Facultad de Química – Departamento de Química Orgánica

Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares

CICLOADICIONES DE ALQUILIDENCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE NÍQUEL

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Química

por la Universidad de Santiago de Compostela, presenta

Lucía Saya Codesal

Santiago de Compostela, Marzo de 2013

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D. JOSÉ LUIS MASCAREÑAS CID, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y D. FERNANDO J. LÓPEZ GARCÍA, CIENTÍFICO TITULAR DEL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta titulada "*Cicloadiciones de alquilidenciclopropanos catalizadas por complejos de níquel*", que, para optar al grado de Doctor en Química, presenta Dª Lucía Saya Codesal, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares de la USC.

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

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 18 de Marzo de 2013.

Fdo. José Luis Mascareñas Cid

Fdo. Fernando J. López García

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

Son muchos a los que debo mostrar mi gratitud por ayudarme a que este trabajo fuese cogiendo forma y hoy estemos aquí,

En primer lugar, quisiera agradecer a los directores de esta tesis, José Luis y Fernando, por haberme dado la oportunidad de formar parte del grupo, por sus consejos, su apoyo y su confianza en mí durante todos estos años.

A todos mis compañeros de laboratorio, por sus consejos y ayuda, Moisés, Isaac, Juan, Hélio, Gaurav, Javi, Ronald, Paloma, Andrés, Lara, Marisel, Noe y Noelia; a los "Bio", Eugenio, Cris, Adrián, Mateo, Suso, Olalla, Juan B., Jessica y al resto, César, Jorge, Arcadio, Gustavo, Ilaria, Silvia, Alejandro, Cris. A María y a Sergio por su enorme paciencia con todos nosotros. A las "mañas" Silvia, Ruth y Alba. A Bea por ayudarme desde el primer día y en especial, a Elena por su amistad.

Al Prof. Miguel Ángel Esteruelas por permitirme realizar una estancia en su grupo de investigación y a toda la gente de su grupo por su amabilidad y ayuda en todo momento.

A, Eva, Julio, Rocío, Jose, Rebeca, June, Joan, Susana, Rosa, Belén, Adela y a todos los amigos que han estado siempre dándome su apoyo y su amistad. Este "cuento" también es algo vuestro.

A Paloma, un maravilloso regalo ser tu madrina.

Finalmente, a mi familia, a mis padres y a mi hermana, por quererme tanto, por estar siempre ayudándome y por confiar tanto en mí. Sin vosotros yo no estaría aquí.

A ti, Abuela, que sigo cada día echándote de menos.

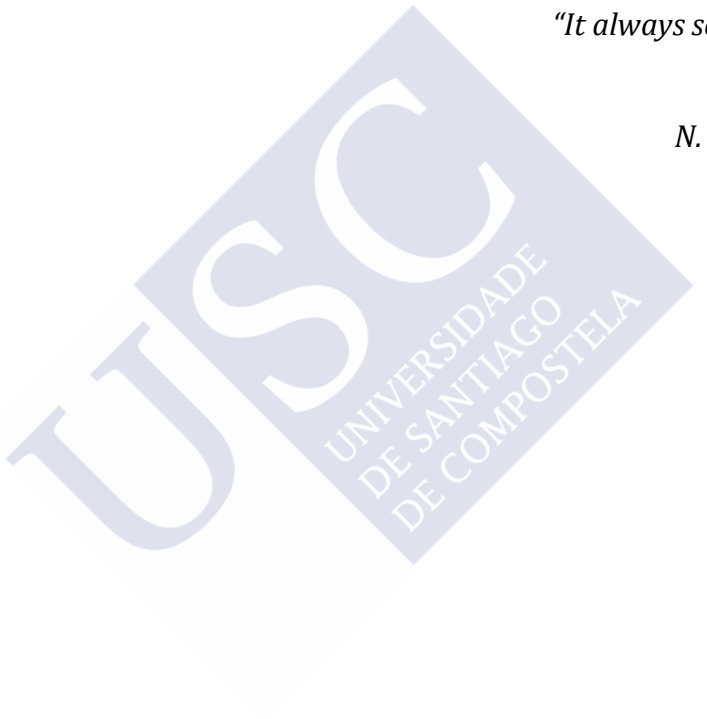
Gracias a todos.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

“It always seems imposible

until it is done”

N. Mandela - MSS



USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mi Abuela,

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Indice

Abreviaturas y acrónimos 15

Introducción 19

Productos policíclicos con anillos de siete eslabones 24

Síntesis de carbociclos de siete miembros mediante reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición 26

Cicloadiciones (5+2) de vinilciclopropanos 26

Cicloadiciones (4+3) 31

Cicloadiciones multicomponente 39

Reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición de alquilidenciclopropanos 43

Características estructurales de los alquilidenciclopropanos 43

Reacciones de cicloadición (3+2) 44

Reacciones de cicloadición (4+3) 55

Reacciones de cicloadición (3+2+2) 58

Objetivos Generales 67

Capítulo 1: Reacciones de cicloadición de alquinil- y alquenilidenciclopropanos catalizadas por níquel 71

Objetivos 73

Resultados y Discusión 75

Preparación de un sustrato modelo 75

Ensayos preliminares de cicloadición 77

Estudio del alcance de la reacción 80

Estudio sobre el mecanismo de la reacción 90

Reacciones de cicloadición con sustratos alquenilidenciclopropano 97

Ensayos complementarios 102

Conclusiones 106

Capítulo 2: Reacciones de cicloadición multicomponente (3+2+2) de alquilidenciclopropanos catalizadas por níquel 107

Objetivos 109

Resultados y Discusión 111

Preparación de un sustrato modelo y primeros ensayos de cicloadición 111

Estudio del alcance de la reacción 114

Estudio de la viabilidad de la reacción de cicloadición empleando alquenos no activados, alenos o alquinos como componentes de 2C 122

Ensayos preliminares de manipulación de los cicloaductos (3+2+2) ***42*** 132

Conclusiones 134

Capítulo 3. Estudio de la reactividad de sistemas ciclopropánicos y ciclobutánicos con complejos de Osmio y Rutenio 135

Introducción 137

Objetivos 141

Resultados y Discusión 143

Conclusiones 151

Parte Experimental 153

Metodología de trabajo 155

Capítulo 1: Reacciones de cicloadición de alquinil- y alquenilidenciclopropanos catalizadas por níquel 157

Preparación de los precursores 157

Preparación de los precusores ***19a-i*** 161

Procedimiento general para la reacción de cicloadición (3+2+2) catalizada por níquel 169

Preparación de los precursores ***19'a-d*** 181

Capítulo 2: Reacciones de cicloadición multicomponente (3+2+2) de alquilidenciclopropanos catalizadas por níquel 187

Preparación de los precursores ***41*** 187

Estudio de la viabilidad de la reacción de cicloadición empleando alquenos no activados, alenos o alquinos como componentes de 2C 198

Procedimiento general para la reacción de cicloadición intramolecular (3+2+2) catalizada por níquel 202

Procedimiento general para la reacción de cicloadición en presencia de un ligando externo 210

Ensayos preliminares de manipulación de los cicloaducto (3+2+2) ***42*** 211

Capítulo 3: Estudio de la reactividad de sistemas ciclopropánicos y ciclobutánicos con complejos de Osmio y Rutenio 215

Preparación de los alquilidenciclopropanos 64 215

Espectros seleccionados 217

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas y acrónimos

Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
AcOEt	acetato de etilo
ACP	alquilidenciclopropano
acn	acrilonitrilo
Bn	bencilo
^{t}Bu	*tert*-butilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
c	cuatriplete
cat.	catalítico
cod	1,5-ciclooctadieno
cot	1,3,5,7-ciclooctatetraeno
COSY	espectroscopía de correlación 2D protón-protón
Cp	ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DCE	1,2-dicloroetano
DFT	teoría funcional de la densidad
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
disolv	disolvente
EDG	*electron-donating group*
ee	exceso enantiomérico
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

equiv	equivalente
ET	estado de transición
Et	etilo
g	gramo
h	hora
HMBC	espectroscopía de correlación 2D protón-carbono a larga distancia
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	espectroscopia de correlación 2D protón-carbono a corta distancia
Hz	hertzio
^{i}Bu	*iso*-butilo
^{i}Pr	*iso*-propilo
IE	impacto electrónico
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ilideno
IQ	ionización química
J	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
M	molar
m	multiplete
MCP	metilenociclopropano
m-CPBA	ácido meta- cloroperbenzoico
Me	metilo
MeI	yoduro de metilo
mg	miligramo
MHz	megahertzio
min	minuto
mL	mililitro
mM	milimolar
MME	medida de masas exactas
mmol	milimol
Ms	metanosulfonilo
MVC	metil vinil cetona
NMO	N-metilmorfolina N-óxido
nOe	efecto nuclear Overhauser

p.f.	punto de fusión
Pág.	página
PCC	clorocromato de piridinio
Pd/C	paladio sobre carbón activo
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Pr	propilo
p-TsOH	ácido *p*-toluensulfónico
q	quintuplete
rdto	rendimiento
rf	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
sat.	disolución saturada
SIPr	1,3-bis(2,6-di-*i*-propilfenil)imidazolidin-2-ilideno
t	triplete
Tª	temperatura
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TBS	*tert*-butildimetilsililo
^{t}BuOK	*tert*-butóxido potásico
TDA	1 tris-[2-(2-metoxietoxi)-etil]amina
Tf	trifluorometanosulfonilo
Tp	hidruro(1-pirozolil)borato
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMM	trimetilenmetano
TMS	trimetilsililo
TOPP	tri-*orto*-fenilfosfito
Ts	4-toluensulfonilo
°C	grado centígrado
µL	microlitro

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La química se define como la ciencia que estudia la estructura, propiedades y la transformación de la materia a partir de su composición atómica. Es por esta razón, por la que está estrechamente relacionada con otras disciplinas científicas como la biología, la medicina o la ciencia de materiales, que dependen de la preparación y modificación de sustancias moleculares.

La **Química Orgánica**, que surgió como una disciplina dentro de la química centrada en el estudio de los compuestos del carbono, juega un papel cada vez más importante, fundamentalmente como consecuencia de la capacidad de los químicos orgánicos para sintetizar y manipular moléculas a medida.[1]

Hace no mucho tiempo, la mayor parte de los esfuerzos de los químicos sintéticos se centraban en acceder a las moléculas objetivo, sin pararse en exceso en cómo se llevaba a cabo este proceso sintético. Pero, en la actualidad, aspectos como la eficiencia, la versatilidad, la economía y la ecología ocupan una posición prioritaria cuando se tiene que diseñar una ruta sintética.[2] En este contexto, la **catálisis** ha pasado a ser un área prioritaria de investigación. Aunque en los últimos años los procesos de organocatálisis han experimentado un gran auge, la catálisis mediada por complejos **organometálicos** sigue siendo una de las propuestas más atractivas para realizar transformaciones. Los metales de transición, como consecuencia de su esfera de coordinación, variedad de electronegatividades y potencial para cambiar su estado de oxidación, ofrecen numerosas posibilidades para producir intermedios reactivos bajo condiciones suaves, por lo que son particularmente útiles para inducir transformaciones que son imposibles o muy difíciles de realizar en condiciones térmicas o fotoquímicas.[3] Particularmente importantes son aquellas transformaciones en las que el producto es el resultado de una simple

[1] Vollhardt, P.; Schore, N., *Organic Chemistry, Structure and Function*, (Ed.: W. H. Freeman and company), **2009**

[2] a) Li, J. W.; Vaderas, J. C., *Science*. **2009**, *325*, 161- 165. b) Wender, P. A., *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 1. c) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L., *Chemistry & Industry* **1997**, *19*, 765. d) Hudlicky, T.; Natchus, M. G., *Org. Synth.: Theory and Applications;* Vol 2, (Ed.: Hudlicky, T.), JAI, Greenwich, CT, **1993**, pp 1-23.

[3] a) Trost, B. T., *Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 259. b) Trost, B. T., *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Hegedus, L. S.; Söderberg, B. C. G., *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Ed. University Science of Books, **2009**. c) Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, Ed. Wiley Interscience, **2009**. d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus M., *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 3079.

adición de los agentes reaccionantes, y donde cualquier otro reactivo se necesite solamente en cantidades catalíticas.

Muchos de los productos de interés sintético poseen ciclos como elementos básicos en su estructura, por lo que existe un enorme interés en desarrollar métodos rápidos y prácticos para su ensamblaje. En este contexto, las **reacciones de cicloadición** constituyen uno de los métodos más atractivos debido a que conllevan la construcción de al menos dos enlaces y un ciclo en una única operación sintética.[4]

Las reacciones de cicloadición pueden ser promovidas por calor, luz, ácidos de Lewis, altas presiones o sonicación. Sin embargo, en la mayoría de estas condiciones se requiere la presencia de grupos funcionales que activan el sustrato facilitando la transformación. En general, la reactividad de dobles enlaces inactivados en alquenos o dienos, o de triples enlaces en alquinos, suele ser baja, necesitándose condiciones extremas para obtener buenos rendimientos de los cicloaductos. En este sentido, la catálisis con metales de transición proporciona nuevas oportunidades para inducir reacciones de cicloadición, ya que la complejación del metal a la olefina, dieno o alquino modifica significativamente su reactividad.[5] Una de las consecuencias más importantes de la complejación del metal con el substrato, es la polarización temporal de los enlaces y de ahí la activación de especies que de otro modo son poco, o nada reactivas. Además de poder acelerar cicloadiciones permitidas por las reglas de simetría, el uso de complejos de metales de transición también ha abierto nuevas oportunidades metodológicas y ha llevado al descubrimiento de cicloadiciones inviables en condiciones clásicas. El uso de catalizadores metálicos puede permitir, además, llevar a cabo transformaciones enantioselectivas mediante la adición de ligandos quirales.[6]

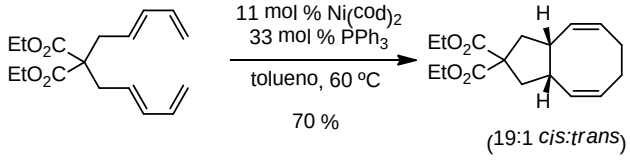
Uno de los ejemplos pioneros sobre el papel de los catalizadores metálicos en reacciones de cicloadición lo publicó Wender hace unos años, demostrando que

[4] a) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1990**. b) Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*;Wiley-VCH, **2001**

[5] Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

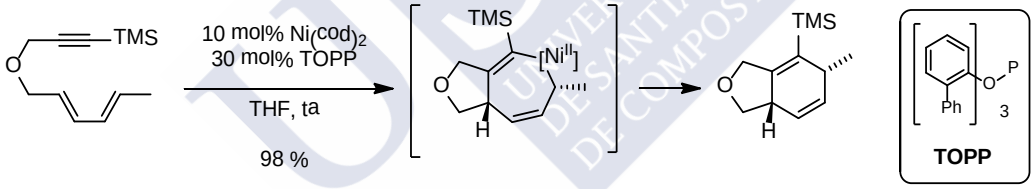
[6] Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, **2004**.

mientras que la cicloadición (4+4) de dienos no está permitida térmicamente, empleando un catalizador de níquel se logra que esta reacción transcurra eficazmente (Esquema 1).[7]



Esquema 1. Reacción de cicloadición (4+4) catalizada por Ni

Otro ejemplo interesante que refleja las posibilidades de las reacciones de cicloadición catalizadas por complejos organometálicos lo publicó también el grupo de Wender, que desarrolló las cicloadiciones (4+2) de tipo Diels-Alder entre alquinos y dienos no activados. Aunque estas reacciones pueden transcurrir sin catalizador a 150 °C, un catalizador de níquel permitió realizar la transformación a temperatura ambiente y con excelentes rendimientos y estereoselectividades (Esquema 2). Los autores propusieron que la reacción transcurre a través de especies niquelacíclicas intermedias.[8]



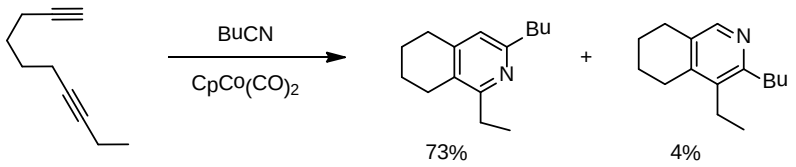
Esquema 2. Cicloadición (4+2) catalizada por Ni

Las reacciones de cicloadición también pueden tener lugar entre más de dos componentes. En este caso, el metal ejerce como un centro de reunión que permite de alguna forma congregar a los tres o más participantes de la reacción. (Esquema 3).[9]

[7] a) Wender, P. A.; Ihle, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678. b) Wender, P. A.; Snapper, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2221.

[8] Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432.

[9] Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 539.



Esquema 3. Reacción de cicloadición (2+2+2) catalizada por Co

Productos policíclicos con anillos de siete eslabones

Las estructuras policíclicas que contienen un carbociclo de siete miembros forman parte fundamental de un gran número de moléculas con propiedades biológicas muy relevantes (Figura 1), de ahí el interés en el desarrollo de métodos prácticos para sus síntesis.[10] Por tratarse de un ciclo de tamaño medio, su preparación mediante reacciones de ciclación no es sencilla y depende en gran medida de las características del sustrato. Por ello, normalmente, los procesos para preparar productos que incorporan ciclos de siete miembros son relativamente largos, por lo que su ensamblaje directo, mediante procesos de cicloadición multicomponente de sustratos asequibles, es un objetivo atractivo e importante.

Como se comentó en el apartado anterior, de entre las diferentes opciones que existen para preparar compuestos cíclicos y policíclicos, las reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición son una de las más atractivas, debido a su potencial para proporcionar los sistemas carbocíclicos de forma rápida, eficaz y estereoselectiva.

En el siguiente apartado describimos los tipos más representativos de cicloadiciones catalizadas por metales de transición que permiten ensamblar carbociclos de siete miembros.

[10] Para revisiones, ver: a) Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Pavoac, F.; White, C. T. en *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 5 (Ed.: J. Apsimon), Wiley, New York, **1983**, 333. b) Rigby J. H. *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 12 (Ed.: A. Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1988**, 233. c) Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*, Vol. 2, Chapman & Hall, **1991**. d) Fraga, M. B. *Nat. Prod. Rep*. **2005**, *22*, 465.

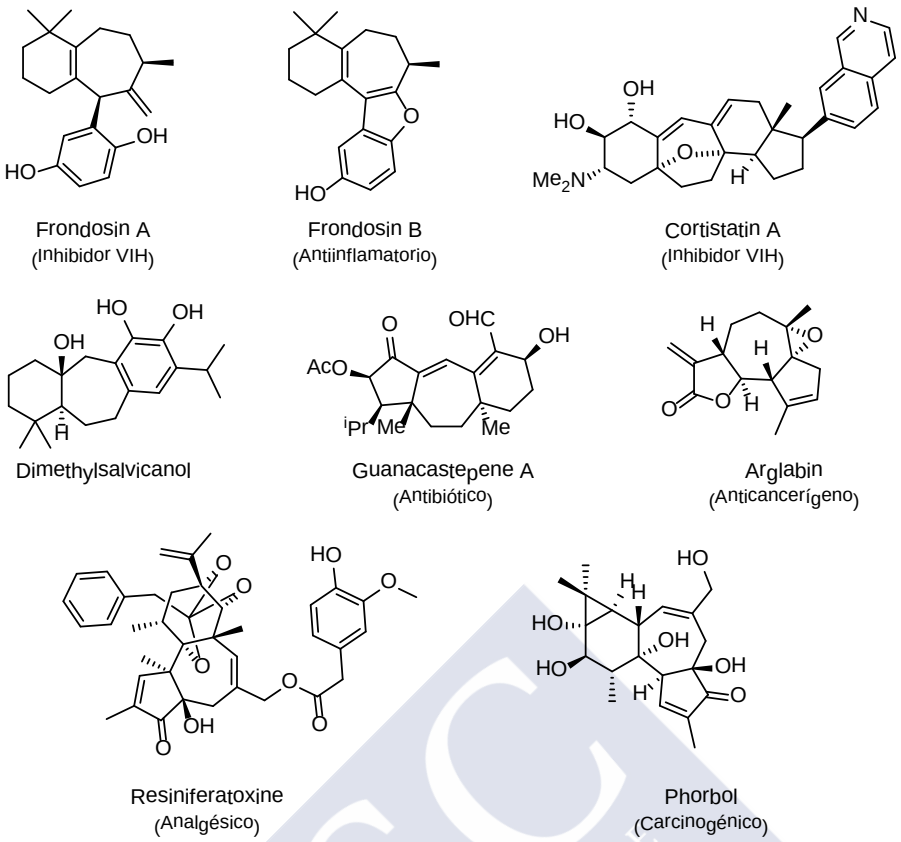


Figura 1. Diferentes productos naturales con propiedades biológicas relevantes que contienen un carbociclo de 7 miembros en su estructura

Síntesis de carbociclos de siete miembros mediante reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición

Existen diferentes tipos de reacciones de cicloadición que permiten el acceso a carbociclos de siete miembros, siendo especialmente atractivos aquellos catalizados por complejos de metales de transición.[11]

Entre los métodos de cicloadición más relevantes para preparar estos sistemas, destacan los procesos tipo (5+2) y (4+3).[12] Otras metodologías, muy interesantes pero poco estudiadas, implican más de dos componentes (cicloadiciones multicomponente) como son las cicloadiciones (3+2+2), (3+3+1), (2+2+2+1) y (4+2+1).

A continuación se resumen los métodos más destacados para la síntesis de carbociclos de siete miembros.

Cicloadiciones (5+2) de vinilciclopropanos

Los primeros ejemplos de una reacción de cicloadición intramolecular entre vinilciclopropanos y alquinos catalizada por complejos de Rh, fueron publicados por Wender en 1995 (Esquema 4, eq. 1).[13] En años posteriores, publicaron las reacciones análogas empleando alquenos (Esquema 4, eq. 2)[14] y alenos (Esquema 4, eq 3).[15]

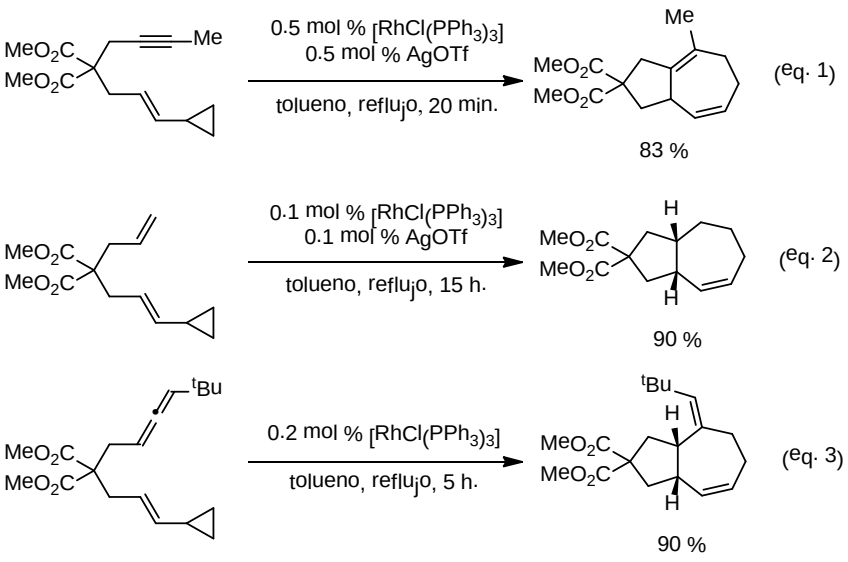
[11]Para revisiones recientes de estrategias de cicloadición que permiten la preparación de anillos de siete miembros, ver: a) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3438. b) Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1934.

[12]a) Butenschön, H., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 5287. b) Pellissier, H., *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 189. c) Lohse, A. G.; Hsung, R. P., *Chem. Eur. J*. **2011**, 3812; d) Harmata, M., *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 8886.

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

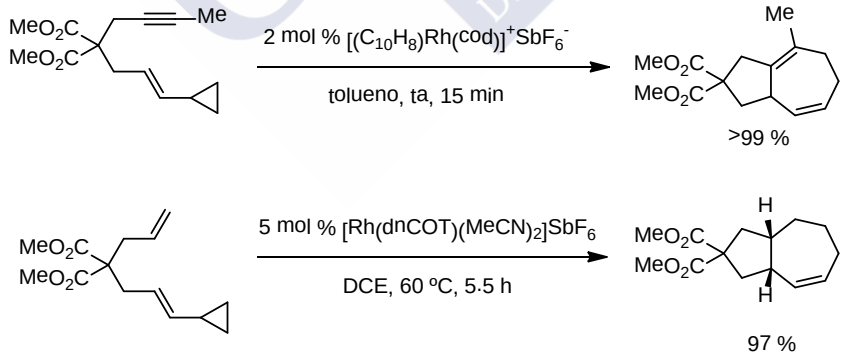
[14]a) Wender, P. A.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A., *J. Am. Chem. Soc*., **1998**, *120*, 1940. b) Wender, P. A.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A.; Pleuss, N., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7203.

[15]Wender, P.A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A., *J. Am. Chem. Soc*., **1999**, *121*, 5348.



Esquema 4. Cicloadiciones (5+2) de vinilciclopropanos y alquinos, alquenos o alenos

Investigaciones posteriores de los grupos de Wender[16], Zhang[17] y Gilbertson[18] permitieron emplear otros catalizadores diferentes al catalizador de Wilkinson [$RhCl(PPh_3)_3$], y obtener los correspondientes anillos cicloheptánicos en condiciones más suaves. En particular, con los catalizadores [$(C_{10}H_8)Rh(cod)]^+SbF_6^-$ o [$Rh(dnCOT)(MeCN)_2]SbF_6$ se puede llevar a cabo la cicloadición de vinilciclopropanos con excelentes rendimientos a temperatura ambiente con alquinos y a 60 °C con alquenos (Esquema 5). [19]



Esquema 5. Cicloadiciones (5+2) de vinilciclopropanos

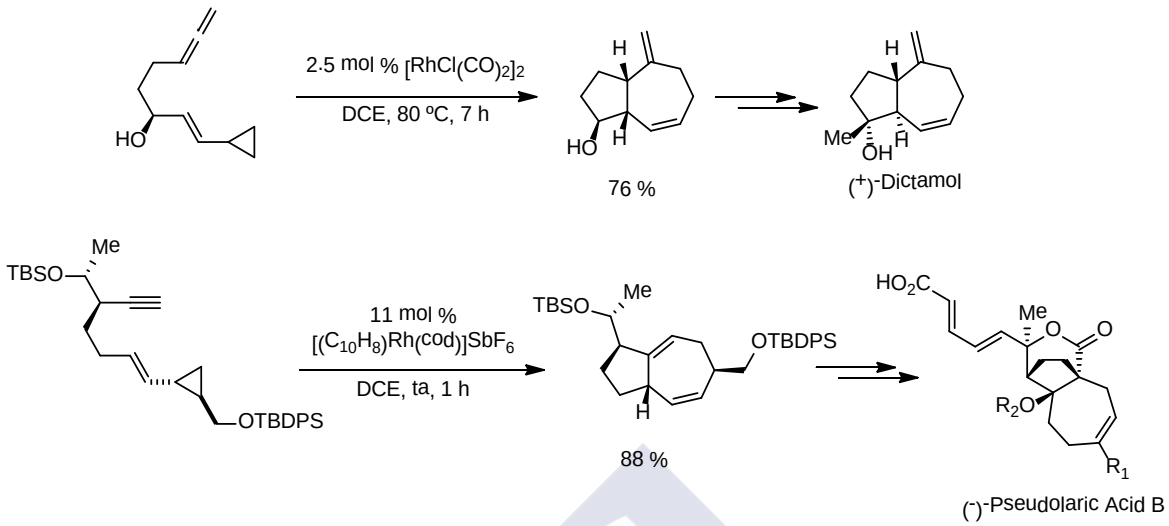
[16] Wender, P. A.; Sperandio, D., *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4164.

[17] Wang, B; Cao, P; Zhang, X., *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 8041.

[18] Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S., *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 2075.

[19] a) Wender P. A.; Williams, T. J., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 4550. b) Wender, P. A.; Lesser, A. B.; Sirois, L. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2736.

Esta metodología se empleó en la síntesis de diferentes productos naturales como (+)-Dictamnol, [20] (+)-Aphanamol [21] y (+) y (-) Pseudolaric Acid B (Esquema 6). [22]



Esquema 6. Aplicación sintética de la cicloadición (5+2)

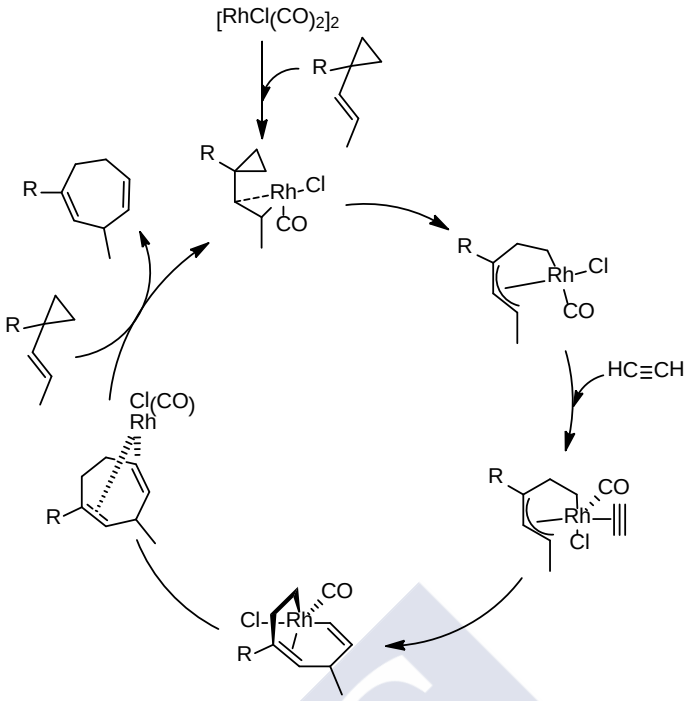
Wender, en colaboración con Yu y Houk, realizaron diferentes estudios teóricos para investigar el mecanismo de la reacción. [23] Estos estudios sugieren que el ciclo catalítico comienza con la coordinación del sustrato al complejo de rodio a través del alqueno del vinilciclopropano, seguido de la apertura del anillo ciclopropánico para dar lugar a un sistema π-alílico coordinado al rodio. Una posterior coordinación del alquino, seguida de una carbometalación y una eliminación reductora daría el cicloaducto observado (Esquema 7).

[20] Wender, P. A.; Masahiro, F.; Husfeld, C. O.; Love, J. A., *Org Lett*. **1999**, *1*, 137.

[21] Wender, P. A.; Zhang, L., *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2323.

[22] a) Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A., *J. Am Chem. Soc*. **2007**, *129*, 14556. b) Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A., *J. Am Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424.

[23] a) Yu, Z.; Wender P. A.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 9154. b) Liu, P.; Cheong, P. H.; Yu, Z.; Wender, P. A.; Houk, K. N., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 3939. c) Yu, Z.; Cheong, P. H.; Liu, P.; Legault, C. Y.; Wender, P. A.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2378.



Esquema 7. Ciclo catalítico para la cicloadición (5+2) catalizada por Rh(I)

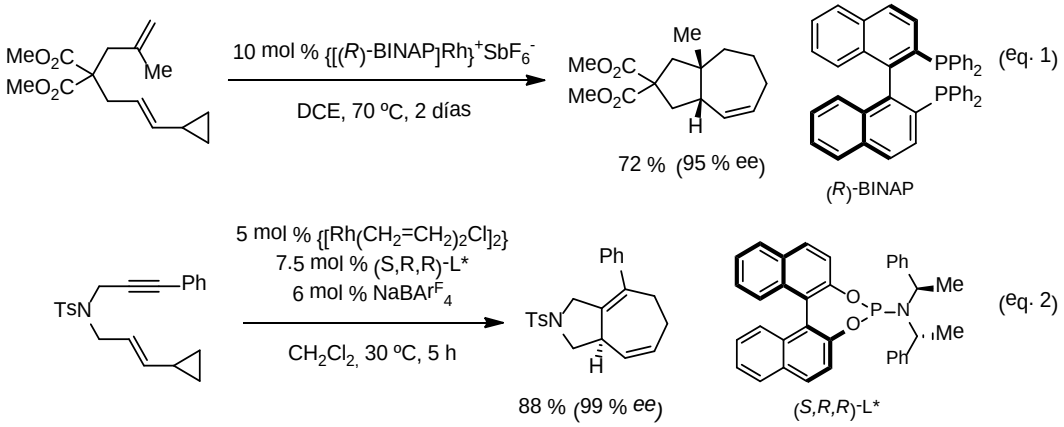
El grupo de Wender también ha desarrollado la variante asimétrica de la reacción de cicloadición intramolecular (5+2) entre vinilciclopropanos y alquenos o alquinos. Los primeros ensayos, publicados en 1998, demostraban que con el catalizador formado por $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$, AgOTF y el ligando quiral ChiraPhos, se obtenía el cicloaducto esperado con un 63 % de exceso enantiomérico y un 80 % de rendimiento. [24] Posteriormente, en el año 2006 y tras ensayar diferentes catalizadores, lograron optimizar la cicloadición empleando el catalizador catiónico $\{[(R)\text{-BINAP}]Rh\}^+SbF_6^-$. Asi, con este catalizador, obtuvieron excesos enantiomérios de hasta el 95 % (Esquema 8, eq. 1).[25]

Más recientemente, Hayashi publicó otra variante asimétrica de la cicloadición intramolecular (5+2) entre vinilciclopropanos y alquinos empleando catalizadores quirales de Rh que incorporan ligandos fosforamidito y que proporcionaron excelentes enantioselectividades (> 99.5 % *ee*) (Esquema 8, eq. 2). [26]

[24] Wender, P. A., Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A.; Preuss, N., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7203.

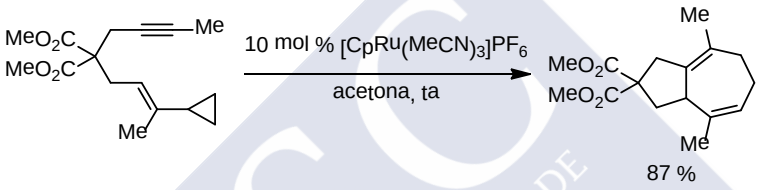
[25] Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6302.

[26] Shintani, R.; Nakatsu, H.; Takatsu, T., *Chem Eur. J.* **2009**, *15*, 8692.



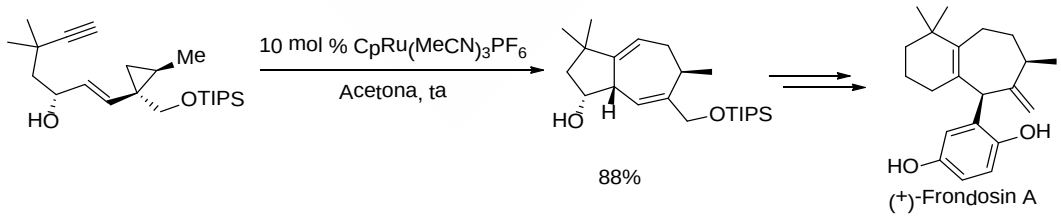
Esquema 8. Cicloadiciones (5+2) enantioselectivas de vinilciclopropanos

En el año 2000, el grupo de Trost demostró que es posible llevar a cabo estas cicloadiciones (5+2) empleando catalizadores de Ru (Esquema 9).[27]



Esquema 9. Cicloadiciones (5+2) catalizadas por catalizadores de Ru

Asimismo, el mismo grupo aplicó esta metodología a la síntesis de productos naturales con interesantes propiedades bioactivas, como la Frondosina A (Esquema 10).[28]



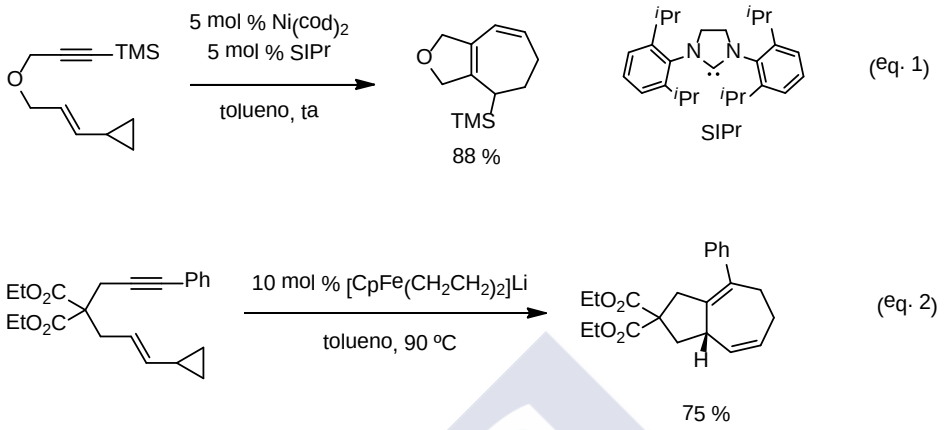
Esquema 10. Síntesis de (+)-Frondosin A

Finalmente, las cicloadiciones (5+2) también se pueden llevar a cabo en presencia de catalizadores de Ni o de Fe, como demostraron los grupos de Louie (Esquema

[27] a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379. b) Trost, B. M.; Shen, H., *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2523. c) Trost, B. M.; Shen, H., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 2313. d) Trost, B. M.; Toste, F. D., *Angew*. *Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1114. e) Trost, B. M.; Shen, H.; Schulz, T.; Koradin, C.; Schirok, H., *Org. Lett*. **2003**, *5*, 4149.

[28] Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781.

11, eq. 1) y Fürstner (Esquema 11, eq. 2), respectivamente. [29] El catalizador de níquel tiene un alcance más limitado que los de rodio o rutenio, ya que las cicloadiciones catalizadas por este metal están limitadas a la presencia en el alquino de un sustituyente voluminoso



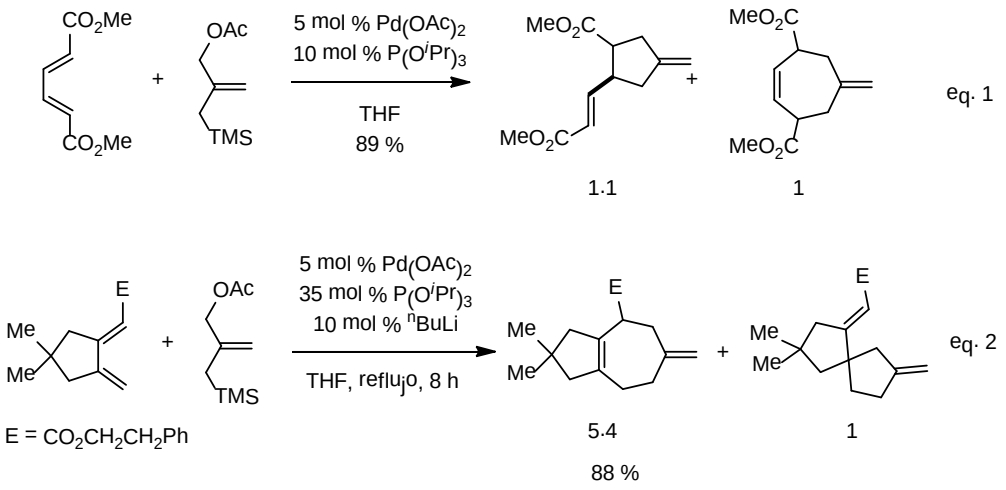
Esquema 11. Cicloadiciones (5+2) con catalizadores de Ni y Fe

Cicloadiciones (4+3)

Existen pocos ejemplos de precedentes de reacciones de cicloadición (4+3) catalizadas por metales de transición. Los primeros ejemplos fueron descritos por Trost en la década de los 80. En este grupo se investigó la viabilidad de emplear los complejos de Pd-Trimetilenmetano (Pd-TMM), generados *in situ* a partir de acetatos alílicos, y dienos deficientes en electrones. Como resultado de esta reacción, se obtiene el producto de cicloadición (4+3) y un producto secundario fruto de una reacción (3+2) (Esquema 12, eq. 1). Para obtener de forma mayoritaria el cicloaducto de siete miembros es necesario emplear un dieno con geometría restringida de configuración *s-cis*, lo que supone una limitación importante de esta metodología (Esquema 12, eq. 2). [30]

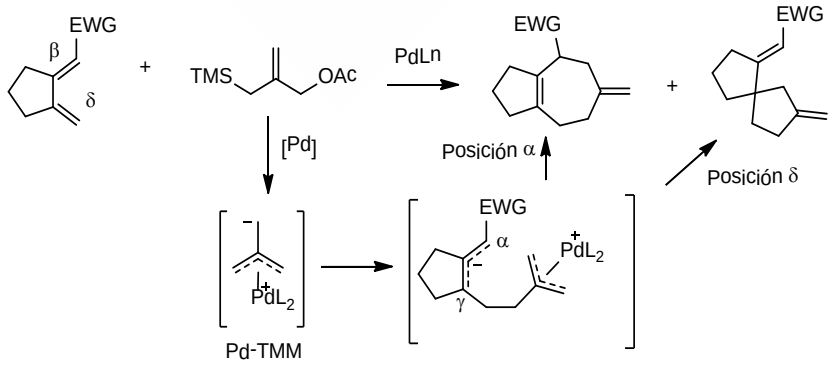
[29] a) Zuo, G.; Louie, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5798. b) Fürstner, A.; Majima, K.; Martin, R.; Krause, H., Kattnig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W., *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 1992.

[30] a) Trost, B. T.; Nanninga, T. N.; Chan, D. M. T., *Organometallics*, **1982**, *1*, 1543. b) Trost, B. T.; MacPherson, D. T. *J., Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3483.



Esquema 12. Cicloadición (4+3) publicadas por Trost

El mecanismo de la reacción que propusieron se muestra en el esquema 13. [31] En un primer lugar se forma el complejo π-alílico que evoluciona perdiendo el grupo TMS para dar el complejo Pd-TMM. A continuación, tiene lugar una adición conjugada 1,6 entre el Pd-TMM y el dieno. El uso de dienos exocíclicos facilita la reacción porque el ataque 1,4 sobre la posición β del dieno, que proporcionaría el producto (3+2), está menos favorecido que el ataque sobre la posición δ. El ataque del carbanión resultante a través de la posición α sobre el complejo de Pd-π-alilo generado da lugar al carbociclo de siete miembros como producto mayoritario. Por el contrario, si el ataque del carbanión es a través de la posición δ, se obtiene el producto minoritario de cinco miembros.



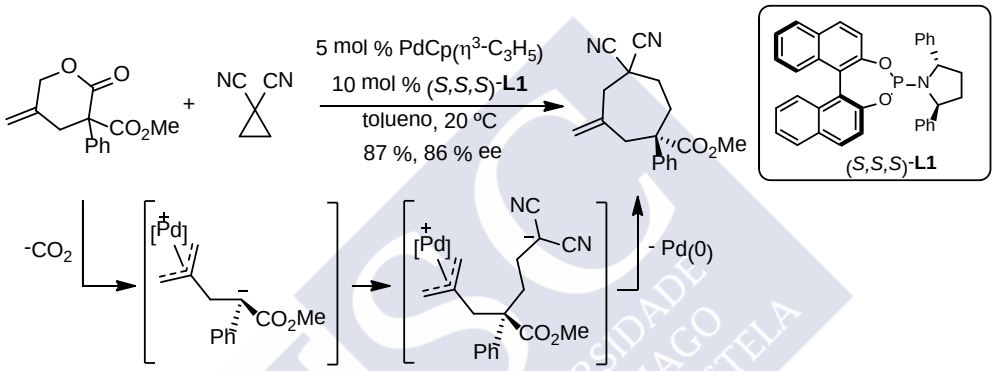
Esquema 13. Propuesta mecanística

Recientemente, Hayashi y Shintani demostraron que γ-metilideno-δ-valerolactonas como las mostradas en el esquema 14 podían reaccionar con

[31] Trost, B. M., Chan, D. M. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315.

complejos de Pd(0) para dar especies zwitteriónicas semejantes a la especie Pd-TMM, pero con un átomo de carbono más (cuatro carbonos).

Además, estas γ-metilideno-δ-valerolactonas podían participar como sintones de cuatro carbonos en reacciones de cicloadición (4+3) catalizadas por paladio con nitronas aromáticas o con N-tosilaziridinas para dar lugar a 1,2-oxazepinas y azepinas, respectivamente, con rendimientos de buenos a excelentes y con diastereoselectividades de moderadas a buenas.[32] Además, también demostraron que estos sintones de cuatro carbonos pueden reaccionar con 1,1-dicianociclopropanos (Esquema 14) para dar carbociclos de siete miembros, con buenos rendimientos y enantioselectividades.[33]



Esquema 14. Cicloadiciones (4+3) con γ-metilideno-δ-valerolactona

Otra aproximación para lograr cicloadiciones (4+3) se basa en la reacción de dienos (4C) y alenos (3C). Los alenos se utilizan fundamentalmente como componentes de dos atomos de carbono en reacciones de cicloadición, porque se pueden considerar como alquenos reactivos. Un ejemplo de este uso es la reacción de cicloadición (5+2) catalizada por rodio, comentada en el apartado anterior. [16]

Sin embargo, nuestro grupo de investigación desarrolló las reacciones de cicloadición intramolecular (4+3) catalizada por Pt(II) (Esquema 15, eq. 1)[34] o por Au(I) (Esquema 15, eq. 2) en las que el aleno actúa como componente de tres carbonos.[35] Esta metodología representó el primer uso de alenos como

[32] Shintani, R.; Murakami, M.; Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, 129, 12356.

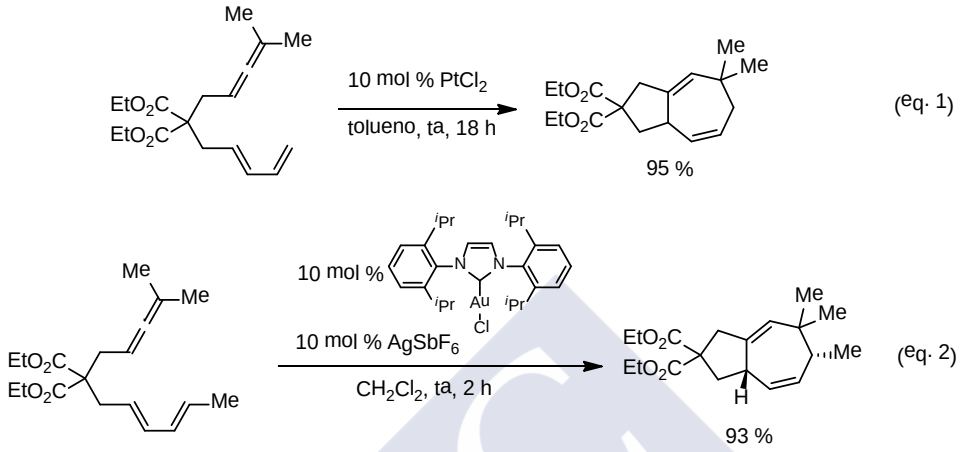
[33] Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H.; Hayashi, T., *Org. Lett*. **2009**, *11*, 5642.

[16] Wender, P. A.; Sperandio, D., *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4164.

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

[35] a) Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336. b) Montserrat, S.; Alonso, I.; López, F.; Mascareñas, J. L.; Lledós, A.; Ujaque, G., *Dalton Transactions*

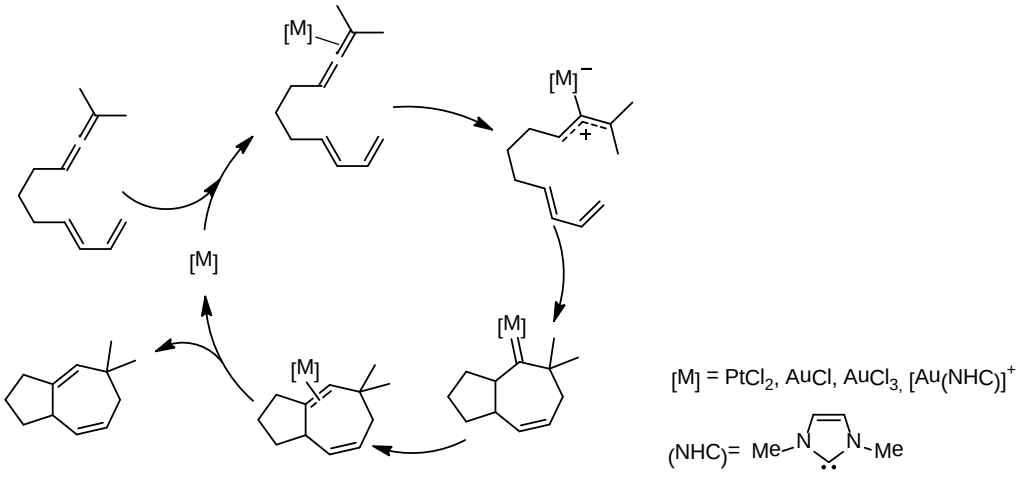
componentes de tres átomos de carbono en cualquier tipo de cicloadición (4+3) catalizada por metales de transición. La economía atómica y estereoselectividad del proceso, junto a su simplicidad operacional, convierten a este método en una de las alternativas más prácticas y rápidas, para el acceso a sistemas policíclicos que contengan anillos cicloheptánicos.



Esquema 15. Cicloadiciones (4+3) entre alenos y dienos catalizadas por Au y Pt

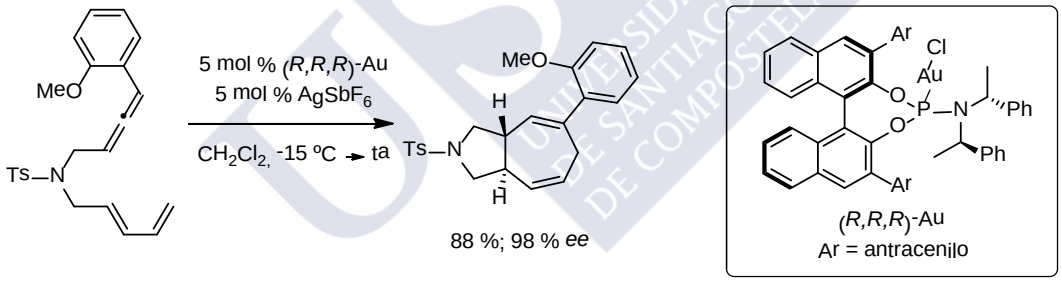
Se realizaron estudios teóricos y experimentales para determinar el mecanismo de la reacción (Esquema 16). Los resultados indican que el metal se coordina inicialmente al aleno induciendo la formación de un catión alílico metálico que reacciona con el dieno mediante una cicloadición concertada del tipo [4π + 2π] que da lugar a un compuesto carbénico cicloheptánico. Tras una transposición 1,2 de hidrógeno se liberaría el producto y se regeneraría el catalizador.

2011, *40*, 11095. c) Montserrat, S.; Ujaque, G. López, F.; Mascareñas, J. L.; Lledós, A., *Topics in Current Chemistry* **2011**, *302*, 225. Para resultados relacionados del grupo de Toste, ver: d) Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; Toste, F. D.; González, A. Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.



Esquema 16. Propuesta mecanística para la cicloadición intramolecular (4+3)

Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrolló una versión catalítica y enantioselectiva de esta reacción de cicloadición (4+3) catalizada por oro, empleando complejos quirales de oro que incorporan un ligando fosforamidito muy voluminoso. La reacción transcurre generalmente con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (Esquema 17). [36]

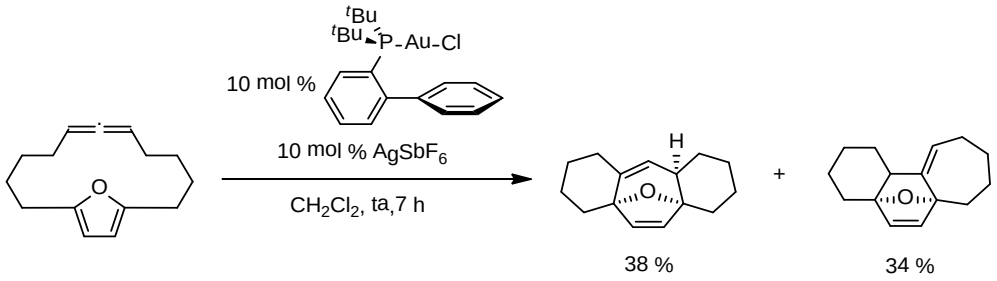


Esquema 17. Cicloadición intramolecular enantioselectiva (4+3) de alenodienos.

Basándose en estos resultados, el grupo de Gung desarrolló las reacciones de cicloadición (4+3) racémicas entre alenos y dienos de forma transanular mediante catálisis de oro, para dar lugar a sistemas tricíclicos interesantes (Esquema 18). [37]

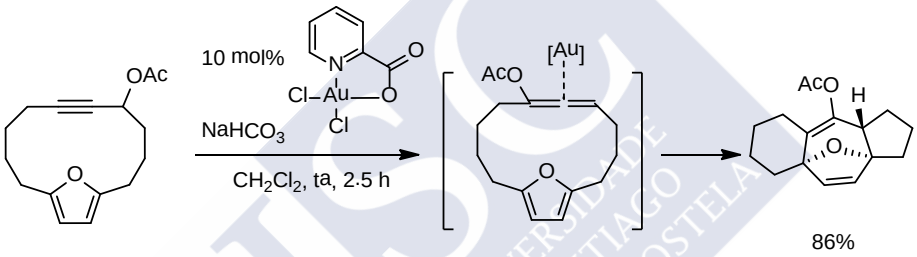
[36] Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496.

[37] a) Craft, D. T.; Gung, B. W., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5931. b) Gung, B. W.; Craft, D. T., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2685.



Esquema 18. Cicloadición (4+3) transanular de alenos y dienos

El mismo grupo logró llevar a cabo la cicloadición transanular (4+3) con elevada regio- y diastereoselectividad empleando un ester propargílico que, en presencia de un catalizador de oro, se transforma en un intermedio acetoxialénico que participa en la cicloadicion transanular (4+3) de forma satisfactoria (Esquema 19).[38]

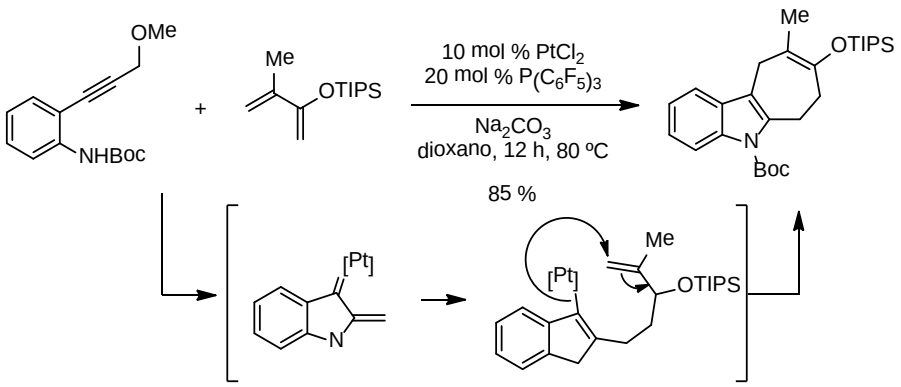


Esquema 19. Cicloadiciones (4+3) de ésteres propargílicos con dienos.

Otro ejemplo de reacción de cicloadición (4+3) lo publicó recientemente el grupo de Tang, para la síntesis ciclohepta[*b*]índoles que están presentes en numerosos productos naturales con interesantes propiedades farmacológicas. En este método el catalizador de platino induce una primera ciclación sobre un éter propargílico para dar un vinil carbeno de platino, que reacciona con dienos para dar una reacción de cicloadición formal (4+3), obteniéndose diversos ciclohepta[*b*]índoles con buenos rendimientos y elevada regioselectividad (Esquema 20).[39]

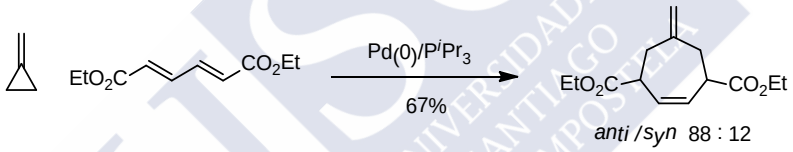
[38] Gung, B. W.; Craft, D. T.; Bailey, L. N.; Kirschbaum, K., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639.

[39] Shu, D.; Song, W.; Li, X; Tang, W., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *asap.*



Esquema 20. Reacción tándem ciclación / cicloadición (4+3)

El primer ejemplo del uso de metilenciclopropanos en reacciones de cicloadición (4+3) lo describió Binger en el año 1987.[40] En concreto, una cicloadición intermolecular de metilenciclopropano con dimetilmuconato para dar el cicloaducto de siete miembros como mezcla de diastereoisómeros (Esquema 21). Sin embargo, este ejemplo aislado nunca se extendió a otros casos, y de hecho nunca se publicó en una revista con datos experimentales.

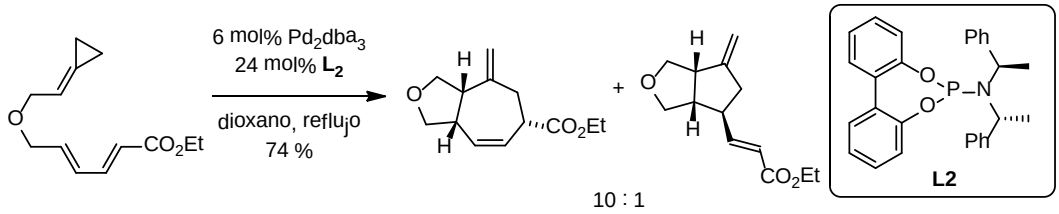


Esquema 21. Cicloadición (4+3) de metilenciclopropanos con dienos catalizada por Pd.

Nuestro grupo de investigación desarrolló una reacción de cicloadición intramolecular de alquilidenciclopropanos y dienos catalizada por paladio (Esquema 22), resultados que se describen en la página 46 con más detalle. [41]

[40] Revisión sobre la química de sistemas metilen- y alquilidenciclopropánicos: Binger, P.; Büch, H. M., *Top. Curr. Chem.* **1987**, *77*, 1.

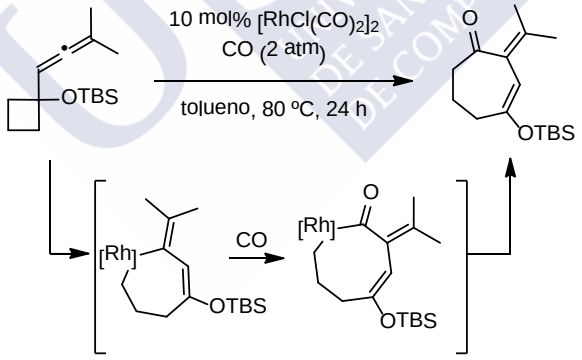
[41] Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo. L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11026. En la pagina 46 se describen con más detalle los procesos de cicloadición de alquilidenciclopropanos.



Esquema 22. Cicloadición intramolecular (4+3) de ACPs y dienos catalizada por Pd.

Cicloadiciones (6+1)

En 2006, Wender publicó el uso de determinados alenilociclobutanoles como sintones de seis átomos de carbono para la síntesis de anillos cicloheptánicos mediante catálisis de rodio, en presencia de CO (Esquema 23).[42] Con esta metodología se obtienen cicloheptanonas funcionalizadas que forman parte de interesantes productos naturales con interesantes propiedades bioactivas. La reacción transcurre mediante una coordinación del complejo de rodio al doble enlace interno del aleno, posterior inserción en el enlace C-C adyacente para dar un metalociclohepteno que, tras inserción de CO, y eliminación reductora conduce al producto cicloheptánico, resultante de una cicloadición formal (6+1).



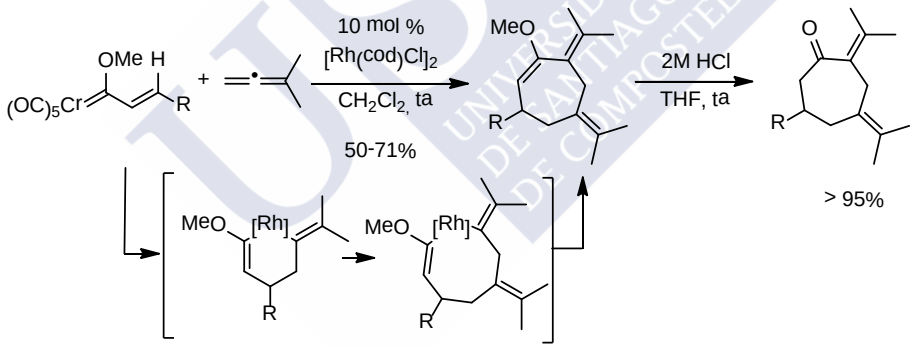
Esquema 23. Cicloadición (6+1) de alenilociclobutanos

[42] Wender, P. A.; Deschamps, N. M.; Sun, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3957.

