de dos grupos carboxílicos δ 168.9 y 164.1 ppm y de un carbono *sp* disustituido a δ 83.2 ppm.
Caracterización espectroscópica de **269**: En el espectro de ^{1}H RMN de **269** destacan tres protones vinílicos a δ 7.15 (J = 1.9 Hz), 6.74 (J = 10.0 Hz) y 6.45 (J = 10.0, 1.9 Hz) ppm, como doblete, doblete y doble doblete, respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo de cetona a δ 186.5 ppm, dos carboxilos a δ 169.1 y 164.1 ppm y de un carbono *sp* disustituido a δ 83.7 ppm.
[104] (a) Ross, A. G.; Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16080-16084. (b) Wang, I. H.; Dobson, G. R.; Jones, P. R. *Organometallics* **1990**, *9*, 2510-2513.

Los electrófilos con cadena de dieno se utilizaron en las condiciones habituales de alquilación-oxidación para obtener las correspondientes ciclohexadienonas **276**, **277** y **278** con un 65, 66 y 61% de rendimiento, respectivamente (**Esquema 134**). [105]

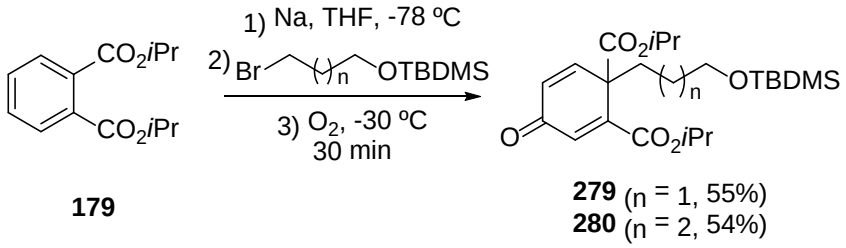


Esquema 134. Formación de las dienociclohexadienonas **276**, **277** y **278**.

Con la finalidad de incorporar una cadena yodada y, ante la imposibilidad de usar 1,3-diyodopropano ni 1,4-diyodobutano como electrófilos porque conducen directamente al biciclo fusionado correspondiente, se decidió utilizar electrófilos con un grupo hidroxilo protegido en uno de sus extremos. Así, preparamos **279** y **280** con un rendimiento global del 55% y 54% respectivamente[106] (**Esquema 135**).

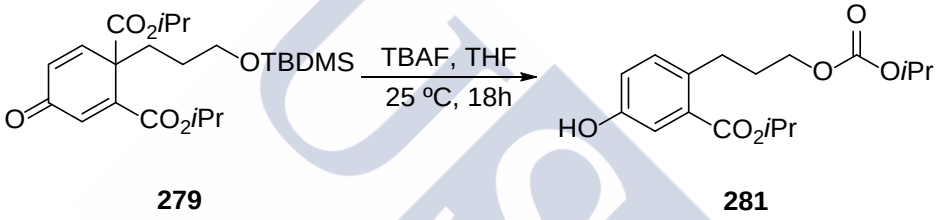
[105] Caracterización espectroscópica de **276**: En el espectro de ^{1}H RMN de **276** destacan los tres protones vinílicos de la ciclohexadienona δ 7.16 (J = 1.7 Hz), 6.75 (J = 9.9 Hz) y 6.47 (J = 10.0, 1.7 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete, respectivamente; además de los 5H vinílicos de la cadena alifática incorporada a δ 6.22 (1H), 5.96 (1H), 5.54 (J = 15.1, 6.8 Hz, 1H) y 5.04 (2H), como dos multipletes, un doble triplete y un multiplete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.5 ppm y de dos carboxilos a δ 168.9 y 164.1 ppm.
Caracterización espectroscópica de **277**: En el espectro de ^{1}H RMN de **277** destacan los tres protones vinílicos de la ciclohexadienona δ 7.15 (J = 1.7 Hz), 6.73 (J = 9.9 Hz) y 6.45 (J = 10.0, 1.7 Hz) ppm como dos dobletes y un doble doblete, respectivamente; además de los 5H vinílicos de la cadena alifática incorporada a δ 6.24 (J = 16.9, 10.2 Hz), 5.99 (J = 15.3, 10.4 Hz), 5.56 (J = 14.7, 7.0 Hz) y 5.03 (2H), como doblete de tripletes, doblete de dobletes, doblete de tripletes y un multiplete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.5 ppm y de dos grupos carboxílicos a δ 169.1 y 164.1 ppm.
Caracterización espectroscópica de **278**: En el espectro de ^{1}H RMN de **278** destacan los tres protones vinílicos de la ciclohexadienona a δ 7.13 (J = 1.8 Hz), 6.72 (J = 9.9 Hz) y 6.43 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete respectivamente, además de los 5H vinílicos de la cadena alifática incorporada a δ 6.24 (J = 17.0, 10.2 Hz), 5.96 (J = 15.1, 10.3 Hz), 5.57 (J = 14.6, 6.9 Hz) y 5.02 (2H), como doble triplete, doble doblete, doble triplete y un multiplete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.6 ppm y de dos carboxílicos a δ 169.1 y 164.1 ppm.

[106] Caracterización espectroscópica de **279**: En el espectro de ^{1}H RMN de **279** destacan los tres protones vinílicos presentes en la ciclohexadienona a δ 7.16 (J = 1.7 Hz), 6.74 (J = 10.0 Hz), 6.45 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete respectivamente, además de dos singuletes del grupo TBDMS a δ 0.86 y 0.00 ppm que integran por 9H y 6H respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.6 ppm y de dos grupos carboxílicos a δ 169.1 y 164.1 ppm.



Esquema 135. Síntesis de las ciclohexadienonas **279** y **280**.

Desafortunadamente, cuando se intentó desproteger el grupo sililo utilizando TBAF, lo que obtuvimos fue un producto de reacción inesperado ya que, en vez del correspondiente alcohol, el espectro ^{1}H RMN del producto bruto de reacción mostró la presencia de un único compuesto aromático, que se aisló y caracterizó como el fenol **281** (**Esquema 136**).[107]

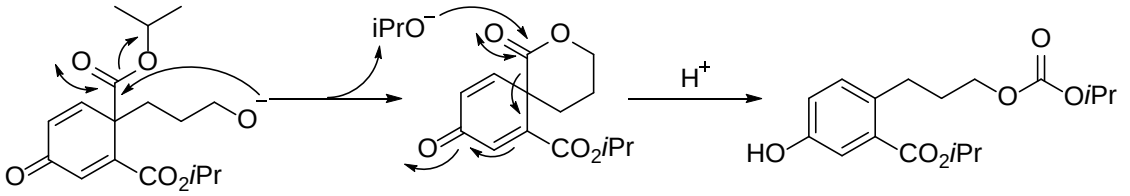


Esquema 136. Formación del fenol **281**.

Este resultado se puede explicar porque el tratamiento con TBAF da lugar a un alcóxido intermedio **282** que se adiciona al carboxilato para dar una lactona de seis miembros **283**. A continuación, un ataque sobre la lactona del isopropóxido generado produce la apertura del espirociclo y la rearomatización del anillo para dar el fenol observado (**Esquema 137**).

Caracterización espectroscópica de **280**: En el espectro de ^{1}H RMN de **280** destacan los tres protones vinílicos a δ 7.15 (J = 1.8 Hz), 6.74 (J = 10.0 Hz), 6.44 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete respectivamente, además de dos singuletes a δ 0.84 y - 0.01 ppm que integran por 9H y 6H respectivamente correspondientes al TBDMS. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.6 ppm y de dos grupos carboxílicos a δ 169.2 y 164.1 ppm.

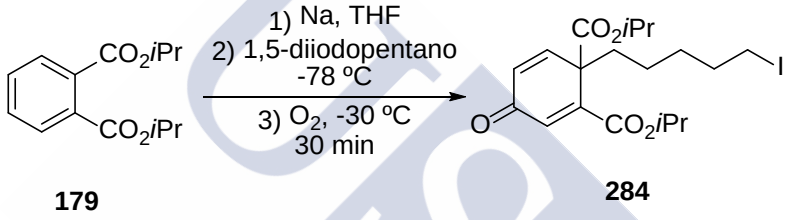
[107] Caracterización espectroscópica de **281**: En el espectro de ^{1}H RMN de **281** se observan tres protones aromáticos a δ 7.37 (J = 2.8 Hz), 7.10 (J = 8.3 Hz) y 6.90 (J = 8.3, 2.8 Hz) ppm, como doblete, doblete y doble doblete, respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de dos grupos éster, uno aromático a δ 166.9 y otro alifático a δ 154.8 ppm, además de un carbono cuaternario tipo fenol δ 153.8 ppm.



282 **283** **281**

Esquema 137. Mecanismo de lactonización-aromatización para la formación de **281**.

Ante este resultado, decidimos preparar el yoduro **284** usando 1,5-diyodopentano como electrófilo ya que en las condiciones de alquilación utilizadas, no se debería formar el correspondiente biciclo fusionado [7.6]. Así, cuando se hizo reaccionar **179** con Na en THF y, sucesivamente con 1,5-diyodopentano y oxígeno a –30 ºC, se obtuvo la ciclohexadienona **284** con un 79% de rendimiento (**Esquema 138**).[108]

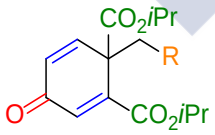


179 **284**

Esquema 138. Síntesis de **284**.

Estudio de reactividad las ciclohexadienonas

Una vez comprobado que la reactividad observada era capaz de proporcionar diferentes ciclohexadienonas a partir de sustratos comercialmente asequibles, decidimos investigar la potenciales transformaciones de los distintos grupos funcionales presentes en su estructura con el fin de obtener estructuras más complejas (**Figura 18**).



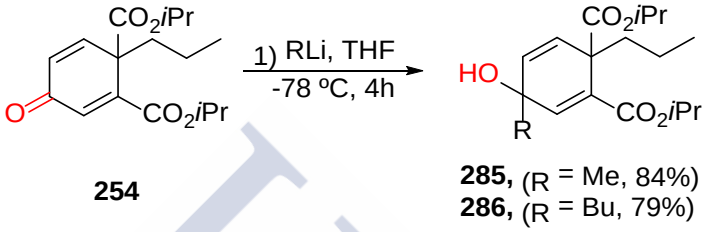
230

Figura 18. Grupos funcionales presentes en las ciclohexadienonas sintetizadas.

[108] Caracterización espectroscópica de **284**: En el espectro de ^{1}H RMN de **284** se ven los tres protones vinílicos a δ 7.14 (J = 1.8 Hz), 6.74 (J = 10.0 Hz) y 6.45 (J = 10.0, 1.8 Hz) ppm, como dos dobletes y un doble doblete respectivamente, además de un triplete a δ 3.10 (J = 6.9 Hz) ppm debido al metileno adyacente al yodo. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 186.5 ppm, de dos grupos carboxílicos a δ 169.0 y 164.1 ppm y del metileno alfa al yodo a δ 6.4 ppm.

Reactividad derivada de la cetona 254.

En primer lugar decidimos aprovechar la reactividad de la cetona α,β-insaturada frente a la adición de reactivos organolíticos para obtener los correspondientes alcoholes terciarios y estudiar su reacción de oxidación. Así, la ciclohexadienona **254** se trató con MeLi para obtener el alcohol metilado **285**[109] con un 84% de rendimiento. Cuando se utilizó BuLi, el alcohol butilado **286**[110] se aisló con un rendimiento del 79% (**Esquema 139**).



Esquema 139. Síntesis de **285** y **286**.

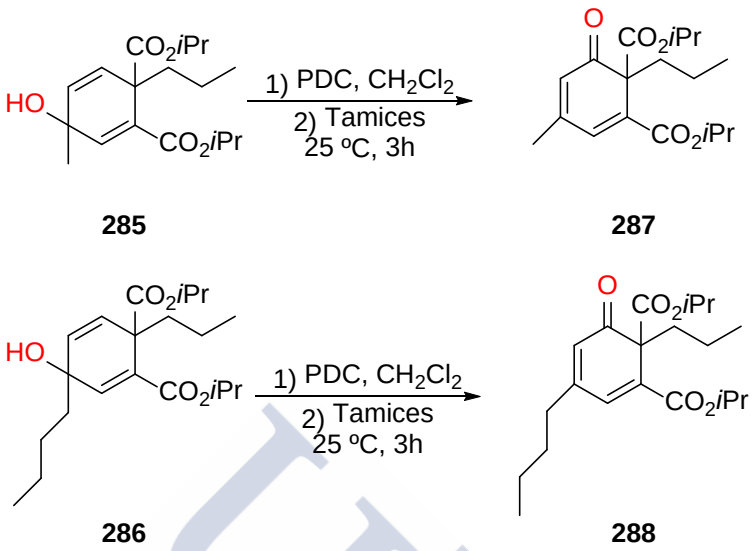
Los alcoholes terciarios conjugados **285** y **286**, nos permitieron estudiar la capacidad que poseen estos sistemas para migrar de forma selectiva cuando se someten a un proceso de oxidación.[111] El oxidante elegido para esta transformación fue el PDC y, efectivamente, el tratamiento tanto del alcohol terciario **285** como de **286** con PDC a

[109] Caracterización espectroscópica de **285**: En el espectro de ^{1}H RMN de **285** destacamos las tres señales de los protones vinílicos a δ 6.96 (J = 2.1 Hz), 5.90 (J = 9.9, 2.1 Hz) y 5.51 (J = 9.9 Hz) ppm, como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente y el singulete a δ 1.41 ppm debido a los 3H del metilo incorporado. El espectro de ^{13}C RMN confirma la desaparición del grupo carbonilo y la presencia de dos grupos carboxílicos a δ 172.0 y 165.2 ppm.

[110] Caracterización espectroscópica de **286**: En el espectro de ^{1}H RMN de **286** se observa el compuesto como una mezcla de dos diastereoisómeros *cis-trans* en una relación aproximada 1:1. Los tres protones vinílicos aparecen a δ 6.94 (J = 2.0 Hz), 5.90 (J = 9.9, 2.0 Hz) y 5.59 (J = 9.9 Hz) ppm como doblete, doble doblete y doblete, respectivamente, los de un isómero y los del otro aparecen con la misma multiplicidad a δ 6.90 (J = 2.1 Hz), 5.80 (J = 9.9, 2.1 Hz) y 5.57 (J = 9.9 Hz) ppm. El espectro de ^{13}C RMN confirma la desaparición del grupo carbonilo y la presencia de cuatro grupos carboxílicos a δ 172.1, 172.1, 165.3 y 165.0 ppm.

[111] (a) Wilde, N. C.; Isomura, M.; Mendoza, A.; Baran, P, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4909-4912. (b) White, J. D.; Grether, U. M.; Lee, C.–S. *Org Synth.* **2005**, *82*, 108-114. (c) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682-685.

temperatura ambiente condujo de manera selectiva a las cetonas **287** (**Esquema 140**)[112] y **288** (**Esquema 140**)[113] con un 68 y 60% de rendimiento, respectivamente.



Esquema 140. Síntesis de **287** y **288**.

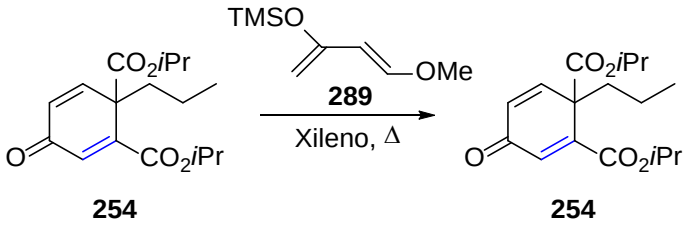
Reactividad derivada del alqueno doblemente conjugado.

Tomando como punto de referencia el alqueno doblemente conjugado presente en la molécula, se ha estudiado la capacidad de nuestros sistemas para actuar como dienófilos en reacciones tipo Diels-Alder.

El primer intento de cicloadición intermolecular se realizó utilizando la ciclohexadienona **254** como dienófilo y **289** como dieno. Desafortunadamente, tras 36 h de calentamiento a reflujo en xileno sólo se recuperó producto de partida (**Esquema 141**).

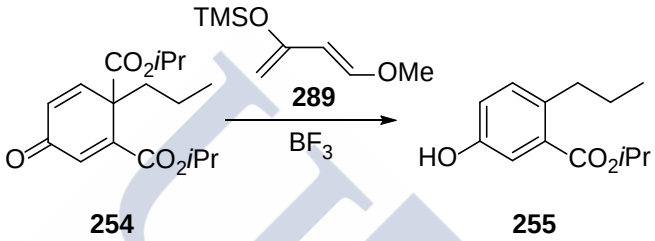
[112] Caracterización espectroscópica de **287**: En el espectro de ^{1}H RMN de **287** se observan dos protones vinílicos a δ 7.27 (J = 1.2 Hz) y 6.04 (J = 1.6 Hz) ppm, como doblete y triplete respectivamente. El grupo metilo aparece como un multiplete a δ 2.16 ppm y el CH_3 del propilo como un triplete a 0.80 (J = 7.3 Hz) ppm. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 197.3 ppm y de dos grupos carboxílicos a δ 167.6 y 163.4 ppm.

[113] Caracterización espectroscópica de **288**: El espectro de ^{1}H RMN de **288** muestra los dos protones vinílicos a δ 7.28 (J = 1.3 Hz) y 6.02 (J = 1.3 Hz) ppm como doblete y cuartete, respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 198.0 ppm y de dos grupos carboxilo a δ 168.2 y 164.0 ppm.



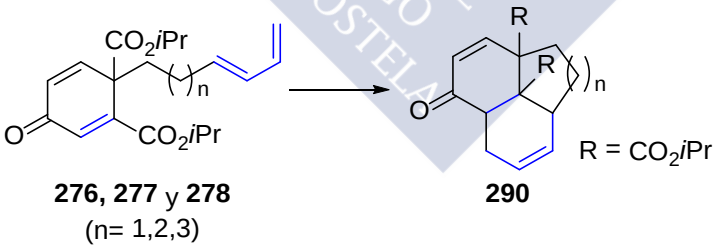
Esquema 141. Aproximación sintética.

La adición de un ácido de Lewis para aumentar la reactividad del dienófilo no sólo no facilitó la cicloadición, sino que provocó la descarboxilación del éster cuaternario para dar lugar al fenol **255** (**Esquema 142**).



Esquema 142. Formación de **255** en presencia de $BF_3{\cdot}Et_2O$.

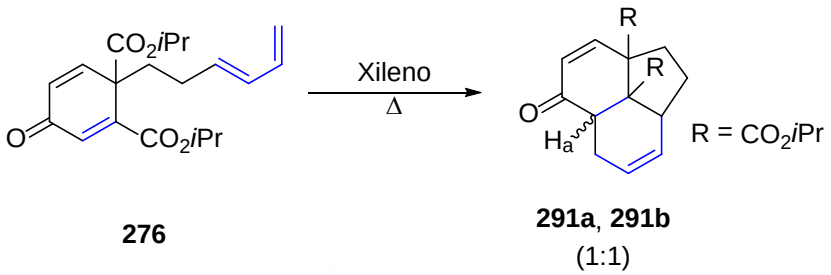
Para facilitar la reacción de Diels-Alder se decidió estudiar el proceso intramolecular y para ello se utilizaron como sustratos de partida las ciclohexadienonas **276**, **277** y **278** sintetizadas previamente, que poseen una cadena lateral con un dieno en su extremo (**Esquema 143**). El objetivo final de esta transformación era el desarrollo de una ruta de acceso a sistemas tricíclicos [6.n.6].



Esquema 143. Cicloadición propuesta para la formación de sistemas tipo [6.n.6].

Se estudiaron distintas condiciones de reacción para la síntesis del sistema tricíclico [6.5.6] a partir de **276**. Teniendo en cuenta que debemos evitar en todo momento el uso de ácidos de Lewis para no forzar los procesos de descarboxilación observados con anterioridad, **276** se agitó en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 24 h pero en estas condiciones sólo se recuperó producto de partida. El mismo resultado se obtuvo cuando se calentó a reflujo de tolueno durante 24 h.

Se decidió entonces llevar a cabo la reacción en xileno a reflujo y en estas condiciones sí se observó la completa desaparición del sustrato de partida y se pudo aislar el compuesto tricíclico **291** con un 80% de rendimiento como una mezcla 1:1 de dos estereoisómeros. (**Esquema 144**).



276 **291a**, **291b** (1:1)

Esquema 144. Formación del sistema [6.5.6] en presencia de Xileno.

Aunque en el proceso se forman cuatro nuevos estereocentros el análisis del espectro de ^{1}H RMN de **291**, nos indica la presencia de dos diastereoisómeros (racémicos) cuya relación se ha conseguido determinar por integración de las señales en el espectro de ^{1}H RMN de la mezcla correspondientes a los protones vinílicos de la ciclohexenona y al protón alifático que cierra uno de los 3 anillos formados (**Figura 19**).

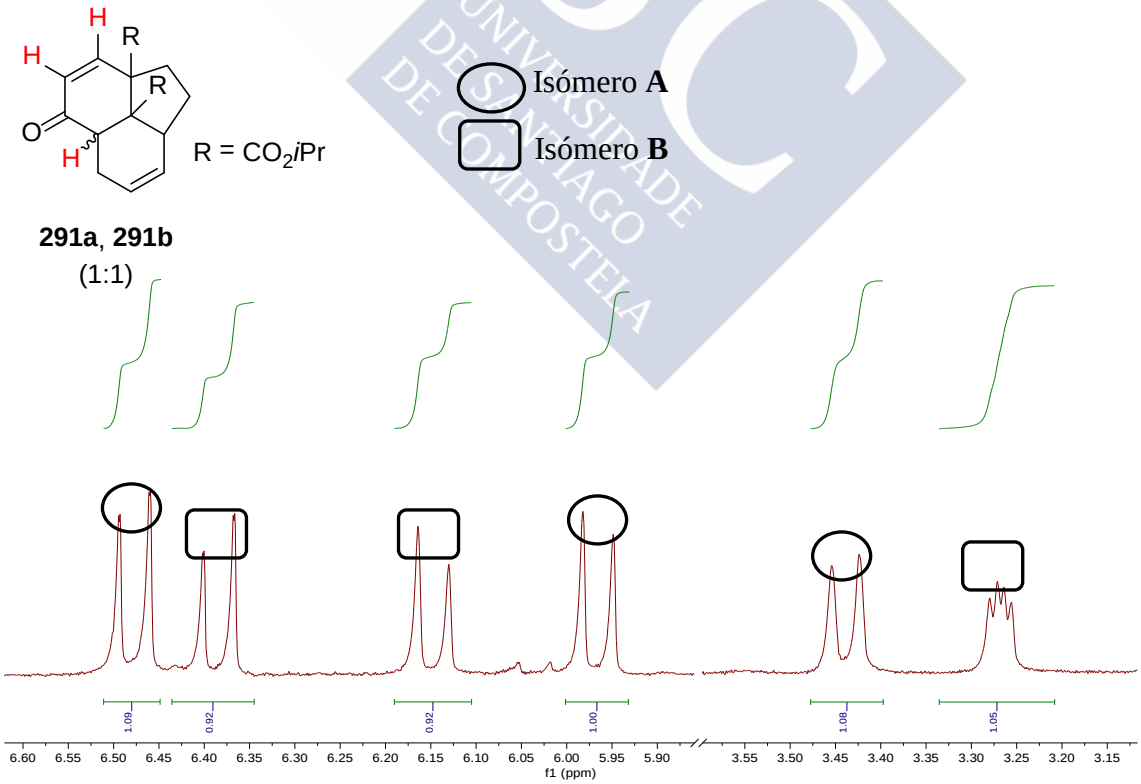
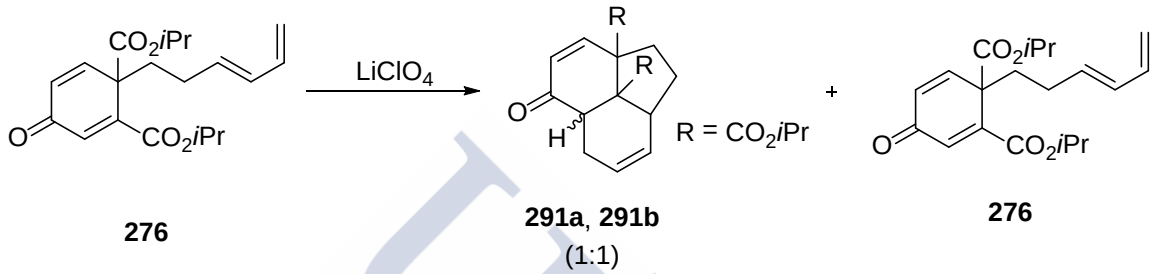


Figura 19. Relación de isómeros en el producto bruto de reacción.

La mezcla de isómeros observada se separó mediante cromatografía en columna, lo que permitió caracterizar **291a** y **291b** como productos puros.[114]

En un intento por mejorar la estereoselectividad de la cicloadición, nos planteamos utilizar condiciones de reacción más suaves. Así, se repitió la reacción de **276** a temperatura ambiente en presencia de $LiClO_4$ para activar el dienófilo; en estas condiciones la conversión no llegó a ser completa y el producto tricíclico, de nuevo, se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1 (**Esquema 145**).



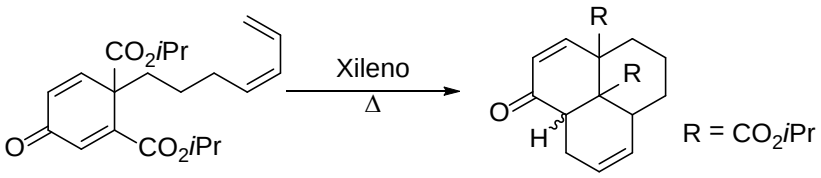
276 **291a**, **291b** (1:1) **276**

Esquema 145. Reactividad de **276** en presencia de $LiClO_4$.

El triciclo [6.6.6] se obtuvo a partir de la ciclohexanona **277** que posee un carbono más en la cadena lateral usando las mismas condiciones descritas anteriorrmente, aislándose **292a** y **292b** con un 89% de rendimiento combinado[115] (**Esquema 146**).

[114] Caracterización espectroscópica de **291a**: En el espectro de ^{1}H RMN de **291a** destacan cuatro señales debidas a los protones vinílicos del sistema a δ 6.39 (J = 10.1 Hz), 6.15 (J = 10.2 Hz), 5.76 y 5.53 (J = 10.1, 2.8 Hz) ppm, como dos dobletes, un multiplete y un doble triplete respectivamente; además de un doble doblete a δ 3.27 (J = 4.8, 2.6 Hz, H_a) ppm. En el espectro de ^{13}C RMN observamos una señal de cetona a δ 198.7 ppm y las dos señales de los grupos éster a δ 174.2 y 171.2 ppm respectivamente.
Caracterización espectroscópica de **291b**: En el espectro de ^{1}H RMN de **291b** destacan tres señales debidas a los protones vinílicos del sistema a δ 6.48 (J = 10.1 Hz), 5.97 (J = 10.0 Hz), 5.61 (2H) ppm, como dos dobletes y un multiplete, respectivamente, además de un doble triplete a δ 3.44 (J = 9.2, 0.9 Hz, H_a) ppm. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 198.7 ppm y de dos grupos carboxilo a δ 171.6 y 171.2 ppm respectivamente.

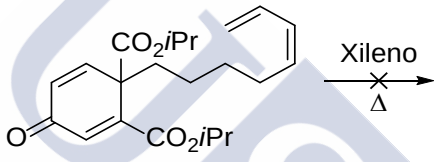
[115] Caracterización espectroscópica de **292a**: En el espectro de ^{1}H RMN de **292a** destacan cuatro señales debidas a los protones vinílicos del sistema a δ 6.45 (J = 10.3 Hz), 6.15 (J = 10.2 Hz), 5.66 y 5.39 ppm, como dos dobletes y dos multipletes respectivamente. En el espectro de ^{13}C RMN observamos una señal de cetona a δ 198.9 ppm y las dos señales de los grupos éster a δ 172.9 y 171.3 ppm respectivamente.
Caracterización espectroscópica de **292b**: En el espectro de ^{1}H RMN de **292b** destacan cuatro señales debidas a los protones vinílicos del sistema a δ 6.48 (J = 10.3, 0.8 Hz), 6.17 (J = 10.2 Hz), 5.68 (J = 10.3, 5.3, 0.8 Hz) y 5.38 ppm, como doble doblete, doblete, doble doblete de dobletes y un multiplete respectivamente. El espectro de ^{13}C RMN confirma la presencia de un grupo carbonilo a δ 198.9 ppm y de dos grupos carboxilo a δ 171.3 y 170.5 ppm respectivamente.



277 **292a**, **292b** (1:1)

Esquema 146. Formación del sistema [6.6.6] en presencia de Xileno.

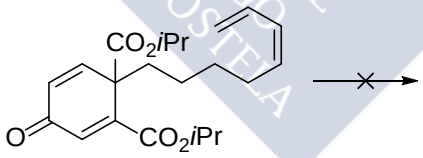
Cuando se intentó preparar el triciclo homólogo [6.7.6] a partir de **278** por calentamiento en xileno a reflujo, no se pudo aislar el compuesto deseado y, en su lugar, se observó una descomposición parcial del sustrato dando lugar a productos de descarboxilación (**Esquema 147**).



278

Esquema 147. Aproximación para la síntesis del sistema [6.7.6].

Para favorecer la cicloadición se decidió utilizar Et_3AlCl como ácido de Lewis y bajar la temperatura de reacción pero en estas condiciones no se observó la reacción deseada, recuperándose el producto de partida inalterado (**Esquema 148**).

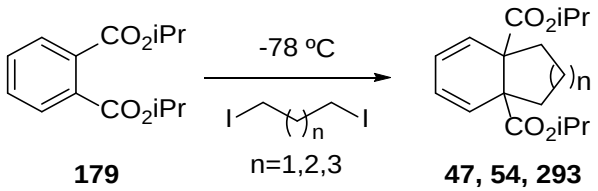


278

Esquema 148. Aproximación para la síntesis del sistema [6.7.6].

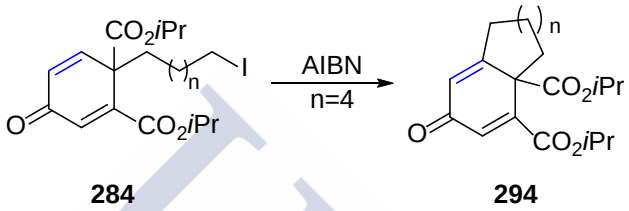
Síntesis regioselectiva de sistemas fusionados bicíclicos en posiciones 2,3 a partir de ftalato

El tratamiento de ftalato de diisopropilo **179** con un metal reductor seguido de la adición de *bis*-electrófilos conduce a la formación eficiente y regioselectiva de biciclos fusionados en las posiciones 1,2 adyacentes a los ésteres (**Esquema 149**).



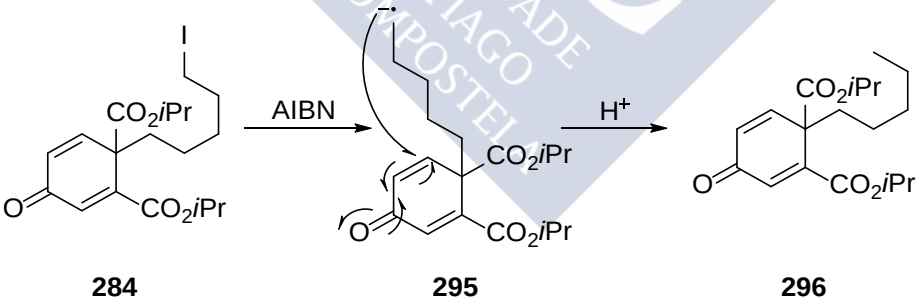
Esquema 149. Formación de biciclos fusionados 1,2.

Nos planteamos la posibilidad de obtener sistemas bicíclicos fusionados de manera regioselectiva en las posiciones 2,3 del ftalato inicial, a partir de las ciclohexadienonas monoalquiladas tipo **284** (**Esquema 150**).



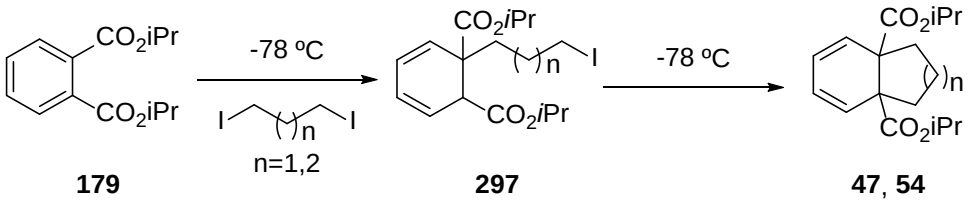
Esquema 150. Aproximación a la síntesis de biciclos fusionados 2,3.

Se intentó una ciclación radicalaria utilizando AIBN como iniciador a partir de la ciclohexadienona **284** que tiene una cadena lateral yodada de cinco átomos de carbono; desafortunadamente, en las condiciones ensayadas el producto no evolucionó para dar el compuesto deseado, aislándose el alcano terminal **296** como único producto de reacción. (**Esquema 151**).



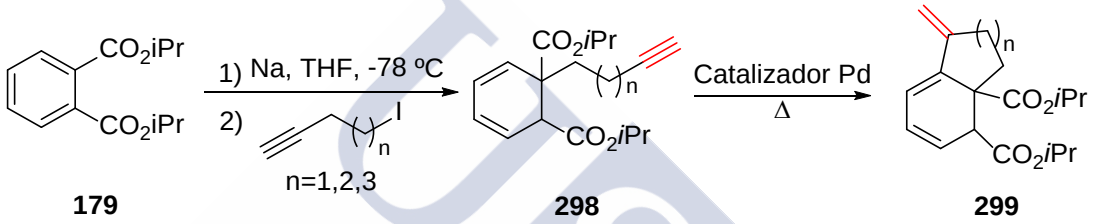
Esquema 151. Síntesis de la ciclohexadienona **296**.

Ante la imposibilidad de formar el biciclo [6.7] debido quizás a la elevada tensión conformacional del sistema objetivo **294**, y a que todas las aproximaciones que hemos realizado con anterioridad nos impiden aislar los derivados con cadena yodada de menor tamaño debido a que sus intermedios evolucionan hacia la formación de biciclos tipo **47** (**Esquema 152)**, decidimos rediseñar la síntesis de los biciclos objetivo utilizando una aproximación diferente.



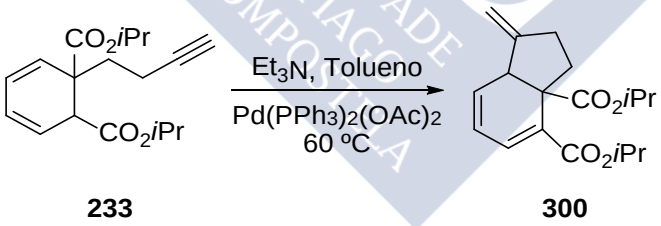
Esquema 152. Formación de biciclos tipo **47**.

Nos propusimos estudiar la viabilidad de una ciclación a través de las posiciones 2,3 del ftalato basándonos en una reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio a partir de compuestos monoalquilados del tipo **298**, que incorporan un alquino terminal (**Esquema 153**).



Esquema 153. Aproximación propuesta para la formación de biciclos tipo **299**.

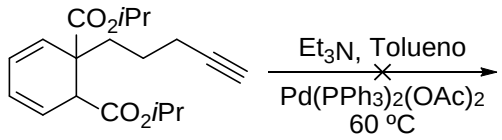
Cuando se hizo reaccionar **233** con una cantidad catalítica de $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$ en tolueno/Et_3N a 60 ºC durante 6 horas, se aisló el producto deseado **300** con un 72% de rendimiento[116] (**Esquema 154**).



Esquema 154. Formación del biciclo **300**.

Sin embargo, cuando su homólogo **234** se sometió a las mismas condiciones de reacción, no se obtuvo el producto de ciclación deseado, el biciclo [6.6] (**Esquema 155**).

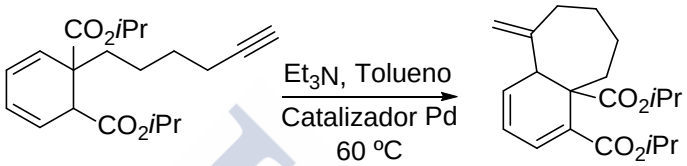
[116] Caracterización espectroscópica de **300**: En el espectro de ^{1}H RMN de **300** se observan cinco protones vinílicos, tres a δ 6.97 (J = 5.8, 0.7 Hz), 6.00 (J = 9.5, 5.9, 2.5 Hz) y 5.88 (J = 9.5, 3.7, 0.8 Hz) ppm y dos a δ 5.17 – 4.75 ppm, como doble doblete, dos dobles dobletes de dobletes y un multiplete respectivamente, además de un singulete a δ 3.50 ppm para el protón alifático en α a los dos grupos vinílicos de la molécula. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen dos señales para los grupos éster a δ 175.0 (conjugado) y 166.2 (Alifático) ppm.



234

Esquema 155. Reactividad de **234** frente a catalizadores de paladio.

En contraste, la aplicación de las mismas condiciones al alquino **235**, homólogo de **234**, sí permitió la síntesis del biciclo [6.7] que se aisló con un 69% de rendimiento.[117] (**Esquema 156**).



235 **301**

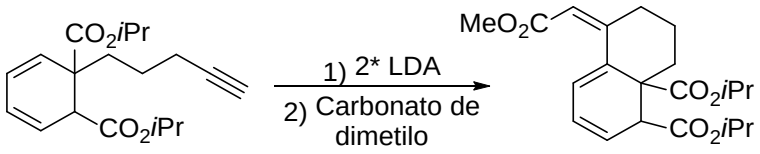
Esquema 156. Formación del biciclo **301**.

En la bibliografía se encuentra recogido que para sintetizar biciclos [6.6] mediante esta aproximación, es necesario disponer de un sistema con el triple enlace terminal sustituido con un grupo éster.[118] Para incorporar el éster terminal requerido, decidimos desprotonar el alquino con LDA y utilizar carbonato de dimetilo como electrófilo, aunque la presencia del protón ácido adyacente al éster nos obligaba a usar dos equivalentes de base. Sorprendentemente cuando **234** se trató con LDA (200 mol%) y carbonato de dimetilo durante 18 h a temperatura ambiente, se aisló directamente el biciclo [6.6] **302** sin necesidad de utilizar un reactivo de paladio como catalizador[119] (**Esquema 157**).

[117] Caracterización espectroscópica de **301**: En el espectro de ^{1}H RMN de **301** podemos destacar cinco protones vinílicos, tres a δ 6.97 (J = 5.8 Hz, 1H) y 6.08 – 5.78 (2H) ppm y dos a δ 5.19 – 4.79 (2H) ppm, como doblete y dos multipletes respectivamente, además de un singulete a δ 3.51 ppm para el protón α a los dos grupos vinílicos, En el espectro de ^{13}C RMN aparecen dos señales para los grupos éster a δ 175.0 (Conjugado) y 166.2 (Alifático) ppm.

[118] (a) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781. (b) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206.

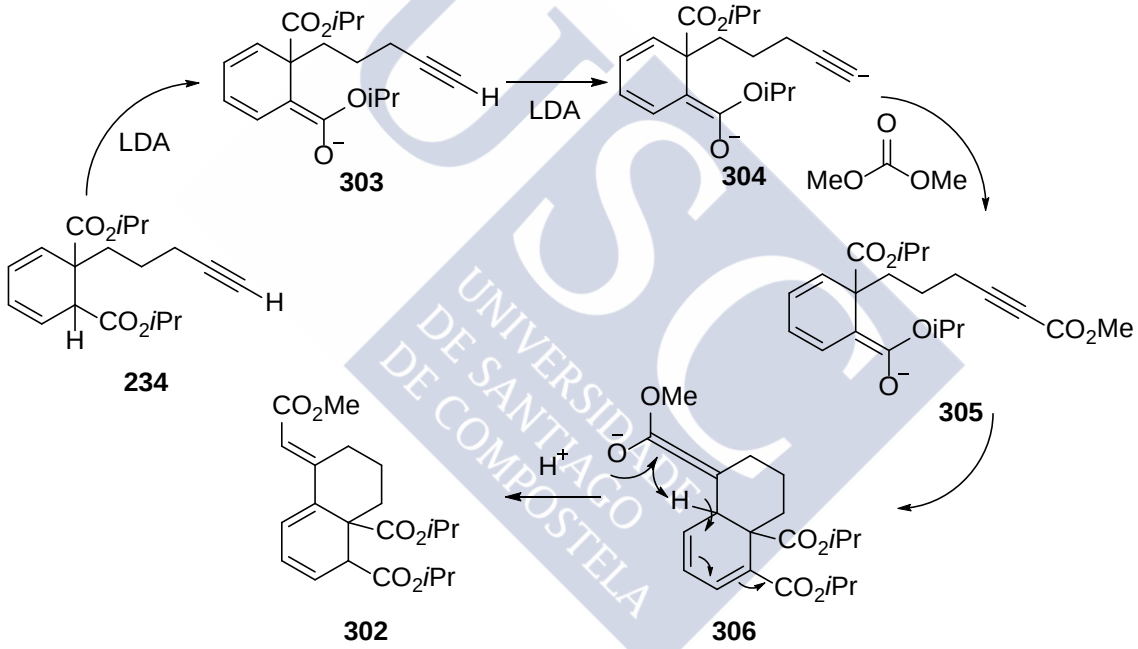
[119] Caracterización espectroscópica de **302**: En el espectro de ^{1}H RMN de **302** destacamos cuatro protones vinílicos, a δ 6.33 (J = 9.8, 3.1 Hz), 5.93, 5.82 y 5.69 (J = 9.3, 3.3, 0.9 Hz) ppm como un doble doblete dos multipletes y un doble doblete de dobletes respectivamente. Además de un doblete a δ 4.68 (J = 8.1 Hz) ppm para el H en α al grupo éster. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen las señales características de los tres grupos éster a δ 172.8, 168.5 y 167.4 ppm.



234 **302**

Esquema 157. Formación del Biciclo **302**.

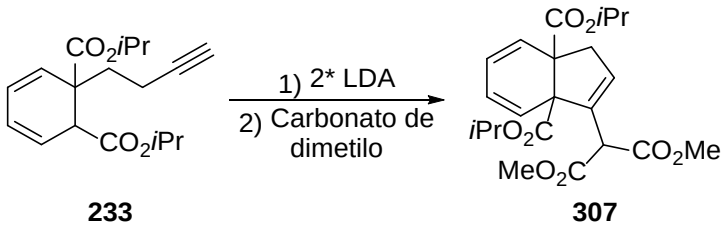
Creemos que este compuesto se obtiene mediante un mecanismo que implica la formación de un dianión, el acetiluro-enolato intermedio **304** que, tras ser atrapado de forma selectiva con carbonato de dimetilo, se convierte en un electrófilo capaz de reaccionar intramolecularmente con el enolato, dando lugar a una ciclación que nos conduce directamente al biciclo [6.6] deseado (**Esquema 158**).



Esquema 158. Aproximación sintética para la formación de **302**.

Ante la sorprendente facilidad con la que se obtuvo el biciclo [6.6], nos planteamos usar esta reacción para formar biciclos tipo [6.5] y [6.7]. Sin embargo, cuando **233** se sometió a las condiciones descritas con anterioridad, el sistema evolucionó para dar el biciclo **307**, resultado de la reacción del enolato por la posición alfa, adyacente al éster (**Esquema 159**).[120]

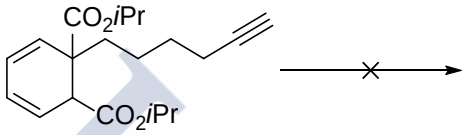
[120] Caracterización espectroscópica de **307**: En el espectro de ^{1}H RMN de **307** se observan cinco protones vinílicos a δ 6.19 – 6.06 (2H), 5.99 – 5.87 (2H) y 5.52 – 5.34 (1H) ppm, todos ellos como multipletes y un



233 **307**

Esquema 159. Síntesis del biciclo **307**.

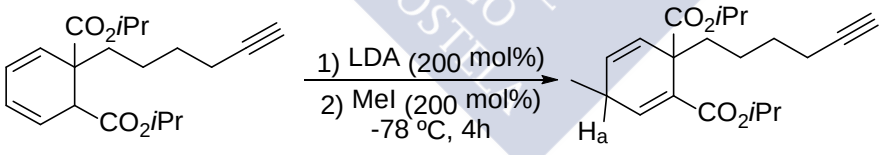
Cuando se intentó preparar el biciclo [6.7] utilizando las mismas condiciones de ciclación a partir del sistema **235**, no se observó el compuesto deseado sino productos aromáticos derivados de procesos de descarboxilación (**Esquema 160**).



235

Esquema 160. Reactividad de **235** en presencia de LDA a t.a.

Decidimos entonces estudiar el efecto de la temperatura sobre la formación tanto del acetiluro como del enolato intermedios. Cuando se hizo reaccionar **235** con dos equivalentes de LDA y yoduro de metilo a –78 ºC se observó un proceso de alquilación exclusivamente en la posición 4 del anillo,[121] lo que nos permite afirmar que en esas condiciones no se desprotonó el triple enlace ya que su anión debería ser más reactivo que el enolato y alquilarse preferentemente a éste (**Esquema 161**).



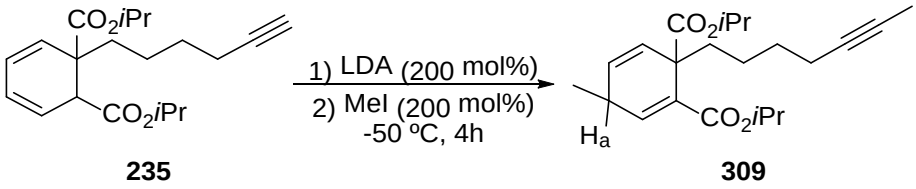
235 **308**

Esquema 161. Síntesis de **308**.

singulete a δ 4.13 ppm para el protón en α a los dos ésteres metílicos presentes en la molécula. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen las cuatro señales características de los grupos éster presentes en la molécula a δ 171.8, 171.1, 167.8 y 167.6 ppm.

[121] Caracterización espectroscópica de **308**: En el espectro de ^{1}H RMN de **308** destacan los tres protones vinílicos presentes en la molécula a δ 7.00 (J = 3.4, 1.7 Hz), 5.85 – 5.64 y 5.37 (J = 9.9, 2.0 Hz) ppm, como doble doblete, multiplete y doble doblete respectivamente y un multiplete a δ: 2.91 ppm para H_a, Teniendo en cuenta el espectro de ^{13}C RMN podemos confirmar la presencia de dos grupos tipo éster a δ 173.2, 165.6 ppm y de un carbono *sp* disustituido a δ 84.4 ppm.

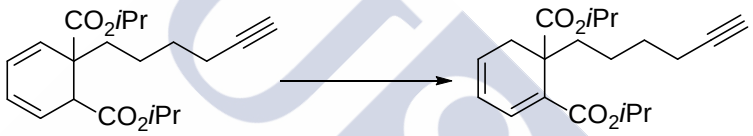
Cuando el experimento se repitió a –50 ºC sí se observó el producto dialquilado en el triple enlace y en la posición 4 del anillo,[122] por lo que dedujimos que a esta temperatura ya se genera el dianión deseado (**Esquema 162**).



235 **309**

Esquema 162. Formación de **309**.

Teniendo esto en cuenta, se realizó un experimento en presencia de carbonato de dimetilo manteniendo la temperatura a –50 ºC. En estas condiciones se aisló el dieno **310** junto con productos de descomposición (**Esquema 163**).



235 **310**

Esquema 163. Evolución de **235** en presencia de LDA a –50 ºC.

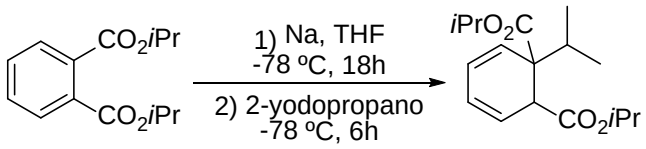
Migraciones

El estudio de los procesos de alquilación del ftalato de diisopropilo deja una laguna que es necesario cubrir ya que hasta la fecha sólo habíamos utilizado electrófilos primarios para la alquilación. Decidimos, por lo tanto, estudiar el proceso de desaromatización-alquilación utilizando yoduros secundarios como electrófilos.

El tratamiento del ftalato **179** en presencia de sodio y 2-yodopropano condujo al compuesto de alquilación en el carbono α al éster **311**, con un 60% de rendimiento[123] (**Esquema 164**).

[122] Caracterización espectroscópica de **309**: En el espectro de ^{1}H RMN de **309** destacan los tres protones vinílicos presentes en la molécula a δ: 7.01 (J = 3.4, 1.8 Hz), 5.76 (J = 9.9, 3.2, 1.8 Hz) y 5.38 (J = 9.9, 2.1 Hz) ppm, como doble doblete, doble doblete de dobletes y doble doblete respectivamente, además de un multiplete a δ 2.92 para H_a. Teniendo en cuenta el espectro de ^{13}C RMN podemos confirmar la presencia de dos grupos tipo éster a δ 173.8, 173.0 ppm, de un carbono alifático directamente unido a un triple enlace a δ 3.4 ppm.

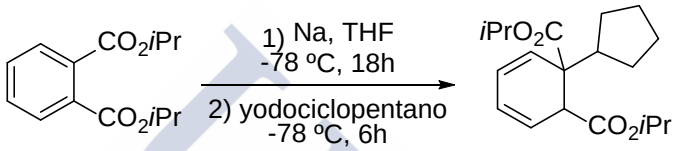
[123] Caracterización espectroscópica de **311**: En el espectro de ^{1}H RMN de **311** se observa un multiplete a δ 6.16 – 5.60 ppm para los cuatro protones vinílicos del sistema, un doble doblete a δ 3.97 (J = 4.7, 1.9



179 **311**

Esquema 164. Alquilación de **179** con 2-yodopropano.

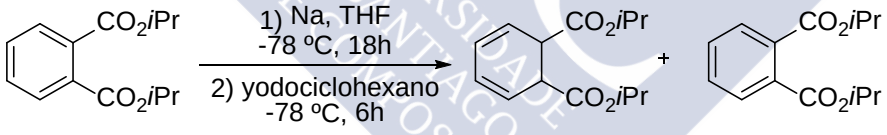
Con la finalidad de conocer los límites que presenta el proceso de alquilación frente a electrófilos impedidos, se decidió utilizar la serie de yodocicloalcanos de cinco a siete átomos de carbono. Así cuando se utilizó yodociclopentano se aisló **312** con un 63% de rendimiento [124] (**Esquema 165**).



179 **312**

Esquema 165. Alquilación sistemas tipo **179**.

La utilización de yodociclohexano no fue tan exitosa ya que condujo a una mezcla de producto de partida y compuesto desaromatizado, no observándose ningún producto de alquilación (**Esquema 166**).



179 **181** **179**

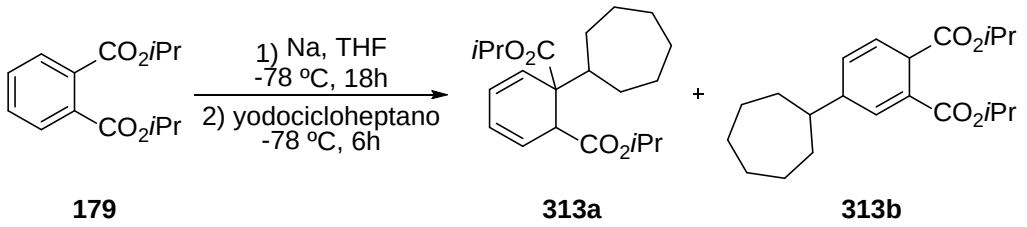
Esquema 166. Formación del sistema desaromatizado **181**.

La explicación a este resultado fallido no puede ser el aumento de impedimento estérico en torno al centro reactivo ya que cuando se utilizó yodocicloheptano como electrófilo se observó que el proceso de alquilación se produjo de forma eficaz,

Hz) para el protón en α al grupo éster y un heptaplete a δ 2.36 (J = 6.8 Hz) ppm que se corresponde con el H del grupo propilo incorporado. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen dos señales para los grupos éster a δ 173.4 y 170.7 ppm respectivamente.

[124] Caracterización espectroscópica de **312**: En el espectro de ^{1}H RMN de **312** se ven las 4 señales características de los protones vinílicos a δ 6.02 (J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.88 (2H) y 5.70 (J = 9.7 Hz, 1H) ppm como doble doblete, multiplete y doblete respectivamente. Un doble doblete a δ 4.04 (J = 3.9, 2.1 Hz) ppm para el protón en α al grupo éster y un multiplete a δ 2.35 ppm que se corresponde el H del grupo ciclopentilo incorporado. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen dos señales para los ésteres isopropílicos a δ 174.1 y 171.1 ppm.

aislándose el producto alquilado como una mezcla de regioisómeros en proporción 3 a 1 con un rendimiento global del 53% (**Esquema 167**).[125]



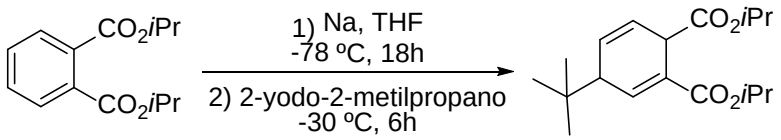
179 **313a** **313b**

Esquema 167. Formación regioisómeros tipo **313**.

Estas observaciones ponen de manifiesto que el proceso de alquilación se produce con independencia del impedimento estérico del electrófilo utilizado, aunque un aumento en el volumen del mismo implica un cambio parcial en la regioselectividad de la reacción.

El siguiente paso fue utilizar electrófilos todavía más impedidos estéricamente y para ello se decidió investigar la reactividad en presencia de un yoduro terciario. Así, cuando tratamos **179** en condiciones de alquilación frente a 2-yodometilpropano se aisló únicamente el producto de alquilación en la posición 4 con un 71% de rendimiento (**Esquema 168**).[126]

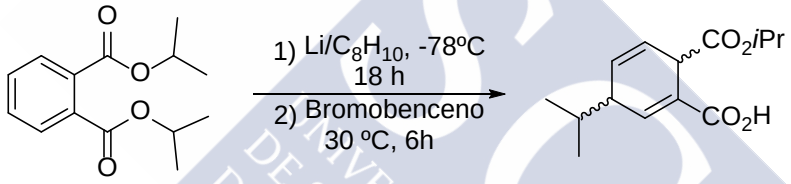
[125] Caracterización espectroscópica de **313a**: En el espectro de ^{1}H RMN de **313a** se ven las 4 señales características de los protones vinílicos a δ 5.99 (J = 9.7, 5.1 Hz), 5.92 (J = 9.6, 5.0, 1.6 Hz), 5.80 (J = 9.5, 5.1 Hz) y 5.74 (J = 9.7 Hz) ppm como doble doblete, doble doblete de dobletes doble doblete y doblete respectivamente. Un doble doblete a δ 3.97 (J = 5.0, 1.9 Hz) ppm, que se corresponde con el protón en α al grupo éster y un multiplete a δ 2.16 ppm, para el protón alifático presente en el anillo de cicloheptano. En el espectro de ^{13}C RMN aparecen dos señales para los ésteres isopropílicos a δ 173.9 y 170.7 ppm.
Caracterización espectroscópica de **313b**: En el espectro de ^{1}H RMN de **313b** destacan tres protones vinílicos a δ 7.00 (J = 4.0, 1.4 Hz), 5.84 (J = 10.1, 4.0, 1.6 Hz) y 5.71 (J = 10.1, 3.6, 1.8 Hz) ppm como doble triplete, doble doblete de dobletes y doble doblete de tripletes respectivamente, un multiplete a δ 4.00 ppm, que se corresponde con el protón en α al grupo éster y un doble cuartete de dobletes a δ 2.94 (J = 7.4, 3.5, 1.6 Hz) ppm, para el protón alifático presente en el anillo ciclohexadienico del sistema. Teniendo en cuenta el espectro de ^{13}C RMN podemos confirmar la presencia de dos grupos carboxilos a δ 171.0, 165.7 ppm.
[126] Caracterización espectroscópica de **314**: En el espectro de ^{1}H RMN de **314** destacan los tres protones vinílicos presentes en la molécula a δ 7.18 (J = 3.7, 1.9 Hz, 1H) y 5.88 (m, 2H) como doble doblete y multiplete respectivamente, un multiplete a δ 3.94 ppm, que se corresponde con el protón en α al grupo éster y un doble doblete a δ 2.73 (J = 7.1, 3.8 Hz, 1H) ppm, para el protón en α a los dos grupos vinílicos. Teniendo en cuenta el espectro de ^{13}C RMN podemos confirmar la presencia de dos grupos carboxilos diferentes a δ 171.4, 165.8 ppm.



179 **314**

Esquema 168. Alquilación de **179** en presencia de 2-yodo-2-metilpropano.

Sabiendo que somos capaces de alquilar **179** con electrófilos altamente impedidos, nos planteamos la posibilidad de incorporar carbonos sp^2 sobre el *bis*-enolato derivado de **179**. Para ello, pensamos en utilizar bromobenceno como electrófilo y generar el *bis*-enolato con litio y naftaleno para favorecer un mecanismo radicalario.[127] En estas condiciones y tras agitar a 30 ºC durante toda la noche, se observó la transformación de uno de los ésteres en un ácido y la migración de uno de los grupos isopropilos de forma selectiva a la posición 3 del nuevo anillo de ciclohexadieno (**Esquema 169**), para dar el ácido **315** que se aisló como una mezcla de estereoisómeros en proporción 2:1 con un 52% de rendimiento.[128]



179 **315**

Esquema 169. Proceso migración del sistema **179**.

Hemos conseguido obtener cristales adecuados del ácido **315** para analizar la estructura de este producto por difracción de rayos X. Se puede observar que a pesar de que la reacción no es estereoselectiva el único compuesto que cristaliza en las condiciones estudiadas es el producto de migración *cis* (**Figura 20**).

[127] (a) Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna, S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2838-2841. (b) Rendler, S.; MacMilan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027-5029 (c) Kawamoto, T.; Sato, A.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2111-2113.

[128] Caracterización espectroscópica de **315**: En el espectro de ^{1}H RMN de **315** destacan los tres protones vinílicos presentes en la molécula a δ 7.17 (J = 3.0 Hz), 5.90 (J = 10.1, 4.1, 1.5 Hz, 1H) y 5.73 (1H) ppm, como doblete, doble doblete de dobletes y multiplete respectivamente, un multiplete a δ: 4.03 ppm que se corresponde con el H en α al grupo éster y dos multipletes más a δ 2.92 y 1.94 ppm que pertenecen al H en α a los dos grupos vinílicos y al CH de la cadena de propilo incorporada. Teniendo en cuenta el espectro de ^{13}C RMN podemos confirmar la presencia de dos grupos carboxilos diferentes a δ 171.3, 170.7 ppm.

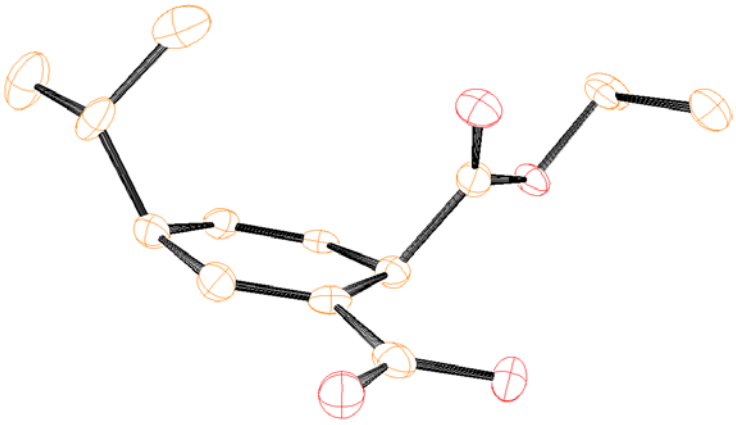
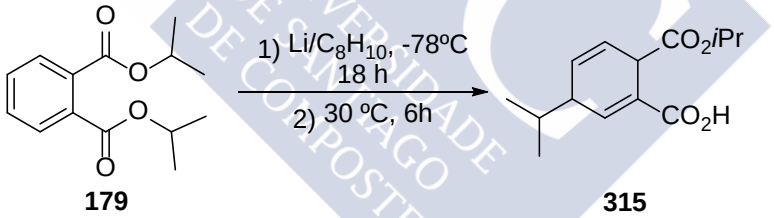


Figura 20. Estructura Rayos X de **315**.

Para conocer las condiciones en las que se produce la migración del grupo alquilo se realizaron una serie de experimentos. En primer lugar se generó el *bis*-enolato con sodio en vez de con litio-naftaleno pero en estas condiciones, sin utilizar un agente de transferencia electrónica, la reacción no tuvo lugar.

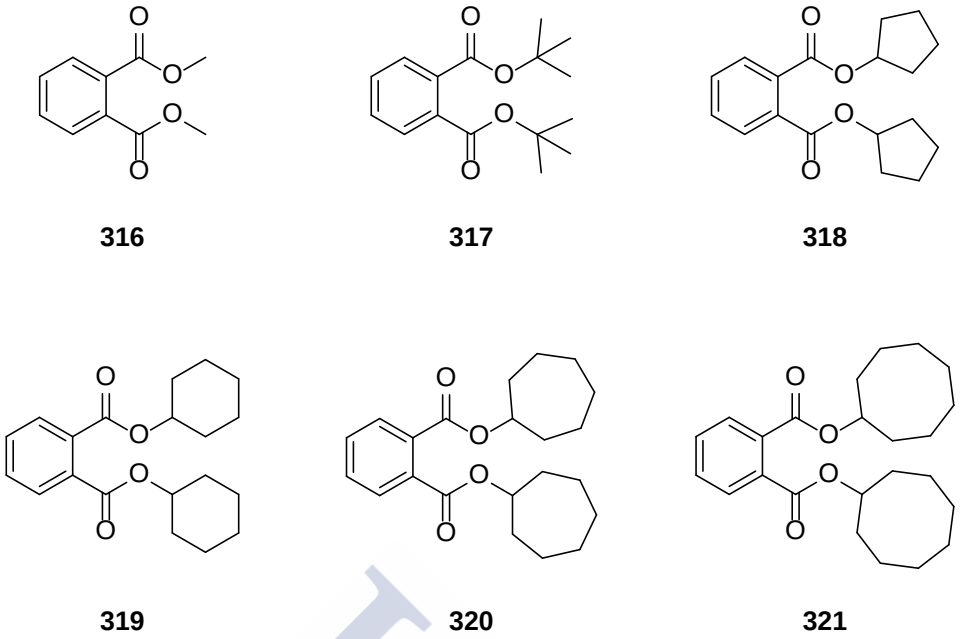
A continuación se descartó la participación del bromobenceno en la reacción ya que utilizando solamente litio y naftaleno la reacción evoluciona para dar el producto resultado de la migración (**315**) con un 51% de rendimiento (**Esquema 170**).



179 **315**

Esquema 170. Síntesis de **315** libre de bromobenceno.

Con la finalidad de analizar el recorrido de la reacción se sintetizaron los siguientes diésteres aromáticos **316-321** y se sometieron a las condiciones de migración (**Figura 21**).



316 **317** **318**

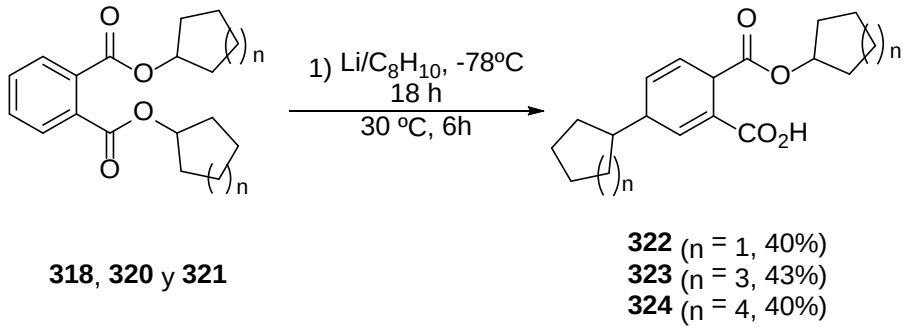
319 **320** **321**

Figura 21. Diésteres **97**-**102** estudiados.

La reacción del ftalato de dimetilo **316** condujo únicamente a productos de descomposición e hidrólisis.

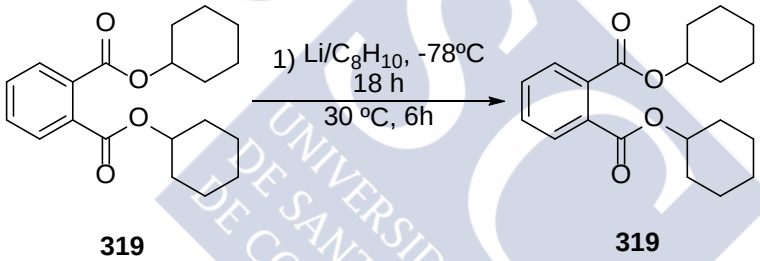
Sin embargo, la reactividad observada con ftalato de diisopropilo **179** no es un comportamiento exclusivo de este compuesto, pues cuando se usó litio y naftaleno en presencia de **318**, **320** y **321** se observó, al igual que con **179**, la hidrolisis parcial de la molécula y la migración selectiva del grupo alquilo (**Esquema 171**).[129]

[129] Caracterización espectroscópica de **322**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos tres protones vinílicos a δ 7.21 (J = 4.5 Hz) y 5.83 (2H) ppm, como doblete y multiplete respectivamente, dos multipletes a δ 4.00 y 2.92 ppm, que se corresponde con el H en α al grupo éster y el H en α a los dos grupos vinílicos. En el espectro de ^{13}C RMN observamos señales de dos grupos carboxilicos diferentes a δ 171.3, 171.1 ppm.
Caracterización espectroscópica de **323**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos tres protones vinílicos a δ 7.14 (J = 3.7 Hz), 5.86 (1H) y 5.72 (J = 9.9, 3.0 Hz) ppm, como doblete. multiplete y doble doblete respectivamente, dos dobletes a δ 4.01 (J = 7.3 Hz) y 2.98 (J = 9.3 Hz) ppm, que se corresponde con el H en α al grupo éster y el H en α a los dos grupos vinílicos presentes en la molécula. En el espectro de ^{13}C RMN observamos señales de dos grupos carboxilo diferentes a δ 171.0, 170.6 ppm.
Caracterización espectroscópica de **324**: En el espectro de ^{1}H RMN destacamos tres protones vinílicos a δ 7.13 (1H), 5.87 (J = 10.4 Hz) y 5.71 (J = 10.3 Hz) ppm, como singulete y dos dobletes respectivamente, dos multipletes a δ 4.00 y 2.94 ppm, que se corresponde con el CH en α al grupo éster y el protón en α a los dos grupos vinílicos presentes en la molécula. En el espectro de ^{13}C RMN observamos señales de dos grupos carboxilo diferentes a δ 171.0, 170.6 ppm.



Esquema 171. Síntesis de **322**, **323** y **324**.

La reactividad observada para la serie de los ésteres de cicloalcanos presenta una importante excepción, pues cuando se sometió el ftalato de diciclohexilo **319** a las condiciones de migración habituales, se recuperó producto de partida (**Esquema 172**). De nuevo un ciclo de seis es la excepción en el comportamiento de una serie, antes lo habíamos observado al estudiar la alquilación del *bis*-enolato derivado del ftalato con yodocicloalcanos y ahora al estudiar el proceso de migración.



Esquema 172. Reactividad de **319** en presencia de Li.

El diferente comportamiento de los derivados ciclohexílicos respecto al resto de la serie carbocíclica en reacciones de desplazamiento nucleófilo no es desconocido, ya que ha sido descrito en diferentes estudios cinéticos. Así, se ha observado que la reactividad de los derivados de ciclohexano es menor en reacciones tipo S_N2 comparada con los derivados de ciclopentano o cicloheptano, tanto en procesos de solvólisis,[130] como en reacciones de bromación o yodación[131] (**Figura 22**).

[130] Brown, H. C.; Ham, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956,** *78*, 2735-2739.
[131] (a)Radhakrishnamurti, P. S.; Visvanathan, T. P. *Proceedings of the National Institute of Sciences of India, Part A: Physical Sciences.* **1969**, *35*, 146-152 (b) Fierens, P.J.C.; Verschelden, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1952**, *61*, 427-451.

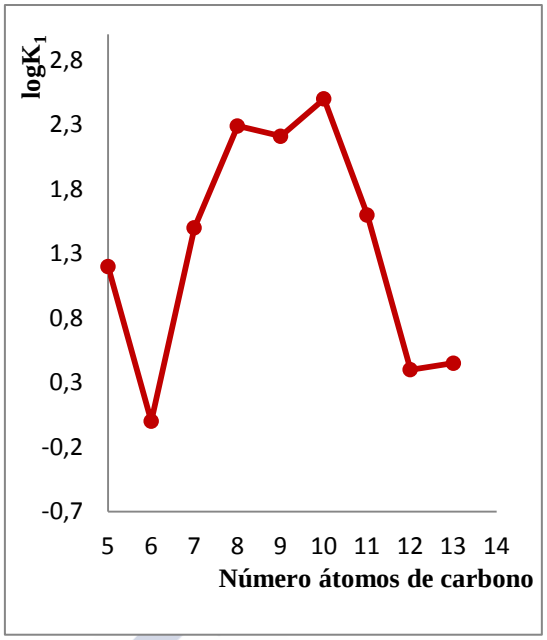
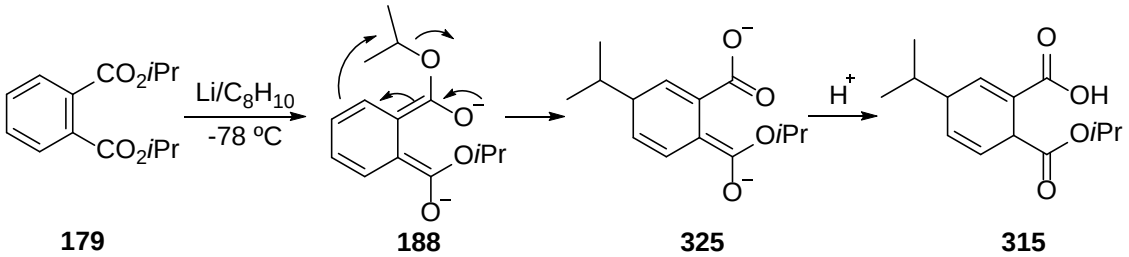


Figura 22. Estudio cinético durante el proceso de solvolisis de diferentes cicloalcanos.

Este comportamiento se justificó gracias a los cambios en la tensión interna que acompañan a la formación o rotura de un enlace en el paso determinante de la velocidad de reacción, de manera que los sistemas más tensionados de cinco y siete miembros reaccionan con mayor facilidad que los derivados ciclohexílicos más estables.

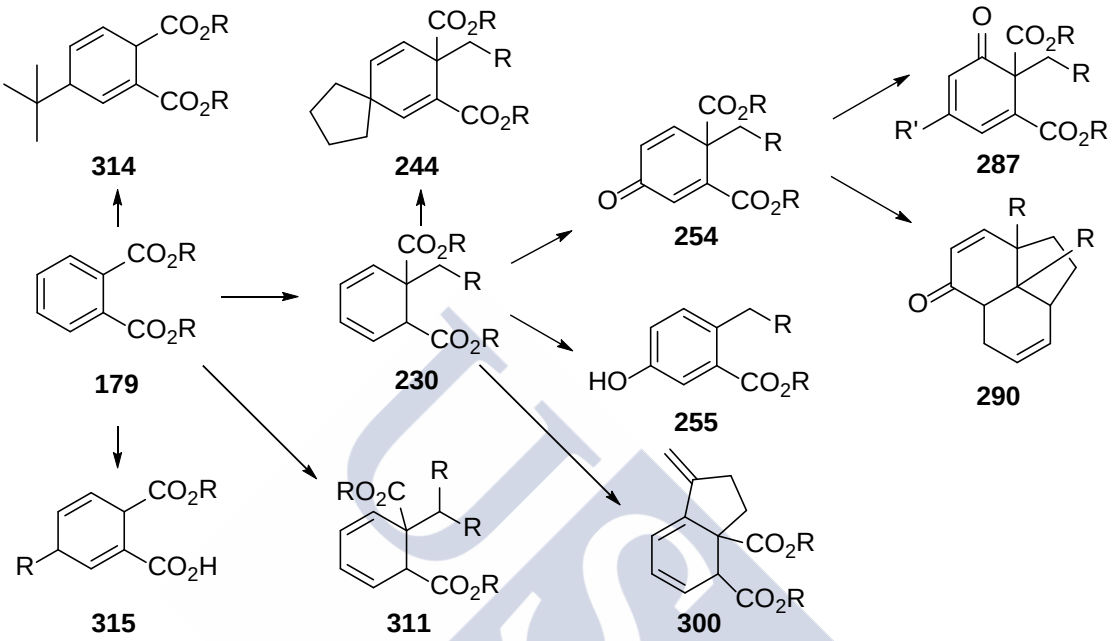
Con la finalidad de explicar la reactividad observada se propuso el siguiente mecanismo (**Esquema 173**); suponemos que el *bis*-enolato **188** evoluciona a temperatura ambiente a través de un mecanismo aniónico dando lugar al intermedio **325** que tras ser protonado conduce a la formación del producto de migración **315** observado experimentalmente. Esta suposición se basa en los resultados experimentales obtenidos para la migración con diferentes grupos, en donde se ha observado una evolución consistente con una reacción de tipo S_N2.



Esquema 173. Mecanismo propuesto para la formación de especies tipo **315**.

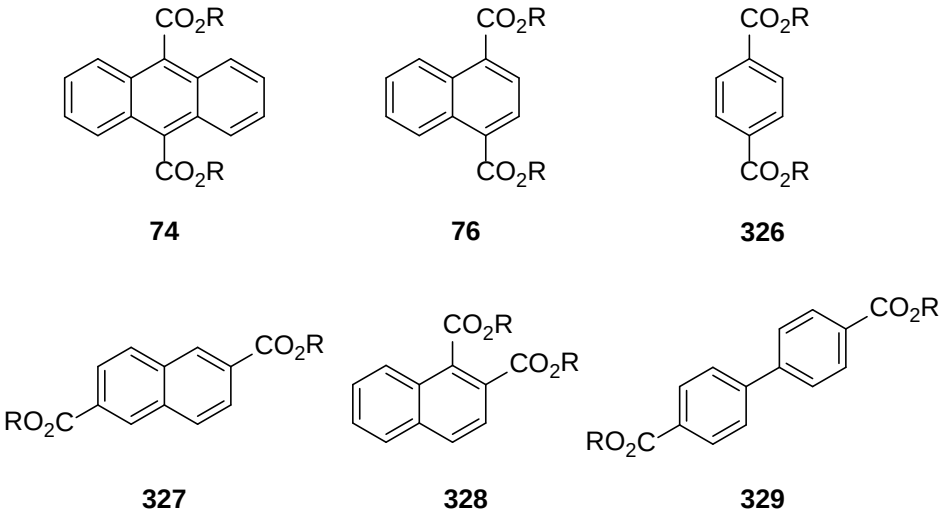
En resumen, se ha demostrado que los compuestos monosustituidos derivados de la monoalquilación de dianiones derivados de ftalatos, son intermedios sintéticos muy

versátiles por su capacidad para formar biciclos con regioselectividad controlada **300**, espirociclos **244**, triciclos **290**, ciclohexadienonas **254** y **287**, fenoles **255** y diversos productos alquilados derivados de migraciones **315** y sustituciones con electrófilos altamente impedidos **311** o **314** (**Esquema 174**).



Esquema 174. Reactividad derivada del proceso de desaromatización-monoalquilación de **179**.

Puesto que la cantidad de productos de diferente naturaleza química que somos capaces de sintetizar tomando los compuestos monoalquilados **230** como punto de partida ha demostrado ser muy amplia, en un futuro, nos planteamos aplicar esta aproximación no solo a los productos derivados de ftalatos, sino también a otros sistemas aromáticos (**Esquema 175**), que nos permitan seguir ampliando el catálogo de compuestos que podemos sintetizar a través de procesos de desaromatización mediados por metales alcalinos.



Esquema 175. Compuestos aromáticos diana para estudios de desaromatización-monoalquilación.

Adicionalmente, el descubrimiento de una reacción de migración del grupo alquilo en dienolatos de ésteres, sin precedente en la bibliografía, será objeto de un estudio detallado para definir mejor su alcance y limitaciones, así como para estudiar más en detalle su mecanismo.

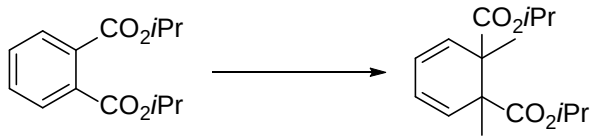
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Alquilación Diésteres Derivados de Ftalato.

Preparación de 1,2-dimetilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (231).

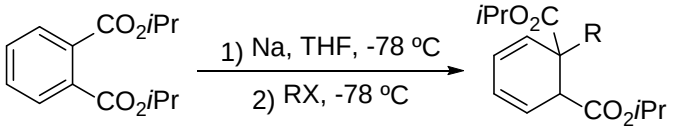


179 **231**

Una suspensión de sodio (460 mg, 20.0 mmol) en THF (4 mL) se enfrió a –78 ºC, se trató con una disolución de **179** (250 mg, 0.99 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. La disolución rojiza se transfirió vía cánula a un balón flameado provisto de barra agitadora magnética y enfriado a –78 ºC, los restos de sodio se lavaron con THF (3 mL) y sobre la disolución se añadió yoduro de metilo (130 μL, 2.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a t.a. Se añadió HOAc (50 μL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) para dar **231** como un aceite incoloro (219 mg. 79 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.83 (m, 2H), 5.77 (m, 2H), 5.05 (hept, J = 6.1 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.27 (t, J = 6.1 Hz, 12H).^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.9, 131.1, 120.4, 68.4, 49.9, 21.7, 21.6, 19.2. IR (KBr): 1728 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{16}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 303.1567, experimental 303.1571.

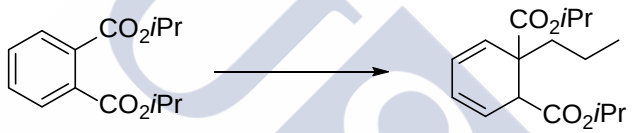
Procedimiento General F. Alquilaciones Ftalato



179 **230**

Una suspensión de sodio (1.83 g, 80 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a –78 ºC, se añadió **179** (15 mL, 3.99 mmol) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. La mezcla resultante, de color rojo, se transfirió vía cánula a un balón de 50 mL enfriado a –78 ºC y se trató con una disolución de electrófilo (4.2 mmol) en THF (5 mL). Se agitó a –78 ºC durante 6 horas, se añadió una mezcla de HOAc:tolueno (1:1), se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. Los productos de monoalquilación se aislaron tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como aceites incoloros.

Preparación de 1-propilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (232).

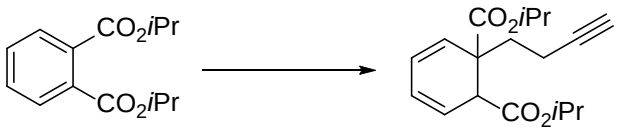


179 **232**

Siguiendo el procedimiento general F y utilizando yoduro de propilo (410 µL, 4.2 mmol) como electrófilo, se obtuvo **232** como un aceite incoloro (890 mg, 76%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.06 – 5.82 (m, 3H), 5.68 – 5.48 (m, 1H), 5.04 (hept, J = 6.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 1.79 (td, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 1.48 – 1.12 (m, 13H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.6, 171.0, 128.4, 124.3, 123.8, 123.1, 68.4, 68.3, 49.1, 46.6, 34.1, 21.8, 21.8, 21.6, 18.0, 14.8. HRMS calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1724, experimental 317.1719.

Preparación de 1-(but-3-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (233).

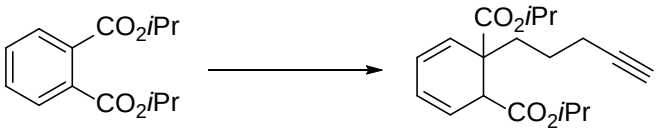


179 **233**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol) y después de 18 h a –78 ºC, se transfirió vía cánula sobre una disolución de 4-yodo-1-butino (187 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL). **233** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (205 mg, 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 5.98 (m, 3H), 5.52 (dd, *J* = 9.4, 1.0 Hz, 1H), 5.06 (dhept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.37 (dddd, *J* = 16.9, 12.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.25 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 174.1, 170.6, 126.7, 124.5, 124.2, 123.6, 84.5, 68.8, 68.7, 67.9, 48.4, 46.7, 41.9, 30.2, 21.8, 21.6, 14.3. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{18}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 327.1577, experimental 327.1570.

Preparación de 1-(pent-4-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (234).



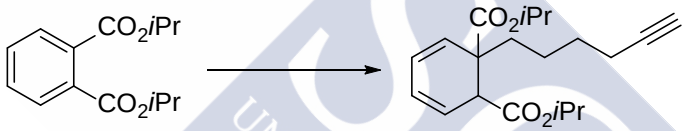
179 **234**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol),

después de 18 h a –78 ºC se transfirió vía cánula sobre una disolución de 5-yodo-1-pentino (200 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL). **234** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (215 mg, 68%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.96 (m, 3H), 5.55 (m, 1H), 5.04 (dhept, J = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.10 (td, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.78 – 1.40 (m, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.4, 170.8, 127.6, 124.3, 123.7, 123.5, 84.1, 68.6, 68.4, 68.3, 48.8, 46.7, 30.6, 23.8, 21.8, 21.7, 21.6, 19.1. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{19}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 341.1727, experimental 341.1730.

Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (235).

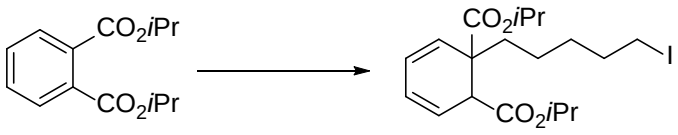


179 **235**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol), después de 18 h a –78 ºC, se transfirió vía cánula sobre una disolución de 6-yodo-1-hexino (215 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL). **235** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (210 mg, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.93 (m, 3H), 5.56 (m, 1H), 5.02 (dhept, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.64 (m, 5H), 1.22 (m, 12H), 0.85 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.5, 170.9, 128.1, 124.2, 123.8, 123.3, 84.5, 68.5, 68.3, 68.1, 48.9, 46.7, 30.9, 29.3, 23.9, 21.8, 21.8, 21.7, 18.3. IR (KBr): 1733 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 355.1880, experimental 355.1886.

Preparación de 1-(5-yodopentil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (236).

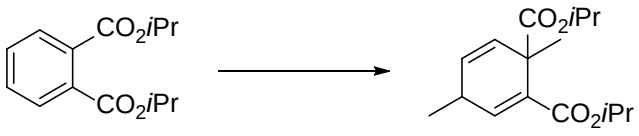


179 **236**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol), después de 18 h a –78 ºC, se transfirió vía cánula sobre una disolución de 1,5-diyodopentano (336 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL). **236** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (350 mg, 78%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.93 (m, 3H), 5.54 (m, 1H), 5.03 (dhept, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.42 – 1.16 (m, 16H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.4, 170.9, 127.9, 124.2, 123.7, 123.2, 68.4, 68.3, 48.9, 46.7, 33.2, 31.1, 31.0, 23.5, 21.8, 21.7, 21.6, 6.9. HRMS calculado para $C_{19}H_{29}IO_4Na$ $[M+Na]^+$: 471.1003, experimental 471.1007.

Preparación de 1,4-dimetilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (237).



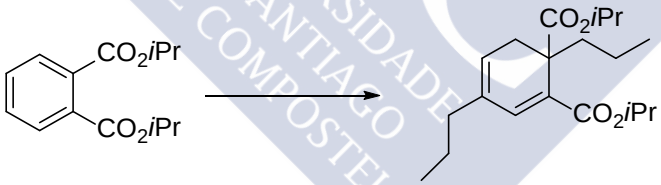
179 **237**

Una suspensión de litio (70 mg, 9.90 mmol) naftaleno (270 mg, 2.08 mmol) en THF (4 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. La disolución se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL provisto de barra magnética a t.a. y el residuo sólido se lavó con THF (2 mL). Se colocó doble septum y se enfrió a –78 ºC. Se añadió una disolución

de **179** (250 mg, 0.99 mmol) en THF (2 mL) y se agitó durante 18 h a –78 ºC. Tras ello se añadió yoduro de metilo (130 µL, 2.01 mmol), se dejó alcanzar t.a. lentamente (1 h) y se agitó a esa temperatura durante 6 h más. Se añadió HOAc lentamente (50 µL) seguido de H_2O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo (mezcla de dos regioisómeros) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) obteniendose **237** como un aceite incoloro (22 mg, 8%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.92 (dt, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.50 (ddd, J = 9.9, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 5.00 (ddtd, J = 35.8, 12.5, 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.93 (dtdd, J = 7.5, 4.3, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 1.47 – 0.99 (m, 18H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.4, 165.7, 141.6, 131.4, 129.1, 128.6, 68.0, 45.4, 31.6, 24.6, 21.8, 21.6, 21.5, 20.9. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{16}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 303.1567, experimental 303.1577.

Preparación de 1,4-dipropilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (238).



179 **238**

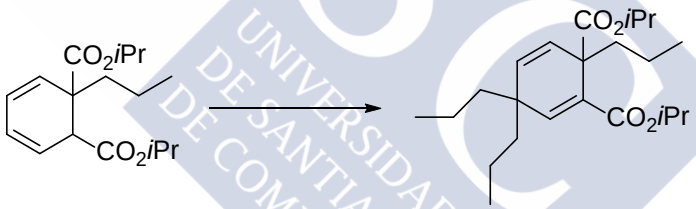
Una suspensión de sodio (460 mg, 20.0 mmol) en THF (4 mL) se enfrió a –78 ºC, se trató con una disolución de **179** (250 mg, 0.99 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. La disolución rojiza se transfirió vía cánula a un balón flameado provisto de agitador magnético y enfriado a –78 ºC, los restos de sodio se lavaron con THF (3 mL) y se añadió yoduro de propilo (200 µL, 2.02 mmol). La disolución resultante se agitó durante 6 h a t.a. Se añadió HOAc (50 µL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4

anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar **238** como un aceite incoloro (240 mg, 72%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, J = 6.0, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 5.01 (dhept, J = 10.9, 6.2 Hz, 2H), 2.76 (dc, J = 20.4, 2.4, 1H), 2.36 (dd, J = 17.9, 5.8 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.77 (ddddd, J = 16.6, 13.8, 10.9, 8.8, 5.2, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (dt, J = 11.9, 7.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.3, 166.2, 136.1, 134.3, 130.4, 124.4, 67.8, 67.7, 47.2, 38.1, 36.9, 34.9, 21.9, 21.8, 21.7, 21.5, 18.5, 14.9, 13.6. IR (KBr): 1735 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 359.2193, experimental 359.2194.

Reacciones de dialquilación de derivados de ftalato. Formación de espirociclos

Preparación de 1,4,4-tripropilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (243).



232 **243**

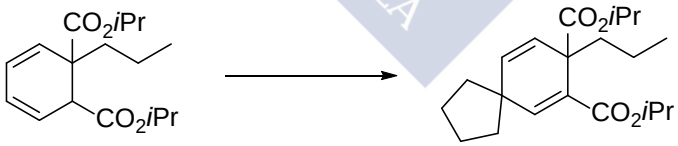
Una suspensión de NaH (40 mg, 1.69 mmol) e *i*PrOH (catalítico) en THF (9 mL) se enfrió a – 30 ºC y se trató con una disolución de **232** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1 mL). Se agitó durante 2 h, se enfrió a –78 ºC y se añadió 1-yodopropano (80 µL, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche mientras se dejó alcanzar t.a. y luego se agitó durante 8 h a esa temperatura. Se añadió una disolución de HOAc (1 mL) en H_2O (5 mL). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar **243** como un aceite incoloro (110 mg, 86%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.06 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 13.6, 12.5, 3.3 Hz, 1H), 1.80 (ddd, J = 17.9, 10.1, 4.6 Hz, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.20 (m, 18H), 0.86 (m, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 165.7, 146.7, 133.3, 129.8, 128.5, 67.9, 67.8, 49.9, 44.1, 43.6, 42.5, 37.7, 21.8, 21.6, 18.5, 18.4, 18.2, 14.8, 14.5. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{23}H_{38}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 401.2668, experimental 401.2649.

Procedimiento General C. Formación de espirociclos.

Una suspensión de NaH (40 mg, 1.69 mmol) e *i*PrOH (catalítico) en THF (9 mL) se enfrió a – 30 ºC y se añadió una disolución de **232** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción adquirió color anaranjado y se agitó durante 2 horas a esa temperatura, se enfrió a –78 ºC y se añadió el *bis*-electrófilo correspondiente (0.39 mmol), se dejó venir a t.a. durante toda la noche y se agitó a esa temperatura durante 8 horas más, Se añadió una disolución de HOAc (1 mL) en H_2O (5 mL). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatográfica en columna (SiO_2, AcOEt:hexano 1:10).

Preparación de 8-propilespiro[4.5]deca-6,9-dieno-7,8-dicarboxilato de diisopropilo (245).

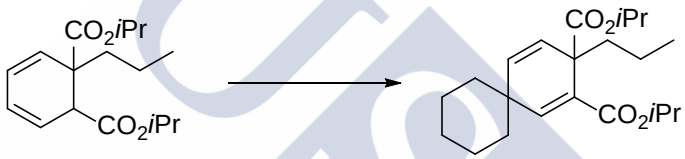


232 **245**

Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1,4-dibromobutano (45 μL, 0.39 mmol) como *bis*-electrófilo, **245** se aisló tras purificación por cromatografía en columna como un aceite incoloro (105 mg, 90%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 13.8, 12.5, 4.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.54 (m, 9H), 1.26 (d, J =6.3 Hz, 3H), 1.24 (d, J =6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, J =6.3 Hz, 6H), 1.07 (m, 1H), 0.86 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.4, 166.0, 146.3, 133.7, 127.3, 125.9, 67.9, 67.8, 50.1, 45.2, 41.0, 40.7, 36.8, 24.8, 24.7, 21.8, 21.6, 21.5, 17.9, 14.4. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 371.2193, experimental 371.2199. Análisis elemental (%) calculado para $C_{21}H_{32}O_4$: C, 72.38; H, 9.26. Experimental: C, 72.67; H, 9.03.

Preparación de 3-propilespiro[5.5]undeca-1,4-dieno-2,3-dicarboxilato de diisopropilo (246).

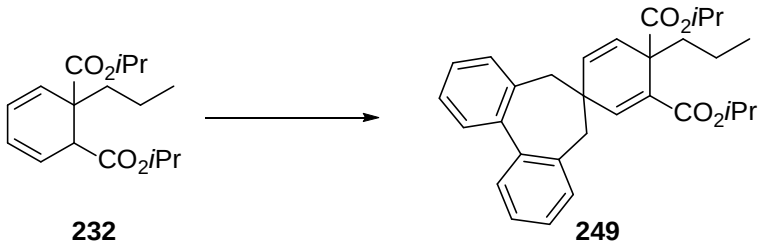


232 **246**

Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1,5-dibromopentano (50 μL, 0.39 mmol) como *bis*-electrófilo, **246** se aisló como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (107 mg, 87%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.15 (td, J = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.64-1.38 (m, 10H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (m, 1H), 0.86 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 166.0, 146.3, 133.3, 127.9, 126.7, 67.9, 50.7, 37.9, 37.6, 37.4, 36.7, 31.6, 25.8, 22.6, 21.8, 21.6, 21.5, 21.1, 18.1, 14.4, 14.1. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{35}O_4$ $[M+H]^+$: 363.2530, experimental 363.2544. Análisis elemental (%) calculado para $C_{22}H_{34}O_4$: C, 72.89; H, 9.45. Experimental: C, 73.07; H, 9.77.

Preparación de 4-propil-5',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,6'-dibenzo[a,c][7]anuleno]-2,5-dieno-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (249).

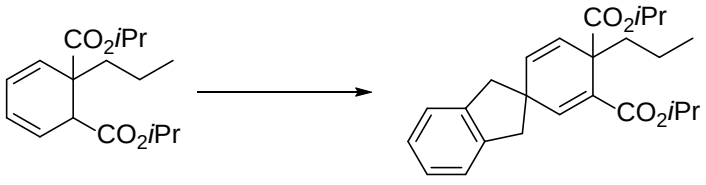


232 **249**

Siguiendo el procedimiento general C, usando 2,2'-bis(clorometil)-1,1'-bifenilo (100 mg, 0.39 mmol) como *bis*-electrófilo, **249** se aisló como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (107 mg, 67%).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.46 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.04 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.45 (sa, 4H), 2.19 (td, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 1.78 (td, J = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 1.23 (m, 14H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.9, 165.7, 144.2, 140.84, 140.80, 135.6, 132.4, 129.84, 129.78, 128.8, 128.4, 128.3, 127.5, 127.3, 68.1, 50.7, 48.9, 44.0, 43.6, 36.7, 21.7, 21.7, 21.6, 18.2, 14.4. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{31}H_{37}O_4$ $[M+H]^+$: 473.2686, experimental 473.2687.

Preparación de 4-propil-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-2,5-diene-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (250).

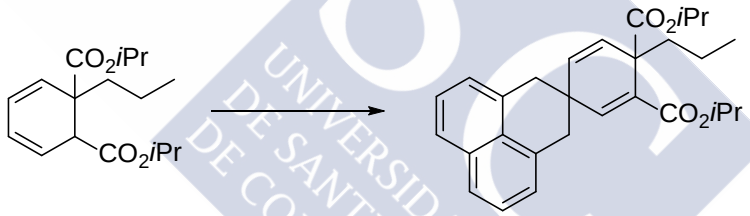


232 **250**

Siguiendo el procedimiento general C y utilizando *o*-dicloroxileno (70 mg, 0.39 mmol) como *bis*-electrófilo, **250** se aisló como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (122 mg, 91%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.19 (s, 4H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.00 (cd, J = 16.0, 9.4 Hz, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.28 – 1.16 (m, 14H), 0.90 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.1, 165.8, 144.8, 141.2, 141.1, 132.8, 128.7, 127.1, 126.7, 126.7, 124.68, 124.66, 68.1, 68.0, 50.3, 46.9, 46.6, 45.9, 36.7, 21.7, 21.62, 21.56, 18.0, 14.4. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{25}H_{33}O_4$ $[M+H]^+$: 397.2373, experimental 397.2369. Análisis elemental (%) calculado para $C_{25}H_{32}O_4$: C, 75.73; H, 8.13. Experimental: C, 75.39; H, 8.51.

Preparación de 4-propil-1'H,3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-fenaleno]-2,5-dieno-3,4-dicarboxilato de diisopropilo (251).



232 **251**

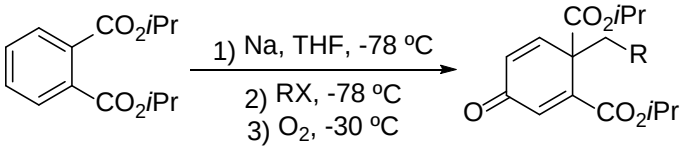
Siguiendo el procedimiento general C y utilizando 1,8-*bis*(clorometil)naftaleno (90 mg, 0.39 mmol) como *bis*-electrófilo, **251** se aisló como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (133 mg, 88%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 6.9, 2.4 Hz, 2H), 7. 22 (ddd, J = 9.9, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.06 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.98 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.22 (ddd, J = 13.9, 12.3, 4.5 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 11.8, 4.4 Hz, 1H), 1.43 – 1.09 (m, 14H), 0.92 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.9, 165.7, 144.8, 133.2, 132.2, 132.1, 131.6, 129.8, 129.0, 128.1, 126.41, 126.35, 125.8, 125.2, 125.0, 68.2, 68.1, 50.8, 42.8, 42.5,

37.4, 36.7, 21.71, 21.70, 21.67, 21.59, 18.1, 14.4. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{29}H_{35}O_4$ $[M+H]^+$: 447.2530, experimental 447.2524.

Oxidaciones

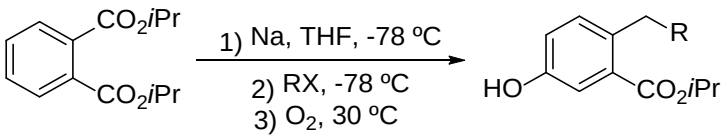
Procedimiento General D. Oxidaciones a ciclohexenonas.



179 **329**

Se preparó una suspensión de sodio (460 mg, 20.0 mmol) en THF (4 mL) y se enfrió a –78 ºC, se trató con una disolución de ftalato de diisopropilo (250 mg, 0.99 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. La disolución rojiza obtenida se transfirió vía cánula a un balón enfriado a –78 ºC, se lavó con THF (3 mL) y se añadió el electrófilo correspondiente (1.01 mmol). La disolución resultante se agitó durante 6 h a –78 ºC. Se subió la temperatura a –30 ºC y se burbujeó aire seco durante 30 min. El aire seco se obtuvo a partir de aire comprimido que se hizo pasar a través de sucesivas columnas de KOH y $CaCl_2$. Se añadió HOAc (0.1 mL) y agua (15 mL), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2).

Procedimiento General E. Oxidaciones para obtener fenoles

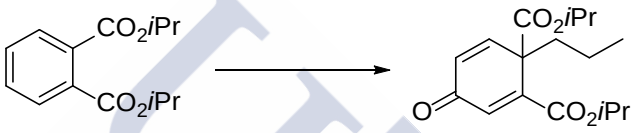


179 **330**

Una suspensión de sodio (460 mg, 20.0 mmol) en THF (4 mL) se enfrió a –78 ºC, se trató con una disolución de ftalato de diisopropilo (250 mg, 0.99 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. La disolución se transfirió vía cánula a

un balón enfriado a –78 ºC, se lavó con THF (3 mL) y se añadió el electrófilo correspondiente (1.01 mmol). La disolución resultante se agitó durante 6 h a –78 ºC. Se subió la temperatura a 30 ºC y se burbujeó aire seco durante 30 min. Se añadió HOAc (0.1 mL) y agua (15 mL), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2).

Preparación de 4-oxo-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (254).

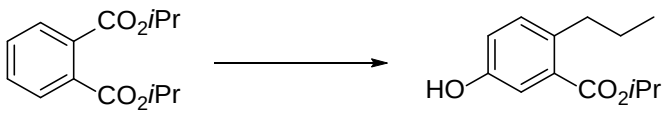


179 **254**

Siguiendo el procedimiento general D para la obtención de ciclohexanodienonas y utilizando yoduro de propilo (102 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **254** como aceite incoloro (220 mg, 72%) tras cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 14.1, 12.1, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 6H), 1.04 – 0.78 (m, 5H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.6, 169.2, 164.2, 149.6, 147.1, 135.1, 130.3, 69.8, 69.7, 54.2, 36.8, 21.7, 21.5, 21.3, 17.1, 14.0. IR (KBr): 1736 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{17}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 331.1516, experimental 331.1514. Análisis elemental (%) calculado para $C_{17}H_{24}O_4$: C, 66.21; H, 7.85. Experimental: C, 65.93; H, 7.97.

Preparación de 5-hidroxi-2-propilbenzoato de isopropilo (255).

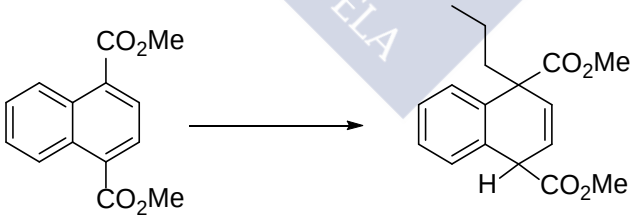


179 **255**

Siguiendo el procedimiento general E para la obtención de fenoles y utilizando yoduro de propilo (102 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto deseado tras cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:2) como un aceite incoloro (145 mg, 66%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.7, 153.5, 136.0, 132.3, 131.2, 118.9, 117.0, 68.6, 35.7, 25.2, 21.9, 14.0. IR (KBr): 1718 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{13}H_{18}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 245.1148, experimental 245.1144. Análisis elemental (%) calculado para $C_{13}H_{18}O_3$: C, 70.24; H, 8.16. Experimental: C, 70.09; H, 8.40.

Preparación de 1,4-dihidro-1 propillnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (257).



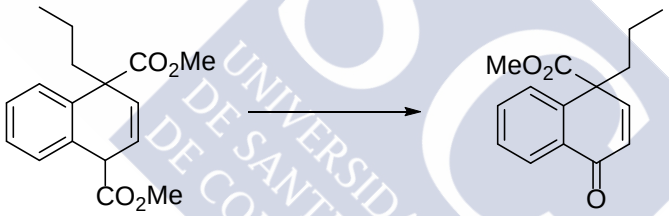
119 **257**

Una suspensión de litio (30 mg, 4.00 mmol) y naftaleno (115 mg, 0.88 mmol) en THF (1 mL) se sónico durante aproximadamente 45 min. Se colocó doble septum, se enfrió a –78 ºC, se añadió una disolución del naftaleno **119** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 18 h. Tras ello, se transfirió vía cánula a un balón de 25

mL provisto de barra agitadora y se lavó con THF (1 mL). Se añadió una disolución de 1-yodopropano (40 μL, 0.41 mmol) en THF (1 mL), y se agitó a –30 ºC (6 h). Se adicionó lentamente HOAc desoxigenado (50 μL), la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón de pH 7 (5 mL), la fase orgánica se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó tras cristalización en CH_2Cl_2:hexano aislando **257** como un aceite incoloro (70 mg, 60%).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.40 – 7.18 (m, 4H), 6.09 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 175.1, 173.0, 136.3, 131.7, 130.6, 129.6, 128.2, 127.5, 127.4, 123.7, 52.9, 52.8, 51.9, 46.4, 42.9, 18.4, 14.7. HRMS calculado para $C_{17}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 311.1259, experimental 311.1260.

Preparación de 4-oxo-1-propil-1,4-dihidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (258).

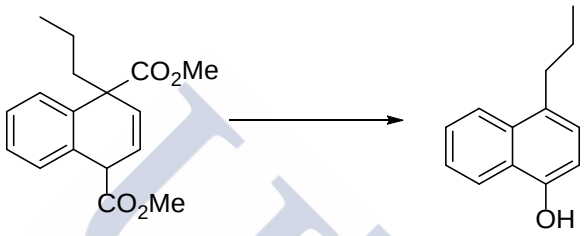


257 **258**

Sobre una suspensión de NaH (20 mg, 0.72 mmol) en THF (2 mL) se añadió *i*PrOH (catalítico), la mezcla se enfrió a –30 ºC y se trató con una disolución de **257** (50 mg, 0.17 mmol) en THF (2 mL). La suspensión anaranjada resultante se agitó a –30 ºC durante 2 h, se burbujeó aire seco durante 10 min a –30 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 20 min más. Se añadió H_2O lentamente (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (20 mg, 49%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (ddd, J = 8.4, 5.9, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.91 – 0.67 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 199.3, 180.2, 148.0, 132.9, 129.8, 129.0, 127.9, 127.2, 126.8, 126.7, 53.1, 41.2, 29.7, 17.2, 14.0. HRMS calculado para $C_{15}H_{16}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 267.0997, experimental 267.1001.

Preparación de 4-propil-1-naftol (259).

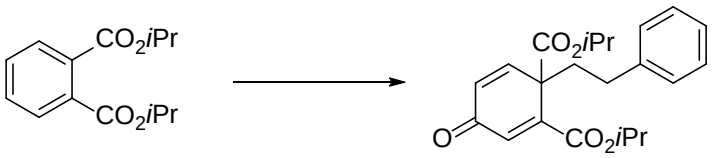


257 **259**

Sobre una suspensión de NaH (20 mg, 0.72 mmol) en THF (2 mL) se añadió *i*PrOH (catalítico), la mezcla se enfrió a –30 ºC y se trató con una disolución de **257** (50 mg, 0.17 mmol) en THF (2 mL). La suspensión anaranjada se agitó a –30 ºC durante 2 h, se burbujeó durante 10 min aire seco a t.a. y la mezcla resultante se agitó durante 20 min más. Se añadió H_2O lentamente (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (18 mg, 56%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.21 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.91 (m, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 1.75 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 149.8, 132.9, 131.3, 126.1, 125.6, 124.8, 124.7, 124.0, 122.2, 108.1, 34.7, 24.0, 14.2. HRMS calculado para $C_{13}H_{13}ONa$ $[M+Na]^+$: 208.0864, experimental 208.0846.

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

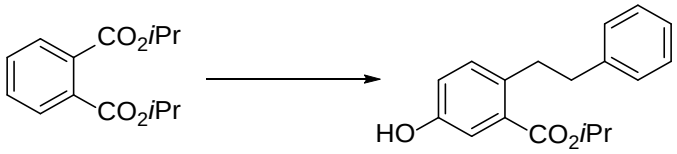


179 **265**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 2-bromoetilbenceno (140 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **265** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (282 mg, 77%).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.24 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 13.8, 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 13.8, 12.1, 5.0 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 13.7, 11.9, 5.0 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 13.6, 12.1, 5.6 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J* = 6.3, 4.2 Hz, 7H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 186.5, 168.9, 164.2, 149.0, 146.7, 140.5, 135.4, 130.7, 128.5, 128.3, 126.2, 70.0, 69.8, 54.0, 36.2, 30.2, 21.7, 21.5, 21.3. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 393.1678, experimental 393.1676.

Preparación de 5-hidroxi-2-fenetilbenzoato de isopropilo (266).



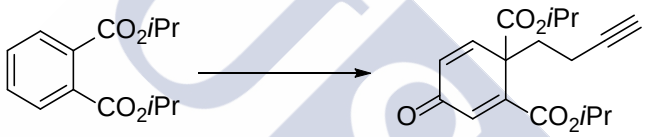
179 **266**

Siguiendo el procedimiento general E para la obtención de fenoles y utilizando 2-bromoetilbenceno (140 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto deseado

tras cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:3) como un aceite incoloro (200 mg, 71%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27 (m, 6H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.25 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.8, 153.5, 142.0, 135.5, 132.4, 131.2, 128.5, 128.3, 125.8, 118.8, 117.1, 68.5, 38.2, 35.7, 22.0. IR (KBr): 1717 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{18}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 307.1310, experimental 307.1316.

Preparación de 1-(but-3-in-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (267).

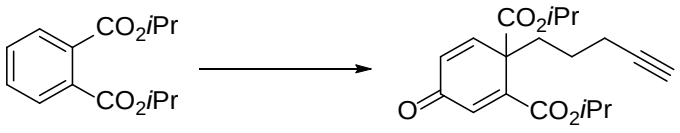


179 **267**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 4-yodobutino (100 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **267** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (245 mg, 78%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 5.00 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 14.2, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 14.5, 9.2, 5.8 Hz, 1H), 1.96 (dddd, J = 17.3, 8.8, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.82 (dddd, J = 16.6, 9.6, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 1.32 (dd, J = 6.2, 4.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.2, 168.5, 164.0, 148.2, 146.1, 135.8, 131.1, 82.7, 70.1, 69.9, 69.8, 53.5, 33.4, 21.66, 21.64, 21.4, 21.2, 13.5. IR (KBr): 1737 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{18}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 341.1359, experimental 341.1363.

Preparación de 4-oxo-1-(pent-4-in-1-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (268).

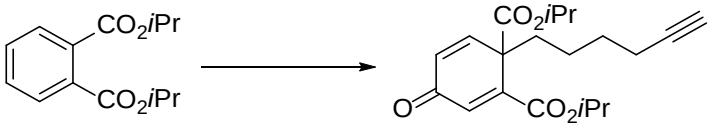


179 **268**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 5-yodopentino (110 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **268** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (244 mg, 74%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 5.00 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.32 (dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.16 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.4, 168.9, 164.1, 149.1, 146.7, 135.3, 130.6, 83.2, 70.0, 69.9, 69.0, 53.7, 53.4, 33.7, 22.9, 21.7, 21.4, 21.3, 18.3. IR (KBr): 1738 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{19}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 355.1516, experimental 355.1527.

Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (269).

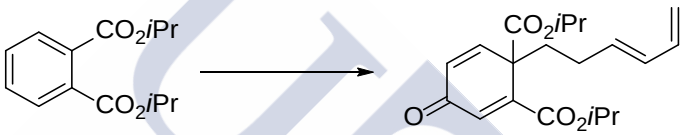


179 **269**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 6-yodohexino (120 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **269** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (250 mg, 73%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.98 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 2.49 (td, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 3H), 1.88 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.46 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 6H), 1.08 (m, 1H), 0.96 (m, 1H).^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.5, 169.1, 164.1, 149.3, 146.8, 135.3, 130.6, 83.7, 69.9, 69.8, 68.6, 54.0, 34.0, 28.1, 22.6, 21.7, 21.4, 21.3, 18.0. IR (KBr): 1738 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 369.1678, experimental 369.1688.

Preparación de (Z)-1-(hexa-3,5-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (276).

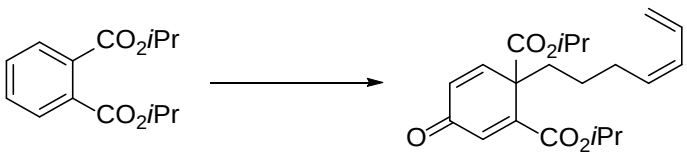


179 **276**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando (*Z*)-6-yodohexa-1,3-dieno (120 µL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **276** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (223 mg, 65%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.54 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 5.04 (m, 4H), 2.60 (ddd, J = 13.9, 11.2, 5.9 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 13.9, 11.3, 5.2 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.5, 168.9, 164.1, 149.1, 146.7, 136.7, 135.3, 132.7, 132.0, 130.7, 115.8, 70.0, 69.8, 53.9, 34.0, 26.8, 21.7, 21.5, 21.3. (KBr): 1737 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 369.1678, experimental 369.1673.

Preparación de (Z)-1-(hepta-4,6-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (277).

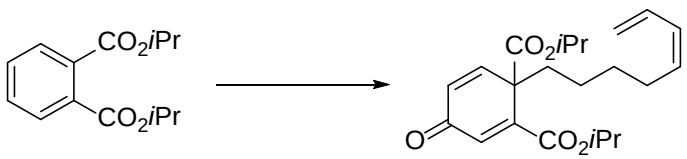


179 **277**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando (*Z*)-7-yodohepta-1,3-dieno (125 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **277** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (236 mg, 66%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 15.3, 10.4 Hz, 1H), 5.56 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 1H), 5.03 (m, 4H), 2.49 (ddd, J = 13.8, 12.5, 5.1 Hz, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 6H), 1.07 (m, 1H), 0.95 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.5, 169.1, 164.1, 149.3, 146.9, 136.9, 135.2, 133.7, 131.7, 130.5, 115.4, 69.9, 69.8, 54.0, 34.2, 32.1, 23.4, 21.7, 21.4, 21.3. IR (KBr): 1737 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{28}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 383.1824, experimental 383.1821.

Preparación de (Z)-1-(octa-5,7-dien-1-il)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (278).

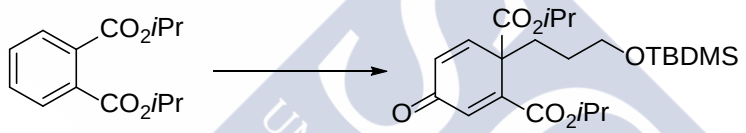


179 **278**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando (*Z*)-8-yodoocta-1,3-dieno (130 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **278** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (226 mg, 61%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 5.57 (dt, J = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 5.02 (m, 4H), 2.47 (td, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.30 (m, 9H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.90 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.6, 169.1, 164.1, 149.4, 146.9, 137.0, 135.1, 134.4, 131.2, 130.4, 114.9, 69.8, 69.7, 54.0, 34.4, 31.9, 28.9, 23.0, 21.7, 21.6, 21.4, 21.2. IR (KBr): 1736 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 397.1991, experimental 397.1986.

Preparación de 1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (279).

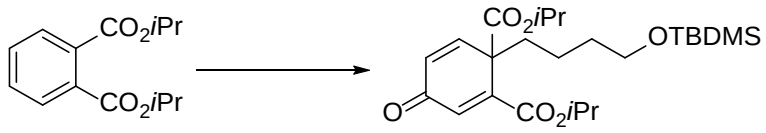


179 **279**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 3-bromopropoxi-*terc*-butildimetilsilano (255 mg, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **279** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (240 mg, 55%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.99 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (ddd, J = 13.9, 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 13.9, 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 6H), 1.16 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 6H), 1.09 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.6, 169.1, 164.1, 149.4, 147.0, 135.3, 130.5, 69.8, 69.7, 62.5, 53.8, 31.2, 27.0, 26.0, 25.9, 21.7, 21.6, 21.5, 21.3, 18.3, -5.4. IR (KBr): 1739 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{23}H_{38}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 461.2330, experimental 461.2327.

Preparación de 1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)butil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (280).

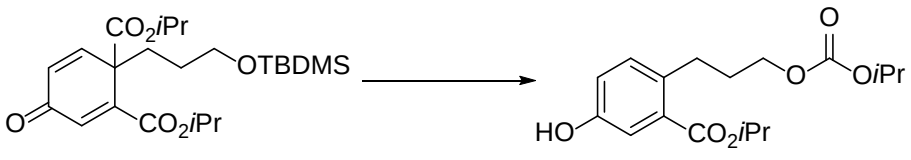


179 **280**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 3-bromobutoxi-*terc*-butildimetilsilano (270 mg, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **280** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (240 mg, 54%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (ddd, J = 13.7, 12.4, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 13.7, 12.4, 4.7 Hz, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.30 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 6H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.6, 169.2, 164.1, 149.4, 146.9, 135.2, 130.4, 69.8, 69.7, 62.5, 54.2, 34.5, 32.6, 25.9, 21.7, 21.6, 21.5, 21.3, 20.1, 18.3, -5.3. IR (KBr): 1739 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{24}H_{40}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 475.2486, experimental 475.2478.

Preparación de 5-hidroxi-2-(3-((isopropoxicarbonil)oxi)propil)benzoato de isopropilo (281).



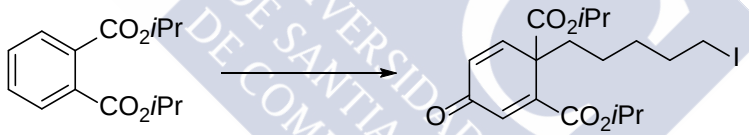
279 **281**

Una disolución de **279** (100 mg, 0.23 mmol) en THF (4 mL) se trató, gota a gota, con una disolución de TBAF (600 µL, 1M) y se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió una

disolución de HOAc (1 mL) en H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), la fase orgánica combinada se lavó con una disolución de HCl 1 M (10 mL), seguido de una disolución saturada de K_2CO_3 (10 mL), H_2O (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:5) para dar el fenol **281** como un aceite incoloro (62 mg, 84 %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.22 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.88 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.9, 154.8, 153.8, 134.6, 132.3, 131.1, 119.0, 117.3, 71.8, 68.7, 67.3, 30.6, 29.9, 21.9, 21.8. IR (KBr): 1746 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 347.1471, experimental 347.1471.

Preparación de 1-(5-yodopentil)-4-oxociclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (284).



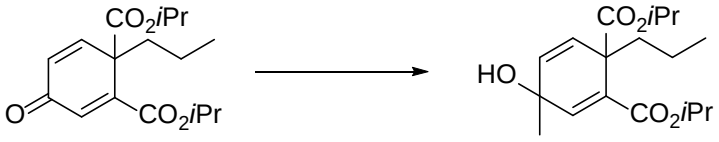
179 **284**

Siguiendo el procedimiento general D y utilizando 1,5-diyodopentano (150 μL, 1.01 mmol) como electrófilo, se obtuvo **284** tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:20) como un aceite incoloro (360 mg, 79%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.98 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.49 (ddd, J = 13.8, 12.3, 5.2 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J = 13.8, 12.4, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dc, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 6H), 0.93 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 186.5, 169.0, 164.1, 149.3, 146.8, 135.2, 130.5, 69.9, 69.8, 54.0, 34.4, 32.9, 30.3, 22.6, 21.7,

21.4, 21.3, 6.4. IR (KBr): 1737 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{19}H_{28}IO_4$ $[M+H]^+$: 463.0976, experimental 463.0975.

Preparación de 4-hidroxi-4-metil-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (285).

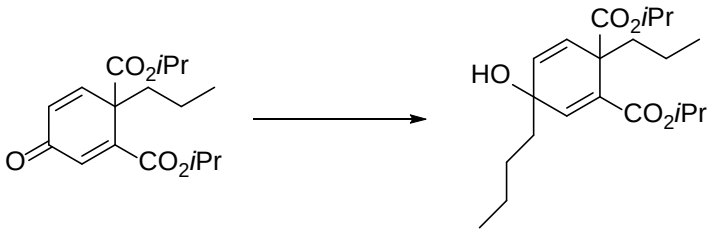


254 **285**

Una disolución de **254** (100 mg, 0.32 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a –78 ºC, se trató con MeLi (225 µL, 0.33 mmol) y se agitó durante 4 horas a –78 ºC. Se añadió una disolución de ácido acético (1 mL) en H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló como un aceite incoloro, sin necesidad de purificación adicional (88 mg, 84%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.08 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.83 (ddd, J = 14.0, 11.5, 4.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 6H), 1.03 (m, 1H), 0.87 (m, 4H).^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.0, 165.2, 142.2, 132.3, 130.5, 129.5, 68.4, 68.3, 66.5, 50.6, 35.8, 28.5, 21.7, 21.7, 21.5, 21.5, 17.9, 14.2. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{18}H_{28}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 347.1829, experimental 347.1841.

Preparación de 4-butil-4-hidroxi-1-propilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (286).

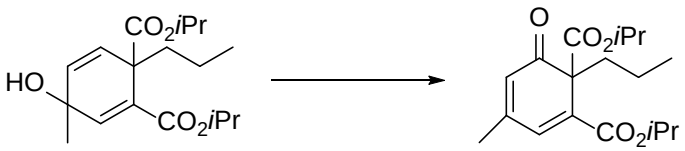


254 **286**

Una disolución de **254** (50 mg, 0.16 mmol) en THF (1 mL) se enfrió a –78 ºC, se trató con BuLi (100 µL, 0.16) y se agitó durante 4 horas a –78 ºC. Se añadió una mezcla de HOAc (1 mL) y H_2O (10 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró, el compuesto deseado se aisló sin necesidad de purificación adicional, como mezcla de diastereoisómeros (46 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.94 (d, J = 2.0 Hz), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz), 5.80 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 5.59 (d, J = 9.9 Hz) 5.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.07 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.94 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.03 – 1.51 (m, 3H), 1.51 – 0.35 (m, 24H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.1, 172.1, 165.3, 165.0 142.1, 141.7, 132.3, 132.1, 131.5, 131.1, 130.9, 130.9, 69.1, 68.7, 68.4, 68.4, 68.3, 50.8, 50.6, 41.1, 40.2, 36.5, 35.9, 26.4, 26.1, 23.0, 23.0, 21.7, 21.7, 21.6, 21.5, 21.5, 17.8, 14.3, 14.2, 14.0, 13.9. HRMS calculado para $C_{21}H_{34}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 389.2304, experimental 389.2303.

Preparación de 4-metil-6-oxo-1-propilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (287).

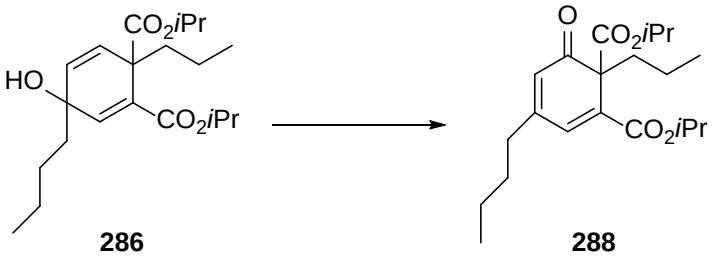


285 **287**

Una suspensión de PDC (245 mg, 0.64 mmol) y tamices moleculares en CH_2Cl_2 (2 mL) se trató con una disolución de **285** (70 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla de color anaranjado se agitó a t.a. durante 3 horas y se filtró sobre celita. El filtrado se repartió entre H_2O (5 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 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_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar **287** como un aceite incoloro (46 mg, 68%).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.92 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 6H), 1.07 (m, 8H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 197.3, 167.6, 163.4, 151.8, 139.6, 134.1, 126.7, 69.2, 69.0, 62.5, 40.1, 22.6, 21.7, 21.7, 21.4, 21.4, 16.9, 14.3 HRMS calculado para $C_{18}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 345.1678, experimental 345.1680.

Preparación de 4-butil-6-oxo-1-propilciclohexa-2,4-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (288).



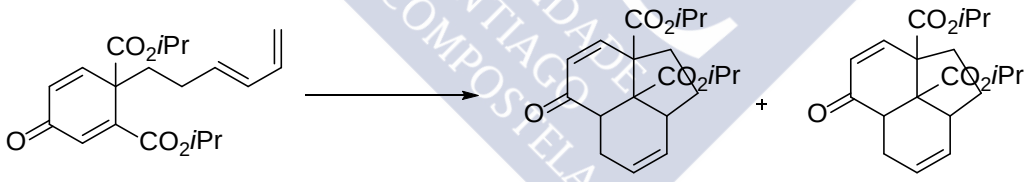
286 **288**

Una suspensión de PDC (77.0 mg, 0.21 mmol) y tamices moleculares en CH_2Cl_2 (1 mL) se trató con una disolución de **286** (25.0 mg, 0.07 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla de color anaranjado se agitó a t.a. durante 3 h y se filtró sobre celita. El filtrado se repartió entre H_2O (5 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 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, filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) para dar **288** como un aceite incoloro (15 mg, 60%).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) *δ:* 7.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.02 (c, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.07 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.91 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.42 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.12 (m, 24H). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) *δ*: 198.0, 168.2, 164.0, 156.8, 140.2, 134.2, 126.2, 70.3, 69.7, 69.4, 63.2, 40.6, 36.5, 30.2, 22.7, 22.0, 21.7, 21.7, 17.4, 14.7, 14.2. HRMS calculado para $C_{21}H_{32}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 387.2147, experimental 387.2147.

Ciclaciones Intramoleculares

Preparación de 291.



276 **291a** **291b**

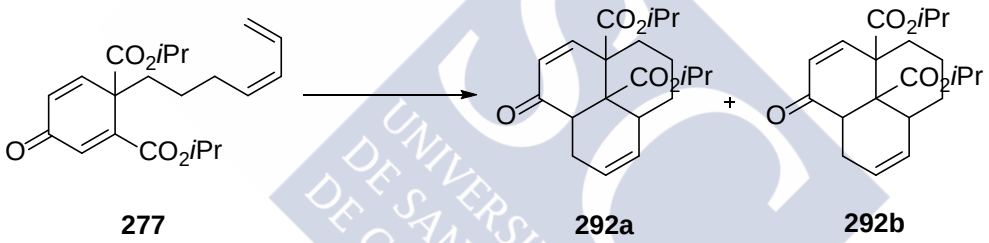
En un tubo sellado se preparó una disolución de **276** (25 mg, 0.08 mmol) en xileno (1 mL) y se calentó a reflujo durante 18 h. Se enfrió a t.a. y se concentró a sequedad. La mezcla racémica se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:Hex 1:15), **291a** y **291b** se aislarón con un rendimiento global del 80 % (20 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 6.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.87 – 5.65 (m, 1H), 5.53 (dt, *J* = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 5.07 – 4.80 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 2.94 (dtd, *J* = 16.7, 6.9, 3.2 Hz, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 13.7, 12.7, 5.8

Hz, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 12.7, 5.6, 1.0 Hz, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 12H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 198.7, 174.2, 171.2, 147.4, 130.2, 127.7, 125.9, 69.3, 69.1, 59.5, 55.8, 44.1, 42.7, 35.6, 30.3, 22.8, 21.6, 21.6, 21.4, 21.4. IR (KBr): 1725 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 369.1672, experimental 369.1679.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.48 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.61 (m, 2H), 4.96 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.44 (dt, *J* = 9.2, 0.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.25 – 1.18 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 198.7, 171.6, 171.2, 149.5, 128.2, 126.6, 126.1, 69.4, 68.6, 58.5, 57.5, 44.8, 42.9, 36.0, 26.5, 24.8, 21.7, 21.7, 21.6, 21.5, 21.5. IR (KBr): 1725 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{20}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 369.1672, experimental 369.1679.

Preparación de 292.



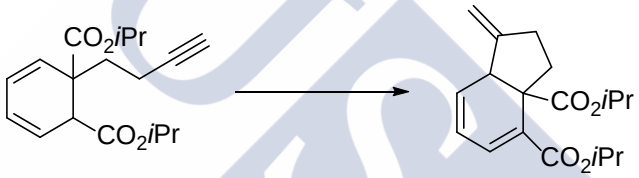
En un tubo sellado se preparó una disolución de **277** (50 mg, 0.14 mmol) en xileno (2 mL) y se calentó a reflujo durante 18 h. Se enfrió a t.a. y se concentró a sequedad. La mezcla racémica se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:Hex, 1:15), **292a** y **292b** se aislarón con un rendimiento global del 89 % (44 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.45 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.97 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 14.4, 12.5, 8.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 18.0, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 15H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 198.9, 172.9, 171.3, 148.0, 129.3, 128.0, 124.9, 69.5, 69.3, 52.6, 51.6, 43.1, 35.5, 29.7, 27.0, 23.3, 21.8,

21.6, 21.6, 21.5, 21.5, 21.4, 17.1. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{28}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 383.1829, experimental 383.1830.

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.48 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.68 (ddd, J = 10.2, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 5.49 – 5.32 (m, 1H), 4.99 (hept, 2H), 3.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.06 – 2.89 (m, 2H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 18.1, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 14H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 198.9, 171.3, 170.5, 148.5, 130.5, 129.9, 124.9, 69.6, 68.7, 53.7, 51.7, 46.0, 35.2, 32.0, 27.6, 23.2, 21.8, 21.6, 21.5, 21.5. IR (KBr): 1730 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{28}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 383.1829, experimental 383.1830.

Preparación de 300.



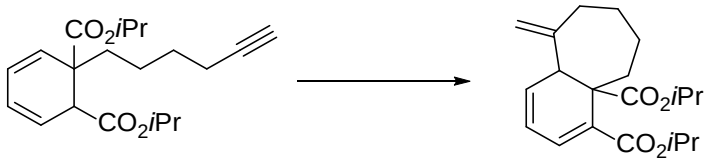
233 **300**

Una disolución de trifenilfosfina (5.2 mg, 0.02 mmol) y $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$ (60 mg, 0.08 mmol) en tolueno (2 mL) se trató a temperatura ambiente, con disolución de **233** (60.0 mg, 0.20 mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (10 mL), se lavó con H_2O (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) en forma de aceite incoloro 43 mg (72 %).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.97 (dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 1H), 6.00 (ddd, J = 9.5, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.88 (ddd, J = 9.5, 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.17 – 4.75 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 2.87 – 2.47 (m, 2H), 2.35 – 2.09 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 6H), 1.23 – 1.12 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.0, 166.2, 154.7, 134.0, 130.7, 130.0, 120.1, 107.1, 68.0, 67.9, 53.5, 50.9, 36.5, 29.7, 21.9, 21.8, 21.7, 21.4. IR

(KBr): 1728 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{18}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 327.1567, experimental 399.1568.

Preparación de 301.

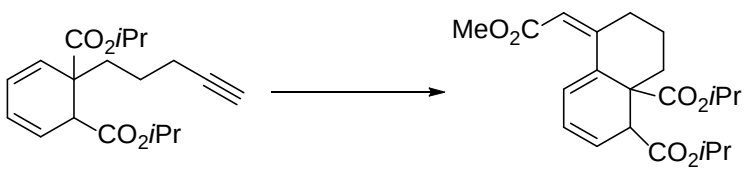


235 **301**

Una disolución de trifenilfosfina (mg, mmol) y $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$ (mg, mmol) en tolueno (2 mL) se trató a temperatura ambiente, con disolución de **235** (mg, mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (10 mL), se lavó con H_2O (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) en forma de aceite incoloro mg (69%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.02 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.38 – 1.02 (m, 16H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.0, 166.2, 154.7, 134.0, 130.7, 130.0, 120.1, 107.1, 68.0, 68.0, 53.5, 50.9, 36.5, 29.69, 29.65, 21.9, 21.8, 21.7, 21.4. HRMS calculado para $C_{20}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 355.1885, experimental 355.1888.

Preparación de 302.

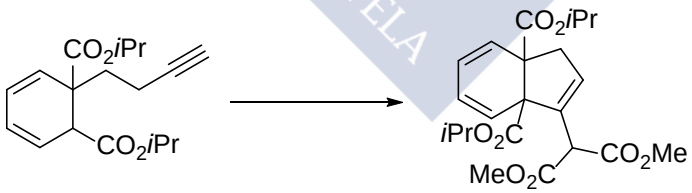


234 **302**

Una disolución de diisopropilamina (100 µL, 0.69 mmol) en THF (1 mL) a 0 ºC se trató con BuLi (480 µL, 1.44 M) y se agitó durante 15 minutos. Se enfrió a –78 ºC y se añadió una disolución de **234** (100 mg, 0.31 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante (color naranja) se agitó durante 1 hora. Se añadió una disolución de carbonato de dimetilo (30 µL, 0.35 mmol) en THF (2 mL), se dejó venir a t.a. durante 2 horas y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. Se añadió ácido acético (50 µL), se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y H_2O (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó, filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (60 mg, 50 %).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.33 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.69 (ddd, J = 9.3, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.15 – 4.87 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.4, 0.6 Hz, 3H), 2.55 – 2.16 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 6H), 1.21 – 1.15 (m, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.8, 172.7, 168.5, 168.5, 167.4, 167.3, 134.0, 132.5, 132.4, 130.0, 129.9, 123.5, 123.5, 123.1, 123.0, 122.8, 122.7, 69.2, 69.2, 68.2, 53.6, 53.6, 52.4, 52.4, 49.5, 49.4, 31.9, 31.8, 27.0, 26.8, 21.6, 21.6, 21.6, 18.3, 18.0. IR (KBr): 1727 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{28}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 399.1699, experimental 399.1703.

Preparación de 307.



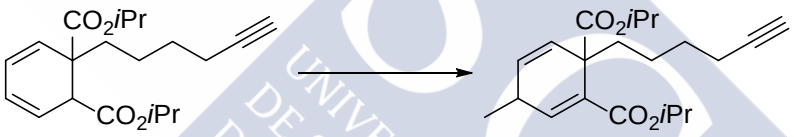
233 **307**

Una disolución de diisopropilamina (41 µL, 0.29 mmol) en THF (1 mL) a 0 ºC se trató con BuLi (200 µL, 0.29 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se enfrió a –78 ºC y se añadió una disolución de **233** (40 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante (color naranja) se agitó durante 1 hora. Se añadió una disolución de carbonato de dimetilo (12 µL, 0.15 mmol) en THF (1 mL), se dejó venir a t.a. durante 2 horas y se

agitó a esa temperatura durante 18 h más. Se añadió ácido acético (25 µL), se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y H_2O (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano, 1:10) como un aceite incoloro (26 mg, 49 %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.19 – 6.06 (m, 2H), 5.99 – 5.87 (m, 2H), 5.52 – 5.34 (m, 1H), 4.93 (dp, J = 11.6, 6.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 16.5, 3.3 Hz, 1H), 1.28 – 1.07 (m, 14H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.8, 171.1, 167.8, 167.6, 133.4, 132.5, 130.6, 123.4, 123.3, 122.5, 69.1, 68.0, 61.6, 57.4, 52.7, 50.1, 44.2, 21.4. IR (KBr): 1732 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{28}O_8Na$ $[M+Na]^+$: 443.1682, experimental 443.1687.

Preparación de 1-(hex-5-in-1-il)-4-metilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (308).

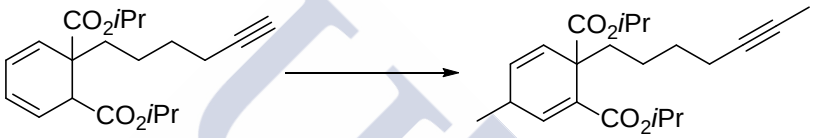


235 **308**

Una disolución de diisopropilamina (45 µL, 0.31 mmol), en THF (1 mL) a 0 ºC se trató con BuLi (230 µL, 0.33 mmol), se agitó durante 15 minutos. Se enfrió a –78 ºC y se añadió una disolución de **235** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (2 mL). La mezcla anaranjada resultante se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una disolución de yoduro de metilo (20 µL, 0.31 mmol) en THF (1 mL) y se agitó a –78 ºC durante 4 horas. Se añadió con ácido acético (25 µL), se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y H_2O (5 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. **308** se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (43 mg, 82 %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.00 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.26-2.00 (m, 3H), 1.88 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 16H), 1.00 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.2, 165.6, 143.3, 130.6, 129.1, 127.6, 84.4, 68.1, 67.9, 67.9, 49.5, 34.5, 31.7, 28.7, 23.5, 21.8, 21.5, 21.5, 20.9, 18.2. IR (KBr): 1729 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{21}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 369.2042, experimental 369.2040.

Preparación de 1-(hept-5-in-1-il)-4-metilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (309).



235 **309**

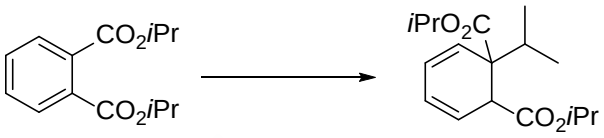
Una disolución de diisopropilamina (45 µL, 0.31 mmol) en THF (1 mL) a 0 ºC se trató con BuLi (230 µL, 0.33 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se enfrió a –78 ºC y se añadió una disolución de **235** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (2 mL). La mezcla anaranjada resultante se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de yoduro de metilo (20 µL, 0.31 mmol) en THF (1 mL) y se agitó a –50 ºC durante 4 horas. Se añadió ácido acético (25 µL), se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El compuesto deseado se aisló tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:10) como un aceite incoloro (30 mg, 59%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.01 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J = 9.9, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.94 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.26-2.00 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.27-1.02 (m, 16H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.8, 173.0, 131.1, 129.5, 120.8, 120.7, 79.1, 75.4, 68.5, 68.4, 54.0, 50.2, 33.0, 29.8, 25.1, 21.7, 21.7, 21.6, 18.6, 18.6, 3.4. IR (KBr):

1729 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{22}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 383.2198, experimental 383.2127.

Migraciones

Preparación de 1-isopropilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (311).

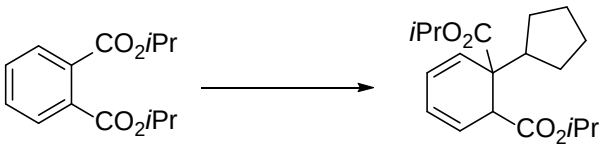


179 **311**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (900 mg, 40 mmol) en THF (10 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (500 µL, 1.98 mmol), después de 18 h a esa temperatura, se transfirió vía cánula sobre una disolución de 2-yodopropano (230 mg, 2.04 mmol) en THF (2 mL). **311** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (345 mg, 60%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.16 – 5.60 (m, 4H), 5.00 (hept, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.36 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 6.7 Hz, 12H), 0.94 (dd, J = 14.9, 6.9 Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.4, 170.7, 127.9, 124.5, 124.2, 123.4, 68.2, 67.8, 52.1, 45.9, 31.9, 21.8, 21.6, 21.6, 18.7, 17.8. HRMS calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1729, experimental 317.1731.

Preparación de 1-ciclopentilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (312).

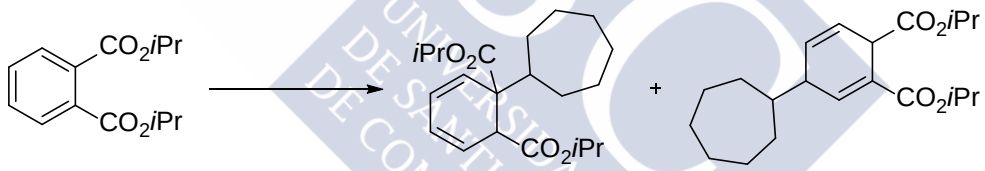


179 **312**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol), después de 18 h a esa temperatura se transfirió vía cánula sobre una disolución de yodociclopentano (120 µL, 1.01 mmol) en THF (1 mL). **312** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (200 mg, 63%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.02 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.88 (m, 2H), 5.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.02 (dhept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.23 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.1, 171.1, 127.4, 124.3, 123.8, 68.4, 68.1, 51.1, 47.2, 43.6, 28.3, 27.0, 25.1, 24.8, 21.9, 21.7, 21.7, 21.6. HRMS calculado para $C_{19}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 343.1885, experimental 343.1889.

Preparación de 1-cicloheptilciclohexa-3,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (313a) y 4-cicloheptilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (313b)



179 **313a** **313b**

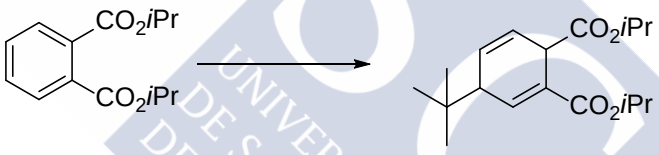
Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol), después de 18 h a esa temperatura, se transfirió vía cánula sobre una disolución de yodocicloheptano (230 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) para dar el producto de alquilación como una mezcla de dos regioisómeros en proporción 1:3. **313a** y **313b** se obtuvieron como aceites incoloros con un rendimiento del 52 % (180 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.99 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 5.92 (ddd, *J* = 9.6, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.01 (dhept, *J*

= 6.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.72 – 1.33 (m, 9H), 1.22 (dt, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 14H).^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.9, 170.7, 128.8, 124.8, 124.3, 123.4, 68.3, 67.9, 53.0, 45.8, 43.4, 29.4, 29.3, 27.8, 27.6, 27.5, 27.5, 21.8, 21.7, 21.7. HRMS calculado para $C_{21}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 371.2198, experimental 371.2195.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.00 (dt, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 5.84 (ddd, *J* = 10.1, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (ddt, *J* = 10.1, 3.6, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.97 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.94 (dcd, *J* = 7.4, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 1.80-1.16 (m, 25H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.0, 165.7, 140.9, 128.5, 127.4, 123.3, 68.1, 68.0, 44.3, 43.8, 43.5, 32.0, 31.7, 28.1, 28.0, 27.2, 27.2, 21.9, 21.7, 21.7, 21.6. HRMS calculado para $C_{21}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 371.2198, experimental 371.2195.

Preparación de 4-(terc-butilciclohexa-2,5-dieno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (314).

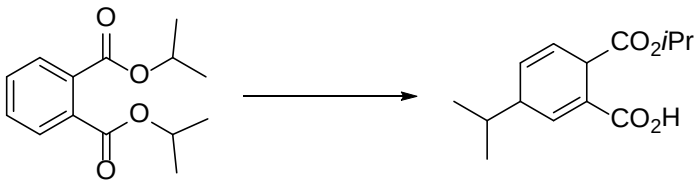


179 **314**

Siguiendo el procedimiento general F, sobre una suspensión de sodio (450 mg, 20 mmol) en THF (5 mL) a –78 ºC se añadió ftalato de diisopropilo (250 µL, 0.99 mmol), se agitó durante 18 h a esa temperatura y se transfirió vía cánula sobre una disolución de 2-yodo-2-metilpropano (130 µL, 1.04 mmol) en THF (1 mL). **314** se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:15) como un aceite incoloro (220 mg, 71%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.18 (dd, *J* = 3.7, 1.9 Hz, 1H), 5.88 (m, 2H), 5.07 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.33 – 1.14 (m, 12H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 165.8, 139.8, 128.0, 127.3, 123.7, 68.3, 68.0, 46.9, 43.1, 35.1, 27.5, 21.9, 21.8, 21.7, 21.6. HRMS calculado para $C_{18}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 331.1885, experimental 331.1890.

Preparación de 315.

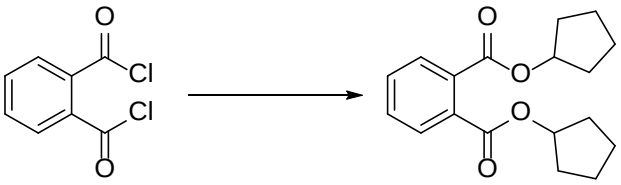


179 **315**

Una suspensión de litio (120 mg, 16.0 mmol) y naftaleno (320 mg, 2.50 mmol) en THF (5 mL) se sonicó durante aproximadamente 60 min. La mezcla violeta resultante se enfrió a –78 ºC, se añadió ftalato de diisopropilo (200 µL, 0.80 mmol) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. Se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL enfriado a –78 ºC y se lavó con THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h mientras se dejó subir la temperatura hasta t.a. y luego se agitó durante 6 h más. Se añadió HOAc desoxigenado (100 µL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:2) y **315** se aisló como un sólido blanco (102 mg, 51%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 10.0, 4.1, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.00 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 6H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 6H).^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.3, 170.7, 143.4, 127.7, 126.8, 123.4, 68.4, 43.4, 43.2, 32.5, 21.6, 21.5, 19.7, 19.4. IR (KBr): 1736 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{14}H_{19}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 274.1181, experimental 274.2736.

Preparación de ftalato de diciclopentilo (318).

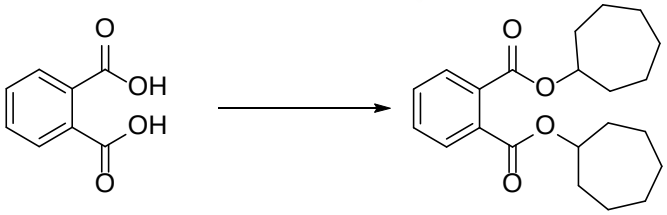


331 **318**

Una disolución de dicloruro de ftaloilo (5.6 mL, 19.7 mmol), ciclopentanol (6.3 mL, 69.0 mmol) y DMAP (120 mg, 0.99 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató con Et_3N (9.4 mL, 69.0 mmol). La mezcla de color naranja se agitó a t.a. durante 16 h, se vertió sobre HCl 2M (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 25 mL), seguido de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL). Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, EtOAc:hexano 1:25) y **318** se aisló como un aceite incoloro (g, %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.66 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 5.49 – 5.20 (m, 2H), 2.02 – 1.51 (m, 16H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.2, 132.6, 130.6, 128.7, 78.4, 32.5, 23.8. HRMS calculado para $C_{18}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 325.1416, experimental 325.1416.

Preparación de ftalato de diciclohexilo (320).



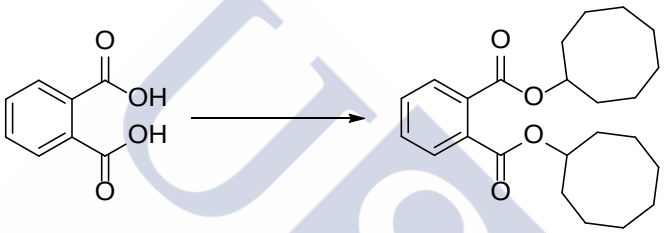
332 **320**

Sobre una disolución de ácido ftálico (1 g, 6.02 mmol), EDCHCl (2.5 g, 13.2 mmol), y cicloheptanol (2.0 mL, 18.06 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL), se añadió DMAP (370 mg, 3.01 mmol) a t.a. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 20 h. Se

enfrió a t.a. se añadió CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con H_2O (20 mL), la fase orgánica se secó, filtró y concentró. El bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2:hexano 2:1) y **320** se aisló como un sólido blanco (1.6 g, %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.68 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 5.17 (tt, J = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.85 – 1.43 (m, 20H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.8, 132.8, 130.6, 128.7, 76.5, 33.6, 28.3, 22.9. HRMS calculado para $C_{22}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 381.2034, experimental 381.2045.

Preparación de ftalato de diciclooctilo (321).

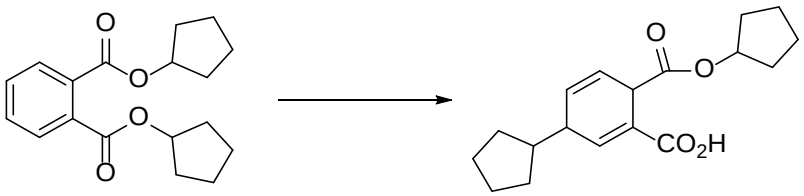


332 **321**

Sobre una disolución de ácido ftálico (1.0 g, 6.02 mmol), EDCHCl (2.5 g, 13.2 mmol), y cicloheptanol (2.3 mL, 18.06 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL), se añadió DMAP (370 mg, 3.01 mmol) a t.a. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 20 h. Se enfrió a t.a. se añadió CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con H_2O (20 mL), la fase orgánica se secó, filtró y concentró. El bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2:hexano 2:1) **321** se aisló como un sólido blanco (1.5 g, %).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.67 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 5.18 (tt, J = 8.3, 3.9 Hz, 2H), 2.03 – 1.46 (m, 28H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.8, 132.8, 130.6, 128.7, 76.6, 31.3, 27.1, 25.4, 23.0. HRMS calculado para $C_{24}H_{34}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 409.2347, experimental 409.2357.

Preparación de ácido 3-ciclopentil-6-((ciclopentiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (322).

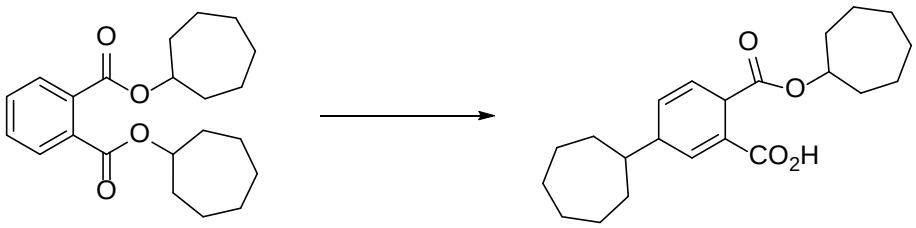


318 **322**

Una suspensión de litio (200 mg, 30 mmol) y naftaleno (600 mg, 4.70 mmol) en THF (8 mL) se sonicó durante aproximadamente 60 min. La mezcla violeta resultante se enfrió a –78 ºC, se añadió ftalato de diciclopentilo (450 mg, 1.50 mmol) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. Se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL enfriado a –78 ºC y se lavó con THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h mientras se dejó subir la temperatura hasta t.a. y luego se agitó durante 6 h más. Se añadió HOAc desoxigenado (300 μL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc:hexano 1:4) y **322** se aisló como un sólido blanco (175 mg, 40%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.83 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.95 (hept, J = 8.0 Hz, 1H), 1.65 (m, 12H), 1.29 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz $CDCl_3$) δ: 171.3, 171.3, 171.1, 144.0, 143.9, 128.9, 128.7, 126.1, 126.0, 122.6, 122.5, 77.9, 77.9, 45.1, 44.5, 43.2, 42.8, 41.7, 41.2, 32.5, 29.8, 29.8, 29.7, 25.5, 25.3, 23.7, 23.7, 23.6. HRMS calculado para $C_{18}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 327.1572, experimental 327.1569.

Preparación de ácido 3-cicloheptil-6-((cicloheptiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (323).

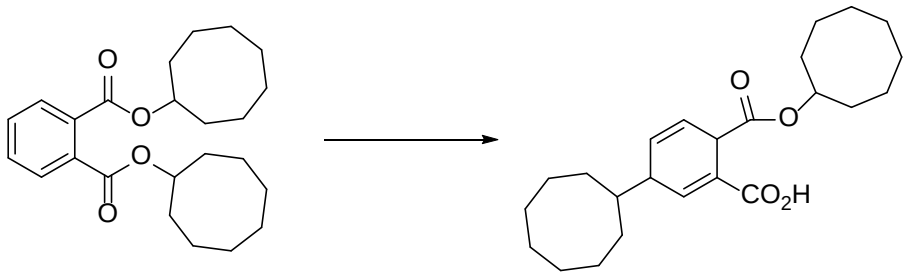


320 **323**

Una suspensión de litio (150 mg, 20 mmol) y naftaleno (450 mg, 3.60 mmol) en THF (8 mL) se sonicó durante aproximadamente 60 min. La mezcla violeta resultante se enfrió a –78 ºC, se añadió ftalato de dicicloheptano (400 mg, 1.12 mmol) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. Se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL enfriado a –78 ºC y se lavó con THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h mientras se dejó subir la temperatura hasta t.a. y luego se agitó durante 6 h más. Se añadió HOAc desoxigenado (400 μL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2:MeOH 98:2) y **323** se aisló como un sólido blanco (170 mg, 43%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.91 – 5.82 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.93 (tt, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 1.93 – 1.20 (m, 24H). 13C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.0, 170.6, 143.5, 128.2, 126.7, 123.4, 75.7, 44.4, 43.8, 43.3, 33.6, 33.5, 31.9, 31.9, 28.3, 28.3, 28.1, 28.0, 27.2, 27.1, 22.8, 22.7. HRMS calculado para $C_{22}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 383.2198, experimental 383.2200.

Preparación de ácido 3-ciclooctil-6-((ciclooctiloxi)carbonil)ciclohexa-1,4-dieno-1-carboxílico (324).