Cicloadiciones multicomponente

Curiosamente, a pesar de que existen numerosos ejemplos de cicloadiciones multicomponente catalizadas por metales de transición que permiten el acceso a carbociclos de seis miembros, existen muy pocos ejemplos de versiones que permitan obtener carbociclos de siete miembros. En este apartado comentaremos los ejemplos más significativos de reacciones de cicloadición (3+2+2), (4+2+1), (3+3+1) y (2+2+2+1).

El grupo de Barluenga desarrolló la reacción de cicloadición entre alquenilo(metoxi)carbeno de cromo y alenos usando catalizadores de Rh(I) y Ni(0). Este método permite obtener derivados 1,2- y 1,3-dialquilidenocicloheptánicos de forma quimio-, regio- y diastereoselectiva.[43] Los mejores resultados se obtuvieron cuando se emplearon catalizadores de Rh(I) (Esquema 24). El proceso puede considerarse formalmente como una cicloadición (3+2+2).

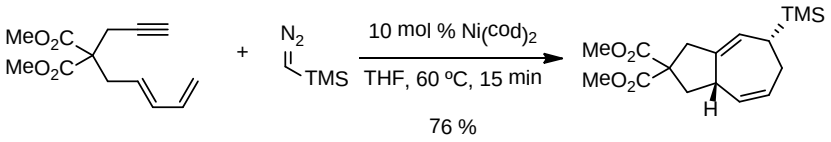


Esquema 24. Ciclación (3+2+2) de carbenos de cromo y alenos

Otra alternativa para la síntesis de anillos de siete miembros la publicó Montgomery en el año 2006. Se trata de una reacción de cicloadición (4+2+1) de dieninos y diazometiltrimetilsilano como componente de un átomo de carbono,

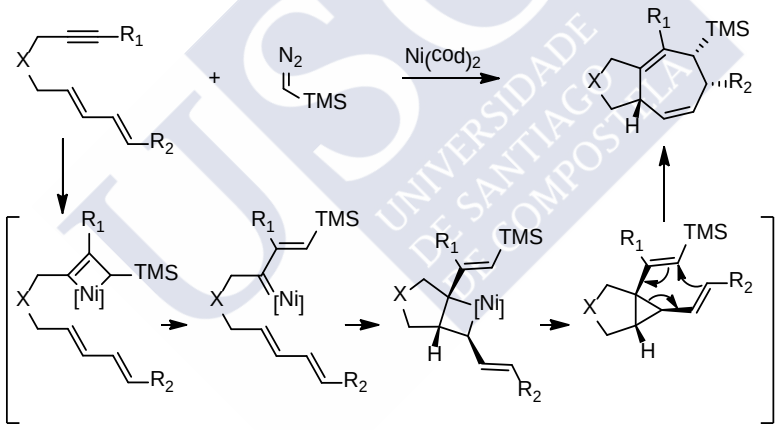
[43] a) Barluenga, J.; Barrio, P.; López, L. A.; Tomás, M.; Garcia-Granda, S.; Álvarez-Rua, C., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 3008. b) Barluenga, J.; Vicente, R.; Barrio, P.; López, L.; Tomás, M.; Borge, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14354. c) Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L. A.; Tomás, M., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6335.

mediante catálisis de Ni (0). Los productos se obtienen en buenos rendimientos y elevadas diastereoselectividades (Esquema 25).[44]



Esquema 25. Cicloadición (4+2+1) catalizada por níquel

Desde el punto de vista mecanístico, este mismo grupo demostró que el proceso implica varias etapas (Esquema 26). En primer lugar, tras la formación de un carbeno de níquel a partir del diazometano, tendría lugar una reacción de metátesis con el alquino generando un carbeno α,β-insaturado. Posteriormente, ocurre una reacción de ciclopropanación con el dieno dando lugar a un divinilciclopropano que experimenta una transposición [3,3] sigmatrópica para dar lugar al producto carbocíclico de siete miembros.



Esquema 26. Propuesta mecanística para la cicloadición (4+2+1) catalizada por Ni

La formación del intermedio ciclopropánico se demostró mediante la reacción de un enino, en lugar del dienino, bajo las mismas condiciones, que dio lugar al correspondiente vinilciclopropano, que pudo ser aislado y caracterizado. Los intermedios divinilciclopropánicos, así como la posterior transposición [3,3], ya habían sido observados por Davies[45] y Padwa[46], empleando rodio como

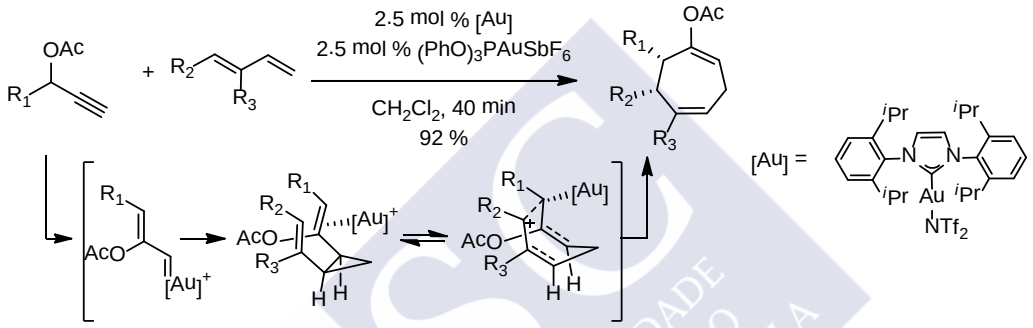
[44] a) Ni, Y.; Montgomery, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11162. b) Ni, Y.; Montgomery, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2609.

[45] Davies, H. M.; McAfee, M. J.; Oldenburg, C. E., *Journal of Organic Chemistry*. **1989**, *54*, 930-936.

[46] Padwa, A.; Krumpe, K. E.; Gareau, Y.; Chiacchio, U., *Journal of Organic Chemistry*. **1991**, *56*, 2523-2530.

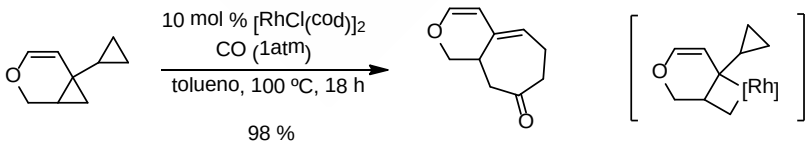
catalizador y vinildiazoalquilidenos para generar los vinilcarbenos de rodio. Las descomposiciones de estos divinilciclopropanos para dar ciclos de siete miembros también habían sido estudiadas anteriormente por Vogel.[47]

Recientemente, el grupo de Nevado ha empleado carbenos de vinil oro relacionados, generados a partir de sistemas propargílicos, para la formación de cicloheptadienos con buenos rendimientos. (Esquema 27).[48] El mecanismo de esta reacción consiste en una migración 1,2 del grupo O-acetilo catalizada por oro para dar el carbeno de oro, que reacciona con el 1,3-dieno para dar un intermedio divinil *cis*-ciclopropano. A continuación, un reordenamiento de Cope asistido por el complejo de oro conduce a los acetatos *cis*-2,3-disustituidos cicloheptadiénicos.



Esquema 27 Cicloadición con vinil carbenos de oro

El grupo de Chung publicó una reacción de cicloadición (3+3+1) entre dos ciclopropanos y CO, en presencia de catalizadores de Rh(I), obteniéndose esqueletos biciclico fusionados 6, 7 con excelentes rendimientos (Esquema 28). [49]



Esquema 28. Cicloadición (3+3+1) catalizada por Rh(I)

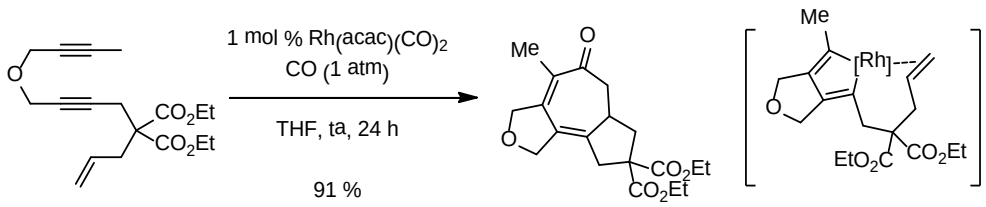
El grupo de Ojima desarrolló una reacción de cicloadición (2+2+2+1) para la síntesis de carbociclos de siete miembros mediante mediante catálisis de Rh(I) de un enodiino en atmósfera de CO (Esquema 29). [50]

---

[47] a) Vogel, E., *Angewandte Chemie.* **1960**, *72*, 4. b) Vogel, E.; Ott, K.-H.; Gajek, K., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1961**, 644, 172-188. c) Vogel, E., *Angew. Chem. Int. Ed. In English*. **1963**, 2, 1-11

[48] Garayalde, D.; Kruger, K.; Nevado, C., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 911.

[49] Kim, S. Y.; Lee, S. I.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4914



Esquema 29. *Cicloadición (2+2+2+1) catalizada por Rh(I)*

Además de estos métodos descritos, los alquilidenciclopropanos y metilenciclopropanos también se han utilizado como sintones de tres átomos de carbono en procesos multicomponente de tipo (3+2+2). El resumen de estas reacciones se incluye en la siguiente sección que describe las reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición de alquilidenciclopropanos.

[50] a) Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Lee, S. Y.; Ojima, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17756. b) Kaloko, J. J.; Gary, Y. H.; Ojima, T. I., *Chem. Commun.* **2009**, 4569.

Reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición de alquilidenciclopropanos

Características estructurales de los alquilidenciclopropanos

Los ciclopropanos, debido a su tensión anular, pueden ser empleados como componentes de tres átomos de carbono en determinadas reacciones de cicloadición, ya que bajo determinadas condiciones pueden experimentar reacciones de apertura inducidas por complejos metálicos.

Son particularmente interesantes los metilenciclopropanos (MCPs) (Figura 2), debido a que combinan esta tensión del ciclo con un alqueno exocíclico. El doble enlace unido al ciclopropano modifica la tensión de anillo con respecto a un ciclopropano con tres átomos de carbono sp^3, provocando un alargamiento del enlace distal con respecto a la longitud de un enlace sencillo normal (Figura 2).[51] Además, el doble enlace le confiere propiedades electrónicas excepcionales y hace que el complejo metálico pueda coordinarse a través del orbital π, aproximando el metal al anillo ciclopropánico y favoreciendo posteriores transformaciones.



Figura 2. *Anillo ciclopropánico y metilenciclopropánico*

La química de metilenciclopropanos consiste fundamentalmente en procesos de adición y de cicloadición.[52] En las reacciones de cicloadición, el metilenciclopropano puede aportar dos átomos de carbono a través del alqueno, participando en reacciones de cicloadición con compuestos 1,3-dipolares, cicloadiciones Diels-Alder o en reacciones de Pauson-Khand.[53] Pero también pueden actuar como un sintón de tres átomos de carbono, mediante apertura del

[51] Laurie, V. M.; Stigliani, W. M., *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, *92*, 1485.

[52] Para revisiónes ver: a) Nakamura, E.; Yamamoto, Y., *Adv. Synth. Catal*. **2002**, *344*, 111. b) Brandi, A.; Cachi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A., *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1213. c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V., *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 3117. d) Masarwa, A.; Marek, I., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9712.

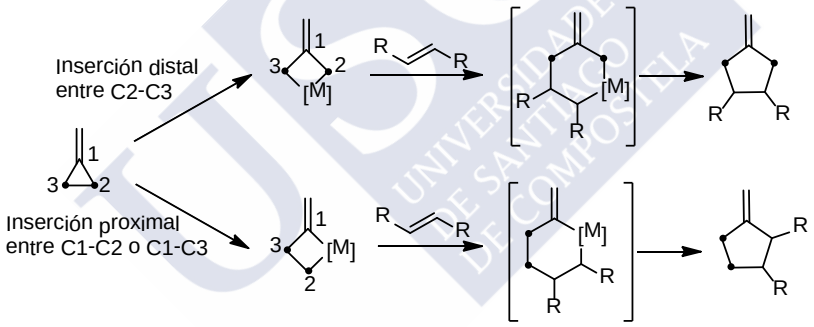
[53] De Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salaün, J.; Noltemeyer, M., *Chem. Eur. J*. **2005**, *11*, 2471.

ciclopropano, experimentando, por ejemplo, reacciones con alquenos o alquinos para dar ciclos de cinco miembros.

A continuación comentaremos los ejemplos más significativos de reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición en la que participan metilen- y alquilidenciclopropanos.[54]

Reacciones de cicloadición (3+2)

En general, estas cicloadiciones siguen un mecanismo que implica como etapa inicial la adición oxidante del metal al anillo ciclopropánico para dar un intermedio metalaciclobutánico. Esta adición puede producirse de forma distal o proximal dependiendo, fundamentalmente, del metal y de los ligandos utilizados (Esquema 30). A continuación tendría lugar una carbometalación y por ultimo una eliminación reductora conduciría a los productos ciclopentánicos esperados.[55]



Esquema 30. Apertura del anillo ciclopropánico de MCPs

Los primeros ejemplos sobre la reactividad de los MCPs como componentes de tres carbonos en reacciones de cicloadición los describio Noyori en los años 70, y Binger en los 80, empleando catalizadores de Ni y de Pd.[56]

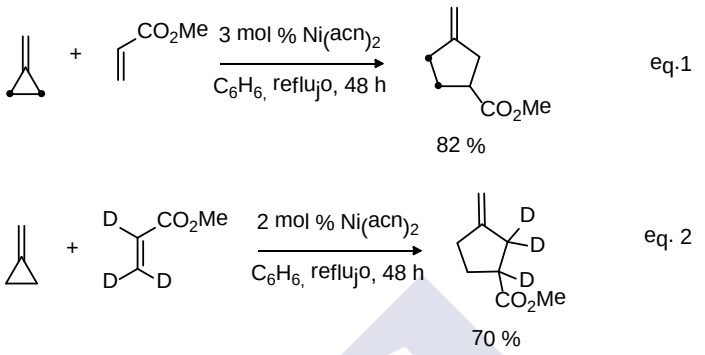
En 1970, Noyori demostró que el tratamiento de metilenciclopropano con un catalizador de Ni(0) en presencia de un exceso de acrilato de metilo daba lugar a la

[54] Revisión sobre la química de sistemas metilen- y alquilidenciclopropanicos: a) ver ref. 40: Binger, P.; Büch, H. M., *Top. Curr. Chem*. **1987**, *77*, 1. b) Gulías, M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Pure Appl. Chem*. **2011**, *83*, 495.

[55] Yamago, S.; Nakamura, E., *Org. React*. **2002**, *61*, 1

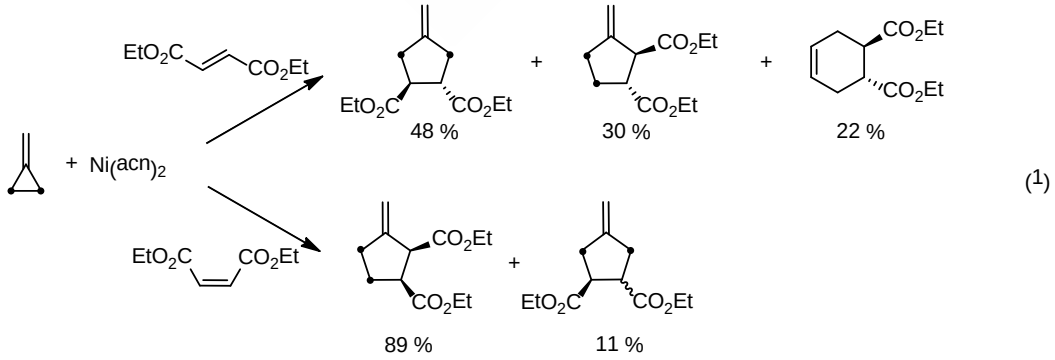
[56] a) Noyori, R.; Odagi, T.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5780. b) Noyori, R.; Kumagai, Y.; Umeda, I.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4018. c) Binger, P.; Schuchardt, U., *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1063. d) Binger, P.; Schuchardt, U., *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3334

formación del 3-carbometoximetilenociclopropano, resultado de una cicloadición (3+2), con un rendimiento del 82 % (Esquema 31, eq. 1).[56a] Posteriormente, comprobó, mediante estudios de marcaje de deuterio, que esta reacción transcurría a través de la apertura proximal del anillo ciclopropánico (Esquema 31, eq. 2).



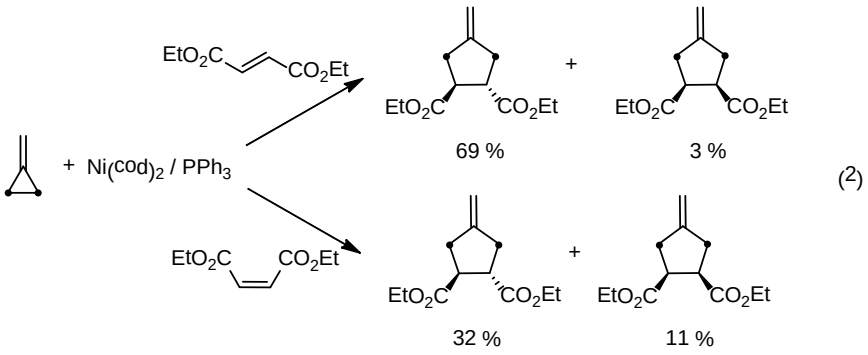
Esquema 31. Cicloadición (3+2) de MCP y acrilato de metilo catalizada por Ni

La eficiencia de la reacción depende en gran medida de las características del alqueno. Con dietil maleato se obtiene con buena selectividad el producto derivado de la inserción proximal, mientras que con su análogo trans (dietil fumarato) se obtiene una mezcla 1.6 : 1 de los productos distal y proximal(Esquema 32, 1).[56b] Curiosamente, cuando el metilenciclopropano reacciona con alquenos 1,2-disustituidos empleando el sistema catalítico $Ni(cod)_2/PPh_3$ se obtienen selectivamente los productos fruto de la apertura distal del ciclopropano (Esquema 32, 2).



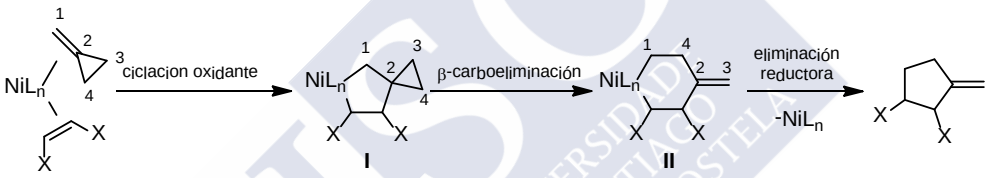
[56a] Noyori, R.; Odagi, T.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5780

[56b] Noyori, R.; Kumagai, Y.; Umeda, I.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4018.



Esquema 32. Cicloadición (3+2) con alquenos 1,2-disustituidos

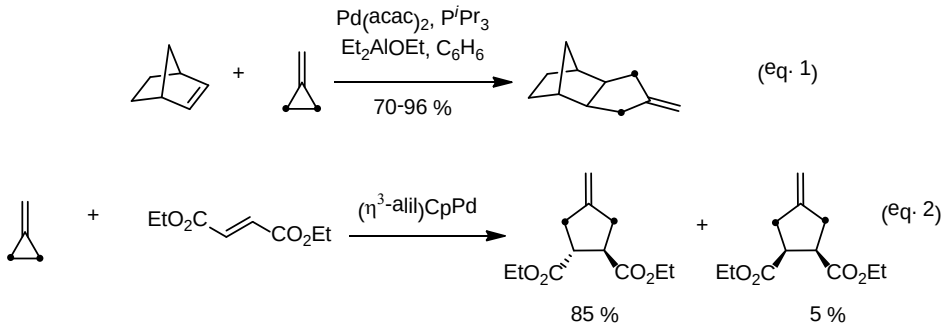
El grupo de Binger también propuso una alternativa mecanística para explicar la formación de productos derivados de la inserción proximal que se basa en una primera formación de un niquelaciclopentano de tipo **I**, posterior β-carboeliminación para dar un metilenociclohexano (**II**), y una última eliminación reductora del metal para dar el metilenociclopentano (Esquema 33).



Esquema 33. Mecanismo propuesto por Binger para la cicladición (3+2) catalizada por Ni

Por otra parte, en 1977, Binger demostró que las cicloadiciones de metilenciclopropanos también pueden inducirse con complejos de paladio, aunque en este caso los cicloaductos mayoritarios que se obtienen provienen de una apertura distal del anillo ciclopropánico independientemente del alqueno (mono- o disustituido *cis* o *trans*) o del catalizador de paladio concreto que se utilice (Esquema 34).[57]

[57] a) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber*. **1981**, *114*, 3313. b) Binger, P.; Schuchardt, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **1977**, *16*, 249.

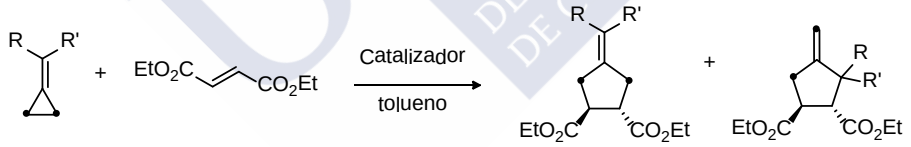


Esquema 34. Cicloadición (3+2) de MCPs y alquenos catalizada por Pd(0)

-Cicloadiciones con alquilidenciclopropanos

En la reacción de cicloadición entre alquilidenciclopropanos (el doble enlace *exo* al ciclopropano se encuentra sustituido), y alquenos 1,2-disustituidos se observa que el comportamiento de los catalizadores de níquel y paladio es similar obteniéndose exclusivamente productos resultado de la apertura distal del ciclopropano. En estas cicloadiciones, además, también se puede observar la formación de un producto isomérico, también fruto de la apertura distal, pero con distintas ubicaciones de los sustituyentes del alqueno (Tabla 1).

Tabla 1. Cicloadición (3+2) catalizada por Pd o Ni

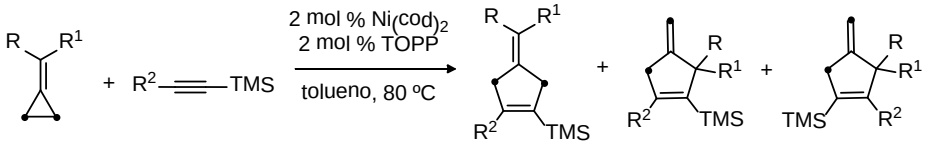


Entrada	*Catalizador*	*R*	*R'*	*Proporción*	*Rendimiento (%)*
1	$Pd(0)/P(^iPr)_3$	C_5H_{11}	H	53 : 47	58
2	$Ni(cod)_2/PPh_3$	C_5H_{11}	H	53 : 47	87
3	$Pd(0)/P(^iPr)_3$	Ph	Ph	100 : 0	83
4	$Ni(cod)_2/PPh_3$	Ph	H	91 : 9	82
5	$Ni(cod)_2$	Ph	Ph	100 : 0	98

Finalmente, Binger también demostró que la cicloadición entre metilen- o alquilidenciclopropanos y alquinos puede realizarse con catalizadores de níquel y siempre tiene lugar mediante la ruptura del enlace distal del ciclopropano.

Desafortunadamente, en la mayoría de las ocasiones la regioselectividad de la reacción no es buena. (Tabla 2).[58]

Tabla 2. Cicloadición (3+2) entre alquilidenciclopropanos y alquinos



Entrada	*R*	*R¹*	*R²*	*Proporción*	*Rendimiento (%)*
1	Me	Me	TMS	0 : 0 : 100	50
2	Ph	Ph	TMS	48 : 0 : 52	71
3	Me	Me	Alquilo	0 : 85 : 15	88
4	Me	Me	CO_2Et	41 : 21 : 38	64
5	Ph	Ph	CO_2Et	100 : 0 :0	63

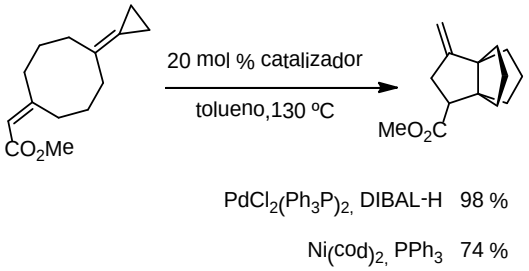
Por tanto, como resumen podemos decir que las cicloadiciones entre metilen- y alquilidenciclopropanos normalmente transcurren mediante ruptura del enlace distal, excepto en determinadas casos con $Ni(cod)_2$ y metilenciclopropanos en los que se ha demostrado que la apertura puede ser exclusivamente proximal si se selecciona adecuadamente el alqueno(Esquema 31 y 32).

-Cicloadiciones (3+2) intramoleculares

Se pueden llevar a cabo versiones intramoleculares de este tipo de cicloadiciones (3+2) cuando los metilenciclopropanos y los alquenos o alquinos están unidos mediante una cadena conectora. Nakamura publicó en 1988 un ejemplo de reacción de cicloadición (3+2) intramolecular de metilenociclooctanos en presencia de catalizadores de Ni(0) o de Pd(0) para dar los sistemas tricíclicos representados en el Esquema 35.[59] Curiosamente la reacción no se estudió luego en sustratos más simples.

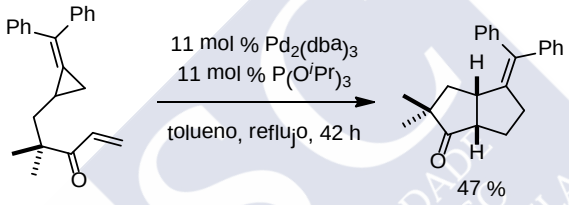
[58] Binger, P.; Lu, Q. H.; Wedenmand, P., *Angew. Chem. Int. Ed*. **1985**, *24*, 316.

[59] a) Yamago, S.; Nakamura E., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3081. b) Yamago, S.; Nakamura, E., *J. Chem. Soc., Chem. Comun* **1988**, 1112.



Esquema 35. Cicloadición intramolecular (3+2).

Motherwell estudió la reacción intramolecular entre alquilidenciclopropanos y alquenos para dar biciclo[3.3.0]octanos resultado de una rotura distal (Esquema 36).[60] La reacción transcurre con un rendimiento moderado, los tiempos de reacción son elevados y su alcance es muy limitado. Además la preparación de los precursores no es sencilla y requiere numerosas etapas.

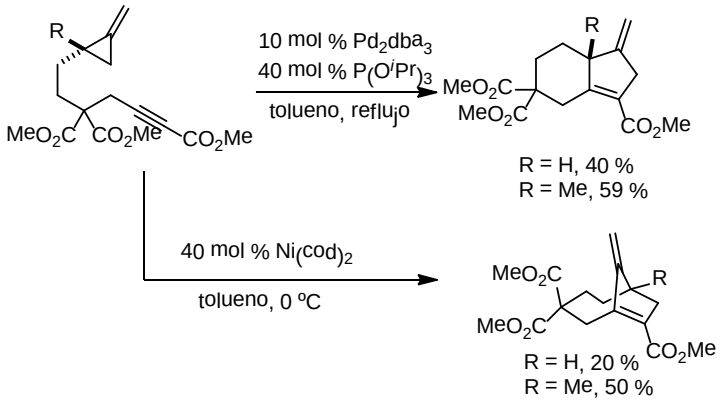


Esquema 36. Cicloadición intramolecular (3+2) entre ACPs y alquenos.

Motherwell también investigó la cicloadición intramolecular con alquinos catalizada por paladio para dar lugar a biciclo[4.3.0]nonenos. Igual que en los ejemplos anteriores, la transformación transcurre a través de la rotura del enlace distal del ciclopropano y la eficiencia del proceso no es buena. Por otra parte, si esta reacción se lleva a cabo en presencia de Ni(cod)$_2$, el enlace proximal menos sustituido es el que reacciona dando lugar al biciclo[4.2.1]octeno (Esquema 37).[61]

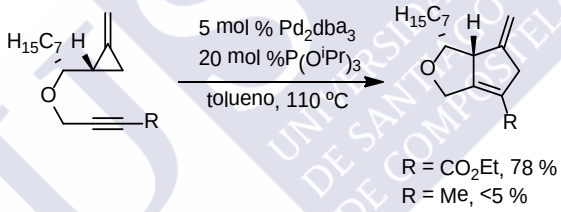
[60] a) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. J., *Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988,** 948. b) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3289.

[61] Bapuji, S. A.; Motherwell, W. B.; Shipman, M., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7107.



Esquema 37. Cicloadición intramolecular (3+2) entre MCPs y alquinos

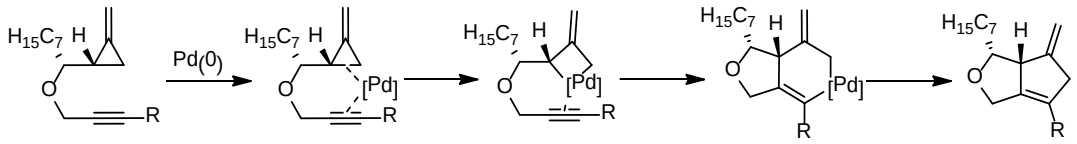
En años posteriores, el grupo de Lautens realizó estudios más completos sobre este tipo de cicloadiciones intramoleculares de metilenciclopropanos, tanto con alquenos como con alquinos. En 1996, publicó que la cicloadición de alquinilmetilenciclopropanos conduce de forma estereoespecífica a los cicloaductos (3+2). Esta reacción requiere la presencia de un grupo atractor de electrones en el alquino para que tenga lugar de forma eficiente (Esquema 38).[62]



Esquema 38. Cicloadición intramolecular (3+2) catalizada por paladio

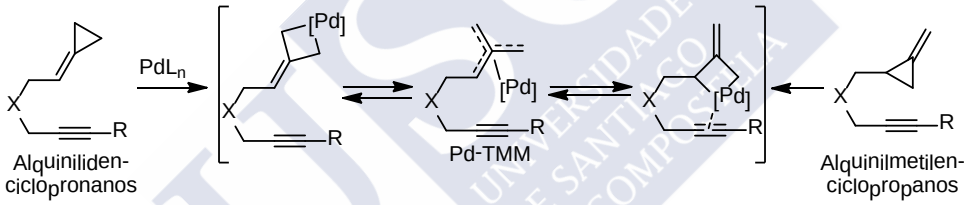
Como consecuencia de estos y otros estudios,[62b] Lautens propuso que la cicloadición transcurriría a través de una coordinación inicial del Pd al alquino y al metilenciclopropano. Posteriormente, tendría lugar una adición oxidante en la posición distal del metilenciclopropano dando lugar a un intermedio de tipo paladaciclobutano. La siguiente etapa consistiría en una carbometalación del alquino para dar un intermedio de tipo paladaciclohexeno que tras eliminación reductora conduciría al cicloaducto (3+2)(Esquema 39).

[62] a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M., *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 8821. b) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M., *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9597. c) Lautens, M.; Ren Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10668.



Esquema 39. Propuesta mecanística de Lautens para la cicloadición (3+2) intramolecular

Teniendo en cuenta que los sistemas de tipo paladaciclobutano propuestos como intermedios iniciales en la apertura de los metilen y alquilidenciclopropanos podrían estar en equilibrio con formas isoméricas a través de especies transitorias de tipo Pd-TMM (Esquema 40),[63] en nuestro grupo de investigación se pensó que los alquinilidenciclopropanos mostrados en el Esquema 40 podrían experimentar una reacción de cicloadición intramolecular (3+2) de forma similar a los sustratos estudiados por Lautens. Los precursores de tipo alquinilidenciclopropánico son mucho más accesibles a nivel preparativo, ya que la cadena conecta con el alqueno, en vez de con el ciclopropano. Por lo tanto, una metodología de este tipo debería tener un valor sintético muy notable.



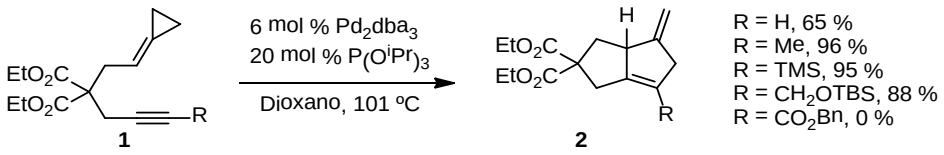
Esquema 40. Hipótesis de isomerización de metilenciclopropanos a través de especies Pd-TMM

En efecto, nuestro grupo demostró que el calentamiento de los precursores alquilidenciclopropánicos (ACPs) de tipo **1** en dioxano a reflujo, en presencia de cantidades catalíticas de $Pd_2(dba)_3$ (6 mol %) y $P(O^iPr)_3$ (20 mol %) conducía a los cicloaductos (3+2) con muy buenos rendimientos (Esquema 41).[64]

Estas cicloadiciones funcionan en sustratos con alquinos no deficientes en electrones (R = Me, rendimiento: 96%), mientras que aquellos con un alquino deficiente en electrones (R = CO_2Bn) no dan el producto de cicloadición (3+2), sino productos que proceden de reacciones competitivas.

[63] Suzuki, T.; Fujimoto, H,. *Inorg. Chem*. **2000**, *39*, 1113.

[64] a) Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 9282. b) Estas cicloadiciones también pueden ser promovidas por catalizadores de Rutenio, ver: López, F.; Delgado, A.; Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 10262.

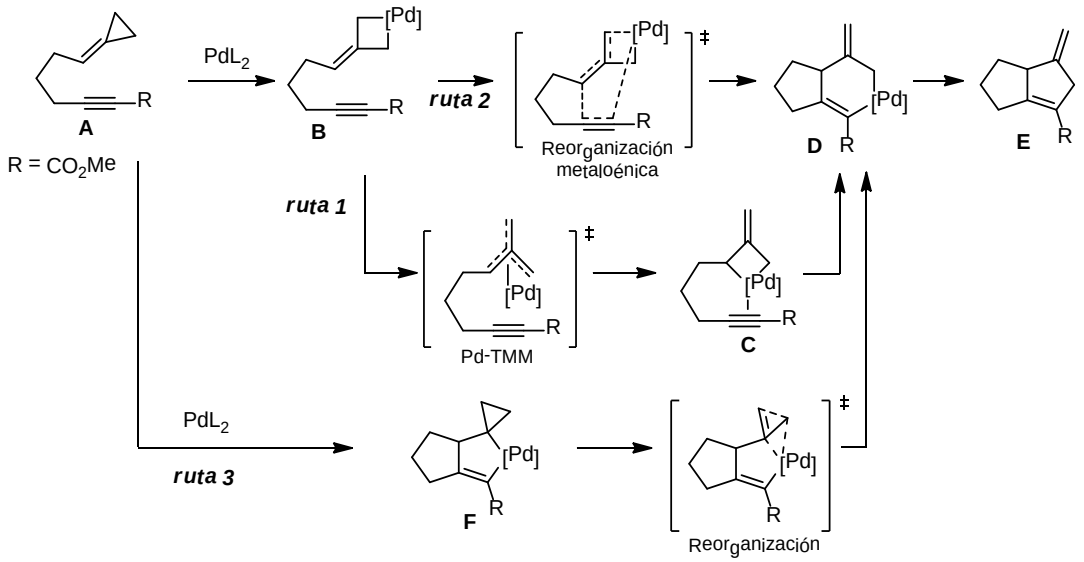


Esquema 41. Cicloadición (3+2) de ACPs y alquinos catalizada por Pd

El mecanismo de esta reacción se estudió realizando cálculos DFT utilizando como sustrato modelo **A** y como ligando PH_3 (Esquema 42). [65]Los estudios se centraron fundamentalmente en tres posibles caminos o rutas mecanísticas. En la *ruta 1*, partiendo del intermedio **B** obtenido mediante la inserción del metal en el enlace distal del ciclopropano, se produciría una isomerización al intermedio **C**, similar al que se obtendría a partir de los sustratos de tipo MCP (Esquema 39). Este intermedio de tipo **C** evoluciona a través de una carbometalación al paladaciclohexano **D**, intermedio común en las tres rutas propuestas, que por eliminación reductora conduce al producto final. La *ruta 2* implicaría una reorganización metaloénica del intermedio **B** para dar directamente el derivado paladaciclohexánico **D**. Por último, la *ruta 3* se iniciaría con la coordinación simultánea del metal al alqueno y al alquino (intermedio **F**). Seguidamente, se produciría una ciclación oxidante que, tras un reordenamiento, daría lugar al paladaciclohexano **D**.

Los resultados energéticos obtenidos indican que la *ruta 3* puede descartarse, debido a que la primera etapa tiene una barrera energética demasiado alta. La *ruta 1* parece la más favorable en términos energéticos pero la ruta 2 no puede descartarse por completo ya que resulta competitiva, si sólo se tienen en cuenta las energías electrónicas. Los cálculos teóricos también indican que las etapas determinantes de la velocidad son la carbometalación de **C** a **D** para la *ruta 1* y la reorganización metaloénica para la *ruta 2*.

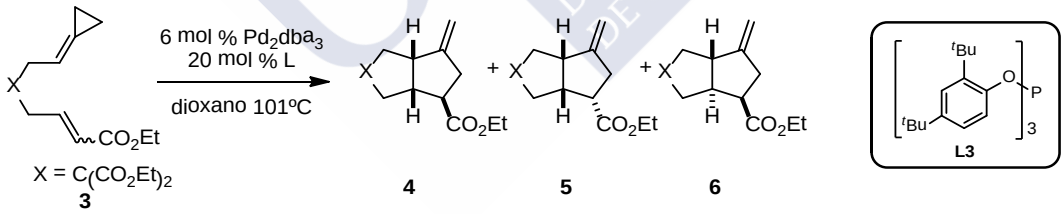
[65] a) García-Fandiño, R.; Gulías, M.; Castedo, L.; Granja, J. R.; Mascareñas, J. L.; Cárdenas, D. J., *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 272. b) Durán, J.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5693.



Esquema 42. Estudios DFT para la cicloadicion (3+2) catalizada por Pd

Nuestro grupo también ha desarrollado las cicloadiciones intramoleculares de ACPs con alquenos, catalizadas por paladio. Con este tipo de cicloadición se obtiene de una manera directa y sencilla biciclos fusionados 5,5 con hasta tres centros estereogénicos.[66] Se observó que al utilizar un fosfito muy voluminoso, el tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito (**L3**), en vez de P(O*i*Pr)$_3$, la reacción era significativamente más rápida y daba lugar a los cicloaductos (3+2) con mejores rendimientos.

Tabla 3. Cicloadición (3+2) de ACPs con alquenos catalizada por Pd



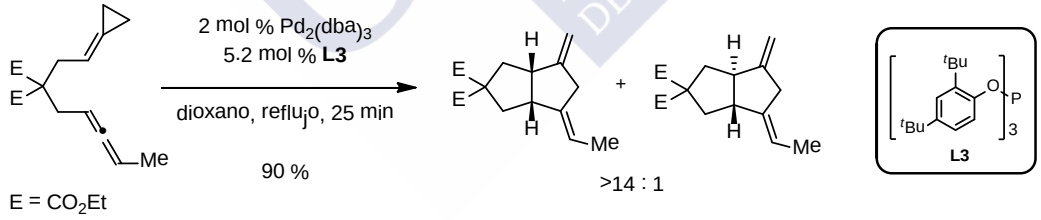
Entrada	***3***	*L*	*Producto*	*Rdto (%)*
1	*E*-**3**	P(O*i*Pr)$_3$	**4**	74
2	*E*-**3**	PPh_3	**4**	30
3	*E*-**3**	P(OPh)$_3$	**4**	25
4	*E*-**3**	**L3**	**4**	82
5	*Z*-**3**	P(O*i*Pr)$_3$	**4**	72
6	*Z*-**3**	**L3**	**5** + **6** (5.3 : 1)	87

[66] Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

Las cicloadiciones se pueden llevar a cabo tanto con alquenos activados como con no activados aunque en este caso la reacción es más lenta y los rendimientos más bajos. Además si el alqueno esta sustituido en su posición terminal, se observan procesos secundarios procedentes de una de β-eliminación de hidruro en el intermedio paladaciclohexano.

Se realizaron cálculos DFT de estas cicloadiciones con los diferentes tipos de alquenos estudiados experimentalmente.[67] Los datos energéticos parecen indicar que la reacción comienza con la adición oxidante en la posición distal para dar a un intermedio de tipo paladaciclobutano. A partir de aquí, este intermedio podría evolucionar por diferentes caminos análogos a los ya descritos anteriormente para la reacción con alquinos. En cada caso, el camino más favorable depende de la configuración y las sustituciones en el alqueno, y también del número de ligandos que estén unidos al paladio.

Finalmente, en el año 2006, nuestro grupo publicó el uso de alenos como componente de dos carbonos en una cicloadición (3+2) intramolecular catalizada por paladio con alquilidenciclopropanos. La reacción tiene lugar de forma muy eficiente usando una carga baja de catalizador, y transcurre con buenas diastereoselectividades (Esquema 43).[68]



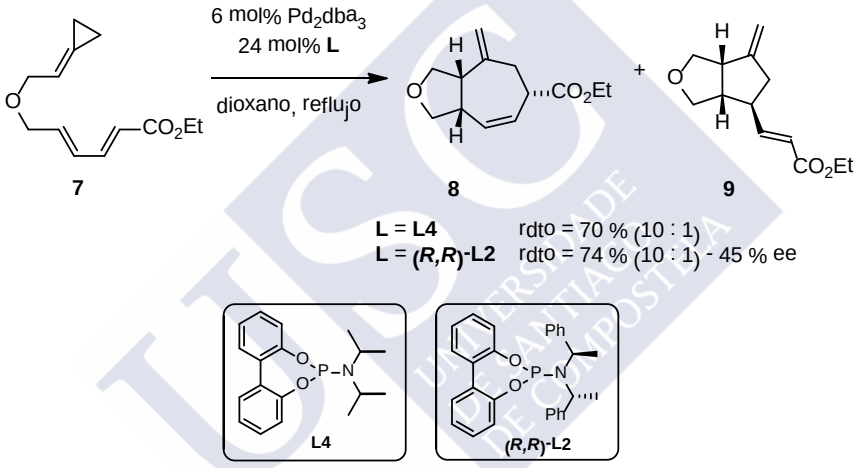
Esquema 43. Cicloadición (3+2) intramolecular de ACPs y alenos.

[67] García-Fandiño, R.; Gulías, M.; Mascareñas, J. L.; Cárdenas, D. J, *Dalton Trans*., **2012**, *41*, 9468.

[68] Trillo, B.; Gulías, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Adv. Synth. Catal*. **2006**, *348*, 2381.

Cicloadiciones (4+3)

Nuestro grupo de investigación descubrió la versión intramolecular de la cicloadición (4+3) catalizada por complejos de paladio entre alquilidenciclopropanos y dienos (**7**), para dar biciclo[5.4.0]decanos (**8**).[41] Inevitablemente, la reacción de cicloadición (3+2) compite con el proceso (4+3) y siempre se obtienen mezclas con cicloaductos ciclopentánicos (**9**). Se logró minimizar la formación del cicloaducto (3+2) empleando un ligando fosforamidito **L4** o **L2**, obteniéndose proporciones de los productos de hasta 10:1 en favor del cicloaducto (4+3). Utilizando un ligando quiral **L2,** se consiguió un exceso enantiomérico de entre el 45 % y el 64 %, dependiendo del sustrato (Esquema 44).

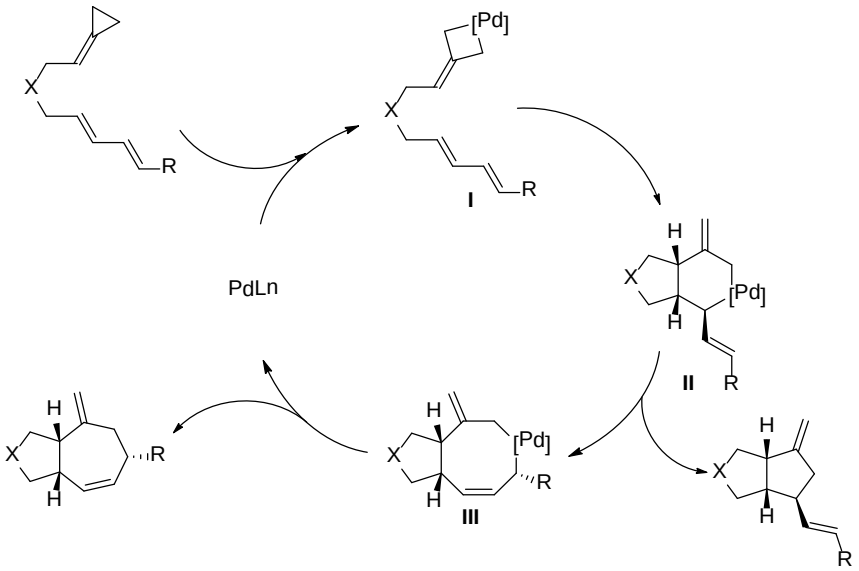


Esquema 44. Cicloadición intramolecular (4+3) de ACPs y dienos catalizada por Pd

El mecanismo propuesto es similar al descrito para la reacción de cicloadición intramolecular (3+2) de alquilidenociclopropanos y alquenos.[60] En una primera etapa el paladio se insertaría en el enlace distal del ciclopropano (**I**) y reaccionaría con el alqueno para dar el paladaciclohexano (**II**). En este punto podría tener lugar la eliminación reductora que daría lugar al producto de cicloadición (3+2) o una expansión del paladaciclohexano para dar lugar a un paladacicloocteno (**III**), a partir del cual, tras una eliminación reductora, se obtendría el producto de cicloheptánico (Esquema 45).

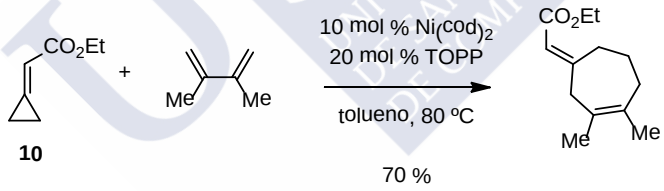
[41] Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11026

[60] García-Fandiño, R.; Gulías, M.; Mascareñas, J. L.; Cárdenas, D. J, *Dalton Trans*., **2012**, *41*, 9468



Esquema 45. Propuesta mecanística para la cicloadición (4+3) catalizada por Pd

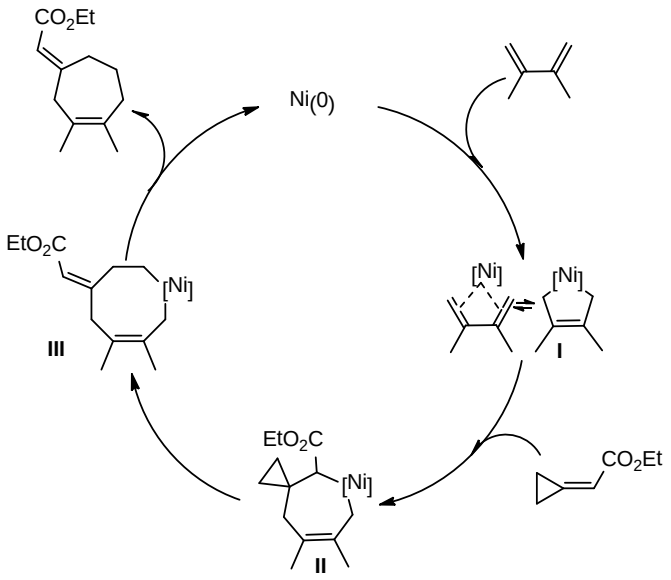
Saito también ha publicado una reacción de cicloadición (4+3) intermolecular de metilenociclopropanos catalizada por Ni, en la que se obtienen únicamente los cicloaductos de siete miembros (Esquema 46).[69] En este caso es fundamental, emplear el alquilidenciclopropano activado con un ester (**10**), para que la reacción transcurra favorablemente.



Esquema 46. Cicloadición (4+3) catalizada por Ni

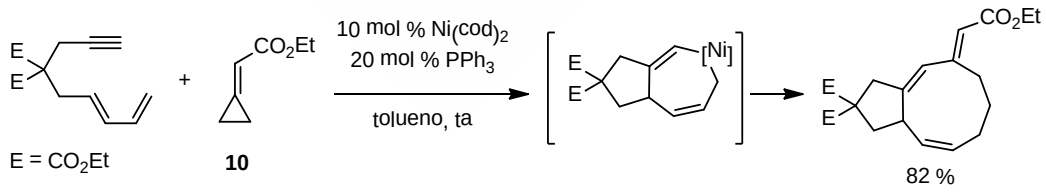
El mecanismo propuesto para esta cicloadición se muestra en el Esquema 47. Inicialmente se formaría un complejo Ni(0)-butadieno (**I**) en el que se insertaría el metilenciclopropano generando un intermedio niquelacicloheptenico (**II**). Tras una posterior β-carboeliminación se formaría el intermedio ciclooctaénico (**III**), que daría el cicloaducto (4+3) tras una eliminación reductora.

[69] Saito, S.; Takeuchi, K., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 595.



Esquema 47. Propuesta mecanística para la cicloadición (4+3)

Este mismo grupo desarrolló una reacción de cicloadición (4+3+2) catalizada por Ni(0) empleando el metilenciclopropano **10** y dieninos, que proporciona carbociclos de nueve miembros. [70] Al igual que para la reacción (4+3), es esencial que se utilice el ciclopropano activado **10** (Esquema 48). Recientemente, han publicado un estudio del alcance de esta reacción y del mecanismo, estableciendo que el proceso clave para la cicloadición es la formación de un niquelacicloheptadieno intermedio, que reacciona posteriormente con el metilenciclopropano de manera análoga a la mostrada en el Esquema 47.[71]



Esquema 48. Cicloadición (4+3+2) catalizada por Ni(0)

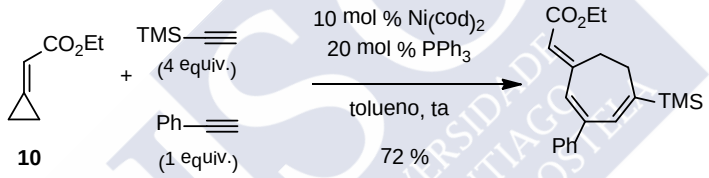
[70] Saito, S.; Maeda, K.; Yamasaki, R.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Azumaya, I.; Masu, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830.

[71] 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**, *asap*

Cicloadiciones (3+2+2)

Como ya se comentó anteriormente, existen pocas reacciones de cicloadición multicomponente para la síntesis de carbociclos de siete miembros. Los alquilidenciclopropanos se han utilizado como componentes de tres átomos de carbono en reacciones de cicloadición con alquenos,[66] alquinos,[64a] dienos[41] y alenos,[68] por lo que, en teoría también podrían participar en reacciones de cicloadición multicomponente de tipo (3+*m*+*n*).

El grupo de Saito desarrolló los primeros ejemplos de una cicloadición (3+2+2) con alquilidenciclopropanos, en concreto se trata de una reacción de cicloadición multicomponente entre el metilenciclopropano activado **10** y dos alquinos, empleando catalizadores de níquel, para formar derivados de cicloheptadienos con buenos rendimientos. (Esquema 49).[72]



*Esquema 49. Cicloadición (3+2+2) de MCP **10** con alquinos con catalisis de Ni(0)*

El mecanismo que propone Saito se muestra en el Esquema 50. De manera similar a los propuestos anteriormente, los autores plantean que inicialmente se coordinarían dos moléculas de alquino al níquel formando un niquelaciclopentadieno. A continuación, podría ocurrir una inserción proximal en el ciclopropano de **10** para dar un níquelaciclooctano que, mediante una eliminación reductora, proporcionaría el producto de cicloadición esperado (*camino **a***). Alternativamente, también propusieron que se puede formar un

[66] Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L.*. J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 384

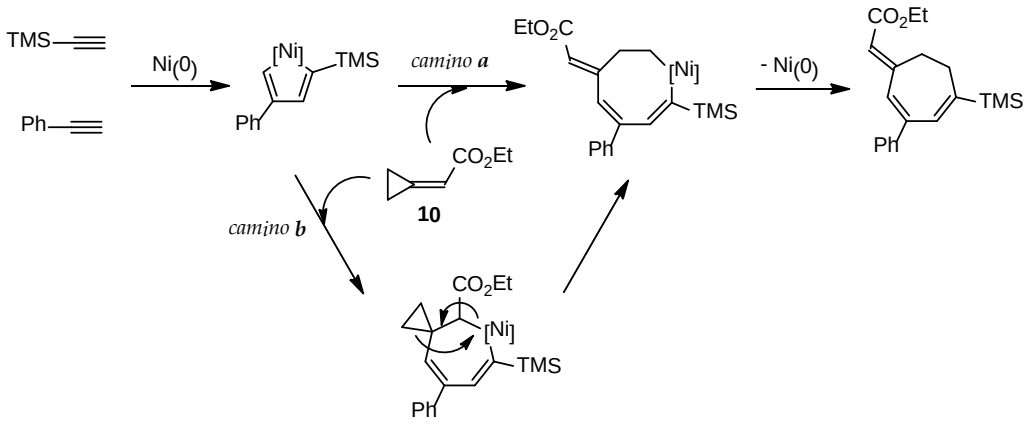
[64a] Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 9282.

[41] Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11026

[68] Trillo, B.; Gulías, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Adv. Synth. Catal*. **2006**, *348*, 2381

[72] a) Saito, S.; Masuda, M.; Komagawa, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10540. b) Komagawa, S.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2006**, *45*, 2446. c) Saito, S.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masuda, M., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9114. d) Maeda, K.; Saito, S., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3173

metalaciclohepta no (*camino* ***b***) que daría lugar al producto final mediante una β-carboeliminación y posterior eliminación reductora.

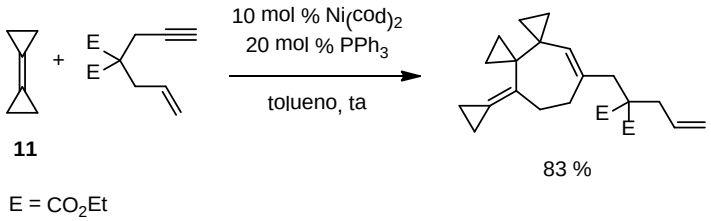


Esquema 50. Propuesta mecanística para la cicloadición (3+2+2)

A pesar de la novedad y utilidad de estos procesos, una de sus limitaciones más importantes radica en la dificultad de controlar su regioselectividad cuando los dos alquinos son distintos. De hecho, sólo puede controlarse si se utiliza un alquino terminal sustituido con un grupo voluminoso (TMS, ^{t}Bu, etc), y realizando la adición lenta de una mezcla de éste con el catalizador sobre los otros dos componentes de reacción. Además, es importante comentar que la metodología está limitada exclusivamente al uso del metilenociclopropano **10**, que es especialmente reactivo por la presencia del grupo carboxilato de etilo.

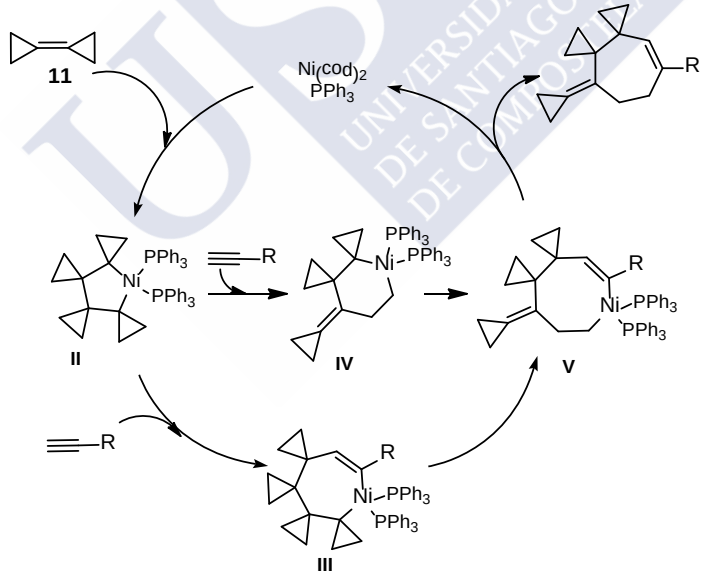
Posteriormente, el grupo de de Meijere estudió la reacción de cicloadición (3+2+2) empleando como componente de tres átomos de carbono el bisciclopropilideno **11**. Este grupo observó que en presencia de 1,5-eninos se obtenían como productos mayoritarios los cicloheptanos formalmente resultantes de un proceso de cicloadición multicomponente (3+2+2) entre una unidad de alquino, y dos de bisciclopropilideno (Esquema 51).[73] También comprobaron que no ocurría la otra cicloadición posible entre el alqueno, alquino y una única molécula de bisciclopropilideno. La limitación más importante del método es la necesidad de utilizar el bisciclopropilideno **11**, una especie peculiar que no es fácil de manejar.

[73] Zhao, L.; de Meijere, A., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2484.



Esquema 51. Cicloadición (3+2+2) de biciclopropilidenos y alquinos catalizada por Ni(0).

El mecanismo que proponen para esta reacción está indicado en el Esquema 52. Se inicia con la coordinación de dos moléculas de biciclopropilideno **11** para formar el niquelaciclopentano (**II**). A partir de este intermedio se plantean dos rutas, en una primera que tiene lugar la inserción del alquino para dar el intermedio (**III**), seguido de un reordenamiento que conduce al cicloocteno (**V**), que tras eliminación reductora da lugar al cicloaducto esperado. En la otra ruta el niquelaciclopentano (**II**) experimenta un reordenamiento para dar el niquelaciclohexano (**IV**) que tras inserción del alquino conduce al intermedio (**V**).

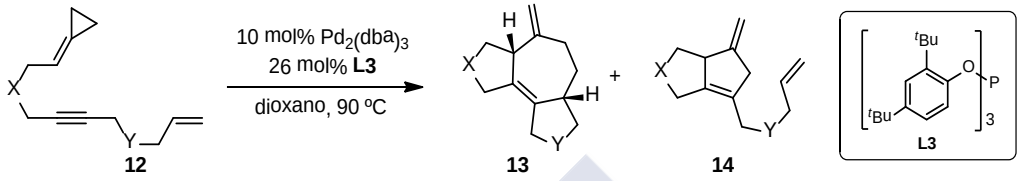


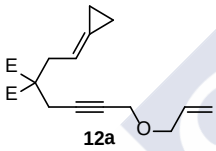
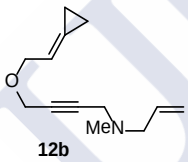
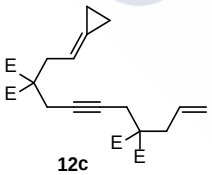
*Esquema 52. Propuesta mecanística para la cicloadición (3+2+2) con biciclopropilideno **11***

Además de estos ejemplos catalizados por níquel, nuestro grupo ha descrito una reacción multicomponente (3+2+2) de alquilidenciclopropanos catalizada por paladio. La reacción conlleva un acoplamiento intramolecular entre un alquilidenociclopropano (3C), un alquino (2C) y un alqueno (2C) o un alquino (2C), proporcionando un acceso rápido y simple a una variedad de sistemas tricíclicos

5,7,5 sintéticamente relevantes. El proceso es completamente diastereoselectivo dando lugar únicamente al cicloaducto que los hidrógenos en las fusiones de anillos en disposición *syn*, y además tiene lugar con selectividades entre moderadas a excelentes con respecto al cicloaducto de tipo (3+2) que se observa como subproducto en mucho casos, con rendimientos que oscila entre el 23 % y 44 % (Tabla 4). [74]

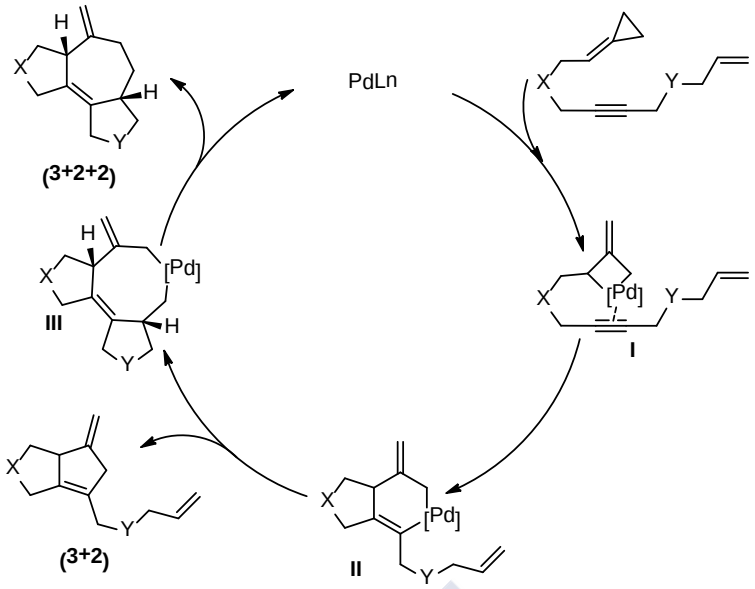
Tabla 4. Cicloadición (3+2+2) catalizada por Pd.



Entrada	***12***	***13: 14***	*Rdto **13** (%)*	*Rdto **14** (%)*
1	 **12a**	2.3 : 1	68	27
2	 **12b**	1 : 0	84	-
3	 **12c**	1.4 : 1	48	36

Mecanísticamente, la reacción debe conllevar la inserción del complejo de paladio en la posición distal del alquilidenciclopropano, para después de una isomerización dar el intermedio **I**. Una posterior carbometalación daría el paladaciclohexeno (**II**) que, mediante una eliminación reductora, conduciría al cicloaducto (3+2) que se observa como producto minoritario. Si en lugar de esa eliminación reductora, ocurre una carbometalación del alqueno y una posterior eliminación reductora, el cicloaducto obtenido sería el (3+2+2) (Esquema 53).

[74] Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 270.



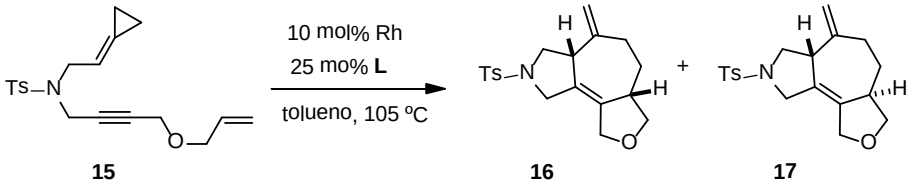
Esquema 53. Propuesta mecanística para la cicloadición (3+2+2) catalizada por Pd.

En nuestro grupo también se ha demostrado que estas reacciones de cicloadición (3+2+2) totalmente intramoleculares también pueden ser catalizadas por complejos de Rh. El proceso, que tiene lugar entre un alquilidenociclopropano, un alquino y un alqueno y puede llevarse a cabo con cuatro sistemas catalíticos basados en Rh distintos, con total selectividad en favor del cicloaducto (3+2+2), no observándose en ningún caso el cicloaducto de tipo (3+2). Este hecho contrasta con los resultados obtenidos en las cicloadiciones análogas catalizadas por complejos de Pd.[74] Además de esta alta selectividad (3+2+2) / (3+2), es de destacar que mientras el uso de catalizadores de tipo Wilkinson {$[(Ph_3P)_3RhCl]$} condujo de manera exclusiva o muy mayoritaria a los cicloaductos (3+2+2) con fusión *syn* (**16**), idénticos a los obtenidos con catálisis de Pd, el uso de los catalizadores $[Rh(cod)Cl]_2/P(OAr)_3$ permiten obtener mayoritariamente el cicloaducto *anti* (**17**, Tabla 5) .[75]

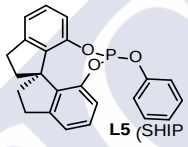
[74] Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 270

[75] Araya, M.; Tesis doctoral 2012.

Tabla 5. Cicloadición (3+2+2) catalizada por Rh



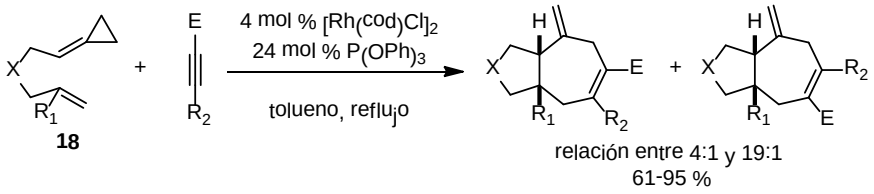
15 **16** **17**

Entrada	*Rh*	*Ligando (**L**)*	*Tiempo (h)*	**16 : 17**	*Rdto (%)* **16+17**
1	$(Ph_3P)_3Rh\ Cl$	_	1. 5	1 : 0	47
2	$[(p\text{-}CF_3Ph)_3P]_3RhCl$	-	1.5	1 : 0	75
3	$[Rh(cod)Cl]_2$	$(PhO)_3P$		1 : 3	51
4	$[Rh(cod)Cl]_2$	 **L5** (SHIP	1	1 : 7	65

El mecanismo propuesto es similar al planteado con paladio, aunque obviamente el Rh es un metal con características diferentes.

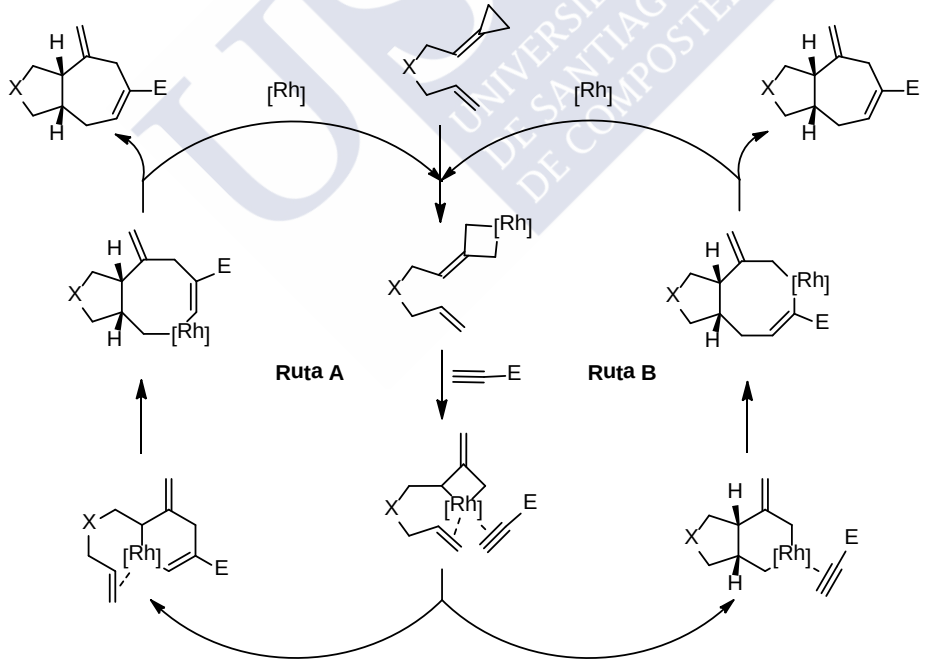
El grupo de P. A. Evans publicó en el 2008 una reacción (3+2+2) entre un alquenilidenociclopropano de tipo **18** y un alquino, catalizada por un complejo de rodio (Esquema 54).[76] En este caso, los rendimientos son buenos aunque la metodología está limitada al uso de alquinos con un sustituyente atractor de electrones. Por otra parte, la reacción da una mezcla de dos productos regioisoméricos, obteniéndose buenas regioselectividades cuando se utiliza $P(OPh)_3$ como ligando en combinación con $[Rh(COD)Cl]_2$.

[76] Evans, A.; Inglesby, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12838.



Esquema 54. Cicloadición intramolecular (3+2+2) catalizada por Rh

En cuanto al mecanismo, los autores proponen dos rutas posibles, ambas capaces de explicar la formación de los dos productos de reacción (Esquema 55). El ciclo catalítico empezaría con la adición oxidante del Rh (**I**) en el enlace distal del ciclopropano obteniéndose un metalaciclobutano que se puede reordenar y coordinarse tanto al alqueno como al alquino. En este punto se plantean dos posibilidades distintas, según tenga lugar la carbometalación del alquino (ruta **A**) o la del alqueno (ruta **B**). Los metalaciclos formados de este modo evolucionarían a través de una carbometalación y tras una etapa de eliminación reductora se obtendrían los correspondientes cicloaductos. En base a determinados resultados experimentales, los autores proponen la ruta **A** como la más probable.



Esquema 55. Propuesta mecanística para la cicloadición (3+2+2) catalizada por Rh

En resumen, el análisis de las distintas cicloadiciones catalizadas por metales de transición con alquilidenciclopropanos nos indica que la mayor parte de los ejemplos descritos, incluyendo todos aquellos catalizados por paladio, por rodio y

muchos de los que están catalizados por níquel, tienen lugar mediante la rotura del enlace distal del alquilidenciclopropano, destacando los procesos (3+2), (4+3) y (3+2+2).

Por el contrario, el número y tipo de cicloadiciones de alquilidenciclopropanos en los que el ciclopropano se rompe a través de un enlace proximal es mucho menor y parece que está limitado a cicloadiciones intermoleculares con metilenciclopropanos (ver cicloadiciones (3+2) del Esquema 30, página 43) y a procesos intermoleculares (3+2+2), (4+3) o (4+3+2) con el ciclopropilidenacetato de etilo (**10**) o el bisciclopropilideno (**11**) ver cicloadiciones de los Esquemas 46, 48 y 51.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

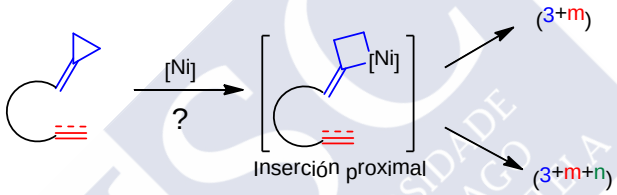
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVOS GENERALES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Considerando los precedentes del grupo sobre las cicloadiciones catalizadas por Pd y más recientemente por Rh, y los resultados dispares en las reacciones de alquilidenciclopropanos con catalizadores de Ni, era difícil prever el comportamiento de sistemas alquinil- y alquenilidenciclopropánicos en presencia de complejos de níquel. Sin embargo, teniendo en cuenta algunos precedentes en química de alquilidenciclopropanos en presencia de determinados catalizadores de níquel, podrían esperarse aperturas proximales de los ciclopropanos (véase introducción Esquema 30), lo que abriría nuevas puertas para la construcción sintética de sistemas cíclicos y policíclicos complementarios a los obtenidos previamente con catalizadores de paladio y rodio.

Por ello, nos planteamos como objetivo descubrir nuevos patrones de reactividad basados en la activación de dichos precursores mediante complejos de níquel, tanto en procesos de dos o como de tres componentes.



Asimismo también la información resultante podría ser muy relevante desde el punto de vista mecanístico, pudiendo aportar datos relevantes sobre la reactividad de estos sistemas ciclopropánicos.

En el primer capitulo el trabajo se centró en el estudio de la reactividad de sistemas alquinilidenciclopropánicos en presencia de catalizadores de níquel, y en su caso, de otros alquenos o alquinos externos. En el segundo se describen los resultados sobre el comportamiento de sustratos en el que dos componentes de 2π electrones están conectados covalentemente a la unidad de alquilidenciclopropano.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CAPÍTULO 1

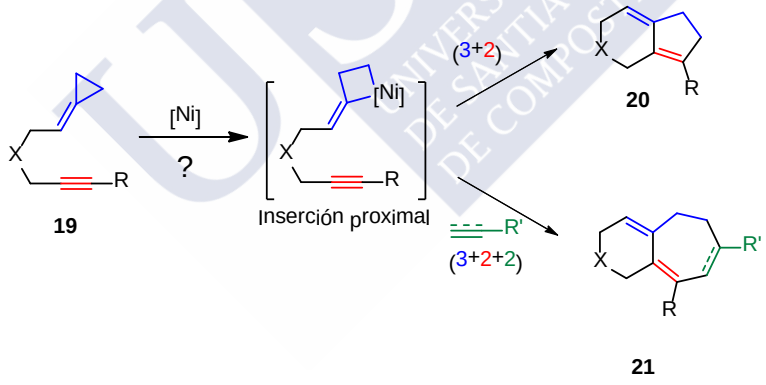
REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE ALQUINIL- Y ALQUENILIDENCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR NÍQUEL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVOS

Como se ha descrito en los objetivos generales, en este primer capítulo nuestra pretensión consistía en descubrir nuevos patrones de reactividad de alquenil y alquinilidenciclopropanos, que pudieran conducir a procesos de cicloadición novedosos, utilizando catalizadores de níquel. En concreto, si los complejos de Ni(0) son capaces de experimentar reacciones de adición oxidante en el alquilidenciclopropano de tipo proximal, podrían formarse sistemas niquelaciclobutánicos como el mostrado en el Esquema 56, que deberían de poder evolucionar mediante procesos de carbometalación para formar cicloaductos como los indicados **20** y **21**.

Esta nueva metodología sería una atractiva estrategia para la síntesis de compuestos carbociclos de cinco y siete miembros mediante la apertura del enlace proximal del anillo ciclopropánico y proporcionaría sistemas cíclicos y policíclicos complementarios a los que se obtienen en las cicloadiciones catalizadas por paladio y por rodio.



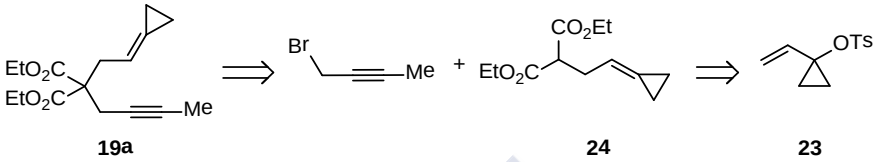
Esquema 56. Planteamiento de objetivos para el capítulo 1

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESULTADOS Y DISCUSION

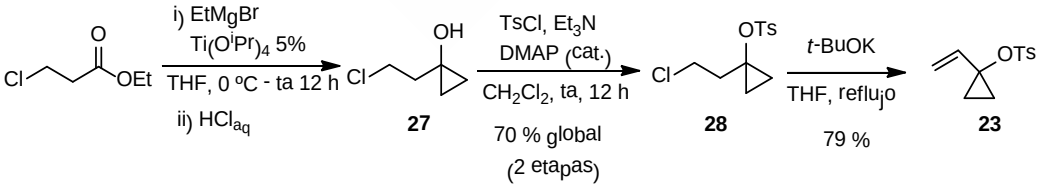
Preparación de un sustrato modelo

Para estudiar la viabilidad de estos objetivos se procedió a preparar el alquenilidenciclopropano modelo **19a**, a partir del ciclopropiltosilato **23** y 1-bromobutino (Esquema 57).



*Esquema 57. Ruta sintética para preparar el sustrato **19a***

La preparación del ciclopropiltosilato **23** se realizó utilizando el método desarrollado por Salaün que implica como etapa clave una ciclopropanación de Kulinkovich del 3-cloropropionato de etilo.[77] Esta ciclopropanación se realizó por tratamiento de este compuesto con EtMgBr en presencia de cantidades catalíticas de $Ti(O^iPr)_4$, y proporcionó el alcohol ciclopropílico **27**. Tras elaborar en condiciones acídicas, el compuesto obtenido se trató con TsCl, Et_3N y DMAP para obtener el derivado tosilado **28** con un rendimiento global del 70 %. Finalmente, la reacción de β-eliminación del cloruro con ^{t}BuOK en THF a reflujo condujo al compuesto **23** con buen rendimiento (Esquema 58).

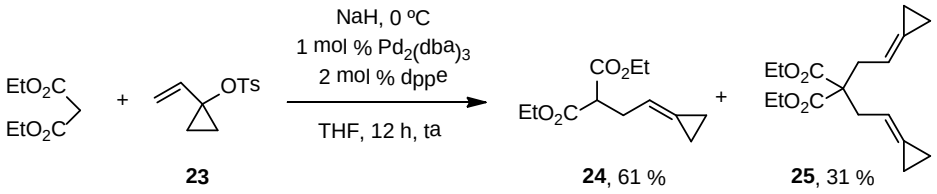


*Esquema 58. Síntesis del ciclopropiltosilato **23***

El tratamiento de la sal sódica del malonato de dietilo con el ciclopropiltosilato (**23**) en presencia de cantidades catalíticas de $Pd_2(dba)_3$ y dppe dio lugar al diéster **24** que será clave en la síntesis de la mayoría de los precursores de cicloadición

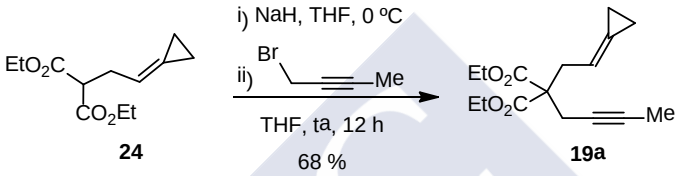
[77] a) Racouchot, S.; Silvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O.; Salaün J., *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 2160. b) Silvestre, I.; Olliver, J.; Salaün, J., *Tetrahedron. Lett*. **2001**, *42*, 1991.

(Esquema 59). En este acoplamiento se obtiene, además, el producto dialquilado **25** que se pudo separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice.



Esquema 59. Alquilación del malonato de dietilo con el ciclopropiltosilato

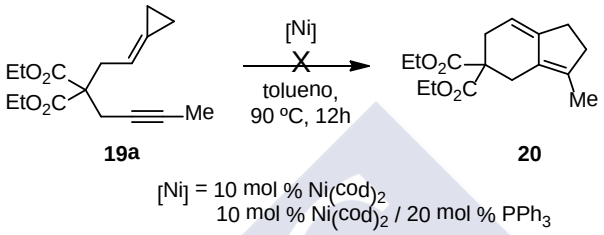
Por último, la alquilación de la sal sódica del diéster **24** con el 1-bromobutino dio lugar al precursor **19a** con un 68 % de rendimiento (Esquema 60).



*Esquema 60. Sintesis del compuesto **19a***

Ensayos preliminares de cicloadición

Una vez preparado el sustrato modelo **19a** se decidió ensayar su posible cicloadición intramolecular de tipo (3+2) en presencia de catalizadores de níquel. Cuando este sustrato se calentó a 90 ° C en presencia de $Ni(cod)_2$ no se observó reacción tras 12 h recuperándose el compuesto de partida (Esquema 61). Se obtuvo el mismo resultado cuando se calentó en presencia de $Ni(cod)_2$ y dos equivalentes de PPh_3. [78]

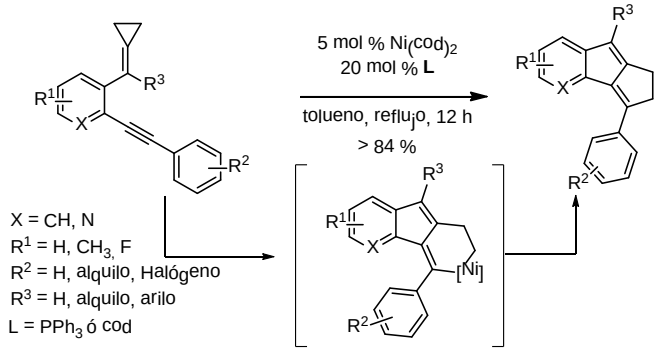


*Esquema 61. Ensayo de cicloadición de **19a** en presencia de un catalizador de Ni(0)*

En consecuencia, los siguientes ensayos se realizaron en presencia de la metil vinil cetona con el fin de comprobar si la presencia de este componente permitía realizar una cicloadición de tipo (3+2+2) o quizás una (3+2) intermolecular parecida a las descritas previamente por Noyori (Esquema 30, página 44). Los resultados obtenidos se indican en la tabla 6. Como se puede comprobar, la adición de este alqueno activado indujo procesos de cicloadición muy interesantes.

---

[78] Durante el desarrollo de esta tesis se publicó un trabajo sobre la cicloadición intramolecular (3+2) entre alquilidenciclopropanos y alquinos catalizada por complejos de níquel para la síntesis de ciclopenta[*a*]indenos, ver: Yao, B.; Li, Y.; Liang, Z.; Zhang, Y., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 640. Probablemente, la viabilidad de esta reacción (3+2) se debe a que la etapa de eliminación reductora es muy favorable debido a la gran conjugación del producto que se obtiene, muy superior a la de los productos de tipo **20**, que son los que obtendríamos en nuestro caso.



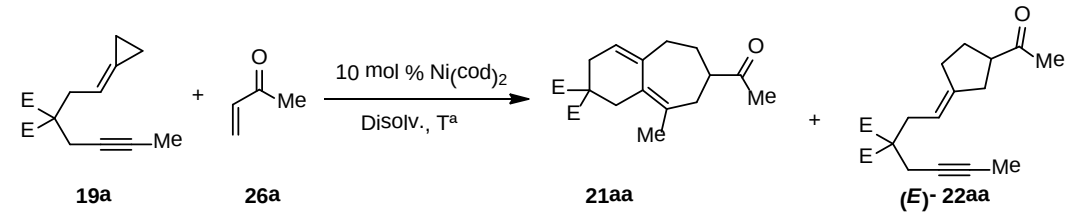
En presencia de 2 equivalentes de metil vinil cetona (MVC) se obtuvo, a temperatura ambiente, una mezcla de dos cicloaductos **21aa** y **22aa**, que se corresponden con los cicloaductos (3+2+2) y (3+2), [81] respectivamente, en una proporción 74 : 26. Ambos productos se aislaron conjuntamente con un rendimiento global del 40 % (Tabla 4, entrada 1). Aumentando la temperatura, a 40 °C o 90 °C, sólo se observó una pequeña mejoría en el rendimiento de la cicloadición (entradas 2 y 3). Sin embargo, incrementando la cantidad de metil vinil cetona hasta los 10 equivalentes, los cicloaductos **21aa** y **22aa** se obtuvieron con un rendimiento global del 80 % (proporción 71: 29, entrada 4).

La reacción se puede llevar a cabo en otros disolventes como DMF, dioxano o THF, pero los mismos productos se obtienen con peores rendimientos y selectividades (entradas 5-7). Fue muy interesante comprobar que la presencia en el medio de reacción de un ligando externo como la PPh_3 indujo la total inhibición de la reacción, recuperándose los compuestos de partida inalterados. Por otra parte, empleando otras fuentes de Ni(0), como $[NiCl_2(PPh_3)_2]/Et_2Zn$ o $Ni(acac)_2/Et_2Zn$ no se obtuvieron los cicloaductos esperados (entradas 8 – 10).[79]

[81] La determinación de la estereoquímica *trans* del alqueno en *E*-**22a** se realizó mediante experimentos nOe en un análogo parcialmente deuterado, tal como se describirá posteriormente en Figura 7 página 88.

[79] Para ejemplos de cicloadiciones donde se utilizaron estas fuentes de níquel ver: a) Wender, P. A.; Christy. J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13402; b) Ikeda, S.; Suzuki, K.; Odashima, K., *Chem. Commun*. **2006**, 547; c) Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Luebbers, T.; Lam, H. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7328.

*Tabla 6. Ensayos preliminares de cicloadición de **19a***



19a **26a** **21aa** **(*E*)- 22aa**

E = CO_2Et

Entrada[a]	***26a** (equiv)*	*Ni (mol %)*	*Disolvente*	*T (°C)*	***21aa : 22aa***[b]	*Rendimiento (%)*[c]
1	2	$Ni(cod)_2$ (10)	Tolueno	ta	74 : 26	40[d]
2	2	$Ni(cod)_2$ (10)	Tolueno	40	64 : 36	50[e]
3	2	$Ni(cod)_2$ (10)	Tolueno	90	72 : 28	58[f]
4	10	$Ni(cod)_2$ (10)	Tolueno	40	71 : 29	80
5	10	$Ni(cod)_2$ (10)	DMF	40	67 : 33	49
6	10	$Ni(cod)_2$ (10)	Dioxano	40	67 : 33	73
7	10	$Ni(cod)_2$ (10)	THF	40	65 : 35	75
8	10	$[Ni(cod)_2]$ (10)/PPh_3 (20)	Tolueno	40	-	0
9	10	$[NiCl_2(PPh_3)_2]$ (10)/ Et_2Zn	Tolueno	40	-	0
10	10	$[Ni(acac)_2]$ (10) / Et_2Zn	Tolueno	40	-	0

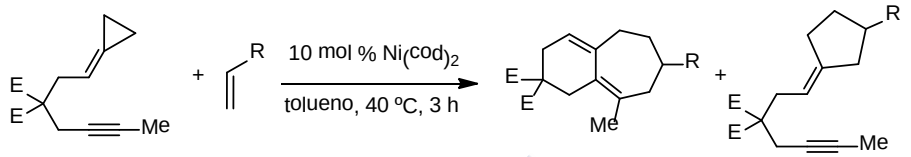
[a] Condiciones: **19a** (0.2 M en tolueno), 10 mol % $Ni(cod)_2$, 3-12 h. [b] ^{1}H-RMN de la mezcla en el crudo de reacción. [c] Rdto conjunto de **21** y **22**. [d] Conversión = 88 %. [e] Conversión = 66 %. [f] Conversión = 65 %.

Aunque no se logró obtener una fracción pura del cicloaducto (3+2+2) **21aa**, se logró caracterizarlo completamente mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales. Es destacable que se observó un desplazamiento de la señal del hidrógeno olefínico del alquilidenciclopropano desde 5.72 ppm en **19a** a 5.40 ppm en el cicloaducto (3+2+2) **21aa**. En el cicloaducto (3+2) **22aa**, este hidrógeno se encontró a 5.24 ppm.

Estudio del alcance de la reacción

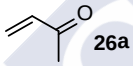
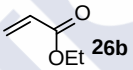
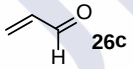
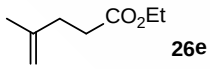
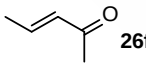
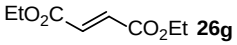
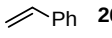
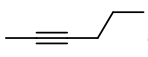
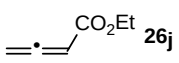
Una vez encontradas unas condiciones óptimas para promover la cicloadición (3+2+2) catalizada por Ni entre **19a** y metil vinil cetona, se analizó el alcance del método. En primer lugar, se estudió la influencia del alqueno que se utiliza como tercer componente (tabla 7).

*Tabla 7. Cicloadición (3+2+2) de **19a** con diferentes alquenos*



19a **26** **21** ***E*-22**

E = CO_2Et

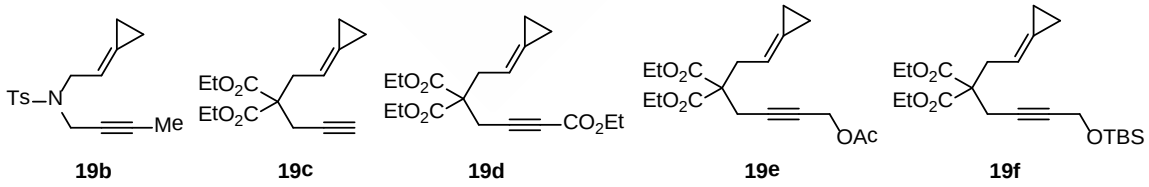
Entrada[a]	*Alqueno (**26**)*	***21** : **22**[b]*	*Rendimiento (%)*[c]
1	 **26a**	71:29	80
2	 **26b**	76:24	70
3	 **26c**	80:20	51
4	 **26d**	83:17	40
5	 **26e**	-	0
6	 **26f**	-	0
7	 **26g**	-	0
8	 **26h**	-	0
9	 **26i**	-	0
10	 **26j**	-	0

[a] Condiciones: **18** (0.2 M en tolueno), [b] ^{1}H-RMN de la mezcla en el crudo de reacción.

[c] Rdto conjunto de **21** y **22** .

Como se observa en la tabla 7, la reacción de cicloadición (3+2+2) funcionó con otros alquenos que presentan grupos atrayentes de electrones, como acroleína, acrilato de metilo y fenil vinil sulfona, obteniéndose los cicloaductos esperados con buenos rendimientos (entre 40 % y 80 %) y selectividades que oscilaron entre 71 : 19 y 85 : 19 (entradas 1-4). Desafortunadamente, la reacción con alquenos con sustituyentes en la posición β no proporcionó ningún producto, recuperándose la sustancia de partida (entradas 5 y 6). La reacción con otros alquenos no activados como estireno o 4-metilpent-4-enoato de etilo o en presencia de un alquino condujo a la recuperación mayoritaria del sustrato enínico **19a** (entrada 7, 8, 9 y 10). Por tanto, podemos concluir que la presencia de un grupo que retire carga en el alqueno y la ausencia de sustituyentes en posición β es esencial para que la cicloadición tenga lugar.

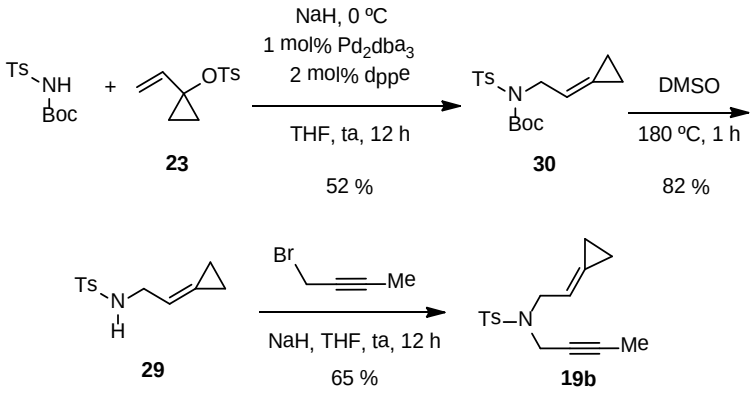
A continuación, se preparó el sustrato **19b** con un grupo N-tosilo, en lugar del malonato de dietilo, en la cadena de unión del alquilidenciclopropano y alquino, así como otros sustratos con diferentes sustituyentes unidos al alquino, pensando que las propiedades electrónicas de los sustituyentes en esta posición podrían jugar un papel importante en la selectividad y eficiencia de la cicloadición. En concreto, se prepararon los sustratos **19c,d,e,f** que incorporan en el alquino un hidrógeno**,** un grupo éster, un grupo hidroximetilo protegido con un grupo acetato o con un grupo *tert*-butildimetilsililo, respectivamente (Esquema 62).



19b **19c** **19d** **19e** **19f**

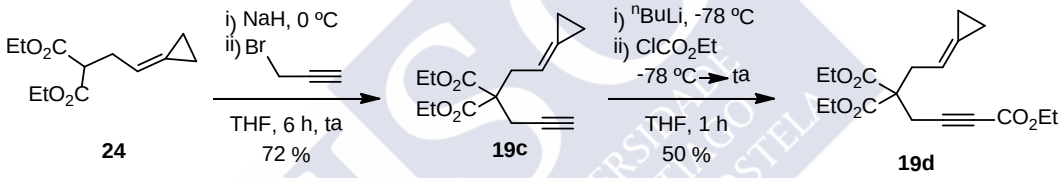
Esquema 62. Otros precursores ensayados

El precursor **19b** se sintetizó de forma análoga a **19a** empleando el alquilidenciclopropano **29**, que se preparó mediante una alquilación catalizada por paladio de la N-Boc tosilamina comercial y el ciclopropiltosilato **23**, seguido de eliminación del grupo protector Boc (Esquema 63).



*Esquema 63. Síntesis del precursor **19b***

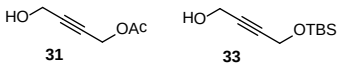
El precursor **19c** se preparó de manera análoga a **19a**, utilizando bromuro propargílico como agente alquilante. El precursor **19d** se preparó a partir del precursor **19c** por desprotonación del alquino con ^{n}BuLi a -78 °C y adición de cloroformiato de etilo (Esquema 64).

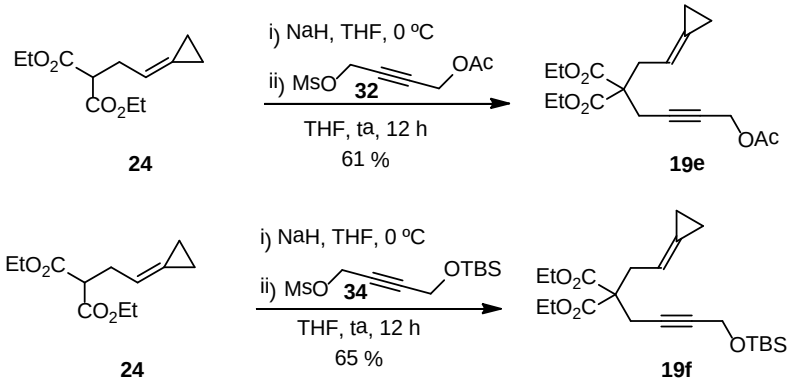


*Esquema 64. Preparación de los sustratos **19c** y **19d***

Los sustratos **19e** y **19f** se prepararon, con buenos rendimientos, mediante acoplamiento de los correspondientes mesilatos[80] **32** y **34** con el anión del diester **24** (Esquema 65).

[80] Los mesilatos **32** y **34** se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes **31** y **33**, según se describe en ref 15: Wender, P.A.; Glorious, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

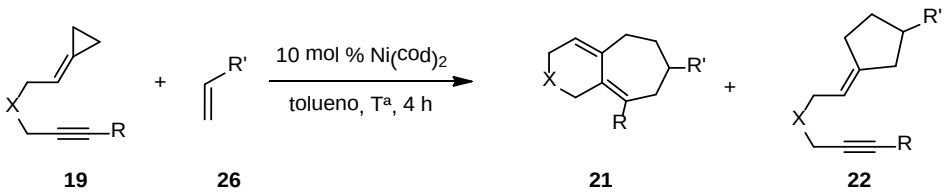




*Esquema 65. Preparación de los precursores **19e** y **19f***

Una vez preparados los diferentes precursores, se estudiaron sus respectivas reacciones de cicloadición. Los resultados están recogidos en la tabla 8.

*Tabla 8. Cicloadiciones (3+2+2) con los precursores **19b,c,d,e,f***



Entrada[a]	*X (**19**)*	*R*	*Alqueno*	*Tª (°C)*	***21 : 22***	***21**, Rdto (%)*
1	NTs (**19b**)	Me	**26a**	40	80: 20	91 [b]
2	$C(CO_2Et)_2$ (**19c**)	H	**26a**	90	-	**21ca**, 0
3	$C(CO_2Et)_2$ (**19d**)	CO_2Et	**26a**	90	100 : 0	**21da**, 44 [c]
4	$C(CO_2Et)_2$ (**19d**)	CO_2Et	**26b**	90	100 : 0	**21db**, 50 [d]
5	$C(CO_2Et)_2$ (**19d**)	CO_2Et	**26c**	90	100 : 0	**21dc,** 24 [e]
6	$C(CO_2Et)_2$ (**19d**)	CO_2Et	SO_2Ph **26d**	90	100 : 0	**21dd**, 68[f]
7	$C(CO_2Et)_2$ (**19e**)	CH_2OAc	**26a**	90	80 : 20	72 [g]
8	$C(CO_2Et)_2$ (**19f**)	CH_2OTBS	**26a**	40	100 : 0	**21fa**, 89
9	$C(CO_2Et)_2$ (**19f**)	CH_2OTBS	**26b**	40	100 : 0	**21fb**, 84
10	$C(CO_2Et)_2$ (**19f**)	CH_2OTBS	**26c**	40	100 : 0	**21fc**, 45
11	$C(CO_2Et)_2$ (**19f**)	CH_2OTBS	SO_2Ph **26d**	40	100 : 0	**21fd**, 72

[a] Condiciones: **19** (0.2 M en tolueno). [b] Rendimiento conjunto de **21** y **22** [c]. Conversión = 69 %. [d]. Conversión = 66 %. [e]. Conversión = 25 %. [f]. Conversión = 71 %. [g] Rendimiento conjunto de **21** y **22**

El precursor **19b**, que incluye un grupo n-tosilo en la cadena de unión, proporcionó los correspondientes cicloaductos con un rendimiento global del 91 %, siendo la proporción (3+2+2) : (3+2) muy similar a la obtenida con sustrato **19a.** En este caso, además se obtuvieron cristales del cicloaducto cicloheptánico a partir de una disolución de Et_2O/hexano, lo que nos permitió resolver su estructura mediante difracción de rayos X (figura 3).

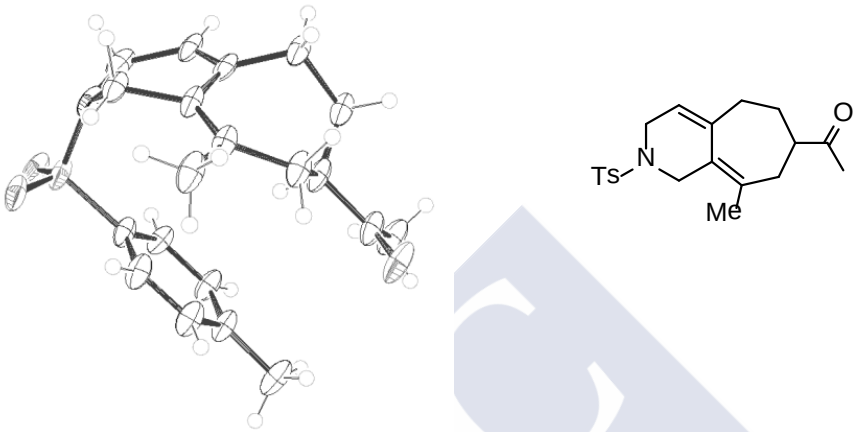


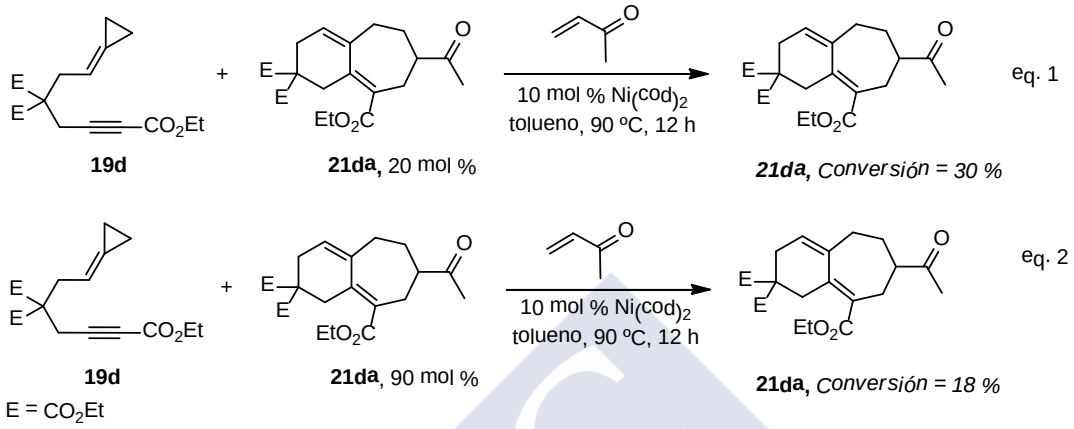
*Figura 3. Estructura de rayos X del compuesto **21ba***

También se ensayaron las cicloadiciones con el sustrato **19c**, que posee un hidrógeno, en lugar de un grupo metilo como sustituyente del alquino. Como se puede ver en la tabla 8 - entrada 2, desafortunadamente, este sustrato no reaccionó con la metil vinil cetona para dar el cicloaducto esperado, sino que se recuperó intacto. Por tanto parece necesaria la presencia de un sustituyente en el alquino para que la cicloadición transcurra con éxito. El precursor **19d,** con un grupo éster unido en esta posición, dio lugar, exclusivamente al cicloaducto (3+2+2) tras 12 h aunque se necesitó que la temperatura de la reacción fuera de 90 °C para obtener conversiones moderadas (25 – 69 %) en sus cicloadiciones con los alquenos **26a-c** (entradas 3-6).

Pensando que podría ser el propio producto el que inhibiese el catalizador coordinándose al níquel, se realizaron unos ensayos de la reacción de cicloadición en presencia del cicloaducto **21da** (Esquema 66)**.** Así, cuando llevamos a cabo la reacción de **19d** con metil vinil cetona en presencia de 0.2 equiv del cicloaducto **21da,** se obtuvo únicamente una conversión del 30 % (Esquema 68, eq. 1). [81]

[81] Por comparación de los espectros de ^{1}H-RMN de la mezcla inicial y del crudo de la reacción.

Aumentando la proporción de cicloaducto **21da** hasta 0.9 equiv, la conversión de la reacción descendió hasta el 18 % (Esquema 68, eq. 2). Por tanto, parece confirmarse que el efecto inhibidor del producto **21da** sobre el catalizador, probablemente porque hay una complejación del catalizador de Ni(0) con dicho producto.

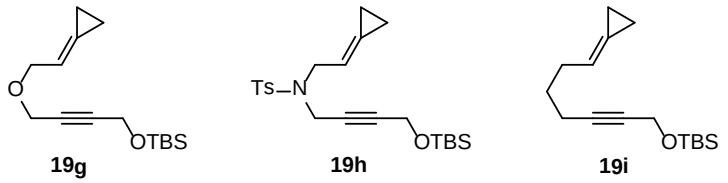


*Esquema 66. Cicloadiciones de **19d** en presencia del cicloaducto **21da***

El hecho de que al introducir el ester sobre el alquino no se observen productos de tipo (3+2) intermolecular, provenientes de la reacción intermolecular, sugiere que la activación electrónica del alquino favorece los procesos (3+2+2), con lo que cabría esperar que los sustratos **19e** y **19f**, que presentan grupos que retiran carga en la posición terminal del alquino, pudieran dar buenos resultados.

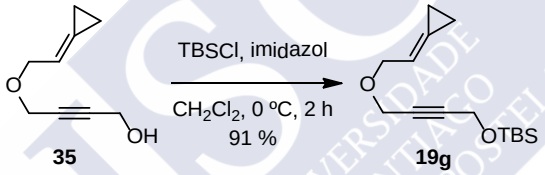
La cicloadición del precursor **19e**, que presenta un grupo hidroximetilo protegido con un grupo acetato, dio lugar al cicloaducto esperado (**21ea**) con conversión total y mejor proporción (3+2+2): (3+2) (80 : 20) (tabla 8, entrada 7) que la obtenida con el sustrato **19a**, que tiene un grupo metilo unido al alquino (71 : 29, tabla 6, entrada 4). Reemplazando el grupo acetilo por un grupo *tert*-butildimetilsililo mejoró todavía más la selectividad en favor del cicloaducto (3+2+2). De hecho, la reacción de este precursor (**19f**) con la metil vinil cetona dio lugar, exclusivamente, al cicloaducto esperado (3+2+2) **21fa** con un excelente rendimiento (89 %) (Tabla 8, entrada 6). Para ver si esta completa selectividad en favor del cicloaducto (3+2+2) era general se ensayaron otros alquenos activados (**26a-d**) obteniéndose en todos los ensayos exclusivamente los cicloaductos (3+2+2), con buenos rendimientos (entradas 7-9).

A continuación, se prepararon diferentes sustratos variando el conector entre el alquilidenciclopropano y el alquino, y manteniendo el grupo hidroximetilo protegido con *tert*-butildimetilsililo en la posicion terminal del alquino. Se sintetizaron tres precursores, con un oxigeno (**19g**), con un grupo N-tosilo (**19h**) y con una cadena alquílica (**19i**) (Esquema 67).



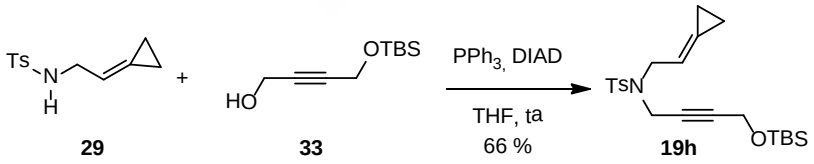
Esquema 67. Precursores con diferentes conectores en la cadena de unión

El sustrato **19g** se preparó, con excelente rendimiento, a partir del 4-(2-cyclopropylidenoetoxi)but-2-in-1-ol **35**,[82] mediante una protección del grupo hidroxilo con el cloruro de *tert*-butildimetilsililo ento (Esquema 68).



*Esquema 68. Ruta para preparar **19g***

El sustrato **19h** se preparó mediante una reacción de Mitsunobu entre el compuesto **29** y el alcohol **33**[83] obteniéndose el enino **19h** con un rendimiento del 66 % (Esquema 69).



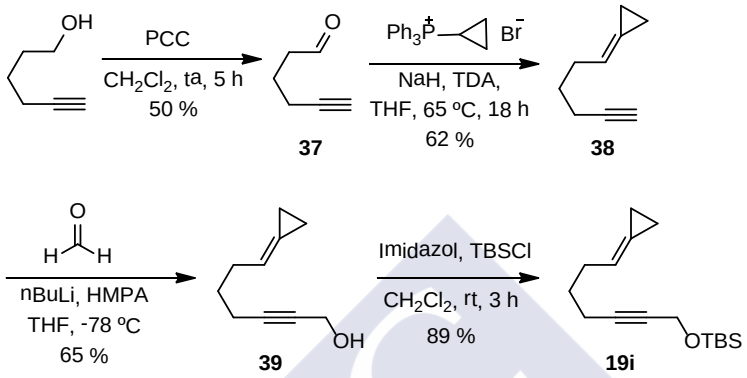
*Esquema 69. Ruta para preparar el precursor **19h***

El sustrato **19i** se preparó mediante una ruta de cinco etapas a partir del 5-hexin-1-ol (Esquema 70). En una primera etapa el 5-hexin-1-ol se oxidó con PCC para dar

[82] Para la síntesis de **35** a partir del ciclopropiltosilato **23** y el 2-butin-1,4-diol **36**, ver: López, F., Delgado, A; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

[83] Para la síntesis de **33** ver: Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S., *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6238.

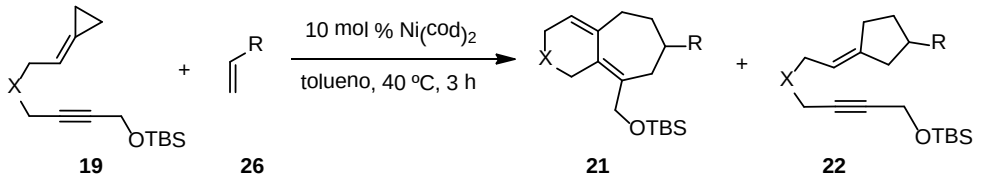
el correspondiente aldehído **37,** con un rendimiento de 50 %. El aldehído se transformó mediante una reacción de Wittig con el bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio, en el alquilidenciclopropano **38** que, tras reacción con n-BuLi y *p*-formaldehido se transformó en el alcohol **39**, con buen rendimiento. Por último, la protección del grupo hidroxilo con el cloruro de *tert*-butildimetilsililo proporcionó el precursor **19i** en un buen rendimiento (89 %).



*Esquema 70. Ruta para preparar **19i***

Una vez preparados los sustratos, se procedió a probar su comportamiento en las condiciones de cicloadición catalítica. Los resultados se recogen en la siguiente tabla.

*Tabla 9. Reacciones de cicloadición con los sustratos **19g,h,i**.*



Entrada[a]	***19***	*X*	*Alqueno*	***21 : 22***	***21**,rdto (%)*
1	**19g**	O	**26a**	100 : 0	**21ga**, 71
2	**19h**	NTs	**26a**	100 : 0	**21ha**, 69
3	**19h**	NTs	**26b**	100 : 0	**21hb**, 62
4	**19h**	NTs	**26d**	100 : 0	**21hd**, 96
5	**19i**	CH_2	**26a**	80 : 20	66[b]

[a] Condiciones: **19** (0.2 M en tolueno). [b] Rendimiento conjunto de **21ia** y **22ia**

Como se observa la presencia de la cadena de malonatos de dietilo geminal no es necesaria para que la reacción tenga lugar de manera eficiente. Con los derivados éter (**19**g) y N-tosilo (**19h**) se obtuvieron exclusivamente los cicloaductos cicloheptánicos con buenos rendimientos a 40 °C (entradas 1-4). Únicamente, en el caso del precursor con cadena carbonada entre el alquilidenciclopropano y alquino se observó una disminución de la selectividad en favor del cicloducto **21ia** (entrada 5)**.** Del cicloaducto **21ha** (entrada 2) se obtuvieron cristales a partir de una disolución de Et_2O/hexano, lo que nos permitió resolver su estructura mediante difracción de rayos X (figura 4).

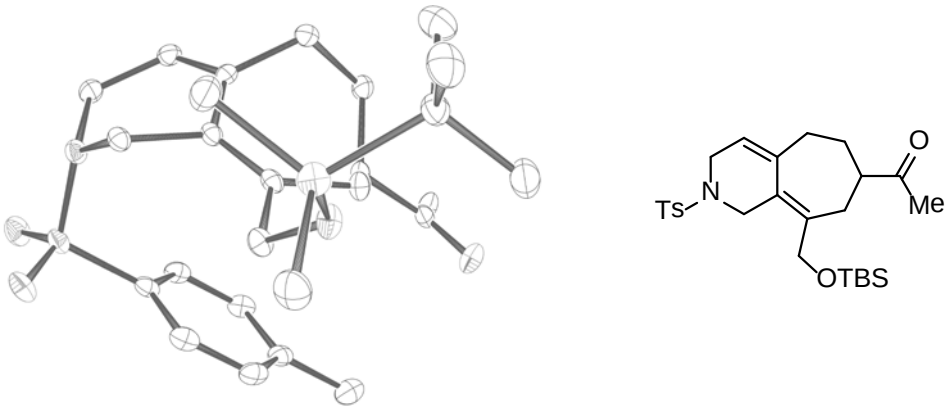
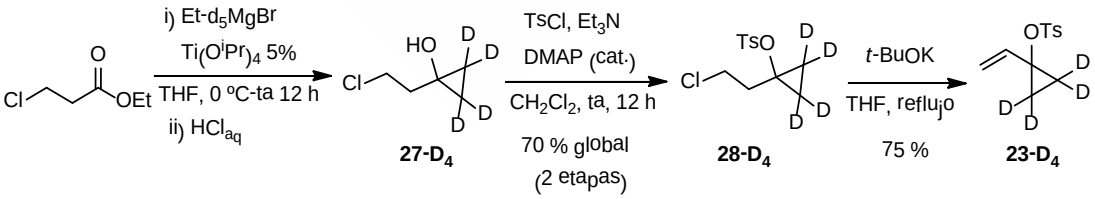


*Figura 4. Estructura de rayos X del compuesto **21ha***

Estudios sobre el mecanismo de reacción

Para determinar inequívocamente la estereoquímica *cis* o *trans* de los cicloaductos (3+2) (**22**) de tipo intermolecular que se forman como subproducto en algunos ejemplos, se prepararon los derivados deuterados del precursor **19e**.[84] Para ello, se sintetizó el ciclopropiltosilato **23-D$_4$,** con los grupos metilenos del ciclopropano deuterados, a través de la misma secuencia de reacciones descrita anteriormente.[77] La etapa clave es la ciclopropanación del 3-cloropropionato de etilo con Et-d$_5$MgBr (Esquema 71).



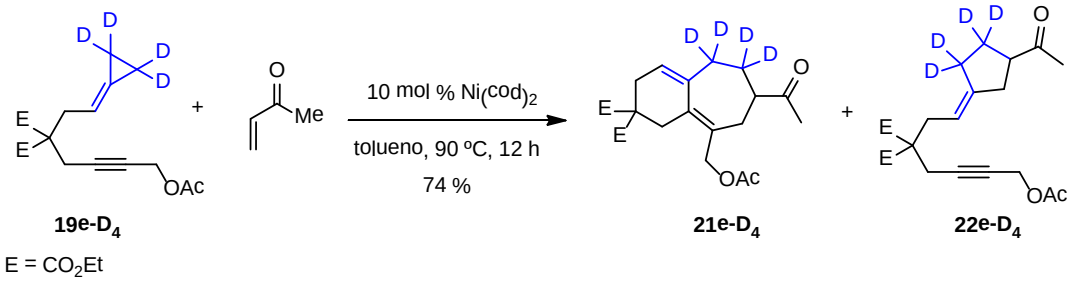
Esquema 73. Síntesis del ciclopropiltosilato 23-d$_4$

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el esquema 59 página 74, se sintetizó el sustrato **19e-D$_4$** que, en las condiciones de cicloadición dio lugar a los

[84] El solapamiento de las señales correspondientes a los CH_2 del ciclopentano impidió hacer experimentos de nOe en las muestras obtenidas de **22**. Por ello se recurrió a la deuteracion de **19**, que además nos permitiría tener una prueba inequívoca de la apertura proximal del ciclopropano.

[77] a) Racouchot, S.; Silvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O.; Salaün J., *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 2160. b) Silvestre, I.; Olliver, J.; Salaün, J., *Tetrahedron. Lett*. **2001**, *42*, 1991.

cicloaductos esperados **21e-D₄** y **22e-D₄** en una proporción 80 : 20 y con un rendimiento global del 74 %(Esquema 72).



*Esquema 72. Cicloadición de **19e-D₄***

El análisis por RMN (1D y 2D) de los productos obtenidos indicó la incorporación de los grupos metileno deuterados en posiciones adyacentes, confirmando que tanto el proceso (3+2+2) como el (3+2) transcurren mediante la apertura proximal del anillo de ciclopropano. La presencia de solo una señal olefínica (δ = 5.59 ppm) en el cicloaducto (**21ea-D₄**) asi como la señal del nOe entre los hidrógenos de las posiciones **2** y **4** y entre **2** y **1** confirman este hecho (figura 5).

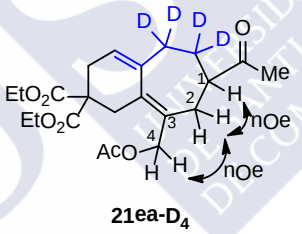


*Figura 5. Cicloaducto **21ea-D₄***

Por otra parte, el análisis de RMN del cicloaducto (3+2) mostró que únicamente hay un isómero y que la estereoquímica del doble enlace debe ser *E*, al no observarse nOe entre los hidrógenos del anillo ciclopentánico y el CH_2 adyacente al grupo diester geminal (figura 6).[85]

[85] Como se describe en la página 95, hemos observado que cuando el doble enlace es Z, si que se observa ese NOE.

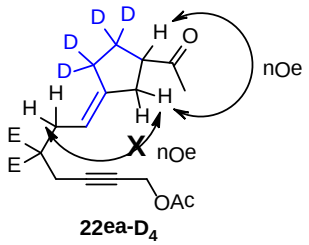


*Figura 6. Estereoquímica trans del cicloaducto **22ea-D₄***

-Estudio teórico del mecanismo de la cicloadición mediante cálculos DFT

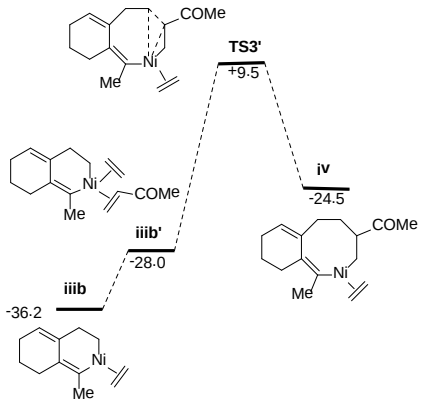
Finalmente, para tener más detalles del mecanismo de esta reacción, el Dr. I. Fernández (Universidad Complutense) realizó cálculos DFT usando el sustrato **19j** y [Ni(CH_2=CH_2)$_2$] como modelos de sustrato y catalizador (Esquema 73).[86] Los datos computacionales indican que la reacción se inicia con la inserción proximal del complejo de níquel en el anillo ciclopropánico. Esta inserción podría dar dos diferentes intermedios isoméricos, ***Z*-i** y ***E*-i,** dependiendo del enlace proximal que se rompa. El ***E*-i** resulta ser 3.2 Kcal mol^{-1} más estable que el ***Z*-i** y la barrera energética para su formación también es 1.7 Kcal mol^{-1} más baja. Sin embargo, la coordinación intramolecular del átomo de Ni con el alquino es sólo posible en el isómero ***Z*-i**, conduciendo a dos posibles intermedios **iia** y **iib,** este último con uno de los dobles enlaces que simulan el *cod* coordinado al níquel**.** Aunque **iia** es mas estable que **iib** (ΔΔG = 5.2 kcal mol^{-1}), la siguiente inserción migratoria es mucho más favorable sobre el intermedio **iib** para dar el intermedio niquelaciclohexeno **iiib**, con una barrera energética de 10.2 Kcal mol^{-1}**.** Este intermedio puede evolucionar por diferentes caminos pero el más favorable consistió en una coordinación inicial de la metil vinil cetona al complejo de Ni, seguido de una inserción migratoria en el enlace C_{sp2}-Ni (barrera energética de 26.2 Kcal mol $^{-1}$ a través de **TS3**) para dar el intermedio **iv.** Es importante mencionar, que la barrera

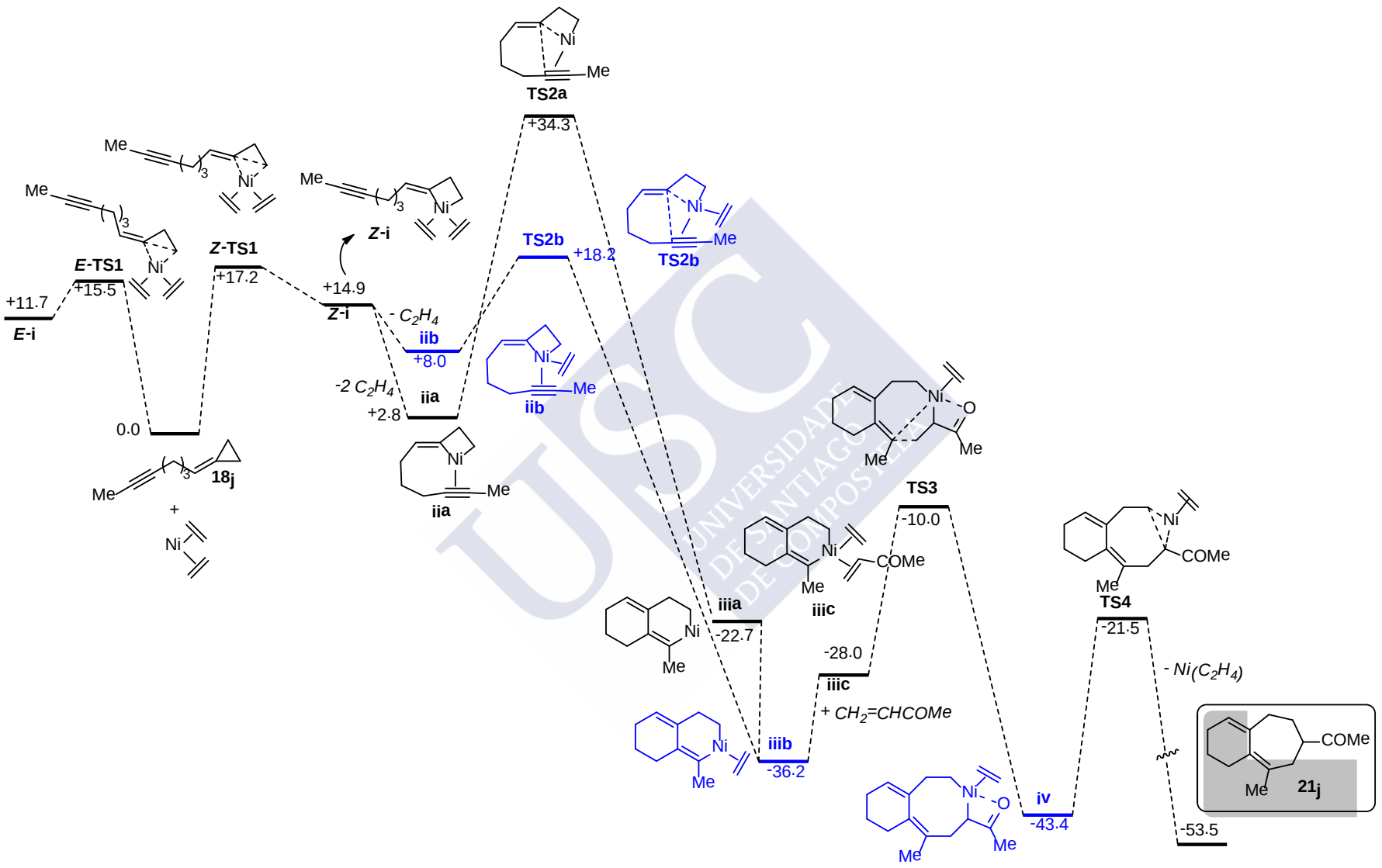
[86] Todos los cálculos se realizaron al nivel B3LYP/def2-SVP usando el programa Gaussian 03 rev.D.01.

energética para la otra posible inserción en el enlace C_{sp3}-Ni es de 45.7 Kcal mol $^{-1}$.[87]

Además, esta transformación es cinéticamente favorable frente a otras alternativas debido a la estabilización que se origina por la coordinación del grupo carbonilo de la cetona al níquel en **TS3** y **iv**. El intermedio **iv** conduce al intermedio final después de una etapa de eliminación reductora, con una barrera de 21.9 kcal mol^{-1}.