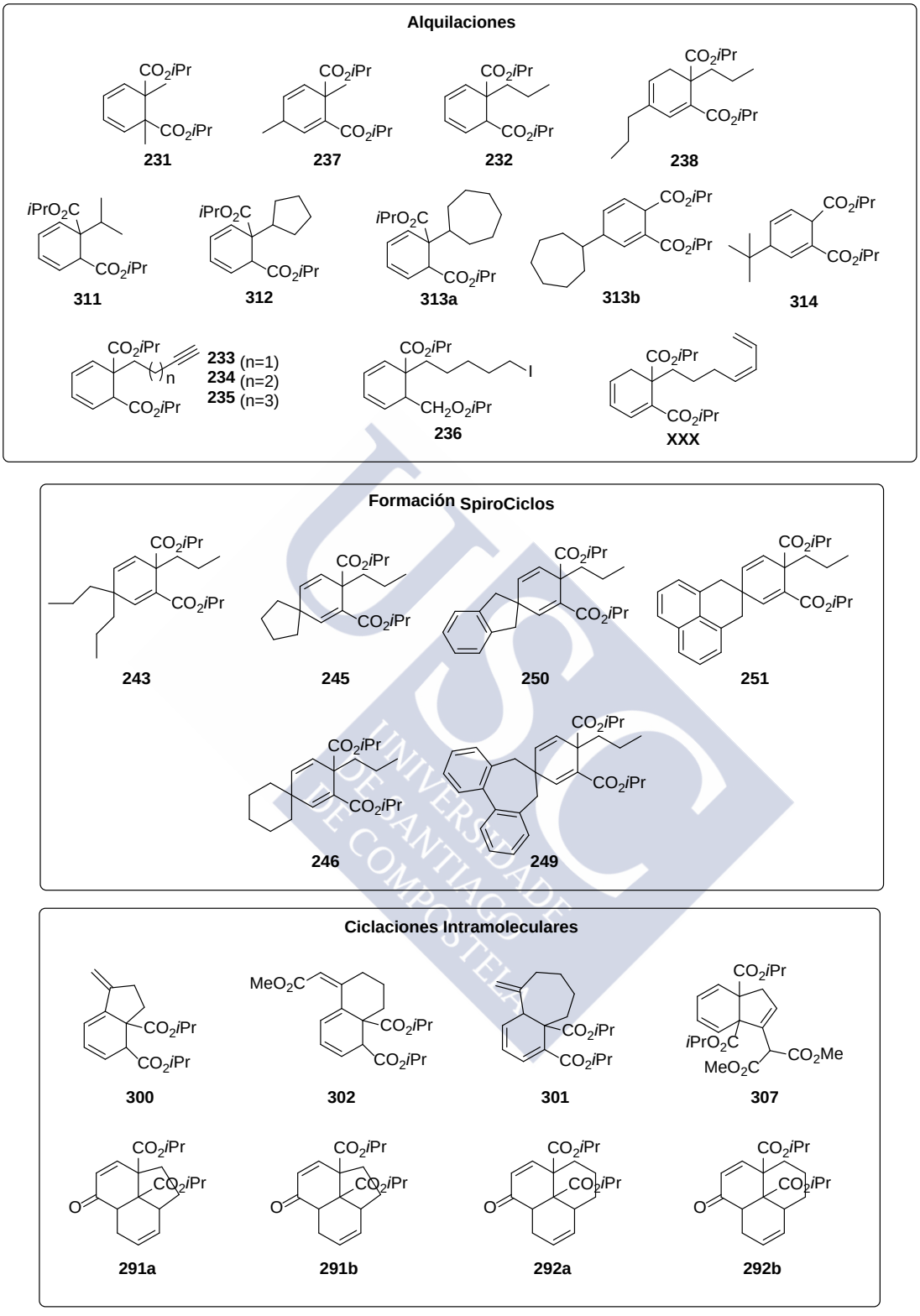


321 **324**

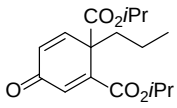
Una suspensión de litio (150 mg, 20 mmol) naftaleno (425 mg, 3.31 mmol) en THF (8 mL) se sonicó durante aproximadamente 60 min, se observó la aparición de color violeta. La mezcla resultante se enfrió a –78 ºC, se añadió ftalato de diciclooctano (400 mg, 1.03 mmol) y se agitó durante 18 h a esa temperatura. Se transfirió vía cánula a un balón de 25 mL enfriado a –78 ºC y se lavó con THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h mientras se dejó subir la temperatura hasta t.a. y luego se agitó durante 6 h más. Se añadió ácido acético desoxigenado (400 µL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2:MeOH 98:2) y **324** se aisló como un sólido blanco (160 mg, 40%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.13 (s, 1H), 5.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.93 – 1.16 (m, 28H).

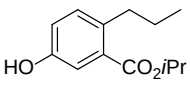
Resumen.


Alquilaciones
231
237
232
238
311
312
313a
313b
314
233 (n=1)
234 (n=2)
235 (n=3)
236
XXX
Formación SpiroCiclos
243
245
250
251
246
249
Ciclaciones Intramoleculares
300
302
301
307
291a
291b
292a
292b

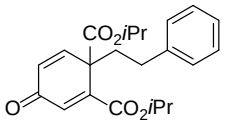
Oxidaciones



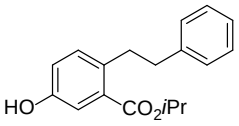
254



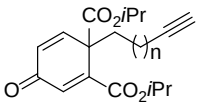
255



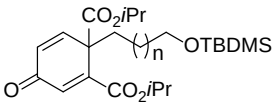
265



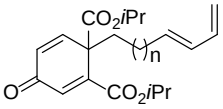
266



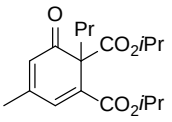
267 (n=1)
268 (n=2)
269 (n=3)



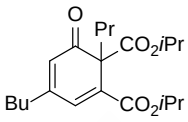
279 (n=1)
280 (n=2)



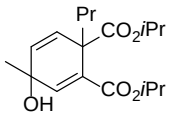
276 (n=1)
277 (n=2)
278 (n=3)



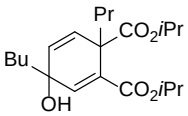
287



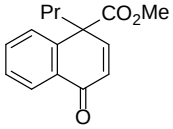
288



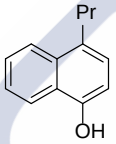
285



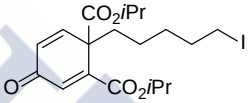
286



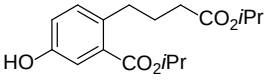
258



257



284



281

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Se ha desarrollado un procedimiento sintético que permite la preparación de compuestos dibenzobicíclicos [n.2.2] a partir del 9,10-antraceno diéster **83** mediante un proceso de desaromatización-alquilación mediado por metales alcalinos.

2. Se han preparado carbociclos de tamaño medio y grande (n = 2-20) con rendimientos de moderados a excelentes, sin necesidad de recurrir a condiciones de alta dilución. Se ha observado que la facilidad de ciclación transcurre a través de un mínimo cuando se intenta formar el ciclo de nueve miembros y se ha demostrado la importancia de los factores entrópicos para facilitar la ciclación por medio de la incorporación de restricciones en la rotación de la cadena de los electrófilos

3. Se ha comprobado que la conformación del enolato intermedio es clave para explicar la facilidad de ciclación del sistema. Para ello se ha estudiado la estereoselectividad de los procesos de mono-y dialquilación del antraceno diéster **83** y se ha estudiado mediante RMN-^{1}H la formación del enolato del derivado monoalquilado **113**.

4. Se ha estudiado el proceso de desaromatización-alquilación del ftalato de diisopropilo (**179**) mediado por sodio metal. Se han encontrado condiciones experimentales para preparar derivados mono-, di- y trialquilados de manera regioselectiva. Además se ha investigado la regioselectividad del proceso de monoalquilación utilizando electrófilos primarios, secundarios y terciarios.

5. Se ha desarrollado un procedimiento sintético para la preparación regioselectiva de espirociclos a partir de ftalato de diisopropilo.

6. Se han desarrollado nuevos procedimientos para la síntesis de fenoles y de ciclohexadienonas a partir de ftalato de diisopopilo y sodio, que implican un proceso consecutivo de alquilación-oxidación del *bis*-enolato intermedio. Esta metodología se ha extendido con éxito al 1,4-naftaleno diéster **119**.

7. Se ha investigado la reactividad de las ciclohexadienonas sintetizadas previamente y se han desarrollado procedimientos que nos permiten obtener sistemas tricíclicos de manera regioselectiva y con buenos buenos rendimientos.

8. Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para la síntesis de sistemas bicíclicos fusionados en posiciones 2,3 a partir de ftalato de diisopropilo.

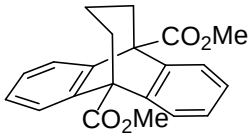
9. Se ha investigado el proceso de migración selectiva del grupo R de uno de los diésteres presentes en el ftalato **179** a la posición 3 del anillo tras un proceso de desaromatización-alquilación.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

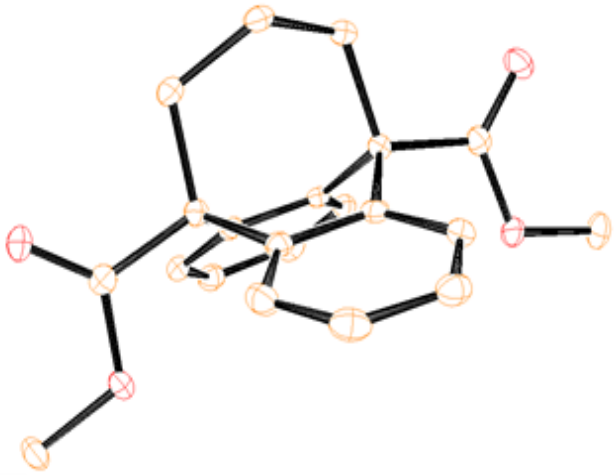
ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9,10-dihidro-9,10-propanoantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (84)



84



84

Crystal Data

$C_{21}H_{20}O_4$
Mr = 336.37
Orthorhombic, $P2_1$
a = 6.2891 (5) Å
b = 14.5756 (11) Å
c = 17.6822 (12) Å
β = 97.876 (4)º

V = 1605.6 (2) Å^3
Z = 4
Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
μ = 0.10 mm^{-1}
T = 100 K
0.42 × 0.36 × 0.16 mm

Data collection

BRUKER APPEX-II CCD diffractometer
Absorption correction: Multi-scan BRUKER SADABS
T_{min} = 0.927, T_{max} = 0.975
48045 measured reflections

3158 independent reflections

2756 reflections with $I > 2\sigma(I)$

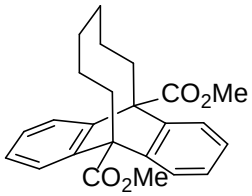
R_{int} = 0.047

Refinement

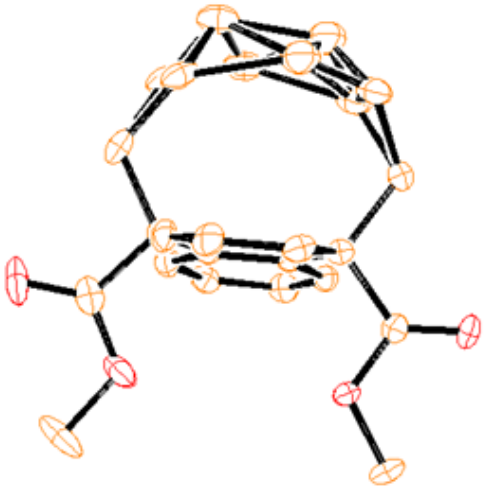
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.037
$wR(F^2)$ = 0.092
S = 1.02
3158 reflections
228 parameters

0 restraints
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.28 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.24 e Å^{-3}

Dibenzobiciclo[6.2.2]dodecano 91



91



91

Crystal Data

$C_{24}H_{26}O_4$
Mr = 378.45
Triclinic, *P*1
a = 8.889 (1) Å
b = 15.1126 (16) Å
c = 16.9007 (19) Å
a = 64.106 (5)º
β = 74.955 (4)º
γ = 86.944 (5)º
V = 1967.7 (4) Å^3
Z = 4
Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
0.36 × 0.27 × 0.11 mm

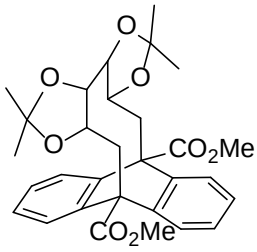
Data collection

BRUKER APPEX-II CCD diffractometer
Absorption correction: Multi-scan BRUKER SADABS
T_{min} = 0.925, T_{max} = 0.980
24369 measured reflections
7890 independent reflections
3985 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.044

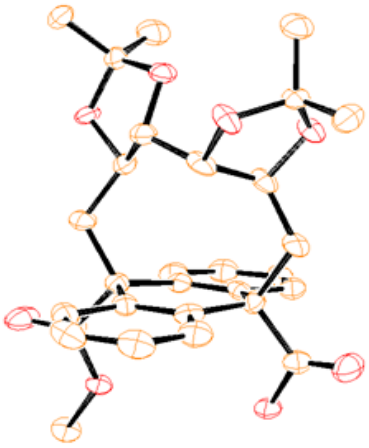
Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.050
$wR(F^2)$ = 0.104
S = 0.84
7890 reflections
535 parameters
1 restraints
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.41 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.29 e Å^{-3}

Síntesis 104.



104



104

Crystal Data

$C_{30}H_{34}O_8$
Mr = 522.57
Triclinic, *P*1
Hall symbol: -P 1
a = 9.0934 (11) Å
b = 13.4515 (13) Å
c = 23.882 (3) Å
a = 790477 (5)º
β = 86.153 (5)º
γ = 73.002 (5)º

V = 2746.3 (5) Å^3
Z = 4
F(000) = 1112
Dx = 1.264 Mg m-^{3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 2185 reflections
θ = 2.3-21.4º
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
Plate, Colourless
0.24 × 0.17 × 0.07 mm

Data collection

Bruker X8 kappa APEXII CCD Diffractometer
Graphite monochromator w and phi scans
Absorption correction: Multi-scan
BRUKER SADABS
T_{min} = 0.855, T_{max} = 0.989
31586 measured reflections

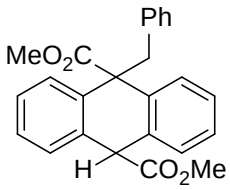
9457 independent reflections
5070 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.105
θ_{max} = 25.0º, θ_{min} = 0.9º
h = -10 – 10
k = -15 – 16
l = 0 -28

Refinement

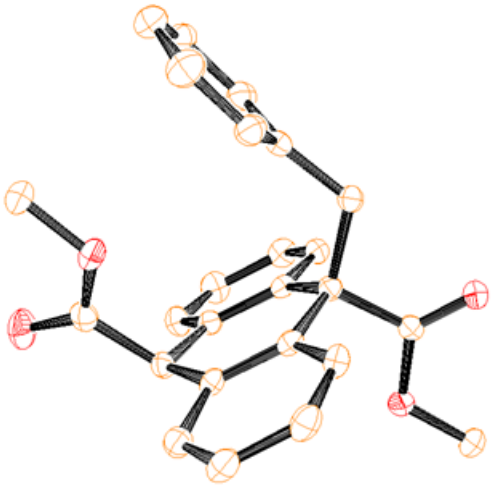
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.099
$wR(F^2)$ = 0.232
S = 1.04
9457 reflections
698 parameters
0 restraints
Primary atom site locayion: Structure-invariant direct methods

Secondary atom site location: Difference Fourier map
Hydrogen site location: Inferred from neighbouring sites
H-atoms parameters constrained
$\Delta_{\rho max}$ = 0.41 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.29 e Å^{-3}

9-bencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (114).



114



114

Crystal Data

$C_{25}H_{22}O_4$
Mr = 386.43
Monoclinic, $P2_1/c$
Hall symbol: -P 2ybc
a = 16.716 (3) Å
b = 14.675 (3) Å
c = 17.027 (3) Å
β = 111.615 (2)º
V = 3883.1 (13) Å^3
Z = 8

F(000) = 1632
D_x = 1.322 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
θ = 2.4-21.9º
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, Colourless
0.18 × 0.18 × 0.1 mm

Data collection

Bruker X8 kappa APEXII CCD
Diffractometer
Graphite monochromator ω and phi scans
Absorption correction: Multi-scan
BRUKER AXS - SADABS
T_{min} = 0.831, T_{max} = 0.990
57716 measured reflections

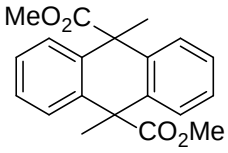
7382 independent reflections
4581 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.090
θ_{max} = 25.7º, θ_{min} = 1.3º
h = -20 – 18
k = 0 – 17
l = 0 -20

Refinement

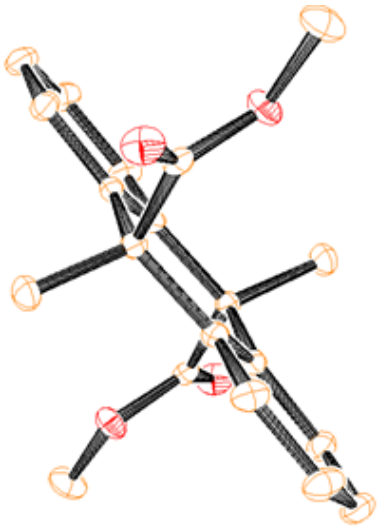
Refinement on F^2
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.052
$wR(F^2)$ = 0.146
S = 1.03
7382 reflections
565 parameters
5 restraints

Primary atom site locayion: Structure-invariant direct methods
Secondary atom site localition: Difference Fourier map
Hydrogen site location: Inferred from neighbouring sites
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.26 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.31 e Å^{-3}

9,10-dihidro-9,10-dimetilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (115).



115



115

Crystal Data

$C_{20}H_{20}O_4$
Mr = 324.36
Triclinic, *P*1
a = 7.8075 (2) Å
b = 8.5765 (2) Å
c = 13.6373 (4) Å
a = 76.778 (1)º
β = 79.794 (2)º
γ = 70.097 (1)º
V = 830.93 (4) Å^3
Z = 2
Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
0.38 × 0.27 × 0.07 mm

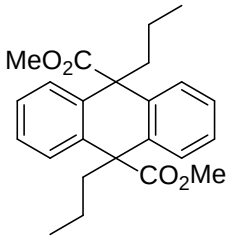
Data collection

BRUKER APPEX-II CCD diffractometer
Absorption correction: Multi-scan BRUKER SADABS
T_{min} = 0.950, T_{max} = 1
32054 measured reflections
4640 independent reflections
3485 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.045

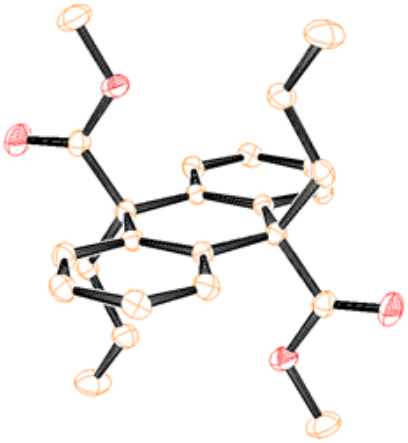
Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.044
$wR(F^2)$ = 0.110
S = 1.05
4640 reflections
221 parameters
0 restraints
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.36 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.27 e Å^{-3}

9,10-*dihidro-9,10-dipropilantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (116).*



116



116

Crystal Data

$C_{24}H_{28}O_4$
Mr = 380.46
Monoclinic, $P2_1/c$
Hall symbol: -P 2ybc
a = 8.7541 (5) Å
b = 14.8903 (9) Å
c = 8.3727 (4) Å
β = 109.708 (3)º
V = 1027.46 (10) Å^3
Z = 2

F(000) = 408
D_x = 1.23 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 3938 reflections
θ = 2.5-27.2º
μ = 0.08 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, Colourless
0.33 × 0.27 × 0.09 mm

Data collection

Bruker X8 kappa APEXII CCD
Diffractometer
Graphite monochromator ω and phi scans
Absorption correction: Multi-scan
BRUKER AXS - SADABS
T_{min} = 0.899, T_{max} = 0.986
24208 measured reflections

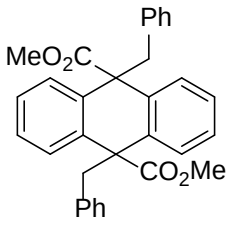
2550 independent reflections
1890 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.052
θ_{max} = 28.3º, θ_{min} = 2.5º
h = -11 – 10
k = 0 – 19
l = 0 -11

Refinement

Refinement on F^2
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.046
$wR(F^2)$ = 0.128
S = 1.13
2550 reflections
129 parameters
0 restraints

Primary atom site locayion: Structure-invariant direct methods
Secondary atom site localition: Difference Fourier map
Hydrogen site location: Inferred from neighbouring sites
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.36 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.23 e Å^{-3}

9,10-dibencil-9,10-dihidroantraceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (117).



117



117

Crystal Data

$C_{32}H_{28}O_4$
Mr = 476.54
Monoclinic, $P2_1/c$
Hall symbol: -P 2ybc
a = 9.8186 (7) Å
b = 14.6173 (7) Å
c = 17.1072 (11) Å
β = 99.379 (2)º
V = 2422.4 (3) Å^3
Z = 4

F(000) = 1008
D_x = 1.307 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 1967 reflections
θ = 2.4-26.0º
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, Colourless
0.54 × 0.33 × 0.12 mm

Data collection

Bruker X8 kappa APEXII CCD Diffractometer
Graphite monochromator ω and phi scans
Absorption correction: Multi-scan
BRUKER AXS - SADABS
T_{min} = 0.872, T_{max} = 0.983
13327 measured reflections

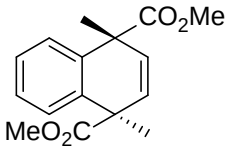
4550 independent reflections
2981 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.043
θ_{max} = 25.7º, θ_{min} = 1.8º
h = -11 – 11
k = 0 – 17
l = 0 -20

Refinement

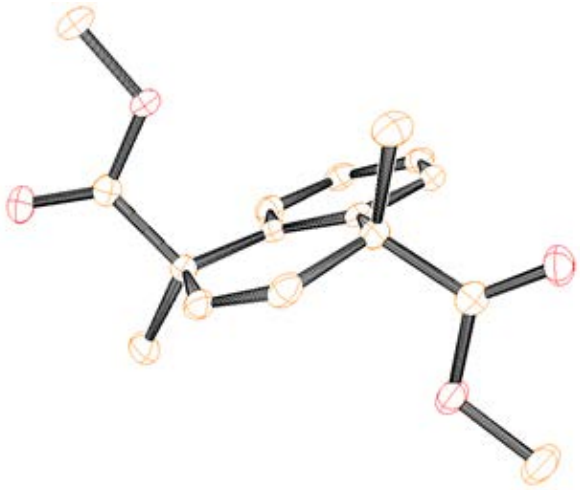
Refinement on F^2
Keast-squares matrix: Full
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.050
$wR(F^2)$ = 0.123
S = 1.04
4550 reflections
327 parameters
0 restraints

Primary atom site locayion: Structure-invariant direct methods
Secondary atom site localition: Difference Fourier map
Hydrogen site location: Inferred from neighbouring sites
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.22 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.27 e Å^{-3}

1,4-dihidro-1,4-dimetilnaftaleno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (120).



120



120

Crystal Data

$C_{16}H_{18}O_4$
Mr = 274.3
Monoclinic, $C2/c$
a = 13.2165 (9) Å
b = 11.0383 (8) Å
c = 19.3944 (13) Å
β = 99.147 (4)º
V = 2793.4 (3) Å^3
Z = 8
Mo $K\alpha$ radiation, λ = 0.7107 Å
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
0.18 × 0.15 × 0.09 mm

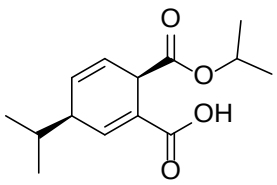
Data collection

BRUKER APPEX-II CCD diffractometer
Absorption correction: Multi-scan BRUKER SADABS
T_{min} = 0.948, T_{max} = 1
28456 measured reflections
2869 independent reflections
2220 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.053

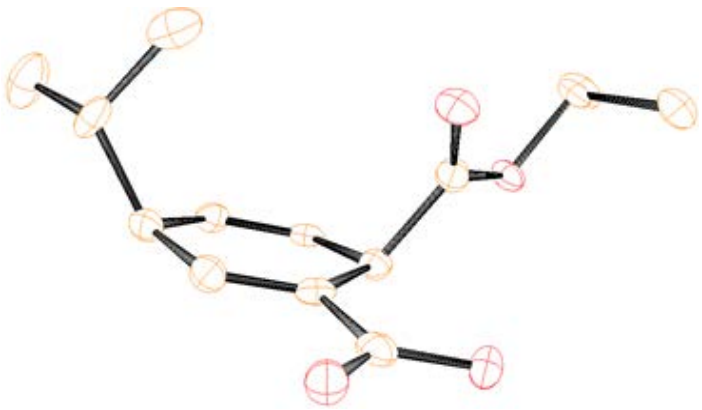
Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.038
$wR(F^2)$ = 0.094
S = 1.04
2869 reflections
185 parameters
0 restraints
H-atoms parameters constrained
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.25 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.20 e Å^{-3}

Síntesis 315.



315



315

Crystal Data

$C_{14}H_{20}O_4$
Mr = 252.3
Triclinic, *P*1
a = 6.2850 (7) Å
b = 8.3438 (8) Å
c = 13.4015 (14) Å
β = 102.736 (7)º
γ = 93.961 (8)º
V = 682.09 (12) Å^3

Z = 2
F(000) = 272
D_x = 1.228 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 1575 reflections
θ = 2.8-24.9º
μ = 0.09 mm^{-1}
T = 100 K
Needle, Colourless
0.4 × 0.08 × 0.04 mm

Data collection

BRUKER APPEX-II CCD diffractometer
Radiation source: sealed x-ray tube
Graphite monochromator φ or ω oscillation scans
Absorption correction: Multi-scan
TWINABS-2012/1 – Bruker AXS scaling for twinned crystals
T_{min} = 0.737, T_{max} = 0.992

11003 measured reflections
11003 independent reflections
6694 reflections with $I > 2\sigma(I)$
R_{int} = 0.09
θ_{max} = 26.4º, θ_{min} = 1.6º
h = -7 – 7
k = -10 – 10
l = -16 – 16

Refinement

Refinement on F^2
Least-squares matrix: Full
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.066
$wR(F^2)$ = 0.145
S = 1.00
11003 reflections
171 parameters

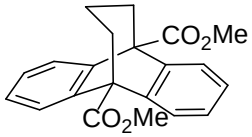
0 restraints
0 constraints
Primary atom site locayion: dual
Secondary atom site localition: Difference Fourier map
Hydrogen site location: mixed
H-atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\rho max}$ = 0.32 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{min}$ = −0.32 e Å^{-3}

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

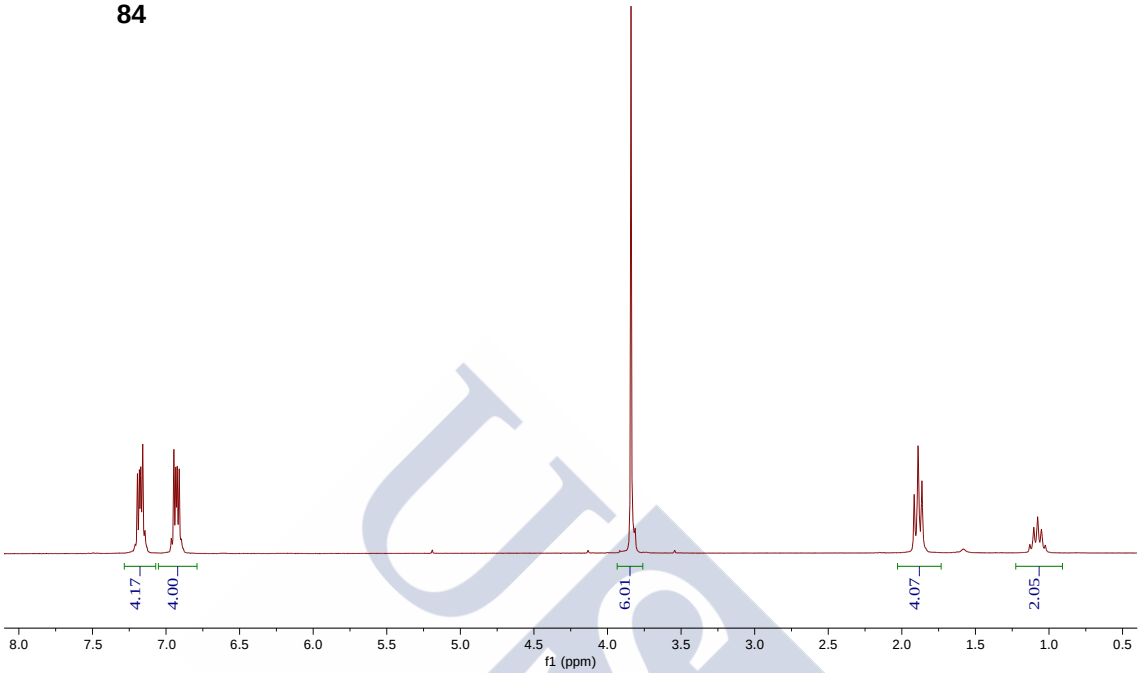


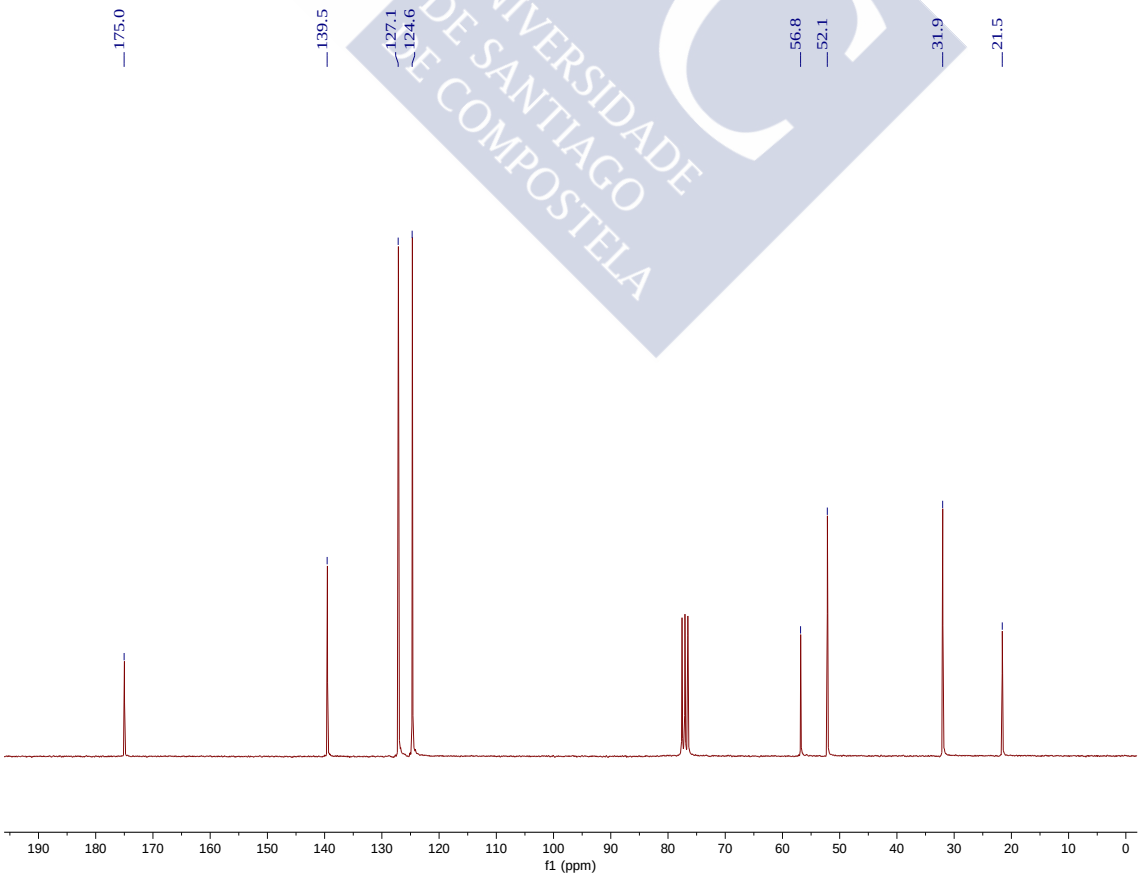
ESPECTROS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

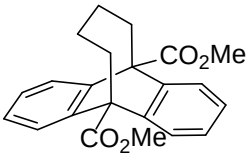


84

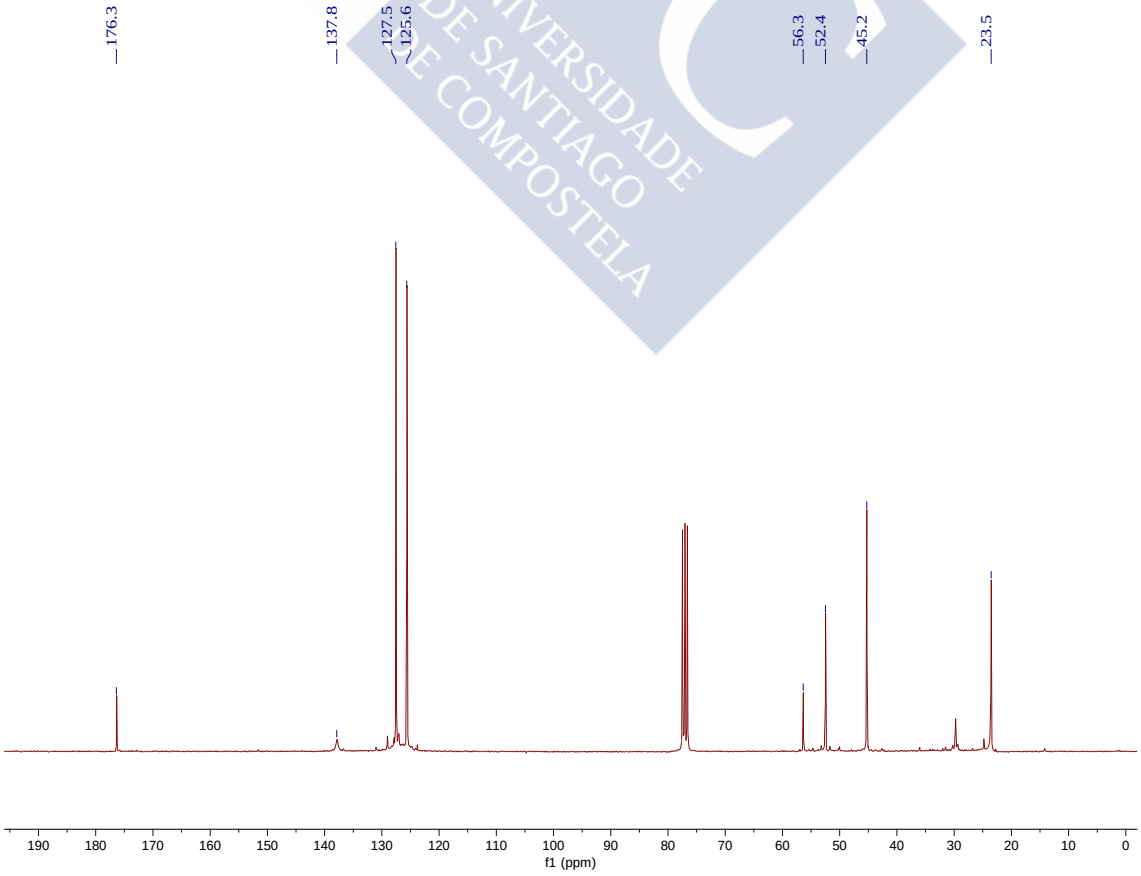




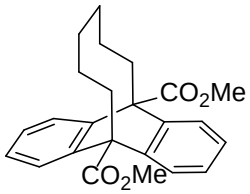
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



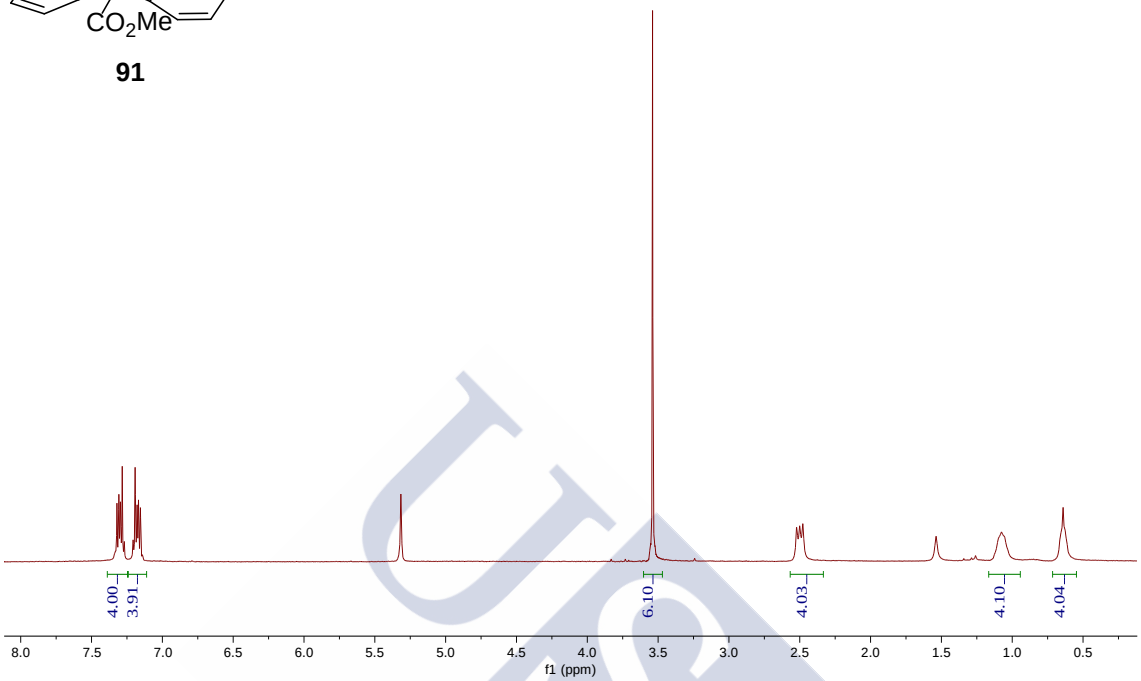
86

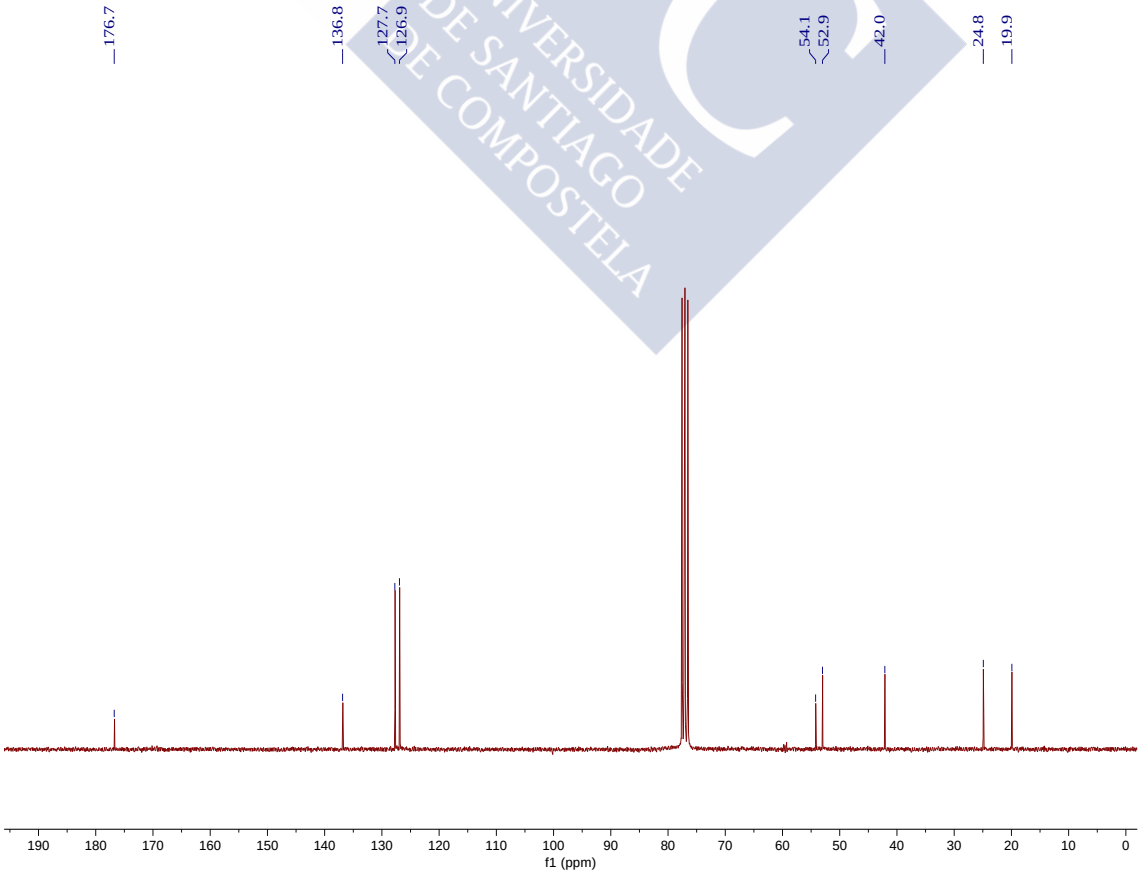


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

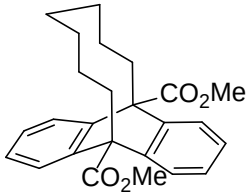


91

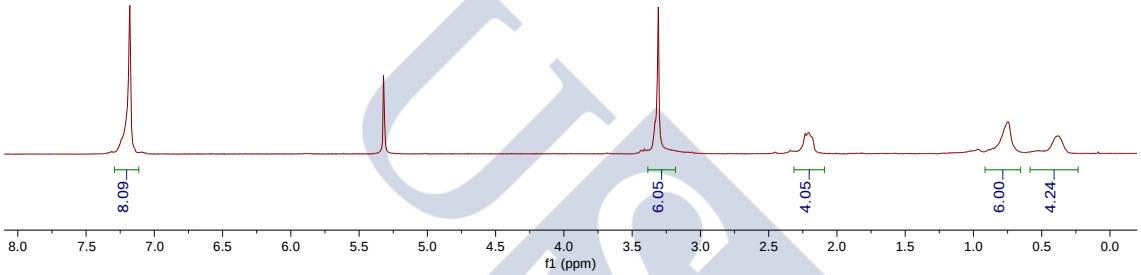


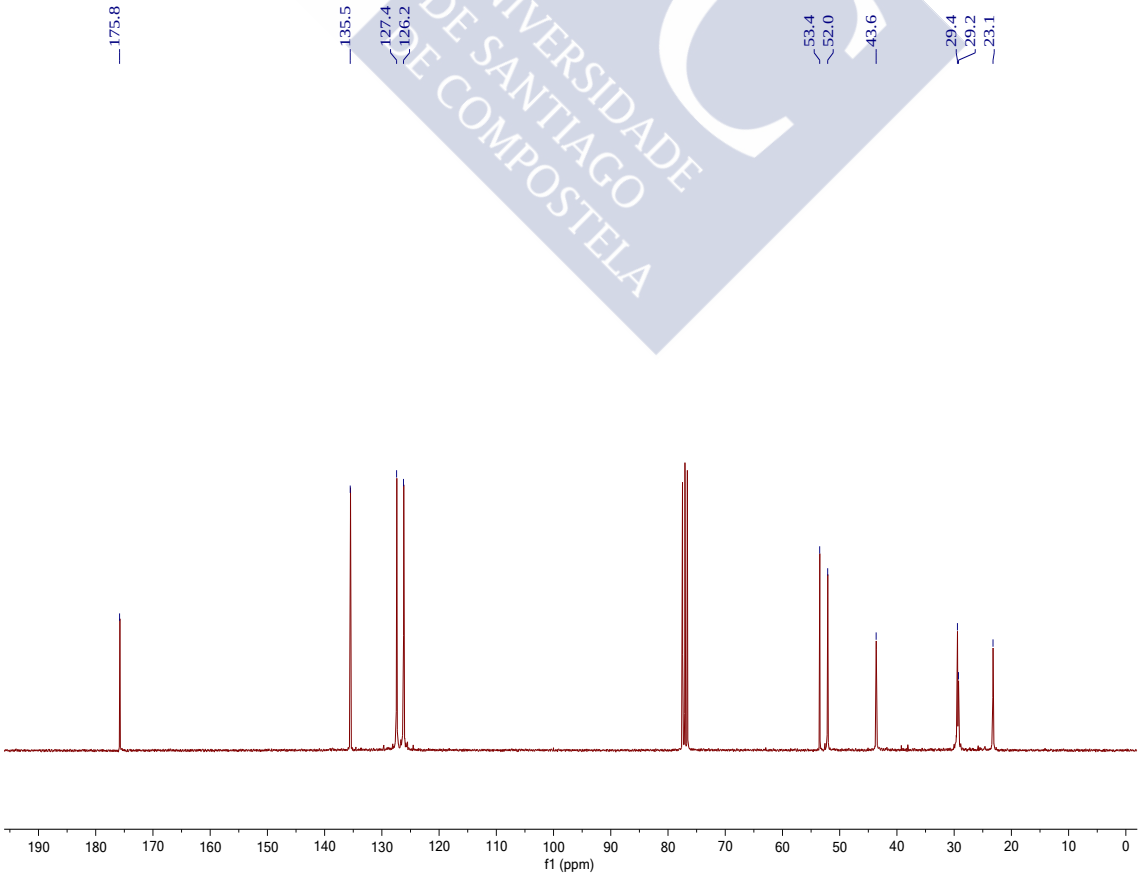


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

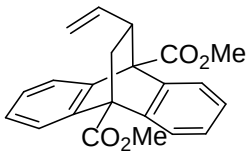


92

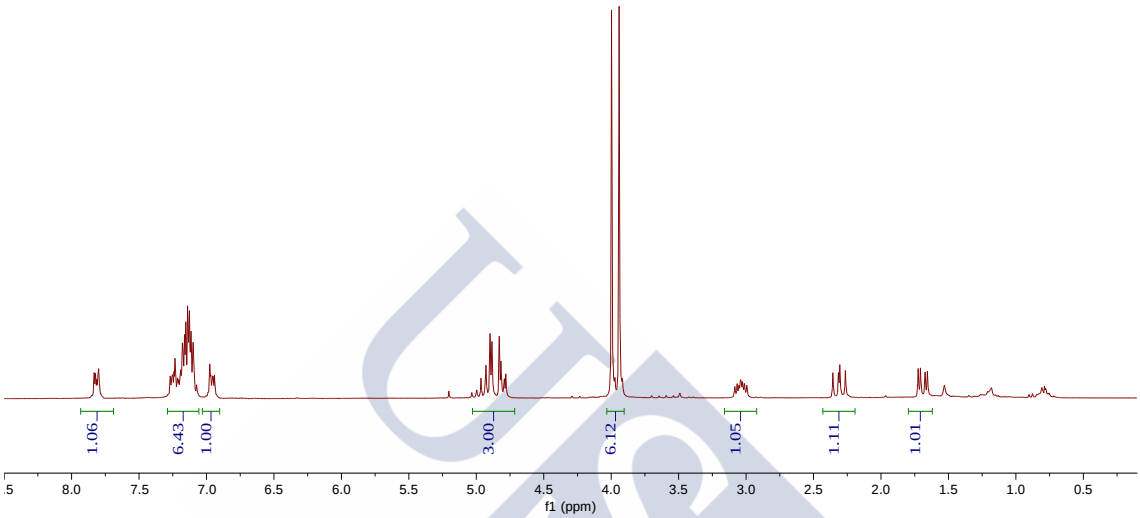


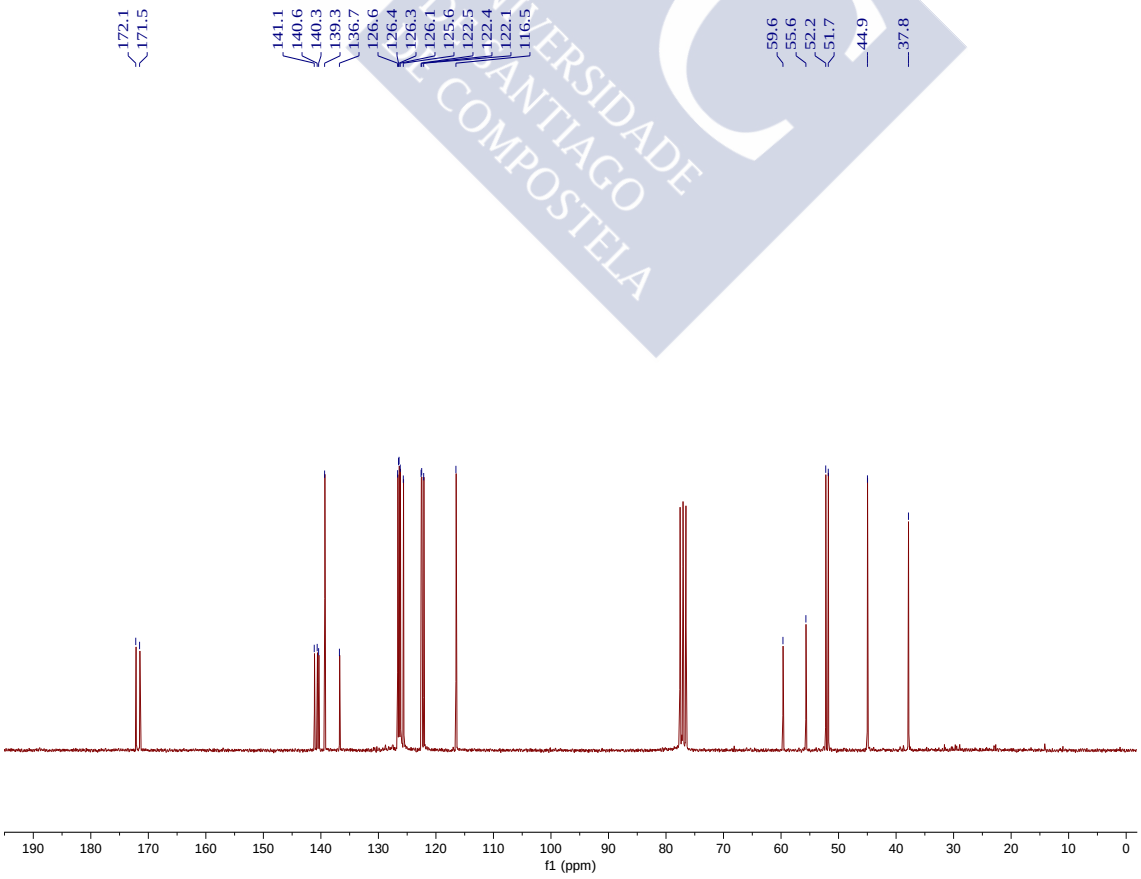


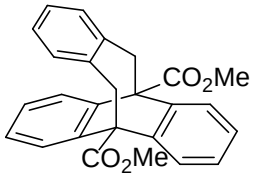
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2Me
CO2Me

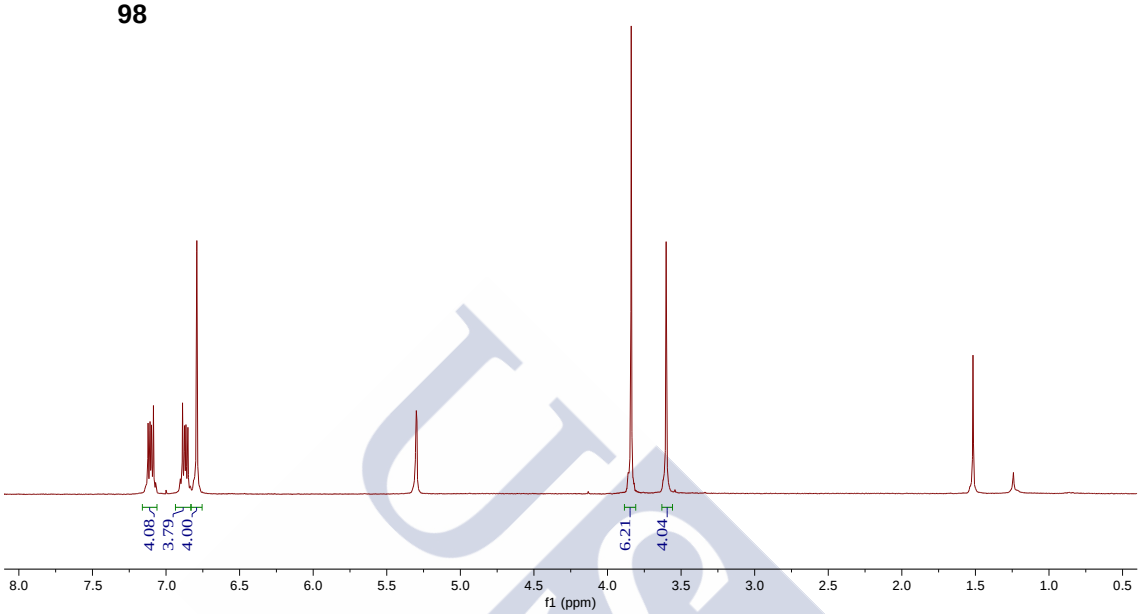
95

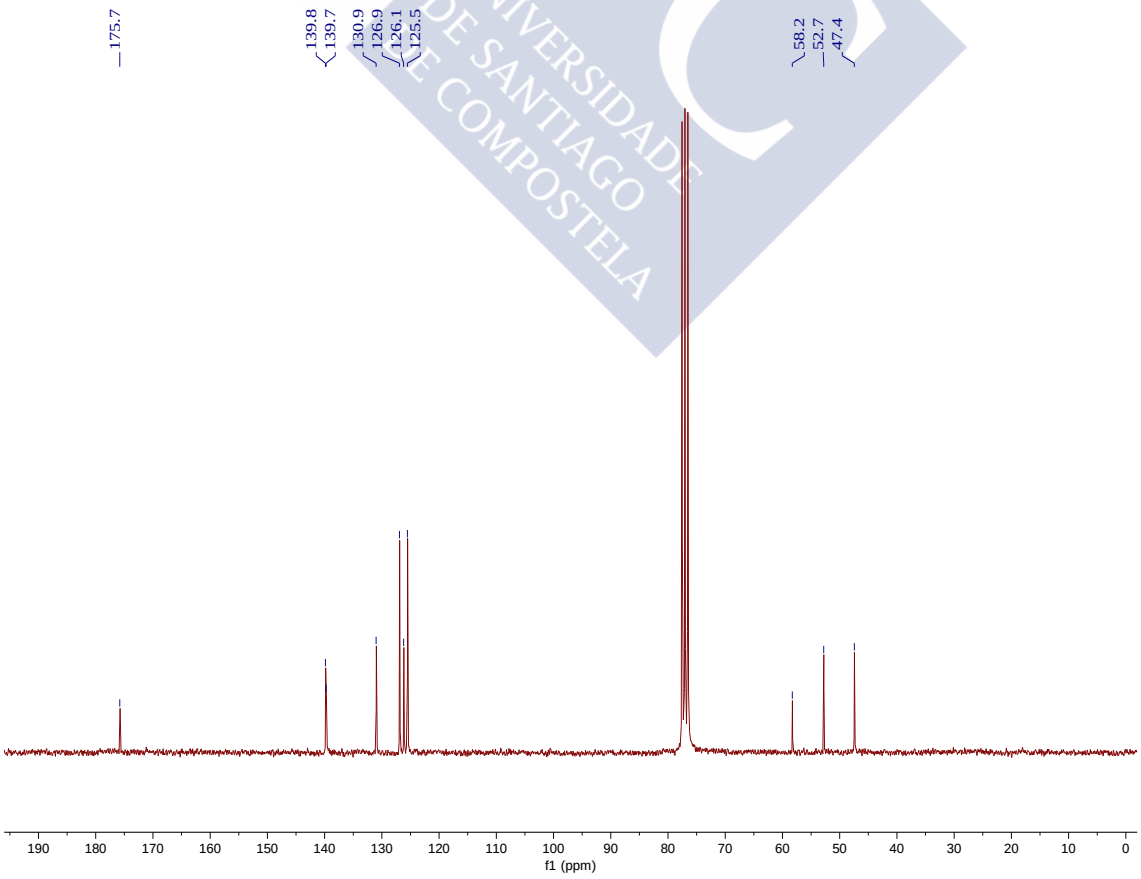

1.06
6.43
1.00
3.00
6.12
1.05
1.11
1.01
f1 (ppm)


172.1
171.5
141.1
140.6
140.3
139.3
136.7
126.6
126.4
126.3
126.1
125.6
122.5
122.4
122.1
116.5
59.6
55.6
52.2
51.7
44.9
37.8
f1 (ppm)

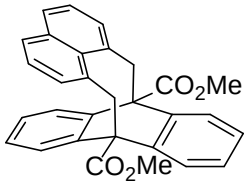


98



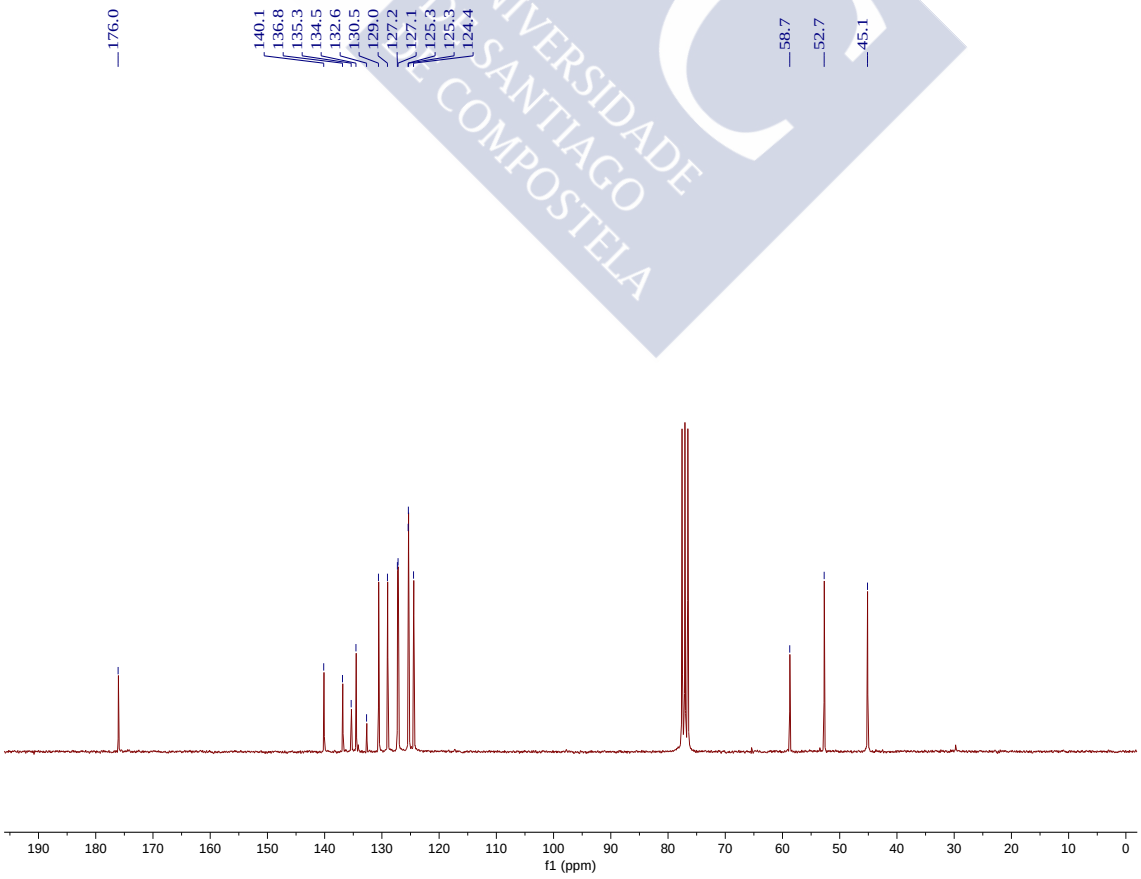


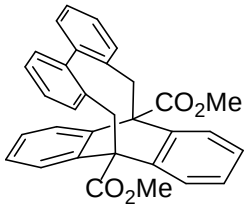
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2Me
CO2Me

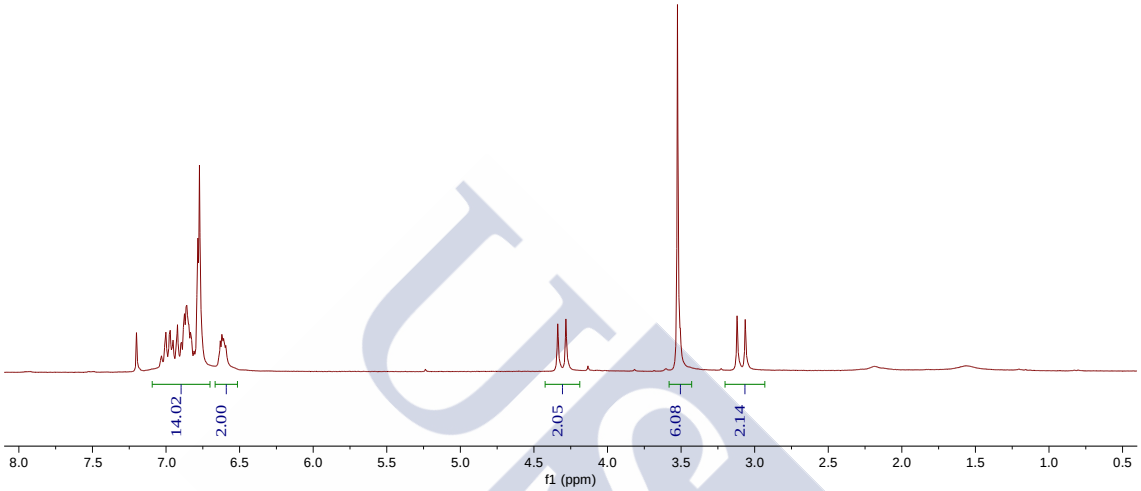
99

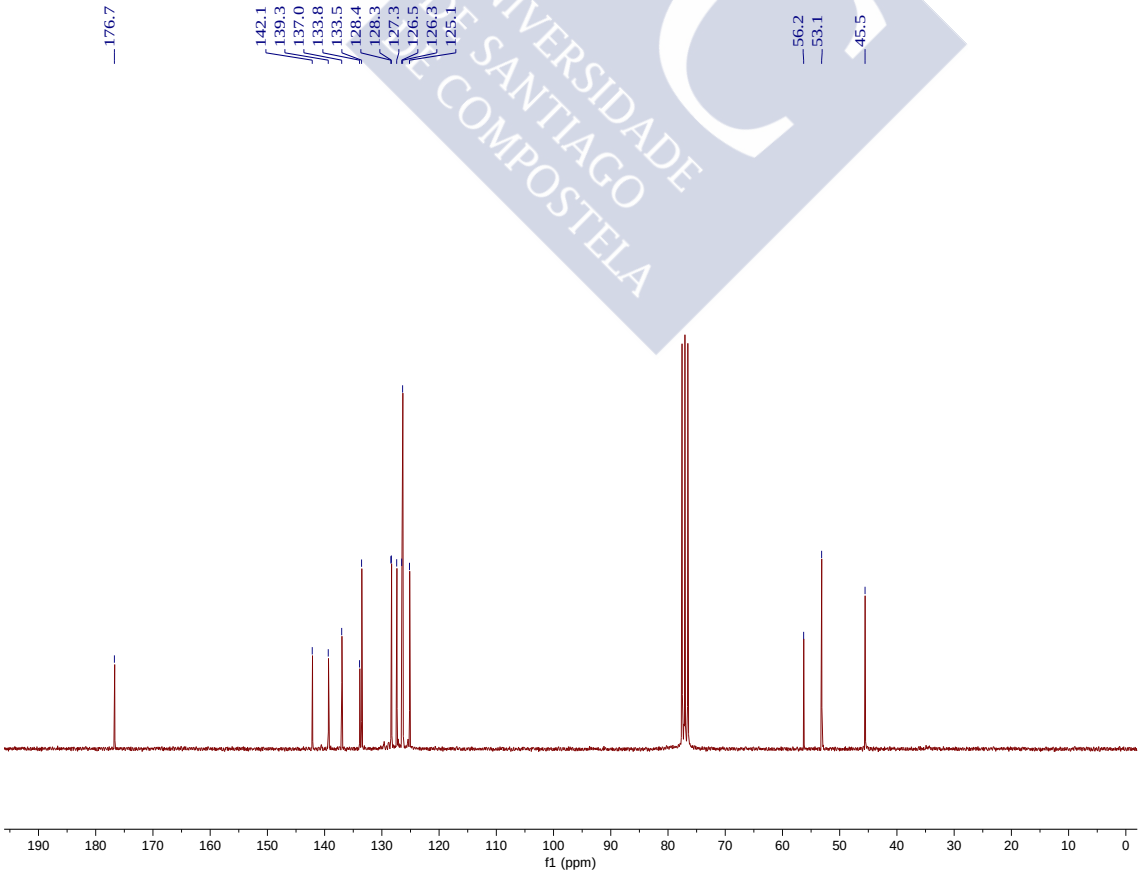
6.20
4.00
2.00
2.07
2.10
8.24
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)

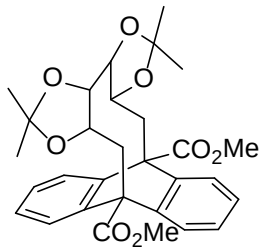

176.0
140.1
136.8
135.3
134.5
132.6
130.5
129.0
127.2
127.1
125.3
125.3
124.4
58.7
52.7
45.1
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)


CO2Me
CO2Me

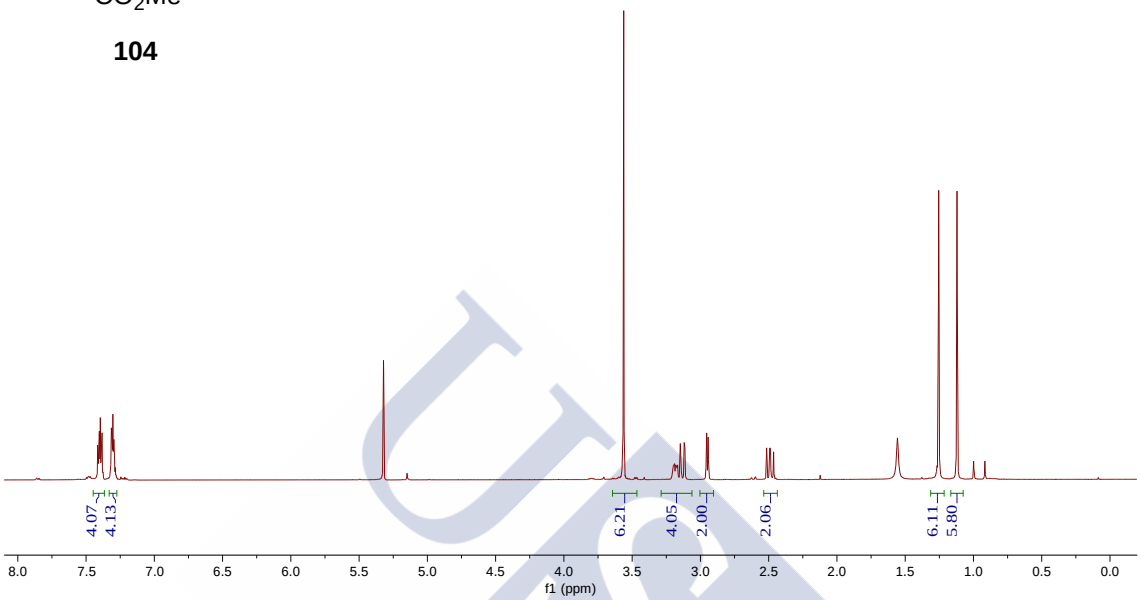
100

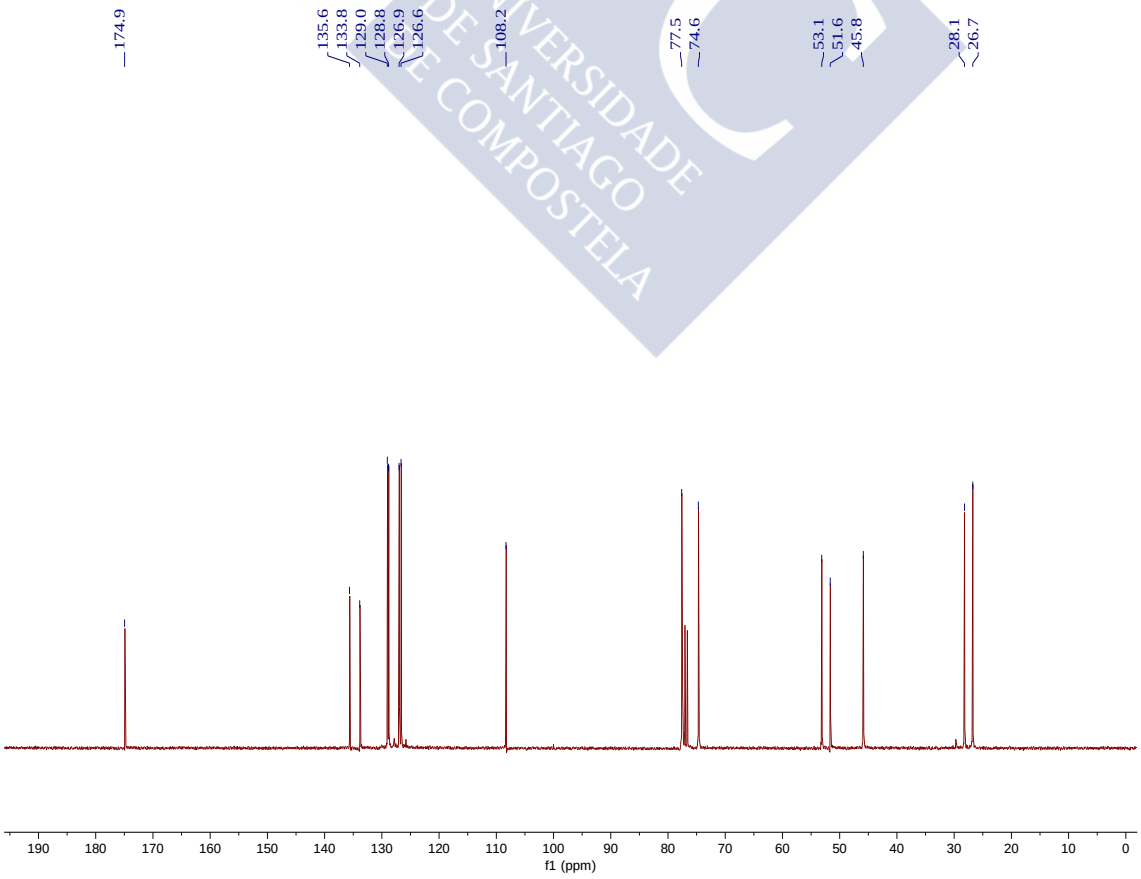

14.02
2.00
2.05
6.08
2.14
f1 (ppm)


176.7
142.1
139.3
137.0
133.8
133.5
128.4
128.3
127.3
126.5
126.3
125.1
56.2
53.1
45.5
f1 (ppm)