[87] Barrera energética para la etapa de carbometalación de la metil vinil cetona en el enlace C_{sp3}-Ni.

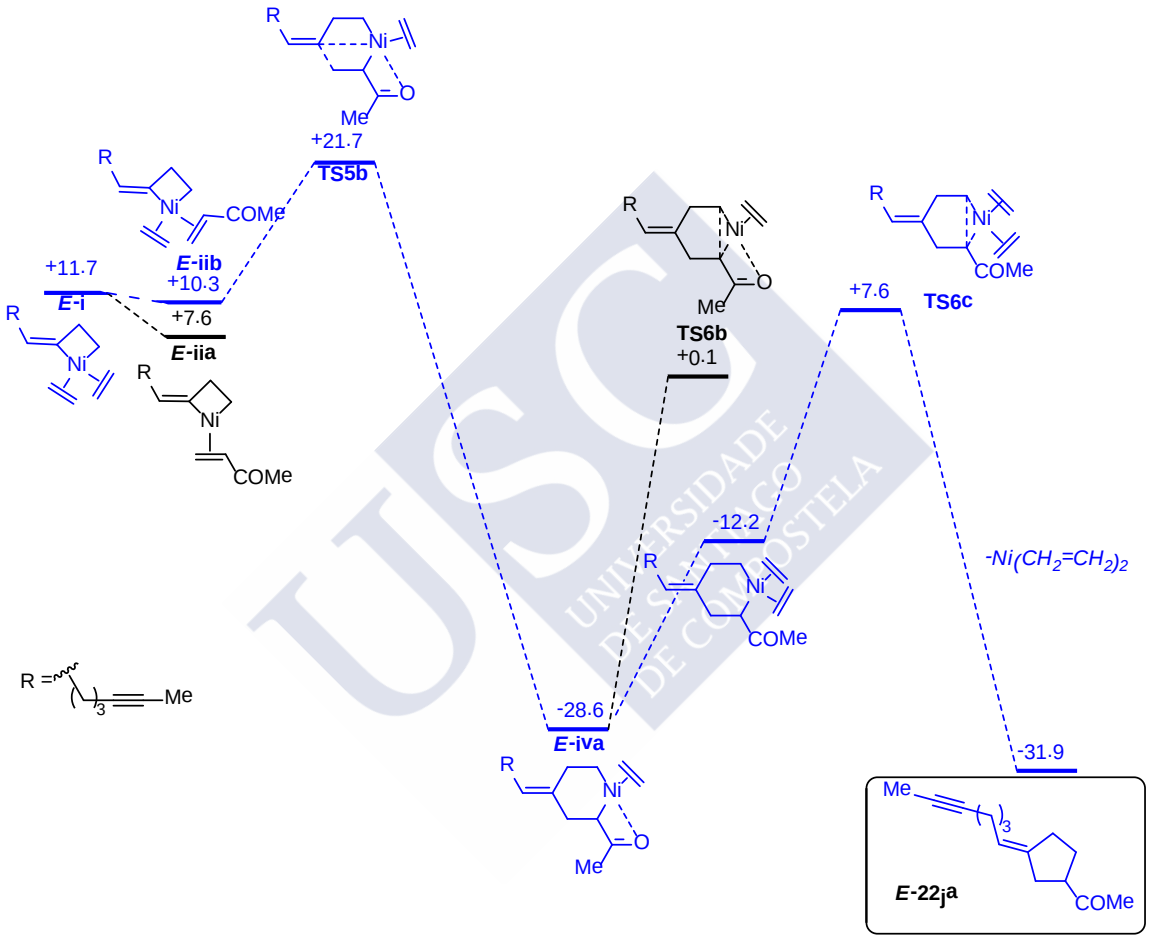




Esquema 73. Cálculos DFT de la cicloadición (3+2+2) catalizada por Ni (ΔG_{298})

La formación del cicloaducto intermolecular *E*-(3+2) se explicaría a partir del intermedio ***E*-i**, el cual no puede coordinarse de forma intramolecular con el alquino pero sí con la metil vinil cetona (Esquema 74). Una posterior inserción de la metil vinil cetona daría el intermedio ***E*-iva**. Posteriormente, este intermedio conduciría al cicloaducto final a través de una eliminación reductora.

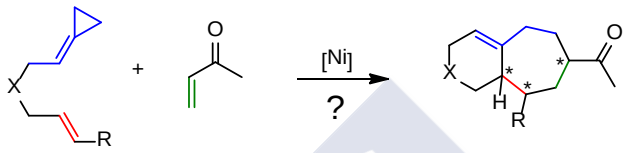
Los cálculos teóricos indican que la cicloadición (3+2) es un proceso más desfavorable que la cicloadición (3+2+2). En el proceso (3+2), la barrera de energía más alta es desde ***E*-iva** hasta **TS6c** (36.2 kcal mol^{-1}) mientras que para el proceso (3+2+2) es desde el **iiib** hasta **TS3** (26.2 kcal mol^{-1}). Por otra parte, el estado de transición de mayor energía en la cicloadición (3+2+2) es de 18.2 kcal mol^{-1}para **TS2b** y en la cicloadición (3+2) es de 21.7 kcal mol^{-1} correspondiente a **TS5b**. Es decir, la carbometalación del alquino intramolecular parece ser más favorable (barrera energía de 10.2 kcal mol^{-1}) que la carbometalación de la metil vinil cetona en el proceso (3+2) (barrera de energía de 11.4 kcal mol^{-1}) y transcurre a través de un máximo global de mayor energía (21.7 kcal mol^{-1} frente a 18.2 kcal mol^{-1}).



Esquema 74. Cálculos DFT para el cicloaducto E-(3+2) (ΔG_{298})

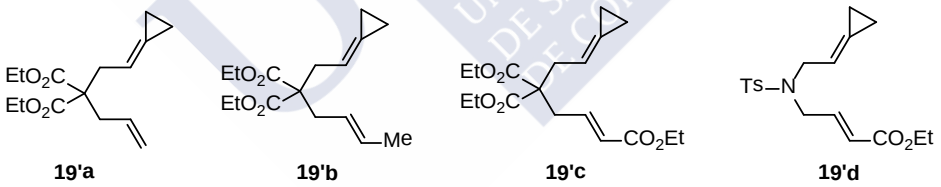
Reacciones de cicloadición con sustratos alquenilidenciclopropano (19')

Una vez que se optimizaron las reacciones de cicloadición con sustratos alquinilidenciclopropano (**19**), nos interesó estudiar el comportamiento de los precursores análogos pero con un alqueno en vez de un alquino unido al alquilidenciclopropano. En caso de éxito, tendríamos acceso a biciclos interesantes de 6,7-miembros con dos nuevos estereocentros (Esquema 75).



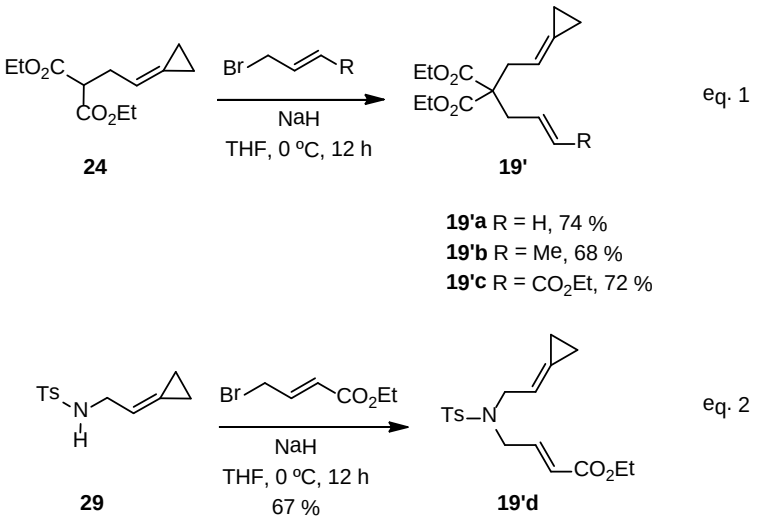
*Esquema 75. Cicloadiciones (3+2+2) con sustratos **19'***

Para ello se prepararon los precursores que se muestran en el siguiente esquema que incorporan un alqueno sin sustituir (**19'a**), con un sustituyente metilo en *trans* (**19'b**), y otros dos con un grupo atrayente de electrones (**19'c** y **19'd**) (Esquema 76).



Esquema 76. Precursores con alqueno en vez de alquino unido al alquilidenciclopropano

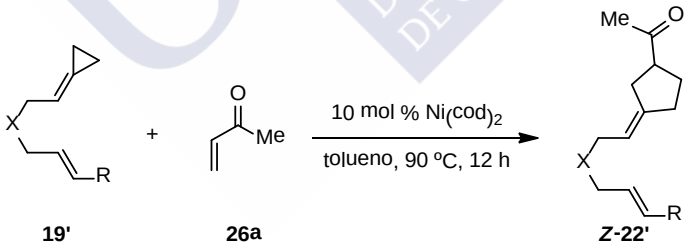
Los precursores **19'a,b,c** se prepararon mediante alquilación del correspondiente bromuro, disponible comercialmente, y el anión del alquilidenciclopropano **24** (Esquema 77, eq. 1). El sustrato **19'd** se preparó de manera análoga a partir del compuesto **29** (Esquema 77, eq. 2).



*Esquema 77. Preparación de los precursores **19'a,b,c,d***

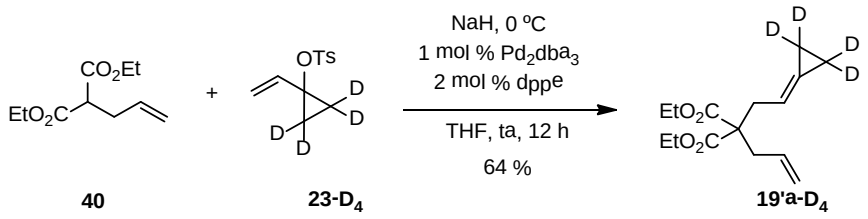
La reactividad de estos precursores se ensayó en presencia de 10 equivalentes de metil vinil cetona bajo catálisis de $Ni(cod)_2$, en las condiciones óptimas para la cicloadición (3+2+2) de los sustratos **19a-j**. Los resultados están recogidos en la tabla 10. En todos los casos, se observó un único cicloaducto que es el que proviene de la cicloadición intermolecular (3+2), en vez de la (3+2+2) deseada. Tampoco se observaron reacciones de cicloadición (3+2) intramoleculares.

*Tabla 10. Cicloadiciones de **19'a,b,c,d** con catalizadores de Ni*



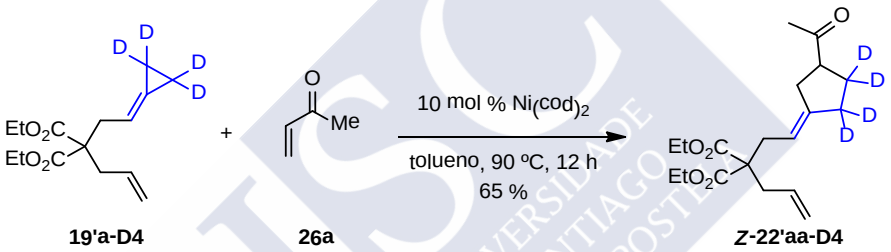
Entrada	***19'***	*X*	*R*	***22',rdto (%)***
1	**19'a**	$C(CO_2Et)_2$	H	**22'aa**, 68
2	**19'b**	$C(CO_2Et)_2$	Me	**22'ba**, 67
3	**19'c**	$C(CO_2Et)_2$	CO_2Et	**22'ca**, 80
4	**19'd**	NTs	CO_2Et	**22'da**, 58

Para determinar la estereoquímica del doble enlace de los cicloaductos (**22**) se preparó el derivado **19'a-D$_4$** por alquilación del anión del alilmalonato de dietilo (**40**) con el ciclopropil alil tosilato deuterado **20-D$_4$**, con catálisis de paladio (Esquema 78).



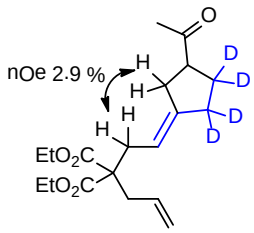
*Esquema 78. Síntesis del precursor **19'a-D$_4$***

Este sustrato **19'a-D$_4$**, en las condiciones habituales de reacción, dio lugar al producto de cicloadición (3+2) **22'aa-D$_4$** (Esquema 79).



*Esquema 79. Cicloadición de **19'a-D$_4$***

Por RMN se confirma que el producto obtenido es un único isómero resultado de la incorporación de los grupos metilenos deuterados, en posiciones vecinas, por lo que la reacción también transcurre mediante la apertura proximal del anillo ciclopropánico. La estereoquímica del cicloaducto obtenido es *cis* porque se observa nOe entre los hidrógenos del anillo ciclopentánico y el CH_2 adyacente a la cadena de malonatos (Figura 7).

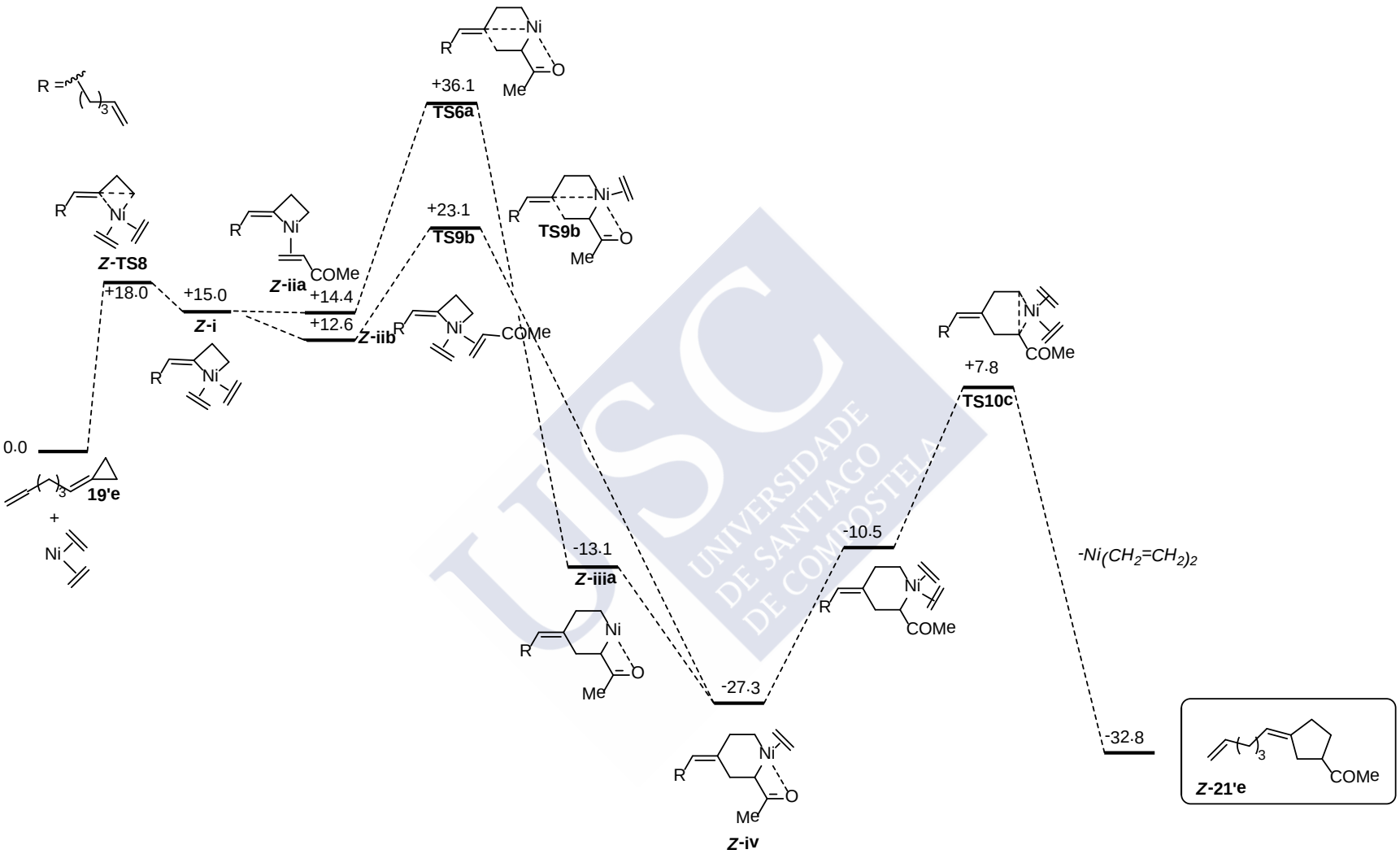


Z-22'aa-D4

*Figura 7. Estereoquímica cis del cicloaducto **22'aa-D₄***

Finalmente, al igual que en los precursores anteriores, el Dr. I. Fernández (Universidad Complutense) realizó cálculos DFT para tener mas información sobre el proceso (Esquema 80). En este caso, al igual que en las anteriores cicloadiciones, se observó que la reacción se iniciaría con la adición oxidante del complejo de níquel al enlace proximal del ciclopropano para dar el intermedio **Z-i** con una barrera energética de 18.0 kcal mol^{-1}, similar a la que se observo en el Esquema 73 (17.2 Kcal mol^{-1}). Se observó que la sustitución de uno de los alquenos coordinados al níquel por metil vinil cetona daba lugar a **Z-iib**, a partir del cual, mediante una carbometalación con una barrera de 10.5 Kcal mol^{-1} se llegaría al intermedio niquelaciclohexano **Z-iv**. Tras eliminación reductora, se llegaría al producto **22'aa-D_4**, a través de una barrera de 35.1 Kcal mol^{-1}.

Como se puede deducir de los datos indicados en los Esquemas 74 y 80, las barreras para obtener los cicloaductos (3+2) *cis* o *trans* son muy similares. En la inserción proximal se observa un diferencia de energía de 2.5 Kcal mol^{-1}. En la etapa de carbometalación de la metil vinil cetona la diferencia de energía es de 0.9 Kcal mol^{-1} y en la eliminación reductora $\Delta\Delta G$ = -1.1 Kcal mol^{-1}. En este caso, los cálculos teóricos no explican claramente por qué obtenemos selectivamente el cicloaducto (3+2) *cis* de tipo ***Z*-22'** en estas cicloadiciones (3+2) de alquenilidenciclopropano.

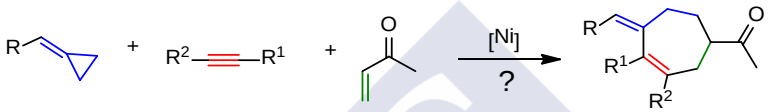


Esquema 80. Cálculos DFT para el cicloaducto Z-(3+2)

Así pues, aunque no se logró desarrollar un nuevo tipo de cicloadición (3+2+2) con sustratos tipo **19'** sí se descubrió un nuevo tipo de reacción de cicloadición intermolecular (3+2) selectiva entre alquilidenciclopropanos y alquenos activados.

Ensayos complementarios

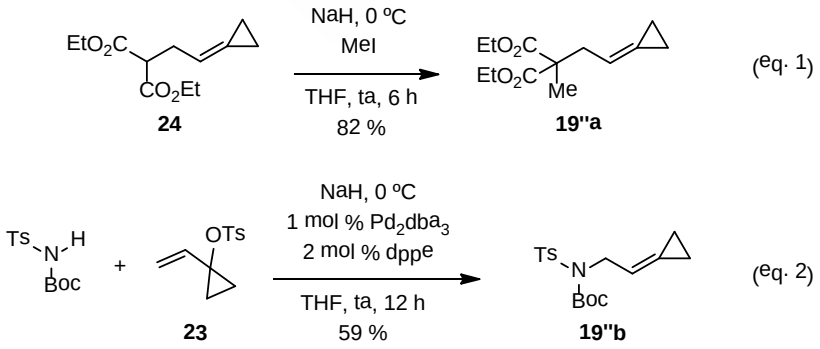
Considerando los resultados descritos anteriormente surgen nuevas cuestiones de interés sintético y mecanístico. La primera tiene que ver con la posible viabilidad de una versión totalmente intermolecular de la cicloadición (3+2+2) entre alquilidenciclopropanos, alquinos y alquenos, catalizada por níquel (Esquema 81).



Esquema 81. Cicloadición (3+2+2) totalmente intermolecular.

Se ensayaron los precursores **19''a** y **19''b** con una cadena de malonatos y un grupo N-tosilo unido al alquilidenciclopropano, respectivamente, debido a su fácil disponibilidad a partir de compuestos ya empleados previamente en este capítulo.

El sustrato **19''a** se preparó por alquilación del ioduro de metilo al anión del ciclopropiltosilato con buenos rendimientos. El sustrato **19''b** por alquilación de la N-Boc tosilamina con el ciclopropilaliltosilato **23**, usando catalisis de paladio (Esquema 82).

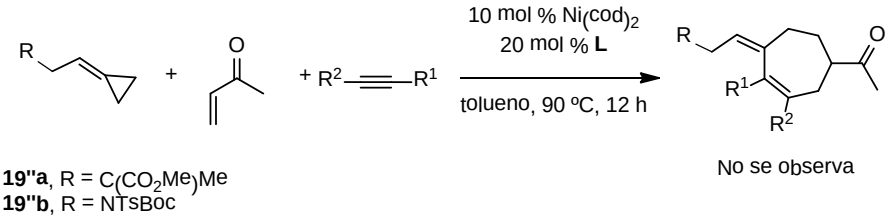


*Esquema 82. Síntesis de los precursores **19''a** y **19''b***

Los sustratos **19''a** y **19''b** se ensayaron en las condiciones habituales de reacción (10 mol % $Ni(cod)_2$) en presencia de un alquino y la metil vinil cetona. Desafortunadamente en ninguno de los ensayos realizados, que se recogen en la

siguiente tabla, pudimos observar la formación de cicloaductos. Empleando diferentes alquinos, y en distintas proporciones, en presencia o no de un ligando externo como la PPh_3 o el cod, tampoco se observó reactividad. En todos los ensayos se recuperó mayoritariamente la sustancia de partida.

*Tabla 11. Ensayos para tratar de inducir reacciones de cicloadición entre **19''a** y **19''b**.*

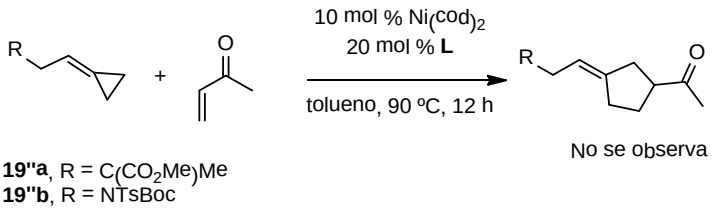


19''a, R = C(CO2Me)Me
19''b, R = NTsBoc

Entrada	*ACP*	***L***	*Alquino*	*Equiv. Alquino*	*Rdto (%)*
1	**19''a**	-	2-hexino	1	0
2	**19''a**	-	2-hexino	10	0
3	**19''a**	-	2-hexino	30	0
4	**19''a**	-	—≡—CO_2Et	30	0
5	**19''a**	PPh_3	2-hexino	10	0
6	**19''b**	-	2-hexino	50	0
7	**19''b**	COD	2-hexino	10	0

Esta falta de reactividad era bastante llamativa, y por ello decidimos comprobar si la presencia del alquino estaba inhibiendo los procesos de cicloadición intermolecular (3+2) con los alquenos activados, procesos que si habíamos observado previamente. Para ello, los precursores **19''a** y **19''b** se trataron con metil vinil cetona en presencia de un complejo de níquel y, sorprendentemente, de nuevo no se obtuvo ningún producto de cicloadición (3+2). Estos resultados ponen de manifiesto que la presencia de un alquino o de un alqueno unido al alquilidenciclopropano es crítico para se produzcan los procesos de cicloadición intermolecular (3+2), y por supuesto también la (3+2+2).

*Tabla 12. Reacciones de **19''a** y **19''b** con metil vinil cetona*

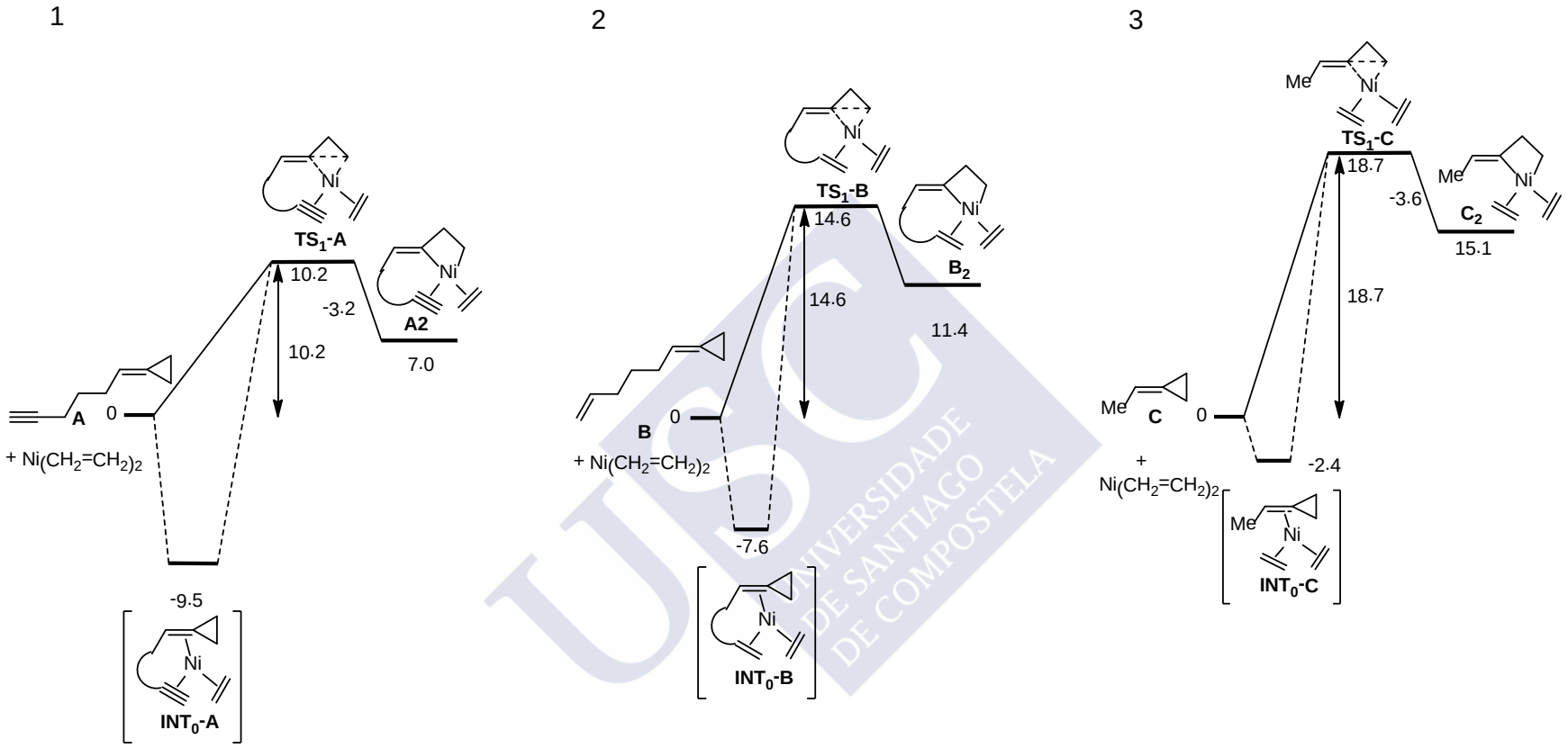


19"a, R = C(CO2Me)Me
19"b, R = NTsBoc

Entrada	***ACP***	*L*	*Rdto (%)*
1	**19''a**	-	0
2	**19''a**	PPh_3	0
3	**19''a**	Cod	0
4	**19''b**	Cod	0

Para intentar comprender estos resultados experimentales I. Fernández (Universidad Complutense. Madrid) realizó nuevos cálculos teóricos. Se reevaluó principalmente la primera etapa de la reacción que es la inserción del complejo del níquel en el alquilidenciclopropano y el papel que juega la presencia o ausencia de un alqueno o alquino unido de forma covalente (Esquema 83). Se encontró que el alquino unido al alquilidenciclopropano tiene una influencia clave favoreciendo la inserción del níquel en el alquilidenciclopropano (10.1 kcal mol^{-1}). Cuando en esta posición hay un alqueno esta inserción es algo más difícil (14.6 kcal mol^{-1}) y cuando no tenemos ni alqueno ni alquino (metilo) es todavía más difícil (18.7 kcal mol^{-1}).[88]

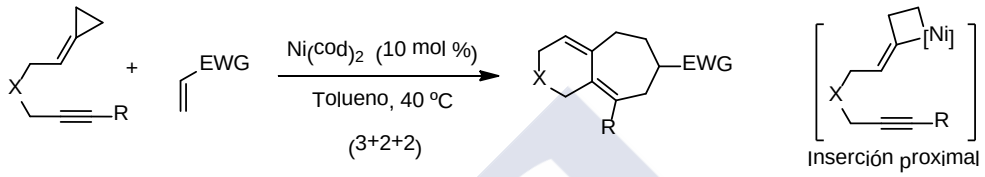
[88] A diferencia de los esquemas 73, 74 y 80 se ha considerado una complejación inicial del alquilidenciclopropano y el alquino (o alqueno) al complejo de níquel, anterior o simultánea a la inserción proximal en el alquilidenciclopropano. A la vista de estos resultados experimentales, creemos que esta complejación previa es la clave para que pueda ocurrir la cicloadición.



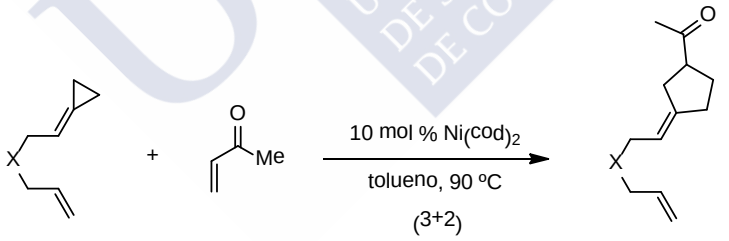
Esquema 83. Cálculos DFT para la inserción del complejo de Ni en el ACP

CONCLUSIONES

En resumen, hemos descubierto un nuevo modo de reactividad de sistemas alquiniledenciclopropanos basada en catálisis con níquel que permite la construcción eficiente de una variedad de sistemas biciclos fusionados de 6,7 sintéticamente relevantes. El elemento clave y diferencial de la estrategia es la rotura del enlace proximal del anillo ciclopropánico, lo que probablemente ocurre a través de la formación de especies de niquelciclobutano.



También hemos descubierto que si en vez de un alquino unido al alquilidenciclopropano, hay un alqueno, se promueve la formación de cicloaductos ciclopentánicos que provienen de una reacción intermolecular (3+2). Esta reacción es completamente estereoselectiva, y solo tiene lugar cuando hay un alqueno unido al alquilidenciclopropano.



La necesidad de que haya un alquino o un alqueno unido al alquilidenciclopropano para que éstos demuestren reactividad parece estar ligada a que dichos ligandos facilitan el proceso de adición oxidante del níquel, aunque los datos teóricos y experimentales que disponemos hasta el momento no son totalmente concluyentes.

Parte del trabajo incluido en este capítulo ha sido publicado en:

L. Saya, G. Bhargava, M. A. Navarro, M. Gulías, F. López, I. Fernandez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 9886.

CAPÍTULO 2

REACCIONES DE CICLOADICIÓN MULTICOMPONENTE (3+2+2) DE ALQUILIDENCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR NÍQUEL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVOS

Como se comentó en la introducción de esta tesis, hay numerosos productos naturales con interesantes propiedades biológicas que poseen estructuras policíclicas que incorporan carbociclos de siete miembros. Además de los mencionados, destacan la familia de los tiglianos y dafnanos, todos ellos con una estructura tricíclica fusionada de tipo 6,7,5. Ejemplos representativos de estas familias son el phorbol, la resiniferatoxin, prostratin, etc (Figura 8).[89]

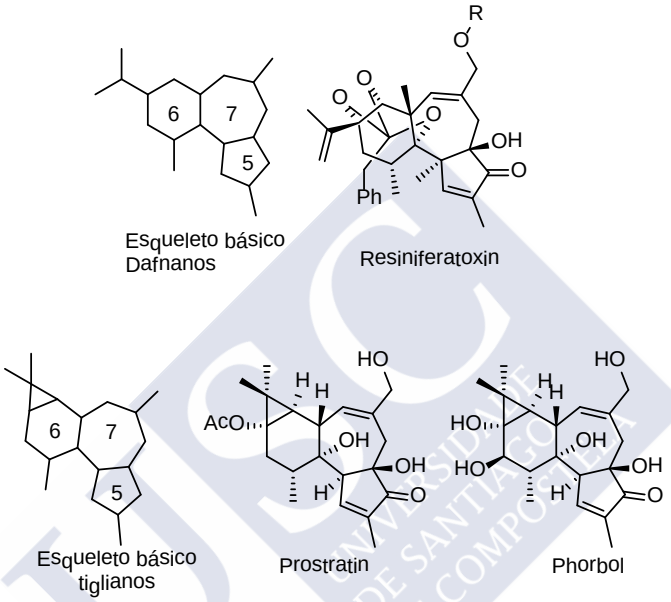


Figura 8. Ejemplos de productos de las familias de tiglianos y dafnanos

En la bibliografía, existen numerosos métodos para la síntesis de este tipo de estructura tricíclica de 6,7,5 miembros, común para éstas familias pero implican un gran número de etapas (> 30). [90] Por tanto, resultaría de gran valor desarrollar una

[89] Revisiones de la síntesis de tiglianos y dafnanos, ver: a) Rigby, J. H., *Nat. Prod. Chem*. **1993**, *12*, 233. b)Paquette, L.; Gallou, F.; Zhao, Z.; Young, D. G., Liu, J.; Yang, J. Friedich, D., *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9610.

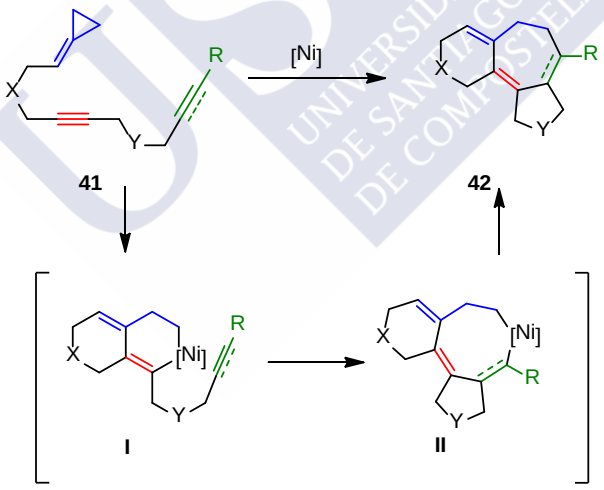
[90] Sintesis del phorbol y aproximaciones a la familia de tiglianos: a) Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E., J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897; b) Rigby, J. H.; Kierkus, P. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4125; c) Tokunoh, R.; Tomiyama, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 2449; d) Dauben, W. G.; Dinges, J.; Smith, T. C., *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 7635; e) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Edmondson, S. D.; Friedrich, D., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4071; f) Ovaska, T. V.; Reisman, S. E.; Flynn, M. A., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 115-117; Síntesis de Resiniferatoxin y aproximaciones a dafnanos: g) Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976; h) Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694; i) Sugita, K.; Neville, C. F.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1067; j) Brummond, K. A.; Chen, D. T.;

metodología, que a partir de simples precursores acíclicos, proporcione de modo sencillo el esqueleto tricíclico central de estos sistemas, pues así no solo se podría acortar el proceso sintético, sino que también se abrirían las puertas para un acceso rápido a diferentes análogos.

En el primer capítulo se describió el descubrimiento y desarrollo de una reacción de cicloadición (3+2+2) que proporcionaba de forma sencilla sistemas bicíclicos de 6,7 miembros.

Considerando el probable mecanismo de la reacción, podría ser viable la implementación de una versión intramolecular de la cicloadición en sustratos que contienen el alquilidenciclopropano, un alquino y un tercer componente que puede ser un alqueno, un alquino o un aleno. De esta forma tendríamos acceso inmediato al esqueleto base de los dafnanos y tiglianos.

Nuestro objetivo para este capítulo fue, por tanto, estudiar la viabilidad de estas cicloadiciones (3+2+2) intramoleculares.



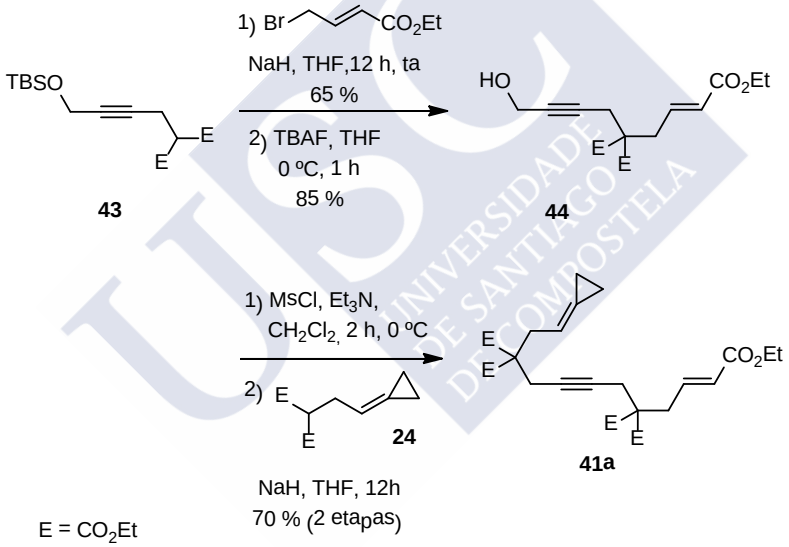
Esquema 84. Objetivo del segundo capítulo

Davis, M. A., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5064; k) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Buschmann, N.; Gosselin, F.; Kan, C.; Kee, J. M.; Ohmura, H., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5373; l) Stewart, C.; McDonald, R.; West, F. G., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 720; m) Brickwood, A. C.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Ishikawa, T.; Marais, P.; Morisson, V., *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1999**, 913.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparación de un sustrato modelo y primeros ensayos de cicloadición

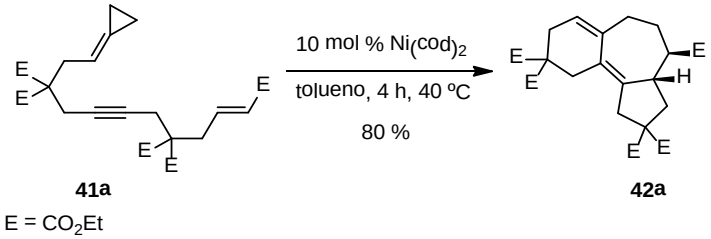
Para valorar la viabilidad de la propuesta se preparó el sustrato **41a,** en el que el alquilidenciclopropano, el alquino y el alqueno están conectados a través de cadenas carbonadas. Este precursor se preparó empleando cinco etapas sencillas. La primera es la alquilación del 4-bromocrotonato de etilo con el anión del malonato **43**, [91] seguida de la desprotección del grupo TBS para dar el alcohol **44** (85 % de rendimiento). Posterior mesilación y alquilación con el ciclopropiltosilato **24** dio el precursor esperado con un rendimiento global para las dos etapas del 70 % (Esquema 85)



*Esquema 85. Ruta para sintetizar **41a***

A pesar de que los procesos (3+2+2) intermoleculares no eran viables cuando el alqueno tenía sustituyentes en β al grupo atrayente de electrones (Tabla 7, entradas 9 y 10), gratamente comprobamos que el tratamiento de **41a** con cantidades catalíticas de $Ni(cod)_2$ conduce, tras 4 h de reacción a 40 °C, al cicloaducto **42a** con un excelente rendimiento (80 %) (Esquema 86).

[91] El compuesto **43** se preparó por alquilación del malonato de dietilo con el ioduro del alcohol **33** que se preparó según: Chevliakov, M. V.; Montgomery, J., *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 11139.



*Esquema 86. Cicloadición (3+2+2) de **41a***

La caracterización del producto obtenido se realizó mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales. Para determinar la estereoquímica del cicloaducto obtenido fue esencial no observar señal de nOe entre los dos hidrógenos de las posiciones 1 y 2 (Figura 9). Aunque la ausencia de nOe no es una prueba totalmente concluyente, la determinación estructural también se pudo corroborar por determinación por rayos X de un análogo, tal como se mostrará posteriormente. Por tanto, esta reacción es completamente diastereoselectiva y se obtiene exclusivamente el isómero que retiene la configuración *trans* del alqueno.

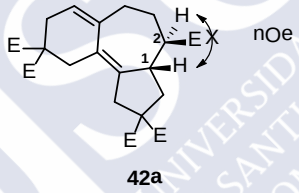
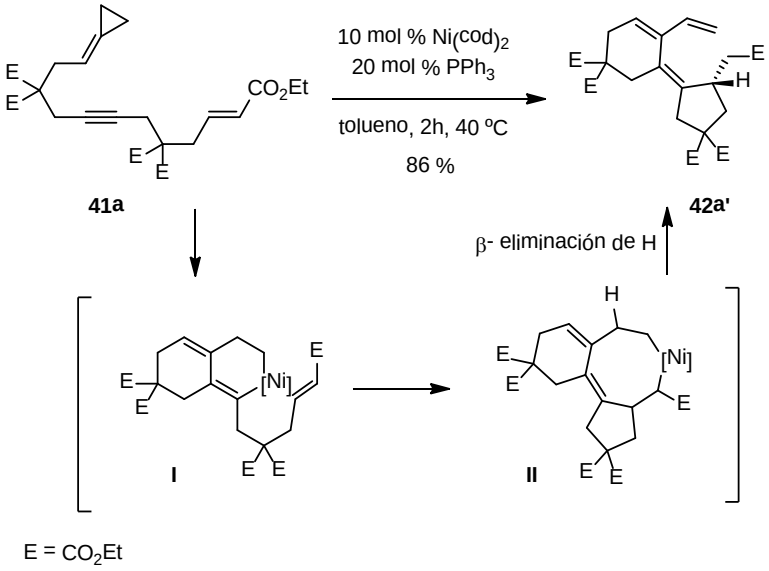


Figura 9. Ausencia de señal de nOe entre los hidrógenos de las posiciones 1 y 2

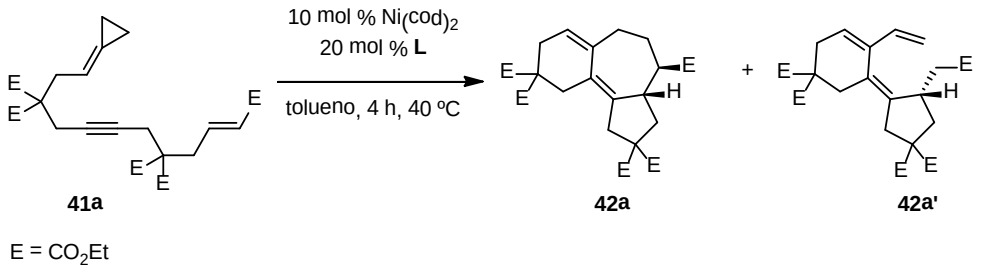
A continuación se llevó a cabo la reacción con $Ni(cod)_2/PPh_3$ para analizar la influencia de un ligando externo en la cicloadición. Aunque en los procesos (3+2+2) intermoleculares se observaba que este sistema catalítico no daba lugar a la reacción (tabla 6), en este caso, curiosamente, no se inhibió la cicloadición, aunque en vez del triciclo **42a** se obtuvo el biciclo **42a'** con un buen rendimiento (Esquema 87). La formación de este biciclo se puede explicar mediante una β-eliminación de hidruro a partir del intermedio niquelacicloocteno (**II**), proceso que ocurre con preferencia sobre la eliminación reductora que proporcionaría el cicloaducto (3+2+2) **42a**. O sea, que la presencia de ligandos PPh_3 favorece procesos de eliminación sobre los de eliminación reductora.



*Esquema 87. Obtención del biciclo **42a'***

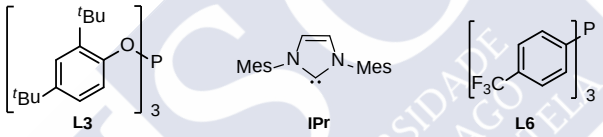
También se estudiaron otros ligandos con diferentes propiedades, como el carbeno N-heterocíclico **IPr**, un ligando fosfina poco donador (**L6**) o un ligando fosfito con propiedades π-aceptoras (**L3**). Los resultados, recogidos en la tabla 13, permiten concluir que el uso de ligandos más σ-donadores como el carbeno N-heterocíclico **IPr** inhibe la cicloadición completamente (entrada 3). Una fosfina menos donadoras (**L6**) menos donadora que la PPh_3 permiten obtener de nuevo el producto (3+2+2) (rendimiento = 30 %), aunque el biciclo **42a'** sigue siendo mayoritario (entrada 4). Ligandos π aceptores como el fosfito **L3** proporcionan mayoritariamente el cicloaducto deseado (3+2+2), pero con baja conversión y rendimiento (entrada 5). Por tanto, podemos decir que los ligandos unidos al níquel juegan un papel fundamental en la selectividad de la reacción, siendo el $Ni(cod)_2$ sin ningún ligando externo adicional, el mejor catalizador para la cicloadición (3+2+2).

*Tabla 13 Cicloadición de **41a** con diferentes ligandos*



41a **42a** **42a'**

Entrada	***L***	***Rdto (%) 42a***	***Rdto (%) 42a'***
1	-	80	
2	**PPh_3**	-	86
3	**IPr**	0	0
4	**L5**	30	69
5	**L3**	30	16



L3 **IPr** **L6**

Estudio del alcance de la reacción

Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción para promover la cicloadición (3+2+2) intramolecular catalizada por Ni, el siguiente paso fue estudiar la influencia de las cadenas de unión entre alquilidenciclopropano, alquino y alqueno. Para ello, se prepararon diferentes precursores que incluyen en las cadenas conectoras diésteres geminales, átomos de oxígeno, o grupos N-tosilo. Además, también se ensayaron los sustratos **41e** y **41h** con una cadena alifática que no incluye el gem-diester, para ver si es necesaria la presencia de estos grupos conectores que favorecen normalmente los procesos de ciclación y cicloadición por motivos entrópicos (efecto Thorpe-Ingold) (Figura 10).

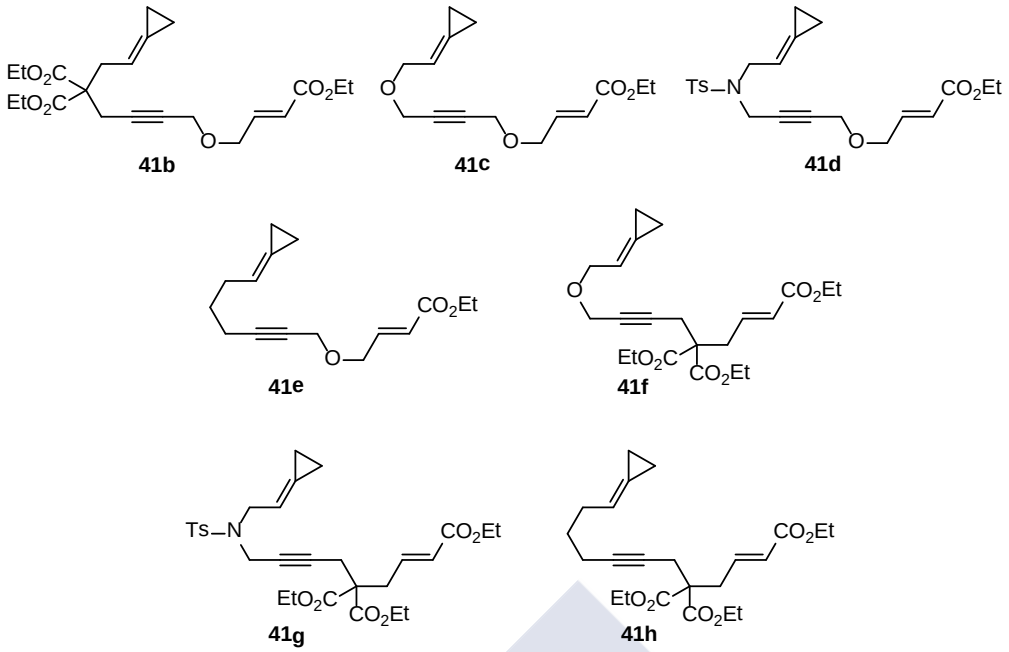
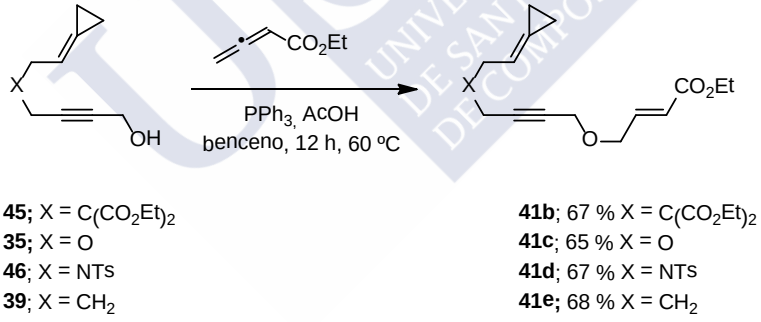


Figura 10. Precursores para la cicloadición intramolecular (3+2+2)

Los sustratos **41b,c,d,e** se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes **45**[92], **35**, **46**[93] y **39**, usando un procedimiento previamente descrito para adicionar alcoholes a 2,3-butadienoatos con catálisis de trifenilfosfina (Esquema 88).[94]



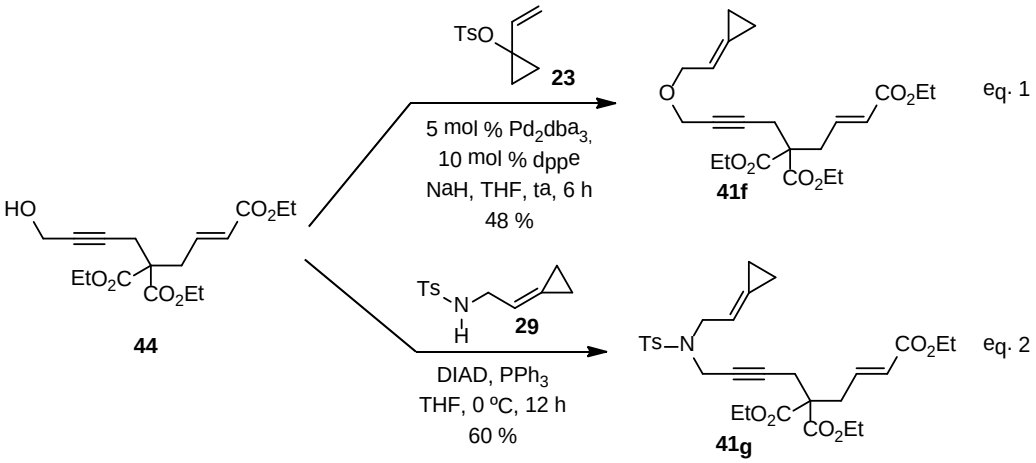
*Esquema 88. Síntesis de los precursores **41b,c,d,e***

Los precursores **41f** y **41g** se prepararon a partir del compuesto **44** por alquilación con el ciclopropiltosilato **23** con catálisis de paladio (Esquema 89, eq. 1) o mediante reacción de Mitsunobu con el alquilidenciclopropano **29** (Esquema 89, eq. 2).

[92] El alcohol **45** se preparó a partir de **19h** (página 85) por desprotección del grupo TBS con TBAF.

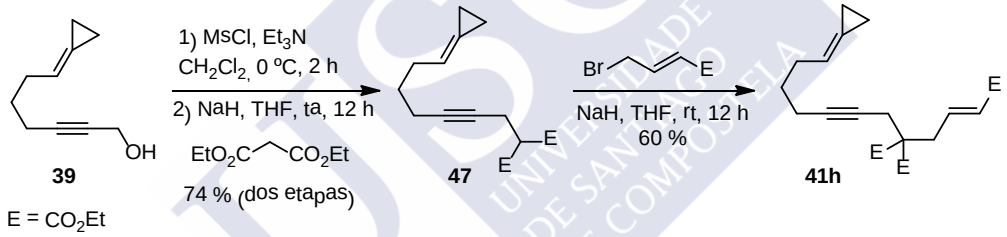
[93] El alcohol **46** se preparó a partir de **19f** (página 79) por desprotección del grupo TBS con TBAF

[94] Zhang, C.; Lu, X. *Synlett*, **1995**, 645.



*Esquema 89. Síntesis de los precursores **41f** y **41g***

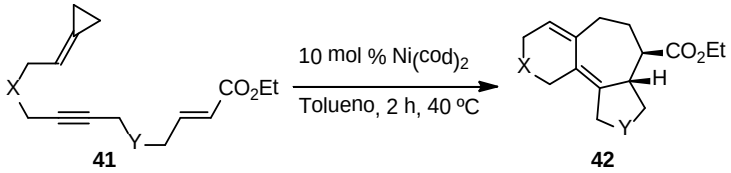
El sustrato **41i** se preparó por una ruta de dos etapas, a partir del alcohol **39** consistentes en una mesilación y alquilación con el malonato de dietilo y una posterior alquilación del compuesto **47** con el *E*- 4- bromocrotonato de etilo, proceso que transcurre con un rendimiento del 60 % (Esquema 90).



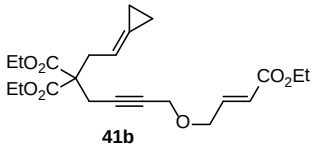
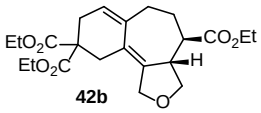
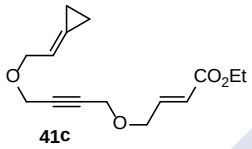
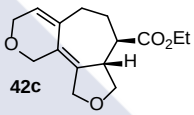
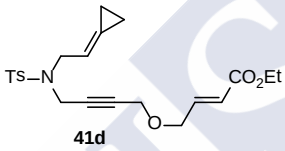
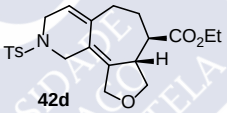
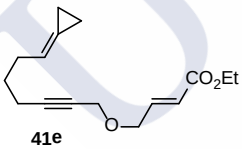
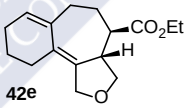
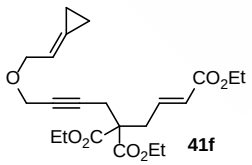
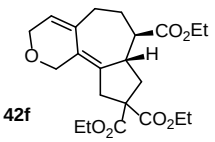
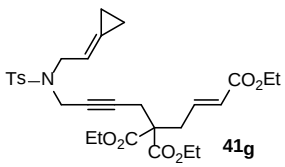
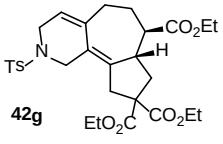
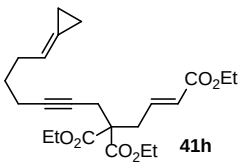
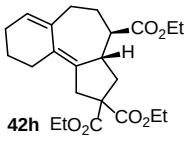
*Esquema 90. Síntesis del sustrato **41h***

Una vez preparados los precursores, se hicieron los correspondientes ensayos de cicloadición (Tabla 14).

*Tabla 14. Cicloadiciones (3+2+2) catalizadas por Ni de los sustratos **41b-h***



41 **42**

Entrada	*Sustrato **41***	*Cicloaducto **42***	*Rdto (%)*
1	 **41b**	 **42b**	85
2	 **41c**	 **42c**	54
3	 **41d**	 **42d**	74
4	 **41e**	 **42e**	63
5	 **41f**	 **42f**	54
6	 **41g**	 **42g**	67
7	 **41h**	 **42h**	82

Como se muestra en la tabla 14, la cicloadición tuvo lugar eficientemente con los compuestos **41b-h** proporcionando los cicloaductos (3+2+2) esperados con buenos a excelentes rendimientos.[95] Son especialmente destacables las cicloadiciones de **41e** y **41h** que presentan una cadena carbonada entre alquilidenciclopropano y alquino, ya que dieron lugar a los cicloaductos esperados con buenos rendimientos (entradas 4 y 7). Por tanto, esta metodología funciona independientemente de la cadena de unión que enlaza los componentes de la reacción.

Además, en todos los casos, las cicloadición fue siempre selectiva, conservándose la estereoquímica *trans* del alqueno y no observándose ningún cicloaducto tipo de cicloadición (3+2).

Por otra parte se consiguió cristalizar a partir de una disolución de Et_2O/hexano, el producto **42d.** Este hecho nos propició resolver su estructura mediante difracción de rayos X, confirmando la conservación de la estereoquímica del alqueno en el cicloaducto (3+2+2) (Figura 11).

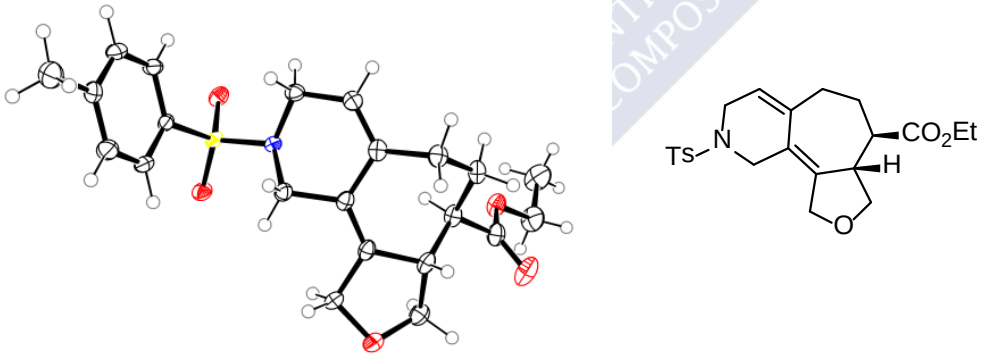
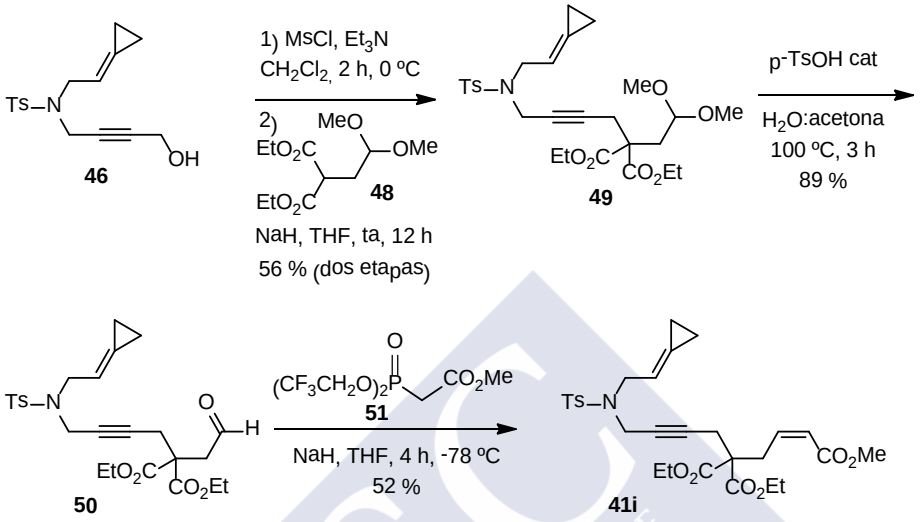


*Figura 11. Estructura de Rayos X de **42d**.*

Para evaluar la estereoespecificidad de la cicloadición se preparó el sustrato **41i**, similar a **41g** pero con configuración *cis* en el alqueno. Este precursor se preparó a

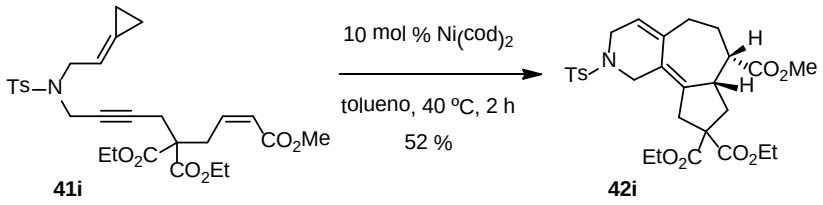
[95] En todos los ensayos solo se obtuvo el cicloaducto deseado. Los rendimientos moderados en algunos ejemplos son debidos a la baja estabilidad de los precursores, no observándose en ningún caso algún subproducto en el ^{1}H-RMN de los crudos de reacción.

partir del alcohol **46**, por alquilación con el acetal **48**[96], seguida de posterior desprotección con ácido *p*-toluensulfónico obteniéndose el aldehído **50.** Sobre este aldehído se realizó una reacción de Horner-Emmons empleando el 2-bis((2,2,2-trifluroetoxi)fosforilacetato de metilo (**51)** que condujo al precursor **41i** con un buen rendimiento y total selectividad (Esquema 91). [97]



*Esquema 91. Síntesis del precursor **41i***

La reacción de cicloadición del precursor **41i**, bajo catálisis de Ni, dio el cicloaducto esperado (3+2+2) con un rendimiento del 52 % (Esquema 92). La caracterización de este producto se realizó mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales.



*Esquema 92. Cicloadición de **41i***

[96] El acetal **48**. se sintetizó por alquilación del malonato de dietilo con el dimetilacetal del bromoacetaldehido commercial según: Vignola, N.; List, B,. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450

[97] a) Still, W. C.; Gennari, C., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. b) Reddipalli, G.; Venkataia, H. M.; Fadnauis, N. W., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320.

Al contrario de lo que se observa para los cicloaductos **42a-h**, en este caso, se observa señal nOe entre los hidrógenos de las posiciones 1 y 2 (Figura 12), lo que demuestra que la reacción de cicloadición (3+2+2) es estereoespecífica.

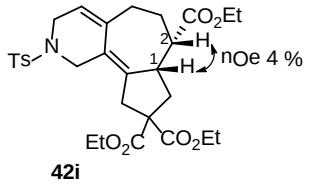
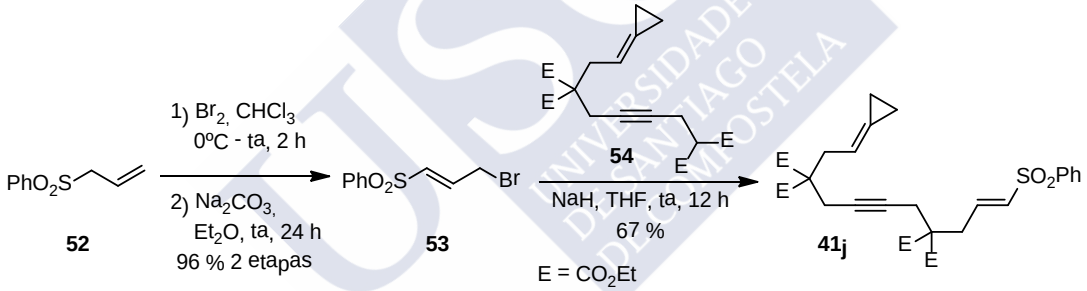


*Figura 12. Señal de nOe entre los hidrógenos de las posiciones 1 y 2 de **42i***

La siguiente etapa se centró en variar la funcionalidad en el alqueno. Para ello se sintetizaron los precursores **41j** y **41k** con un grupo sulfona y cetona en el alqueno, respectivamente. El sustrato **41j** se sintetizó mediante alquilación del compuesto **54**[98] con el bromuro alílico **53**, que a su vez se sintetizó siguiendo un procedimiento que implica la dibromación de la alil sulfona **52** seguido de una reacción de eliminación con Na_2CO_3 (Esquema 93).[99]



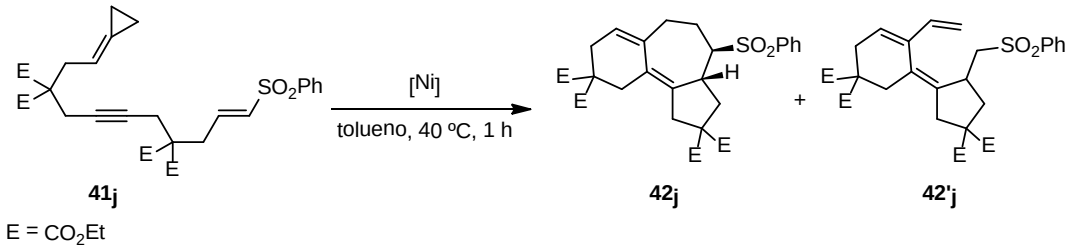
*Esquema 93. Sintesis de **41j***

La reacción de cicloadición con **41j** dio lugar a una mezcla del cicloaducto (3+2+2) **42j** y el compuesto bicíclico **42j'** con un buen rendimiento global (tabla 16). Se hicieron ensayos variando el sistema catalítico mediante la adición de un ligando externo como la trifenilfosfina, pero únicamente se logró que la reacción sea completamente selectiva en favor del producto biciclico **42j'**, quizás como cabía esperar en base a resultados previos (ver tabla 13, página 112).

[98] El compuesto **54** se sintetizó a partir del alcohol **45** por alquilación con el malonato de dietilo, de forma análoga a la sintesis del **47** (Esquema 90).

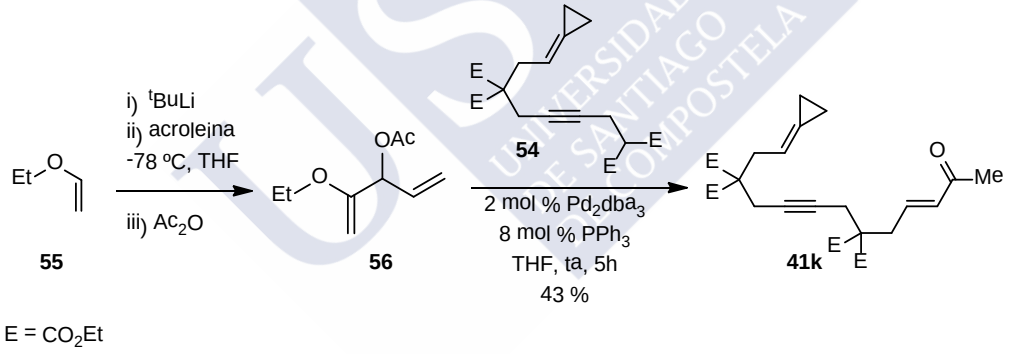
[99] Zindel, J.; de Meijere, A. *Synthesis*, **1994**, 190.

*Tabla 15. Reacciones de cicloadición con **41j***



Entrada	*[Ni]*	***42j : 42j'***	*Rdto (%)*
1	$Ni(cod)_2$	1.2 : 1	76
2	$Ni(cod)_2$ / PPh_3	0 : 1	69

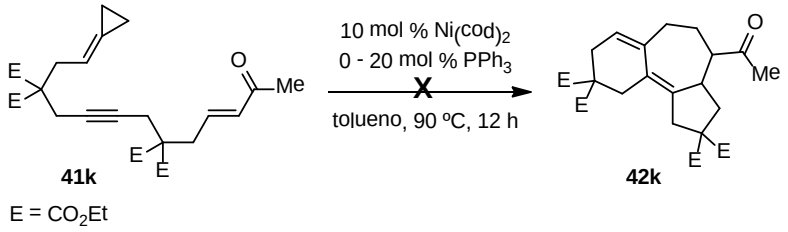
El sustrato **41k** se preparó mediante acomplamiento catalizado por paladio del compuesto **54** y el dialilacetato **56,** que a su vez se obtuvo por desprotonación con ^{t}BuLi del etilviniléter **55** y posterior adición del anión resultante sobre acroleína, seguida de una acetilación "in situ" con anhídrido acético (Esquema 94). [100]



*Esquema 94. Síntesis de **41k***

El tratamiento del sustrato **41k** con $Ni(cod)_2$ (10 mol %) condujo a la recuperación de la sustancia de partida tras calentar a 90 °C durante 12 h. Se obtuvieron los mismos resultados al emplear el sistema catalítico por $Ni(cod)_2$ / PPh_3 (Esquema 95).

[100] Trost, B. T.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, F. D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. *Chem Eur. J.* **2005**, *11*, 2577.



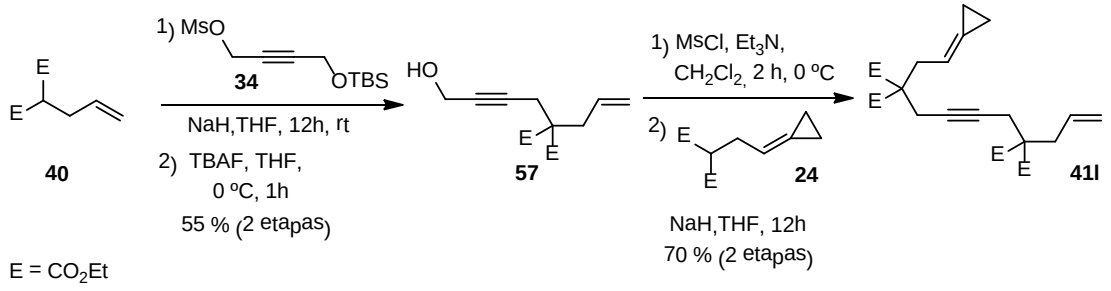
*Esquema 95. Ensayos de cicloadición con **41k***

Los resultados obtenidos con **41k** son sorprendentes puesto que las reacciones de cicloadición intermoleculares (3+2+2) funcionaban de forma eficiente con metil vinil cetona. Debido a la no disponibilidad de precursor **41k**, no ha sido posible realizar más ensayos hasta el momento con el fin de corroborar estos resultados, si bien se pretende revisarlos en un futuro.

Estudio de la viabilidad de la reacción de cicloadición empleando alquenos no activados, alenos o alquinos como segundo componente 2C.

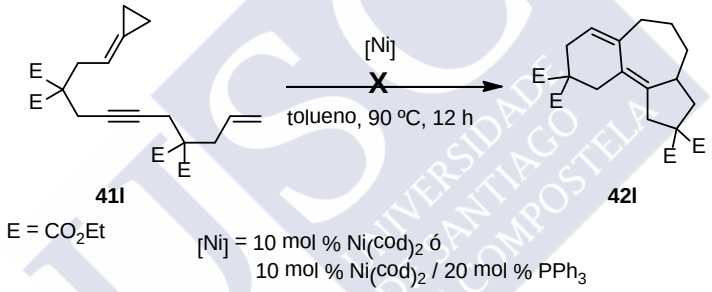
Para tener más datos acerca del alcance de estas cicloadiciones catalizadas por Ni también exploramos la reactividad con sustratos que incorporasen un alqueno sin activar, un aleno o un alquino como segundo componente 2C de la cicloadición. A pesar de que estos componentes no habían sido útiles en los procesos intermoleculares, pensamos que la intramolecularidad del proceso podría favorecer su participación.

El primer sustrato **41l**, que contiene un alqueno sin activar, se preparó de forma similar a **41a.** La primera reacción fue la alquilación del diéster comercial **40** con el mesilato **29** que transcurrió con buen rendimiento. A continuación, se eliminó el grupo TBS con TBAF para dar el alcohol **57** con un rendimiento del 85 %. Posteriormente, una reacción de mesilación y posterior alquilación con el alquilidenciclopropano **24** dio el producto esperado con un rendimiento global de las dos últimas etapas del 70 % (Esquema 96).



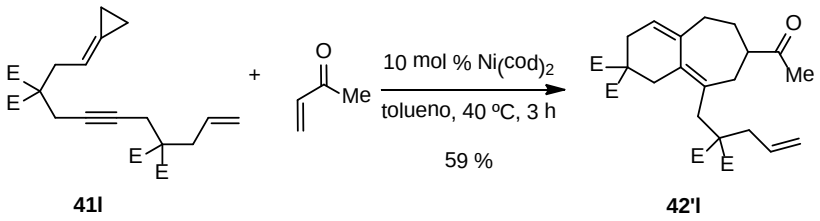
*Esquema 96. Síntesis del precursor **41l***

Una vez preparado el sustrato modelo se decidió ensayar su cicloadición utilizando las mismas condiciones que las utilizadas para las reacciones de cicloadición intermoleculares (10 mol% de $Ni(cod)_2$ en tolueno). Desafortunadamente, este sustrato no reacciona en estas condiciones tras largos tiempos de reacción a 90 °C. Cuando se varió el sistema catálitico, utilizando como ligando externo la PPh_3, también se recuperó la sustancia de partida inalterada (esquema 97).



*Esquema 97 Primeros ensayos de cicloadición del sustrato **41l***

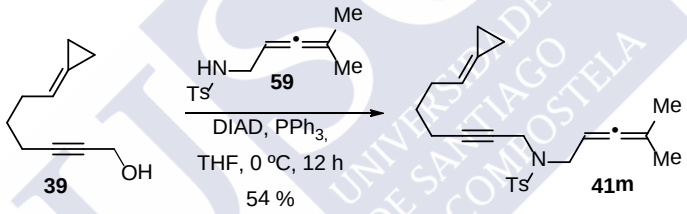
En este momento nos planteamos realizar un intento de cicloadición del sustrato **41l** en presencia de 10 equivalentes de metil vinil cetona. En este caso, se obtuvo con buen rendimiento (59 %), el cicloaducto (3+2+2) intermolecular (**42l'**) similar a los obtenidos en el capítulo anterior (Esquema 98). Por tanto, podemos concluir, que es necesario un grupo atractor de densidad electrónica en el alqueno para que la reacción de cicloadición intramolecular (3+2+2) tenga lugar.



*Esquema 98. Cicloadición de **41l** con metil vinil cetona*

Por otra parte, los alenos son compuestos que pueden emplearse como componente de dos átomos de carbono ya que ofrecen ventajas frente a los alquenos al ser más reactivos. Además, son interesantes las posibilidades de manipulación de los productos resultantes ya que retienen uno de los dobles enlaces provenientes del aleno.

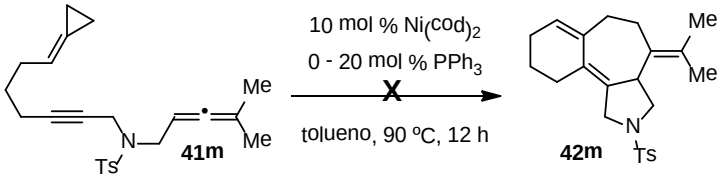
Se preparó el sustrato **41m,** con un rendimiento del 54 %, mediante reacción de Mitsunobu entre el alcohol **39** y el aleno **59**,[101] disponible en el laboratorio (Esquema 99).



*Esquema 99. Síntesis del precursor **41m***

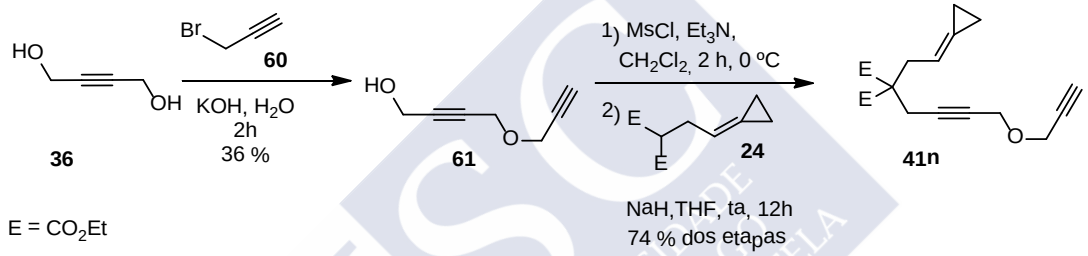
Una vez preparado este precursor se ensayó en las condiciones habituales de cicloadición, pero no se observó la formación de ningún cicloaducto recuperándose la sustancia de partida tras 12 h a elevadas temperaturas. Modificando el sistema catalítico, añadiendo PPh_3 como ligando externo, no se logró que la reacción de cicloadición tuviera lugar (Esquema 100).

[101] Para la síntesis del aleno **59** ver: Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7815.



*Esquema 100. Pruebas de cicloadición con **41m***

A continuación, pasamos a explorar la posibilidad de utilizar alquinos como tercer componente de la reacción. Para ello, se preparó el compuesto **41n** que incorpora un alquino terminal como componente de 2C. Se sintetizó por alquilación del alquilidenciclopropano **24** con el mesilato del alcohol **61**, que a su vez se preparó mediante una alquilación del 1,4-butinodiol (**36**) con 3-bromoprop-1-ino (**60**) en agua (Esquema 101). [102]

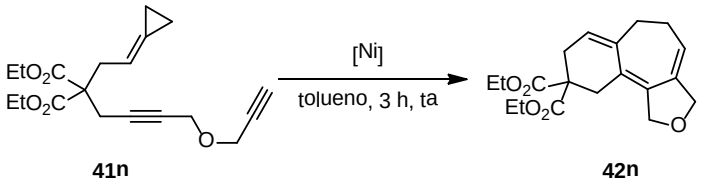


*Esquema 101. Ruta para la síntesis de **41n***

El sustrato **41n** sí que experimentó la reacción de cicloadición, aunque únicamente se obtuvo el cicloaducto (3+2+2) con un rendimiento del 15 % tras 3 h a temperatura ambiente, empleando un 10 mol % de $Ni(cod)_2$ como catalizador (tabla 16, entrada 1). Pensamos que este bajo rendimiento se debe a la formación de productos de polimerización de los alquinos y alquenos del sustrato de reacción (no caracterizado). No obstante, curiosamente este rendimiento de la cicloadición, se logró incrementar hasta el 74 % cuando se utilizó como sistema catalítico $Ni(cod)_2$ /trifenilfosfina (entrada 2). En presencia de otros ligandos más σ-donadores como el carbeno N-heterocíclico (IPr), la reacción se inhibió completamente, recuperándose la sustancia de partida tras largos tiempos de reacción a altas temperaturas (entrada 3).

[102] Bräse, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 4167.

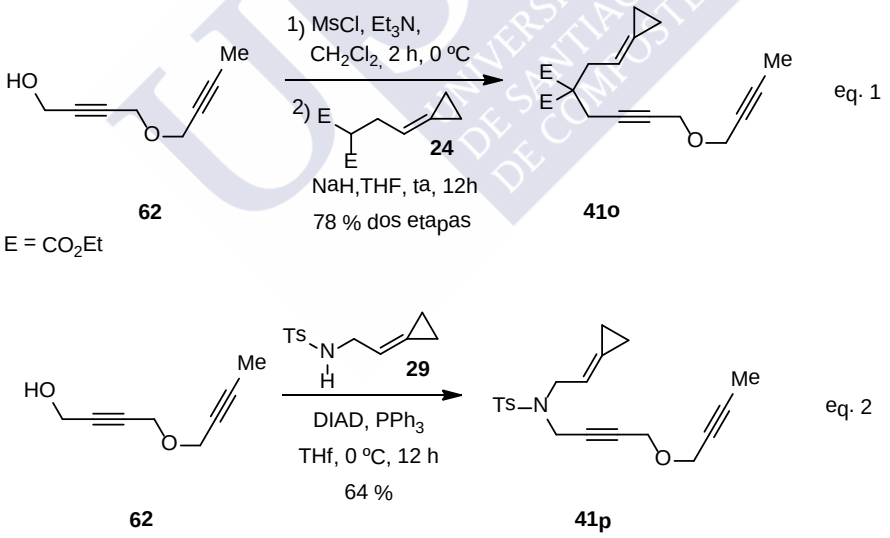
*Tabla 16. Cicloadición de **41n***



41n **42n**

Entrada	*[Ni]*	*Rendimiento (%)*
1	$Ni(cod)_2$	15
2	$Ni(cod)_2$ / PPh_3	74
3	$Ni(cod)_2$ /IPr	0

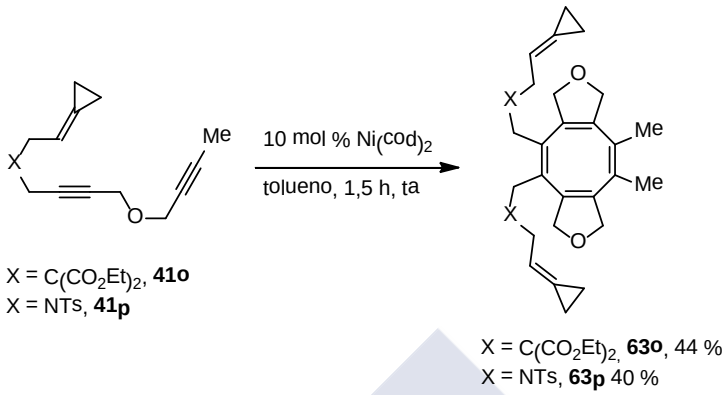
Los cicloaductos **41o** y **41p**, que tienen un alquino disustituido, se prepararon a partir del alcohol **62**[103] (Esquema 102) por alquilación con el alquilidenciclopropano **24** o mediante reacción de Mitsunobu con el compuesto **29,** obteniéndose los dos precursores con rendimientos del 74 % y 64 % respectivamente.



*Esquema 102. Síntesis de los precursores **41o** y **41p***

[103] El compuesto **62** se preparó de manera análoga a **61** (esquema 101, página 123) por monoalquilación del 1,4-butinodiol (**36**) con 1-bromobut-1-ino en agua con un rendimiento del 42 %; según ref 102: Bräse, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 4167.

Curiosamente, el tratamiento de los sustratos **41o** y **41p** con 10 mol % $Ni(cod)_2$, en lugar de proporcionar las cicloaductos (3+2+2) deseados dio lugar a un nuevo tipo de cicloaducto (2+2+2+2), los ciclooctatetraenosnos **63o** y **63p** con un rendimiento del 44 % y 40 %, respectivamente (Esquema 103).



*Esquema 103. Cicloadición (2+2+2+2) de **63o** y **63p***

La caracterización de estos productos se realizó mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales. Además, se consiguió cristalizar **63p** a partir de una disolución de Et_2O/hexano**.** Este hecho permitió resolver su estructura mediante difracción de rayos X. (Figura 13).

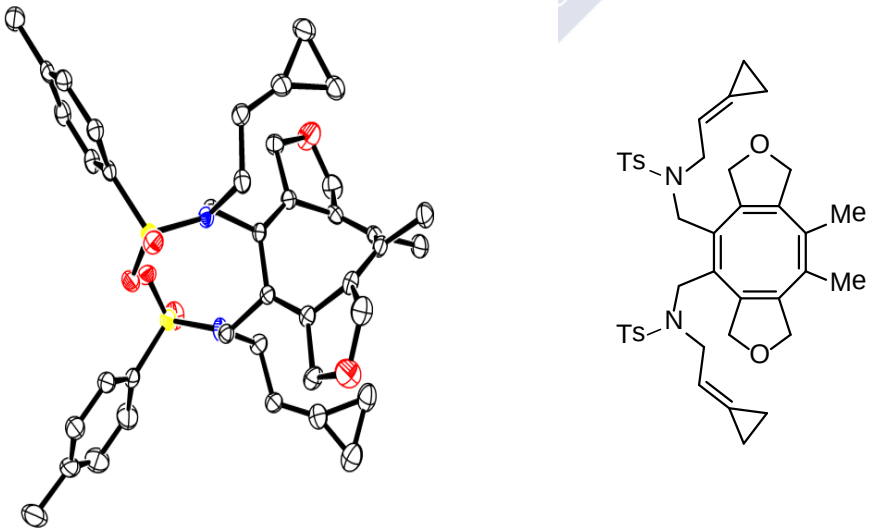
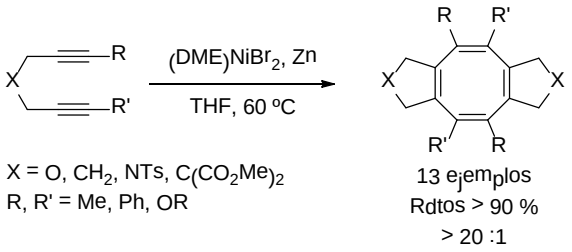


Figura 13. Estructura de Rayos X de 63p

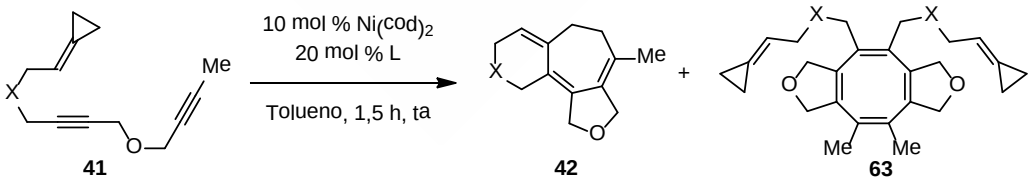
El grupo de Wender ha descrito reacciones similares de cicloadición (2+2+2+2) de bisdiinos empleando como catalizador $Ni(DME)Br_2/Zn$.[104] Es importante mencionar que el método desarrollado por Wender y colaboradores daba lugar a los productos (2+2+2+2) con la regioselectividad opuesta a la obtenida por nosotros en las cicloadiciones de **41o** y **41p** (Esquema 104).



Esquema 104. Cicloadición (2+2+2+2) publicadas por Wender

La reacción de **41o** y **41p** con Ni(cod) en presencia de PPh_3 dio lugar a los cicloaductos (3+2+2), pero en bajos rendimientos, y en el caso de **41o** también se obtiene el cicloaducto (2+2+2+2) en baja proporción (tabla 16, entradas 1 y 2). Para intentar mejorar la eficiencia de estas cicloadiciones, se ensayaron diferentes ligandos, comprobándose que el uso del carbeno N-heterocíclico IPr permite en este caso obtener buenos rendimientos de los cicloaductos (3+2+2) (entradas 3 y 4).

*Tabla 16. Ensayos de cicloadición con **41o** y **41p***



41 **42** **63**

Entrada	*X*	***L***	***42**; (3+2+2)*	***63**; (2+2+2+2)*
1	$C(CO_2Et)_2$	PPh_3	50	10
2	NTs	PPh_3	36	0
3	$C(CO_2Et)_2$	IPr	65	0
4	NTs	IPr	62	0

[104] a) Wender, P. A.; Christy, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13402. b) Wender, P. A.; Christy, J. P.;Lesser, A. B.; Gieseler, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7687.

Se consiguieron cristales de **42p** (de una disolución de éter/hexano) por lo que se pudo resolver su estructura por difracción de Rayos X (Figura 14).

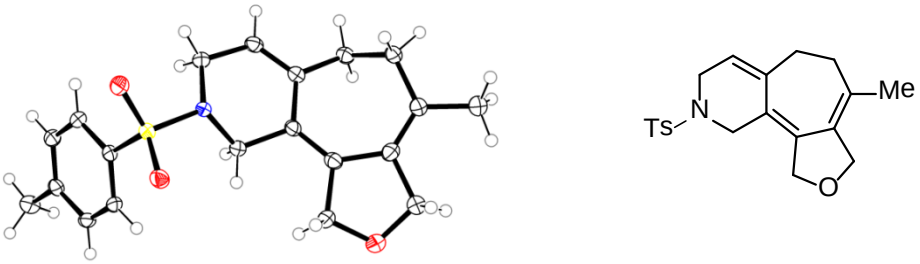


*Figura 14. Estructura de Rayos X de **42p***

-Estudios del mecanismo mediante cálculos DFT

Para obtener más información sobre el papel del ligando externo en esta cicloadición, el Dr. Israel Fernández realizó estudios DFT preliminares usando el sustrato **41q**, Ni(CH_2=CH_2) y PMe_3 , como modelos de sustrato y sistema catalítico (Esquema 105). Los datos teóricos, de acuerdo con lo encontrado para las cicloadiciones (3+2+2) intermoleculares, indican que la reacción se inicia con la inserción proximal del complejo de níquel en el anillo ciclopropánico para dar el intermedio **ia**. El intercambio del ligando etileno por el segundo alquino de la molécula o por la fosfina daría los intermedios **ib** y **ic**, respectivamente, más estables en ambos que **ia**. Significativamente, las siguientes etapas de carbometalación que originan los niquelaciclohexenos de tipo (**ii**) y los niquelaciclooctenos siguientes (**iii**), son considerablemente más favorables cuando la fosfina esta unida al níquel (**TS1**c y **TS2c**).

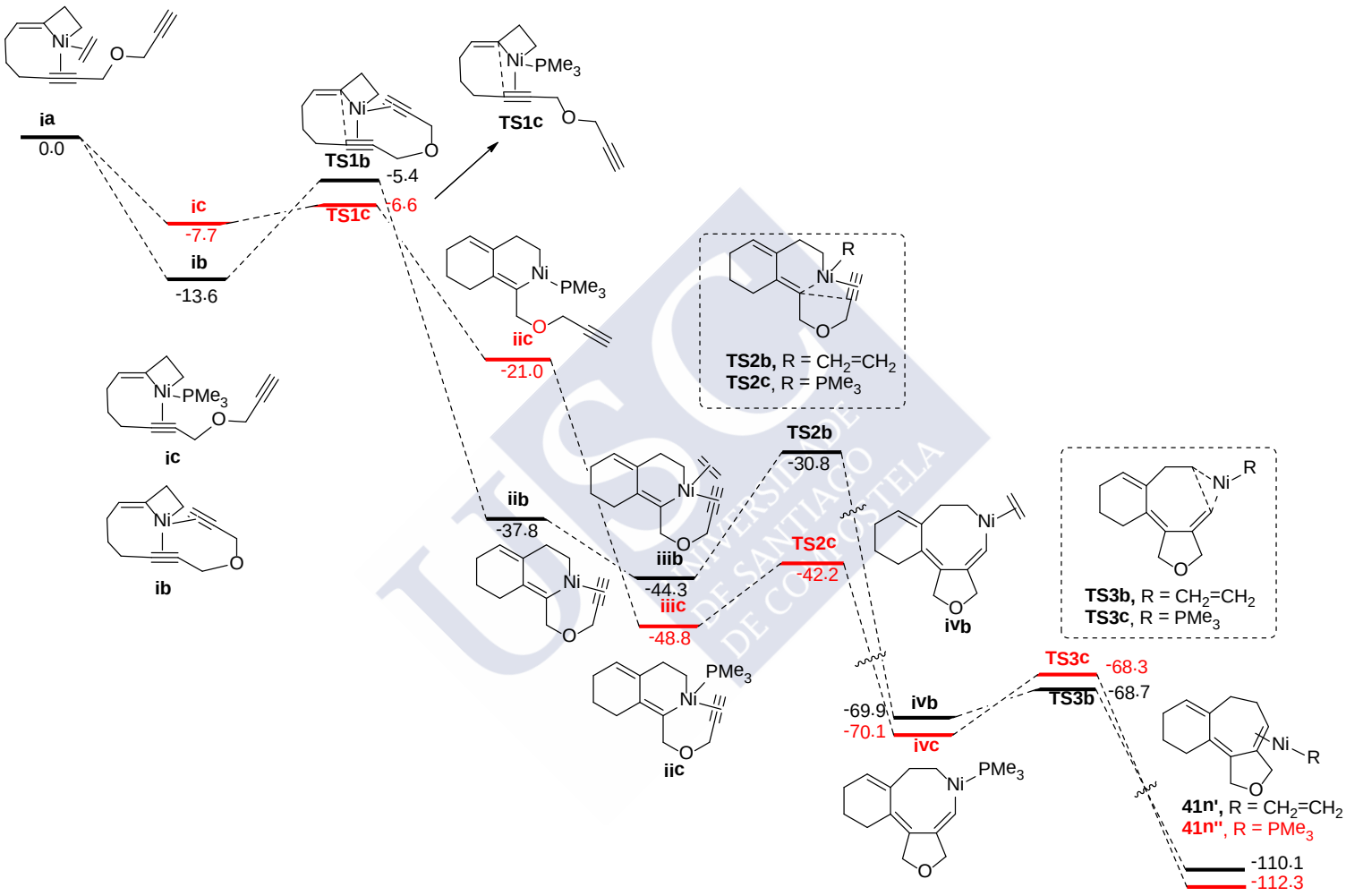
Para la primera carbometalación el camino más favorable es a través de **TS1c** frente a **TS1b** (ΔΔG = 7.1 kcal mol^{-1}). En la segunda carbometalación, el camino a través de **TS2c** también es más favorable que a través de **TS2b** (ΔΔG = 6.9 kcal mol^{-1}).

Estos datos permitieron concluir que la presencia de un ligando externo favorece la reacción de cicloadición (3+2+2) de los endiinos, pues se disminuyen las barreras energéticas en las etapas de carbometalación. Además es muy probable

que la presencia de la fosfina evite procesos secundarios derivados de la reacción del sistema diínico, de hecho desfavorece la formación de los productos ciclooctánicos de tipo (2+2+2+2). [105]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[105] Todos los cálculos se realizaron al nivel M06/def2-SVP usando el programa Gaussian 03 rev.D.01.

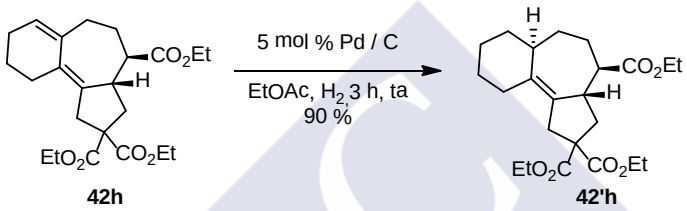


Esquema 105. Estudios DFT para la 38n

Ensayos preliminares de manipulación de los cicloaductos (3+2+2) **42**

Tras el estudio del alcance de esta reacción y comprobar su versatilidad nos propusimos estudiar posibles modificaciones selectivas de los cicloaductos debido a la presencia de los dos dobles enlaces en la molécula.

La primera modificación que se realizó fue con el cicloaducto **42h** una hidrogenación con Pd / C y se logró reducir selectivamente el doble enlace menos sustituido obteniéndose un único diasteroisómero con buen rendimiento (Esquema 106).



*Esquema 106. Reacción de hidrogenación de **42h***

La caracterización del cicloaducto **42'h** se realizó mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales, confirmándose por experimentos de nOe que los hidrógenos de las fusiones de los anillos están en configuración *anti* al no observarse señal, mientras que si se obtuvo entre los hidrógenos de las posiciones2 y 5.

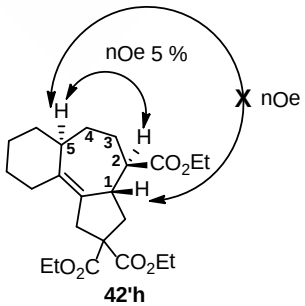
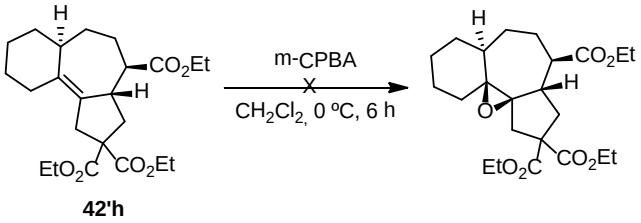


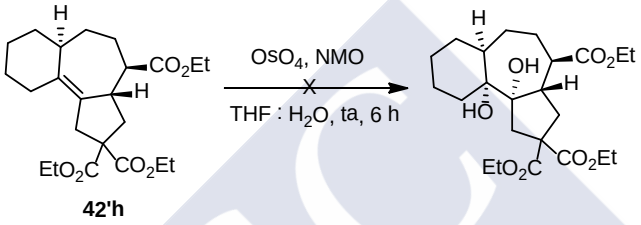
Figura 15. Estereoquímica de 42'h

A continuación, se intentó manipular este nuevo cicloaducto (**42'h**) con una epoxidacion con m-CPBA pero, hasta el momento, todos los intentos no han tenido éxito, al obtenerse una mezcla de productos difíciles de separar para poder caracterizar correctamente (Esquema 107).



*Esquema 107. Manipulación de **42'h***

Otra reacción que se intentó fue una dihidroxilación asimétrica de **42'h** pero al igual que con la epoxidacion no hemos logrado optimizar las condiciones de reacción para obtener estos cicloaductos modificados con buenos rendimientos (Esquema 108).

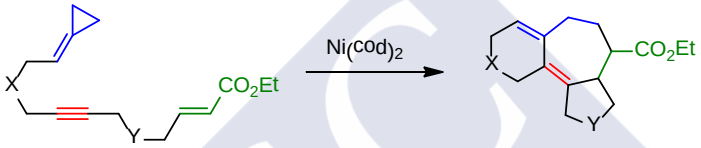


*Esquema 108. Dihidroxilación asimétrica de **42'h***

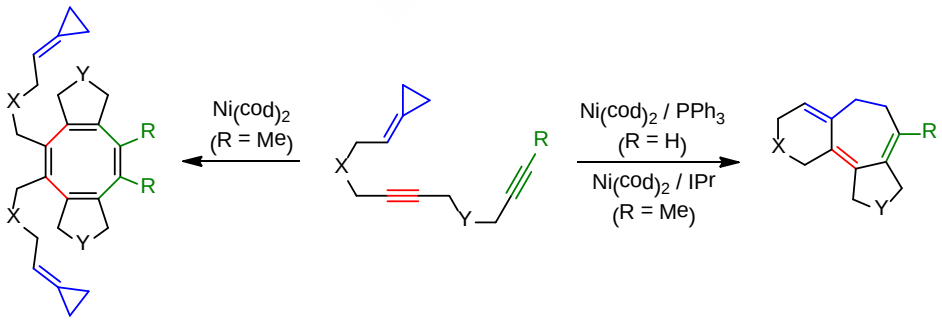
CONCLUSIONES

Hemos descubierto una reacción de cicloadición (3+2+2) intramolecular que permite construir de forma inmediata el sistema tricíclico 6,7,5 presente en numerosos productos naturales de estructura relativamente compleja.

La reacción implica un alquilidenciclopropano (3C), un alquino (2C) y un alqueno activado (2C), conectados a través de distintos tipos de cadenas, y puede llevarse a cabo de forma eficiente usando cantidades catalíticas de $Ni(cod)_2$. Si se emplea un alqueno sin activar o un aleno como tercer componente de la reacción, se recupera la sustancia de partida. Es pues necesaria la presencia de un grupo atrayente de densidad de carga en el alqueno para la que la cicloadición transcurra con éxito.



Si empleamos un alquino terminal como tercer componente, la reacción transcurre de forma deficiente, a menos que se añadan dos equivalentes de un ligando externo como la trifenilfosfina. Si el alquino es interno (disustituido), en presencia del sistema catalítico Ni / IPr se obtienen los cicloaductos (3+2+2) con buenos rendimientos mientras que con $Ni(cod)_2$, en ausencia de ligandos externos, se obtienen productos tricíclicos con anillos ciclooctatetraenicos derivados de procesos formales (2+2+2+2).



CAPÍTULO 3

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE SISTEMAS CICLOPROPÁNICOS Y CICLOBUTÁNICOS CON COMPLEJOS DE OSMIO Y RUTENIO

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

En este tercer capítulo de esta tesis se describen resultados de un estudio realizado en colaboración con el Prof. Miguel A. Esteruelas de la Universidad de Zaragoza, dentro del marco de un proyecto Consolider, sobre el estudio de la reactividad de varios sistemas ciclopropánicos y ciclobutánicos con diferentes complejos de Osmio y Rutenio.

Como ya se comentó en la introducción de esta tesis doctoral, los alquilidenciclopropanos son compuestos muy versátiles en síntesis orgánica debido a la presencia simultánea de un doble enlace C-C exocíclico y un carbociclo de tres miembros tensionado. [106] La química de metileno y alquilidenciclopropanos consiste fundamentalmente en procesos de adición y cicloadición, [52] no obstante, también experimentan otros procesos de isomerización importantes.

En el año 2006, los grupos de Fürstner[107] y Shi[108] publicaron sendos trabajos sobre la activación de alquilidenciclopropanos con cantidades catalíticas de complejos de metales de transición de platino y paladio para dar ciclobutenos, a través de una expansión del anillo ciclopropánico.

Fürstner demostró que esta metodología es aplicable a alquilidenciclopropanos con sustituyentes alifáticos y aromáticos en el doble enlace.

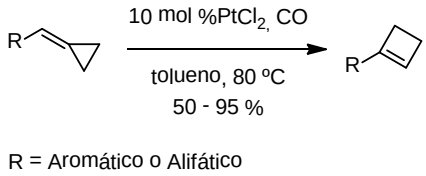
---

[106] a) Audran, G.; Pellissier, H., *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 575. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8341.

[52] Para revisiónes ver: a) Nakamura, E.; Yamamoto, Y. Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 111. b) Brandi, A.; Cachi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1213. c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 3117.

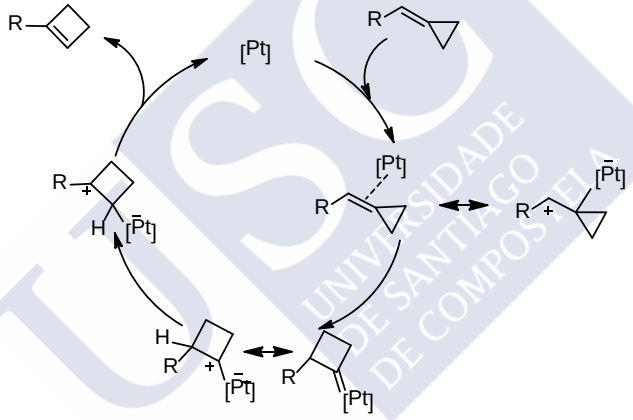
[107] Fürstner A.; Aïssa, C., *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 6306.

[108] a) Shi, M.; Liu, L. P.; Tang, J., *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7430. b) Tian, G. Q.; Yuan, Z. L.; Zhu, Z. B.; Shi, M., *Chem. Commun*. **2008**, 2668.



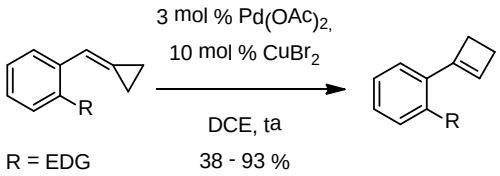
Esquema 109. Activación de metilenciclopropanos con complejos de Pt

El mecanismo que proponen para esta reacción implicaría la coordinación inicial del complejo de platino al doble enlace del sustrato. Una posible estructura resonante de este complejo es un catión estabilizado de ciclopropilmetilo que tiene tendencia a evolucionar al correspondiente ciclobutenil carbeno de platino que, tras una transposición 1,2- de hidrógeno, daría lugar al producto esperado (Esquema 110).



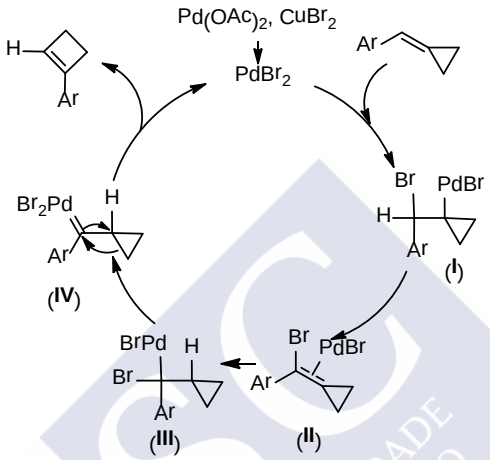
Esquema 110. Propuesta mecanística de Fürstner

Por otra parte, la metodología de Shi es similar pero empleando catalizadores de paladio. En este caso, está limitada a alquilidenciclopropanos con sustituyentes aromáticos y con grupos que donen carga al anillo, ya que, con grupos alquilo unidos al alquilidenciclopropano o sin sustituyentes en el grupo aromático la reacción no funciona (Esquema 111).



Esquema 111. Activación de alquilidenciclopropanos con complejos de Pd

El mecanismo que se propone este grupo se inicia con una bromopaladacion regioselectiva del alquilidenciclopropano para dar el intermedio (**I**). Este intermedio sufre un β-eliminación de hidrógeno para dar el intermedio (**II**) que, tras una hidropaladación genera intermedio (**III**) que se transforma en el paladio carbeno (**IV**). Este evolucionaría finalmente al producto de expansión y regenera el catalizador (Esquema 112).



Esquema 112. Mecanismo propuesto por Shi

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

OBJETIVO

El grupo del Prof. M. A. Esteruelas tiene una gran experiencia en el estudio de la reactividad de distintos complejos de Osmio y Rutenio. Muchos de ellos, son complejos catiónicos con ligandos lábiles que se pueden reemplazar por moléculas orgánicas sencillas (alquenos, alenos, alquinos, etc) iniciando nuevas reacciones entorno al metal (figura 16).

El grupo ha trabajado fundamentalmente con complejos de Os y de Ru provistos de ligandos tipo Tp (hidruro(1-pirozolil)borato) o Cp (ciclopentadienilo) como se muestran en la figura[109]

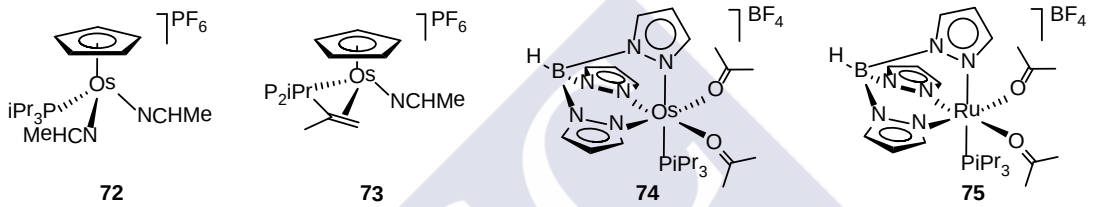
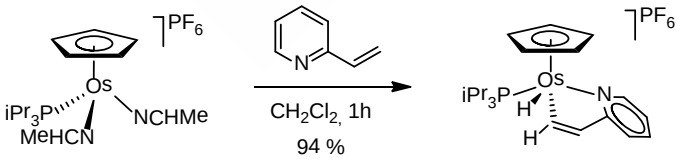


Figura 16. Complejos de OsCp y OsTp

En particular, el grupo del Prof. Esteruelas ha estudiado ampliamente el comportamiento de complejos de osmio frente a moléculas orgánicas insaturadas provistas de un heteroátomo como director, y susceptibles de sufrir procesos de activación de enlaces C-H, como por ejemplo cetonas α,β-insaturadas, [110]vinilpiridinas, [111] aldehídos, [112]etc (Esquema 113).



Esquema 113. Complejo hidruro-alquenilpiridina fruto de la activación C-H de la vinilpiridina

[109] Esteruelas, M. A.; López, A. M. En *Recent Advances in Hydride Chemistry*; Peruzzini, M.; Poli, R.; Eds.; Elservier: Amsterdam, **2001**; Capítulo 7.

[110] Esteruelas, M. A.; Hernandez, Y. A.; López, A.M.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 5989.

[111] Castro- Rodrigo, R.; Esteruelas, M. A.; Fuertes, S.; López, A. M.; Mozo, S.; Oñate, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 5941.

[112] Esteruelas, M. A.; Hernandez, Y. A.; López, A.M.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 799.

Por ello, y en base a nuestra experiencia con alquilidenciclopropanos pensamos que sería interesante estudiar de forma estequiométrica la reactividad de los distintos complejos de Rutenio y Osmio con diferentes alquilidenciclopropanos, debido a que la supuesta menor reactividad de este tipo de complejos podría permitir aislar algún intermedio interesante.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Iniciamos nuestra investigación preparando diferentes alquilidenciclopropanos con diferentes sustituyentes y un alquilidenciclobutano (Figura 17).

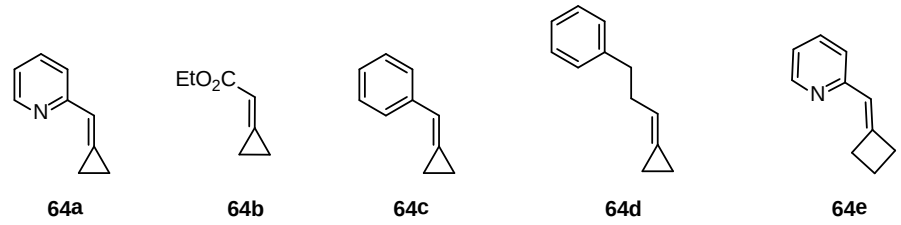
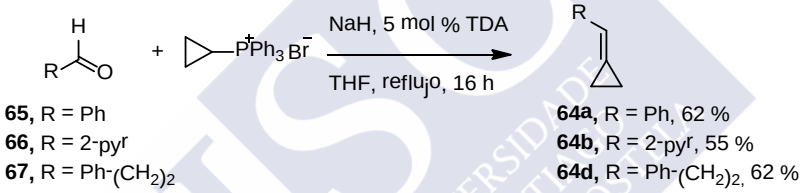


Figura 17. Alquilidenciclopropanos y alquilidenciclobutano

Los sustratos **64a,c,d** se prepararon mediante reacción de Wittig del aldehído correspondiente y bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio en THF para dar los alquilidenciclopropanos con buenos rendimientos (Esquema 114).

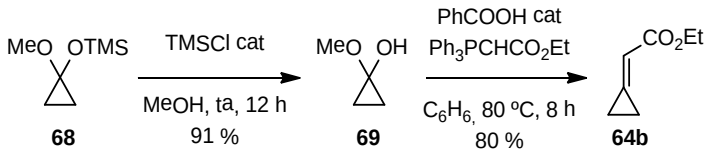


*Esquema 114. Síntesis de los ACPs **64a,b,d***

El compuesto **64b** se preparó a partir del compuesto comercial **68** en una ruta de dos etapas. La desprotección del diacetal con K_2CO_3 y MeOH a temperatura ambiente condujo al hemiacetal **69**. [113] Este compuesto se hizo reaccionar con el carbetoximetilentrifenilfosforano para dar el alquilidenciclopropano **64b** con un excelente rendimiento (Esquema 115). [114]

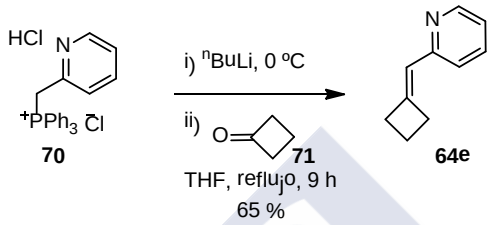
[113] Schaffer, C. L.; Harriman, S.; Koen, Y. K.; Hanzlik, R. P., *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 8264.

[114] A) Kortmann, I.; Westermann, B., *Synthesis*, **1995**, 931. B) Thiemann, T.; Ohira, D.; Li,Y.; Sawada, T.; Mataka, S.; Rauch, K.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 1968.



*Esquema 115. Ruta para la síntesis de **64b***

Por último, el sustrato **64e** se preparó mediante reacción de Wittig entre el cloruro de trifenil(2-piridilmetil)fosfonio comercial **70** y la ciclobutanona **71** para dar el alquilidenciclobutano con un rendimiento del 65 % (Esquema 116).



*Esquema 115. Ruta para la síntesis del alquilidenciclobutano **64e***

Los complejos de osmio y rutenio que se utilizaron en este estudio son los que se muestran en la siguiente figura y fueron preparados por las Dr Silvia Mozo y Ruth Castro-Rodrigo de la Universidad de Zaragoza, que fueron quienes estudiaron las reacciones estequiométricas con los diferentes alquilidenciclopropanos y alquilidenciclobutanos. Los resultados obtenidos se resumen brevemente a continuación.

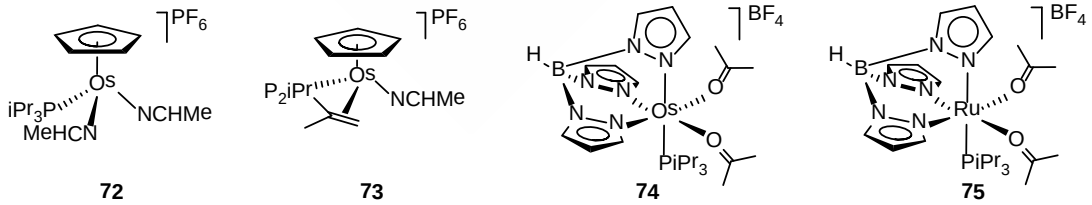
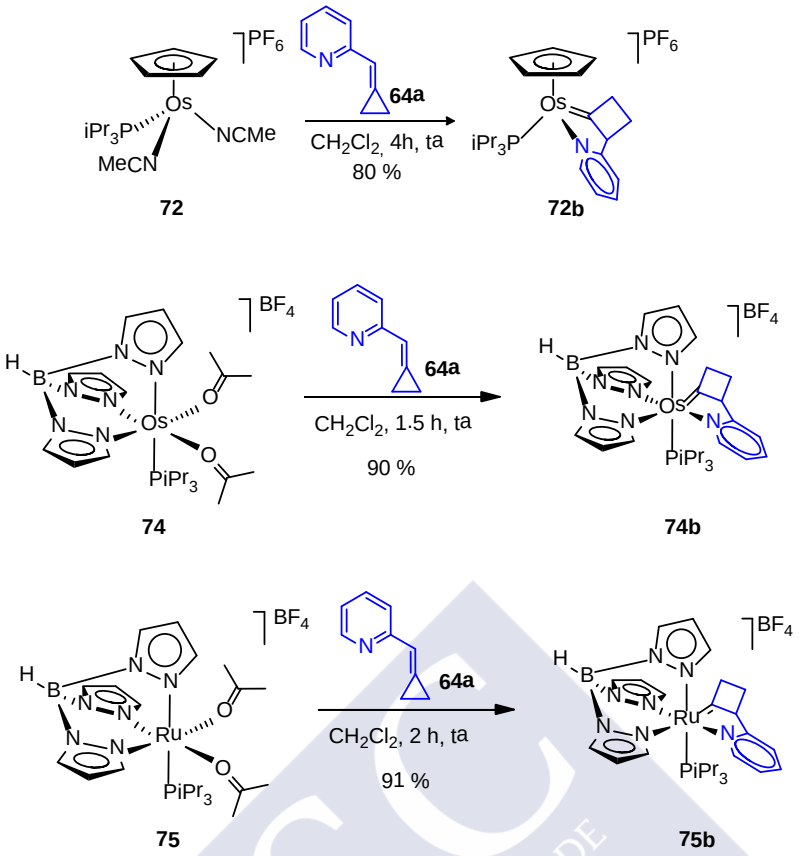


Figura 18. Complejos de Os y Ru

El tratamiento a temperatura ambiente del alquilidenciclopropano **64a** con los complejos **72**, **74** y **75** induce la expansión de anillo del sustrato orgánico para generar tres nuevos complejos de tipo carbeno **72b**, **74b** y **75b** con excelentes rendimientos y tiempos cortos de reacción (Esquema 116).[115]

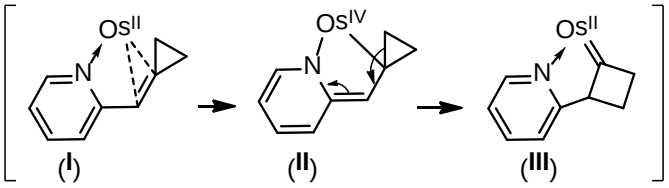
[115] Castro- Rodrigo, R.; Esteruelas, M. A.; Fuertes, S.; López, A. M.; López, F.; Mascareñas, J. L.; Mozo, S.; Oñate, E.; Saya, L.; Villarino, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15572.



*Esquema 116. Síntesis de los complejos **72b**, **74b** y **75b***

La estructura de estos nuevos complejos fue determinada por espectroscopía de RMN mono- y bidimensional. Asimismo, se han conseguido determinar su estructura mediante difracción de rayos X. [116]

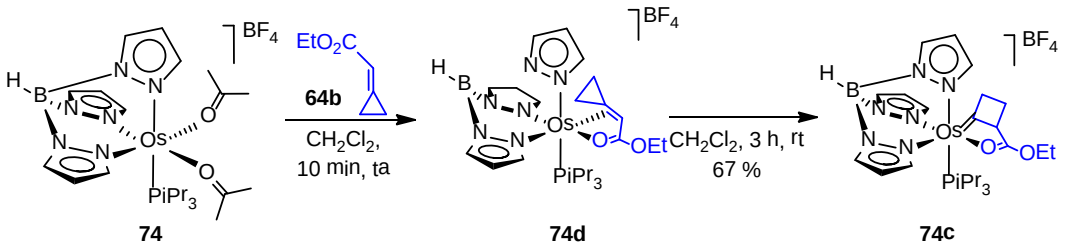
Cálculos DFT indicaron que la reacción se inicia con la formación de un intermedio η^2-metilenciclopropano que está estabilizado por la coordinación del átomo de nitrógeno. La oxidación del osmio conduce a la formación de un intermedio 1-osma-2-azaciclopent-3-eno. A continuación tiene lugar la expansión del anillo mediante transposición del CH_2 en *cis* a la piridina y la reducción del átomo de osmio. Hay que resaltar que se obtiene el mismo perfil de reacción para el [OsCp] (**72**) y [OsTp] (**74**).



[116] Experimentos realizados en la Universidad de Zaragoza.

Esquema 117. Propuesta mecanística

La reacción del complejo **64b** con un grupo ester unido al alquilidenciclopropano, con cantidades estequiométricas del complejo OsTp **74** en fluorobenceno dio el complejo de tipo carbeno **74c** a través del intermedio η²-alquilidenciclopropano **74d** que se logró cristalizar y analizar por difracción de Rayos X (Esquema 118).



*Esquema 118. Formación del complejo **74c** a través del intermedio **74d***

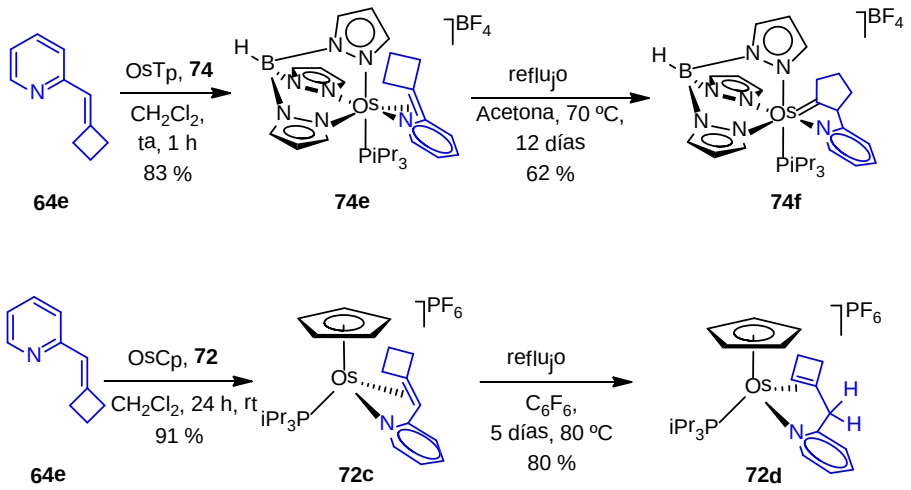
La presencia de un grupo director como el nitrógeno o el oxigeno es imprescindible para que tenga lugar la expansión del anillo para dar este nuevo tipo de complejos que implica una expansión del ciclopropano para generar un carbeno ciclobutánico.

El siguiente sustrato que se estudió fue el alquilidenciclobutano **64e**. Con este sustrato se observó un diferente comportamiento según el complejo de osmio utilizado.[117]

En el caso del OsTp **74** se observó un desplazamiento de las moléculas de acetona por el alquilidenciclobutano originando el complejo **74e** que se aisló con un buen rendimiento. Este complejo (**74e**) en acetona a 70 °C evolucionó para dar el complejo ciclopentilideno **74f** como resultado de la expansión del anillo. Esta reacción es significativamente más lenta que para el sustrato **64a.**

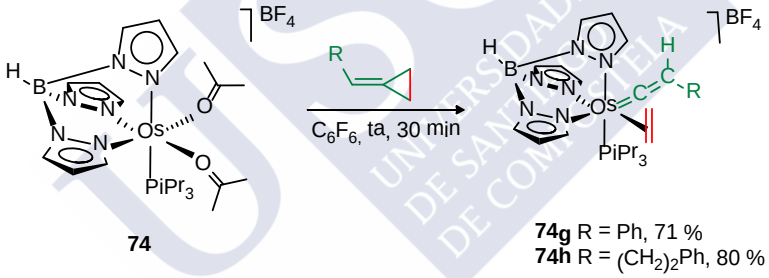
En el caso del OsCp **72** se obtuvo el complejo **72c** similar a **74e**, pero calentando este complejo en fluorobenceno evolucionó para dar una isomerización *exo-endo* para dar el complejo **72d** tras 5 días de reacción (Esquema 119).