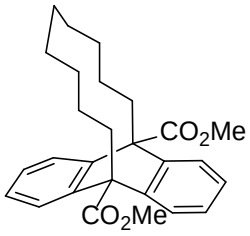


104

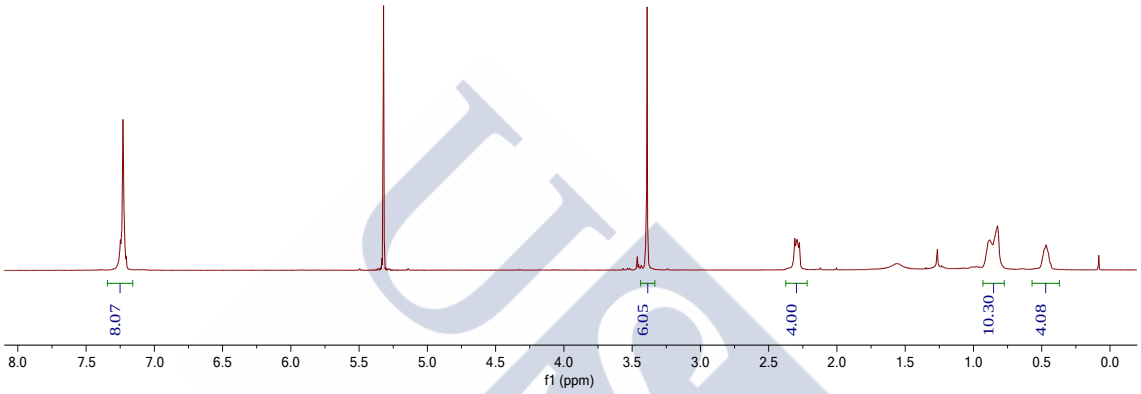


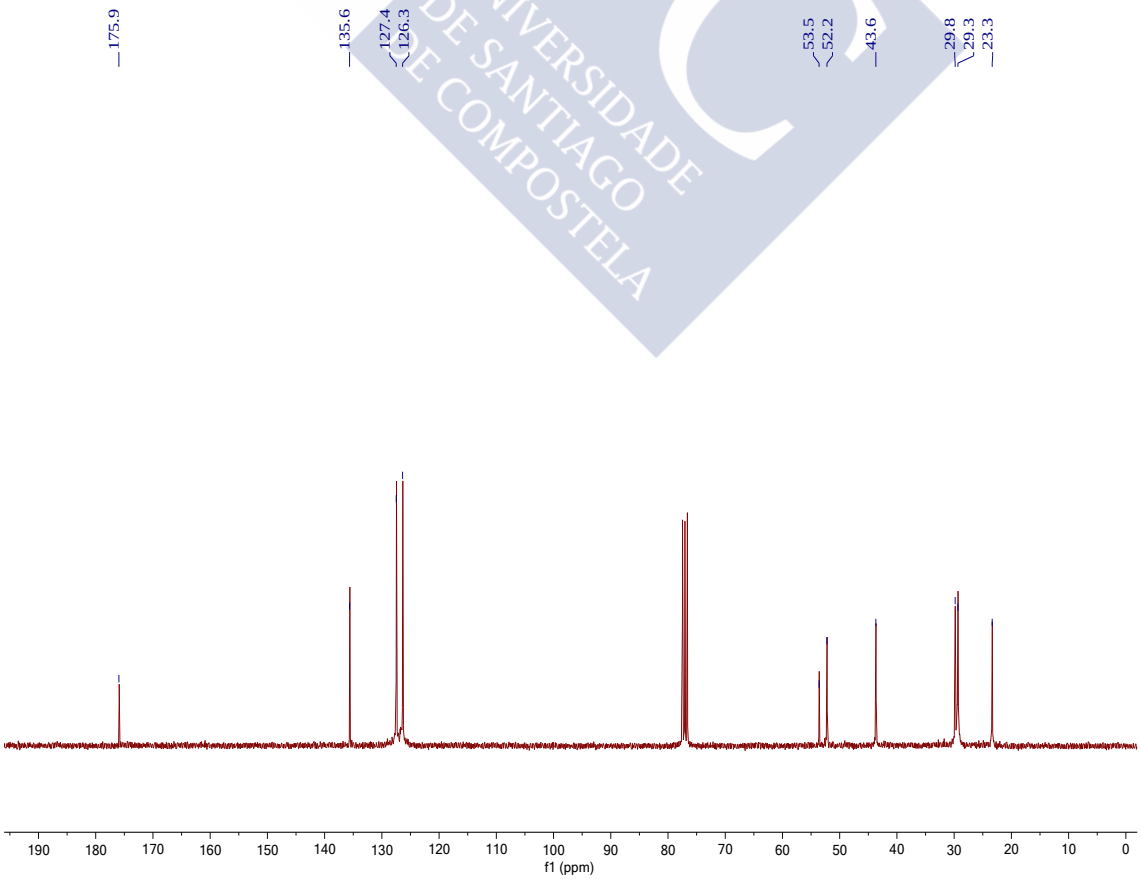


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

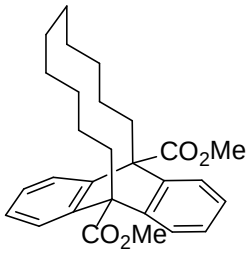


105

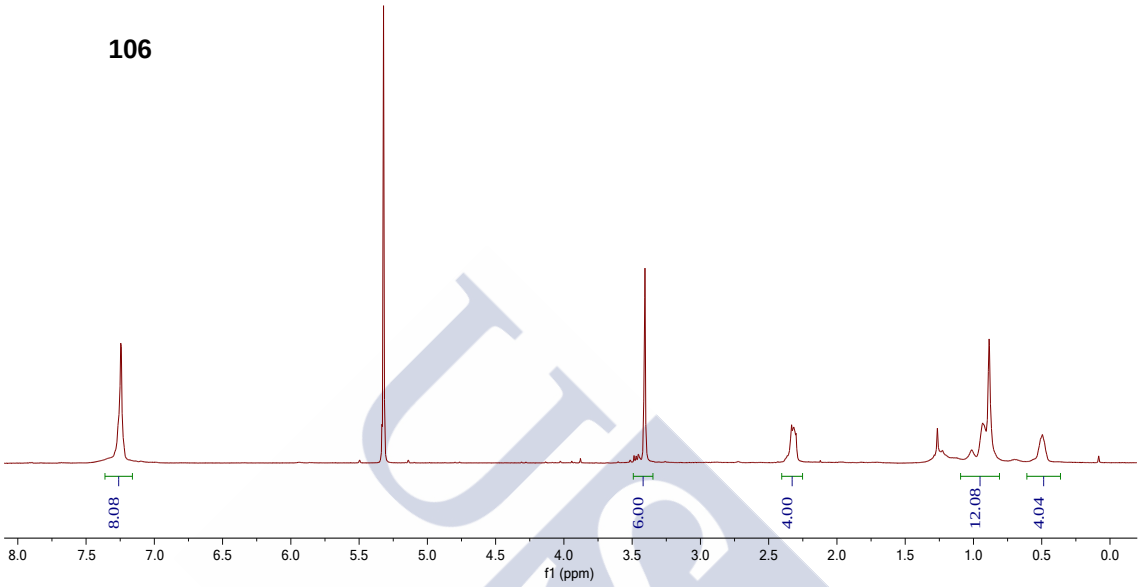


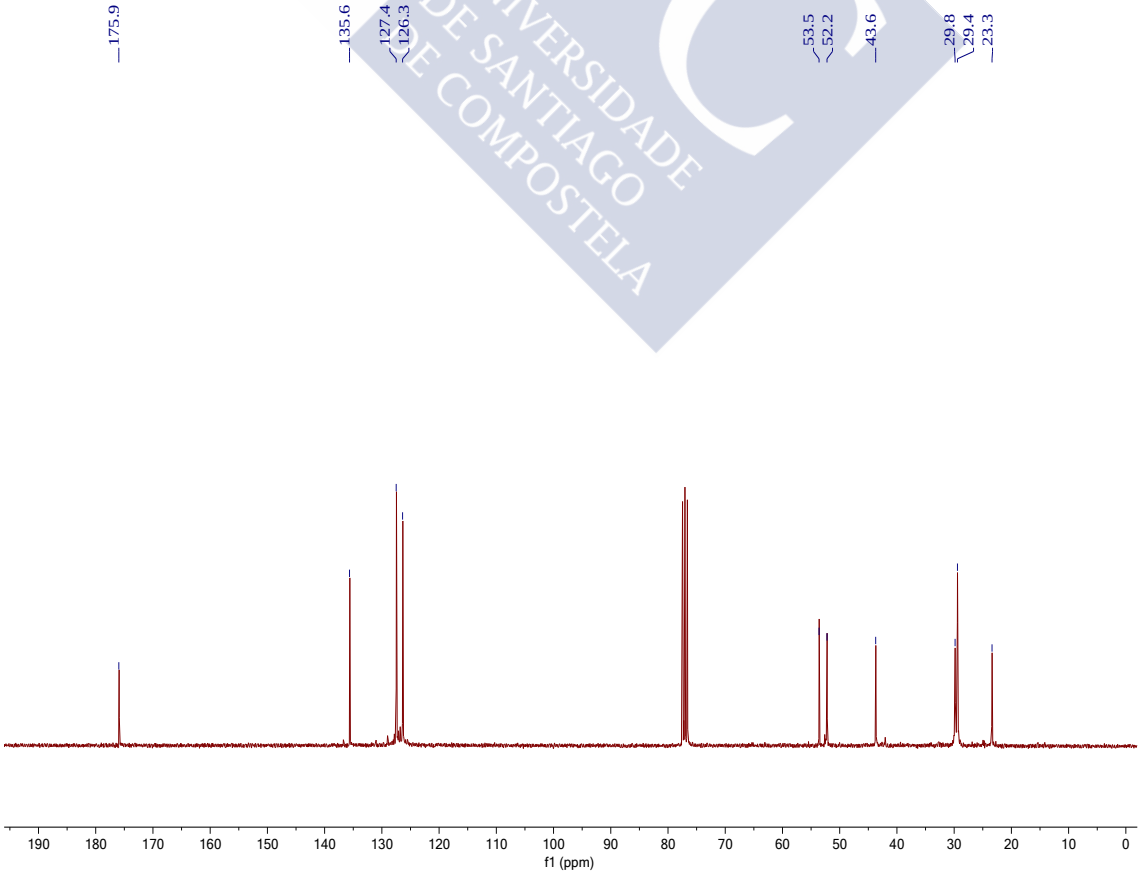


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

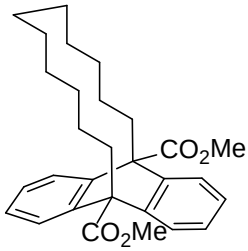


106

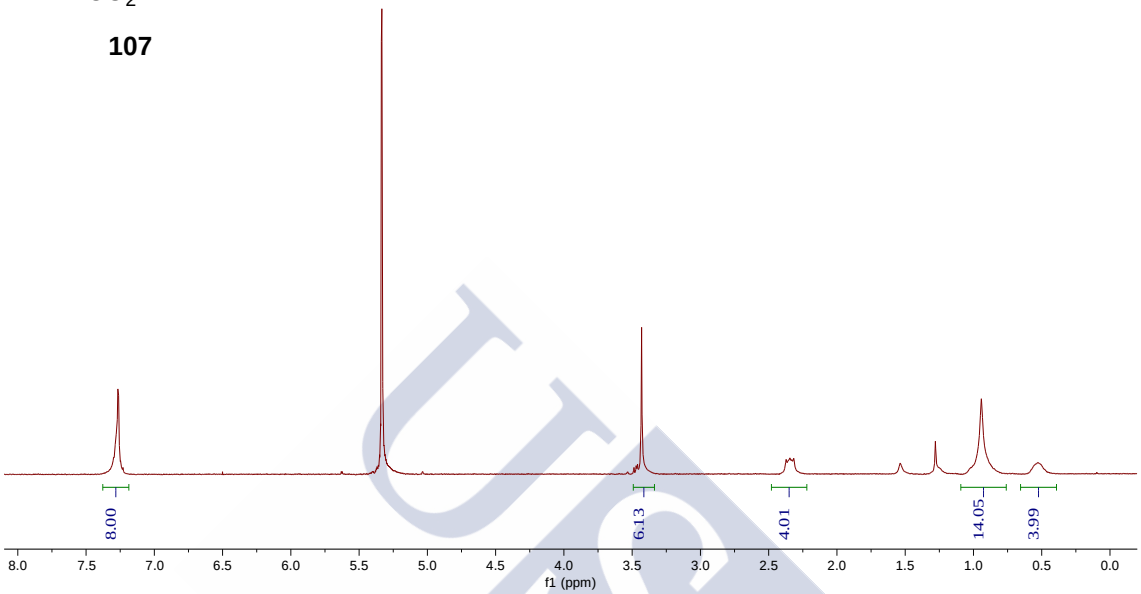


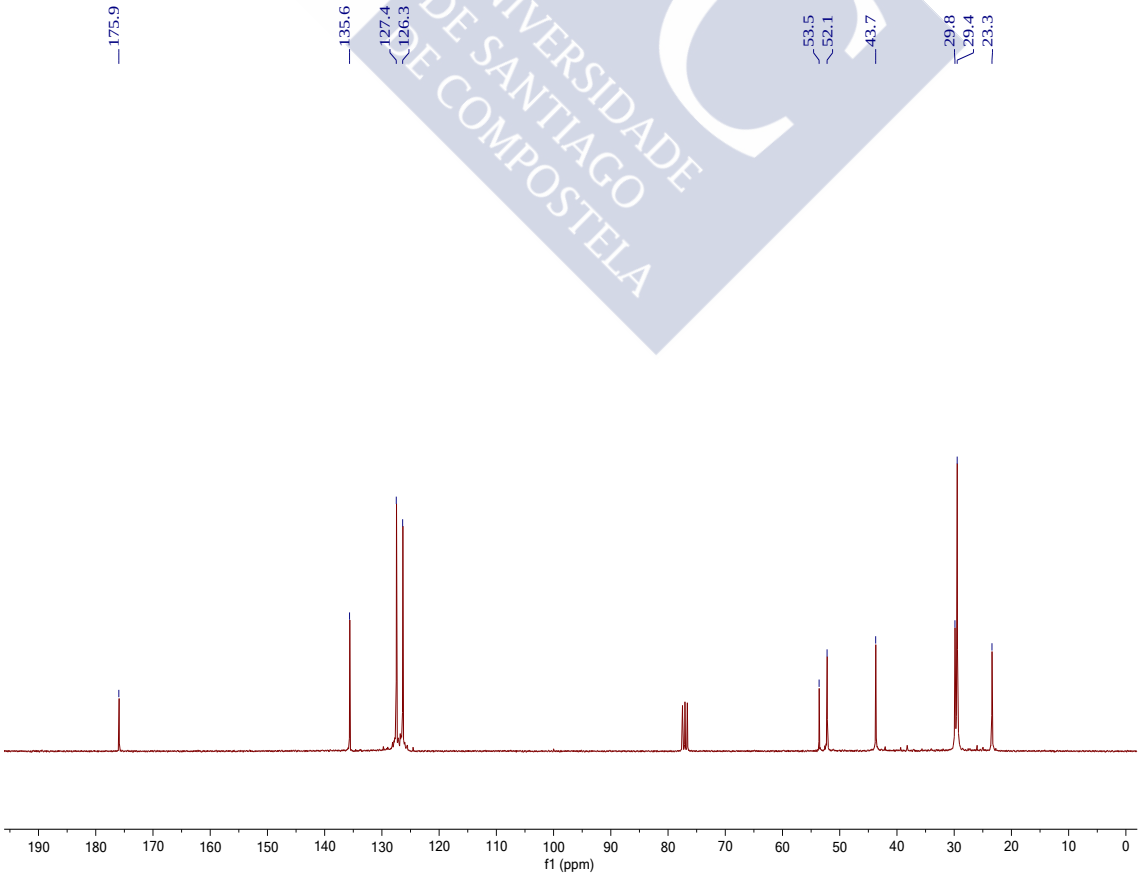


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

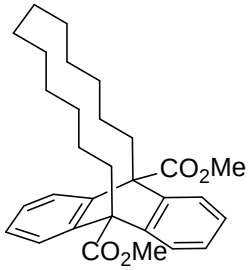


107

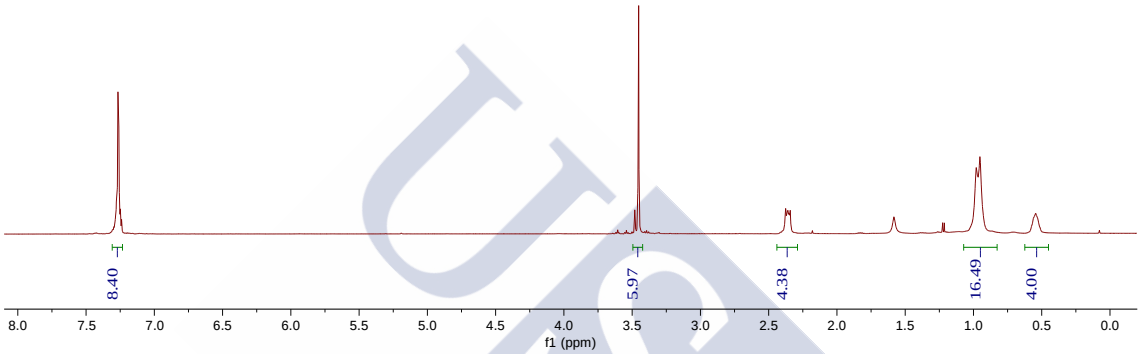


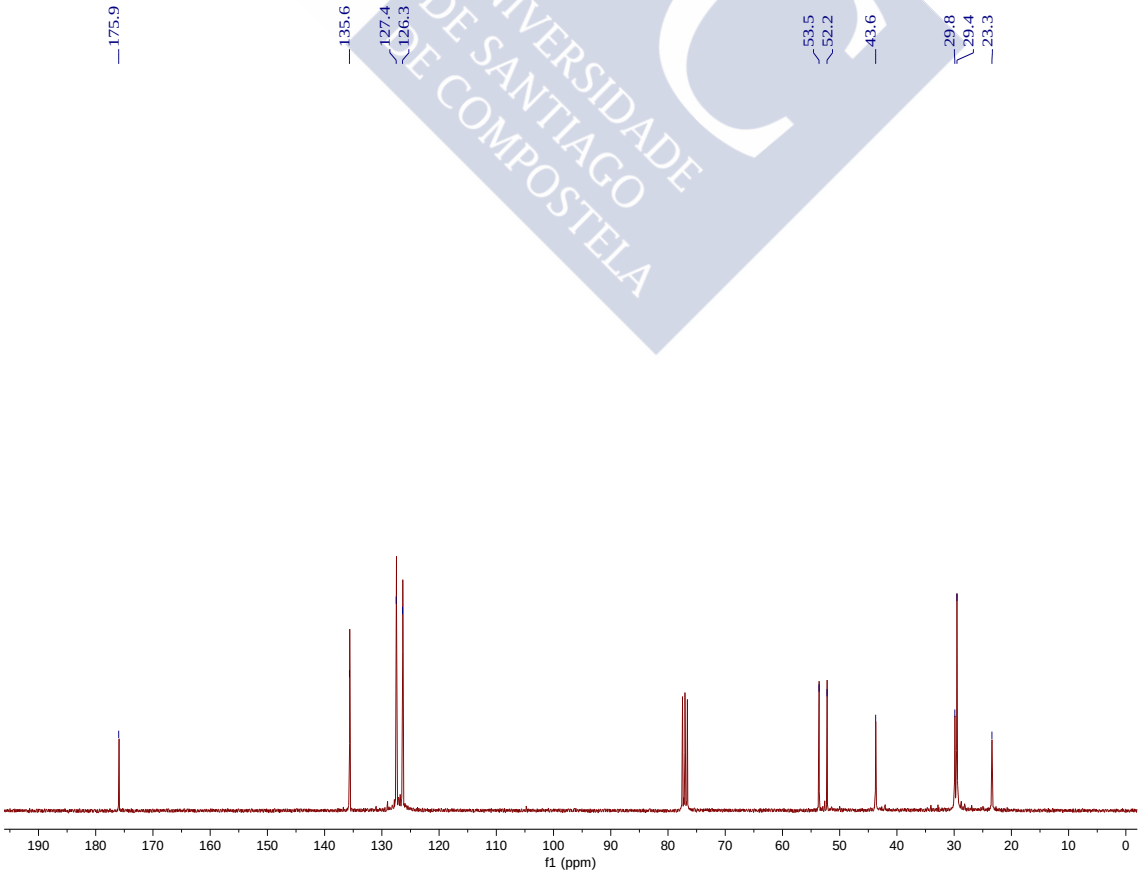


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

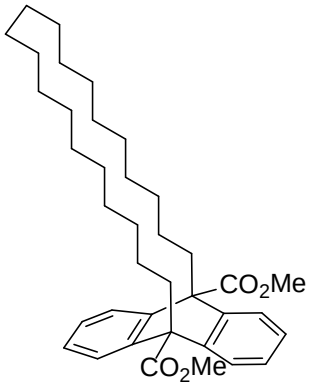


108

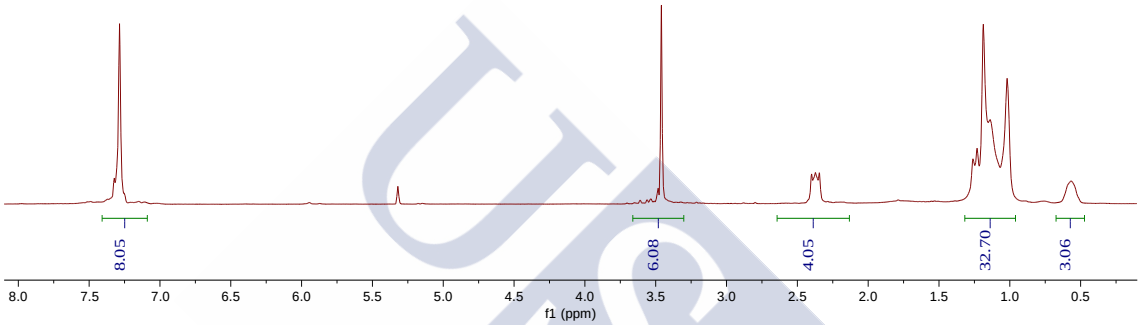


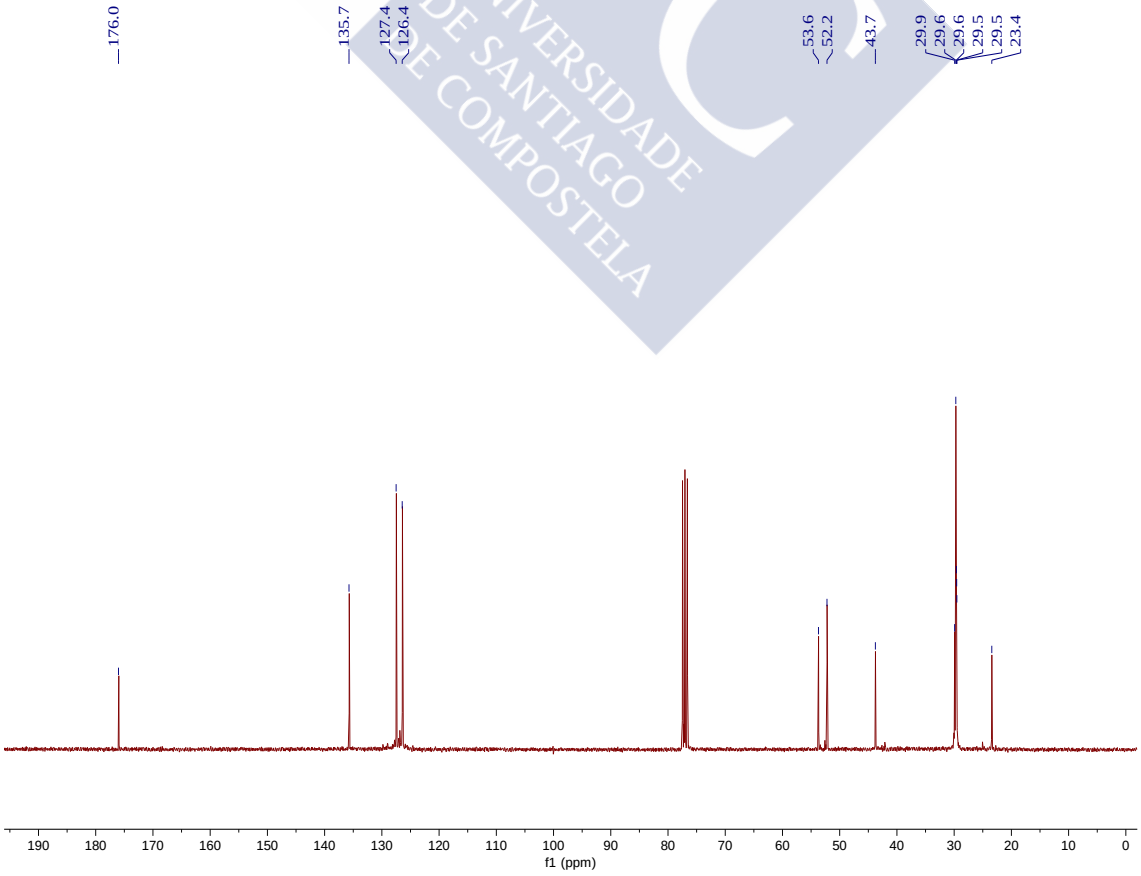


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

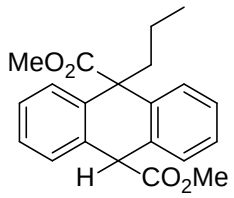


109

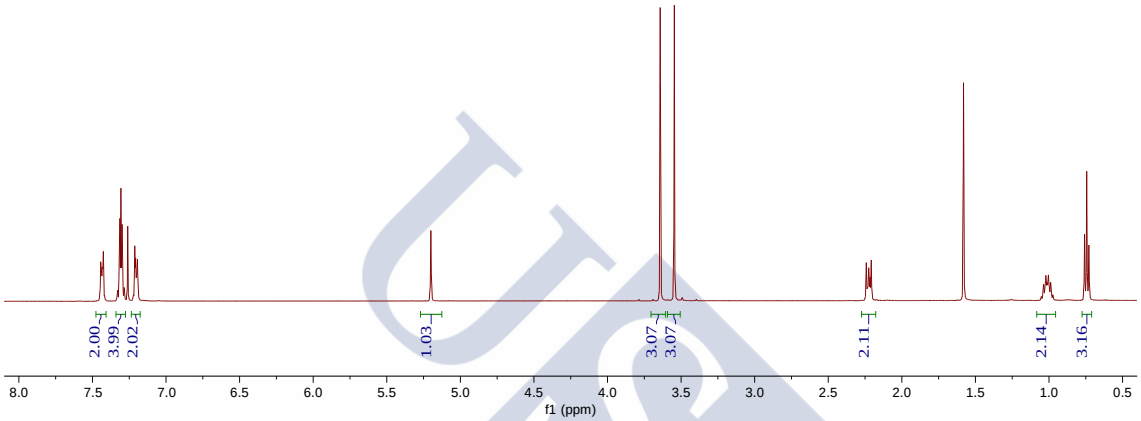


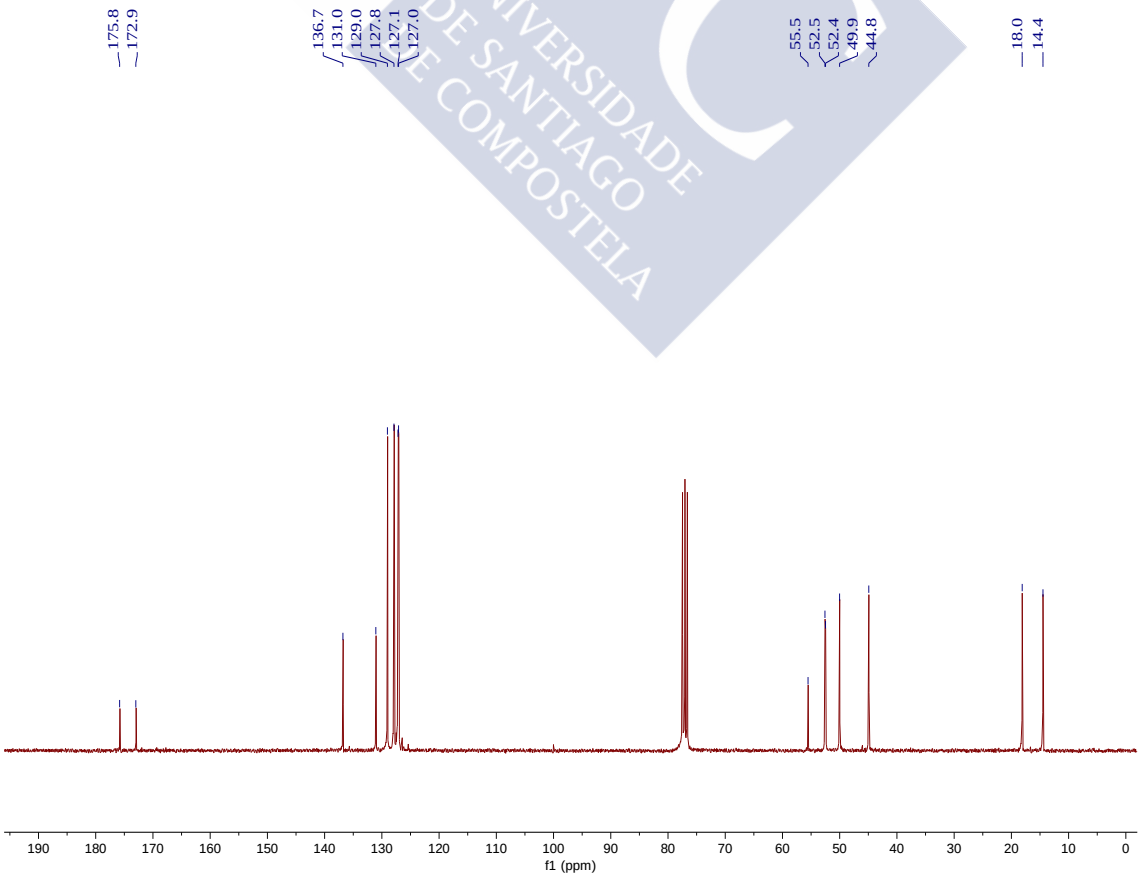


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



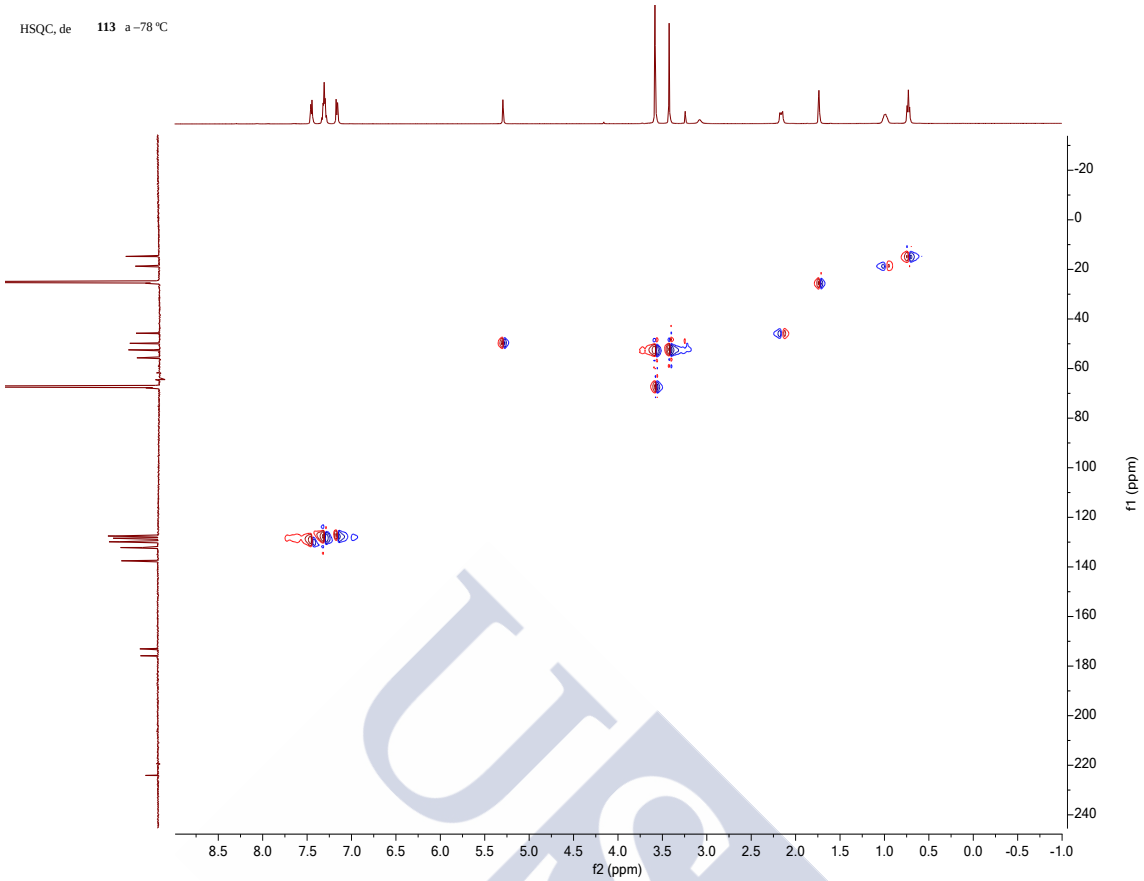
113



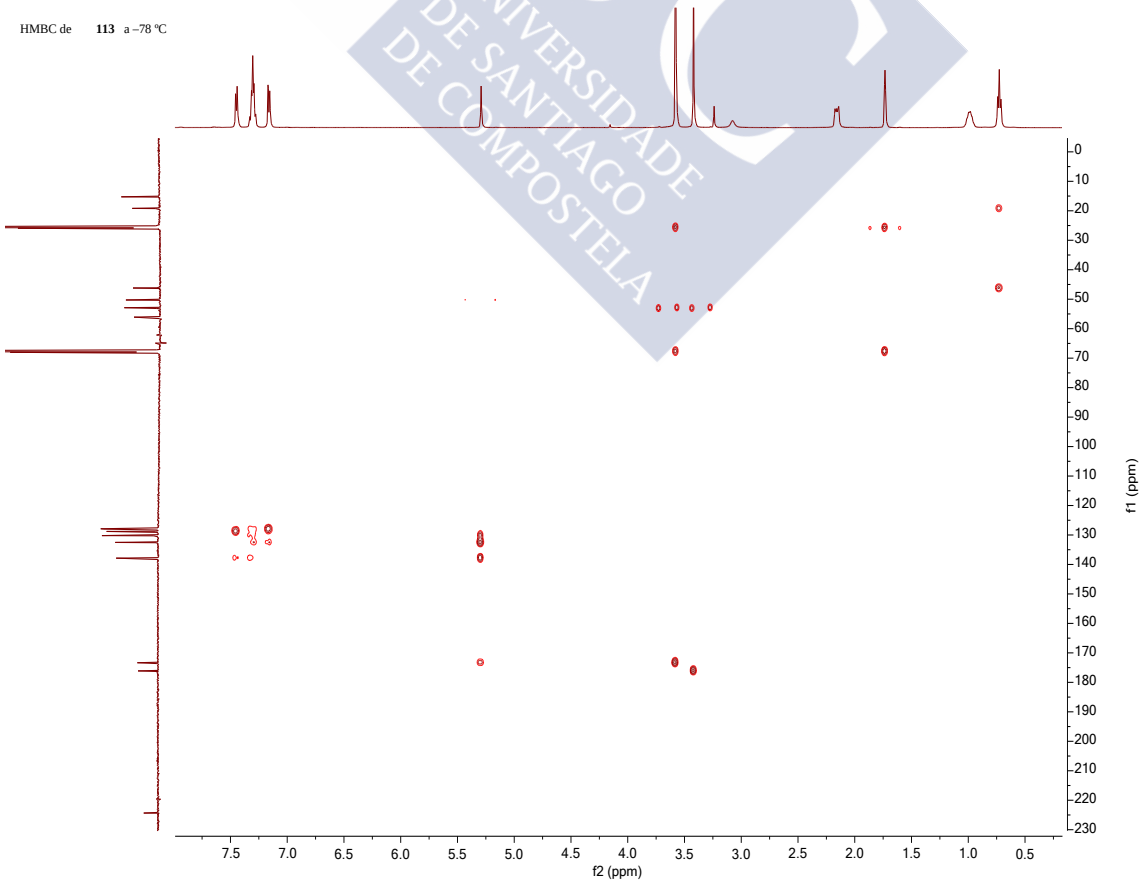


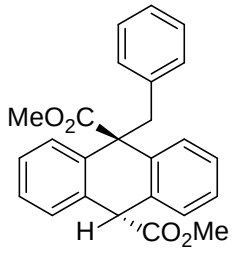
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

HSQC, de **113** a –78 ºC

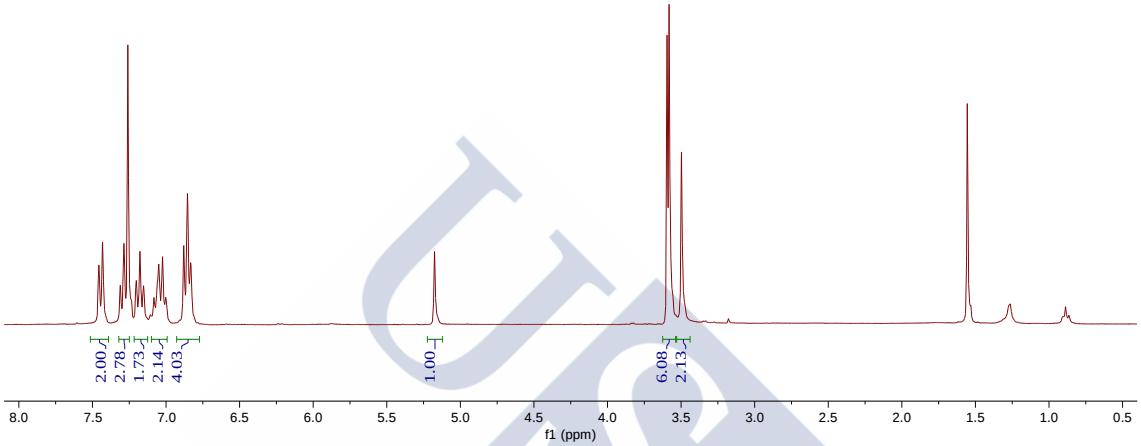


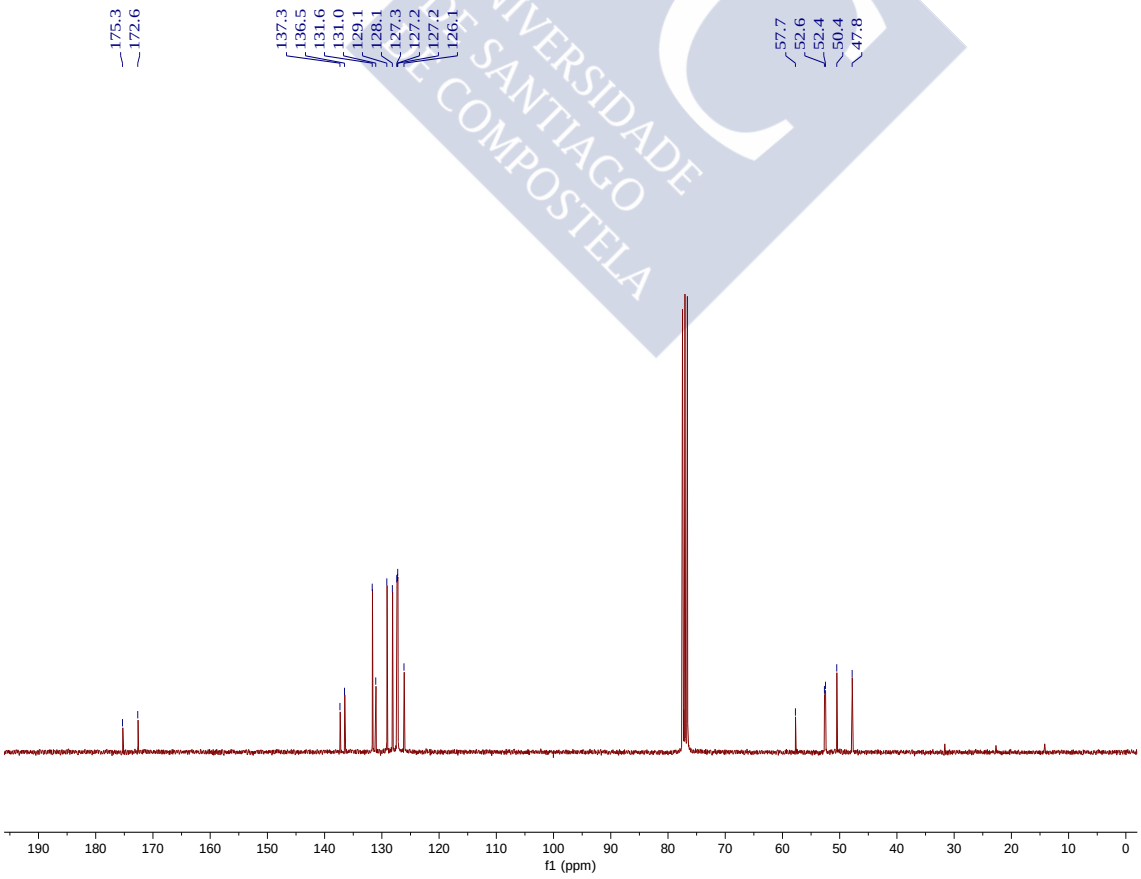
HMBC de **113** a –78 ºC



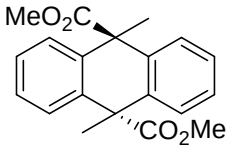


114

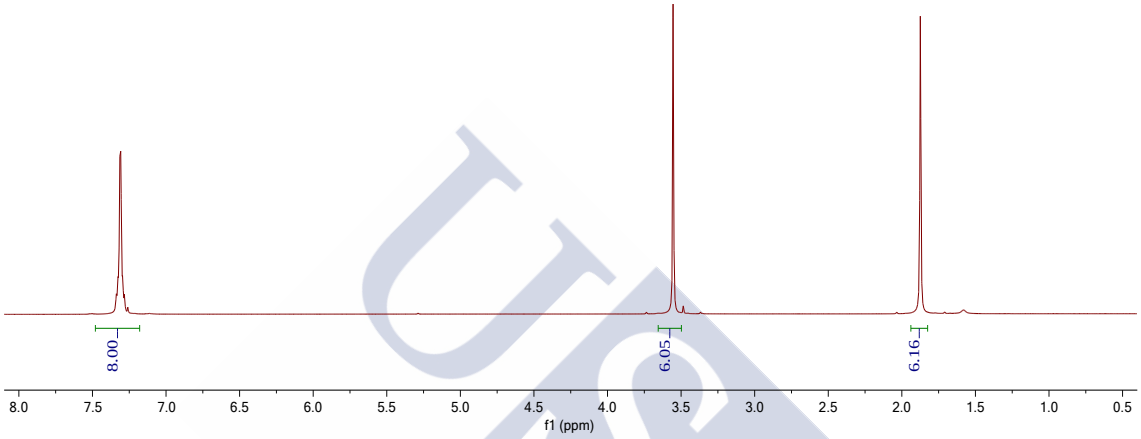


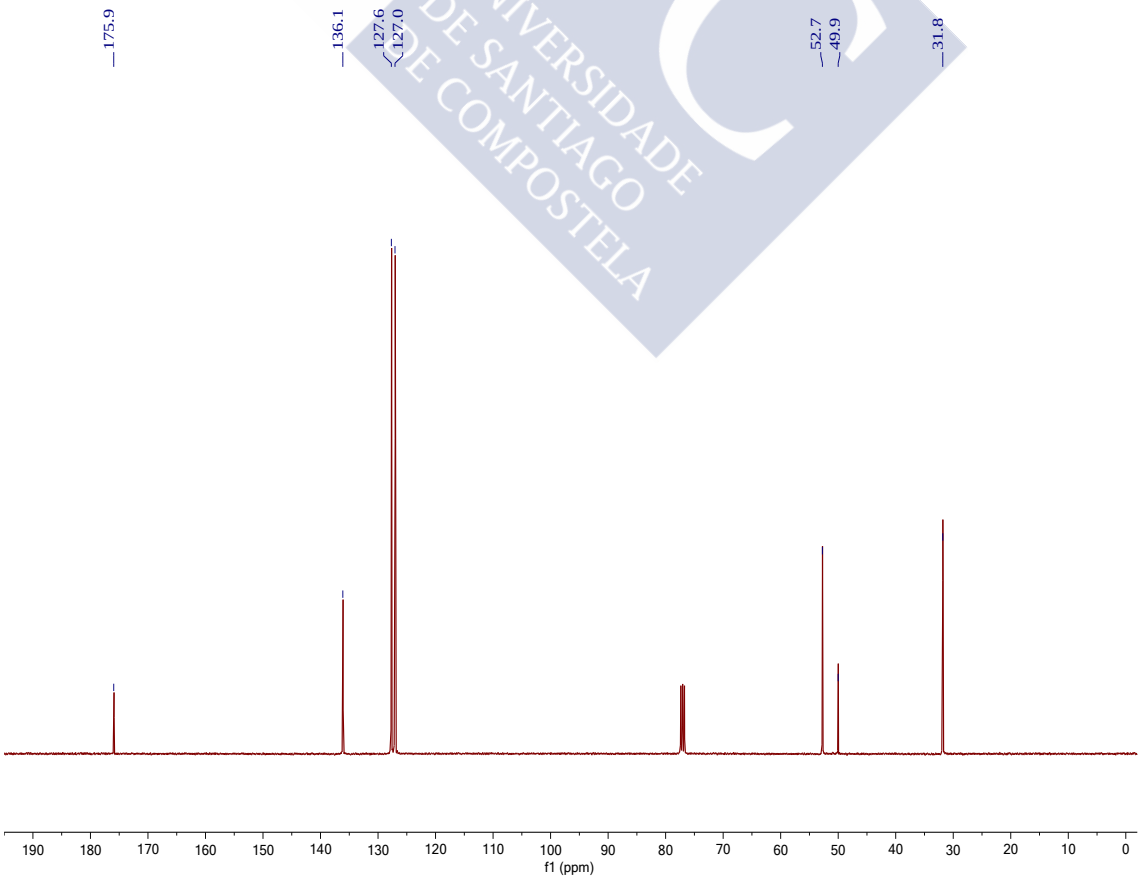


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

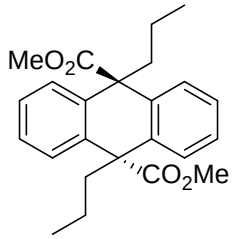


115

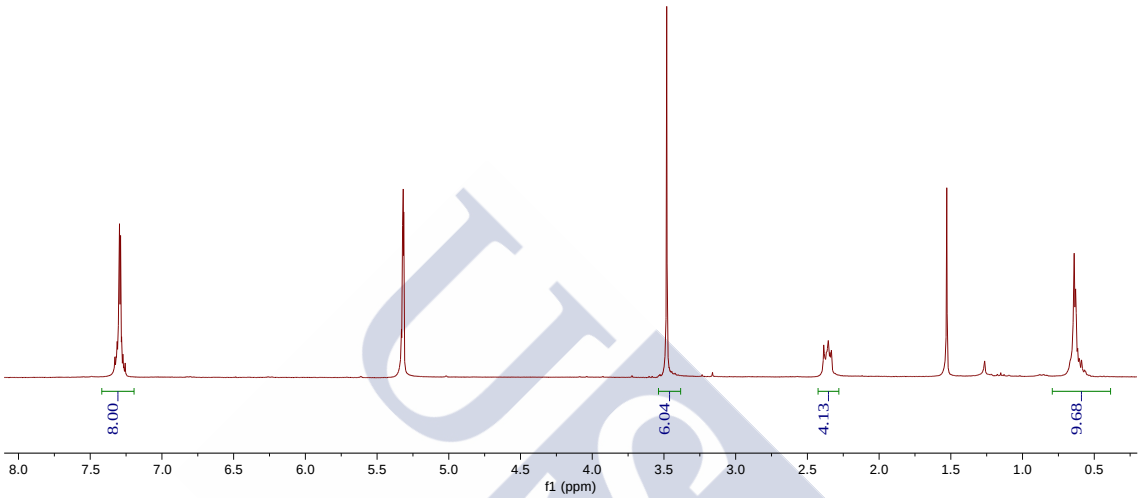


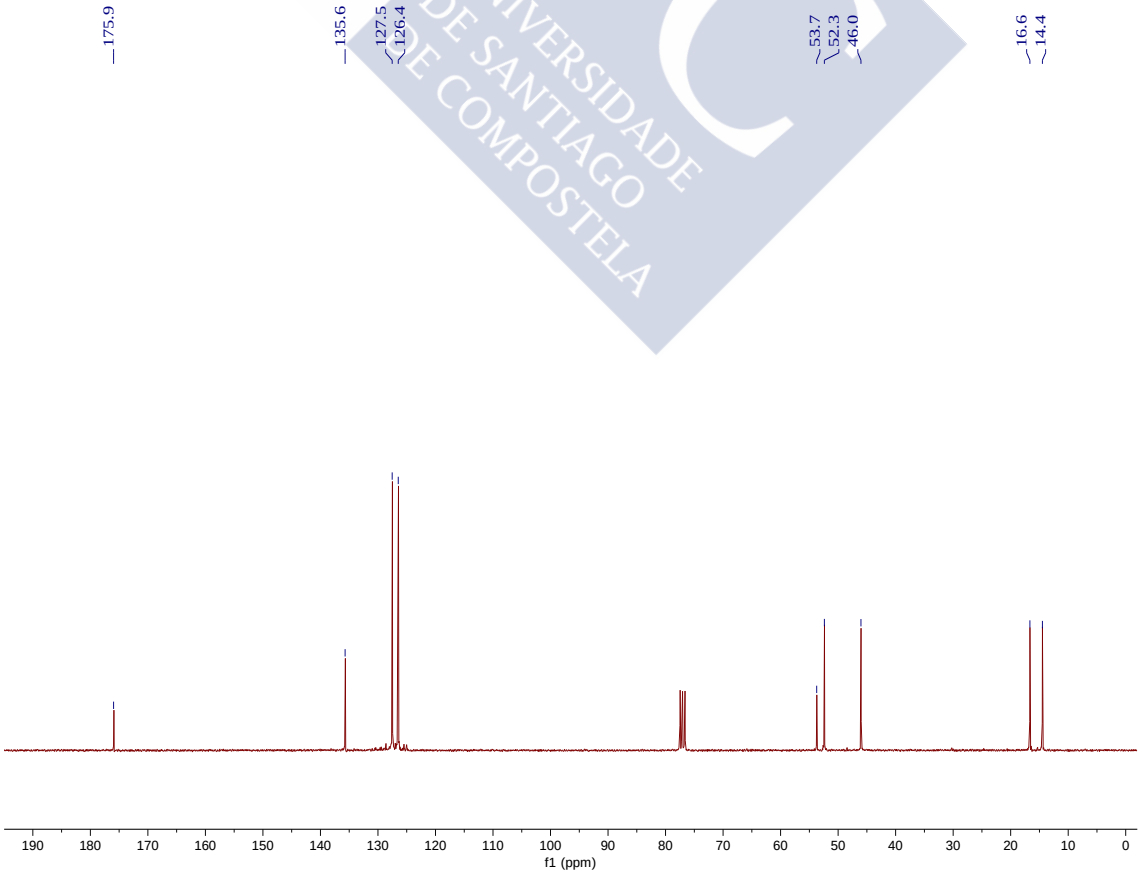


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

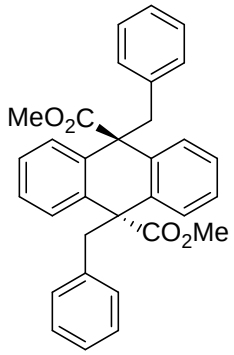


116

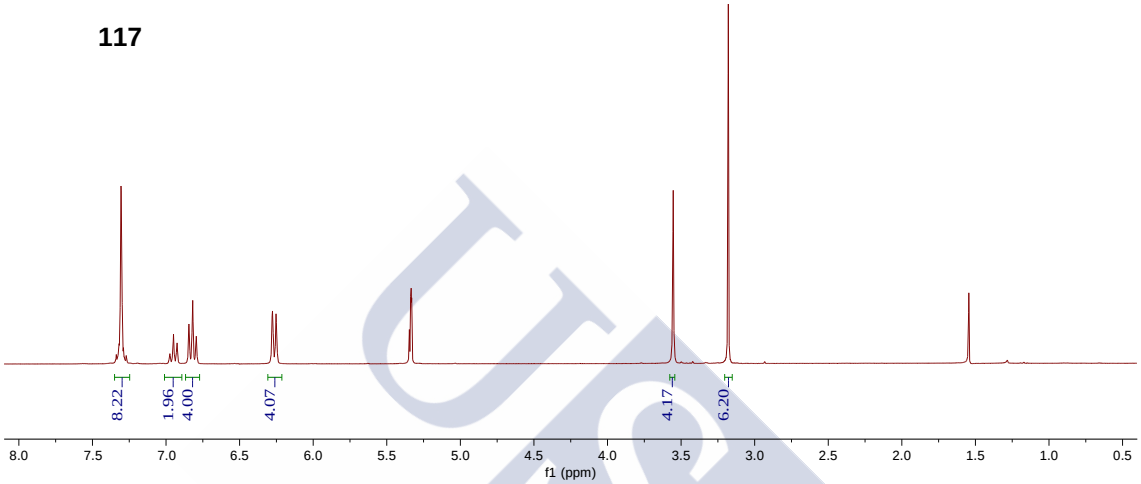


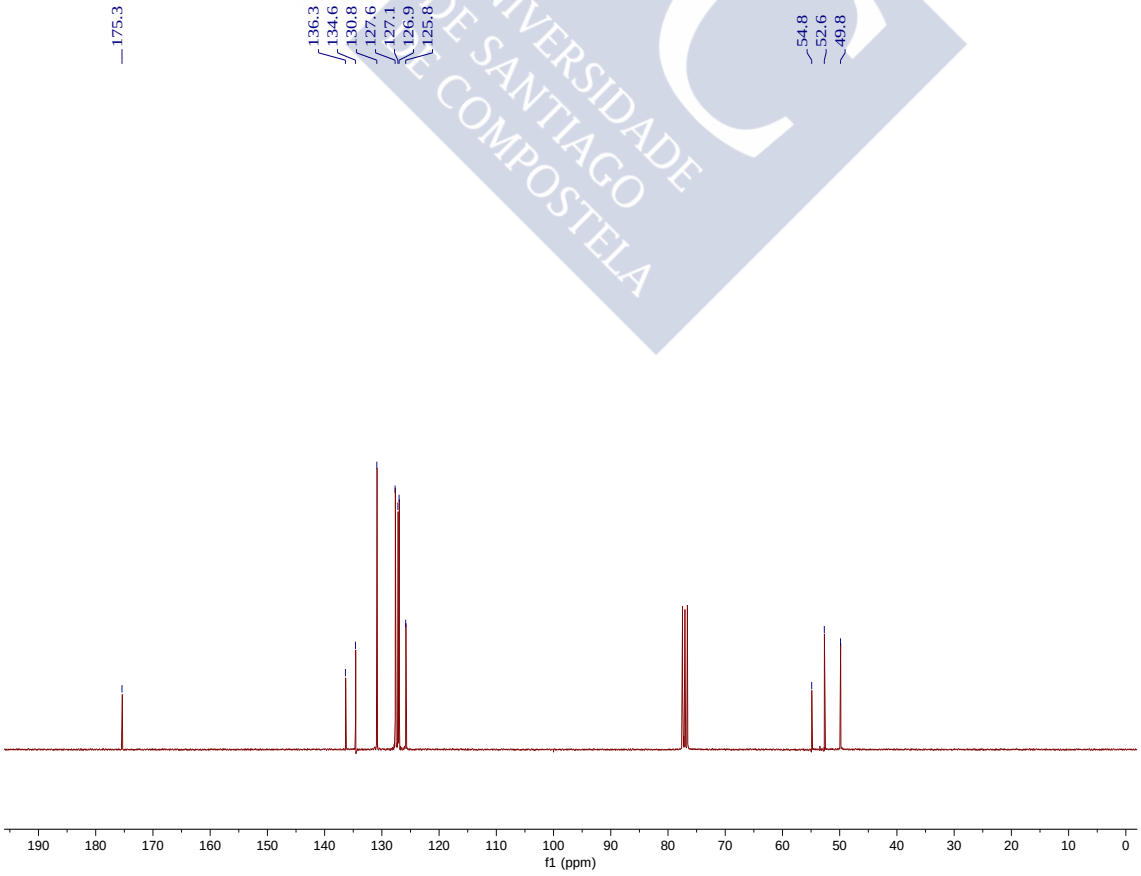


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

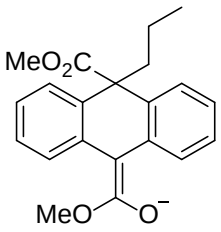


117



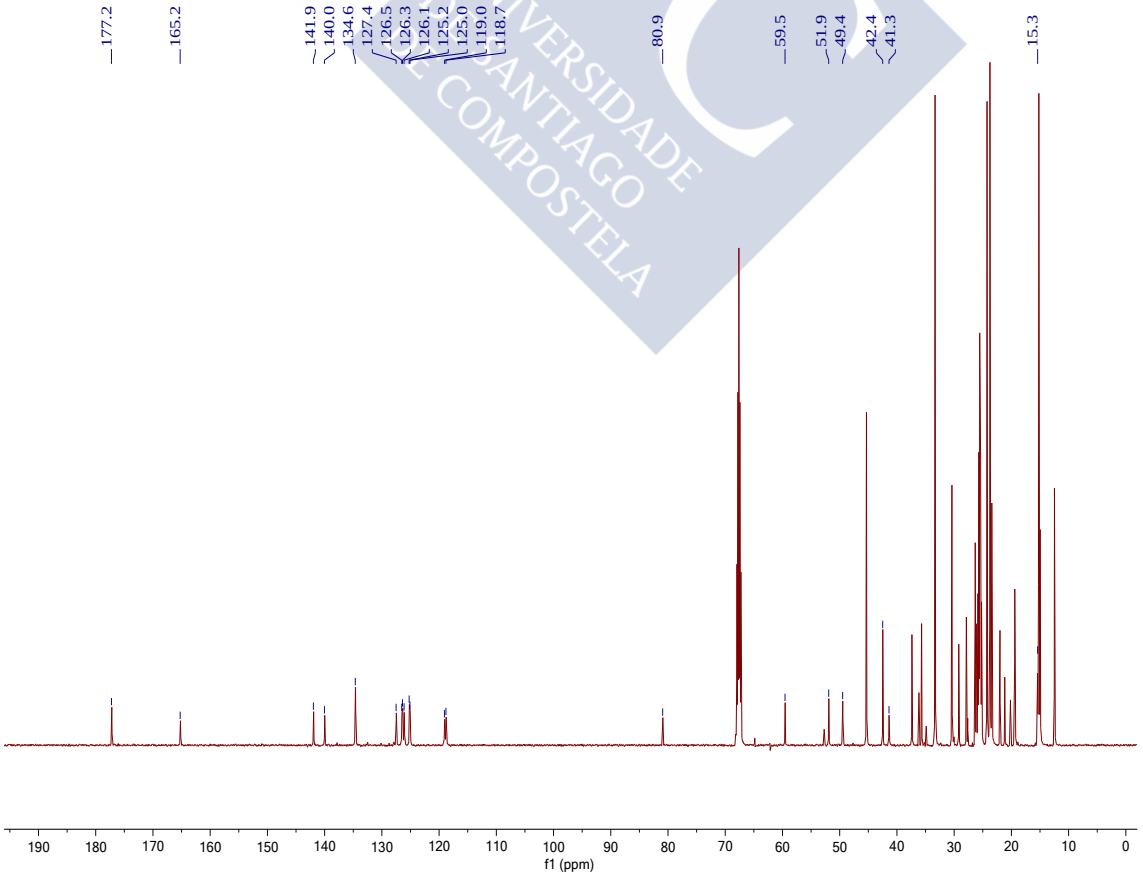


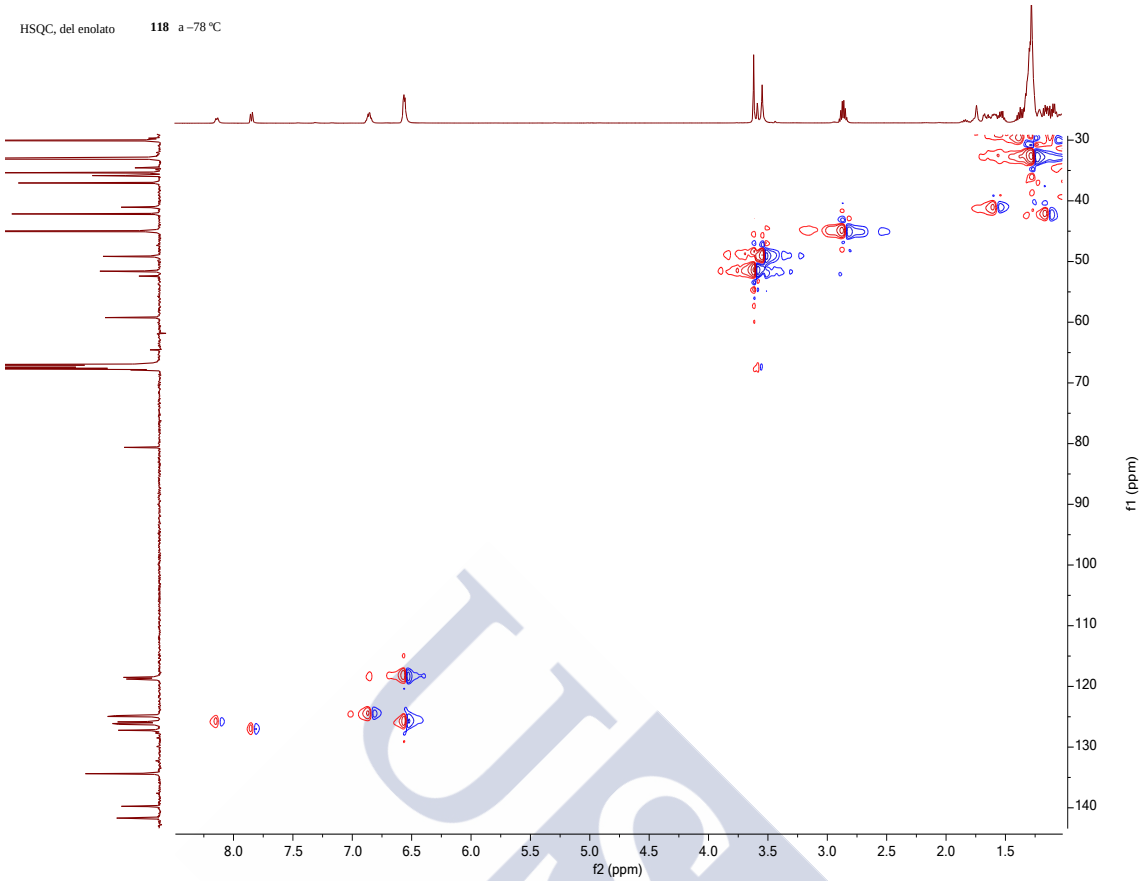
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

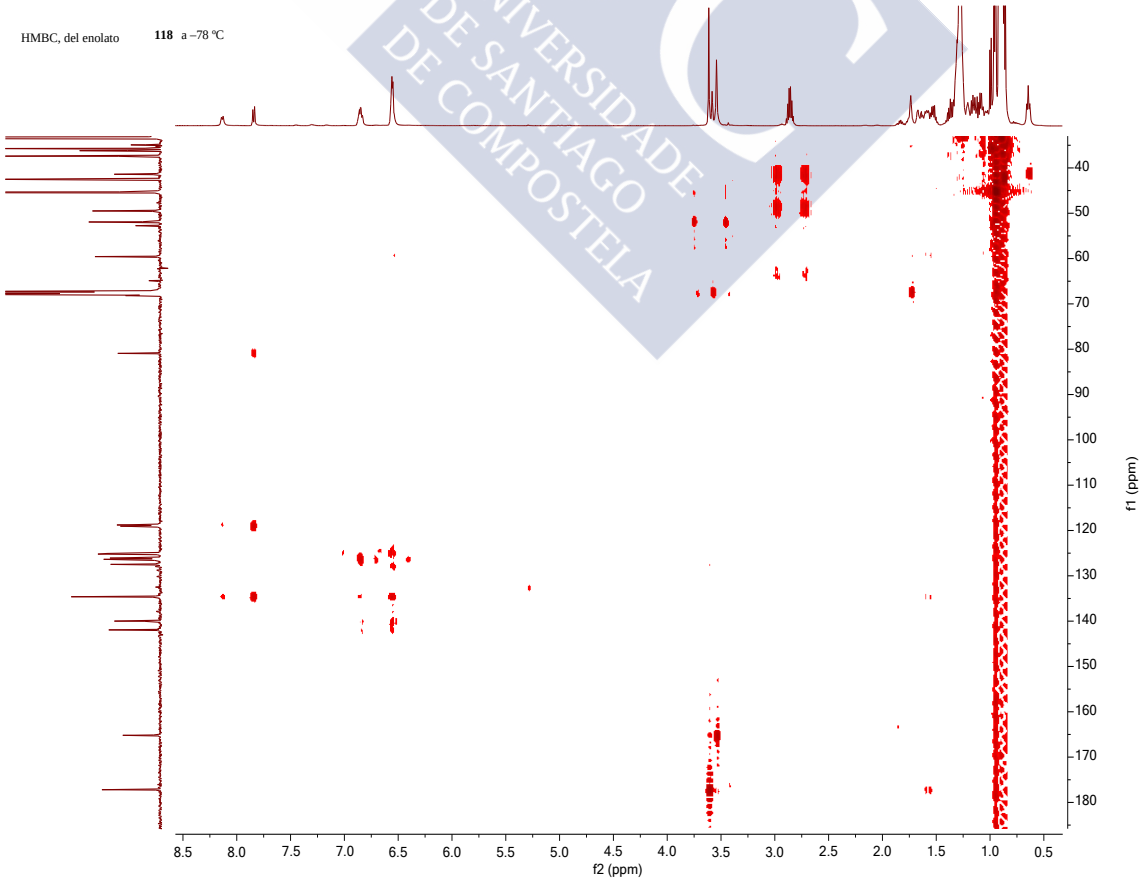

MeO2C
MeO
O−

118

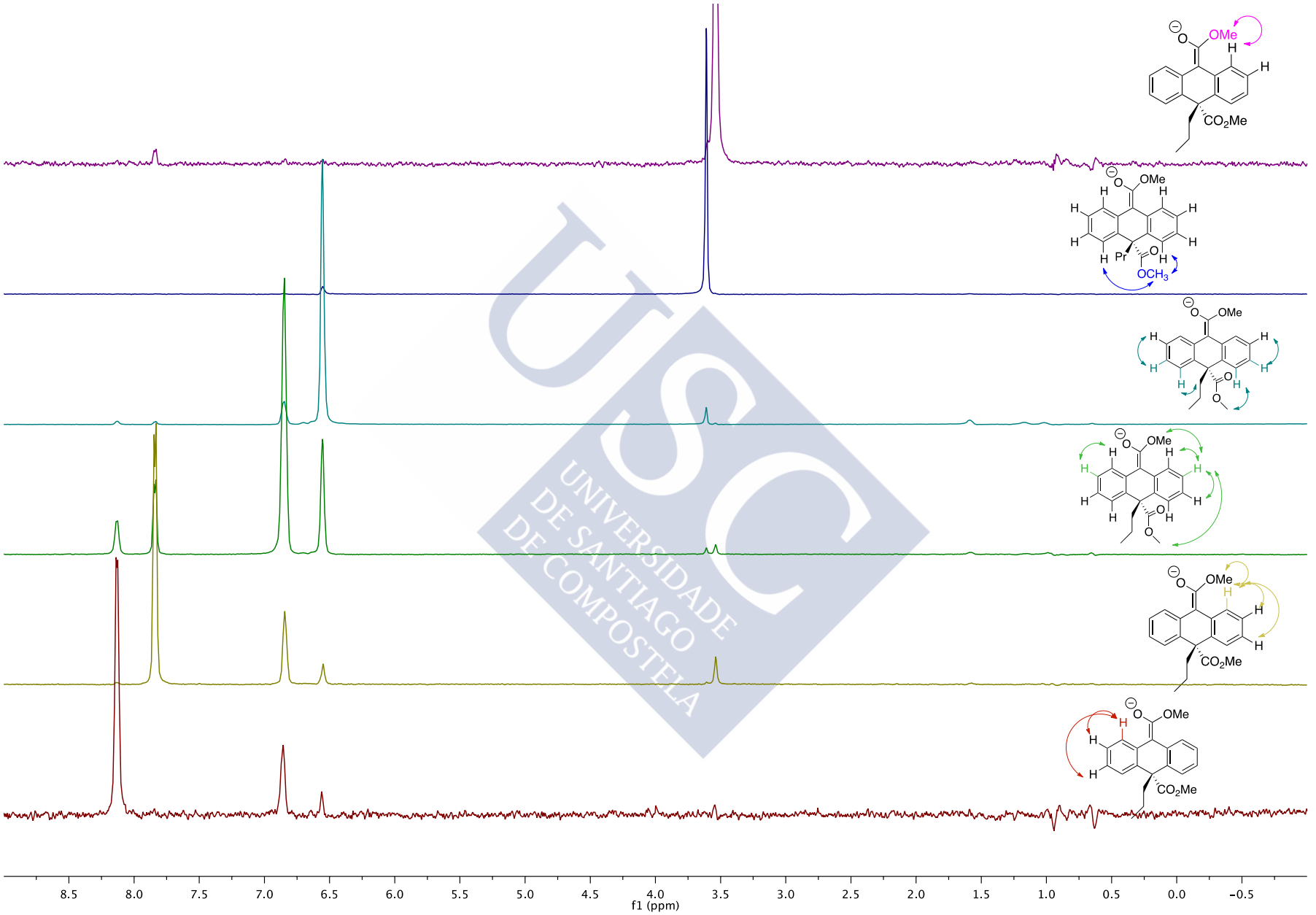
1.00
1.00
2.01
4.06
2.91
2.96
3.05
f1 (ppm)


177.2
165.2
141.9
140.0
134.6
127.4
126.5
126.3
126.1
125.2
125.0
119.0
118.7
80.9
59.5
51.9
49.4
42.4
41.3
15.3
f1 (ppm)

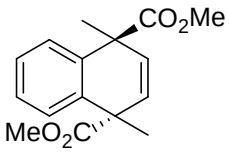




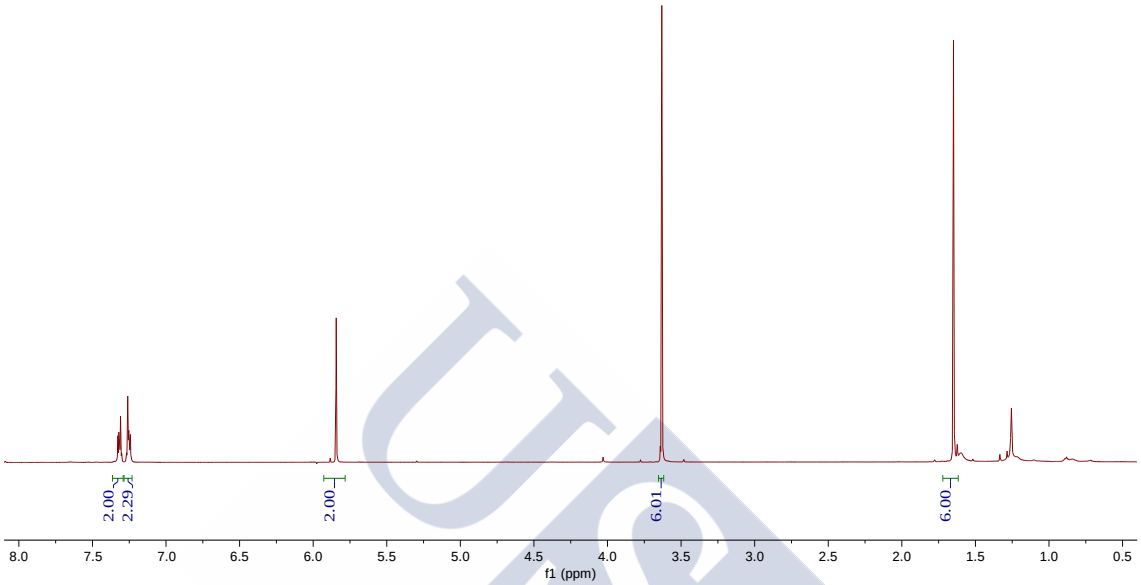
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

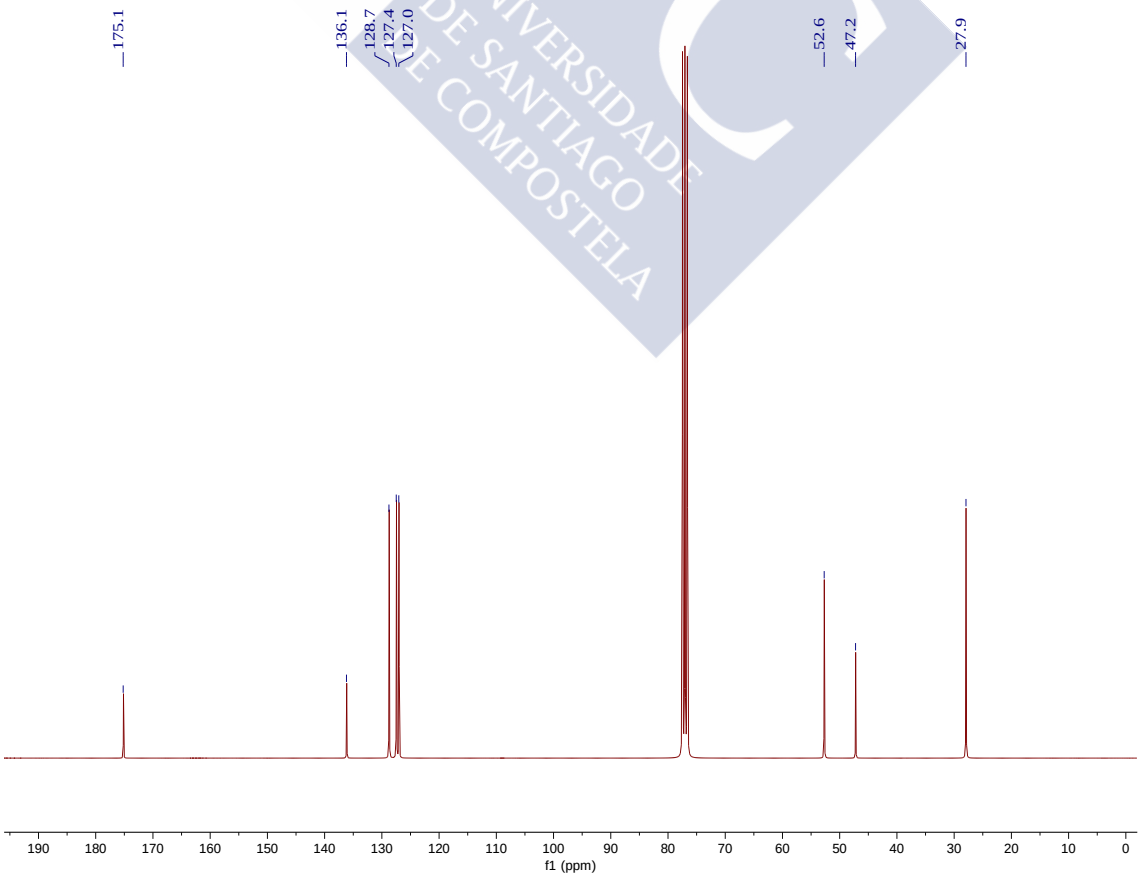


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

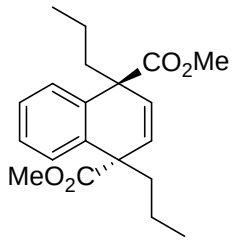


120

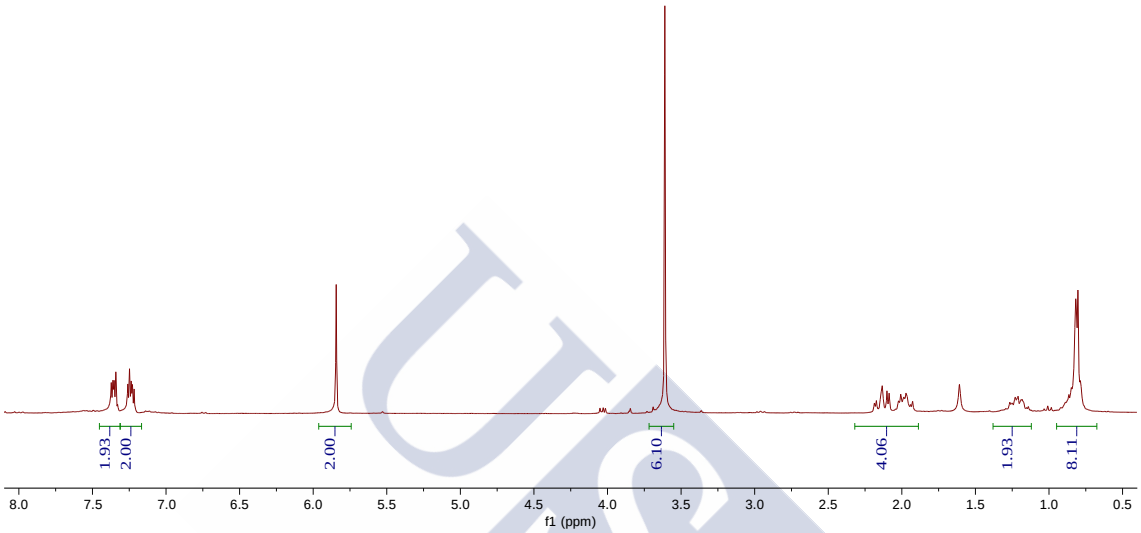


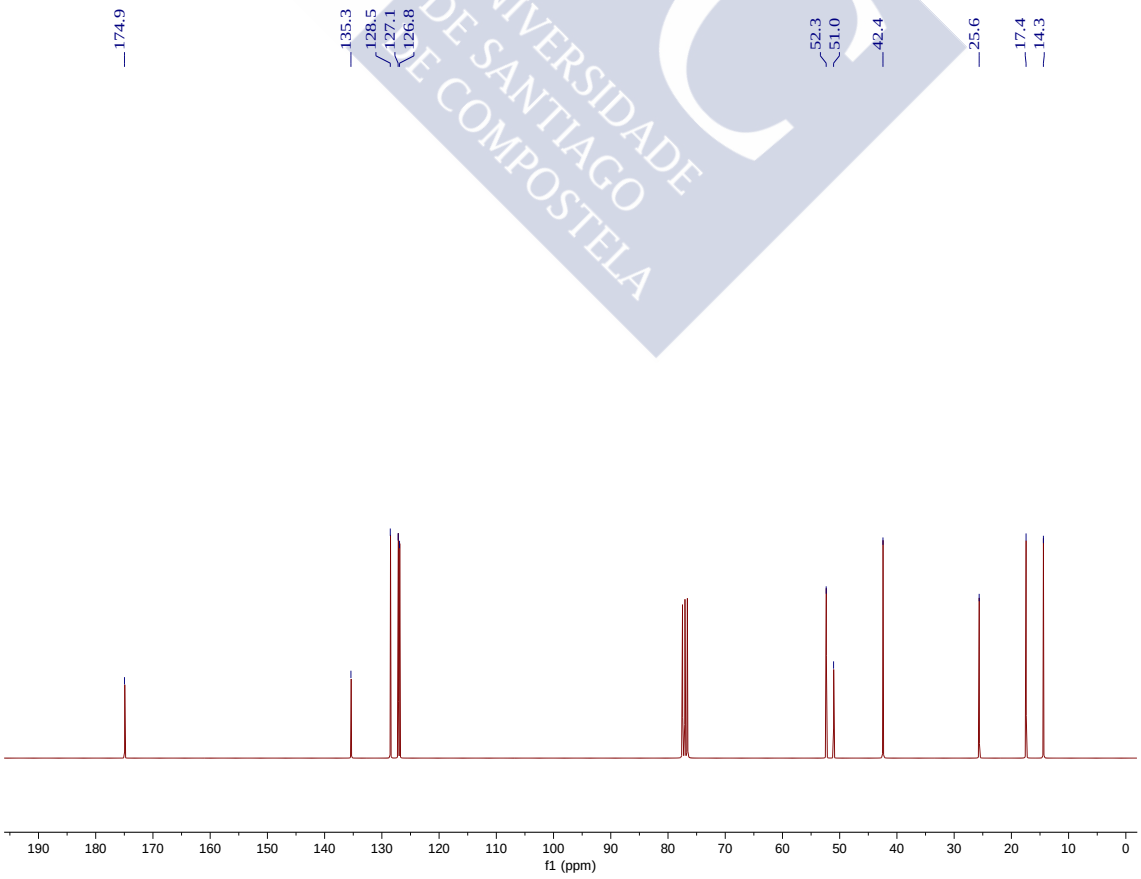


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

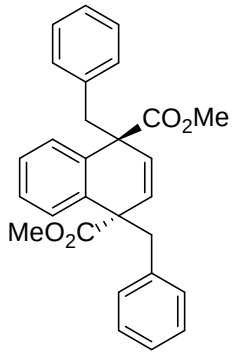


121

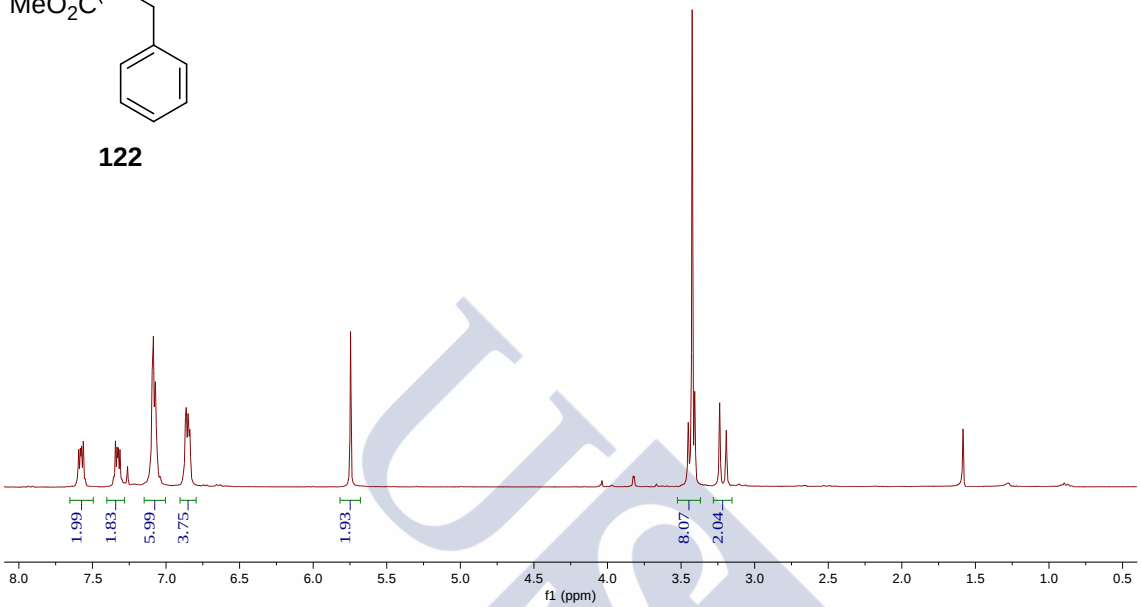


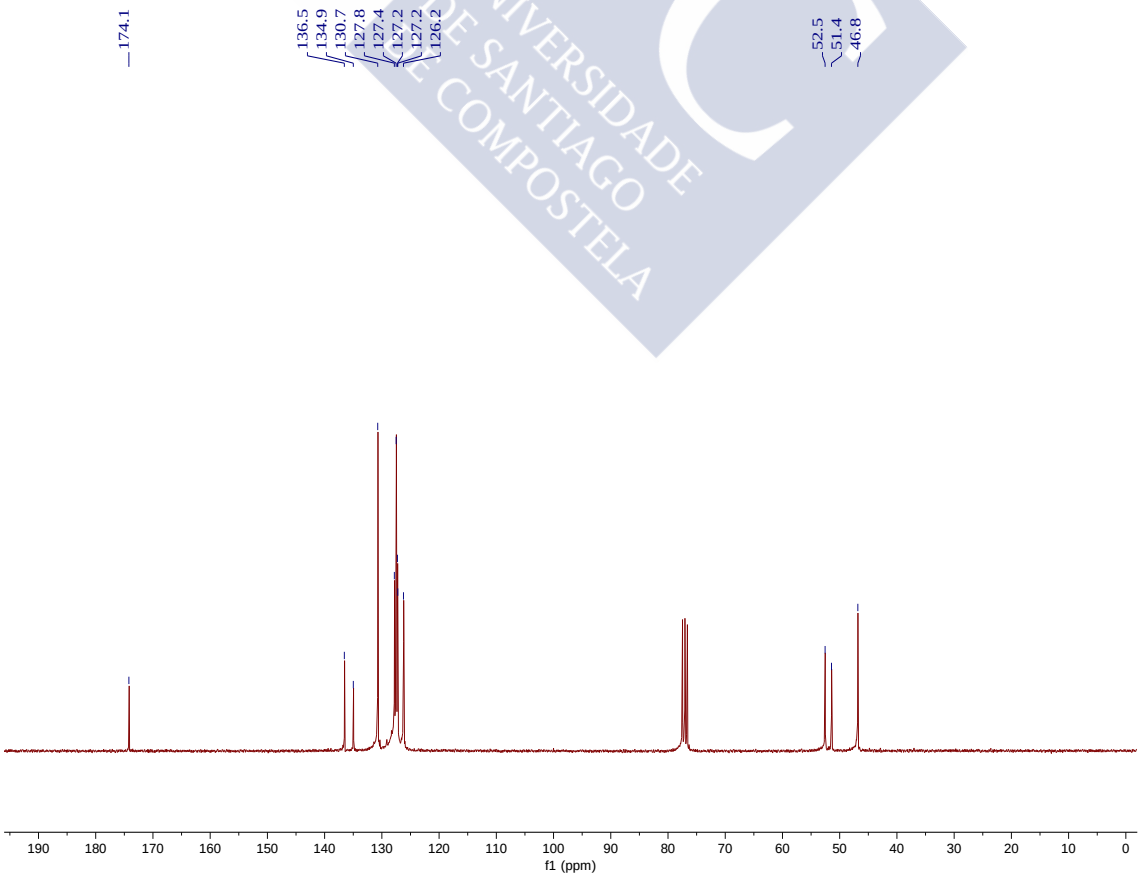


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

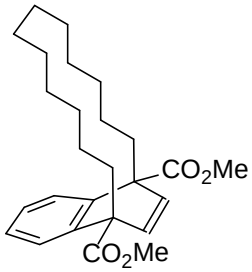


122

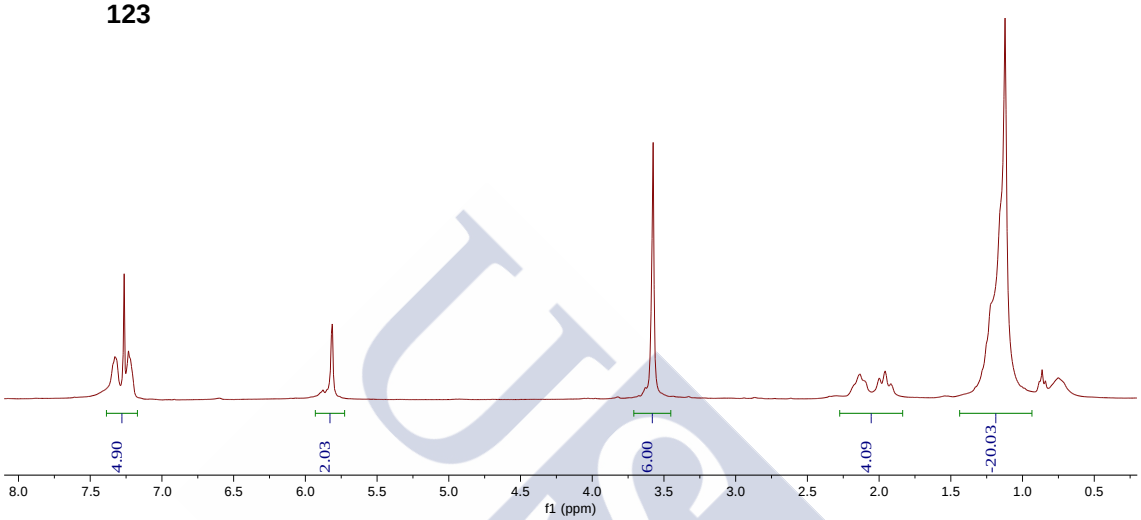


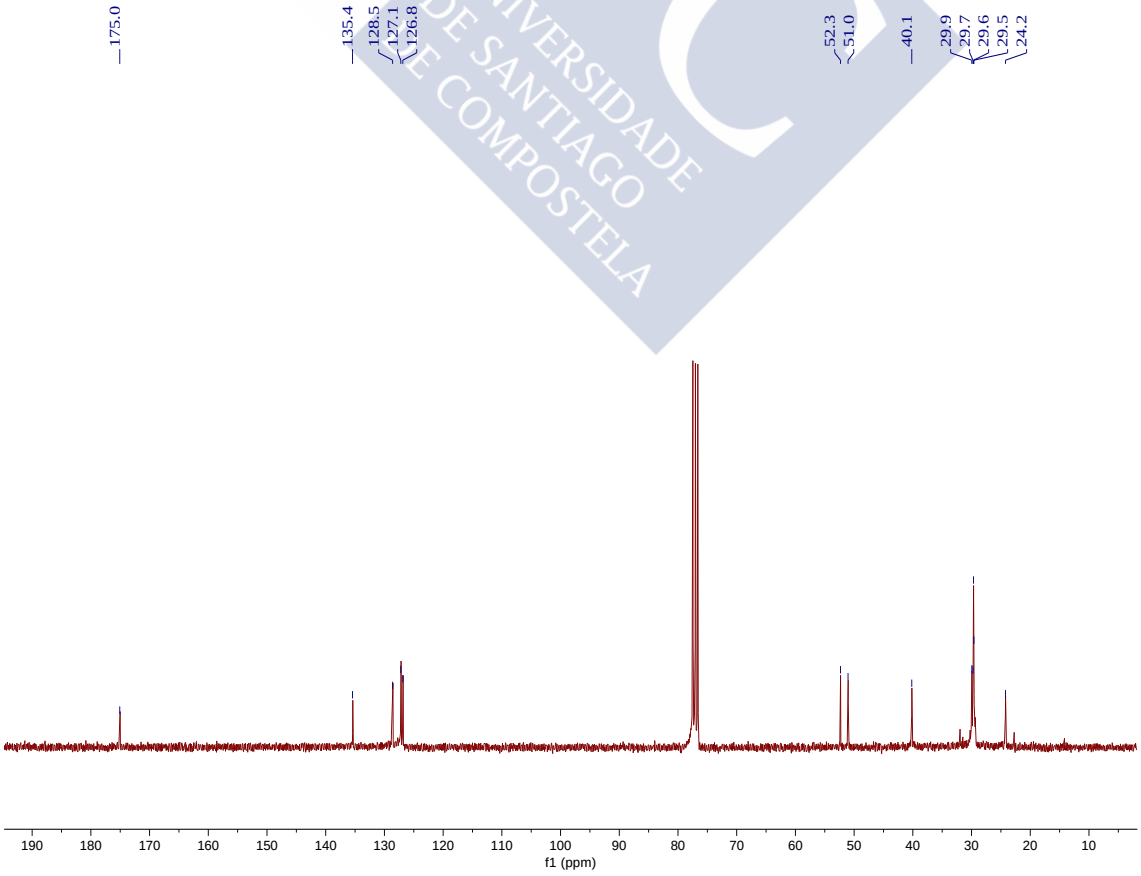


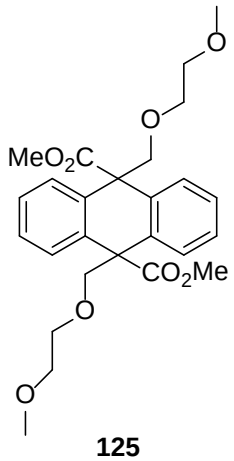
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2Me
CO2Me

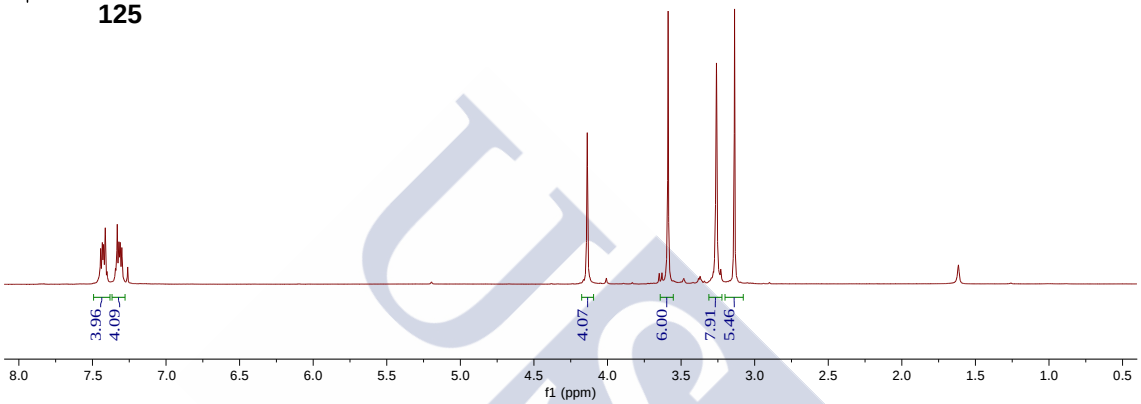
123

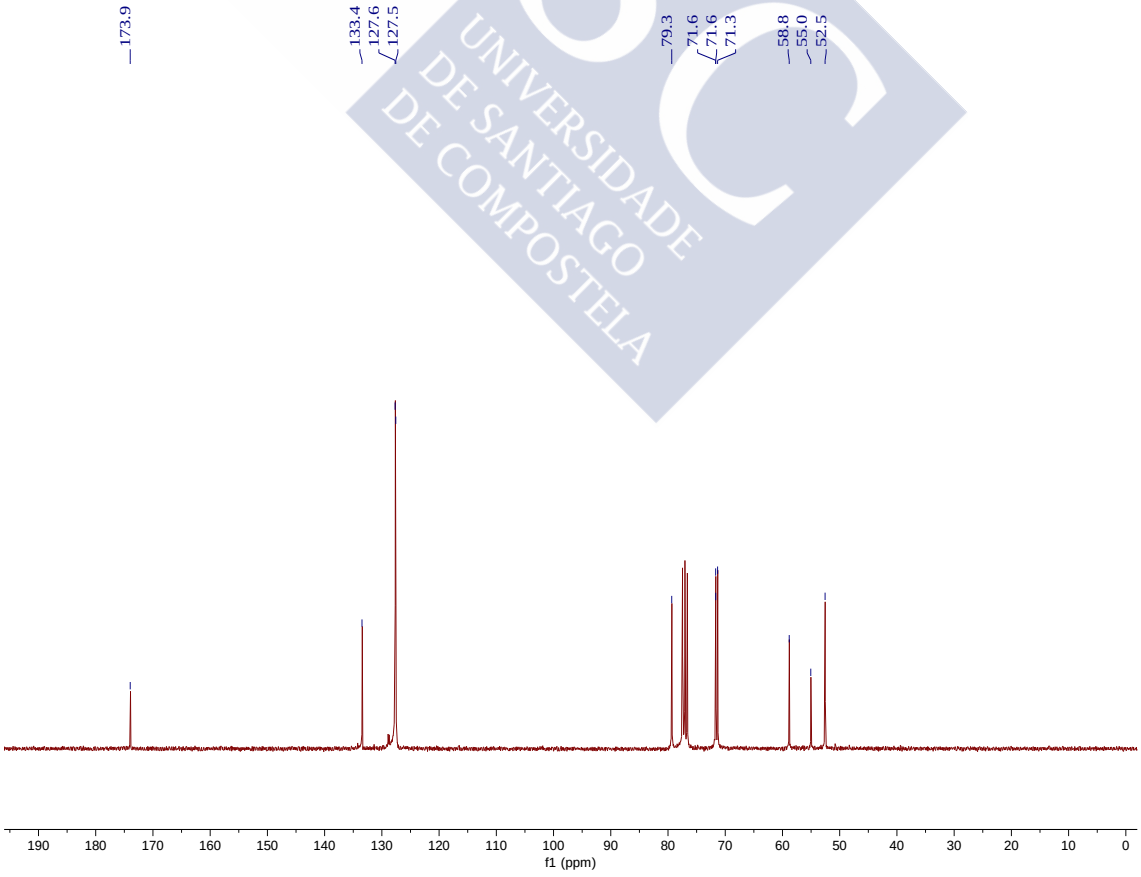

4.90
2.03
6.00
4.09
20.03
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

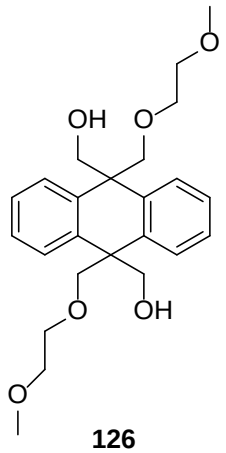

175.0
135.4
128.5
127.1
126.8
52.3
51.0
40.1
29.9
29.7
29.6
29.5
24.2
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
f1 (ppm)


O
O
MeO2C
CO2Me
O
O

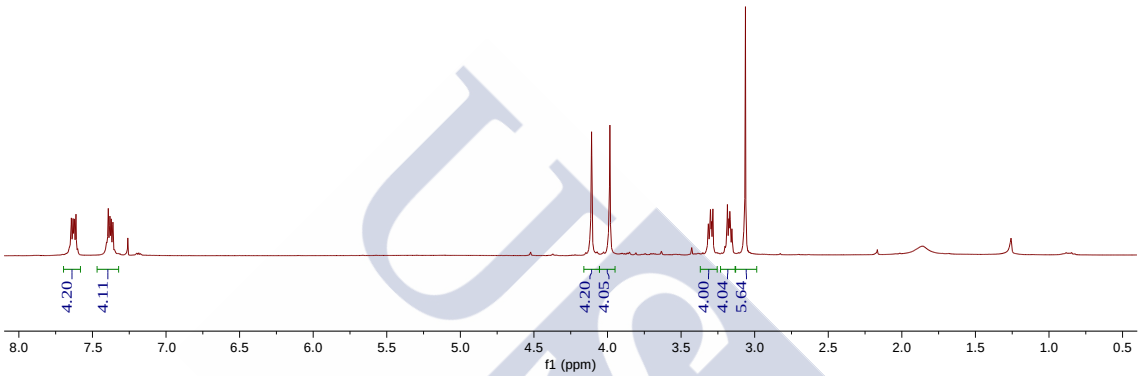
125

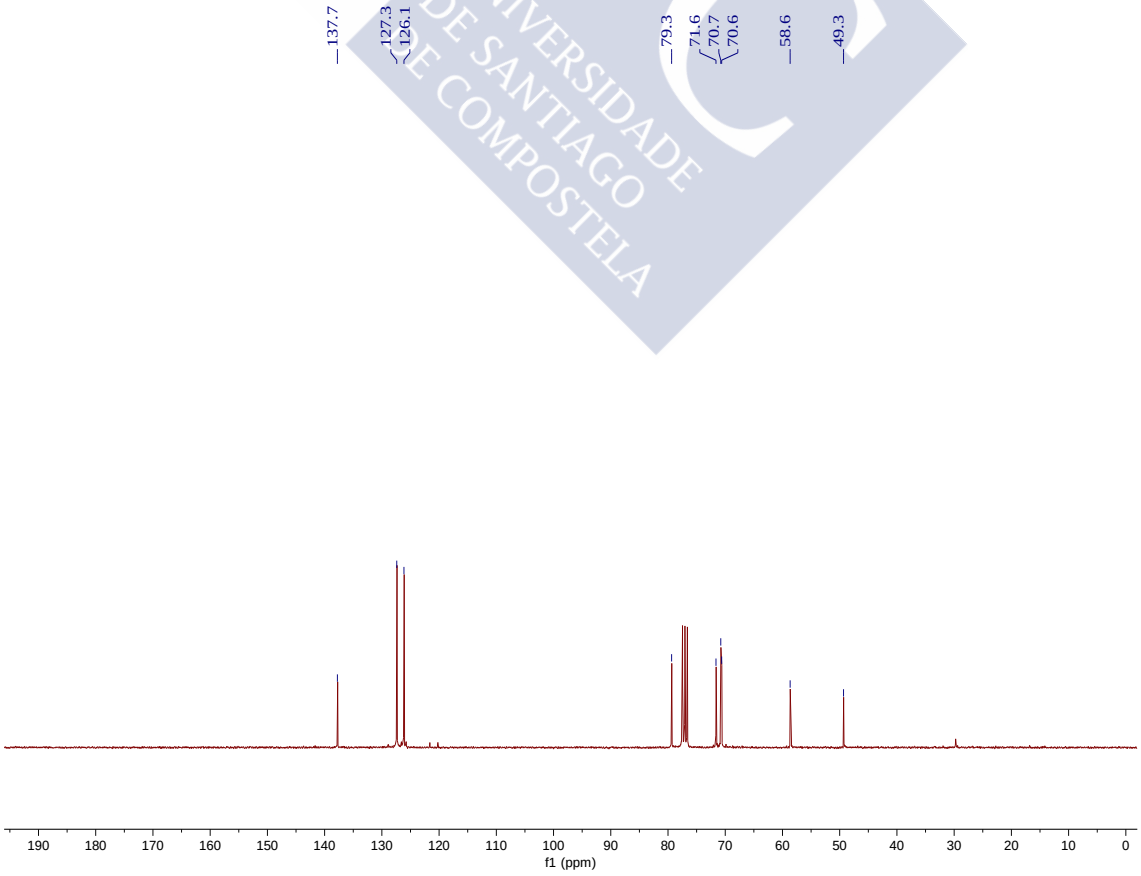

3.96
4.09
4.07
6.00
7.91
5.46
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)


173.9
133.4
127.6
127.5
79.3
71.6
71.6
71.3
58.8
55.0
52.5
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

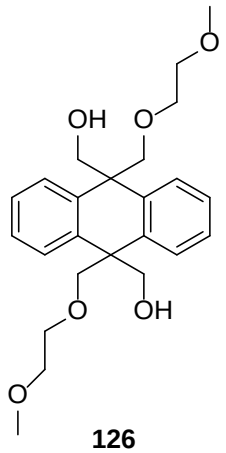


126

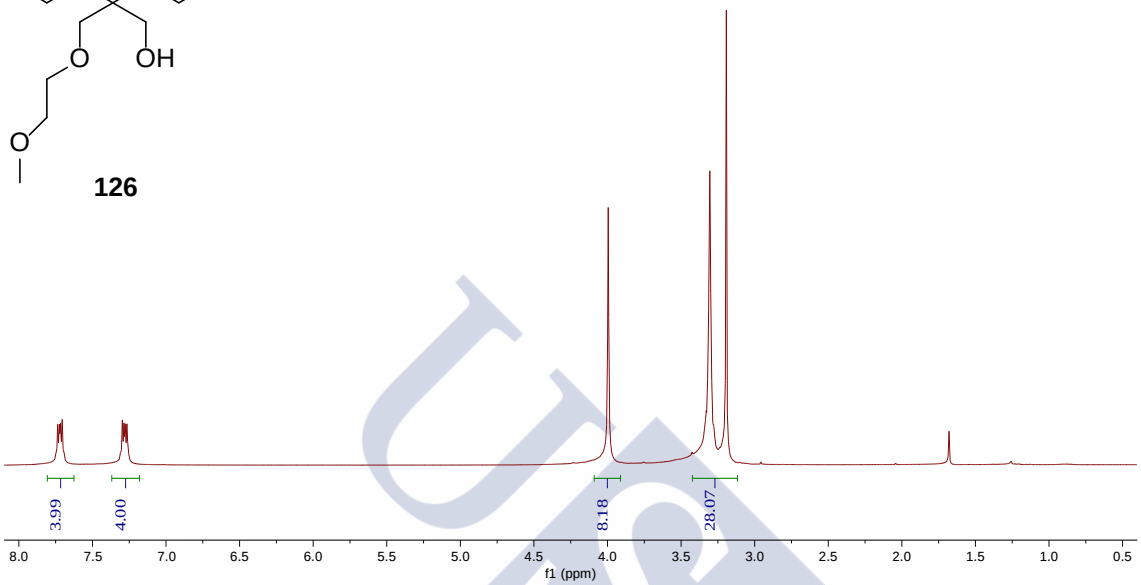


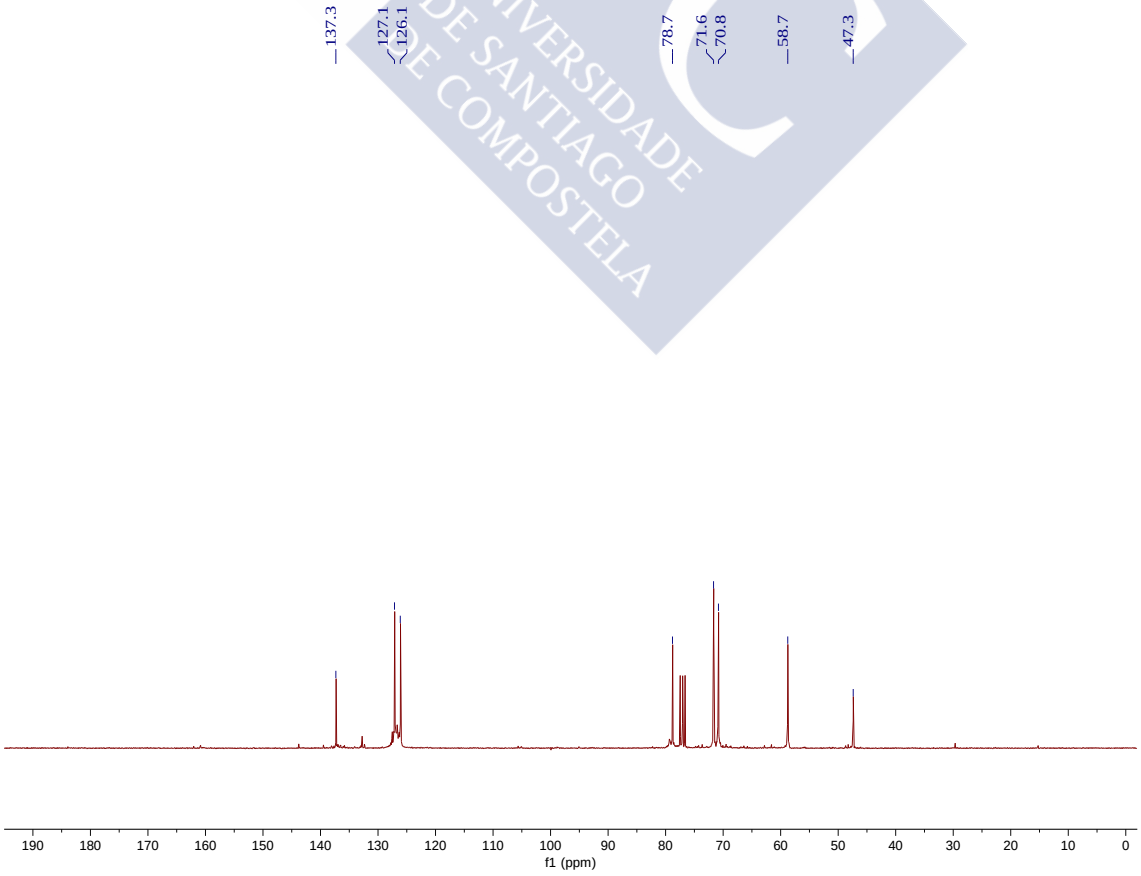


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

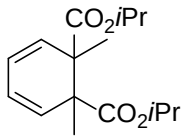


126

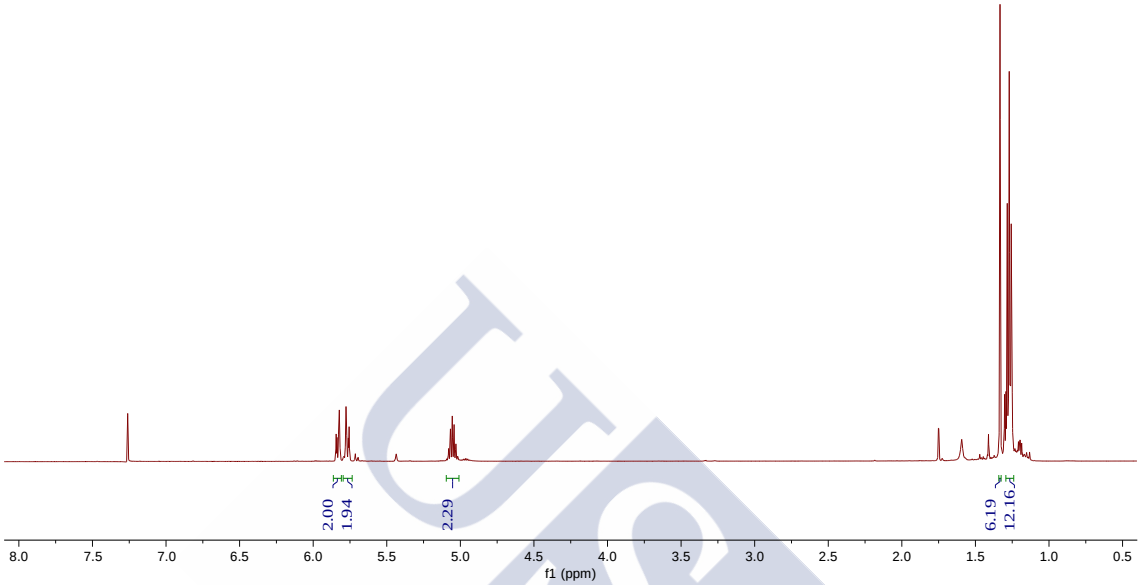


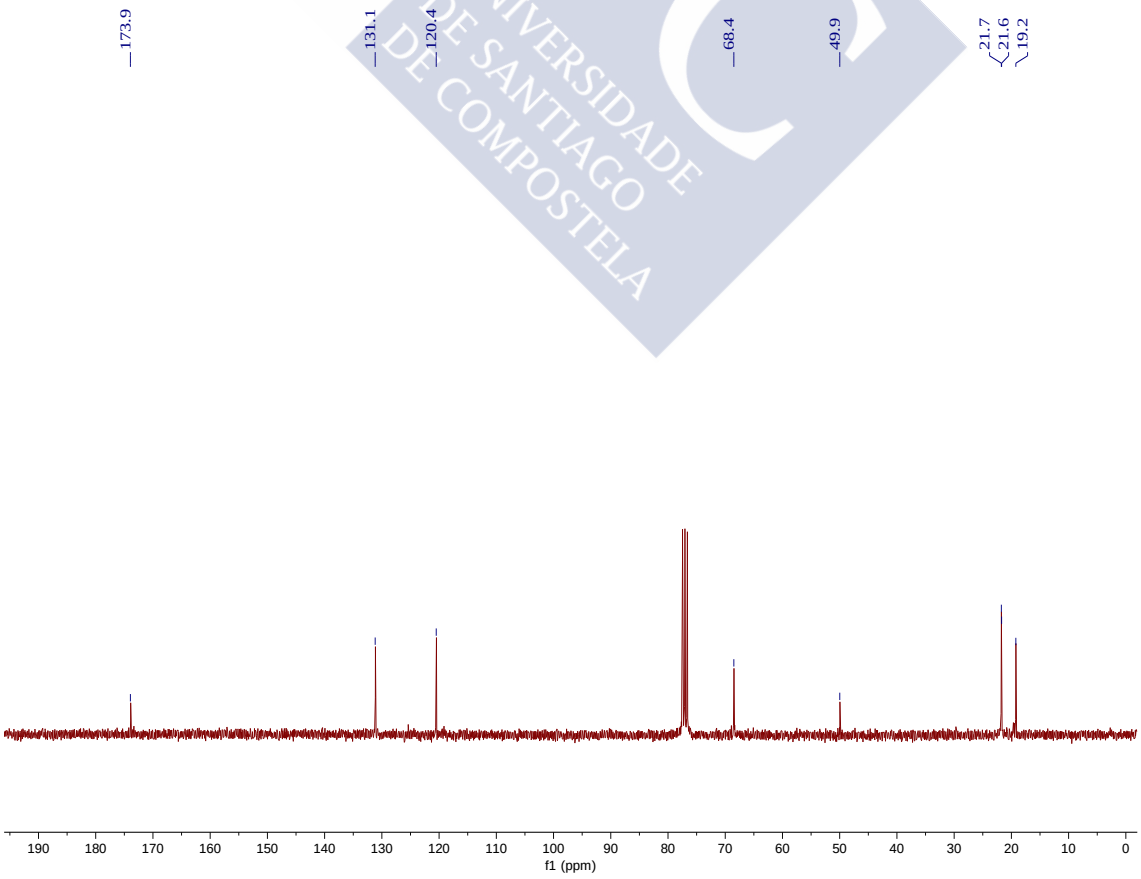


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

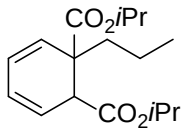


231

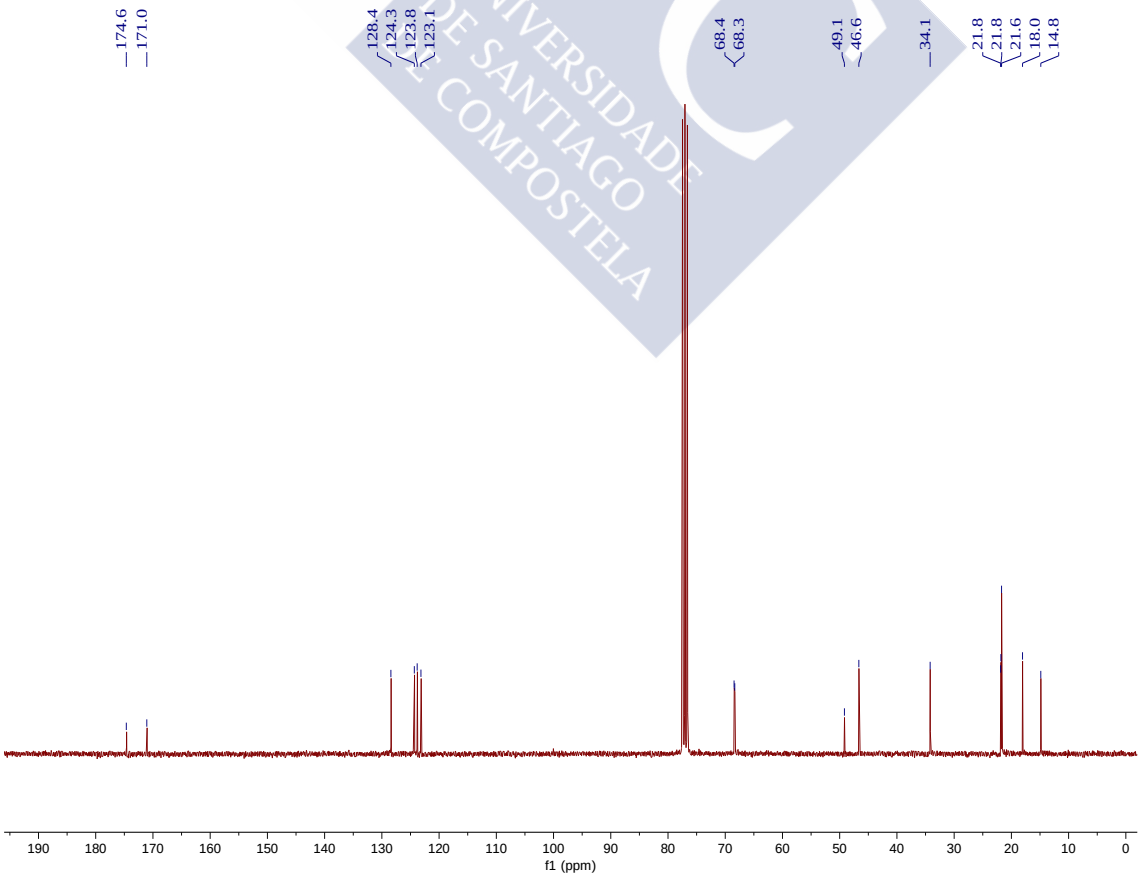




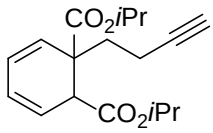
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



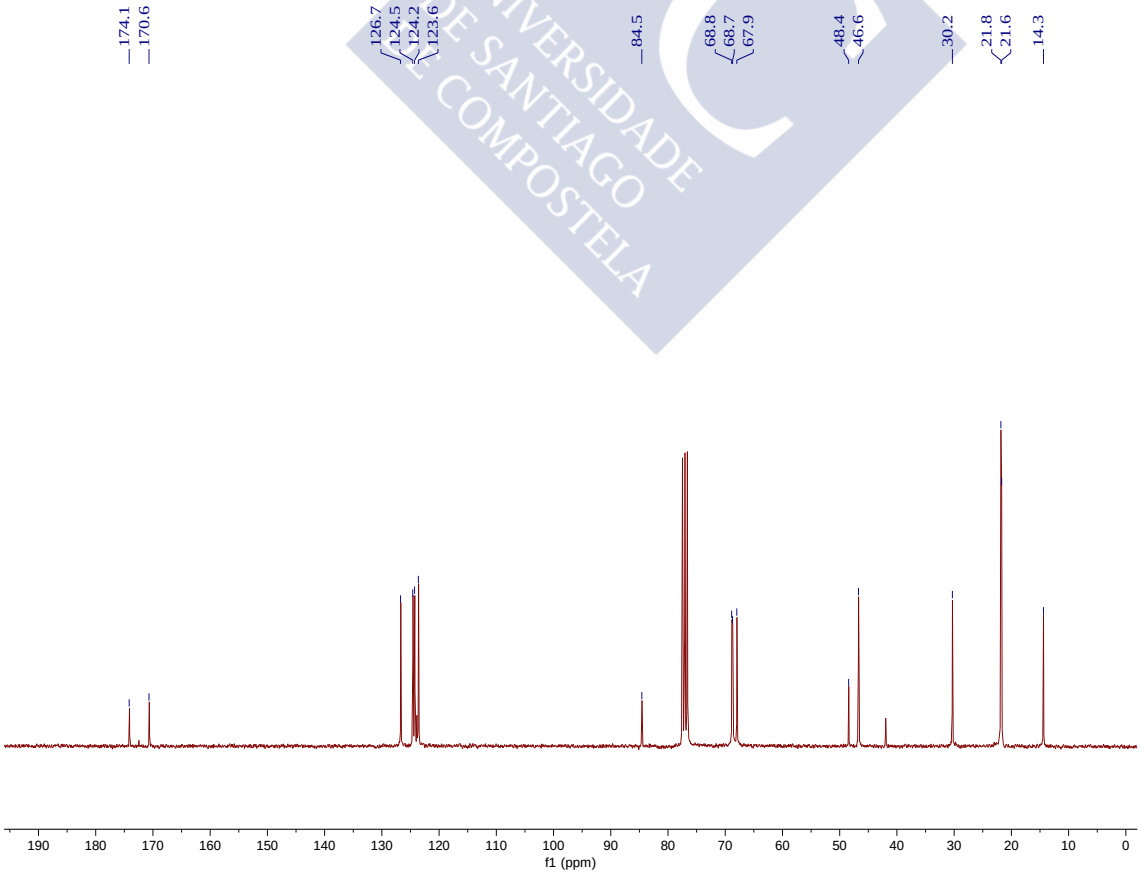
232



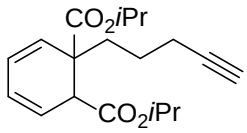
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



233

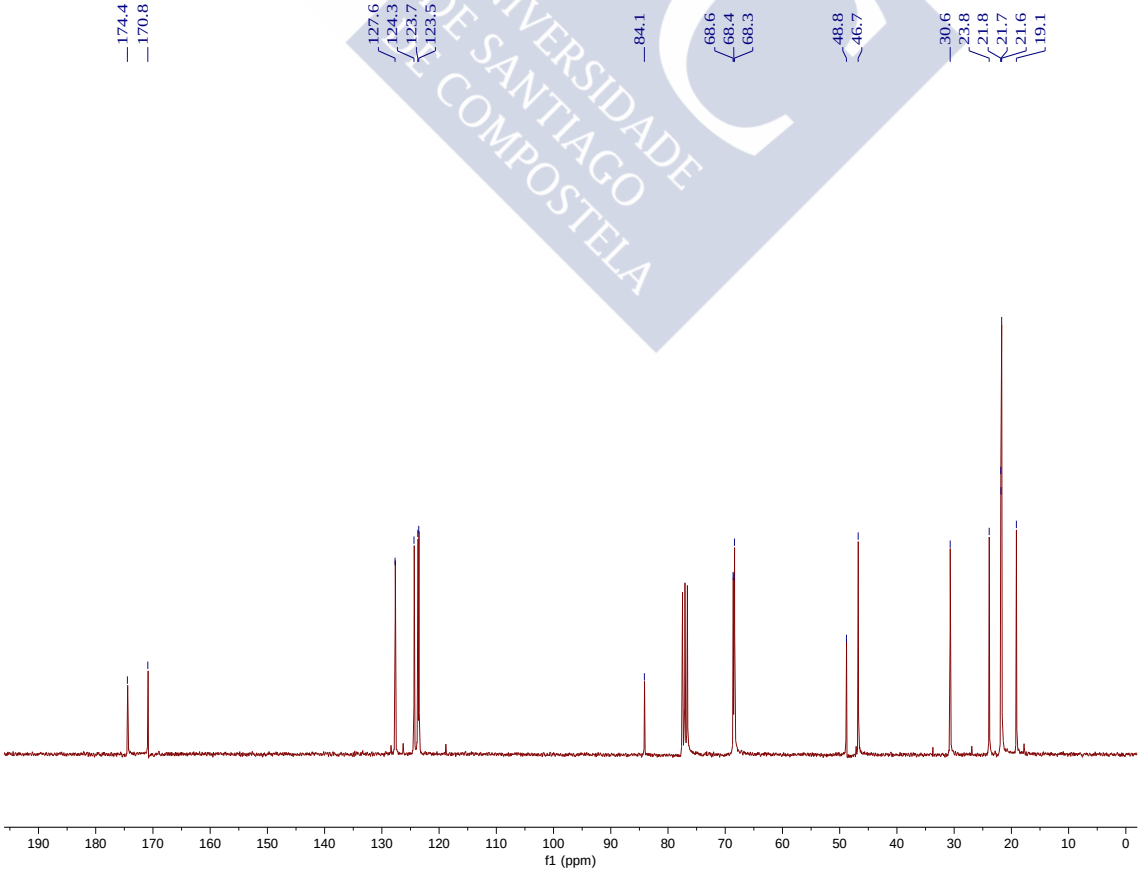


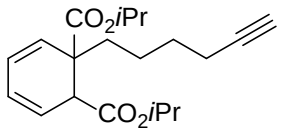
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

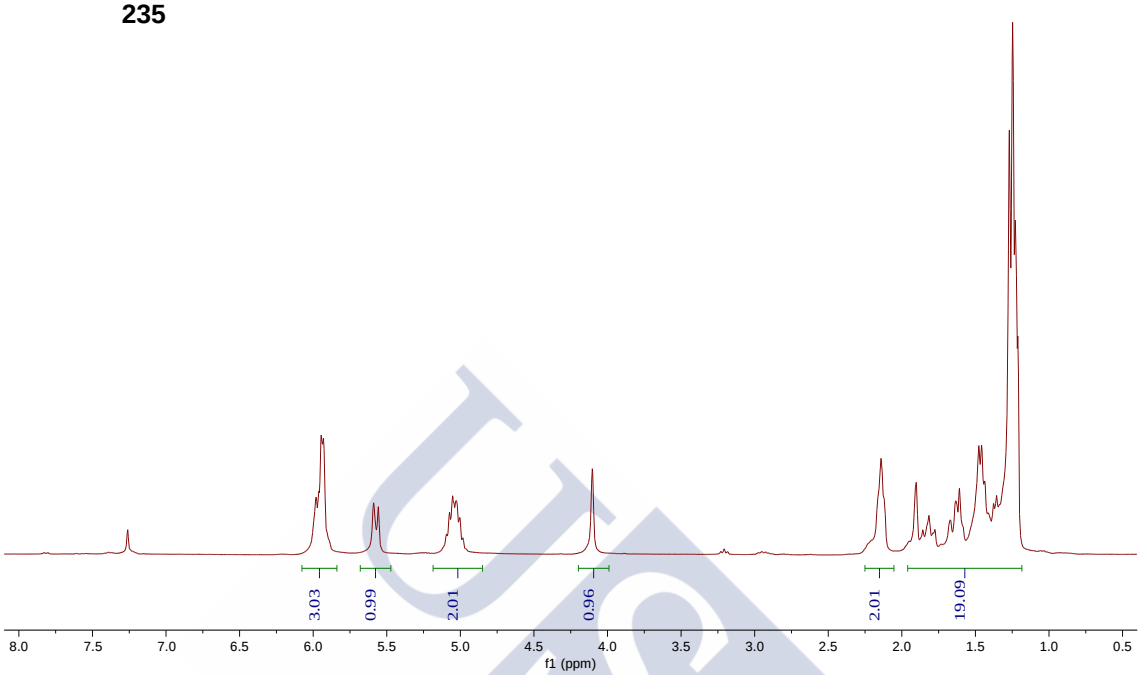
234

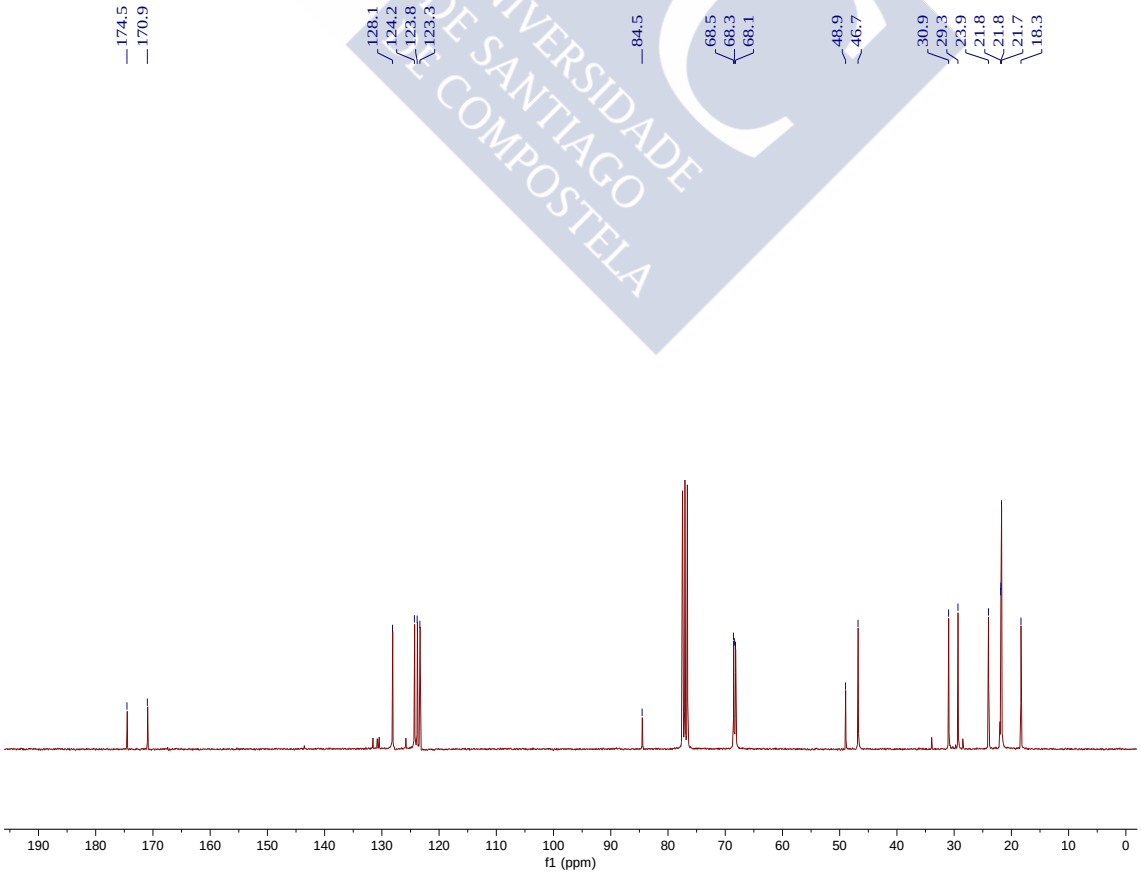
3.00
1.07
2.01
1.00
2.16
1.93
3.14
12.00
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

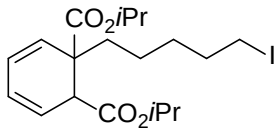

174.4
170.8
127.6
124.3
123.7
123.5
84.1
68.6
68.4
68.3
48.8
46.7
30.6
23.8
21.8
21.7
21.6
19.1
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


CO2iPr
CO2iPr

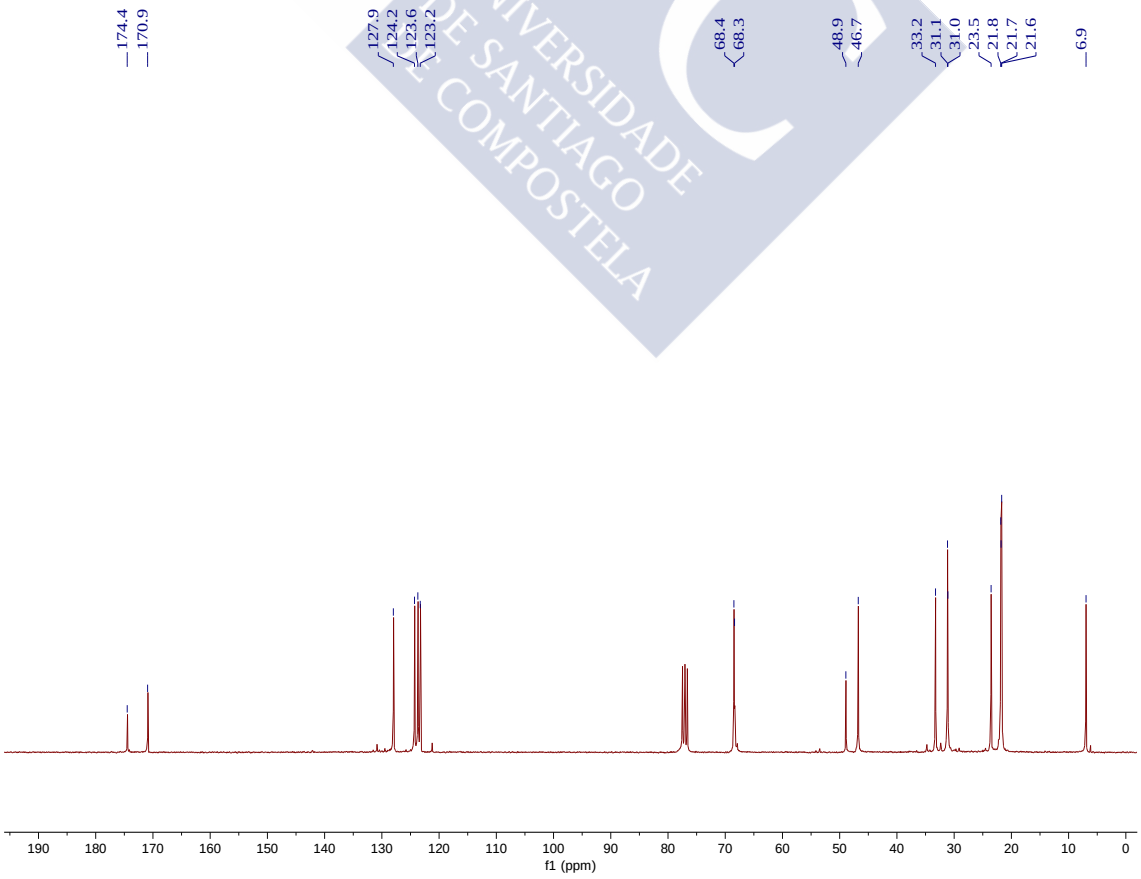
235


3.03
0.99
2.01
0.96
2.01
19.09
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

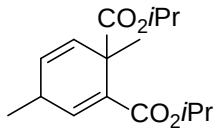

174.5
170.9
128.1
124.2
123.8
123.3
84.5
68.5
68.3
68.1
48.9
46.7
30.9
29.3
23.9
21.8
21.8
21.7
18.3
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



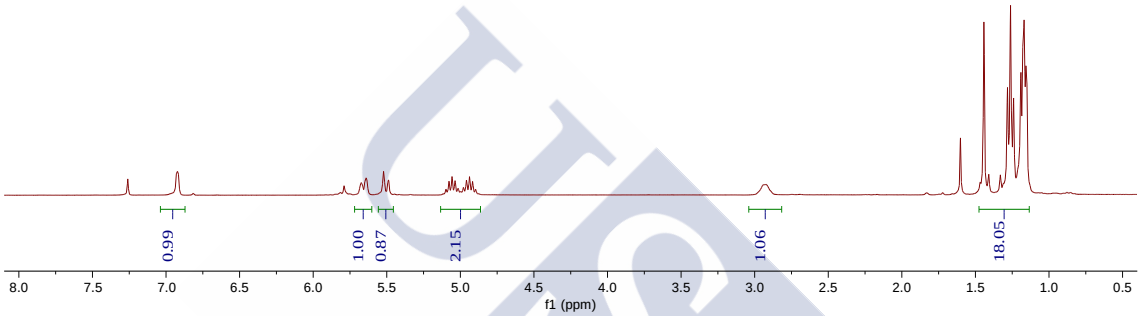
236

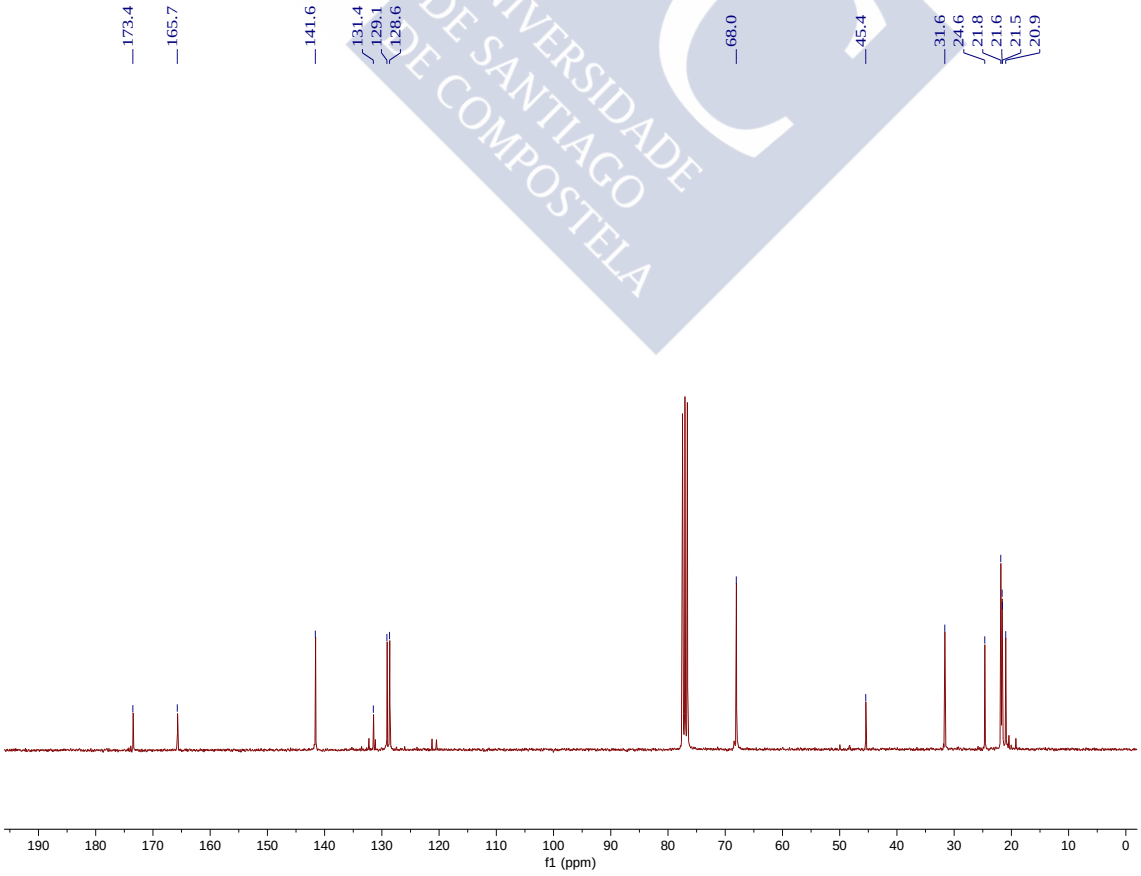


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

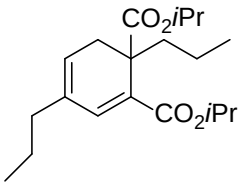


237



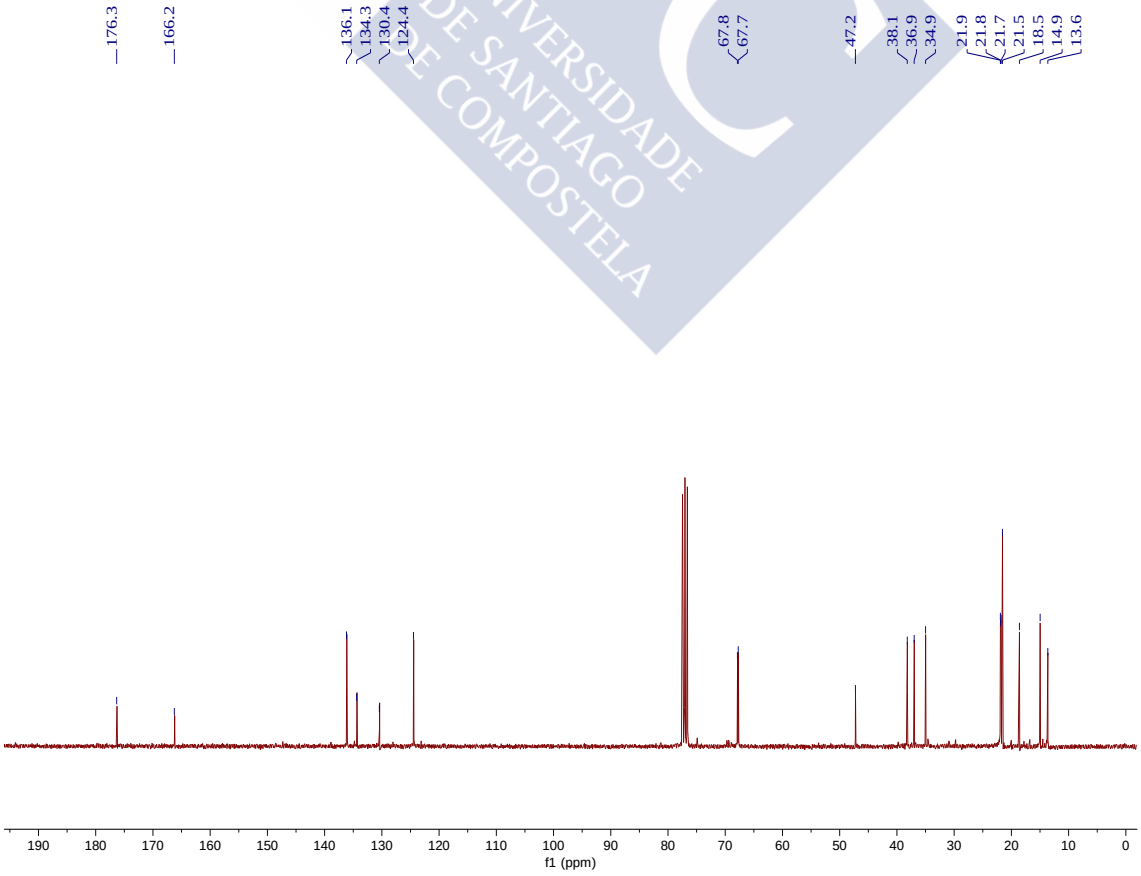


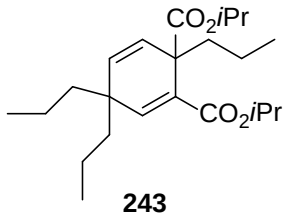
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

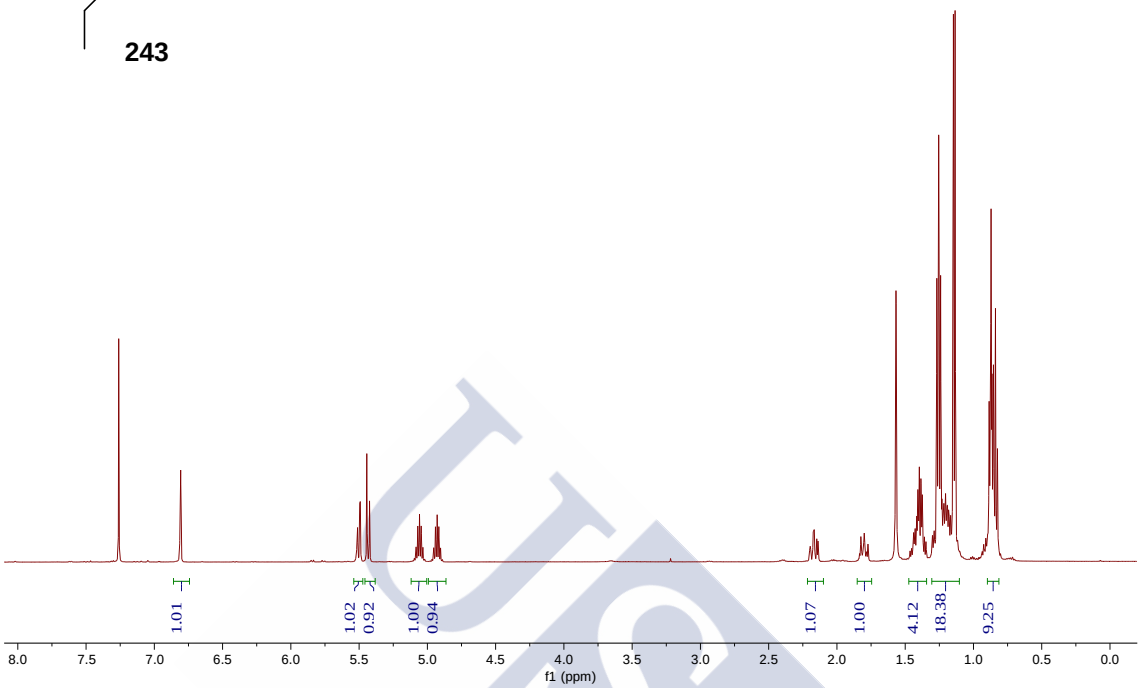
238

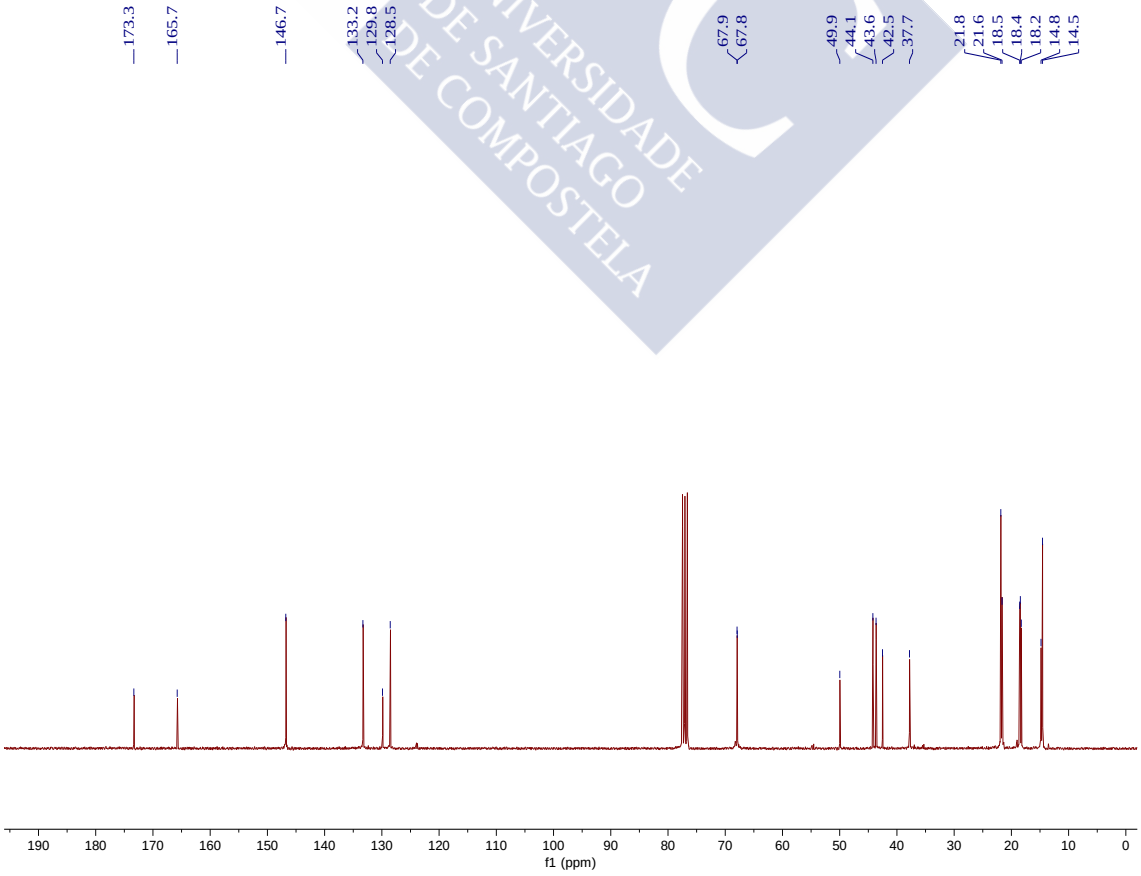
0.91
1.00
2.05
1.07
1.03
2.01
1.95
16.02
6.18
f1 (ppm)


176.3
166.2
136.1
134.3
130.4
124.4
67.8
67.7
47.2
38.1
36.9
34.9
21.9
21.8
21.7
21.5
18.5
14.9
13.6
f1 (ppm)

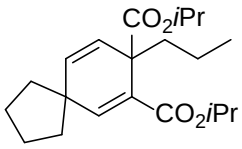


243

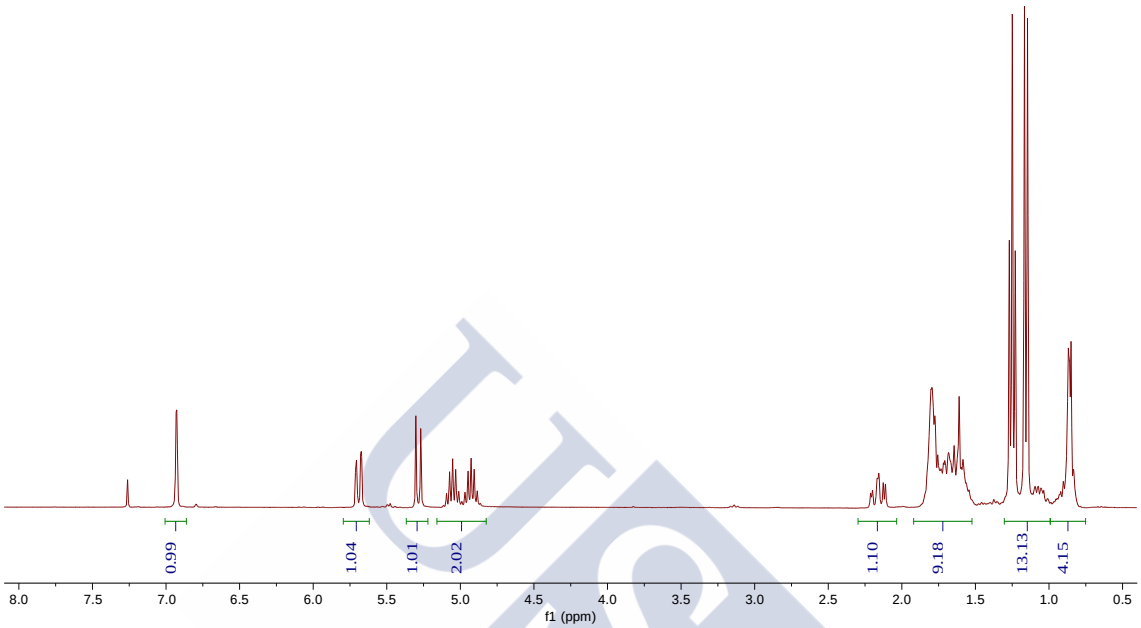


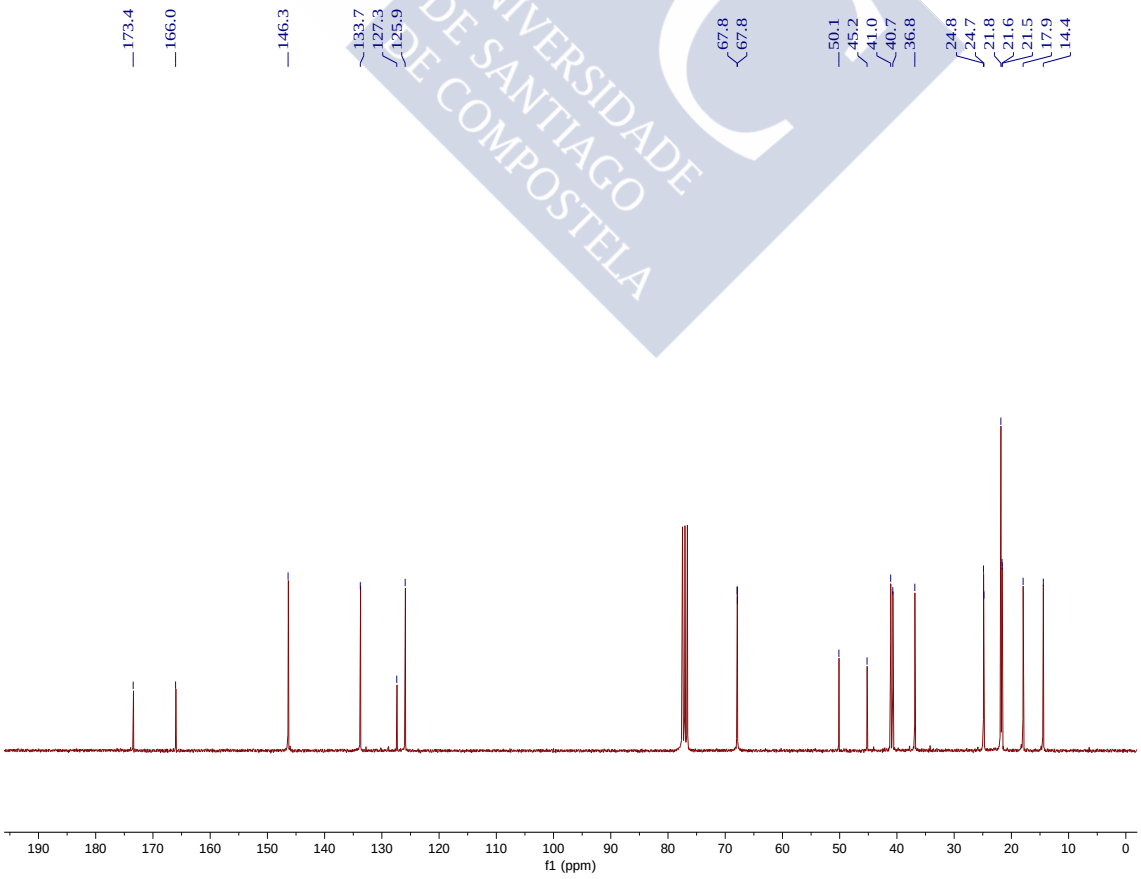


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

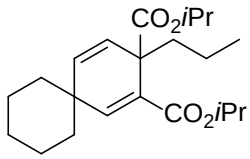


245

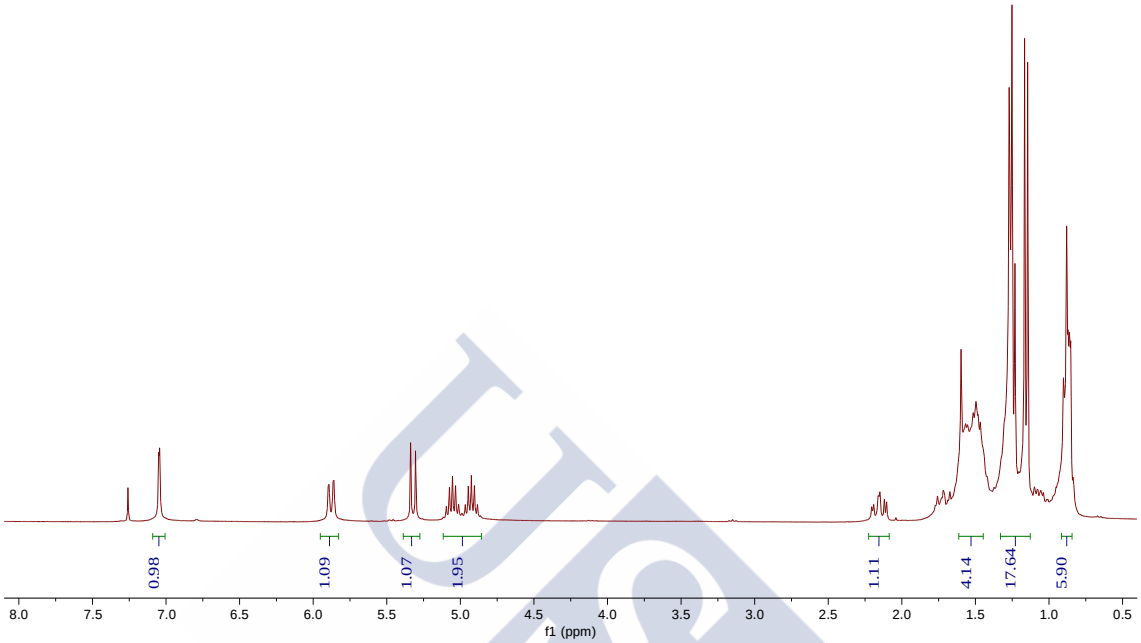


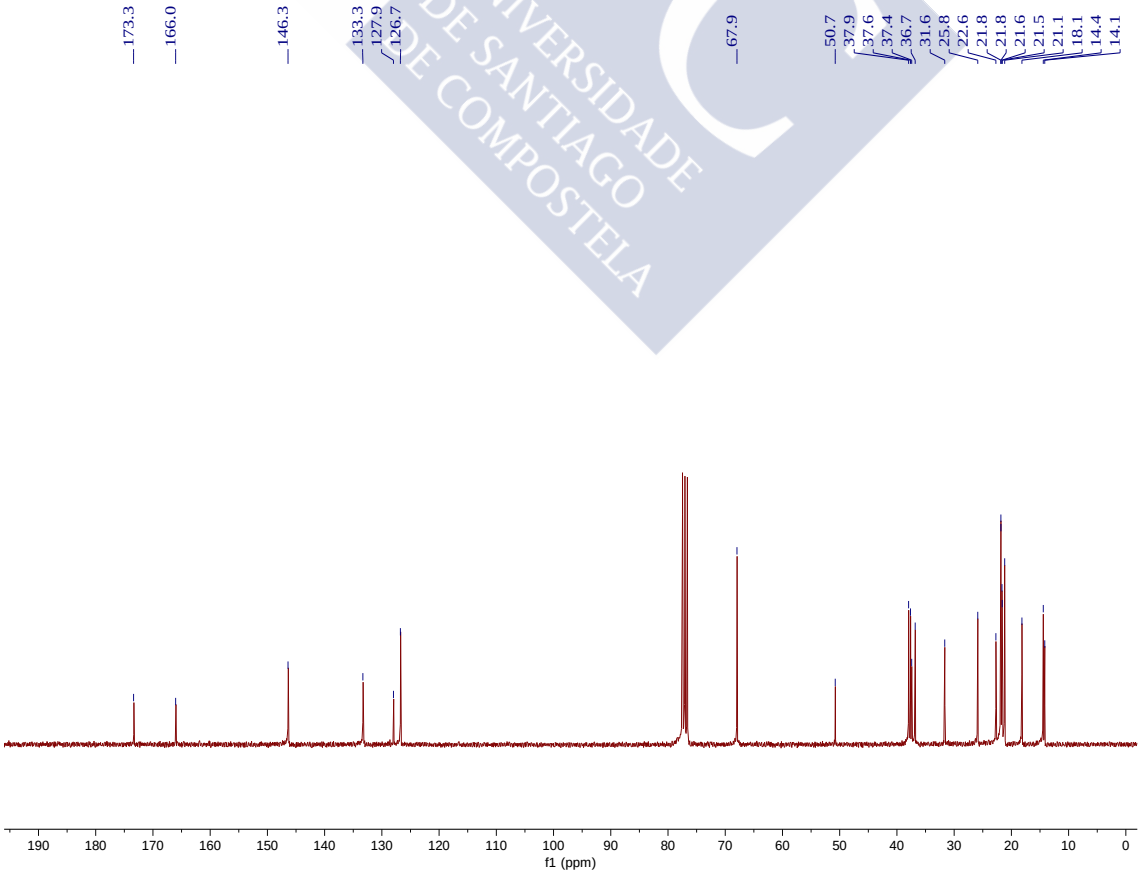


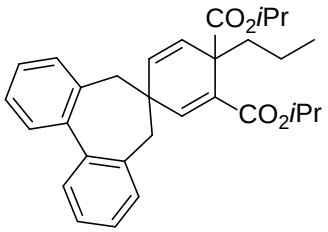
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