[117] Castro- Rodrigo, R.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; López, F.; Mascareñas, J. L.; Mozo, S.; Oñate, E.; Saya, L., *Organometallics*, **2010**, *29*, 2372.



*Esquema 119. Reacciones con el alquilidenciclobutano **64e***

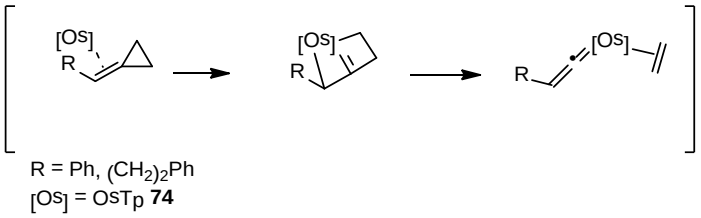
Con los sustratos **64c** y **64d** que no poseen un grupo director el alquilidenciclopropano puede romper para dar unidades de vinilideno y etileno bajo condiciones de reacción muy suaves obteniéndose interesantes complejos Osmio-vinilideno **74g** y **74h** (Esquema 119).[118]



Esquema 120. Síntesis de los complejos 74g y 74h

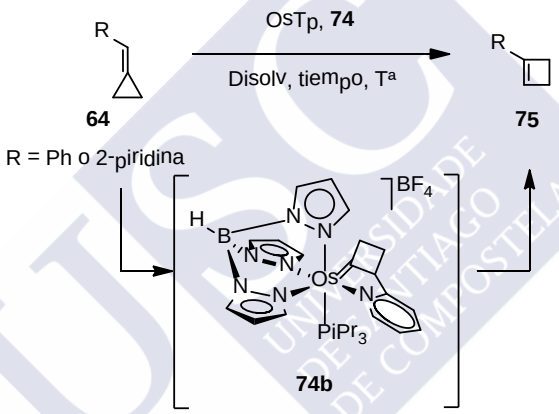
El mecanismo de este proceso se estudió mediante cálculos DFT y la reacción se inicia con la formación de un intermedio η^2-metilenciclopropano, a continuación, tiene lugar la inserción del átomo de osmio en el enlace proximal del ciclopropano para dar un intermedio osmaciclopropeno que sufre un proceso de retro (2+2) para dar el vinilideno y la molécula de etileno (Esquema 121).

[118] Castro- Rodrigo, R.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; López, F.; Mascareñas, J. L.; Oliván, M.; Oñate, E.; Saya, L.; Villarino, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 454.



Esquema 121. Propuesta mecanística

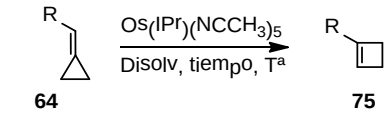
Una vez que el grupo del Prof. Esteruelas realizó este estudio estequiométrico de la reactividad de alquilidenciclopropanos y alquilidenciclobutanos intentamos en Santiago, desarrollar la reacción de expansión de anillo pero de forma catalítica. El objetivos era que, una vez formado el complejo carbénico (**74b** o similar) éste pudiese evolucionar para dar el ciclobutano **75**, resultante de la expansión del alquilidenciclopropano (Esquema 122).



*Esquema 122. Reacciones de **64** catalíticas.*

Para ello, se realizaron pruebas con 10 mol % y 20 mol % del catalizador en tolueno y en dioxano con temperaturas entre 90 °C a 130 °C. En ninguno de los ensayos se logró a aislar el producto de expansión del anillo. En todos los ejemplos se recuperó la sustancia de partida.

Se repitieron los mismos ensayos empleando como catalizador de osmio, $Os(IPr)(NCCH_3)_5$.



R = Ph o 2-piridina

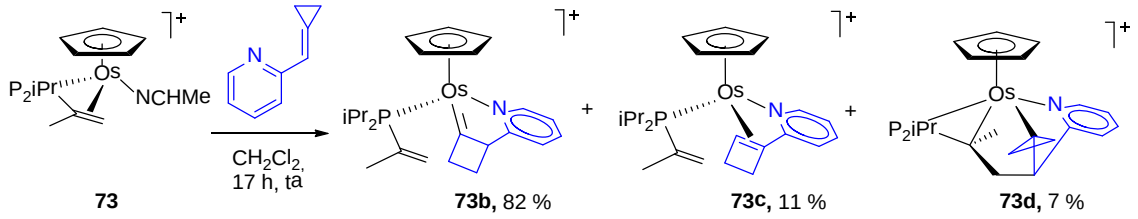
Esquema 123. Reacciones con Os(IPr)(NCCH₃)₅

Con este complejo se obtuvieron los mismos resultados que con el OsTp **74**, tras largos tiempos de reacción se recuperó la sustancia de partida sin que hubiese sido posible encontrar las condiciones experimentales adecuadas para aislar el ciclobuteno **75**.

Durante una estancia en Zaragoza, en colaboración con la Dra. Silvia Mozo, inicié el estudio de la reactividad del complejo **73** con el alquilidenciclopropano **64a** Como resultado, hemos descubierto que el ligando fosfina puede tener un papel importante para el desarrollo de este tipo de procesos. El tratamiento del OsCp **73** en presencia del alquilidenciclopropano **64a** en diclorometano a temperatura ambiente condujo, tras 17 h, a una mezcla de tres complejos **73b, 73c, 73d** en una proporción 82:11:7.

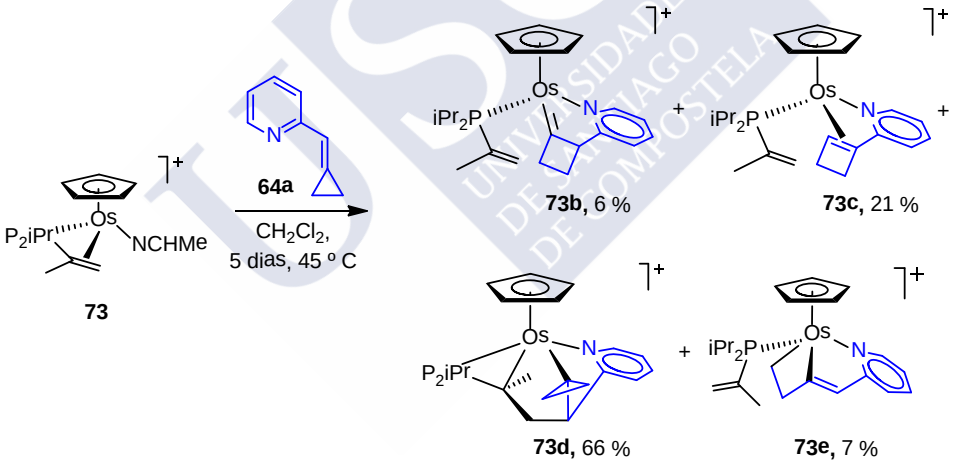
La formación del complejo **73b** es consecuencia de un proceso de expansión del anillo ciclopropánico similar a los ya descritos previamente. La formación del complejo **73c** podría tener lugar a partir de **73b** mediante una transposición 1,2- de hidrógeno. Por otra parte, el complejo **73d** parece ser resultado del acoplamiento entre el C(sp^2) terminal de la fosfina y el C (sp^2) adyacente a la piridina del sustrato.

Todos estos complejos se han caracterizado por RMN y en los casos de los complejos **73c** y **73d** se han cristalizado de una mezcla en diclorometano/pentano (Esquema 124).



Esquema 124. Reacción de 60a con el complejo OsCp 70

El calentamiento de esta mezcla de complejos en diclorometano a 45 °C durante 5 días condujo a una mezcla de complejos **73b, 73c, 73d, 73e** en relación 6:21:66:7. El nuevo complejo **73e** es el resultado de la adicion oxidante del enlace C-C proximal del alquilidenciclorpopano al centro metálico (Esquema 125). Este hecho es muy relevante ya que es la primera vez que se observa que un complejo de osmio puede insertarse en un alquilidenciclopropano y además en el enlace proximal, de manera análoga a los complejos de níquel estudiados en los capítulos 1 y 2.



*Esquema 125. Reacción de **64a** en presencia de OsCp **73** calentando a reflujo*

De estos ensayos se comprobó que el ligando fosfina ejerce una gran influencia en la reactividad de los complejos de OsCp (**73**). A diferencia de la trifenilfosfina, la isopropenildiisopropilfosfina promueve el proceso de expansión del anillo ciclopropánico para dar dos productos (**73b** y **73c**), la inserción del osmio en uno de los enlaces proximales del anillo ciclopropánico (**73e**) y también, el acoplamiento del sustituyente isopropenilo con el sustrato para generar un derivado fosfinometanuro (**73d**). La formación de este último complejo puede ser

relevante para futuros desarrollos y estudios mecanísticos de reacciones de alquilidenciclopropanos catalizadas por metales.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado la diferente reactividad de los complejos de osmio frente a diferentes alquilidenciclopropanos y alquilidenciclobutanos.

La reacción de los complejos de osmio con alquilidenciclopropanos con un átomo coordinante conduce a la expansión del anillo. Lo mismo se observa usando el alquilidenciclobutano **64e** cuando reacciona con [OsTp]. Con [OsCp] el alquilidenciclobutano evoluciona mediante una isomerización *endo-exo* para dar el complejo **72d.**

En ausencia de este agente coordinante lo que se obtienen son interesantes complejos osmio-vinilideno, fruto de la activación C-C del anillo ciclopropánico.

Recientemente, al cambiar la fosfina del complejo de OsCp se han obtenidos diferentes complejo de Os que varían en proporción según sea la temperatura y el disolvente de la reacción.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

METODOLOGÍA DE TRABAJO

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de Ar (Ar C-50, pureza minima 99.999 %), utilizando agitación magnética. Todos los disolventes utilizados se destilaron, inmediatamente antes de su uso, bajo atmosfera de argón sobre el agente de secado adecuado según las indicaciones de Brown[119] o Perrin[120]. El tolueno se destiló sobre Na, el THF sobre Na/benzofenona, CH_2Cl_2 y Et_3N sobre CaH_2. Los reactivos para síntesis se utilizaron sin previa purificación a menos que se indique lo contrario. El $Pd_2(dba)_3$ se obtuvo de Johnson Matthey. El $Ni(cod)_2$ se obtuvo de Strem y se manejó en una caja seca marca MBraun-UniLab

El material de vidrio utilizado en las reacciones se secó por calentamiento en estufa a 150 °C durante 4h, seguido de enfriamiento en atmósfera de argón.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Todas las temperaturas se refieren al baño externo.

Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa o cánula. Las jeringas utilizadas fueron de plástico (BBraun) y de teflón (Hamilton), con agujas Llorach-Luer.

El seguimiento de las reacciones se hizo mediante cromatografía en capa fina utilizándose cromatofolios de gel de sílice de Merck (tipo 60 F254) de un espesor de capa de 0.2 mm sobre soporte de aluminio. El análisis de la capa fina se llevó a cabo utilizando luz UV a 254 nm y mediante revelado con calor de los cromatofolios previamente tratados con una disolución reveladora de *p*-anisaldehido (2.5 %), AcOH (1 %) y H_2SO_4 (3.4 %) en EtOH del 95 %.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60 SDS, 230 – 400 mesh (Merck) y como eluyente una mezcla de hexano/Et_2O en proporción variable en función de la necesidad.

[119] Brown H. C., *Organic Synthesis Via Boranes*, John Wiley & Sons, **1975**.

[120] Perrin, D. D.; Armarego, W. I. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds. Pergamon Press, **1988**.

El secado de las disoluciones procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se realizó con Na_2SO_4 anhidro. La eliminación de los disolventes a presión reducida se llevó a cabo en un rotavapor Büchi R-210.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros BRUKER WM-250 (250.13 MHz para ^1H y 62.89 para ^{13}C), BRUKER AMX-300 (300.13 MHz para ^1H y 75.47 MHz para ^{13}C), VARIAN INNOVA-400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C) y BRUKER AMX-500 (500.13 MHz para ^1H y 125.76 MHz para ^{13}C). Para los espectros de RMN se empleó como disolvente $CDCl_3$ salvo que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de masas se registraron utilizando la técnica de ionización química, impacto electrónico o electrospray. GC-MS se llevó a cabo utilizando Agilent Technologies 6896N, Network GC System, equipado con la columna HP 190915-433 y el detector Agilent 5976 Network Mass Selective Detector en el modo de ionización química, para los casos de Impacto Electrónico se utilizó un equipo Micromass Autospec y para los casos ESI-TOF fueron registrados en un equipo Bruker Microtof.

Los cálculos teóricos se han realizado utilizando la serie de programas incluidos en Gaussian 03. [121] Las geometrías de todos los complejos han sido optimizadas utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT) mediante la aproximación del gradiente empleando el funcional híbrido B3LYP[122] o M06 empleando la base def2-SVP. [123]

---

[121] Gaussian 03, rev. D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Rob, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr. J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A., Gaussian 03 (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2004**).

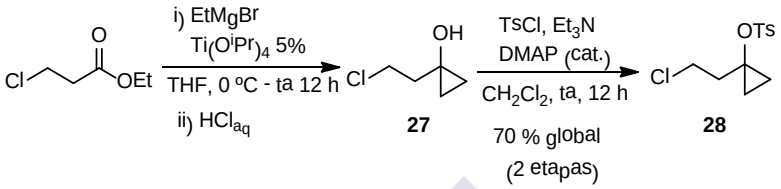
[122] a) Becke, A. D., *J. Chem. Phys*. **1993**, *98*, 5648; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785.

[123] Weigend, F., Alhrichs, R., Phys. *Chem. Chem. Phys*. **2005**, *7*, 3297.

Capítulo 1: Reacciones de cicloadición de alquiniliden- y alquenilidenciclopropanos catalizadas por níquel.

Preparación de los precursores

*Preparación del ciclopropiltosilato **23**[77]*



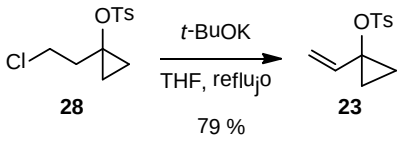
En un balón de tres bocas de 250 mL provisto de un embudo de adición se disolvió el 2-cloropropionato de etilo (15.0 g, 110 mmol) en THF (150 mL). Sobre la disolución resultante se añadió $Ti(OiPr)_4$ (6.5 mL, 21.9 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y sobre ésta se adicionó lentamente (1 h) EtMgBr (83.0 mL, 247 mmol). Tras finalizar la adición se dejó reaccionando 12 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una disolución de HCl_{aq} 10 % y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCl_{sat}$, se secaron, filtraron y concentraron.

El crudo de la reacción anterior (9.27 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (150 mL), sobre esta disolución se añadió TsCl (16.1 g, 85.1 mmol), DMAP (1.88 g, 15.4 mmol) y Et_3N (23.5 mL, 192 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución de HCl_{aq} 10 % y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCl_{sat}$, se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O : CH_2Cl_2, 1:1/hexano) obteniéndose 14.8 g de **27** (70 %, aceite amarillo).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.81 – 0.63 (m, 2H); **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl3) δ 145.3 (C), 135.19 (C), 130.1 (CH), 127.9 (CH), 64.3 (C), 40.3 (CH2), 38.8 (CH2), 21.2 (CH3), 11.0 (CH2); **EMBR**: 275 ([M$^+$

[77] a) Racouchot, S.; Silvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O.; Salaün J., *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 2160. b) Silvestre, I.; Olliver, J.; Salaün, J., *Tetrahedron. Lett*. **2001**, *42*, 1991.

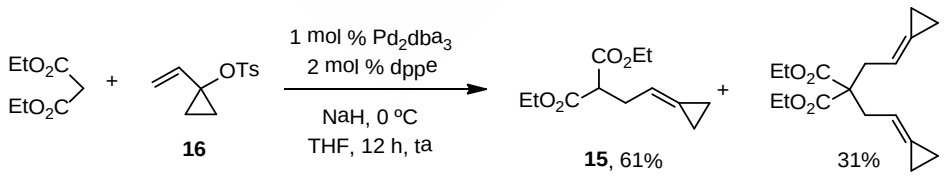
+1], 30 %), 239 (67 %). **EMAR** calculado para $C_{12}H_{16}ClO_3S$ 275.0509, encontrado 275.0512.



Sobre una disolución de ciclopropiltosilato **28** (14.8 g, 53.8 mmol) en THF (200 mL), se añadió ^{t}BuOK (6.05 g, 53.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h (seguimiento de la reacción por ^{1}H-RMN). Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O: CH_2Cl_2, 1:1/hexano) obteniéndose 10.1 g de **16** (79 %, sólido blanco).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.4, Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 1.35 – 1.29 (m, 2H), 0.94 – 0.84 (m, 2H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (C), 136.8 (CH), 135.3 (C), 129.9 (CH), 128.1 (CH), 113.6 (CH_2), 65.2 (C), 21.2 (CH_3), 13.5 (CH2); **EMBR**: 239 ([M^+ +1], 20 %). **EMAR** calculado para $C_{12}H_{15}O_3S$ 239.0742, encontrado 239.0738.

*Preparación del diéster **15**[66]*



Sobre una disolución del ciclopropil alil tosilato **16** (2.50 g, 10.49 mmol) en THF (30 mL), se añadió Pd_2dba_3 (96.1 mg, 0.11 mmol) y dppe (84.1 mg, 0.21 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min observándose un cambio en la coloración de rojo a verde oscuro.

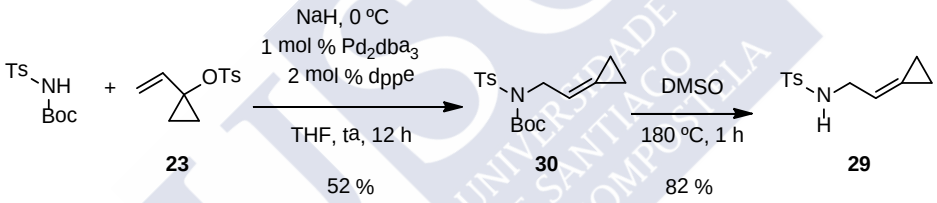
La mezcla anterior se añadió *vía cánula* sobre una disolución preparada previamente por la adición del malonato de dietilo (8.31 mL, 52.5 mmol) sobre una

[66] Descrito en: Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 384.

suspensión de NaH (2.10 g, 52.5 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purifico por cromatografía en columna de gel de sílice (2 - 8 % Et_2O/hexano) obteniéndose 1.44 g del producto monoalquilado **15** (61 %, aceite incoloro).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (c, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.72 – 2.70 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.00 – 0.97 (m, 4H); **^{13}C-RMN** (75 MHz, CDCl3) δ 169.1 (CO), 124.3 (C), 113.7 (CH), 61.2 (CH2), 51.7 (CH), 31.0 (CH2), 14.0 (CH3), 2.2 (CH2), 1.9 (CH2); **EMBR** (IE): 227 ([M+ +1], 14 %), 181 (61 %), 135 (100 %).

*Preparación del N-(2-ciclopropilidenoetil)4-metilbencenosulfonamida **29***



Sobre una suspensión de NaH (252 mg, 6.29 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se añadió lentamente N-(*tert*-butoxicarbonil)-*p*-toluensulfonamida (1.71 g, 6.29 mmol). Tras 30 min a esa temperatura, se adicionó *via cánula* una disolución del ciclopropiltosilato **23** (1.0 g, 4.20 mmol), Pd_2dba_3 (38.4 mg, 0.042 mmol) y dppe (33.4 mg, 0.084 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró el THF y se vertió sobre NaCl(sat). Se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose el compuesto **30** (735 mg, 52 %, aceite amarillo).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.90 – 5.81 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 5.8, 1.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.01 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 150.7 (C), 143.8 (C), 137.3 (C), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (C), 113.3 (CH), 83.8 (C), 47.6 (CH_2), 27.7 (CH_3), 21.4 (CH_3), 2.0 (CH_2), 1.8

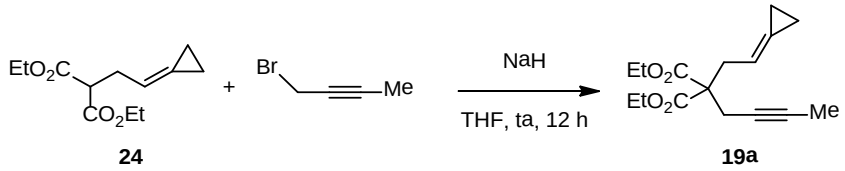
(CH_2); **EMAR** (ESI-TOF) calculado para $C_{17}H_{23}NNaO_4S$ 360.1240 encontrado 360.1247.

Una disolución de **30** (736 mg, 2.18 mmol) en DMSO (12 ml), se calentó en un tubo sellado a 180 °C durante 1 h. Se enfrió y la mezcla se vertió en una mezcla agua: Et_2O (1: 0.5). Las fases orgánicas se lavaron con agua y se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de silíce (40 % Et_2O/hexano), obteniéndose 424 mg del producto **29** (82 %, sólido amarillo).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.71 – 5.62 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.99 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3 (C), 137.1 (C), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 112.9 (CH), 44.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 2.0 (CH_2), 1.8 (CH_2); **EMBR** (IE): 237 ([M^+ +1], 10), 221 (16), 183 (17), 154 (52), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{12}H_{15}NO_2S$ 237.0824, encontrada 237.0826.

Preparación de los precursores **19a-i**

*Malonato de dietil 2-(but-2-inil)-2-(2-ciclopropilidenetilo) (**19a**)* [66]

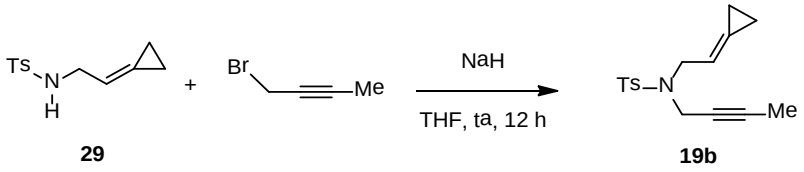


24 **19a**

Sobre una suspensión de NaH (44.2 mg, 1.11 mmol) en THF (10 mL), se añadió el malonato **15** (250 mg, 1.11 mmol) a 0 °C y tras 20 min de agitación a temperatura ambiente se añadió el 1-bromo-2-butino (191 mg, 1.44 mmol). La reacción se dejó 12 h a temperatura ambiente. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % Et_2O/hexano), obteniéndose 209 mg del producto de alquilación **19a** (68 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.76-5.69 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 4H), 2.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.65-1.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.91 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) 170.2 (C), 126.7 (C), 111.5 (CH), 78.3 (C), 73.6 (C), 61.2 (CH_2), 57.1 (C), 34.4 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.9 (CH_3), 3.3 (CH_3), 2.8 (CH_2), 1.7 (CH_2); **EMBR** (IE): 263 (M -15, 36), 191 (94), 73 (100).

*N-(But-2-in-1-il)-N-(2-ciclopropilidenoetil)-4-metilbencenosulfonamida (**19b**).*



29 **19b**

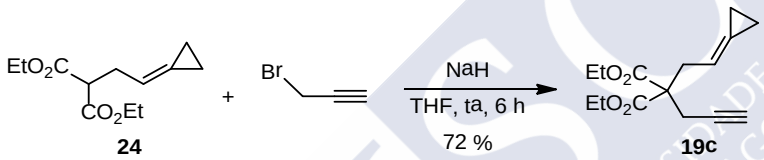
Sobre una suspensión de NaH (185 mg, 4.64 mmol) en THF (20 mL), se añadió el alquilidenciclopropano **29** (1.0 g, 4.21 mmol) a 0 °C y tras 10 min de agitación a temperatura ambiente se añadió el 1-bromo-1-butino (0.48 ml, 5.48 mmol). La

[66] Descrito en: Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 384.

reacción se dejó 12 h a temperatura ambiente. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% Et_2O/hexano), obteniéndose 790 mg del producto de alquilación **19b** (65 %, sólido blanco).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.76 – 5.63 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (C), 136.3 (C), 129.2 (CH), 128.3 (C), 127.9 (CH), 112.2 (CH), 81.1 (C), 71.9 (C), 47.7 (CH_2), 36.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 3.2 (CH_3), 2.6 (CH_2), 1.8 (CH_2); **EMBR** (IE): 290 ([M^+ +1], 4), 155 (65), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{19}NO_2S$ 289.1137, encontrado 289.1140.

*Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(prop-2-inil) (**19c**)*[66]

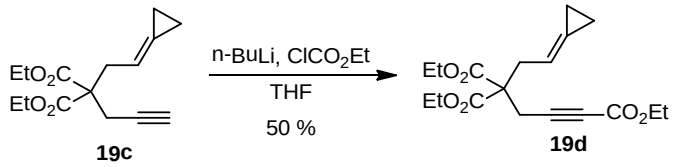


Sobre una suspensión de NaH (177.0 mg, 4.42 mmol) en THF (22 mL), se añadió el malonato **15** (1.0 g, 4.42 mmol) a 0 °C. Tras 20 min de agitación a temperatura ambiente se añadió el 3-bromo-1-propino (0.64 ml, 5.75 mmol). La reacción se dejó 6 h con agitación a temperatura ambiente. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % Et_2O/hexano), obteniéndose 840 mg del producto de alquilación **19c** (72 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.59-5.52 (m, 1H), 4.22-4.13 (c, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.26-1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.03 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8 (C), 127.2 (C), 111.2 (CH), 79.0 (CH), 71.0 (C), 61.4 (CH_2), 56.8 (C), 34.4 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3), 2.8 (CH_2), 1.8 (CH_2); **EMBR** (IE): 265 ([M^+ +1], 39), 191 (85), 117 (100); **EMAR** calculado para $C_{15}H_{21}O_4$ 265.1440, encontrado 265.1432.

[66] Descrito en: Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

*Ácido dietiléster - 5-(2-ciclopropilidenoetil)-5-etoxicarbonil-hex-2-inodioico (**19d**)* [66]

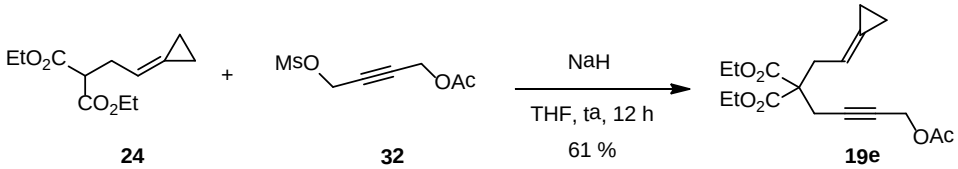


19c **19d**

Sobre una disolución del enino **19c** (1.0 g, 3.78 mmol) en THF (19 ml) a -78 °C se añadió una disolución de ^{n}BuLi (1.66 mL, 2.5M). La mezcla se dejó agitando durante 30 min a -78 °C, a continuación se añadió cloroformiato de etilo (0.50 mL, 5.30 mmol). Se dejó transcurrir la reacción durante 12 h. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-10 % Et_2O/hexano), obteniéndose 636 mg del producto **19d** (50 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.59 - 5.54 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 2.96 - 2.93 (m, 4H), 1.29-1.17 (m, 9H), 1.13 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (C), 153.2 (CO), 127.9 (C), 110.9 (CH), 83.7 (C), 75.3 (C), 61.8 (CH_2), 61.7 (CH_2), 56.6 (C), 34.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 3.0 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR** (IE)**:** 263 (M-CO_2Et, 7).

*Malonato de dietil 2-(4-acetoxibut-2-in-1-il)-2-(2-ciclopropilidenetilo) (**19e**).*



24 **32** **19e**

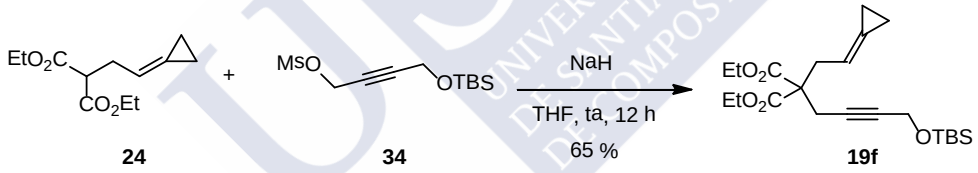
Sobre una suspensión de NaH (195 mg, 4.86 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió, lentamente, el diéster **24** (1.0 g, 4.42 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se

[66] Descrito en: Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

añadió el acetato de 4-((metilsulfonil)oxi)but-2-in-1-ilo (**32**)[124] (1.68 g, 7.52 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano), obteniéndose 900 mg del producto **19e** (61 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.61 – 5.49 (m, 1H), 4,61 - 4.59 (m, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 4H), 2.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.80 - 2.78 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.10 – 0.97 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (C), 169,9 (C), 127.2 (C), 111.3 (CH), 82.2 (C), 76,8 (C), 61.5 (CH_2), 56.9 (C), 52.4 (CH_2), 34.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 20.7 (CH_3), 14.0 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.8 (CH_2); **EMBR** (IE): 337 ([M^+ +1], 55), 277 (89), 203 (100); **EMAR** calculado para $C_{18}H_{24}O_6$ 336.1573, encontrado 336.1572.

*Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenoetil)-2-(4-tertbutildimetilsiloloxibut-2-inilo) (**19f**)*



Sobre una suspensión de NaH (177 mg, 4.42 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió, lentamente, el diéster **24** (1.0 g, 4.42 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió el 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-2-inilo metanosulfonato (**34**)[125] (1.60 g, 5.75 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de

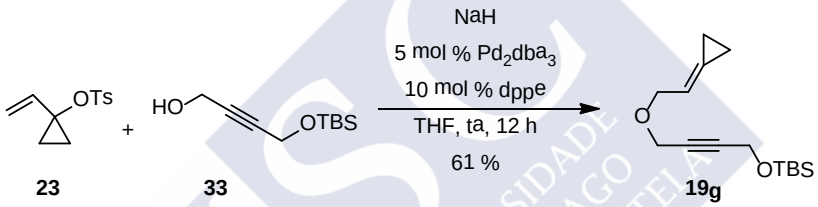
[124] El mesilato **32** se preparó a partir del correspondiente alcohol **31** por reacción con Et_3N y cloruro de metanosulfonilo en diclorometano durante 2 h a 0 °C, según se describe en la ref 15: P. A., Wender, F. Glorius, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

[125] El mesilato 34 se preparó a partir del correspondiente alcohol 32 según se describe en la ref 15: P. A., Wender, F. Glorius, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 5348.

gel de sílice (10 % Et_2O/hexano), obteniéndose 1.17 g del producto **19f** (65 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 - 5.51 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.16 (c, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.05-0.98 (s, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (C), 127.0 (C), 111.6 (CH), 81.7 (C), 79.7 (C), 61.4 (CH_2), 57.0 (C), 51.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 25.7 (CH_3), 22.8 (CH_2), 18.2 (C), 14.0 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.9 (CH_2), -5.3 (CH_3). **EMBR** (IE): 409 ([M^+ +1], 9), 351 (34), 277 (100); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{37}O_5Si$ 409.2410, encontrado 409.2413.

*tert-butil((4-(2-ciclopropilidenoetoxi)but-2-in-1-il)oxi)dimetilsilano (**19g**)*[64a]



Sobre una suspensión de NaH (200 mg, 5.04 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió lentamente 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (**33**)[88] (840 mg, 4.20 mmol). Tras 30 min a esa temperatura, se adicionó *via cánula* una disolución del tosilato **23** (1.0 g, 4.20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (192.0 mg, 0.210 mmol), dppe (167 mg, 0.42 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró el THF y se añadió sobre NaCl (sat) y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose el compuesto **19g** (682 mg, 61 %, aceite incoloro).

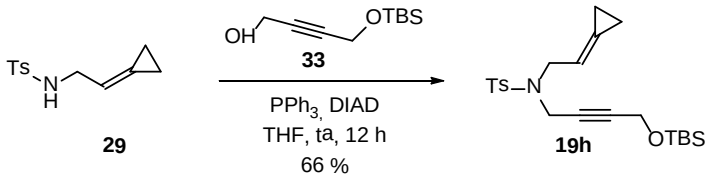
^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 – 5.74 (m, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 4H), 0.99 (s, 4H), 0.79 (s, *J* = 3.4 Hz, 9H), 0.01 (s, *J* = 14.9 Hz, 6H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 127.5 (C), 114.2 (CH), 89.1 (C), 82.7 (C), 68.4 (CH_2), 57.4 (CH_2), 51.1

[64a] Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.

[88] Para la síntesis de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (**33**) ver: Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238.

(CH_2), 25.6 (CH_3), 18.4 (C), 3.9 (CH_2), 2.4 (CH_2), -3.21 (CH_3); **EMBR**: 267 ([M^+], 15), 209 (45), 183 (100).

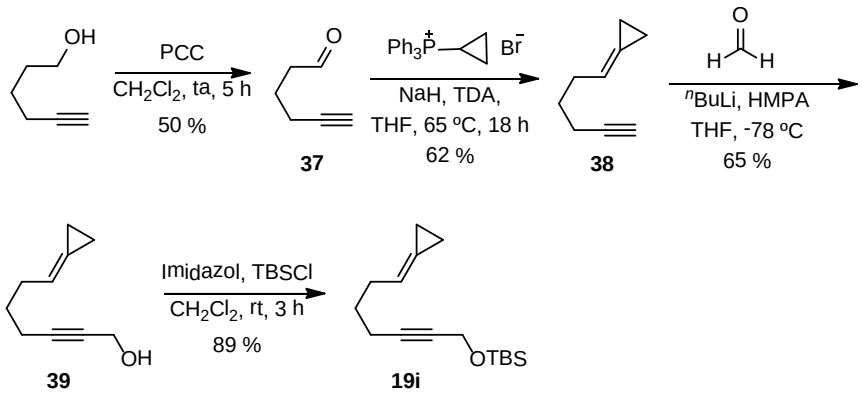
*N-(4-(tert-Butildimetilsililoxi)but-2-inil)-N-(2-ciclopropilidenoetil)-4-metilbencenosulfonamida (**19h**).*



Sobre una disolución del alquilidenciclopropano **29** (280 mg, 1.18 mmol) en THF (11 mL) se añadió PPh_3 (418 mg, 1.59 mmol) y 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol **33** (272 mg, 1.35 mmol). La mezcla se enfria a 0 °C y se adiciona gota a gota diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (313 µL, 1.59 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró el THF y se añadió sobre NaCl (sat) y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% Et_2O/hexano) obteniéndose 327 mg del compuesto **19h** (66 %, sólido blanco)

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.08 (s, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (C), 136.2 (C), 129.3 (CH), 128.5 (C), 127.7 (CH), 112.0 (CH), 83.6 (C), 77.4 (C), 51.3 (CH_2), 47.8 (CH_2), 36.0 (CH_2), 25.7 (CH_3), 21.4 (CH_3), 18.1 (C), 2.5 (CH_2), 1.9 (CH_2), -5.4 (CH_3); **EMBR**: 420 ([M^+ +1], 9), 364 (26), 362 (100); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{33}NO_3SiS$ 419.1950, encontrado 419.1948.

*Tert-butil((7-ciclopropilidenohept-2-in-1-il)oxi)dimetilsilano (**19i**)*



Sobre una disolución de 5-hexin-1-ol (5.0 g, 50.9 mmol) en CH_2Cl_2 (102 ml) se añadió PCC (11.5 g, 53.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h. Se filtró a vacio sobre celita y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 % Et_2O/hexano) obteniéndose 2.4 g del aldehido **37** (50 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.84 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.5 (CH), 83.0 (C), 69.2 (CH), 42.3 (CH_2), 20.7 (CH_2), 17.6 (CH_2); EMAR calculado para C_6H_9O 97.0648, encontrado 97.0652.

Sobre una disolución del bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio (10.4 g, 27.0 mmol) y NaH (1.25 g, 31.2 mmol) en THF (105 ml), se añadió el aldehido **37** (2.00 g, 20.8 mmol) y TDA (3.43 ml, 10.4 mmol) y se calentó a 65 °C durante 6 h. A continuación, se añadió pentano (40 ml). Se filtró a vacio y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % hexano) para dar 1.55 g del compuesto **38** (62 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 – 5.68 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.19 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.69 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 122.1 (C), 117.0 (CH), 84.5 (C), 68.1 (CH), 30.8 (CH_2), 28.1 (CH_2), 17.9 (CH_2), 2.1 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR**: 119 ([M^+ +1], 10), 105 (56), 91 (100), 79 (95).

Sobre una disolución del compuesto **38** (1.00 g, 8.32 mmol) en THF (16 ml) a -78 °C se añadió una disolución de nBuLi (4.49 mL, 2.5M). Se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Sobre la disolución a 0 °C se añade HMPA (1.61 ml, 9.15

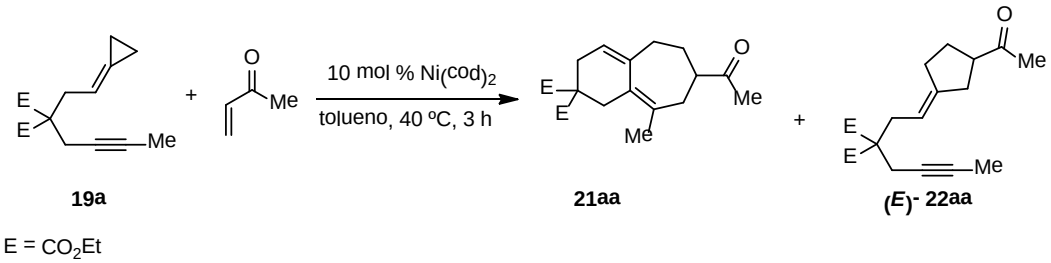
mmol) y *p*-formaldehido (790 mg, 25.0 mmol). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se vierte sobre NH_4Cl(sat). La fase orgánica se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % Et_2O/hexano) obteniéndose 812 mg del compuesto **39** (65 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 – 5.64 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 4H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 1.05 – 1.00 (m, 4H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 117.7 (C), 114.3 (CH), 82.1 (C), 79.9 (C), 51.6 (CH_2), 27.9 (CH_2), 27.5 (CH_2), 19.2 (CH_2), 3.9 (CH_2), 2.4 (CH_2); **EMBR**: 149 ([M^+ +1], 2), 117 (32), 91 (100), 79 (94).

Sobre una disolución del alcohol **39** (50.0 mg, 0.330 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió 1H-imidazol (25.0 mg, 0.360 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (55.2 mg, 0.361 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió sobre NaCl(sat) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% Et_2O/hexano) obteniéndose 78 mg del compuesto **19i** (89 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 – 5.69 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.32 – 2.16 (m, 4H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.02 (s, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 121.9 (C), 117.2 (CH), 85.3 (C), 78.7 (C), 52.0 (CH_2), 30.9(CH_2), 28.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (CH_2), 2.1 (CH_2), 1.9 (CH_2), -5.10 (CH_3); **EMBR**: 264 ([M^+ +1], 5), 149 (100).

Procedimiento general para la reacción de cicloadición (3+2+2) catalizada por níquel. Descrito para la reacción de cicloadición de **19a** (Tabla 4, entrada 5).

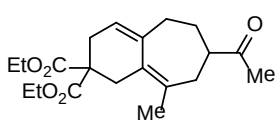


19a **21aa** **(*E*)- 22aa**

E = CO_2Et

Una disolución del precursor **19a** (50.0 mg, 0.180 mmol) y metil vinil cetona (149 µL, 1.80 mmol) en tolueno (0.9 mL) se añadió sobre $Ni(cod)_2$ (5.0 mg, 0.018 mmol). La mezcla se calentó durante 3 h a 40 °C.[126] Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una mezcla de silica gel y florisil, eluyendo con Et_2O. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se analizó por ^{1}H-RMN, mostrando una relación **21aa** : **(*E*)-22aa** de 71 : 29. Posteriormente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-15% Et_2O/hexano) obteniéndose 52.0 mg de una mezcla de los productos **21aa** and **(*E*)-22aa** (aceite incoloro, rendimiento conjunto 80 %, ratio **21aa**: **(*E*)-22aa** después de cromatografía = 86: 14).[127]

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil- 7-acetil-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21aa**).*



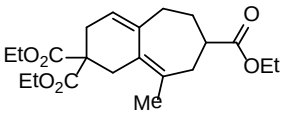
Aceite incoloro **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 – 5.39 (m, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 4H), 3.01 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.9, 3.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 2.55 – 2.35 (m, 4H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 6H); **^{13}C RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 210.8 (C), 171.6 (C), 170.4 (C), 137.2 (C), 133.8 (C), 128.0 (C), 121.9 (CH), 61.3 (CH_2), 61.2 (CH_2), 54.2 (C),

[126] El tiempo y la temperatura necesaria para cada ejemplo está indicada en el apartado de resultados y discusión.

[127] Aunque **21aa** y **22aa** no pueden separarse por cromatografía en columna, se pudieron identificar inequívocamente por sus espectros de RMN usando experimentos mono- y bidimensionales (^{1}H, ^{13}C, ^{13}C-dept, HMQC, HMBC, NOESY, COSY).

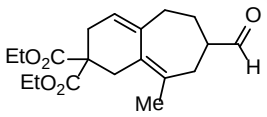
51.4 (CH), 35.1 (CH_2), 33.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.5 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (IE): 348 ([M^+], 11), 305 (32), 245 (43), 229 (100); **EMAR** calculado para $C_{20}H_{28}O_5$ 348.1937, encontrado 348.1939.

*2,2,7-(3H)-Tricarboxilato de trietil- 9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21ab**).*[128]



Aceite incoloro **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 6H), 3.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.79 – 1.75 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9 (C), 171.8 (C), 170.7 (C), 137.3 (C), 133.6 (C), 128.1 (C), 121.7 (CH), 61.3 (CH_2), 61.2 (CH_2), 60.2 (CH_2), 54.1 (C), 43.0 (CH), 36.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 22.3 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (IE): 378 ([M^+], 11), 304 (20), 259 (100); **EMAR** calculado para $C_{21}H_{30}O_6$ 378.2042, encontrado 378.2038.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil 7-formil-9-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21ac**).*[129]



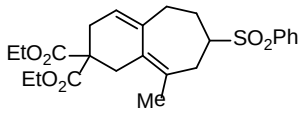
Aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.23 – 4.01 (m, 4H), 2.90 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 4H), 2.37 – 2.34 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.27 – 1.10 (m, 6H); **^{13}C RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 203.6 (CH), 171.4 (C), 170.8 (C), 137.0 (C), 133.1 (C), 128.4 (C), 122.4 (CH), 61.3 (CH_2), 61.2 (CH_2), 54.0 (C), 50.2 (CH), 33.4 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 22.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR** (FAB): 335 ([M+ +1], 5), 243 (8), 137 (100); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{27}O_5$ 335.1858, encontrado 335.1858.

---

[128] Datos deducidos de una mezcla 78:22 de **21ab** y **E-22ab** aislados con un rendimiento global del 70% después de purificación por cromatografia en columna de gel de silice.

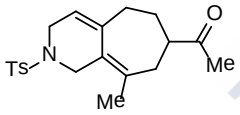
[129] Datos deducidos de una mezcla 80:20 de **21ac** y ***E*-21ac** aislados con un rendimiento conjunto del 51 % después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil - 9-metil-7-(fenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo [7]anuleno- (**21ad**).*[130]



Aceite incoloro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 5.39 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.19 – 3.94 (m, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.29 – 1.15 (m, 6H); **^{13}C RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (C), 170.4 (C), 137.7 (C), 135.8 (C), 133.5 (CH), 131.7 (C), 129.3 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 123.4 (CH), 63.0 (CH), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 54.0 (C), 33.1 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.2 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (FAB): 447 ([M^+ +1], 100), 262 (15), 136 (67); **EMAR** calculado para $C_{24}H_{31}O_6S$ 447.1841, encontrado 447.1842.

*1-(9-Metil-2-tosil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclohepta[c]piridin-7-il)etanona (**21ba**).*[131]



^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 18.1, 3.2 Hz 1H), 3.57 (d, *J* = 17.8, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 1H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 210.3 (C), 143.2 (C), 136.5 (C), 135.0 (C), 134.6 (C), 129.4 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (C), 119.2 (CH), 50.7 (CH), 45.7 (CH_2), 45.6 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.0 (CH_3), 21.5 (CH_3); **EMBR** (IQ): 359 (M^+, 14), 204 (94), 132 (100); **EMAR** calculado para $C_{20}H_{25}NO_3S$ 359.1555, encontrado 359.1557.

La estructura se confirmó por análisis mediante cristalografía de rayos X.

[130] Datos deducido de una mezcla 83:17 de 21ad y E-22ad con un rendimiento conjunto del 40 %.

[131] Data deducidos de una mezcla 84:16 mezcla de 21ba y E-22ba aislados en un rendimiento global del 91 % después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

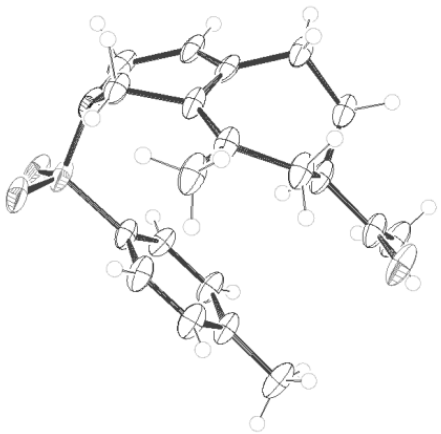
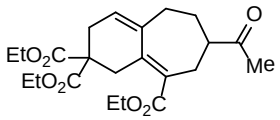


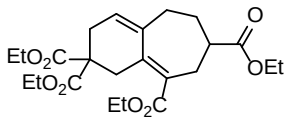
*Figura 19. Estructura de Rayos X de **21ba***

*2,2,9-(3H)-Tricarboxilato de trietil-7-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21da**).*



Aceite incoloro. Rendimiento: 44 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.04 (m, 6H), 3.21 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 3H), 2.34 (dt, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 – 1.18 (m, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.5 (C), 171.0 (C), 170.2 (C), 169.9 (C), 139.1 (C), 136.4 (C), 130.6 (C), 128.1 (CH), 61.6 (CH_2), 60.8 (CH_2), 53.7 (C), 51.2 (CH), 34.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.1 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR** (IE) 406 ([M^+], 3), 360 (98), 213 (100).

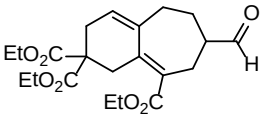
*2,2,7,9-(3H)-Tetracarboxilato de tetraetil 5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21db**).*



Aceite incoloro. Rendimiento: 50 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.01 (m, 8H), 3.22 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.31 (dt, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 9H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2 (C), 171.0 (C), 170.2 (C), 169.8 (C), 139.4 (C), 136.5 (C), 130.2 (C), 128.2 (CH), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.7 (CH_2), 60.4 (CH_2), 53.7 (C), 43.2 (CH), 34.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 14.2 (CH_3),

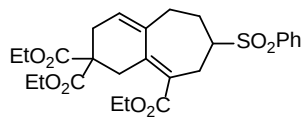
14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR** (IE): 436 ([M^+], 1), 390 (100), 289 (33), 243 (78), 215 (95); **EMAR** calculado para $C_{23}H_{32}O_8$ 436.2097, encontrado 436.2092.

*2,2,9-(3H)-Tricarboxilato de trietil-7-formil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21dc**).*



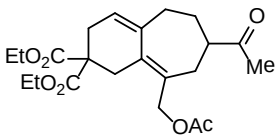
Aceite incoloro. Rendimiento: 24 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 5.76 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.28 – 4.07 (m, 6H), 3.17 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 3H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 3H), 1.27 – 1.16 (m, 9H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 202.6 (CH), 170.7 (C), 170.3 (C), 169.7 (C), 139.6 (C), 136.2 (C), 129.8 (C), 128.7 (CH), 61.7 (CH_2), 61.6 (CH_2), 60.9 (CH_2), 53.6 (C), 50.3 (CH), 34.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR** (IE): 392 ([M^+], 3 %), 346 (38 %), 345 (100 %); **EMAR** calculado para $C_{21}H_{28}O_7$ 392.1835, encontrado 392.1837.

*2,2,9-(3H)-Tricarboxilato de trietil-7-(fenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21dd**).*



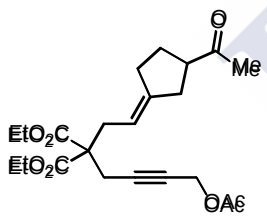
Aceite incoloro. Rendimiento: 68 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 5.75 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 4H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 18.6, 4.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 14.3, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.25 – 1.18 (m, 6H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (C), 170.0 (C), 168.6 (C), 141.4 (C), 137.7 (C), 135.2 (C), 133.6 (CH), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (C), 62.6 (CH), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.9 (CH_2), 53.7 (C), 34.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3); **EMBR** (IE): 505 ([M^+ + 1], 3 %), 459 (43 %), 457 (100 %); **EMAR** calculado para $C_{26}H_{32}O_8S$ 504.1810, encontrado 504.1803.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil-9-(acetoximetil)-7-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21ea**).*[132]



Aceite incoloro. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 18.2, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 4H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.26 – 1.19 (m, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 210.3 (C), 171.2 (C), 171.1 (C), 170.4 (C), 136.8 (C), 133.8 (C), 131.7 (C), 125.2 (CH), 66.0 (CH_2), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 53.9 (C), 51.1 (CH), 32.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (IE): 406 ([M^+ + 1], 1), 303 (12), 227 (100), 157 (18); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{30}O_7$ 406.1992, encontrado 406.1991.

*(E)- Malonato de dietil 2-(4-acetoxibut-2-in-1-il)-2-(2-(3-acetilciclopentilideno) (**22ea**).*[133]

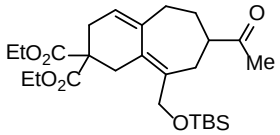


^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 4H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 3H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.26 – 1.20 (m, 6H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.9 (C), 170.1 (C), 169.8 (C), 145.5 (C), 114.2 (CH), 82.3 (C), 76.8 (C), 61.5 (CH_2), 61.5 (CH_2), 56.8 (C), 52.3 (CH_2), 51.9 (CH), 35.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR**: 406 ([M^+ + 1], 3), 303 (34), 227 (100).

[132] Datos deducidos de una muestra pura de 21ea que pudo obtenerse por cromatografia en columna de gel de sílice.

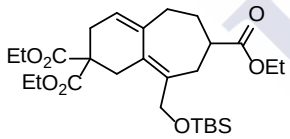
[133] Datos deducidos de una muestra pura de 22ea que pudo obtenerse por cromatografia en columna de gel de sílice.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil-7-acetil-9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7, 8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21fa**).*



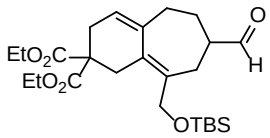
Aceite incoloro. Rendimiento: 89 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52 (s, 1H), 4.32 – 4.11 (m, 6H), 3.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.51 – 2.37 (m, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 210.7 (C), 171.4 (C), 170.6 (C), 137.4 (C), 137.0 (C), 129.5 (C), 123.6 (CH), 64.1 (CH_2), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 53.9 (C), 51.2 (CH), 32.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.2 (CH_3), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), -5.3 (CH_3); **EMBR** (IE): 479 ([M^+ + 1], 70), 421 (87), 227 (100); **EMAR** calculado para $C_{26}H_{42}O_6Si$ 478.2751, encontrado 478.2765.

*2,2,7-(3H)-Tricarboxilato de trietil-9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21fb**).*



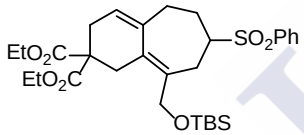
Aceite incoloro. Rendimiento: 84 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (s, 1H), 4.31 – 4.02 (m, 8H), 2.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 6H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9 (C), 171.5 (C), 170.5 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 129.4 (C), 123.5 (CH), 64.2 (CH_2), 61.4 (CH_2), 60.2 (CH_2), 53.9 (C), 43.2 (CH), 32.7 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), -5.3 (CH_3); **EMBR** (IE): 509 ([M^+] +1, 20), 451 (100), 229 (61); **EMAR** calculada para $C_{27}H_{44}O_7Si$ 508.2856, encontrado 508.2864.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil-9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-formil-5,6,7, 8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21fc**).*



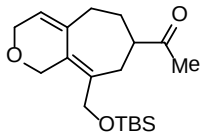
Aceite incoloro. Rendimiento: 45 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.21 – 4.06 (m, 4H), 2.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 203.7 (CH), 171.2 (C), 170.7 (C), 137.2 (C), 136.2 (C), 129.6 (C), 124.1 (CH), 64.2 (CH_2), 61.5 (CH_2), 61.4 (CH_2), 53.8 (C), 50.4 (CH), 32.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), -5.3 (CH_3); **EMBR** (IE): 464 ([M^+], 3), 407 (14), 229 (24), 75 (100); **EMAR** calculado para $C_{25}H_{40}O_6Si$ 464.2594, encontrado 464.2591.

*2,2-(3H)-Dicarboxilato de dietil-9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(fenilsulfo-nil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[7]anuleno (**21fd**)*



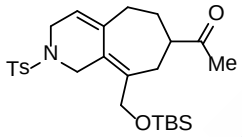
Aceite amarillo. Rendimiento 72 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.53 (dt, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 2H), 5.51 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.21 – 3.96 (m, 5H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.58 – 2.39 (m, 4H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (C), 170.3 (C), 137.8 (C), 135.9 (C), 134.8 (C), 133.5 (CH), 130.2 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 125.0 (CH), 63.8 (CH_2), 62.9 (CH), 61.5 (CH_2), 61.4 (CH_2), 53.8 (C), 32.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), -5.3 (CH_3), -5.4 (CH_3); **EMBR** (IE): 576 ([M^+], 13), 519 (66), 229 (100); **EMAR** calculado para $C_{30}H_{44}O_7SSi$ 576.2577, encontrado 576.2573.

*1-(9-(((tert-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]piran-7-yl)etanona (**21ga**).*



Aceite incoloro. Rendimiento 71 %. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.62 – 2.44 (m, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); **^{13}C RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 210.7 (C), 135.5 (C), 135.2 (C), 130.6 (C), 123.9 (CH), 66.1 (CH_2), 65.5 (CH_2), 63.3 (CH_2), 51.3 (CH), 32.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.3 (CH_3), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), -5.2 (CH_3), -5.3 (CH_3); **EMBR** (IE): 336 ([M^+], 35), 279 (30), 161 (44), 75 (100); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{32}O_3Si$ 336.2121, encontrado 336.2126.

*1-(9-(((tert-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-tosil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclohepta[c]piridin-7-il)etanona (**21ha**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 69 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 18.4, 3.3 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.7, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 210.3 (C), 143.2 (C), 137.4 (C), 136.5 (C), 134.9 (C), 129.4 (CH), 128.2 (C), 127.7 (CH), 121.0 (CH), 63.9 (CH_2), 50.6 (CH), 45.5 (CH_2), 45.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.1 (CH_3), 25.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.3 (C), -5.4 (CH_3), -5.3 (CH_3); **EMBR** (IE): 489 ([M^+], 5), 432 (92), 357 (100); **EMAR** calculado para $C_{26}H_{39}NO_4SiS$ 489.2369, encontrado 489.2355.

La estructura se confirmó por análisis mediante cristalografía de rayos X.

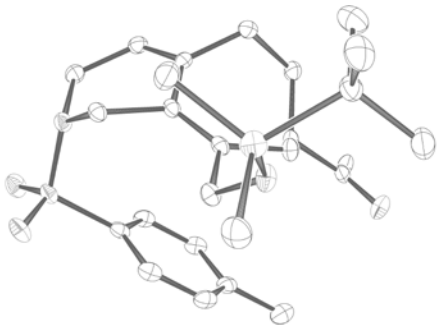
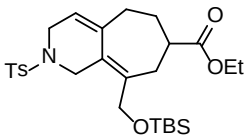


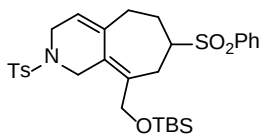
*Figura 20. Estructura de Rayos de **21ha***

*7-Carboxilato de etil 9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-tosil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclohepta[c]piridina (**21hb**).*



Aceite incoloro. Rendimiento 62 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 – 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 18.2, 12.5 Hz, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 18.6, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 3H), 0.96 – 0.91 (s, 9H), 0.11 (m, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (C), 143.3 (C), 137.1 (C), 136.6 (C), 135.1 (C), 129.4 (CH), 127.9 (C), 127.6 (CH), 120.9 (CH), 63.8 (CH_2), 60.4 (CH_2), 45.5 (CH_2), 45.0 (CH_2), 42.4 (CH), 32.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.3 (C), 14.3 (CH_3), -5.3 (CH_3), -5.4 (CH_3); **EMBR** (IE): 519 ([M^+], 7), 462 (86), 387 (86), 364 (100), 158 (99); **EMAR** calculado para $C_{27}H_{41}NO_5SiS$ 519.2475, encontrado 519.2477.

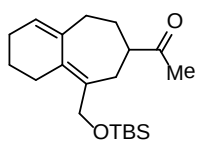
*9-(((tert-Butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(fenilsulfonil)-2-tosil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclohepta[c]piridina (**21hd**).*



Sólido blanco. Rendimiento 96 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 18.6, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.9, 1.4 Hz, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 4H), 2.33 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m,

1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 134.9 (C), 134.6 (C), 133.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (C), 127.5 (CH), 122.3 (CH), 63.6 (CH_2), 62.4 (CH), 45.4 (CH_2), 44.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 25.9 (CH_3), 21.6 (CH_3), 18.3 (C), -5.3 (CH_3), -5.4 (CH_3); **EMBR** (IE): 587 ([M$^+$], 12), 530 (90), 455 (65), 158 (100); **EMAR** calculado para $C_{30}H_{41}NO_5SiS_2$ 587.2195, encontrado 587.2185.

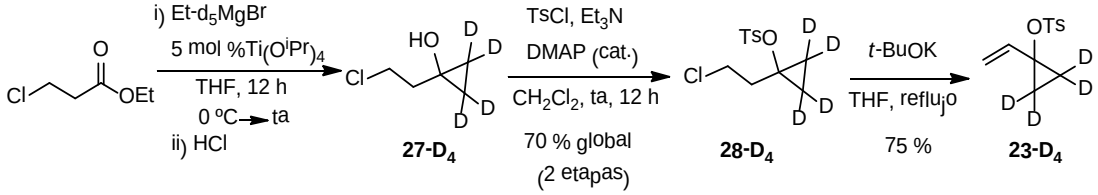
*1-(9-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-benzo[7]anulen-7-il)etanona (**21ia**)*[134]



Aceite incoloro. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.38 (m, 4H), 2.26 (dt, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 211.2 (C), 137.5 (C), 134.8 (C), 132.7 (C), 127.4 (CH), 64.1 (CH_2), 51.5 (CH_3), 33.5 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.5 (CH), 26.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 23.1 (CH_2), 18.3 (C), -5.2 (CH_3); **EMBR** (ESI): 358 ([M$^+$] + 1); **EMAR** calculado para $C_{20}H_{34}NaO_2Si$ 357.2220, encontrado 357.2225.

*-Síntesis del precursor **19e-D$_4$***

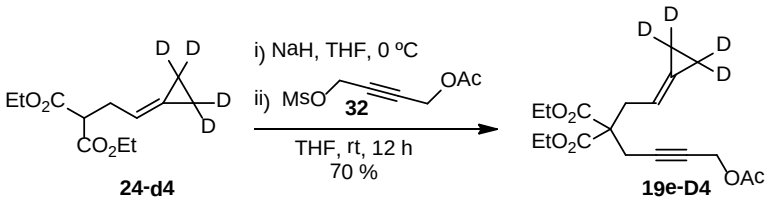
El compuesto **23-*d*$_4$** se sintetizó de forma análoga al ciclopropiltosilato **23** empleando el bromuro de etilo-D_5 como compuesto de partida.



23 –D$_4$: Sólido blanco. Rendimiento: 75 %. **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.60 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 5.80 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 23.2, 14.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 144.7 (C), 136.4 (CH), 135.0 (C), 129.6 (CH), 127.8 (CH), 113.4 (CH_2), 65.1 (C), 21.6 (CH_3); **EMBR** (ESI):

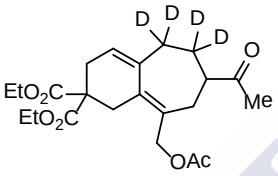
[134] Mezcla 80:20 de **19ia** y ***E*-20ia** con un rendimiento conjunto del 66 %.

265 ([M⁺] + Na); **EMAR** calculado para $C_{12}H_{10}D_4NaO_3S$ 265.0807, encontrado 265.0802.



Aceite incoloro. Rendimiento: 70 %. **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 2H), 4.28 – 4.03 (m, 4H), 2.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 6H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (C), 169.8 (C), 127.0 (C), 111.5 (CH), 82.2 (C), 76.8 (C), 61.5 (CH_2), 56.9 (C), 52.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (IE): 340 ([M⁺], 5), 206 (100), 151 (90).

*Cicloaducto **21ea-D4**[135].*



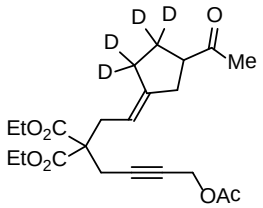
Aceite incoloro.[136] **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 18.2, 4.0 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.8, 1.8 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.26 – 1.19 (m, 6H); **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 210.3 (C), 171.2 (C), 171.1 (C), 170.4 (C), 136.8 (C), 133.8 (C), 131.7 (C), 125.2 (CH), 66.0 (CH_2), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 53.9 (C), 51.1 (CH), 32.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0(CH_3); **EMBR** (IE): 410 ([M⁺], 2), 277 (31), 231 (100); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{26}D_4O_7$ 410.2243, encontrado 410.2246.

---

[135] Se logró obtener una fraccion pura de cada compuesto **21ea-d4** y **(*E*)-22ea-d4** para su completa caracterizacion.

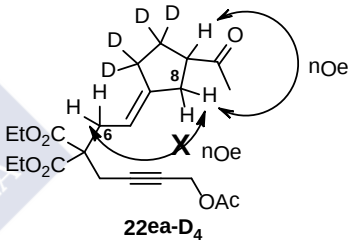
[136] Comparando los espectros de **21ea** y **21ea-D$_4$** (^{1}H, ^{13}C y dept) se observa la desaparición de las señales **^{1}H RMN** (δ) 2.70 – 2.62 (m); 2.38 – 2.29 (m); 1.97- 1.84 (m); 1.78 – 1.67 (m); **^{13}C-RMN** (δ) 29.7 (CH_2) y 29.1 (CH_2).

*Cicloaducto (E)-**20ea-d₄***



Aceite incoloro.[137] **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 4H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.26 – 1.20 (m, 6H);**^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.9 (C), 170.1 (C), 169.8 (C), 145.5 (C), 114.2 (CH), 82.3 (C), 76.8 (C), 61.55 (CH_2), 61.52 (CH_2), 56.8 (C), 52.3 (CH_2), 51.9 (CH), 35.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 28.7 (CH_3), 22.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 13.9 (CH_3); **EMBR** (IE): 410 ([M^+], 1), 307 (41), 233 (100); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{26}D_4O_7$ 410.2243, encontrado 410.2241.

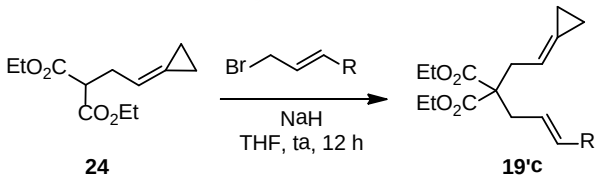
La estereoquímica de **(*E*)-22ea-*d₄*** se determinó en base a experimentos estándar de ^{1}H, ^{13}C, DEPT, experimentos de nOe y experimentos 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La no observación de nOe entre H_6 y H_8 sugiere que la estereoquímica del isómero es *E*.



22ea-D$_4$

Preparación de los precursores **19'a-d**.

*Procedimiento general para la síntesis de 19'a-c. Descrito para la síntesis de **19'c**. (E)-Tricarboxilato de trietil-6-ciclopropiliden1-hexeno.*

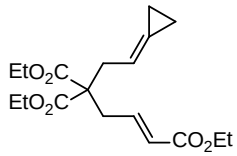


24 **19'c**

19'a, R = H, 74 %
19'b, R = Me, 68 %
19'c, R = CO_2Et, 72 %

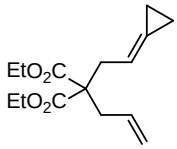
[137] Comparando los espectros de **22ea** y **22ea-D₄** (^{1}H, ^{13}C y dept) se observa la desaparición de las señales **^{1}H RMN** (δ) 2.50 – 2.39 (m); 2.33 – 2.20 (m); 2.01- 1.92 (m); 1.81 – 1.71 (m); **^{13}C-RMN** (δ) 28.6 (CH_2) y 28.2 (CH_2).

Sobre una suspensión de NaH (142 mg, 3.55 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota el malonato **24** (800 mg, 3.51 mmol) y tras 20 min de agitación a temperatura ambiente se añadió lentamente el *E*-etil-4-bromocrotonato (0.49 ml, 3.51 mmol). La reacción se dejó 12 h con agitación a temperatura ambiente. Se concentró el THF, se añadió agua y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % Et_2O/hexano), obteniéndose 840 mg del producto de alquilación **19'c** (72 %, aceite amarillo).



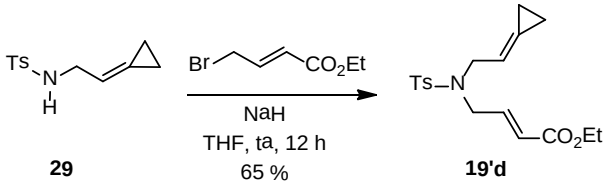
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (m, 1H), 5.80 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 6H), 2.78 – 2.73 (m, 4H), 1.27 – 1.21 (m, 9H), 1.08 – 0.97 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C), 165.8 (C), 142.9 (CH), 126.9 (C), 124.8 (CH), 111.5 (CH), 61.4 (CH_2), 60.3 (CH_2), 57.3 (C), 35.3 (CH_2), 34.3 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR** (IE): 339 ([M$^+$], 72), 293 (66), 265 (72), 247 (58), 219 (100), 191 (98); **EMAR** calculado para $C_{18}H_{27}O_6$ 339.1808 encontrado 339.1802.

*2-alil-2-(2-ciclopropilidenetil)malonato de dietilo (**19'a**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 74 %. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 – 5.61 (m, 2H), 5.11 – 5.00 (m, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 4H), 2.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 6H), 1.10 – 0.91 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9 (C), 132.6 (CH), 126.2 (C), 118.7 (CH_2), 111.9 (CH), 61.1 (CH_2), 57.6 (C), 36.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 14.1 (CH_3), 2.8 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR** (ESI): 289 ([M$^+$+ Na]; **EMAR** calculado para $C_{15}H_{22}NaO_4$ 289.1410, encontrado 289.1410.

*N-alil-N-(2-ciclopropilidenetil)-4-metilbencenosulfonamida (**19'd**)*

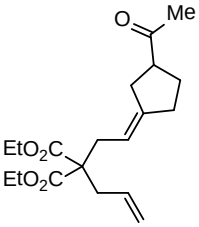


29 **19'd**

Sobre una suspensión de NaH (172 mg, 3.31 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota el alquilidenciclopropano **29** (785 mg, 3.31 mmol) y tras 20 min de agitación a temperatura ambiente se añadió lentamente el *E*-etil-4-bromocrotonato (0.91 ml, 6.62 mmol). La reacción se agitó 12 h a temperatura ambiente. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % Et_2O/hexano), obteniéndose 751 mg del producto de alquilación **19'd** (65 %, sólido blanco).

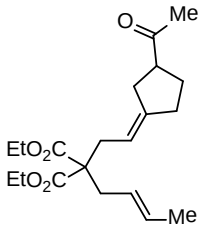
^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.60 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 6.73 (dt, *J* = 15.7, 5.7 Hz, 1H), 5.88 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 3H), 1.09 – 0.89 (m, 4H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (C), 143.8 (C), 143.0 (CH), 137.4 (C), 130.1 (CH), 128.5 (C), 127.5 (CH), 123.7 (CH), 112.5 (CH), 60.4 (CH_2), 49.0 (CH_2), 47.3 (CH_2), 21.2 (CH_3), 13.8 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 372 ([M^++ Na]); **EMAR** calculado para $C_{18}H_{23}NNaO_4S$ 372.1240, encontrado 372.1231.

*Z-2-(2-(3-acetilciclopentiliden)etil)-2-alilmalonato de dietilo (**22'aa**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 68 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.69 – 5.57 (m, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 3H), 4.21 – 4.08 (m, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.32 (m, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 210.7 (C), 171.6 (C), 144.8 (C), 132.9 (CH), 119.1 (CH_2), 114.8 (CH), 61.1 (CH_2), 61.0 (CH_2), 57.3 (C), 52.1 (CH), 36.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.4 (CH_3), 13.7(CH_3); **EMBR** (IE): 336 ([M^+], 3), 293 (36), 199 (100); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{28}O_5$ 336.1928, encontrado 336.1937.

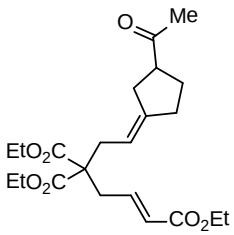
*2-((Z)-2-(3-acetilciclopentilideno)etil)-2-((E)-but-2-en-1-il)malonato de dietilo (**22'ba**)*



Aceite incoloro. (Rendimiento 67 %). **^{1}H RMN** (500 MHz, CDCl3) δ 5.53 – 5.40 (m, 1H), 5.28 – 5.16 (m, 1H), 5.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 4H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 – 2.29 (m, 4H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 3H), 1.92 (dt, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H); **^{13}C RMN**

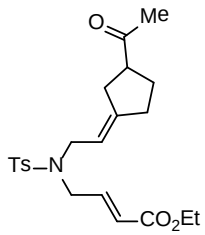
(126 MHz, CDCl3) δ 209.9 (C), 171.2 (C), 144.2 (C), 129.6 (CH), 124.8 (CH), 114.9 (CH), 61.1 (CH_2), 61.0 (CH_2), 57.6 (C), 52.3 (CH), 35.7 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.7 (CH_3), 18.0 (CH_3), 14.1 (CH_3); **EMBR** (ESI): 373 ([M^++ Na]); **EMAR** calculado para $C_{20}H_{30}NaO_5$ 373.1985, encontrado 373.1988.

*(1E,6Z)-6-(3-acetilciclopentilidene)hex-1-ene-1,4,4-tricarboxilato de etilo (**22'ca**)*



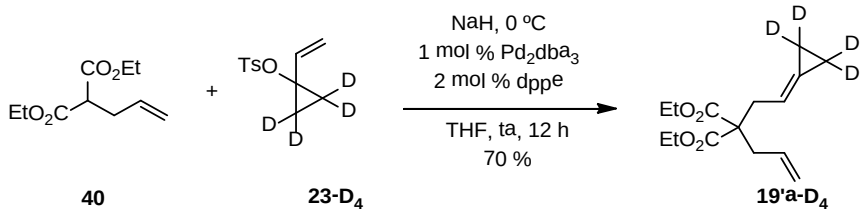
Aceite incoloro. Rendimiento: 80 %. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81 – 6.70 (m, 1H), 5.83 – 5.76 (m, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 6H), 2.89 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.49 (m, 2H), 2.49 – 2.16 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 210.5 (C), 171.0 (C), 166.3 (C), 145.4 (C), 143.2 (CH), 125.1 (CH), 114.4 (CH), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 57.1 (C), 51.9 (CH), 35.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.3 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{31}O_7$ 407.2069, encontrado 407.2070.

*(E)-4-(N-((Z)-2-(3-acetilciclopentilidene)etil)-4-metilfenilsilfonamido)but-2-enoato de etilo (**22'da**)*



Solido blanco. Rendimiento: 58 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, CDCl3) δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 5.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J = 8.9, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 – 2.28 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 210.3 (C), 166.2 (C), 146.9 (C), 143.8 (C), 143.3 (CH), 137.1(C) , 130.0 (CH), 127.5 (CH), 123.6 (CH), 115.5 (CH), 60.4 (CH_2), 51.8 (CH), 47.6 (CH_2), 46.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.3 (CH_3), 28.4 (CH_2), 21.1 (CH_3), 13.7 (CH_3); **EMBR** (ESI): 442 ([M^++ Na]); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{29}NNaO_5S$ 442.1659, encontrado 442.1646.

-Síntesis del precursor 19'a-D4

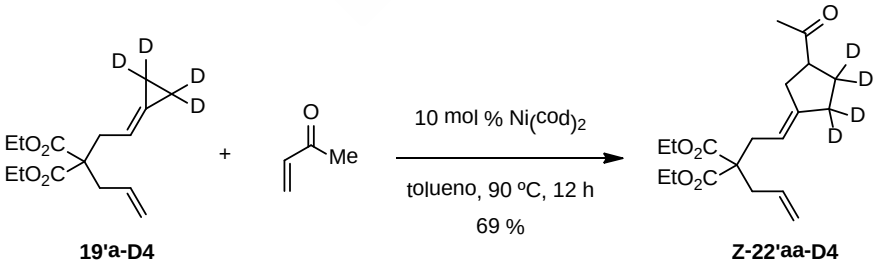


40 **23-D_4** **19'a-D_4**

Sobre una suspensión de NaH (330 mg, 8.25 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió lentamente alilmalonato de dietilo **40** (1.65 g, 8.25 mmol). Tras 30 min a esa temperatura, se adicionó *via cánula* una disolución del tosilato **23-D_4** (500 mg, 2.06 mmol), Pd_2dba_3 (18.8 mg, 0.021 mmol), dppe (16.4 mg, 0.042 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró el THF y se añadió sobre una NaCl(sat) y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose el compuesto **19'a-D_4** (390 mg, 70 %, sólido blanco).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 – 5.54 (m, 2H), 5.11 – 5.00 (m, 2H), 4.20 – 4.00 (m, 4H), 2.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 6H); **^{13}C RMN** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0 (C), 133.2 (CH), 126.5 (C), 119.1 (CH_2), 112.4 (CH), 60.6 (CH_2), 57.1 (C), 35.9 (CH_2), 34.0 (CH_2), 12.9 (CH_2); **EMBR** (ESI): 293([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{15}H_{18}D_4NaO_4$ 293.1661, encontrado 293.1664.

Cicloaducto 22'aa-D_4

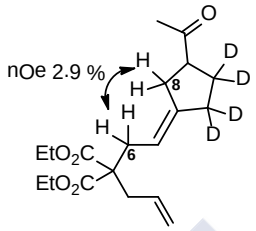


19'a-D4 **Z-22'aa-D4**

Aceite incoloro. Rendimiento 69 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, C_6D_6) δ 5.92 – 5.77 (m, 1H), 5.34 (tt, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 5.17 – 4.94 (m, 2H), 4.09 – 3.93 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, C_6D_6) δ 208.0 (C), 171.3 (C), 171.2 (C), 145.1 (C), 133.5 (CH), 118.9 (CH_2), 115.1 (CH), 60.8 (CH_2), 60.7 (CH_2), 57.5 (C), 51.4 (C),

37.1 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 27.6 (CH_3), 13.5 (CH_3); **EMBR** (ESI): 363 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{24}D_4NaO_5$ 363.2080, encontrado 363.2083.

La estereoquímica de **(*Z*)-22'aa-*d*$_4$** se determinó en base a experimentos estándar de ^1H, ^{13}C, DEPT, experimentos de nOe y experimentos 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de nOe entre H_6 y H_8 es sólo compatible con la estereoquímica del isómero *Z.*

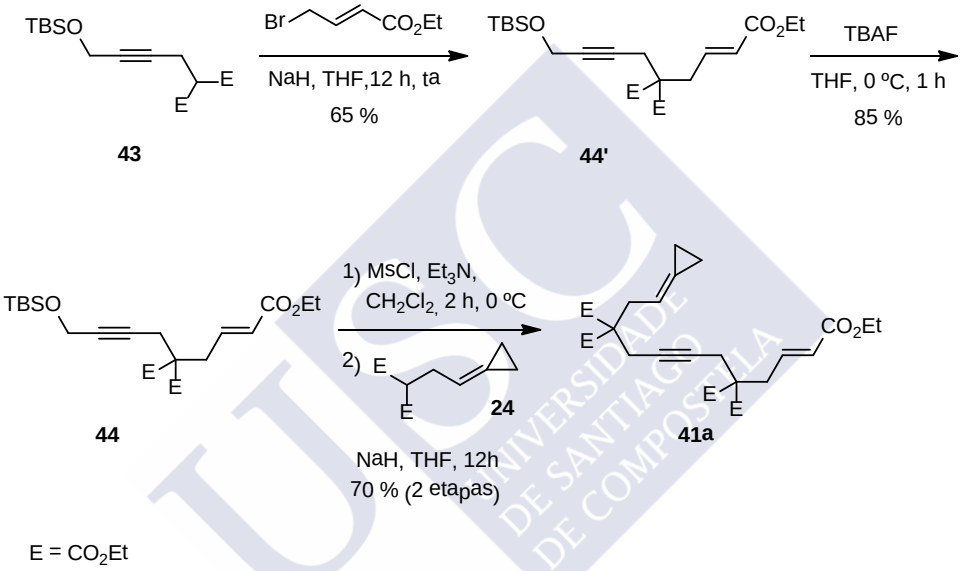


***Z*-22'aa-D4**

Capítulo 2: Reacciones de cicloadición multicomponente (3+2+2) de alquilidenciclopropanos catalizadas por níquel

Preparación de precursores **41**

*-Procedimiento para la síntesis de **41a,g,h**. Descrito para la síntesis de 3,3,8,8. Tetracarboxilato de tetraetil 1-ciclopropilidenundec-10-en-5-ino (**41a**).*



Sobre una suspensión de NaH (233 mg, 5.83 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota el compuesto **43**[91] (1.81 g, 5.30 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el *E*-4-bromobut-2-enoato de etilo (0.87 ml, 6.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O, las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (15 % Et_2O/hexano) obteniéndose 1.57 g del producto alquilación **44'** (65 %, aceite incoloro). A continuación, sobre una disolución de **44'** (1.50 g, 3.30 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se trató con una

[91] El compuesto **43** se preparó por alquilación del malonato de dietilo con el ioduro del alcohol **36** que se preparó según: Chevliakov, M. V.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 11139.

disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (3.63 ml, 1M). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se vertió sobre una disolución del $NaCl_{sat}$ y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % Et_2O/hexano) para dar 955 mg del compuesto **44** (85 %, aceite incoloro).

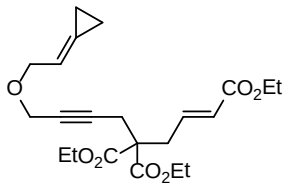
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.20 (dq, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 9H), 2.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 9H), **EMBR** (ESI): 363 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{24}NaO_7$ 363.1414, encontrado 363.1417.

Sobre una disolución de NaH (110.0 mg, 2.75 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se añadió lentamente el alquilidenciclopropano **24** (565 mg, 2.5 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato de **44**[138] (1.18 mg, 2.79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 959 mg del precursor **41a** (70 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (ddd, *J* = 15.4, 8.2, 7.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 15.5, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 10H), 2.88 – 2.80 (m, 4H), 2.69 (s, 4H), 1.25 – 1.14 (m, 15H), 0.98 (s, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8 (C), 169.0 (C), 141.9 (CH), 126.8 (CH), 125.3 (C), 111.3 (CH), 78.5 (C), 76.7 (C), 61.6 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 56.9 (C), 56.3 (C), 34.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.8 (CH_3), 2.7 (CH_2), 1.7 (CH_2); **EMBR** (IQ): 548 (M^+, 100); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{40}O_{10}$ (M+1) 549.2700, encontrada 549.2696.

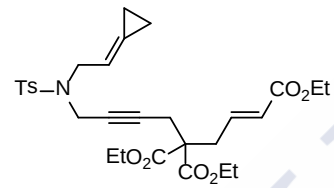
[138] El mesilato de **44** se preparó a partir del correspondiente alcohol, con cloruro de mesilo y Et_3N en CH_2Cl_2 a 0°C durante 2 h.

*(E)-1,4,4-tricarboxilato de trietil-8-(2-ciclopropilidenetoxi)oct-1-en-6-ino (**41f**)*



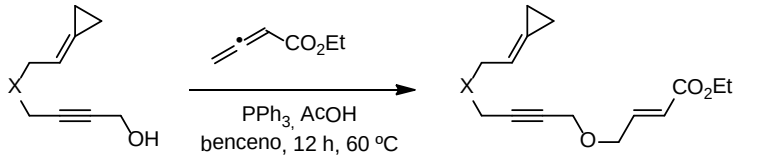
Aceite incoloro. Rendimiento: 48 %. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 5.95 – 5.83 (m, 2H), 4.26 – 3.99 (m, 10H), 2.91 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.29 – 1.14 (m, 9H), 1.08 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (C), 166.2 (C), 142.2 (CH), 128.0 (C), 125.8 (CH), 114.2 (CH), 80.3 (C), 79.9 (C), 69.4 (CH_2), 60.2 (CH_2), 56.8 (CH_2), 56.3 (C), 34.6 (CH_2), 23.0 (CH_2), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3), 1.8 (CH_2), 1.2 (CH_2); **EMBR** (ESI): 429 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{30}NaO_7$ 429.1884, encontrado 429.1883.

*(E)-1,4,4-Tricarboxilato de trietil-8-N-(2-ciclopropilidenetil)-4-metilfenilsulfonamido)oct-1-en-6-ino (**41g**)*



Aceite amarillo. Rendimiento: 60 %. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.66 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.81 (dt, *J* = 15.5, 1.3 Hz, 1H), 5.74 – 5.65 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 6H), 4.03 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.34 – 1.16 (m, 9H), 1.08 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.5 (C), 143.7 (C), 142.1 (CH), 136.9 (C), 129.7 (CH), 128.7 (C), 127.9 (CH), 125.8 (CH), 112.3 (CH), 79.3 (C), 76.9 (C), 61.8 (CH_2), 60.3 (CH_2), 56.1 (C), 47.5 (CH_2), 35.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 21.1 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (*I*): 582 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{37}NO_8S$ 559.2248, encontrado 559.2240.

-Procedimiento general para la síntesis de ***41b-e.*** Descrito para la síntesis de E- 2-(2-*ciclopropilidenetil)-2-(4-((4-etoxi-4-oxobut-2-en-1-il)oxi)but-2-in-1-il) malonato de dietilo (****41b****)*[99]



45; X = $C(CO_2Et)_2$
35; X = O
46; X = NTs
39; X = CH_2

41b; 67 % X = $C(CO_2Et)_2$
41c; 65 % X = O
41d; 67 % X = NTs
41e; 68 % X = CH_2

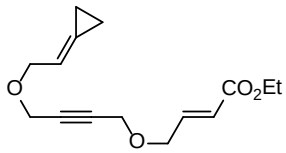
El alcohol **45**[92] (480 mg, 1.63 mmol), buta-2,3-dienoato de etilo (0,38 ml, 3.27 mmol) y PPh_3 (21.4 mg, 0,082 mmol) se disolvieron en benceno (8 ml). Sobre esta mezcla se añadió ácido acético (19 µL, 0,33 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % Et_2O / hexano), obteniéndose 445 mg de precursor **41b** como un aceite incoloro (rendimiento 67 %).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 – 6.57 (m, 1H), 5.94 – 5.69 (m, 1H), 5.54 – 5.24 (m, 1H), 4.09 – 3.84 (m, 10H), 2.76 – 2.51 (m, 4H), 1.14 – 0.93 (m, 9H), 0.81 (s, 4H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (C), 144.8 (CH), 128.3 (C), 124.9 (CH), 117.2 (CH), 70.6 (C), 69.5 (C), 68.3 (CH_2), 62.4 (CH_2), 61.1 (CH_2), 56.6 (CH_2), 51.5 (C), 36.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 14.6 (CH_3), 4.8 (CH_2), 4.5 (CH_2); **EMBR** (IQ) 406 ([M^+ + 1], 3), 333 (55), 287 (78), 129 (100).

[99] Zhang, C.; Lu, X. *Synlett*, **1995**, 645.

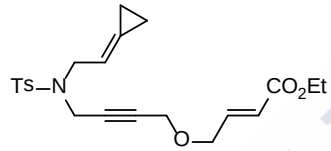
[92] El alcohol **45** se preparó a partir del sustrato **19f** por desprotección del grupo TBS con TBAF.

*(E)-4-(4-(2-ciclopropilidenoetoxi)but-2-in-1-il)oxi)but-2-enoato de etilo (**41c**)*[139]



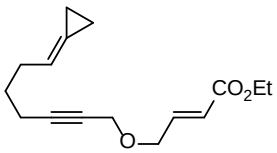
Aceite incoloro. Rendimiento: 65 %. **^{1}H-RMN** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (dt, *J* = 15.8, 4.4 Hz, 1H), 6.03 - 5.95 (m, 1H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 10H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 4H); **^{13}C-RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8 (C), 143.2 (CH), 127.6 (C), 121.5 (CH), 113.8 (CH), 82.9 (C), 81.2 (C), 69.5 (CH_2), 67.8 (CH_2), 60.1 (CH_2), 57.9 (CH_2), 56.7 (CH_2), 13.9 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.5 (CH_2); **EMBR** (IE) 265 (M+1), 177 (65 %, 152 (100 %), 107 (78 %); **EMAR** calculado para $C_{15}H_{21}O_4$ 265.1440 found 265.1444.

*(E)-4-((4-(N-(2-ciclopropilidenetil)-4-metilfenilsulfonamido)but-2-in-1-il)oxi)but-2-enoato de etilo (**41d**)*



Sólido blanco. Rendimiento 67 %. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 15.8, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.98 (ddd, *J* = 15.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.74 – 5.60 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.26 (dt, *J* = 6.6, 6.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5 (C), 143.7 (C), 143.5 (CH), 136.5 (C), 129.6 (CH), 128.9 (C), 127.9 (CH), 121.8 (CH), 112.0 (CH), 80.4 (C), 79.8 (C), 67.7 (CH_2), 60.2 (CH_2), 57.6 (CH_2), 47.7 (CH_2), 35.6 (CH_2), 21.0 (CH_3), 13.8 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 440 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{27}NNaO_5S$ 440.1502, encontrado 440.1501.

*(E)-4-((7-ciclopropilidenehept-2-in-1-il)oxi)but-2-enoato de etilo (**41e**)*

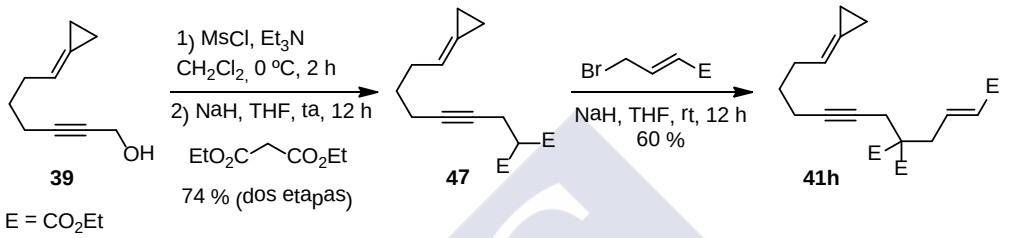


Aceite incoloro. Rendimiento 68 %. **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (dt, *J* = 15.8, 4.5 Hz, 1H), 6.12 – 6.03 (m, 1H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 6H), 2.33 – 2.14 (m, 4H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 4H); **^{13}C**

[139] Descrito en: Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., Chem. Commun. 2010, 46, 270.

RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7 (C), 144.0 (CH), 122.3 (C), 121.9 (CH), 117.3 (CH), 87.6 (C), 75.4 (C), 67.8 (CH_2), 60.3 (CH_2), 58.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 27.9 (CH_2), 17.9 (CH_2), 13.8 (CH_3), 1.7 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (IE) 262 ([M^+], 32), 131 (78), 117 (65), 105 (96), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{22}NaO_3$ 285.1461, encontrado 285.1459.

*(E)-1,4,4-Tricarboxilato de trietil-11-ciclopropilidenundec-1-en-6-ino (**41h**)*



Sobre una suspensión de NaH (464 mg, 11.6 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C se añadió gota a gota malonato de dietilo (1.7 ml, 11.6 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato de **39** (530 mg, 2.32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2 % Et_2O/hexano) obteniéndose 500 mg del compuesto **47** (74 %, aceite incoloro).

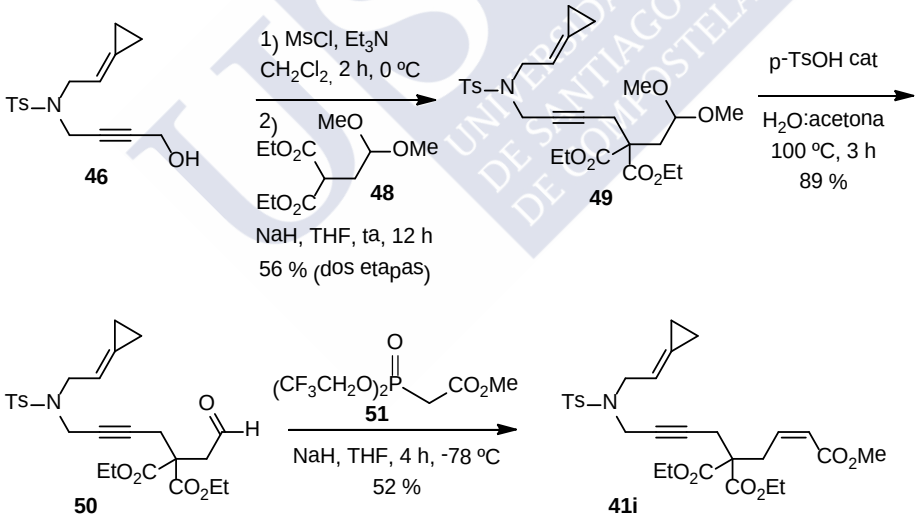
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 – 5.65 (m, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 2H), 2.12 (tt, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 6H), 1.01 (s, *J* = 1.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7 (C), 117.4 (CH), 82.4 (C), 75.7 (C), 61.5 (CH_2), 51.7 (CH), 30.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 18.5 (CH_2), 17.8 (CH_2), 13.7 (CH_3), 1.7 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 315 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{17}H_{24}NaO_4$ 315.1567, encontrado 315.1568.

Sobre una suspensión de NaH (75.0 mg, 1.88 mmol) en THF (9 ml) a 0 °C se añadió gota a gota el compuesto **47** (500 mg, 1.71 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el *E*-4-bromobut-2-enoato de etilo (429 mg, 2.22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a

continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 415 mg del compuesto **41h** (60 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (ddd, *J* = 15.6, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 15.5, 1.2 Hz, 1H), 5.80 – 5.61 (m, 1H), 4.31 – 4.05 (m, 6H), 2.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 26.7, 13.8, 6.9 Hz, 4H), 1.72 – 1.50 (m, 2H), 1.36 – 1.17 (m, 9H), 1.01 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8 (C), 142.3 (CH), 125.4 (CH), 121.9 (C), 117.2 (CH), 84.1 (C), 73.9 (C), 61.7 (CH_2), 60.3 (CH_2), 56.8 (C), 34.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 18.2 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR** (ESI): 427 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{23}H_{32}NaO_8$ 427.2091, encontrado 427.2092.

*(Z)-1,4,4-Tricarboxilato de trietil-8-(N-(2-ciclopropilidenetil)-4-metilfenilsulfonamido)oct-1-en-6-ino (**41i**)*



Sobre una suspensión de NaH (128 mg, 3.19 mmol) en THF (9 ml) a 0 °C se añadió gota a gota el malonato **48**[96] (790 mg, 3.19 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato de **46**[140] (815 mg, 2.12 mmol). La

[96] El acetal **48**. se sintetizó por alquilación del malonato de dietilo con el dimetilacetal del bromoacetaldehido commercial según: Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 450.

[140] El mesilato de **44** se preparó a partir del correspondiente alcohol, con cloruro de mesilo y Et_3N en CH_2Cl_2 a 0°C durante 2 h.

mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 638 mg del compuesto **49** (56 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.73 – 5.61 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 4H), 4.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.35 – 1.16 (m, 9H), 1.08 (s, 4H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2 (C), 143.6 (C), 136.8 (C), 129.7 (CH), 128.6 (C), 127.8 (CH), 112.2 (CH), 101.9 (CH), 79.9 (C), 76.4 (C), 61.4 (CH_2), 54.1 (C), 53.2 (CH_2), 47.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 34.8 (CH_2), 23.16 (CH_3), 21.11 (CH_3), 13.5 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.3 (CH_2); **EMBR** (ESI) 558 ([M^++Na]), 504, 398; **EMAR** calculado para $C_{27}H_{37}NNaO_8S$ 558.2132, encontrado 558.2117.

Sobre una disolución del acetal **49** (600 mg, 1.12 mmol) en una mezcla acetona/agua (1:1, 5 ml) se añadió pTsOH : H_2O (38 mg, 0.22 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, se eliminó la acetona a presión reducida, se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano), obteniéndose 488 mg del compuesto **50** (89 %, aceite incoloro).

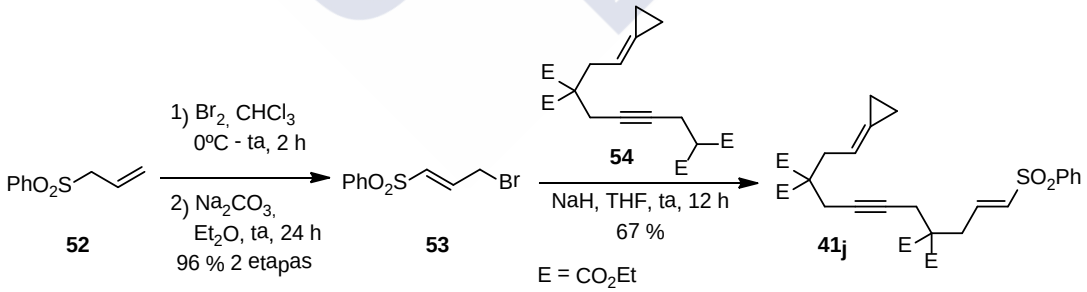
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.74 – 5.56 (m, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.00 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.07 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.0 (CH), 169.2 (C), 143.8 (C), 136.8 (C), 129.7 (CH), 128.7 (C), 127.9 (CH), 112.2 (CH), 79.6 (C), 77.1 (C), 62.1 (CH_2), 53.6 (C), 47.5 (CH_2), 45.5 (CH_2), 35.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.1 (CH_3), 13.5 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 512 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{25}H_{31}NNaO_7S$ 512.1713, encontrado 512.1713.

Sobre una disolución del aldehído **50** (100 mg, 0.204 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añade NaH (16.3 mg, 0.409 mmol) y se agita a la misma temperatura durante 1 h. A continuación, se baja la temperatura a -78 °C, y se añade lentamente una

disolución del 2-(bis-(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)acetato de etilo[97] **51** (102 mg, 0.306 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a -78 °C. Se añadió una disolución acuosa de NH_4Cl (sat) y e extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 75 mg del compuesto **41i** (65 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.08 (dt, *J* = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J* = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (ddd, *J* = 8.8, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 6H), 4.01 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.31 – 1.17 (m, 9H), 1.08 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0 (C), 165. 7 (C), 143.6 (C), 143.2 (CH), 136.9 (C), 129.7 (CH), 128.8 (C), 127.9 (CH), 122.7 (CH), 112.2 (CH), 79.6 (C), 77.4 (C), 61.6 (CH_2), 59.9 (CH_2), 56.2 (C), 47.5 (CH_2), 35.7 (CH_2), 31.5 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.2 (CH_3), 13.9 (CH_3), 13.6 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 582 ([M++Na]), 514, 442, 355; **EMAR** calculado para $C_{29}H_{37}NNaO_8S$ 582.2132, encontrado 582.2122.

*(E)-3,3,8,8-Tetracarboxilato de tetraetil-1-ciclopropilidene-11-(fenilsulfonil)undec-10-en-5-ino (**41j**)*



Sobre una disolución de alilsulfonilbenceno **52** (3.00 g, 16.5 mmol) en $CHCl_3$ (17 ml) se añade gota a gota una disolución de Br_2 (0.84 ml, 16.5 mmol) en $CHCl_3$ (17 ml). La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentra en rotavapor y el dibromuro resultante que se obtiene se emplea inmediatamente en la siguiente reacción.

[97] a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. b) Reddipalli, G.; Venkataia, H. M.; Fadnauis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320.

Sobre una disolución del dibromuro anterior (5.00 g, 14.7 mmol) en Et_2O (30 ml) se añadió Na_2CO_3 (3.12 g, 29.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 3.7 g del compuesto **53** (96 %, sólido amarillo).[99]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 – 7.80 (m, 2H), 7.70 – 7.50 (m, 3H), 7.09 – 6.94 (m, 1H), 6.64 – 6.52 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.4 (CH), 139.9 (CH), 134.2 (CH), 134.1 (CH), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 26.9 (CH_2); **EMBR** (IE): 261 (M^+, 89 %), 125 (54 %), 117 (43 %), 77 (100 %); **EMAR** calculado para $C_9H_9O_2SBr$ 261.9483, encontrado 261.9486.

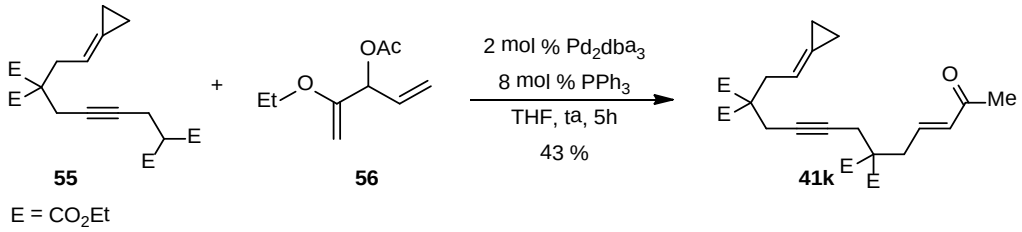
Sobre una suspensión de NaH (22.9 mg, 0.57 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió gota a gota el malonato **54**[141] (250 mg, 0.57 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el bromuro **53** (165 mg, 0.63 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 237 mg del compuesto **41j** (67 %, sólido blanco).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.43 (m, 3H), 6.81 (dt, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.58 – 5.45 (m, 1H), 4.14 (dt, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 8H), 2.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 4H), 1.27 – 1.11 (m, 12H), 1.11 – 0.90 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (C),169.1 (C) 141.4 (CH), 135.1 (CH), 134.6 (C), 134.1 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH),126.7 (C) 111.9 (CH), 79.5 (C), 77.0 (C), 62.3 (CH_2), 61.8 (CH_2), 58.2 (C), 58.0 (C), 34.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 23.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.1 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.9 (CH_2); **EMBR** (ESI): 639 ([M^++Na]), 469, 328; **EMAR** calculado para $C_{32}H_{41}O_{10}S$ 617.2415, encontrado 617.2411.

[99] Zindel, J.; de Meijere, A. *Synthesis*, **1994**, 190.

[141] El compuesto **55** se sintetizó a partir del alcohol **45** por alquilación con malonato de dietilo de forma análoga al compuesto **47**

*(E)-3,3,8,8-Tetracarboxilato de tetraetil-1-ciclopropiliden-12-oxotridec-10-en-5-ino (**41k**)*



En un balón de 50 mL se disolvió el dialilacetato **56**[142] (100 mg, 0.504 mmol), en THF (3 mL). Sobre esta disolución se añadió Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μmol) y PPh_3 (10.5 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, observándose un cambio en la coloración de rojo a verde oscuro.

La mezcla anterior se añadió *vía cánula* sobre una disolución de la sal sódica del malonato **54** preparada mediante la adición del malonato (242 mg, 0.55 mmol) sobre una suspensión de NaH (22.2 mg, 0.55 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró el THF, se añadió HCl_{aq} y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (4 - 10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 112 mg del producto **41k** (43 %, aceite incoloro).

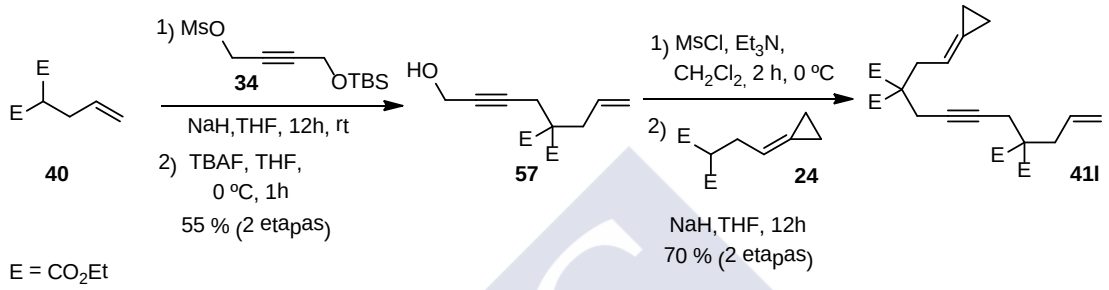
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 – 6.53 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 8H), 2.90 (dt, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 4H), 2.75 (dd, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 12H), 1.11 – 0.93 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $cdcl_3$) δ 198.7 (C), 170.5 (C), 169.8 (C), 141.6 (CH), 135.1 (CH), 127.3 (C), 111.6 (CH), 78.9 (C), 76.8 (C), 61.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 56.9 (C), 56.5 (C), 34.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 26.7 (CH_3), 23.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.6 (CH_3), 2.5 (CH_2), 1.5 (CH_2); **EMBR** (ESI): 541 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{28}H_{39}O_9$ 519.2589, encontrado 519.2585.

[142] Trost, B. T.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, F. D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. *Chem Eur. J.* **2005**, *11*, 2577.

Estudio de la viabilidad de la reacción de cicloadición empleando alquenos no activados, alenos o alquinos como componente de 2C.

Preparacion de los precursores

*3,3,8,8-tetracarboxilato de tetraetil 1-ciclopropilidenundecec-10-en-5-ino (**41l**)*[139]



Sobre una suspensión de NaH (107 mg, 2.68 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota el alilmalonato de dietilo **40** (537 mg, 2.68 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato **34**[143] (970 mg, 3.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró el THF, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 656 mg del producto alquilación **58** (64 %, aceite incoloro). A continuación, este producto **58** se sometió a una desprotección del grupo TBS, para ello, se añadió gota a gota una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (1.88 ml, 1M). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. La disolución se vertió en H_2O y se extrajo con Et_2O. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % Et_2O/hexano) para dar 391 mg del compuesto **57** (85 %, aceite incoloro).

[139] Descrito en: Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 270.

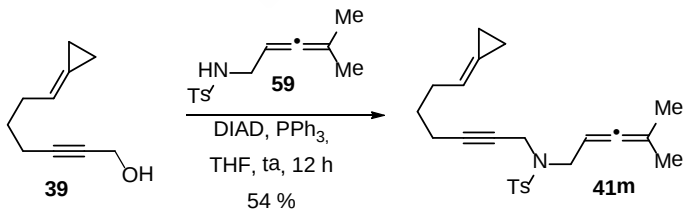
[143] El mesilato de **34** se preparó a partir del correspondiente alcohol, con cloruro de mesilo y Et_3N en CH_2Cl_2 a 0°C durante 2 h

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60-5.42 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 15, 13.56 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 4H), 2.68 (dd, J = 7.74, 5.1 Hz, 4H), 1.14 (t, J = 7.10 Hz, 6H); **^{13} C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (C), 131.5 (CH), 119.5 (CH_2), 81.2 (C), 79.6 (C), 61.4 (CH_2), 56.5 (C), 50.4 (CH_2), 36.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 13.8 (CH_3).

Sobre una disolución de NaH (58.3 mg, 1.45 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió lentamente el alquilidenciclopropano **24** (300 mg, 1.32 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato derivado de **57** (505 mg, 1.46 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 442 mg del precursor **41l** (70 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68 – 5.49 (m, 2H), 5.21 – 5.01 (m, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 8H), 2.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 7H), 1.28 – 1.17 (m, 12H), 1.11 – 0.95 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (C), 132.3 (CH), 127.2 (C), 119.8 (CH_2), 111.8 (CH), 77.9 (C), 77.2 (C), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 56.9 (C), 56.5 (C), 36.0 (CH_2), 34.2 (CH_2), 22.48 (CH_2), 22.43 (CH_2), 13.6 (CH_3), 2.4 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 499 ([M^++ Na]); **EMAR** calculada para $C_{26}H_{37}O_8$ 477.2483, encontrado 477.2473.

*N-(7-ciclopropilidenhept-2-inil)-4-metil-N-(4-metilpenta-2,3-dienil)benceno sulfonamida (**41m**)*



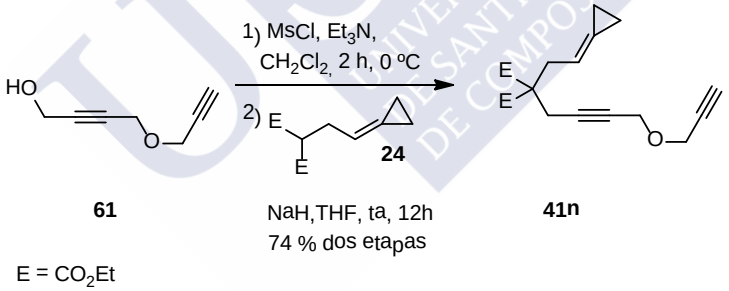
Sobre una disolución del aleno **59**[101] (100 mg, 0,40 mmol) en THF (5 mL) se añadió PPh_3 (141 mg, 0.54 mmol) y el alcohol **39** (69.0 mg, 0.46 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (106

[101] Para la síntesis del aleno **59** ver: Wender, P. A.; Correa, A. G.; Sato, Y.; Sun, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7815.

µL, 0.54 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se concentró el THF y se añadió sobre NaCl (sat) y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % Et_2O/hexano) obteniéndose 82 mg del compuesto **41m** (54 %, aceite incoloro).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.72 – 5.58 (m, 1H), 4.91 – 4.78 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 6H), 1.46 – 1.24 (m, 2H), 1.03 – 0.93 (m, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.6 (C), 143.5 (C), 136.7 (C), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 122.2 (C), 117.3 (CH), 96.9 (C), 85.8 (CH), 83.9 (C), 77.2 (C), 72.4 (C), 46.2 (CH_2), 35.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 27.8 (CH_2), 21.1 (CH_3), 19.9 (CH_3), 17.6 (CH_2), 1.7 (CH_2), 1.4 (CH_2).

*Procedimiento para la síntesis de los precursores **41n-p**. Descrito para la síntesis de Malonato de dietil-2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(4-(prop-2-in-1-iloxi)but-2-in-1-ilo (**41n**)*[139]



Sobre una disolución de NaH (170 mg, 4.24 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se añadió lentamente el ciclopropano **24** (959 mg, 4.24 mmol). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió el mesilato de **61**[102] (900 mg, 4.45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en

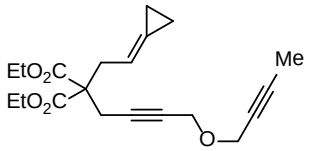
[139] Descrito en: Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L., *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 270.

[102] Bräse, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 4167.

columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 980 mg del precursor **41n** (74 %, aceite incoloro).

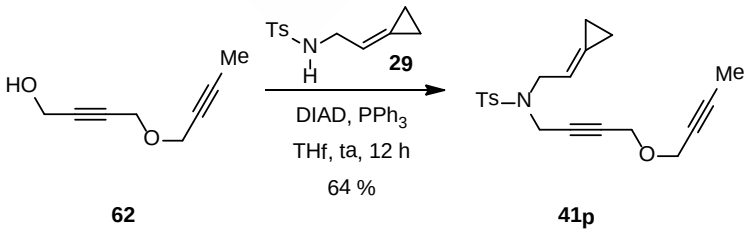
^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ 5.64-5.55 (m,1H), 4.29-4.12 (m, 8H), 2.96-2.90 (m,2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H,), 1.35-1.16 (m, 6H), 1.11-1.01 (m, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$), δ 169.9 (C), 127.2 (C), 111.3 (CH), 82.3(C), 77.7 (C), 77.5 (C), 74.7 (C), 61.5 (CH_2), 57.0 (CH_2), 56.7 (CH_2), 55.9 (C), 34.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.0 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.9 (CH_2). **EMBR** (ESI): 355 ([M$^+$+Na]); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{24}NaO_5$ 355.1516, encontrado 355.1515.

*Malonato de dietil 2-(4-(but-2-iniloxi)but-2-inil)-2-(2-ciclopropilidenetilo)(**41o**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 70 %, dos etapas.**^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55-5.47 (m,1H), 4.17-4.06 (m, 8H), 2.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 1.78 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.22-1.10 (m, 6H), 1.04-0.91 (m, 4H); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) *δ* ppm 169.9 (C), 126.9 (C), 111.2 (CH), 82.6 (C), 81.7 (C), 78.0 (C), 74.2 (C), 61.3 (CH_2), 56.8 (CH_2), 56.5 (CH_2), 56.3 (C), 34.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 13.8 (CH_3), 3.4 (CH_3), 2.7 (CH_2), 1.7 (CH_2); **EMBR:** 346 ([M$^+$], 2), 273 (45), 199 (76), 129 (100).

*N-(4-(but-2-in-1-iloxi)but-2-in-1-il)-N-(2-ciclopropilidenetil)-4-metilbencenosulfonamida (**41p**)*



62 **41p**

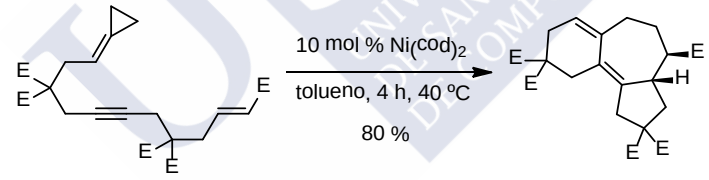
Sobre una disolución del alcohol **62**[103] (150 mg, 1.09 mmol) en THF (11 mL) se añadió PPh_3 (384 mg, 1.46 mmol) y el compuesto **29** (296 mg, 1.26 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó diisopropilazodicarboxilato (DIAD) (288 µL,

[103] El compuesto **62** se preparó de manera análoga a **61** por monoalquilación del 1,4-butinodiol (**36**) con 1-bromobut-1-ino en agua con un rendimiento del 42 %, ver ref. 102: Bräse, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 4167.

1.466 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se concentró el THF y se añadió sobre NaCl (sat) y se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % Et_2O/hexano) obteniéndose 248 mg del compuesto **41p** (64 %, aceite amarillo).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.84 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.07 (s, 4H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7 (C), 136.4 (C), 129.6 (CH), 128.9 (C), 127.9 (CH), 112.1 (CH), 83.0 (C), 80.6 (C), 79.5 (C), 74.1 (C), 56.7 (CH_2), 56.0 (CH_2), 47.7 (CH_2), 35.7 (CH_2), 21.1 (CH_3), 3.1 (CH_3), 2.1 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 380 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{20}H_{23}NNaO_3S$ 380.1291, encontrado 380.1292.

<u>Procedimiento general para la reacción de cicloadición intramolecular (3+2+2) catalizada por Ni</u> (descrito para la reacción de cicloadición de **41a** (Esquema 86).



41a **42a**

E = CO_2Et

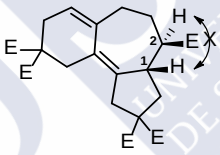
Una disolución del precursor **41a** (100 mg, 0.180 mmol) en tolueno (1.2 mL) se añadió sobre $Ni(cod)_2$ (5.0 mg, 0.018 mmol). La mezcla se calentó durante 4 h a 40 °C.[144] Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una mezcla de silica gel y florisil, se eluyó con Et_2O. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se analizó por ^{1}H-RMN. Posteriormente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 80 mg del cicloaducto **42a** (aceite incoloro, rendimiento: 80 %).

[144] El tiempo y la temperatura necesaria para cada ejemplo está indicada en el apartado de resultados y discusión.

*(3aS,4R)-2,2,9,9(1H, 3H, 8H, 10H)-Tetracarboxilato de tetraetil-4-acetil-3a,4,5,6-tetrahidrobenzo[e]azuleno (**42a**)*

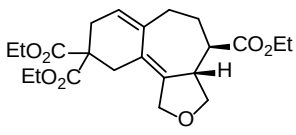
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.31 – 3.99 (m, 10H), 3.13 (dd, *J* = 28.9, 15.2 Hz, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.60 – 2.40 (m, 5H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 3H), 1.32 – 1.18 (m, 15H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C), 172.0 (C), 171.9 (C), 171.8 (C), 170.9 (C), 139.9 (C), 136.5 (C), 127.8 (C), 122.2 (CH), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.2 (CH_2), 57.8 (C), 53.7 (C), 49.5 (CH), 41.8 (CH), 39.5 (CH_2), 39.1 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.3 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (IE): 548 ([M^+], 12), 473 (14), 401 (32), 327 (45), 253 (76), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{40}O_{10}$ 548.2621, encontrado 548.2615.

La estereoquímica de **42a** se determinó en base a experimentos estándar de ^{1}H, ^{13}C, DEPT, experimentos de nOe y experimentos 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La ausencia de señal de nOe entre los dos hidrógenos sugiere que los hidrógenos de las posiciones 1 y 2 estan en disposición *anti*.



42a

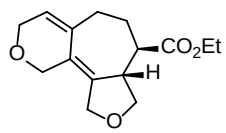
*(3aS-4R)-4,9,9(3H,8H,10H)-tricarboxilato de trietil 3a,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]furano (**42b**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 85 %; **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 44.7, 14.1 Hz, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 7H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 17.9, 4.1 Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 3H), 2.22 (dt, J = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C), 171.6 (C), 171.02 (C), 139.6 (C), 136.4 (C), 125.2 (C), 122.7 (CH), 73.5 (CH_2), 71.5 (CH_2), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.3 (CH_2), 53.5 (C), 47.0 (CH), 42.6 (CH), 33.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (IE) 406

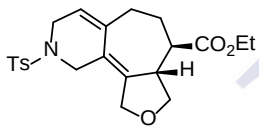
(3), 332 (12), 259 (32), 185 (50), 157 (65), 129 (90), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{30}O_7$ 406.1992, encontrado 406.1983.

*(3aS-4R)-4-Carboxilato de etil-1,3,3a,4,5,6,8,10-octahidrofuro[3',4',6,7]ciclohepta[1,2-c]pirano (**42c**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 54 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55 (s, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m, 3H), 4.16 – 4.06 (m, 3H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.29 (dt, *J* = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C), 136.9 (C), 134.9 (C), 125.4 (C), 123.2 (CH), 73.2 (CH_2), 70.3 (CH_2), 65.7 (CH_2), 65.6 (CH_2), 60.5 (CH_2), 46.9 (CH), 42.7 (CH), 32.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 13.8 (CH_3); **EMBR** (IE): 264 ([M^+], 1), 246 (32), 191 (23), 173 (78), 91 (100); **EMAR** calculado para $C_{15}H_{20}O_4$ 264.1362, encontrado 264.1368.

*(3aS-4R)-4-Carboxilato de etil 9-tosil-3,3a,4,5,6,8,9,10-octahidro-1H-furo[3',4',6,7]ciclohepta[1,2-c]piridina (**42d**)*



Sólido blanco. Rendimiento: 74 %; **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.18 – 3.99 (m, 4H), 3.91 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.5, 8.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (dt, *J* = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 2.15 (dt, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1 (C), 144.1 (C), 139.7 (C), 135.9 (C), 135.5 (C), 129.8 (CH), 127.8 (CH), 122.8 (C), 120.1 (CH), 73.1 (CH_2), 70.8 (CH_2), 60.5 (CH_2), 46.2 (CH), 45.1 (CH_2), 42.7 (CH), 32.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 21.1 (CH_3), 13.8 (CH_3); EMBR (IQ): 418 (36), 400 (33), 276 (19), 262 (100), 186 (18), 91 (21); EMAR calculado para $C_{22}H_{28}NO_5S$ 418.1688, encontrado 418.1670.

La estructura de este cicloaducto se confirmó por análisis mediante cristalografía de rayos X.

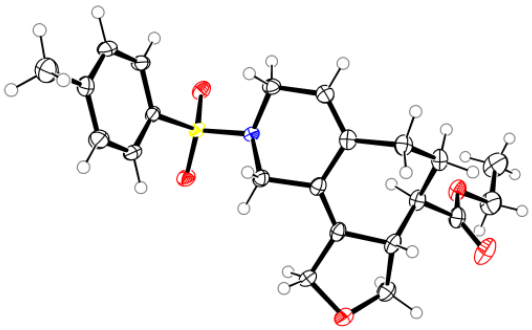
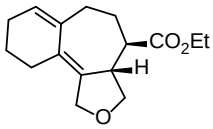


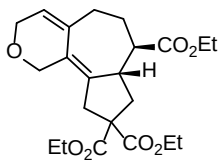
Figura 21. Estructura de rayos X de ***42d***

*(3aS,4R)-4-Carboxilato de etil 3,3a,4,5,6,8,9,10-octahidro-1H-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]furano (**42e**)*



Aceite incoloro. Rendimiento 63 %; **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.53 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 17.6, 8.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.20 (dt, J = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 4H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.25 – 1.20 (m, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6 (C), 136.7 (C), 135.6 (C), 129.2 (C), 126.4 (CH), 73.5 (CH_2), 71.5 (CH_2), 60.2 (CH_2), 47.2 (CH), 42.4 (CH), 33.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 25.31 (CH_2), 22.0 (CH_2), 13.8 (CH_3); **EMBR** (ESI): 285 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{16}H_{22}NaO_3$ 285.1461, encontrado 285.1459.

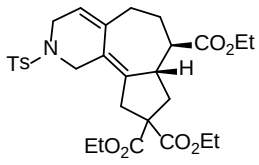
*(7R,7aS)-7,9,9(3H,5H,10H)-Tricarboxilato de trietil 6,7,7a,8-tetrahidro-1H-azuleno[4,5-c]pirano (**42f**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 54 %; **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.48 (s, 1H), 4.30 – 4.01 (m, 10H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 46.6, 17.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.54 (ddd, *J* = 12.7, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 3H), 1.34 – 1.16 (m, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (C), 171.8 (C), 171.7 (C), 137.1 (C), 135.1 (C), 127.8 (C), 122.6 (CH), 66.4 (CH_2), 65.7 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.3 (CH_2), 58.3 (C), 49.4 (CH), 41.8 (CH), 38.8 (CH_2), 38.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 29.7 (CH_2),

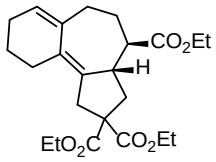
13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (ESI): 429 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{22}H_{30}NaO_7$ 429.1884, encontrado 429.1894.

*(7R,7aS)-7,9,9(1H,5H,10H)-Tricarboxilato de trietil 2-tosil-2,3,6,7,7a,8-hexahidroazuleno[4,5-c]piridina (**42g**)*



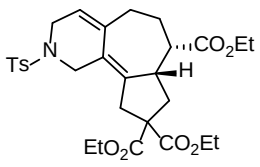
Sólido blanco. Rendimiento: 67 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, CDCl3) δ 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.27 – 4.03 (m, 10H), 3.67 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 18.2, 9.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 4H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl3) δ 175.8 (C), 172.2 (C), 172.1 (C), 144.5 (C), 140.5 (C), 136.6 (C), 136.0 (C), 130.4 (CH), 128.2 (CH), 125.7 (C), 120.0 (CH), 62.2 (CH_2), 62.1 (CH_2), 60.8 (CH_2), 58.4 (C), 49.1 (CH), 46.3 (CH_2), 45.7 (CH_2), 42.1 (CH), 39.4 (CH_2), 39.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.4 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (IQ): 560 ([M^+], 70), 514 (35), 404 (100), 330 (38), 256 (24), 125 (42); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{38}NO_8S$ 560.2318, encontrado 560.2327.

*(3aS,4R)-2,2,4(1H,3H,8H)-Tricarboxilato de trietil 3a,4,5,6,9,10-hexahidrobenzo[e]azuleno (**42h**)*



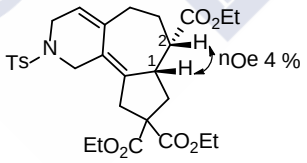
Aceite incoloro. Rendimiento: 82 %. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 4H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (C), 172.2 (C), 171.9 (C), 136.8 (C), 135.7 (C), 131.8 (C), 125.9 (CH), 61.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 57.9 (C), 49.6 (CH), 41.6 (CH), 39.5 (CH_2), 39.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (ESI): 427 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{23}H_{32}NaO_6$ 427.2091, encontrado 427.2093.

*(7S,7aS)-7,9,9(1H, 5H, 10H)-Tricarboxilato de trietil-2-tosil-2,3,6,7,7a,8-hexahidroazuleno[4,5-c]piridina (**42i**)*



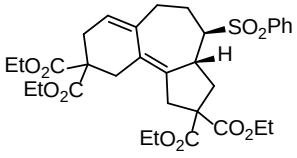
Aceite incoloro. Rendimiento: 52 %; **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 4.26 – 4.00 (m, 6H), 3.77 – 3.57 (m, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 2.96 (m, 2H), 2.85 (dt, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 4H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl3) δ 174.5 (C), 172.2 (C), 171.5 (C), 143.7 (C), 139.9 (C), 136.9 (C), 133.8 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 124.4 (C), 119.4 (CH), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.5 (CH_2), 58.9 (C), 46.4 (CH_2), 45.7 (CH), 44.9 (CH_2), 41.3 (CH), 39.5 (CH_2), 38.1 (CH_2), 32.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 21.1 (CH_3), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (ESI): 582 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{37}NNaO_8S$ 582.2132, encontrado 582.2122.

La estereoquímica de **42i** se determinó en base a experimentos estándar de ^{1}H, ^{13}C, DEPT, experimentos de nOe y experimentos 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). En este compuesto se observa señal nOe entre los hidrógenos de las posiciones 1 y 2, lo que demuestra que la reacción de cicloadición (3+2+2) es estereoespecífica.



42i

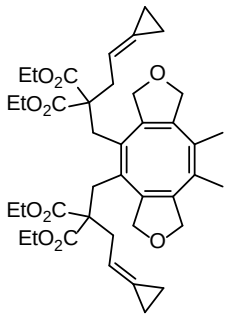
*2,2,9,9 (1H,3H,8H,10H)- Tetracarboxilato de tetraetil-(4-fenilsulfonil)-3a,4,5,6-tetrahidrobenzo[e]azuleno (**42j**)*



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.06 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 3.04 – 2.87 (m, 4H), 2.81 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 12H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7 (C), 171.6 (C), 139.2 (C), 138.2 (C), 136.2 (C), 129.4

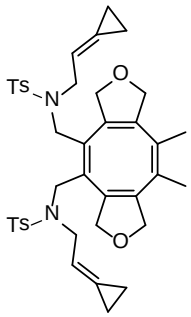
(CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 122.7 (CH), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 58.4 (C), 53.6 (C), 39.8 (CH_2), 39.3 (CH_2), 39.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 30.3 (CH_2), 13.6 (CH_3); **EMBR** (ESI): 639 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{32}H_{41}O_{10}S$ 617.2415, encontrado 617.2394.

*2,2'-(((4Z,9Z)-9,10-dimetil-1,3,6,8-tetrahidrociclooocta[1,2-c:5,6-c']difuran-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-(2-ciclopropilidenetil) malonato de tetraetilo (**63n**)*



Aceite incoloro. Rendimiento: 44 %; **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.62 – 5.50 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 23.9, 13.3 Hz, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 6H), 4.14 – 3.99 (m, 6H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 14.7, 6.2 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.71 (s, *J* = 10.5 Hz, 6H), 1.28 – 1.11 (m, 12H), 1.04 – 0.84 (m, 8H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C), 171.1 (C), 142.5 (C), 136.2 (C), 136.1 (C), 132.9 (C), 125.9 (C), 112.7 (CH), 68.7 (CH_2), 67.9 (CH_2), 61.1 (CH_2), 57.5 (C), 34.5 (CH_2), 34.1 (CH_2), 18.2 (CH_3), 13.6 (CH_3), 13.5 (CH_2), 2.2 (CH_2), 1.4 (CH_2); **EMBR** (ESI): 715 ([M^++Na]); **EMAR** calculado para $C_{40}H_{52}NaO_{10}$ 715.3453, encontrado 715.3458.

*N,N'-(((4Z,9Z)-9-10-dimetil-1,3,6,8-tetrahidrociclooocta[1,2-c:5,6-c']difuran-4,5-diil)bis(metile))bis(N-2-ciclopropilidenetil)-4-metilbencenosulfonamida (**63o**)*



Sólido blanco. Rendimiento: 40 %. **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.38 – 5.30 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 20.1 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 6H), 1.76 (s, *J* = 8.6 Hz, 6H), 1.03 – 0.80 (m, 8H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6 (C), 142.3 (C), 137.6 (C), 136.6 (C), 135.8 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 132.2 (C), 130.8 (C), 130.1 (C), 130.0 (C), 129.8 (CH), 128.8 (C), 128.7 (C), 127.7 (CH), 127.3 (C), 112.4 (CH), 69.0 (CH_2), 68.0 (CH_2), 47.3 (CH_2), 46.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.2 (CH_3), 18.6 (CH_3), 1.9 (CH_2), 1.3 (CH_2); **EMBR**: 737

([M^++Na]), 478, 410; **EMAR** calculado para $C_{40}H_{46}N_2NaO_6S_2$ 737.2689, encontrado 737.2677.

La estructura se confirmó por análisis mediante cristalografía de rayos X.

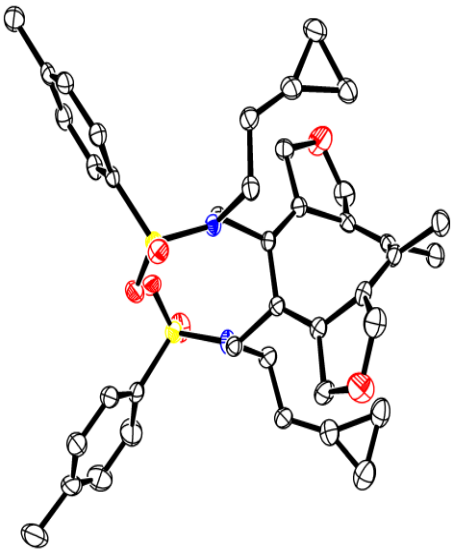
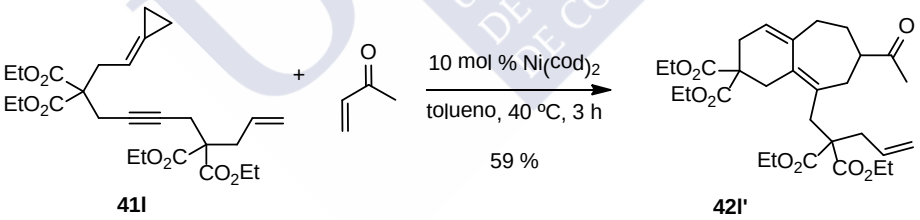


*Figura 22. Estructura de rayos X de **63o***

-Reacción de cicloadición con metil vinil cetona



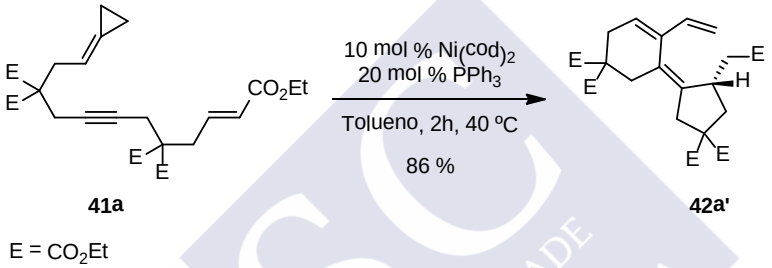
41l **42l'**

Sobre $Ni(cod)_2$ (5.77 mg, 0,021 mmol) se añadió una disolución de **41l** (100 mg, 0.21 mmol) y metil vinil cetona (198 µL, 2.10 mmol) en tolueno (1.5 ml). La mezcla se calentó durante 3 h a 40 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una mezcla de silica gel y florisil, se eluyó con Et_2O. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se analizó por ^{1}H-RMN. Posteriormente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano) obteniéndose 67.7 mg del producto **42l'** como un aceite incoloro (Rendimiento 59 %)

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.64 – 5.51 (m, 1H), 5.19 – 5.01 (m, 3H), 4.21 – 4.12 (m, 8H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 8H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.22 (td, *J* = 7.1, 1.9

Hz, 12H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 210.9 (C), 170.6 (C), 170.3 (C), 145.7 (C), 132.3 (CH), 119.9 (CH_2), 114.6 (CH_2), 78.2 (C), 77.5 (C), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 56.9 (C), 56.6 (C), 51.8 (CH), 35.9 (CH_2), 35.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_3), 27.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.3 (CH_2), 13.64 (CH_3), 13.63 (CH_3); **EMAR** calculado para $C_{30}H_{42}O_9$ 548.2829, encontrado 548.2822.

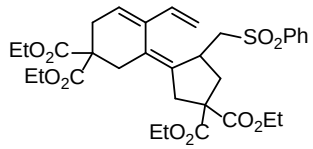
*<u>Procedimiento para la reacción de cicloadición en presencia de un ligando externo.</u> Descrito para la síntesis de (Z)-1,1-Dicarboxilato de dietil-5-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-4,4-bis(etoxicarbonil)ciclopentilidene)-4-vinilciclohex-3-eno (**42a'**)*



Sobre $Ni(cod)_2$ (2.5 mg, 9.11 μmol) se añadió PPh_3 (4.78 mg, 0,018 mmol) y tolueno (0.3 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añade una disolución del sustrato **41a** (50 mg, 0,018 mmol) en tolueno (0.5 ml) y se agita durante 2 h a 40 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una mezcla de silica gel y florisil, se eluyó con Et_2O. El filtrado se concentró y el crudo de reacción se analizó por ^{1}H-RMN. Posteriormente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % Et_2O/hexano). Se obtiene el cicloaducto **42a'** como un aceite incoloro (Rendimiento 88 %).

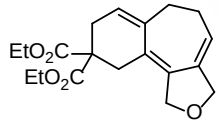
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.28 (dt, *J* = 28.6, 14.2 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 17.2, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.37 – 3.98 (m, 10H), 3.18 – 2.81 (m, 4H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 15H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (C), 172.3 (C), 172.1 (C), 141.4 (C), 137.7 (C), 136.4 (CH), 126.9 (CH), 124.3 (C), 114.6 (CH_2), 61.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 60.0 (CH_2), 58.5 (C), 54.6 (C), 39.8 (CH_2), 39.5 (CH_2), 39.1 (CH_2), 37.1 (CH), 34.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMAR** calculado para $C_{29}H_{40}O_{10}$ 548.2621, encontrado 548.2618.

*(Z)-1,1-Dicarboxilato de dietil-5-(4,4-bis(etoxicarbonil)-2-((fenilsulfonil)metil)ciclopentilideno)-4-vinilciclohex-3-eno (**42j'**)*



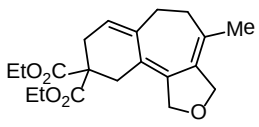
Aceite incoloro. (Rendimiento 69 %); **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 5.87 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 17.2, 0.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 7H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.3, 2.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.87 (m, 5H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.0, 1.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 19.2, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 1.29 – 1.17 (m, 12H); **^{13}C NMR** (125 MHz, cdcl$_3$) δ 171.8 (C), 171.7 (C), 170.7 (C), 139.7 (C), 138.9 (C), 137.1 (C), 134.5 (CH), 133.9 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 125.6 (C), 115.1 (CH_2), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 61.48 (CH_2), 61.46 (CH_2), 59.1 (CH_2), 58.5 (C), 54.6 (C), 39.5 (CH_2), 38.9 (CH_2), 36.1 (CH), 35.3 (CH_2), 31.5 (CH_2), 13.64 (CH_3), 13.62 (CH_3), 13.60 (CH_3).

*9,9(3H)-Dicarboxilato de dietil-5,6,8,10-tetrahidro-1H-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]furano (**42m**)*



Aceite incoloro. (Rendimiento 74 %); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 4.24 – 4.06 (m, 4H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 1.28 – 1.12 (m, 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.4 (C), 138.4 (C), 136.9 (C), 133.7 (C), 126.5 (C), 125.3 (CH), 123.5 (CH), 74.6 (CH_2), 73.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 53.9 (C), 34.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 13.7 (CH_3); **EMBR** (IQ): 332 (10), 258 (100), 229 (21), 185 (36), 129 (85), 91 (15); **EMAR** calculado para $C_{19}H_{24}O_5$ 332.1624, encontrado 332.1626.

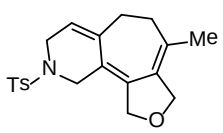
*9,9(3H)-Dicarboxilato de dietil-4-metil-5,6,8,10-tetrahidro-1H-benzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]furano (**42o**)*



Aceite incoloro. (Rendimiento 65 %); **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 – 5.32 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 4H), 2.72 – 2.62 (m, 4H), 2.41 (dd, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.30 – 1.12 (m, 6H); **^{13}C NMR** (125

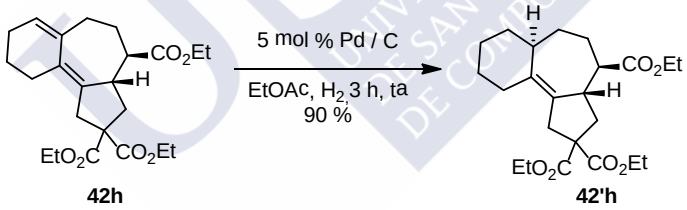
MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (C), 138.2 (C), 133.8 (C), 133.6 (C), 130.8 (C), 124.2 (C), 124.1 (C), 123.4 (CH), 73.8 (CH_2), 73.4 (CH_2), 61.4 (CH_2), 53.9 (CH), 35.7 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 22.2 (CH_3), 13.6 (CH_3);

*4-metil-9-tosil-3,5,6,8,9,10-hexahidro-1H-furo[3',4':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridina (**42p**)*



Sólido blanco. (Rendimiento 62 %); **^{1}H NMR** (500 MHz, $cdcl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (dd, *J* = 15.9, 11.8 Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.67 (s, 3H); **^{13}C NMR** (125 MHz, $cdcl_3$) δ 144.3 (C), 137.9 (C), 135.5 (C), 135.3 (C), 134.4 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 122.0 (C), 120.9 (CH), 73.6 (CH_2), 73.5 (CH_2), 46.9 (CH_2), 45.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 22.8 (CH_3), 21.6 (CH_3); **EMBR** (ESI) 369 ([M^++Na])

Ensayos preliminares de manipulación de los cicloaductos (3+2+2) **42**.



42h **42'h**

Sobre una disolución del cicloaducto **42h** (50 mg, 0.124 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió Pd/C (6.59 mg, 6.18μmol). Se pasó una corriente de H_2 sobre esta disolución. Se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (globo). La disolución se filtró a través de celita, el filtrado se concentró para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el cicloaducto **42'h** como un aceite incoloro (45.2 mg, rendimiento 90 %)

2,2,4(1H)-tricarboxilato de trietil-3,3a,4,5,6,6a,7,8,9,10-decahidrobenzo[e]azuleno (42'h)

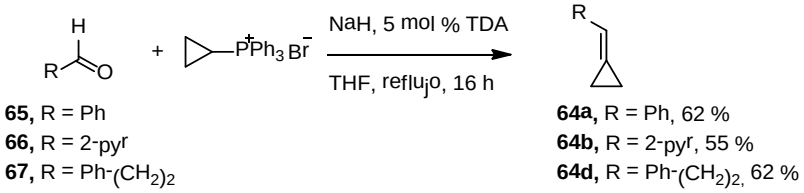
^{1}H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 4.05 – 3.86 (m, 6H), 3.12 (dd, *J* = 19.3, 10.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.31 –

2.23 (m, 1H), 1.99 – 1.74 (m, 5H), 1.45 – 1.32 (m, 5H), 0.99 – 0.86 (m, 9H); **^{13}C NMR** (125 MHz, C_6D_6) δ 174.9 (C), 171.5 (C), 171.4 (C), 130.5 (C), 129.5 (C), 61.0 (CH_2), 59.7 (CH_2), 59.1 (C), 45.4 (CH), 44.1 (CH), 39.7 (CH), 39.3 (CH_2), 37.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.6 (CH_3); **EMBR** (ESI): 429 ([M^+ + Na]); **EMAR** calculado para $C_{23}H_{34}NaO_6$ 429.2248, encontrado 429.2249.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo 3: Estudio de la reactividad de sistemas ciclopropánicos y ciclobutánicos con complejos de Osmio y Rutenio.

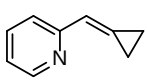
Procedimiento general para la síntesis de los alquilidenciclopropanos **64a,c,d.** Descrito para la síntesis de (ciclopropilidenmetil)benceno (**64c**)



Sobre una suspensión de NaH (560 mg, 14.01 mmol) en THF (55 mL) se añadió el bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio (4.65 g, 12.14 mmol) y se agitó 10 h a reflujo. A continuación, se añadió una disolución del aldehido **65** (1.0 g, 9.34 mmol) y TDA (1.5 mL) en THF (20 ml) y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla resultante se lavó con pentano formándose un precipitado que se filtró a vacío. Finalmente, el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% Et_2O/hexano) para dar el producto **64a** (790 mg, 62 %, aceite amarillo).

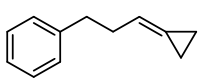
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 1.46 – 1.29 (m, 2H), 1.21 – 1.05 (m, 2H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 139.0 (C), 129.1 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 124.9 (C), 118.8 (CH), 3.1 (CH_2), -0.6 (CH_2); **EMBR** (IE)**:** 128 (32), 115,(65) 102 (56), 77 (100).

*2-(ciclopropilidenmetil)piridina (**64a**)*



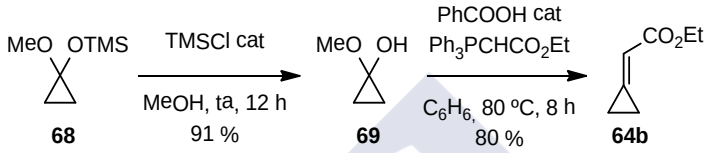
Aceite amarillo. (Rendimiento 55 %). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.18 (m, 2H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6 (C), 148.7 (CH), 135.5 (CH), 128.9 (C), 120.9 (CH), 119.9 (CH), 119.5 (CH), 3.9 (CH_2), 0.7 (CH_2); **EMBR :** 130 (100); **EMAR** calculado para C_9H_9N 131.0735, encontrado 131.0738.

*3-(ciclopropilidenepropil)benceno (**64d**)*



Aceite incoloro. (Rendimiento 62 %); **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.07 (m, 5H), 5.88 (ddd, *J* = 6.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.49 (m, 2H), 1.22 – 0.92 (m, 4H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 122.6 (C), 117.9 (CH), 35.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 1.1 (CH_2), 0.7 (CH_2); **EMBR** 157 ([M^+], 12), 143 (20), 130 (30), 91 (100).

*Síntesis del 2-ciclopropilidenacetato de etilo (**64b**) [113]*



Sobre una disolución del acetal **66** (17.5 ml, 86.0 mmol) en MeOH (60 ml) se añadieron 3 gotas de TMSCl. La disolución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose 8.0 g de **69** como un aceite incoloro (Rendimiento 91 %) que se utilizó sin purificación posterior.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (m, 4H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 85.8 (C), 62.1 (CH_2), 15.5 (CH_2), 14.3 (CH_2)

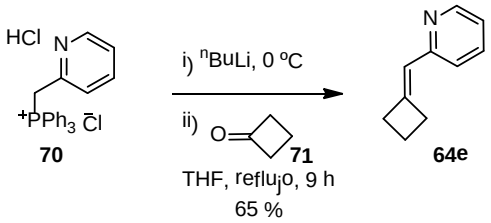
Sobre una disolución de **69** (6.0 g, 59.0 mmol) en benceno (160 ml) se añadió carbetoximetilentrifenilfosforano (24.0 g, 68.9 mmol) y ácido benzoico (720 mg, 5.9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8 h. Tras este tiempo, se vertió sobre H_2O. La fase acuosa se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % Et_2O/ hexano) para dar 5.95 g del compuesto **64b** como un aceite incoloro (rendimiento 80 %).[114]

[113] Schaffer, C. L.; Harriman, S.; Koen, Y. K.; Hanzlik, R. P. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 8264.

[114] A) Kortmann, I.; Westermann, B. *Synthesis*, **1995**, 931. B) Thiemann, T.; Ohira, D.; Li,Y.; Sawada, T.; Mataka, S.; Rauch, K.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 1968.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (m, 1H), 4.15 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.40 – 1.10 (m, 7H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5 (C), 145.9 (C), 111.4 (CH), 59.8 (CH_2), 13.4 (CH_3), 3.5 (CH_2), 0.9 (CH_2).

*Síntesis de (2-piridil)metileneciclobutano (**64e**)*



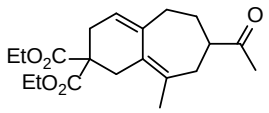
Sobre una disolución de cloruro de trifenil(2-piridilmetil)fosfonio **70** (4.0 g, 9.36 mmol) en THF (20 ml) se añadió *n*BuLi (7.86 ml, 2.5 M) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. Tras este tiempo, se añadió la ciclobutanona 65 (0.8 ml, 10.29 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 9 h. A continuación, se enfría a temperatura ambiente. Sobre la mezcla resultante se adicionó pentano (20 ml) formándose un precipitado que se filtró a vacío. Finalmente, el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% Et_2O/hexano) para dar el producto **64e** (880 mg, 65 %, aceite amarillo).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H); **^{13}C NMR** (62 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4 (C), 151.3 (C), 149.7 (CH), 136.3 (CH), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 120.7 (CH), 33.6 (CH_2), 33.1 (CH_2), 18.6 (CH_2); **EMBR** (*I*): 145 (67), 91 (100).

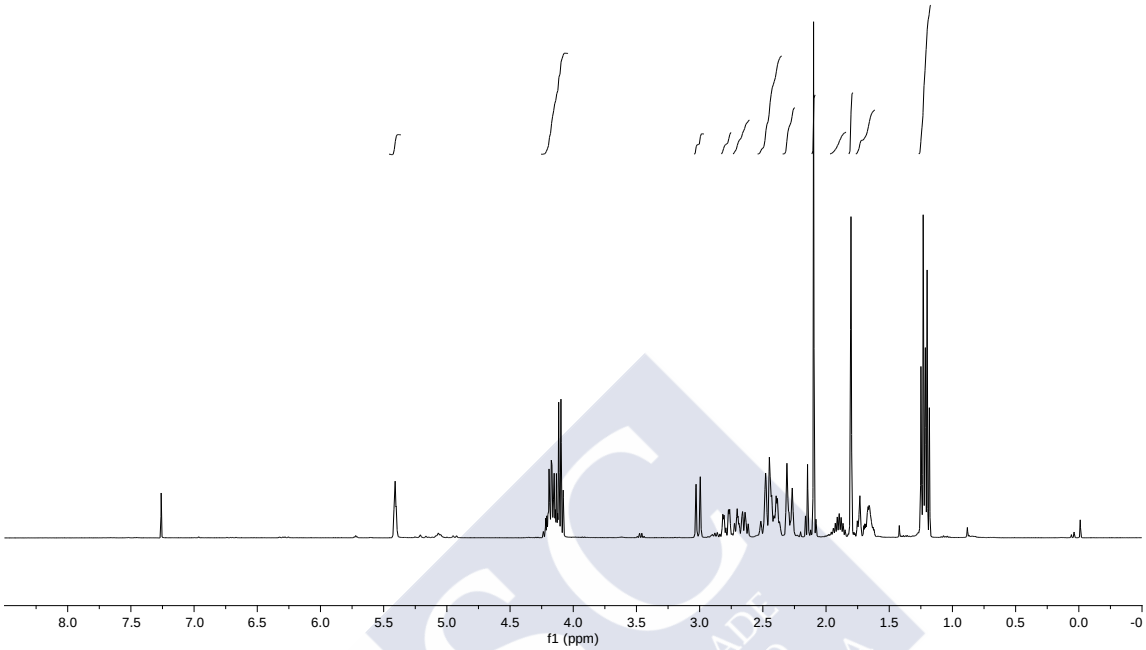
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

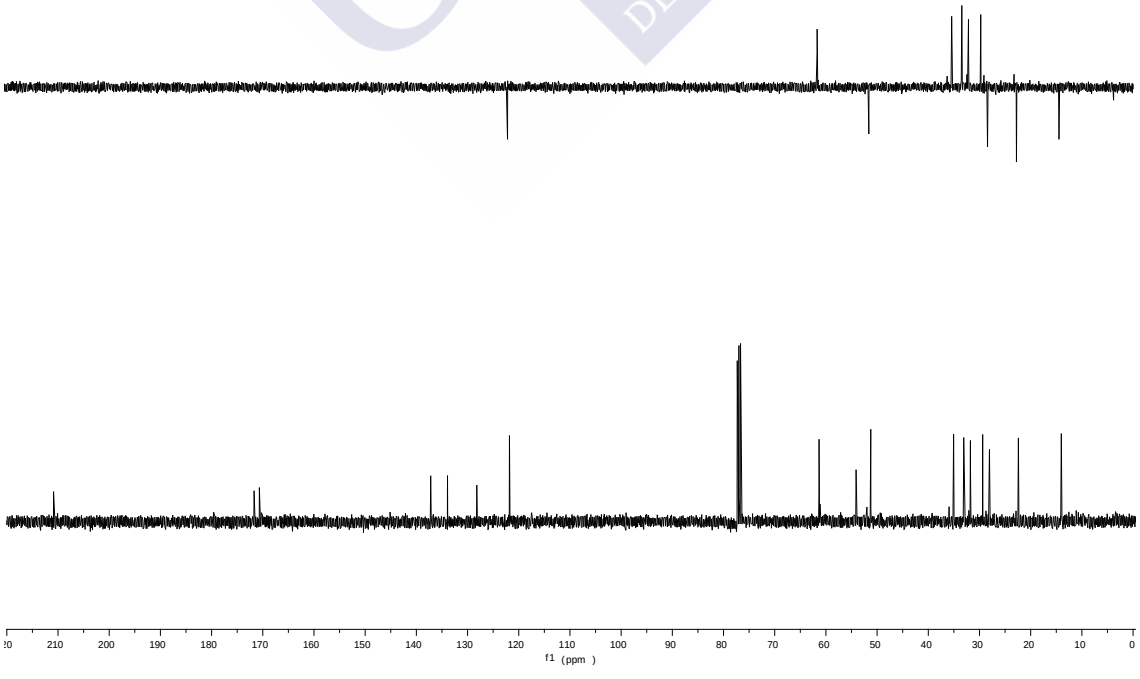
ESPECTROS SELECCIONADOS

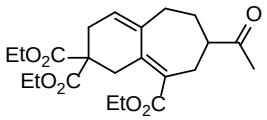
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA


EtO2C
EtO2C
O

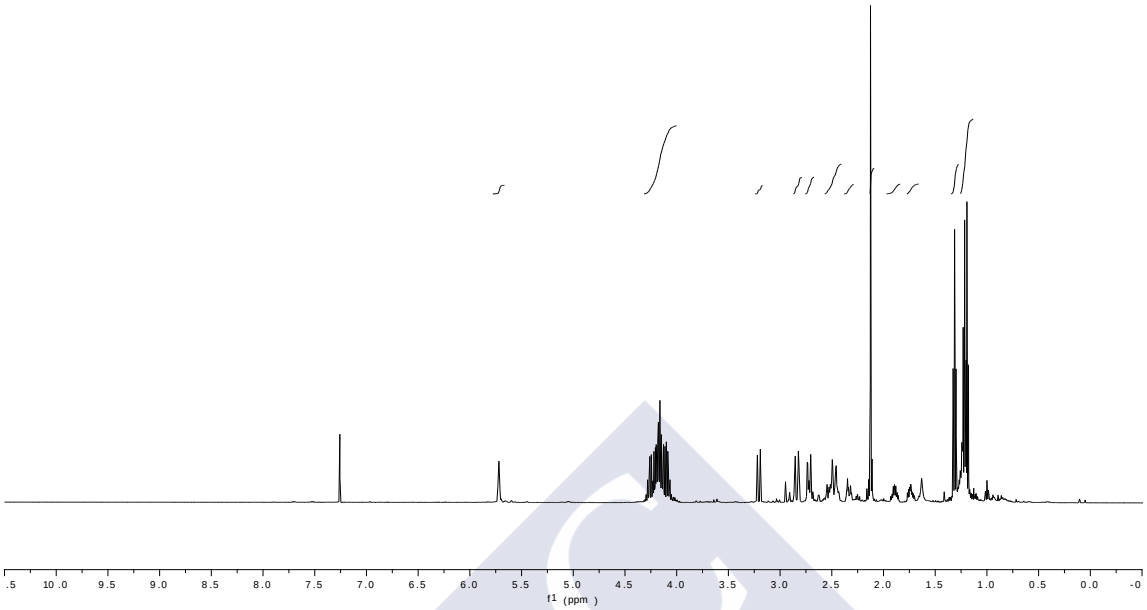
21aa

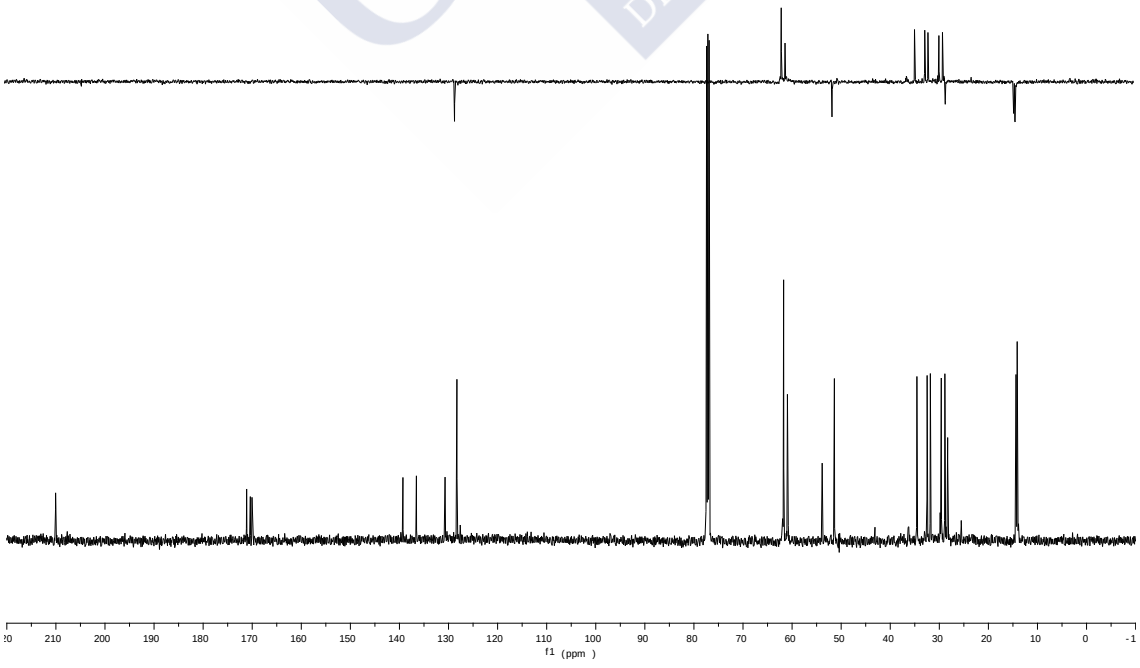

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0
f1 (ppm)

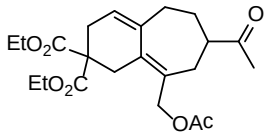

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)



21da

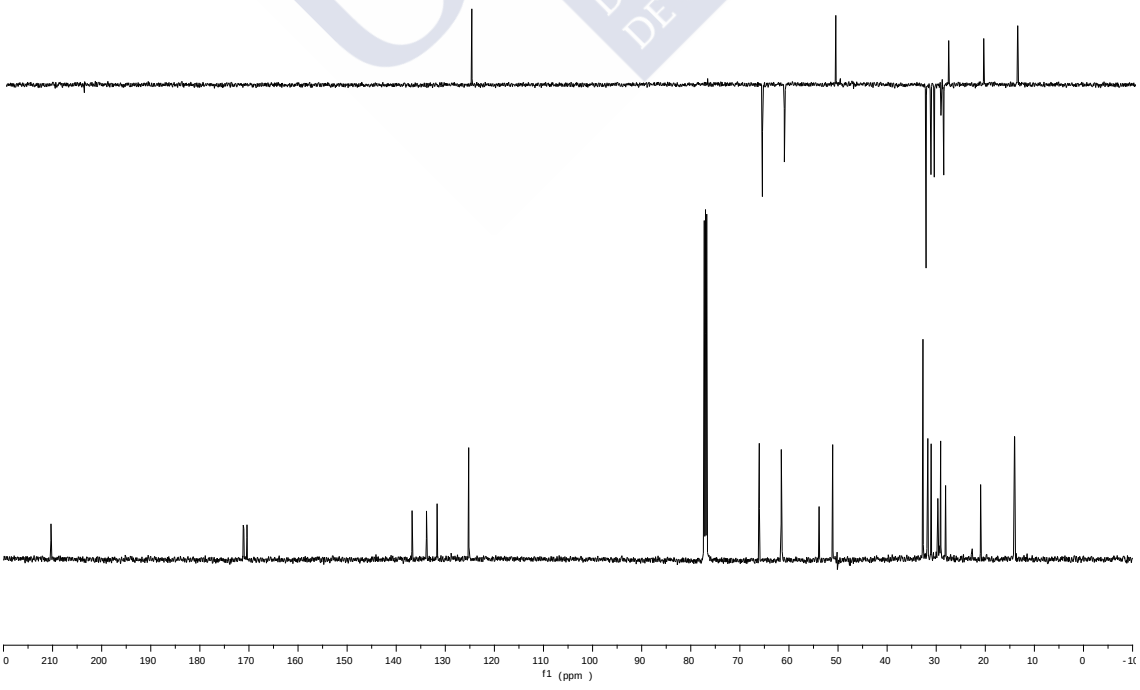


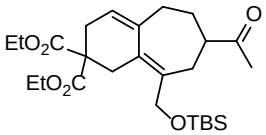



EtO2C
EtO2C
O
OAc

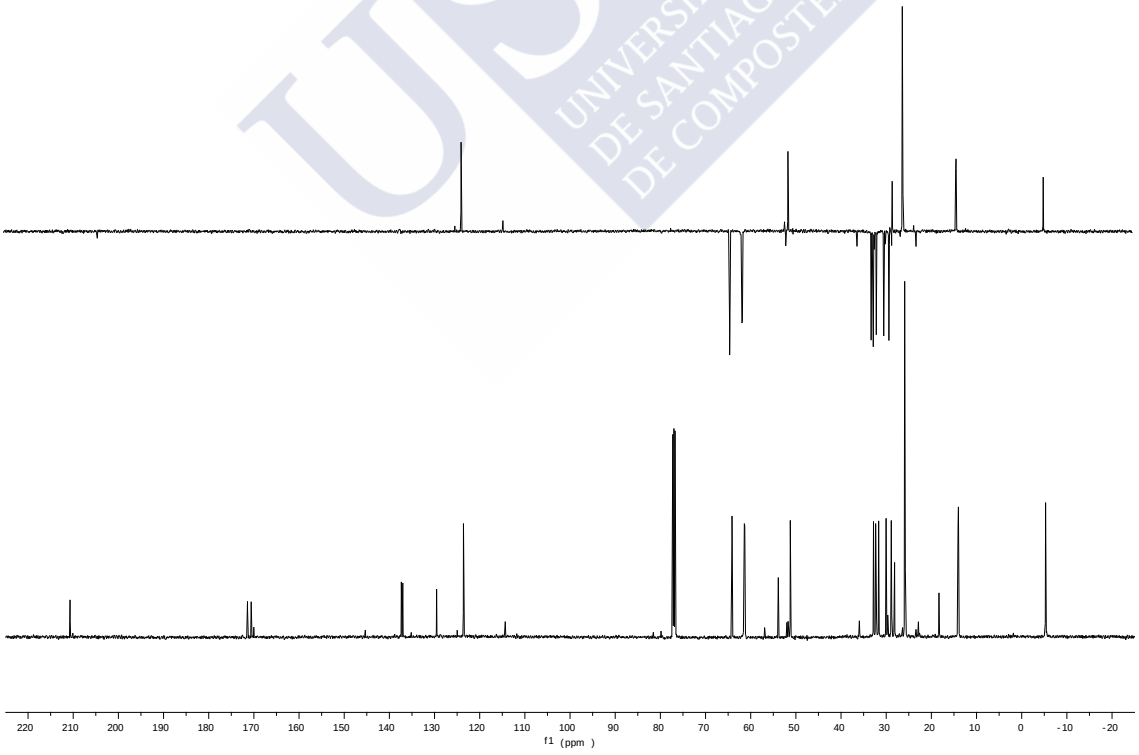
21ea

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)

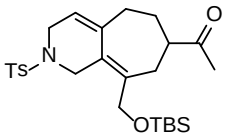

210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)



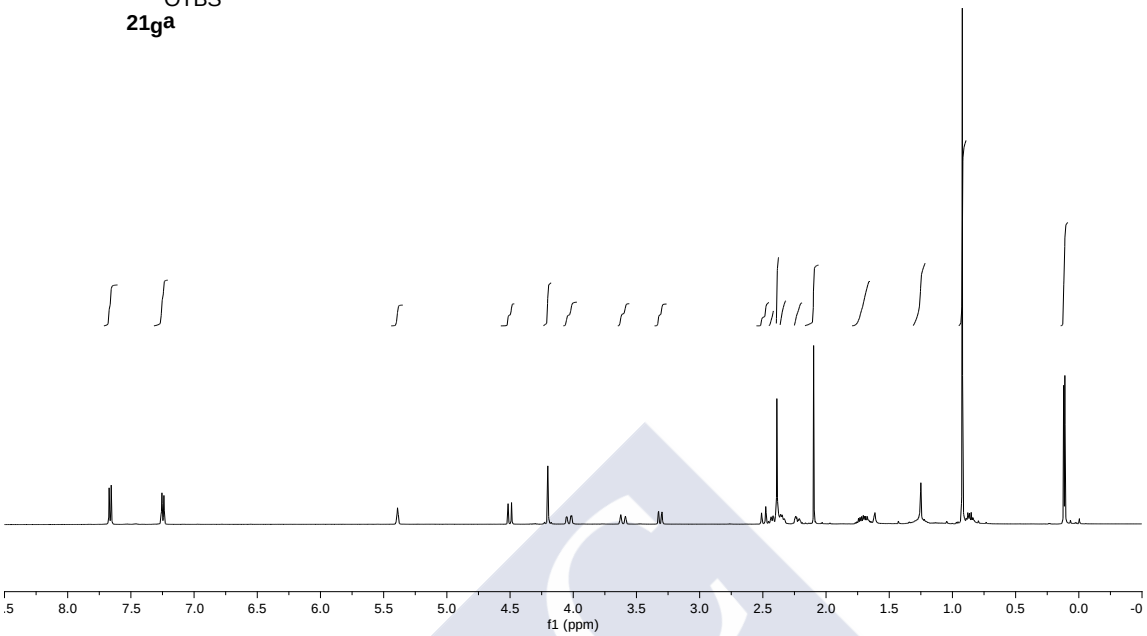
21fa

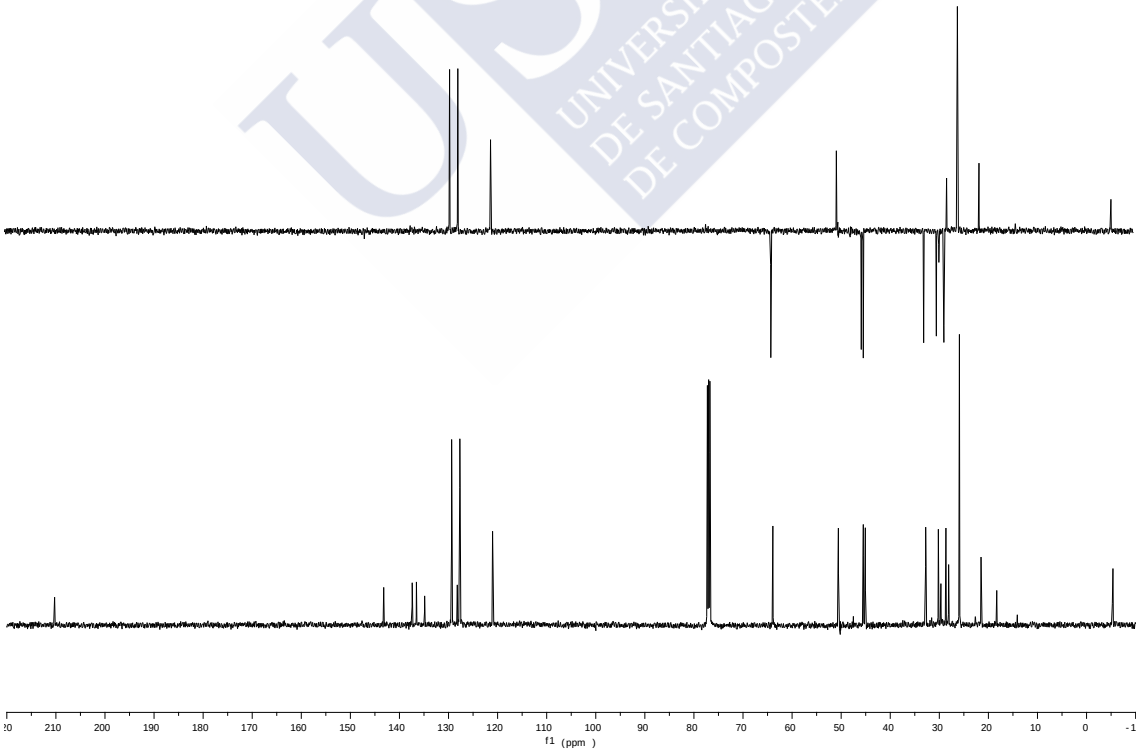


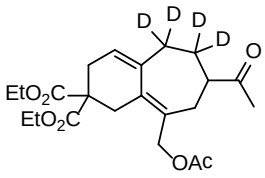
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
N
Ts
OTBS

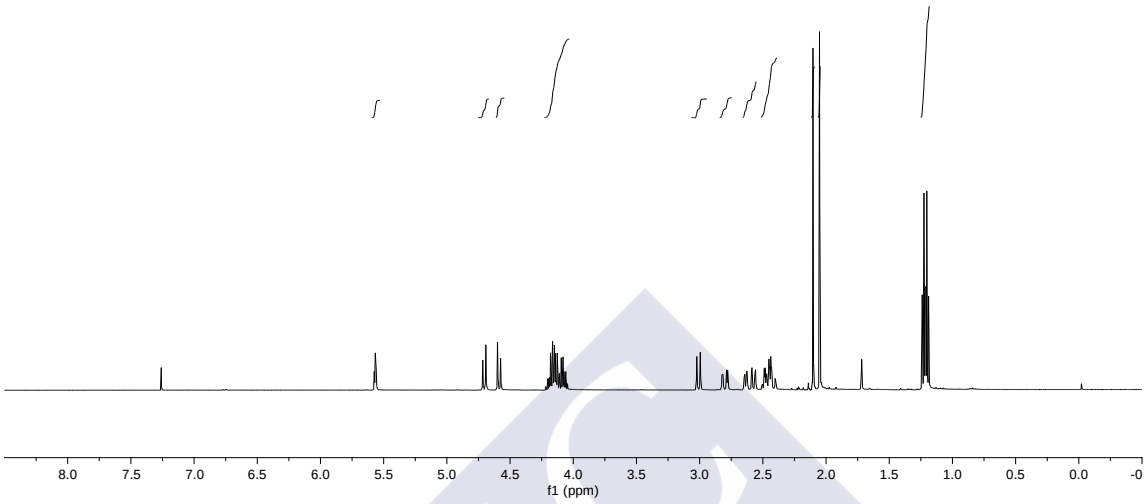
21g[a]

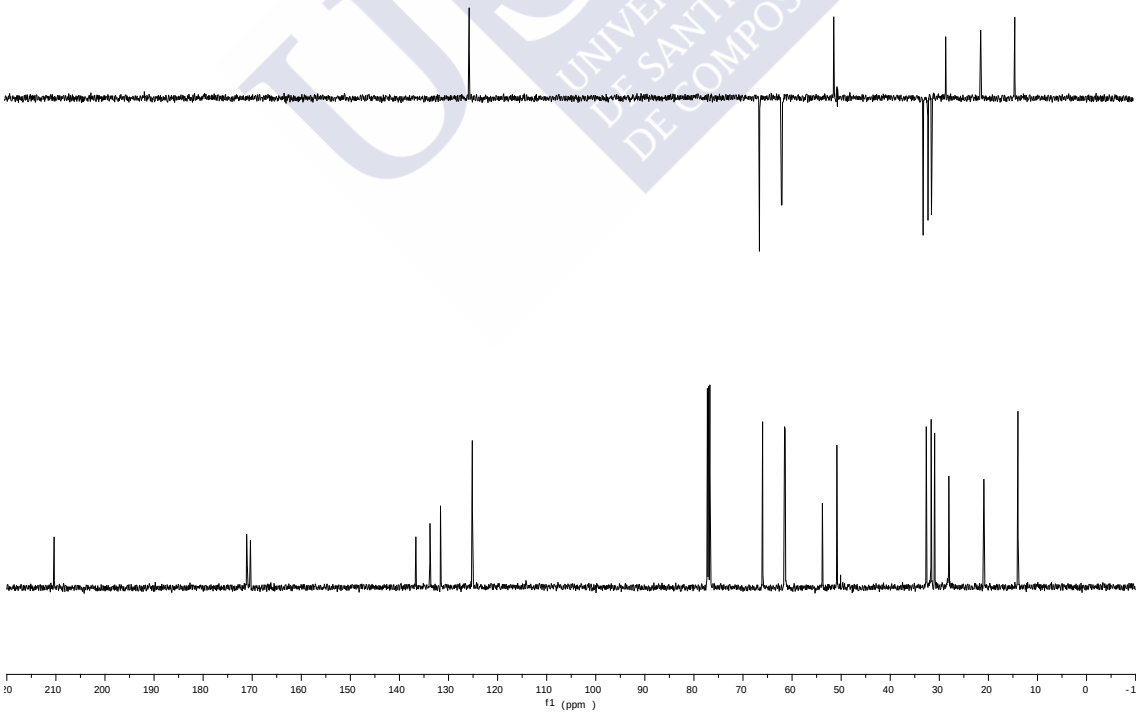

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

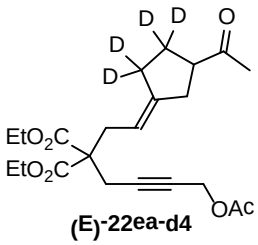

210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


D
D
D
D
O
EtO2C
EtO2C
OAc

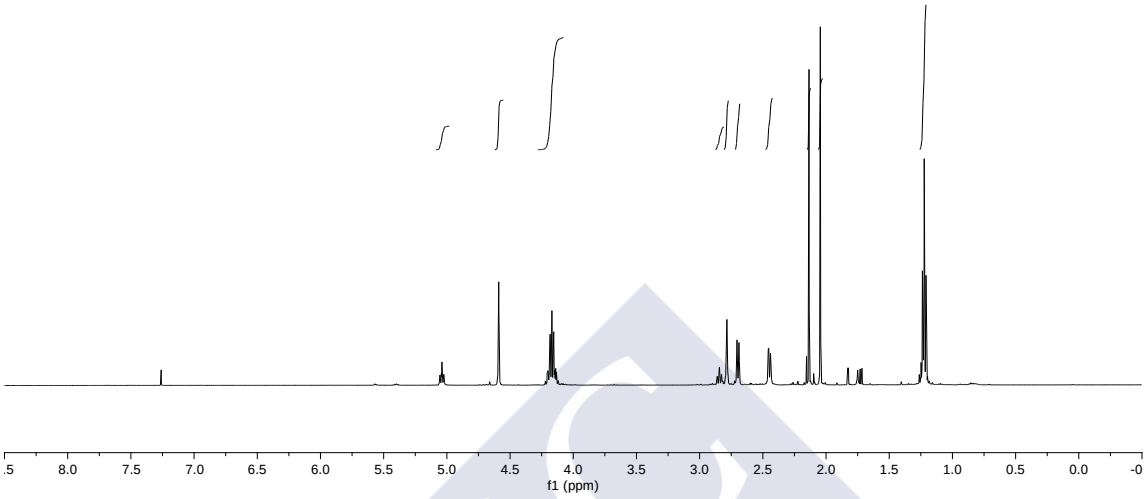
21ea-d4

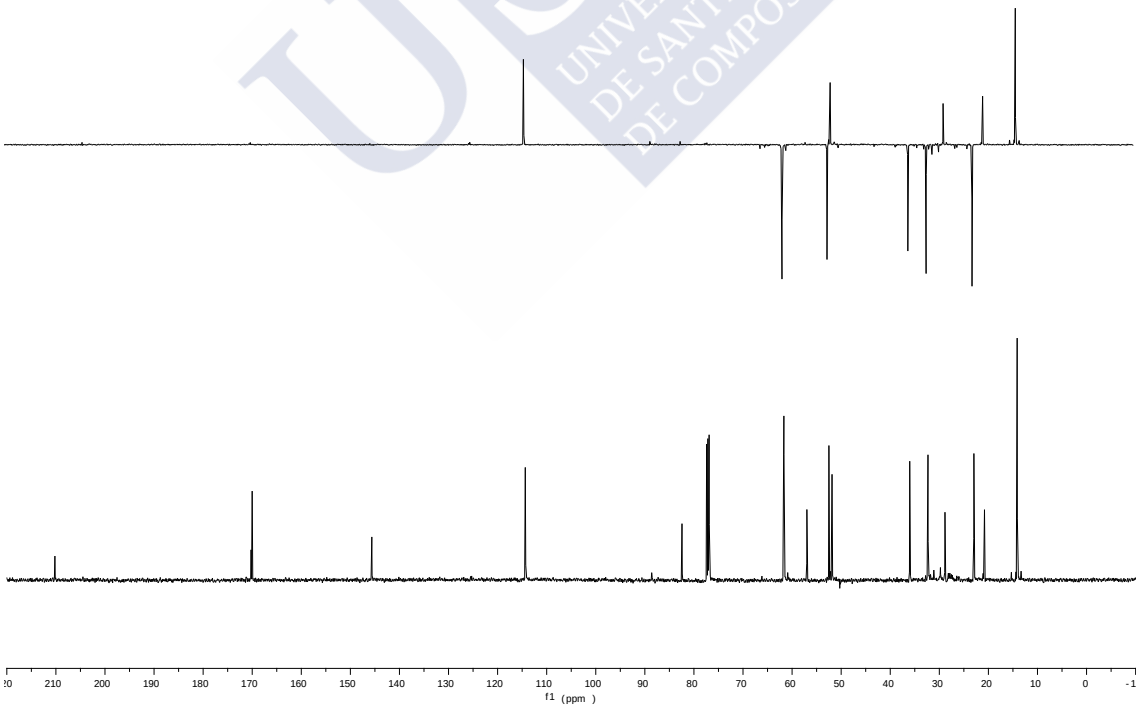

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0
f1 (ppm)


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -1
f1 (ppm)


D
D
O
D
D
EtO2C
EtO2C
OAc

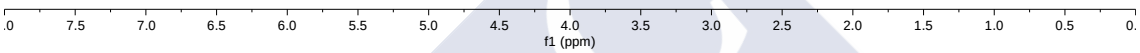
(E)-22ea-d4

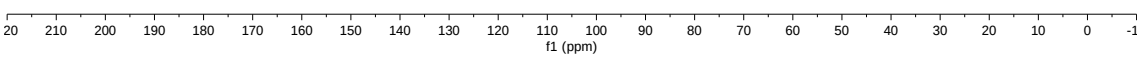

8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

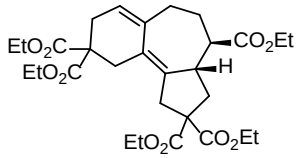

210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)


O
D
D
D
D
EtO2C
EtO2C

***Z*-22'aa-D4**

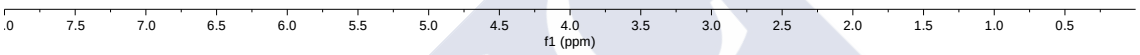

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

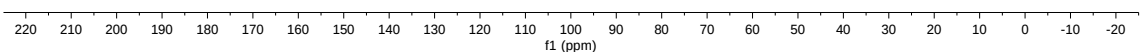

210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

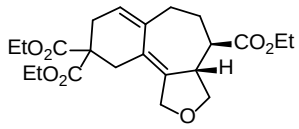

EtO2C
EtO2C
CO2Et
H
EtO2C
CO2Et

42a

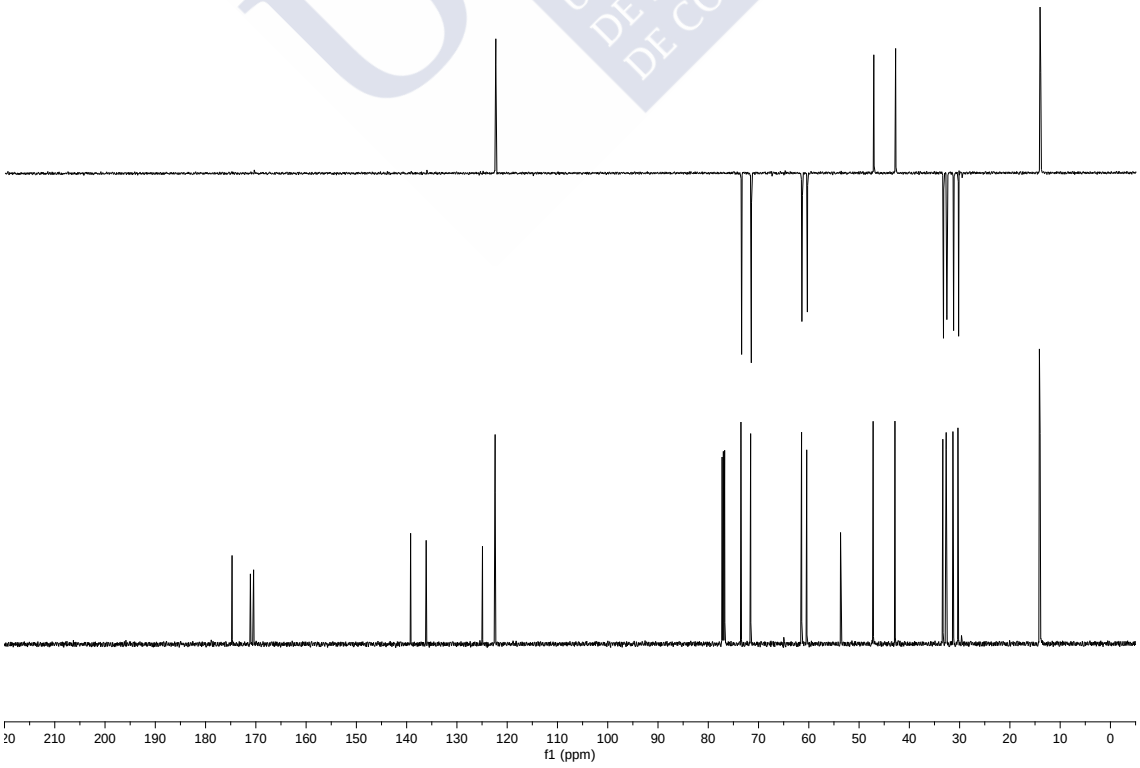


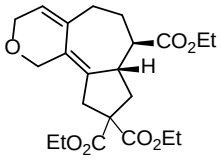

.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)

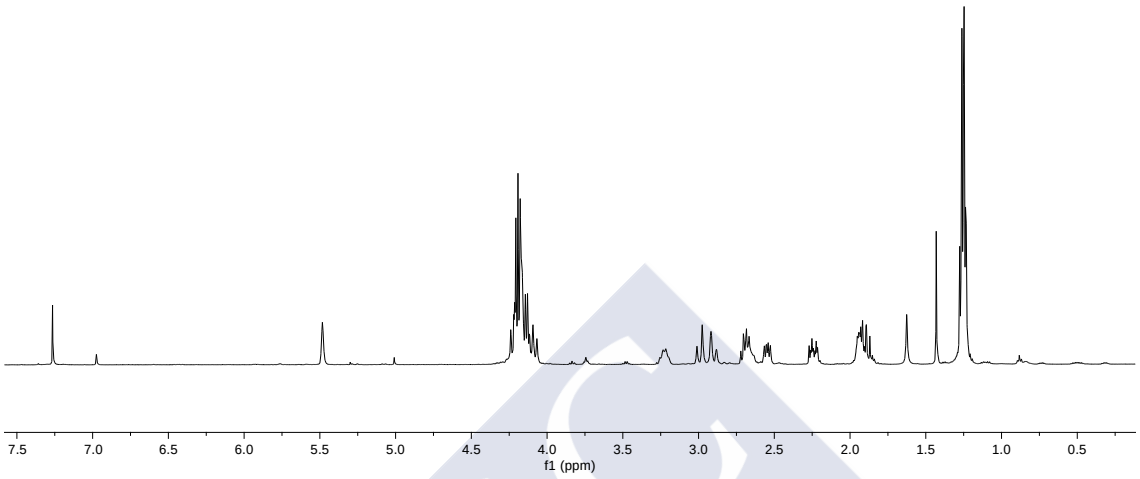


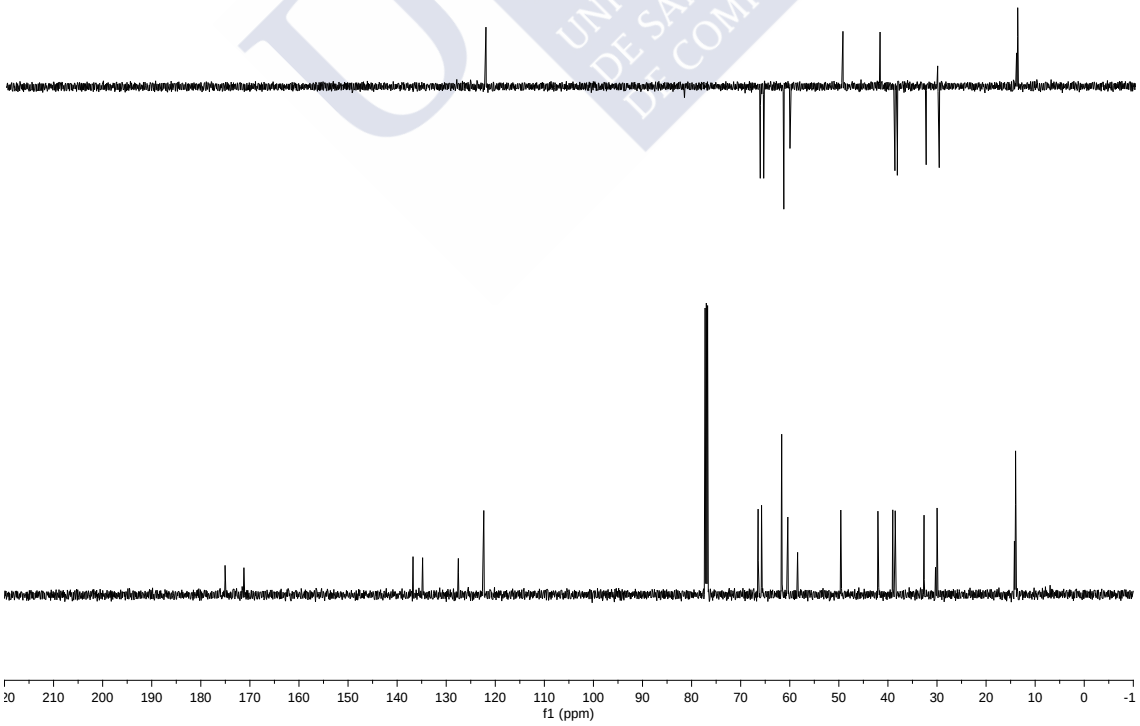
42b

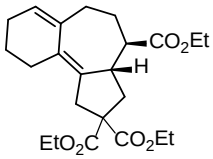



O
CO_2Et
H
EtO_2C
CO_2Et

42c


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)


210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)



42h