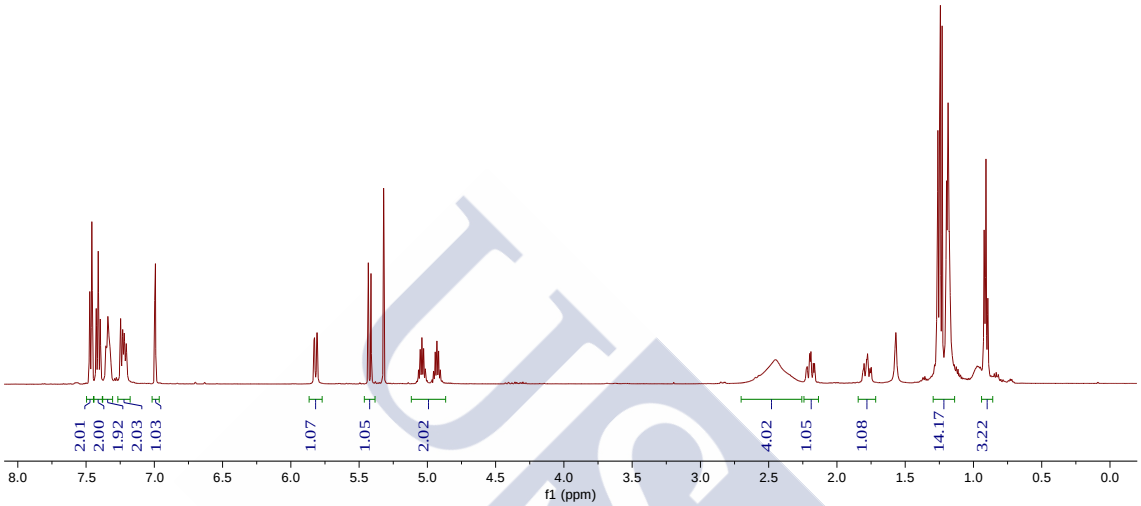
246

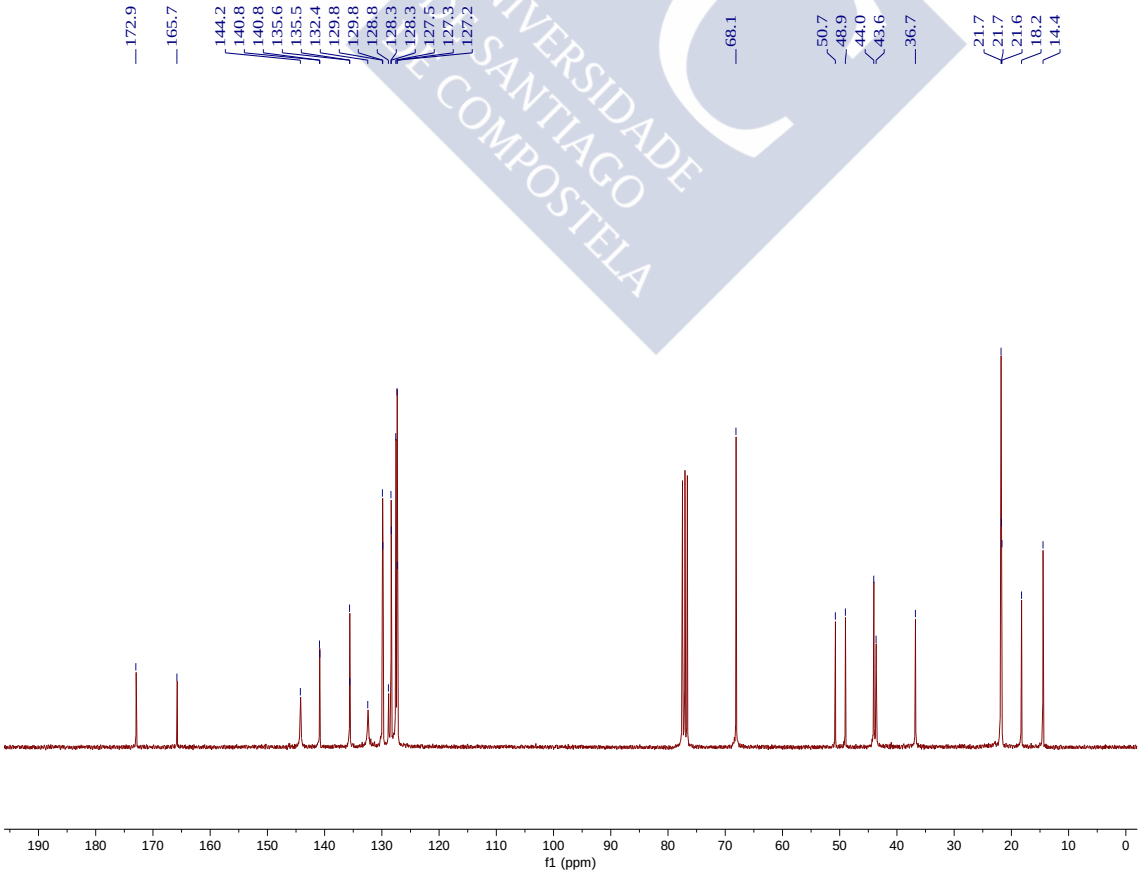

0.98
1.09
1.07
1.95
1.11
4.14
17.64
5.90
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)


173.3
166.0
146.3
133.3
127.9
126.7
67.9
50.7
37.9
37.6
37.4
36.7
31.6
25.8
22.6
21.8
21.8
21.6
21.5
21.1
18.1
14.4
14.1
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

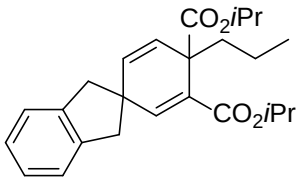


249

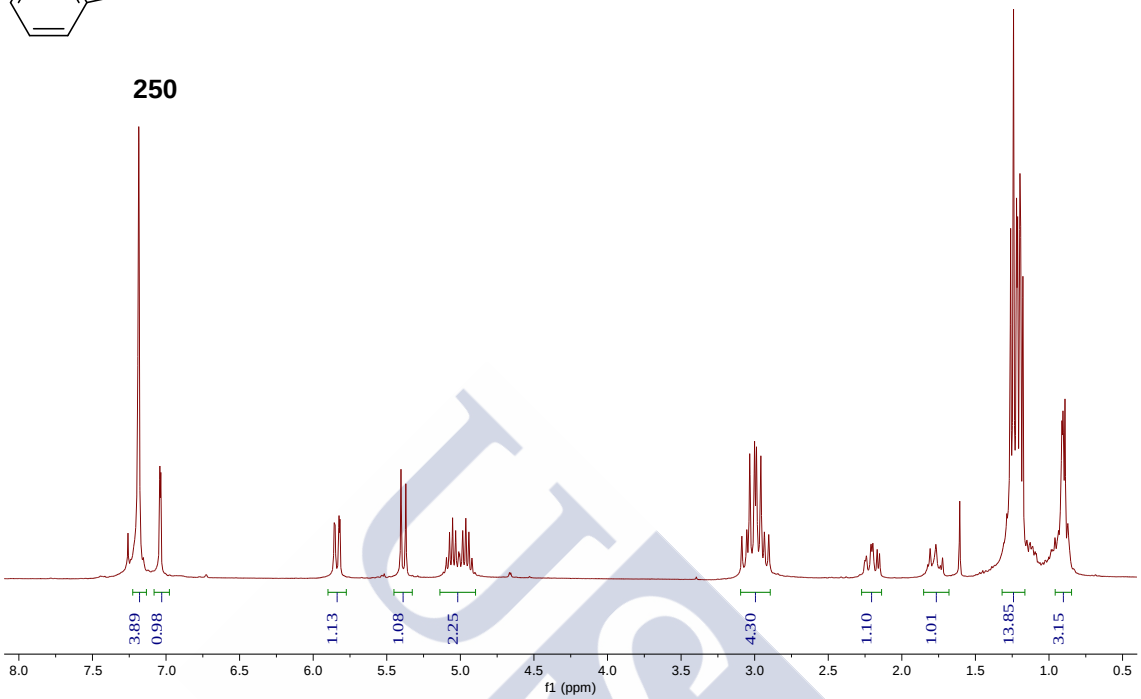


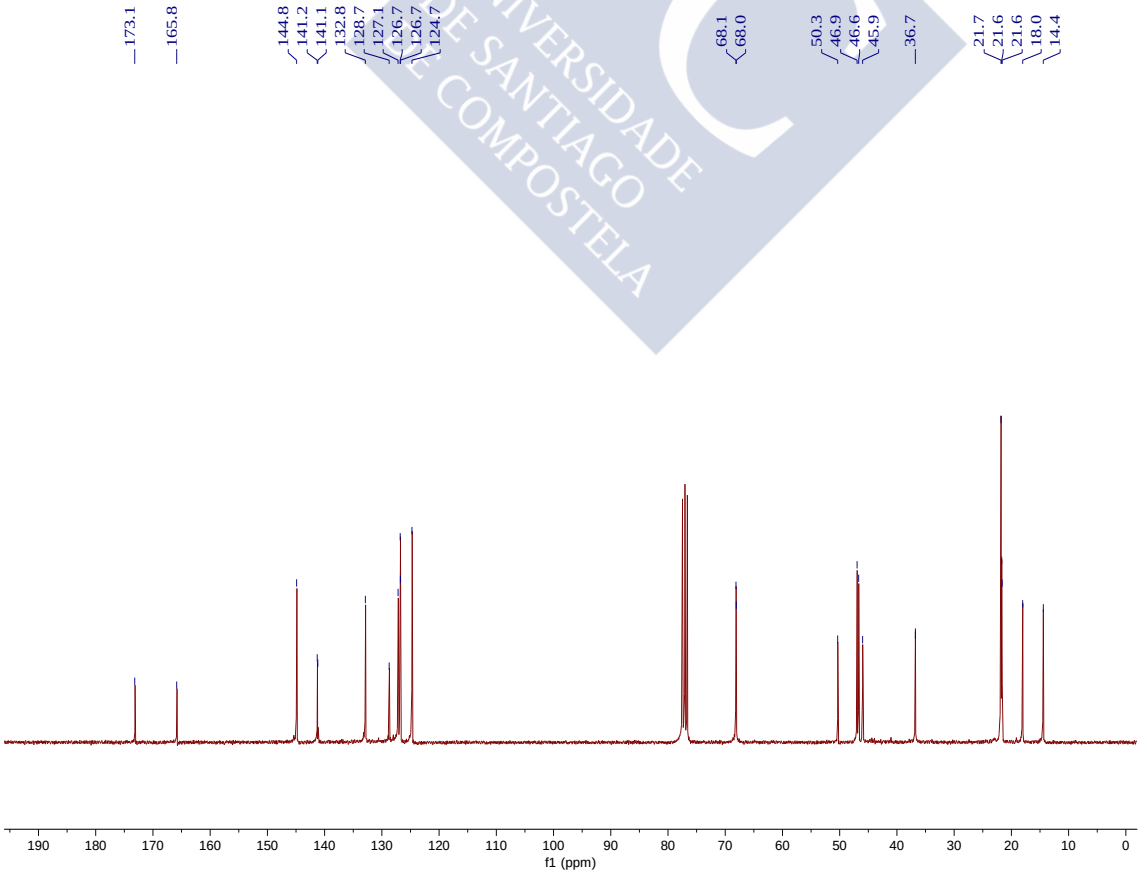


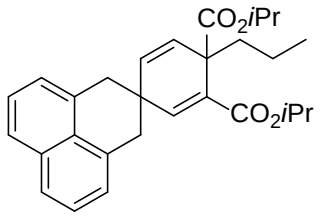
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

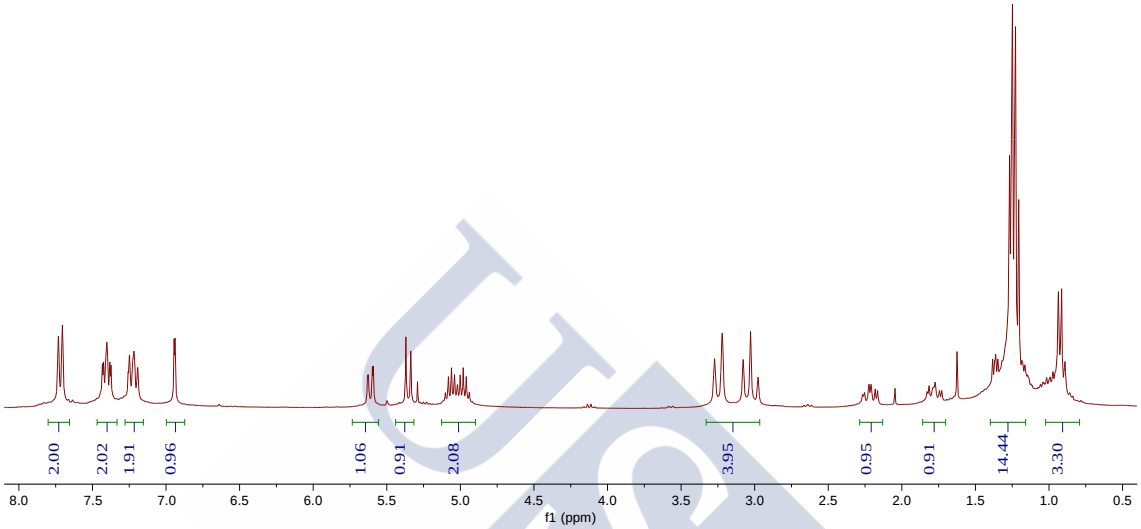
250

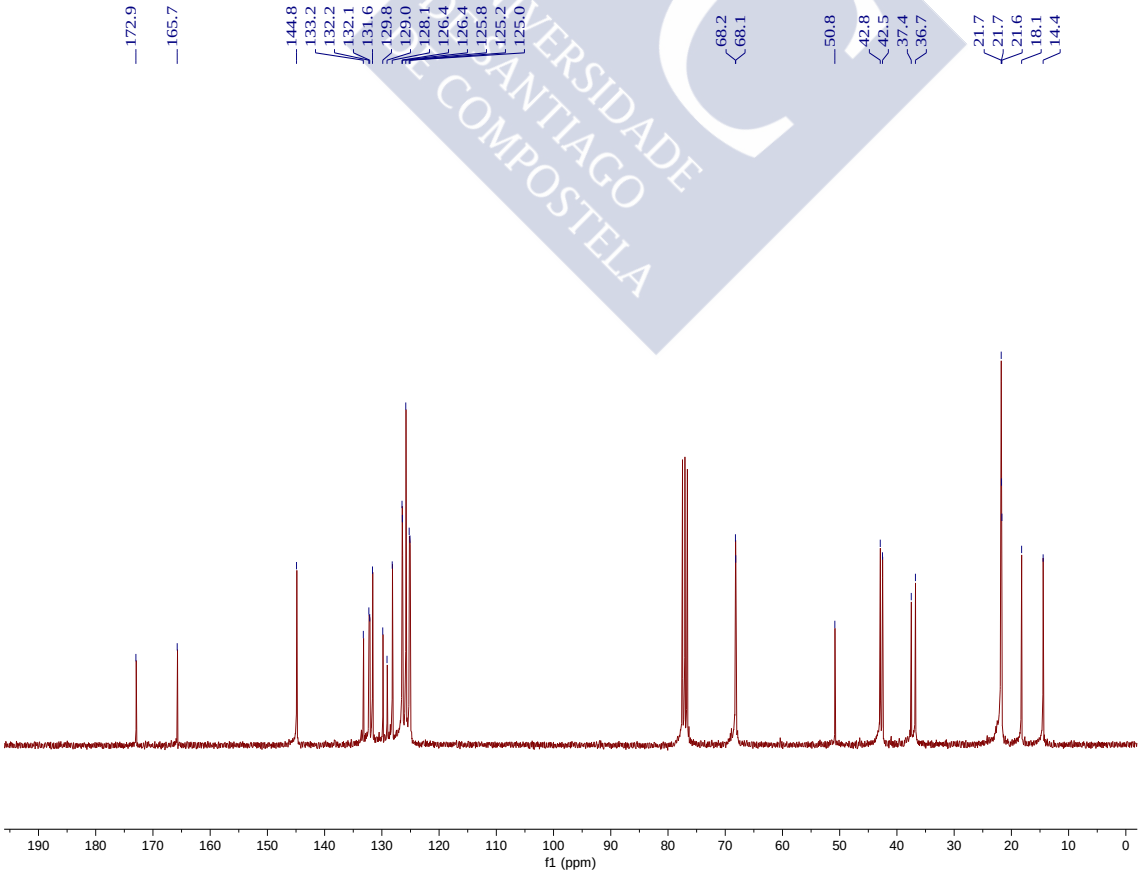

3.89
0.98
1.13
1.08
2.25
4.30
1.10
1.01
13.85
3.15
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)


173.1
165.8
144.8
141.2
141.1
132.8
128.7
127.1
126.7
126.7
124.7
68.1
68.0
50.3
46.9
46.6
45.9
36.7
21.7
21.6
21.6
18.0
14.4
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

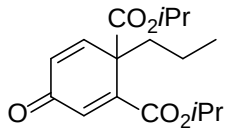


251

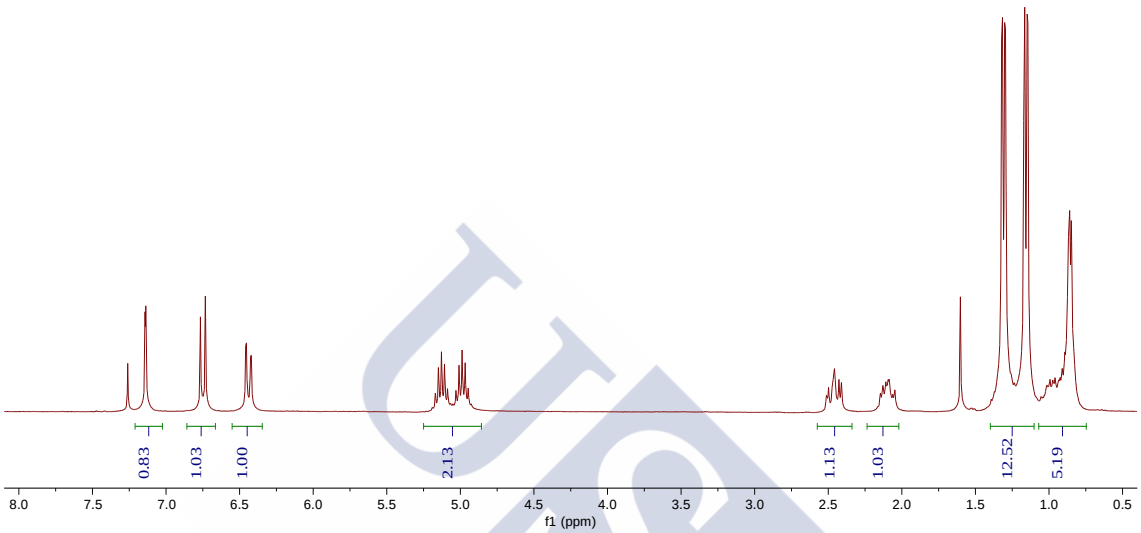


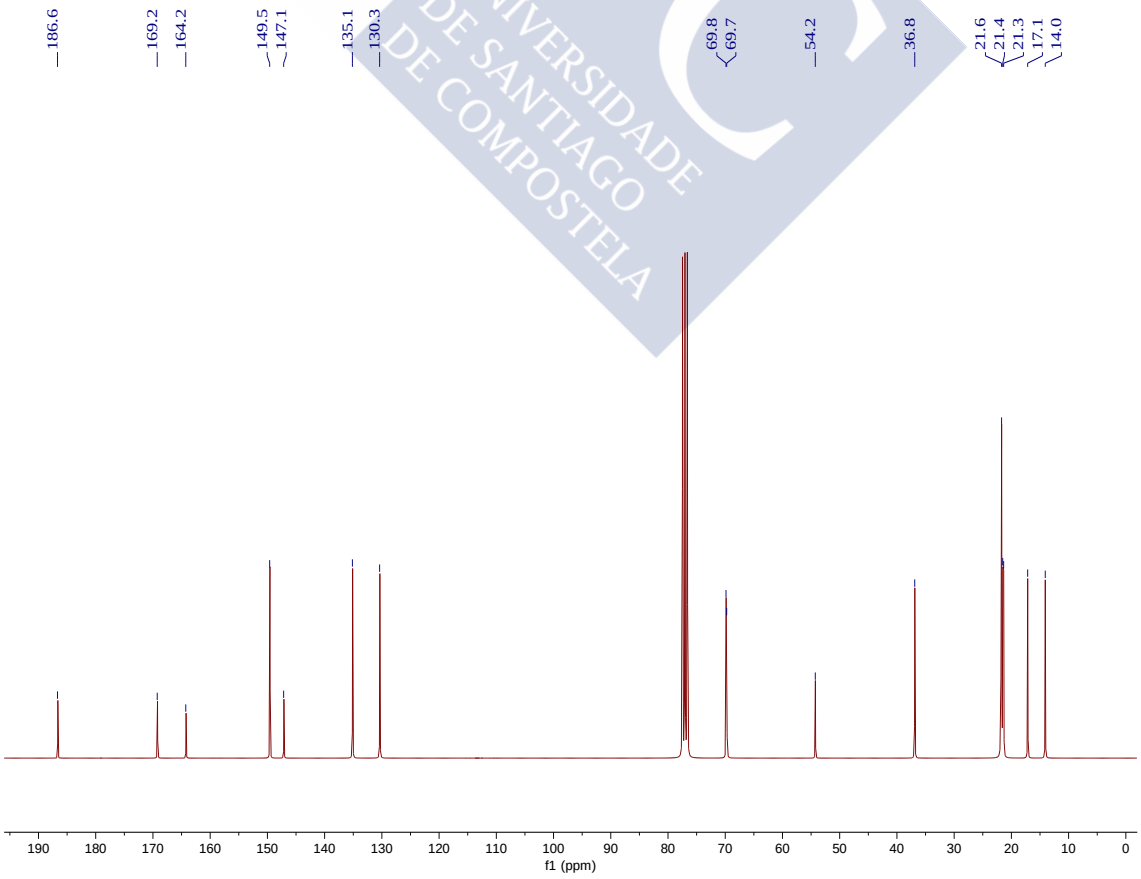


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

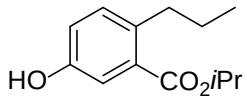


254

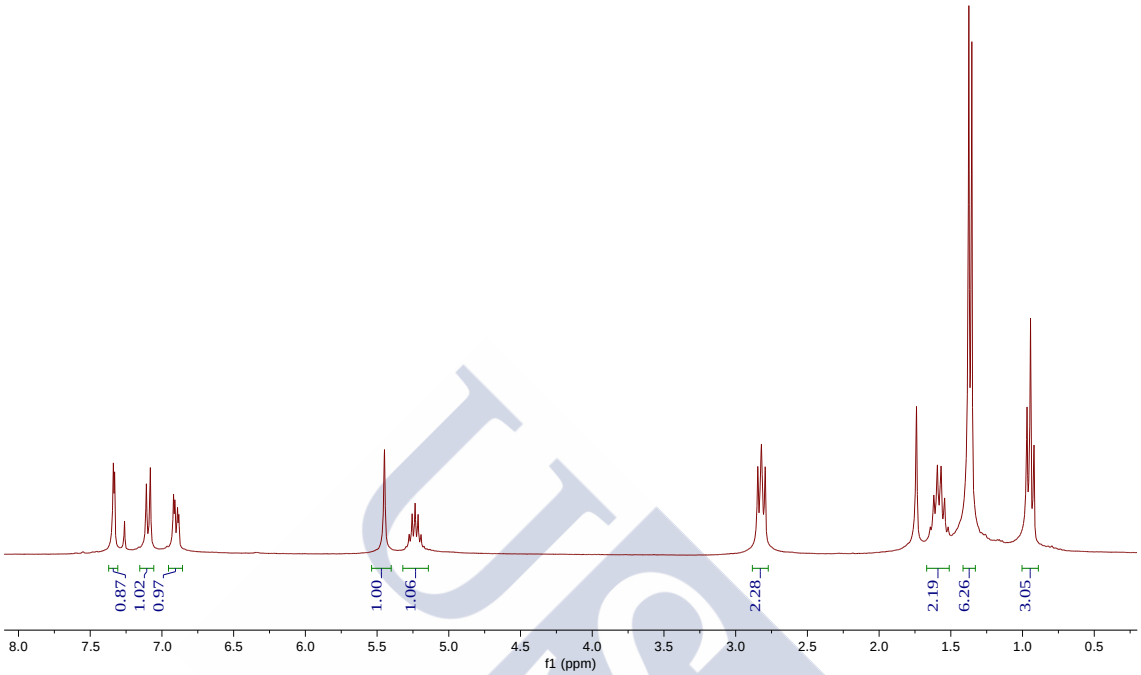


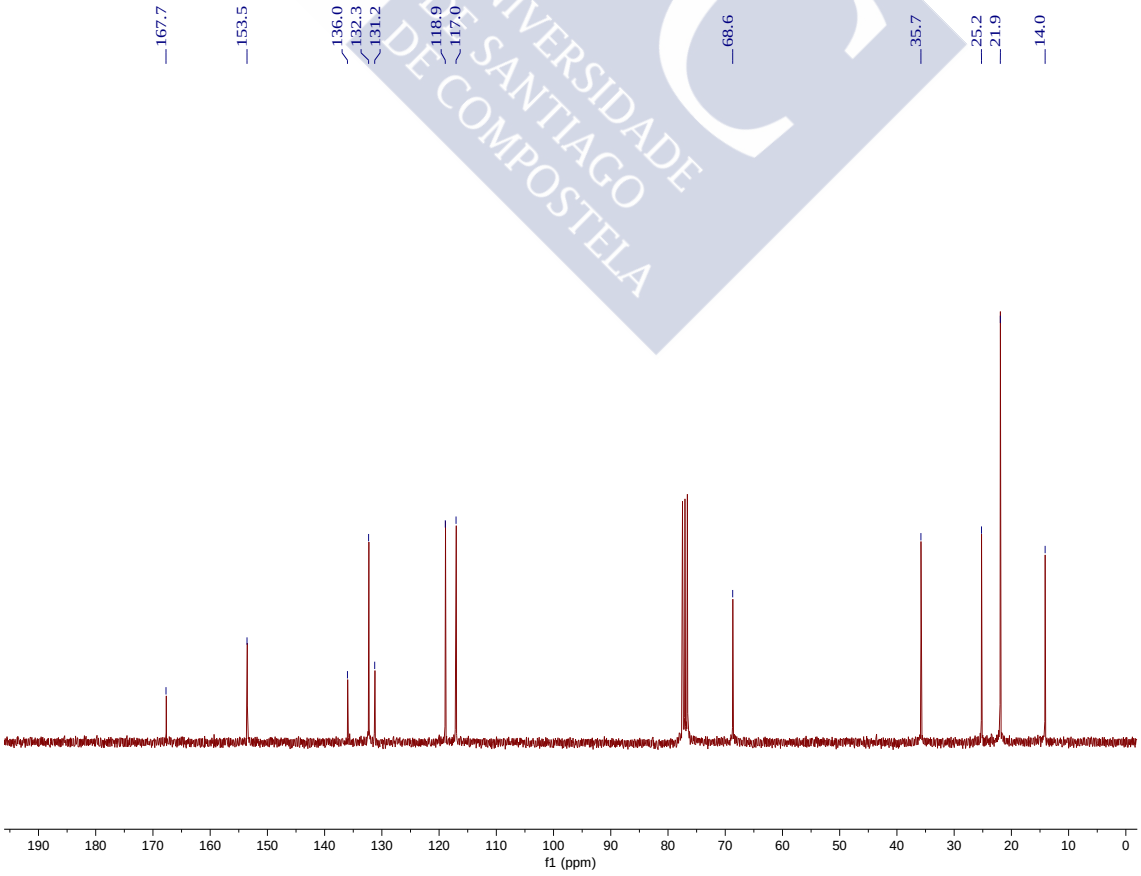


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

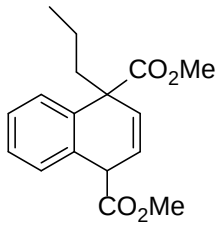


255



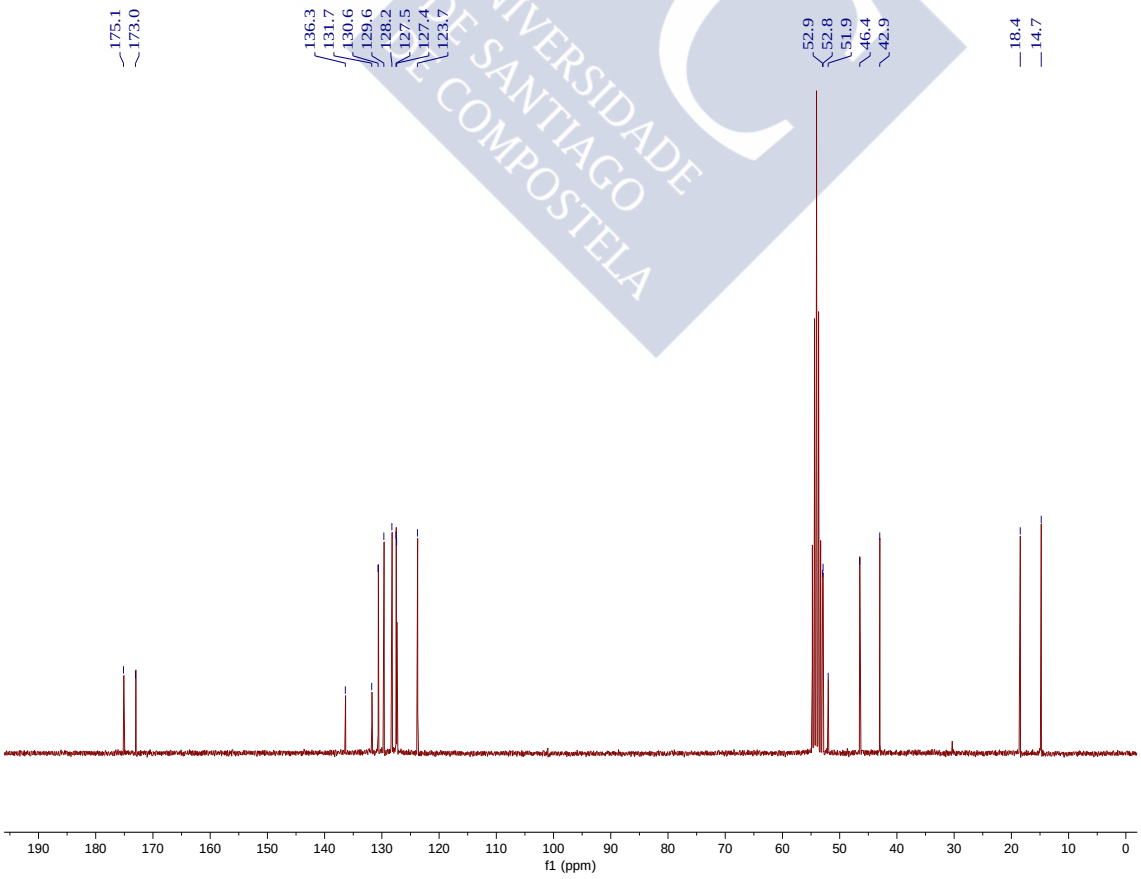


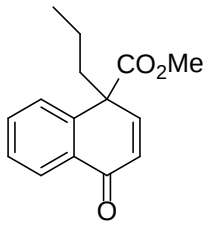
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2Me
CO2Me

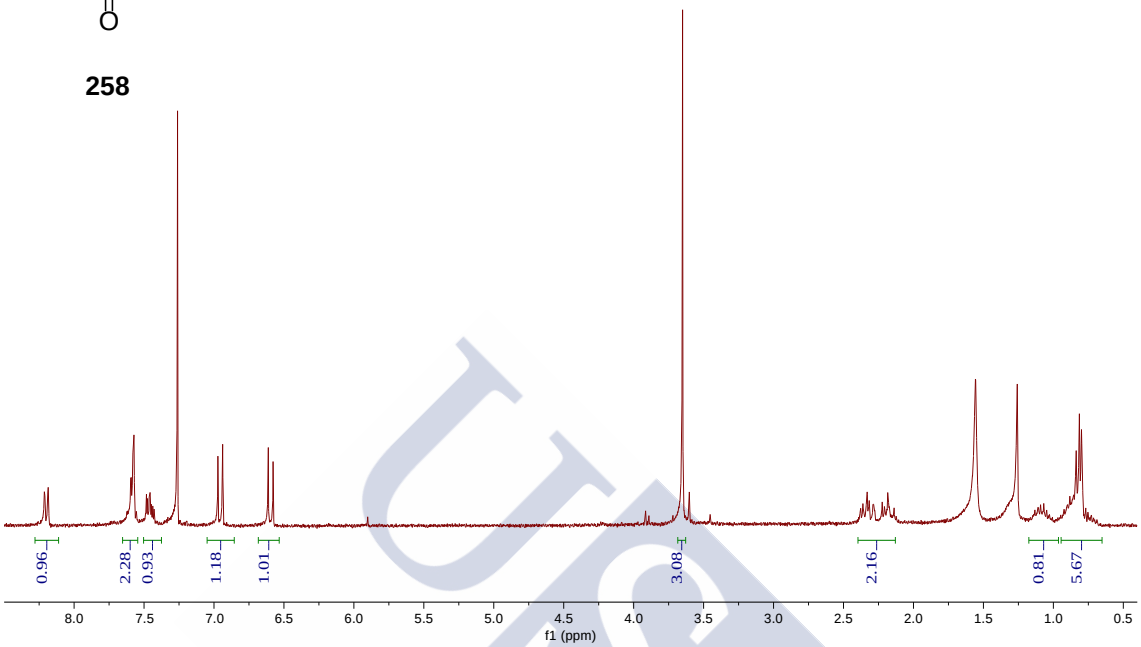
257

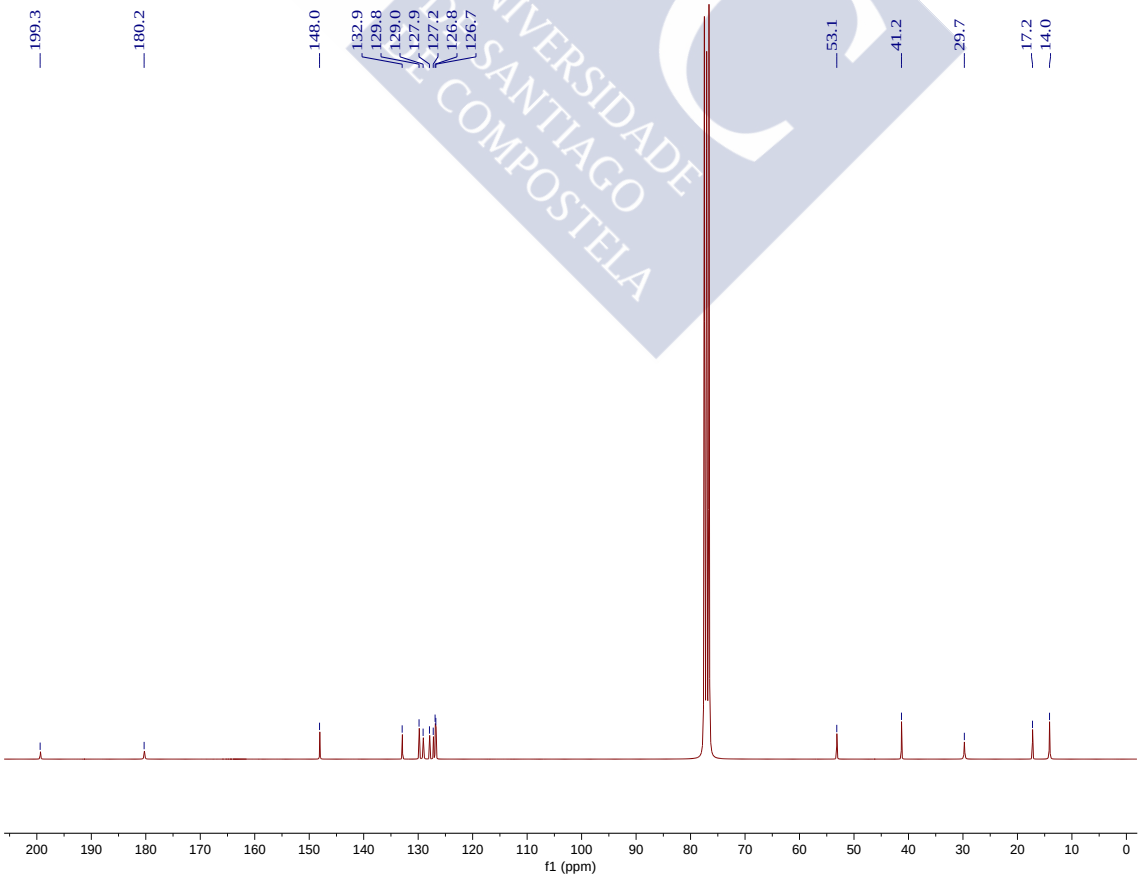
4.09
1.00
1.02
0.98
3.11
3.12
2.31
1.27
1.12
3.16
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

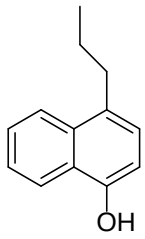

175.1
173.0
136.3
131.7
130.6
129.6
128.2
127.5
127.4
123.7
52.9
52.8
51.9
46.4
42.9
18.4
14.7
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


CO2Me
O

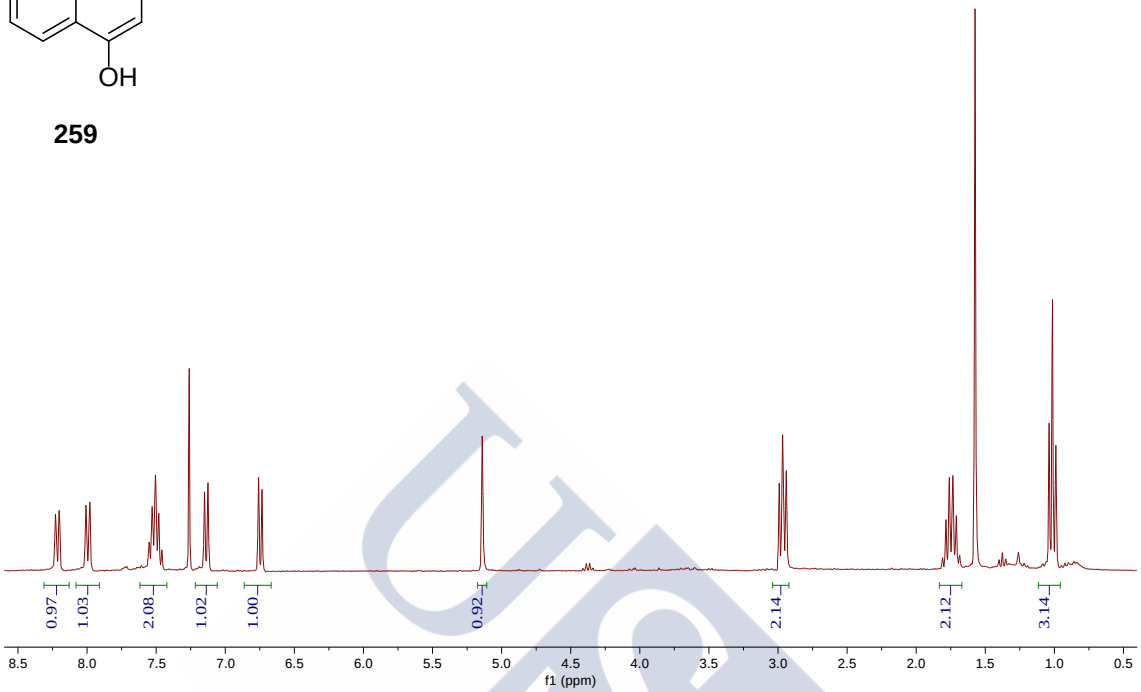
258

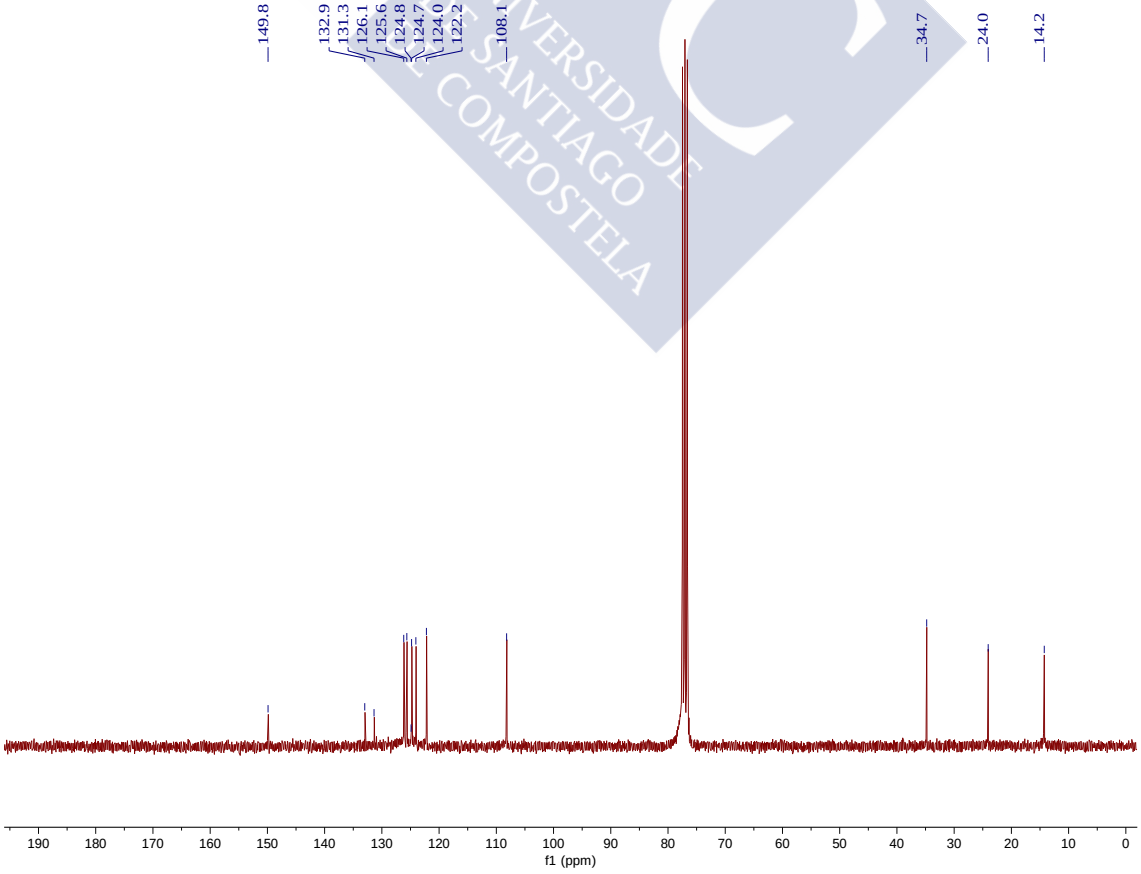

0.96
2.28
0.93
1.18
1.01
3.08
2.16
0.81
5.67
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

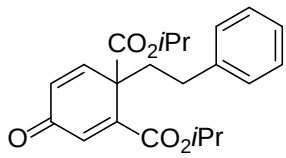

199.3
180.2
148.0
132.9
129.8
129.0
127.9
127.2
126.8
126.7
53.1
41.2
29.7
17.2
14.0
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


OH

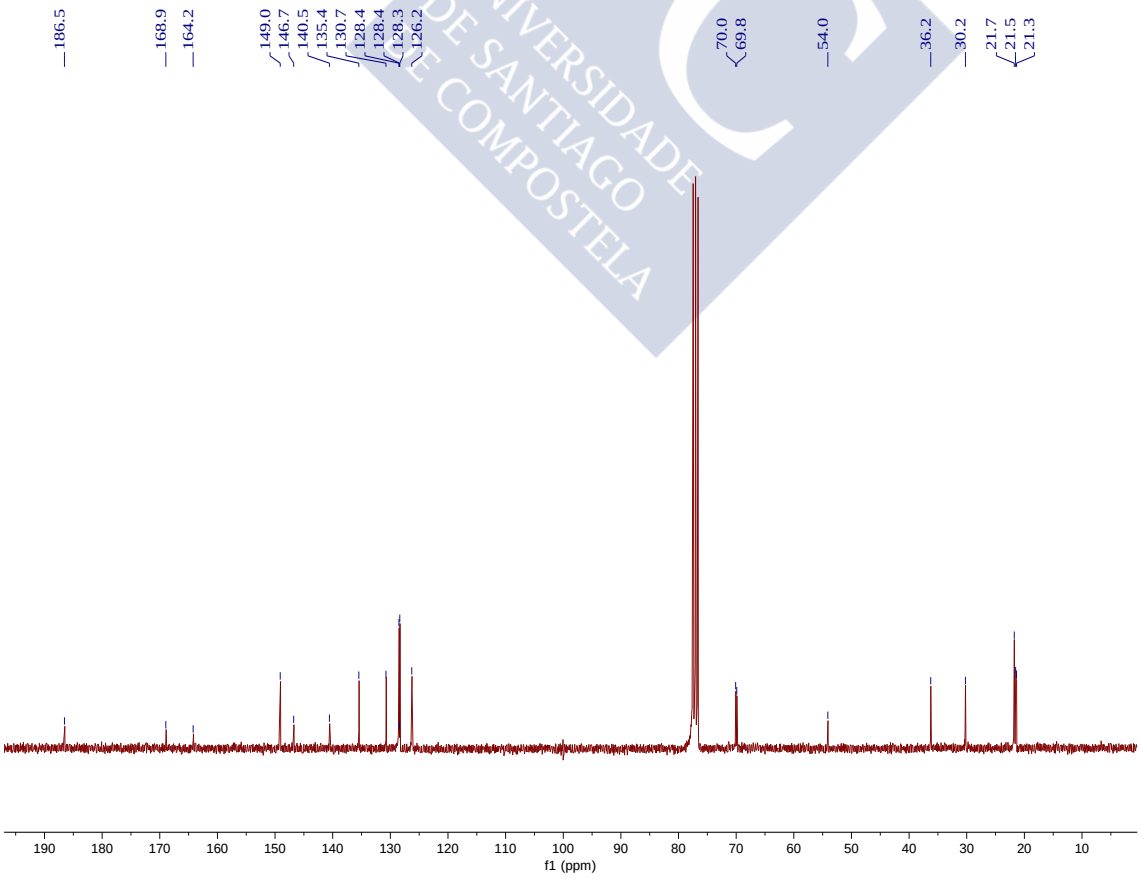
259


0.97
1.03
2.08
1.02
1.00
0.92
2.14
2.12
3.14
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

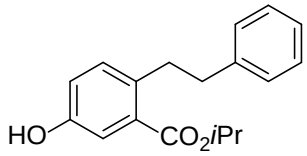

149.8
132.9
131.3
126.1
125.6
124.8
124.7
124.0
122.2
108.1
34.7
24.0
14.2
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



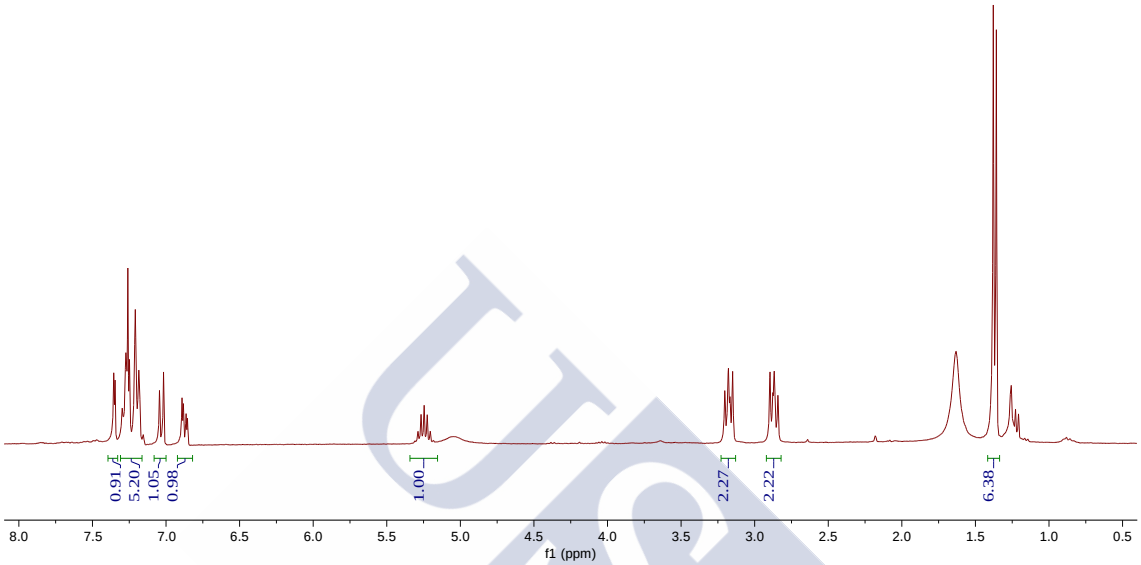
265

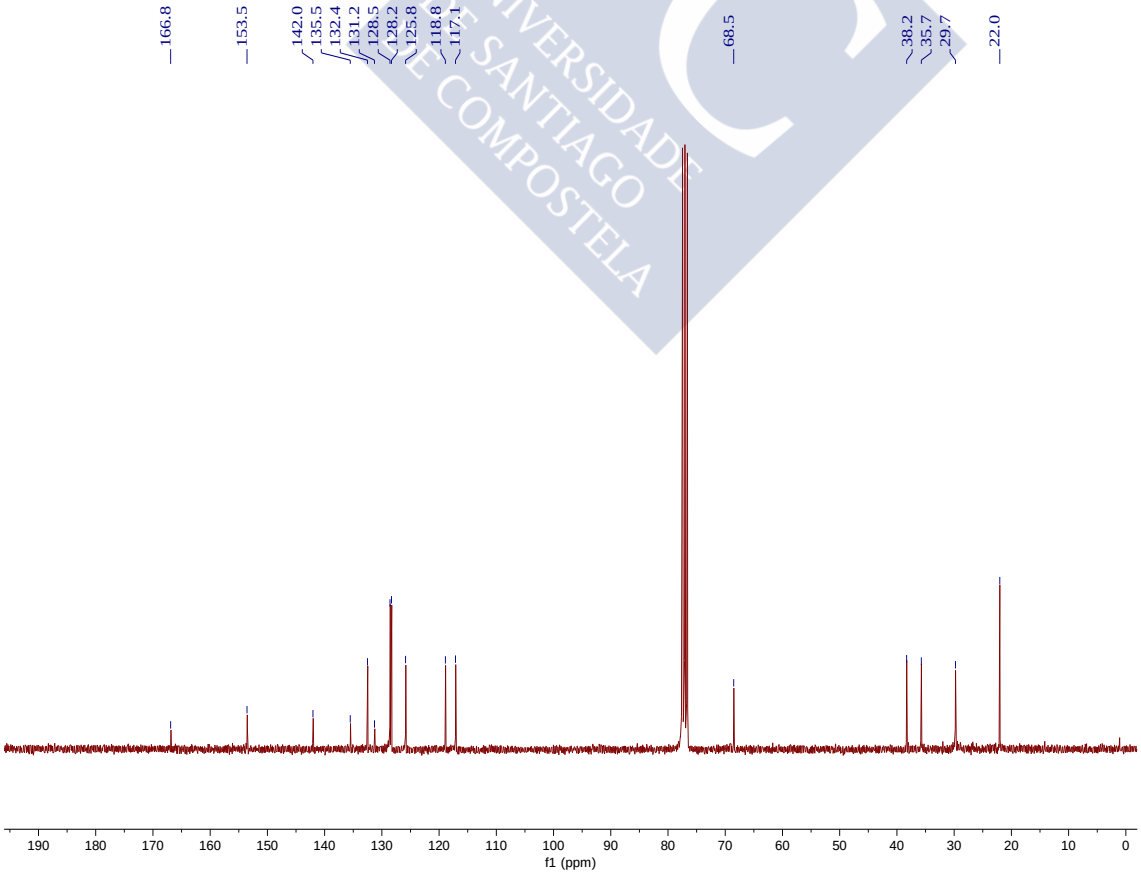


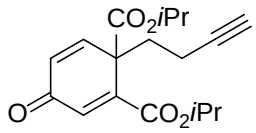
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


HO
CO2iPr

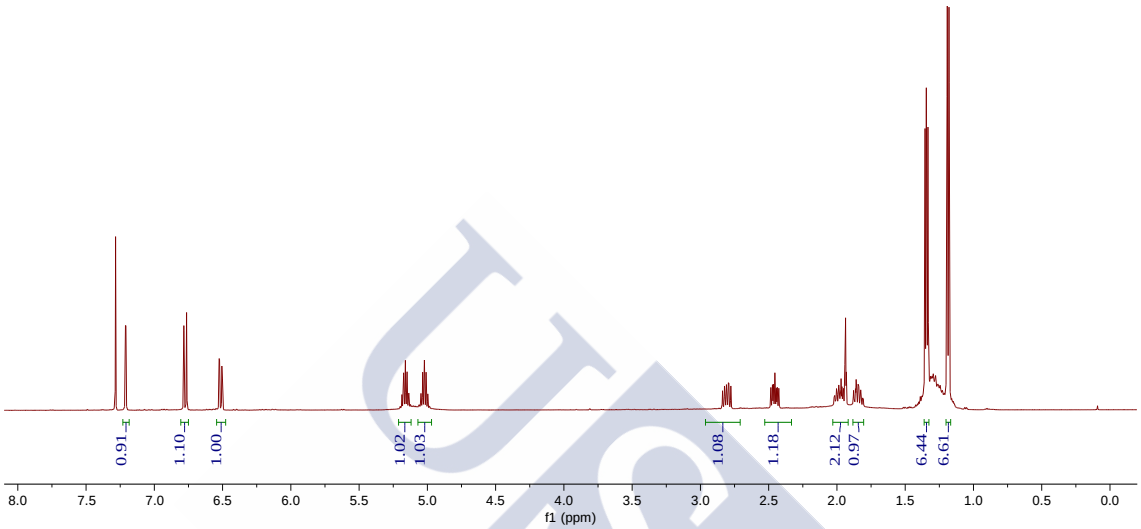
266

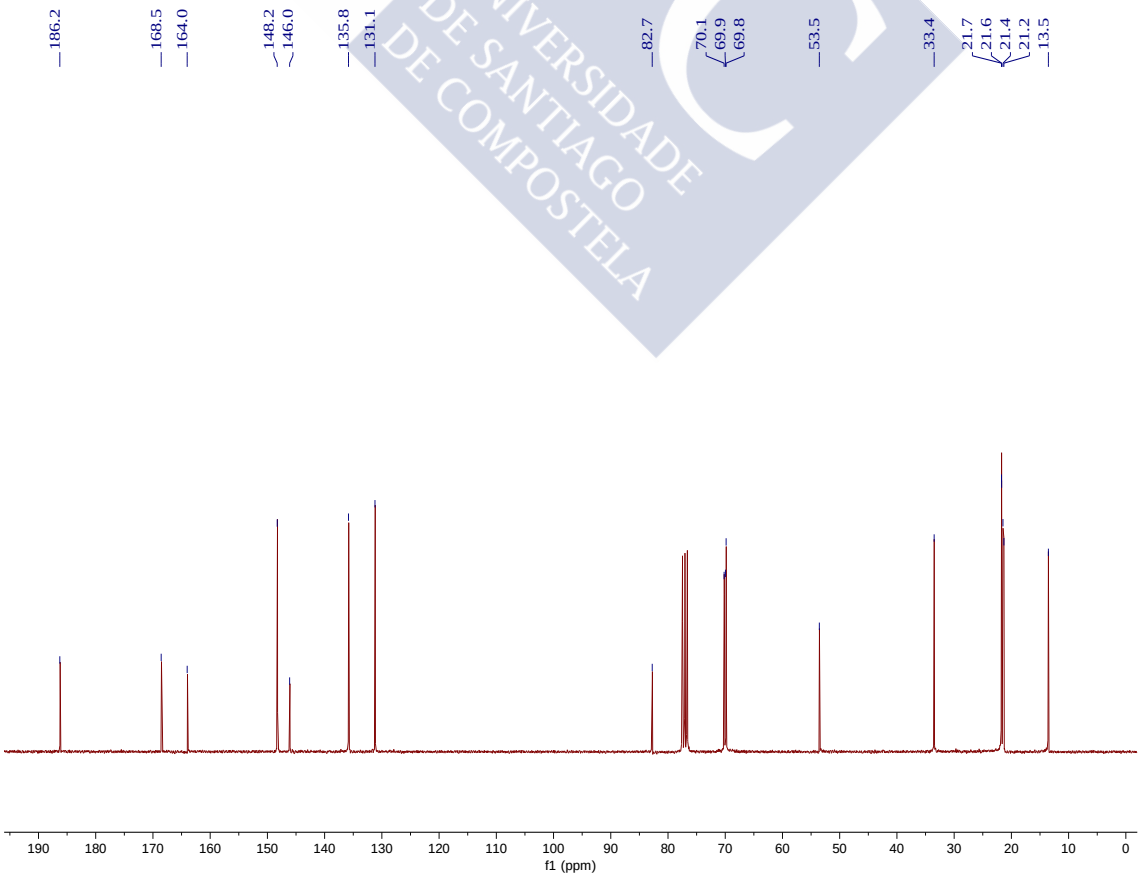

0.91
5.20
1.05
0.98
1.00
2.27
2.22
6.38
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

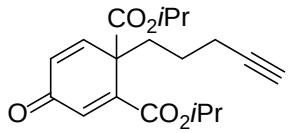

166.8
153.5
142.0
135.5
132.4
131.2
128.5
128.2
125.8
118.8
117.1
68.5
38.2
35.7
29.7
22.0
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


CO2iPr
O
CO2iPr

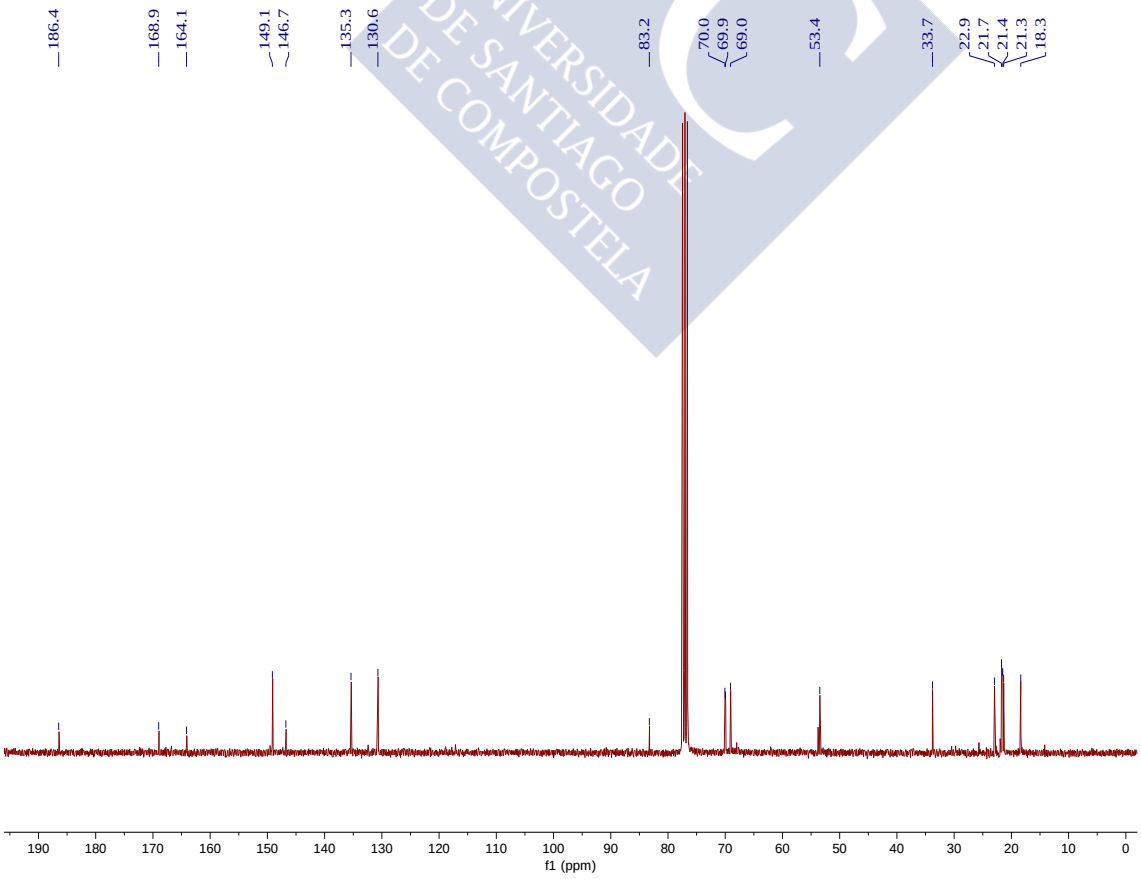
267


0.91
1.10
1.00
1.02
1.03
1.08
1.18
2.12
0.97
6.44
6.61
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

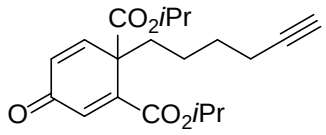

186.2
168.5
164.0
148.2
146.0
135.8
131.1
82.7
70.1
69.9
69.8
53.5
33.4
21.7
21.6
21.4
21.2
13.5
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)



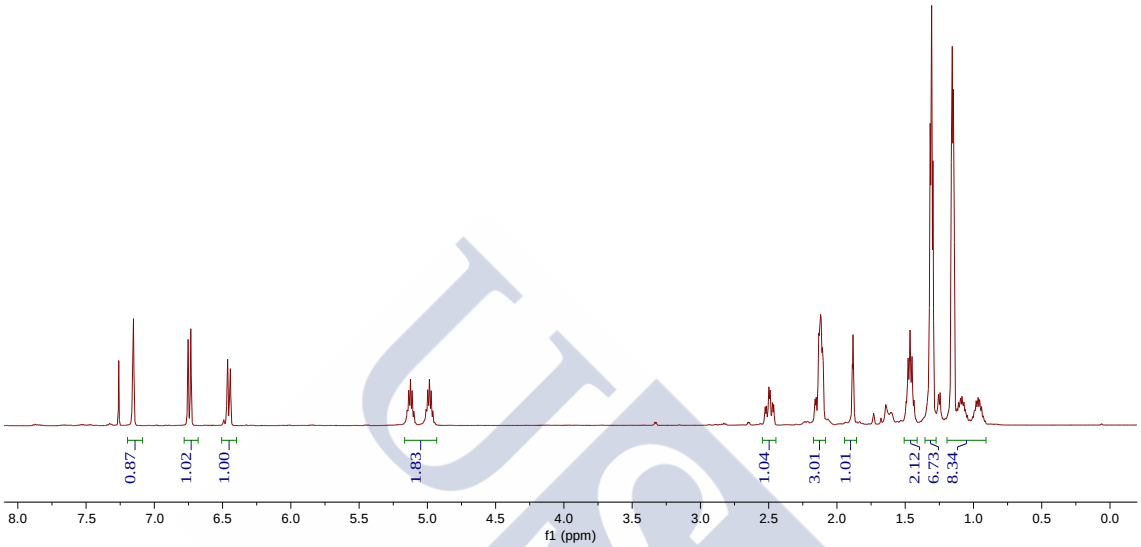
268

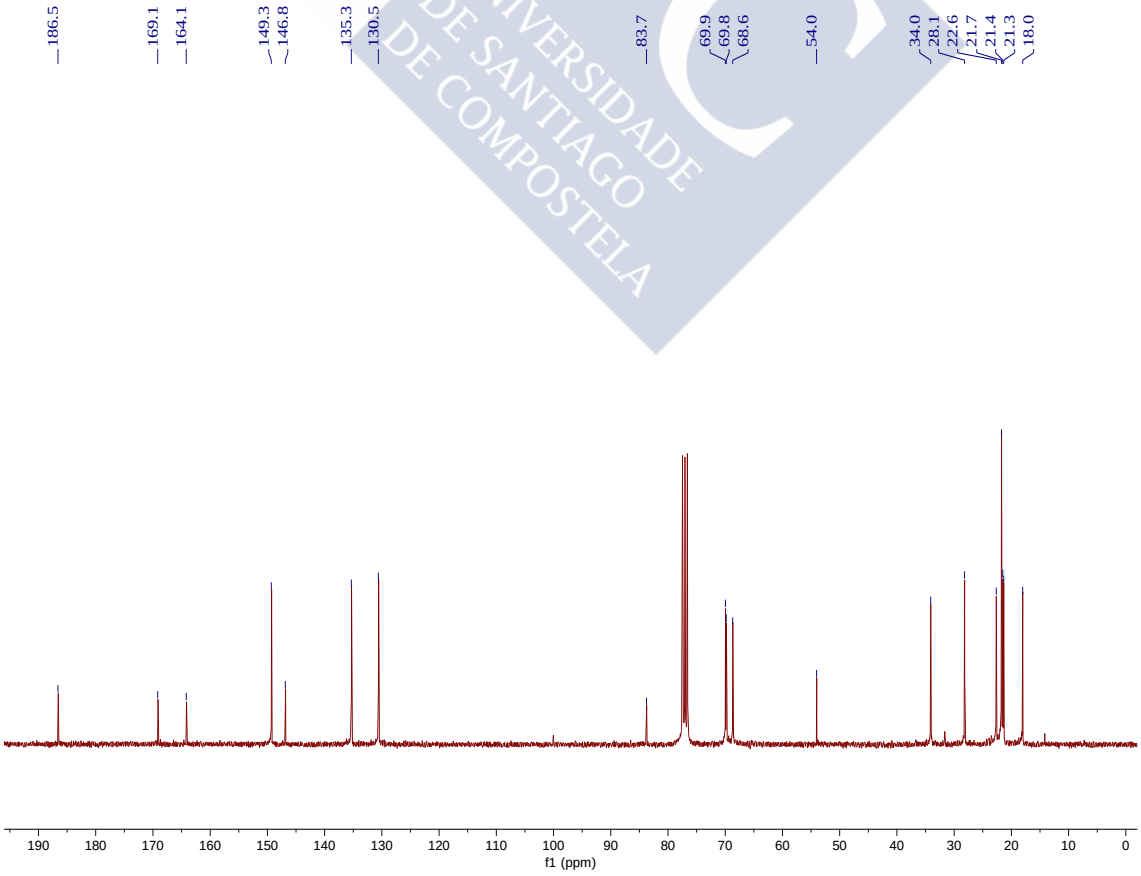


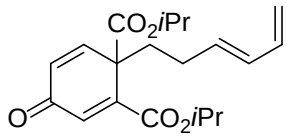
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
O
CO2iPr

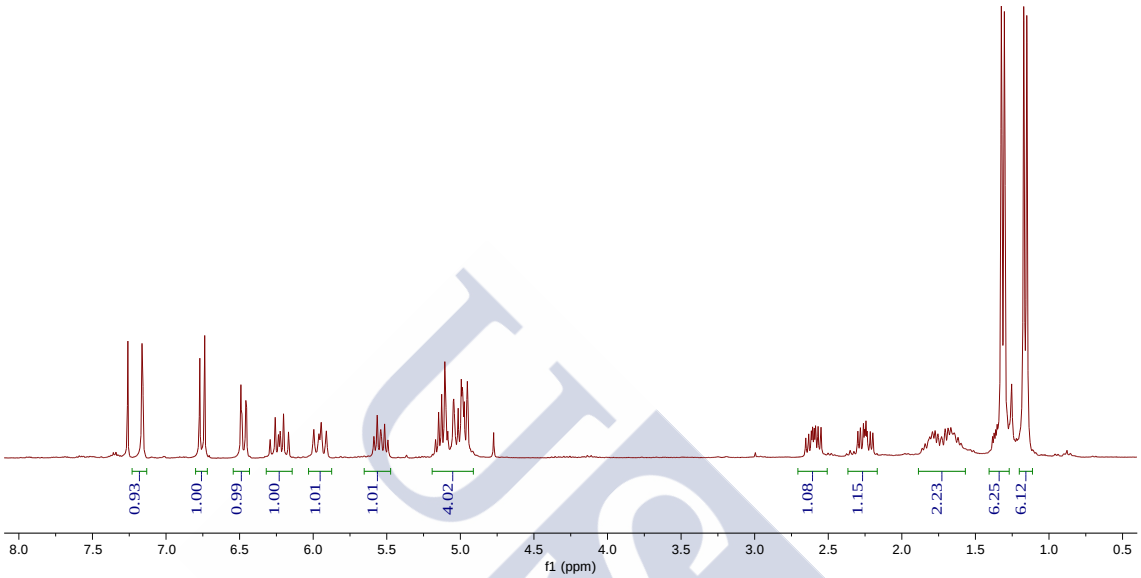
269

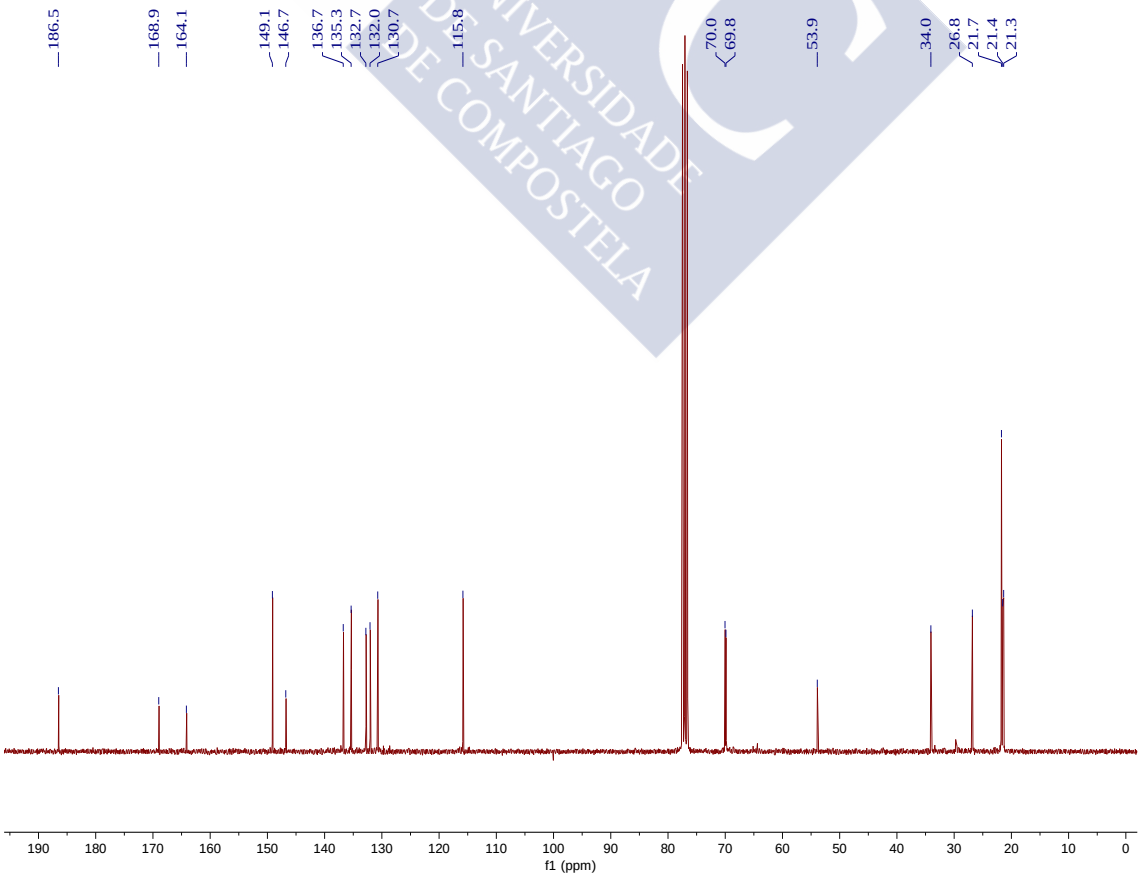

0.87
1.02
1.00
1.83
1.04
3.01
1.01
2.12
6.73
8.34
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


186.5
169.1
164.1
149.3
146.8
135.3
130.5
83.7
69.9
69.8
68.6
54.0
34.0
28.1
22.6
21.7
21.4
21.3
18.0
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

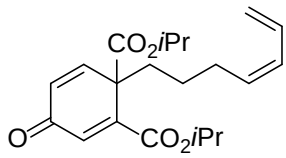


276

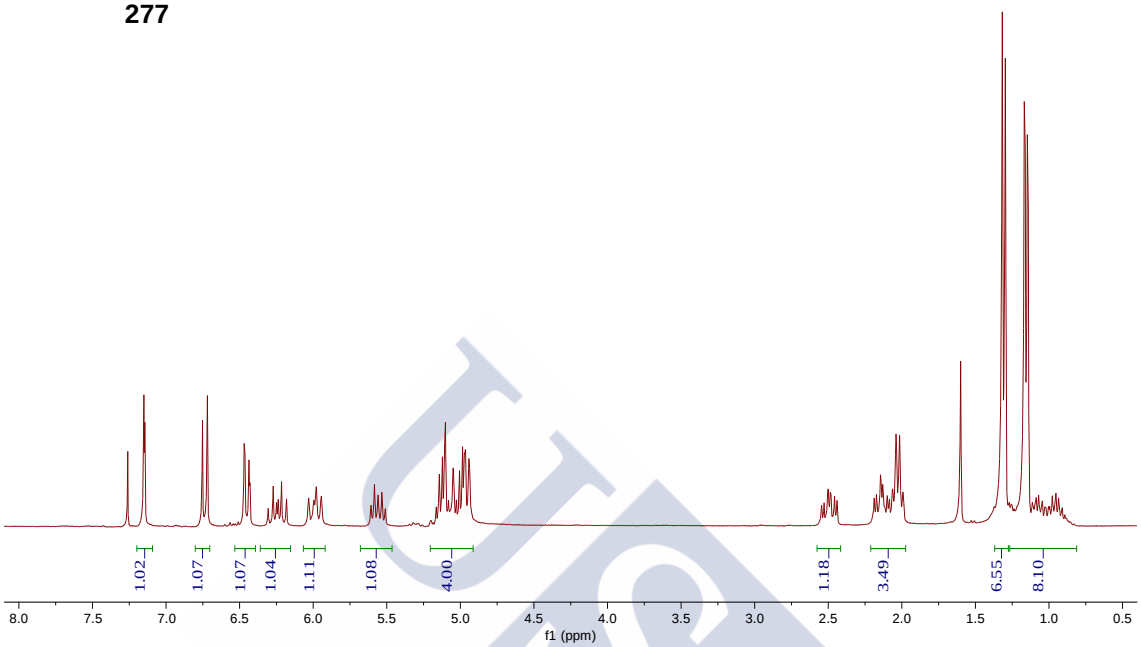


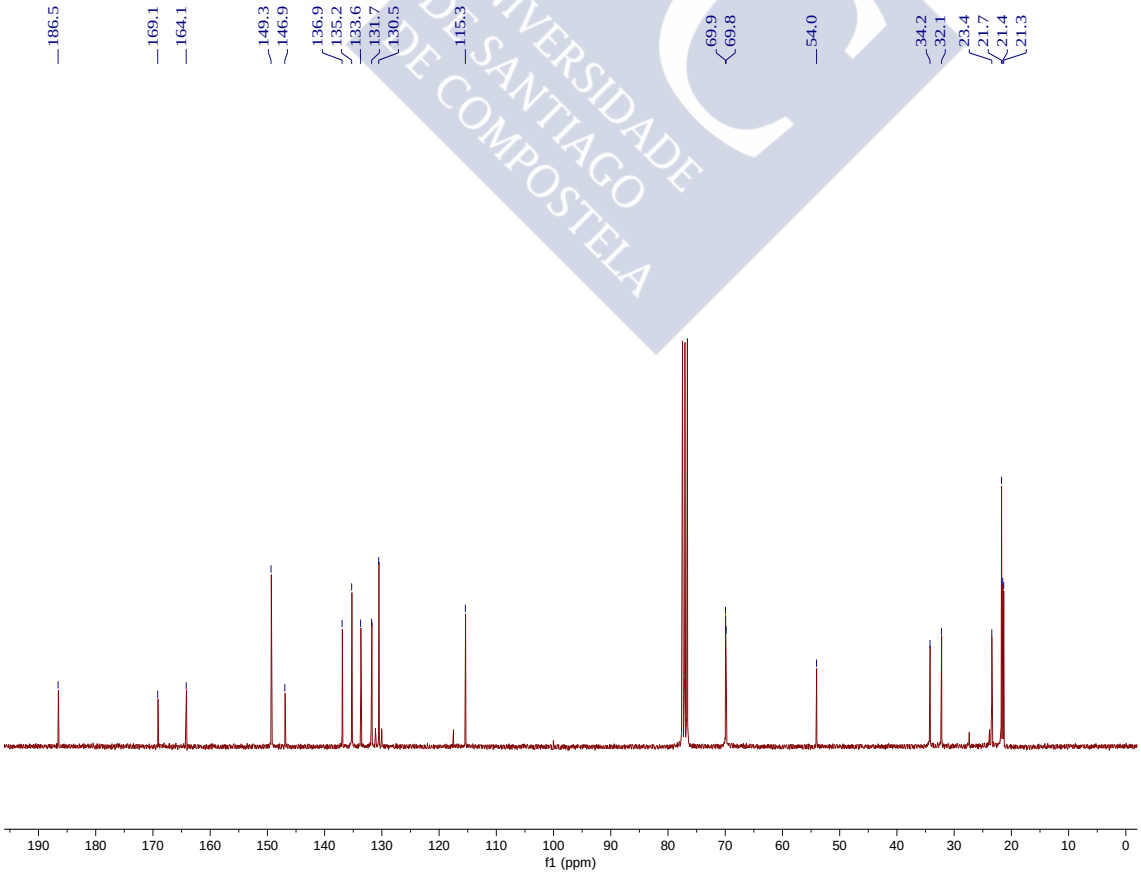


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

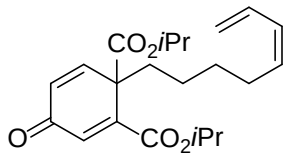


277

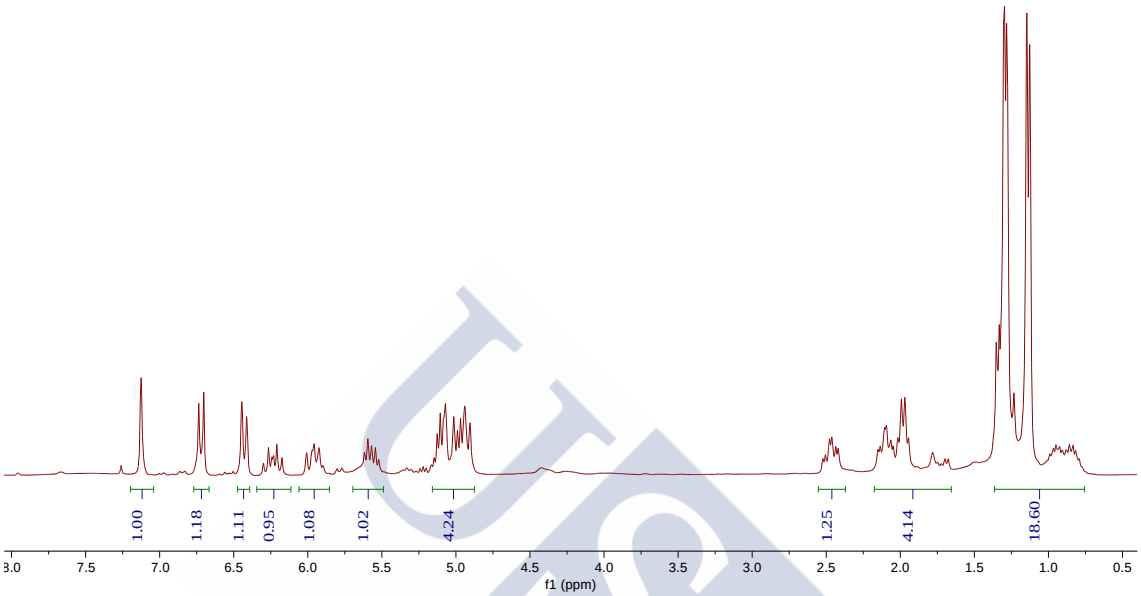


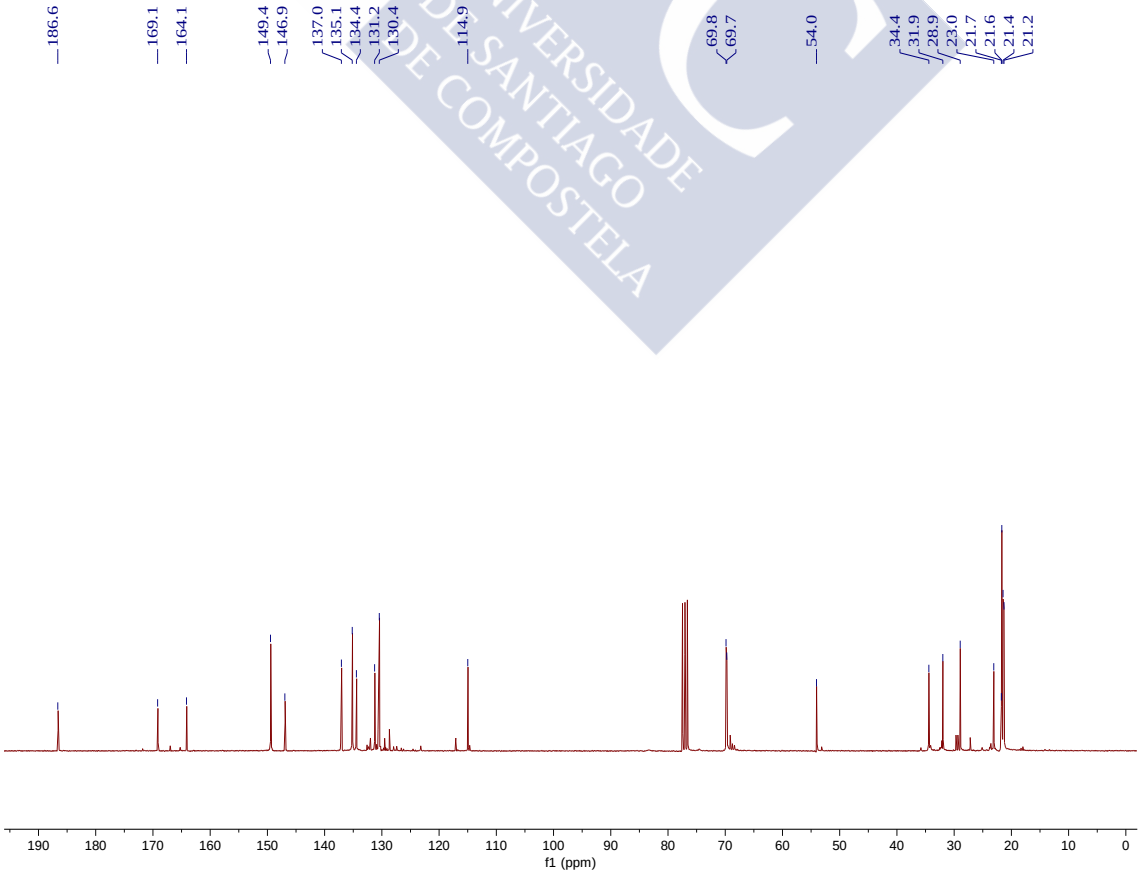


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

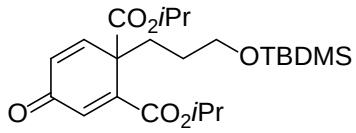


278

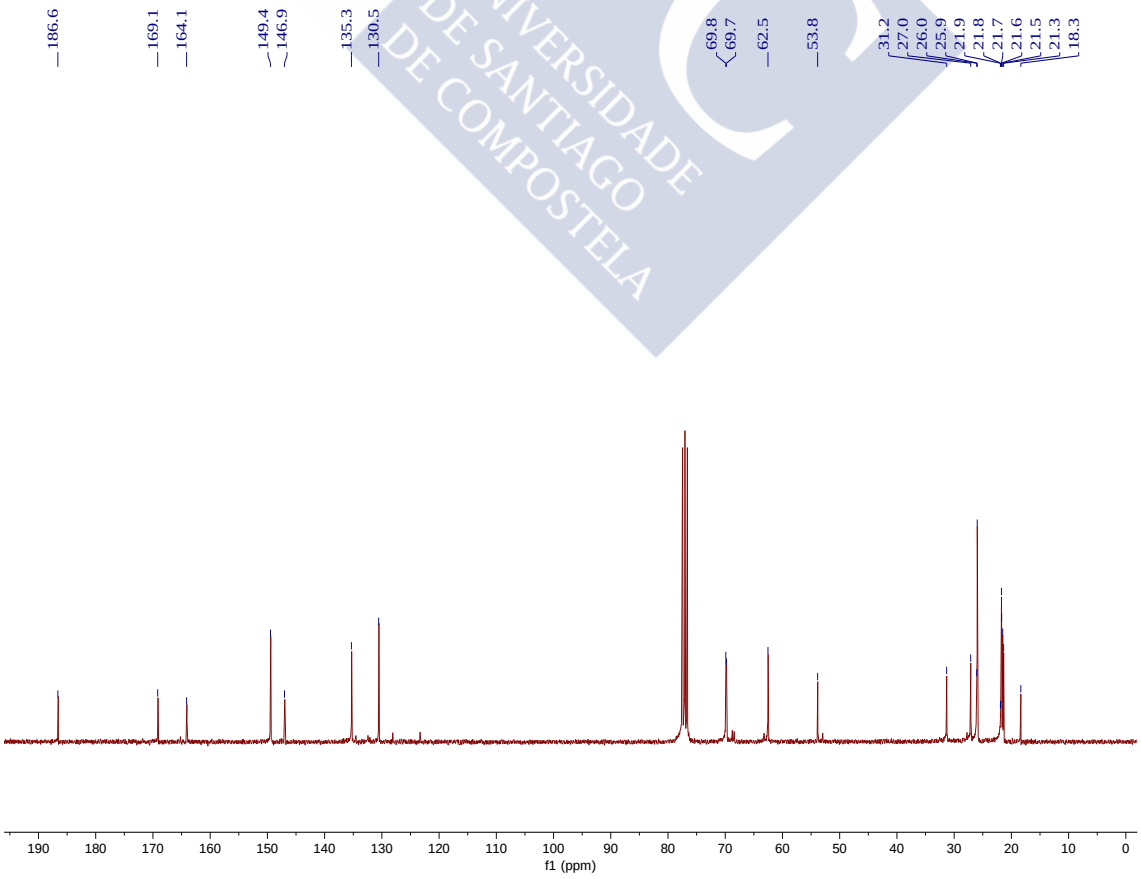




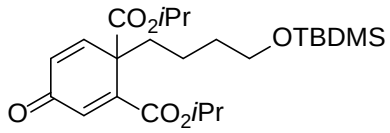
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



279

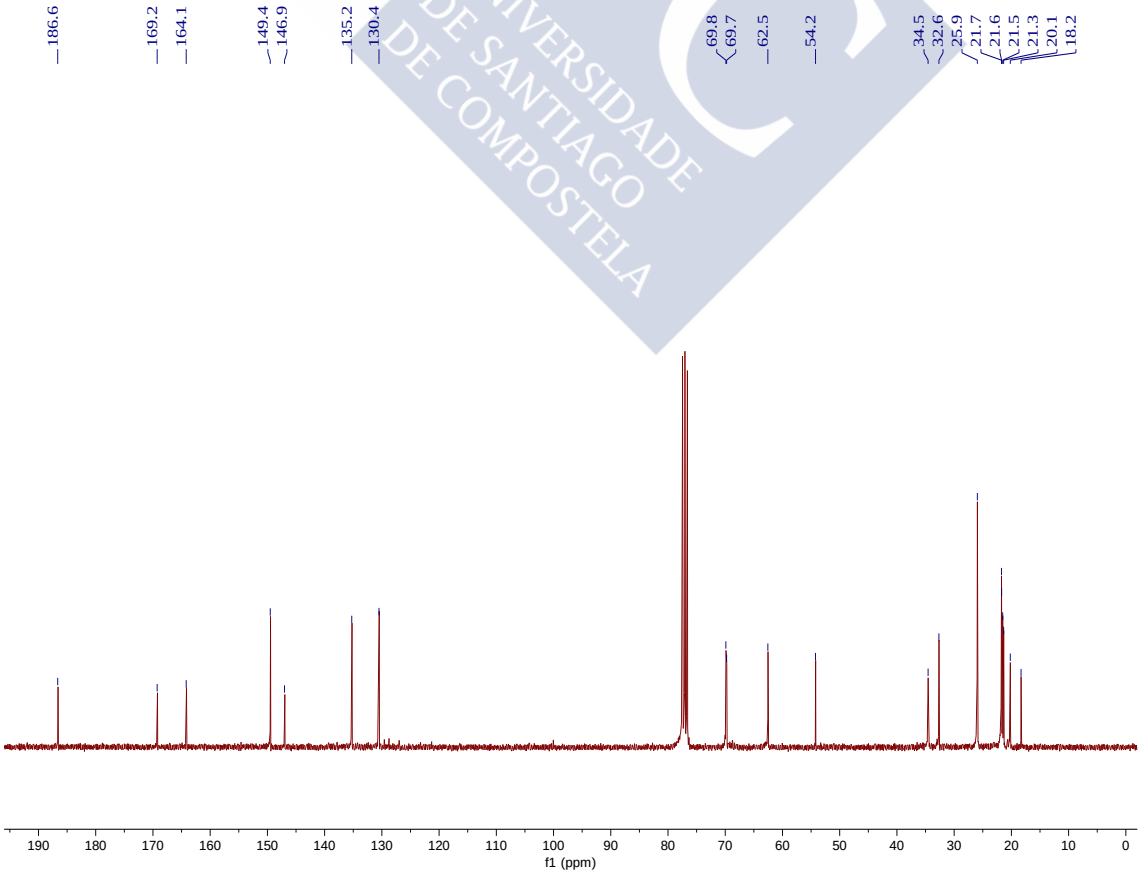


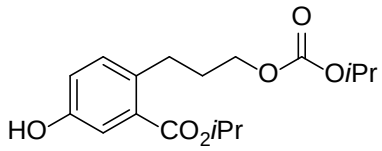
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
OTBDMS
O
CO2iPr

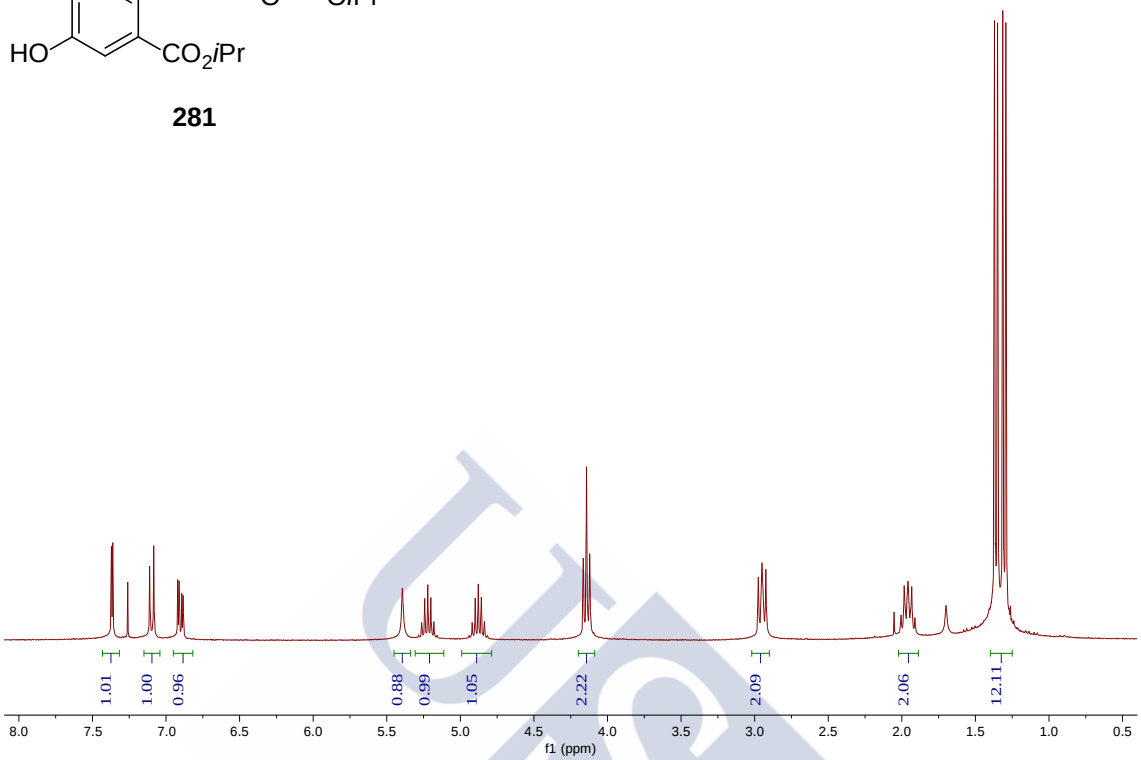
280

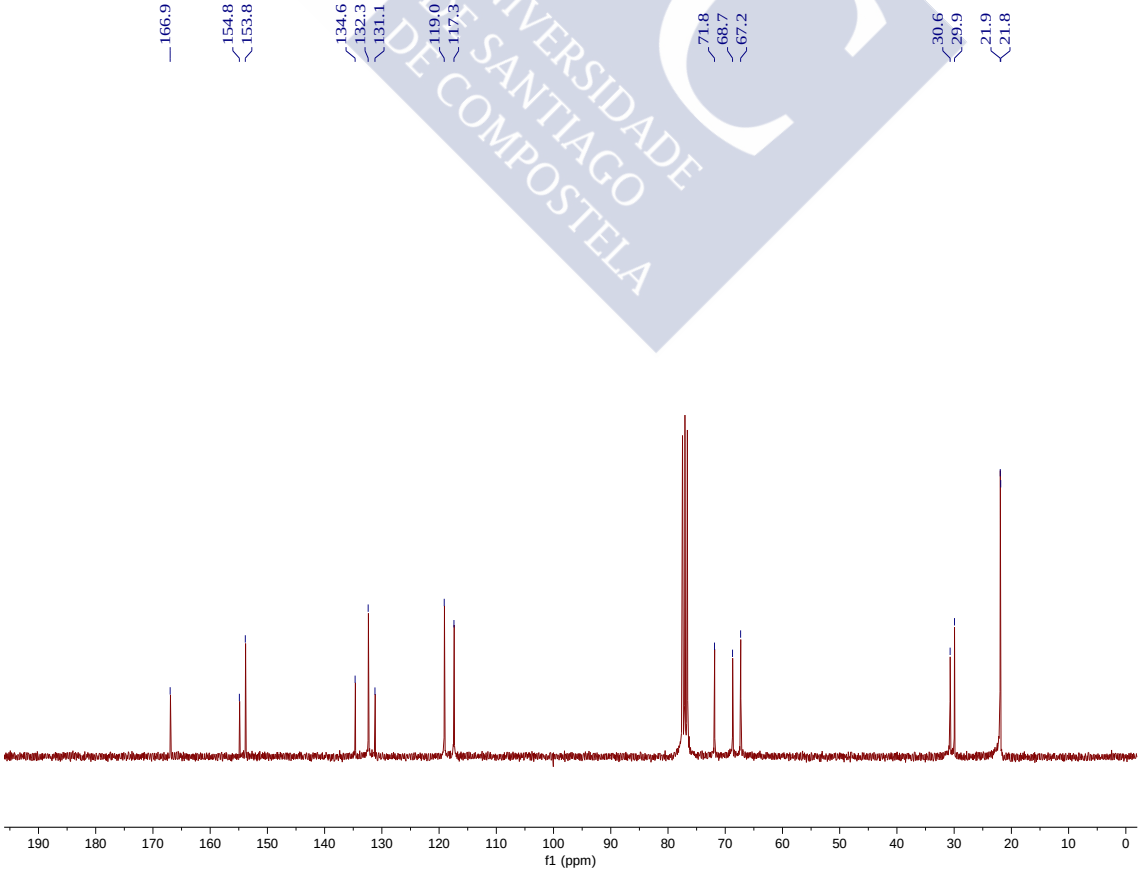
0.89
1.00
1.02
2.02
2.07
1.01
1.01
16.57
9.09
6.14
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


186.6
169.2
164.1
149.4
146.9
135.2
130.4
69.8
69.7
62.5
54.2
34.5
32.6
25.9
21.7
21.6
21.5
21.3
20.1
18.2
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

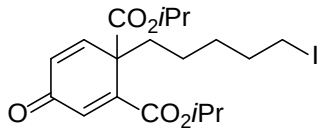


281

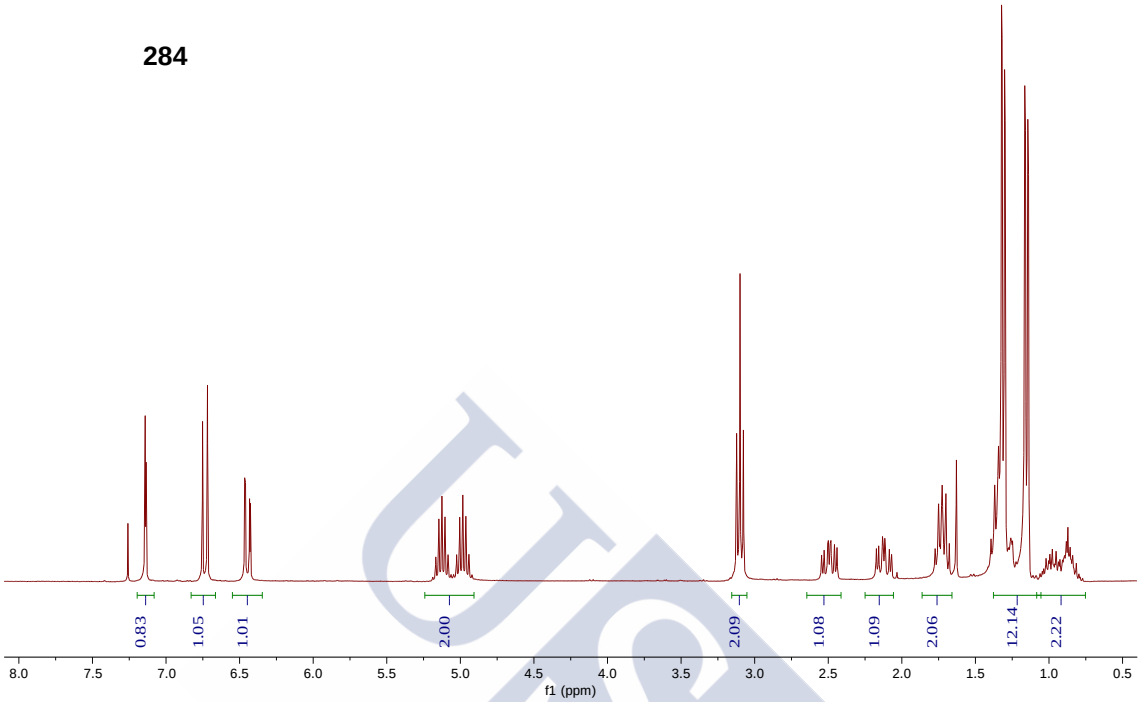


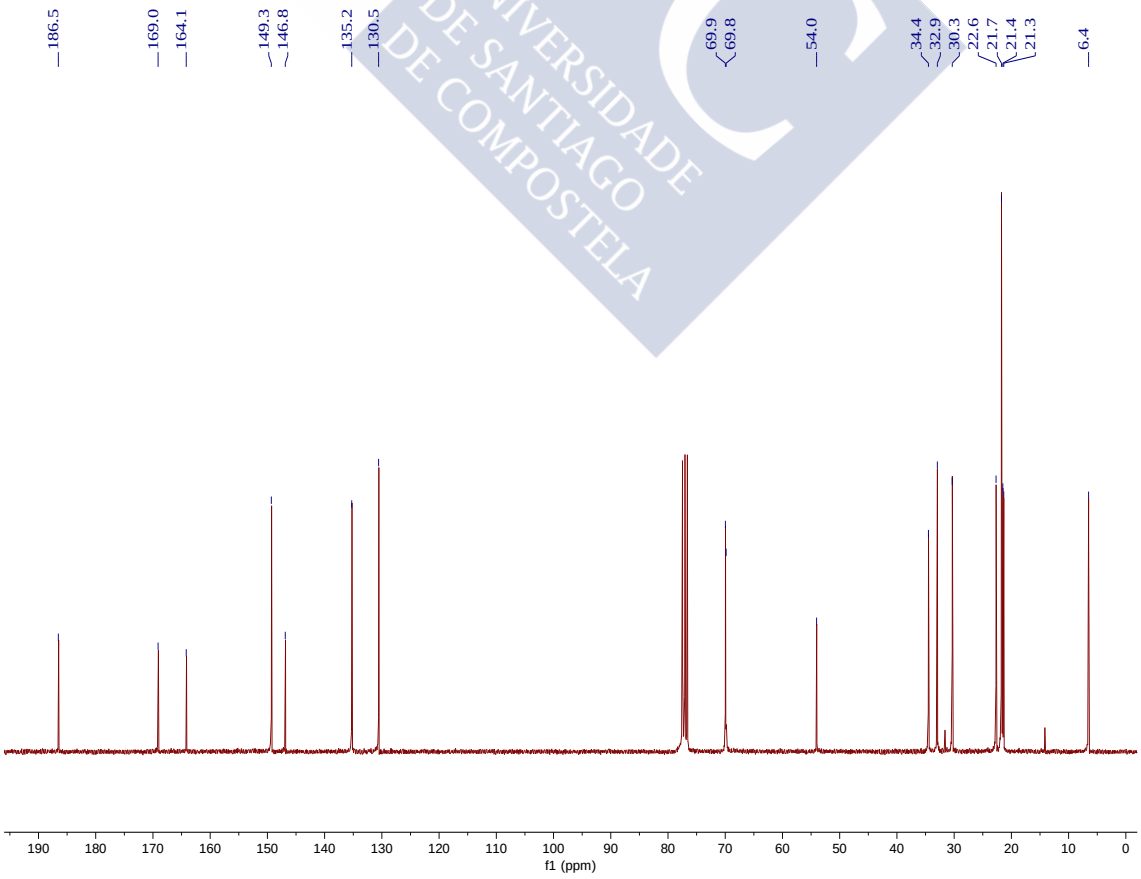


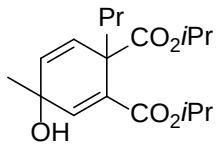
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
I
O
CO2iPr

284

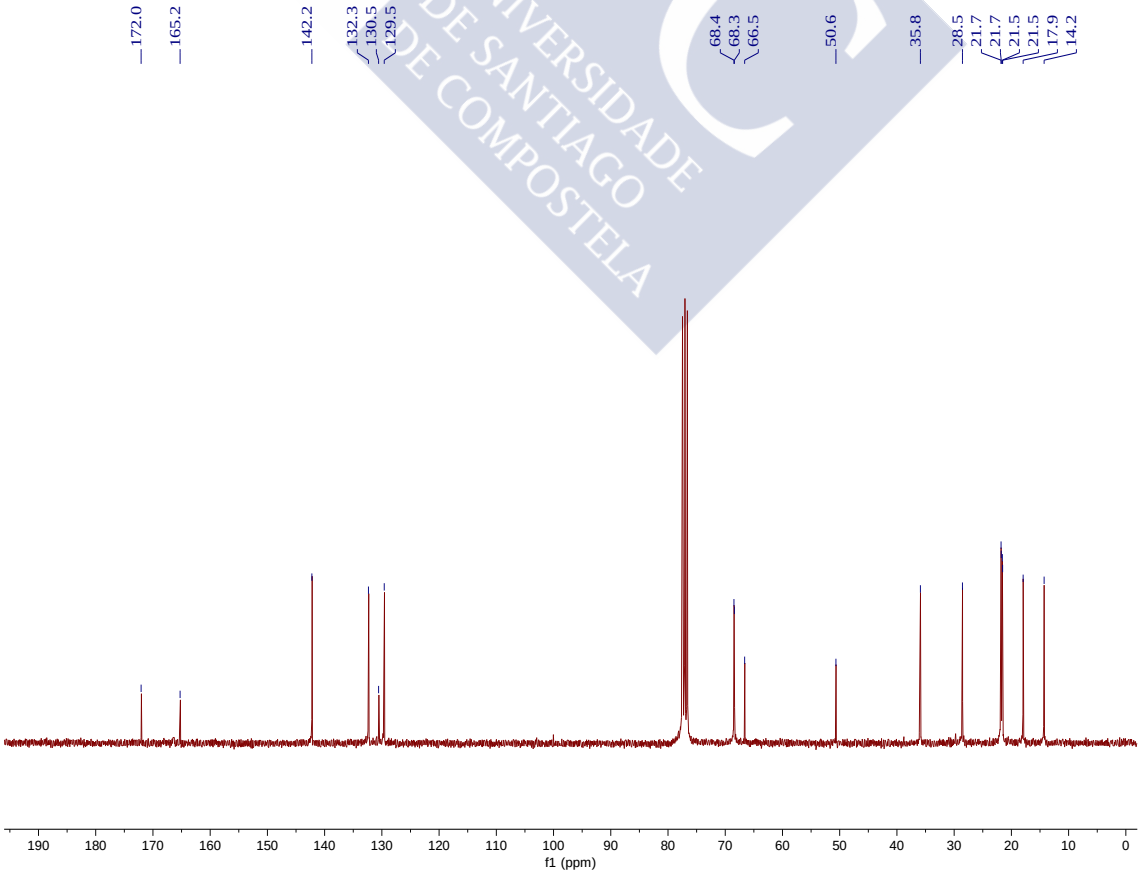

0.83
1.05
1.01
2.00
2.09
1.08
1.09
2.06
12.14
2.22
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

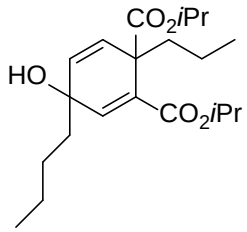

186.5
169.0
164.1
149.3
146.8
135.2
130.5
69.9
69.8
54.0
34.4
32.9
30.3
22.6
21.7
21.4
21.3
6.4
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


Pr
CO2iPr
CO2iPr
OH

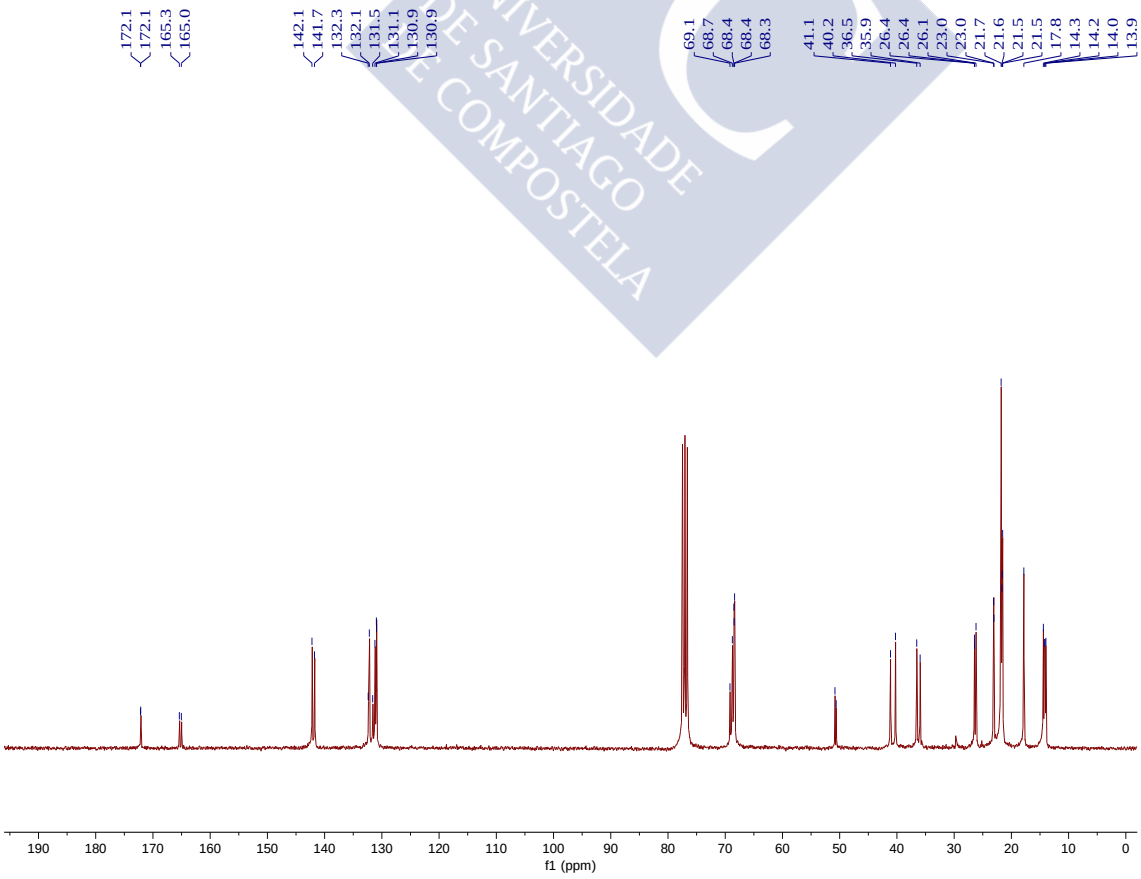
285

1.04
1.09
1.09
1.02
1.00
1.13
1.06
3.04
6.10
6.15
1.05
4.31
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

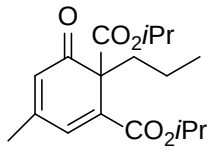

172.0
165.2
142.2
132.3
130.5
129.5
68.4
68.3
66.5
50.6
35.8
28.5
21.7
21.7
21.5
21.5
17.9
14.2
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



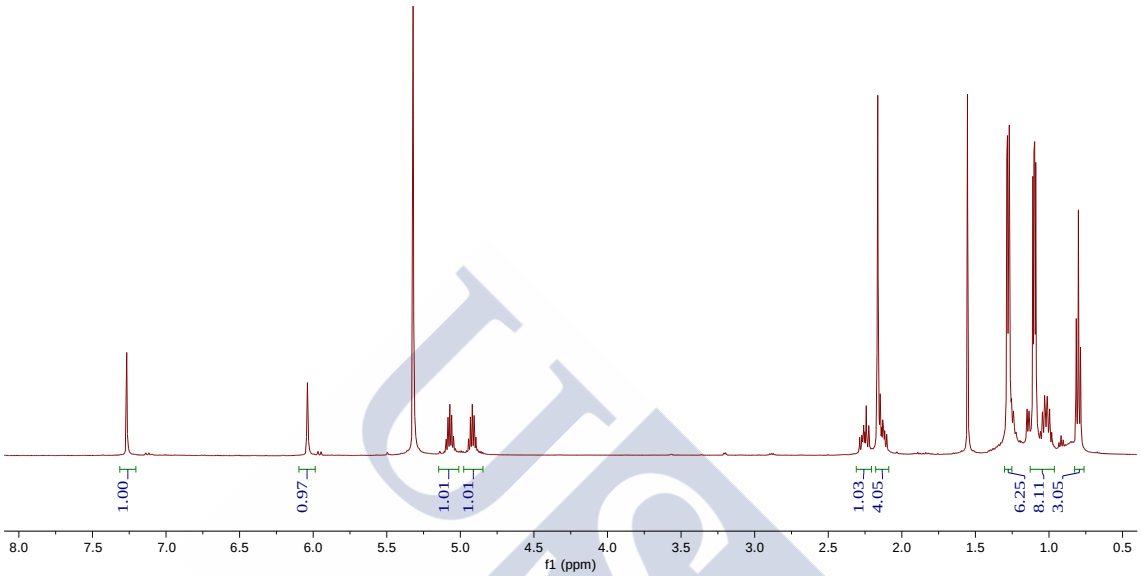
286

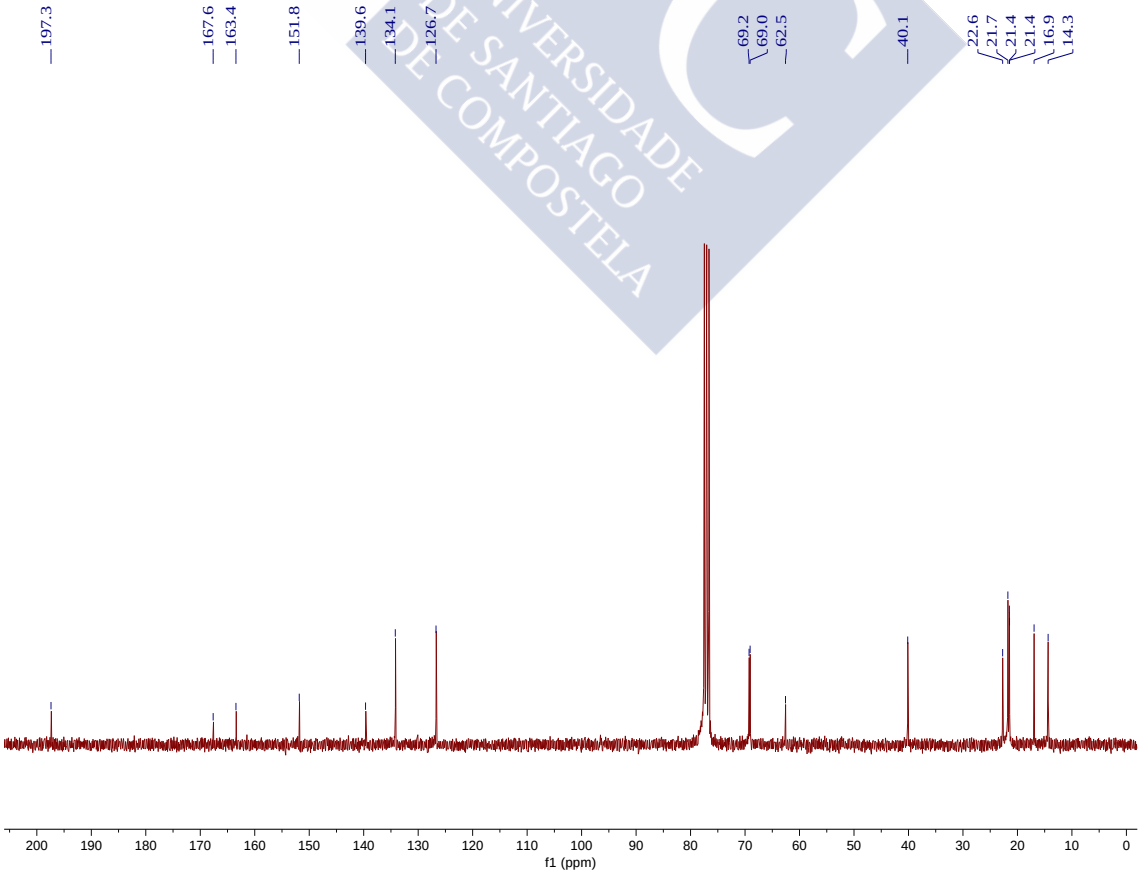


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

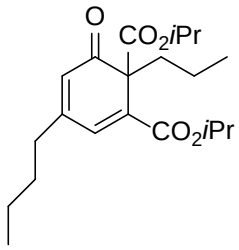


287

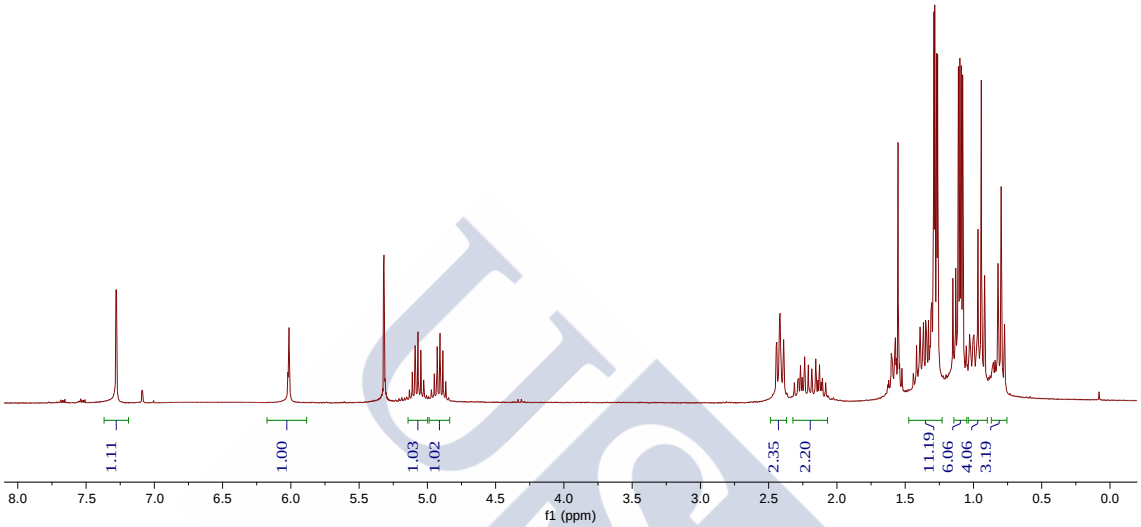


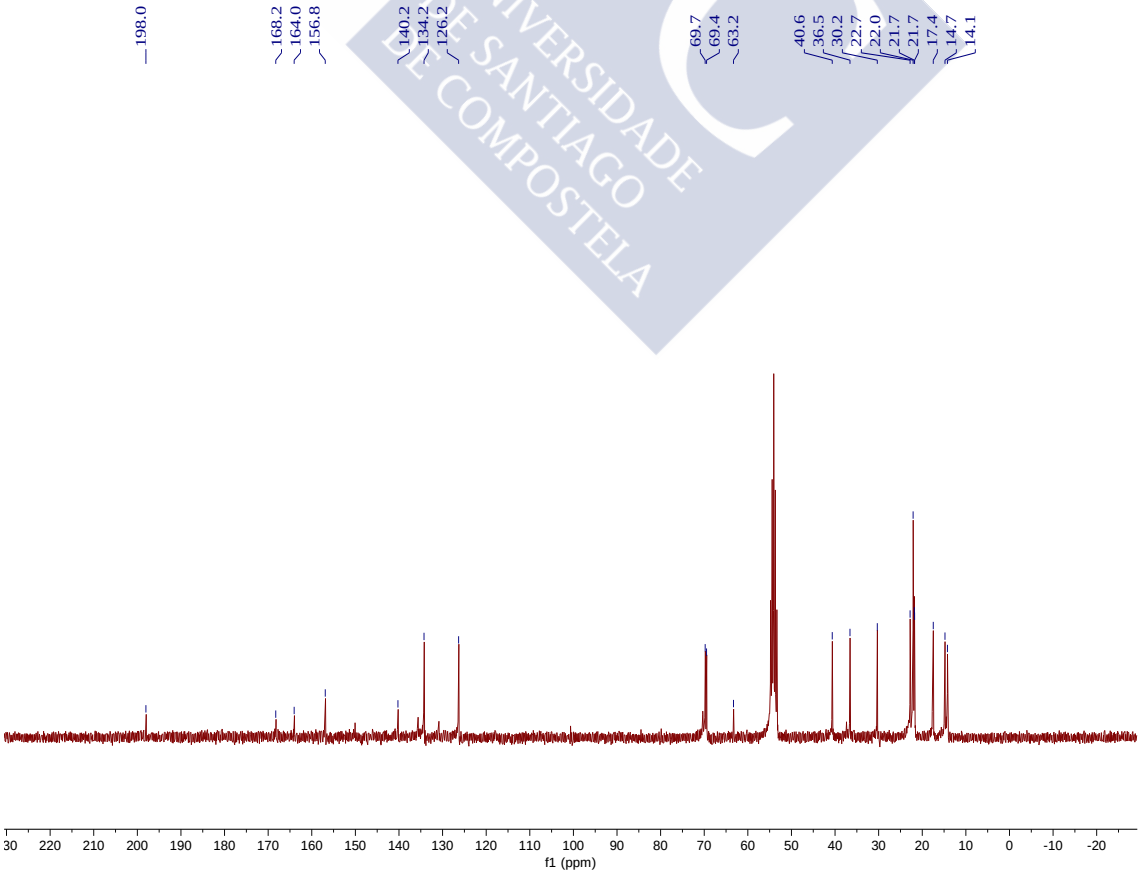


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

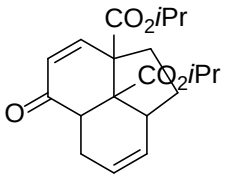


288

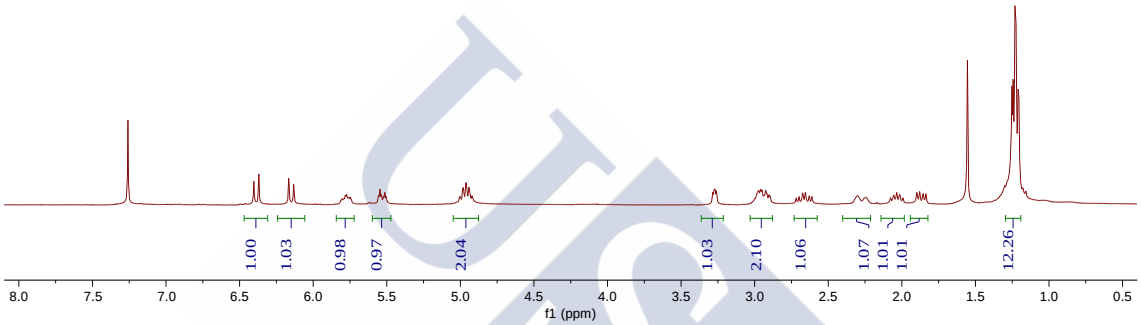


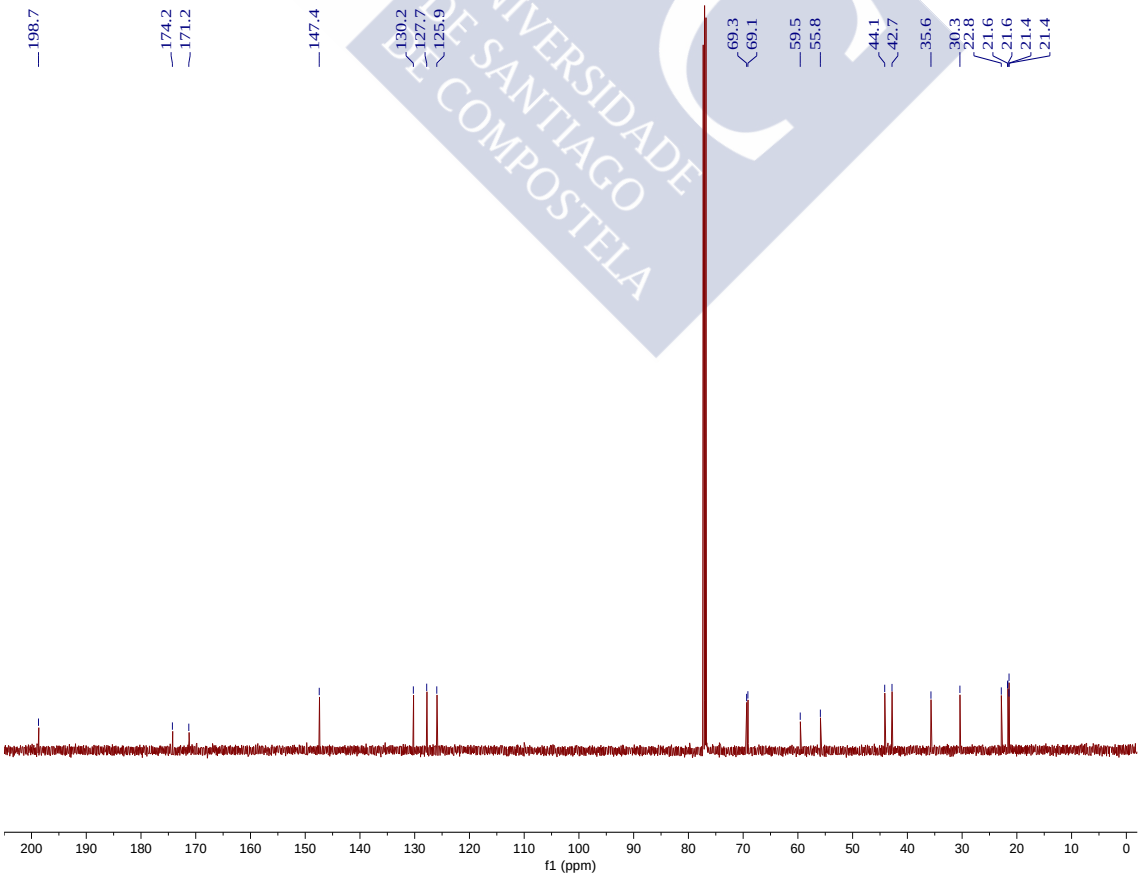


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

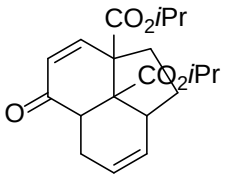


291a

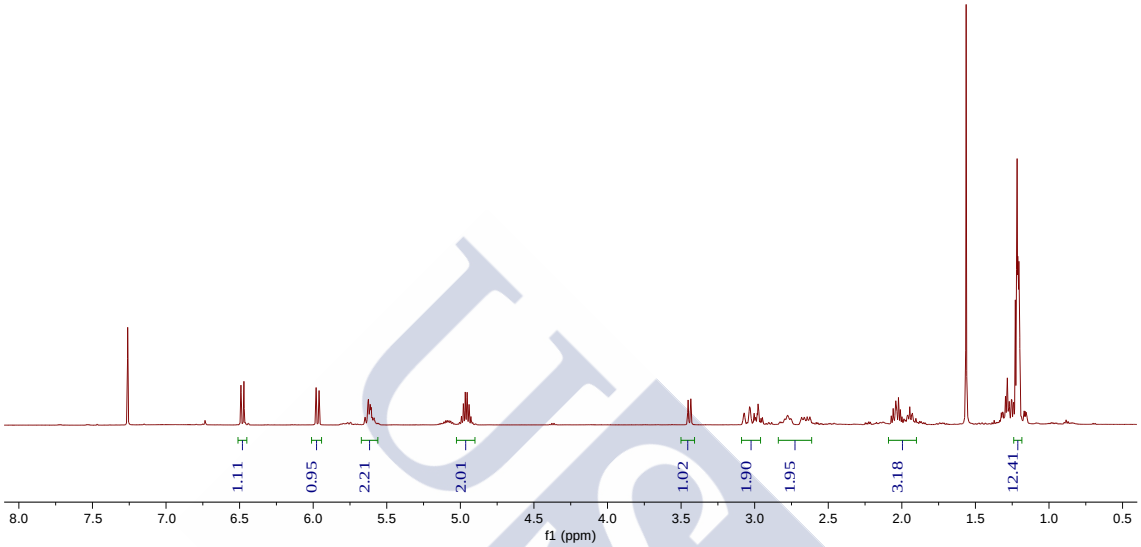


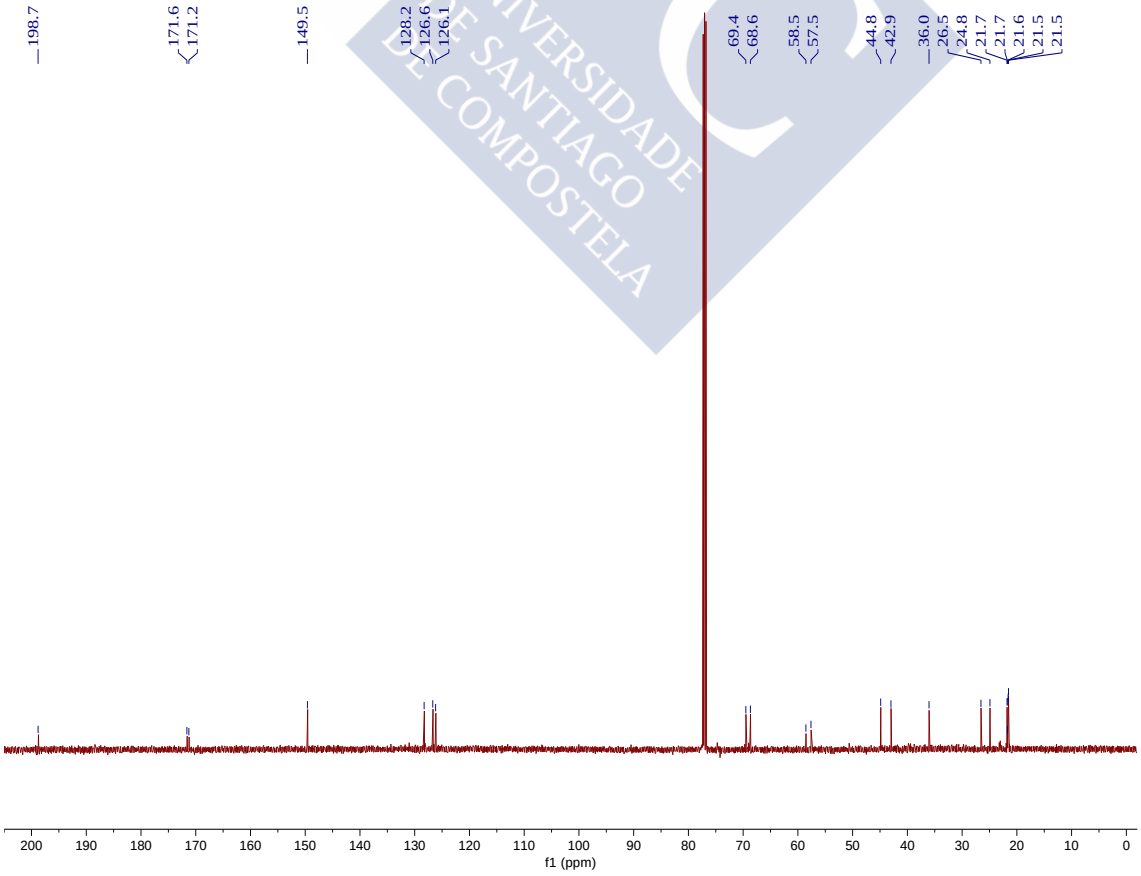


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

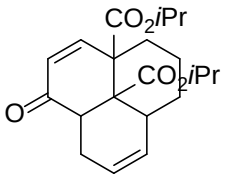


291b

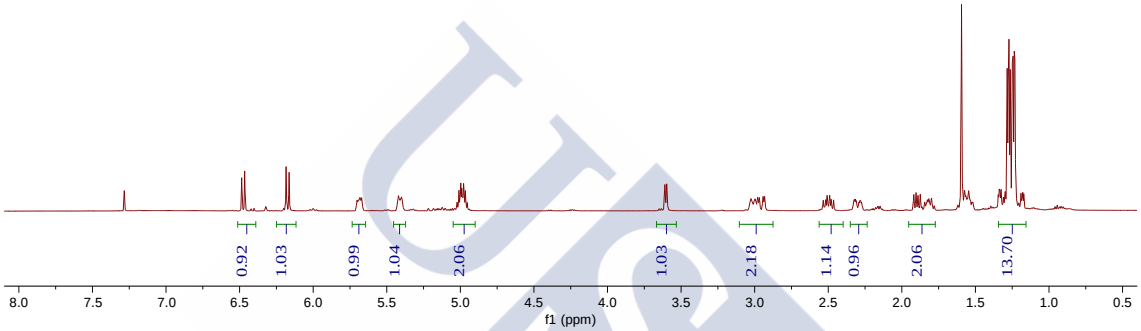


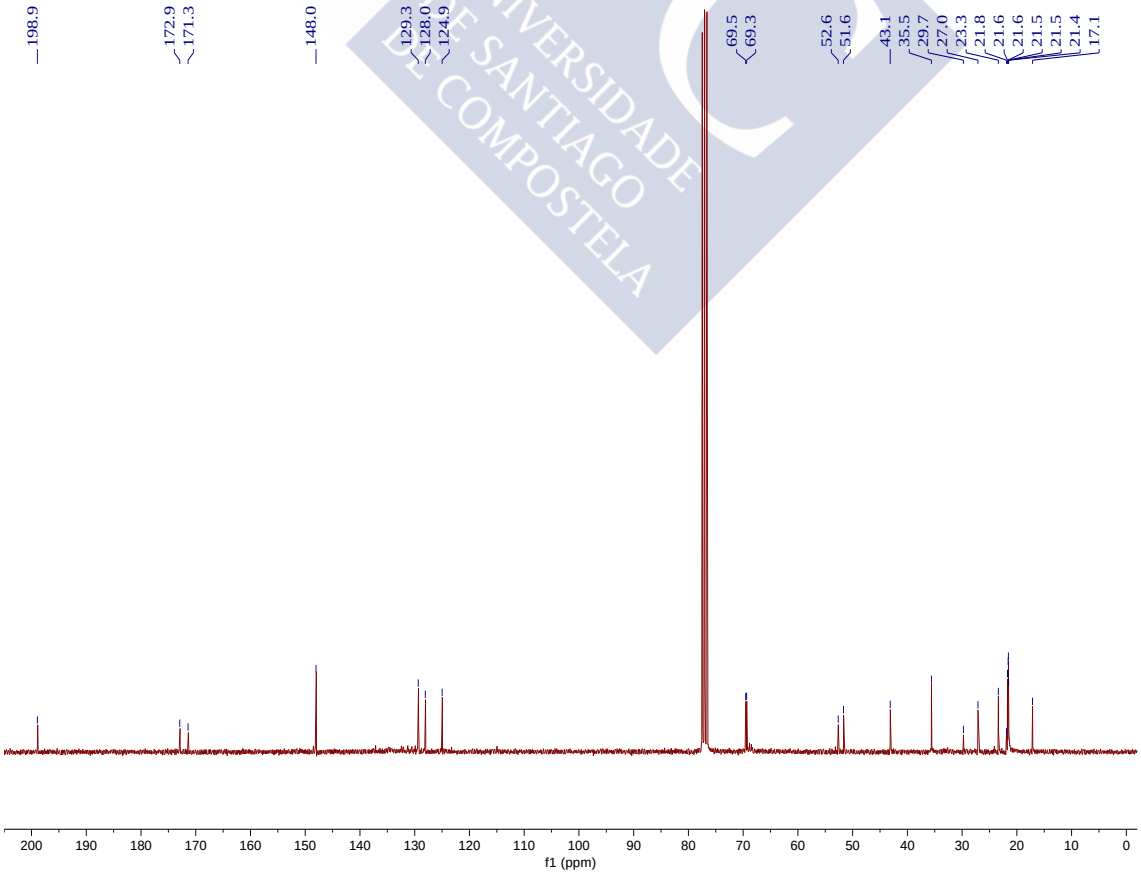


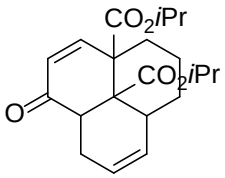
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr
O

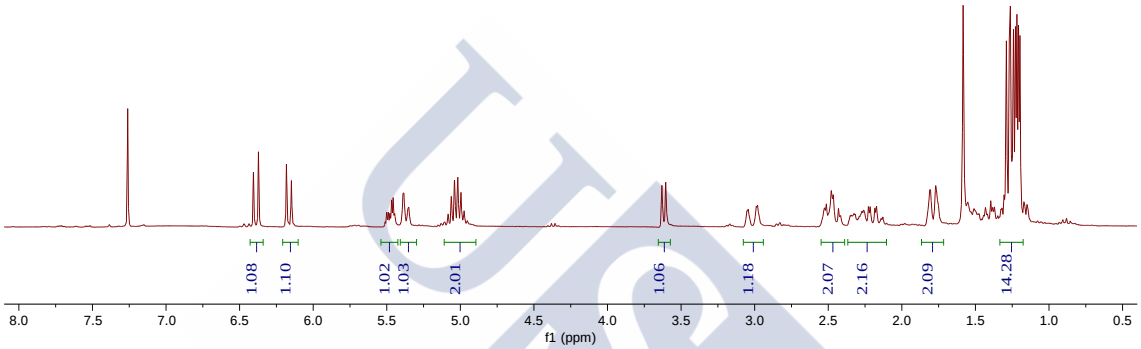
292a

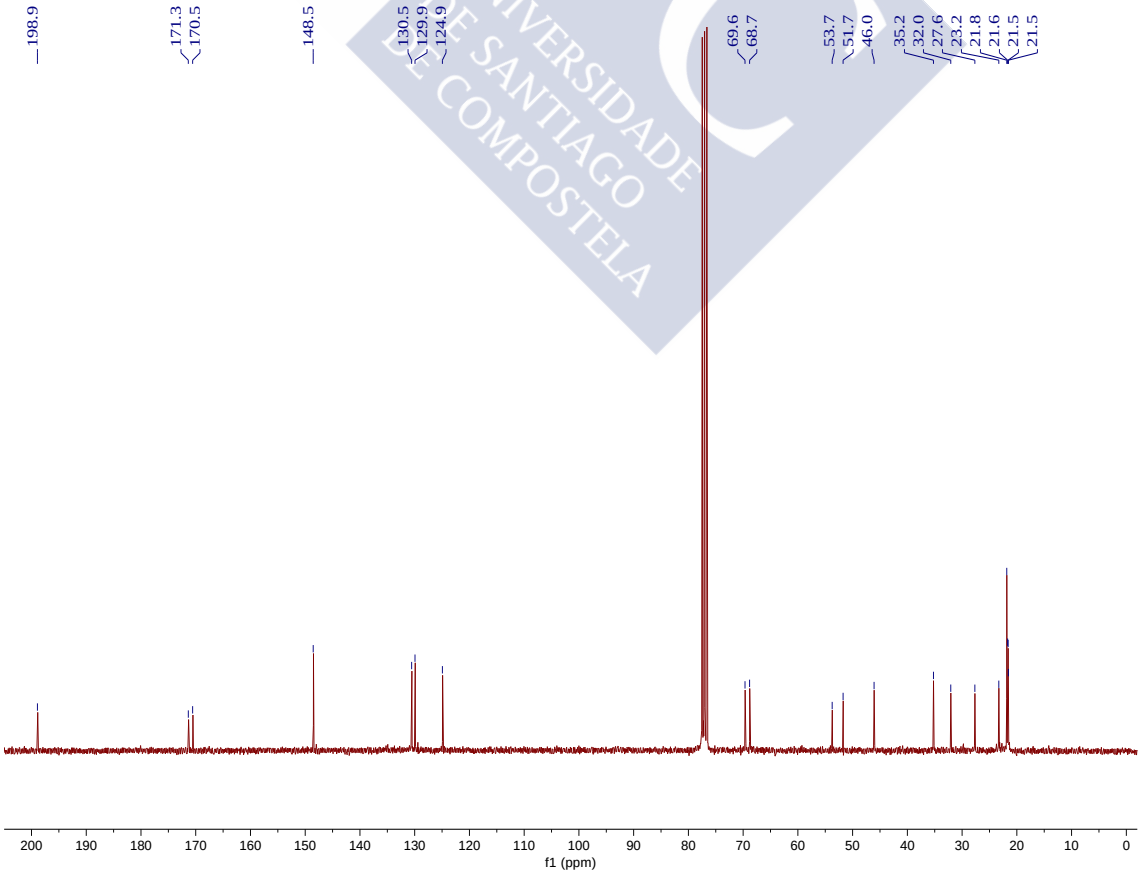

0.92
1.03
0.99
1.04
2.06
1.03
2.18
1.14
0.96
2.06
13.70
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)


198.9
172.9
171.3
148.0
129.3
128.0
124.9
69.5
69.3
52.6
51.6
43.1
35.5
29.7
27.0
23.3
21.8
21.6
21.6
21.5
21.5
21.4
17.1
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

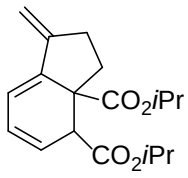


292b

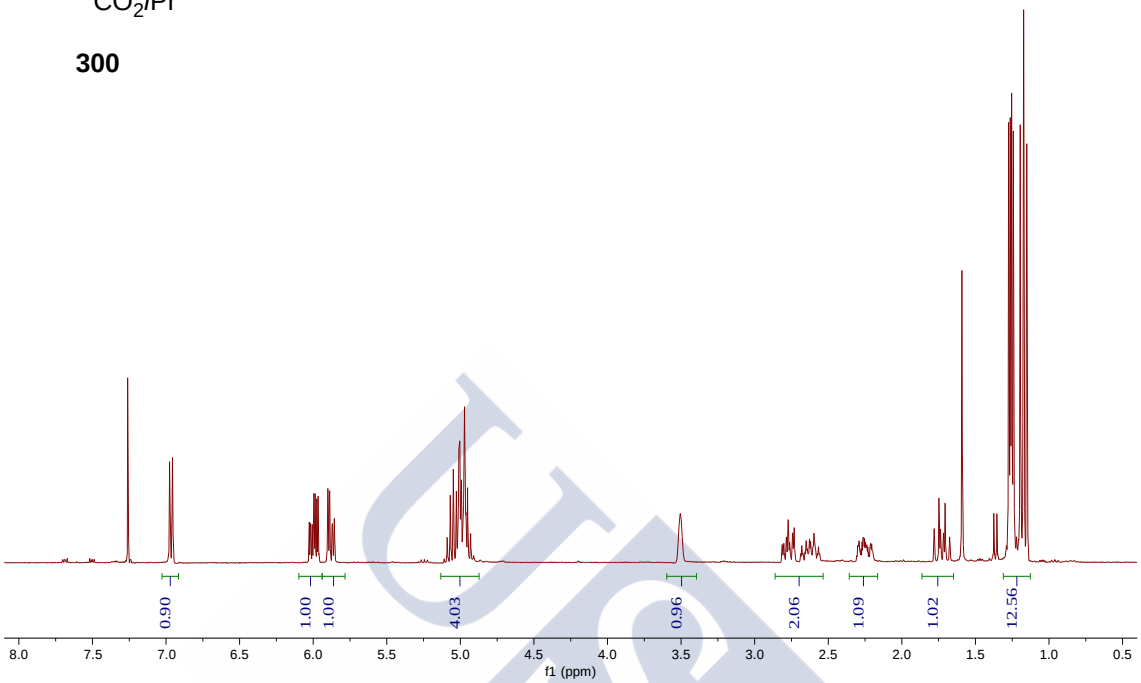


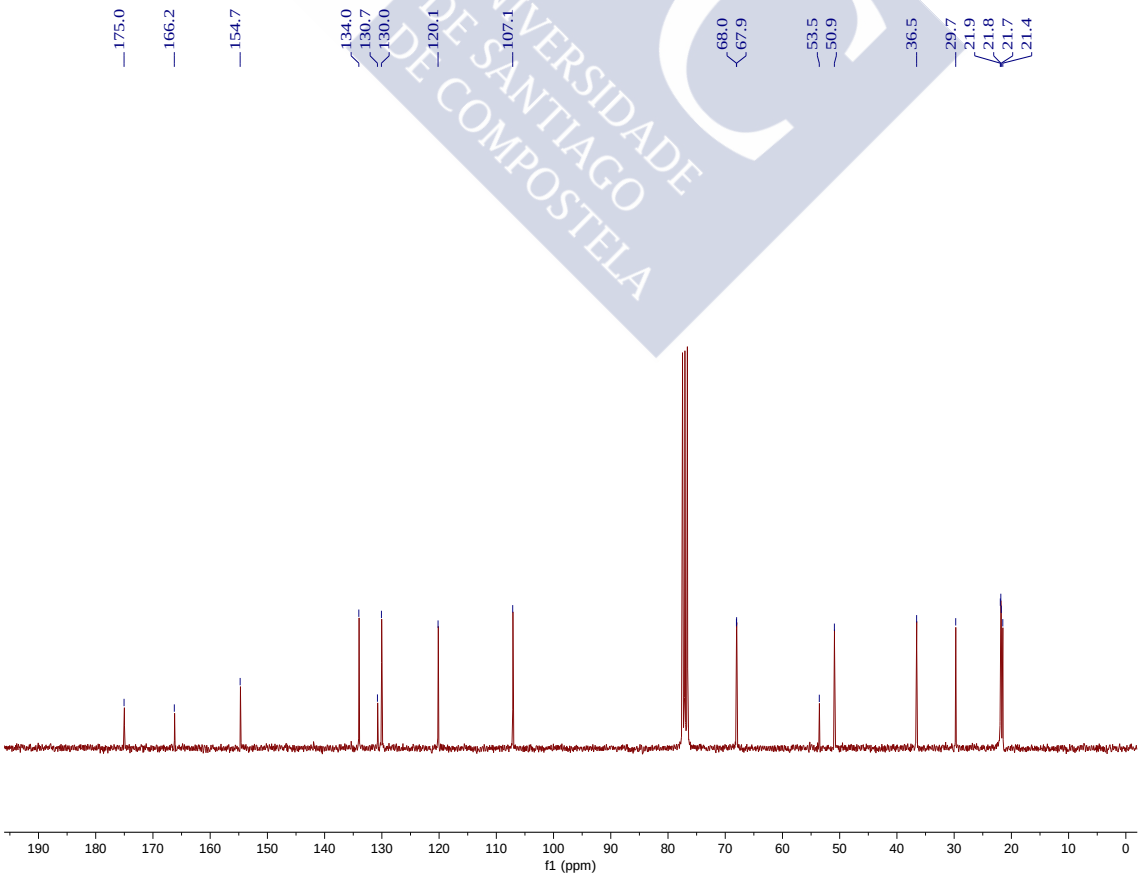


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

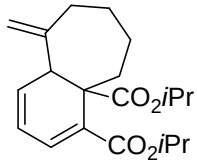


300

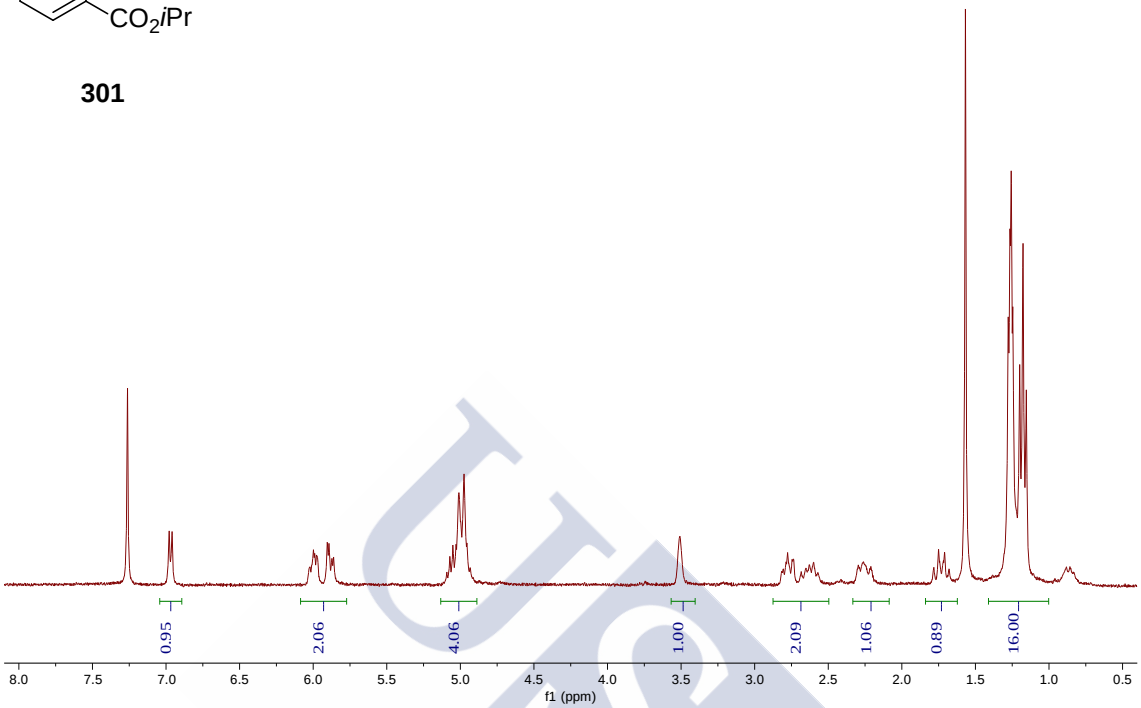


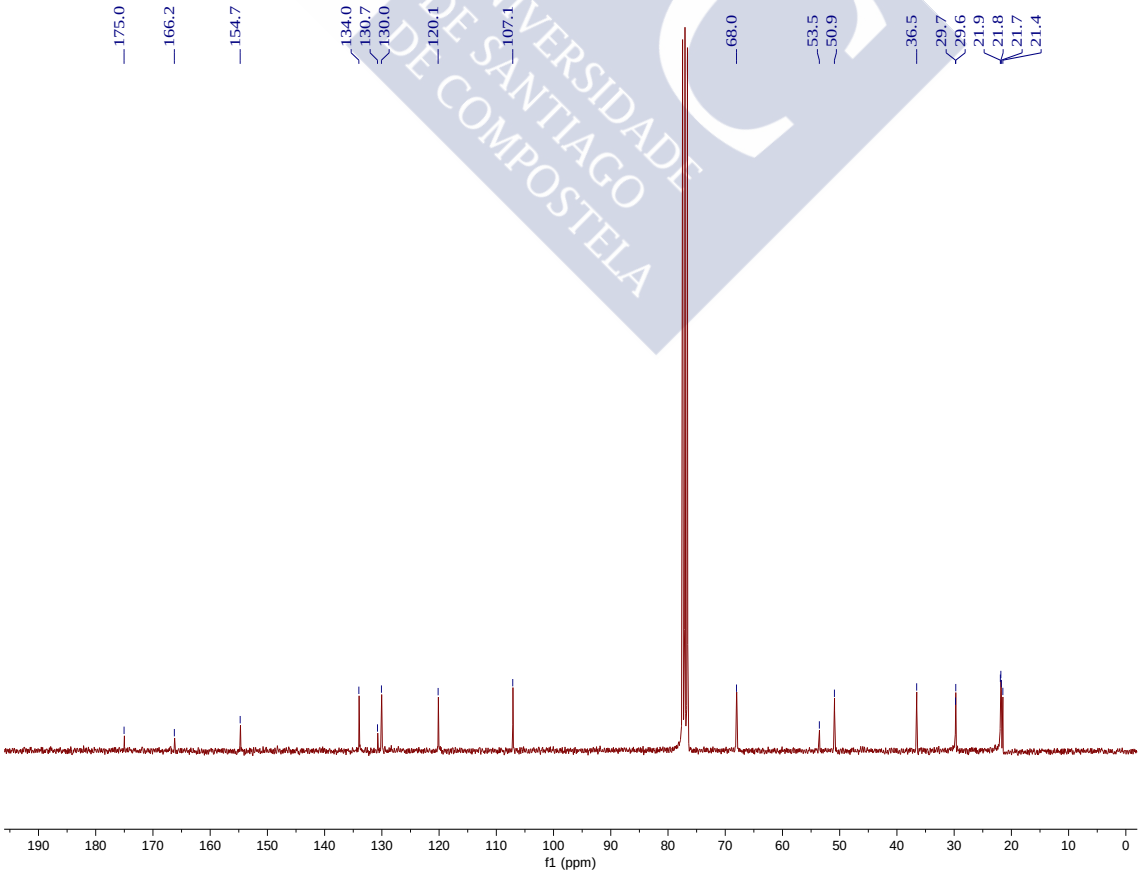


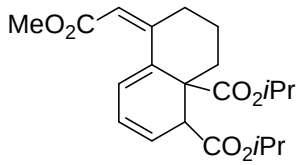
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

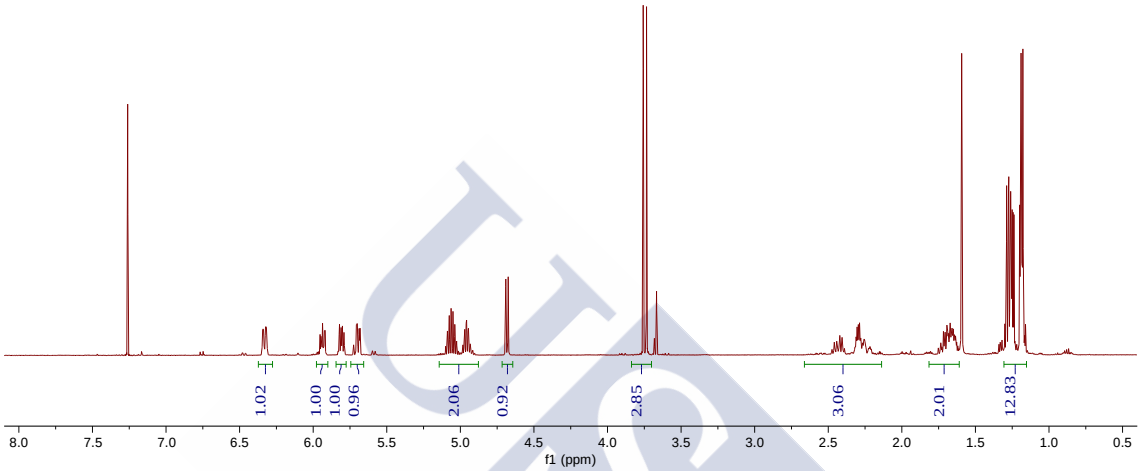
301

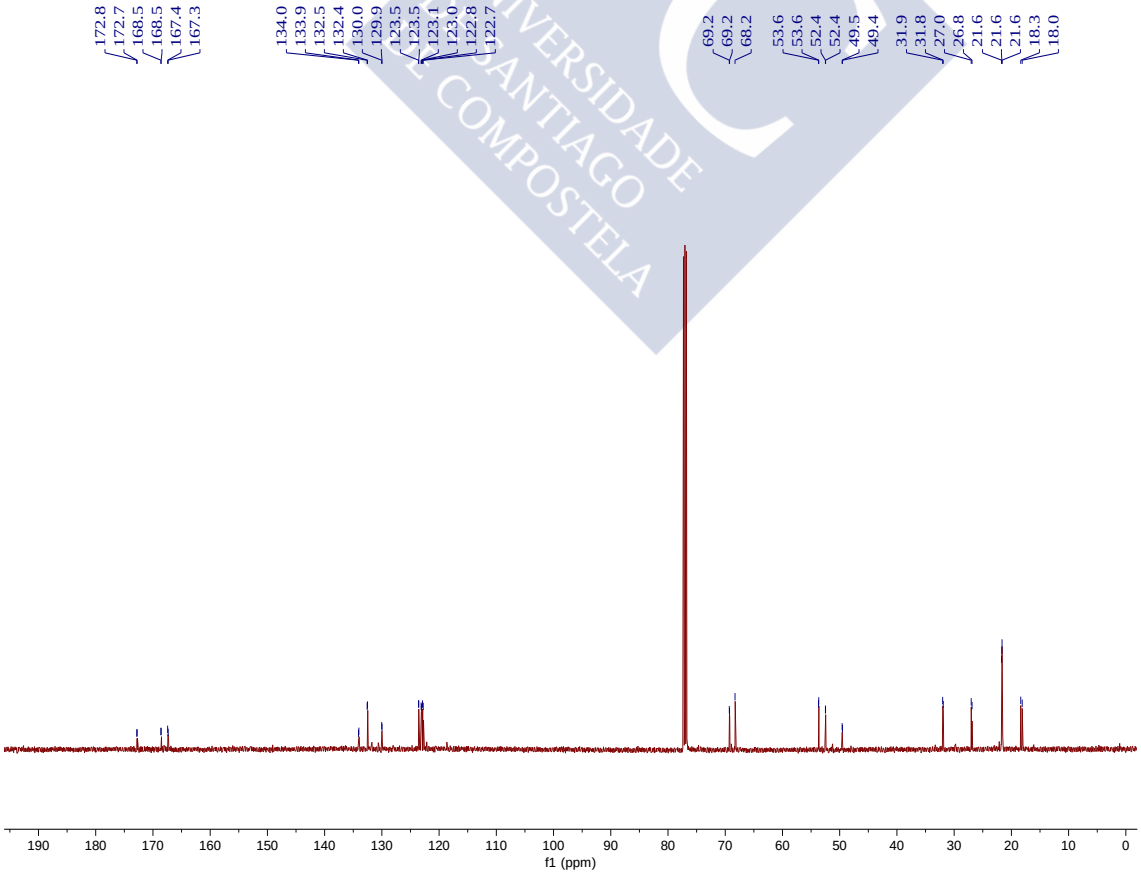

0.95
2.06
4.06
1.00
2.09
1.06
0.89
16.00
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

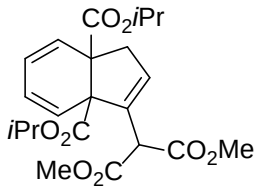

175.0
166.2
154.7
134.0
130.7
130.0
120.1
107.1
68.0
53.5
50.9
36.5
29.7
29.6
21.9
21.8
21.7
21.4
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


MeO2C
CO2iPr
CO2iPr

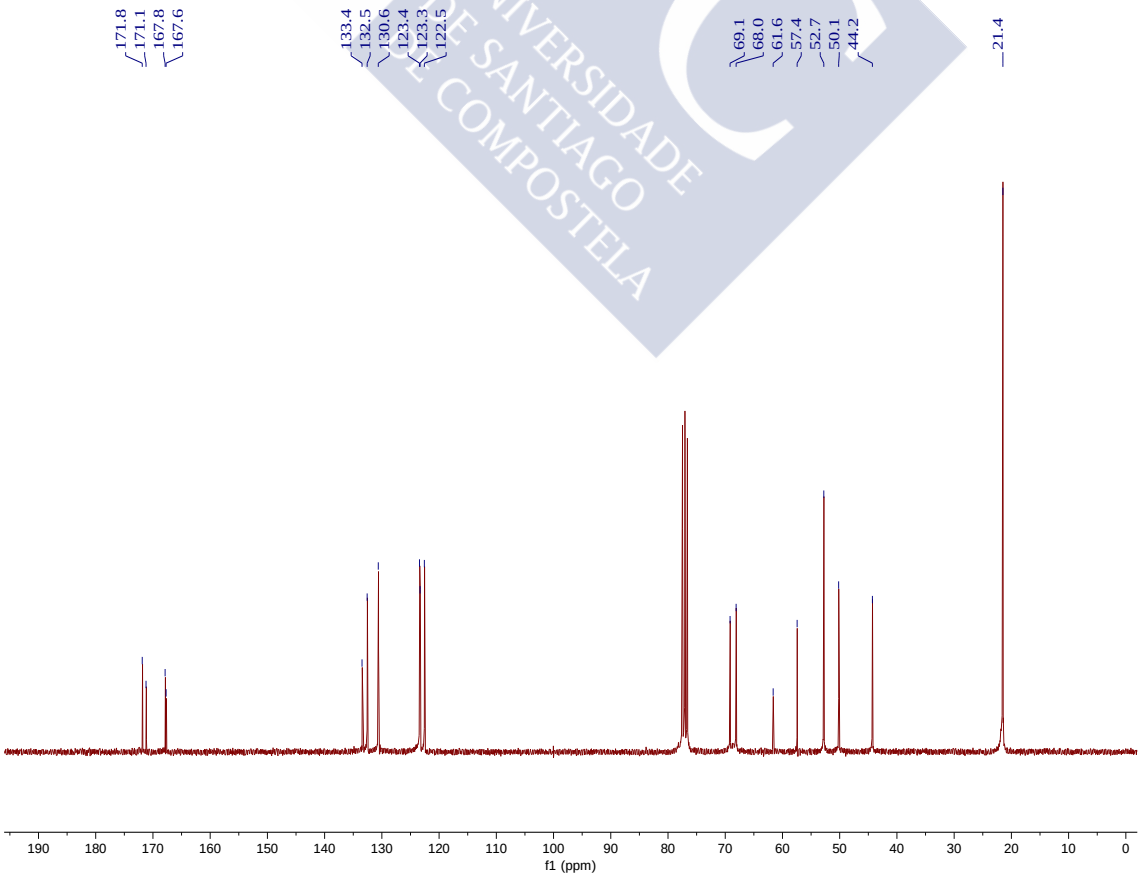
302


1.02
1.00
1.00
0.96
2.06
0.92
2.85
3.06
2.01
12.83
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

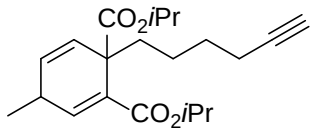

172.8
172.7
168.5
168.5
167.4
167.3
134.0
133.9
132.5
132.4
130.0
129.9
123.5
123.5
123.1
123.0
122.8
122.7
69.2
69.2
68.2
53.6
53.6
52.4
52.4
49.5
49.4
31.9
31.8
27.0
26.8
21.6
21.6
21.6
18.3
18.0
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



307

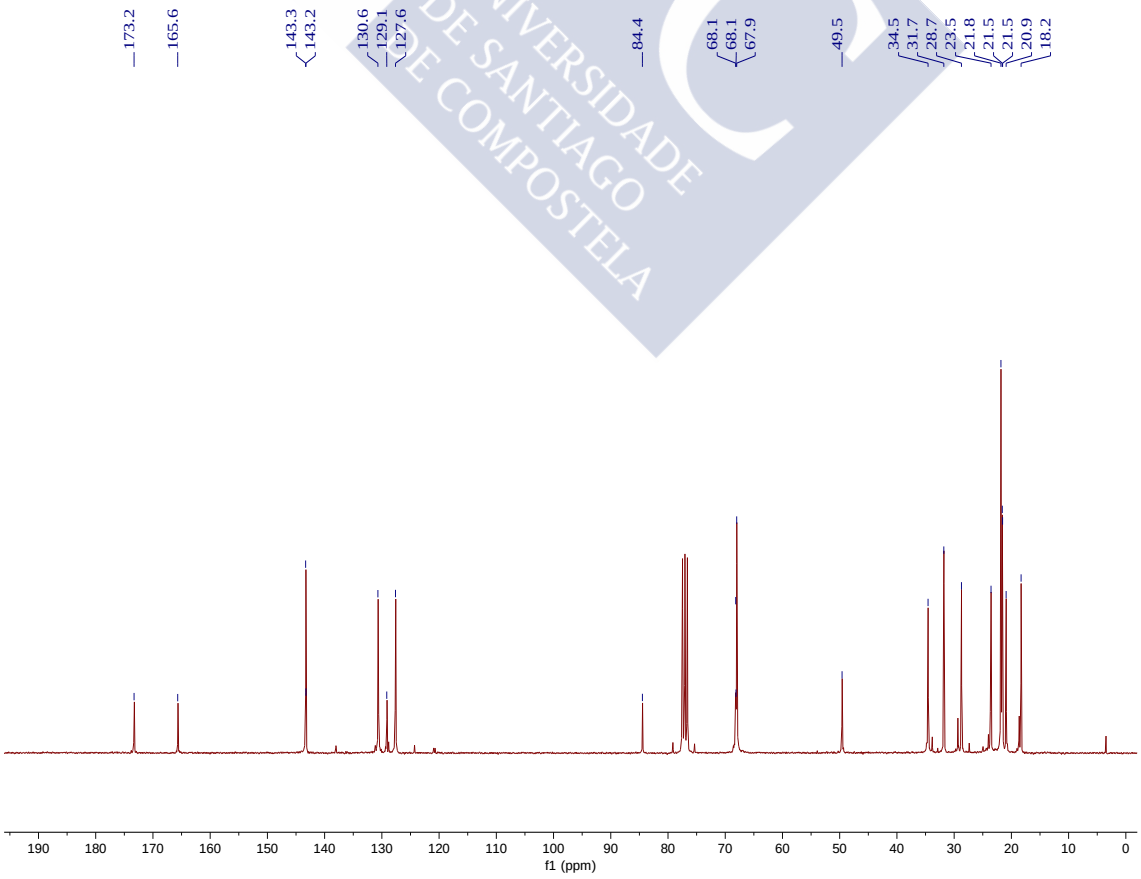


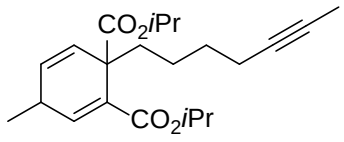
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr

308

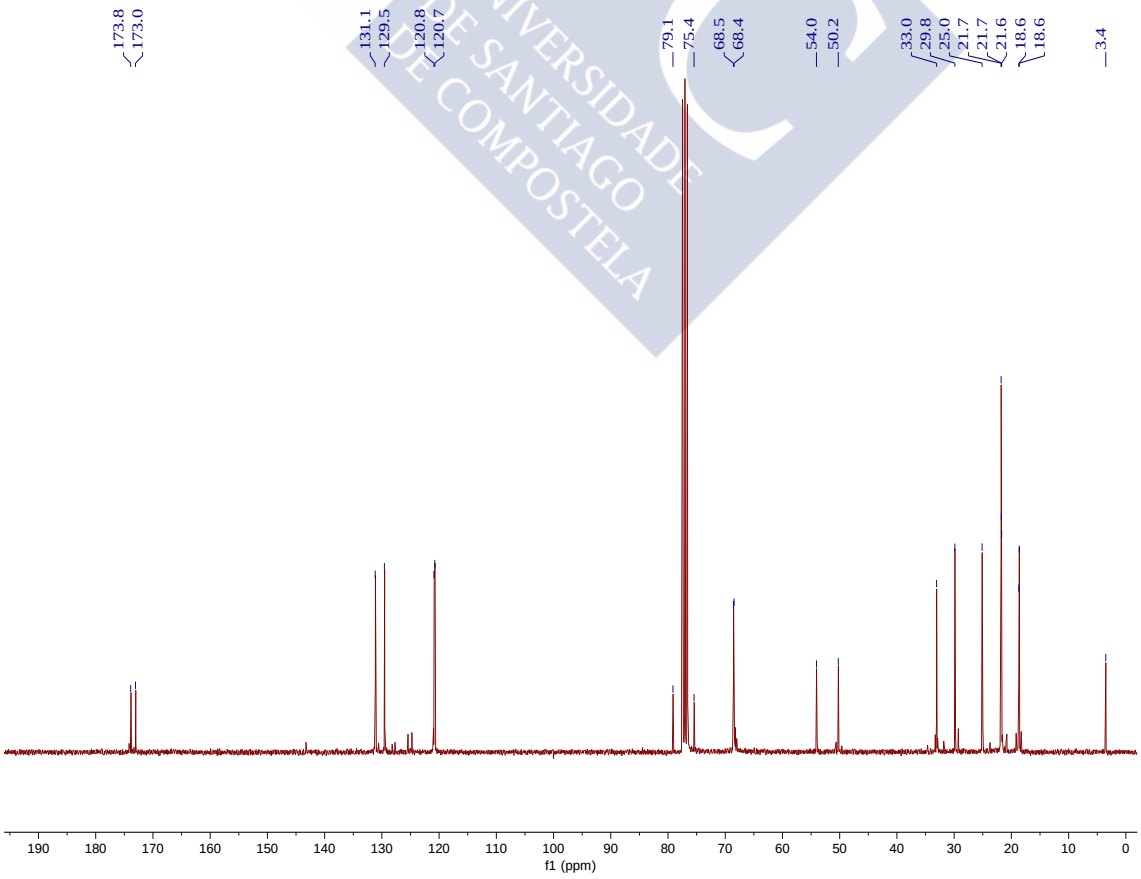
1.02
0.98
1.00
2.15
1.01
3.04
0.75
1.83
2.10
16.35
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

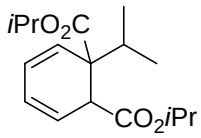

173.2
165.6
143.3
143.2
130.6
129.1
127.6
84.4
68.1
68.1
67.9
49.5
34.5
31.7
28.7
23.5
21.8
21.5
21.5
20.9
18.2
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


CO2iPr
CO2iPr

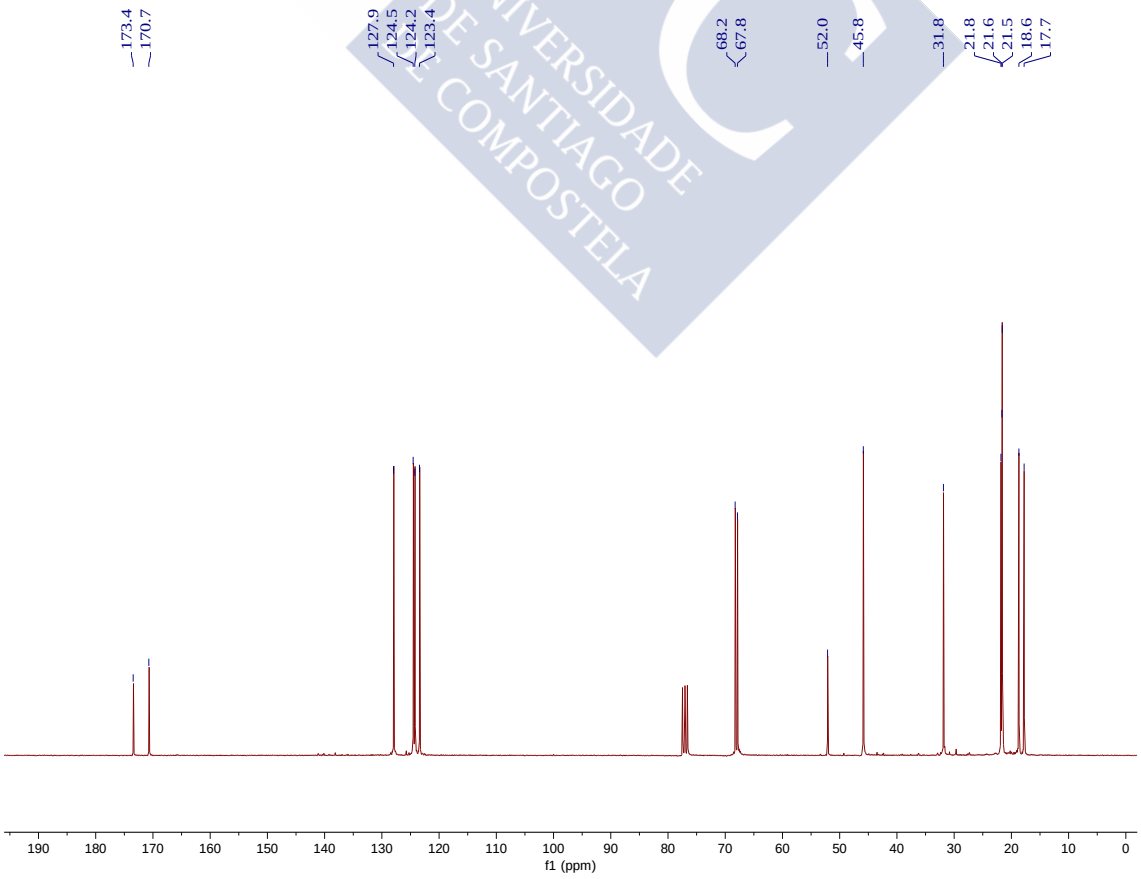
309

0.99
1.04
1.04
1.99
1.06
3.05
3.69
1.97
16.13
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

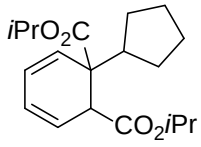

173.8
173.0
131.1
129.5
120.8
120.7
79.1
75.4
68.5
68.4
54.0
50.2
33.0
29.8
25.0
21.7
21.7
21.6
18.6
18.6
3.4
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



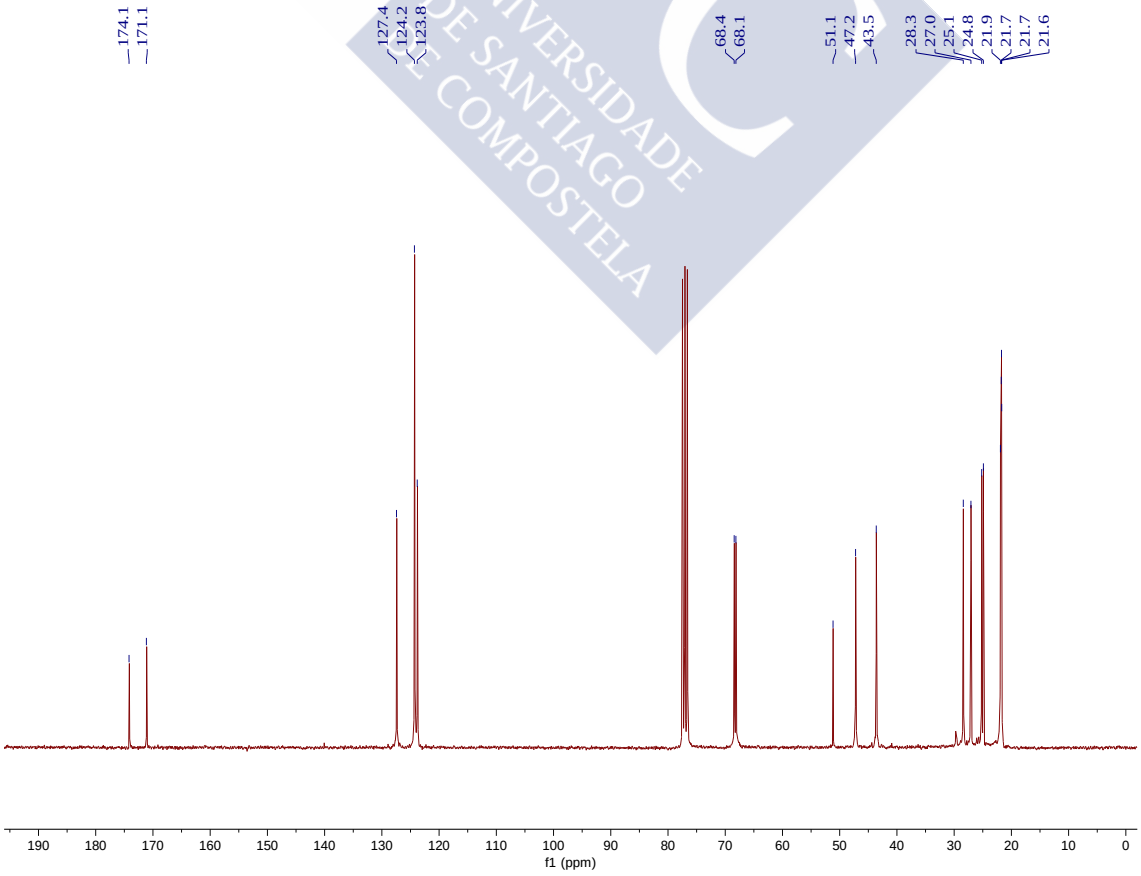
311



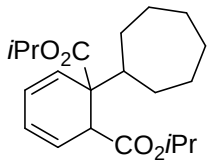
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



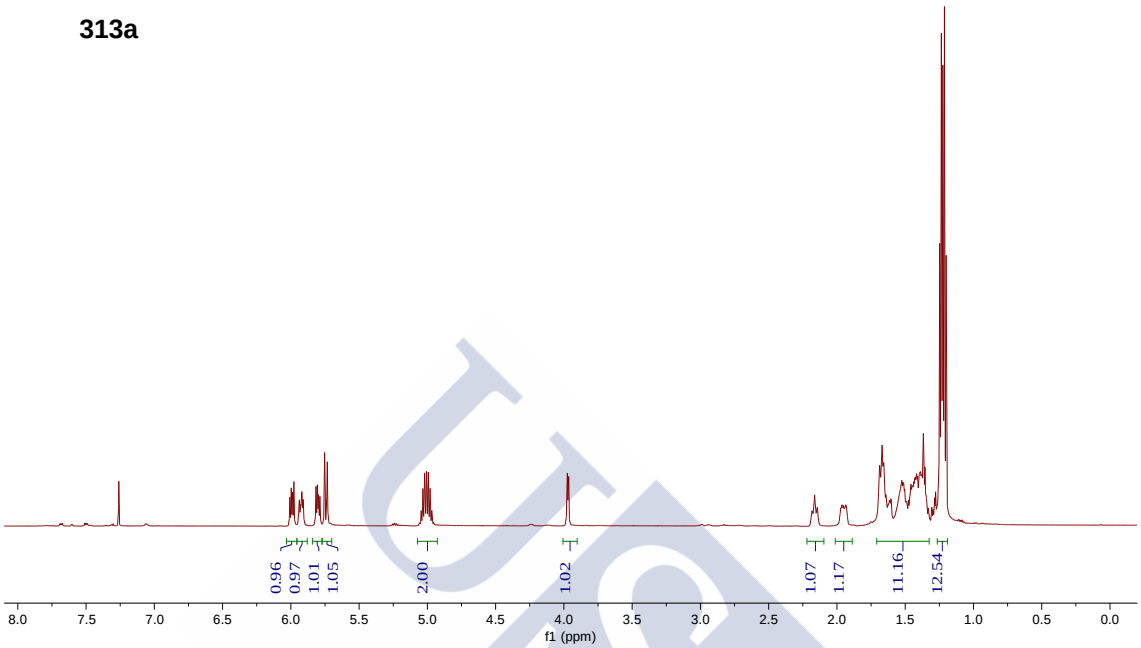
312

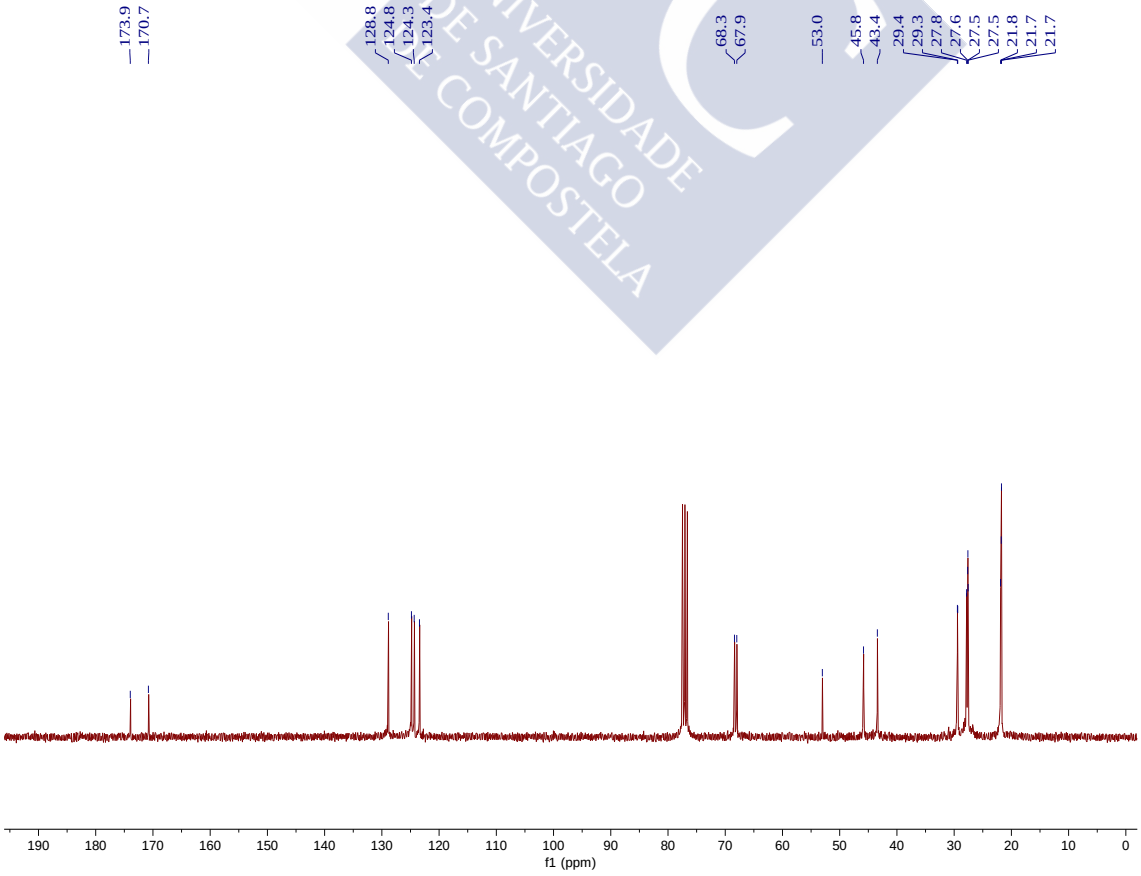


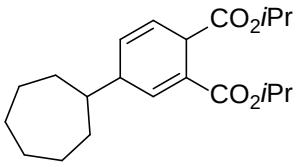
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


*i*PrO2C
CO2*i*Pr

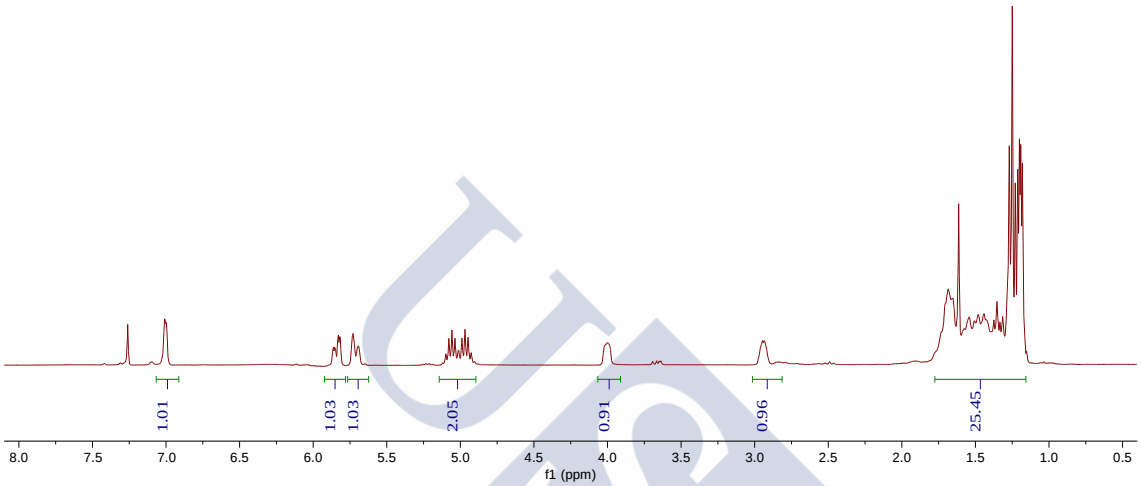
313a

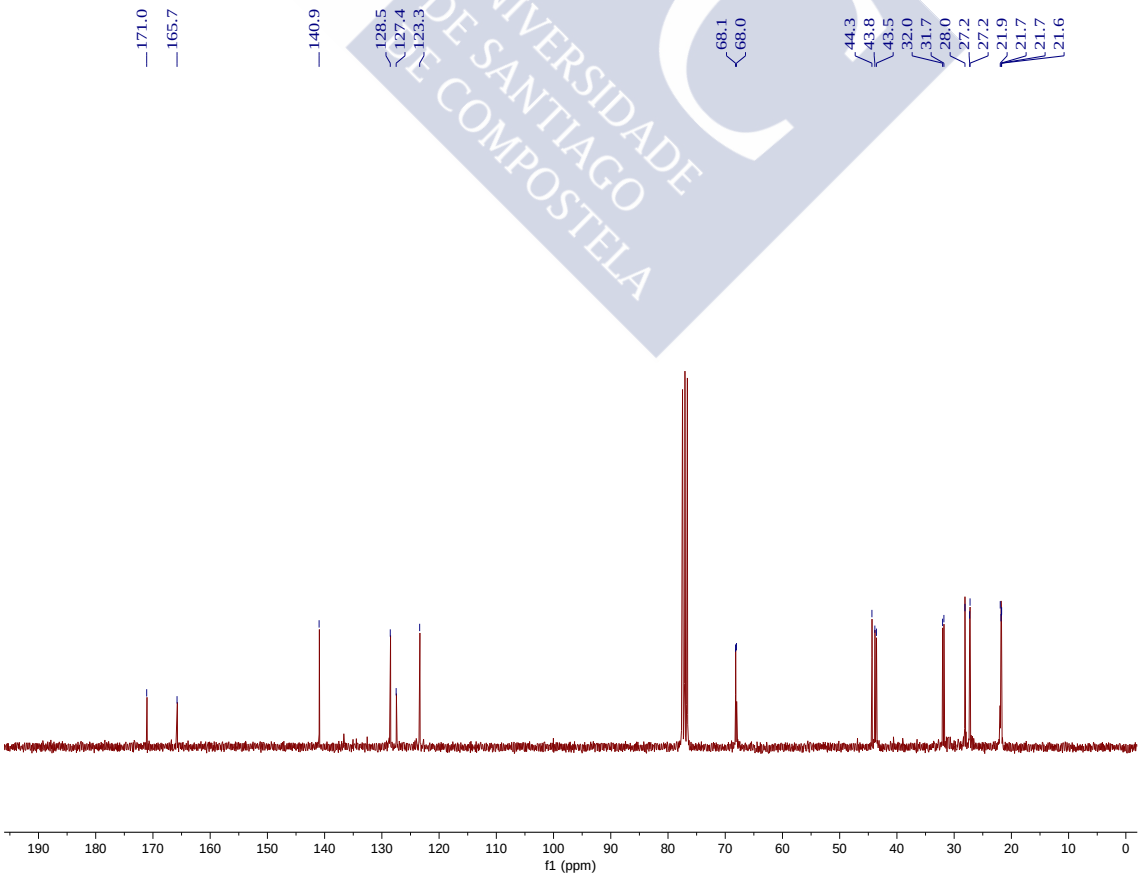

0.96
0.97
1.01
1.05
2.00
1.02
1.07
1.17
11.16
12.54
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

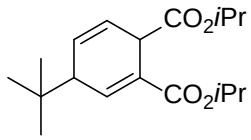

173.9
170.7
128.8
124.8
124.3
123.4
68.3
67.9
53.0
45.8
43.4
29.4
29.3
27.8
27.6
27.5
27.5
21.8
21.7
21.7
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)


CO2iPr
CO2iPr

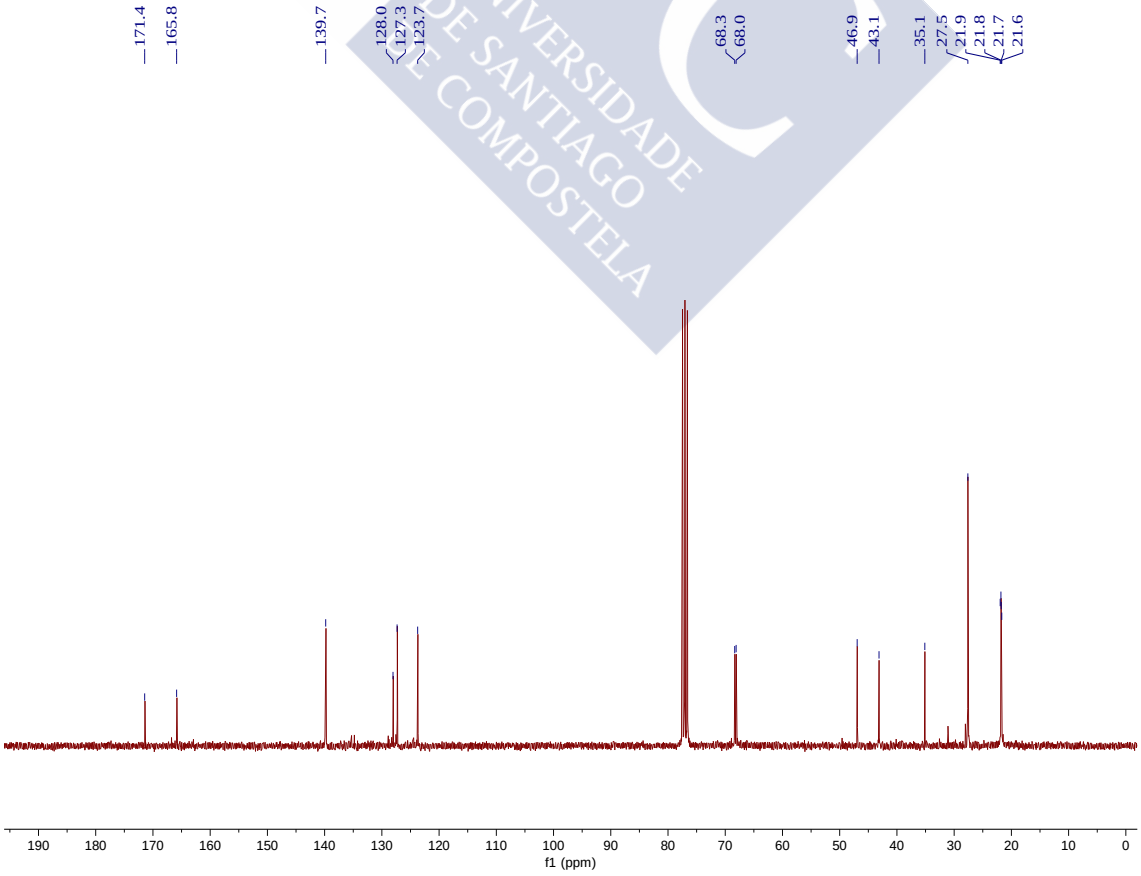
313b


1.01
1.03
1.03
2.05
0.91
0.96
25.45
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

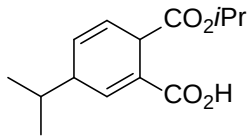

171.0
165.7
140.9
128.5
127.4
123.3
68.1
68.0
44.3
43.8
43.5
32.0
31.7
28.0
27.2
27.2
21.9
21.7
21.7
21.6
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



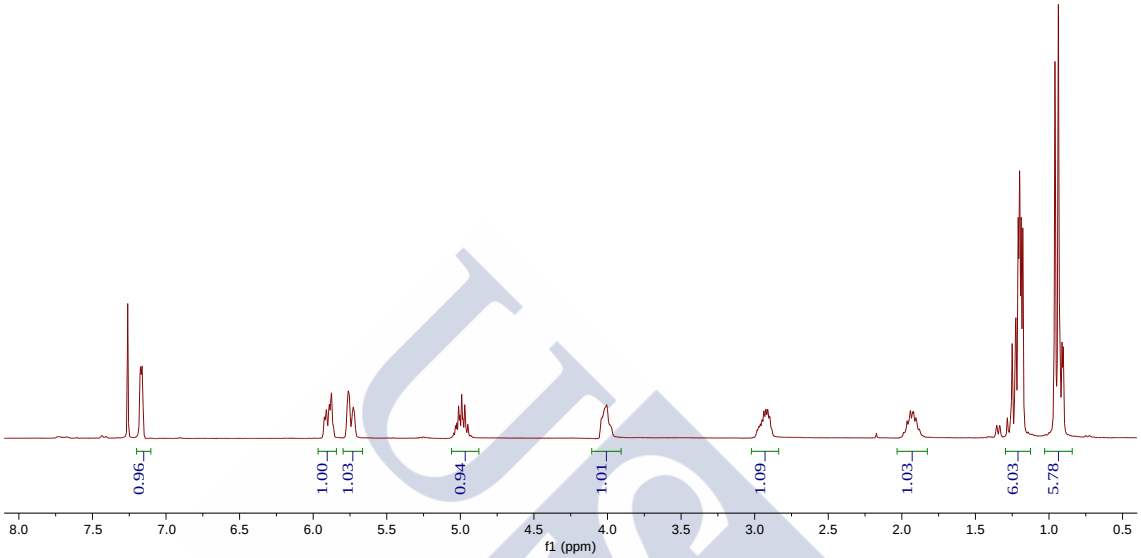
314

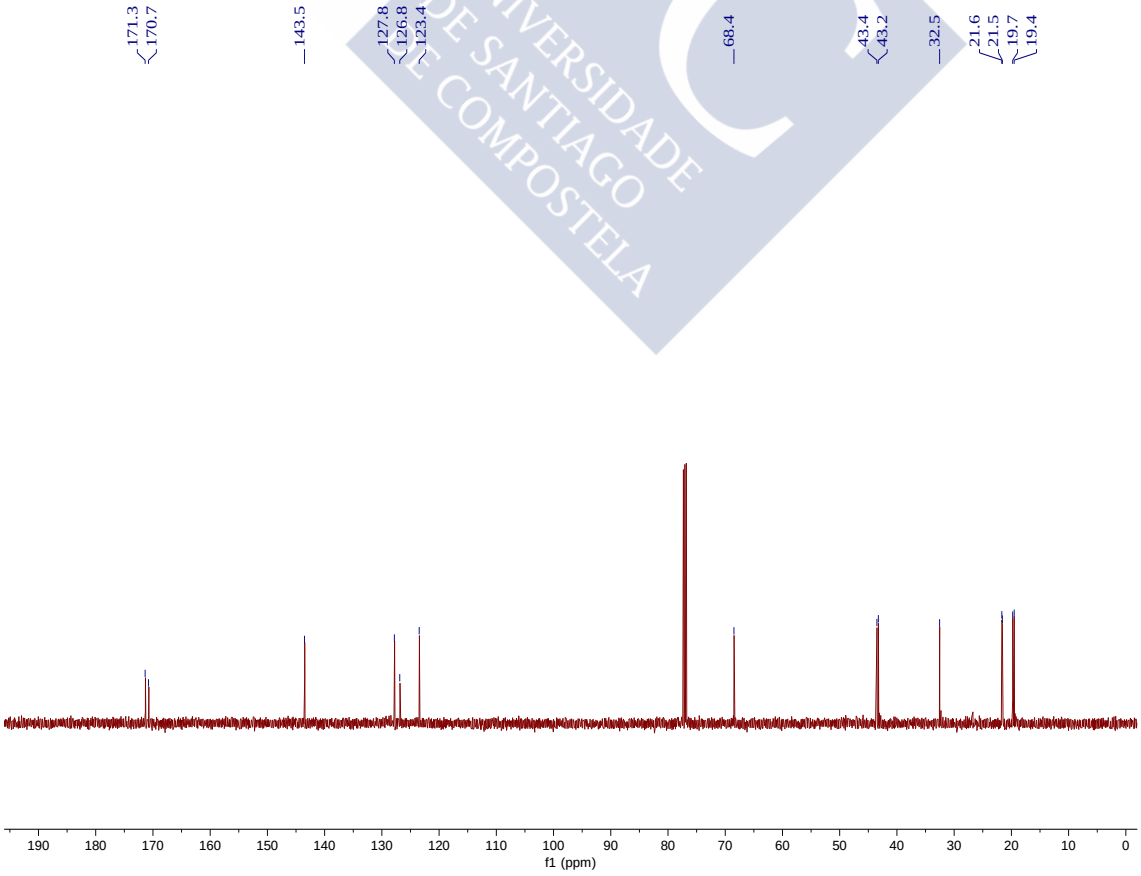


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

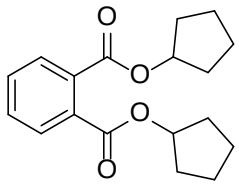


315

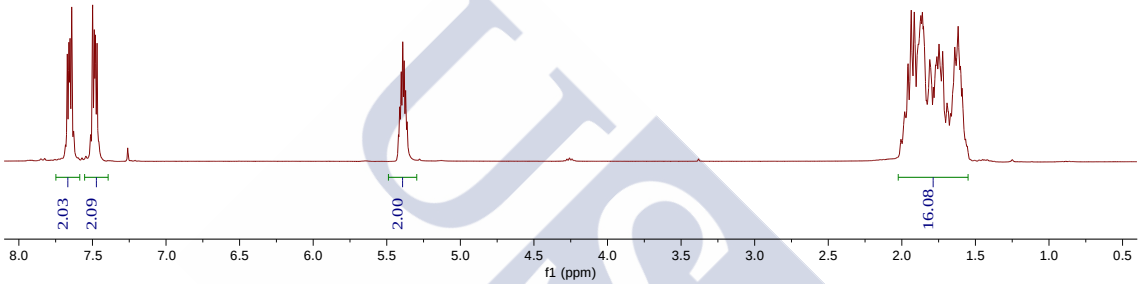


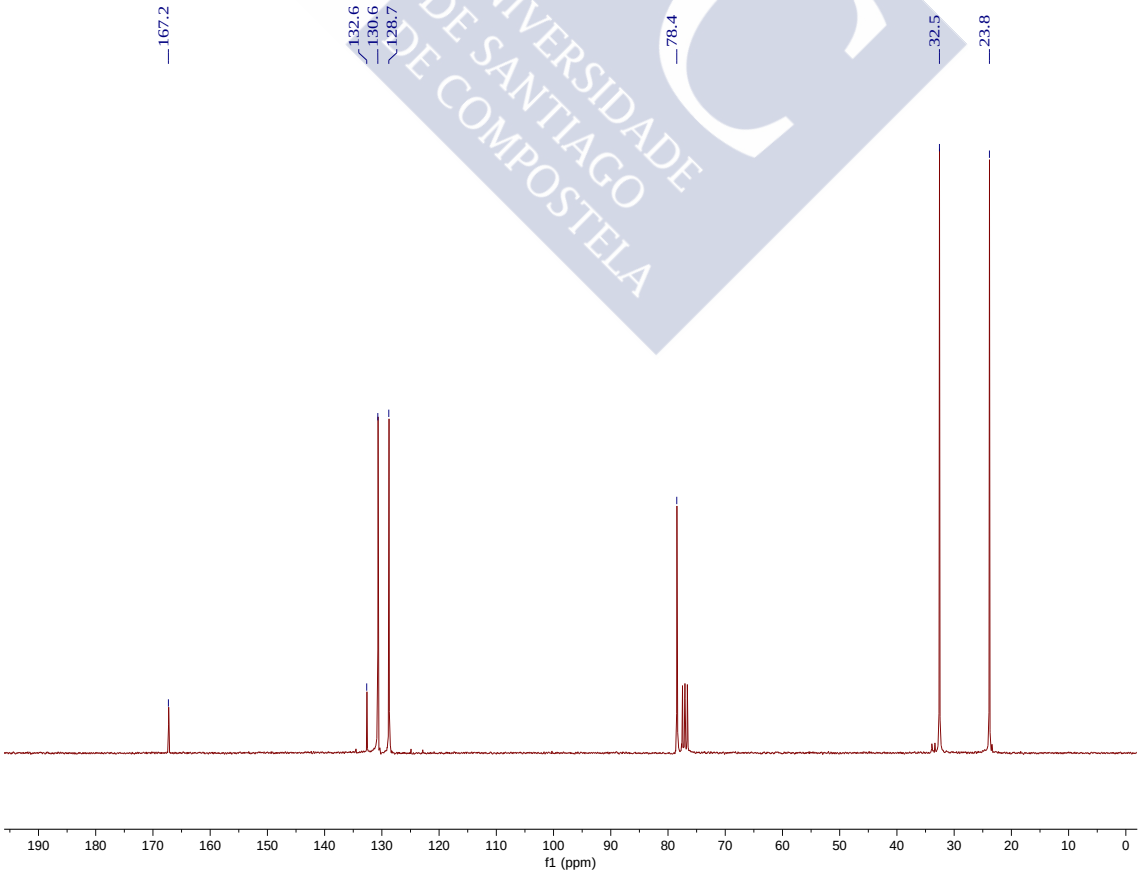


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

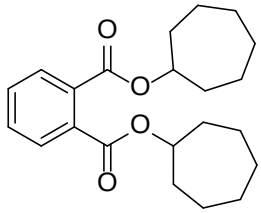


318

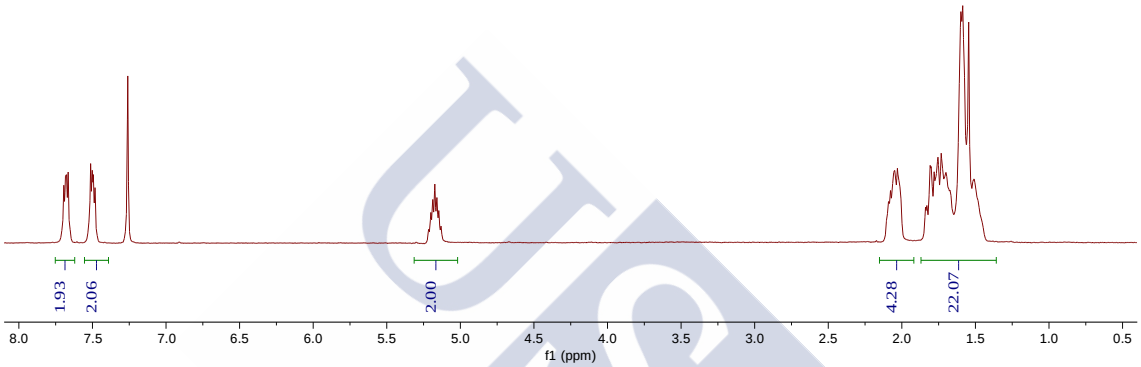


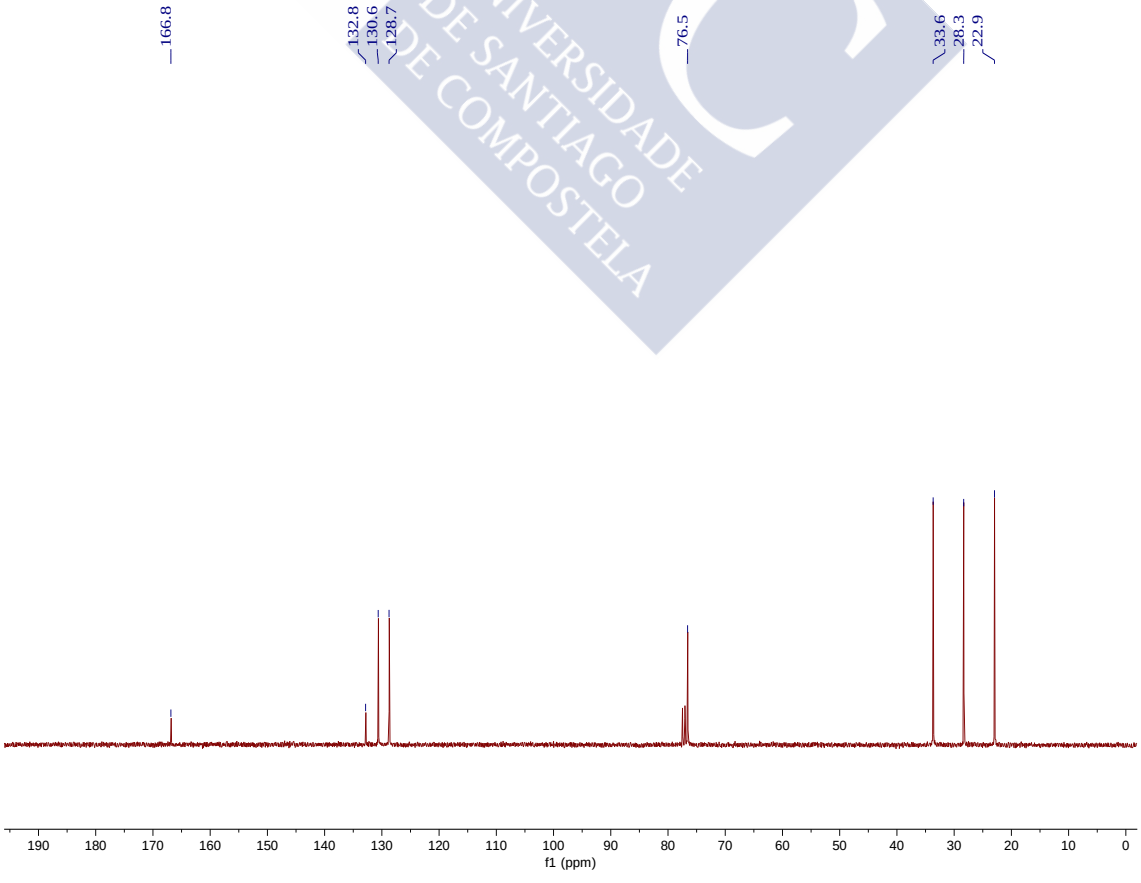


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

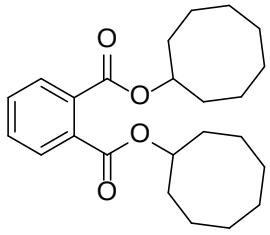


320

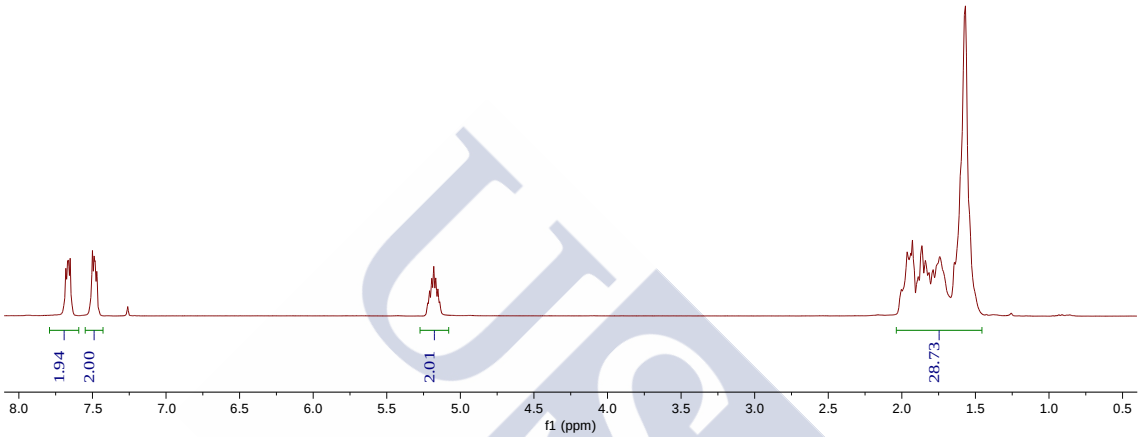


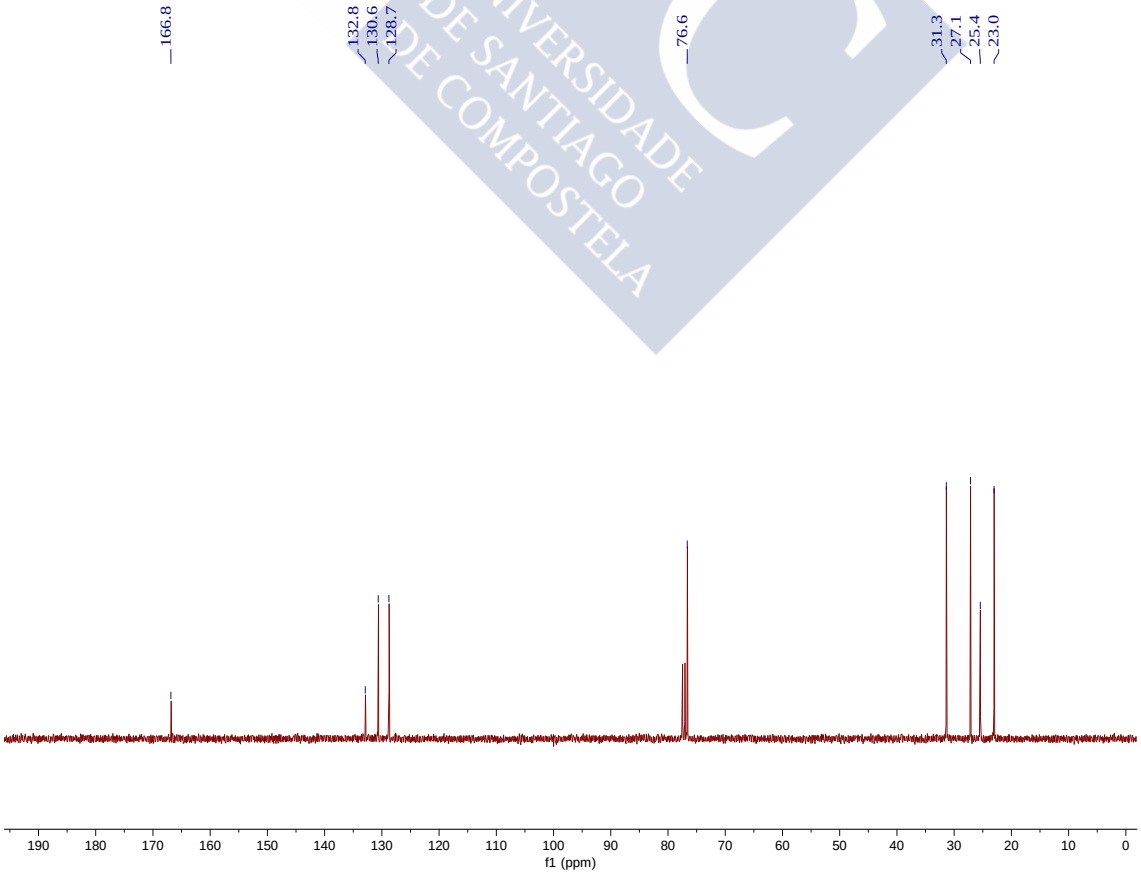


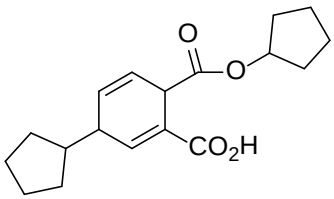
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



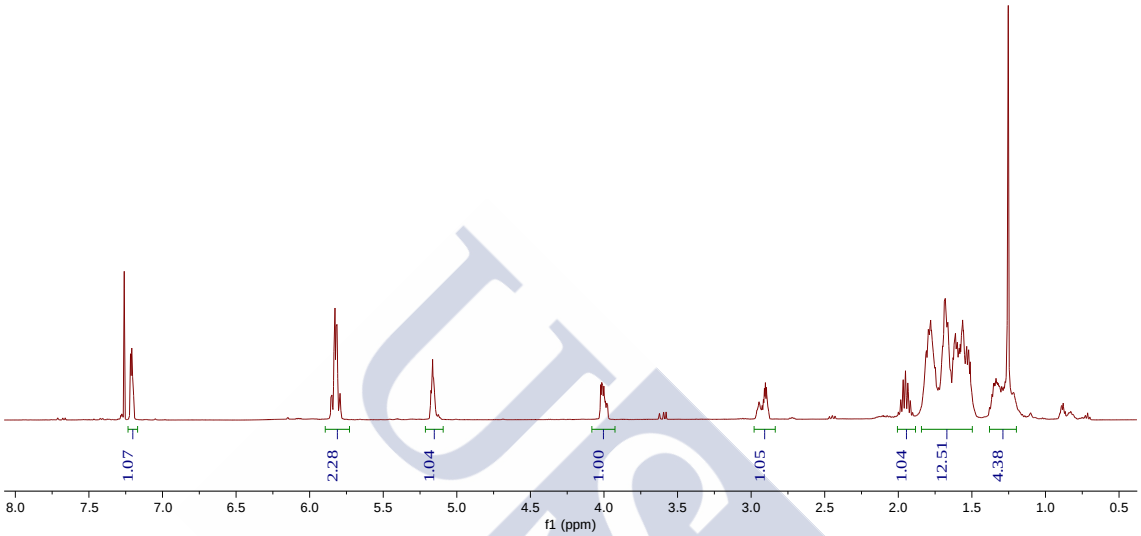
321

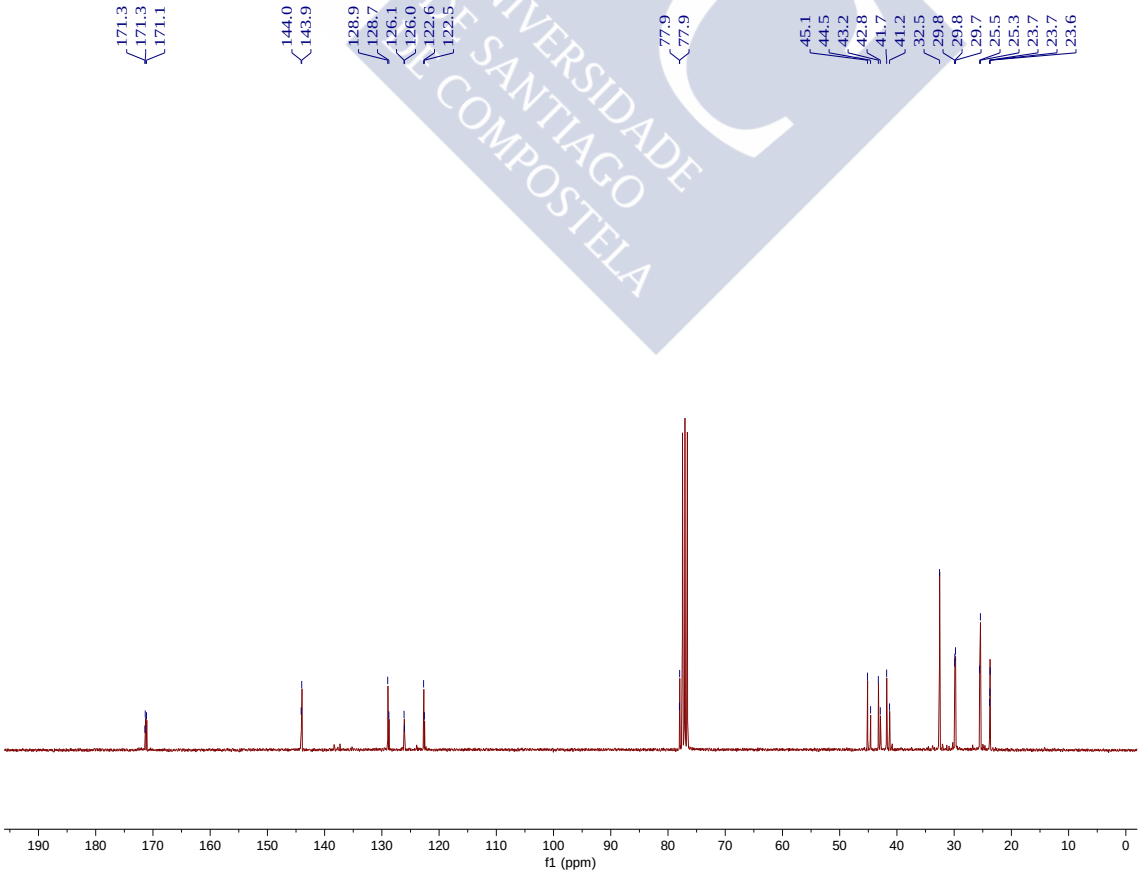

1.94
2.00
2.01
28.73
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)


166.8
132.8
130.6
128.7
76.6
31.3
27.1
25.4
23.0
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

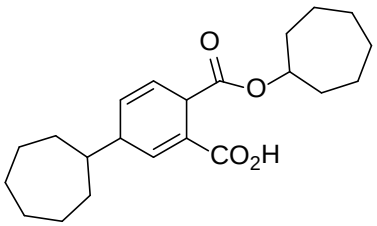


322

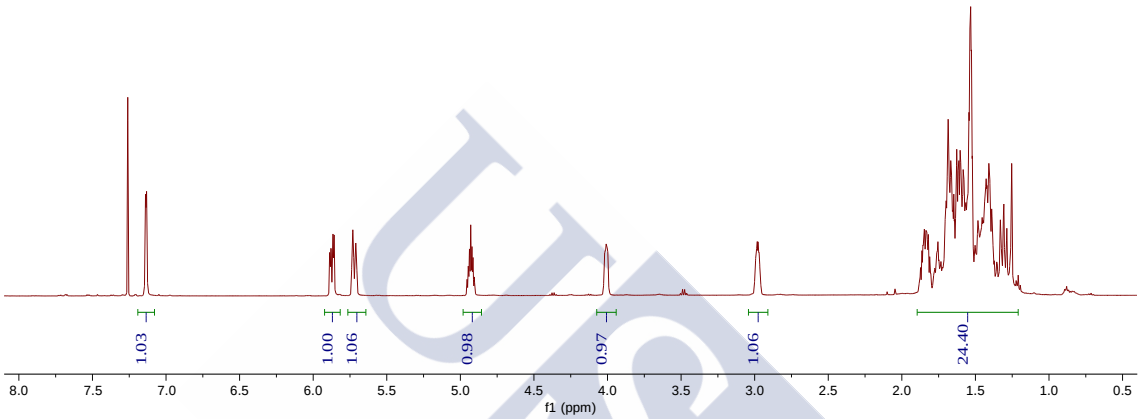


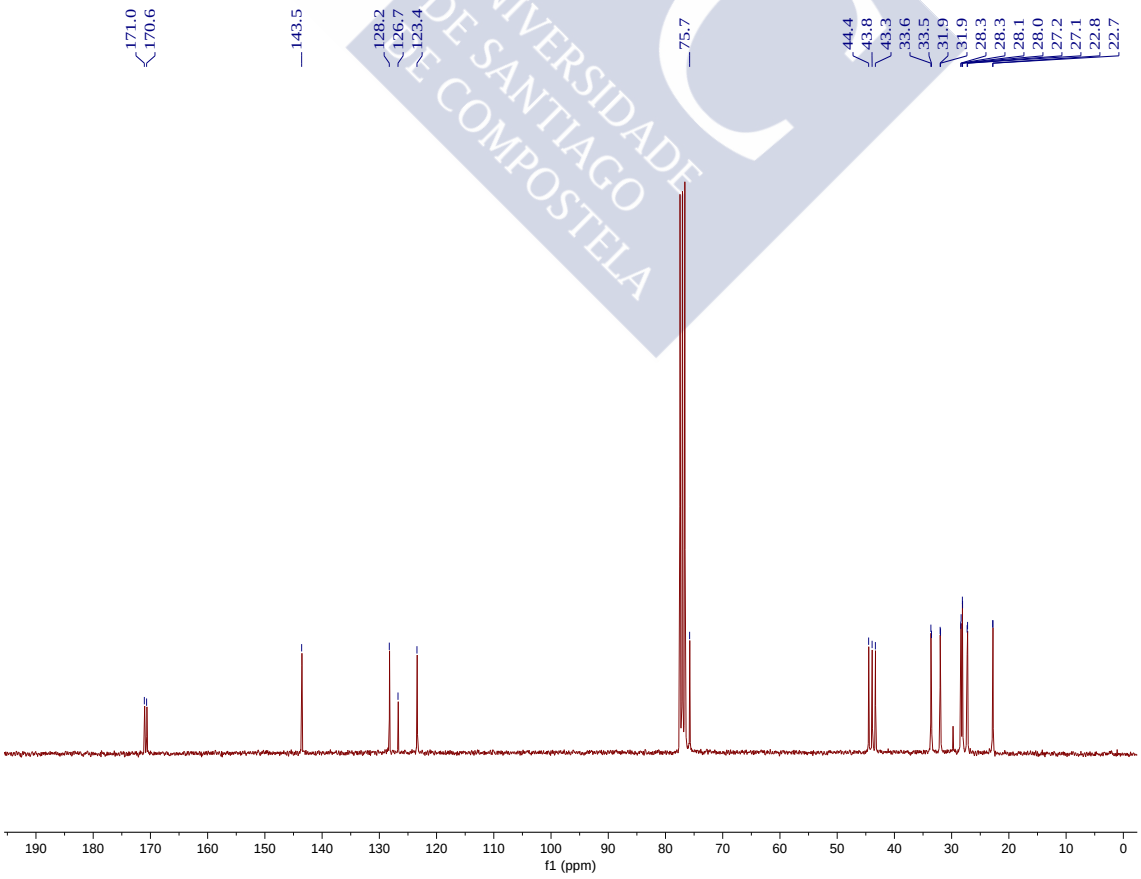


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

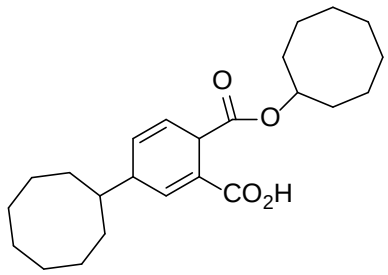


323

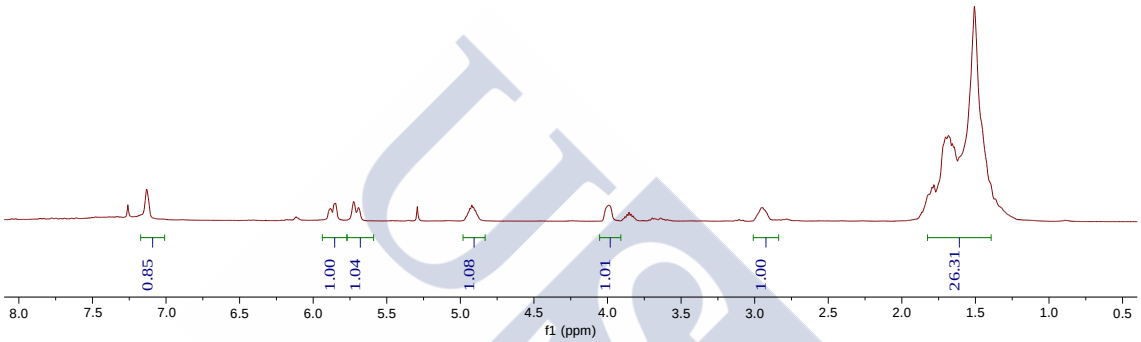




USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



324



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA