TESIS DE DOCTORADO

Reacciones de formación y ruptura de enlaces C-C mediadas por metales alcalinos y reactivos de Sn para la síntesis de sistemas policíclicos

Lucas Martínez García

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Reacciones de formación y ruptura de enlaces C-C mediadas por metales alcalinos y por reactivos de Sn para la síntesis de sistemas policíclicos

D. Lucas Martínez García

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 20 de Julio de 2020

Fdo. Lucas Martínez García

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Reacciones de formación y ruptura de enlaces C-C mediadas por metales alcalinos y por reactivos de Sn para la síntesis de sistemas policíclicos

D. Francisco Javier Sardina López
Dña. María Rita Paleo Pillado

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. Lucas Martínez García, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 20 de Julio de 2020

Fdo. F. Javier Sardina López

Fdo. M. Rita Paleo Pillado

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

“La suerte solo favorece a la mente preparada”

Louise Pasteur

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



A mis padres Mariño y Pepa

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

En primer lugar, quería agradecer a Javier, director de esta tesis, todo lo que ha hecho por mí durante todos estos años. Muchas gracias por tu confianza desde el primer día y por haberme enseñado a ser mejor científico y a tener siempre un pensamiento crítico. También quería agradecerte el haberme proporcionado la financiación necesaria sin la cual este trabajo nunca hubiera sido posible.

A Rita, codirectora de esta tesis, muchas gracias por haber estado siempre que lo he necesitado y por tu paciencia con mis espectros de RMN. También quería agradecerte el haber estado siempre dispuesta a escuchar mis ideas, aunque fueran auténticas locuras.

A mis padres, muchas gracias por estar siempre ahí desde que comencé esta aventura. Gracias por entender mis ausencias y aguantar mis conversaciones sobre química, aunque no entendierais nada de lo que estaba diciendo. A ti mamá, gracias por ser como eres y por tener siempre esa actitud de quitarle importancia a las cosas, eso me ha ayudado a superar todos los baches que me ha puesto la vida hasta este momento. A ti papá, gracias por haber sido la persona que más me ha apoyado en cualquiera que fuese mi objetivo, si algo echo en falta en estos momentos es que vieras que al fin lo conseguí. Te quiero.

A Karen, muchas gracias por estar siempre, en nuestro caso incluso en el laboratorio. Estoy seguro de que sin haberte conocido no habría podido afrontar esta etapa de mi vida. Muchas gracias por siempre creer en mí.

A mi familia de Viveiro, muchas gracias por haber estado siempre que lo he necesitado. A mis tíos Tilde y Andrés, muchas gracias por ser como unos abuelos para mí y cuidarme siempre, y a mi tío Enrique, muchas gracias por estar siempre dispuesto a ayudarme en cualquier cosa que necesitase. A mis primas Salomé, Rebeca y Andrea, muchas gracias por haber sido como las hermanas que nunca tuve, os quiero. A mis padrinos, gracias por quererme como un hijo y por estar siempre pendientes de cómo me iban las cosas. Y, a Anuska, Pepe y Amelia, mis otros abuelos, gracias por quererme tanto.

A mi familia da Costa da Morte, gracias por acogerme y por quererme como uno más de la familia.

A todos mis amigos viveirenses, muchas gracias por haber entendido las ausencias y por haber estado en todos los momentos que de verdad os he necesitado.

A Gustavo, muchas gracias por haberme enseñado a trabajar en un laboratorio de química orgánica. Gracias por tu ayuda, tu paciencia y tus consejos.

A Rubén, Jaime, Silvia y Fernando, los veteranos del laboratorio, muchas gracias por haberme ayudado en todo lo que necesité desde que llegué al grupo.

A Bea y Mariña, mis compañeros de laboratorio durante todos estos años, muchas gracias por haber hecho el día a día en el laboratorio mucho más agradable.

A Juan, mi primer pupilo, muchas gracias por tu alegría y por sacarme siempre una sonrisa.

A Roberto, muchas gracias por todo lo vivido tanto dentro como fuera del laboratorio. Gracias por esos cafés con amplias charlas sobre química y por tu facilidad para hacerme reír. A pesar de tus rarezas y tus impuntualidades, no cambies nunca.

Al profesor Luís García Río y a su grupo de investigación por haberme ayudado con cualquier aspecto químico-físico que he necesitado.

A Begoña, muchas gracias por ser siempre una solución para cualquier cosa que necesité a lo largo de estos años.

A todo el personal del CIQUS, por haberme ayudado siempre que lo necesité.

A los técnicos de RMN, Ramón y Mencha, por siempre estar dispuestos a ayudarme y haber tenido mucha paciencia con los experimentos a baja temperatura.

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

Muchas gracias a todos.

Abreviaturas

Å	angstrom
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
All	alilo
atm	atmósferas
APCI	ionización química a presión atmosférica
Ar	arilo
Ax	axial
BHT	butilhidroxitolueno
Bn	bencilo
Boc	*t*-butoxicarbonilo
BOX	bisoxazolina
B_2pin_2	bis(pinacolato)diboro
Bu	butilo
Bz	benzoilo
c	cuartete
Cbz	benciloxicarbonilo
cd	cuartete de dobletes
cm	centímetros
COD	1,5-ciclooctadieno
Cp	ciclopentadienilo
d	doblete
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
dba	dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
dc	doblete de cuartetes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ddc	doblete de dobles cuartetes
ddd	doblete de dobles dobletes
dddd	doble doble doble doblete

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
ddt	doblete de dobles tripletes
dhept	doble heptaplete
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMPU	*N*,*N*-dimetilpropilenurea
DMSO	dimetilsulfóxido
d.r.	relación de diastereómeros
dt	doble triplete
dtd	doblete de triples dobletes
dtt	doblete de triples tripletes
e^-	electrón
E	electrófilo
Ec	ecuatorial
EI	ionización de impacto electrónico
e.r.	relación de enantiómeros
ESI	ionización de electrospray
Et	etilo
g	gramos
h	horas
hept	heptaplete
hex	hexaplete
HMPA	hexametilfosforamida
HRMS	espectroscopía de masas de alta resolución
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	hercios
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
J	constante de acoplamiento
K	grados kelvin
L	ligando

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LDA	amiduro de diisopropilamina
M	molaridad
m	multiplete
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	metilo
mg	miligramos
MHz	megahercios
mL	mililitros
mM	milimolaridad
mm	milímetros
mmol	milimoles
MOM	metoximetilo
NaHMDS	amiduro de hexametildisilazano de sodio
nm	nanómetros
NMO	*N*-óxido de *N*-metilmorfolina
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
NOE	efecto Overhauser nuclear
N-PSP	*N*-fenilselenoftalimida
Nu	nucleófilo
PCC	clorocromato de piridinio
Pf	fenilfluorenilo
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
Piv	pivaloilo
PMB	*para*-metoxibencilo
PMP	*para*-metoxifenilo
Ppm	partes por millón
Pr	propilo
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
SET	transferencia de un solo electrón
sa	singulete ancho

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

t	triplete
t.a.	temperature ambiente
TADA	reacción de Diels-Alder transanular
TBDPS	*t*-butildifenilsililo
TBS	*t*-butildimetilsililo
td	triple doblete
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
TFE	trifluoroetileno
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPS	triisopropilsililo
TMEDA	tetrametilendiamina
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilato
tt	triple triplete
µL	microlitros
δ	desplazamiento químico

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice

Parte I. Reacciones transanulares de carbociclos de tamaño medio

1. Introducción..... 5
1.1. La reacción de Diels-Alder transanular (TADA)..... 7
1.2. Reacción de Michael transanular..... 9
1.3. Otras reacciones transanulares aniónicas..... 11
1.4. Reacciones transanulares radicalarias..... 14
1.5. Reacciones transanulares por apertura de epóxido..... 15
1.6. Reacciones transanulares catalizadas por metales..... 16
1.7. Compuestos bicíclicos de interés..... 18
1.7.1. Hidrindano o biciclo[4.3.0]nonano..... 18
1.7.2. Hidroazuleno o biciclo[5.3.0]decano..... 22
2. Objetivos..... 31
2.2. Ciclación transanular por adición conjugada-adición de Michael transanular..... 31
3. Discusión de resultados..... 35
3.1 Preparación sistemas bicíclicos fusionados..... 35
3.2 Síntesis de ciclononadienos..... 36
3.3. Síntesis de los ciclodecadienos..... 40
3.4. Estudio de la ciclación transanular..... 41
3.4.1 Ciclación transanular en medio básico..... 42
3.4.2 Ciclación transanular por doble adición conjugada..... 51
3.5. Aplicación sintética..... 58
4. Parte Experimental..... 67
4.1. Procedimiento general..... 67
4.2. Preparación de biciclos fusionados **75-79**..... 69
4.3 Preparación de ciclononadienos **82-84**..... 72
4.4. Preparación de ciclodecadienos **88-90**..... 76
4.5. Preparación de biciclo[4.3.0]nonanos **91a-91b**..... 78
4.6. Preparación de biciclo[5.3.0]decanos **100**, **104-106**..... 81
4.7. Preparación de biciclo[4.3.0]nonanos a través de adición conjugada..... 85
4.8. Aplicación sintética para la síntesis del triciclo **126**..... 92

Parte II. Nuevas reacciones de formación y ruptura de enlaces C-C mediadas por reactivos estannil-líticos

1. Introducción 101

1.1. Métodos de preparación de organoestannanos 101

1.1.1. Reacción de un reactivo organometálico con un haluro de estaño 101

1.1.2. Reacción de un compuesto estannil-lítico y un haluro de alquilo 102

1.1.3. Hidroestannilación de alquenos y alquinos 103

1.2. Reacciones de formación de enlaces C-C 104

1.2.1. Reacciones de eliminación 104

1.2.2. Reacciones de adición 106

1.2.3. Reacciones de acoplamiento cruzado 109

1.2.4. Reacciones de sustitución 110

1.3. Transmetalación Sn-Li 111

1.4. Reactividad de R_3SnLi frente a derivados de ácidos carboxílicos: Reagrupamiento estanna-Brook 113

1.5. Reacciones de desaromatización de diésteres aromáticos 115

1.5.1. Reacción de ftalato de diisopropilo y tereftalato de diisopropilo con R_3SnLi 115

1.5.2. Reacciones de diésteres derivados del naftaleno con R_3SnLi 118

1.5.3. Reacciones del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo con R_3SnLi 119

1.5.4. Reacciones de diésteres heteroaromáticos con R_3SnLi 120

2. Objetivos 123

3. Discusión de resultados 127

3.1. Estudio de la reacción de distintos diésteres con Me_3SnLi 127

3.2. Aplicaciones de los policiclos estannilados. Transmetalación Sn-Li 137

3.3. Estudio de la reactividad de diésteres con distinta disposición relativa 138

3.3.1. Estudio de la reactividad de Me_3SnLi con derivados de antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo 138

3.3.2. Estudio de la reactividad de Me_3SnLi frente a derivados de naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo 146

3.4. Anexo I. Síntesis de los sustratos de partida 149

3.4.1. Preparación de los compuestos derivados del ftalato de diisopropilo 150

3.4.2. Preparación de los compuestos derivados del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo 151

3.4.3. Preparación de los compuestos derivados del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo 151

3.4.4. Preparación de los compuestos derivados del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo 152

4. Parte experimental 157

4.1. Anexo I: Preparación de los diésteres de partida 157

4.1.1. Síntesis de los diésteres 75-78 derivados del ftalato de diisopropilo 157

4.1.2. Síntesis de diésteres 218-222 derivados del naftaleno 249 158

4.1.3. Síntesis de productos dialquilados 264-268 derivados del antraceno 202 161

4.1.4. Síntesis de productos dialquilados 284-289 derivados del naftaleno 283 165

4.2. Síntesis de los policiclos estannilados **224**, **237-240**, **250-254** 169

4.3. Síntesis de los productos de doble descarbonilación **256-258** 176

4.4. Síntesis de los productos de alquilación a través del intercambio Sn-Li 177

4.5. Síntesis de las cetonas **270-272** y de los hidroxiestannanos **276-278** derivados de los productos **265-267** 181

4.6. Síntesis de los productos de rearomatización **290-295** derivados de los naftalenos dialquilados **284-289** 187

Parte III. Estudio de una nueva reacción de expansión de anillo mediada por reactivos estannil-líticos

1. Introducción 195

1.1. Reacciones de expansión de anillo para dar ciclos de 7 miembros 195

1.1.1. Reacciones de migración o inserción 195

1.1.2. Reacciones fotoquímicas 197

1.1.3. Reacciones radicalarias 198

1.2. Troponas e hidrotroponas 200

1.2.1. Reacciones de expansión de anillo 201

1.2.2. Reacciones de cicloadición 205

2. Objetivos 211

3. Discusión de resultados 215

3.1. Síntesis de los sustratos dialquilados del dihidrotereftalato de diisopropilo 215

3.2. Reactividad frente a reactivos estannil-líticos 218

3.3. Estudio mecanístico de la reacción de expansión de anillo 221

3.4. Reactividad del enolato intermedio de la reacción 224

4. Parte experimental 231

4.2. Preparación de los productos dialquilados **359-362** 231

4.10. Síntesis de cicloheptadienonas derivadas de los productos dialquilados 363-365 y 367 235

5. Conclusiones..... 245
6. Datos cristalográficos 249
7. Espectros 261

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PARTE I

REACCIONES TRANSANULARES DE CARBOCICLOS DE TAMAÑO MEDIO

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



1. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Introducción

El desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para la preparación de moléculas complejas es una de las áreas de actividad más importantes en química orgánica. Entre los objetivos más perseguidos en este campo destaca el desarrollo de nuevas metodologías que permitan reducir el número de (i) etapas, (ii) transformaciones de grupos funcionales y (iii) protecciones y desprotecciones dentro de una ruta sintética. Además, el desarrollo de metodologías sintéticas que permitan un alto nivel de estereoselección es crucial, ya que los objetivos sintéticos más interesantes son, en la inmensa mayoría de los casos, moléculas con uno o más estereoelementos (centros, ejes, planos) y normalmente sólo uno de los estereoisómeros posee las propiedades deseadas

Las reacciones de ciclación desempeñan un papel importante en la síntesis de productos naturales y de sustancias bioactivas, ya que una gran mayoría de estos compuestos presentan algún tipo de anillo en su estructura. A lo largo de la historia se han desarrollado numerosos métodos para llevar a cabo ciclaciones, pudiendo clasificarse de manera general en tres grandes tipos: (a) reacciones de ciclación intramoleculares, en donde un centro funcionalizado reacciona con otro grupo de la misma molécula, formando un enlace que da lugar al nuevo sistema cíclico, (b) reacciones de cicloadición (la reacción de Diels-Alder y, la, cicloadición 1,3-dipolar, son ejemplos paradigmáticos de este tipo), en las que dos o más moléculas reaccionan para dar un nuevo ciclo y (c) reacciones transanulares, en las cuales un anillo más grande sufre una ciclación intramolecular para proporcionar un biciclo fusionado.[1] (**Figura 1**)

[1] (a) Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. Transannular reactions in asymmetric total synthesis. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9461-9484. (b) Clarke, P. A.; Reeder, A. T.; Winn, J. Transannulation Reactions in the Synthesis of Natural Products. *Synthesis* **2009**, 691-709.

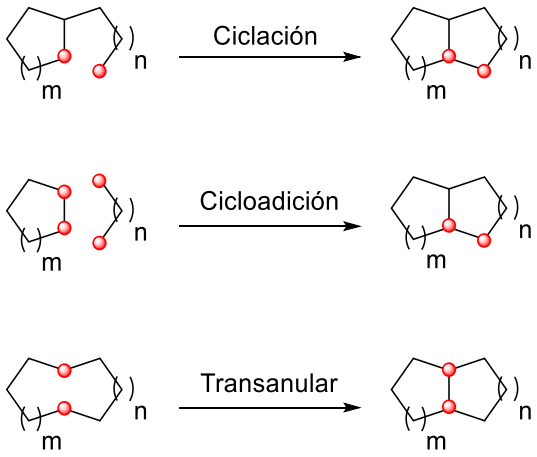


Figura 1. Distintas aproximaciones para la síntesis de sistemas cíclicos.

Las dos primeras aproximaciones han sido revisadas en bibliografía con mucha profundidad y han sido aplicadas en incontables síntesis totales, en contraste con las reacciones transanulares, que han sido mucho menos exploradas. Esta situación es debido principalmente a la dificultad que, hasta hace relativamente poco tiempo, presentaba la preparación de macrociclos y/o ciclos de tamaño medio, que son los sustratos de cualquier ciclación transanular.

En los últimos años, la preparación de macrociclos[2] ha experimentado un gran avance y, como consecuencia, las ciclaciones transanulares se han convertido en una estrategia sintética con un gran potencial.

Para los objetivos de esta memoria, se clasificarán las reacciones transanulares según el tipo de reacción que tiene lugar en cada caso. Las más importantes son: (a) la reacción de Diels-Alder transanular (TADA), (b) la reacción de Michael transanular, (c) otras reacciones transanulares aniónicas, (d) reacciones transanulares radicalarias, (e) reacciones transanulares por apertura de epóxido y (f) reacciones transanulares catalizadas por metales.

[2] (a) Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. Macrocyclization Reactions: The importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736-8834. (b) Mortensen, K. T.; Osberger, T. J.; King, T. A.; Sore, H. F.; Spring, D. R. Strategies for the Diversity-Oriented Synthesis of Macrocycles. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10288-10317.

1.1. La reacción de Diels-Alder transanular (TADA)

La reacción de Diels-Alder es una cicloadición [4+2] entre un dieno conjugado y un compuesto insaturado, conocido comúnmente como dienófilo, para dar lugar a la formación de un ciclohexeno. Esta reacción conduce a la formación de dos nuevos enlaces, de manera esencialmente simultánea, produciéndose un incremento notable de la complejidad molecular en una única etapa sintética. Además, esta reacción se puede controlar para que transcurra con un excelente regio y estereocontrol. Debido a esto, su versión transanular[3] ha sido la más estudiada en bibliografía dentro del campo de las reacciones transanulares. Una de las principales aplicaciones de esta transformación se da en la síntesis de triciclos fusionados, a partir de macrociclos de distintos tamaños. (**Esquema 1**)

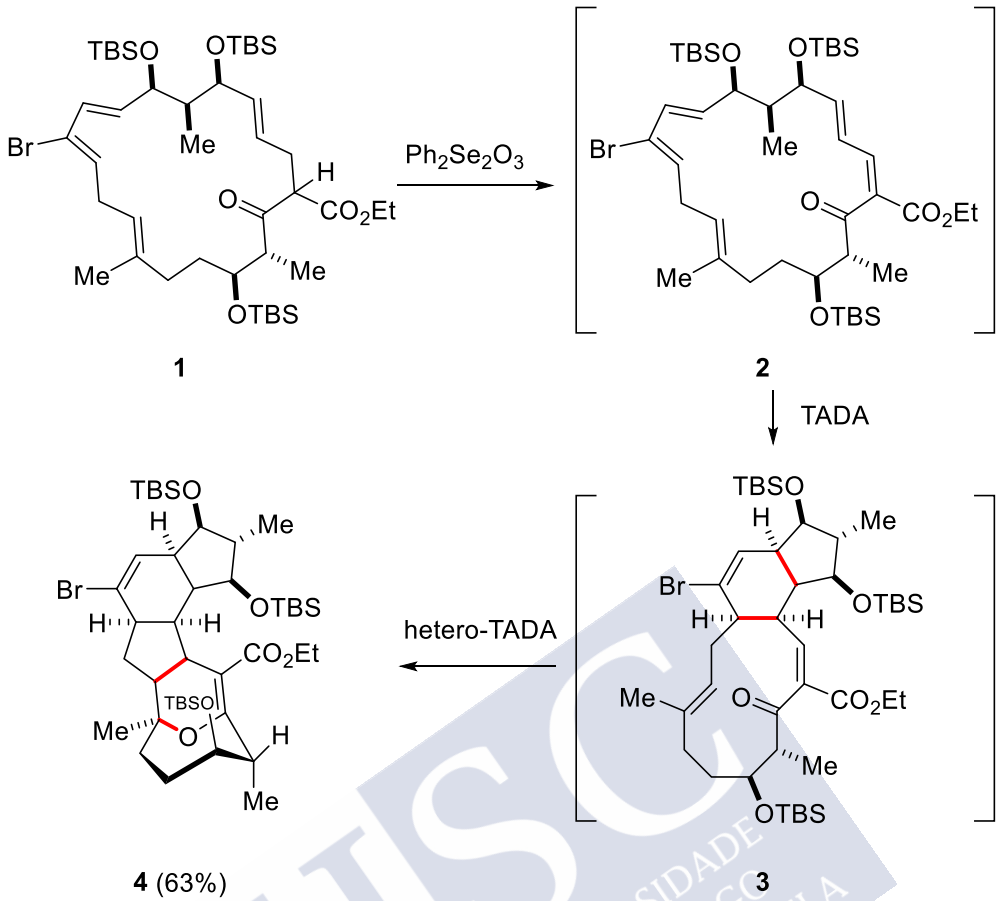


Esquema 1. Esquema general de la reacción Diels-Alder transanular (TADA).

Dado que la TADA presenta a la vez todas las ventajas de la reacción de Diels-Alder y de las reacciones transanulares, ha sido una herramienta muy utilizada en la síntesis total de compuestos naturales. Un ejemplo relevante lo constituye la síntesis total de (–)-FR182877 desarrollada por Evans[4] y colaboradores, a través de dos ciclaciones transanulares consecutivas (una Diels-Alder y una hetero-Diels-Alder) a partir de un macrociclo de 19 miembros. (**Esquema 2**)

[3] Deslongchamps, P. Transannular Diels-Alder reaction on macrocycles. A general strategy for the synthesis of polycyclic compounds. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1831-1847.

[4] (a) Evans, D. A.; Starr, J. T. A Cascade Cycloaddition Strategy Leading to the Total Synthesis of (–)-FR182877. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. A Cycloaddition Cascade Approach to the Total Synthesis of (–)-FR182877*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540.

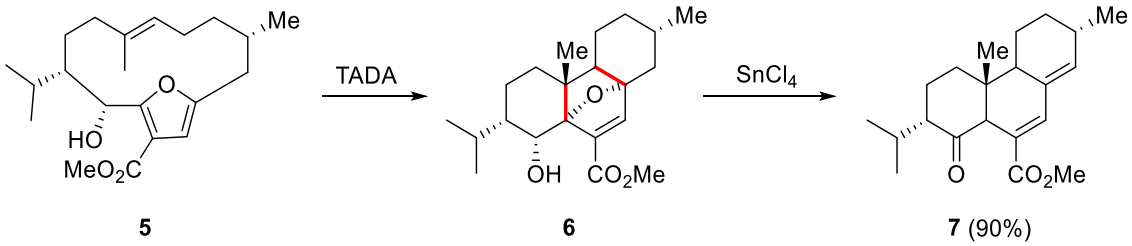


Esquema 2. Ciclaciones transanulares en cascada para la síntesis total de (–)-FR182877.

En esta síntesis total, la reacción transanular permite acceder a los cinco anillos centrales de (–)-FR182877 a través de una reacción en cascada de dos Diels-Alder transanulares desencadenadas de manera espontánea por la oxidación de **1** con $Ph_2Se_2O_3$. Esta aplicación es un gran ejemplo de la facilidad que tienen las reacciones transanulares para aumentar la complejidad estructural en una única operación sintética.

Otro ejemplo de reacción de Diels-Alder transanular es la ciclación de furanofanos[5] en la síntesis de anhidrochatancina descrita por Deslongchamps y colaboradores. (**Esquema 3**)

[5] Toró, A.; Deslongchamps, P. Furanophane Transannular Diels-Alder Approach to (+)-Chatancin: An Asymmetric Total Synthesis of (+)-Anhydrochatancin. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6847-6852.



5 **6** **7** (90%)

Esquema 3. Síntesis de anhidrochatancina a partir de un furanofano a través de una TADA.

En esta ruta sintética, se parte de un macrociclo de 13 miembros, que contiene un furano en su estructura para acceder, mediante una TADA, al anillo de biciclooxahepteno **6** el cual, por tratamiento con un ácido de Lewis evoluciona al triciclo anhidrochatancina (**7**) por eliminación del puente éter.

1.2. Reacción de Michael transanular

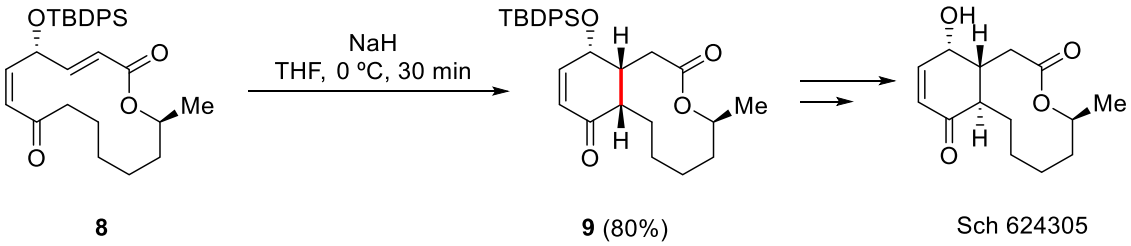
La reacción de Michael es la adición de un anión (enolato) a un sistema α,β-insaturado (aceptor de Michael). Esta reacción permite la formación de nuevos enlaces C-C en condiciones suaves. Debido a la gran importancia de esta transformación su variante transanular ha cobrado un gran interés desde el punto de vista sintético. (**Esquema 4**)



Esquema 4. Esquema general de la reacción de Michael transanular.

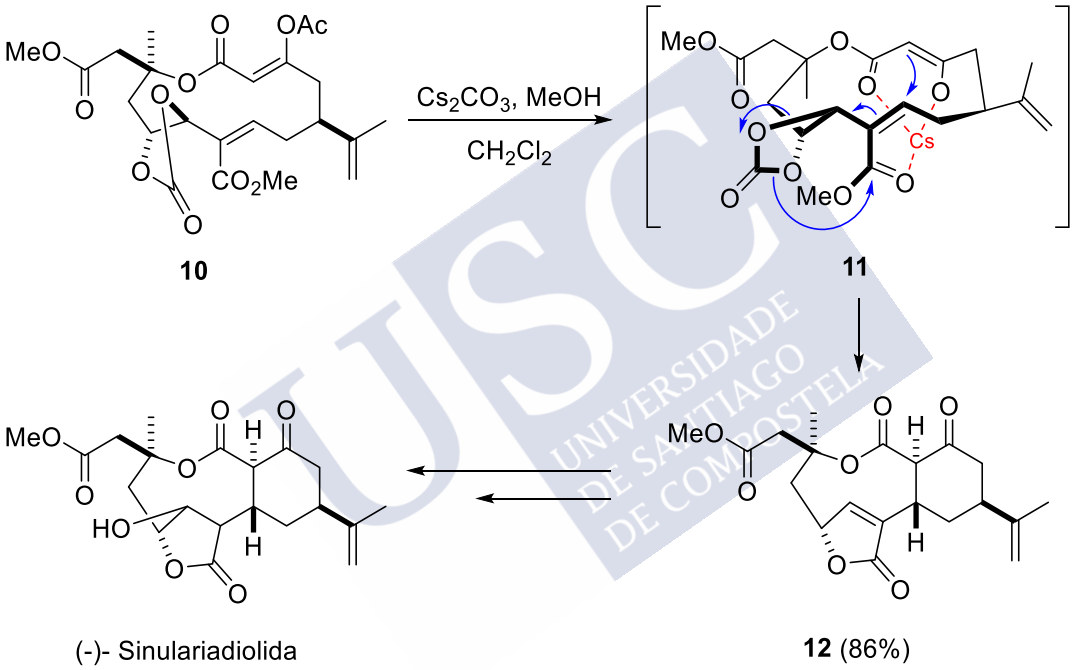
Un ejemplo de la utilidad de esta reacción se describe en el trabajo desarrollado por Snider y colaboradores en la síntesis de (+)-Sch 642305, en la que una adición de Michael transanular resultó ser la etapa clave de la secuencia sintética.[6] (**Esquema 5**)

[6] Snider,B. B.; Zhou, J. Synthesis of (+)-Sch 642305 by a Biomimetic Transannular Michael Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1283-1286.



Esquema 5. Adición de Michael transanular en la síntesis de (+)-Sch 624305.

Recientemente Fürstner y colaboradores utilizaron una adición de Michael transanular en la síntesis total de (–)-sinulariadiolida.[7] (**Esquema 6**)



Esquema 6. Ciclación transanular para la síntesis de (–)-Sinulariadiolida.

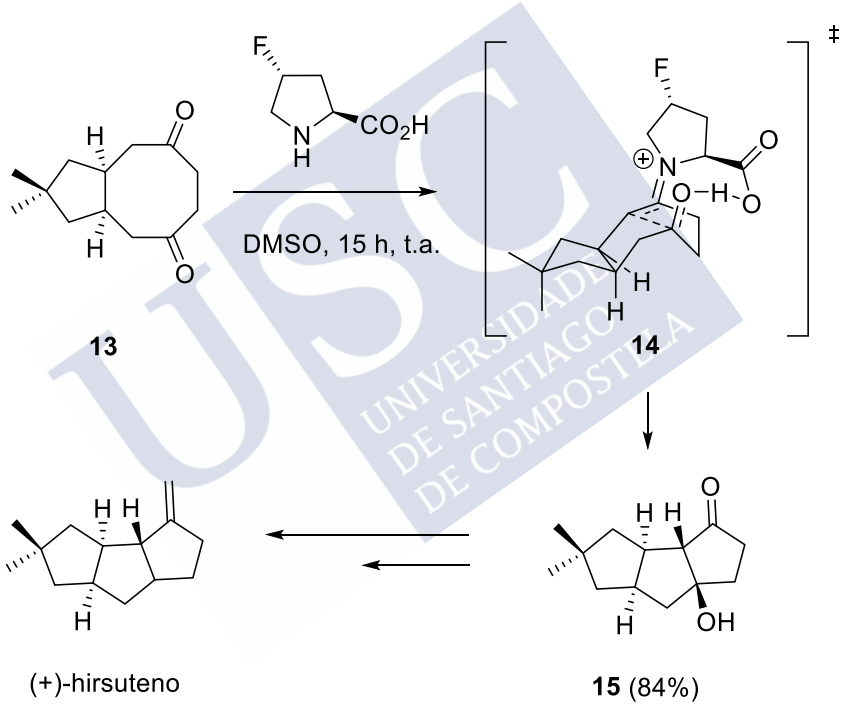
En esta síntesis los autores utilizan, de una manera muy elegante, la adición de Michael transanular. Para iniciar la reacción emplearon Cs_2CO_3 porque, además de su basicidad, posee un catión Cs^+ que desempeña un papel crucial en la ciclación actuando como agente quelatante del nucleófilo y del electrófilo a la vez, fijando así la conformación reactiva del sistema, lo que resulta en un control total de la estereoselectividad de la reacción.

[7] Meng, Z.; Fürstner, A. Total Synthesis of (-)-Sinulariadiolide. A Transannular Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 805-809.

1.3. Otras reacciones transanulares aniónicas

1.3.1. Reacción aldólica transanular

La reacción aldólica es una de las reacciones más estudiadas dentro del campo de la química orgánica. Consiste en la adición de un enolato a un aldehído o cetona en medio básico. Su variante transanular se utiliza comúnmente en síntesis asimétrica de productos naturales debido a la posibilidad de usar organocatalizadores y así, desarrollar procesos de condensación aldólica enantioselectivos. Un ejemplo de estos es el trabajo desarrollado por List y colaboradores que estudiaron la condensación aldólica transanular catalizada por organocatalizadores del tipo prolina.[8] Además, esta metodología se aplicó en la síntesis total de (+)-hirsuteno. (**Esquema 7**)



Esquema 7. Ejemplo de reacción aldólica transanular catalizada por un organocatalizador de tipo prolina.

En este trabajo, una de las cetonas reacciona con la prolina para dar un ion iminio. El grupo ácido de la prolina se coordina al oxígeno del carbonilo restante, a través de un enlace de

[8] Chandler, C. L.; List, B. Catalytic, Asymmetric Transannular Aldolizations: Total Synthesis of (+)-Hirsutene. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737-6739.

hidrógeno, fijando así la conformación del intermedio y dando lugar al control de la enantioselección del proceso.

1.3.2. Reacción de Morita-Baylis-Hillman transanular

La reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH) es la reacción entre un aldehído o cetona y un alqueno activado con un grupo atractor de electrones (sistemas α,β-insaturados), comúnmente catalizada por una base nucleófila (DABCO) para dar lugar a un alcohol alílico. (**Figura 2**)

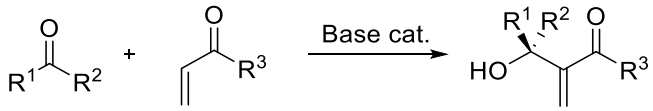
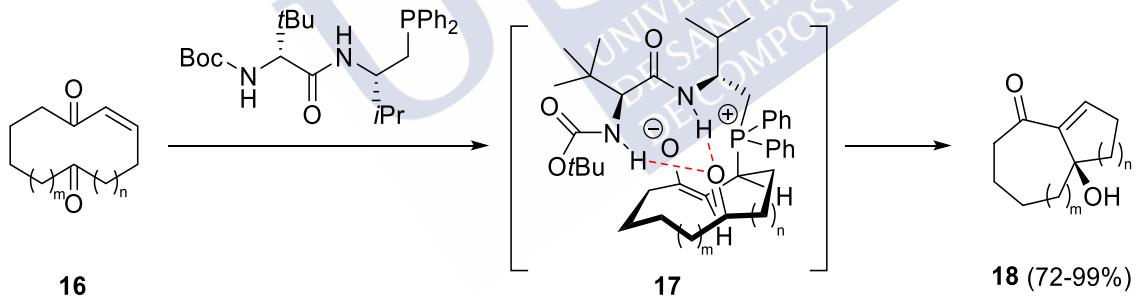


Figura 2. Esquema general de la reacción de MBH.

La variante transanular de esta reacción ha sido desarrollada recientemente por Vicario y colaboradores, permitiendo acceder a la síntesis enantioselectiva de distintos sistemas bicíclicos fusionados.[9] El catalizador usado en este caso es un compuesto nitrogenado quiral que induce la enantioselección del proceso. (**Esquema 8**)



Esquema 8. Reacción enantioselectiva de MBH transanular.

El auxiliar quiral utilizado posee un grupo fosfina, que ataca al sistema conjugado para dar lugar al enolato intermedio. En este punto, los dos nitrógenos presentes en el catalizador fijan la conformación intermedia dando lugar a un control total de la enantioselección del proceso.

[9] Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. Catalytic Enantioselective Transannular Morita-Baylis-Hillman Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9495-9499.

1.3.3. Reacción de Mannich transanular

Otro ejemplo de reacción en la que intervine un anión (enolato) como nucleófílo es la reacción de Mannich. En este tipo de transformación participan una amina, un aldehído y un enolato. La amina reacciona con el aldehído para dar un ion iminio que sufre una adición por parte del enolato, permitiendo acceder así a compuestos β-aminocarbonílicos. (**Figura 3**)

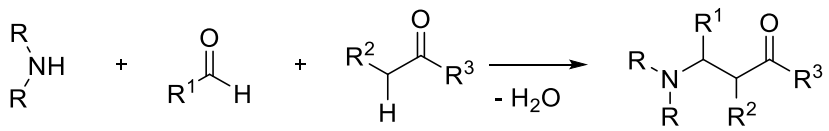
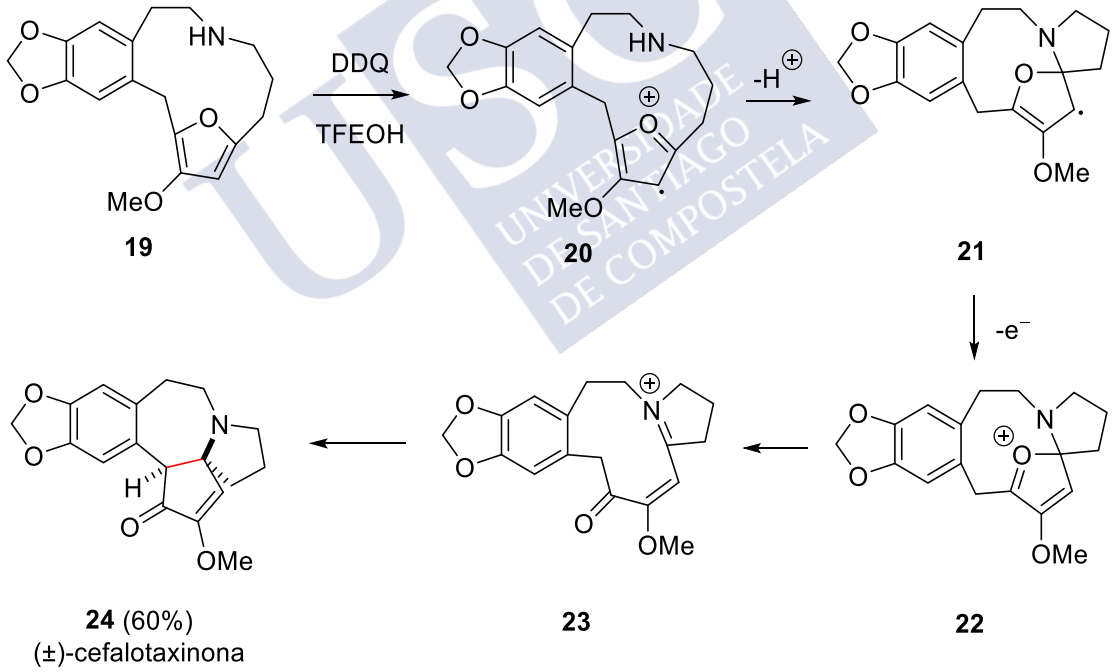


Figura 3. Esquema general de la reacción de Mannich.

Recientemente se ha descrito un ejemplo cuya etapa clave es una reacción de Mannich transanular para llevar a cabo la síntesis de (±)-cefalotaxinona.[10] (**Esquema 9**)



Esquema 9. Reacción de Mannich transanular en la síntesis de (±)-cefalotaxinona.

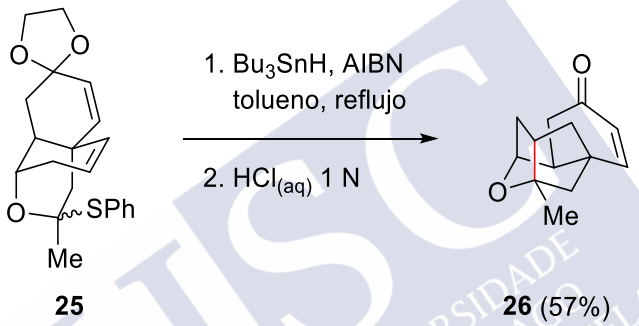
En este ejemplo Beaudry y colaboradores describen una reacción de Mannich transanular, donde la forma de acceder al ion iminio necesario para la reacción de Mannich comienza con

[10] Ju, X.; Beaudry, C. M. Total Synthesis of (-)-Cephalotaxine and (-)-Homoharringtonine via Furan Oxidation-Transannular Mannich Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6752-6755.

una oxidación monoelectrónica de **19** para dar un radical-catión. Éste es atrapado por el grupo amino para dar el intermedio **21** que se oxida para dar el catión **22**. La fragmentación de este intermedio conduce al ion iminio **23**, que es el que sufre la reacción de Mannich transanular.

1.4. Reacciones transanulares radicalarias

Las reacciones radicalarias han sido muy exploradas en química orgánica sintética, debido a su alta reactividad y tolerancia a la presencia de distintos grupos funcionales. Debido a esto, se ha desarrollado una gran colección de ciclaciones transanulares radicalarias. Matsuo y colaboradores han descrito una síntesis formal de (±)-platensimicina en la que la etapa clave es una ciclación transanular mediada por Bu_3SnH y AIBN.[11] (**Esquema 10**)

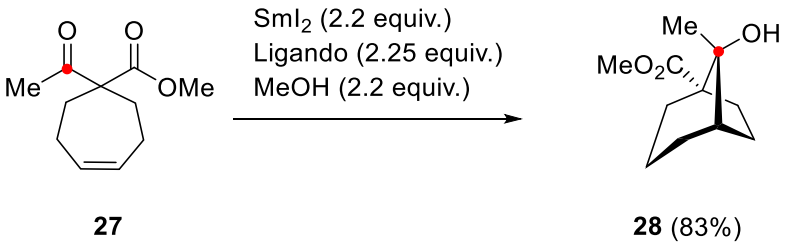


Esquema 10. Ciclación radicalaria transanular en la síntesis formal de (±)-platensimicina.

Por otro lado, se ha descrito recientemente la primera ciclación transanular radicalaria enantioselectiva controlada por el reactivo. Esta reacción ha sido descrita por Procter y colaboradores y esta mediada por SmI_2.[12] (**Esquema 11**)

[11] Matsuo, J.; Takeuchi, K.; Ishibashi, H. Stereocontrolled Formal Synthesis of (±)-Platensimycin. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4049-4052.

[12] Kern, N.; Plesniak, M. P.; McDouall, J. J. W.; Procter, D. J. Enantioselective cyclizations and cyclization cascades of samarium ketyl radicals. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1198-1204.



27 **28** (83%)

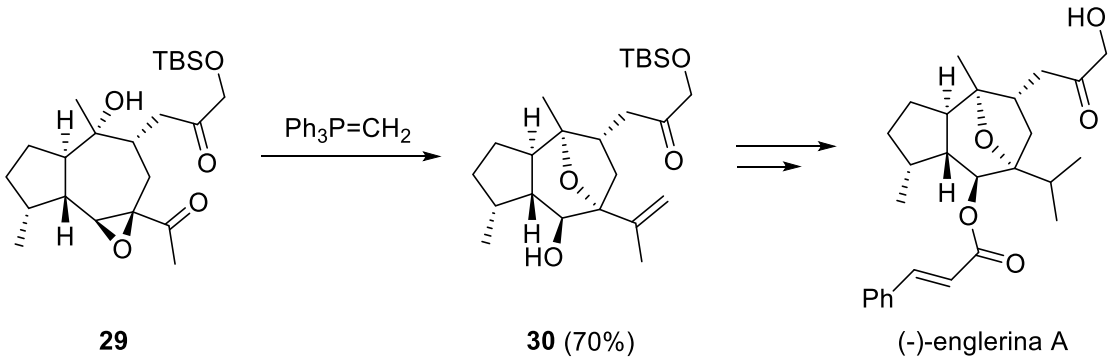
Esquema 11. Ciclación transanular radicalaria con SmI_2.

En este ejemplo, el Sm(II) se oxida a Sm(III) a través de un proceso de transferencia monoelectrónica a la cetona generándose un radical que da una adición a el doble enlace para dar el compuesto **28**.

1.5. Reacciones transanulares por apertura de epóxido

Otro ejemplo de reacciones transanulares son aquellas que transcurren a través de una adición sobre un epóxido. La presencia de un nucleófilo y un epóxido en una misma molécula puede conducir a este tipo de reacciones. Esta transformación ha sido utilizada en distintas síntesis de productos naturales, destacando la síntesis de la familia de compuestos a los que pertenece la englerina A. Existen distintas aproximaciones descritas en bibliografía y en un gran número de ellas se usa la apertura de epóxido transanular para formar uno de los anillos principales de la molécula.[13] Por ejemplo, Metz y colaboradores describen una síntesis total de la englerina A en la que una ciclación transanular por apertura de epóxido permite preparar el oxabiciclo puente presente en su molécula objetivo. (**Esquema 12**)

[13] (a) Willot, M.; Radtke, L.; Könning, D.; Fröhlich, R.; Gessner, V. H.; Strohmann, C.; Christmann, M. Total Synthesis and Absolute Configuration of the Guaiane Sesquiterpene Englerin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105-9108. (b) Zahel, M.; Keβberg, A.; Metz, P. A Short Enantioselective Total Synthesis of (-)-Englerin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5390-5392. (c) Nelson, R.; Gulías, M.; Mascareñas, J. L.; López, F. Concise, Enantioselective, and Versatile Synthesis of (–)-Englerin A Based on Platinum-Catalyzed [4C+3C] Cycloaddition of Allenedienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14359-14363.



29 **30** (70%) (-)-englerina A

Esquema 12. Ciclación transanular por apertura de epóxido en la síntesis de (–)-englerina A.

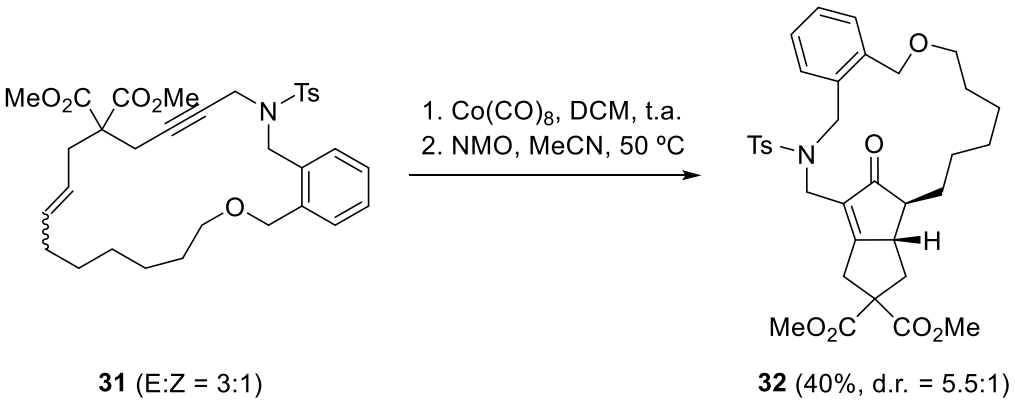
1.6. Reacciones transanulares catalizadas por metales

Actualmente se dispone de un gran número de reacciones catalizadas por metales, que permiten transformaciones muy variadas para acceder a esqueletos de gran interés sintético.

1.6.1. Reacción de Pauson-Khand transanular

La reacción de Pauson-Khand es una cicloadición [2+2+1] entre un alqueno, un alquino y monóxido de carbono, catalizada por un complejo metálico (habitualmente un complejo de Co), que permite acceder a α,β-ciclopentenonas. Merlic y colaboradores desarrollaron la variante transanular de esta reacción a partir de un macrociclo de 20 miembros.[14] En este trabajo, la reacción de Pauson-Khand se produce entre el alquino y el alqueno presentes en el macrociclo; la fuente de monóxido de carbono proviene del complejo de cobalto. (**Esquema 13**)

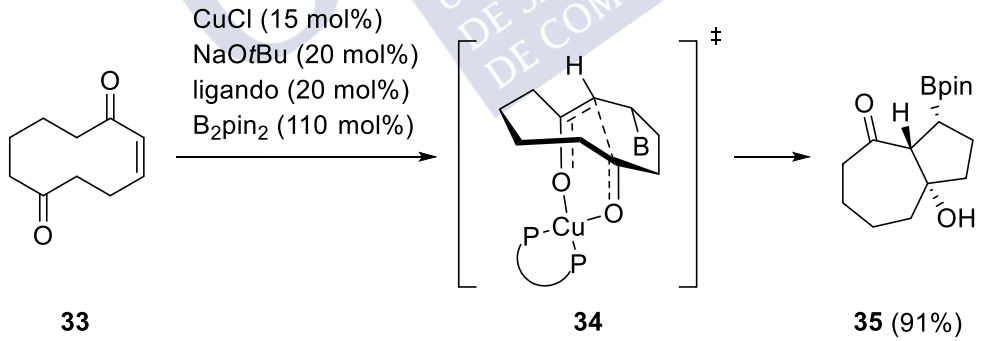
[14] Karabiyikoglu, S.; Boon, B. A.; Merlic, C. A. Cycloaddition Reactions of Cobalt-Complexed Macrocyclic Alkynes: The Transannular Pauson-Khand Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7732-7744.



Esquema 13. Reacción de Pauson-Khand transanular.

1.6.2. 1,2-Carboboración transanular de alquenos

En los últimos años, Vicario y colaboradores han desarrollado una variante transanular y estereoselectiva de la 1,2-carboboración de alquenos, catalizada por complejos de Cu(I),[15] que permite acceder de una manera estereoselectiva a distintos sistemas bicíclicos fusionados, a partir de un carbociclo de 10 miembros. La estereoselectividad del proceso viene definida por el complejo de Cu(I), que fija una conformación determinada en el intermedio de la reacción. (**Esquema 14**)



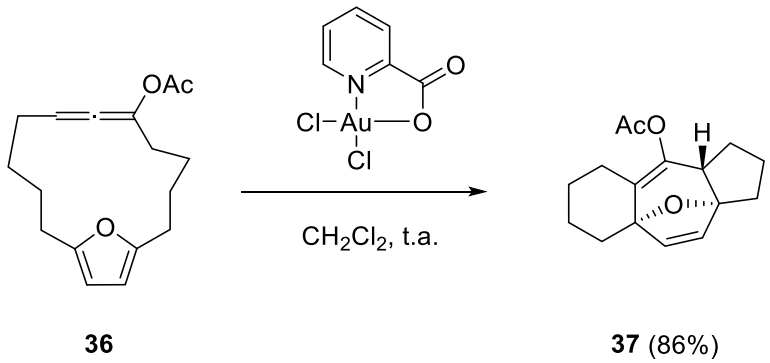
Esquema 14. 1,2-carboboración transanular catalizada por complejos de Cu(I).

1.6.3. Cicloadición [4+3] catalizada por complejos de oro

En los últimos años se han desarrollado distintas metodologías de cicloadiciones catalizadas por complejos de metales de transición. Un ejemplo de este tipo de reacciones es el trabajo

[15] Sendra, J; Manzano, R.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Fernández, E. Catalytic Stereoselective Borylative Transannular Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2100-2104.

desarrollado por Gung y colaboradores, en el que, a partir de un furanofano, obtienen un nuevo sistema tricíclico a través de una cicloadición [4+3] catalizada por un complejo de oro.[16] (**Esquema 15**)



36 **37** (86%)

Esquema 15. Cicloadición [4+3] transanular catalizada por complejos de Au.

La clave de este sistema es que el complejo de oro reacciona con el aleno para dar un sistema π-conjugado catiónico que reacciona con el furano para dar la cicloadición [4+3].

1.7. Compuestos bicíclicos de interés

La gran importancia que están tomando las ciclaciones transanulares en la actualidad se debe, en gran medida, a la necesidad de desarrollar nuevas herramientas sintéticas que permitan acceder a sistemas policíclicos de una manera sencilla y con control estereoquímico. Algunos de los sistemas policíclicos más interesantes desde el punto de vista sintético, son los biciclos fusionados. Dentro de este tipo de compuestos destacan los derivados de hidrindanos (biciclo[4.3.0]nonanos) y de hidroazulenos (biciclo[5.3.0]decanos).

1.7.1. Hidrindano o biciclo[4.3.0]nonano

Los esqueletos derivados del hidrindano poseen un biciclo formado por dos anillos, de 5 y 6 miembros, que comparten un enlace. Se nombran como biciclo[4.3.0]nonanos y existen como dos diastereómeros distintos, dependiendo de la configuración relativa de los carbonos fusionados: *cis*-hidrindano y *trans*-hidrindano. (**Figura 4**)

[16] Gung, B. W.; Craft, D. T.; Bailey, L. N.; Kirschbaum, K. Gold-Catalyzed Transannular [4+3] Cycloaddition Reactions. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639-644.

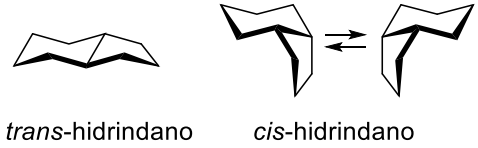
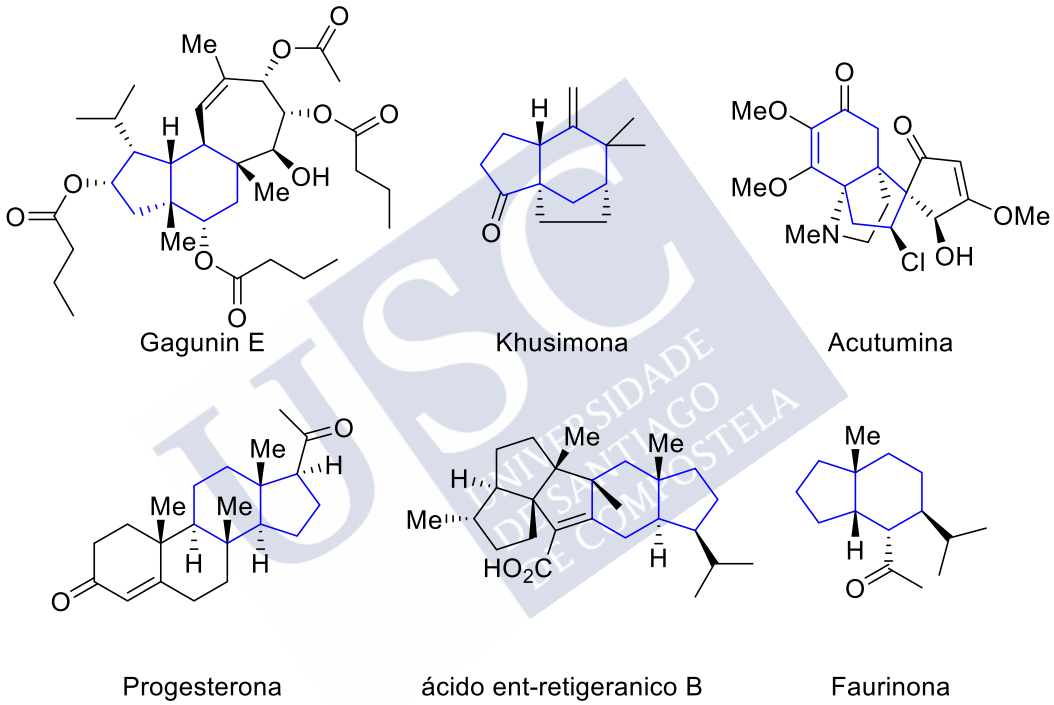


Figura 4. Diastereómeros del hidrindano.

Este biciclo fusionado-[6,5] es uno de los esqueletos bicíclicos con más presencia en productos naturales. Debido a esto, se ha convertido en un popular objetivo sintético en los últimos años. (**Esquema 16**)



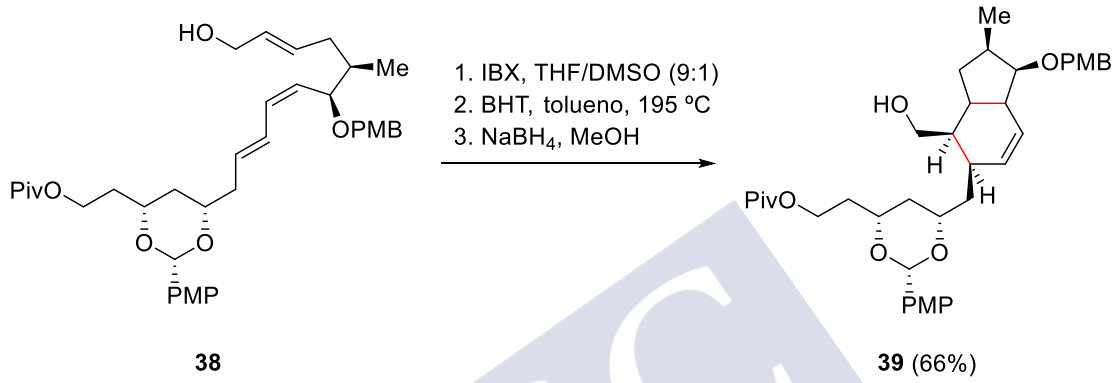
Esquema 16. Productos naturales con esqueleto de hidrindano en su estructura.

Además de las reacciones transanulares anteriormente citadas, existen un gran número de transformaciones que permiten acceder a este tipo de sistemas. Algunas de las más destacadas son las siguientes: (a) reacción de Diels-Alder, (b) reacción de metátesis y (c) adición de Michael.

1.7.1.1. Reacción de Diels-Alder

Como ya se ha mencionado, la reacción de Diels-Alder es una herramienta sintética muy importante, debido a su capacidad de formar dos nuevos enlaces en un único paso, con un alto

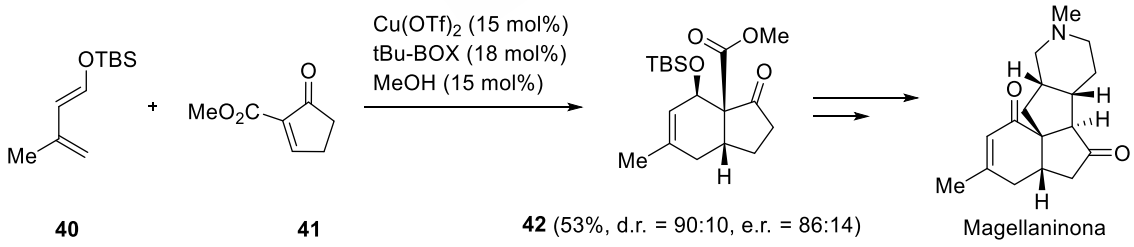
control de la estereoselectividad. En relación con la síntesis de hidrindanos, esta es una reacción de alto interés ya que permite generar de manera sencilla un ciclohexeno, sistema que forma parte del biciclo[4.3.0]nonano. Debido a esto, la reacción de Diels-Alder ha sido ampliamente usada en bibliografía para la síntesis de este tipo de sistemas. Paquette y colaboradores han utilizado esta reacción para acceder al biciclo central de cochleamicina A construyendo ambos anillos del sistema-[6,5] en un único paso.[17] (**Esquema 17**)



38 **39** (66%)

Esquema 17. Formación del biciclo-[6,5] a través de una Diels-Alder.

La variante asimétrica de la reacción de Diels-Alder también ha sido implementada para la preparación de sistemas-[6,5] enantioméricamente puros. Por ejemplo, Sarpong y colaboradores describen la preparación enantioselectiva de un hidrindano usando sales de cobre como catalizadores y un ligando quiral. Este sistema permitió acceder a un intermedio clave en la síntesis total de magellaninona.[18] (**Esquema 18**)



40 **41** **42** (53%, d.r. = 90:10, e.r. = 86:14)

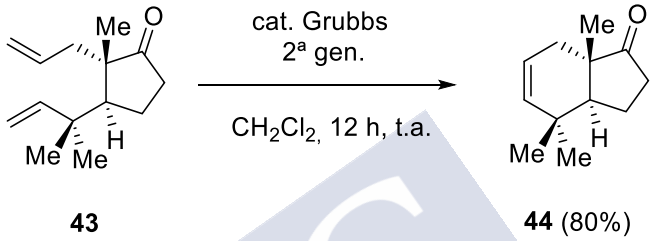
Esquema 18. Síntesis asimétrica del biciclo-[6,5] a través de una reacción de Diels-Alder.

[17] Chang, J.; Paquette, L. A. Studies Aimed at the Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Cochleamycin A. An Enantioselective Biosynthesis-Based Pathway to the AB Bicyclic Core. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 253-256.

[18] Lindsay, V. N. G.; Murphy, R. A.; Sarpong, R. Effect of protic additives in Cu-catalysed asymmetric Diels-Alder cycloadditions of doubly activated dienophiles: towards the synthesis of magellanine-type *Lycopodium* alkaloids. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10291-10294.

1.7.1.2. Reacción de Metátesis

La reacción de metátesis ha sido ampliamente utilizada en reacciones de ciclación (metátesis de cierre de anillo) debido a su gran tolerancia a distintos grupos funcionales. Esta reacción tiene lugar entre dos alquenos o alquinos, para formar un nuevo doble enlace C=C y está catalizada comúnmente por complejos de rutenio. Recientemente, Snapper y colaboradores han desarrollado una síntesis total de norrisolida en la cual la preparación del esqueleto bicíclico central tiene lugar a través de una reacción de metátesis.[19] (**Esquema 19**)



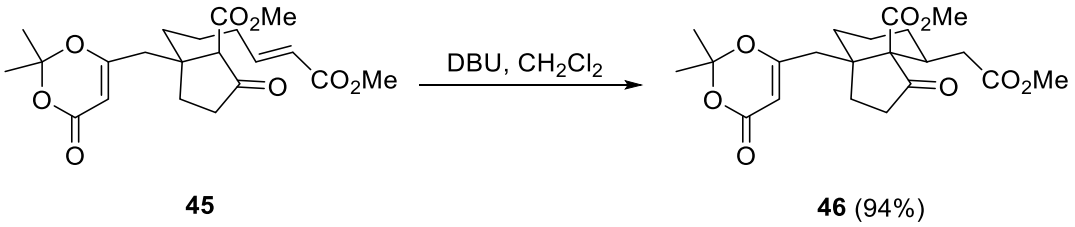
Esquema 19. Síntesis de biciclo-[6,5] a partir de una reacción de metátesis.

1.7.1.3. Adición de Michael

Otra metodología sintética utilizada para la preparación de biciclos-[6,5] es la adición de Michael. La adición de Michael intramolecular permite la formación de nuevos sistemas cíclicos de una manera sencilla y por lo tanto es una herramienta sintética muy utilizada para la síntesis de biciclos[4.3.0]nonanos. Un ejemplo de esta aplicación ha sido desarrollado por Sorensen y colaboradores para sintetizar *cis*-hidrindanonas a través de una adición de Michael intramolecular.[20] (**Esquema 20**)

[19] Granger, K.; Snapper, M. L. Concise Synthesis of Norrisolide. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2308-2311.

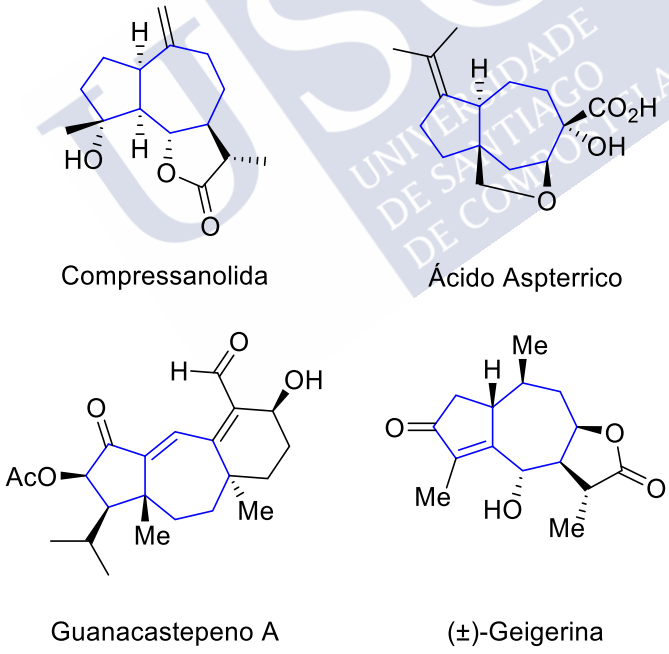
[20] Liu, J.; Marsini, M. A.; Bedell, T. A.; Reider, P. J.; Sorensen, E. J. Diastereoselective synthesis of substituted *cis*-hydrindanones featuring sequential inter- and intramolecular Michael reactions. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 3713-3717.



Esquema 20. Formación del biciclo-[6,5] a través de una adición de Michael intramolecular.

1.7.2. Hidroazuleno o biciclo[5.3.0]decano

El hidroazuleno es un sistema reducido del azuleno, el cual tiene ese nombre por su característico color azul oscuro. El azuleno es un isómero del naftaleno y su estructura consiste en un biciclo fusionado compuesto por un anillo de 5 miembros y otro de 7 miembros. Este tipo de sistemas se denominan biciclo[5.3.0]decanos. Existe una amplia familia de sesquiterpenos que presentan este sistema en su estructura y muchos productos de alto interés bioactivo también tienen como esqueleto central el biciclo[5.3.0]decano.[21] (**Esquema 21**)



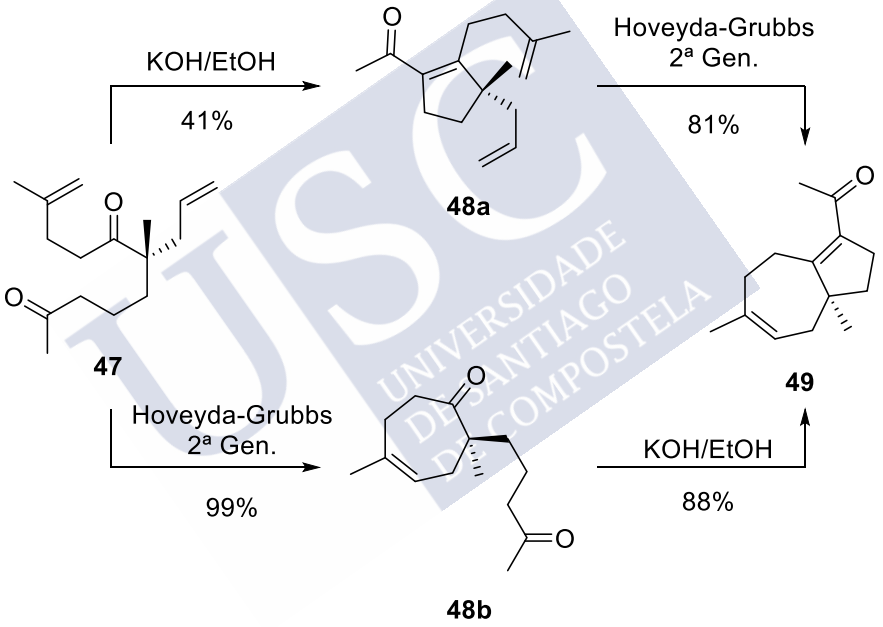
Esquema 21. Productos naturales que presentan el esqueleto biciclo[5.3.0]decano en su estructura.

[21] Foley, D. A.; Maguire, A. R. Synthetic approaches to byclo[5.3.0]decane sesquiterpenes. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1131-1175.

Debido a la gran importancia del esqueleto hidroazulénico se han investigado diferentes aproximaciones sintéticas a él, entre las que destacan aquellas que usan: (a) reacciones de metátesis, (b) reacciones de cicloadición o (c) reacciones de expansión de anillo.

1.7.2.1. Reacción de metátesis

Como se ha mencionado anteriormente la reacción de metátesis es una herramienta muy útil para la formación de anillos y también se ha utilizado en la síntesis de biciclos-[7,5]. El trabajo desarrollado por Stoltz y colaboradores describe la formación del esqueleto-[7,5] a través de dos aproximaciones distintas, aunque en ambas se usa una reacción aldólica para preparar el anillo de 5 miembros y una metátesis para cerrar el anillo de cicloheptano.[22] (**Esquema 22**)



Esquema 22. Preparación del biciclo[5.3.0]decano utilizando una reacción de metátesis.

Esta secuencia sintética permite acceder a un intermedio clave en la síntesis total de dauceno, daucenal, epoxidaucenal B y 14-*para*-anisoiloxidauc-4,8-dieno.

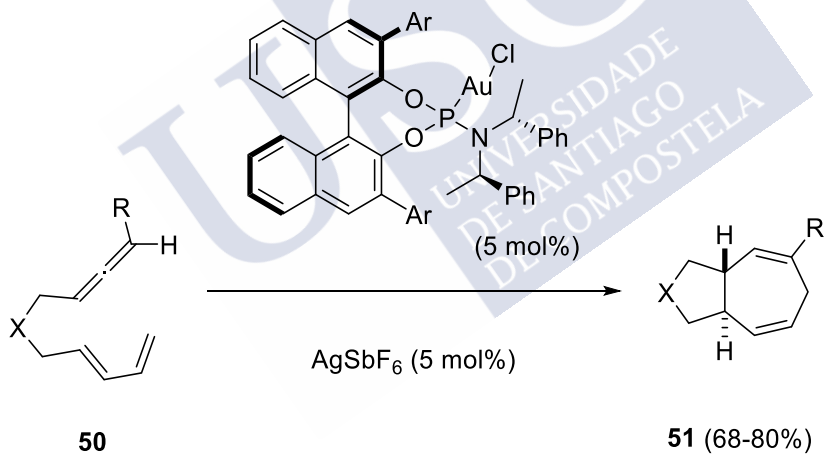
[22] Bennett, N. B.; Stoltz, B. M. A Unified Approach to the Daucane and Sphenolobane Bicyclo[5.3.0]decane Core: Enantioselective Total Syntheses of Daucen, Daucenal, Epoxydaucenal B, and 14-*para*-Anisoyloxydauc-4,8-diene. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17745-17750.

1.7.2.2. Reacciones de cicloadición

Las reacciones de cicloadición catalizadas por metales se han convertido en una de las metodologías sintéticas más exploradas en los últimos años para preparar biciclos [5.3.0]decano. Existen varios tipos de cicloadiciones, dependiendo del número de átomos que intervienen en el proceso. Para la preparación del esqueleto de hidroazuleno destacan dos tipos: cicloadición [4+3] y cicloadición [5+2].

1.7.2.2.1. Cicloadición [4+3]

Una reacción de cicloadición [4+3] consiste en la reacción entre un dieno (4 átomos) y un aleno (3 átomos). Estas reacciones suelen estar catalizadas por complejos de Au o Pt y permiten acceder de una manera controlada a esqueletos de hidroazuleno. Mascareñas y colaboradores, han desarrollado una metodología sintética para la preparación de biciclo[5.3.0]decanos catalizada por complejos de Au(I).[23] (**Esquema 23**)



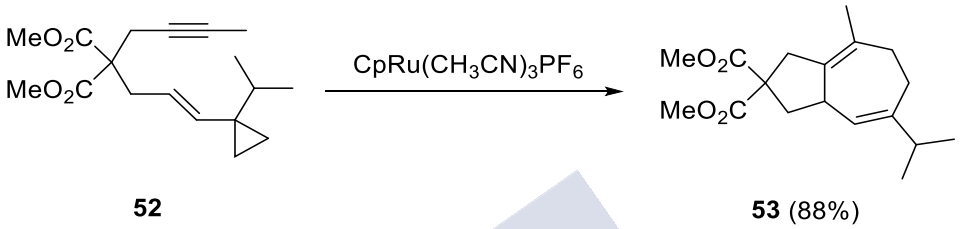
Esquema 23. Cicloadición [4+3] para la obtención de un biciclo[5.3.0]decano.

Esta reactividad se basa en que el complejo metálico activa el aleno uniéndose a él y formando un sistema π-alilo catiónico que es el que da la cicloadición con el dieno.

[23] Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L. Enantioselective Gold(I)-Catalyzed Intramolecular (4+3) Cycloadditions of Allenedienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496-11500.

1.7.2.2.2. Cicloadición [5+2]

Otro tipo de cicloadiciones que permiten acceder a la síntesis de este tipo de biciclos son las cicloadiciones [5+2]. Esta reacción se da entre un alquino (2 átomos) y un vinilciclopropano (5 átomos). En cuanto a este tipo de reacciones destacan los trabajos del grupo de Trost en los que consigue acceder a estructuras de tipo de hidroazuleno con distintos grupos funcionales, a través de una cicloadición catalizada por complejos de rutenio.[24] (**Esquema 24**)

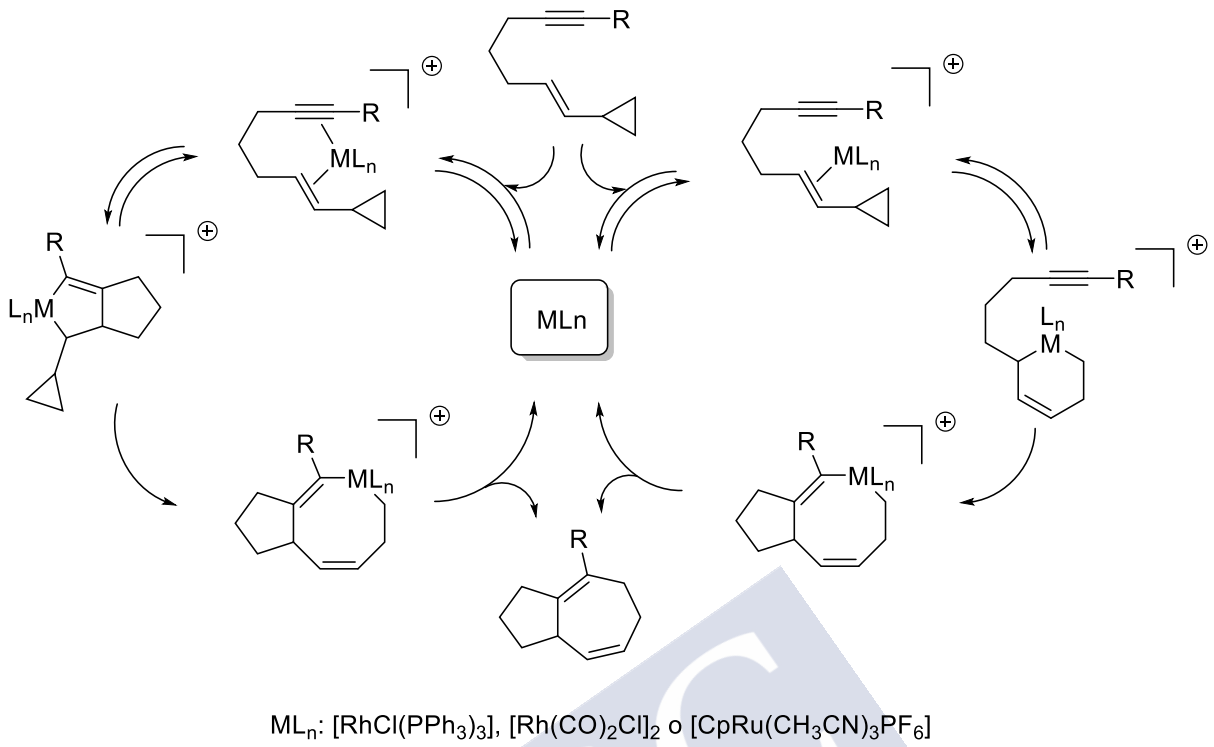


52 **53** (88%)

Esquema 24. Cicloadición [5+2] para la síntesis del esqueleto de hidroazuleno.

En este trabajo, los autores proponen dos posibilidades para el mecanismo de la reacción. Por un lado, el metal se coordinaría al alqueno y al alquino formándose un metalaciclopenteno intermedio, que sufriría una reacción de expansión de anillo para dar el producto **53**. Por otro lado, se propone que el metal se coordine con el doble enlace provocando la apertura del ciclopropano, generando un metalaciclohexeno intermedio que sufre una adición del alquino para dar el mismo intermedio que en el caso anterior. (**Esquema 25**)

[24] Trost, B. M.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, F. D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. Syntheses of Seven-Membered Rings: Ruthenium-Catalyzed Intramolecular [5+2] Cycloadditions. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2577-2590.

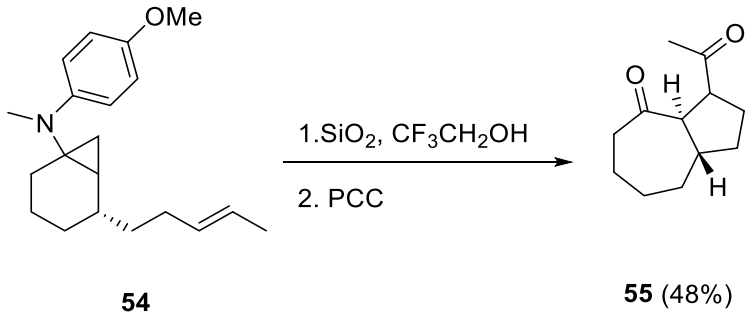


Esquema 25. Propuestas mecanísticas para la preparación del biciclo[5.3.0]decano.

1.7.2.3. Reacciones de expansión de anillo

Otra aproximación sintética a través de la que se puede acceder al biciclo[5.3.0]decano la constituye el uso de reacciones de expansión de anillo. Éstas consisten en la formación de un anillo de tamaño superior a partir de otro de menor tamaño. Un ejemplo de la aplicación de esta ruta es el trabajo del grupo de Cha en la síntesis de hidroazulenonas a partir de la oxidación de ciclopropilaminas.[25] (**Esquema 26**)

[25] Lee, H. B.; Sung, M. J.; Blackstock, S. C.; Cha, J. K. Radical Cation-Mediated Annulations. Stereoselective Construction of Bicyclo[5.3.0]decan-3-ones by Aerobic Oxidation of Cyclopropylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11322-11324.

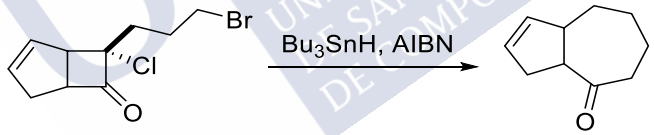


54 **55** (48%)

Esquema 26. Expansión de anillo para formar el esqueleto de hidroazuleno.

En este trabajo, el uso de óxido de silicio y del disolvente fluorado facilitan la disolución de oxígeno en la reacción. El oxígeno actúa como oxidante monoelectrónico, generando un ion iminio *in situ* por apertura del ciclopropano. El radical generado reacciona con el alqueno para dar el producto de ciclación. El radical resultante es atrapado por oxígeno, formándose el alcohol correspondiente, que conduce al producto **55** tras una oxidación con PCC.

Otro ejemplo de reacciones de expansión de anillo que conducen a esqueletos de hidroazuleno es el trabajo realizado por el grupo de Dowd, en el que se describe una expansión de anillo radicalaria de ciclobutanonas.[26] (**Esquema 27**)



56 **57** (80%)

Esquema 27. Expansión de anillo radicalaria para dar hidroazulenonas.

En este caso, el radical se genera por una ruptura homolítica del enlace C-Br generando un radical que se adiciona a la cetona. El sistema evoluciona a continuación a través de un reagrupamiento radicalario que provoca la expansión de anillo, dando acceso al esqueleto de hidroazulenona.

Sin duda, las reacciones transanulares han demostrado ser un tipo de reacciones de una gran versatilidad y que permiten aumentar la complejidad estructural de una manera sencilla.

[26] Dowd, P.; Zhang, W. Free Radical Ring Expansion of Fused Cyclobutanones: A New Ring Expansion Annulation Stratagem. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9875-9876.

Además, son una herramienta fundamental para muchas síntesis de productos naturales ya que facilitan la formación de nuevas estructuras cíclicas. Las reacciones transanulares se presentan como una alternativa muy interesante para la síntesis de esqueletos bicíclicos de especial interés sintético como son los hidrindanos e hidroazulenos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS

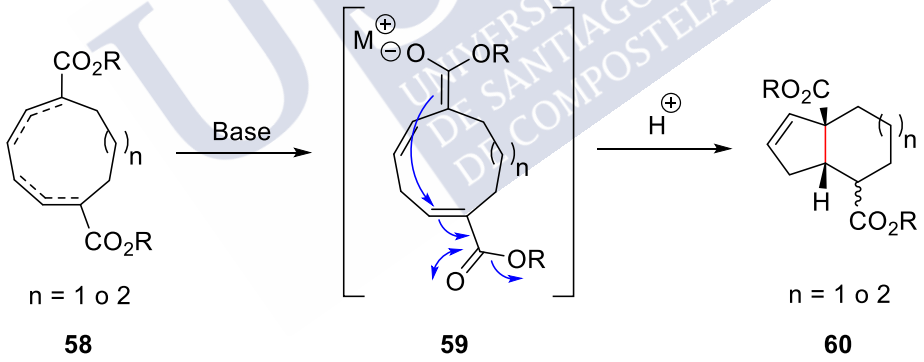
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. Objetivos

Como objetivo de la primera parte de esta *Tesis Doctoral* nos propusimos investigar las ciclaciones transanulares en una serie de carbociclos polifuncionalizados de tamaño medio (nueve y diez miembros), sintetizados por medio de una reacción de expansión de anillo desarrollada en nuestro grupo de investigación. Previamente nos planteamos abordar el estudio del escalado de la reacción de preparación de los carbociclos de tamaño medio y, una vez optimizada su obtención, el siguiente paso sería estudiar la ciclación transanular de este tipo de sistemas.

2.1. Ciclación transanular por desprotonación directa: adición de Michael transanular

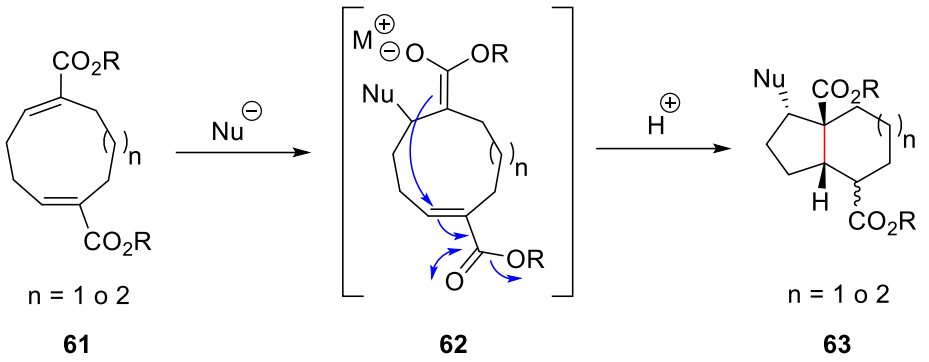
Los sustratos de nuestro estudio son diésteres cíclicos de 9 y 10 miembros, que poseen dos dobles enlaces C=C adicionales, que pueden estar conjugados con los grupos éster o no. Una desprotonación permitiría formar un enolato, que podría evolucionar mediante una adición de Michael intramolecular para generar biciclo[4.3.0]nonanos o [5.3.0]decanos (sistemas hidrindánicos o hidroazulénicos, respectivamente). (**Esquema 28**)



Esquema 28. Esquema general de la ciclación transanular por desprotonación directa.

2.2. Ciclación transanular por adición conjugada-adición de Michael transanular

Otra forma de acceder al enolato requerido para la ciclación transanular podría ser mediante la adición conjugada de un nucleófilo externo a un carbociclo que contuviese dos unidades de éster α,β-insaturado. Este procedimiento de doble adición conjugada permitiría aumentar la complejidad estructural de los productos al incorporar el nucleófilo externo en los biciclos finales. (**Esquema 29**)

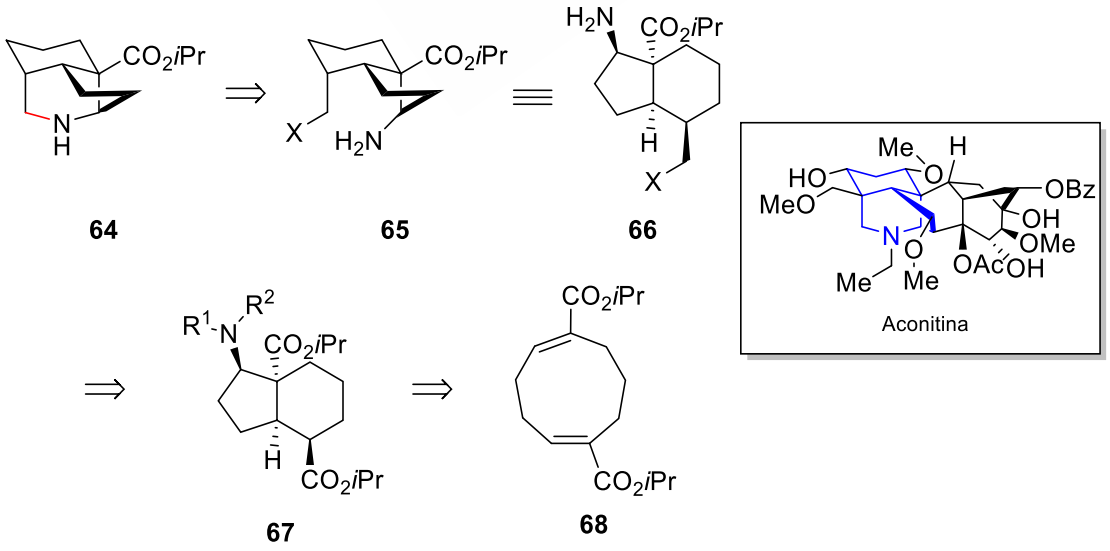


61 **62** **63**

Esquema 29. Esquema general de la ciclación transanular por adición conjugada-adición de Michael transanular.

2.3. Aplicación sintética

La ciclación transanular sobre ciclononadienos y ciclodecadienos debería conducir, respectivamente, a sistemas hidrindánicos e hidroazulénicos, los cuales presentan un alto interés sintético. Si la ciclación fuese promovida por la adición de un amiduro quiral externo, se podría acceder de manera enantio- y diastereoselectiva a un esqueleto bicíclico que contiene un grupo amino éster, lo que posibilitaría transformaciones posteriores. Nosotros decidimos investigar la posible aplicación esta aproximación para la síntesis del triciclo A-E-F presente en una importante familia de alcaloides diterpenoides, entre los que destaca la aconitina. El análisis retrosintético propuesto es el siguiente: (**Esquema 30**)



64 **65** **66** **67** **68**

Esquema 30. Aproximación sintética al triciclo A-E-F de aconitina.

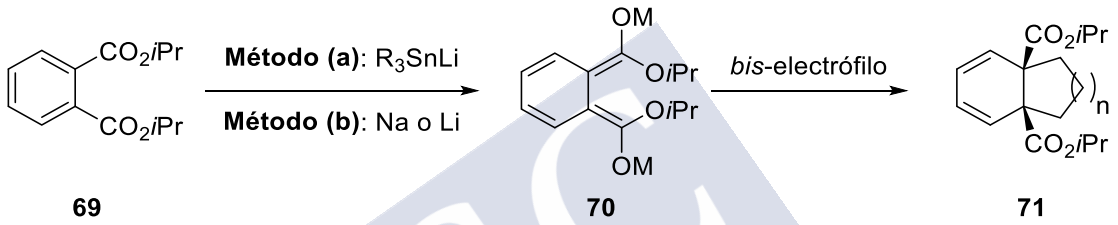
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. Discusión de resultados

3.1 Preparación sistemas bicíclicos fusionados

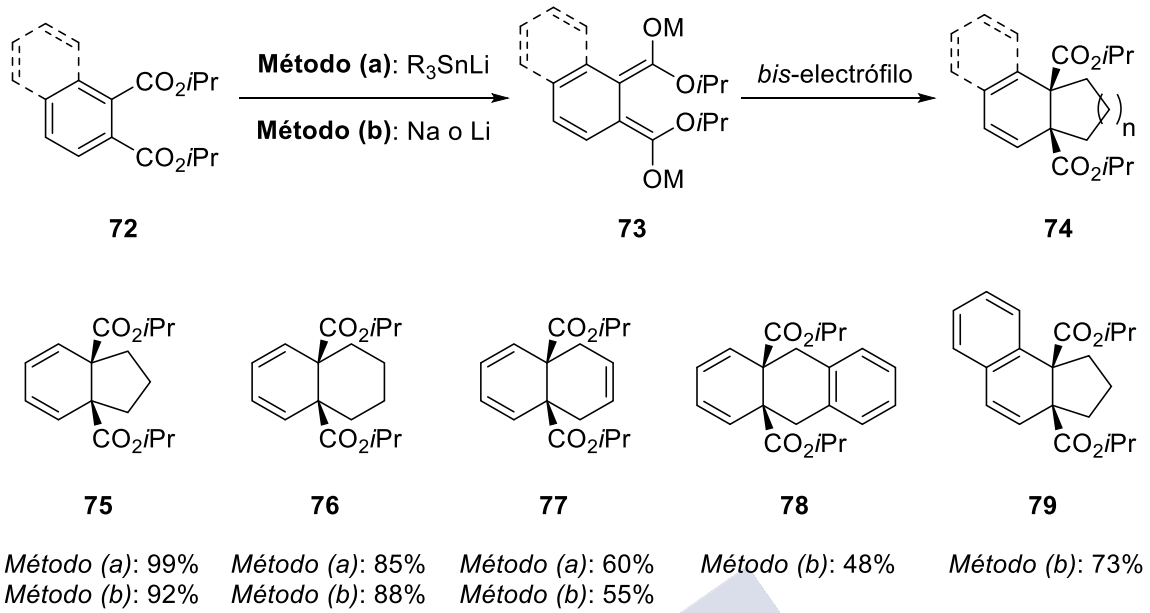
En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología para la síntesis de distintos sistemas bicíclicos fusionados a partir de diésteres aromáticos basada en una reacción tándem de desaromatización-alquilación. Para la desaromatización de estos sistemas se han desarrollado dos metodologías distintas: por reacción de ftalatos (a) con reactivos estannil-líticos (R_3SnLi), a través de un reagrupamiento estanna-Brook[27] o (b) con metales alcalinos reductores (Li o Na).[28] (**Esquema 31**)



Esquema 31. Metodologías para la síntesis de sistemas bicíclicos fusionados.

Ambos procedimientos conducen a un *bis*-enolato intermedio que, por reacción con distintos *bis*-electrófilos, permite la síntesis de una variedad de biciclos fusionados. El ftalato de diisopropilo **69** fue el diéster investigado inicialmente, pero posteriormente se extendió este estudio a otros diésteres aromáticos.[29] (**Esquema 32**)

[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.
[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.
[29] La preparación de estos sistemas biciclos ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación: (a) Monje Fernández, P. *Estabilidad relativa de compuestos organolíticos polifuncionalizados y aplicaciones sintéticas del reagrupamiento estanna-Brook.* Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, Diciembre 2006. (b) Prado Novo, G. *Alquilaciones diastereoselectivas de bis-enolatos: síntesis de sistemas bicíclicos y carbociclos de tamaño medio.* Tesis doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, Diciembre 2014.



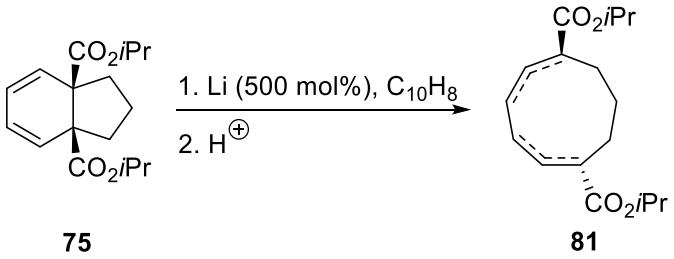
Esquema 32. Preparación de distintos biciclos fusionados.

Como primer paso hacia el objetivo de la primera parte de esta *Tesis Doctoral* se han sintetizado los biciclos **75-79** para, a continuación, estudiar el escalado de la preparación de carbociclos de tamaño medio (9 y 10 miembros) a través de una reacción de ruptura del enlace central del biciclo provocada por naftalenuro de litio.[28]

3.2 Síntesis de ciclononadienos

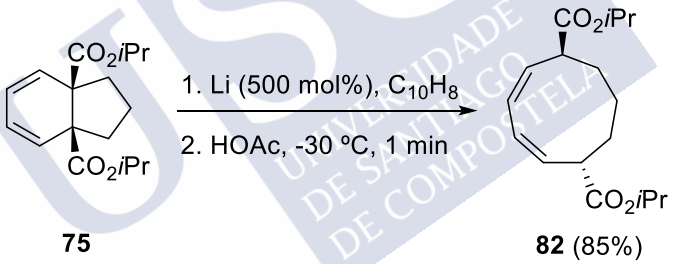
La reacción de apertura del sistema fusionado-[6,5] para dar ciclos de nueve miembros se estudió sobre los biciclos fusionados obtenidos a partir del ftalato de diisopropilo **69** y del naftaleno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo **80**. La síntesis del ciclononadieno **81**[288] se realizó a partir del sistema bicíclico **75** por tratamiento con litio (500 mol%) como metal reductor y naftaleno como agente transferidor de electrones en THF, durante 30 minutos y a -30 ºC. (**Esquema 33**)

[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.



Esquema 33. Síntesis del ciclononadieno **81**.

La posición final de los dos dobles enlaces del ciclononadieno **81** se puede controlar fácilmente variando las condiciones de protonación. Previamente se ha descrito[28] que la utilización de HOAc desoxigenado para parar la reacción conduce de manera estereoselectiva al regioisómero *cinético* **82**, en el que los dobles enlaces no están conjugados con los grupos éster y los grupos éster están en disposición relativa *trans*, con un 85% de rendimiento (**Esquema 34**). La disposición relativa de los ésteres se determinó mediante difracción de rayos X de un derivado de **82**.[28]

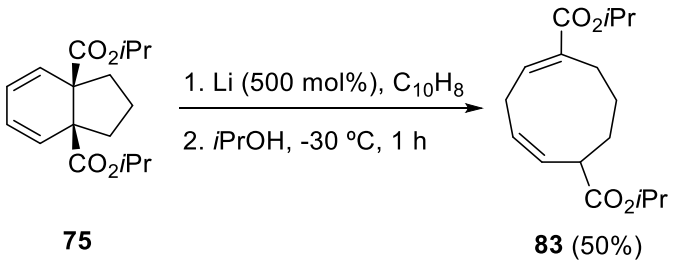


Esquema 34. Síntesis del ciclononadieno de protonación cinética **82**.

A continuación, se buscaron condiciones que permitiesen la preparación selectiva de cada uno de los dos regioisómeros resultantes de una protonación termodinámica, es decir, aquellos que presentan uno o ambos dobles enlaces conjugados con los grupos éster. Para ello se seleccionó *i*PrOH como agente protonante, ya que presenta un pK_a de 16.5, muy próximo al del enolato de nuestro sistema, pudiéndose establecer un equilibrio ácido-base que conduciría al producto conjugado, termodinámicamente más estable. De este modo, cuando se utilizó *i*PrOH como agente protonante durante 1 h a -30 ºC se obtuvo el regiosómero "intermedio" **83**, es decir, el

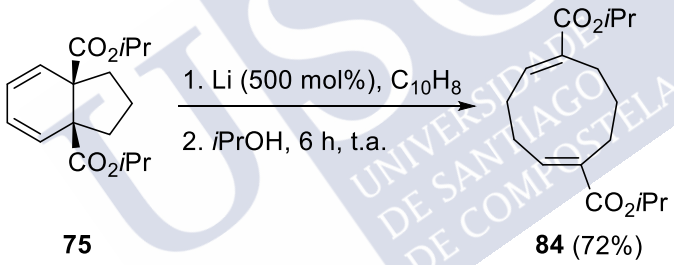
[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.

que presenta uno de los dobles enlaces conjugado al grupo éster con un 50% de rendimiento. (**Esquema 35**)



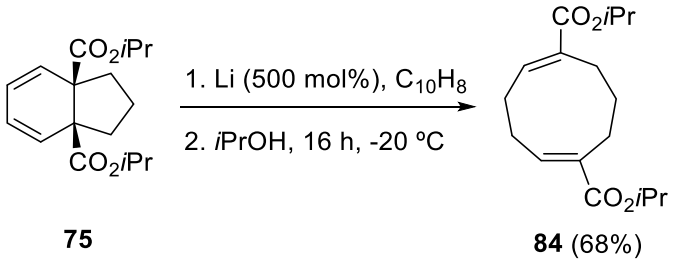
Esquema 35. Síntesis del regioisómero "intermedio" con *i*PrOH como agente protonante.

Con la intención de obtener el producto de doble protonación termodinámica, se aumentó el tiempo de equilibración hasta 6 h, subiendo la temperatura hasta temperatura ambiente. En estas condiciones se obtuvo el producto de protonación termodinámica **84** con un 72% de rendimiento. (**Esquema 36**)



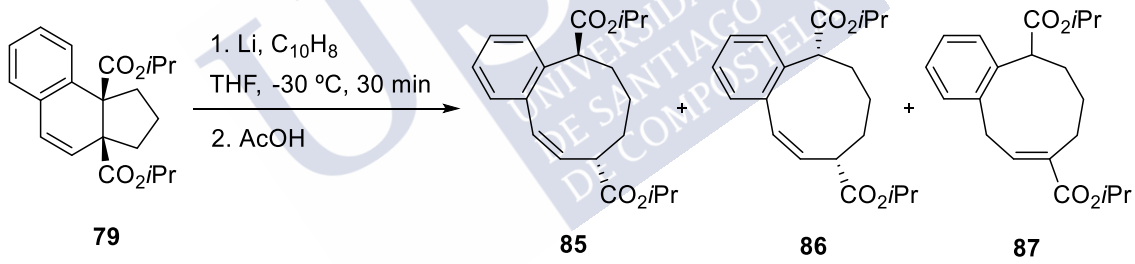
Esquema 36. Síntesis del regioisómero termodinámico con *i*PrOH como agente protonante.

Sin embargo, cuando se realizó la reacción a una escala mayor (10 g *vs* 65 mg) se observó que la obtención del producto **84** se complicaba y se obtenían productos brutos de reacción mucho más complejos. Tras optimizar los tiempos de equilibración, temperaturas y distintos agentes protonantes, se encontraron que las condiciones óptimas de reacción para la obtención del producto **84** son el uso de *i*PrOH durante 16 h a -20 ºC. (**Esquema 37**) De este modo, se pudo sintetizar el producto **84** en una escala de 10 g sin apenas cambios en el rendimiento obtenido (68%).



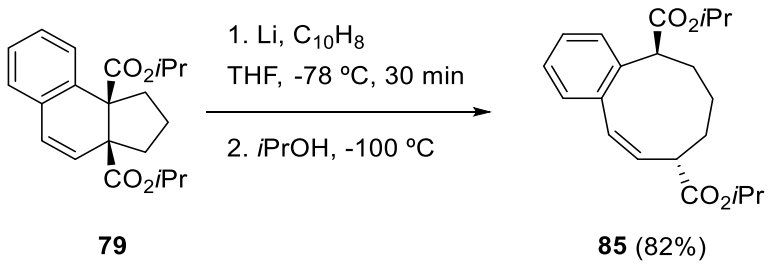
Esquema 37. Condiciones optimizadas para la síntesis de **84** a escala de gramos.

La reacción de apertura de un sistema fusionado-[6,5] se estudió también sobre un triciclo derivado del naftalen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo **80**. Al tratar el triciclo **79** con litio (500 mol%) y naftaleno (220 mol%) a -30 ºC y usar HOAc como agente protonante, se observó la formación de una mezcla compleja de ciclononenos. A pesar de usar HOAc como agente protonante, la formación del regioisómero *cinético* no es estereoselectiva en este sistema, ya que se observan los productos **85** y **86** con los ésteres en disposición relativa *trans* y *cis*. Además, se obtiene también el regioisómero termodinámico **87**, aunque en menor proporción. (**Esquema 38**)



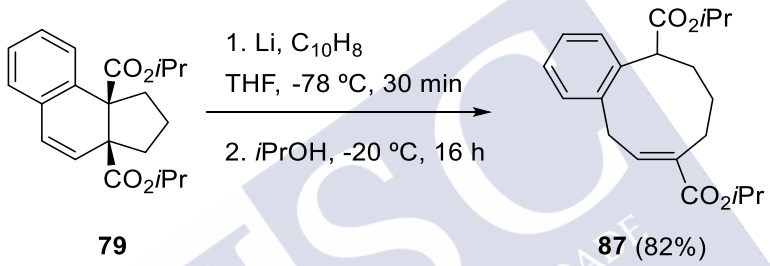
Esquema 38. Obtención de la mezcla de regioisómeros.

Durante la optimización del proceso se observó que la reacción de apertura de anillo tenía lugar ya a -78 ºC. Cuando se paró la reacción con HOAc a esa temperatura se obtuvo un producto bruto de reacción más limpio, pero donde, desafortunadamente, se seguía observando la presencia de los mismos productos. Resultados más esperanzadores se obtuvieron al parar la reacción con *i*PrOH a -78 ºC, ya que sólo se observó la presencia del isómero cinético *trans* **85** y del producto con el doble enlace conjugado al grupo éster **87**, en relación 2:1. Con la intención de minimizar la formación de **87** se decidió reducir la temperatura de la etapa de protonación hasta los -100 ºC y, de este modo, se consiguió acceder al regioisómero **85** como único producto de la reacción con un 82% de rendimiento. (**Esquema 39**)



Esquema 39. Síntesis regioselectiva del isómero **85**.

Para acceder de manera selectiva al regioisómero con el doble enlace conjugado con el grupo éster se usó como agente protonante *i*PrOH a -20 ºC durante 16 h. Estas condiciones permitieron acceder al regioisómero **87** con un 82% de rendimiento. (**Esquema 40**)

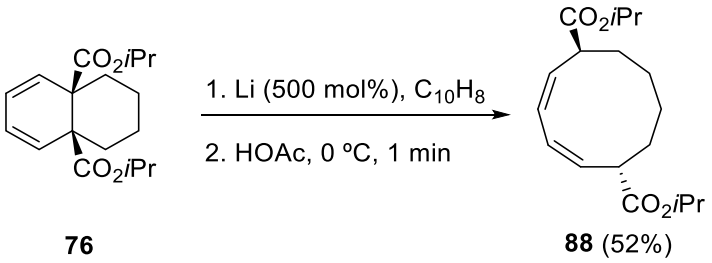


Esquema 40. Síntesis selectiva del regioisómero **87**.

3.3. Síntesis de los ciclodecadienos

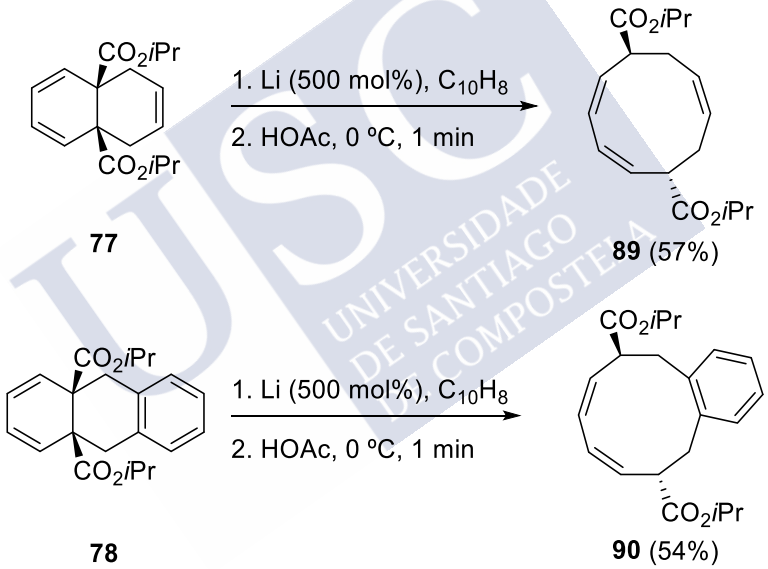
La síntesis de ciclodecadienos se realizó de manera análoga a la de los ciclononadienos,[28] pero partiendo de sistemas fusionados-[6,6]. Cuando el biciclo **76** se trató con Li (500 mol%) como metal reductor y naftaleno (220 mol%) como agente transferidor de electrones en THF, durante 1 h a 0 ºC, se obtuvo el ciclodecadieno **88** (**Esquema 41**). En este caso, al protonar con HOAc a 0 ºC se obtuvo directamente el estereoisómero *trans*, que se aisló con un 52% de rendimiento.

[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.



Esquema 41. Síntesis del ciclodecadieno **88**.

Estas condiciones de reacción se aplicaron a otros biciclos fusionados-[6,6] con la intención de acceder a distintos ciclodecanos polifuncionalizados. De esta manera, se obtuvieron el ciclodecatrieno **89** y el ciclodecadieno **90** a partir de los productos bicíclicos **77** y **78** respectivamente. (**Esquema 42**)



Esquema 42. Síntesis de distintos ciclodecanos.

3.4. Estudio de la ciclación transanular

Tras haber desarrollado una metodología para la síntesis de carbociclos funcionalizados de tamaño medio, que permite su preparación de manera sencilla y en escala de gramos, abordamos el estudio de posible ciclación transanular a través de una reacción de Michael, ya que presentan potencialmente en su estructura un centro nucleófilo (enolato) y un centro electrófilo (sistema α,β-insaturado). (**Figura 5**)

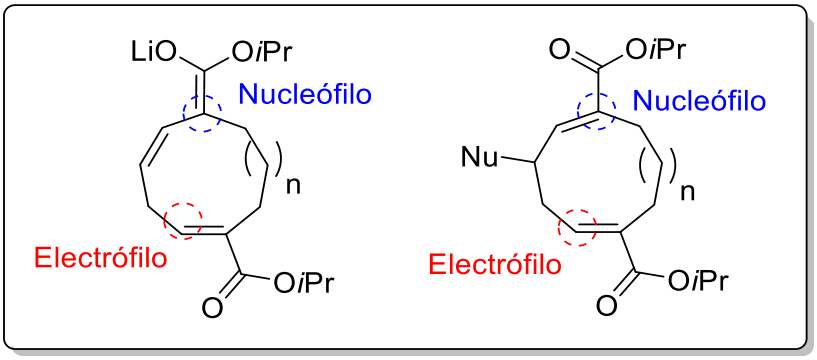


Figura 5. Representación del nucleófilo y electrófilo en el carbociclo de tamaño medio.

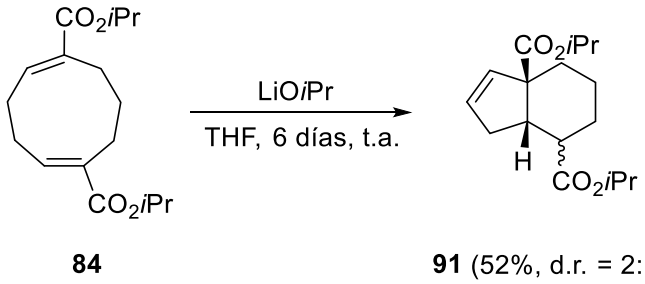
La formación del enolato se podía abordar, según nuestro criterio, a través de dos estrategias distintas: una de ellas por desprotonación directa del protón en α al grupo éster, y la otra, a través de una adición de Michael al éster α,β-insaturado.

3.4.1 Ciclación transanular en medio básico

Como primera estrategia para la generación del enolato se estudió la abstracción directa del protón en α al grupo éster, utilizando una base adecuada.

3.4.1.1 Síntesis de biciclos[4.3.0]nonanos a partir de ciclononadienos

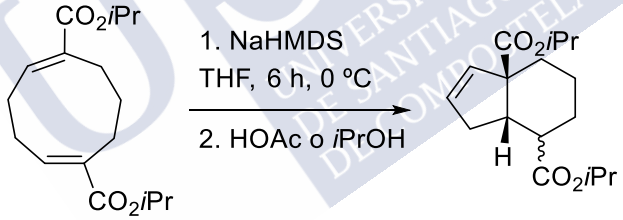
Los primeros sustratos estudiados fueron los ciclononadienos **82**-**84**. De los tres regioisómeros disponibles se decidió que el candidato más adecuado era **84**, ya que presenta cada doble enlace conjugado con un grupo éster y, por lo tanto, el centro electrófilo ya está disponible. Una vez decidido el sustrato de estudio se pensó en cuál sería la base más adecuada. Como se había visto anteriormente, el isopropóxido de litio (derivado por reacción de *i*PrOH y el litio presente en el medio de reacción) es capaz de arrancar el protón en α al grupo éster, provocando así la migración de los dobles enlaces C=C, por lo que fue esta la base que se seleccionó como opción inicial. Así, al tratar el ciclononadieno **84** con exceso de LiO*i*Pr durante 16 h se observó una recuperación prácticamente total del producto de partida y sólo pequeñas trazas del producto resultante de la ciclación transanular. Sin embargo, cuando se aumentó el tiempo de reacción hasta 6 días, se pudo aislar el biciclo[4.3.0]nonano **91** con un 52% de rendimiento. (**Esquema 43**)



84 **91** (52%, d.r. = 2:1)

Esquema 43. Condiciones iniciales para la síntesis del biciclo [4.3.0]nonano **91**.

Es importante destacar que el producto **91** se obtuvo como una mezcla 2:1 de diastereómeros. Debido a los largos tiempos de reacción necesarios para la síntesis de **91**, decidimos cambiar la base por otra más fuerte que acelerase la reacción. La base elegida fue NaHMDS. Al tratar el sustrato con un exceso de base (200 mol%) durante 6 h a 0 ºC, se observó la formación del biciclo deseado. En este caso la reacción se detuvo con HOAc desoxigenado, con la intención de influir en la diastereoselectividad de la etapa de protonación, observándose una mejora de la relación de diastereómeros hasta 4:1. De este modo se obtuvo el producto **91** con un 60% de rendimiento. (**Esquema 44**)



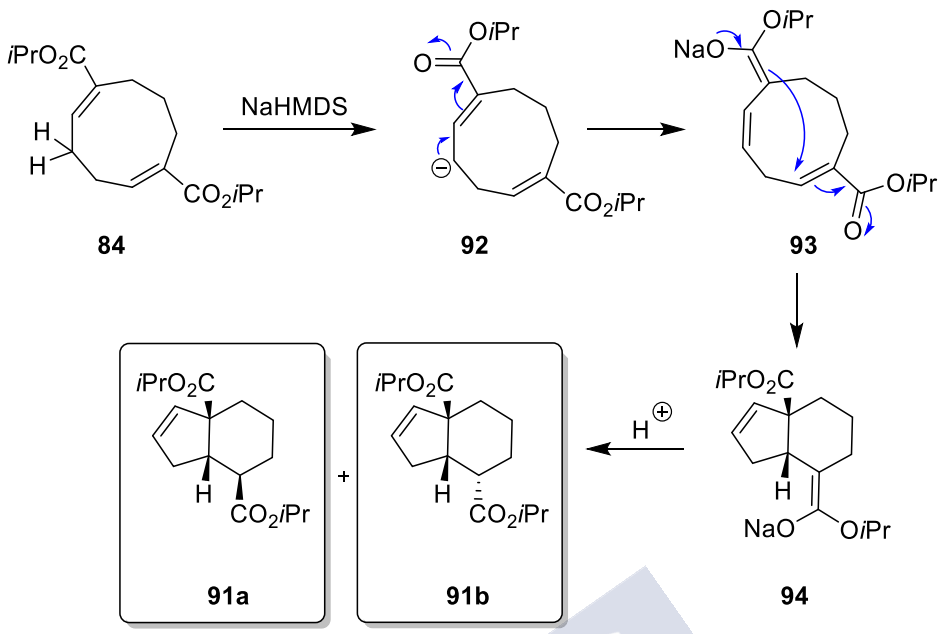
84 **91**

(HOAc, d.r. = 4:1)
(*i*PrOH, d.r. = 1:4)

Esquema 44. Síntesis del biciclo[4.3.0]nonano **91**.

Cuando en lugar de ácido acético se utilizó *i*PrOH desoxigenado como agente protonante, se observó la formación de una mezcla 1:4 de los mismos dos diastereómeros, pero en este caso el producto mayoritario es el contrario que en el caso anterior.

La formación de estos nuevos sistemas bicíclicos se pueden explicar mediante la siguiente propuesta mecanística. (**Esquema 45**)



Esquema 45. Propuesta mecanística para la obtención de los biciclos[4.3.0]nonanos.

El NaHMDS arranca uno de los protones ácidos de la molécula, generando el enolato intermedio **93** que evoluciona a través de una adición de Michael al otro sistema α,β-insaturado, formando así el monoenolato bicíclico **94** que, dependiendo del agente protonante usado, se protona mayoritariamente por una cara o por la otra.

Con la intención de establecer la configuración relativa de los centros estereogénicos de los dos diastereómeros obtenidos se intentó derivatizarlos y obtener así un sustrato válido para su estudio por difracción de rayos X. Sin embargo, este objetivo no se consiguió en ninguno de los productos probados. Debido a esto, se necesitó un análisis exhaustivo de las constantes de acoplamiento de los espectros de ^{1}H RMN para poder asignar la estreoquímica de cada uno de los diastereómeros. Para ello nos basamos en que las constantes de acoplamiento entre dos protones vecinales en un ciclohexano dependen de la disposición relativa que éstos presentan. Si tenemos un acoplamiento H_{axial}-H_{axial}, la constante de acoplamiento es del orden de 10-13 Hz, mientras que para los casos de un acoplamiento H_{axial}-$H_{ecuatorial}$ o $H_{ecuatorial}$-$H_{ecuatorial}$, las constantes de acoplamiento presentan valores entre 5-7 Hz.[30] (**Figura 6**)

[30] Garbisch, E. W.; Griffith, M. G. Proton Couplings in Cyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6543-6544.

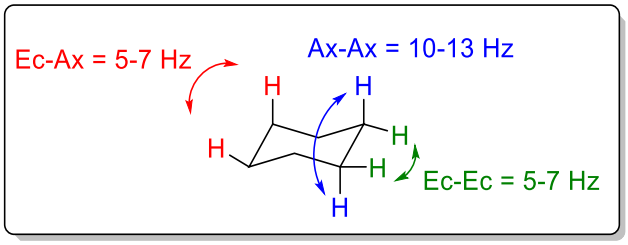
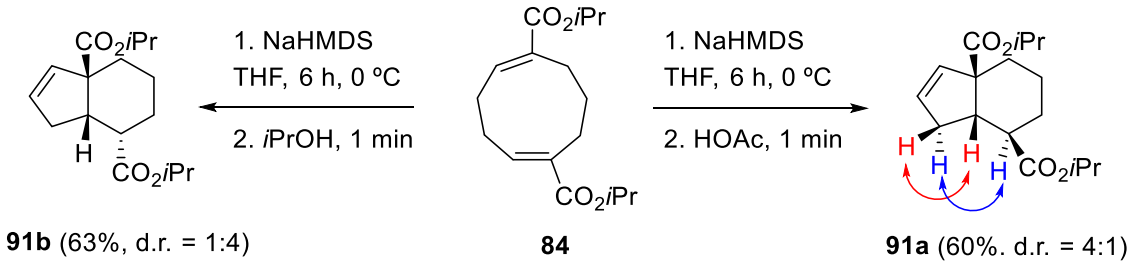


Figura 6. Constantes de acoplamiento dependiendo de la disposición espacial en un ciclohexano.

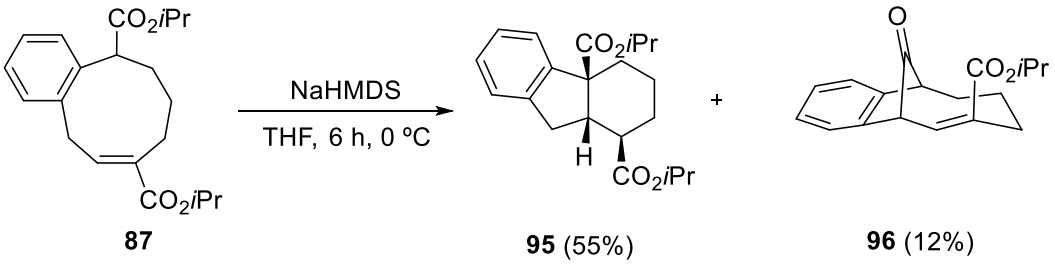
Siguiendo con esta idea, se analizaron en detalle los espectros de ^{1}H RMN de ambos compuestos. El análisis que más información aportó fue el del estereoisómero obtenido como mayoritario obtenido cuando se usa HOAc como agente protonante. Tras asignar por completo la estructura del producto, se analizaron las constantes de acoplamiento entre el protón en α al grupo éster terciario (δ 2.14 ppm) y el protón unido al carbono común a los dos anillos (δ 2.96 ppm). La constante de acoplamiento entre estos dos protones es J = 10 Hz, un valor que solo se podría explicar si los protones tuviesen una disposición H_{axial}-H_{axial}, ya que es un valor de constante de acoplamiento muy grande para cualquier otro tipo de disposición dentro de un ciclohexano. Además, al realizar experimentos NOE sobre este isómero se observó que uno de los protones del CH_2 del anillo de cinco miembros presenta NOE con el protón de la fusión de anillos, mientras que el otro protón presenta NOE con el protón en α al grupo éster, demostrando claramente que el protón de la fusión de anillos y el α al éster están orientados hacia distintas caras de la molécula (disposición *trans* de los hidrógenos). De este modo, se pudo asignar que el producto mayoritario cuando el agente protonante usado es HOAc es **91a**, mientras que **91b** es el producto mayoritario cuando la reacción se protona con *i*PrOH. Desafortunadamente, el protón del carbono de la fusión de los anillos y el α al éster de **91b** aparecen a desplazamientos químicos muy similares y no se pudo realizar el experimento NOE sobre **91b**. (**Esquema 46**)



91b (63%, d.r. = 1:4) **84** **91a** (60%. d.r. = 4:1)

Esquema 46. Productos mayoritarios obtenidos a partir del ciclononadieno **84**.

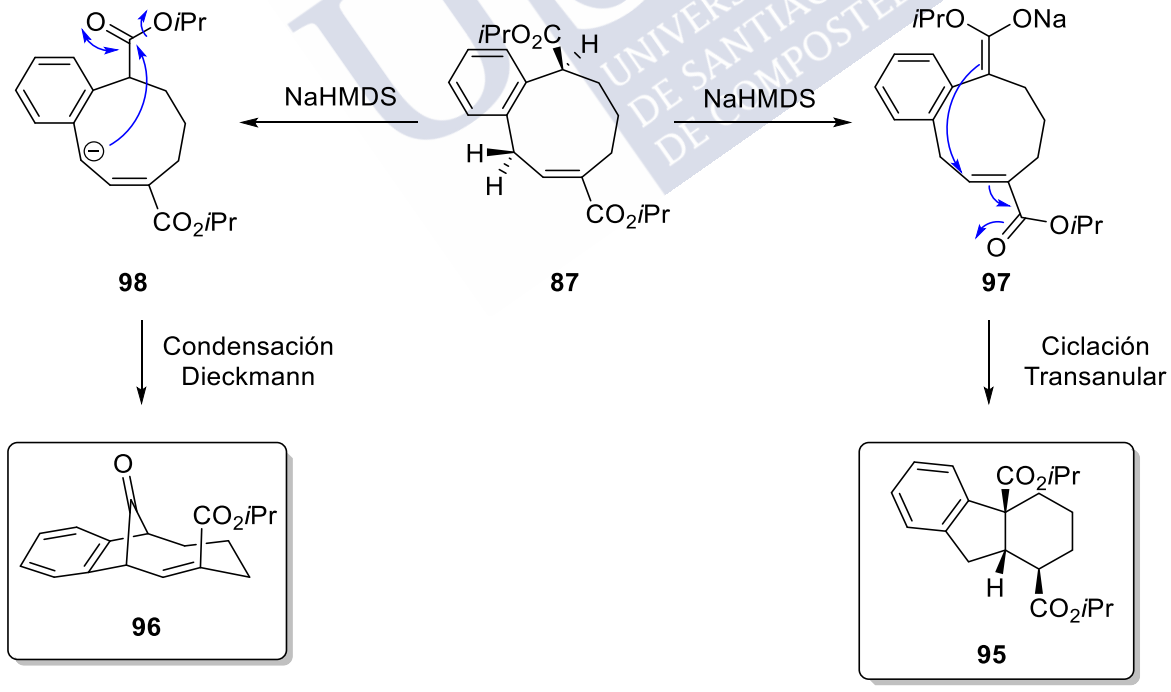
Al probar estas condiciones en el ciclononeno **87** derivado del naftaleno, se observó la formación de dos productos nuevos en una relación 6:1 (**Esquema 47**)



87 **95** (55%) **96** (12%)

Esquema 47. Ciclación transanular en el ciclononadieno **87**.

La formación de estos productos se explica porque el biciclo **87** tiene dos posiciones bencílicas diferentes. La desprotonación de la posición bencílica α al éster conduce a un enolato que puede ciclar mediante una adición conjugada para dar el compuesto **95**, que aparece como mayoritario en el producto bruto de reacción (55%). Pero si el protón que se arranca es el bencílico/alílico, el producto que se forma es el de una condensación de Dieckmann viníloga **96**, producto minoritario que se pudo aislar con un 12% de rendimiento. (**Esquema 48**)

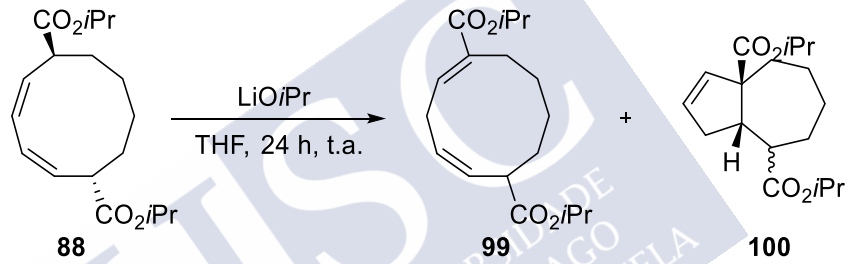


Esquema 48. Propuesta mecanística para la síntesis de los productos **96** y **97**.

De este modo, se consiguieron sintetizar nuevos productos bicíclicos a través de una ciclación transanular a partir de distintos sistemas ciclononadiénicos.

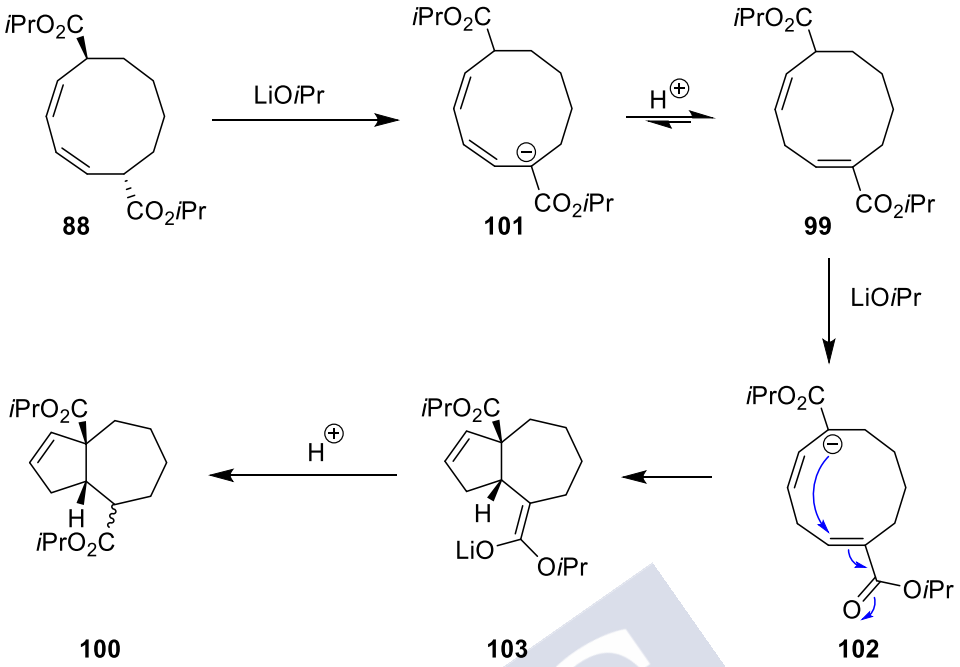
3.4.1.2 Síntesis de biciclo[5.3.0]decanos a partir de ciclodecadienos

A continuación, se estudió la ciclación transanular sobre los carbociclos de 10 miembros **88-90**, que conduciría al esqueleto de biciclo[5.3.0]decano, sistema de alto interés sintético por estar presente en una gran variedad de productos naturales. En este caso, se comenzó el estudio por la obtención del regioisómero de protonación termodinámica, análogo al caso del ciclononadieno. Cuando se trató el ciclodecadieno **88** con LiO*i*Pr a t.a. durante 24 h, el producto formado no fue el regioisómero termodinámico sino una mezcla de producto de protonación "intermedio" y el biciclo[5.3.0]decano resultante de la ciclación transanular. (**Esquema 49**)



Esquema 49. Obtención del regioisómero "intermedio" y el biciclo[5.3.0]decano.

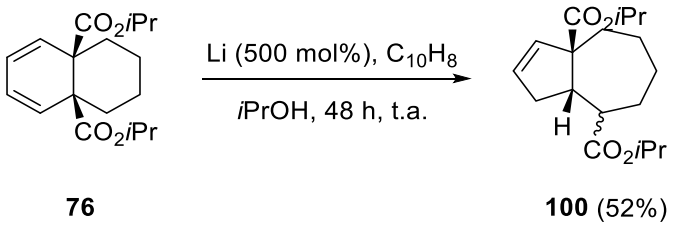
La formación de este nuevo biciclo **100** se puede explicar mediante la siguiente propuesta mecanística: (**Esquema 50**)



Esquema 50. Propuesta mecanística para la síntesis del biciclo[5.3.0]decano.

Un primer equivalente de la base arranca el protón en α a uno de los grupos éster generando un enolato que, tras una reprotonación, da lugar al sistema α,β-insaturado **99**. Un segundo equivalente de base genera el enolato intermedio **102** que da una adición conjugada para formar el intermedio **103** que tras protonarse conduce a la formación del biciclo[5.3.0]decano deseado.

Ante la facilidad que presenta el sistema **88** para dar lugar a una ciclación transanular, se estudió si el producto **100** se podría sintetizar directamente a partir del producto bicíclico **76**. Así, se trató el biciclo **76** con litio como metal reductor y naftaleno como agente transferidor de electrones durante 1 hora a 0 ºC, a continuación, se añadió *i*PrOH y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas más. Con este procedimiento se consiguió acceder al biciclo[5.3.0]decano con un 52% de rendimiento, como una mezcla 4:1 de diastereómeros. (**Esquema 51**)

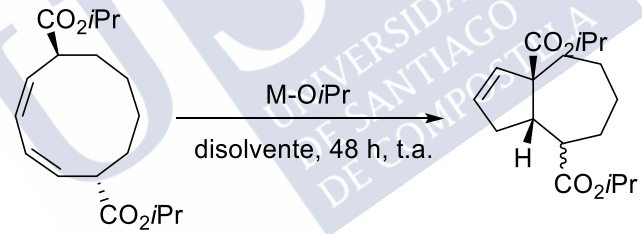


76 **100** (52%)

Esquema 51. Síntesis one-pot del producto **100** a partir del biciclo fusionado **76**.

Es decir, a través de este procedimiento se consiguió acceder en un único paso al nuevo biciclo[5.3.0]decano, con un rendimiento moderado, a través de una reacción tándem de apertura de anillo-ciclación transanular.

El biciclo **100** se obtuvo como una mezcla de epímeros al igual que en el caso de los biciclo[4.3.0]nonanos. Sin embargo, en este caso, ninguno de los agentes protonantes probados nos permitió mejorar o revertir la relación. Ante estos resultados, el siguiente paso fue intentar mejorar la diastereoselectividad del proceso. Para ello se decidió estudiar la ciclación transanular a partir de **88** variando la base empleada y/o el disolvente (ver **Tabla 1**)

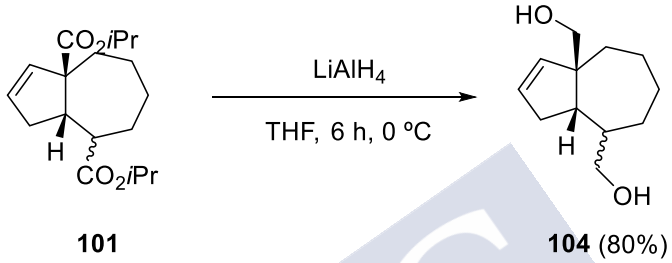


88 **100**

Disolvente	Base	Relación
THF	NaO*i*Pr	Descomposición
Et_2O	LiO*i*Pr	4:1
1:3 Tolueno/THF	LiO*i*Pr	4:1
DMF	**LiO*i*Pr**	**20:1**
DMF	NaO*i*Pr	3:1

Tabla 1. Optimización de la diastereoselección de la obtención de **100**.

En todas las condiciones ensayadas (ver **Tabla 1**) se obtuvo siempre como mayoritario el mismo diastereómero, pero la relación mejoró considerablemente al utilizar LiO*i*Pr como base y DMF como disolvente, obteniéndose una relación de productos de 20:1. La configuración relativa de los centros estereogénicos del diastereómero mayoritario se determinó mediante difracción de rayos X de un derivado cristalino. Para ello se redujo **100** al correspondiente diol por tratamiento con $LiAlH_4$ en THF a 0 ºC durante 6 h, obteniéndose **104** con un 80% de rendimiento. (**Esquema 52)**



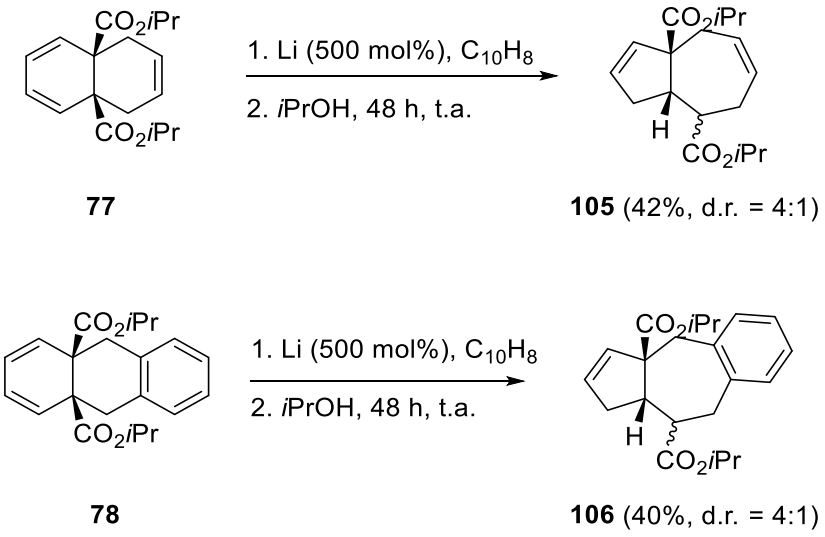
Esquema 52. Obtención del diol **104**.

El diol **104** resultó ser un sólido blanco que, tras cristalización de CH_2Cl_2:hexano, proporcionó cristales válidos para su estudio por difracción de rayos X. La estructura cristalina muestra claramente una fusión de anillos *cis* y que los grupos hidroximetilenos se encuentran orientados hacia la misma cara de la molécula. (**Figura 7**)



Figura 7. Estructura cristalina del diol **104**.

La reacción tándem de apertura de anillo/ciclación transanular se extendió a los biciclos-[6,6] **89** y **90**. El tratamiento de estos biciclos en THF con exceso de litio y naftaleno durante 1 h a 0 ºC, seguido de la adición de *i*PrOH, condujo a una mezcla de reacción que se agitó durante 48 horas. Estas condiciones permitieron preparar los correspondientes hidroazulenos **105** y **106** que se aislaron con un 42% y con un 48% de rendimiento respectivamente. (**Esquema 53**)



Esquema 53. Síntesis de los biciclos [5.3.0]decanos **105** y **106**.

Es importante destacar que los productos **105** y **106** se obtuvieron como una mezcla de diastereómeros 4:1 y 2:1, respectivamente. Si la reacción se realiza en dos etapas y con DMF como disolvente en la etapa de ciclación transanular del ciclodecano correspondiente, las relaciones de diastereómeros mejoran (**105**: 20:1, 53%, **106**: 20:1, 56%).

3.4.2 Ciclación transanular por doble adición conjugada

Una vez demostrado que estos carbociclos de tamaño medio pueden ciclar de manera transanular para formar nuevos sistemas bicíclicos de alto interés, decidimos abordar el estudio de la ciclación a través de una doble adición conjugada: adición de Michael de un nucleófilo externo, seguida de una adición de Michael transanular del intermedio al sistema α,β-insaturado. (**Figura 8**)

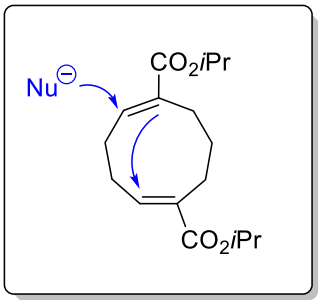
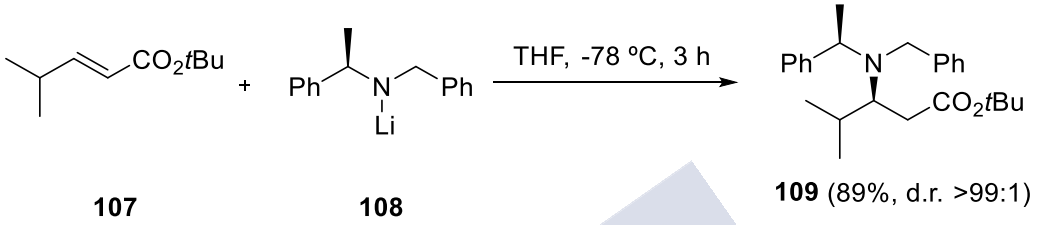


Figura 8. Representación esquemática de la ciclación transanular por doble adición conjugada.

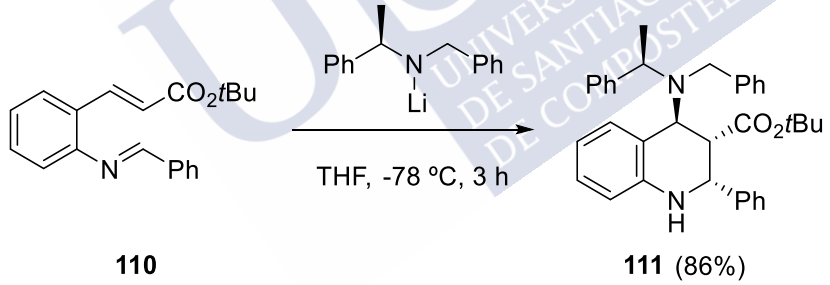
3.4.2.1 Síntesis de biciclo[4.3.0]nonanos

El primer sistema estudiado fue el ciclononadieno **84**, ya que presenta el doble sistema α,β-insaturado necesario para que pueda tener lugar la adición conjugada y la ciclación transanular. El siguiente punto para tener en cuenta fue la elección del nucleófilo. Al hacer una revisión bibliográfica observamos que Davies y colaboradores habían estudiado en profundidad la adición conjugada de amiduros quirales sobre ésteres α,β-insaturados.[31] (**Esquema 54**)



Esquema 54. Adición conjugada diastereoselectiva.

Además, el mismo grupo de investigación también había descrito una reacción tándem intramolecular de doble adición para la síntesis de tetrahidroquinolinas.[32] (**Esquema 55**)



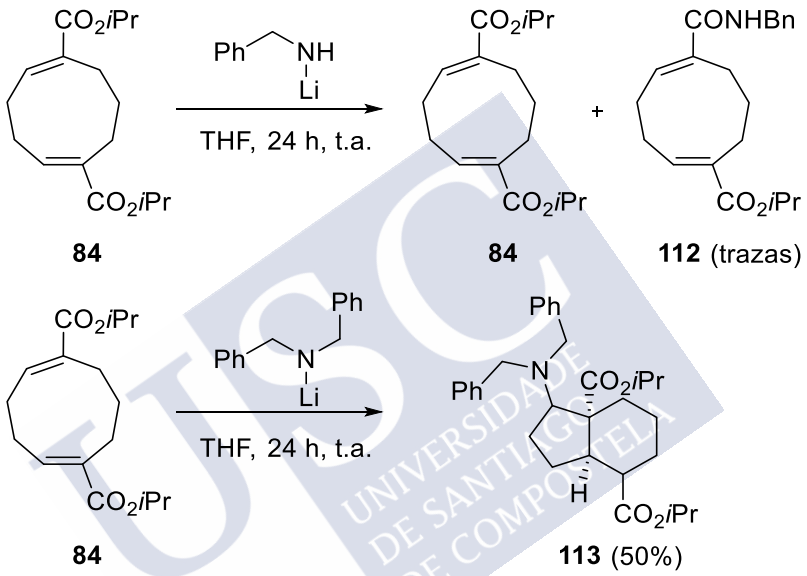
Esquema 55. Síntesis de tetrahidroquinolinas.

Con estos antecedentes, nos propusimos utilizar un amiduro como nucleófilo externo en nuestro estudio. Decidimos probar amiduros derivados tanto de aminas primarias como de secundarias, e inicialmente elegimos bencilamina y dibencilamina.

[31] Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents part II: 2005-2011. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1111-1153.

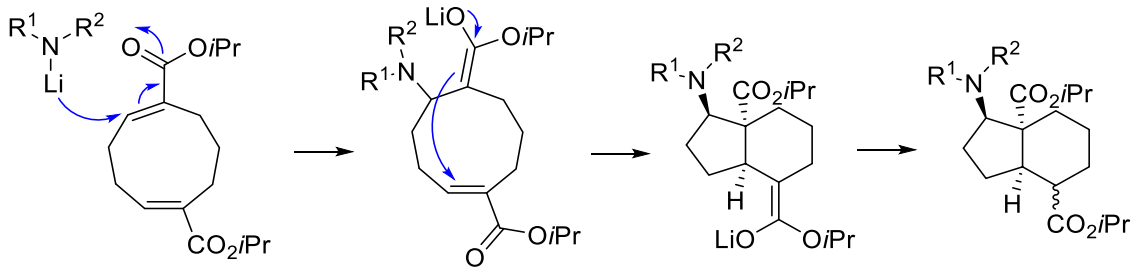
[32] Davies, S. G.; Mujtaba, N.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. A Tandem Conjugate Addition/Cyclization Protocol for the Asymmetric Synthesis of 2- Aryl-4-aminotetrahydroquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1959-1962.

Para generar los amiduros correspondientes se prepararon disoluciones de cada una de las aminas en THF, se enfriaron a 0 ºC y se trataron con *n*-BuLi durante 30 minutos. Sobre las disoluciones de amiduro se añadió el ciclononadieno **84** y la disolución resultante se agitó durante 24 h. Al analizar los resultados de estas dos pruebas, se observó, en el caso de la bencilamina, la recuperación de prácticamente la totalidad de la sustancia de partida y solamente trazas de la amida producida por ataque directo del amiduro a uno de los grupos éster. Sin embargo, en el caso de la dibencilamina, sí se observó la reactividad deseada, obteniéndose el biciclo[4.3.0]nonano esperado con un 50% de rendimiento. (**Esquema 56**)



Esquema 56. Estudio del uso de amiduros como nucleófilos para la ciclación transanular.

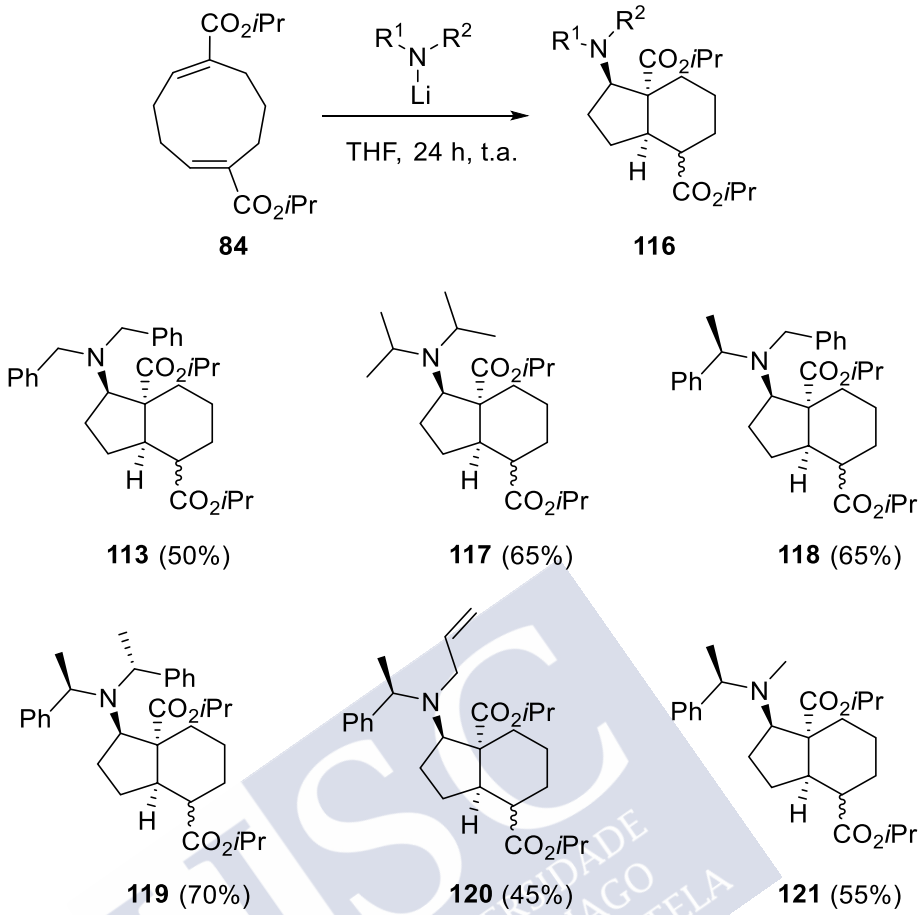
El aminoéster bicíclico **113** se aisló como una mezcla de diastereómeros en relación 1:1. La formación de estos productos bicíclicos se pueden explicar a través de la siguiente propuesta mecanística. (**Esquema 57**)



Esquema 57. Propuesta mecanística para la obtención de los biciclos **116**.

El amiduro se adiciona de manera conjugada a la posición β del éster α,β-insaturado, generando así el enolato intermedio **114**. Este enolato evoluciona a través de una adición de Michael transanular generando el intermedio bicíclico **115** el cual, tras ser protonado, conduce al producto final **116**.

El siguiente paso de este estudio fue analizar el alcance esta reacción. Para ello, se probaron distintos amiduros, tanto aquirales como quirales, obteniéndose los siguientes resultados: (**Esquema 58**)



Esquema 58. Alcance de la reacción de ciclación transanular a través de adición conjugada.

Como se observa en el **esquema 58** la reacción no solo tiene lugar con amiduros bencílicos, sino también con alifáticos, como LDA. Es interesante destacar que LDA, considerado una base fuerte y no muy buen nucleófílo, prefiere actuar como nucleófilo y no como base, a diferencia del NaHMDS. Se encontraron dos limitaciones a esta reacción: (1) el amiduro derivado de bencilmetilamina no condujo en ningún caso al producto deseado y (2) el amiduro de 2,2,6,6-tretrametilpiperidina condujo a productos de ciclación sin adición (al igual que con NaHMDS).

A continuación, se estudió la adición estereoselectiva de amiduros quirales, simétricos o mixtos, que condujeron en todos los casos al biciclo esperado (**118-121**), pero como mezclas de dos productos en relación 1:1. De manera análoga al caso del hidroazuleno **100**, se pensó que los dos diastereómeros obtenidos eran los epímeros derivados de la protonación del enolato **115** (ver **esquema 57**). Esta idea se confirmó porque se pudieron separar los dos diastereómeros de **119** y se pudo cristalizar cada uno de ellos de manera independiente, con la intención de poder analizar su estructura por difracción de rayos X. El análisis de la estructura cristalina de ambos mostró que la única diferencia se producía en la configuración del carbono unido al grupo éster en el anillo de ciclohexano. (**Figura 9**)

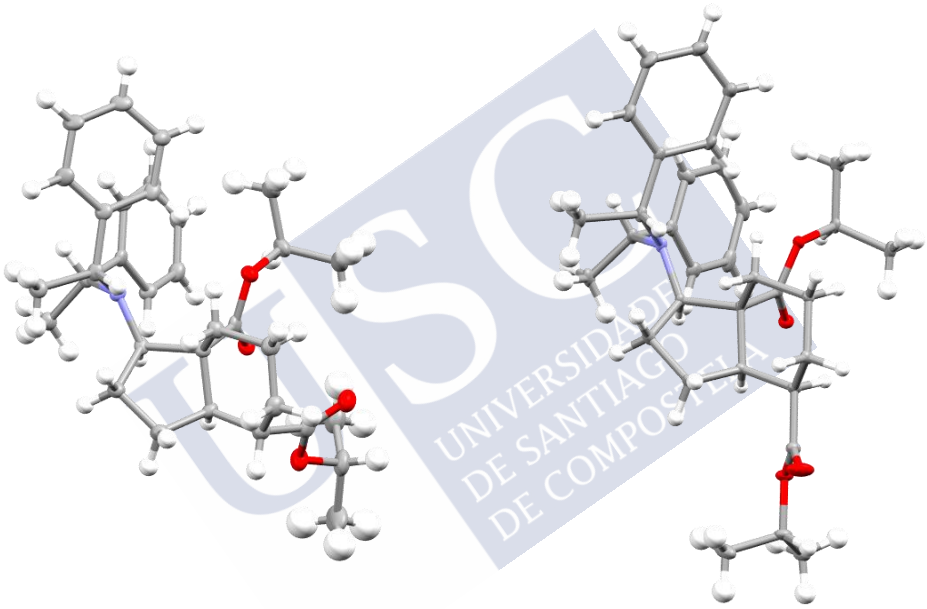
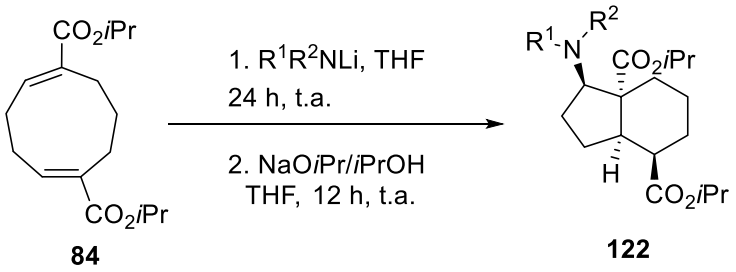


Figura 9. Estructuras cristalinas de los dos diastereómeros de la reacción de ciclación transanular.

Una vez determinado que, de los cuatro centros quirales que se han creado en este proceso, se habían conseguido generar tres de ellos de manera estereocontrolada, decidimos intentar controlar el curso estereoquímico de la protonación final, responsable de generar el cuarto estereocentro. Para ello, después de haberse completado el tiempo de reacción, se añadió una disolución de NaO*i*Pr/*i*PrOH en THF y se agitó la disolución resultante durante 12 h. El espectro de ^{1}H RMN del producto bruto de reacción mostró la formación mayoritaria de uno de los diastereómeros, que en todos los casos resultó ser aquel que presentaba el grupo éster del anillo de ciclohexano y la amina por la misma cara del biciclo (**Tabla 2**)



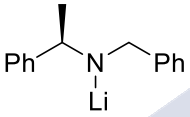
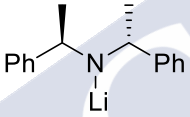
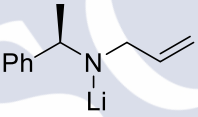
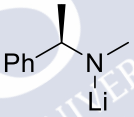
Producto	Amiduro	Rel. Diast.
117a	*i*Pr$_2$NLi	94:6
118a		95:5
119a		96:4
120a		95:5
121a		94:6

Tabla 2. Relación de diastereómeros de la reacción de ciclación usando NaO*i*Pr para mejorar la diastereoselectividad.

En conclusión, se ha desarrollado un procedimiento que permite una reacción de ciclación transanular, promovida por la adición conjugada de un amiduro (quiral), para acceder a un nuevo sistema biciclo[4.3.0]nonano que presenta un β-aminoéster en su estructura, generando cuatro nuevos centros estereogénicos de manera totalmente estereocontrolada.

3.4.2.2 Síntesis de biciclo[5.3.0]decanos

De manera análoga se estudió la adición de amiduros sobre ciclodecadienos conjugados para intentar acceder a biciclo[5.3.0]decanos con un β-aminoéster en su estructura.

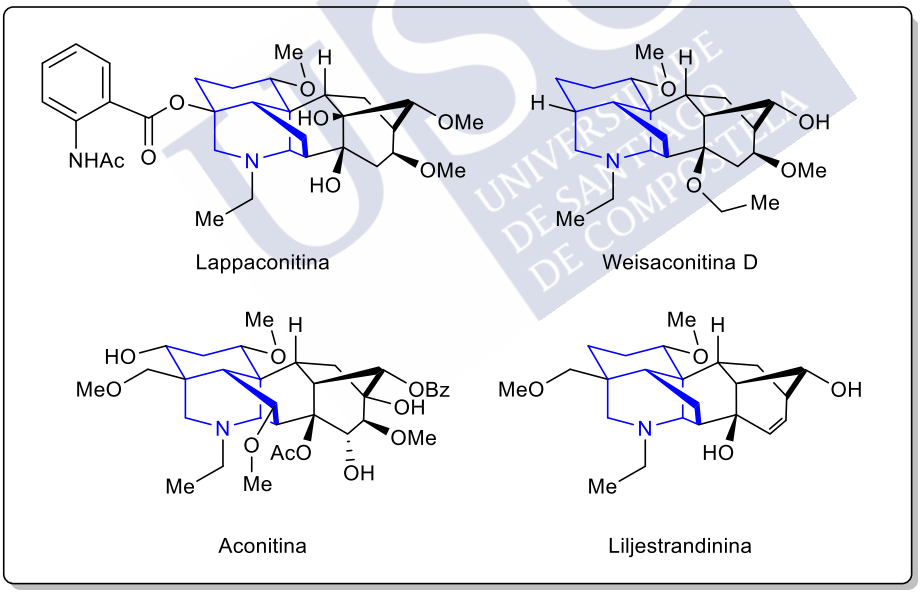
Para iniciar este estudio era necesario la obtención del regioisómero termodinámico que presenta los dos sistemas α, β-insaturados en su estructura. A pesar de que se probaron

condiciones de obtención análogas al caso de los ciclononadienos, no se consiguió en ninguno de los casos probados la formación del producto deseado. En todas las condiciones probadas se aislaron mezclas de otros regioisómeros y productos de ciclación en medio básico, lo que frustró el estudio de la reacción análoga para la síntesis de los sistemas biciclo[5.3.0]decanos.

3.5. Aplicación sintética

La metodología descrita aporta un proceso nuevo y controlado para la síntesis de estructuras con un alto interés sintético como son los biciclos fusionados. Además, se pudo incorporar un átomo de nitrógeno a estos biciclos, de una manera simple y estereoselectiva.

En la naturaleza se encuentran presentes un gran número de compuestos que contienen estructuras policíclicas con átomos nitrógeno. Dentro de los alcaloides, una familia de alcaloides diterpenoides presentan un esqueleto policíclico con un grupo nitrógeno en su estructura. (**Esquema 59**)

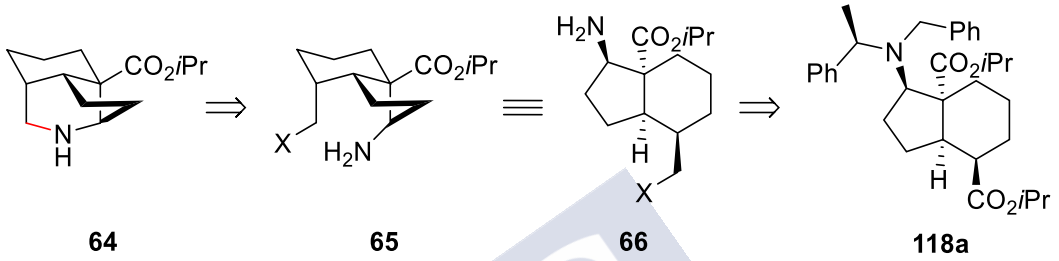


Esquema 59. Distintos productos naturales alcaloides diterpenoides.

En 2015, R. Sarpong y colaboradores describieron un exhaustivo análisis retrosintético y una síntesis total de la Weisaconitine D y de la Liljestrandinine. En este trabajo consiguieron

sintetizar enantioselectivamente el precursor para el anillo central en 11 etapas a partir de productos comerciales.[33]

Con estos antecedentes, se pensó que el anillo central de esta familia de compuestos podría ser fácilmente accesible utilizando la metodología desarrollada en esta *Tesis Doctoral*, ya que podría derivar de un esqueleto bicíclico como el que se ha descrito anteriormente, a través del siguiente esquema retrosintético: (**Esquema 60**)



Esquema 60. Esquema retrosintético para la síntesis del esqueleto **64**.

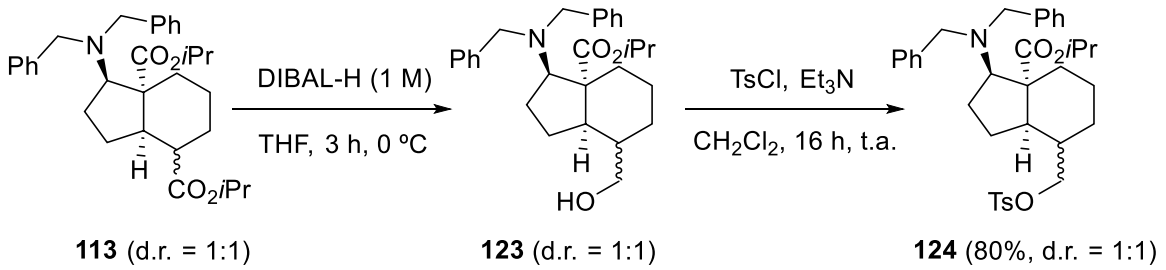
Siguiendo este esquema de trabajo, el primer paso sería transformar el grupo éster en un grupo saliente adecuado. Para ello, la idea inicial fue la reducción selectiva del grupo éster presente en el carbono terciario, sin afectar al unido al carbono cuaternario, y la transformación posterior del alcohol resultante en un buen grupo saliente.

El sustrato inicial estudiado fue el biciclo **113**, en el cual la amina que se incorpora es una amina aquiral. En bibliografía se describe la posibilidad de usar reductores voluminosos (Red-Al, DIBAL-H) como buenos candidatos para reducciones quimioselectivas.[34] Al probar con DIBAL-H como agente reductor en THF a 0 ºC durante 3 horas se observó la reducción selectiva del éster menos impedido para dar el alcohol **123**. Una vez obtenido el grupo hidroxilo de una manera eficaz, selectiva y sin necesidad de ningún tipo de purificación, se transformó este grupo en un buen grupo saliente, a través de su transformación en un tosilato. Para ello se trató el hidroxilo **123** en condiciones típicas de tosilación (TsCl en CH_2Cl_2 y en presencia de

[33] Marth, C. J.; Gallego, G. M.; Lee, J. C.; Lebold, T. P.; Kulyk, S.; Kou, K. G. M.; Qin, J.; Lilien, R.; Sarpong, R. Network-analysis-guided synthesis of weisaconitine D and liljestrandinine. *Nature*, **2015**, *528*, 493-498.

[34] (a) Chattopadhyay, A. K.; Ly, V. L.; Jakkepally, S.; Berger, G.; Hanessian, S. Total Synthesis of Isodaphlongamine H: A Possible Biogenetic Conundrum. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2577-2581. (b) Cambie, R. C.; Clark, G. R.; Goeth, M. E.; Rickard, C. E. F.; Rutledge, P.; Ryan, G. R.; Woodgate, P. D. Chemistry of the Podocarpaceae. The Conversion of Podocarpic Acid into g-Biciclohomofarnesals. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 497-509.

Et_3N) obteniéndose el producto **124** tras dos pasos de reacción con un 80% de rendimiento. (**Esquema 61**)

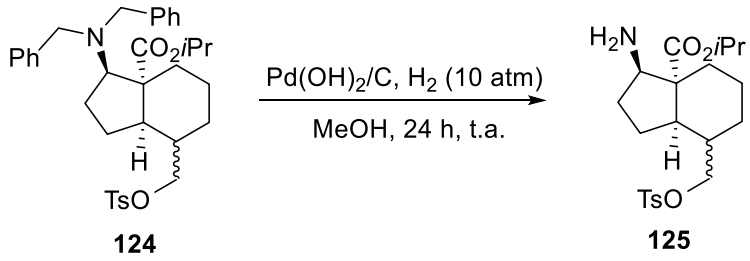


Esquema 61. Formación del tosilato **124** a partir del éster **113**.

El siguiente paso de la secuencia sintética fue la desprotección de los dos grupos bencilo de la amina. Inicialmente, se trató una disolución de **124** en MeOH con H_2 y Pd/C como catalizador a temperatura ambiente, recuperándose el producto de partida tras 24 h de reacción. El experimento de hidrogenolisis se repitió utilizando Pd/C como catalizador, pero esta vez a 5 atm de presión de H_2 durante 24 h, recuperándose de nuevo el producto de partida sin reaccionar.

El siguiente paso fue cambiar el catalizador por $Pd(OH)_2/C$ ya que en bibliografía lo describen como un catalizador más adecuado para la desprotección de grupos bencilo unidos a átomos de nitrógeno.[35] En estas condiciones se pudo observar en el espectro de ^1H RMN del producto bruto de reacción que, tras 24 h de reacción a 5 atm de presión, uno de los grupos bencilo había sido liberado, por lo que se dejó agitando otras 24 h a la misma presión. Tras 48 h de reacción, se consiguió aislar el producto deseado **125**. Cuando la presión se aumentó hasta 10 atm, el producto deseado se obtuvo en la mitad de tiempo (24 h a t.a.), sin disminución en la recuperación de masa. (**Esquema 62**)

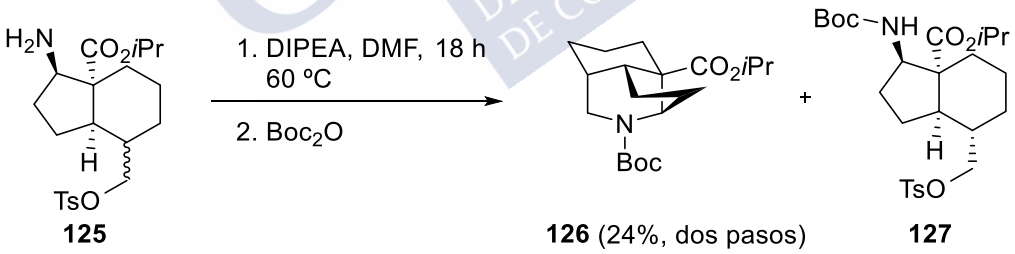
[35] Ji, H.; Jing, Q.; Huang, J.; Silverman, R. B. Acid-facilitated debenzylation of *N*-Boc, *N*-benzyl double protected 2-aminopyridinomethyl pyrrolidine derivatives. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1359-1366.



Esquema 62. Desprotección de la amina en condiciones de hidrogenación catalítica.

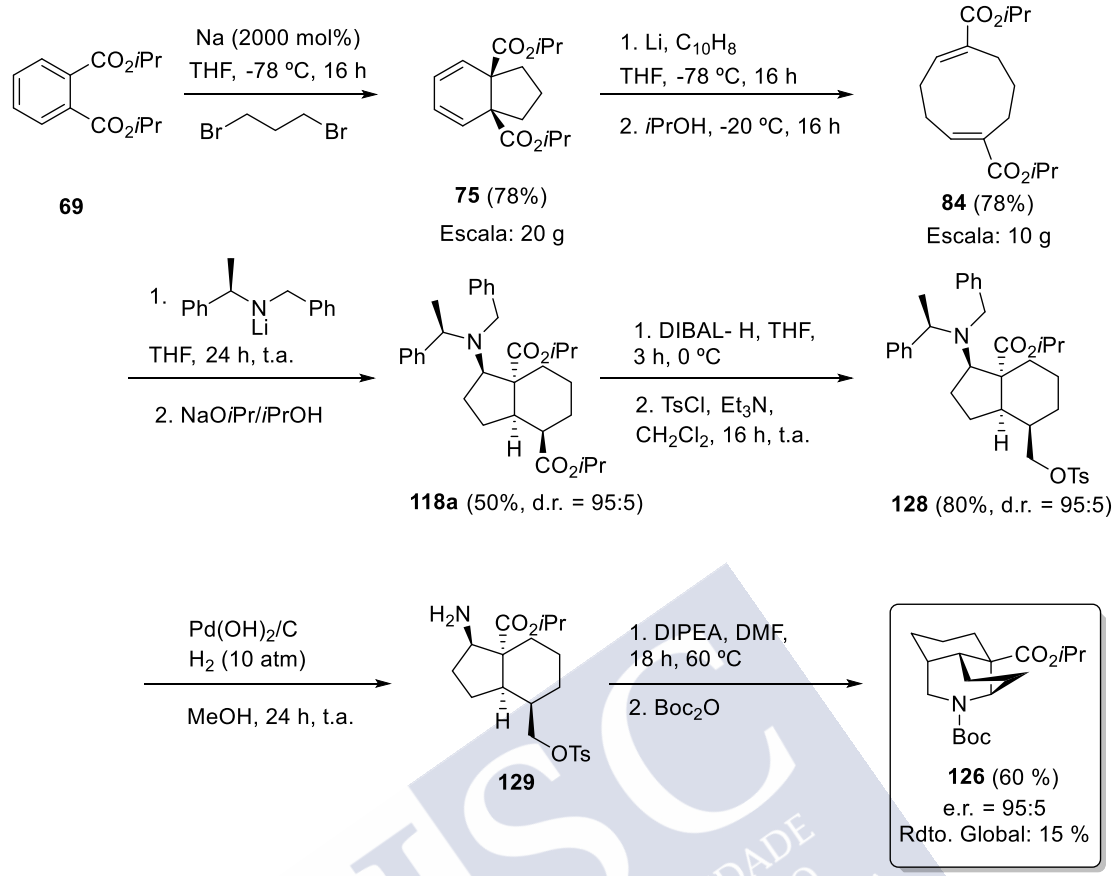
Con este producto en nuestras manos, el siguiente y último paso sería la ciclación de la amina por sustitución nucleófila sobre el tosilato. Para ello, se trató el producto **125** con diisopropiletilamina (base de Hünig o DIPEA) en DMF a 60 ºC durante 16 h y se obtuvo una mezcla 1:1 de dos productos siendo uno de ellos el producto de ciclación deseado **64**. El otro producto obtenido es el diastereómero que, por la orientación espacial entre nucleófilo y electrófilo (presenta los grupo amino y tosilato en *anti*) no puede dar lugar a la ciclación.

A pesar de obtener el producto deseado, todos los intentos para su purificación fueron infructuosos. Para solventar este problema, se añadió Boc_2O tras el tiempo de reacción establecido. Se consiguió así proteger la amina, que pudo ser purificada sin dificultad. A través de este método se consiguió aislar el producto **126**. (**Esquema 63**)



Esquema 63. Síntesis del producto **126** protegido.

Una vez desarrolladas unas condiciones adecuadas para la síntesis del triciclo **126**, se decidió intentar acceder a él de manera enantioselectiva a través del uso de un amiduro quiral como promotor de la ciclación transanular, eliminando así el subproducto **127** obtenido. Para ello se sintetizó el producto **118** con el amiduro quiral que da lugar al amino éster y añadiendo NaO*i*Pr/*i*PrOH con la intención de obtener el producto de protonación mayoritario **118a**. Siguiendo la misma secuencia sintética se consiguió acceder de manera enantioselectiva al producto deseado. (**Esquema 64**)



Esquema 64. Síntesis enantioselectiva del triciclo **126**.

La estructura del producto **126** se pudo confirmar por difracción de rayos X tras recristalización en hexano. (**Figura 10**)

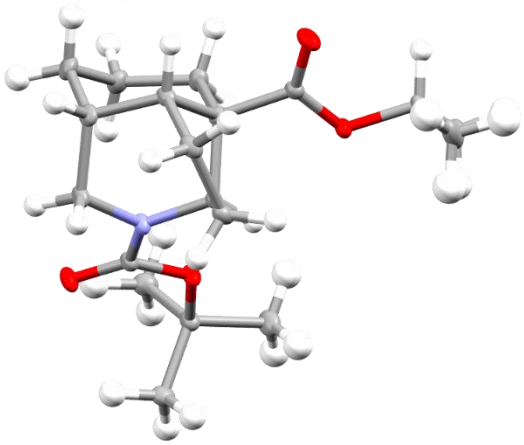


Figura 10. Estructura cristalina del producto **126**.

De esta forma, se ha conseguido sintetizar el esqueleto central de una familia de productos naturales, de manera enantioselectiva en 6 etapas, a partir de productos comerciales con un rendimiento global de un 15% a partir del ftalato de diisopropilo **69**.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. Parte Experimental

4.1. Procedimiento general

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

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.[36] Como agentes desecantes se emplearon: Na/benzofenona para THF y 1,4-dioxano; CaH_2 para DMF, CH_2Cl_2 y 1,2-dicloroetano; CaO y Mg/I_2 para *i*PrOH; Mg/I_2 para MeOH. En el caso del *i*Pr_2O se utilizó el disolvente anhidro comercial adquirido en Sigma Aldrich. Los dibromuros usados como electrófilos se destilaron a vacío en un horno de bolas (0.5 mmHg) y se guardaron sobre tamices moleculares de 3Å previamente activados por calentamiento a 450 ºC.

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

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

El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na_2SO_4 anhidro.

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

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

[36] (a) Perrin, D. P.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals,* 4th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1998 (b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals,* 5th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, **2003**.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco con acetona o una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler HAAKE EK 90.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 (250.13 MHz para ^{1}H y 62.89 MHz para ^{13}C), VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para ^{1}H), AMX-500 (500.13 MHz para ^{1}H y 175.76 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamientos en Hz. El procesado de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa **M**Nova de la empresa Mestrelab Research, S. L.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro BRUKER FT-IR IFS-66V, en un MIDAC FT-IR Grams-386 o en un Agilent Technologies Cary 630 FTIR.

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

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

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

Los puntos de fusión de las muestras han sido medidos en un Büchi Melting Point B-540.

4.2. Preparación de biciclos fusionados 75-79

4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de los biciclos fusionados

Sobre una suspensión de sodio (1,83 g, 80 mmol) cortado en trozos finos, en THF (10 mL) a –78 ºC, se añadió una disolución de ftalato de diisopropilo (1.0 g, 4 mmol) en THF (10 mL) y se agitó durante 16 h. La disolución resultante se transfirió vía cánula a un balón enfriado a –78 ºC, se lavó con THF anhidro (20 mL), se añadió el correspondiente electrófilo y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura y durante el tiempo necesarios para cada caso. Se paró la reacción por adición de disolución tampón de fosfato de pH 7 (10 mL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y disolución de tampón de pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

Preparación de *cis*-2,3,3a,7a-tetrahidro-1*H*-indeno-3a-7a-dicarboxilato de diisopropilo (75)

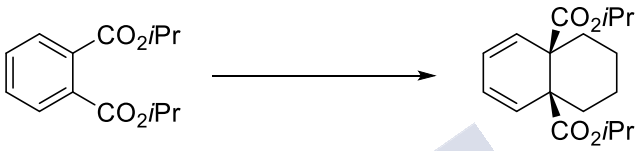


69 **75**

El producto **75** se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando 1,3-dibromopropano (445 µL, 4.38 mmol) como electrófilo y aplicando una rampa de temperaturas desde –78 ºC a t.a. durante 6 h, obteniéndose el producto **75** (1.07 g, 92%) como un aceite incoloro. Sin embargo, fue necesario modificar las condiciones de reacción al realizar la reacción a mayor escala. Así, una disolución de **69** (20 g, 80 mmol) en THF (50 mL) se añadió sobre una suspensión de sodio (36.7 g, 1.59 mol) en THF (300 mL) a -50 ºC y se mantuvo agitando durante 24 h. A continuación. se añadió 1,3-dibromopropano (8.88 mL, 87.8 mmol) y se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente, manteniéndose a esa temperatura durante 24 h más. Se añadió una disolución tampón de fosfato de pH 7 (50 mL) y se repartió la mezcla de reacción entre CH_2Cl_2 (100 mL) y disolución tampón de fosfato de pH 7 (100 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron y concentraron a sequedad. Se obtuvo el producto **75** (18 g, 78%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (s, 4H), 4.94 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (ddd, *J* = 12.9, 9.0, 5.8 Hz, 2H), 1.99 (ddd, *J* = 12.9, 9.0, 6.3 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 129.7, 120.5, 67.2, 55.4, 39.4, 21.0, 20.9, 20.7. **IR** (KBr): 1728 cm^{-1}**. Análisis elemental** (%) calculado para $C_{17}H_{24}O_4$: C, 69.84; H, 8.27. Experimental: C, 69.59; H, 8.44.

Preparación de *cis*-1,2,3,4,4a,8a-hexahidronaftaleno-4a,8a-dicarboxilato de diisopropilo (76)

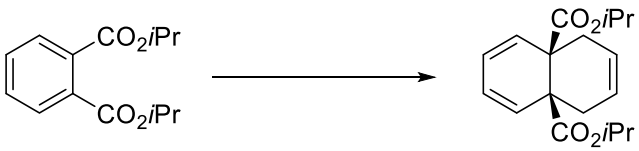


69 **76**

Siguiendo el procedimiento general, utilizando 1,4-dibromobutano (525 µL, 4.38 mmol) como electrófilo y aplicando una rampa de temperaturas desde –78 ºC a t.a. durante 12 h, se obtuvo **76** (1.07 g, 88%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (m, 4H), 4.93 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.36 (q, *J* = 3.3 Hz, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 132.3, 122.1, 67.7, 48.6, 32.6, 21.6, 21.5, 20.6. **IR** (KBr): 1725 cm^{-1}. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{18}H_{26}O_4$: C, 70.56; H, 8.55. Experimental: C, 70.58; H, 8.84.

Preparación de *cis*-1,4,4a,8a-tetrahidronaftaleno-4a,8a-dicarboxilato de diisopropilo (77)

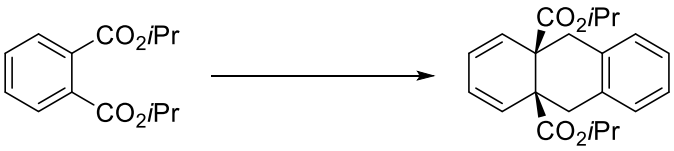


69 **77**

Siguiendo el procedimiento general, utilizando *cis*-1,4-dimesilbut-2-eno (1.07 g, 4.38 mmol) como electrófilo y aplicando una rampa de temperaturas desde –78 ºC a t.a. durante 12 h, se obtuvo **77** (667 mg, 55%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (m, 4H), 5.75 (sa, 2H), 4.99 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.2, 12H). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 134.3, 125.8, 122.8, 67.9, 46.5, 34.6, 21.5. **IR** (KBr): 1726 cm^{-1}. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{18}H_{24}O_4$: C, 71.03; H, 7.95. Experimental: C, 70.64; H, 8.14.

Preparación de *cis*-4a,9,9a,10-tetrahidroantraceno-4a,9a-dicarboxilato de diisopropilo (78)

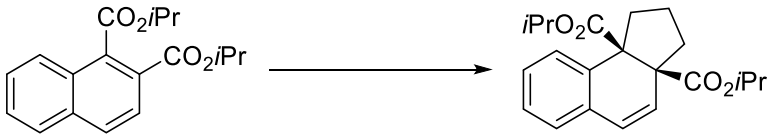


69 **78**

Siguiendo el procedimiento general, utilizando 1,2-*bis*(mesilmetil)benceno (1.28 g, 4.38 mmol) como electrófilo y aplicando una rampa de temperaturas desde –78 ºC a t.a. durante 12 h, se obtuvo **78** (678 mg, 48%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 4H), 5.90 (m, 4H), 4.95 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 135.0, 133.2, 127.9, 125.7, 122.7, 68.1, 48.0, 37.9, 21.5, 21.3. **IR** (KBr): 1726 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 377.1729, experimental: 377.1725.

Preparación de *cis*-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-3a,9b-dicarboxilato de diisopropilo (79)



80 **79**

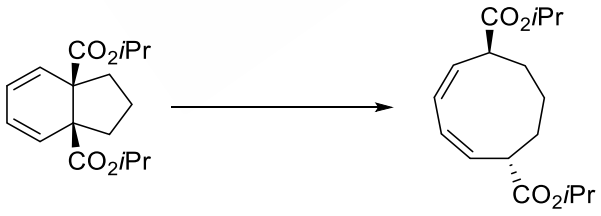
Una suspensión de Li (115 mg, 16.6 mmol) y naftaleno (470 mg, 3.66 mmol) en THF (12 mL) se sonicó durante 30 min. La disolución de color púrpura oscuro se enfrió a -78 ºC y se trató con una disolución de **80** (500 mg, 1.67 mmol) en THF (4.6 mL). Después de 2 h de reacción

se transfirió vía cánula a otro balón previamente flameado y enfriado a -78 ºC para eliminar el exceso de litio. Se añadió 1,3-dibromopropano (190 µL, 1.87 mmol) y se dejó subir a t.a. lentamente, agitando durante 18 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (20 mL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (40 mL) y disolución tampón de pH 7 (40 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) y la fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **79** (405 mg, 71%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatográfica en columna (SiO_2, CH_2Cl_2:hexano, 2:1).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.01 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.82 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 13.5, 9.7, 7.2 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13.5, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.1, 9.3, 7.8 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H) 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 173.4, 135.4, 131.8, 130.4, 127.8, 127.3, 127.1, 126.7, 124.5, 68.4, 67.8, 59.0, 57.3, 41.4, 38.0, 21.6, 21.5, 21.4, 21.3, 21.2. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 365.1723, experimental: 365.1724.

4.3 Preparación de ciclononadienos 82-84

Preparación de *trans*-(6*Z*,8*Z*)-ciclonona-6,8-dieno-1,5-dicarboxilato de diisopropilo (82)



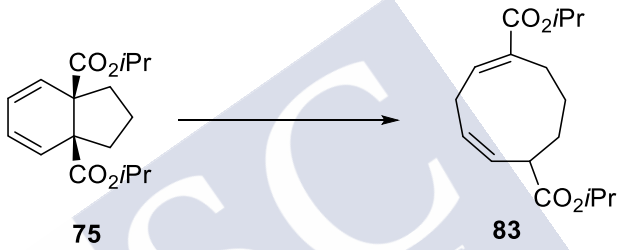
75 **82**

Una suspensión de Li (12 mg, 1.73 mmol) y naftaleno (96 mg, 0.75 mmol) en THF (2 mL) se sonicó durante 30 min. La disolución de color púrpura oscuro se enfrió a –30 ºC y se trató con una disolución de **75** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1.4 mL). Después de 2 h de reacción se añadió HOAc (156 µL, 2.72 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica

combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **82** (85 mg, 85%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:20).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.04 (m, 2H), 5.80 (m, 2H), 4.96 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.15 (td, *J* = 9.8, 2.9 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 131.8, 128.7, 68.1, 67.9, 46.9, 30.5, 27.7, 25.7, 21.9, 21.8. **IR** (KBr): 1729 cm^{-1}. **HRMS** (EI) calculado para $C_{17}H_{26}O_4$ $[M]^+$: 294.1831, experimental: 294.1822. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{17}H_{26}O_4$: C, 69.36; H, 8.90. Experimental: C, 69.27; H, 8.65.

Preparación de (5*E*,8*Z*)-ciclonona-5,8-dieno-1,5-dicarboxilato de diisopropilo (83)

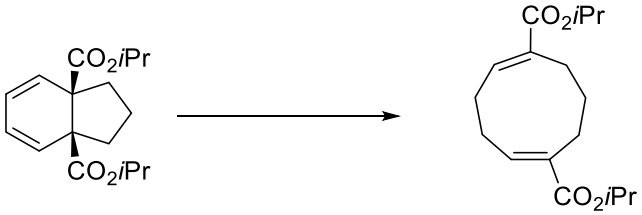


75 **83**

Una suspensión de Li (24 mg, 3.43 mmol) y naftaleno (96 mg, 0.75 mmol) en THF (2 mL) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió a –30 ºC y se le añadió una disolución de **75** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1.4 mL). Después de 2 h de reacción, se añadió *i*PrOH (1.5 mL) y se dejó agitando a esa temperatura durante 1 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **83** (50 mg, 50%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:20).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (dd, *J*= 10.0, 7.3 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.63 (td, *J* = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.01 (dhept, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 2H), 3.73 (dt, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.35 (c, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.50 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.23 (m, 12H).**^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 167.3, 138.8, 134.4, 130.8, 126.6, 68.0, 67.8, 40.6, 33.0, 27.4, 27.2, 22.1, 22.0, 22.0, 21.9. **IR** (KBr): 1730, 1706 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1723, experimental: 317.1724. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{17}H_{26}O_4$: C, 69.36; H, 8.90. Experimental: C, 69.00; H, 9.30.

Preparación de (1*E*,5*E*)-ciclonona-5,9-dieno-1,5-dicarboxilato de diisopropilo (84)

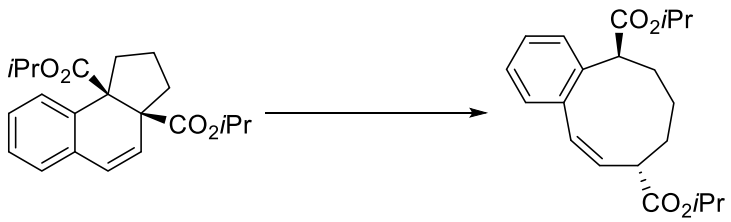


75 **84**

Una suspensión de Li (1.19 g, 171.0 mmol) y naftaleno (9.64 g, 75.2 mmol) en THF (200 mL) se sonicó durante 45 min a temperatura ambiente, se enfrió a –30 ºC y se le añadió una disolución de **75** (10.0 g, 34.2 mmol) en THF (30 mL). Después de 2 h de reacción, se añadió *i*PrOH (31 mL, 410.9 mmol) y se agitó a -20 ºC durante 12 h. Se añadió disolución tampón de fosfato de pH 7 (100 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (300 mL) y disolución tampón de pH 7 (100 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **84** (6.82 g, 68%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:20).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (tt, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 2H), 5.06 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (sa, 8H), 1.79 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 141.3, 133.8, 67.8, 28.3, 25.8, 23.9, 22.0. **IR** (KBr): 1708 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1723, experimental: 317.1723. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{17}H_{26}O_4$: C, 69.36; H, 8.90. Experimental: C, 69.67; H, 8.93.

Preparación de *trans*-(*Z*)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[9]anulen-5,9-dicarboxilato de diisopropilo (85)



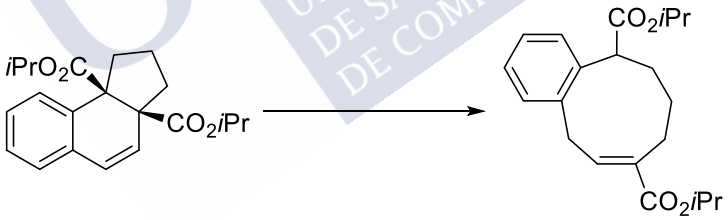
79 **85**

Una suspensión de Li (40.5 mg, 5.84 mmol) y naftaleno (330 mg, 2.57 mmol) en THF (9 mL) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió a –78 ºC y se le añadió una disolución de **79** (400 mg, 1.17 mmol) en THF (2.7 mL). Después de 1 h de reacción, se enfrió

a -100 ºC y se añadió *i*PrOH (900 µL, 11.7 mmol) manteniéndose la agitación durante 1 minuto y se paró la reacción por adición de disolución tampón de fosfato de pH 7 (20 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (40 mL) y disolución tampón de pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **85** (330 mg, 82%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 2.49 (dddd, *J* = 18.5, 12.0, 6.5, 3.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.67 (ddt, *J* = 13.7, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 1.47 (dddd, *J* = 14.2, 12.2, 9.9, 2.9 Hz, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.18 (m, 8H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 173.3, 138.1, 137.3, 132.6, 131.7, 130.4, 129.6, 127.3, 127.1, 67.9, 67.8, 52.7, 46.4, 30.3, 29.7, 24.2, 21.9, 21.9, 21.9, 21.8. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}O_4$ $[M+H]^+$: 345.2060, experimental: 345.2061.

Preparación de (*E*)-6,7,8,11-tetrahidro-5*H*-benzo[9]anulen-5,9-dicarboxilato de diisopropilo (87)



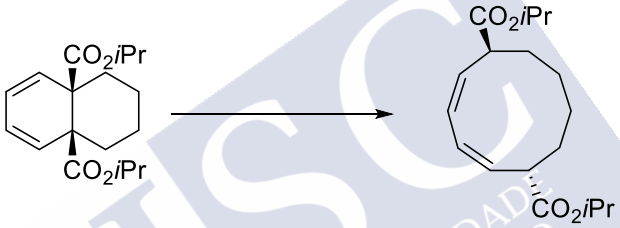
79 **87**

Una suspensión de Li (40.5 mg, 5.84 mmol) y naftaleno (330 mg, 2.57 mmol) en THF (9 mL) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió a –78 ºC y se añadió una disolución de **79** (400 mg, 1.17 mmol) en THF (2.7 mL). Después de 1 h de reacción, se añadió *i*PrOH (900 µL, 11.7 mmol) y se dejó subir hasta -20 ºC manteniéndose en agitación durante 18 h. A continuación, se añadió una disolución tampón de fosfato de pH 7 (20 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (40 mL) y disolución tampón de pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **87** (330 mg, 82%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.00 (dt, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 11.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 5.05 (hept, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (hept, *J* = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.77 (td, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.16 (dd, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 6H), 1.12 (dd, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 167.0, 141.2, 140.6, 135.8, 131.0, 130.9, 127.2, 127.0, 125.9, 68.3, 67.8, 44.5, 33.8, 29.9, 26.5, 23.1, 21.9, 21.9, 21.8, 21.5. **IR** (neto): 1725, 1703 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}O_4$ $[M+H]^+$: 345.2060, experimental: 345.2060.

4.4. Preparación de ciclodecadienos 88-90

Preparación de *trans*-(2*Z*,4*Z*)-ciclodeca-2,4-dieno-1,6-dicarboxilato de diisopropilo (88)

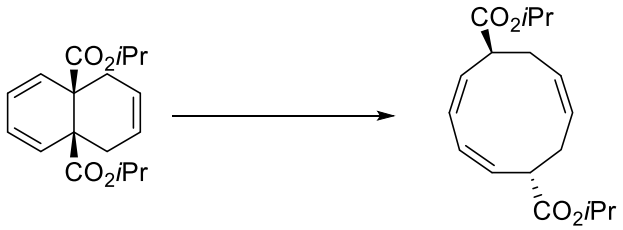


76 **88**

Una suspensión de Li (17 mg, 2.45 mmol) y naftaleno (140 mg, 1.09 mmol) en THF (3 mL) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió a 0 ºC y se añadió una disolución de **76** (150 mg, 0.49 mmol) en THF (2 mL). Después de 1 h de reacción se añadió HOAc (224 µL, 3.92 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (8 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **88** (78 mg, 52%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.10 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (td, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 130.7, 128.8, 67.7, 43.3, 29.8, 21.8, 21.0. **IR** (KBr): 1732 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 331.1880, experimental: 331.1889.

Preparación de *trans*-(2*Z*,4*Z*,8*Z*)-ciclodeca-2,4,8-trieno-1,6-dicarboxilato de diisopropilo (89)

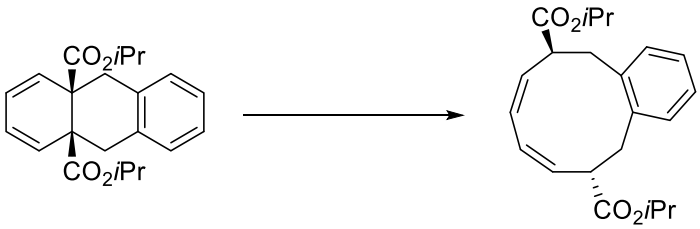


77 **89**

Una suspensión de Li (17 mg, 2.45 mmol) y naftaleno (140 mg, 1.09 mmol) en THF (3 mL) se sonicó a t.a. durante 30 min, se enfrió a 0 ºC y se añadió una disolución de **77** (150 mg, 0.49 mmol) en THF (2 mL). Después de 30 min de reacción, se añadió HOAc (224 µL, 3.92 mmol) y se agitó durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), se secó, filtró y concentró, obteniéndose **89** (86 mg, 57%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.07 (m, 2H), 5.76 (m, 2H), 5.55 (m, 2H), 5.01(hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (dt, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 2.64 (dtd, *J* = 14.3, 5.2, 2.1 Hz, 2H), 2.36 (dtd, *J* = 14.3, 5.5, 1.7 Hz, 2H), 1.23 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 131.8, 128.4, 127.1, 68.0, 44.5, 29.7, 21.8. **IR** (KBr): 1729 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 329.1723, experimental: 329.1719.

Preparación de *trans*-(7*Z*,9*Z*)-5,6,11,12-tetrahidrobenzo[10]anuleno-6,11-dicarboxilato de diisopropilo (90)



78 **90**

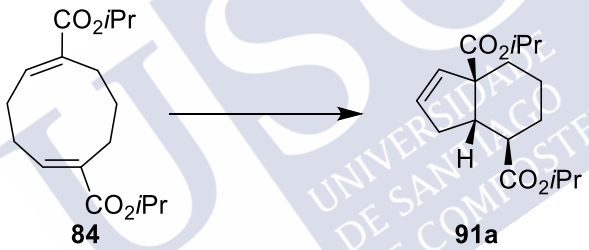
Una suspensión de Li (6.5 mg, 0.94 mmol) y naftaleno (52 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) se sonicó a t.a. durante 30 min, se enfrió a 0 ºC y se trató con una disolución de **78** (65 mg, 0.18 mmol) en THF (0.8 mL). Después de 30 min de reacción se añadió HOAc (88 µL, 1.44 mmol)

y se agitó durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), se secó, filtró y concentró, obteniéndose **90** (35 mg, 54%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (m, 4H), 5.97 (m, 2H), 5.73 (m, 2H), 5.08 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 2H), 3.31 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 138.6, 131.7, 130.6, 128.0, 127.0, 68.4, 46.5, 35.4, 21.9, 21.9. **IR** (KBr): 1730 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 379.1880, experimental: 379.1883.

4.5. Preparación de biciclo[4.3.0]nonanos 91a-91b

Preparación de 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (91a)

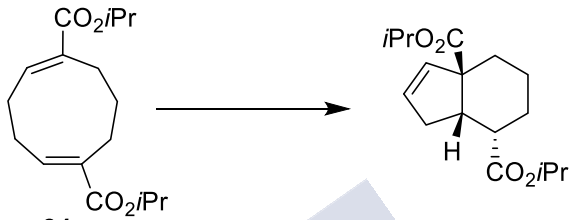


Una disolución de **84** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (3 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató con una disolución de NaHMDS en THF 1M (680 µL, 0.68 mmol). Después de 6 h de reacción, se añadió HOAc (200 µL, 3.34 mmol) y agitó durante 1 min. Se añadió una disolución tampón de pH 7 (8 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15), condujo a **91a** (60.1 mg, 60%) como un aceite incoloro y como una mezcla 4:1 de diastereómeros.

Diastereómero mayoritario: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (dt, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (ddd, *J* = 5.6, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.95 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 10.0, 6.5, 2.3 Hz, 1H), 2.66 (ddt, *J* = 16.4, 6.5, 2.3 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 11.4, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (dc, *J* = 16.3, 2.3 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (m,

2H), 1.23 (dd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 6H), 1.20 (dd, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 175.3, 134.6, 132.4, 67.8, 58.0, 46.0, 41.7, 38.8, 30.3, 26.5, 22.0, 21.9, 21.8, 21.8, 20.7. **IR** (KBr): 1726 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1723, experimental: 317.1725.

Preparación de 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (91b)

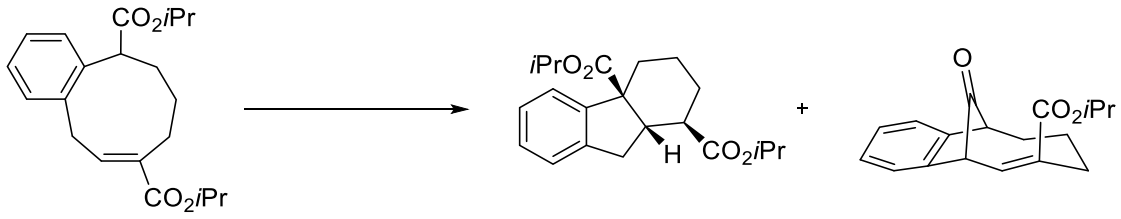


84 **91b**

Una disolución de **84** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (3 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató con una disolución de NaHMDS en THF 1M (680 µL, 0.68 mmol). Después de 6 h de reacción, se añadió *i*PrOH (260 µL, 3.34 mmol) y agitó durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (8 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 m) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15), obteniéndose **91b** (63.1 mg, 63%) como un aceite incoloro y una mezcla 1:4 de diastereómeros.

Diastereómero mayoritario: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (dt, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 5.6, 3.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (dhept, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (dc, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.48 (cd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 1.24 (ddd, *J* = 12.3, 6.2, 2.4 Hz, 12H), 1.19 (m, 1H), 1.11 (td, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 174.6, 137.1, 129.8, 67.9, 67.4, 57.0, 41.6, 32.8, 31.8, 23.1, 22.0, 22.0, 21.9, 21.9, 21.2. **IR** (KBr): 1726 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.1723, experimental: 317.1725.

Preparación de 1,2,3,4,9,9a-hexahidro-4a*H*-fluoren-1,4a-dicarboxilato de diisopropilo (95) y *Z*-12-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5*H*-5,11-metanobenzo[9]anulen-7-carboxilato de isopropilo (96)



87 **95** **96**

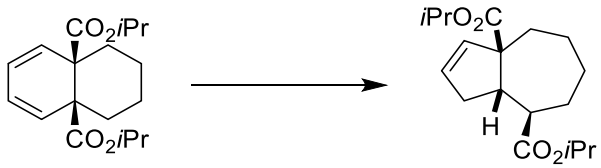
Una disolución de **87** (150 mg, 0.44 mmol) en THF (3.1 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató con una disolución de NaHMDS en THF 1M (1.3 mL, 1.31 mmol). Después de 16 h de reacción se añadió HOAc (250 µL, 4.36 mmol) y se dejó agitando durante 1 min. Se añadió disolución tampón de pH 7 (8 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15), obteniéndose **95** (83 mg, 55%) como un aceite incoloro y **96** (15 mg, 12%) también como un aceite incoloro en una relación 6:1.

Producto 95. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (m, 4H), 5.03 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.90 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 11.7, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 14.1, 11.9, 4.0 Hz, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.24 (m, 7H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 174.4, 143.3, 142.9, 127.5, 126.7, 125.6, 123.9, 68.2, 67.7, 57.7, 45.7, 44.1, 37.3, 30.0, 27.4, 22.0, 21.9, 21.7, 21.6, 20.9. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}O_4$ $[M+H]^+$: 345.2060, experimental: 345.2061.

Producto 96. **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 4H), 7.04 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.97 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 16.6, 11.2, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.24 (m, 7H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 220.8, 167.6, 141.1, 140.8, 137.3, 136.4, 128.5, 128.2, 124.8, 124.7, 68.6, 53.8, 52.8, 36.7, 24.6, 23.8, 22.0, 22.0. **IR** (neto): 1751, 1699 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}O_3$ $[M+H]^+$: 285.1485, experimental: 285.1488.

4.6. Preparación de biciclo[5.3.0]decanos 100, 104-106

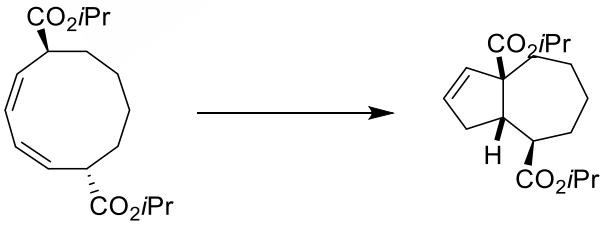
Preparación de 4,5,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-3a,8-dicarboxilato de diisopropilo (100) a partir del biciclo 76



76 **100**

Una suspensión de Li (17 mg, 2.45 mmol) y naftaleno (140 mg, 1.09 mmol) en THF (3 mL) se sonicó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió a 0 ºC y se añadió una disolución de **76** (150 mg, 0.49 mmol) en THF (2 mL). Después de 1 h de reacción, se añadió *i*PrOH (1.2 mL, 3.92 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (8 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15) obteniéndose **100** (78 mg, 52%) como un aceite incoloro. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros 4:1.

Preparación de 4,5,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-3a,8-dicarboxilato de diisopropilo (100) a partir del ciclodecadieno 88



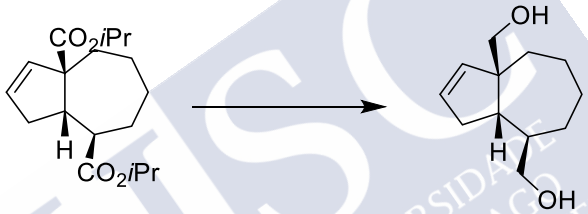
88 **100**

Se añadió LiH (45 mg, 5.59 mmol) sobre *i*PrOH (1.00 mL, 13.8 mmol) en DMF (2 mL) a 0 ºC y se agitó durante 1 h para generar isopropóxido de litio. Sobre esta suspensión se añadió una disolución de **88** (108 mg, 0.35 mmol) en DMF (1.5 mL) y se dejó agitando la mezcla de reacción a t.a. durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15) para aislar **100** (48.6 mg, 45%) como un aceite incoloro. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros 20:1.

Diastereómero mayoritario: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (dt, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (dt, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dhept, *J* = 12.5, 6.1 Hz, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 11.6, 9.2, 6.6 Hz, 1H), 2.61 (ddt, *J* = 17.2, 9.2, 2.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 11.6, 9.4 Hz, 1H)), 2.06 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (ddd, *J* = 14.2, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 1.22 (m, 14H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 175.5, 135.6, 129.4, 68.0, 67.3, 64.0, 51.7, 43.2, 39.8, 34.2, 31.4, 30.1, 26.1, 21.9, 21.9, 21.9, 21.8. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 331.1880, experimental: 331.1879.

Preparación de 4,5,6,7,8,8a-hexahidroazuleno-3a,8-diildimetanol (104)

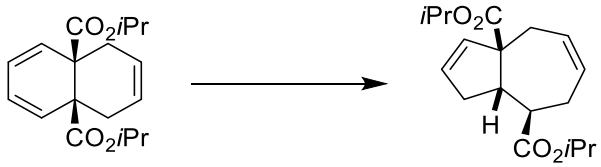


101 **104**

Sobre una suspensión de $LiAlH_4$ (26.5 mg, 0.70 mmol) en THF (0.6 mL) a 0 ºC, se añadió una disolución de **101** (150 mg, 0.46 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo, se añadió lentamente EtOAc (0.5 mL) seguido de $CHCl_3$ (2 mL), disolución saturada de Na_2CO_3 (1 mL), KH_2PO_4 y Na_2SO_4. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad, obteniéndose **104** como un sólido blanco que se recristalizó de CH_2Cl_2:hexano (78 mg, 80%).

P.f.: 117-119 ºC (CH_2Cl_2:hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (dt, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 1H), 2.64 (ddt, *J* = 16.3, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.18 (ddt, *J* = 16.4, 7.5, 2.2 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 1.78 (ddt, *J* = 12.0, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.51 (m, 3H), 1.39 (m, 2H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.5, 130.2, 70.5, 67.4, 57.1, 47.7, 42.8, 40.6, 33.4, 30.2, 29.8, 24.3. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{12}H_{20}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 219.1356, experimental: 219.1345.

Preparación de 4,7,8,8a-tetrahidroazulen-3a,8(1*H*)-dicarboxilato de diisopropilo (105)



77 **105**

Una suspensión de Li (32 mg, 4.60 mmol) y naftaleno (260 mg, 2.02 mmol) en THF (5 mL) se sonicó durante 30 min, se enfrió a 0 ºC y se añadió **77** (280 mg, 0.92 mmol) disuelto en THF (4.2 mL). Después de 30 min de reacción se añadió *i*PrOH (0.56 mL, 7.36 mmol) y se agitó a t.a. durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (10 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **105** (118 mg, 42%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO2, EtOAc/hexano, 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros 4:1.

Preparación de 4,7,8,8a-tetrahidroazulen-3a,8(1*H*)-dicarboxilato de diisopropilo (105) a partir del ciclodecadieno 89

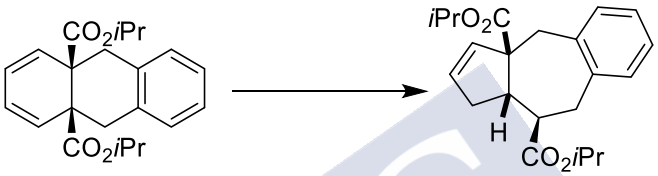


89 **105**

Se añadió LiH (26 mg, 3.26 mmol) sobre *i*PrOH (300 µL, 3.91 mmol) en DMF (2 mL) a 0 ºC y se agitó durante 1 h para generar isopropóxido de litio. Sobre esta suspensión se añadió una disolución de **89** (100 mg, 0.33 mmol) en DMF (1.3 mL) y se dejó agitando la mezcla de reacción a t.a. durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15) permitió aislar **105** (53 mg, 53%) como un aceite incoloro. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros en una relación 20:1.

Diastereómero mayoritario: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.67 (ddd, *J* = 5.7, 2.8, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (m, 3H), 5.01 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J* = 11.7, 8.7 Hz, 1H), 2.85 (td, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (ddt, *J* = 16.9, 8.5, 2.3 Hz, 1H), 1.21 (m, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 174.6, 134.9, 130.4, 129.7, 126.0, 67.8, 67.5, 64.5, 47.7, 43.3, 38.2, 32.5, 31.6, 21.8, 21.7, 21.7, 21.6. **IR** (KBr): 1730 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 329.1723, experimental: 329.1728.

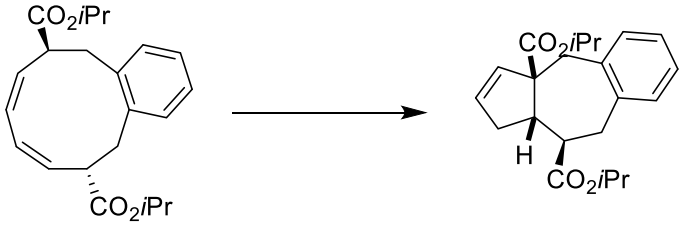
Preparación de 1,3a,4,9,10,10a-hexahidrobenzo[*f*]azuleno-3a,10-dicarboxilato de diisopropilo (106) a partir del biciclo 78



78 **106**

Una suspensión de Li (13 mg, 1.90 mmol) y naftaleno (107 mg, 0.84 mmol) en THF (2 mL) se sonicó a t.a. durante 30 min, se enfrió a 0 ºC y se añadió **78** (135 mg, 0.38 mmol) disuelto en THF (1.8 mL). Después de 30 min de reacción se añadió *i*PrOH (0.235 mL, 3.04 mmol) y se dejó agitando a t.a. durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (8 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró, obteniéndose **106** (55 mg, 40%) como un aceite incoloro y mezcla de diastereómeros en proporción 2:1, tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

Preparación de 1,3a,4,9,10,10a-hexahidrobenzo[*f*]azuleno-3a,10-dicarboxilato de diisopropilo (106) a partir del ciclodecadieno 90



90 **106**

Se añadió LiH (18 mg, 2.24 mmol) sobre *i*PrOH (206 µL, 2.69 mmol) en DMF (1 mL) a 0 ºC y se agitó durante 1 h para generar isopropóxido de litio. Sobre esta suspensión se añadió una disolución de **90** (80 mg, 0.35 mmol) en DMF (1.3 mL) y se dejó agitando la mezcla de reacción a t.a. durante 48 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15) para aislar **106** (45 mg, 56%) como un aceite incoloro. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros en relación 20:1.

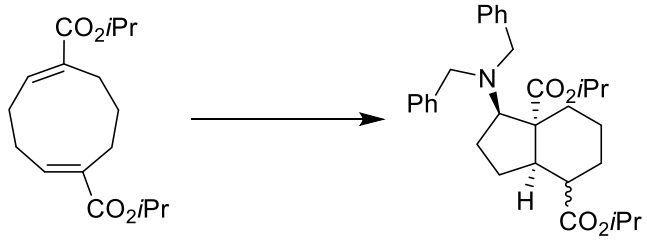
Diastereómero mayoritario: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (m, 4H), 5.75 (dt, *J* = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, *J* = 5.7, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 5.06 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.76 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 10.9, 8.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 16.8, 11.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.64 (dddd, *J* = 16.9, 8.8, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 2.21 (ddt, *J* = 16.9, 8.2, 2.4 Hz, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 174.4, 137.5, 136.0, 135.1, 131.8, 131.0, 130.3, 126.5, 125.8, 68.1, 67.8, 62.6, 46.7, 44.0, 39.0, 38.2, 36.7, 22.0, 21.9, 21.7, 21.3. **IR** (KBr): 1730 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$:379.1885, experimental: 379.1888.

4.7. Preparación de biciclo[4.3.0]nonanos a través de adición conjugada

4.7.1. Procedimiento general para la obtención de los compuestos con estructura de biciclo[4.3.0]nonano a través de adición conjugada de amiduros

Una disolución de la correspondiente amina (0.68 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a 0 ºC y se trató con *n*-BuLi (470 µL, 0.68 mmol) que se añadió gota a gota. Después de 1 h se añadió una disolución de **84** (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1.5 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Se añadió disolución tampón de pH 7 (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y disolución tampón de pH 7 (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-(dibencilamino)-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (113)

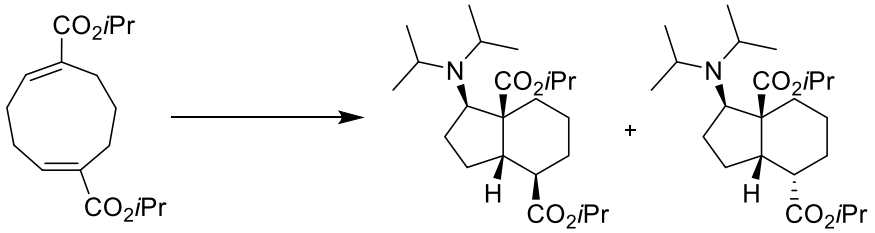


84 **113**

Siguiendo el procedimiento general, y utilizando dibencilamina (130 µL, 0.68 mmol) y después de 14 horas de tiempo de reacción se obtuvo **113** (80 mg, 50%) como un aceite incoloro. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros en relación 1:1. Cuando la reacción se realizó a una escala mayor se modificaron las condiciones de la reacción. Así, se trató una disolución de dibencilamina (5.2 mL, 27.2 mmol) en THF (100 mL) a 0 ºC con una disolución de *n*-BuLi (18 mL, 27.2 mmol) y se mantuvo en agitación durante 1 h. A continuación, se añadió una disolución de **84** (4.0 g, 13.6 mmol) en THF (36 mL) gota a gota durante 30 minutos. Tras la adición, se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 20 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (30 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (30 mL) y disolución tampón de pH 7 (30 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El producto **113** (3.0 g, 45%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatográfica en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15).

Mezcla de diastereómeros: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 8H), 7.20 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 3.62 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.76 (m, 9H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 3H), 1.21 (m, 8H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 175.6, 174.6, 174.1, 140.3, 140.2, 128.7, 128.2, 128.2, 126.9, 126.8, 72.9, 70.2, 68.0, 68.0, 67.4, 67.4, 56.4, 56.2, 54.2, 42.0, 41.8, 41.8, 26.8, 24.5, 23.5, 23.1, 22.8, 22.6, 22.3, 22.0, 21.9, 21.9, 21.8, 20.3, 19.1. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{31}H_{42}NO_4$ $[M+H]^+$: 492,3108, experimental: 492,3106.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-(diisopropilamino)-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (119)



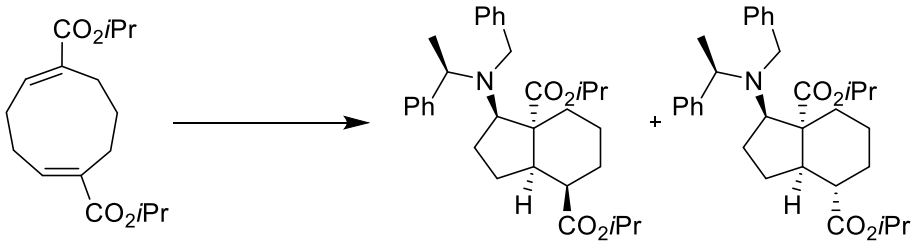
84 **117a** **117b**

Siguiendo el procedimiento general, utilizando diisopropilamina (95 µL, 0.68 mmol) y después de 14 horas de reacción, se aisló el producto **117** (80 mg, 65%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros 1:1 que se consiguieron aislar mediante la purificación cromatográfica.

Diastereómero **117a**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.97 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 3.04 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 2.37 (dt, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.11 (ddt, *J* = 12.8, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71 (dc, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.24 (dd, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 6H), 1.21 (dd, *J* = 6.2, 2.9 Hz, 6H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 174.2, 67.4, 67.2, 65.3, 57.3, 45.7, 41.9, 40.6, 24.9, 23.5, 23.5, 22.8, 22.0, 22.0, 21.9, 21.9, 21.8, 21.8, 21.5, 19.8. **IR** (KBr): 1728, 1708 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{23}H_{42}NO_4$ $[M+H]^+$: 396.3108, experimental: 396.3112.

Diastereómero **117b**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (dd, *J* = 11.3, 8.2 Hz, 1H), 3.04 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (tt, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, *J* = 13.2, 1.6 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 175.0, 67.5, 67.4, 67.0, 55.4, 45.9, 41.3, 40.8, 26.2, 25.4, 23.7, 23.3, 22.2, 22.1, 21.9, 21.8, 21.5, 19.6. **IR** (KBr): 1728, 1708 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{23}H_{42}NO_4$ $[M+H]^+$: 396.3108, experimental: 396.3112.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-[bencil((*R*)-1-feniletil)amino]-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (118)



84 **118a** **118b**

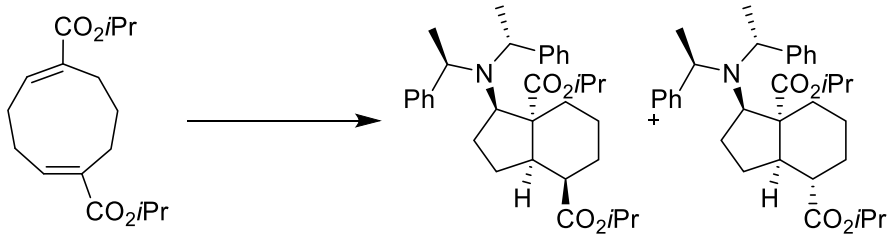
Siguiendo el procedimiento general, utilizando (*R*)-(+)-*N*-bencil-α-metilbencilamina (155 µL, 0.68 mmol) y después de 14 horas de reacción, se pudo aislar el producto **118** (103 mg, 60%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros en relación 1:1 que separaron durante la purificación cromatográfica.

Diastereómero **118a**: **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 4.94 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.74 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.6, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 2.31 (ddt, *J* = 13.0, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J* = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.67 (dt, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.47 (cd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.33 (m, 7H), 1.20 (m, 7H), 1.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 174.7, 174.3, 144.3, 142.5, 129.2, 128.7, 128.6, 128.1, 127.2, 127.1, 68.1, 67.7, 66.7, 58.0, 57.5, 53.0, 42.1, 41.6, 24.2, 24.0, 23.2, 22.4, 22.1, 22.1, 22.0, 22.0, 20.9, 13.5. **IR** (KBr): 1722 cm^{-1}. **HRMS** calculado para $C_{32}H_{44}NO_4$ $[M+H]^+$: 506.3265, experimental: 506.3265.

Diastereómero **118b**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 4.86 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.80 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 8.3 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.26 (c, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.88 (m, 2H) 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.29 (m, 7H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 174.8, 143.4, 142.4, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 126.7, 126.7, 69.2, 67.7, 67.4, 58.6, 54.9, 52.2, 41.7, 41.4, 27.2, 24.8, 23.1, 21.8, 22.4, 22.0, 21.9, 21.8, 21.7, 19.2, 15.0.

IR (KBr): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{32}H_{44}NO_4$ $[M+H]^+$: 506.3265, experimental: 506.3265.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-[*bis*((*R*)-1-feniletil)amino]-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (119)



84 **119a** **119b**

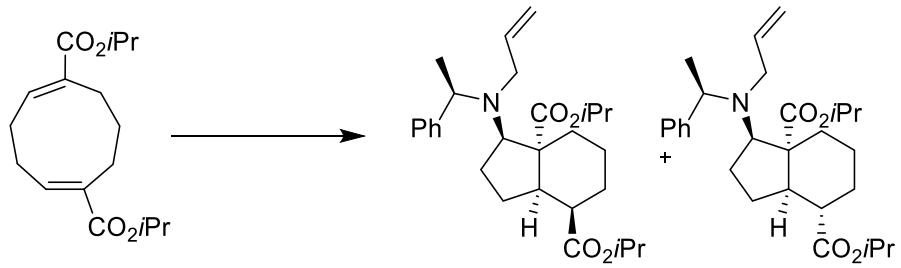
Siguiendo el procedimiento general, utilizando (+)-*bis*[(*R*)-1-feniletil]amina (140 µL, 0.68 mmol) y después de 14 h de reacción, se pudo aislar el producto **119** (120 mg, 70%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla 1:1 de dos diastereómeros que se consiguieron separar durante la purificación cromatográfica.

Diastereómero **119a**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 4H), 7.23 (m, 6H), 4.99 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (td, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.37 (dc, *J* = 13.4, 2.2 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.18 (cd, *J* = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.46 (m, 1H), 1.36 (td, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 174.0, 145.1, 128.4, 127.5, 126.3, 67.6, 67.2, 66.1, 56.8, 55.0, 41.7, 40.9, 26.7, 23.5, 22.6, 21.9, 21.9, 21.8, 21.5, 19.5, 18.6. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{33}H_{45}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 542.3241, experimental: 542.3230.

Diastereómero **119b**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (m, 4H), 7.19 (m, 6H), 4.86 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.11 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.05 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.28 (dt, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.44 (tt, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 1.36 (td, *J* = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 174.0, 145.1, 128.4, 127.5, 126.2, 67.4,

67.3, 67.3, 55.3, 55.0, 41.6, 40.8, 27.3, 26.0, 23.1, 22.0, 22.0, 21.8, 21.6, 21.5, 19.2, 18.7. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{33}H_{45}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 542.3241, experimental: 542.3230.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-[alil(*R*)-1-feniletil)amino]-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (120)



84 **120a** **120b**

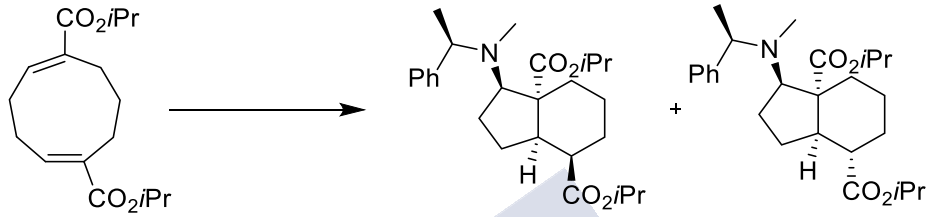
Siguiendo el procedimiento general, utilizando (*R*)-(+)-*N*-alil-α-metilbencilamina (120 µL, 0.68 mmol) y después de 14 h de reacción, se pudo aislar el producto **120** (85 mg, 55%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla 1:1 de dos diastereómeros que se consiguieron separar durante la purificación.

Diastereómero **120a**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.11 (ddt, *J* = 17.2, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dtd, *J* = 10.2, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.95 (hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.74 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 3.21 (ddt, *J* = 15.1, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 3.08 (ddt, *J* = 15.1, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 2.78 (td, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (dd, *J* = 7.2, 3.3 Hz, 3H), 1.18 (dd, 7H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 174.1, 144.5, 139.1, 127.7, 126.3, 115.7, 67.6, 67.5, 67.2, 56.8, 56.7, 51.4, 41.7, 41.2, 24.0, 23.1, 22.5, 22.0, 21.8, 21.8, 21.8, 20.5, 15.4. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{28}H_{42}NO_4$ $[M+H]^+$: 456.3108, experimental: 456.3110.

Diastereómero **120b**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, *J* = 7.8, 7.3, 5.5 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.29 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 12.7, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz,

3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 174.6, 144.6, 139.4, 127.8, 127.7, 126.2, 115.3, 70.1, 67.7, 67.2, 57.2, 54.5, 51.3, 41.7, 41.3, 26.8, 24.8, 22.7, 22.3, 21.9, 21.8, 21.8, 21.7, 19.0, 16.7. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{28}H_{42}NO_4$ $[M+H]^+$: 456.3108, experimental: 456.3110.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7a*R*)-3-[metil((*R*)-1-feniletil)amino]-octahidro-3a*H*-indeno-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (121)



84 **121a** **121b**

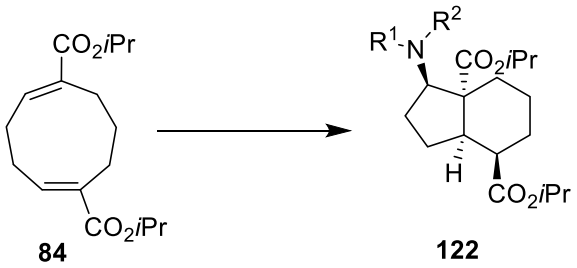
Siguiendo el procedimiento general, utilizando (*R*)-(+)-*N*,α-dimetilbencilamina (100 µL, 0.68 mmol) y después de 14 horas de reacción, se pudo aislar el producto **121** (85 mg, 55%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:15). El producto se obtuvo como una mezcla 1:1 de dos diastereómeros que se consiguieron separar durante la purificación.

Diastereómero **121a**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.07 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.99 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (td, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.98 (ddt, *J* = 19.7, 11.2, 5.0 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.65 (m, 7H), 1.35 (m, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.7, 4.8 Hz, 6H), 1.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 174.0, 144.4, 127.8, 127.5, 126.3, 71.3, 67.7, 67.3, 57.5, 55.3, 44.2, 41.9, 33.6, 27.0, 22.0, 21.9, 21.8, 21.8, 21.8, 21.6, 20.6, 10.7. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}NO_4$ $[M+H]^+$: 430.2952, experimental: 430.2957.

Diasterómero **121b**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (dhept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 7.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.37 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.37 (td, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.23 (m, 15H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 174.4, 144.6, 128.0, 127.7, 126.4, 73.1, 67.9, 67.4, 57.8, 53.2, 43.4, 42.1, 42.0,

33.6, 27.2, 26.9, 22.4, 22.3, 22.0, 21.8, 21.8, 21.6, 19.0, 11.2. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}NO_4$ $[M+H]^+$: 430.2952, experimental: 430.2957.

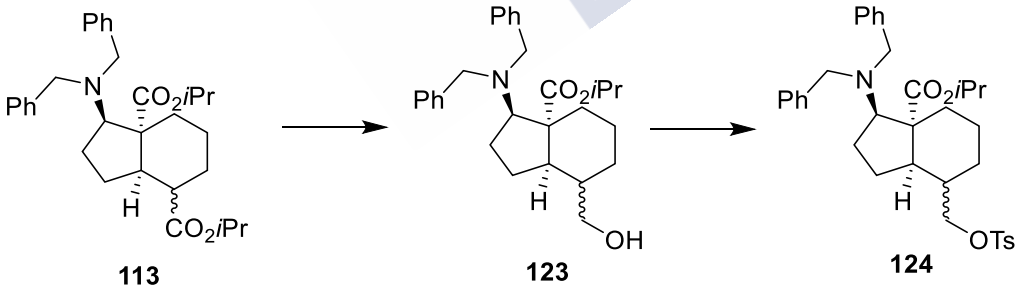
Preparación mayoritaria de uno de los diastereómeros de 117a-121a



Para preparar uno de los diastereómeros de manera muy mayoritaria se siguió el procedimiento general, utilizando la amina correspondiente en cada caso y un tiempo de reacción de 14 horas. A continuación, se adicionó una disolución de NaO*i*Pr (3.40 mmol) en THF y se dejó agitando durante 24 h más. De este modo, se obtuvieron los distintos biciclos [4.3.0]nonanos **117a-121a**.

4.8. Aplicación sintética para la síntesis del triciclo 126

Preparación de 3-(dibencilamino)-7-(tosiloximetil)octahidro-3a*H*-inden-3a-carboxilato de isopropilo (124)

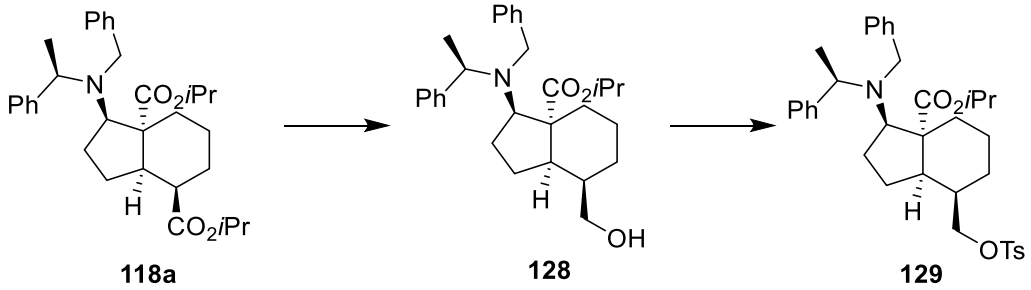


Sobre una disolución de **113** (1.0 g, 2.03 mmol) en THF (20 mL) a 0 ºC se añadió una disolución de DIBAL-H 1M en heptano (4.1 mL, 4.06 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 3 h a esa temperatura. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadió acetona (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y disolución 2 M de HCl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El producto **123** obtenido se utilizó

en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se disolvió en CH_2Cl_2 (23 mL) a 0 ºC se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (660 mg, 3.44 mmol) y NEt_3 (1.6 mL, 11.5 mmol). Se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y se dejó venir a t.a., manteniendo la agitación durante 16 h. A continuación, se añadió disolución tampón de pH 7 (10 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (30 mL) y disolución tampón pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL). Se secó, filtró y concentró a sequedad, obteniéndose el producto **124** (1.08 g, 80%) como una espuma blanca tras purificación por cromatográfica en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

Mezcla 1:1 de diastereómeros: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, *J* = 15.4, 8.3 Hz, 4H), 7.20 (m, 20H), 7.11 (m, 4H), 4.84 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.72 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 14.4, 1.7 Hz, 4H), 3.48 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.41 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 1.73 (m, 8H), 1.56 (m, 2H), 1.36 (dddd, *J* = 32.4, 17.0, 6.7, 3.1 Hz, 4H), 1.24 (m, 3H), 1.18 (m, 7H), 0.98 (dd, *J* = 23.2, 6.3 Hz, 6H), 0.93 (m, 2H).**^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 175.1, 144.6, 144.5, 140.0, 139.9, 133.0, 132.9, 129.7, 129.3, 128.5, 127.9, 127.7, 127.7, 126.7, 126.6, 73.0, 71.9, 71.1, 69.6, 68.1, 67.6, 56.1, 56.0, 53.8, 41.2, 40.9, 35.8, 35.4, 25.4, 23.5, 23.4, 22.5, 22.2, 21.7, 21.6, 21.6, 21.4, 20.7, 19.0, 17.3. **IR** (neto): 1707 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{35}H_{44}NO_5S$ $[M+H]^+$: 590.2935, experimental: 590.2952.

Preparación de (3*R*,3a*R*,7*R*,7a*R*)-3-[bencil((*R*)-1-feniletil)amino]-7-(tosiloximetil)octahidro-3a*H*-inden-3a-carboxilato de isopropilo (130)



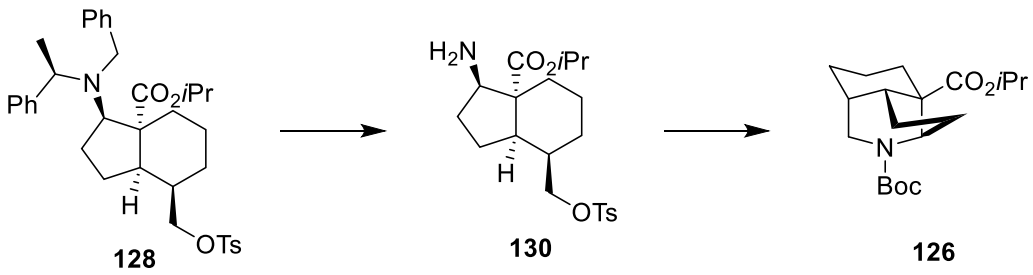
118a **128** **129**

Sobre una disolución de **118a** (1.0 g, 2.03 mmol) en THF (20 mL) a 0 ºC se añadió una disolución de DIBAL-H 1M en heptano (4.1 mL, 4.06 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 3 h a esa temperatura. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadió

acetona (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y disolución 2M de HCl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El producto **128** obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se disolvió en CH_2Cl_2 (22 mL) a 0 ºC se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (640 mg, 3.34 mmol) y NEt_3 (1.5 mL, 11.1 mmol). Se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y se dejó venir a t.a. manteniendo la agitación durante 16 h. A continuación, se añadió disolución tampón de pH 7 (10 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (30 mL) y disolución tampón pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL). Se secó, filtró y concentró a sequedad obteniéndose el producto **1** (1.04 g, 78%) como una espuma blanca tras purificación por cromatográfica en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10)

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (c, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.28 (m, 6H), 4.52 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.65 (dt, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (m, 1H), 0.95 (m, 4H).**^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 144.7, 143.5, 141.7, 133.1, 129.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 126.9, 126.7, 73.4, 67.6, 65.9, 57.4, 57.0, 52.6, 40.5, 35.5, 23.7, 23.6, 22.8, 22.6, 21.7, 21.7, 19.6, 13.0. **IR** (neto): 1714 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{36}H_{46}NO_5S$ $[M+H]^+$: 604.3091, experimental: 604.3097. **$[\alpha]^{20}_{589nm}$**= -19.0 (c 0.1, $CHCl_3$).

Preparación de (3*R*,3a*R*,7*R*,7a*R*)-3-amino-7-(tosiloximetil)octahidro-3a*H*-inden-3a-carboxilato de isopropilo (126)



Se preparó una disolución de **128** (1.0 g, 1.66 mmol) en MeOH (6 mL) en un reactor para reacciones a alta presión y se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (23 mg, 0.16 mmol). El reactor se presurizó

con H_2 hasta 10 atm de presión y se mantuvo a esa presión agitando durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se despresurizó el sistema y la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró a sequedad. Se obtuvo el producto **130** que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin ningún tipo de purificación adicional. Se disolvió **130** (300 mg, 0.73 mmol) en DMF (7 mL), se añadió DIPEA (270 µL, 1.54 mmol) y se agitó durante 16 h a 60 ºC. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadió Boc_2O (320 mg, 1.47 mmol) y se mantuvo la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución tampón de pH 7 (20 mL) y se repartió la mezcla de reacción entre CH_2Cl_2 (20 mL) y disolución tampón de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), y se secó, filtró y concentró a sequedad. El producto **126** (150 mg, 60%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

P. f.: 87 ºC (MeOH). **378 K**: **^{1}H RMN** (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$) δ 5.01 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.52 (s, 9H), 1.27 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 6H).**^{13}C RMN** (126 MHz, $C_2D_2Cl_4$) δ 174.5, 153.4, 78.6, 66.9, 53.3, 40.7, 32.9, 30.6, 28.6, 28.1, 27.4, 26.3, 20.9, 20.9, 18.2. **IR** (neto): 1722, 1681 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{19}H_{32}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 360.2145, experimental: 360.2146. **$[\alpha]^{20}_{589nm}$**= -76.6 (c 0.1, $CHCl_3$).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PARTE II

NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN Y RUPTURA DE ENLACES C-C- MEDIADAS POR REACTIVOS ESTANNIL-LÍTICOS

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

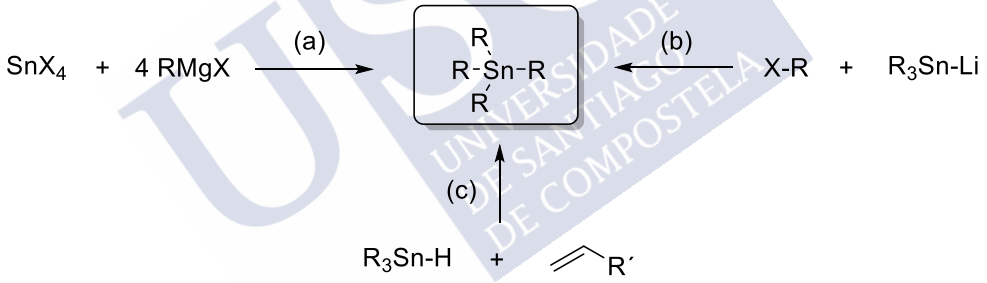
1. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Introducción

Uno de los retos de la química orgánica es el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas o herramientas que permitan la formación de estructuras con una gran complejidad estructural a partir de compuestos sencillos y comercialmente disponibles, es decir, que en un único paso sintético se consiga un gran incremento de la complejidad estructural desde los sustratos de partida a los productos de reacción. Dentro de este campo, los organoestannanos desempeñan un papel interesante debido al gran número de transformaciones distintas que permiten realizar de manera quimio-, regio-, y estereoselectiva, así como por sus aplicaciones en síntesis de productos naturales, medicamentos, nuevos materiales funcionales y polímeros.[37]

Entre los distintos métodos descritos para la preparación de organoestannanos los más utilizados son: (a) por reacción de un compuesto organometálico (RMgX o R-Li) con un haluro de estaño, (b) por reacción de un compuesto estannil-lítico y un electrófilo o (c) por hidroestannilación de alquenos o alquinos. (**Esquema 65**)



Esquema 65. Métodos generales de preparación de organoestannanos.

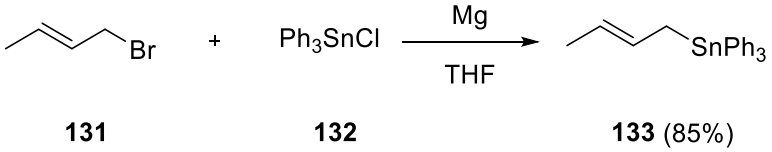
1.1. Métodos de preparación de organoestannanos

1.1.1. Reacción de un reactivo organometálico con un haluro de estaño

La reacción entre un reactivo organometálico (RMgBr o R-Li) y un haluro de estaño (SnX_4 o R_nSnX_{4-n}) es el método más común para la síntesis de organoestannanos. Un ejemplo práctico de este método lo constituye la formación de un alilestannano a partir del bromuro de alilo

[37] *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Davies, A. G., Gielen, M., Pannell, K. H., Tiekink, E. R. T., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2008**.

correspondiente y cloruro de trifenilestaño, bajo condiciones de Barbier con Mg, obteniéndose el organoestannano **133** con un 85% de rendimiento.[38] (**Esquema 66**)



Esquema 66. Preparación de un organoestannano por reacción entre un reactivo organometálico y un haluro de trifenilestaño.

1.1.2. Reacción de un compuesto estannil-lítico y un haluro de alquilo

Otro método de preparación de organoestannanos es por alquilación de un compuesto estannil-lítico con un haluro de alquilo. El primer paso de este método es la preparación del compuesto estannil-lítico, que puede realizarse de distintas formas, siendo las más habitualmente empleadas las reacciones de: a) un haluro de estaño con Li metal,[39] b) un dímero de estaño (R_6Sn_2) con el organolítico apropiado (R-Li),[40,41a] c) un hidruro de estaño con una base apropiada, normalmente LDA[41b], y por último, d) un método más reciente, que se basa en tratar un haluro o un dímero de estaño con Li y naftaleno.[42] (**Esquema 67**)

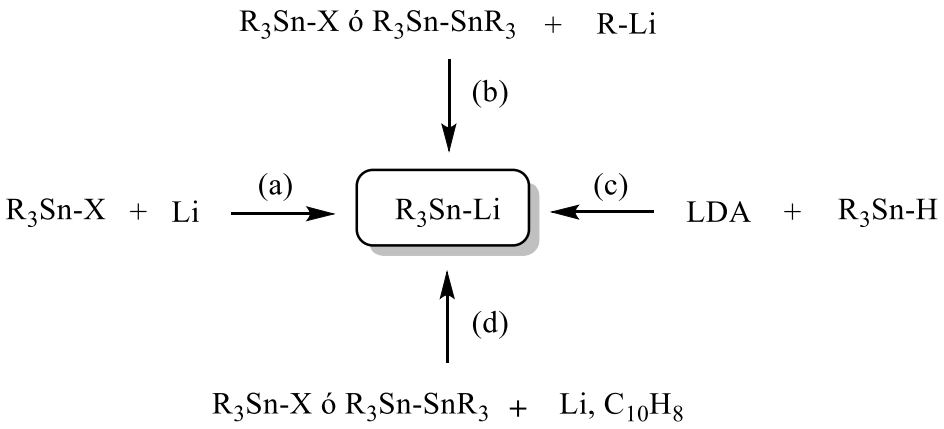
[38] Dang, H.-S.; Davies, A. G. Ene Reactions of Allylic Tin Compounds with Singlet Oxygen and with 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 2011-2020.

[39] Tamborski, C.; Ford, F. E.; Lehn, W. L.; Moore, G. J.; Soloski, E. J. Synthesis of Organolithium Compounds of Some Group IV and V Elements. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 619-621.

[40] (a) Gilman, H.; Rosenberg, S. D. The Preparation of Triphenyltin-lithium and Some of Its Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 531-532. (b) Gilman, H.; Marrs, O. L.; Sim, S.-Y. Some Reactions of Triphenyltinlithium and Triphenylleadlithium. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4232-4236. (c) Gilman, H.; Cartledge, F. K.; Sim, S.-Y. The Analysis of Organic-Substituted Group IVB Lithium Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1963**, *1*, 8-14.

[41] a) Still, W. C. Stannylation/Destannylation. New Syntheses of Carbonyl Compounds via Organotin Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4836-4838. b) Still, W. C. Stannylation/Destannylation. Preparation of α-Alcoxy Organolithium Reagents and Synthesis of Dendrolasin via a Carbinyl Carbanion Equivalent. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481-1487.

[42] Wang, D.-Y.; Wang, C.; Uchiyama, M. Stannyl-Lithium: A Facile and Efficient Synthesis Facilitating Further Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10488-10491.



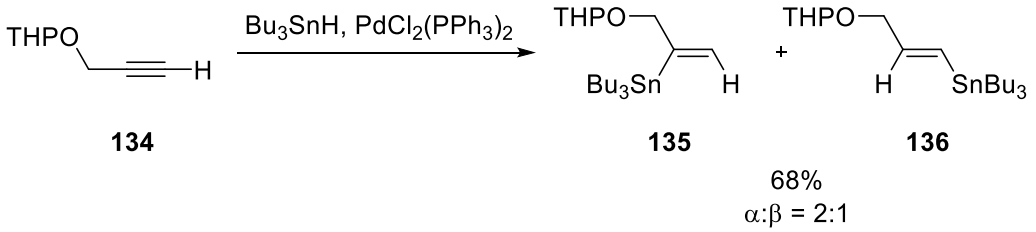
Esquema 67. Métodos de síntesis de reactivos estannil-líticos.

Una vez preparado el reactivo estannil-lítico a través de alguno de los métodos anteriores, el siguiente paso es hacerlo reaccionar *in situ* con el haluro de alquilo deseado, formándose el organoestannano correspondiente por sustitución nucleófila.

1.1.3. Hidroestannilación de alquenos y alquinos

Este método de síntesis de organoestannanos está basado en la adición de un hidruro de estaño a un alqueno o un alquino, en un proceso que puede transcurrir a través de varios mecanismos diferentes. Cuando el hidruro de estaño puede actuar como electrófilo o como nucleófilo. Estas reacciones transcurren a través de un mecanismo típico nucleófilo-electrófílo, con la participación de especies polarizadas. Otro modo de reacción posible es a través de un mecanismo radicalario, promovido por iniciadores de radicales como el AIBN. Por último, también existen casos en los que es necesaria la participación de un complejo de un metal de transición como catalizador (Pd).[43,44] (**Esquema 68**)

[43] Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. Metal-Catalyzed Hydrostannations. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282.
[44] Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. Palladium- and Molybdenum-Catalyzed Hydrostannation of Alkynes. A Novel Access to Regio- and Stereodefined Vinylstannanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.



Esquema 68. Hidroestannilación de alquinos catalizada por un complejo de Pd.

Esta metodología es muy importante desde el punto de vista sintético ya que permite acceder de manera sencilla a alquil- y vinil-estannanos.

1.2. Reacciones de formación de enlaces C-C

Desde el punto de vista sintético, la formación de nuevos enlaces C-C es crucial para cualquier ruta sintética en química orgánica. Los organoestannanos se presentan como una herramienta sintética útil ya que promueven la formación de nuevos enlaces C-C a través de distintos tipos de reacciones, tales como, reacciones de eliminación, adición, acoplamiento cruzado o sustitución.

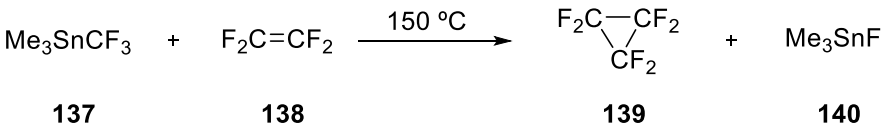
1.2.1. Reacciones de eliminación

La formación de enlaces C-C a través de reacciones de eliminación está basada en la capacidad que presenta el organoestannano para activar un grupo funcional determinado provocando así su eliminación y la formación de un nuevo enlace C-C. Dependiendo de la posición relativa del organoestannano, las reacciones de eliminación pueden clasificarse como de α-eliminación, β-eliminación y γ-eliminación.

1.2.1.1. α-Eliminación

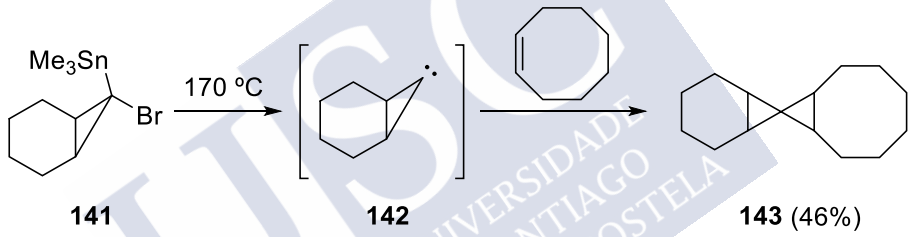
La reacción de α-eliminación tiene lugar cuando el organoestannano está unido al mismo carbono que el grupo que se elimina. El primer ejemplo publicado de este tipo de eliminaciones fue descrito por Willis y colaboradores, que consiguieron la formación de

hexafluorociclopropano a través de una eliminación de un carbeno intermedio, que resulta atrapado por la olefina apropiada.[45] (**Esquema 69**)



Esquema 69. Primer ejemplo de α-eliminación de un organoestannano para la formación de un nuevo enlace C-C.

Los intermedios de tipo carbeno son muy interesantes desde el punto de vista sintético, ya que presentan una elevada reactividad frente a olefinas. Seyferth y colaboradores aprovecharon la facilidad de formación de un intermedio carbénico a través de una α-eliminación de organoestannano para desarrollar una síntesis de espirociclos tensionados.[46] (**Esquema 70**)



Esquema 70. Síntesis de espirociclos a través de una α-eliminación.

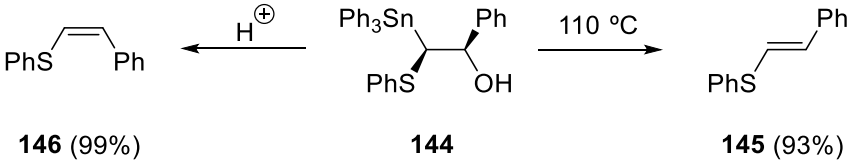
1.2.1.2. β-Eliminación

En la reacción de β-eliminación, el grupo a eliminar está unido al carbono vecino al sustituyente de Sn. Este método permite acceder, de una manera sencilla y controlada, a olefinas a partir de β-estannilalcoholes.[47] (**Esquema 71**)

[45] Clark, H. C.; Willis, C. J. Perfluoroalkyl Derivatives of Tin. I. Trimethyltrifluoromethyltin. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1888-1891.

[46] Seyferth, D.; Lambert, R. L. Halomethyl-Metal Compounds. α-Bromocyclopropyl Derivatives of Tin and Lead as Cyclopropylidene Precursors. *J. Organometal. Chem.* **1975**, *91*, 31-45.

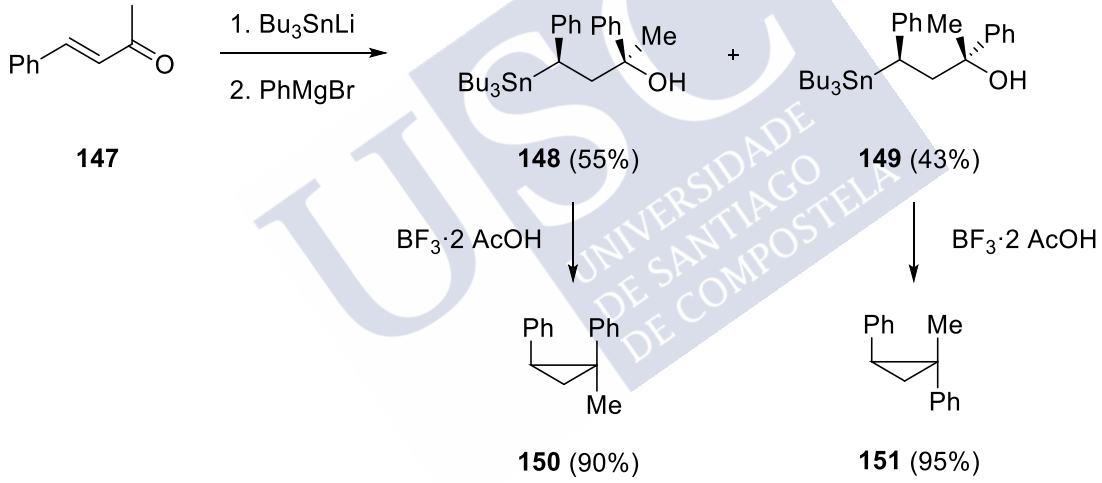
[47] a) Davis, D. D.; Gray, C. E. Deoxymetalation Reactions. The Mechanism of Deoxystannylation. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1303-1307. b) Kauffmann, T.; Kriegesmann, R.; Hamsen, A. Stereospezifische Carbonylolefinerung wahlweise zum *E*- oder *Z*-Olefin durch Reagenzien mit Stannyl- oder Plumbyl-Abgangsgruppe. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1818-1824.



Esquema 71. Síntesis estereoselectiva de olefinas a partir de β-estannilalcoholes.

1.2.1.3. γ-Eliminación

Las γ-eliminaciones de organoestannanos son un método muy utilizado en la síntesis de ciclopropanos. Un ejemplo de esta aplicación sintética es la ciclopropanación de γ-estannilalcoholes descrita por Fleming y colaboradores, en la que a partir de una cetona α,β-insaturada, se obtienen ciclopropanos a través de una 1,3-desoxiestannilación catalizada por ácidos de Lewis.[48] (**Esquema 72**)



Esquema 72. Síntesis de ciclopropanos a partir de γ-estannilalcoholes.

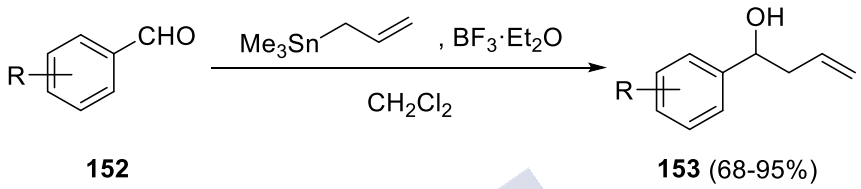
1.2.2. Reacciones de adición

Las reacciones de adición son aquellas en las que tiene lugar la transferencia de un grupo R del organoestannano a un sustrato electrófilo. Es posible realizar una clasificación de este tipo de reacciones en función del grupo R que se transfiere.

[48] Fleming, I.; Urch, C. J. Stereospecific Cyclopropane Synthesis from γ-Stannyl Alcohols. *J. Organometal. Chem.* **1985**, *285*, 173-191.

1.2.2.1. Adición de grupos alilo

La adición de un grupo R de tipo alilo es el caso más estudiado en bibliografía; en concreto, las adiciones de alilestannanos a aldehídos y cetonas. Los primeros trabajos de este tipo de adición fueron desarrollados por Naruta y Murayama en reacciones catalizadas por ácidos de Lewis como $BF_3{\cdot}Et_2O$ sobre distintos aldehídos y cetonas, observándose la transferencia del grupo alilo.[49] (**Esquema 73**)



Esquema 73. Síntesis de alcoholes homoalílicos a través de una reacción de adición de organoestannanos.

La adición de alilestannanos sobre compuestos carbonílicos, se produce a través de un estado de transición cíclico.[49] (**Figura 11**)

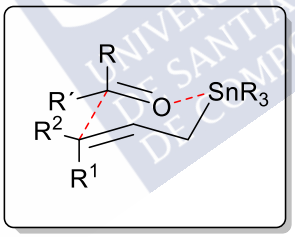
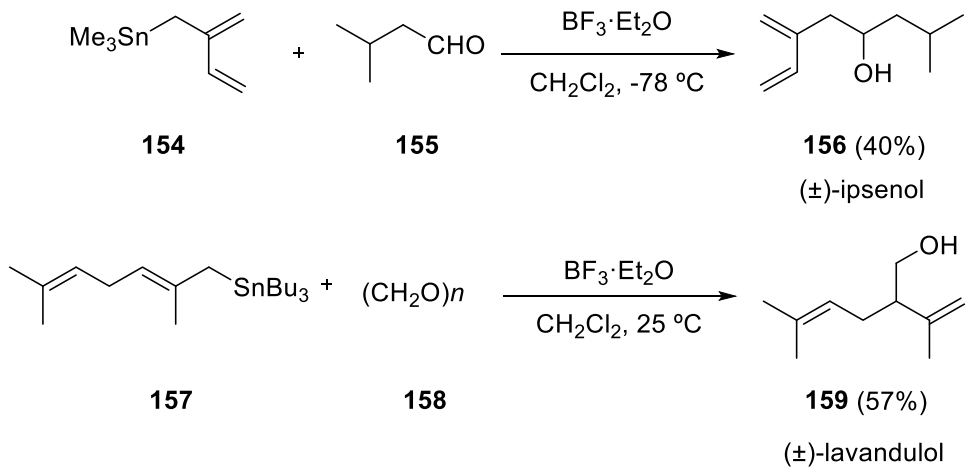


Figura 11. Estado de transición de la adición de un grupo alilo a través de un alilestannano.

Siguiendo esta metodología sintética se consiguió acceder a la síntesis total de productos naturales tales como el (±)-ipsenol[50] y el (±)-lavandulol[51]. (**Esquema 74**)

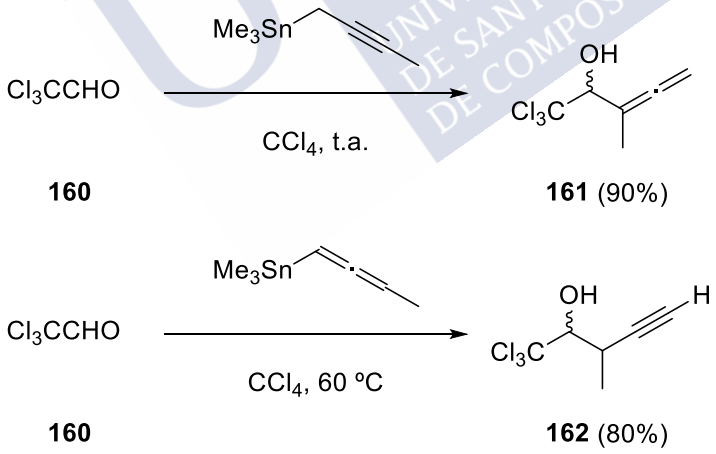
[49] Naruta, Y.; Ushida, S.; Maruyama, K. Chemospecific Carbonyl Allylation by Allyltin Reagents. Synthesis of γ,δ-Unsaturated Acohols. *Chem. Lett.* **1979**, 919-922.
[50] Hosomi, A.; Iguchi, H.; Endo, M.; Sakurai, H. Allylation Reactions by Using Allylstannanes in the Presence of a Lewis Acid. *Chem. Lett.* **1979**, 977-980.
[51] Ueno, Y.; Aoki, S.; Okawara, O. Synthesis of (±)-Lavandulol and its Related Homoallylic Alcohol *via* Allyl Transfer from Sulphur to Tin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 683-684.



Esquema 74. Síntesis total de (±)-ipsenol y (±)-lavandulol.

1.2.2.2. Adición de grupos propargilo y alenilo

En este caso la adición se produce a través de un reagrupamiento completo del grupo que se transfiere, es decir, el producto que adiciona un grupo alenilo conduce a la formación del derivado propargilado y el que adiciona un grupo propargilo conduce a la formación del derivado alenilado.[52] (**Esquema 75**)



Esquema 75. Adición de grupos propargilo y alenilo a aldehídos.

[52] Lequan, M.; Guillerm, G. Réaction de Condensation des Dérivés Propargyliques et Alléniques de L´Étain sur le Chloral-Étude Cinétique. *J. Organometal. Chem.* **1973**, *54*, 153-164.

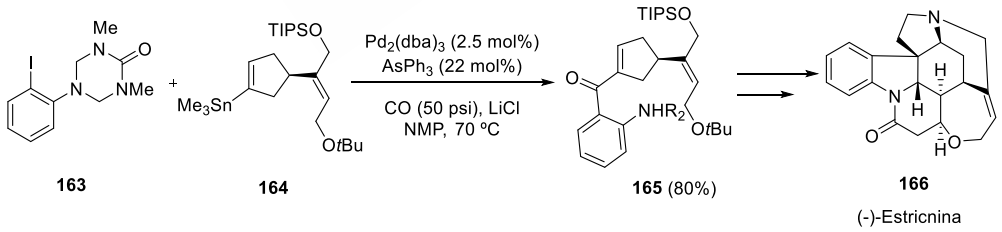
1.2.3. Reacciones de acoplamiento cruzado

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio constituyen uno de los procedimientos de formación de enlace C-C más importante desarrollado en los últimos 50 años. Dentro de este campo, y en lo referente a las reacciones que engloban a los organoestannanos, destaca la reacción de Stille.[53] Esta transformación, catalizada por complejos de paladio(0), se basa en la reacción entre un organoestannano nucleófilo y un halogenuro de alquilo como electrófilo, ambos con hibridación sp^2, resultando en el acoplamiento entre los grupos R unidos al organoestannano y al halogenuro. (**Esquema 76**)



Esquema 76. Esquema general de la reacción de Stille.

La reacción de Stille ha tenido una amplísima aplicación en síntesis debido, principalmente, a su generalidad y fiabilidad, junto a la estabilidad de los organoestannanos y a su fácil preparación. Un ejemplo muy relevante de esto lo constituye la síntesis enantioselectiva de (–)-estricnina en 20 etapas, publicada por Overman y colaboradores, que utiliza un acoplamiento de Stille en una etapa intermedia.[54] (**Esquema 77**)



Esquema 77. Reacción de Stille en la ruta sintética de (–)-estricnina.

[53] (a) Stille, J. K. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. The Stille Reaction. *Org. React.* **1997**, *50*, 1−652.

[54] Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293-9294.

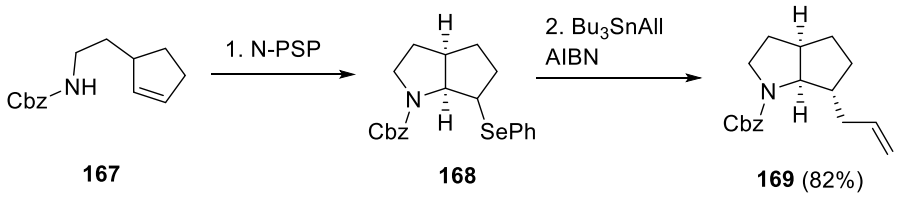
En este ejemplo se describe la incorporación de un grupo carbonilo a través de una reacción de Stille en atmósfera de CO.

Aunque la reacción de Stille se ha venido utilizando en multitud de síntesis desde hace décadas, sus condiciones han sido notablemente mejoradas paulatinamente, por ejemplo, agregando sales de cobre y fluoruros para la síntesis de distintas moléculas bioactivas[55] o sustituyendo los complejos de Pd por otros de diferentes metales de transición, como el Ni, que permiten realizar el acoplamiento con otros tipos de electrófilos distintos a los halogenuros de alquilo clásicos.[56]

1.2.4. Reacciones de sustitución

Otro tipo de reacciones que dan los organoestannanos y que permiten acceder a nuevos enlaces C-C, son las reacciones de sustitución. Este tipo de reacciones consisten en el intercambio de un grupo saliente por un grupo alquilo que se transfiere de un organoestannano nucleófilo. Existen distintos tipos de reacciones de sustitución descritos en bibliografía y unas de las más interesantes son las que transcurren a través de una ruptura homolítica inicial y transcurren a través de un mecanismo radicalario. Una aplicación sintética de este tipo de reacciones radicalarias es la ureido-alilación de dobles enlaces descrita por Danishefsky, en la cual se usa la *N*-fenilselenoftalimida (*N*-PSP)[57] como reactivo para la formación del enlace N-C y, a continuación, un alilestannano para la reacción de sustitución del grupo de selenio por un alilo.[58] (**Esquema 78**)

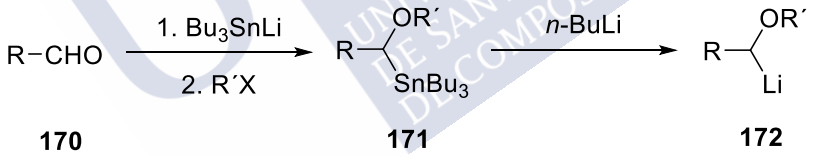
[55] Lee, V. Application of cooper(I) salt and fluoride promoted Stille coupling reactions in the synthesis of bioactive molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9095-9123.
[56] Russell, J. E. A.; Entz, E. D.; Joyce, I. M.; Neufeldt, S. R. Nickel-Catalyzed Stille Cross Coupling of C-O Electrophiles. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3304-3310.
[57] Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barrette, W. E.; Seitz, S. P. N-Phenylselenophthalimide (N-PSP) and N-Phenylselenosuccinimide (N-PSS). Two Versatile Carriers of the Phenylseleno Group. Oxyselenation of Olefins and a Selenium-Based Macrolide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3704-3706.
[58] Webb, R. R.; Danishefsky, S. J. Ureidoallylation of double bonds. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1357-1360.



Esquema 78. Ejemplo de ureido-alilación de dobles enlaces mediada por organoestannanos.

1.3. Transmetalación Sn-Li

Como se ha señalado en las secciones anteriores, los organoestannanos presentan una gran versatilidad, tanto estructural como sintética, y dan un gran número de reacciones de formación de enlaces C-C. Sin embargo, una de las aplicaciones más importantes de este tipo de compuestos es la formación de compuestos organolíticos funcionalizados. En este campo destacan los trabajos seminales de Still, en los que se describe la adición de reactivos trialquilestannil-litio a aldehídos y cetonas. Esta adición, seguida de la adecuada protección del alcóxido formado, permite acceder a α-alcoxiorganoestannanos que, a través de una transmetalación con *n*-BuLi, dan lugar a α-alcoxiorganolíticos funcionalizados.[41,59] (**Esquema 79**)



Esquema 79. Síntesis de α-alcoxiorganolíticos funcionalizados.

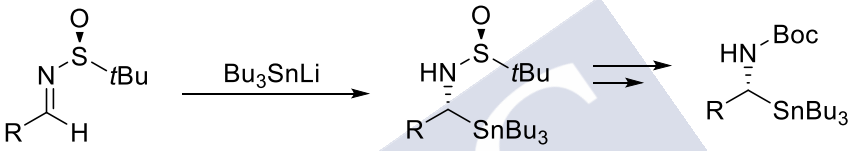
Inicialmente esta transmetalación se consideraba que transcurría de manera estereoespecífica, obteniéndose únicamente productos de retención de la configuración. Sin embargo, Clayden y colaboradores realizaron un estudio en profundidad de esta trasformación desde un punto de vista mecanístico, con la intención de determinar de manera directa la estereoespecifidad del

[41] a) Still, W. C. Stannylation/Destannylation. New Syntheses of Carbonyl Compounds via Organotin Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4836-4838. b) Still, W. C. Stannylation/Destannylation. Preparation of α-Alcoxy Organolithium Reagents and Synthesis of Dendrolasin via a Carbinyl Carbanion Equivalent. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1481-1487.

[59] Still, W. C.; Sreekumar, C. Alkoxyorganolithium Reagents. A New Class of Configurationally Stable Carbanions for Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1201-1202.

proceso.[60] En este trabajo se concluye que el proceso no es tan simple como se creía ya que, dependiendo del electrófilo usado o de la disposición espacial del grupo R_3Sn, se obtienen productos de retención de configuración, productos de inversión de la configuración o mezcla de ambos.

Debido a la alta nucleofilia de los reactivos estannil-líticos y a su facilidad para reaccionar con aldehídos y cetonas se ha descrito su utilización en múltiples aplicaciones sintéticas. Un ejemplo representativo es el desarrollado por Chong y colaboradores, que describieron la adición de R_3SnLi sobre *terc*-butilsulfinimidas como una ruta eficiente y enantioespecífica para la síntesis de α-aminoorganoestannanos.[61] (**Esquema 80**)



173 **174** **175**

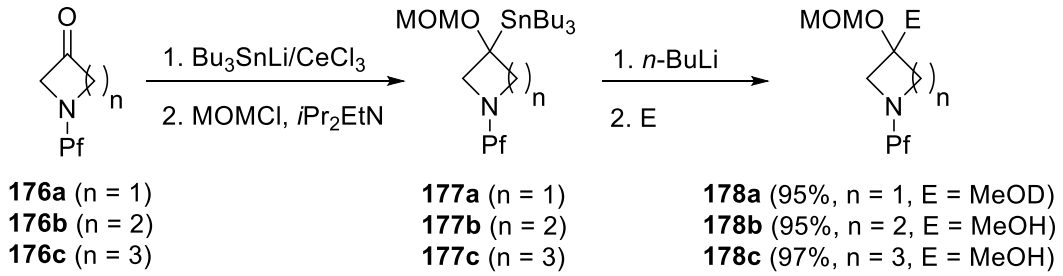
Esquema 80. Síntesis enantioespecífica de α-aminoorganoestannanos.

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la adición de reactivos estannil-líticos sobre aldehídos y cetonas que presentaban un buen grupo saliente en posición β permitiéndonos preparar compuestos organolíticos estables muy difíciles de acceder por otras metodologías.[62] (**Esquema 81**)

[60] Clayden, J.; Helliwell, M.; Pink, J. H.; Westlund, N. Stereospecificity and Stereoselectivity in Electrophilic Substitution Reactions of Non-α-Heterosubstituted Organolithium and Stannanes: A Rotationally Restricted Amide as an Internal Stereochemical Marker. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12449-12457.

[61] Kells, K. W.; Chong, J. M. Addition of Bu_3SnLi to *tert*-Butanesulfinimines as Efficient Route to Chiral, Nonracemic α-Aminoorganostannanes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4215-4218.

[62] Calaza, M. I.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Applications of Baldwin´s Rules for the Preparation of Stable, β-Leaving Group-Bearing Organolithium Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2095-2096.



176a (n = 1)
176b (n = 2)
176c (n = 3)

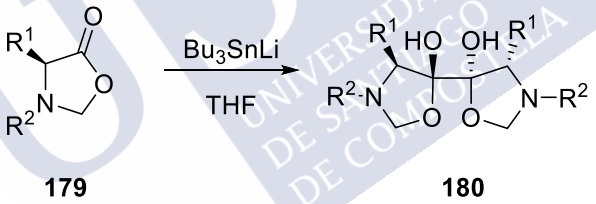
177a (n = 1)
177b (n = 2)
177c (n = 3)

178a (95%, n = 1, E = MeOD)
178b (95%, n = 2, E = MeOH)
178c (97%, n = 3, E = MeOH)

Esquema 81. Preparación de organolíticos estables con grupos saliente en β.

1.4. Reactividad de R_3SnLi frente a derivados de ácidos carboxílicos: Reagrupamiento estanna-Brook

La adición de reactivos estannil-líticos sobre aldehídos y cetonas ha sido ampliamente descrita en bibliografía. Sin embargo, su reactividad frente a derivados de ácidos carboxílicos había sido muy poco explorada. En nuestro grupo de investigación se estudió la adición de compuestos de trialquilestannil-lito sobre oxazolidinonas observándose la formación de productos de dimerización a través de los grupos carboxilo.[63] (**Esquema 82**)



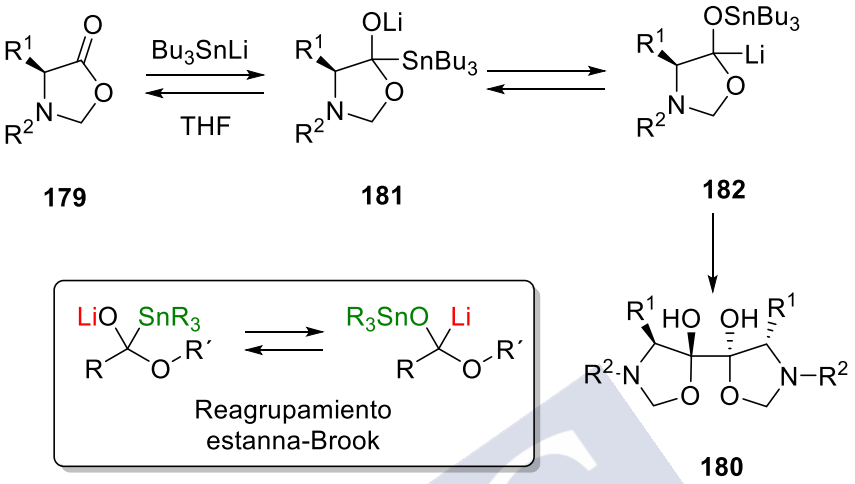
179 **180**

Producto	R^1	R^2	Rendimiento
180a	CH_3	Pf	54%
180b	CH_3	Boc	63%
180c	$(CH_3)_2CH$	Boc	82%
180d	$PhCH_2$	Boc	65%
180e	$MeS(CH_2)_2$	Boc	63%

Esquema 82. Reactividad de Bu_3SnLi frente derivados de ácidos carboxílicos.

[63] Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. Stanna-Brook Rearrangement of Carboxylic Acid Derivatives. Synthetic Utility and Mechanistic Studies. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063.

El mecanismo propuesto para esta transformación se muestra en el **Esquema 83** y transcurre a través de un reagrupamiento rápido entre el Sn y el Li de un estannilalcóxido de Li intermedio, similar al que ocurre entre Si y Li en el reagrupamiento de Brook.[64]



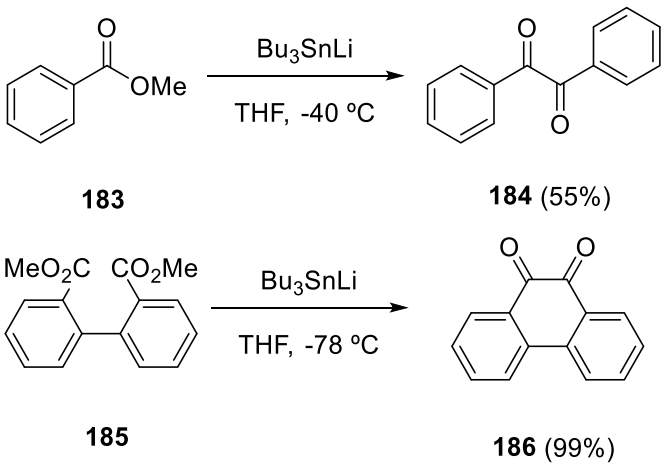
Esquema 83. Mecanismo de dimerización de oxazolidinonas por trialquilestannil-litios.

Como se muestra en la figura anterior, una adición del Bu_3SnLi da lugar al α-alcoxiestannano (**184**), que sufre el reagrupamiento Sn-Li, generándose en el medio de reacción un carbanión que se adiciona a otra molécula del sustrato de partida, produciendo el producto dimérico (**180**) observado.

Este nuevo reagrupamiento, que denominamos reagrupamiento estanna-Brook, ha resultado ser una herramienta sintética muy interesante. Permite partir de un carbono electrófilo (carbonilo) y transformarlo de una manera sencilla en un carbono nucleófílo (carbanión), es decir, es una metodología sintética que permite un *umpolung* de un carboxilo.

Esta reactividad de los compuestos estannil-líticos ha sido observada también con otro tipo de derivados de ácidos carboxílicos, obteniéndose los productos correspondientes derivados del reagrupamiento estanna-Brook seguido de la formación de un enlace C-C.[63] (**Esquema 84**)

[64] Brook, A. G. Isomerism of Some α-Hydroxysilanes to Silyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886-1889.
[63] Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. Stanna-Brook Rearrangement of Carboxylic Acid Derivatives. Synthetic Utility and Mechanistic Studies. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063.

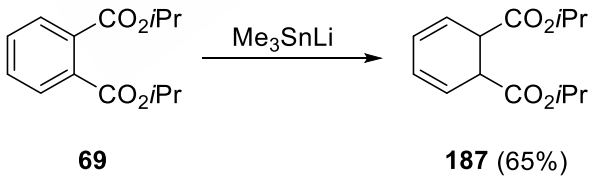


Esquema 84. Reactividad de distintos ésteres con reactivos organometálicos de estaño.

1.5. Reacciones de desaromatización de diésteres aromáticos

Debido a la reactividad observada de los reactivos de trialquilestannil-litio con derivados de ácidos carboxílicos, nuestro grupo de investigación abordó el estudio de posibles aplicaciones sintéticas de esta reacción. Para ello, se estudió la reactividad de distintos diésteres aromáticos con R_3SnLi, con la intención de incrementar el alcance de la reacción.

Al tratar el ftatalato de diisopropilo **69** con Me_3SnLi se observó, sin embargo, una reactividad diferente a la vista hasta entonces, ya que el compuesto obtenido fue un producto de reducción del anillo aromático.[27] (**Esquema 85**)



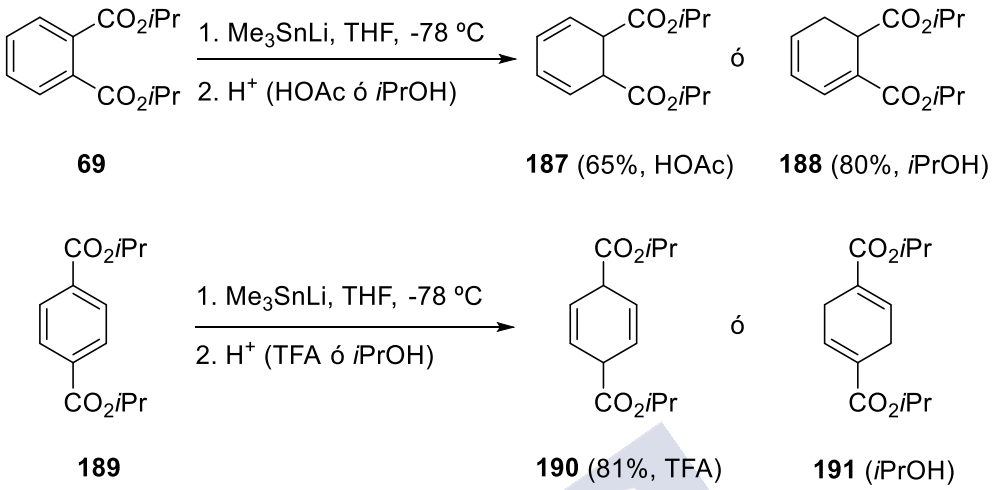
Esquema 85. Reacción de reducción del ftalato de diisopropilo **69**.

1.5.1. Reacción de ftalato de diisopropilo y tereftalato de diisopropilo con R_3SnLi

Los primeros sistemas estudiados fueron el ftalato **69** y el tereftalato **189**, ya que son los diésteres arómaticos más sencillos. Estos sistemas presentan un solo anillo aromático en su

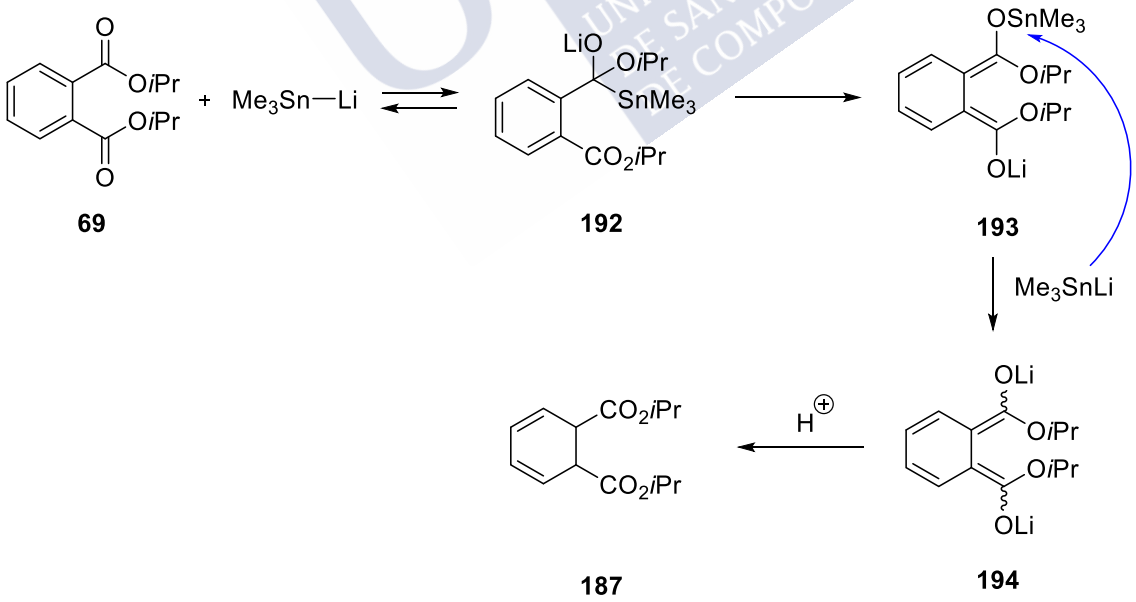
[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.

estructura y los productos obtenidos fueron los productos de reducción del sistema aromático. **(Esquema 86)**



Esquema 86. Reacción de desaromatización del ftaltato de diisopropilo **69** y el tereftalato de diisopropilo **189**.

La reacción de desaromatización de este tipo de sistemas por tratamiento con Me_3SnLi se puede explicar mediante el siguiente mecanismo: (**Esquema 87**)



Esquema 87. Propuesta mecanística para la reacción de desaromatización a través del reagrupamiento estanna-Brook.

Un primer equivalente de Me_3SnLi se adiciona a uno de los grupos éster generando el α-alcoxiestannano **192**. Este intermedio evoluciona al intermedio **193**, bien de manera directa o a través de un reagrupamiento estanna-Brook. La desestannilación de **193** promovida por un segundo equivalente de Me_3SnLi genera el *bis*-enolato intermedio **194** y una molécula de hexametildiestannano (Me_6Sn_2). La protonación de este intermedio con distintos agentes protonantes conduce a los distintos productos de reducción.

De este modo, esta metodología permite acceder a una química muy interesante como son las reacciones de desaromatización, ampliamente utilizadas en bibliografía.[65] Además, tras la desaromatización del diéster, se puede aprovechar la reactividad del intermedio formado (*bis*-enolato), atrapándolo con distintos dihaloalcanos, en una reacción tándem desaromatización-alquilación que ha demostrado ser útil en la síntesis de moléculas orgánicas complejas.[66]

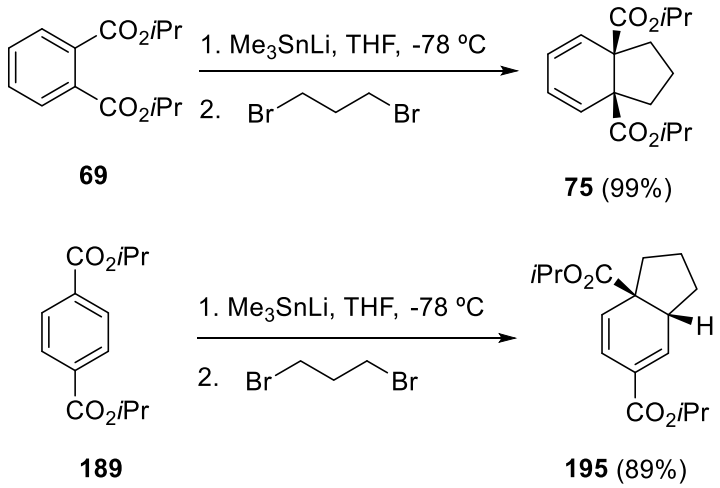
En esta línea, se ha estudiado la reacción de desaromatización-alquilación de estos diésteres arómaticos usando como electrófilos 1,ω-dihaloalcanos, con la intención de dialquilar el *bis*-enolato formado y acceder así a distintos biciclos fusionados.[27] (**Esquema 88**)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[65] a) López-Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar-Sánchez, C. M.; Ruiz-Gómez, G. Nucleophilic Dearomatizing (D_NAr) Reactions of Aromatic C,H-Systems. A Mature Paradigm in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580-1691, y referencias citadas ahí. b) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. Transition-Metal-Mediated Dearomatization Reactions. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2917.

[66] a) Roche, S. P.; Porco, J. A., Jr. Dearomatization Strategies in the Synthesis of Complex Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093. b) Zhang, W.; You, S.-L.; Zhuo, C.-X. Catalytic Asymmetric Dearomatization Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686.

[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.

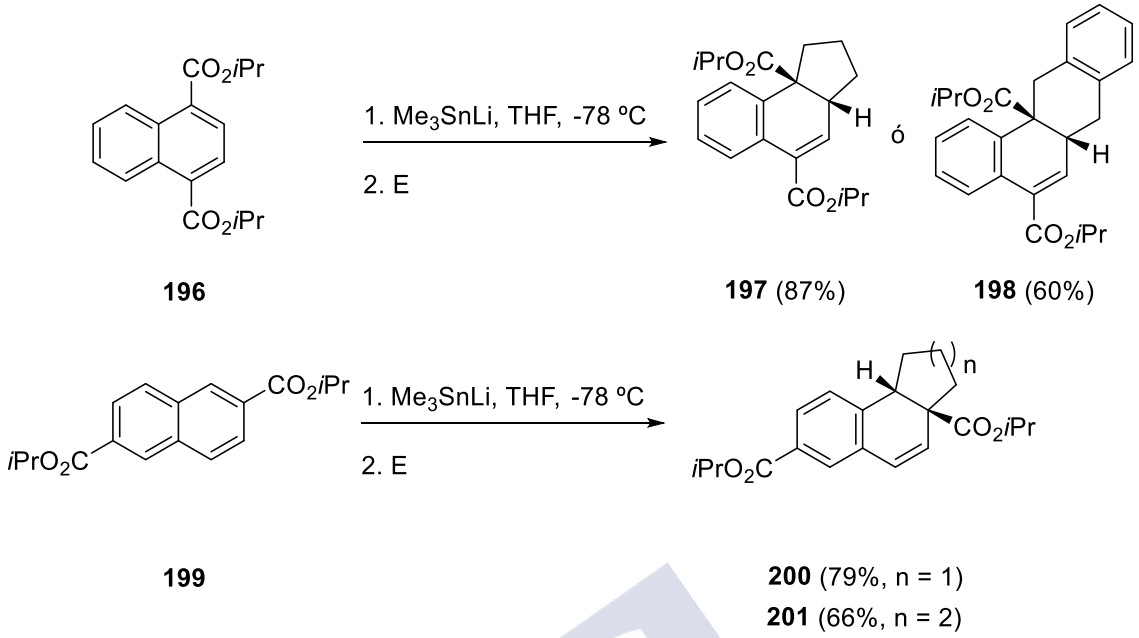


Esquema 88. Reacción tándem desaromatización-alquilación para la síntesis de distintos biciclos fusionados.

1.5.2. Reacciones de diésteres derivados del naftaleno con R_3SnLi

Otro tipo de diésteres aromáticos sobre los que se ha aplicado esta metodología son los derivados del naftaleno. En nuestro grupo de investigación se ha descrito la desaromatización-alquilación de los naftalenos con los ésteres en posiciones relativas 1,4 (**196**) y 2,6 (**199**), ya que son las posiciones que dan lugar a *bis*-enolatos intermedios estables.[67] (**Esquema 89**)

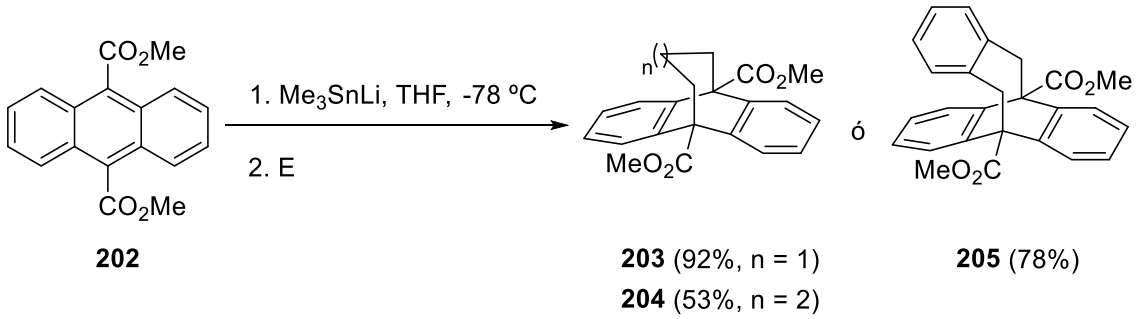
[67] Vázquez-Pérez, J.; Veiga, A. X.; Prado, G.; Sardina, F. J.; Paleo, M. R. Enantioselective Annulation Reactions of Bisenolates Prepared Through Dearomatization Reactions of Aromatic and Heteroaromatic Diesters. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975-987.



Esquema 89. Reactividad de diésteres aromáticos derivados del naftaleno.

1.5.3. Reacciones del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo con R_3SnLi

Otro diéster aromático perfectamente estudiado en nuestro grupo de investigación ha sido el antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo **202**. Este sistema permite, a través de la metodología anteriormente descrita, preparar de una manera sencilla sistemas [n.2.2] por tratamiento con distintos *bis*-electrofilos.[68] (**Esquema 90**)



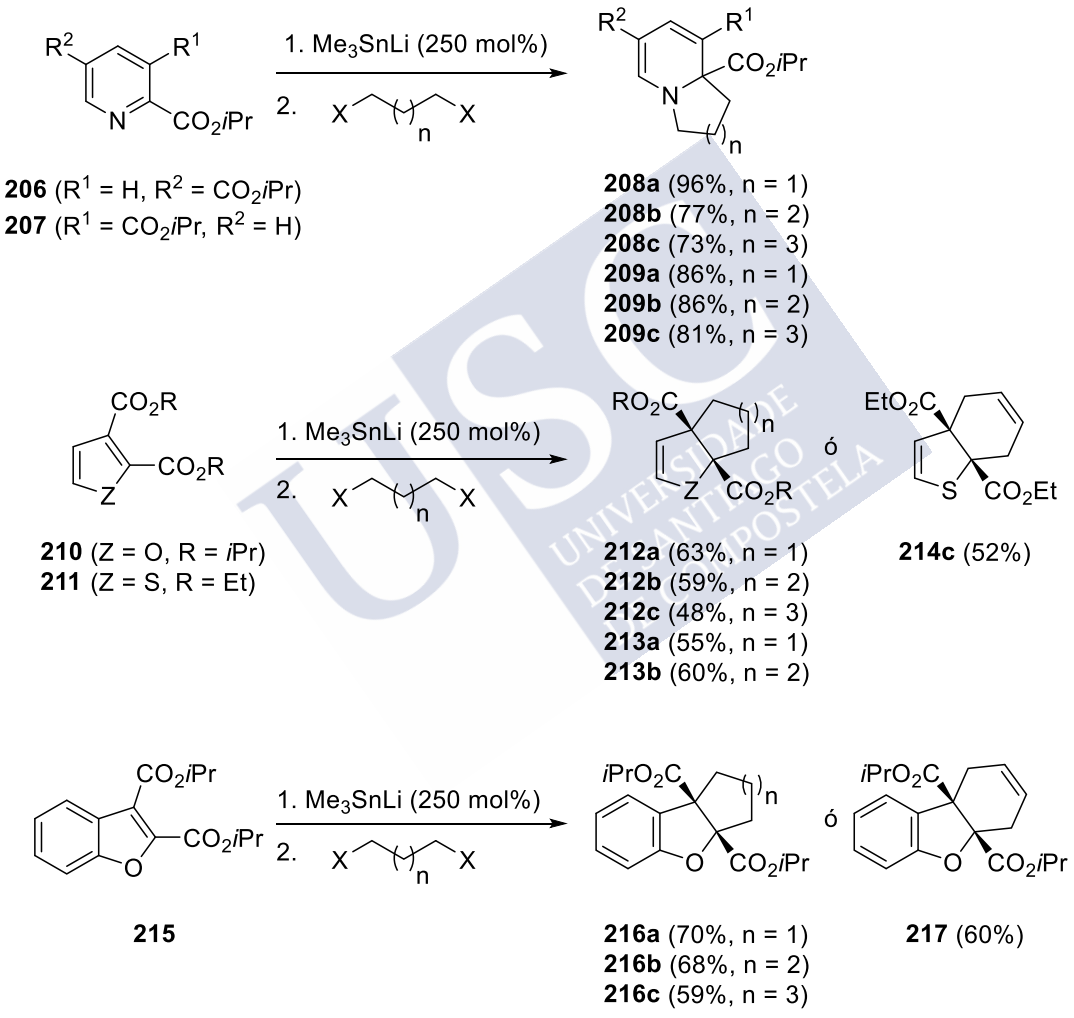
Esquema 90. Preparación de los sistemas [n.2.2] a partir del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo **202**.

[68] Veiga Corral, A. X. *Química de bis-enolatos de ésteres derivados de ácidos carboxílicos aromáticos: preparación y aplicaciones sintéticas*. Tesis Doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, Diciembre **2009**.

1.5.4. Reacciones de diésteres heteroaromáticos con R_3SnLi

Además de los diésteres aromáticos, en nuestro grupo de investigación se consiguió realizar la reacción tándem de desaromatización-alquilación en compuestos heteroaromáticos.

La reacción de desaromatización-alquilación se ha probado para derivados de tiofeno, furano, benzofurano y piridinas obteniéndose los biciclos fusionados correspondientes con rendimientos de moderados a excelentes.[27,67] (**Esquema 91**)



Esquema 91. Síntesis de productos bicíclicos a partir de diésteres heteroaromáticos.

[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.
[67] Vázquez-Pérez, J.; Veiga, A. X.; Prado, G.; Sardina, F. J.; Paleo, M. R. Enantioselective Annulation Reactions of Bisenolates Prepared Through Dearomatization Reactions of Aromatic and Heteroaromatic Diesters. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 975-987.

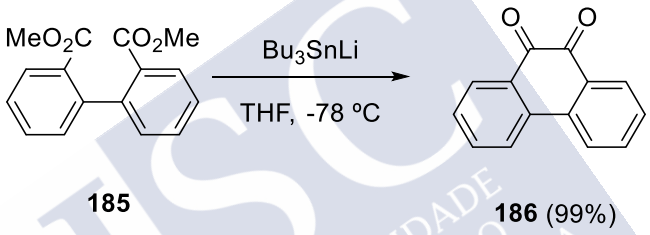
2. OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. Objetivos

En nuestro grupo de investigación se han establecido dos tipos de reacciones entre los compuestos derivados de ácidos carboxílicos y el trialquilestannil-litio. Por un lado, la reactividad observada en las oxazolidinonas, que permiten la obtención de estructuras diméricas a través de la formación de un enlace C-C.[63] Por otro lado, la observada en los diésteres aromáticos los cuales sufren una reacción de desaromatización para dar un *bis*-enolato intermedio.[27]

Sin embargo, el bifenildiéster **185** reacciona con R_3SnLi para dar lugar al producto de acoplamiento entre los grupos éster a través de la formación de un enlace C-C. Esta reactividad es análoga al caso de las oxazolidinonas a pesar de ser un diéster aromático. (**Esquema 92**)



Esquema 92. Reacción de formación de enlace C-C en el diéster **188**.

Según nuestro criterio, esta diferencia en la reactividad de este diéster aromático es debido a la imposibilidad de **185** para formar un *bis*-enolato intermedio estable.

Este precedente hace que establezcamos como objetivo de esta *Tesis Doctoral* el estudio de la reactividad de diésteres que, al reaccionar con trialquilestannil-litio, no puedan formar un *bis*-enolato intermedio estable. Esto hace que estos sustratos, posiblemente, reaccionen a través de la formación de un enlace C-C entre los grupos éster permitiendo acceder a sistemas interesantes.

Como se ha comentado en la introducción, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología sintética para preparar productos bicíclicos con estructuras funcionalizadas, con una alta rigidez y con dos ésteres en posiciones relativas bien definidas.

[63] Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. Stanna-Brook Rearrangement of Carboxylic Acid Derivatives. Synthetic Utility and Mechanistic Studies. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063.

[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.

Además, estos ésteres son, en todos los casos, ésteres cuaternarios y, por lo tanto, no pueden dar lugar a un *bis*-enolato estable. (**Figura 12**)

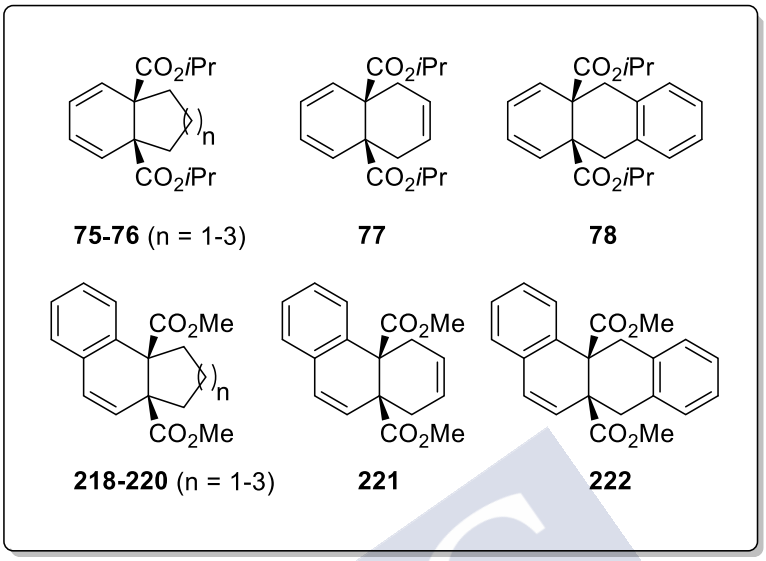
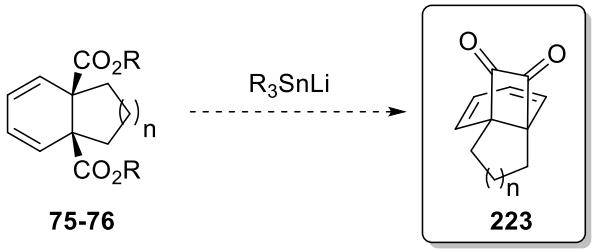


Figura 12. Diésteres cuaternarios derivados de compuestos aromáticos.

Estos sistemas son candidatos ideales para extender el estudio de esta reacción. Además de presentar todas las características necesarias, la posibilidad de variar el tamaño de anillo y, por lo tanto, la distancia entre los grupos éster nos permitirá estudiar la influencia que esto tiene sobre la reacción.

De este modo, si la reactividad observada en estos sustratos es la misma que la observada en el caso del bifenildiéster **185** se podría acceder de una manera sencilla a unos sistemas de mayor complejidad estructural. (**Esquema 93**)



Esquema 93. Posible reactividad de formación de enlaces C-C.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. Discusión de resultados

3.1. Estudio de la reacción de distintos diésteres con Me_3SnLi

De acuerdo con el objetivo planteado para esta parte de la *Tesis Doctoral*, se sintetizaron los distintos productos derivados del ftalato **69** y del naftaleno. Para ello, se utilizó un nuevo método desarrollado por nuestro grupo de investigación basado en el uso de metales alcalinos reductores (Li o Na) que permite acceder al mismo tipo de productos, pero evitando usar en esa etapa reactivos de estaño.[28] La preparación de estos sustratos de partida se discutirá en mayor profundidad en el anexo I de este mismo capítulo. (**Figura 12**)

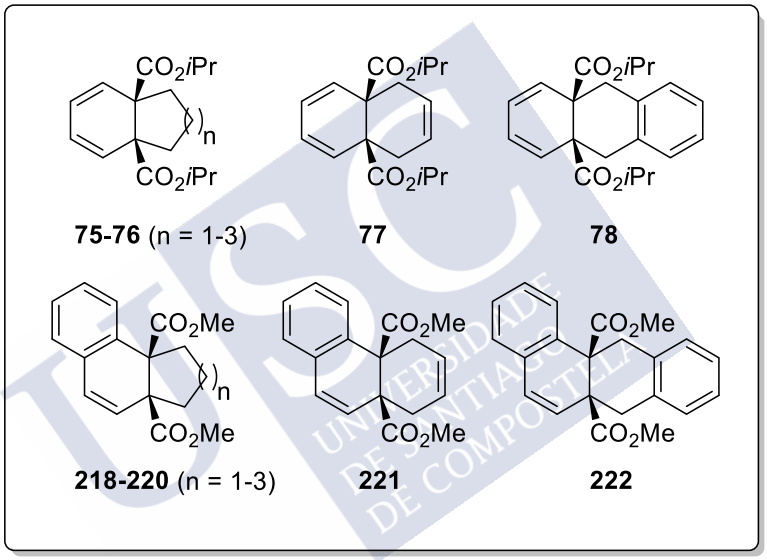
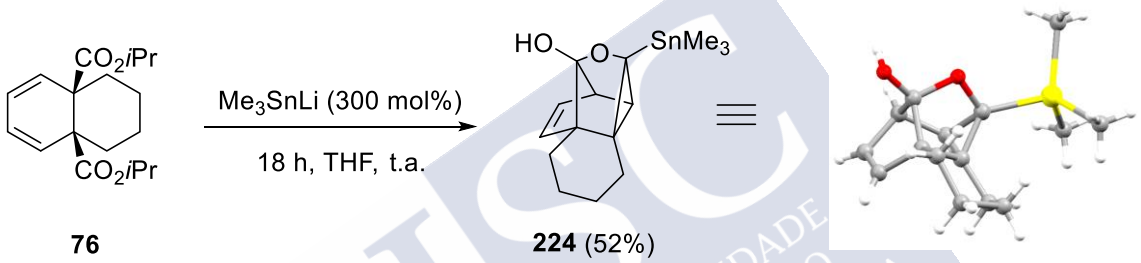


Figura 12. Sistemas selecionados para estudiar la reacción frente R_3SnLi.

Una vez establecidos los sustratos para iniciar el estudio, el siguiente paso fue determinar el reactivo de estaño apropiado. El reactivo estannil-lítico ideal para el estudio de su reactividad frente a los distintos diésteres es el trimetilestannil-litio (Me_3SnLi) por ser el que presenta el menor impedimento estérico. Este reactivo ya había sido utilizado previamente en nuestro grupo de investigación, como se ha comentado en la introducción, para la síntesis de los productos bicíclicos (**Figura 12**) derivados de una reacción tándem de desaromatización-alquilación. Este reactivo se genera fácilmente por tratamiento de Me_6Sn_2 con MeLi en THF.

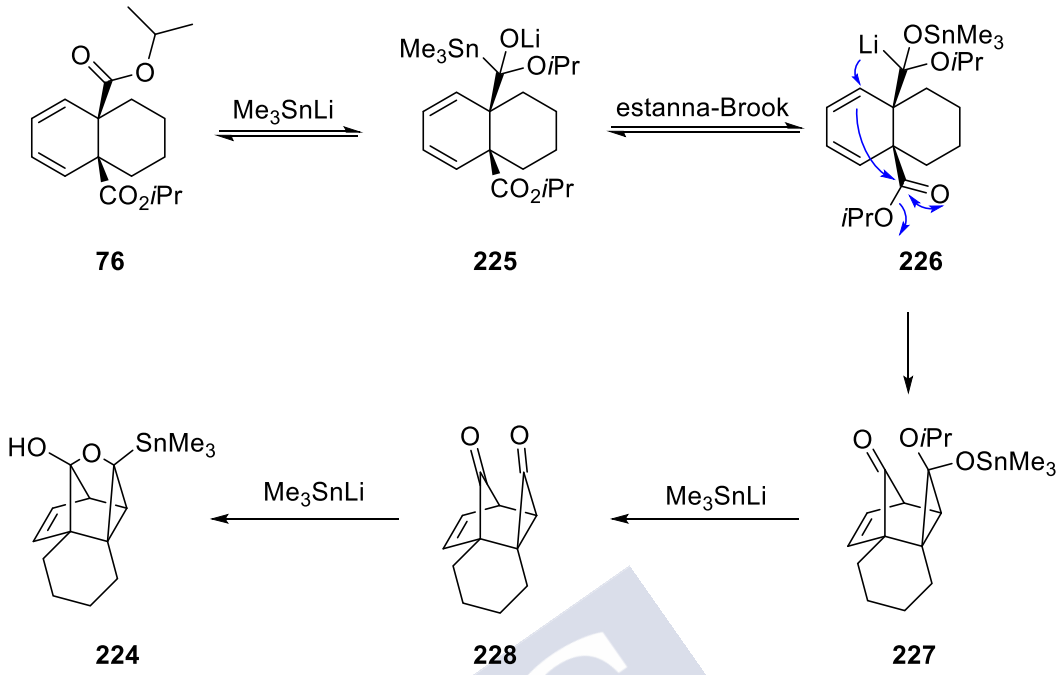
[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.

Como primer ensayo, se adicionó Me_3SnLi sobre el biciclo **76** en THF a -78 ºC durante 1 h, recuperándose producto de partida sin reaccionar. Se decidió entonces repetir la reacción, pero dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente durante 18 h, observándose la total desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo producto. En el espectro de ^1H RMN del producto bruto de reacción se observaba la aparición de un único doble enlace, con dos señales a δ 6.24 ppm y 6.15 ppm y una señal característica de los metilos de un grupo $SnMe_3$ a δ -0.23 ppm. Estas señales no se correspondían con el producto esperado, derivado de un acoplamiento entre los grupos éster. Afortunadamente, la estructura del producto pudo determinarse por difracción de rayos X, tras recristalización del producto bruto de reacción en hexano, y se estableció como el policiclo estannilado **224**. (**Esquema 94**)



Esquema 94. Síntesis del policiclo **224**.

La formación de este inesperado producto se puede explicar mediante la siguiente propuesta mecanística: (**Esquema 95**)



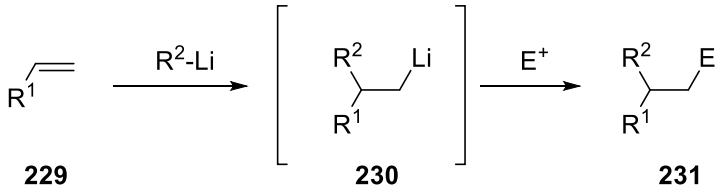
Esquema 95. Propuesta mecanística para la formación del policiclo estannilado **224**.

Según esta propuesta, un primer equivalente de Me_3SnLi se adiciona a uno de los grupos éster de **76** generando el intermedio **225**, el cual, a través de un reagrupamiento estanna-Brook, conduce al carbanión **226**. Este carbanión evoluciona para dar una carbolitiación intramolecular del alqueno más próximo, seguida de (o de modo sincrónico con) una adición del carbanión (o carbanión incipiente) al otro grupo éster para formar el policiclo **227**. Desplazamiento nucleófilo del grupo Me_3Sn por el segundo equivalente de Me_3SnLi genera la dicetona **228** y hexametildiestannano (Me_6Sn_2). El tercer equivalente de Me_3SnLi ataca a la cetona menos impedida y el alcóxido resultante es atrapado por el otro grupo carbonilo generándose así el producto observado **224**.

En la anterior secuencia mecanística destaca la carbolitiación intramolecular del alqueno, como la etapa clave que desencadena las ciclaciones que conducen a la formación del producto observado.

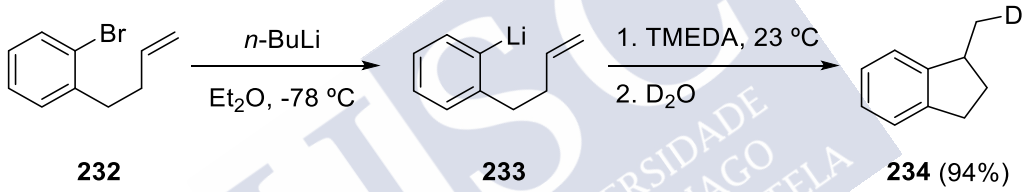
Las reacciones de carbolitiación de alquenos han sido ampliamente descritas en bibliografía por diversos autores. Este tipo de reacciones se basan en la reacción entre un compuesto

organolítico y un alqueno no activado, para dar un carbanión que puede ser atrapado por un electrófilo interno o externo.[69] (**Esquema 96**)



Esquema 96. Esquema general de una reacción de carbolitiación.

Las reacciones de carbolitiación más útiles desde el punto de vista sintético son las intramoleculares. Existen una gran variedad de trabajos acerca de la carbolitiación intramolecular de alquenos siendo uno de los primeros trabajos descritos el desarrollado por Woolsey y colaboradores usando un arillitio como compuesto organolítico.[70] (**Esquema 97**)



Esquema 97. Ejemplo representativo de carbolitiación de un alqueno.

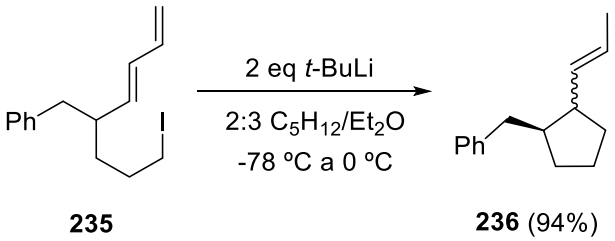
Además de la carbolitiación de alquenos, también se ha estudiado, aunque en menor profundidad, la carbolitiación de sistemas con más de una insaturación como es el caso de los dienos o los eninos.[71] Cooke Jr. y colaboradores describen la carbolitiación de un dieno para la formación de un ciclopentano.[72] (**Esquema 98**)

[69] a) Fañanás, F. J.; Sanz, R. Intramolecular carbolithiation reactions. En The Chemistry of Organolithium Compounds; Rappoport, Z.; Marek, I., Eds.; Wiley: Chichester, U.K., 2006; Vol. 2, pp 295-379. b) Marek, I. Enantioselective carbometallation of unactivated olefins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 535-544. c) Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. Inter- and Intramolecular enantioselective carbolithiation reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 313-322.

[70] Ross, G. A.; Koppang, M. D.; Bartak, D. E.; Woolsey, N. F. Cyclization of *o*-(3-Butenyl)bromobenzene via the Aryllithium Derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6742-6743.

[71] Lorthiois, E.; Marek, I.; Normant, J. F. Intramolecular Carbolithiation of Silylated Enynes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6693-6694.

[72] Cooke, Jr, M. P.; Huang, J. -J. Metal-Halogen Exchange-Initiated Cyclization Reactions of Dienes and Enynes. *Synlett*, **1997**, 535-536.



235 **236** (94%)

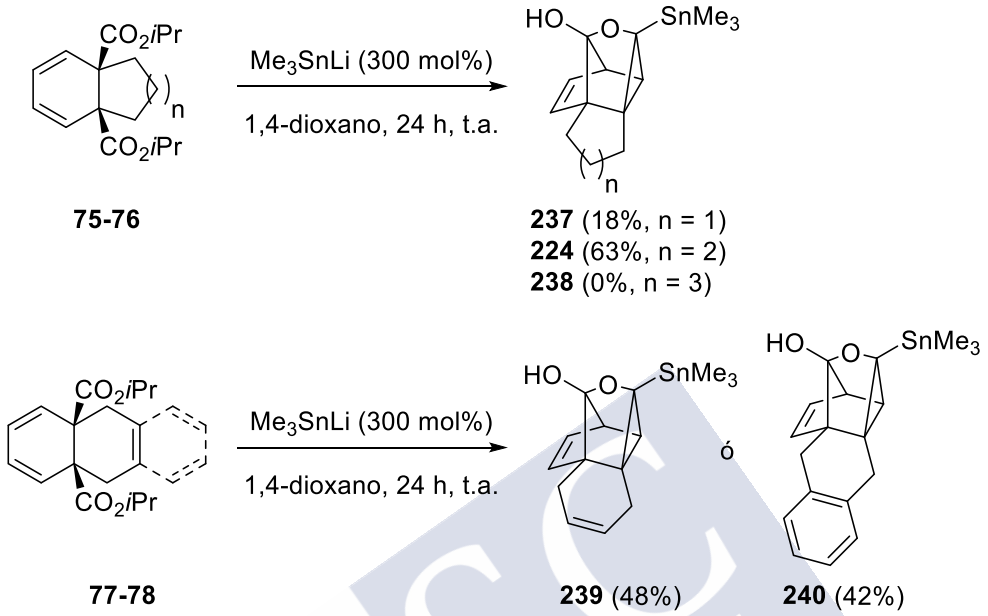
Esquema 98. Carbolitiación intramolecular de un dieno.

Ante estos precedentes, según nuestro criterio, pensamos que el hecho de que se produzca una carbolitiación intramolecular en nuestro sistema es algo muy probable. La estructura del producto presenta una gran rigidez y una conformación idónea para que el carbanión formado evolucione a través del camino de la carbolitiación. Además, el mecanismo que nosotros proponemos va a través de una carbolitiación 1,2 del sistema diénico siendo la misma reactividad que se observa en el trabajo de Cooke Jr. y colaboradores. Otro argumento a favor de nuestra propuesta mecanística es que la reacción consecutiva es la adición a un grupo éster que concordaría mucho más con la existencia de un organolítico en el medio y no con un mecanismo del tipo radicalario, ya que éste presentaría una mayor tendencia a su deslocalización a través del sistema diénico que la adición directa al grupo carboxilo.

Con todos estos detalles en nuestras manos se planteó la propuesta mecanística del **Esquema 95** como la más apropiada para explicar la formación del policiclo estannilado **224**.

Una vez establecida este nuevo tipo de transformación, se procedió a optimizar las condiciones de la reacción. Para ello se estudió el efecto de los disolventes (DME, DMSO, 1,4-dioxano) y distintas proporciones de Me_3SnLi/sustrato en la reacción. El mejor resultado se obtuvo cuando la reacción se realizó con 320 mol% de Me_3SnLi en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. De este modo, se consiguió aislar el producto **224** con un 63% de rendimiento. Es importante destacar que la utilización de menores cantidades de reactivo estannil-lítico solo condujo a mezclas del producto **224** y producto de partida. En ningún caso se consiguió detectar ningún tipo de producto intermedio de la reacción. Probablemente esto se debe a que todos los intermedios de la reacción formados son más reactivos que el producto inicial, consumiendo, de este modo, todo el reactivo de estaño y formándose únicamente el policiclo **224**.

Con estas condiciones optimizadas se estudió el alcance de la reacción, ensayando distintos sistemas bicíclicos sintetizados previamente y obteniéndose los policiclos estannilados correspondientes. (**Esquema 99**)

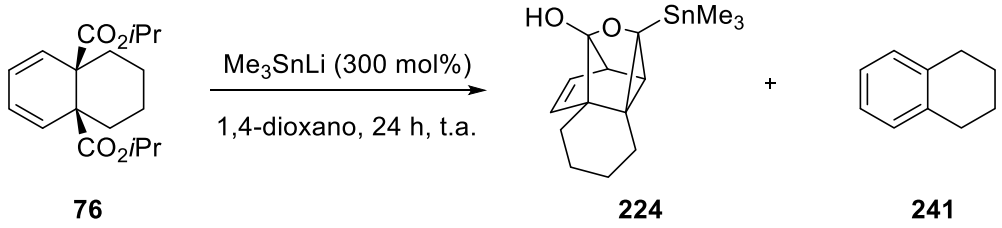


Esquema 99. Alcance de la reacción de formación policiclos estannilados.

Como se muestra en el **esquema 99** se consiguieron los productos análogos con todos los biciclos probados a excepción del biciclo que presenta un anillo de siete miembros. Esto pensamos que es debido principalmente a que esta reacción tiene una gran dependencia de la distancia entre los grupos éster. De este modo, los mejores resultados se obtienen en los sustratos **224**, **239** y **240** que presentan en su estructura un anillo de 6 miembros, mientras que en el sistema con un anillo de 5 miembros (18%) y en el de un anillo 7 miembros (0%) se obtiene un rendimiento muy bajo y recuperación del producto de partida, respectivamente.

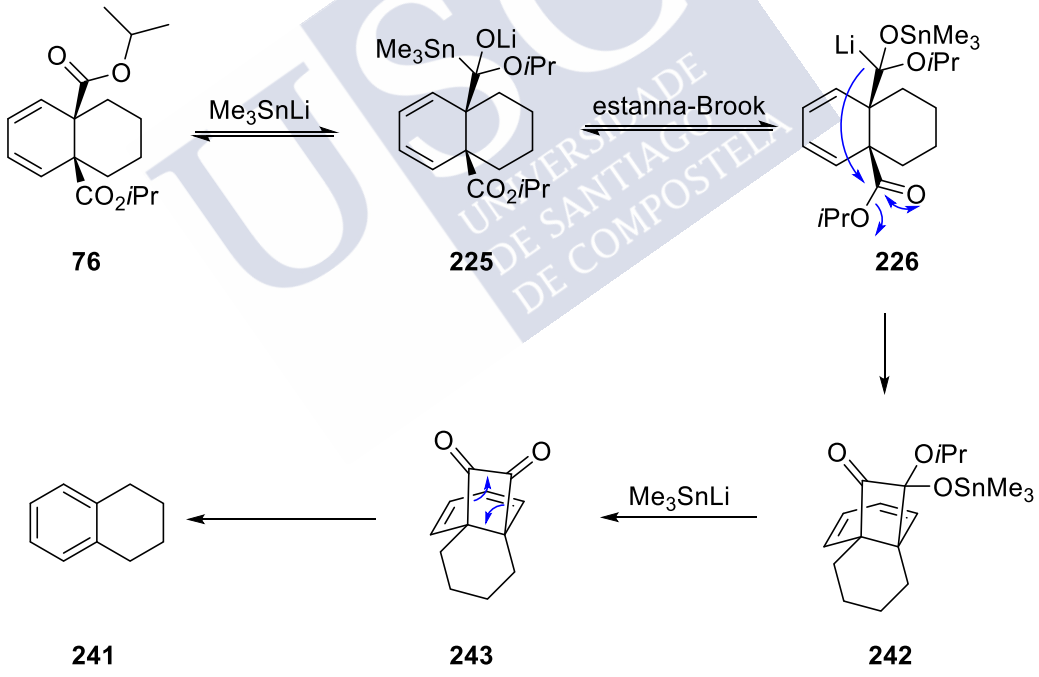
Uno de los detalles que más llama la atención del esquema anterior son los rendimientos no muy altos de los productos de reacción, ya que en los espectros de ^{1}H RMN de los productos brutos de reacción solo se observa el producto deseado. Ante la posibilidad de que se hubiese formado algún producto volátil en la reacción y que se hubiese evaporado durante la elaboración, se repitió la reacción evitando usar alto vacío durante la elaboración, con la intención de detectar algún posible producto volátil. De este modo, se observó que en el espectro de ^{1}H RMN del producto bruto de reacción de **224** aparecía un producto cuya

estructura se podría asignar como el dihidronaftaleno **241**, derivado de una aparente doble descarboxilación. (**Esquema 100**)



Esquema 100. Observación de la formación del subproducto **241**.

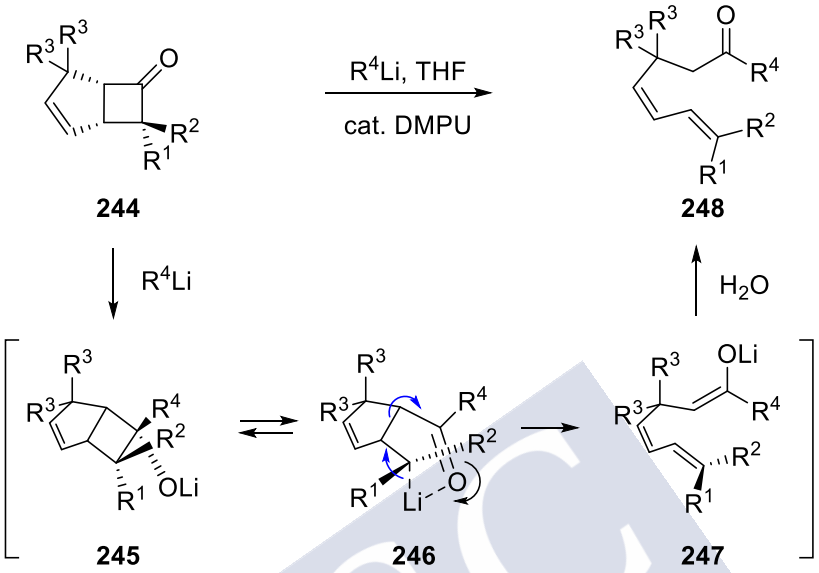
La formación del producto **241** se puede explicar si el intermedio organolítico procedente del reagrupamiento estanna-Brook sufre un proceso de adición al otro grupo éster de la molécula, como reacción competitiva a la carbolitiación del alqueno que da lugar al policiclo. (**Esquema 101**)



Esquema 101. Propuesta mecanística para la formación del subproducto **241**.

Así, el intermedio **226** procedente del reagrupamiento Sn-Li se adiciona al éster isopropílico para dar la dicetona **243** la cual, a través de una reacción de retrocicloadición [2+2] conduce al producto aromático **241**. La etapa clave de este proceso es la retrocicloadición [2+2] ya que es la que provoca la doble descarbonilación.

Este tipo de reacciones han sido descritas en bibliografía y, sobre todo, aplicadas al sistema de ciclobutanona. Wang, Goeke y colaboradores describen la ciclorreversion de ciclobutanonas por tratamiento con reactivos organolíticos.[73] (**Esquema 102**)



Esquema 102. Retrocicloadición [2+2] de ciclobutanona por reacción con reactivos organolíticos.

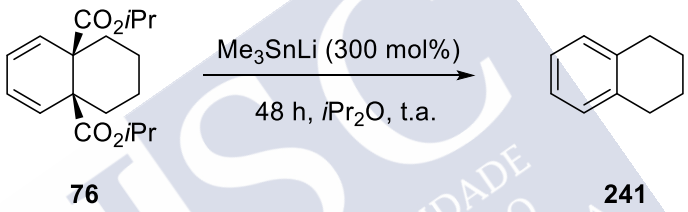
En este trabajo, a pesar de ser un sistema en el que estaría permitida una retrorreversión pericíclica, el mecanismo propuesto por los autores es a través del complejo litiado **246**. En una primera etapa, el reactivo organolítico se adiciona a la cetona formando el alcóxido intermedio **245**. En este punto existen dos alternativas por las que puede evolucionar este intermedio. Por un lado, podría ser reversible la reacción y recuperar la cetona de partida y, por otro lado, podría romperse el enlace que pertenece al anillo de ciclobutano generándose el intermedio **247**. Este proceso es posible ya que las adiciones alílicas sobre cetonas también son un proceso reversible. Por último, la ruptura del anillo de ciclopenteno para formar un enolato y su posterior protonación conduce a la formación del producto observado.

Estos antecedentes nos hacen pensar que el mecanismo por cual nuestro intermedio de reacción **243** evoluciona para dar el producto observado **241** puede no ser tan trivial como podría parecer. Se podría establecer un mecanismo de tipo retrorreversión [σ^2s+σ^2a] térmico al igual que ocurre en las cicloadiciones de cetenas y alquenos. Sin embargo, también podrían

[73] Ji, X.; Wang, Q.; Goeke, A. An unprecedented stereoselective [2+2] cycloreversion of cyclobutanones. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 8854-8857.

existir algún tipo de proceso a través de intermedios litiados ya que en nuestro medio de reacción tenemos compuestos estannil-liticos que podrían favorecer algún tipo de mecanismo de este tipo. Desafortunadamente, como se ha comentado anteriormente, cualquier intento de observar algún intermedio de la reacción condujo a la recuperación de mezclas de sustancia de partida y producto final, debido a la gran reactividad que presentan estos intermedios.

El siguiente paso fue intentar variar la proporción entre los productos **224** y **241**, y para ello, se procedió a estudiar la influencia de distintos parámetros de la reacción. Así, cuando se usó un disolvente más apolar que el 1,4-dioxano como es el diisopropiléter (iPr$_2$O), manteniendo las demás condiciones de reacción inalteradas, se observó en el espectro de ^{1}H RMN del producto bruto de reacción la formación del dihidronaftaleno **241** como producto único (**Esquema 103**). Desafortunadamente éste no se pudo aislar debido a su volatilidad.



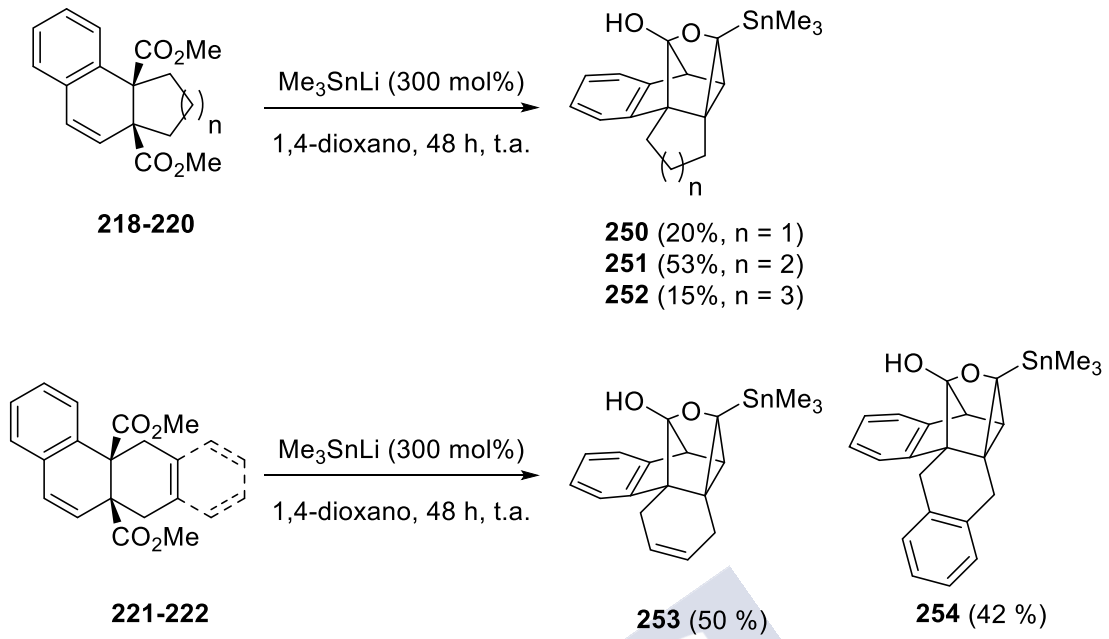
76 **241**

Esquema 103. Síntesis del producto **241** de manera selectiva.

La formación únicamente del producto **241** al disminuir la polaridad del medio nos hace pensar que el mecanismo por el cual se formaría este producto es un mecanismo con cargas menos polarizadas que el que se observa para la formación del policiclo estannilado **224**. Esta evidencia experimental concuerda con las propuestas mecanísticas que hemos discutido anteriormente.

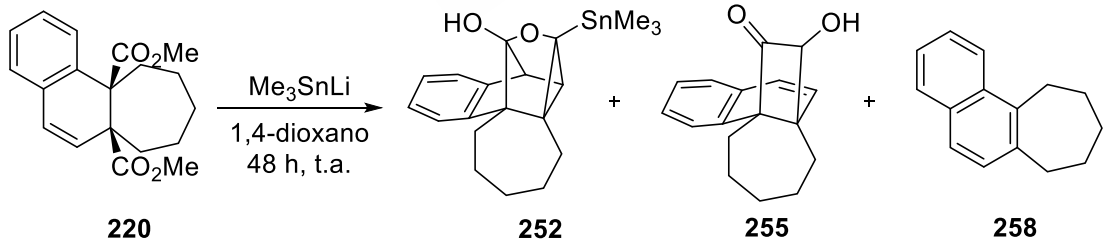
Ante estos resultados, el siguiente paso del estudio fue intentar explorar el alcance y las limitaciones de esta reacción. Para ello, se decidió abordar la síntesis de compuestos policíclicos estannilados derivados del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo **249**.[74] Así, al tratar el derivado **219** en las condiciones descritas, se consiguió aislar el policiclo **251** con un 53% de rendimiento. Cuando se repitió la reacción para todos los naftalenos previamente sintetizados, se obtuvieron los correspondientes policiclos estannilados. (**Esquema 104**)

[74] Trabajo realizado en colaboración con el Dr. Rubén Lobato.



Esquema 104. Síntesis de los distintos policiclos derivados de los naftalenos.

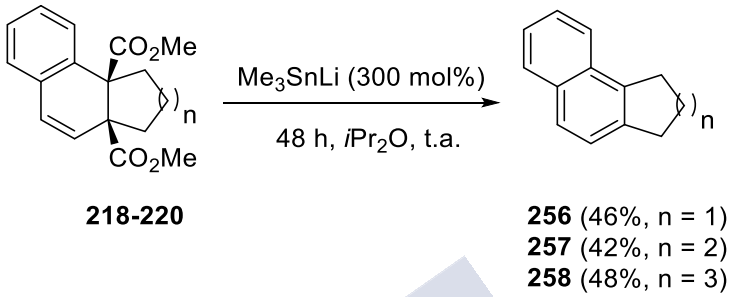
Las estructuras de estos compuestos se confirmaron por difracción de rayos X (ver sección datos cristalográficos). En el caso del sustrato **220** el espectro ^{1}H RMN del producto bruto de la reacción mostró la existencia de una mezcla de tres productos en una relación 1:1:1. Uno de estos productos se corresponde con el policiclo estannilado **252**, mientras que los otros dos se corresponden con la hidroxicetona **255** y el producto de doble descarbonilación-rearomatización **256** análogo al producto obtenido cuando la reacción se realiza en *i*Pr$_2$O. (**Esquema 105**)



Esquema 105. Productos observados en la reacción del triciclo **220**.

Estos resultados experimentales observados para el derivado **220** apuntalan en parte la propuesta mecanística avanzada anteriormente ya que la hidroxicetona **255** aislada debe provenir del intermedio de tipo dicetona, que es uno de los intermedios propuestos en la reacción de formación del producto de descarboxilación-rearomatización (ver **esquema 101**).

A continuación, se decidió investigar la reacción de descarboxilación sobre compuestos menos volátiles para poder analizar mejor el proceso. Para esto, se eligieron como sustratos los compuestos derivados del naftaleno. Al realizar la reacción usando *i*Pr_2O como disolvente se obtienen los productos esperados **256**-**255**, que en este caso se pudieron aislar y caracterizar, aunque en rendimientos moderados. (**Esquema 106**)



218-220

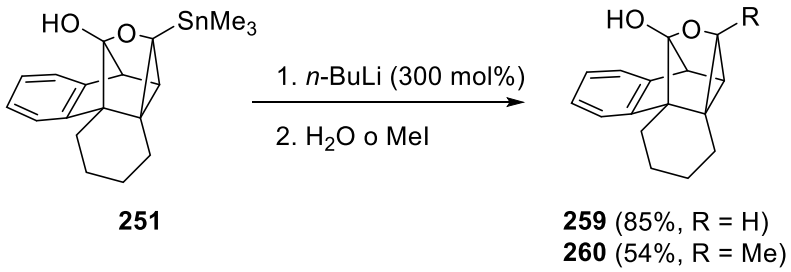
256 (46%, n = 1)
257 (42%, n = 2)
258 (48%, n = 3)

Esquema 106. Síntesis de los productos de doble descarbonilación.

A modo de resumen de esta nueva reactividad, se ha demostrado que los diésteres alifáticos son unos sustratos muy interesantes para el estudio de su reactividad frente a reactivos estannil-líticos ya que permiten unas transformaciones en donde se forman varios enlaces y se aumenta enormemente la complejidad estructural en un único paso sintético. Además, se ha estudiado un segundo proceso muy interesante en donde se ha descubierto una reactividad que nos permite acceder a un sintón de un anillo arómatico orto dinucleófilo que permite acceder a dialquilaciones formales de anillos aromáticos muy difíciles de acceder por cualquier otra metodología.

3.2. Aplicaciones de los policiclos estannilados. Transmetalación Sn-Li

Ante la disponibilidad de estos policiclos estannilados nos planteamos la idea de intentar abordar el intercambio Sn-Li a través del tratamiento con reactivos organolíticos, lo que nos permitiría acceder a organolíticos terciarios altamente sustituidos. De este modo, cuando se trató el sustrato **251** con exceso de *n*-BuLi, se obtuvo el producto desestannilado **259** con un 85% de rendimiento tras la etapa de protonación. (**Esquema 107**)

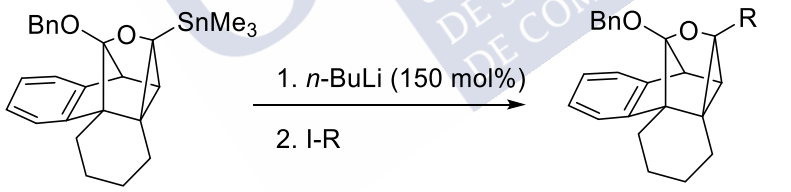


251

259 (85%, R = H)
260 (54%, R = Me)

Esquema 107. Destannilación del policiclo **251** a través de un intercambio Sn-Li.

Ante este resultado preliminar, se trató de nuevo el producto **251** con una disolución de *n*-BuLi pero, en este caso, disminuyendo la cantidad hasta 150 mol% y se le añadió yodometano como agente alquilante. De este modo, se aisló el producto metilado **260** con un moderado 54% de rendimiento. Se pensó que este bajo rendimiento podía ser debido a la interferencia del grupo OH, por lo que se decidió protegerlo con un grupo bencilo en condiciones típicas de protección (exceso de NaH en THF durante 4 h y a continuación BrBn durante 36 h a reflujo. Condujo al producto protegido con un 82% de rendimiento). Cuando se repitió la reacción sobre el producto bencilado **261** en las mismas condiciones, el rendimiento aumentó hasta un 76%. El atrapado del producto de transmetalación con *n*-BuLi de **261** con un electrófilo de mayor tamaño (1-yodopropano) condujo al producto alquilado con un 53% de rendimiento. (**Esquema 108**)



261

262 (76%, R = Me)
263 (53%, R = Pr)

Esquema 108. Síntesis de los productos alquilados **262** y **263**.

3.3. Estudio de la reactividad de diésteres con distinta disposición relativa

3.3.1. Estudio de la reactividad de Me_3SnLi con derivados de antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo

Ante el descubrimiento de esta sorprendente reacción que presentan los diésteres cuaternarios que envuelve sucesivos procesos de formación y ruptura de enlaces C-C, nos planteamos intentar explorar la reactividad que podrían tener otros diésteres cuaternarios previamente

descritos por nuestro grupo de investigación. Uno de estos sistemas son los productos derivados del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo.[75] (**Figura 13**)

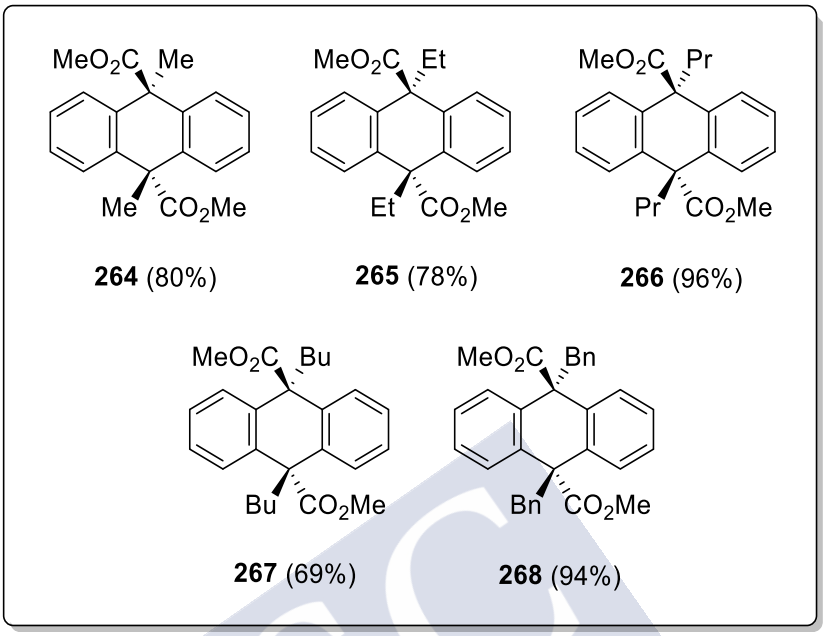
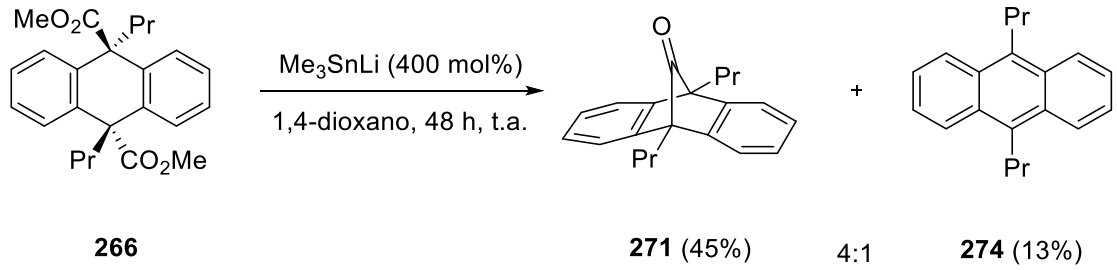


Figura 13. Productos derivados del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo **202**.

El estudio de la reactividad de estos diésteres con Me_3SnLi se inició con el producto dipropilado **266**. Inicialmente, se trató **266** con exceso de Me_3SnLi (400 mol%) en 1,4-dioxano durante 48 h y se observó la total desaparición de la sustancia de partida y la formación de dos nuevos productos en relación 4:1. El espectro de ^1H RMN del producto bruto de reacción muestra que no existe ningún grupo $SnMe_3$ ni grupos éster en la estructura de los dos productos obtenidos. Estos nuevos productos se consiguieron aislar e identificar como la metanoantracen-11-ona **271** y el 9,10-dipropilantraceno **272**. (**Esquema 109**)

[75] Lobato Mosquera, R. *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis doctoral. Enero **2016**.



266 **271** (45%) 4:1 **274** (13%)

Esquema 109. Formación de los productos **271** y **274**.

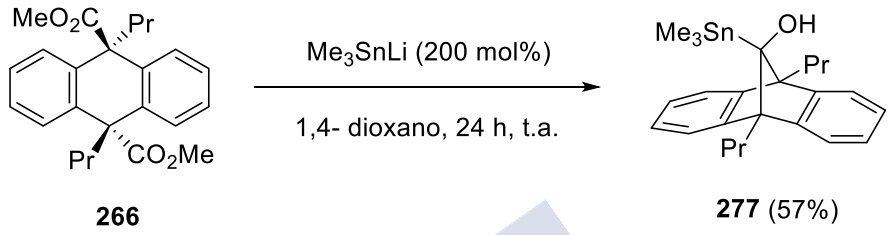
La formación de estos dos nuevos productos se podría explicar mediante una reacción de monodescarboxilación en el caso de **271** y una doble descarboxilación en el caso de **274**. Para demostrar que el producto **274** deriva de la cetona **271** se repitió la reacción, pero tras 48 h de reacción se calentó a 120 ºC durante 24 h más, obteniéndose en este caso el producto **274** como único producto de la reacción con un 58% de rendimiento. La descarbonilación térmica de este tipo de compuestos ha sido descrita en bibliografía[76] y en general esta familia de compuestos derivados de la norbornadien-7-ona presentan una gran tendencia a perder el grupo carbonilo. Sin embargo, la presencia de dos anillos de benceno fusionados ayuda aumentado la estabilidad y facilitando su aislamiento.[77] Además, la presencia de sustituyentes alquilo en la posición de cabeza de puente también influye para aumentar la estabilidad ya que la descarbonilación de dibenzonorbornadien-7-onas no sustituidas ocurre a temperatura ambiente en muy poco tiempo.[78]

[76] a) Birney, D. M.; Wiberg, K. B.; Berson, J. A. Geometry of the Transition State of the Decarbonylation of Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien.7-one. Experimental and ab Initio Theoretical Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6631-6642 y las referencias citadas. b) LeBlanc, B. F.; Sheridan, R. S.; Observation and Substituent Control of Medium-Dependent Hot-Molecule Reactions in Low-Temperature Matrices. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7250-7252. c) Warrener, R. N.; Russell, R. A.; Pitt, I. G. A New Diene permitting Evaluation of Facial Selectivity in Diels-Alder Additions and Preparation of a Norbornadienone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1675-1676. d) Ladesberg, J. M.; Sieczkowski, J. The Synthesis and Chemistry of Tricarbonyl(7-norbornadienone)iron. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 972-980.

[77] a) Lai, C.-H.; Li, E. Y.; Chen, K.-Y.; Chow, T. J.; Chou, P.-T. Theoretical Investigation of Cheletroptic Decarbonylation Reactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1078-1084. b) Chien, C.-T.; Watanabe, M.; Chow, T. J. The synthesis of 2-halopentacenes and their charge transport properties. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1668-1673.

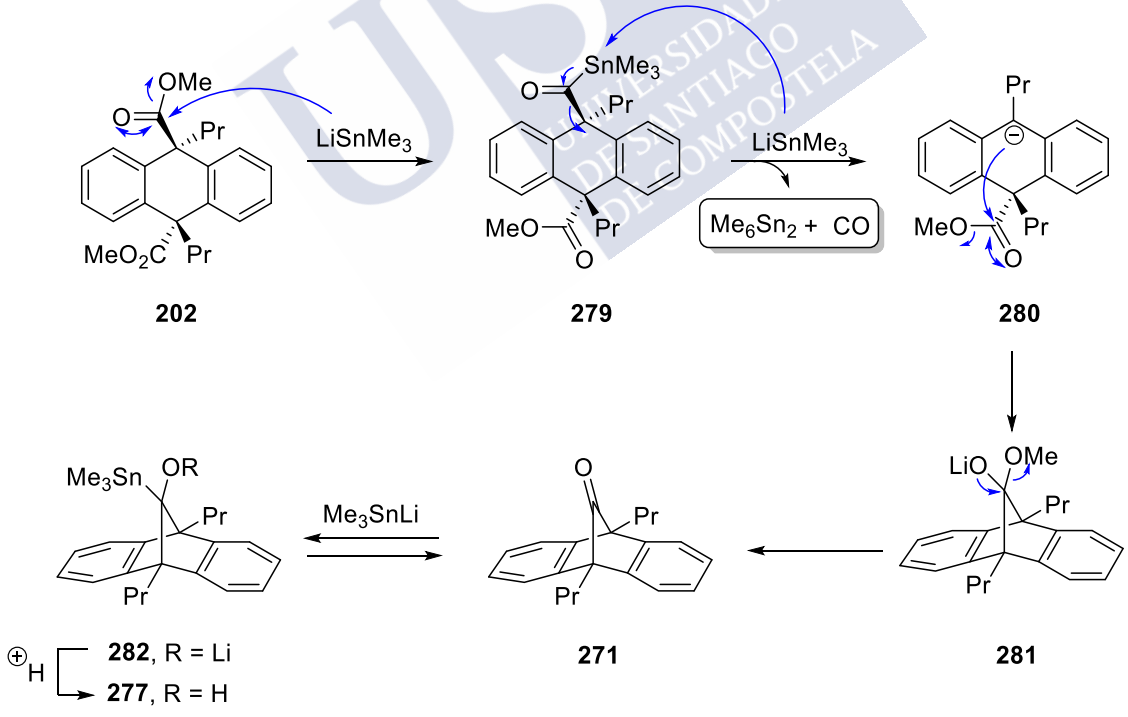
[78] a) Irie, T.; Tanida, H. Decarbonylation of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-one (Dibenzonorbornadien-11-one). Effects of Nitro Substituents and Solvents. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1002-1003. b) Tanida, H.; Tsushima, T.; Irie, T. Synthesis of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-one (Dibenzonorbornadien-11-one) and Nitro Substituent Effects in Solvolysis of p-Bromobenzenesulfonates of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-ols. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4331-4334.

Con la intención de optimizar las condiciones de la reacción se disminuyeron los equivalentes de Me_3SnLi. Cuando se realizó la reacción en presencia de 200 mol% de Me_3SnLi y se mantuvo el mismo tiempo de reacción, se obtuvo, además de los productos obtenidos anteriormente, un nuevo producto que presentaba un grupo Me_3Sn en su estructura. Al disminuir el tiempo de reacción a 24 h el único producto de la reacción fue este nuevo producto **277** que se pudo aislar con un 57% de rendimiento. (**Esquema 110**)



Esquema 110. Síntesis del estannilalcohol **277**.

Ante la formación de este nuevo producto se pensó en una propuesta mecanística que explique la formación de todos los productos observados en esta reactividad. (**Esquema 111**)



Esquema 111. Propuesta mecanística para la formación de **271** y **277**.

Siguiendo la propuesta mecanística, una primera adición del Me_3SnLi (100 mol%) a uno de los grupos éster genera la estannilcetona **279**. Hasta este momento, hemos establecido que la

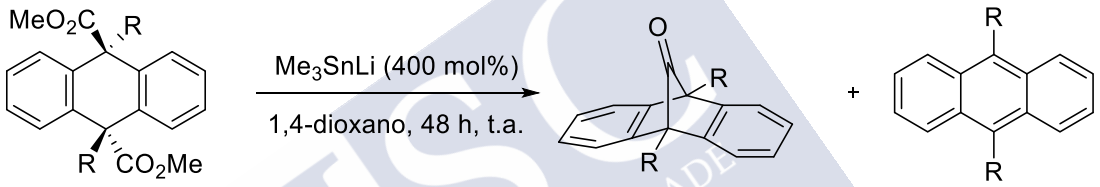
reactividad presente entre un éster y un reactivo estannil-líticos daba lugar a un carbanión intermedio a través de un reagrupamiento estanna-Brook. Sin embargo, en todos los casos descritos hasta el momento ese carbanión podía reaccionar de una manera sencilla con un electrófilo presente en el medio de reacción. En este caso, el carbanión formado no puede reaccionar con ningún electrófilo presente ya que el otro éster presente en la molécula está en una disposición geométrica que no permite reaccionar con el carbanión formado (disposición *trans*). Debido a esto, planteamos que la reacción de adición de reactivos estannil-líticos sobre ésteres, al igual que para aldehídos y cetonas, es un equilibrio y por lo tanto puede ser reversible. Así, al no tener nada con que reaccionar se recupera el éster de partida y la reacción se da a través de otro mecanismo.

El camino alternativo al reagrupamiento estanna-Brook es la reactividad típica de los ésteres a través de reacciones de adición y eliminación, formándose de este modo la estannilcetona **279**. Este intermedio sufre un desplazamiento nucleófilo sobre el estaño (segundo equivalente de Me_3SnLi) provocando una descarbonilación que genera un carbanión *bis*-bencílico muy estable (pK_a=31.0) que tiene una cierta vida media. Este intermedio plano ya puede reaccionar con el otro grupo éster para dar el intermedio tetraédrico **281** que, tras eliminación del metóxido en el medio de reacción, conduce a la cetona **271**. Esta cetona es la especie más reactiva y rápidamente sufre la adición de Me_3SnLi para dar el estannilalcóxido **282**, que durante la elaboración conduce al estannilalcohol observado **277**. Como éste es el producto que se observa cuando la reacción tiene lugar con 200 mol% creemos que el primer ataque al éster es la etapa lenta, mientras que la adición a la cetona es la etapa rápida.

Esta última parte de la propuesta mecanística se basa en un estudio de las cantidades de trimetilestannil-litio. Si la reacción se lleva a cabo con 100 mol% de Me_3SnLi, la conversión es mala pero el único producto observado es el estannilalcohol **277**. Este resultado es debido a que una vez la cetona **271** se forma en el medio de reacción el trimetilestannil-litio del medio prefiere atacar a este nuevo carbonilo más electrófilo (etapa rápida) que al del éster de partida (etapa lenta). Cuando la reacción se lleva a cabo con 200 mol% de trimetilestannil-litio observamos como producto principal de la reacción el estannilalcohol **277** si la reacción se desarrolla en 24 h, pero sin conversión completa debido a que el Me_3SnLi del medio se consume atacando a la cetona formada. Si la reacción se desarrolla con un amplio exceso de trimetilestannil-litio, 400 mol%, el producto de la reacción es la cetona **271** ya que hay reactivo

suficiente para hacer evolucionar el estannilalcohol **277** a la cetona bien por acoplamiento Sn-Sn para generar un carbanión que probablemente se oxida durante la elaboración o bien por oxidación del alcóxido del medio. Con la intención de comprobar si el estannilalcohol se convierte a la cetona por exceso de trimetilestannil-litio como se propone anteriormente, se trató el estannilalcohol con exceso de trimetilestannil-litio y se observó una total conversión hacia la cetona, confirmando la idea de que la cetona proviene del estannilalcohol por un exceso de trimetilestannil-litio en el medio.

A continuación, se extendió el estudio a los otros diésteres cuaternarios sintetizados anteriormente. Cuando la reacción se llevó a cabo con 400 mol% de Me_3SnLi se aislaron las correspondientes metanoantraceno-11-onas como producto mayoritario, obteniéndose los resultados que se recogen en la siguiente tabla: (**Tabla 3**)



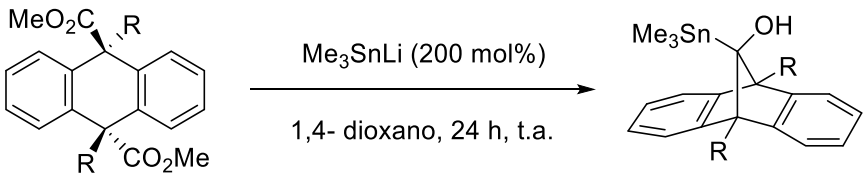
264-268 **270-272** **273-275**

R	270-272	273-275	Relación
Me	-	-	-
Et	43%	7%	4:1
Pr	45%	13%	4:1
Bu	45%	3%	10:1
Bn	-	-	-

Tabla 3. Síntesis de las distintas metanoantraceno-11-ona.

En la tabla anterior se muestra un comportamiento similar para los derivados con etilo, propilo y butilo ya que conducen a la correspondiente cetona (**270-272**) como producto mayoritario, junto con pequeñas cantidades del producto rearomatizado (**273-275)**. Sin embargo, los compuestos dimetilado y dibencilado no condujeron a la mezcla de productos esperada, sino que se recuperaron brutos de reacción muy complejos.

Seguidamente, se sintetizaron los diferentes estannilalcoholes simplemente disminuyendo la cantidad de Me_3SnLi utilizado (200 mol%). (**Tabla 4**)



264-268 **276-278**

Compuesto	R	Rendimiento
276	Et	50%
277	Pr	57%
278	Bu	53%

Tabla 4. Síntesis de los estannilalcoholes **276-278**.

Tanto los productos **276** como **278** resultaron ser productos válidos para el estudio de su estructura por difracción de rayos X consiguiéndose obtener sus estructuras cristalinas tras cristalización en hexano. (**Figura 14**)

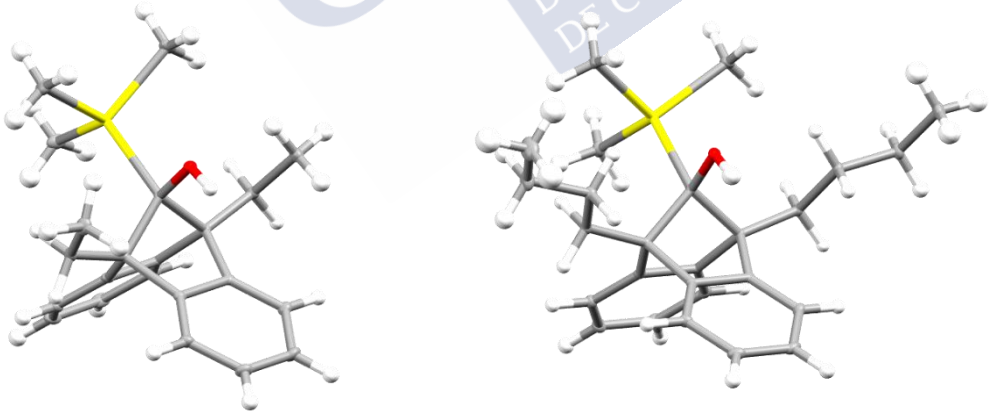
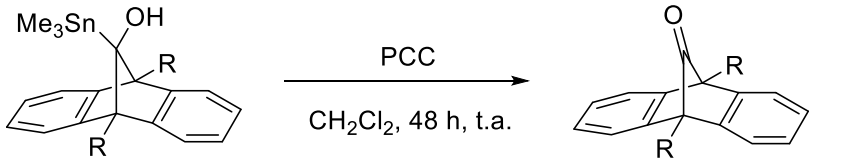


Figura 14. Estructuras cristalinas de **276** y **278**.

Cuando tratamos los distintos estannilalcoholes con PCC como agente oxidante durante 48 h se obtuvieron como producto único de la reacción las correspondientes cetonas **270-272** sin observarse en ningún caso el producto de doble descarbonilación. (**Esquema 112**)

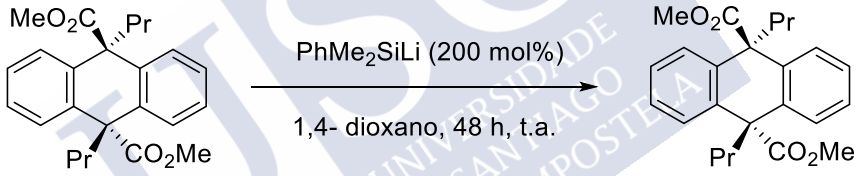


276 (R = Et)
277 (R = Pr)
278 (R = Bu)

270 (74%, R = Et)
271 (78%, R = Pr)
272 (67%, R = Bu)

Esquema 112. Oxidación de los estannilalcoholes **276-278**.

En este punto, se observó con perspectiva esta nueva reactividad de formación y ruptura de enlaces C-C mediada por reactivos de estaño y se planteó la posibilidad de si esta reactividad era intrínseca de reactivos nucleófilos de estaño o también podría darse con reactivos de silicio. Para demostrar esta idea, se trató el antraceno **266** con 200 mol% de $PhMe_2SiLi$ durante 48 h a temperatura ambiente pero desafortunadamente se recuperó sustancia de partida. (**Esquema 113**)



266 **266**

Esquema 113. Reactividad del antraceno **266** con un organosilano.

Por lo tanto, podemos concluir que los reactivos de estaño son capaces de promover la formación y ruptura de distintos enlaces C-C. Además, la reactividad es intrínseca al intermedio a través del cual tiene lugar la reacción. Por un lado, si el carbanión derivado de un reagrupamiento estanna-Brook puede reaccionar con algún electrófilo presente en el medio de reacción podemos obtener los policiclos estannilados o los compuestos aromáticos alquilados. Por otro lado, si ese carbanión no tiene presente ningún electrófilo con el que reaccionar, la reacción es reversible y se forma una estannilcetona que puede evolucionar a través de una reacción de descarbonilación generando un carbanión que evoluciona para dar una familia de compuestos como son las dibenzonorbornadienonas muy difíciles de acceder por cualquier otro método.

3.3.2. Estudio de la reactividad de Me_3SnLi frente a derivados de naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo

Otros sistemas disponibles con diésteres cuaternarios en su estructura son los productos de dialquilación derivados del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo **283**.[75] Estos productos presentan un anillo aromático menos en su estructura y eso podría afectar a la estabilidad de los intermedios de la reacción y variar así su reactividad. (**Figura 15**)

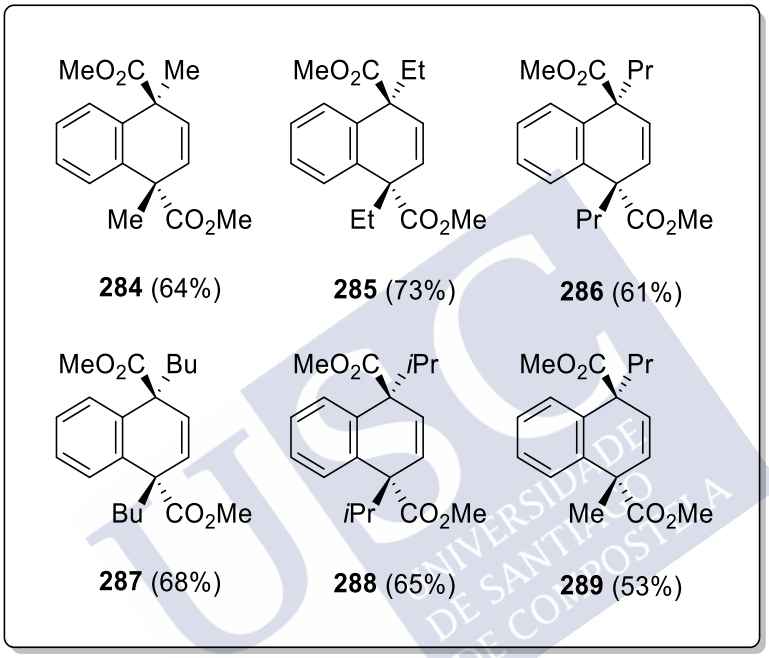
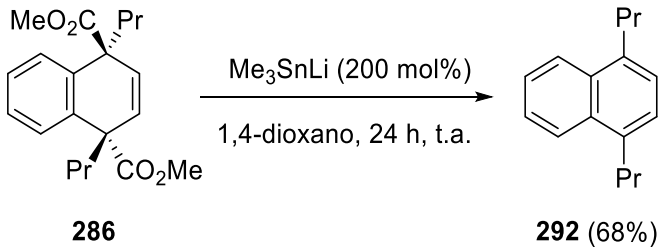


Tabla 15. Distintos productos derivados del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo **283**.

Para iniciar el estudio, el producto dipropilado **286** se trató con 200 mol% de Me_3SnLi durante 48 h a t.a. observándose la formación de un producto de doble descarboxilación formal y rearomatización como es el producto **292** con un 68% de rendimiento. (**Esquema 114**)

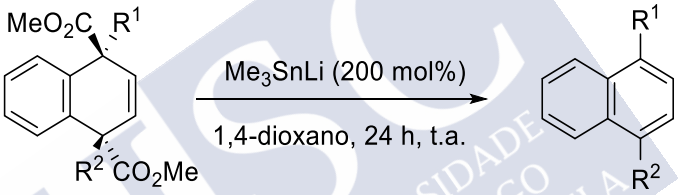
[75] Lobato Mosquera, R. *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis doctoral. Enero **2016**.



286 **292** (68%)

Esquema 114. Síntesis del producto de doble descarboxilación **292**.

Parece claramente que en este nuevo sistema la reacción más favorecida es la doble descarboxilación. Ante este resultado, se variaron las condiciones de la reacción y en ninguno de los casos probados se consiguieron aislar productos distintos a los observados en las condiciones iniciales. Se probó de nuevo la reacción con todos los productos de dialquilación sintetizados con anterioridad obteniéndose los resultados que se recogen en la **Tabla 5**:



284-289 **290-295**

Compuesto	R^1	R^2	Rendimiento
290	Me	Me	55%
291	Et	Et	66%
292	Pr	Pr	68%
293	Bu	Bu	60%
294	*i*Pr	*i*Pr	65%
295	Pr	Me	42%

Tabla 5. Síntesis de los productos de doble descarbonilación.

Por lo tanto, parece que la presencia de un anillo aromático menos en la estructura del diéster provoca una variación en la reactividad y la obtención de manera selectiva del producto derivado de la doble descarboxilación, productos que en el caso de los antracenos estaban presentes como productos minoritarios. Esto concuerda con lo mencionado en bibliografía para

este tipo de sistemas, en donde se describe que la estabilidad relativa dentro de la familia de las norbornadienonas disminuye cuantos menos anillos aromáticos estén presentes en su estructura.[7977,78]

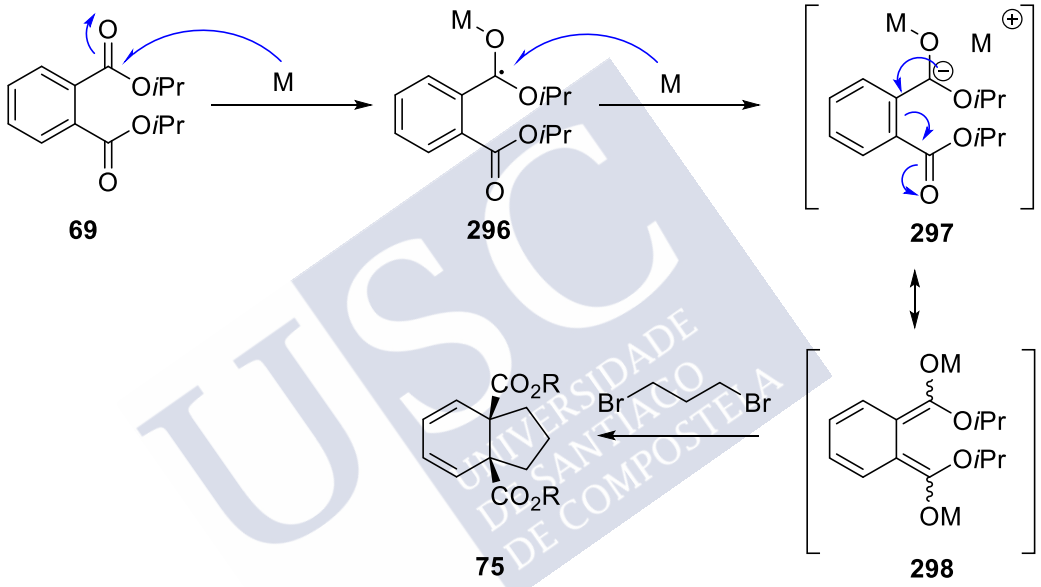
Estos resultados nos permitieron concluir que la reactividad de los distintos sustratos con disposición relativa 1,4 de los grupos éster es muy variada pero que todos los sustratos presentan como etapa inicial una descarbonilación que inicia distintos tipos de reactividades con el otro grupo éster de la molécula. En el caso de los antracenos vemos de manera mayoritaria la formación de un nuevo enlace C-C para sintetizar las metanoantraceno-11-onas y sus derivados estannilados y para los naftalenos observamos un proceso de doble ruptura de enlaces C-C para obtener los productos de doble descarboxilación. Además, cabe destacar que toda esta reactividad es intrínseca a los reactivos estannil-líticos y que simplemente variando el diseño del sustrato conseguimos los distintos tipos de reactividad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[77] a) Lai, C.-H.; Li, E. Y.; Chen, K.-Y.; Chow, T. J.; Chou, P.-T. Theoretical Investigation of Cheletroptic Decarbonylation Reactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1078-1084. b) Chien, C.-T.; Watanabe, M.; Chow, T. J. The synthesis of 2-halopentacenes and their charge transport properties. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1668-1673.
[78] a) Irie, T.; Tanida, H. Decarbonylation of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-one (Dibenzonorbornadien-11-one). Effects of Nitro Substituents and Solvents. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1002-1003. b) Tanida, H.; Tsushima, T.; Irie, T. Synthesis of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-one (Dibenzonorbornadien-11-one) and Nitro Substituent Effects in Solvolysis of p-Bromobenzenesulfonates of 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-11-ols. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4331-4334.

3.4. Anexo I. Síntesis de los sustratos de partida

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología sintética para la preparación de distintos productos policíclicos a partir de diésteres aromáticos, por tratamiento con reactivos estannil-líticos. La formación de estos sistemas se consigue a través de una reacción tándem desaromatización-alquilación. Sin embargo, además de este método, en nuestro grupo se ha desarrollado una alternativa en la que no es necesario el uso de reactivos estannil-líticos y que se basa en el uso de metales alcalinos reductores (Li o Na).[28] (**Esquema 115**)



Esquema 115. Desaromatización-alquilación mediada por metales alcalinos reductores.

Esta transformación se inicia por una transferencia monoelectrónica del metal (Li o Na) al grupo éster del sustrato generando el radical-anión **296**. Un segundo electrón es cedido por el metal para obtener el intermedio **297** que evoluciona al *bis*-enolato **298**. Éste al ser tratado con el *bis*-electrófilo apropiado conduce a la formación de los distintos sistemas bicíclicos.

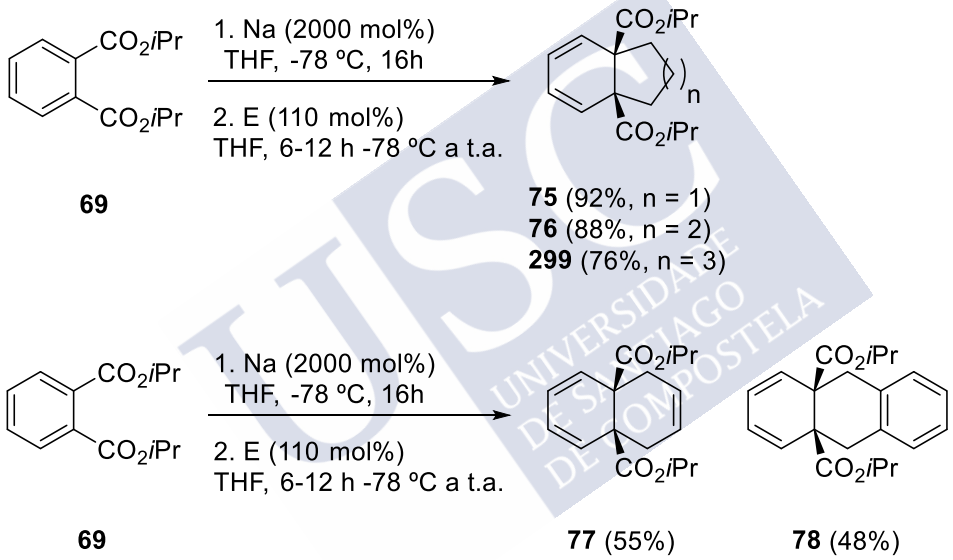
Esta metodología nos permite utilizar un método alternativo para la preparación de los sustratos de partida eliminando el uso de reactivos de estaño de esta etapa.

[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.

Siguiendo esta metodología se han preparado todos los sustratos de partida utilizados en este capítulo de la *Tesis Doctoral*.

3.4.1. Preparación de los compuestos derivados del ftalato de diisopropilo

El primer sistema estudiado fueron los compuestos derivados del ftalato de diisopropilo **69**. Para la síntesis de estos productos se trató el ftalato **69** con Na (2000 mol%) como metal reductor en THF durante 16 h a -78 ºC. A continuación, el *bis*-enolato formado se transvasó vía cánula a otro balón a -78 ºC para eliminar el exceso de Na del medio de la reacción. Sobre este *bis*-enolato, se añadió el correspondiente *bis*-electrófilo (110 mol%) para obtener así los productos **75-76**, **299**, **77-78**.[28] (**Esquema 116**)



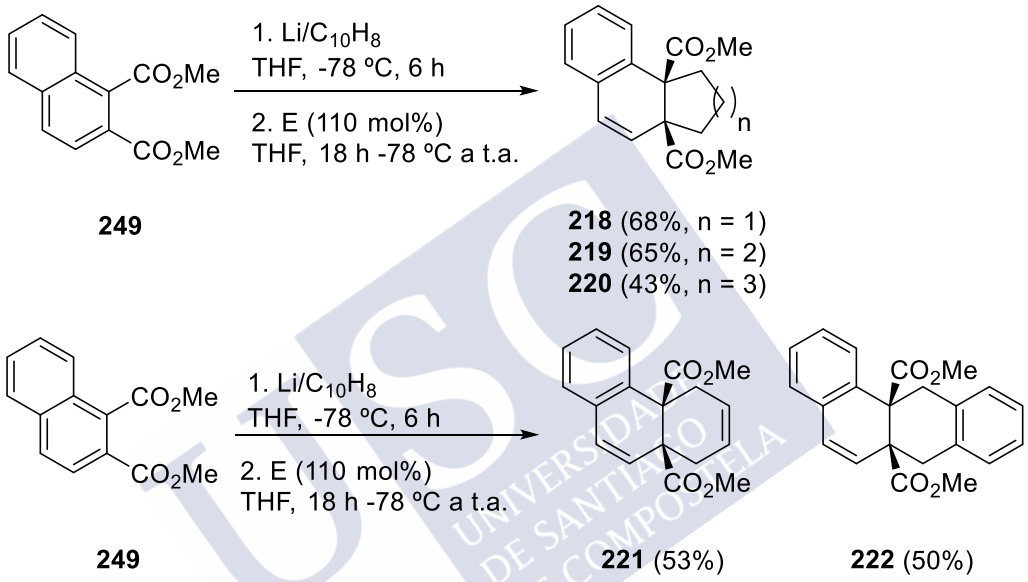
Esquema 116. Síntesis de los sustratos derivados del ftalato **69**.

Estos sistemas se han preparado con rendimientos de buenos a excelentes en el caso de los dihaloalcanos y moderados para el caso de los *bis*-electrofilos que presentan insaturaciones, de manera estereoselectiva obteniéndose únicamente el diastereómero que presenta los dos grupos éster en disposición relativa *cis*.[28]

[28] Prado, G.; Veiga, A. X.; Fernández-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. A Two-Step, Stereoselective Synthesis of Nine- and Ten-Membered Carbocycles from Phthalates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2054-2057.

3.4.2. Preparación de los compuestos derivados del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo

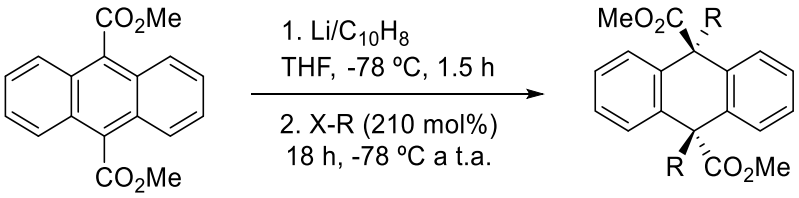
La preparación de los compuestos derivados del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo **249** se realizó de manera análoga al caso anterior. Sin embargo, el metal alcalino reductor usado fue el Li (1000 mol%) y en este caso se usó naftaleno (220 mol%) como agente transferidor de electrones para facilitar y acelerar la reacción. De este modo, siguiendo un procedimiento análogo al caso de los derivados del ftalato **69**, se consiguieron preparar los distintos sistemas derivados del naftaleno **249**. (**Esquema 117**)



Esquema 117. Síntesis de los productos derivados del naftaleno **249**.

3.4.3. Preparación de los compuestos derivados del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo

Otro tipo de sistemas explorados por nuestro grupo de investigación fueron los diésteres con distinta posición relativa. Uno de estos sistemas es el antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo. Así, al tratar este antraceno **202** con Li (1000 mol%) como metal reductor y naftaleno (220 mol%) como agente transferidor de electrones se consigue acceder al *bis*-enolato intermedio reactivo. A continuación, el *bis*-enolato se atrapó con distintos haloalcanos (210 mol%) para obtener los correspondientes productos de dialquilación. (**Tabla 6**)



202 **264-268**

Compuesto	X	R	Rendimiento
264	I	Me	80%
265	I	Et	78%
266	I	Pr	96%
267	I	Bu	69%
268	Br	Bn	94%

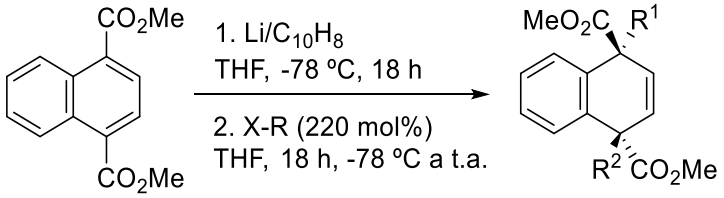
Tabla 6. Preparación de los distintos productos dialquilados a partir del antraceno **202**.

En todos los casos se obtuvo un único diastereómero y la configuración relativa de los ésteres se determinó por difracción de rayos X. Se pudieron obtener cristales adecuados para su análisis de **264**, **266** y **268** y en todas las estructuras cristalinas la disposición relativa de los ésteres es una disposición *trans*.[75]

3.4.4. Preparación de los compuestos derivados del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo

Otro sistema estudiado fue el naftaleno **283** y los productos dialquilados **284**-**289** se prepararon de manera análoga al caso de los derivados del antraceno **202**. (**Tabla 7**)

[75] Lobato Mosquera, R. *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis doctoral. Enero **2016**.



283 **284-289**

Compuesto	R^1	R^2	Rendimiento
284	Me	Me	64%
285	Et	Et	73%
286	Pr	Pr	61%
287	Bu	Bu	68%
288	*i*Pr	*i*Pr	65%
289	Pr	Me	53%

Tabla 7. Preparación de los productos dialquilados derivados del naftaleno **272**.

En todos los casos probados la reacción resultó ser estereoselectiva, sin embargo, el producto se obtuvo como una mezcla de isómeros, aunque con relaciones en todos los casos mayores de 10:1. De nuevo, se pudo determinar la configuración relativa de los ésteres por difracción de rayos X del producto **284** permitiéndonos establecer que el producto mayoritario presenta una disposición relativa *trans* de los grupos éster.[75] En este caso, cabe destacar, que también se pudo acceder a un producto de dialquilación con grupos R distintos. Para prepararlo, se trató la disolución de *bis*-enolato en THF con 1-yodopropano (110 mol%) a -78 ºC durante 6 h y, a continuación, se añadió yodometano y se dejó subir la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 h obteniéndose el producto de dialquilación **289**.

A través de esta metodología se consiguieron preparar todos los sustratos de partida necesarios para el estudio de la reacción con estos reactivos estannil-líticos que se describe en esta parte de la *Tesis Doctoral*.

[75] Lobato Mosquera, R. *Síntesis de sistemas policíclicos a partir de bis-enolatos*. Tesis doctoral. Enero **2016**.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

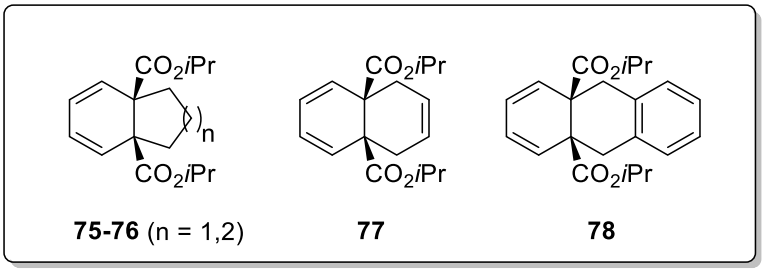
4. PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. Parte experimental

4.1. Anexo I: Preparación de los diésteres de partida

4.1.1. Síntesis de los diésteres 75-78 derivados del ftalato de diisopropilo



75-76 (n = 1,2) **77** **78**

La preparación de los sustratos **75-78** se ha descrito en la primera parte de la *Tesis Doctoral*.

Preparación de *cis*-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-4a,9a-dicarboxilato de diisopropilo (299)



69 **299**

Sobre una suspensión de sodio (1.83 g, 80 mmol) cortado en trozos finos, en THF (10 mL) a –78 ºC, se añadió una disolución de ftalato de diisopropilo **69** (1.0 g, 4 mmol) en THF (10 mL) y se agitó durante 16 h. La disolución resultante se transfirió vía cánula a un balón enfriado a –78 ºC, se lavó con THF anhidro (20 mL), se añadió 1,5-diyodopentano (637 µL, 4.38 mmol) como electrófilo y se dejó subir la temperatura lentamente hasta t.a. manteniéndose la agitación durante 12 h a 35 ºC. Se paró la reacción por adición de disolución tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y disolución tampón de pH 7 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) y la fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **299** (970 mg, 75%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (m, 2H), 5.62 (m, 2H), 4.91 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 1.40 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.2

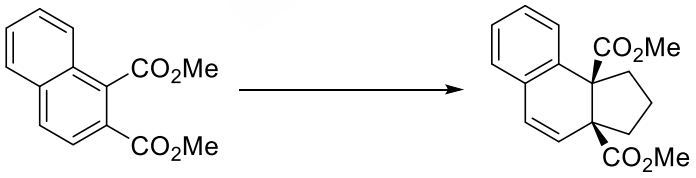
Hz, 6H). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 130.8, 121.2, 67.9, 53.4, 34.7, 29.1, 22.2, 21.5, 21.4. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{19}H_{28}O_4$: C, 71.22; H, 8.81. Experimental: C, 71,26; H, 9.00.

4.1.2. Síntesis de diésteres 218-222 derivados del naftaleno 249

Procedimiento general para la síntesis de los productos tricíclicos derivados del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo 249

Una suspensión de Li (30 mg, 4.3 mmol) cortado en trozos finos y naftaleno (110 mg, 0.86 mmol) en THF (2 mL) se sonicó durante 45 minutos. La disolución verde oscura resultante se transfirió vía cánula a otro matraz previamente flameado y bajo argón lavando los restos de Li con THF (1 mL). La mezcla de reacción se enfrió a -78 ºC y se le añadió una disolución de **249** (100 mg, 0.41 mmol) en THF (1 mL) y se mantuvo agitando durante 6 h a la temperatura señalada. A continuación, se añadió el electrófilo (105 mol%) correspondiente en cada caso y se dejó venir a t.a. lentamente durante 18 h. La reacción se paró por adición de AcOH (100 µL) desoxigenado y se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

Preparación de *cis*-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalnen-3a,9b-dicarboxilato de dimetilo (218)



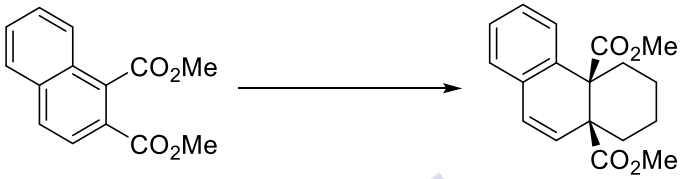
249 **218**

Siguiendo el procedimiento general, y usando 1,3-dibromopropano (90 µL, 0.88 mmol) como electrófilo y 200 mg de **249** (0.82 mmol), se obtuvo el producto **218** (160 mg, 68%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/hexano, 2:1).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 13.4, 9.1, 7.4 Hz, 1H),

2.41 (ddd, *J* = 13.4, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 13.0, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 6.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (m, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 174.6, 135.1, 131.4, 129.7, 128.3, 127.6, 127.5, 126.7, 125.1, 59.4, 57.6, 52.5, 52.2, 41.3, 38.9, 21.9. **IR** ($CHCl_3$): 1718 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 309.1097, experimental: 309.1099.

Preparación de *cis*-1,2,3,4-tetrahidrofenantracen-4a,10a-dicarboxilato de dimetilo (219)

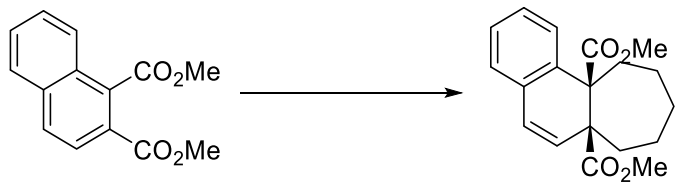


249 **219**

Siguiendo el procedimiento general, usando 1,4-dibromobutano (205 µL, 1.74 mmol) como electrófilo y 400 mg de **249** (1.64 mmol), se obtuvo el producto **219** (320 mg, 65%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/hexano, 2:1).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.43 (m, 4H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 174.2, 135.6, 132.6, 132.4, 128.2, 127.4, 127.3, 126.9, 125.5, 52.9, 52.1, 50.8, 33.0, 30.6, 21.7, 21.7. **IR** ($CHCl_3$): 1730 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 323.1254, experimental: 323.1257.

Preparación de *cis*-8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-ciclohepta[*a*]naftalen-6a,11a-dicarboxilato de dimetilo (220)



249 **220**

Siguiendo el procedimiento general, usando 1,5-diyodopentano (130 µL, 0.87 mmol) como electrófilo y 200 mg de **249** (0.82 mmol), se obtuvo el producto **220** (110 mg, 43%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/hexano, 2:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 15.6, 10.2 Hz, 1H), 1.99-1.37 (m, 8H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 175.4, 134.1, 132.8, 132.0, 128.2, 127.7, 127.5, 124.2, 55.6, 55.4, 52.2, 52.2, 36.5, 30.9, 27.7, 22.2, 22.1. **IR** ($CHCl_3$): 1727 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 337.1410, experimental: 337.1419.

Preparación de *cis*-8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-ciclohepta[*a*]naftalen-6a,11a-dicarboxilato de dimetilo (221)

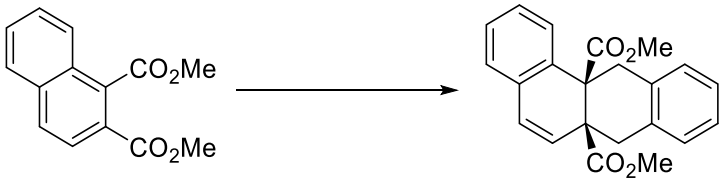


249 **221**

Siguiendo el procedimiento general, usando *Z*-1,4-diclorobut-2-eno (45 µL, 0.43 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto **221** (65 mg, 53%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/hexano, 2:1).

P.f. 129-131 (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.20 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.77 (dddt, *J* = 10.3, 4.1, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (dtt, *J* = 9.5, 3.8, 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.94 (ddc, *J* = 18.3, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 2.70 (dddd, *J* = 18.3, 5.4, 3.0, 2.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, *J* = 18.7, 5.3, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 2.25 (ddc, *J* = 18.7, 4.3, 2.2 Hz, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 173.6, 137.3, 133.3, 132.4, 128.9, 128.3, 127.3, 127.1, 126.5, 125.0, 124.4, 52.5, 52.5, 52.2, 48.0, 33.3, 33.2. **IR** ($CHCl_3$): 1733 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 321.1097; experimental: 321.1097.

Preparación de 7,12-dihidrotetrafen-6a,12a-dicarboxilato de dimetilo (222)



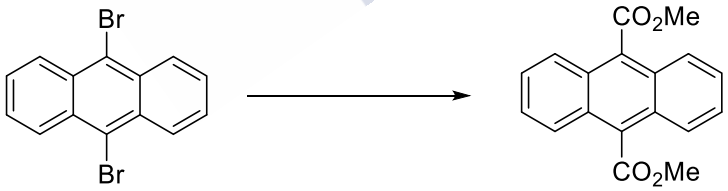
249 **222**

Siguiendo el procedimiento general, usando 1,2-*bis*(clorometil)benceno (75 mg, 0.43 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto **222** (71 mg, 50%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía columna (SiO_2, CH_2Cl_2/hexano, 2:1).

P.f. 155-156 (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32-6.97 (m, 8H), 6.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 173.7, 136.4, 134.9, 133.7, 132.4, 132.3, 128.8, 128.5, 128.1, 127.5, 127.3, 126.2, 126.0, 125.1, 52.9, 52.7, 52.4, 48.9, 36.9, 36.3. **IR** ($CHCl_3$): 1729 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 371.1254, experimental: 371.1255.

4.1.3. Síntesis de productos dialquilados 264-268 derivados del antraceno 202

Preparación de antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (202)



300 **202**

Sobre una disolución de **300** (10 g, 29.8 mmol) en Et_2O (100 mL) se añadió *n*-BuLi (40.9 mL, 65.47 mmol), gota a gota, a t.a. durante 30 minutos. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos más y se enfrió a -78 ºC. A continuación, se añadió una disolución de carbonato de dimetilo (10 mL, 119 mmol) en Et_2O (50 mL) y se dejó subir la temperatura lentamente a 0 ºC durante 6 h. Se paró la reacción por adición de disolución tampón fosfato de pH 7 (50 mL) y se observó la formación de un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con Et_2O frio y se

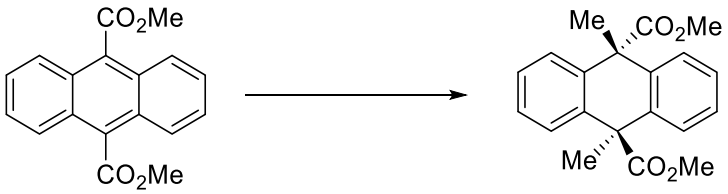
concentró a sequedad. El residuo resultante se recristalizó en MeOH caliente y se obtuvo el producto **202** (3.5 g, 40%) como un sólido naranja.

P.f. 183-185 ºC (MeOH). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 4.17 (s, 6H). **^{13}C RMN** (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 130.5, 127.5, 126.8, 125.2, 52.7. **IR** (KBr): 1715 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{14}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 317.0784, experimental: 317.0776. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{18}H_{14}O_4$: C, 73.46; H, 4.79. Experimental: C, 73.37; H, 4.75.

Procedimiento general para la síntesis de los productos dialquilados 264-268

Una suspensión de Li (47 mg, 6.8 mmol) cortado en trozos finos y naftaleno (191 mg, 1.5 mmol) en THF (5 mL) se sonicó durante 45 minutos. La disolución verde oscura formada se trasvasó vía cánula, bajo Ar, a otro balón de reacción previamente flameado y se enfrió a -78 ºC. Se añadió una disolución de **202** (200 mg, 0.68 mmol) en THF (1.8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78 ºC. A continuación, se añadió el correspondiente electrófilo (220 mol%) y se dejó subir lentamente la temperatura hasta t.a. durante 24 h. La reacción se paró por adición de HOAc (310 µL, 5.43 mmol) desoxigenado. La mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y tampón fosfato de pH 7 (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se obtuvo por cromatografía en columna o por recristalización.

Preparación de *trans*-9,10-dimetil-9,10-dihidroantracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (264).

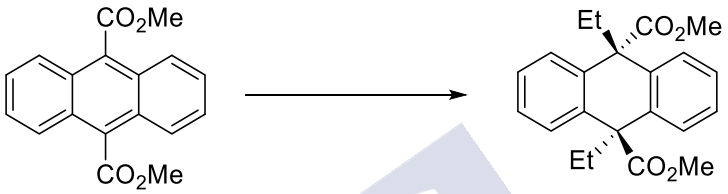


202 **264**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo yodometano (130 µL, 2.08 mmol), se obtuvo el producto **264** (176 mg, 80%) como un sólido blanco tras recristalización de $MeOH/CH_2Cl_2$.

P.f. 243-245 ºC (CH_2Cl_2-MeOH). **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 8H), 3.55 (s, 6H), 1.87 (s, 6H). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 136.2, 127.8, 127.1, 52.8, 50.1, 31.9. **IR** ($CHCl_3$) 1733 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 347.1254, experimental: 347.1249. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{20}H_{20}O_4$: C 74.06, H 6.21; experimental: C 73.67, H 6.43.

Preparación de *trans*-9,10-dietil-9,10-dihidroantracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (265)

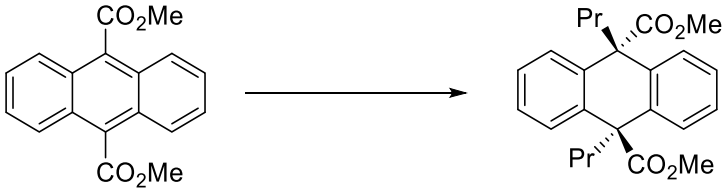


202 **265**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo yodoetano (120 µL, 1.5 mmol), se obtuvo el producto **265** (187 mg, 78%) como un sólido blanco tras recristalización de Et_2O/CH_2Cl_2.

P.f. 190-192 ºC (CH_2Cl_2-Et_2O). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 8H), 3.50 (s, 6H), 2.46 (c, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 135.7, 127.7, 126.6, 54.3, 52.4, 36.8, 7.9. **IR** (neto): 1720 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{24}O_4Na$ $[M + Na]^+$: 375.1567, experimental: 375.1568.

Preparación de *trans*-9,10-dipropil-9,10-dihidroantracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (266).

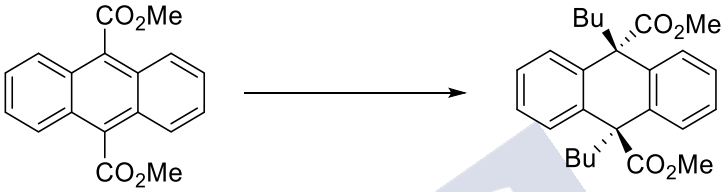


202 **266**

Siguiendo el procedimiento general y usando 1-yodopropano (150 µL, 1.5 mmol) como electrófilo, se obtuvo el producto **266** (248 mg, 96%) como un sólido blanco tras recristalización de *t*BuOMe/CH_2Cl_2.

P.f. 229-230 ºC (CH_2Cl_2-*t*BuOMe). **^{1}H RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 (m, 8H), 3.48 (s, 6H), 2.36 (m, 4H), 0.63 (m, 10H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 135.8, 127.6, 126.6, 53.8, 52.5, 46.1, 16.8, 14.6. **IR** (KBr): 1727 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{24}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 403.1880, experimental: 403.1882. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{24}H_{28}O_4$: C 75.76, H 7.42; experimental: C 76.04, H 7.28.

Preparación de *trans*-9,10-dibutil-9,10-dihidroantracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (267)

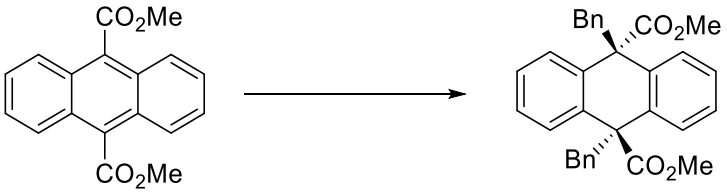


202 **267**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 1-yodobutano (180 µL, 1.5 mmol), se obtuvo el producto **267** (208 mg, 75%) como un sólido blanco tras recristalización de CH_2Cl_2/*t*BuOMe.

P.f. 217-219 ºC (CH_2Cl_2-*t*BuOMe). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 8H), 3.48 (s, 6H), 2.40 (m, 4H), 1.06 (hept, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.57 (m, 4H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 135.8, 127.6, 126.5, 53.7, 52.3, 43.7, 25.8, 23.1, 14.1. **IR** (neto): 1723 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{32}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 431.2193, experimental: 431.2191.

Preparación de *trans*-9,10-dibencil-9,10-dihidroantracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo (268).



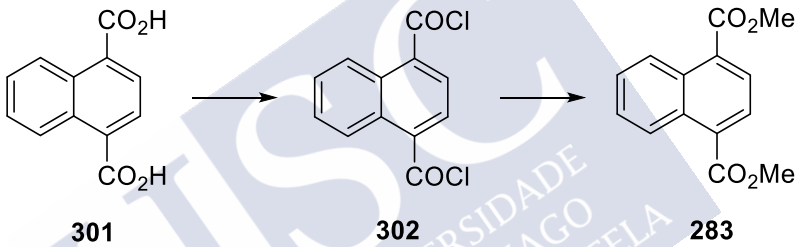
202 **268**

Siguiendo el procedimiento general, usando como electrófilo bromuro de bencilo (180 µL, 1.5 mmol) como electrófilo y agitando a 45 ºC durante 18 h, se obtuvo el producto **268** (305 mg, 94%) como un sólido blanco tras purificación por recristalización de Et_2O/CH_2Cl_2.

P.f. 271-272 ºC (CH_2Cl_2-Et_2O). **^{1}H RMN** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.29 (m, 8H), 6.93 (m, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.25 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.16 (s, 6H). **^{13}C RMN** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 136.5, 134.7, 131.0, 127.8, 127.3, 127.1, 125.9, 55.0, 52.8, 49.9. **IR** (KBr): 1727 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{32}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 499.1880, experimental: 499.1881. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{32}H_{28}O_4$: C 80.65, H 5.92; experimental: C 80.27, H 6.13.

4.1.4. Síntesis de productos dialquilados 284-289 derivados del naftaleno 283

Preparación del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (283)



301 **302** **283**

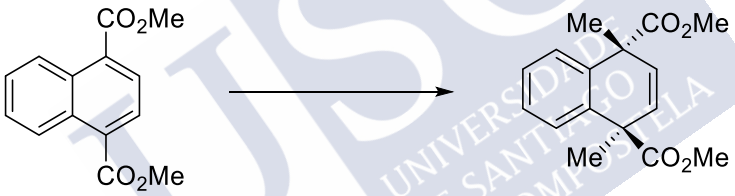
Sobre una suspensión de **301** (1.0 g, 4.62 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (25 mg, 0.11 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se añadió $SOCl_2$ (870 µL, 12 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a sequedad. Tras secar el residuo **302** durante 6 h a vacío en presencia de KOH, se disolvió en CH_2Cl_2 (24 mL) y se añadió DMAP (56 mg, 0.46 mmol) y MeOH (770 µL, 19 mmol) y se enfrío a 0 ºC. A continuación, se añadió Et_3N (2.7 mL, 19 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 15 minutos 0 ºC y después 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de HCl 2 M (50 mL) y con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **283** (985 mg, 87%) se aisló como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20).

P.f. 68 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (m, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 4.02 (s, 6H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 131.8, 131.5, 128.1, 127.9, 126.1, 52.7. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{14}H_{12}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 267.0628, experimental: 267.0630.

Procedimiento general para la síntesis de los productos dialquilados 284-289

Una suspensión de Li (31 mg, 4.5 mmol) cortado en trozos finos y naftaleno (115 mg, 0.9 mmol) en THF (1 mL) se sonicó durante 45 minutos. La disolución verde oscura formada se trasvasó vía cánula, bajo Ar, a otro balón de reacción previamente flameado y se enfrió a -78 ºC. Se añadió una disolución de **283** (100 mg, 0.41 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a -78 ºC. A continuación, se añadió el correspondiente eléctrofilo (220 mol%) y se dejó subir lentamente la temperatura hasta t.a. durante 18 h. La reacción se paró por adición de HOAc (52 µL, 0.9 mmol) desoxigenado. La mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna o por recristalización.

Preparación de *trans*-1,4-dimetil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (284)

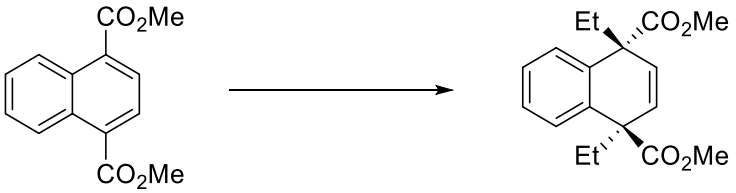


283 **284**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo yodometano (56 µL, 0.9 mmol), se obtuvo el producto **284** (72 mg, 64%) como un sólido blanco tras purificación por recristalización en CH_2Cl_2/hexano.

P.f. 176-177 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 1.65 (s, 6H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 136.3, 128.9, 127.6, 127.1, 52.8, 47.3, 28.0. **IR** (KBr): 1727 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{16}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 297.1103, experimental: 297.1103.

Preparación de *trans*-1,4-dietil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (285)

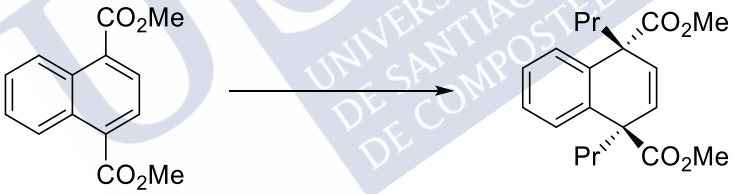


283 **285**

Siguiendo el procedimiento general, y usando como electrófilo yodoetano (56 µL, 0.9 mmol), se obtuvo el producto **285** (90 mg, 73%) como un aceite naranja tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.19 (dc, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 2H) 2.05 (dc, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 175.4, 136.0, 129.1, 127.6, 127.5, 52.7, 52.0, 33.4, 8.9. **IR** (neto): 1724 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 325.1410, experimental: 325.1411.

Preparación de *trans*-1,4-dipropil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (286)

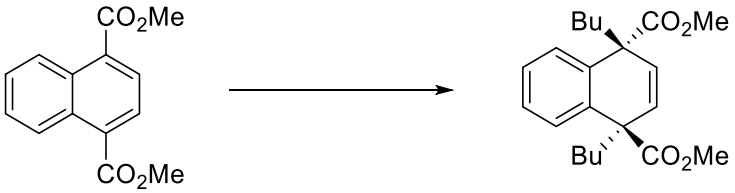


283 **286**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 1-yodopropano (88 µL, 0.9 mmol), se obtuvo el producto **286** (82 mg, 61%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 0.81 (m, 8H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 135.5, 128.6, 127.3, 127.0, 52.5, 51.2, 42.5, 17.5, 14.5. **IR** (KBr): 1727 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{26}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 353.1723, experimental: 353.1731.

Preparación de *trans*-1,4-dibutil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (287)

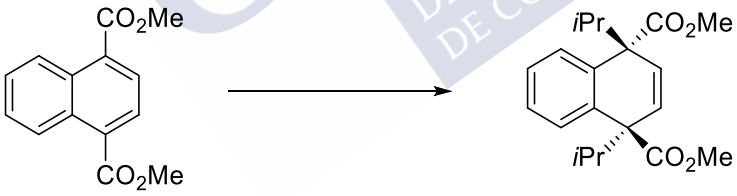


283 **287**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 1-yodobutano (102 µL, 0.9 mmol), se obtuvo el producto **287** (101 mg, 68%) como un aceite naranja tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.60 (s, 6H); 2.17 (ddd, *J* = 13.4, 11.6, 4.9 Hz, 2H), 1.99 (ddd, *J* = 13.5, 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.20 (m, 8H), 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2, 135.6, 128.7, 127.3, 127.0, 52.4, 51.1, 40.0, 26.5, 23.1, 14.1. **IR** (neto): 1728 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 381.2036, experimental: 381.2036.

Preparación de *trans*-1,4-diisopropil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (288)

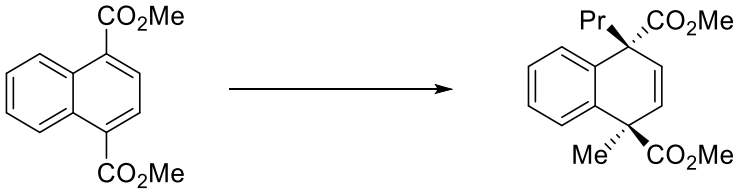


283 **288**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 2-yodopropano (90 µL, 0.9 mmol) y agitando durante 18 h a 40 ºC, se obtuvo el producto **288** (88 mg, 65%) como un aceite amarillo pálido tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.74 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9, 135.7, 127.3, 126.6, 125.1, 54.3, 52.3, 38.1, 18.8, 17.2. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{20}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$: 331.1904, experimental: 331.1901.

Preparación de *trans*-1-metil-4-propil-1,4-dihidronaftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo (289)



283 **289**

Siguiendo el procedimiento general, usando como primer electrófilo 1-yodopropano (45 µL, 0.46 mmol) durante 6 h a -78 ºC y a continuación, yodometano (60 µL, 0.96 mmol) como segundo electrófilo durante 16 h a t.a., se obtuvo el producto **289** (66 mg, 53%) como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

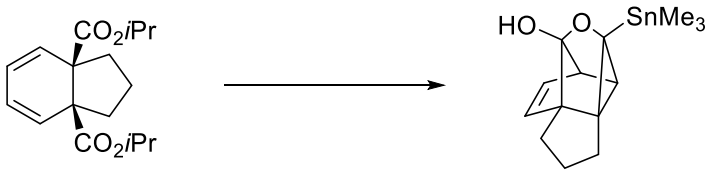
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.21 (ddd, *J* = 13.5, 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.86 (m, 4H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 175.0, 137.3, 134.4, 130.0, 127.4, 127.4, 127.2, 127.0, 52.7, 52.7, 51.1, 47.3, 42.0, 28.5, 17.6, 14.5. **IR** (neto): 1725.8 cm^{-1}. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{18}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$: 303.1591, experimental: 303.1592.

4.2. Síntesis de los policiclos estannilados 224, 237-240, 250-254

Procedimiento general para la síntesis de los policiclos estannilados

Sobre una disolución de Me_6Sn_2 (265 µL, 1.28 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió una disolución de MeLi (1.28 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución de **75-78** o **218-222** (0.4 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se paró añadiendo formiato de etilo (110 µL, 1.37 mmol) y tampón fosfato de pH 7 (5 mL). La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purifico por cristalización o cromatografía en columna.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-7,8-dihidro-5*H*,6*H*-3,5,5a-(epimetantriil)diciclopenta[*b,c*]furan-3a(3*H*)-ol (237)

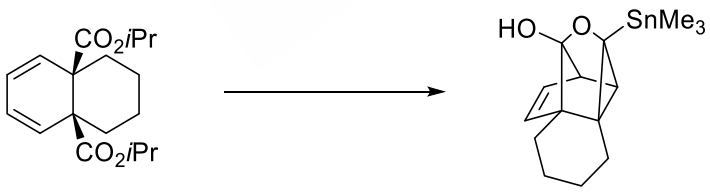


75 **237**

Siguiendo el procedimiento general, el producto **237** (24 mg, 18%) se aisló como un sólido naranja tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:3)

P.f. 121-122 (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.26 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 3.6, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.99 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 19.2 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 24.0 Hz, 1H), 1.76 (ddd, *J* = 12.9, 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 0.19 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.2 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.7 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 138.0, 132.2, 124.1, 67.5, 67.0, 58.0, 56.3, 38.0, 30.0, 24.7, 21.6, -10.2 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 343.6 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 358.1 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 363.0380, experimental: 363.0376.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)diciclopenta[*c*]isobenzofuran-3a(3*H*)-ol (224)

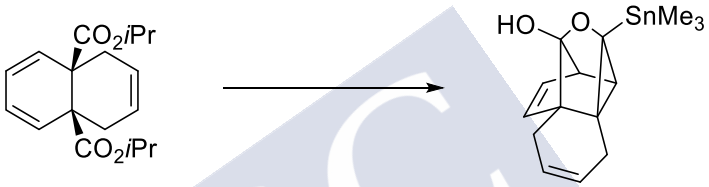


76 **224**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (2.8 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió una disolución de **76** (265 mg, 0.86 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **224** (193 mg, 63%) como un sólido naranja tras purificación por cristalización de hexano.

P.f. 141-142 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 3.4, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (tt, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.56 (td, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.23 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 53.7 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.1 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CDCl3) δ 135.7, 132.4, 121.9, 66.8, 56.6, 51.1, 44.1, 37.3, 25.7, 25.3, 23.4, 22.0, -9.6 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 341.4 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 357.5 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{15}H_{22}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 377.0536, experimental: 377.0537.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-6,9-dihidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)ciclopenta[*c*]isobenzofuran-3a(3*H*)-ol (239)

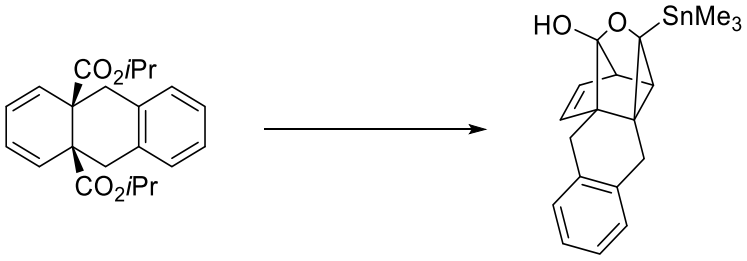


77 **239**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (1.47 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió una disolución de **77** (140 mg, 0.46 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **239** (78 mg, 48%) como un sólido naranja tras purificación por cristalización de hexano.

P.f. 131-132 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.26 (dd, *J* = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.71 (dtt, *J* = 7.3, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 3.4, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 2.28 (ddc, *J* = 18.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.05 (dq, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.20 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.4 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.2 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.1, 132.3, 126.4, 125.7, 122.3, 69.1, 54.1, 51.0, 41.0, 37.8, 26.0, 21.7, -10.0 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 343.0 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 358.6 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 375.0380, experimental: 375.0373.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-6,11-dihidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)ciclopenta[*b*]nafto[2,3-*c*]furan-3a(3*H*)-ol (240)

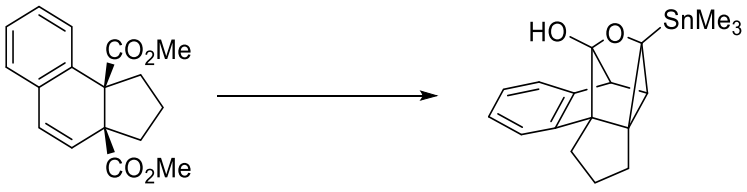


78 **240**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (1.26 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió una disolución de **78** (140 mg, 0.39 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **240** (67 mg, 42%) como un sólido naranja tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:3).

P.f. 165-166 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.85 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 3.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 2.4 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 17.8 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 22.4 Hz, 1H), 0.10 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.4 Hz, *J* (^{119}Sn,1H) = 56.8 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 136.7, 136.3, 135.9, 133.1, 130.6, 129.4, 126.4, 126.0, 123.0, 69.3, 55.5, 52.0, 42.7, 38.3, 29.8 (*J* (^{117},^{119}Sn,^{13}C) = 11.2 Hz), 26.2, -10.0 (*J* (^{117}Sn,13C) = 343.7 Hz, *J* (^{119}Sn,13C) = 359.6 Hz). **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{19}H_{22}O_2Sn$: C 56.90, H 5.53, experimental: C 56.92, H 5.93.

Preparación de 4-(trimetilestannil)-2,3-dihidro-1*H*,4*H*-3a,4,6-(epimetanotriil)ciclopenta[*c*]indeno[2,1-*b*]furan-5a(6*H*)-ol (250)



218 **250**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (1.62 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió una disolución de **218** (150 mg, 0.52 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **250** (41 mg, 20%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

P.f. 147-149 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.33-2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.62 (dddd, *J* = 23.5, 13.1, 10.4, 7.7 Hz, 2H), 1.37 (ddd, *J* = 12.9, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 0.23 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.5 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.8 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1, 142.5, 125.7, 125.6, 123.8, 122.7, 121.6, 66.5, 65.5, 56.8, 52.7, 35.7, 28.8, 23.7 (*J* (^{117},^{119}Sn,^{13}C) = 11.8 Hz), 8.7, -10.1 (*J* (^{117}Sn,^{13}C) = 344.9 Hz, *J* (^{119}Sn,^{13}C) = 360.9 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{22}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 413.0537, experimental: 413.0535.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (251)



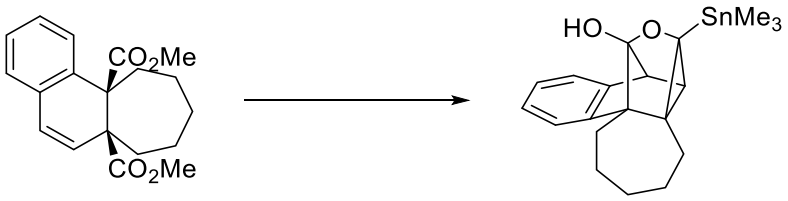
219 **251**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (2.6 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió una disolución de **219** (250 mg, 0.83 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **251** (177 mg, 53%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano 1:10).

P.f. 156-158 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.39 (ddt, *J* = 7.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 2.5 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 19.5 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 24.4 Hz, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.25 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.2 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.6 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 146.2, 144.0, 125.8, 125.8, 123.9, 123.4, 122.1, 66.8, 55.2, 51.4, 41.8, 36.3, 26.0, 25.5, 23.7, 21.5, -9.5

($J(^{117}Sn,^{13}C)$ = 344.2 Hz, $J(^{119}Sn,^{13}C)$ = 360.0 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 427.0694, experimental: 427.0697.

Preparación de 6-(trimetilestannil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*,6*H*-5a,6,8-(epimetanotriil)ciclohepta[*c*]indeno[2,1-*b*]furan-7a(8*H*)-ol (252)

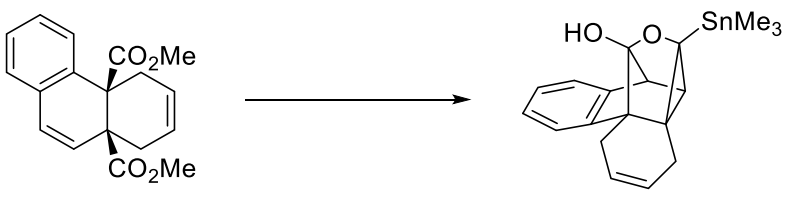


220 **252**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (1.02 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió una disolución de **220** (100 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **252** (20 mg, 15%) como un sólido blanco tras cristalización de CH_2Cl_2/hexano.

P.f. 110-111 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.33 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.01 (sa, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 0.96 (dt, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 0.26 (s, $J(^{117}Sn,^1H)$ = 54.0 Hz, $J(^{119}Sn,^1H)$ = 56.3 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.1, 143.7, 125.7, 125.5, 123.4, 122.7, 122.1, 67.0, 58.1, 51.7, 44.7, 39.6, 31.5, 28.4, 27.7, 26.0, 24.6, -9.6 ($J(^{117}Sn,^{13}C)$ = 343.0 Hz, $J(^{119}Sn,^{13}C)$ = 358.6 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{26}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 441.0850, experimental: 441.0849. **Análisis elemental** (%) calculado para $C_{20}H_{26}O_2Sn$: C 57.59, H 6.28, experimental: C 57.83, H 6.41.

Preparación de 5-(trimetilestannil)-1,4-dihidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (253)



221 **253**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (0.52 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió una disolución de **221** (50 mg, 0.17 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **253** (34 mg, 50%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:15).

P.f. 164-165 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.98 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.97 (d, *J* =2.5 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (ddc, *J* = 17.9, 3.9, 2.8 Hz, 1H), 1.93 (ddc, *J* = 18.6, 4.9, 2.5 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.21 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.5 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.9 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1, 142.9, 126.0, 125.8, 125.6, 125.3, 123.6, 122.3, 121.6, 68.9, 52.8, 50.7, 38.2, 35.9, 25.4, 20.3, -9.9 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 344.2 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 360.2 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 425.0537, experimental: 425.0539. **Análisis experimental** (%) calculado para $C_{19}H_{22}O_2Sn$: C 56.90, H 5.53, experimental: C 57.21, H 5.59.

Preparación de 7-(trimetilestannil)-8,13-dihidro-7*H*-5,7,7a-(epimetanotriil)indeno[2,1-*b*]nafto[2,3-*c*]furan-5a(5*H*)-ol (254)



222 **254**

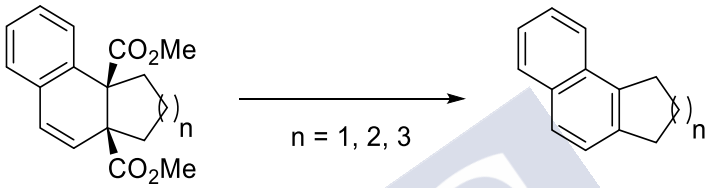
Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (0.46 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió una disolución de **222** (50 mg, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (1.8 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **254** (27 mg, 42%) como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

P.f. 185-187 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 7.3, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 2.4 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 17.2 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H)

= 21.8 Hz, 1H), 0.16 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 54.6 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 56.9 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.8, 142.8, 135.3, 134.7, 130.0, 129.0, 126.3, 125.9, 125.8, 123.7, 122.6, 121.8, 68.5, 53.7, 51.1, 39.5, 35.9, 28.8, 24.4, -9.8 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 344.3 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 361.2 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{23}H_{24}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 475.0694, experimental: 475.0696.

4.3. Síntesis de los productos de doble descarbonilación 256-258

Preparación de 256-258



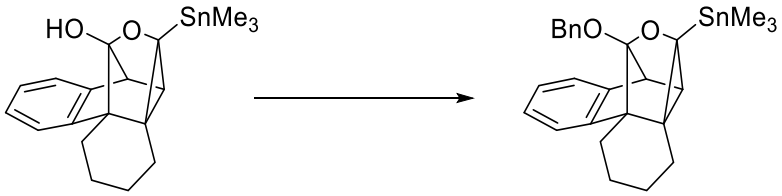
218-220 **256-258**

Siguiendo el procedimiento general, sobre una disolución Me_3SnLi (0.46 mmol) en *i*Pr_2O (1 mL) se añadió una disolución del correspondiente triciclo (0.14 mmol) en *i*Pr_2O (1.8 mL) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo el producto **256** (11 mg, 46%) a partir de **218**, el producto **257** (11 mg, 42%) a partir de **219** y el producto **258** (13 mg, 48%) a partir de **220** como sólidos blancos tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, hexano). Los datos espectroscópicos se corresponden con los descritos previamente en bibliografía.[80]

[80] Xia, Y; Liu, Z.; Xiao, Q.; Qu, P.; Ge, R.; Zhang, Y.; Wang, J. Rhodium (II)-Catalyzed Cyclization of Bis(N-tosylhydrazone)s: An Efficient Approach towards Polycyclic Aromatic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5714-5717.

4.4. Síntesis de los productos de alquilación a través del intercambio Sn-Li

Preparación de (6a-(benciloxi)-1,2,3,4,6a,7-hexahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-5-il)trimetilestannano (261)

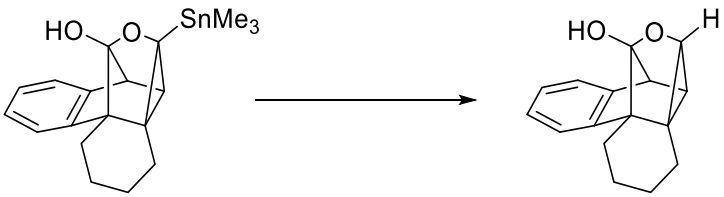


251 **261**

Sobre una suspensión de NaH (80 mg, 2 mmol) en THF (4 mL) se añadió una disolución de **251** (200 mg, 0.50 mmol) en THF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió bromuro de bencilo (90 µL, 0.75 mmol) y se agitó a reflujo durante 36 h. La reacción se paró añadiendo agua (5 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **261** (202 mg, 82%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, hexano).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32-7.03 (m, 8H), 4.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.98-1.65 (m, 3H), 1.62-1.25 (m, 4H), 1.09 (m, 1H), 0.30 (s, *J* (^{117},^{119}Sn, ^{1}H) = 55.4 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 146.5, 143.7, 138.8, 128.6, 127.9, 127.9, 125.7, 125.6, 125.5, 123.7, 123.2, 69.2, 66.8, 56.0, 47.5, 41.5, 36.0, 26.1, 25.6, 23.8, 22.4, -9.6 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 343.5 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 359.1 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{30}O_2SnNa$ $[M+Na]^+$: 517.1165, experimental: 517.1163.

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (259)

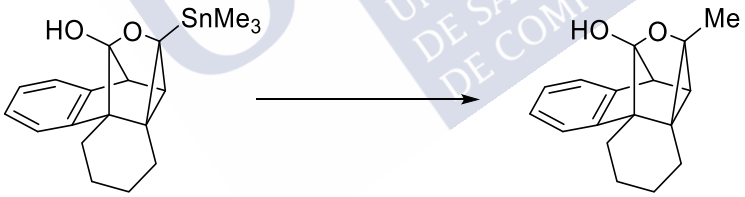


251 **259**

Sobre una disolución de **251** (50 mg, 0.12 mmol) en THF (2 mL) se añadió una disolución *n*-BuLi (250 µL, 0.36 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se protonó añadiendo disolución tampón fosfato de pH 7 (2 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón fosfato de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **259** (25 mg, 85%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:5).

P.f. 105-106 ºC (CH_2Cl_2-hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.10 (dt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.74 (tt, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.38 (td, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 1.23 (m, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.8, 142.6, 125.8, 125.7, 123.7, 123.0, 119.4, 61.7, 54.3, 50.3, 37.0, 31.2, 25.3, 23.8, 23.2, 21.0. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{16}H_{16}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 263.1043, experimental: 263.1043.

Preparación de 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (260)

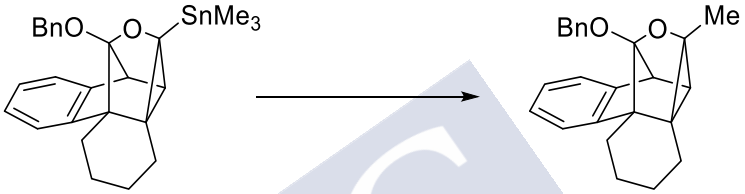


251 **260**

Sobre una disolución de **251** (50 mg, 0.12 mmol) en THF (2 mL) se añadió una disolución *n*-BuLi (180 µL, 0.24 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. Sobre la mezcla de reacción se añadió yodometano (10 µL, 0.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se protonó añadiendo disolución tampón fosfato de pH 7 (2 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón fosfato de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **260** (16 mg, 54%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:5).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.11 (dt, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (td, *J* = 13.5, 4.4 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.36-1.22 (m, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 142.9, 125.7, 125.6, 123.5, 122.9, 118.5, 67.5, 55.4, 52.0, 39.9, 35.6, 25.9, 23.4, 22.6, 21.2, 12.6. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 277.1199, experimental: 277.1200.

Preparación de 6a-(benciloxi)-5-metil-1,2,3,4,6a,7-hexahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanetriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofurano (262)

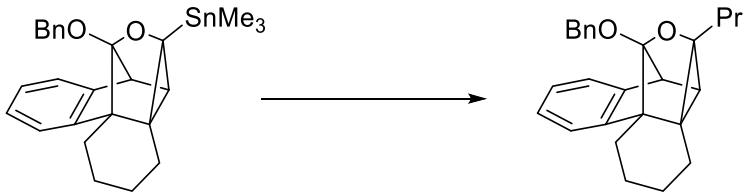


261 **262**

Sobre una disolución de **261** (50 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente, se añadió una disolución *n*-BuLi (105 µL, 0.15 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. Sobre la mezcla de reacción se añadió yodometano (15 µL, 0.24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió disolución tampón fosfato de pH 7 (2 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón fosfato de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **262** (26 mg, 76%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 6H), 7.05 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.57 (td, *J* = 13.5, 4.4 Hz, 1H), 1.40-1.23 (m, 4H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.5, 142.7, 138.2, 128.2, 127.4, 127.2, 125.5, 125.3, 123.2, 122.7, 122.1, 68.9, 67.4, 56.1, 48.3, 39.6, 35.3, 26.1, 23.6, 22.7, 22.2, 12.8. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 367.1669, experimental: 367.1670.

Preparación de 6a-(benciloxi)-5-propil-1,2,3,4,6a,7-hexahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanetriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofurano (263)



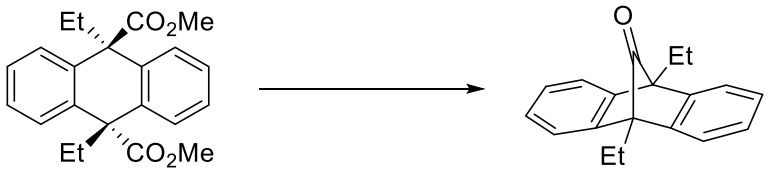
261 **263**

Sobre una disolución de **261** (50 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) se añadió una disolución *n*-BuLi (105 µL, 0.15 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. Sobre la mezcla de reacción se añadió 1-yodoproano (20 µL, 0.20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió disolución tampón fosfato de pH 7 (2 mL) y la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución tampón fosfato de pH 7 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **263** (20 mg, 53%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 6H), 7.07 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.58 (td, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.44-1.21 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6, 142.8, 138.3, 128.2, 127.4, 127.3, 125.4, 125.2, 123.1, 122.7, 122.0, 71.1, 68.9, 56.1, 48.3, 39.6, 34.3, 29.4, 26.0, 23.5, 22.6, 22.1, 20.5, 14.4. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{28}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 395.1982, experimental: 395.1979.

4.5. Síntesis de las cetonas 270-272 y de los hidroxiestannanos 276-278 derivados de los productos 265-267

Preparación de 9,10-dietil-9,10-dihidro-9,10-metanoantracen-11-ona (270).



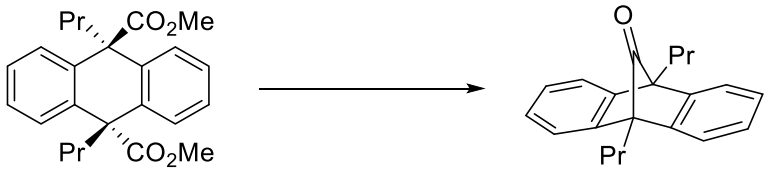
265 **270**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (235 µL, 1.13 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se añadió una disolución de MeLi (755 µL, 1.13 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **265** (100 mg, 0.28 mmol) en 1,4-dioxano (2.6 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 48 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (140 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (10 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **270** (32 mg, 43%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20). Además del producto **270** se obtuvo 9,10-dietilantraceno **273** como producto minoritario (4.6 mg, 7%) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en bibliografía.[81]

P.f. 70-71ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34 (m, 4H), 7.19 (m, 4H), 2.59 (c, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 196.5, 144.7, 126.6, 121.2, 61.4, 17.0, 9.2. **IR** (neto): 1769 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{19}H_{18}ONa$ $[M+Na]^+$: 285.1250, experimental: 285.1248.

[81] Duerr, B. F.; Chung, Y.-S.; Czarnik, A. W. Syntheses of 9,10-Disubstituted Anthracenes Derived from 9,10-Dilithioanthracene. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2120−2122.

Preparación de 9,10-dipropil-9,10-metanoantracen-11-ona (271).

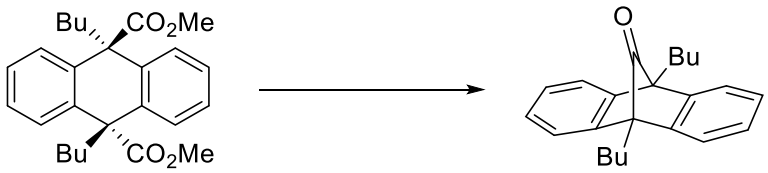


266 **271**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (217 µL, 1.05 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió una disolución de MeLi (700 µL, 1.05 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **266** (100 mg, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano (0.6 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 48 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (140 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **271** (37 mg, 45%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20). Además del producto **271** se obtuvo 9,10-dipropilantraceno **274** como producto minoritario (9 mg, 13%).

P.f. 71-72ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 196.7, 144.8, 126.6, 121.2, 61.1, 26.6, 18.1, 15.5. **IR** (neto): 1779 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{22}ONa$ $[M+Na]^+$: 313.1563, experimental: 313.1562.

Preparación de 9,10-dibutil-9,10-metanoantracen-11-ona (272).



267 **272**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (207 µL, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió una disolución de MeLi (666 µL, 1.00 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación,

se añadió una disolución de **267** (100 mg, 0.25 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 48 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (140 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **272** (40 mg, 45%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:20). Además del producto **272** se obtuvo 9,10-dibutilantraceno **275** como producto minoritario (2.1 mg, 3%) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en bibliografía.[82]

P.f. 75-76ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.33 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.57 (dt, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 196.6, 144.8, 126.6, 121.2, 61.1, 26.8, 24.4, 24.0, 14.3. **IR** (neto): 1769 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{23}H_{26}ONa$ $[M+Na]^+$: 341.1876, experimental: 341.1874.

Preparación de 9,10-dipropilantraceno (274)



266 **274**

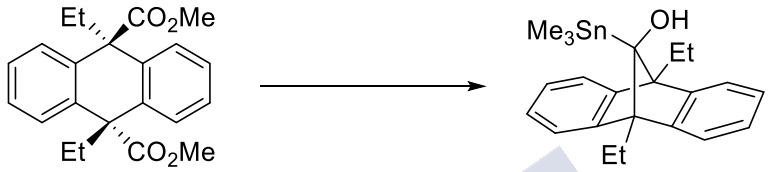
Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (108 µL, 0.52 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió una disolución de MeLi (346 µL, 0.52 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **266** (50 mg, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (0.3 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 48 h. A continuación, se calentó a 120 ºC y se agitó durante 24 h más. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (48 µL, 0.6 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a

[82] Hilton, C. L.; Jamison, C. R.; Zane, H. K.; King, B. T. A Triphenylene-Based Triptycene with Large Free Volume Synthesized by Zirconium-Mediated Biphenylation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 405−407.

sequedad. El producto **274** (20 mg, 58%) se obtuvo como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.32 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 134.3, 130.0, 125.8, 125.3, 30.7, 25.3, 15.0. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{20}H_{23}$ $[M+H]^+$: 263.1794, experimental: 263.1797.

Preparación de 9,10-dietil-11-(trimetilestannil)-9,10-metanoantracen-11-ol (276)

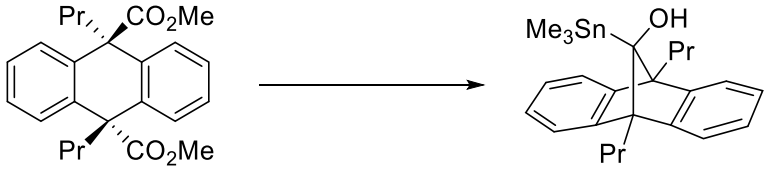


265 **276**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (235 µL, 1.13 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió una disolución de MeLi (755 µL, 1.13 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **265** (200 mg, 0.56 mmol) en 1,4-dioxano (2.6 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 24 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (140 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **276** (124 mg, 51%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:50).

P.f. 129-131 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 2.41 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 100.4 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 105.1 Hz, 1H), 2.68 (dc, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 2.23 (dc, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), -0.16 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 51.4 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 53.6 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 150.8, 149.1, 126.1, 126.0, 124.8, 120.9, 115.7, 65.4 (*J*(^{117},^{119}Sn,^{13}C) = 21.0 Hz), 21.2, 10.2, -8.5 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 307.5 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 321.9 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{22}H_{28}OSnNa$ $[M+Na]^+$: 455.1058, experimental: 455.1057.

Preparación de 9,10-dipropil-11-(trimetilestannil)-9,10-metanoantracen-11-ol (277).

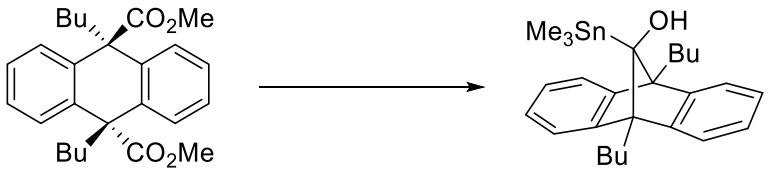


266 **277**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (220 µL, 1.06 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió una disolución de MeLi (706 µL, 1.13 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **266** (200 mg, 0.53 mmol) en 1,4-dioxano (2.3 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 24 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (138 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **277** (137 mg, 57%) se obtuvo como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:50).

P.f. 113-114 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.27 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.55 (ddd, *J* = 14.5, 13.0, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 100.4 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 105.1 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 14.5, 12.9, 4.8 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), -0.16 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 51.3 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 53.6 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 150.8, 149.4, 126.1, 126.0, 124.7, 120.9, 115.5, 65.3 (*J*(^{117},^{119}Sn,^{13}C) = 21.6 Hz), 31.2, 18.9, 15.8, -8.7 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 307.7 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 322.2 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{24}H_{32}OSnNa$ $[M+Na]^+$: 479.1371, experimental: 479.1368.

Preparación de 9,10-dibutil-11-(trimetilestannil)-9,10-metanoantracen-11-ol (278).

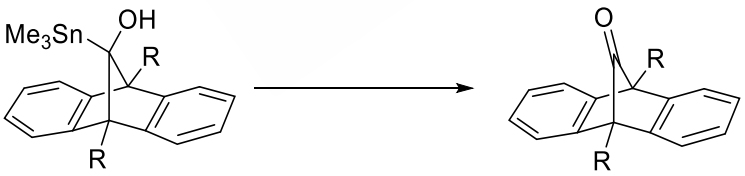


267 **278**

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (203 µL, 0.98 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió una disolución de MeLi (653 µL, 0.98 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **267** (200 mg, 0.49 mmol) en 1,4-dioxano (1.9 mL) y se mantuvo agitando a 30 ºC durante 24 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (140 µL, 1.7 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (5 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **278** (125 mg, 53%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:50).

P.f. 120-121 ºC (hexano). **^{1}H RMN** (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.27 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 14.5, 13.1, 3.7, 2H), 2.36 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 99.9 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 104.6 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 14.4, 12.8, 5.0, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (hex, *J* = 7.4, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.4, 6H), -0.17 (s, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 51.2 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 53.6 Hz, 9H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 150.9, 149.4, 126.1, 126.0, 124.7, 120.9, 115.5, 65.3 (*J*(^{117},^{119}Sn,^{13}C) = 22.2 Hz), 28.5, 27.7, 24.8, 14.4, -8.5 (*J*(^{117}Sn,^{13}C) = 307.5 Hz, *J*(^{119}Sn,^{13}C) = 321.2 Hz). **HRMS** (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}OSnNa$ $[M+Na]^+$: 507.1685, experimental: 507.1682.

Preparación de las cetonas 270-272 por oxidación de los hidroxiestannanos 276-278 con PCC



276 (R = Et)
277 (R = Pr)
278 (R = Bu)

270 (R = Et)
271 (R = Pr)
272 (R = Bu)

Sobre una disolución de PCC (40 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se añadió una disolución de **276**-**278** (0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y se agitó a t.a. durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró a sequedad. Los productos (**270**: 23 mg, 74%; **271**: 27 mg, 78%; **272** 26 mg, 67%) se obtuvieron como sólidos blancos tras purificación por cromatografía en columna (SiO2, EtOAc/hexano, 1:20)

4.6. Síntesis de los productos de rearomatización 290-295 derivados de los naftalenos dialquilados 284-289

Procedimiento general para la preparación de 290-95

Sobre una disolución de Sn_2Me_6 (230 µL, 1.1 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió una disolución de MeLi (750 µL, 1.12 mmol) y se agitó a t.a. durante 15 minutos. A continuación, se añadió una disolución de **284-289** (0.56 mmol) en 1,4-dioxano (1.6 mL) y se mantuvo agitando a t.a. durante 48 h. La reacción se paró por adición de formiato de etilo (90 µL, 1.1 mmol) seguido de tampón fosfato de pH 7 (10 mL). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y tampón fosfato de pH 7 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

Preparación de 1,4-dimetilnaftaleno (290)

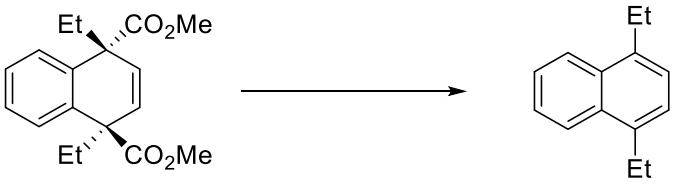


284 **290**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **284** (200 mg, 0.73 mmol) se obtuvo el producto **290** (63 mg, 55%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.02 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 2.66 (s, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 133.2, 132.9, 126.8, 125.8, 125.2, 19.6. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{12}H_{13}$ $[M+H]^+$: 157.1012, experimental: 157.1013.

Preparación de 1,4-dietilnaftaleno (291).



285 **291**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **285** (200 mg, 0.66 mmol) se obtuvo el producto **291** (80 mg, 66%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.09 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 138.9, 132.6, 125.7, 125.2, 125.0, 26.4, 15.5. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}$ $[M+H]^+$: 185.1325, experimental: 185.1323.

Preparación de 1,4-dipropilnaftaleno (292).

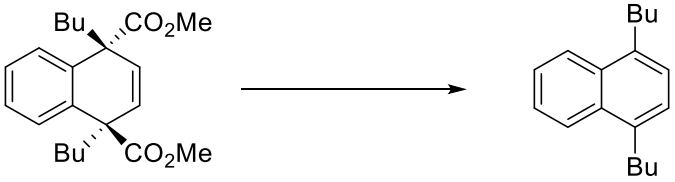


286 **292**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **286** (200 mg, 0.60 mmol) se obtuvo el producto **292** (81 mg, 68%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 1.77 (hex, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 137.4, 132.8, 126.2, 125.6, 125.1, 35.7, 24.6, 14.6. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}$ $[M+H]^+$: 213.1638, experimental: 213.1636.

Preparación de 1,4-dibutilnaftaleno (293).



287 **293**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **287** (200 mg, 0.73 mmol) se obtuvo el producto **293** (81 mg, 60%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.09 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 137.6, 132.8, 126.1, 125.6, 125.1, 33.7, 33.3, 23.5, 14.4. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}$ $[M+H]^+$:241.1951, experimental: 241.1950.

Preparación de 1,4-diisopropilnaftaleno (294).

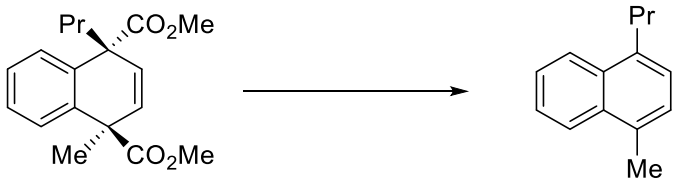


288 **294**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **288** (200 mg, 0.60 mmol) se obtuvo el producto **294** (77 mg, 65%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.20 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 3.76 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 142.4, 131.7, 124.9, 124.0, 121.5, 28.4, 23.3. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{16}H_{21}$ $[M+H]^+$: 213.1638, experimental: 213.1639.

Preparación de 1-metil-4-propilnaftaleno (295).



289 **295**

Siguiendo el procedimiento general y partiendo de **289** (200 mg, 0.66 mmol) se obtuvo el producto **295** (42 mg, 41%) como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:100).

^{1}H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.52 (dc, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.76 (hex, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 137.5, 133.5, 132.9, 132.5, 126.8, 126.2, 125.8, 125.7, 125.3, 125.0, 35.6, 24.6, 19.7, 14.6. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{14}H_{17}$ $[M+H]^+$: 213.1638, experimental: 213.1639.

PARTE III

ESTUDIO DE UNA NUEVA REACCIÓN DE EXPANSIÓN DE ANILLO MEDIADA POR REACTIVOS ESTANNIL-LÍTICOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



1. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Introducción

Las reacciones de ciclación se basan en la formación de un nuevo enlace por reacción intramolecular de dos partes de una misma molécula. Hay un gran número de reacciones que permiten acceder a sistemas cíclicos de 5 o 6 miembros de una manera eficiente y controlada, sin embargo, los anillos de 7 miembros presentan una mayor dificultad sintética, aunque su preparación es un objetivo importante debido a su presencia en multitud de productos naturales y sustancias bioactivas. Debido a esto, en los últimos años se han desarrollado distintos métodos que permiten acceder a anillos de 7 miembros, destacando las reacciones de expansión de anillo como uno de los métodos más utilizados para acceder a este sistema. (**Figura 16)**

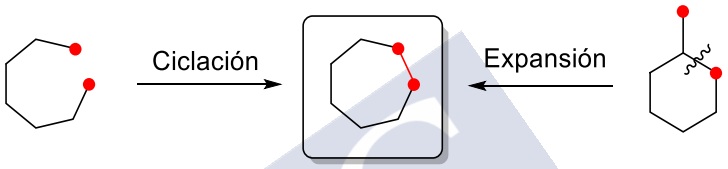


Figura 16. Representación esquemática de la formación del anillo de 7 miembros.

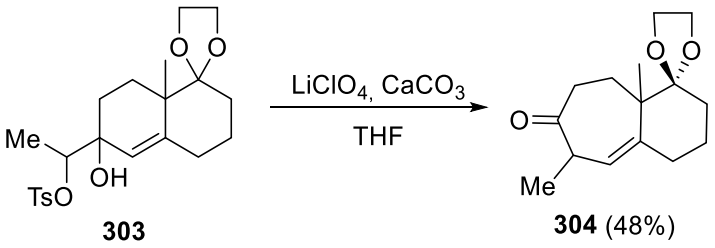
1.1. Reacciones de expansión de anillo para dar ciclos de 7 miembros

En los últimos años se ha prestado especial atención a las reacciones de expansión de anillo como metodología para acceder al anillo de 7 miembros debido a la facilidad de obtención de los precursores cíclicos de 6 miembros.[83] Una gran variedad de transformaciones permiten la formación de este tipo de sistemas; a continuación, se discutirán algunas de las aportaciones más relevantes en este campo.

1.1.1. Reacciones de migración o inserción

Las reacciones de migración o inserción han sido una de las principales herramientas sintéticas usadas en la bibliografía para acceder al esqueleto de cicloheptano. La primera síntesis de un anillo de 7 miembros a través de este tipo de transformación fue descrita por Corey y colaboradores en la síntesis total del longifoleno.[84] (**Esquema 118**)

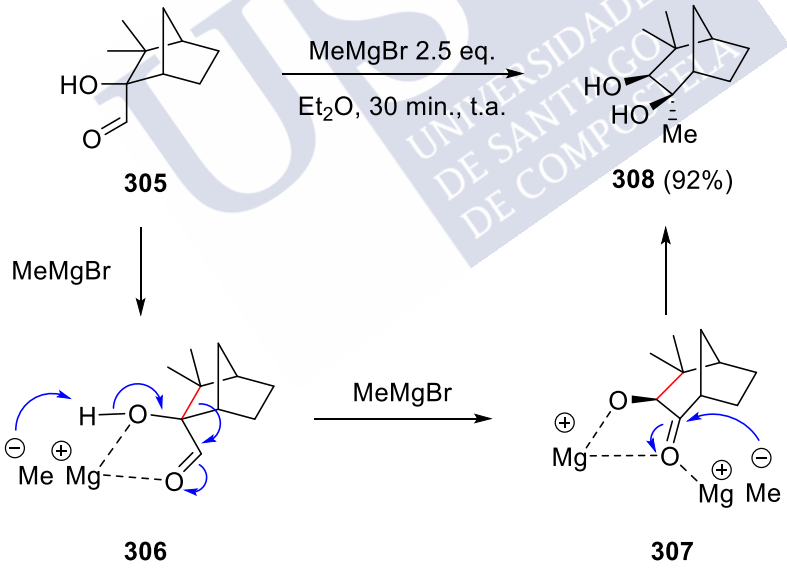
[83] Kantorowski, E.; Kurth, M. Expansion to Seven-Membered Rings. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317-4353.
[84] Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B. Total Synthesis of d.Z-Longifolene. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251-1253.



Esquema 118. Expansión de anillo a través de un reagrupamiento pinacolínico.

En esta transformación la expansión de anillo se produce por un reagrupamiento pinacolínico. La ionización del tosilato de manera concertada con la migración de un grupo carbonado provoca la expansión de anillo (por migración de un enlace C-C) obteniéndose así el anillo de 7 miembros.[85]

Tras este trabajo seminal, esta metodología ha sido implementada para la obtención de anillos de 7 miembros en distintas secuencias sintéticas. Recientemente, Yang y colaboradores describieron una expansión de anillo en compuestos derivados del alcanfor.[86] (**Esquema 119**)



Esquema 119. Expansión de anillo en compuestos derivados del alcanfor.

[85] Nakamura, K.; Osamura, Y. Theoretical Study on the Migratory Aptitude in Pinacol Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 251-254 y referencias citadas ahí.

[86] Yang, T.-F.; Tseng, C.-H.; Wu, D. -I; Chang, C.-N. Selective Ring Expansion Alkylation of Formyl[2.2.1]bicyclic Carbinols with C-Nucleophiles: A Unique Route to Cyclopentane Derivatives. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7034-7037.

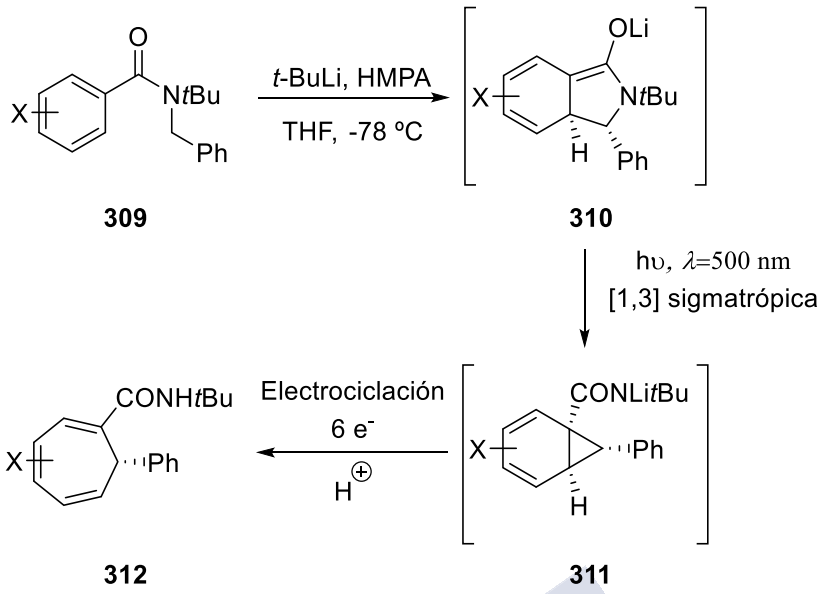
En este trabajo, el primer equivalente del reactivo de Grignard forma el complejo **306** con el aldehído y con el alcohol. La desprotonación del alcohol desencadena la expansión de anillo por migración del enlace C-C indicado en el anterior esquema (el enlace que migra es exclusivamente el indicado debido a motivos estereoelectrónicos)[87]. El segundo equivalente de MeMgBr ataca a la cetona formada para dar el producto observado en la reacción.

1.1.2. Reacciones fotoquímicas

Otro tipo de reacciones de expansión de anillo que permiten acceder a sistemas cíclicos de 7 miembros son las reacciones fotoquímicas. Este tipo de reacciones se basan en una transferencia energética por parte de una fuente de luz con una longitud de onda apropiada que es capaz de provocar una transformación química. La mayoría de los ejemplos de reacciones fotoquímicas de expansión de anillos son provocadas por transferencias monoelectrónicas y reagrupamientos radicalarios, siendo la fuente de luz el iniciador radicalario en la mayoría de los casos. Sin embargo, Clayden y colaboradores han descrito la transformación de benzamidas litiadas en cicloheptatrienos a través de una reacción sigmatrópica y una electrociclación de 6 electrones promovida por una luz de longitud de onda superior a 500 nm.[88] (**Esquema 120**)

[87] Long, Z-L; Fan, C-A; Tu, Y-Q. Semiponacol Rearrangement in Natural Product Synthesis. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7523-7556.

[88] Clayden, J.; Knowles, F. E.; Menet, C. J. Stereospecific Photochemical Ring Expansion of Lithiated Benzamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9278-9279.



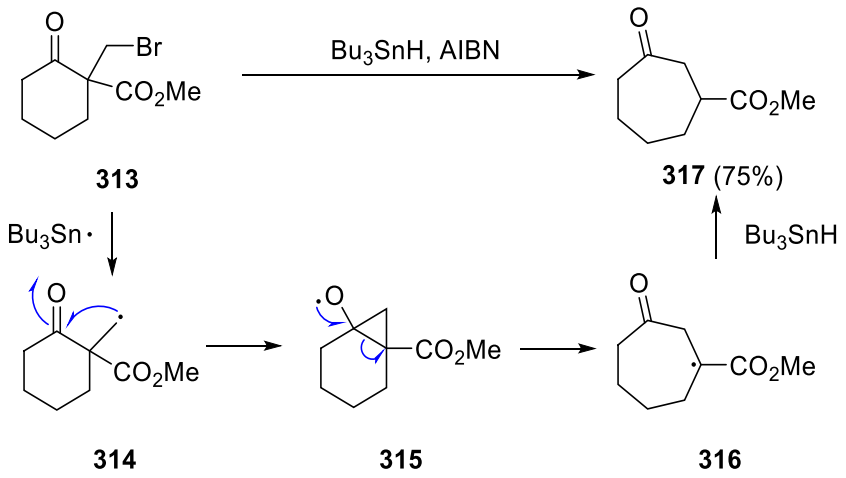
Esquema 120. Síntesis de cicloheptatrienos a través de una reacción fotoquímica.

En este ejemplo, la reacción de expansión de anillo se desencadena por la desprotonación de la posición bencílica unida a la amida, lo que genera un compuesto organolítico bencílico, que se adiciona intramolecularmente al anillo aromático, generando el intermedio **310**. Este intermedio evoluciona a través de una reacción [1,3] sigmatrópica fotoquímica que conduce al biciclo[4.1.0]heptano intermedio **311** el cual, tras una apertura electrociclíca de 6 e^- da lugar al cicloheptatrieno **312**.

1.1.3. Reacciones radicalarias

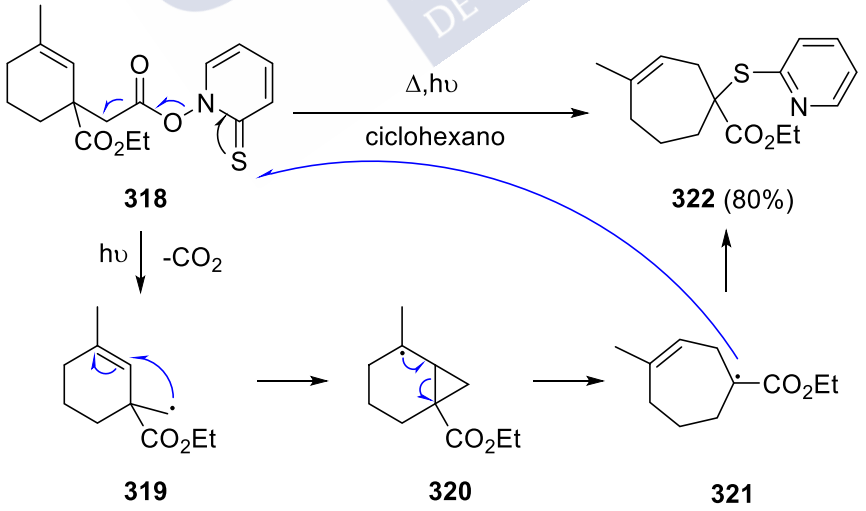
Las reacciones radicalarias son una de las herramientas sintéticas más exploradas en las reacciones de expansión de anillo. En este campo, la primera aproximación a una expansión de anillo radicalaria fue descrita por Dowd y colaboradores y esta se basada en el reagrupamiento que sufren los β-cetoésteres alquilados con un grupo bromometilo en el carbono α.[89] (**Esquema 121**)

[89] Dowd, P.; Choi, S.-C. A New Tri-*n*-butyltin Hydride Based Rearrangement of Bromomethyl β-Keto Esters. A Synthetically Useful Ring Expansion to γ-Keto Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3494-3495.



Esquema 121. Primer ejemplo de expansión de anillo radicalaria.

El intermedio clave de esta expansión de anillo es el biciclo[4.1.0]heptano que se forma por adición intramolecular de un radical primario al grupo carbonilo del β-cetoéster. La fragmentación de este intermedio es un proceso clave en una gran variedad de reacciones de expansión de anillo debido a la fácil escisión del enlace central del biciclo fusionado. Un ejemplo de una aplicación sintética que transcurre a través de este intermedio se encuentra en el trabajo de Zard y colaboradores, en el que describen un nuevo método para acceder a cicloheptenos.[90] (**Esquema 122**)



Esquema 122. Expansión de anillo radicalaria a través de un intermedio de tipo biciclo[4.1.0]heptano.

[90] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. A Concise Synthesis of the Tricyclic Skeleton of Pleuromutilin and a New Approach to Cycloheptenes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325-328.

1.2. Troponas e hidrotroponas

Las troponas[91] son una familia de compuestos aromáticos no bencenoides que poseen un núcleo de cicloheptatrienona. La presencia del sistema triénico conjugado con la cetona hace que el compuesto sea plano y que presente 4*n*+2 electrones π deslocalizados (6 electrones) en su estructura cíclica. De este modo, cumple las reglas de Hückel y es considerado un compuesto aromático. (**Figura 17**)

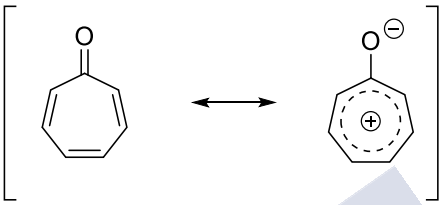
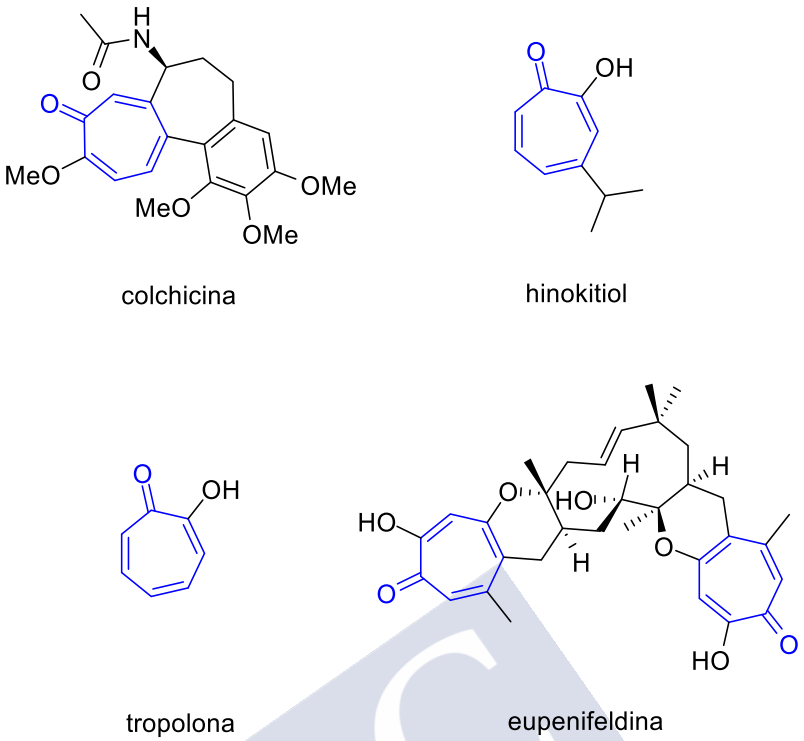


Figura 17. Estructuras resonantes de la tropona.

Estos compuestos y sus derivados (hidrotroponas o tropolonas) están presentes en un gran número de biomoléculas y su síntesis ha sido un objetivo recurrente los últimos años.[92] (**Esquema 123**)

[91] Pauson, P. L. Tropones and Tropolones. *Chem. Rev.* **1955**, *1*, 9-136.

[92] (a) Chen, B.; Liu, X.; Hu, Y. -J.; Zhang, D. -M.; Deng, L.; Lu, J.; Min, L.; Ye, W. -C.; Li, C. -C. Enantioselective total synthesis of (–)-colchicine, (+)-demecolcinone and metacolchicine: determination of the absolute configuration of the latter two alkaloids. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4961-4966. (b) Lee, J. C.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. Stereo- and regiocontrolled hydroxylation of oxyallyl [4+3] cycloadducts. A concise synthesis of hinokitiol. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7675-7678. (c) Chen, Q.; Gao, J.; Jamieson, C.; Liu, J.; Ohashi, M.; Bai, J.; Yan, D.; Liu, B.; Che, Y.; Wang, Y.; Houk, K. N.; Hu, Y. Enzymatic Intermolecular Hetero-Diels-Alder Reaction in the Biosynthesis of Tropolonic Sesquiterpenes. *J. Am. Chem. Soc.* **201**9, *141*, 14052-14056.



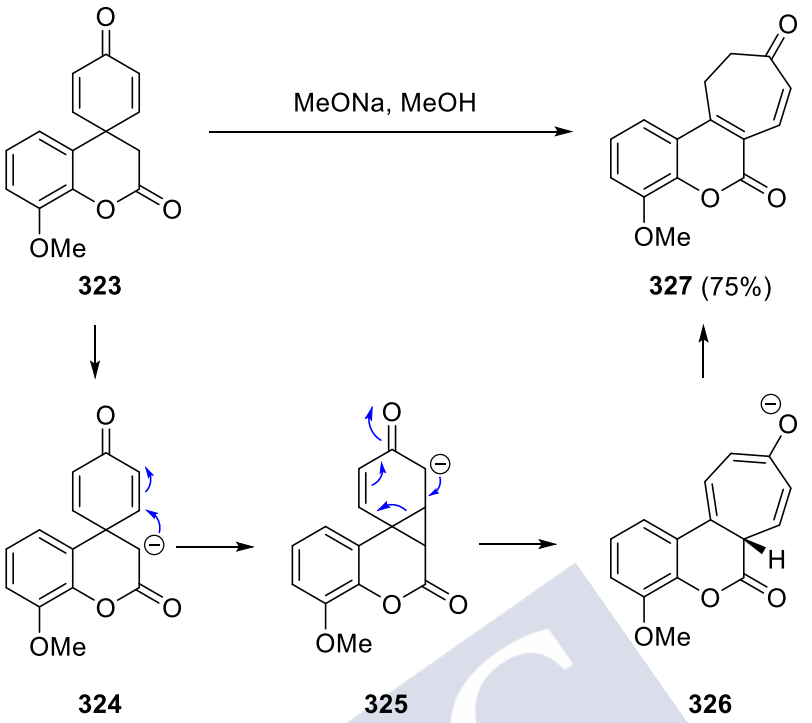
Esquema 123. Productos naturales con el esqueleto de tropona.

Existe una gran cantidad de estrategias para acceder a este tipo de esqueleto; a continuación, presentaremos los métodos más destacados para su síntesis descritos en bibliografía.

1.2.1. Reacciones de expansión de anillo

El método más utilizado para la síntesis del esqueleto de tropona es, sin duda, la expansión de un anillo de 6 miembros. Un ejemplo de este tipo de transformaciones es el trabajo realizado por Iorga, Guillou y colaboradores en el que describen la preparación de distintos tipos de dihidrotroponas a partir de una expansión de anillo de un sistema espirocíclico.[93] (**Esquema 124**)

[93] Varin, M.; Chiaroni, A.; Lallemand, J.-Y.; Iorga, B.; Guillou, C. A New Access to Dihydrotropones through Ring Expansion of Spirocyclohexadienones: Synthesis and Mechanism. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6421-6426.

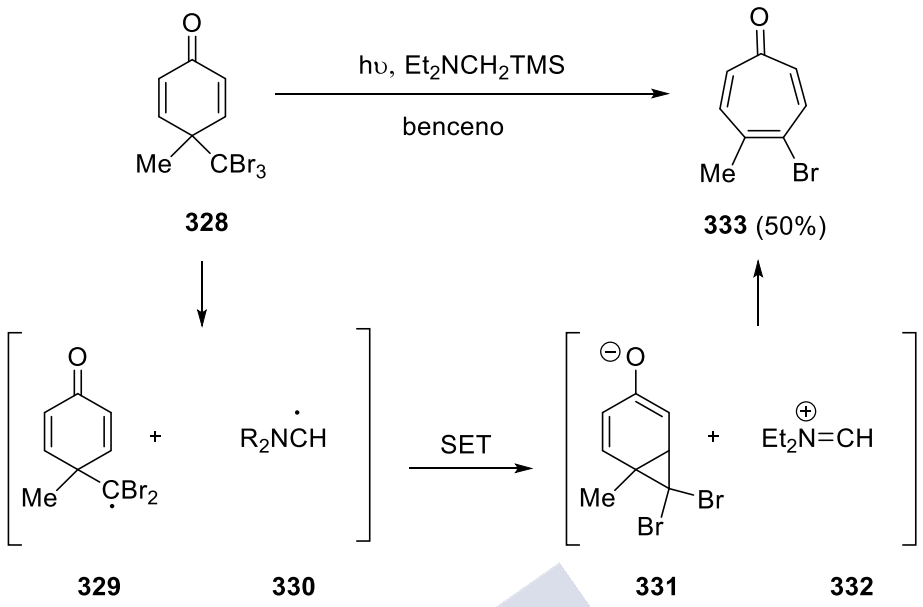


Esquema 124. Expansión de anillo a partir de un espirociclo.

El enolato formado por desprotonación en α a la lactona da una adición de Michael sobre la enona obteniéndose el intermedio tricíclico **325**. Este intermedio evoluciona a través de una fragmentación del ciclopropano formado para dar un anillo de 7 miembros que tras protonación conduce al producto termodinámicamente más estable con las tres insaturaciones (2 C=C y un C=O) conjugadas linealmente.

Otro tipo de reacciones de expansión de anillo son las desencadenadas por la acción de la luz. En el trabajo desarrollado por Hasegawa y colaboradores se describe una reacción de expansión de anillo a través de un proceso monoelectrónico promovido por fotoirradiación.[94] (**Esquema 125**)

[94] Hasegawa, E.; Tamura, Y.; Suzuki, K.; Yoneoka, A.; Suzuki, T. Photoreactions of 4-(Tribromomethyl)-4-methyl-2,5-cyclohexadienone and Its Derivatives with Amines: Radical Cyclization and Ring Expansion Reactions Promoted through Photoinduced Electron Transfer Processes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8780-8785.

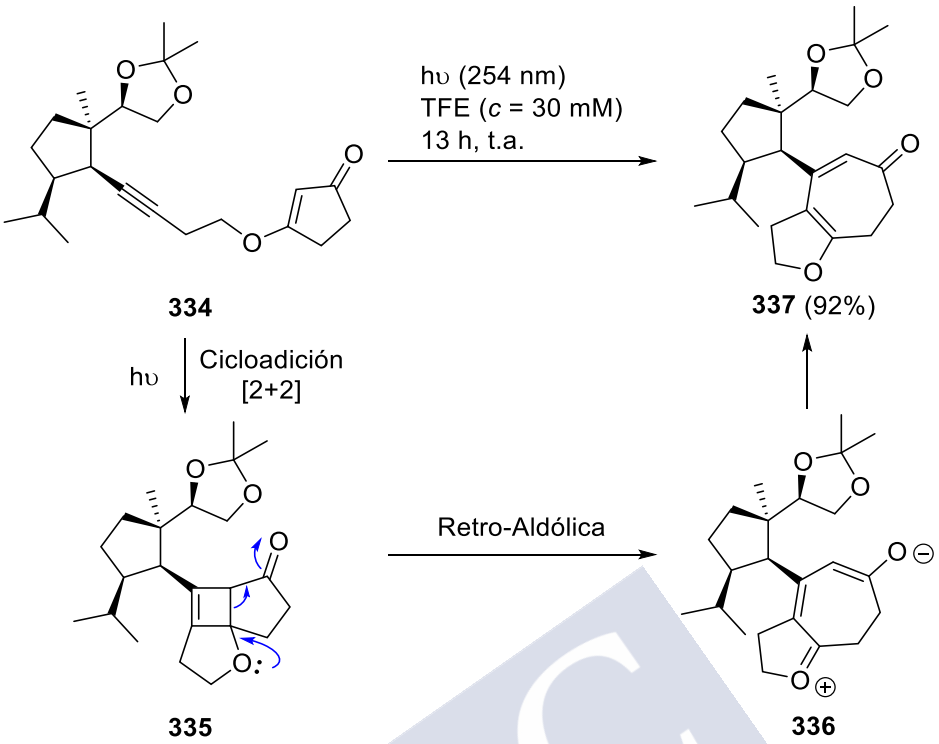


Esquema 125. Expansión de anillo a través de un proceso de transferencia monoelectrónica promovida por fotoirradiación.

En este trabajo la fotoirradiación provoca la formación de dos radicales, uno en el carbono bromado de la enona **328**, por pérdida de un átomo de Br, y otro en el carbono en a α la amina, por pérdida del grupo de silicio. Este par radicalario sufre un proceso de transferencia monoelectrónica desde el radical en α a la amina al carbono bromado de la enona generando formalmente un anión que da una adición de Michael intramolecular, generando el intermedio de tipo biciclo[4.1.0]heptano y el catión iminio mostrados en el esquema anterior. Este intermedio biciclo[4.1.0]heptano evoluciona a través de una fragmentación del anillo de ciclopropano para dar así la tropona observada.

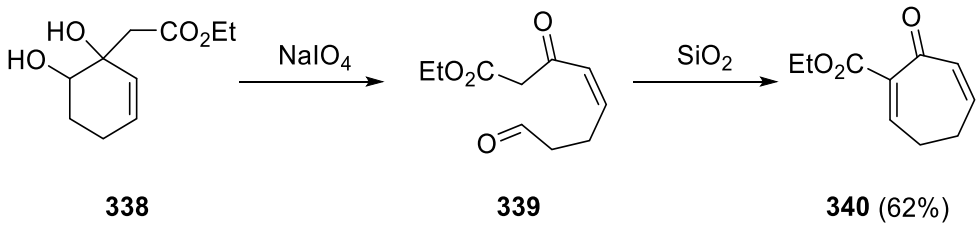
Otro trabajo en el cual un proceso fotoquímico provoca una expansión de anillo para dar un esqueleto de hidrotropona es el desarrollado por Tymann y colaboradores en el cual la irradiación del compuesto **334** provoca una cicloadición [2+2] fotoquímica que desencadena una reacción retro-aldólica que causa una expansión de anillo de dos átomos de carbono.[95] (**Esquema 126**)

[95] Tymann, D.; Bednarzick, U.; Iovkova-Berends, L.; Hiersemann, M. Progress toward the Total Synthesis of Gukulenin A: Photochemically Triggered Two-Carbon Ring Expansion Key to α-Tropolonic Ether Synthesis. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4072-4076.



Esquema 126. Expansión de anillo de dos carbonos promovida por una retroaldólica.

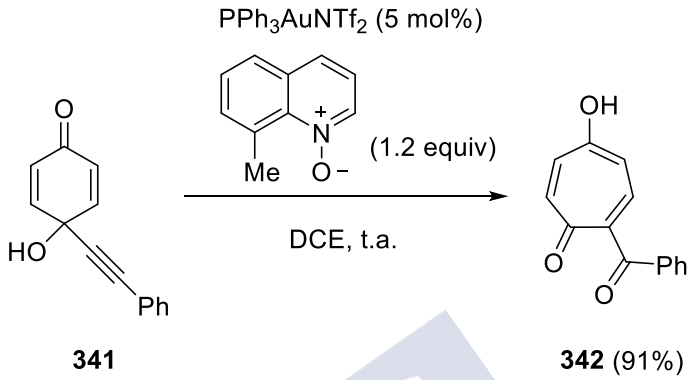
Existe otro tipo de reacciones que conducen a una expansión de anillo de manera formal. Este tipo de transformaciones se basan en una reacción tándem de una apertura de anillo seguida de una ciclación para dar un anillo de mayor tamaño. Esta reacción tándem se observa en la síntesis de dihidrotroponas desarrollada por Koo y colaboradores,[96] en la que una fragmentación del diol vecinal **338** con $NaIO_4$ seguida de una condensación de Knoevenagel intramolecular en condiciones suaves (SiO_2) permite acceder a un anillo de siete miembros **340** a partir de uno de seis. (**Esquema 127**)



Esquema 127. Reacción de expansión de anillo formal.

[96] Do, Y.-S; Sun, R.; Kim, H. J.; Yeo, J. E.; Bae, S.-H.; Koo, S. Ring-Expansion Protocol: Preparation of Synthetically Versatile Dihydrotropones. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 917-920.

Recientemente, se han desarrollado reacciones de expansión de anillo catalizadas por metales de transición que permiten acceder al esqueleto de tropona. Un ejemplo de esta metodología es el trabajo descrito por Liu, Li y colaboradores en el cual se obtiene el esqueleto de tropona a partir de alquinil quinoles y por tratamiento con un catalizador de oro.[97] (**Esquema 128**)



341 **342** (91%)

Esquema 128. Expansión de anillo catalizada por complejos de Au.

El catalizador de oro se coordina al triple enlace favoreciendo la incorporación del oxígeno del *N*-oxido para dar una cetona y la expansión de anillo a través de una migración 1,2 del grupo vinilo de la enona.

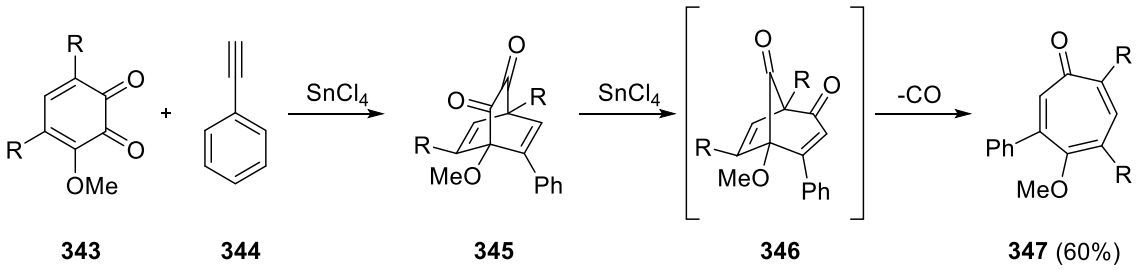
1.2.2. Reacciones de cicloadición

Además de las reacciones de expansión de anillo otro de los métodos más utilizados en bibliografía para acceder al esqueleto de tropona son las cicloadiciones.

Uno de los primeros ejemplos de esta metodología fue el trabajo descrito por Nair y colaboradores en el cual describen una reacción de Diels-Alder catalizada por un ácido de Lewis entre una *o*-quinona y un arilacetileno.[98] (**Esquema 129**)

[97] Zhao, J.; Liu, J.; Li, S.; Liu, Y. Gold-Catalyzed Synthesis of Tropone and Its Analogues via Oxidative Ring Expansion of Alkynyl Quinols. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5926-5929.

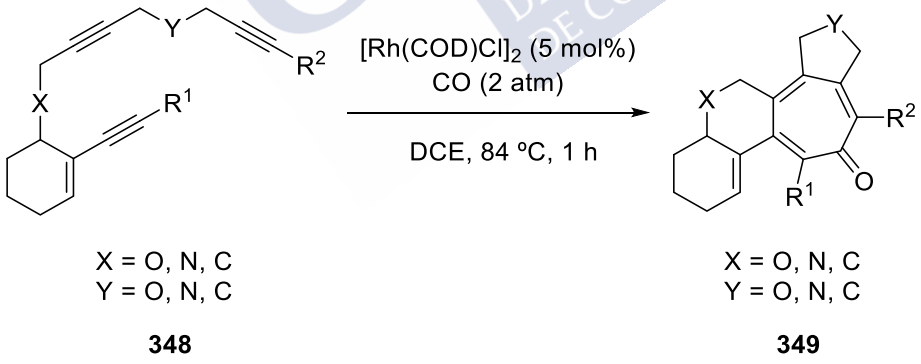
[98] Nair, V.; Sethumadhavan, D.; Nair, S. M.; Rath, N. P.; Eigendorf, K. $SnCl_4$-Catalyzed Reaction of *o*-Benzoquinones and Aryl Acetylenes: An Unprecedented One-Pot Synthesis of Tropone Derivatives. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7533-7536.



Esquema 129. Reacción de Diels-Alder y reagrupamiento catalizado por un ácido de Lewis.

El ácido de Lewis ($SnCl_4$) tiene una doble función en esta reacción. Por un lado, cataliza la reacción de Diels-Alder reduciendo la energía del LUMO del acetileno y, por otro, cataliza el proceso de migración activando el carbonilo de la cetona, lo que induce la formación del anillo de 7 miembros.

En los últimos años se han descrito un gran número de cicloadiciones catalizadas por metales de transición. En lo que se refiere a la síntesis de troponas, destacan las cicloadiciones catalizadas por complejos de rodio. Reciente y paralelamente, el grupo del prof. Ojima y el grupo del prof. Suffert han descrito una cicloadición [2+2+2+1] intramolecular de trienos catalizada por complejos de Rh(I) para conseguir acceder a troponas poliheterociclicas.[99] (**Esquema 130**)

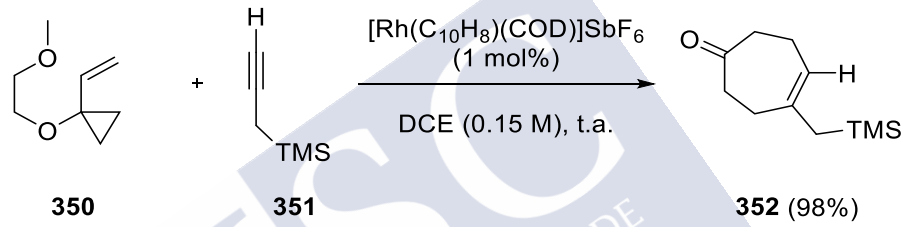


Esquema 130. Cicloadición [2+2+2+1] de trienos para la síntesis del esqueleto de tropona.

[99] (a) Salacz, L.; Girard, N.; Blond, G.; Suffert, J. Synthesis of Polyheterocyclic Tropones by [2+2+2+1] Carbonylative Cycloaddition of Triynes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3915-3918. (b) Chien, C. -W.; Teng, Y. G.; Honda, T.; Ojima, I. Synthesis of Colchicinoids and Allocolchicinoids through Rh(I)-Catalyzed [2+2+2+1] and [2+2+2] Cycloadditions of o-Phenylenetriynes with and without CO. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11623-11644.

La gran diferencia entre estos dos trabajos es la disposición relativa de los alquinos y, por lo tanto, la posición final de los heteroátomos y los sustituyentes en el sistema tetracíclico final. Los autores proponen que el catalizador de rodio induce en primer lugar la ciclación para dar el anillo de 6 miembros. La reacción puede tomar después dos caminos distintos. Por un lado, la inserción de CO seguida de la ciclación con el tercer alquino o, alternativamente, la ciclación con el otro grupo alquino seguida de la inserción de CO. Tras una eliminación reductora se obtiene el producto **349**.

Otro tipo de cicloadiciones catalizadas por complejos de rodio son las cicloadiciones [5+2]. En este tipo de reacciones destacan los trabajos de Wender y colaboradores sobre la cicloadición de alenos o precursores de alenos y vinilciclopropanos.[100] (**Esquema 131**)



Esquema 131. Cicloadición [5+2] catalizada por complejos de Rh.

En este trabajo, el propargiltrimetilsilano actúa de igual manera a un aleno en una cicloadición [5+2] típica con un vinilciclopropano permitiendo acceder al esqueleto de hidrotropona de una manera sencilla y en condiciones suaves.

[100] (a) Wender, P. A.; Sirois, L. E.; Stemmler, R. T.; Williams, T. J. Highly Efficient, Facile, Room Temperature Intermolecular [5+2] Cycloaddition Catalyzed by Cationic Rhodium(I): One Step to Cycloheptenes and Their Libraries. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1604-1607. (b) Wender, P. A.; Inagaki, F.; Pfaffenbach, M.; Stevens, M. C. Propargyltrimethylsilanes as Allene Equivalents in Transition Metal-Catalyzed [5+2] Cycloadditions. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2923-2925.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS

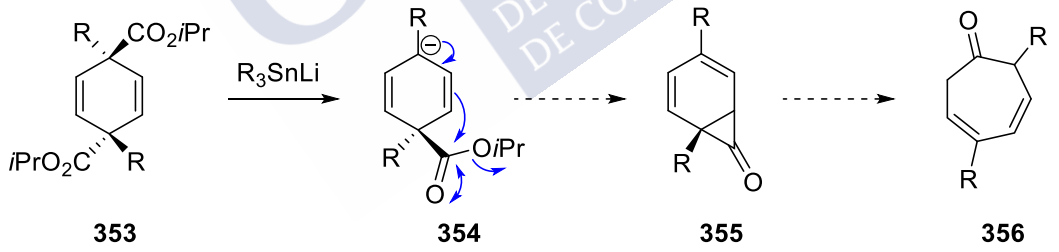
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. Objetivos

Como objetivo de esta parte de la *Tesis Doctoral* nos propusimos investigar la reacción de los diésteres cuaternarios derivados del tereftalato de diisopropilo **189** con reactivos estannil-líticos. Estos sustratos, al igual que los descritos en la segunda parte de esta tesis doctoral, no permiten acceder a un *bis*-enolato estable al reaccionar con los compuestos estannil-líticos y, por lo tanto, podrían dar lugar a nuevos tipos de reactividad.

2.1. Reactividad frente a compuestos estannil-líticos

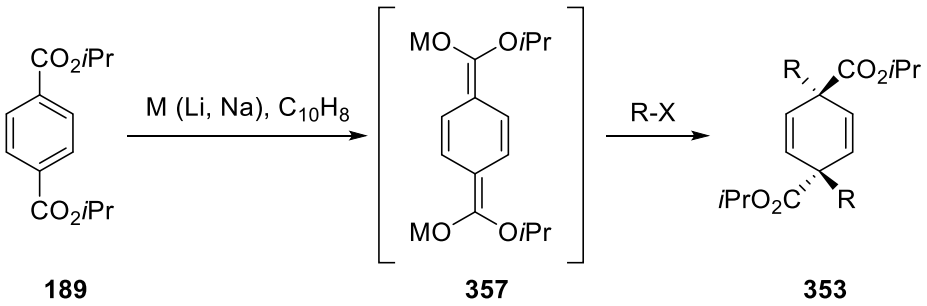
Los diésteres cuaternarios que no pueden dar lugar a un *bis*-enolato estable al reaccionar con compuestos estannil-líticos nos permiten acceder a un gran abanico de productos como se ha descrito en la segunda parte de esta *Tesis Doctoral*. Según nuestro criterio, los productos dialquilados derivados del tereftalato **189** podrían presentar distinta reactividad ante los reactivos estannil-líticos ya que este sistema no presenta anillos aromáticos en su estructura a diferencia de los sustratos probados anteriormente. De este modo, pensamos que este tipo de sistemas podrían dar lugar a un intermedio de tipo biciclo[4.1.0]heptano que nos permita acceder, a través de una reacción de expansión de anillo, a un sistema de 7 miembros. (**Esquema 132**)



Esquema 132. Posible reacción de expansión de anillo en los productos derivados del tereftalato **189**.

2.2. Reacción de desaromatización-alquilación

Para poder estudiar esta reactividad, el primer paso será preparar los productos dialquilados derivados del tereftalato **189**. Estos sistemas se podrían sintetizar a través de la misma metodología usada en los derivados del naftaleno **283** y del antraceno **202**, sin embargo, la reacción de este sistema con metales alcalinos no había sido explorada hasta el momento por nuestro grupo de investigación. La optimización de la reacción de desaromatización y la elección de los electrófilos apropiados será el primer objetivo de esta parte. (**Esquema 133**)



189 **357** **353**

Esquema 133. Reacción tándem de desaromatización-alquilación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

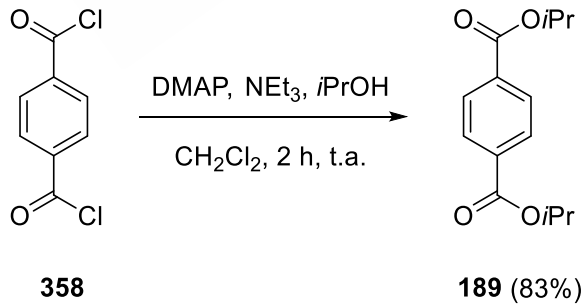
3. Discusión de resultados

El primer paso para el estudio de la reactividad de compuestos estannil-líticos frente a derivados dialquilados del dihidrotereftalato de diisopropilo es la síntesis de los distintos sustratos por reducción-alquilación del tereftalato de diisopropilo.

3.1. Síntesis de los sustratos dialquilados del dihidrotereftalato de diisopropilo

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado dos metodologías para la desaromatización de diésteres aromáticos basada en el uso de reactivos estannil-líticos[101] o en el uso de metales alcalinos reductores.[102] Uno de los sustratos a los que se aplicaron estas reacciones de desaromatización-alquilación ha sido el tereftalato de diisopropilo **189**. Este sistema se consiguió desaromatizar y alquilar con un *bis*-electrofilo (1,3-dibromopropano) al tratarlo con reactivos estannil-líticos.[27] Sin embargo, en los estudios iniciales no se consiguió atrapar eficientemente el *bis*-enolato intermedio con otros agentes alquilantes. Por lo tanto, la primera parte de este trabajo se centró en buscar las condiciones óptimas para el proceso de desaromatización-alquilación del tereftalato de diisopropilo **189** con metales alcalinos como reductores.

El diéster de partida **189** se sintetizó con un 83% de rendimiento a partir del correspondiente dicloruro de ácido **358**, por tratamiento con *i*PrOH en presencia de DMAP y Et_3N en CH_2Cl_2 durante 2 horas a temperatura ambiente. (**Esquema 134**)



358 **189** (83%)

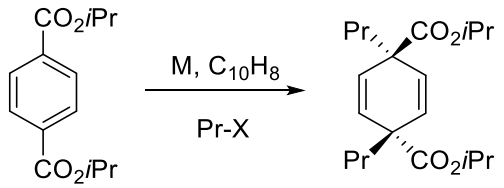
Esquema 134. Síntesis del tereftalato de diisopropilo **189**.

[101] Ver en la sección de Introducción de la segunda parte.

[102] Ver en Anexo I de la Discusión de resultados de la segunda parte.

[27] Monje, P.; Graña, P.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. Dearomatization-Bis-alkylation of Aromatic and Heteroaromatic Diesters Promoted by Me_3SnLi via a Stanna-Brook Rearrangement. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 951-954.

El estudio de la reacción tándem de desaromatización-alquilación se inició utilizando un yoduro primario sencillo como es el 1-iodopropano como electrófilo. Las condiciones investigadas se recogen en la siguiente tabla: (**Tabla 8**)



189 **359**

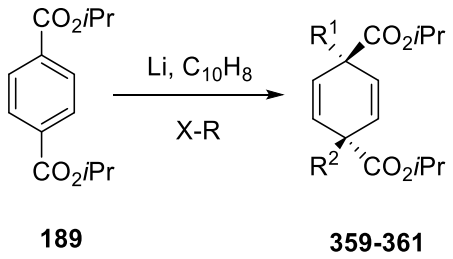
Metal	eq Li/eq Naft.	Tª	t	Canulación	Electrófilo	Conv.	Rend.
Li	10 eq/2.2 eq	-78 ºC	18 h	Después[1]	Pr-I	100%	40%
Li	10 eq/2.2 eq	-78 ºC	18 h	Después[1]	Pr-I	100%	47%
Li	10 eq/2.2 eq	-50 ºC	1 h	Antes[2]	Pr-Br	100%	78%
Li	3 eq/1.1 eq	-50 ºC	1 h	Antes[2]	Pr-Br	5%	-
Na	5 eq/1.1 eq	-50 ºC	1 h	Antes[2]	Pr-Br	20%	-

[1] La etapa de canulación ocurre una vez ya se ha formado el *bis*-enolato intermedio
[2] La etapa de canulación ocurre antes de añadir el sustrato de partida, es decir, con el naftalenuro de litio

Tabla 8. Optimización de la reacción de dearomatización-alquilación.

De los datos de la **Tabla 8** se desprende que las mejores condiciones fueron las correspondientes a la entrada 3. El naftalenuro de litio se preparó por tratamiento con litio (1000 mol%) y naftaleno (220 mol%) en THF, sonicando la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Una vez formada, la disolución del naftalenuro de litio, esta se transfirió mediante una cánula a otro matraz para eliminar el exceso de Li del medio de reacción. A continuación, la disolución canulada se enfrió a -50 ºC y se añadió el diéster. Después de agitar 1 h a dicha temperatura, el *bis*-enolato intermedio se dialquiló por adición de 1-bromopropano (300 mol%), agitándose la mezcla de reacción durante 18 horas mientras se dejaba subir la temperatura hasta t.a. En estas condiciones **359** se aisló con un 78% de rendimiento. En este caso, resulta muy importante el canular el naftalenuro de litio previamente y no el *bis*-enolato una vez formado debido a que el dianión a -50 ºC forma una suspensión que dificulta enormemente su transvase vía cánula.

Una vez se consiguieron obtener las condiciones óptimas para la síntesis de productos dialquilados derivados del tereftalato de diisopropilo **189**, se probó el alcance de esta reacción con distintos agentes alquilantes. Los resultados se recogen en la siguiente tabla: (**Tabla 9**)



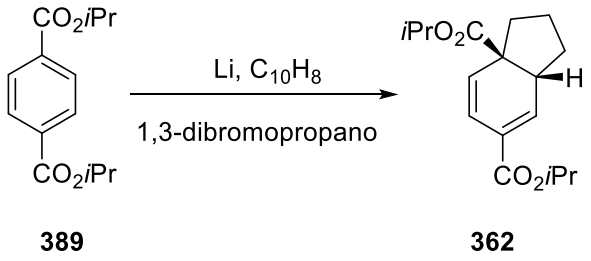
189 **359-361**

Compuesto	R^1	R^2	Rendimiento
359	Pr	Pr	83%
360	*i*Pr	*i*Pr	65%
361	Pr	*i*Pr	66%

Tabla 9. Síntesis de los productos dialquilados **359-361**.

Siguiendo esta metodología se consiguieron sintetizar tres ejemplos representativos de dihidrotereftalatos dialquilados; doblemente alquilado con un electrófilo primario (PrBr), doblemente alquilado con un electrófilo secundario (*i*PrBr) y doblemente alquilado por una alquilación secuencial con un electrófilo secundario seguido de uno primario. En todos los casos probados se obtuvieron los productos deseados con buenos rendimientos. Cabe destacar que en todos los casos se obtuvo una mezcla mayoritaria de isómeros *cis*:*trans* como ocurría en otros tipos de sistemas similares a este, pero en este caso con relaciones menos mayoritarias hacia el isómero *trans* (4:1).

Debido a la facilidad que presenta este sistema para reaccionar frente a electrófilos, nos propusimos probar con un *bis*-electrofilo para obtener así un derivado bicíclico. En este caso, se trató el tereftalato de diisopropilo **189** en las condiciones óptimas descritas anteriormente y se le añadió como electrófilo el 1,3-dibromopropano obteniéndose el producto bicíclico **362** con un 70% de rendimiento. (**Esquema 135**)



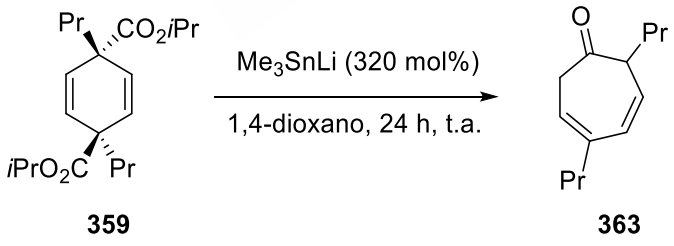
Esquema 135. Síntesis del producto bicíclico **362**.

Cabe destacar que en este caso fue necesario agitar la mezcla de reacción en presencia del *bis*-electrófilo a -20 ºC para obtener un producto bruto de reacción limpio y en buen rendimiento.

Una vez desarrollado un método de obtención de los distintos dihidrotereftalatos dialquilados el siguiente paso consistió en estudiar su reactividad frente a reactivos estannil-líticos.

3.2. Reactividad frente a reactivos estannil-líticos

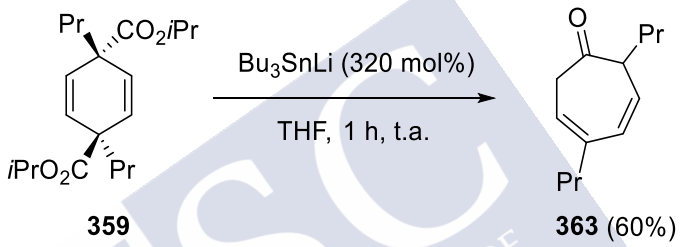
El estudio de la reacción de estos diésteres frente a reactivos estannil-líticos se inició con el diéster di-*n*-propilado **359**. El tratamiento de éste con exceso de Me_3SnLi (320 mol%) durante 24 horas a temperatura ambiente condujo a la total desaparición del producto de partida y a la aparición de un producto con insaturaciones, pero sin la presencia de grupos éster. Un análisis exhaustivo de los espectros de RMN del producto bruto de reacción llevó a concluir que este nuevo producto se correspondía con un derivado de una descarboxilación formal seguida de una inesperada expansión de anillo. (**Esquema 136**)



Esquema 136. Síntesis de la cicloheptadienona **363**.

Desafortunadamente, todos los intentos realizados para aislar el producto **363** fueron infructuosos, lo que nos llevó a intentar optimizar las condiciones de reacción con la intención de aislar el producto **363** de una manera más sencilla. Una revisión bibliográfica nos permitió encontrar un método diferente para la generación de reactivos R_3SnLi descrito por Uchiyama,

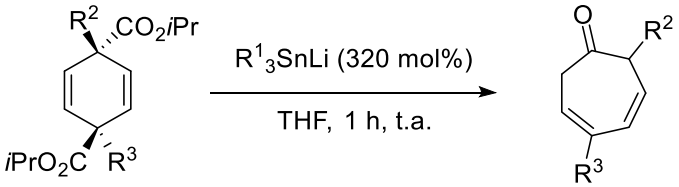
Wang y colaboradores basado en el tratamiento de R_3SnCl o R_6Sn_2 con naftalenuro de litio en cantidades catalíticas, lo que minimiza la generación de residuos en el proceso. Se decidió entonces utilizar este procedimiento para la generación no de Me_3SnLi sino de Bu_3SnLi y ver si el aumento de impedimento estérico tenía algún tipo de influencia. Cuando se intentó la expansión de anillo utilizando una disolución de Bu_3SnLi preparada según el procedimiento de Uchiyama, se obtuvo el producto deseado, pero de nuevo su purificación presentó grandes dificultades. Ante este problema, se intentaron optimizar el tiempo de la reacción y el disolvente (DME, $_iPr_2O$, THF) observándose que, tras un tiempo de reacción de 1 hora en una disolución de THF el producto ya se había formado por completo. Estas condiciones condujeron al aislamiento del producto **363** con un 60% de rendimiento. (**Esquema 137**)



Esquema 137. Síntesis del producto **363** usando Bu_3SnLi.

Se aplicaron estas condiciones de reacción optimizadas a los diésteres alquilados **360** y **361** (**tabla 10**), obteniéndose para cada caso las cicloheptadienonas análogas esperadas. Sin embargo, es importante destacar que para el caso del producto diisopropilado **360** es necesario usar Me_3SnLi como reactivo estannil-lítico, probablemente debido al impedimento estérico que el grupo isopropilo genera sobre los grupos carboxilos.

Por otro lado, en el caso del sustrato dialquilado no simétrico **361**, la reacción con Bu_3SnLi condujo de manera regioselectiva al producto que presenta grupo isopropilo en α a la cetona. (**Tabla 10**)

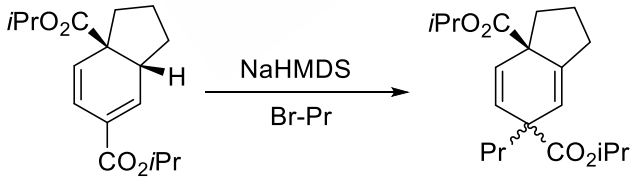


359-361 **363-365**

Compuesto	R^1	R^2	R^3	Rendimiento
363	Bu	Pr	Pr	60%
364	Me	*i*Pr	*i*Pr	58%
365	Bu	*i*Pr	Pr	53%

Tabla 10. Síntesis de las distintas cicloheptadienonas.

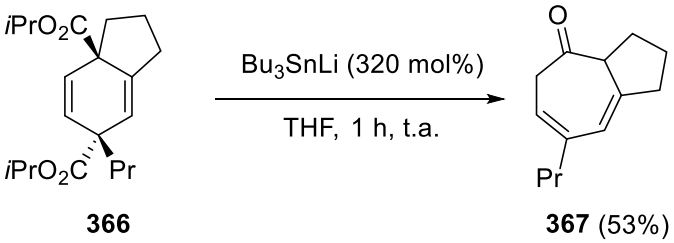
El resultado fue diferente cuando se repitió la reacción partiendo del compuesto bicíclico **362**. El tratamiento de **362** con Bu_3SnLi no condujo al producto deseado sino a una mezcla compleja de productos que presentaban grupos éster en sus estructuras. Este resultado puede ser debido a la presencia de un protón ácido en su estructura ya que los reactivos estannil-líticos también pueden actuar como bases. Para solventar este problema, eliminando así el hidrógeno ácido, se procedió a alquilar el producto bicíclico **362** por tratamiento con NaHMDS y 1-bromopropano, obteniéndose el producto alquilado **366** como una mezcla 3:1 de dos diastereómeros, con un 80% de rendimiento. (**Esquema 138**)



362 **366** (80%)

Esquema 138. Alquilación del producto bicíclico **362**.

Una vez obtenido el producto de alquilación se estudió su reacción con Bu_3SnLi. En este caso, se pudo aislar el producto expandido **367** con un 53% de rendimiento. (**Esquema 139**)



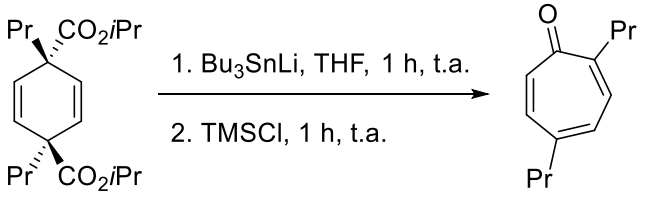
366 **367** (53%)

Esquema 139. Síntesis del análogo bicíclico **367**.

Una vez realizado este estudio sintético de rango y limitaciones, el siguiente paso fue la elaboración de una propuesta mecanística para explicar la formación de los distintos productos derivados de la expansión de anillo del anillo de dihidrotereftalato.

3.3. Estudio mecanístico de la reacción de expansión de anillo

Para explicar la reacción de descarboxilación asumimos un comportamiento del reactivo estannil-lítico similar al descrito en la segunda parte de esta *Tesis Doctoral*. La adición de un equivalente de Bu_3SnLi sobre el grupo éster genera una estannilcetona que, por adición de otro equivalente de reactivo estannil-lítico, provoca la descarbonilación del grupo éster. La parte novedosa de esta reactividad es la reacción de expansión de anillo. Para poder dilucidar el mecanismo de esta reacción se diseñaron distintos experimentos. En primer lugar, proponemos que el intermedio de la reacción podría ser un enolato del que derivaría la cetona del producto final. Con la intención de confirmar la existencia de este enolato, se añadió cloruro de trimetilsililo para atraparlo en forma de sililenoléter. Sin embargo, cuando se añadió el TMSCl el producto que se recuperó fue el producto oxidación aromático, la tropona **368**. (**Esquema 140**)



359 **368** (50%)

Esquema 140. Obtención del producto aromático **368**.

También se intentó atrapar el enolato intermedio añadiendo Tf_2O con la intención de obtener el triflato correspondiente. Sin embargo, el resultado fue el mismo que con el reactivo de silicio, obteniéndose la tropona **368**.

Descartamos poder atrapar el posible enolato intermedio y decidimos seguir la reacción por ^{1}H RMN. Para ello, se preparó en primer lugar una disolución del reactivo de estaño en THF-d^8. La reacción se realizó en las condiciones descritas anteriormente, pero usando THF-d^8 como disolvente. Tras 1 hora, se transvasó a temperatura ambiente la mezcla de reacción a un tubo Young mediante una cánula y se obtuvo su espectro de ^{1}H RMN. (**Figura 18**)

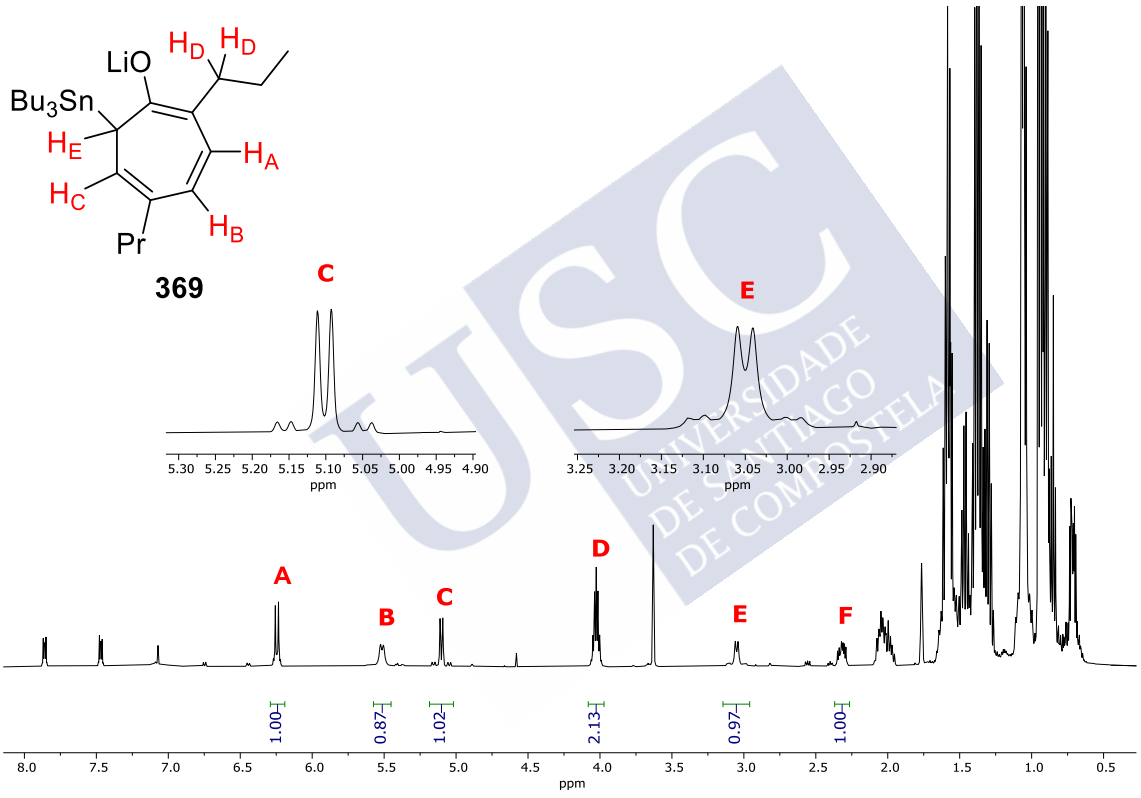


Figura 18. ^{1}H RMN del anión intermedio de la reacción.

Como se puede observar en el espectro de ^{1}H RMN del intermedio de reacción, su estructura corresponde con el enolato **369**. La señal a δ 6.25 ppm se corresponde con el protón H_A de doble enlace que solo presenta acoplamiento con H_B (J = 11 Hz) y por eso su multiplicidad es un doblete. La señal a δ 5.51 ppm se corresponde con H_B, que sería el otro protón del doble enlace y su multiplicidad en forma de doblete se corresponde con un acoplamiento único con H_A (J = 11 Hz). La señal a δ 5.10 ppm se corresponde con el protón del doble enlace H_C que

presenta un acoplamiento con H_E con una constante de acoplamiento de J = 9.3 Hz y un acoplamiento con el Sn con constantes de acoplamiento J (^{117}Sn,^{1}H) = 45.4 Hz y J(^{119}Sn,^{1}H) = 64.4 Hz. Los dos protones H_D de la señal a δ 4.02 ppm aparecen a un campo relativamente más bajo de lo que cabría esperar debido al efecto desapantallante de la carga negativa del oxígeno del enolato adyacente. Por último, la señal a δ 3.05 ppm se corresponde con H_E, ya que presenta un acoplamiento con H_C (J = 9.3 Hz) y además presenta un acoplamiento con el Sn geminal con unas constantes de acoplamiento J (^{117}Sn,^{1}H) = 48.3 Hz y J(^{119}Sn,^{1}H) = 66.6 Hz. Esta asignación se corroboró mediante un experimento de acoplamiento hetereonuclear a corta distancia (HSQC) ^{119}Sn-^{1}H observando que H_C y H_E presentan correlación con el mismo Sn y por lo tanto confirman que el intermedio de la reacción aún presenta un grupo $SnBu_3$ en su estructura. (**Figura 19**)

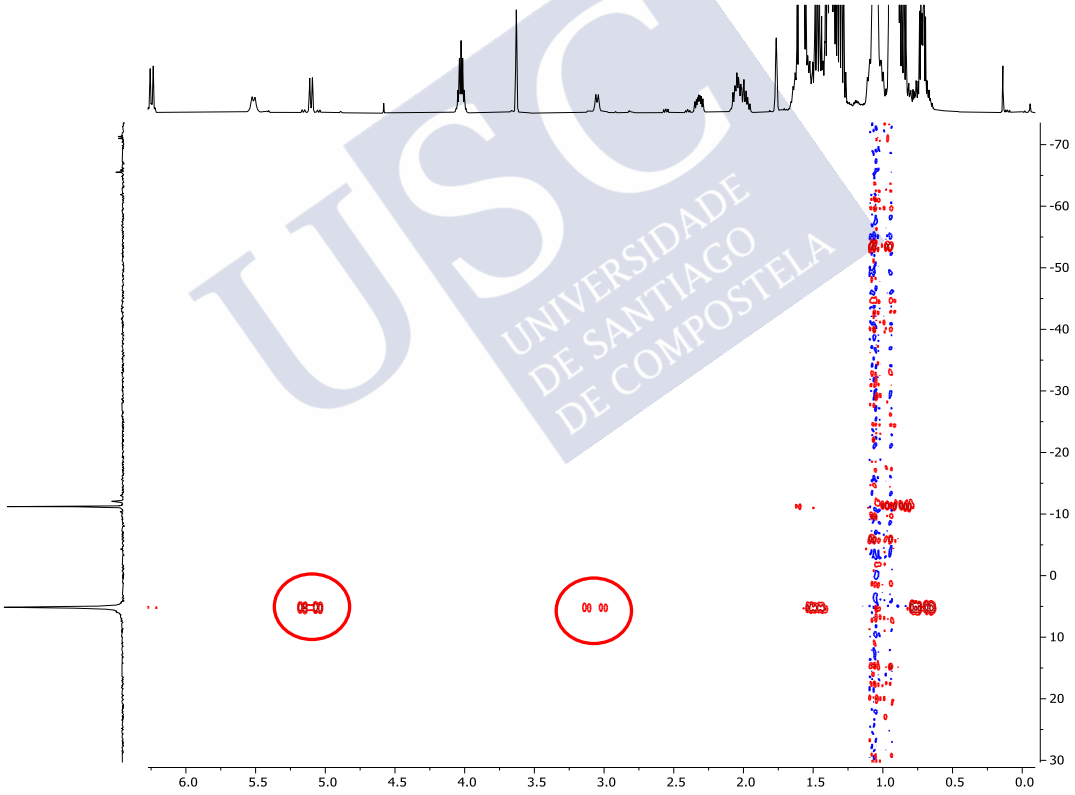
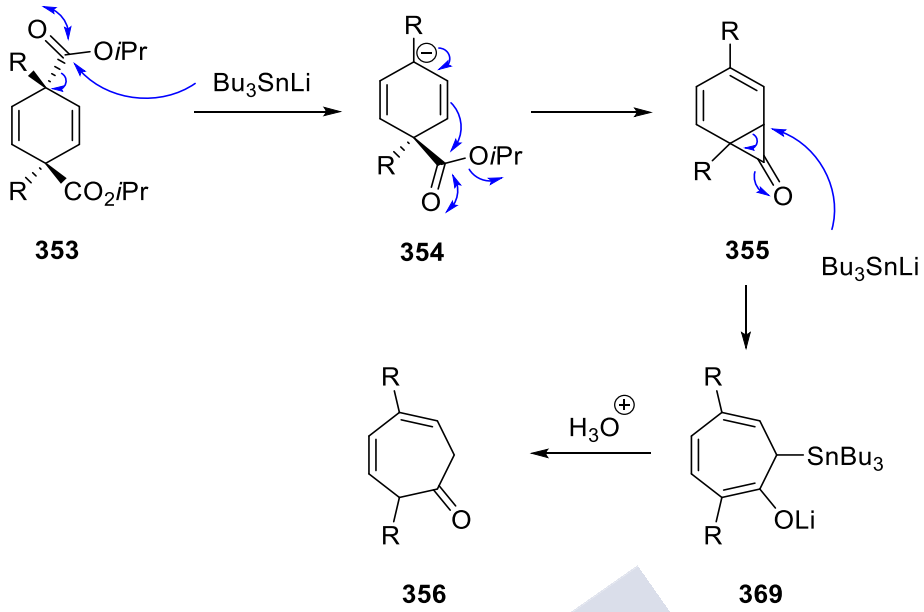


Figura 19. HSQC correlación ^{1}H-^{119}Sn del intermedio de la reacción.

Toda esta información nos conduce a la siguiente propuesta mecanística para esta transformación: (**Esquema 141**)

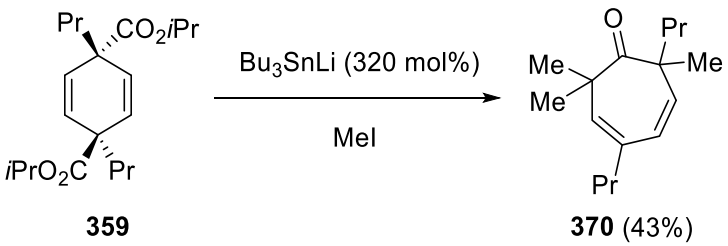


Esquema 141. Mecanismo propuesto para explicar la síntesis de las cicloheptadienonas.

Los datos de ^{1}H RMN nos indican que el intermedio de reacción **369** es un enolato muy estabilizado y que el grupo $SnBu_3$ aún está unido él. En nuestra opinión, la desestannilación se debe producir en la etapa de elaboración y por eso el producto obtenido no presenta ningún grupo Bu_3Sn en su estructura.

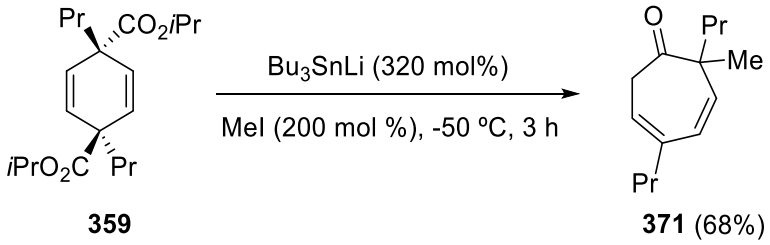
3.4. Reactividad del enolato intermedio de la reacción

Debido a la presencia de un enolato vivo en el medio de reacción planteamos la posibilidad de aprovechar su reactividad con la intención de aumentar la complejidad estructural del producto en un único paso sintético. Para ello, se intentó alquilar dicho enolato con distintos electrófilos. Inicialmente se añadió MeI en exceso antes de detener la reacción. Tras 3 h de reacción, se obtuvo el producto de triple alquilación en todas las posiciones en α a la cetona, con un 43% de rendimiento. (**Esquema 142**)



Esquema 142. Síntesis del producto polialquilado **370**.

Con la intención de controlar la alquilación, consideramos que la temperatura podría desempeñar un papel importante en la formación de los productos sobrealquilados. Por este motivo se bajó la temperatura de la alquilación y, cuando la reacción se realizó a -50 ºC utilizando 200 mol% de MeI durante 3 h, se consiguió aislar como único producto de la reacción el producto de monoalquilación **371** con un 68% de rendimiento. (**Esquema 143**)

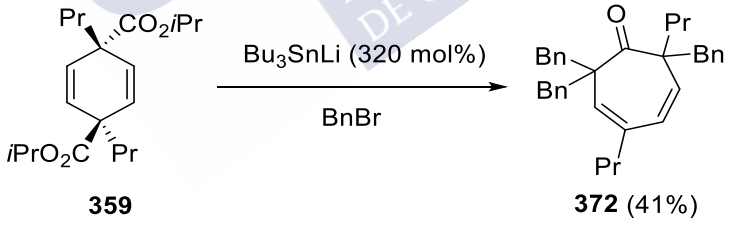


359 **371** (68%)

Esquema 143. Síntesis del producto de monoalquilación **XX**.

La cantidad de electrófilo utilizada (200 mol%) es necesaria ya que al realizar la reacción con proporciones inferiores se obtuvieron conversiones a **371** más bajas.

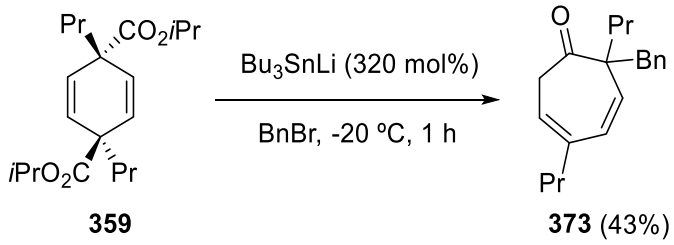
A continuación se estudió el efecto del tamaño del electrófilo. Al probar con bromuro de bencilo en exceso, de nuevo, se obtuvo el producto de polialquilación con un 41% de rendimiento. (**Esquema 144**)



359 **372** (41%)

Esquema 144. Polialquilación de **359** con bromuro de bencilo.

De nuevo, se buscaron condiciones óptimas de temperatura para controlar la polialquilación y obtener únicamente el producto monoalquilado. En este caso, al realizar la alquilación a -20 ºC durante 1 hora se aisló el producto monobencilado **373** con un 43% de rendimiento. (**Esquema 145**)



359 **373** (43%)

Esquema 145. Monoalquilación con bromuro de bencilo.

De este modo, se demostró que el enolato intermedio de la reacción es capaz de reaccionar con agentes alquilantes a pesar de su alta estabilidad y, en condiciones suaves de alquilación se demostró que la primera alquilación es totalmente regioselectiva y que tiene lugar sobre el carbono más sustituido, lo que apunta a que el grupo $SnBu_3$ está todavía presente en la molécula cuando se produce la primera alquilación del enolato intermedio.

Una vez demostrado que el enolato intermedio presenta reactividad frente agentes alquilantes, el siguiente paso fue intentar entender por qué cuando se le trata con un exceso de electrófilo se produce una polialquilación. La primera propuesta que explicaría la formación de estos productos sobrealquilados es que la primera alquilación del enolato intermedio provoque la pérdida del grupo Bu_3Sn, para formar un segundo enolato. Debido a los buenos resultados obtenidos en el análisis por RMN del intermedio de reacción, decidimos hacer un seguimiento por RMN *in situ* del sistema que ya se había monoalquilado para intentar determinar la presencia o ausencia del grupo Bu_3Sn en el intermedio ya alquilado. Para ello, se realizó la reacción en las condiciones de la monoalquilación y trascurrido el tiempo estipulado se transvasó la disolución resultante vía cánula a un tubo Young, observándose el siguiente espectro de ^1H RMN: (**Figura 20**)

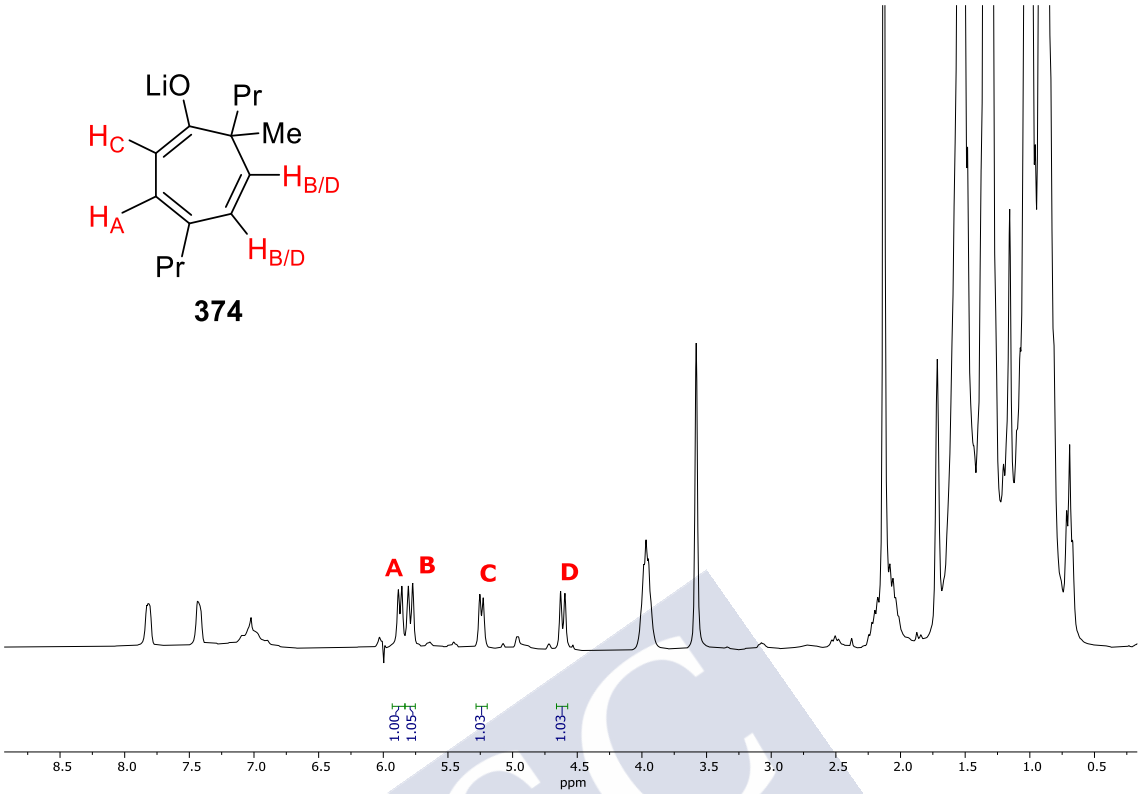
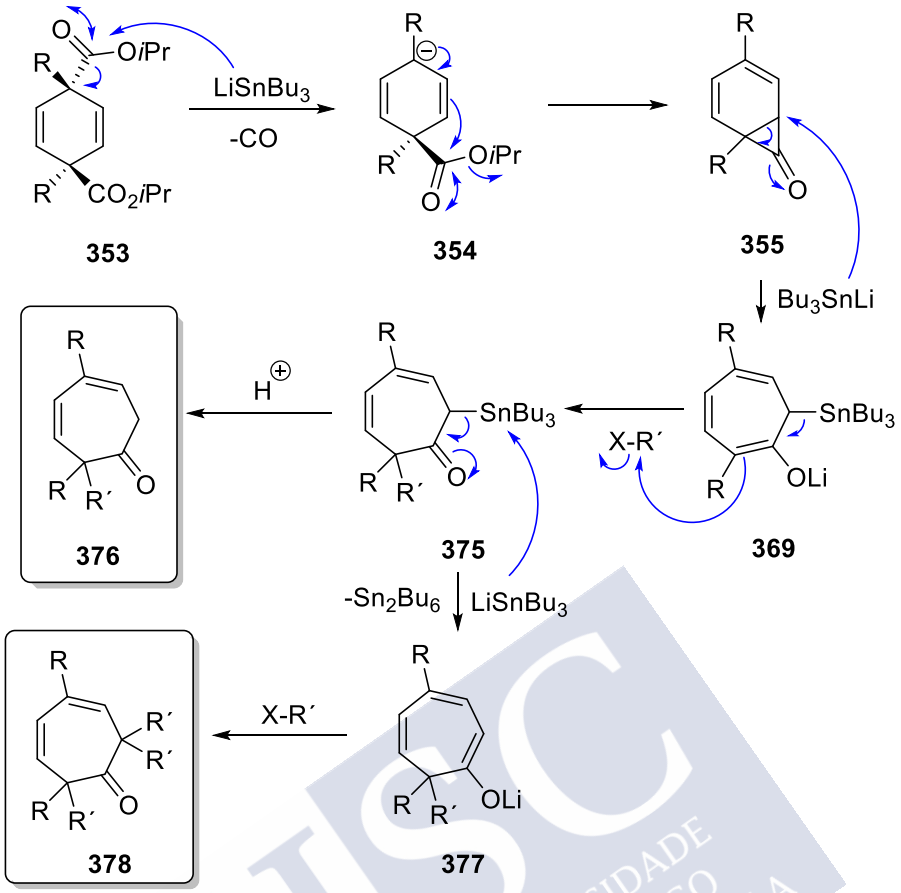


Figura 20. ^{1}H RMN del enolato resultante tras la alquilación con MeI.

Como se muestra en el espectro de ^{1}H RMN anterior, las señales principales del intermedio formado son cuatro dobletes en la zona de los protones alquénicos, que integran cada uno por un protón. El doblete a δ 5.87 ppm se corresponde con el protón H_A, que presenta un acoplamiento con H_C con una constante de J = 8 Hz. Por otro lado, H_B y H_D (δ 5.78 ppm y 4.61 ppm) se corresponden con los protones del otro doble enlace y están acoplados entre sí con una constante J = 10.2 Hz. Además de estos datos, ninguna de las señales presenta acoplamiento con Sn por lo tanto se puede confirmar la idea de que el grupo $SnBu_3$ resulta eliminado tras la alquilación del primer intermedio de la reacción **369**, para dar lugar al enolato alquilado y desestannilado **374**.

Ante estos resultados, queda determinada por completo la propuesta mecanística de la alquilación de este sistema y se puede demostrar que debido a la presencia del grupo $SnBu_3$, la primera alquilación transcurre regioselectivamente sobre el carbono α a la cetona más sustituido. (**Esquema 146**)



Esquema 146. Propuesta mecanística para la formación de las dihidrotroponas alquiladas.

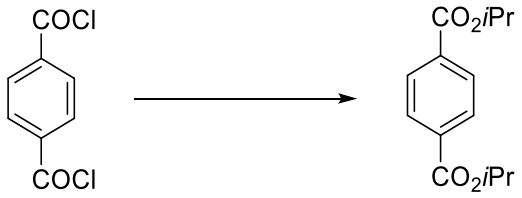
Los resultados obtenidos hasta el momento nos han permitido delinear el rango, limitaciones y mecanismo de esta nueva reacción. Sin embargo, en nuestra opinión, esta transformación presenta un gran potencial sintético ya que transcurre a través de varios intermedios reactivos que pueden ser explotados para, en un único paso sintético, incrementar notablemente la complejidad estructural de sustratos a productos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. Parte experimental

Preparación del tereftalato de diisopropilo (189)



358 **189**

Sobre una disolución de cloruro de tereftaloilo (10.0 g, 50.0 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió DMAP (300 mg, 2.46 mmol) e *i*PrOH (13.2 mL, 172.4 mmol) y se enfrió a 0 ºC. A continuación, se añadió NEt_3 (24.0 mL, 172.4 mmol) y se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y después 2 h a t.a. Transcurrido el tiempo de reacción, se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución 2 M de HCl (200 mL) y se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **189** se obtuvo como un sólido blanco (10.2 g, 83%) tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

P.f. 56-57 ºC (MeOH). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 4H), 5.11 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 134.1, 129.0, 68.4, 21.5. **Análisis elemental** calculado para $C_{14}H_{18}O_4$: C, 67.18; H, 7.25. Experimental: C, 66.88; H, 7.37.

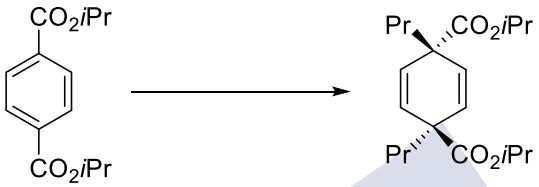
4.2. Preparación de los productos dialquilados 359-362

Procedimiento general para la síntesis de los productos dialquilados derivados del tereftalato de diisopropilo 189

Sobre una suspensión de Li (277 mg, 39.9 mmol) en THF (20 mL) se añadió naftaleno (1.13 g, 8.8 mmol) y se sonicó durante 45 minutos. A continuación, se transvasó vía cánula a otro balón de fondo redondo previamente flameado y enfriado bajo Ar lavándose el exceso de Li con THF (10 mL). Se enfrió a -50 ºC y se añadió una disolución de **189** (1.0 g, 3.99 mmol) disuelto en THF (10 mL) tornando la disolución a un color morado intenso y se mantuvo agitando a esa temperatura durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadió el

correspondiente electrófilo (220 mol%) y se dejó subir lentamente la temperatura hasta t.a. manteniéndose en agitación durante 18 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

Preparación de *trans*-1,4-dipropilciclohexa-2,5-dien-1,4-dicarboxilato de diisopropilo (359)

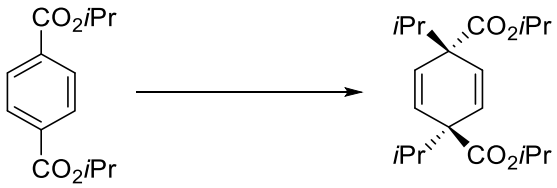


189 **359**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 1-bromopropano (1.1 mL, 11.98 mmol), se obtuvo el producto **XX** (1.12 g, 83%) como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (s, 4H), 4.97 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H), 1.16 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 128.5, 68.1, 48.6, 41.2, 21.8, 17.7, 14.3. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{33}O_4$ $[M+H]^+$: 337.2373, experimental: 337.2375.

Preparación de *trans*-1,4-diisopropilciclohexa-2,5-dien-1,4-dicarboxilato de diisopropilo (360)

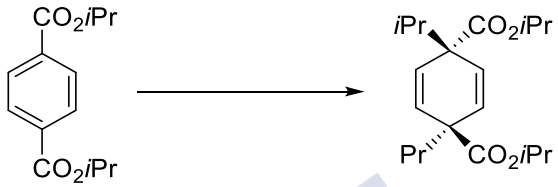


189 **360**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 2-bromopropano (1.1 mL, 11.98 mmol), se obtuvo el producto **360** (870 mg, 65%) como un sólido amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (s, 4H), 4.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H), 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 127.9, 68.1, 52.8, 35.4, 21.9, 17.6. **IR** (neto): 1714 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado $C_{20}H_{33}O_4$ $[M+H]^+$: 337.2373, experimental: 337.2375.

Preparación de *trans*-1-isopropil-4-propilciclohexa-2,5-dien-1,4-dicarboxilato de diisopropilo (361)

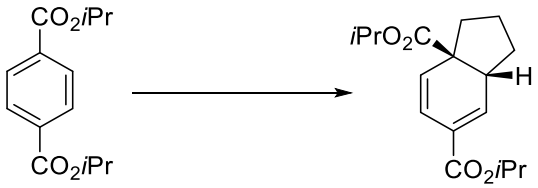


189 **361**

Siguiendo el procedimiento general pero partiendo de **189** (500 mg, 1.99 mmol) y usando dos electrófilos de manera secuencial 2-bromopropano (206 µL, 2.2 mmol) durante 6 h a -30 ºC y, a continuación, 1-bromopropano (360 µL, 3.99 mmol) durante 18 h a t.a., se obtuvo el producto **361** (445 mg, 66%) como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (m, 4H), 4.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.20 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 12H), 1.19 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 173.7, 129.6, 129.5, 129.4, 127.0, 68.1, 68.1, 52.5, 48.8, 41.2, 35.3, 21.8, 21.8, 17.7, 17.6, 14.3. **IR** (neto): 1722 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{33}O_4$ $[M+H]^+$: 337.2373, experimental: 337.2378.

Preparación de 1,2,3,6-tetrahidro-3a*H*-inden-3a,6-dicarboxilato de diisopropilo (362)



189 **362**

Siguiendo el procedimiento general y usando como electrófilo 1,3-dibromopropano (1.2 mL, 11.98 mmol) y agitando la mezcla de la reacción a -20 ºC durante 18 h, se obtuvo el producto

362 (812 mg, 70%) como un sólido amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (dt, *J* = 1.2, 5.2, 1H), 6.34 (dd, *J* = 1.3, 9.9, 1H), 5.77 (dd, *J* = 0.8, 9.9, 1H), 5.07 (hept, *J* = 6.3, 1H), 4.96 (hept, *J* = 6.3, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.3, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 165.5, 139.5, 128.7, 124.6, 119.2, 68.4, 68.0, 52.0, 41.5, 41.2, 35.0, 22.4, 22.0, 21.8. **HRMS** calculado para $C_{17}H_{24}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 315.1567, experimental: 315.1566.

Preparación de 6-propil-1,2,3,6-tetrahidro-3a*H*-inden-3a,6-dicarboxilato de diisopropilo (366)



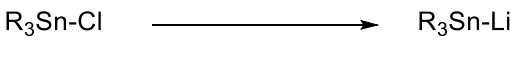
362 **366**

Una disolución de **362** (500 mg, 1.71 mmol) en THF (14 mL) enfriada a -50 ºC se trató con una disolución de 1M de NaHMDS en THF (3.0 mL, 2.99 mmol) y se mantuvo agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se añadió 1-bromopropano (466 µL, 5.13 mmol) y se dejó alcanzar t.a. lentamente, manteniéndose la agitación durante 18 h. Se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **366** (460 mg, 80%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.76 (dd, *J* = 1.6, 9.6, 1H), 5.49 (dt, *J* = 1.5, 2.8, 1H), 4.93 (hept, *J* = 6.4, 1H), 4.88 (hept, *J* = 6.4, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.2, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.5, 172.8, 142.3, 129.8, 127.8, 120.9, 68.1, 67.8, 54.3, 49.9, 41.8, 36.3, 29.5, 21.8, 21.7, 21.6, 21.5, 21.2, 17.8, 14.5. **HRMS** calculado para $C_{20}H_{30}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 357.2036, experimental: 357.2051.

4.10. Síntesis de cicloheptadienonas derivadas de los productos dialquilados 363-365 y 367

Preparación de la disolución de R_3SnLi.



379 **380**

Se preparó una suspensión de Li (167 mg, 24 mmol) cortado en trozos finos en THF (16 mL) se añadió naftaleno (51 mg, 0.4 mmol) y se mantuvo en agitación vigorosa durante 1 h tornando la disolución a un color verde oscuro. Transcurrido el tiempo estipulado, se añadió R_3SnCl (8 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se transvasó vía cánula a un matraz Schlenk previamente flameado y enfriado bajo Ar. La disolución resultante (0.5 M) se mantuvo a temperatura ambiente y resultó ser estable hasta un tiempo máximo de 1 mes.

Preparación de 2,5-dipropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (363)



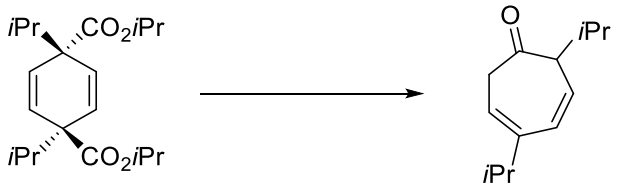
359 **363**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.48 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución, y se mantuvo agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo estipulado, se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **363** (17 mg, 60%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.13 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 211.2, 142.1, 131.2, 130.4, 120.4, 53.7, 44.2, 38.8, 31.1, 22.2, 20.6, 14.2, 13.8. **IR**

(neto): 1714 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{13}H_{21}O$ $[M+H]^+$: 193.1587, experimental: 193.1584.

Preparación de 2,5-diisopropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (364)

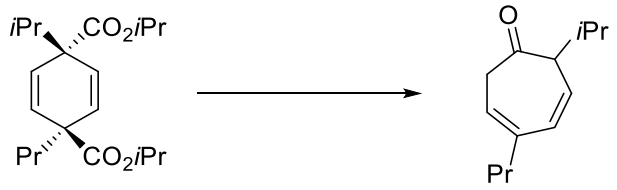


360 **364**

Sobre una disolución de **360** (60 mg, 0.18 mmol) en THF (700 µL) se añadió una disolución de Me_3SnLi en THF (1.1 mL, 0.57 mmol), produciéndose un burbujeo en la disolución de manera progresiva, y se mantuvo agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **364** (19 mg, 55%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.25 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.3, 7.3 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (ddt, *J* = 6.0, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.3, 147.6, 130.4, 128.2, 116.9, 60.2, 44.8, 34.5, 27.1, 22.1, 22.0, 21.3, 19.1. **IR** (neto): 1703 cm^{-1}. **HRMS** calculado para $C_{13}H_{21}O$ $[M+H]^+$: 193.1587, experimental: 193.1585.

Preparación de 5-isopropil-2-propilciclohepta-3,5-dien-1-ona (365)



361 **365**

Sobre una disolución de **361** (66 mg, 0.19 mmol) en THF (700 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (1.3 mL, 0.67 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en

la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **365** (22 mg, 58%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (dd, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.8, 7.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (ddt, *J* = 6.4, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 2.36 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 208.9, 141.7, 131.7, 127.7, 119.6, 60.3, 45.0, 38.8, 27.1, 22.2, 21.3, 19.1, 13.8. **IR** (neto): XX cm^{-1}. **HRMS** (APCI) calculado $C_{13}H_{21}O$ $[M+H]^+$: 193.1587, experimental: 193.1585.

Preparación de 7-propil-2,3,3a,5-tetrahidroazulen-4(1*H*)-ona (367)

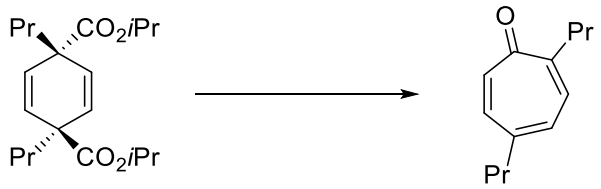


366 **367**

Sobre una disolución de **366** (70 mg, 0.20 mmol) en THF (800 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (1.3 mL, 0.67 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **367** (21 mg, 53%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 17.7, 7.9 Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 212.6, 145.3, 143.0, 122.5, 117.6, 57.6, 44.2, 39.3, 34.1, 26.9, 25.8, 22.3, 13.8. **IR** (neto): 1707 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{13}H_{19}O$ $[M+H]^+$: 191.1430, experimental: 191.1399.

Preparación de 2,5-dipropilciclohepta-2,4,6-trien-1-ona (368)

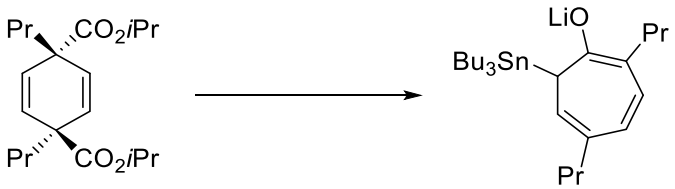


359 **368**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.48 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió cloruro de trimetilsililo (250 µL, 0.74 mmol) y se mantuvo en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **368** (14 mg, 50%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.59 (hept, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.95 (td, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186.8, 153.6, 147.7, 139.9, 138.4, 135.4, 132.0, 41.8, 37.4, 24.0, 22.2, 14.2, 13.7. **IR** (neto): 1684 cm^{-1} **HRMS** (APCI) calculado para $C_{13}H_{19}O$ $[M+H]^+$: 191.1430, experimental: 191.1432.

Preparación del intermedio 369



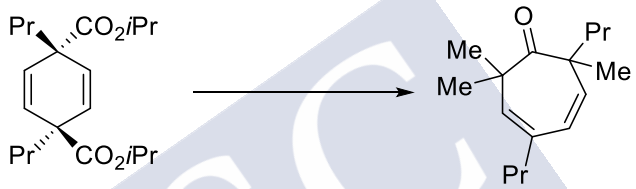
359 **369**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF-d^8 (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF-d^8 (950 µL, 0.48 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución, y se mantuvo agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido el

tiempo estipulado, se transvasó vía cánula a un tubo Young previamente flameado y enfriado bajo argón. Se realizó el RMN *in situ* del intermedio de la reacción, confirmando que su estructura corresponde con la de **369**.

Señales más representativas del enolato: **^{1}H RMN** (500 MHz, THF-d^8) δ 6.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 9.3 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 45.6 Hz, J (^{119}Sn,^{1}H) = 64.2 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 9.3 Hz, *J* (^{117}Sn,^{1}H) = 48.3 Hz, *J* (^{119}Sn,^{1}H) = 67.4 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.4, 10.0, 5.6 Hz, 1H), 1.97 (m, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, THF-d^8) δ 138.7, 134.8, 117.6, 39.4, 34.5, 14.6.

Preparación de 2,2,7-trimetil-4,7-dipropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (370)

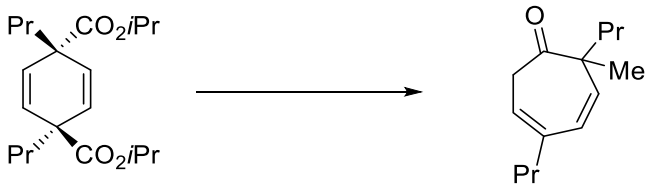


359 **370**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.47 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (30 µL, 0.44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió una disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **370** (15 mg, 43%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.96 (dd, *J* = 11.3, 0.7 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.05 (td, *J* = 7.7, 7.1, 1.2 Hz, 2H), 1.92 (ddd, *J* = 13.2, 12.2, 4.5 Hz, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 213.5, 138.8, 137.3, 131.4, 129.0, 54.1, 49.5, 42.0, 40.1, 26.6, 25.8, 24.8, 22.4, 18.4, 14.7, 13.9. **IR** (neto): 1692 cm^{-1}. **HRMS** calculado para $C_{17}H_{27}O$ $[M+H]^+$: 235.2056, experimental: 235.2053.

Preparación de 2-metil-2,5-dipropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (371)

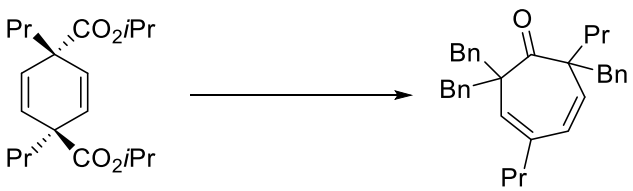


359 **371**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.47 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (20 µL, 0.30 mmol) y se agitó -50 ºC durante 3 h. A continuación, se añadió una disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **359** (21 mg, 68%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 (dd, *J* = 11.4, 0.7 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.36 (ddt, *J* = 7.2, 6.5, 0.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (ddd, *J* = 8.9, 6.4, 1.0 Hz, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 13.2, 12.2, 4.6 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (ddd, *J* = 13.3, 12.5, 4.3 Hz, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 208.1, 141.0, 138.6, 128.8, 116.0, 55.1, 43.7, 42.2, 38.7, 26.9, 22.3, 18.4, 14.7, 13.9. **IR** (neto): 1707 cm^{-1}. **HRMS** calculado para $C_{14}H_{22}NaO$ $[M+Na]^+$: 229.1563, experimental: 229.1565.

Preparación de 2,2,7-tribencil-4,7-dipropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (372)



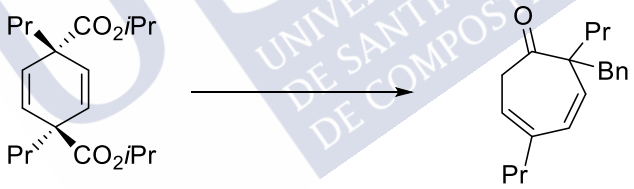
359 **372**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.47 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en

la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (90 µL, 0.75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió una disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **372** (28 mg, 41%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (m, 9H), 7.10 (m, 6H), 5.98 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.0, 10.2 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.69 (ddd, *J* = 13.3, 12.0, 4.5 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.98 (td, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 213.8, 139.9, 138.3, 138.3, 137.9, 133.6, 131.2, 131.2, 131.1, 131.1, 129.9, 127.8, 127.8, 126.5, 126.4, 126.3, 60.0, 59.6, 43.8, 43.7, 40.4, 39.9, 37.0, 22.2, 17.9, 14.6, 14.2. **IR** (neto): 1688 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{34}H_{39}O$ $[M+H]^+$:463.2995, experimental: 463.2994.

Preparación de 2-bencil-2,5-dipropilciclohepta-3,5-dien-1-ona (373)



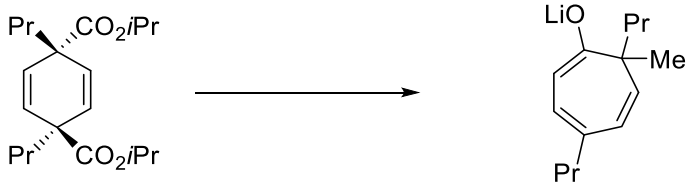
359 **373**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF (950 µL, 0.47 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (35 µL, 0.3 mmol) y se agitó a -20 ºC durante 1 h. A continuación, se añadió una disolución tampón de pH 7 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **373** (18 mg, 43%) se obtuvo como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (SiO_2, EtOAc/hexano, 1:10).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 2.77

(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 13.2, 12.2, 4.6 Hz, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.84 (dt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8, 141.1, 137.3, 136.6, 130.7, 130.5, 128.0, 126.6, 115.0, 60.1, 46.8, 45.3, 42.3, 38.3, 22.0, 18.3, 14.7, 14.0. **IR** (neto): 1703 cm^{-1}. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{20}H_{27}O$ $[M+H]^+$: 283.2056, experimental: 283.2056.

Preparación del intermedio 374



359 **374**

Sobre una disolución de **359** (50 mg, 0.15 mmol) en THF-d^8 (550 µL) se añadió una disolución de Bu_3SnLi en THF-d^8 (950 µL, 0.48 mmol), produciéndose de manera inmediata un burbujeo en la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yodometano (20 µL, 0.30 mmol) y se dejó agitando a -50 ºC durante 3 h. A continuación, se transvasó vía cánula a un tubo Young (previamente flameado y enfriado bajo argón) y se realizó el RMN *in situ* del intermedio de la reacción, confirmando que su estructura corresponde con la del intermedio desestannilado **374**.

Señales más representativas del intermedio **374**: **^{1}H RMN** (300 MHz, THF-d^8) δ 5.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H).

5. CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. Conclusiones

1. Se han optimizado las condiciones de reacción para la obtención de ciclononadienos (**82**-**84**, **85**, **87**) y ciclodecadienos (**88**-**90**) a partir de ftalato de diisopropilo en una mayor escala (65 mg *vs* 10 g) sin apenas cambios en los rendimientos.

2. Se ha desarrollado una reacción transanular en medio básico de ciclononadienos (**82**-**84**, **85**, **87**) y ciclodecadienos (**88**-**90**) que permite acceder de manera estereoselectiva a nuevos sistemas biciclo[4.3.0]nonanos (**91a**-**91b**, **95**) y biciclo[5.3.0]decanos (**100**, **105**, **106**).

3. Se ha estudiado la reacción de ciclación transanular del ciclononadieno **84** iniciada por la adición conjugada de un amiduro sobre el sistema α,β-insaturado. Esta reacción ha permitido acceder a β-aminoesteres (**113**, **117**-**121**) de manera estereoselectiva y con buenos rendimientos. Además, al tratar la mezcla de reacción con NaO*t*Bu/*i*PrOH se consiguió obtener un único producto con grandes excesos diastereoméricos. De este modo, en un único paso de reacción se consiguen formar 4 nuevos estereocentros de manera controlada.

4. Se ha desarrollado una ruta sintética para la preparación del esqueleto central de una gran familia de alcaloides. La preparación del compuesto **126** se ha conseguido en 6 etapas a partir de ftatalato de diisopropilo **69** con un rendimiento total de un 15% y con una relación de enantiómeros de 95:5.

5. Se ha estudiado la reacción de distintos diésteres cuaternarios que no pueden dar lugar a un *bis*-enolato estable al reaccionar con reactivos estannil-líticos. En los derivados del ftalato de diisopropilo **69** y del naftalen-1,2-dicarboxilato de dimetilo **249** se ha descubierto una nueva reacción que engloba diversos procesos de formación de enlaces C-C que permiten acceder a nuevos sistemas policíclicos estannilados (**224**, **237**-**240**, **250**-**254**) de estructura compleja con rendimientos moderados.

6. Se ha estudiado el intercambio Sn-Li en el policiclo estannilado **251**, lo que ha permitido preparar un organolítico altamente funcionalizado y relativamente estable que reacciona con distintos agentes alquilantes para dar los correspondientes productos alquilados (**259**, **260**, **262**, **263**).

7. Se ha estudiado la influencia de la posición relativa de los ésteres en la reacción con reactivos estannil-líticos. Para ello se han estudiado los sistemas dialquilados derivados del antracen-9,10-dicarboxilato de dimetilo **202** y del naftalen-1,4-dicarboxilato de dimetilo **283**.

8. Los productos derivados del antraceno **202** condujeron de manera mayoritaria a las cetonas **270**-**272** y de manera minoritaria a los productos aromáticos **273**-**275**. La formación de estos productos se ha descrito como una serie de procesos sucesivos de formación y ruptura de enlaces C-C iniciada por reactivos estannil-líticos.

9. Los hidroxiestannanos **276**-**278** se obtuvieron como producto principal a partir de **264**-**268** al reducir las cantidades de reactivo estannil-lítico (200 mol%). Además, estos hidroxiestannanos conducen a las cetonas **270**-**272** al ser tratados en condiciones de oxidación con PCC.

10. La reacción de los sistemas derivados del naftaleno **283** con reactivos estannil-líticos condujo a la formación de los productos de doble descarbonilación **290**-**295** de forma mayoritaria.

11. Se ha estudiado la reacción de dialquilación en el tereftalato de diisopropilo **189** obteniéndose los productos dialquilados **359**-**361** con buenos rendimientos. Además, también se consiguió obtener el derivado bicíclico **362** al ser tratado el tereftalato **189** con un *bis*-electrófilo.

12. Se ha descubierto una nueva reacción de expansión de anillo que ha permitido acceder a cicloheptadienonas a partir de derivados dialquilados del tereftalato **359**-**361** por tratamiento con reactivos estannil-líticos.

13. Se ha identificado el intermedio de la reacción de expansión de anillo mediante ^{1}H RMN y ^{119}Sn RMN confirmando que el grupo $SnBu_3$ aún está unido a la molécula antes de la etapa de elaboración.

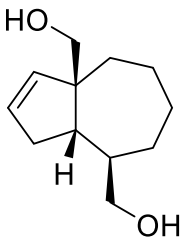
14. Se ha demostrado que el enolato intermedio presente en el medio de reacción puede reaccionar de manera controlada con distintos electrófilos para dar selectivamente productos de monoalquilación (**371** y **373**). En presencia de exceso de electrófilo, los productos obtenidos son los productos de polialquilación en α a la cetona (**370** y **372**).

6. DATOS CRISTALOGRÁFICOS

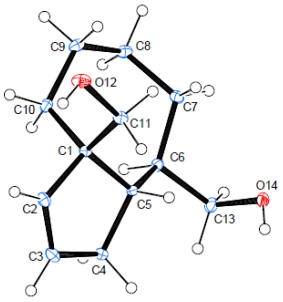
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

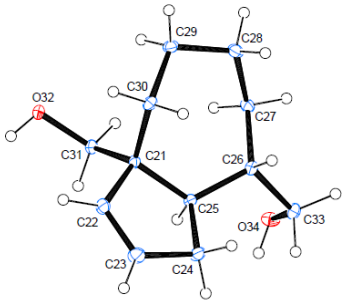
6. Datos cristalográficos

6.1. Datos cristalográficos de (3a*R*,8*R*,8a*S*)-4,5,6,7,8,8a-hexahidroazulen-3a,8-diildimetanol (104)



104





Crystal data

$C_{12}H_{20}O_2$
M_r = 196.28
Monoclinic, $P2_1$
Hall symbol: P 2yb
a = 9.1974 (7) Å
b = 8.6236 (8) Å
c = 14.4012 (13) Å
β = 108.457 (4)º
V = 1083.47 (16) Å^3
Z = 4

F(000) = 432
D_x = 1.203 Mg m^{-3}
Mo $K\alpha$ radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 9942 reflections
θ = 2.3-30.3º
μ = 0.08 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.52 × 0.2 × 0.12 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2012/1 - Bruker AXS area detector scaling and absorption correction
T_{min} = 0.766, T_{max} = 0.918

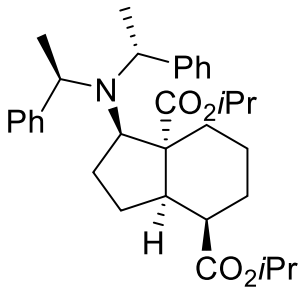
50582 measured reflections
6768 independent reflections
5919 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.162
θ_{max} = 30.8º, θ_{min} = 1.5º

Refinement

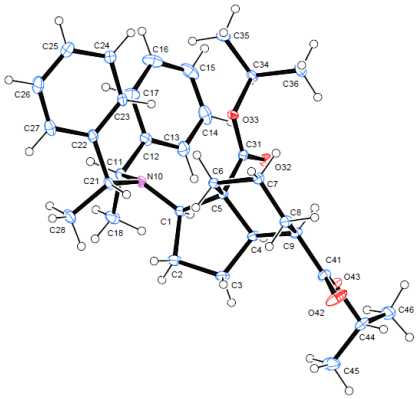
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.046
$wR(F^2)$ = 0.119
S = 1.01
6768 reflections
269 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0544P)^2]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ < 0.001

1 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.26 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.24 e Å^{-3}

6.2. Datos cristalográficos de (3*R*,3a*R*,7*R*,7a*R*)-3-(*bis*((*R*)-feniletil)amino)octahidro-3a-inden-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (119a)



119a



Crystal data

$2(C_{33}H_{45}NO_4)\cdot 3(CH_2Cl_2)$
M_r = 1294.17
Monoclinic, *C*2
a = 18.3240 (4) Å
b = 10.4222 (2) Å
c = 18.0098 (4) Å
β = 96.151 (2)º
V = 3419.65 (13) Å^3
Z = 2

F(000) = 1380
D_x = 1.257 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 6886 reflections
θ = 2.3-24.3º
μ = 0.31 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.48 × 0.4 × 0.32 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2014/5 - Bruker AXS area detector scaling and absorption correction
T_{min} = 0.773, T_{max} = 0.942

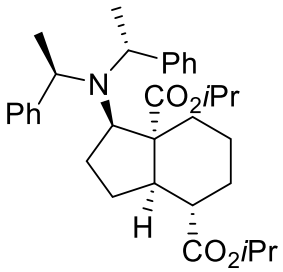
32115 measured reflections
8537 independent reflections
6776 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.047
θ_{max} = 28.4º, θ_{min} = 2.2º

Refinement

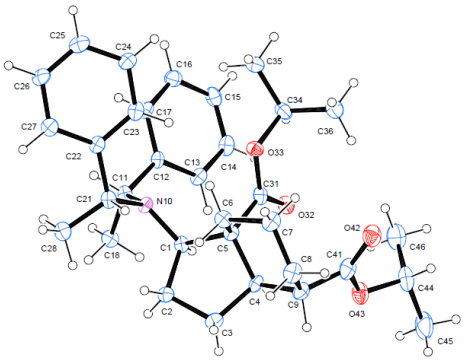
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.048
$wR(F^2)$ = 0.111
S = 1.05
8537 reflections
459 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0542P)^2 + 0.1447P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.001

511 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.042 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.24 e Å^{-3}

6.3. Datos cristalográficos de (3*R*,3a*R*,7S,7a*R*)-3-(*bis*((*R*)-feniletil)amino)octahidro-3a-inden-3a,7-dicarboxilato de diisopropilo (119b)



119b



Crystal data

$C_{19}H_{31}NO_4$
M_r = 337.45
Triclinic, *P*1
a = 9.2372 (6) Å
b = 10.8142 (7) Å
c = 11.9156 (8) Å
V = 960.99 (11) Å^3
Z = 2

F(000) = 1128
D_x = 1.013 Mg m^{-3}
Mo *Kα* radiation, *λ* = 0.71073 Å
Cell parameters from 3564 reflections
θ = 2.4-21.2º
μ = 0.07 mm^{-1}
T = 100 K
Plate, colourless
0.21 × 0.17 × 0.08 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2014/5 - Bruker AXS
area detector scaling and
absorption correction
T_{min} = 0.896, T_{max} = 0.995

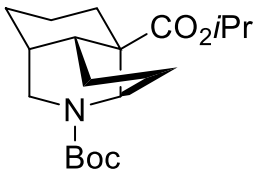
47859 measured reflections
6196 independent reflections
3827 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.120
θ_{max} = 25.4º, θ_{min} = 1.9º

Refinement

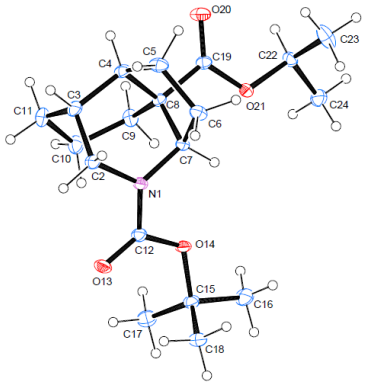
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.059
$wR(F^2)$ = 0.141
S = 0.99
6196 reflections
349 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0663P)^2]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.001$

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.25 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.18 e Å^{-3}

6.4. Datos cristalográficos de (1*R*,3a*R*,4*R*,7a*R*)-octahidro-7a-1,4-(epiminometano)inden-7a,9-dicarboxilato de 7a-isopropilo y 9-terc-butilo (126)



126



Crystal data

$C_{33}H_{45}NO_4$
M_r = 519.7
Orthorhombic, $P2_12_12$
a = 14.4164 (9) Å
b = 14.7132 (10) Å
c = 16.069 (1) Å
β = 72.967 (2)º
γ = 65.472 (2)º
V = 3408.4 (4) Å^3
Z = 4

$F(000)$ = 368
D_x = 1.166 Mg m^{-3}
Cu $K\alpha$ radiation, λ = 1.54178 Å
Cell parameters from 9528 reflections
θ = 4.2-79.9º
μ = 0.65 mm^{-1}
T = 100 K
Plate, clear colourless
0.36 × 0.30 × 0.10 mm

Data collection

Bruker D8 VENTURE PHOTON-III C14 diffractometer
Absorption correction: multi-scan
TWINABS - Bruker AXS
scaling for twinned crystals – Version 2012/1
T_{min} = 0.67, T_{max} = 0.94

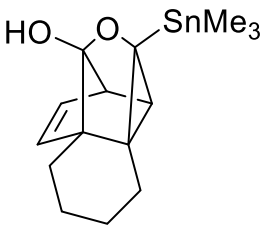
193604 measured reflections
17821 independent reflections
17502 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.083
θ_{max} = 80.2º, θ_{min} = 4.2º

Refinement

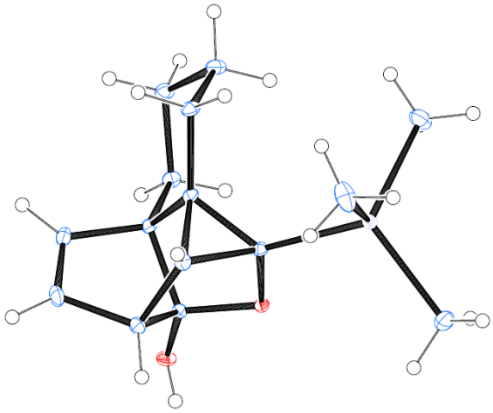
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.064
$wR(F^2)$ = 0.192
S = 1.03
17821 reflections
501 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1397P)^2 + 0.2519P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.001$

230 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.30 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.38 e Å^{-3}

6.5. Datos cristalográficos de 5-(trimetilestannil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)diciclopenta[*c*]isobenzofuran-3a(3*H*)-ol (224)



224



Crystal data

$C_{15}H_{22}O_2Sn$
M_r = 353.02
Monoclinic, $P2_1/c$
a = 6.3661 (10) Å
b = 11.643 (2) Å
c = 19.660 (2) Å
β = 92.2250 (10)º
V = 1456.2 (4) Å^3
Z = 4

D_x = 1.61 Mg m^{-3}
Mo $K\alpha$ radiation, λ = 0.7107 Å
Cell parameters from 9984 reflections
θ = 2.71-30.46º
μ = 1.747 mm^{-1}
T = 100 K
Needle, colourless
0.72 × 0.09 × 0.09 mm

Data collection

Bruker APPEX-2 CCD diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS - Bruker AXS
T_{min} = 0.58, T_{max} = 0.86

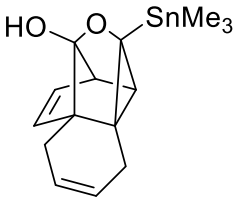
65111 measured reflections
4259 independent reflections
3921 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.0387
θ_{max} = 30.03º

Refinement

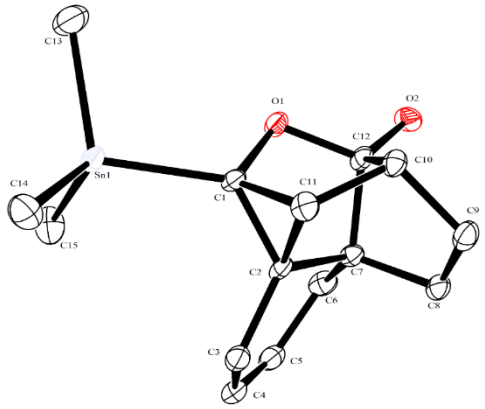
$R(F)$ = 0.0181
$wR(F^2)$ = 0.0411
S = 1.071
4259 reflections
218 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0173P)^2 + 0.7848P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ P= 0.002

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.366 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.412 e Å^{-3}

6.6. Datos cristalográficos de 5-(trimetilestannil)-6,9-dihidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)ciclopenta[*c*]isobenzofuran-3a(3*H*)-ol (239)



239



Crystal data

$C_{15}H_{20}O_2Sn$
M_r = 351
Orthorhombic, *Pbca*
a = 17.744 (5) Å
b = 6.791 (2) Å
c = 24.079 (8) Å
V = 2901.4 (16) Å^3
Z = 8

F(000) = 1408
D_x = 1.607 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
Cell parameters from 1973 reflections
θ = 3.3-25.5º
μ = 1.75 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.68 × 0.07 × 0.02 mm

Data collection

Bruker APPEX-2 CCD diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS - Bruker
T_{min} = 0.816, T_{max} = 1

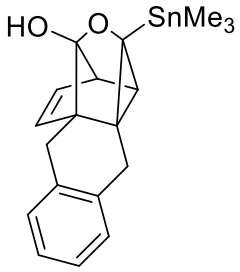
41057 measured reflections
2861 independent reflections
2206 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.068
θ_{max} = 26.0º
θ_{min} = 2.0º

Refinement

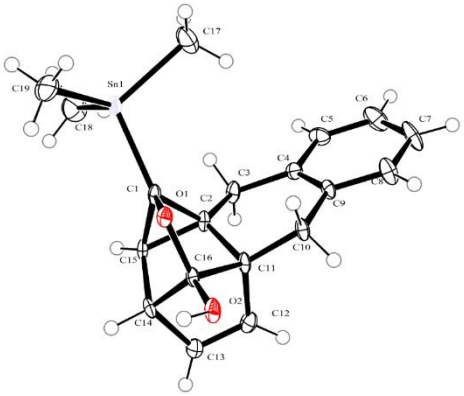
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.029
$wR(F^2)$ = 0.065
S = 1.03
2861 reflections
18 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0246P)^2 + 5.1102P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.002

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.76 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.48 e Å^{-3}

6.7. Datos cristalográficos de 5-(trimetilestannil)-6,11-dihidro-5*H*-3,5,5a-(epimetantriil)ciclopenta[*b*]nafto[2,3-*c*]furan-3a(3*H*)-ol (240)



240



Crystal data

$C_{19}H_{22}O_2Sn$
M_r = 401.06
Triclinic, *P*1
a = 6.496 (5) Å
b = 9.534 (5) Å
c = 14.051 (5) Å
α = 80.550 (5)º
β = 85.234 (5)º
γ = 88.217 (5)º
V = 855.3 (9) Å^3
Z = 2

F(000) = 404
D_x = 1.557 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
Cell parameters from 1970 reflections
θ = 2.4-26.4º
μ = 1.50 mm^{-1}
T = 100 K
Needle, colourless
0.42 × 0.08 × 0.04 mm

Data collection

Smart-CCD-1000 BRUKER diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS - Bruker
T_{min} = 0.637, T_{max} = 1

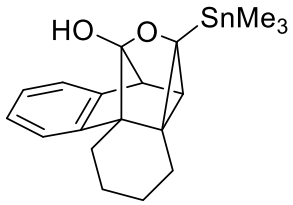
8587 measured reflections
3122 independent reflections
2822 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.040
θ_{max} = 25.4º
θ_{min} = 1.5º

Refinement

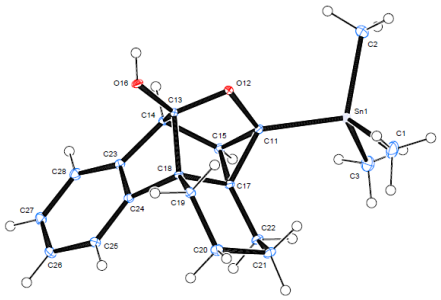
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.033
$wR(F^2)$ = 0.086
S = 1.07
3122 reflections
205 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0563P)^2]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.001

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -1.63 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 1.17 e Å^{-3}

6.8. Datos cristalográficos de 5-(trimetilestannil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (251)



251



Crystal data

$C_{19}H_{24}O_2Sn$
M_r = 403.07
Triclinic, *P*1
a = 7.8587 (2) Å
b = 8.7834 (2) Å
c = 12.8731 (3) Å
α = 75.532 (1)º
β = 81.538 (1)º
γ = 85.221 (2)º
V = 850.03 (4) Å^3
Z = 2

F(000) = 408
D_x = 1.575 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 9898 reflections
θ = 2.4-30.5º
μ = 1.51 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.42 × 0.25 × 0.16 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2016/2 - Bruker AXS
T_{min} = 0.669, T_{max} = 0.802

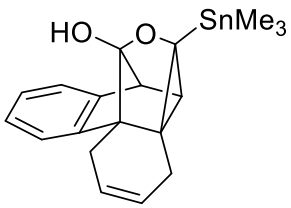
38671 measured reflections
5210 independent reflections
4858 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.034
θ_{max} = 30.5º
θ_{min} = 1.7º

Refinement

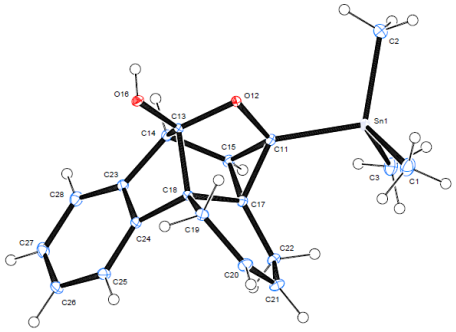
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.021
$wR(F^2)$ = 0.049
S = 1.04
5210 reflections
205 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0209P)^2+0.5233P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.002

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.47 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.51 e Å^{-3}

6.9. Datos cristalográficos de 5-(trimetilestannil)-1,4-dihidro-5*H*-4a,5,7-(epimetanotriil)indeno[2,1-*c*]isobenzofuran-6a(7*H*)-ol (253)



253



Crystal data

$C_{19}H_{22}O_2Sn$
M_r = 401.05
Triclinic, *P*1
a = 7.6944 (1) Å
b = 8.8116 (2) Å
c = 12.8831 (3) Å
α = 75.060 (1)º
β = 83.844 (1)º
γ = 85.420 (1)º
V = 837.84 (3) Å^3
Z = 2

F(000) = 404
D_x = 1.59 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 9859 reflections
θ = 2.4-30.9º
μ = 1.53 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.44 × 0.2 × 0.19 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2016/2 - Bruker AXS
T_{min} = 0.616, T_{max} = 0.746

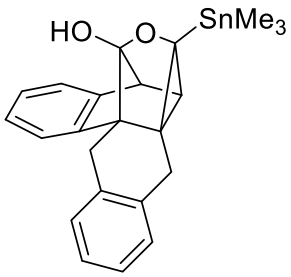
35332 measured reflections
5667 independent reflections
5130 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.036
θ_{max} = 31.8º
θ_{min} = 2.4º

Refinement

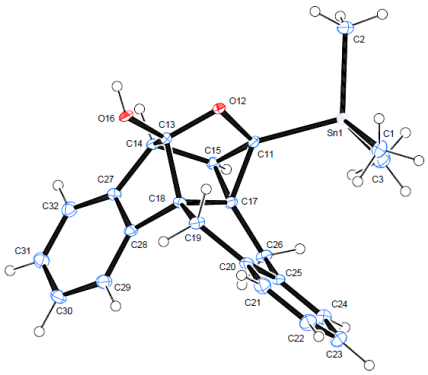
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.025
$wR(F^2)$ = 0.055
S = 1.04
5667 reflections
205 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0274)^2+0.146P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.001$

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.44 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.61 e Å^{-3}

6.10. Datos cristalográficos de 7-(trimetilestannil)-8,13-dihidro-7*H*-5,7,7a-(epimetanotriil)indeno[2,1-*b*]nafto[2,3-*c*]furan-5a(5*H*)-ol (254)



254



Crystal data

$C_{23}H_{24}O_2Sn$
M_r = 451.11
Triclinic, *P*1
a = 8.5486 (2) Å
b = 9.4570 (2) Å
c = 13.5496 (4) Å
α = 104.987 (2)º
β = 102.052 (2)º
γ = 105.996 (2)º
V = 969.81 (4) Å^3
Z = 2

F(000) = 456
D_x = 1.545 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 6638 reflections
θ = 2.4-24.0º
μ = 1.33 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.1 × 0.09 × 0.04 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2016/2 - Bruker AXS
T_{min} = 0.775, T_{max} = 0.928

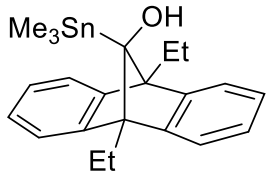
38513 measured reflections
4843 independent reflections
3939 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.08
θ_{max} = 28.4º
θ_{min} = 1.6º

Refinement

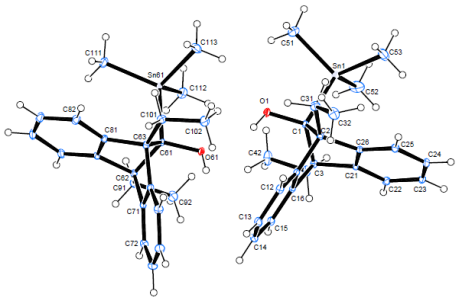
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.041
$wR(F^2)$ = 0.100
S = 1.06
4843 reflections
241 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0553)^2]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.001

1 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -1.48 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.78 e Å^{-3}

6.11. Datos cristalográficos de 9,10-dietil-11-(trimetilestannil)-9,10-metanoantracen-11-ol (276)



276



Crystal data

$C_{22}H_{28}OSn$
M_r = 427.13
Triclinic, *P*1
a = 8.9654 (2) Å
b = 13.7149 (3) Å
c = 17.4475 (4) Å
α = 109.312 (1)º
β = 98.622 (1)º
γ = 100.714 (2)º
V = 1936.94 (8) Å^3
Z = 4

F(000) = 872
D_x = 1.465 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 9840 reflections
θ = 2.4-31.5º
μ = 1.32 mm^{-1}
T = 100 K
Plate, colourless
0.45 × 0.14 × 0.09 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2016/2 - Bruker AXS
T_{min} = 0.654, T_{max} = 0.802

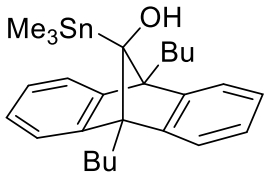
74719 measured reflections
12879 independent reflections
10642 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.031
θ_{max} = 31.6º
θ_{min} = 1.6º

Refinement

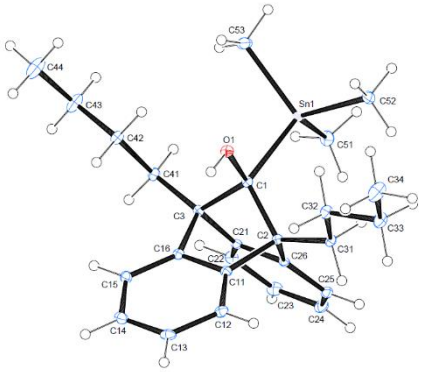
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.025
$wR(F^2)$ = 0.055
S = 1.03
12879 reflections
449 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0224P)^2+1.1612P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.002

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.57 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.75 e Å^{-3}

6.12. Datos cristalográficos de 9,10-dibutil-11-(trimetilestannil)-9,10-metanoantracen-11-ol (278)



278



Crystal data

$C_{26}H_{36}OSn$
M_r = 483.24
Triclinic, *P*1
a = 8.2011 (2) Å
b = 11.8340 (2) Å
c = 12.8962 (2) Å
α = 103.174 (1)º
β = 97.585 (1)º
γ = 100.164 (1)º
V = 1180.01 (4) Å^3
Z = 2

F(000) = 500
D_x = 1.36 Mg m^{-3}
Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å
Cell parameters from 9908 reflections
θ = 2.6-30.3º
μ = 1.10 mm^{-1}
T = 100 K
Prism, colourless
0.37 × 0.32 × 0.24 mm

Data collection

Bruker APEX-II diffractometer
Absorption correction: multi-scan
SADABS2016/2 - Bruker AXS
T_{min} = 0.689, T_{max} = 0.779

44550 measured reflections
7187 independent reflections
6489 reflections with $I>2\sigma(I)$
R_{int} = 0.043
θ_{max} = 30.6º
θ_{min} = 1.8º

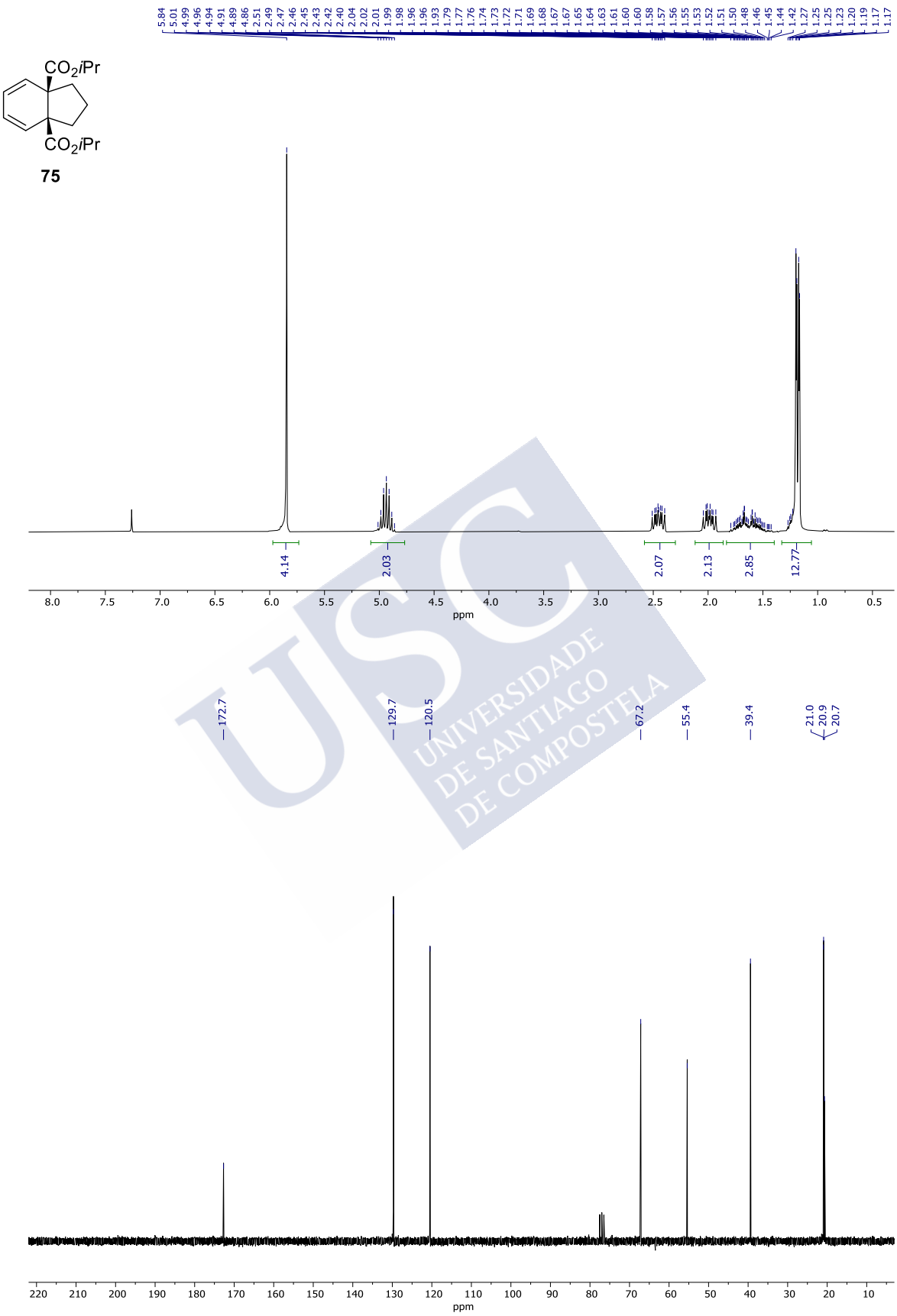
Refinement

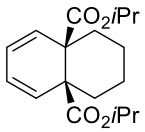
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$ = 0.026
$wR(F^2)$ = 0.053
S = 1.03
7187 reflections
262 parameters
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0215P)^2+0.3878P]$
where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.003

0 restraint
0 constraints
$\Delta\rho_{min}$ = -0.51 e Å^{-3}
$\Delta\rho_{max}$ = 0.48 e Å^{-3}

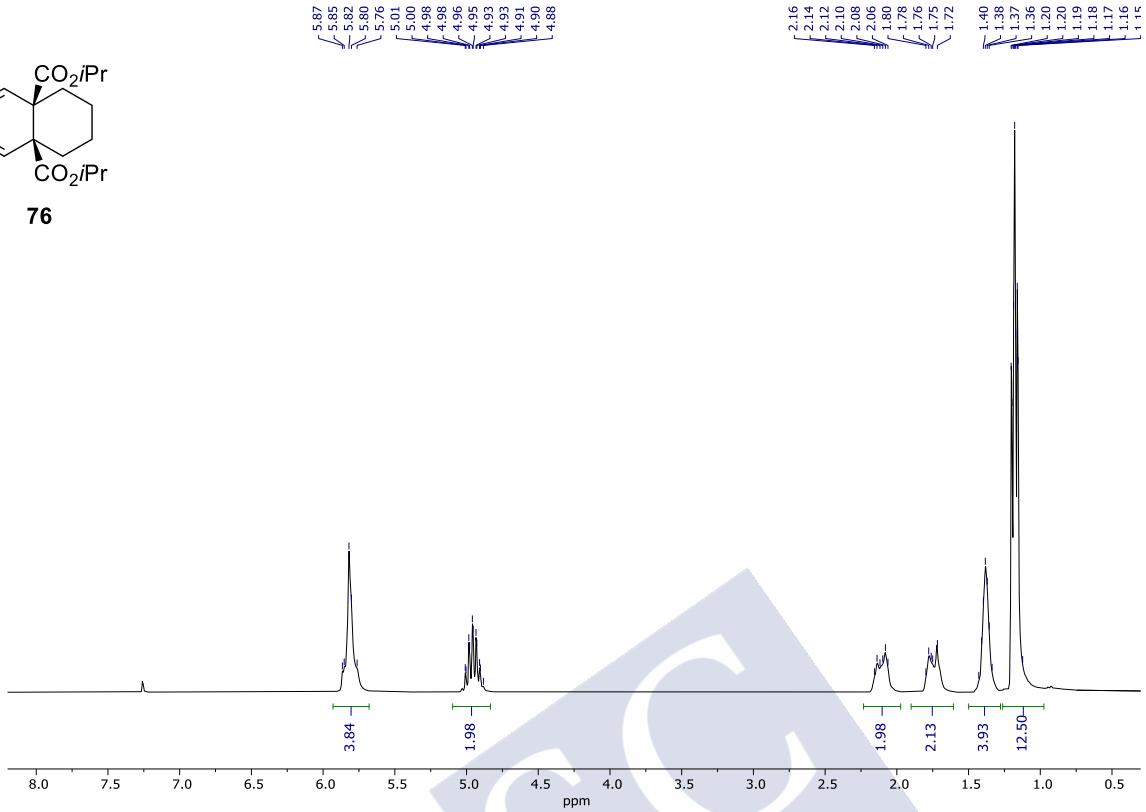
7. Espectros

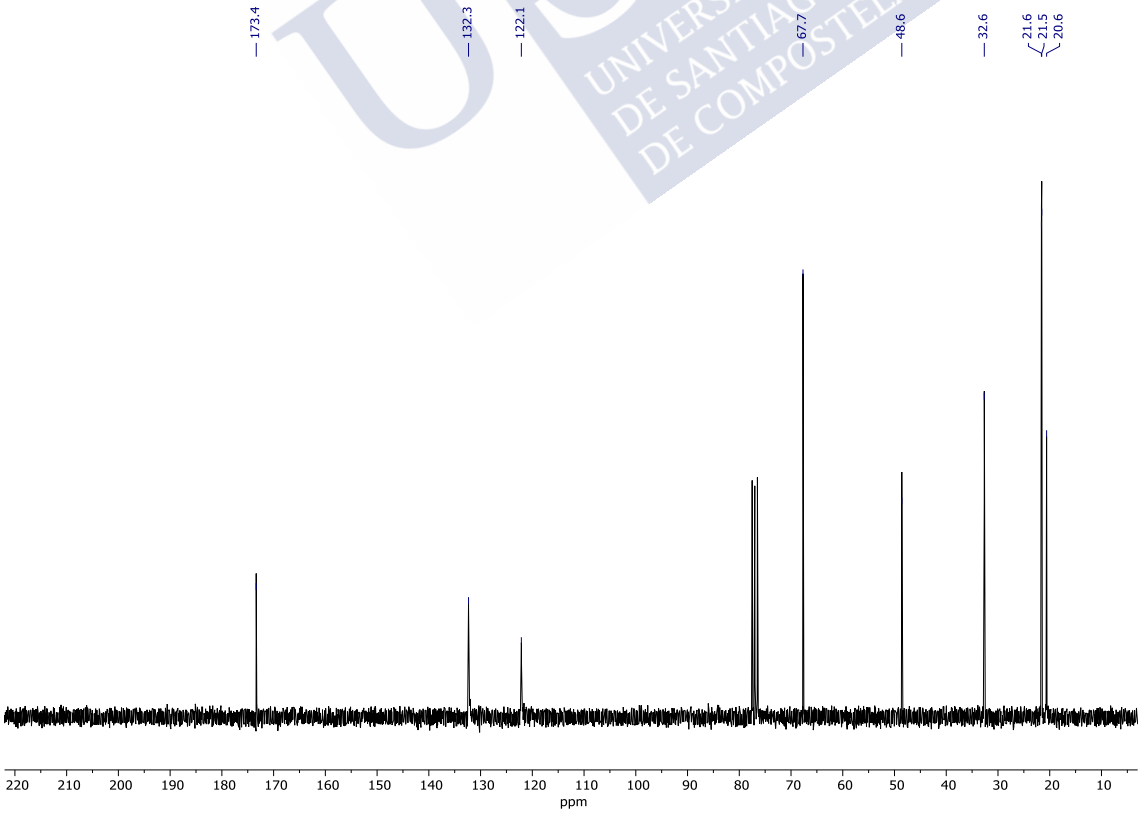
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr
75
5.84 5.01 4.99 4.96 4.94 4.91 4.89 4.86 2.51 2.49 2.47 2.46 2.45 2.43 2.42 2.40 2.04 2.02 2.01 1.99 1.98 1.96 1.96 1.93 1.79 1.77 1.76 1.74 1.73 1.72 1.71 1.69 1.68 1.67 1.67 1.65 1.64 1.63 1.61 1.60 1.60 1.58 1.57 1.56 1.55 1.53 1.52 1.51 1.50 1.48 1.46 1.45 1.44 1.42 1.27 1.25 1.25 1.23 1.20 1.19 1.17 1.17
4.14
2.03
2.07
2.13
2.85
12.77
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
ppm
172.7
129.7
120.5
67.2
55.4
39.4
21.0
20.9
20.7
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
ppm

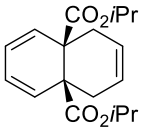


76

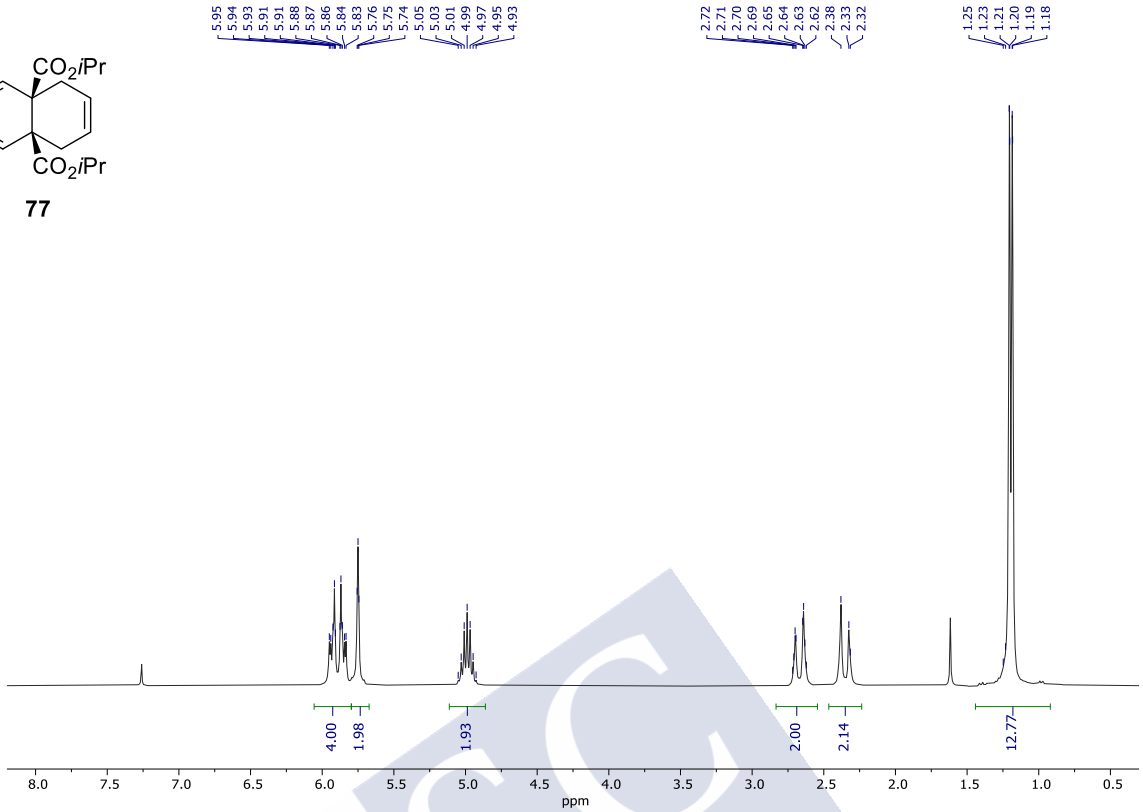


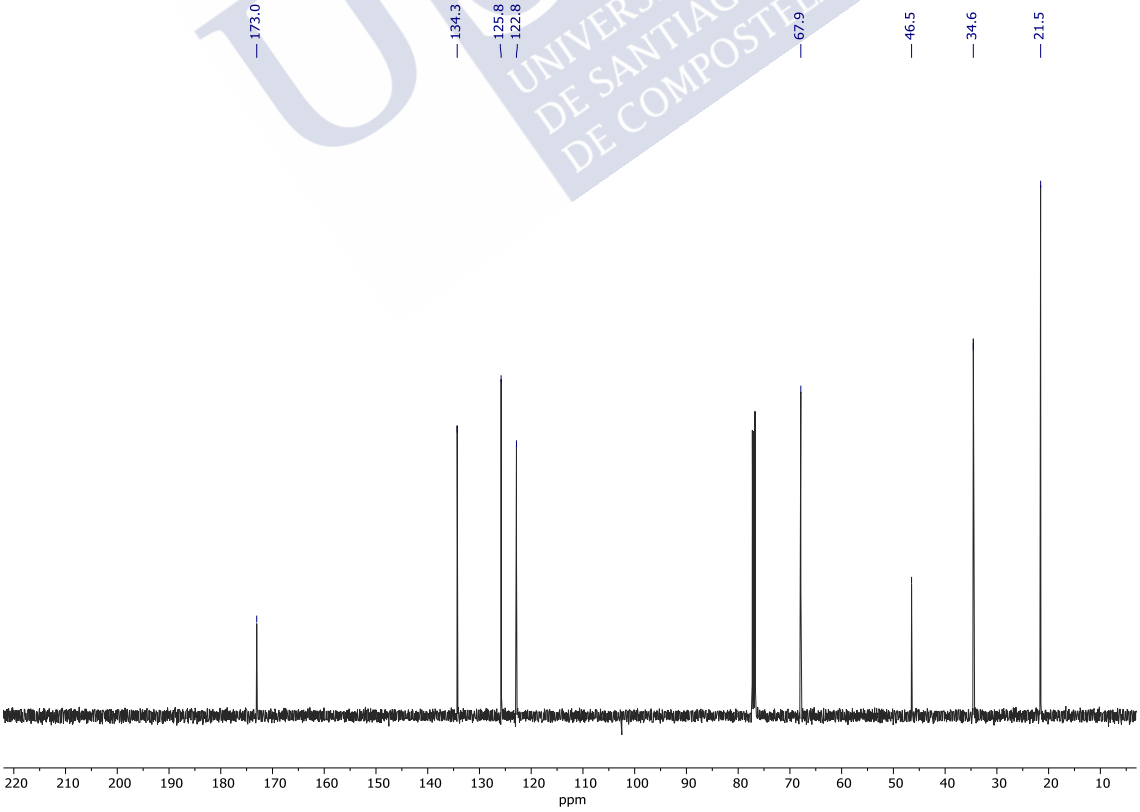


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

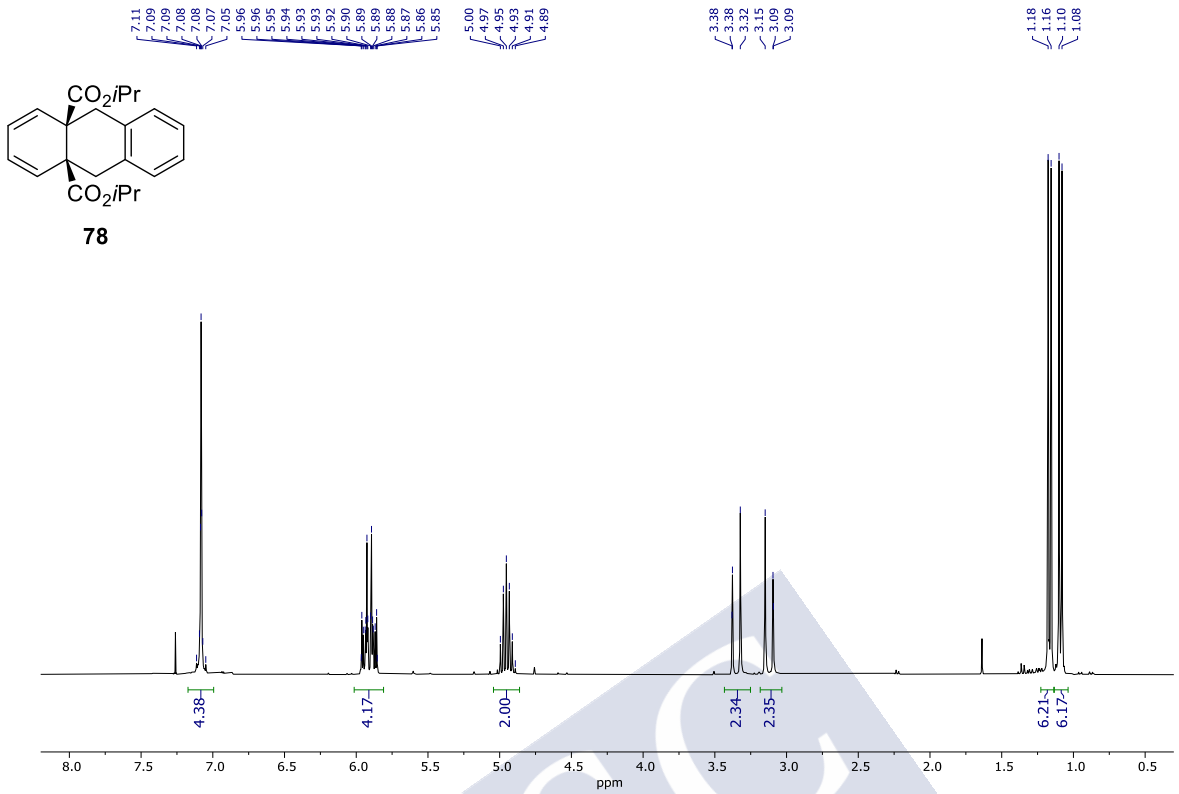


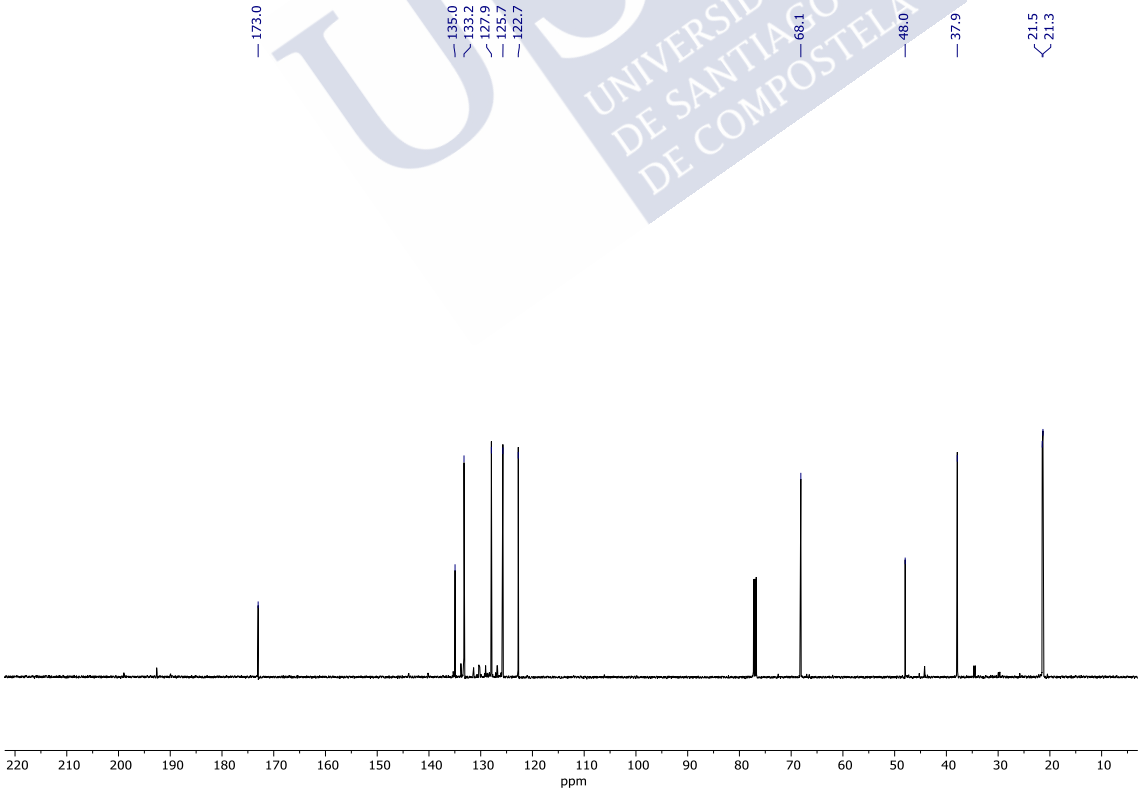
77





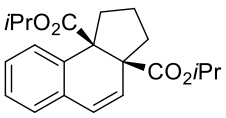
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



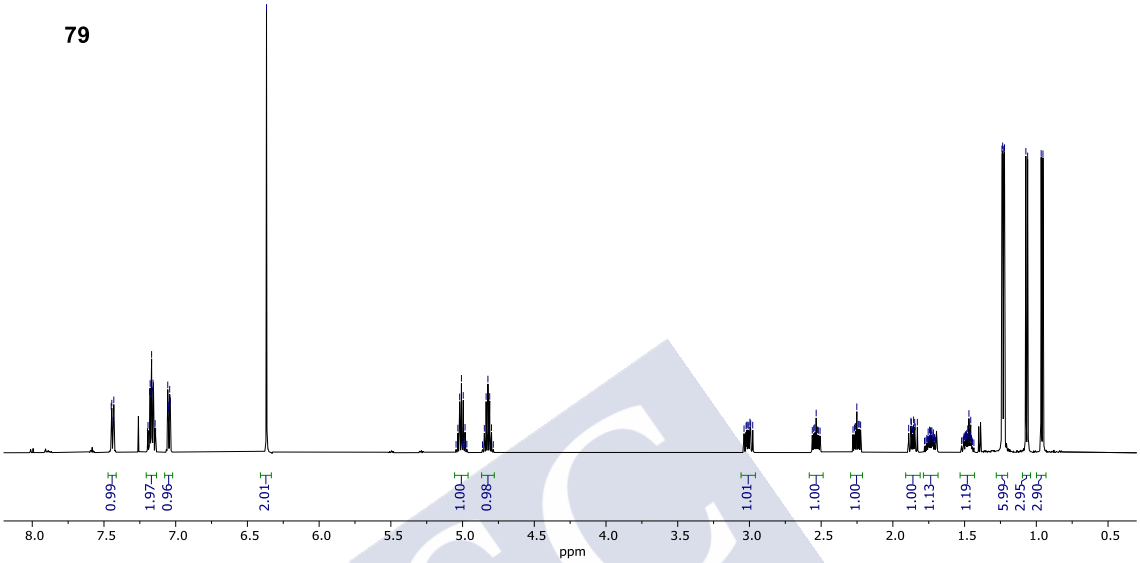


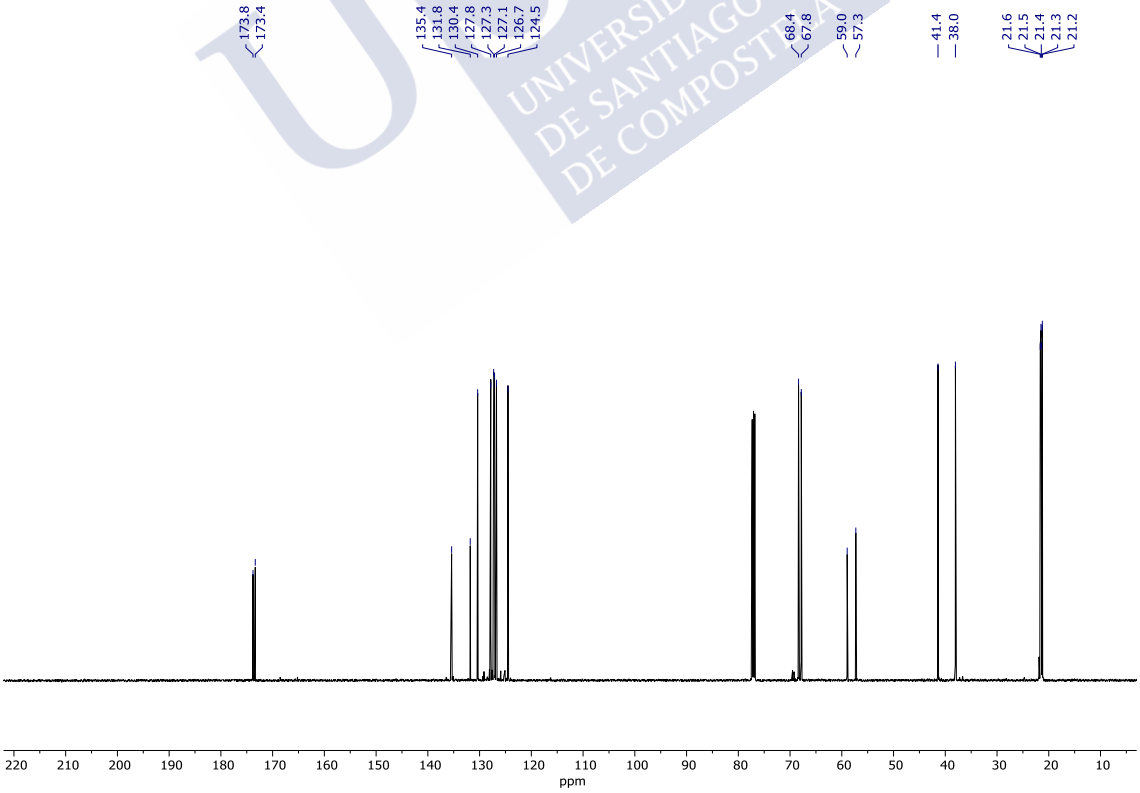
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



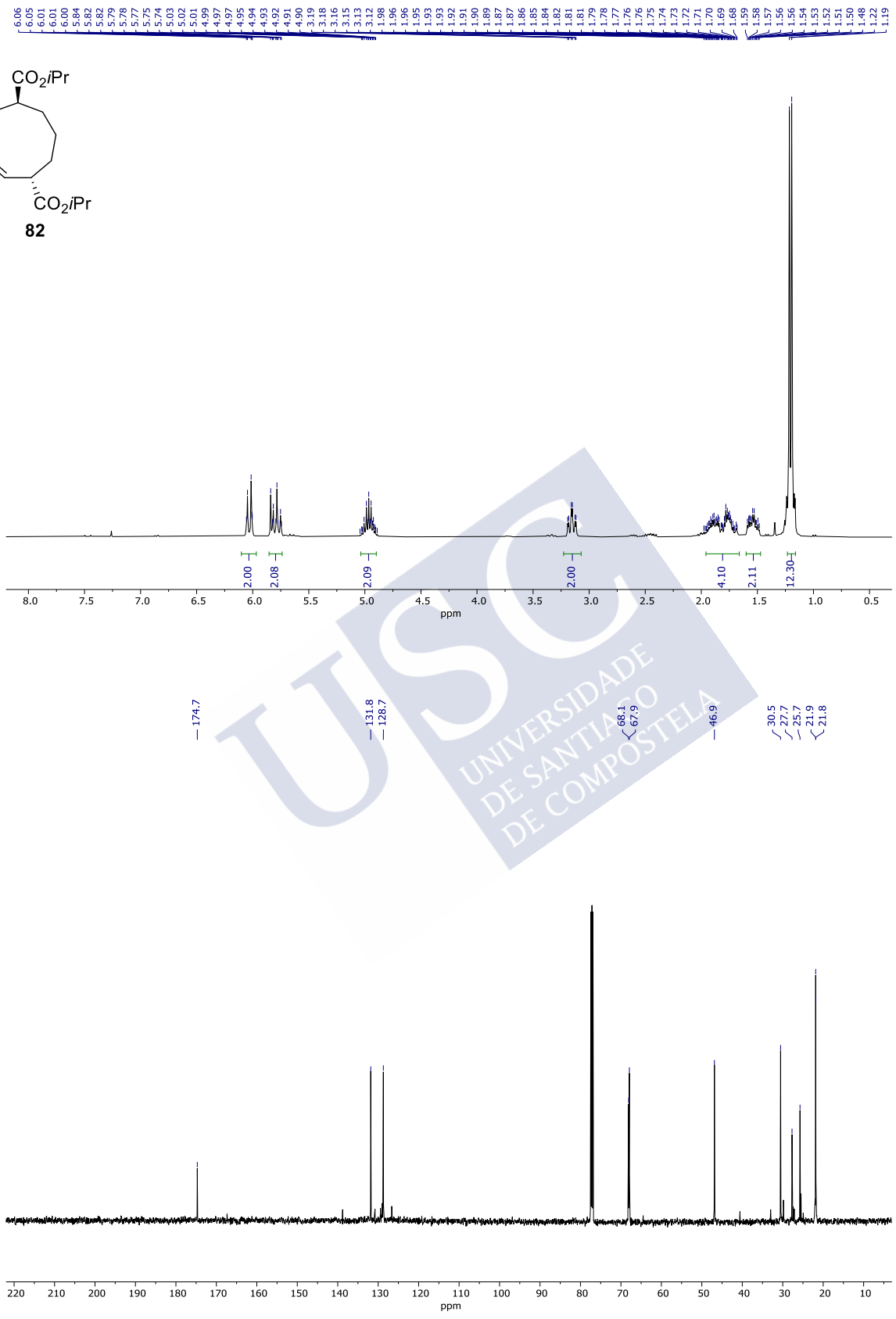


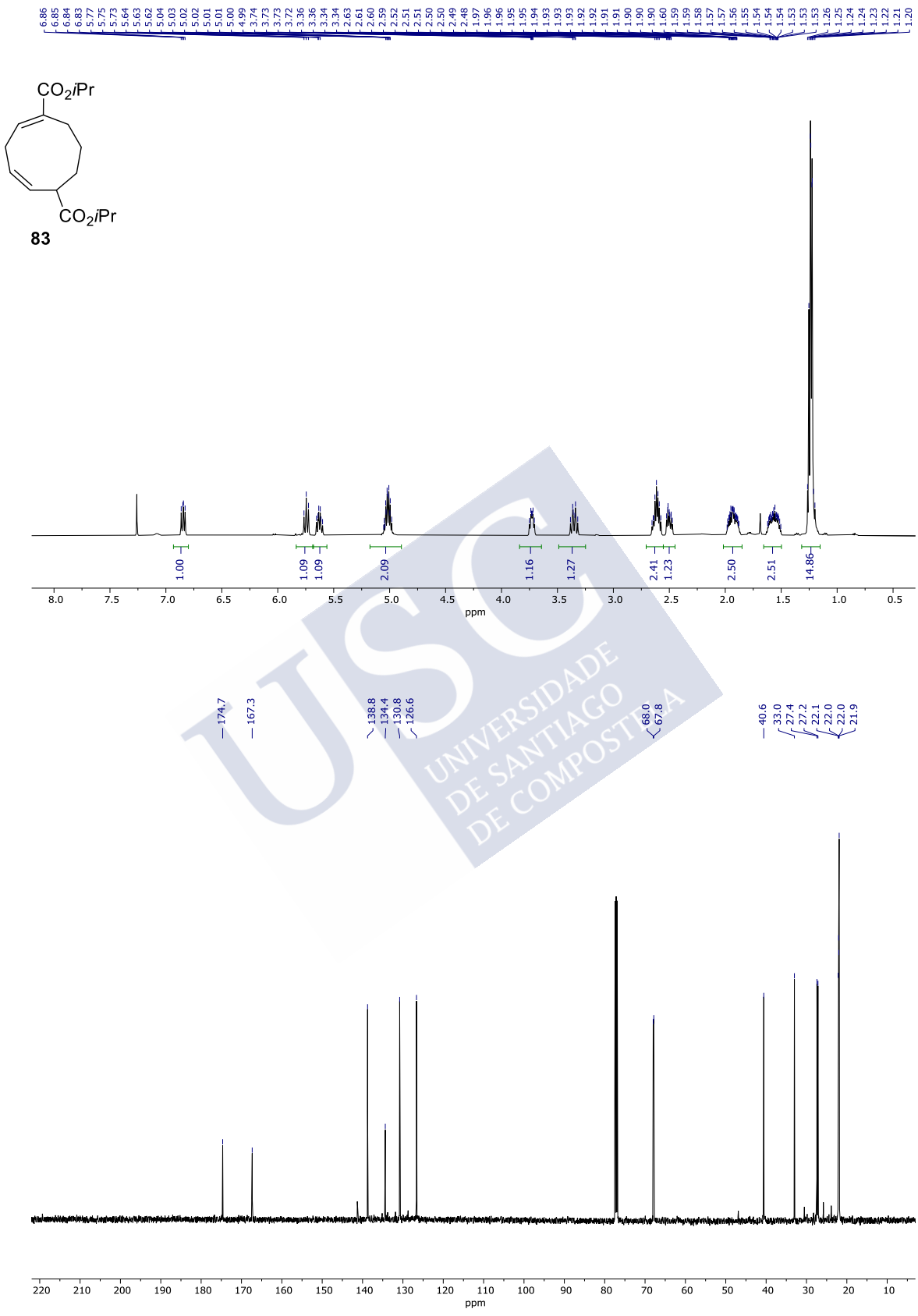
79



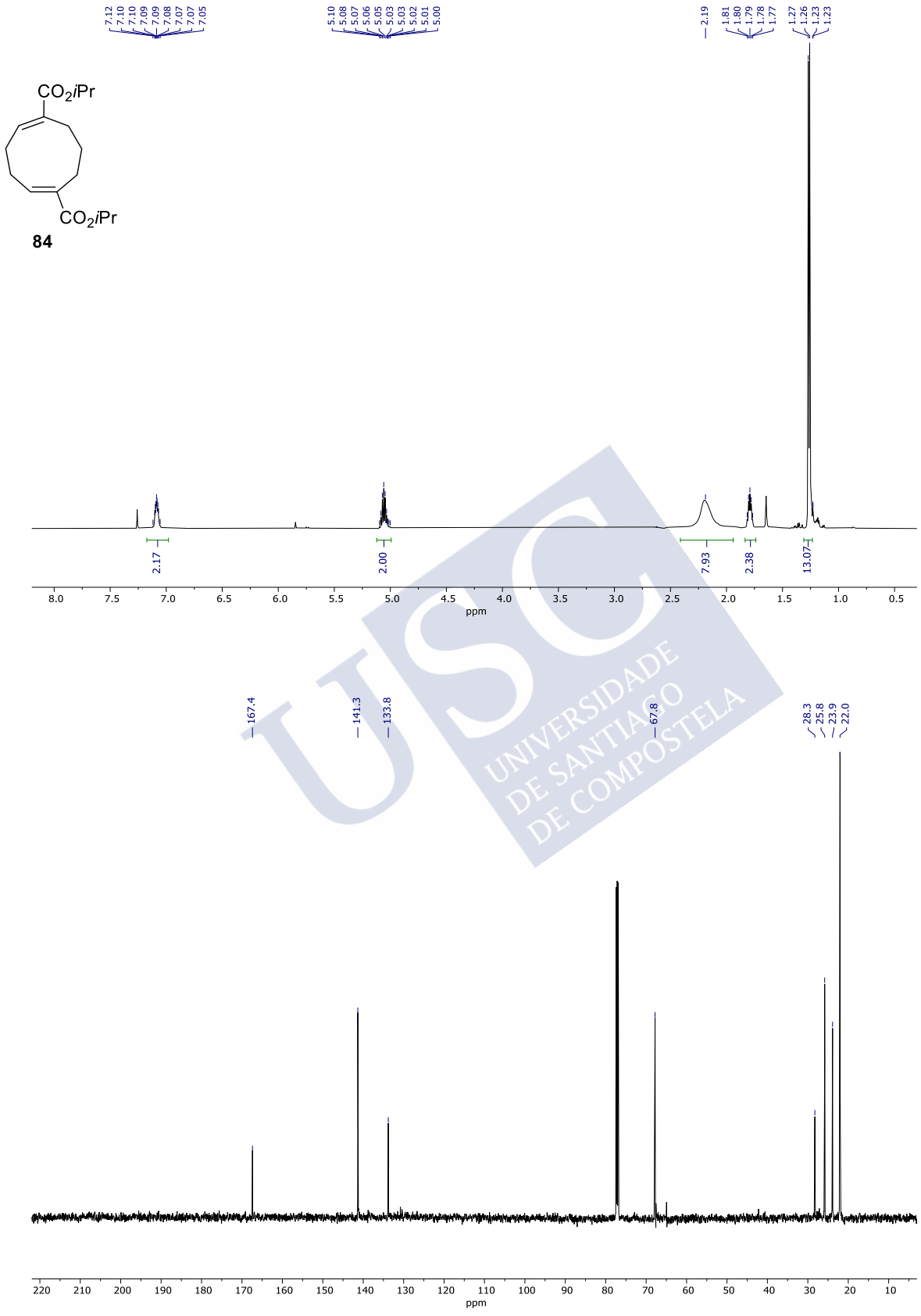


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

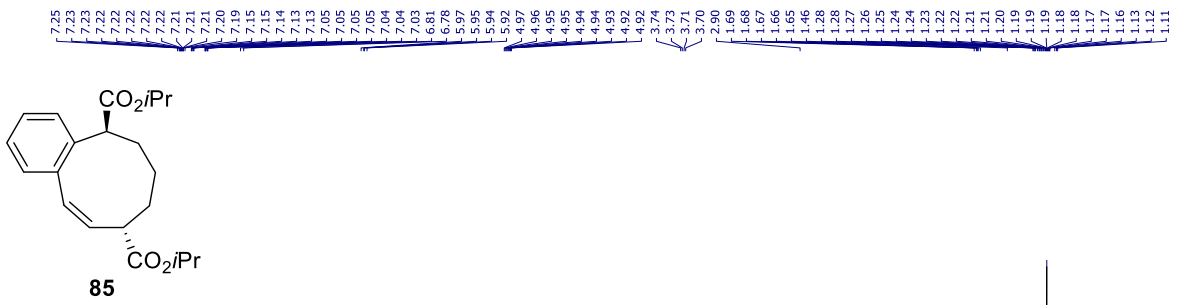

6.06 6.05 6.01 6.01 6.00 5.84 5.82 5.82 5.79 5.78 5.77 5.75 5.74 5.03 5.02 5.01 4.99 4.97 4.97 4.95 4.94 4.93 4.92 4.91 4.90 3.19 3.18 3.16 3.15 3.13 3.12 1.98 1.96 1.96 1.95 1.93 1.93 1.92 1.91 1.90 1.89 1.87 1.87 1.86 1.85 1.84 1.82 1.81 1.81 1.79 1.78 1.77 1.76 1.76 1.75 1.74 1.73 1.72 1.71 1.70 1.69 1.68 1.59 1.58 1.57 1.56 1.56 1.54 1.53 1.52 1.51 1.50 1.48 1.22 1.19
CO2iPr
CO2iPr
82
2.00 2.08 2.09 2.00 4.10 2.11 12.30
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
ppm
174.7 131.8 128.7 68.1 67.9 46.9 30.5 27.7 25.7 21.9 21.8
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
ppm



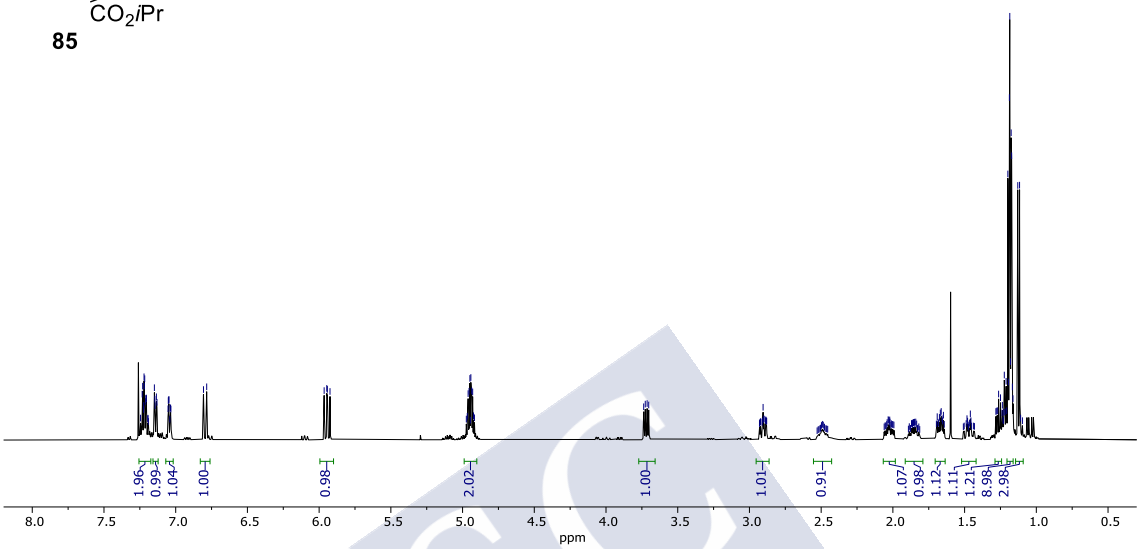
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

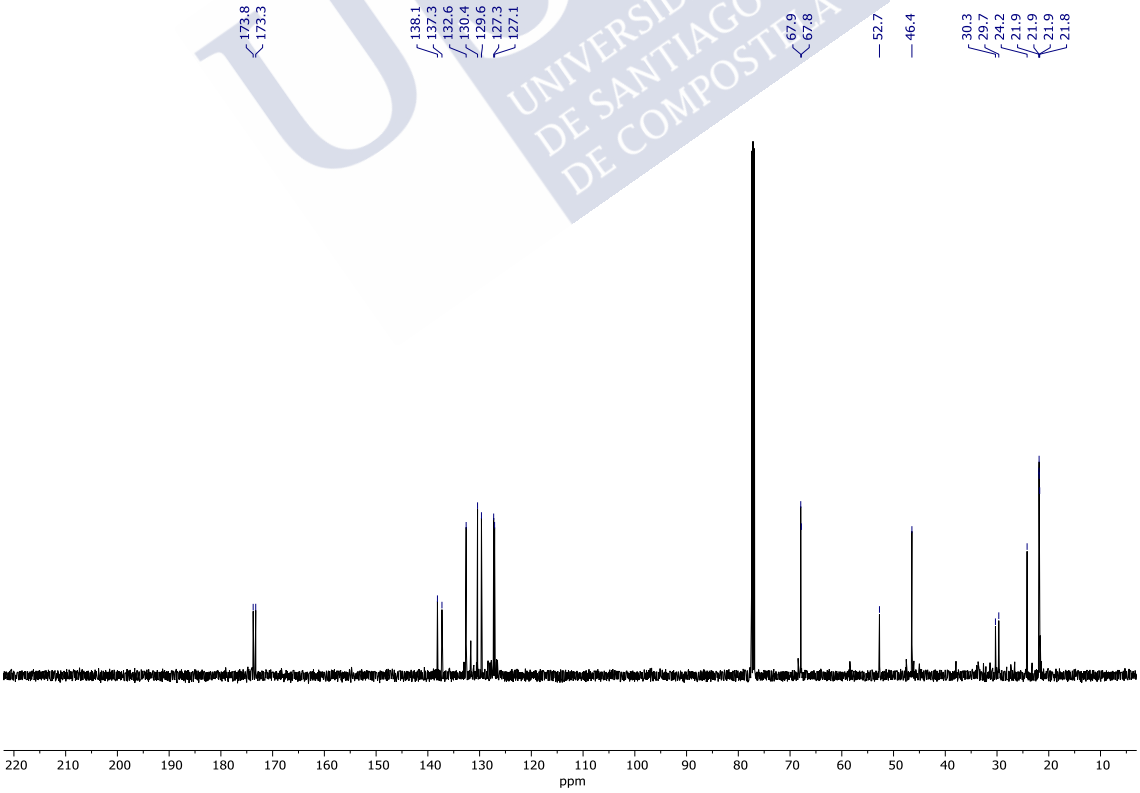


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

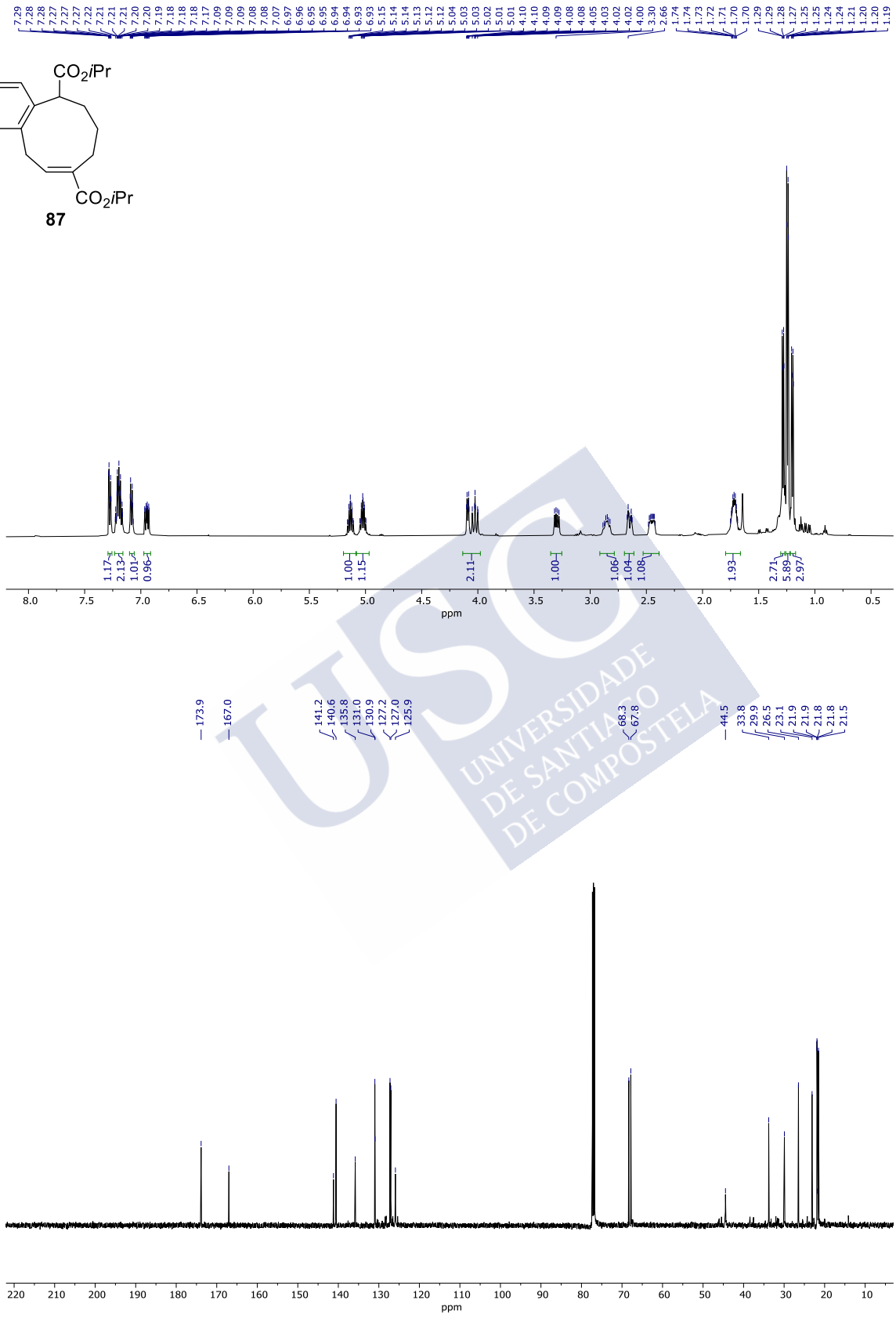


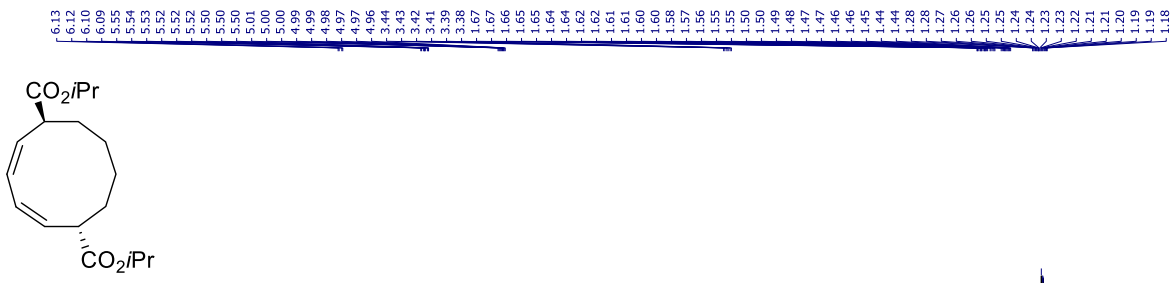
85



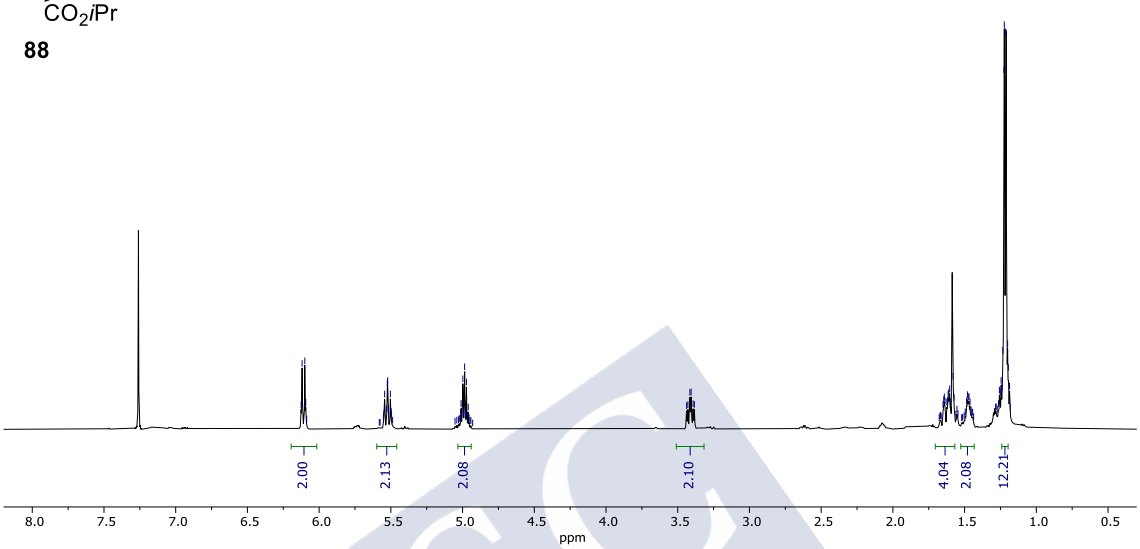


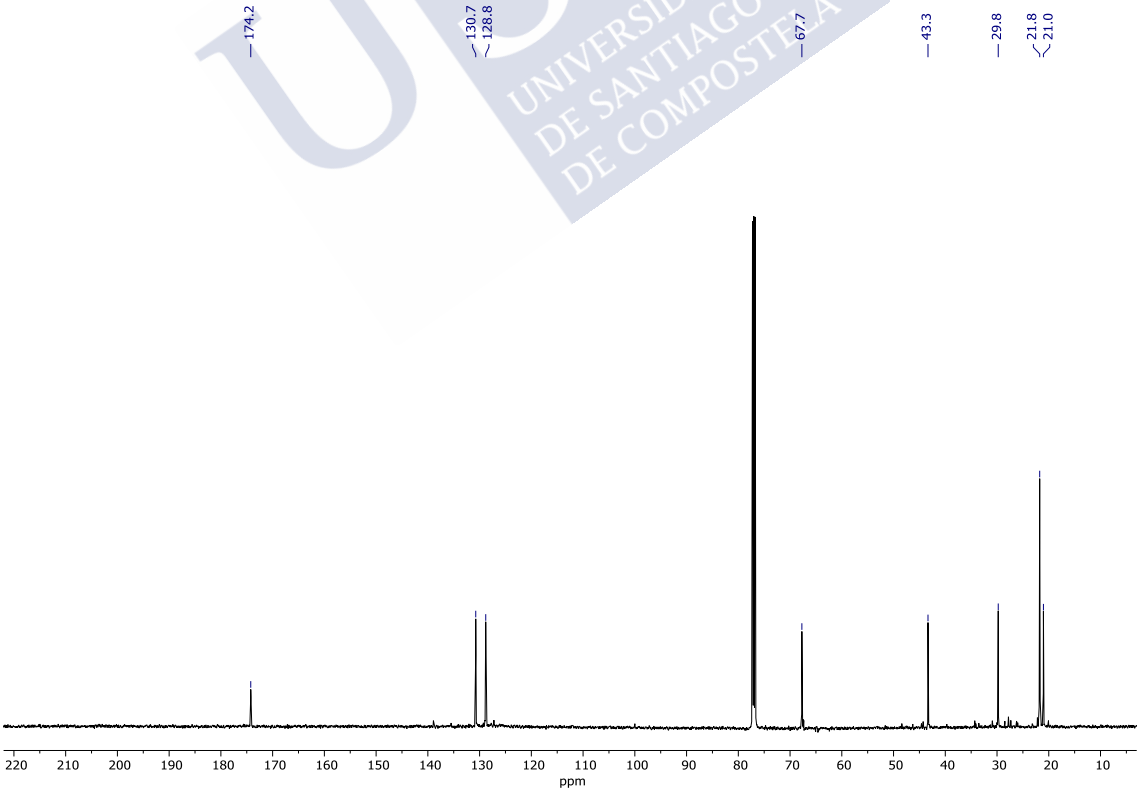
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr
87
ppm
ppm

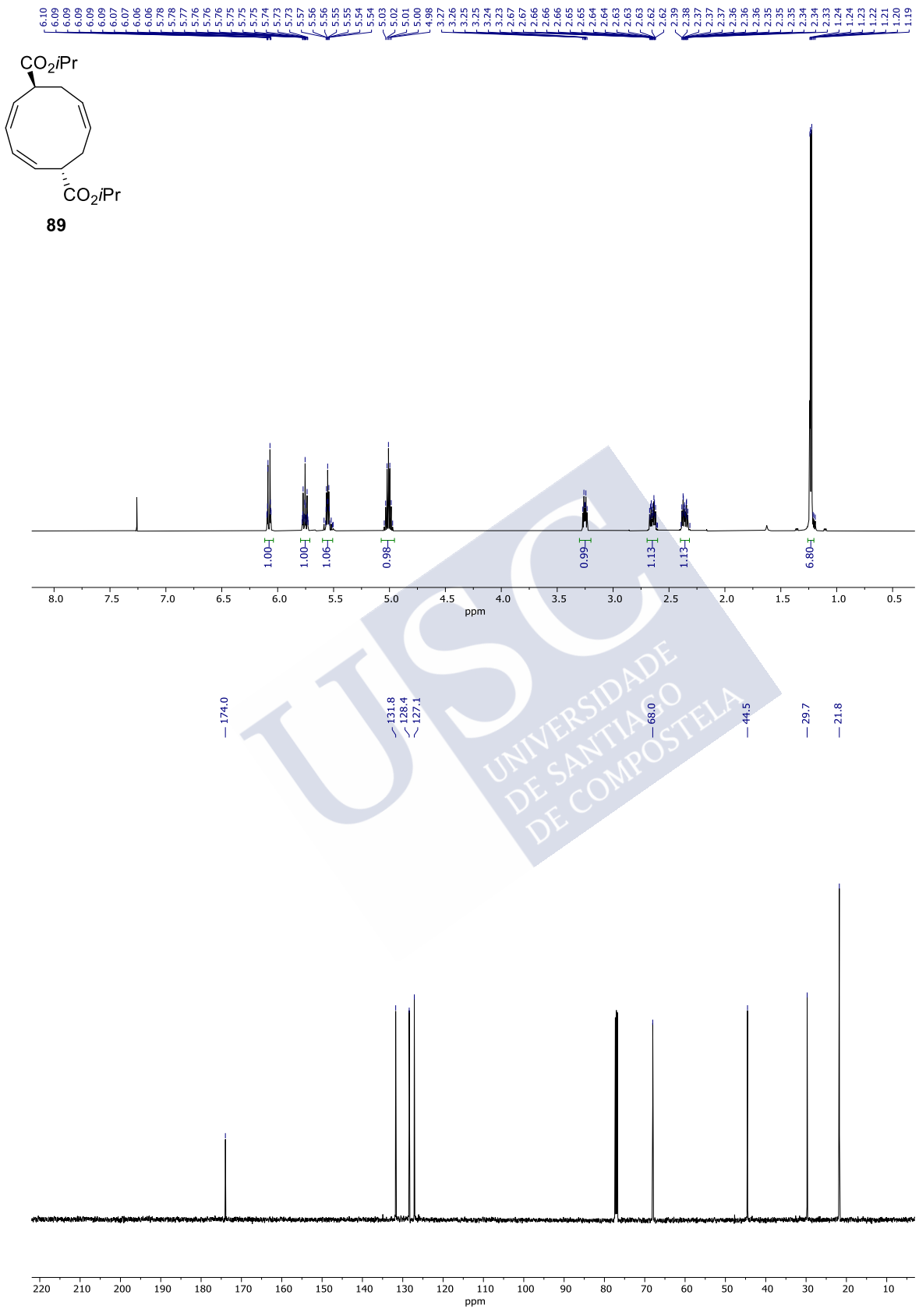


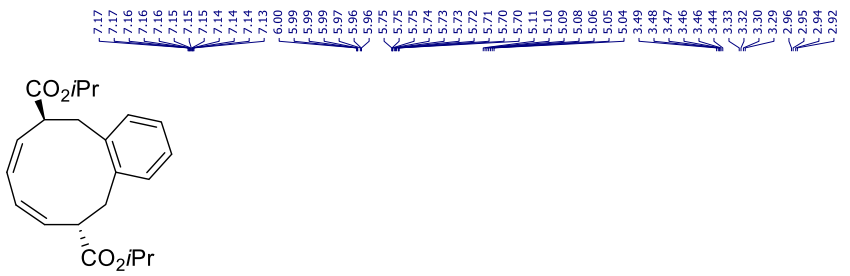
88



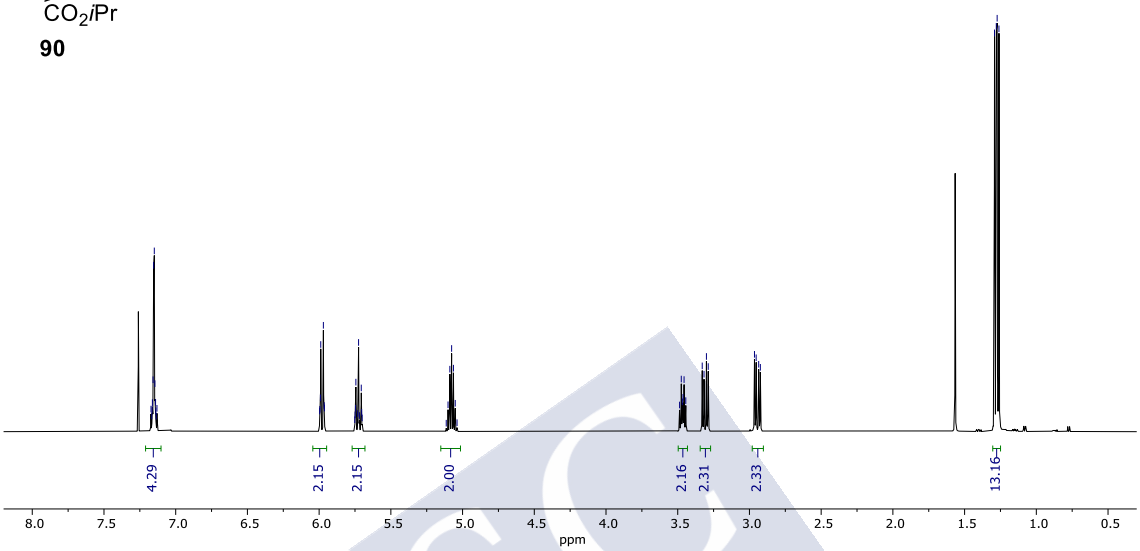


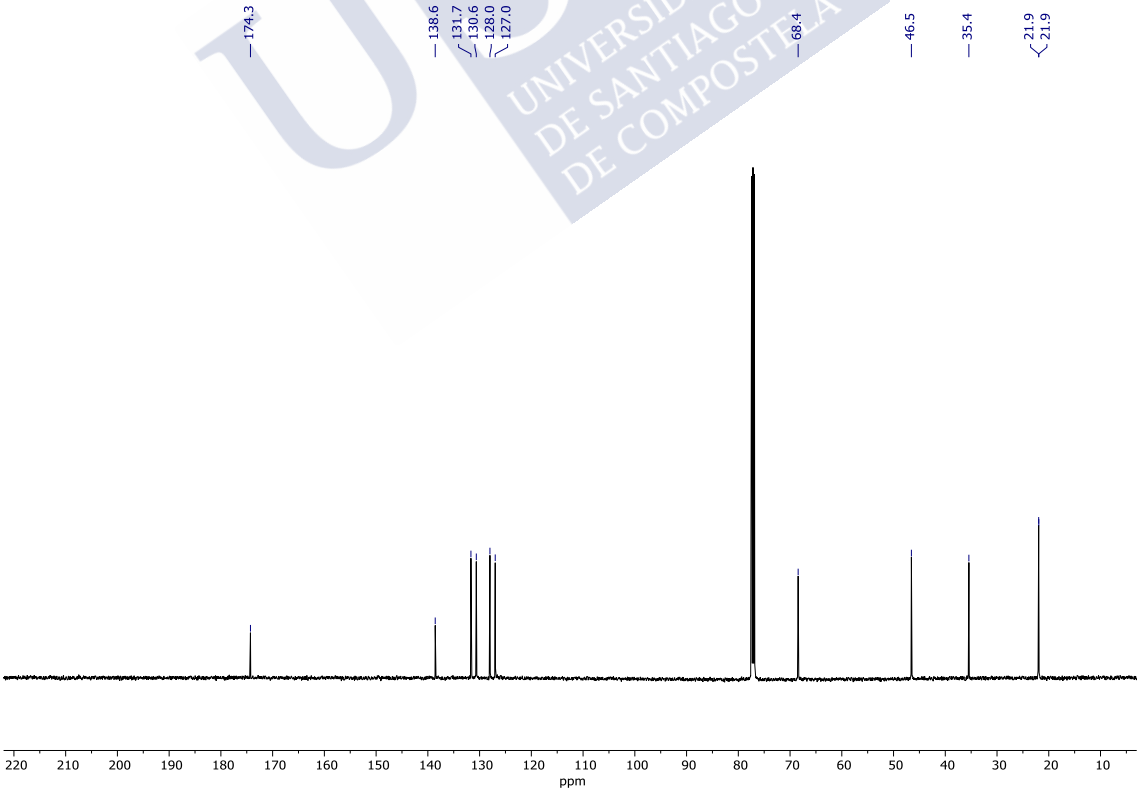
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


CO2iPr
CO2iPr
89
ppm
ppm

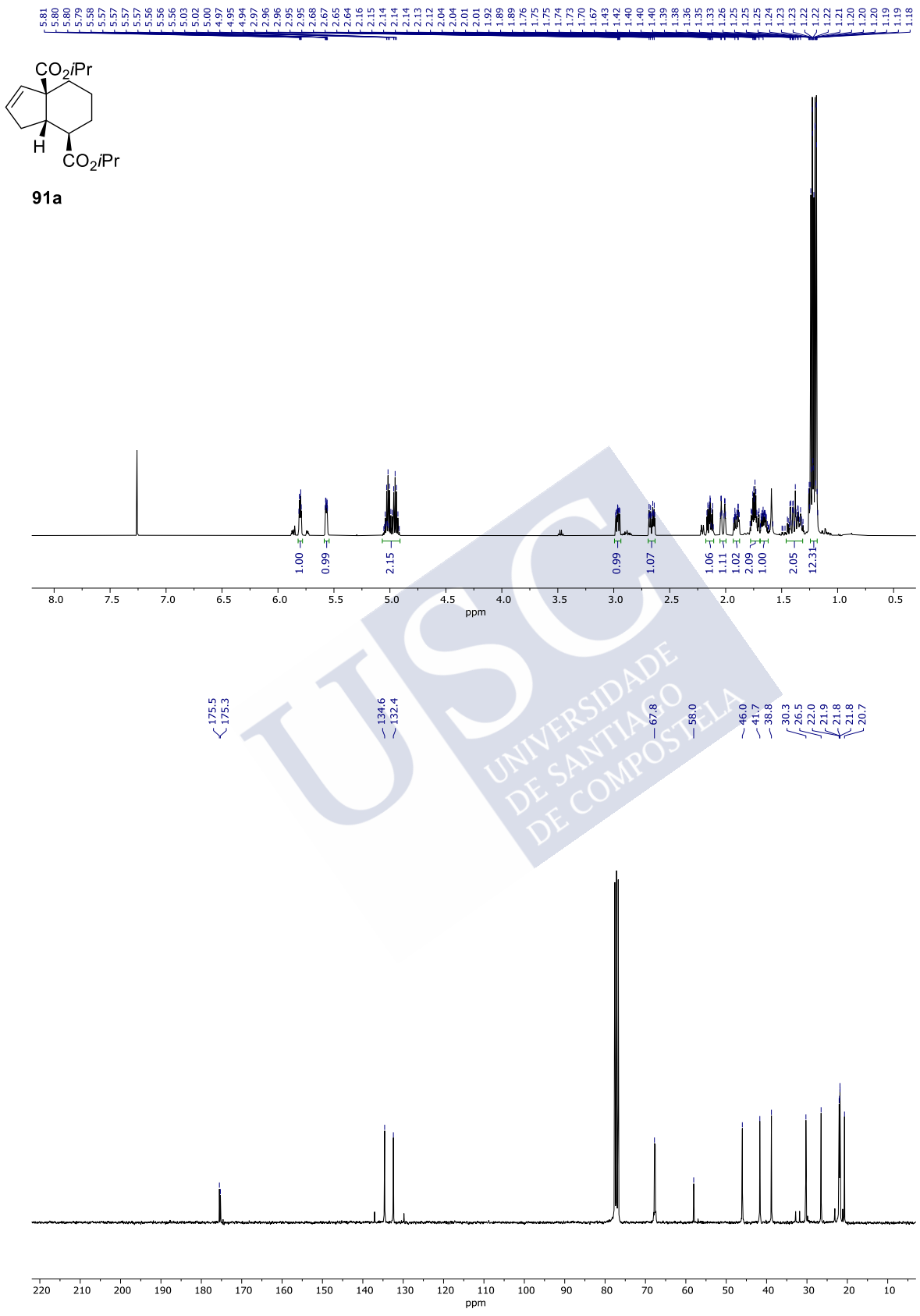


90



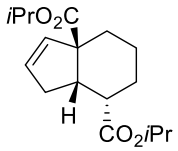


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

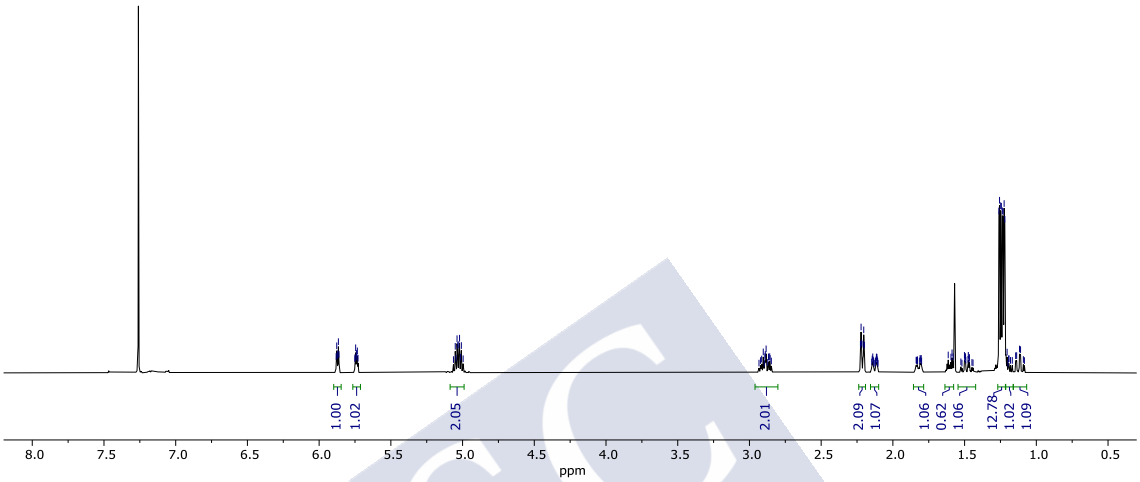


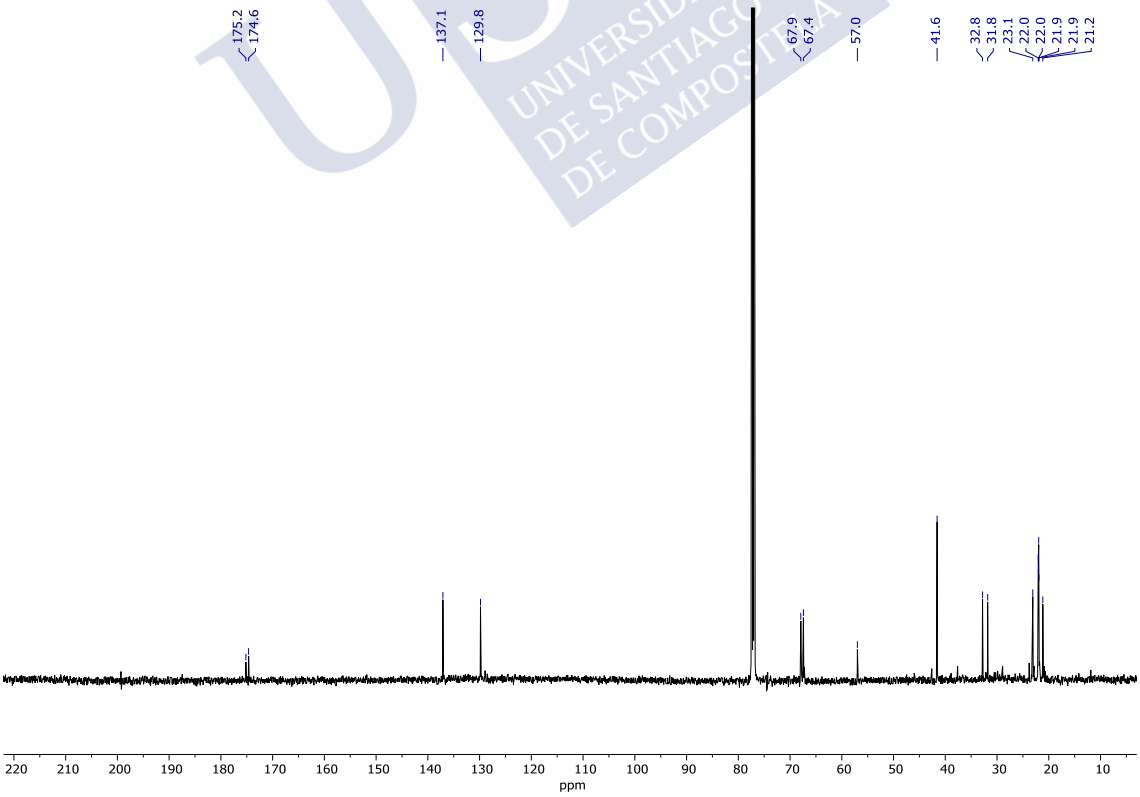
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA





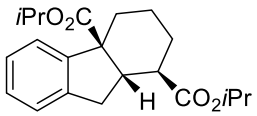
91b



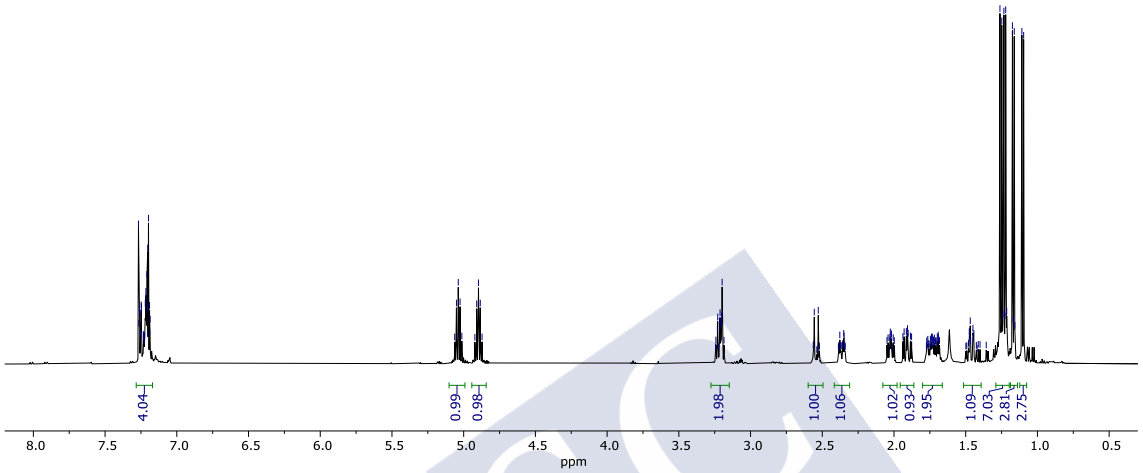


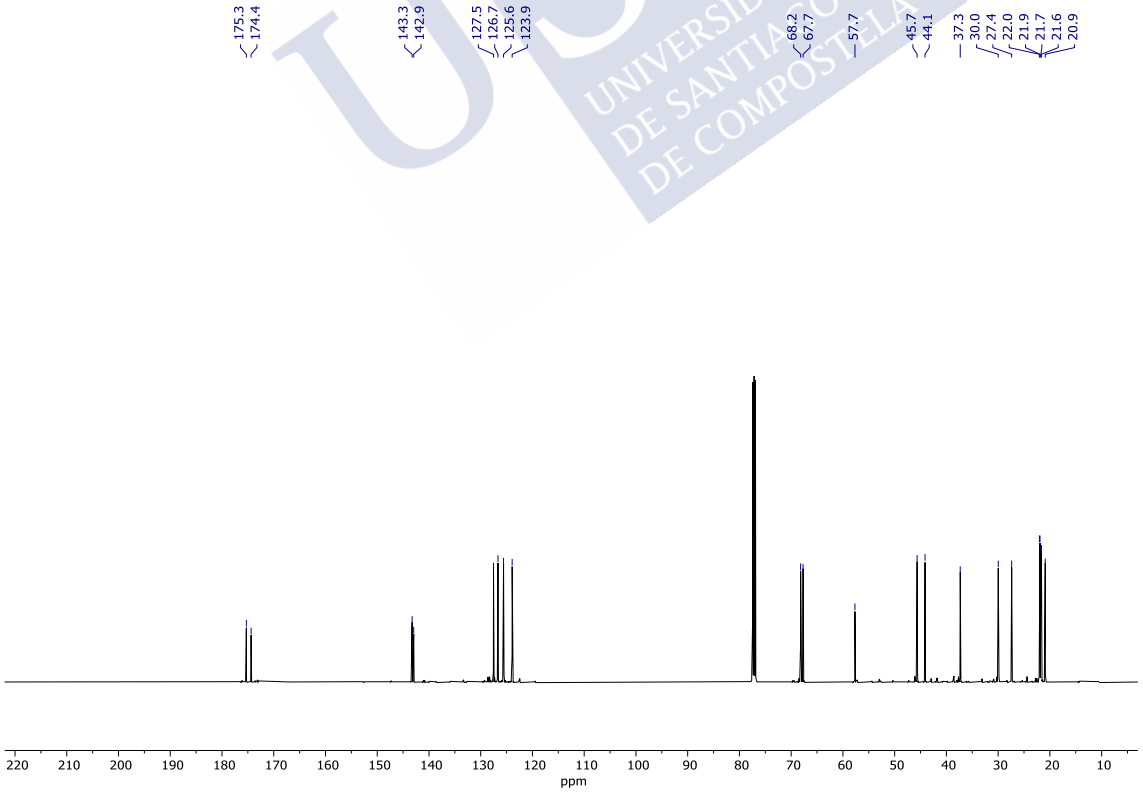
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



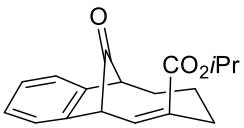

iPrO2C
H
CO2iPr

95

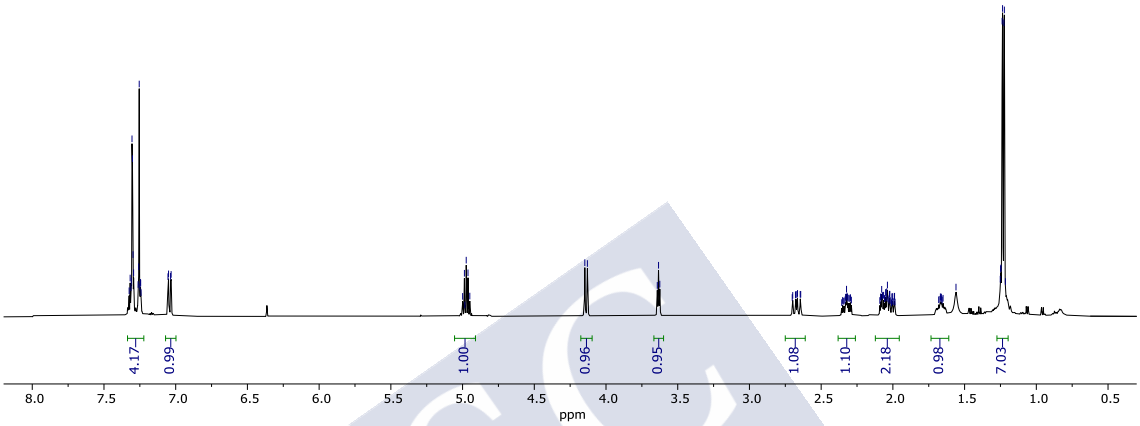

4.04
0.99
0.98
1.98
1.00
1.06
1.02
0.93
1.95
1.09
7.03
2.81
2.75
ppm

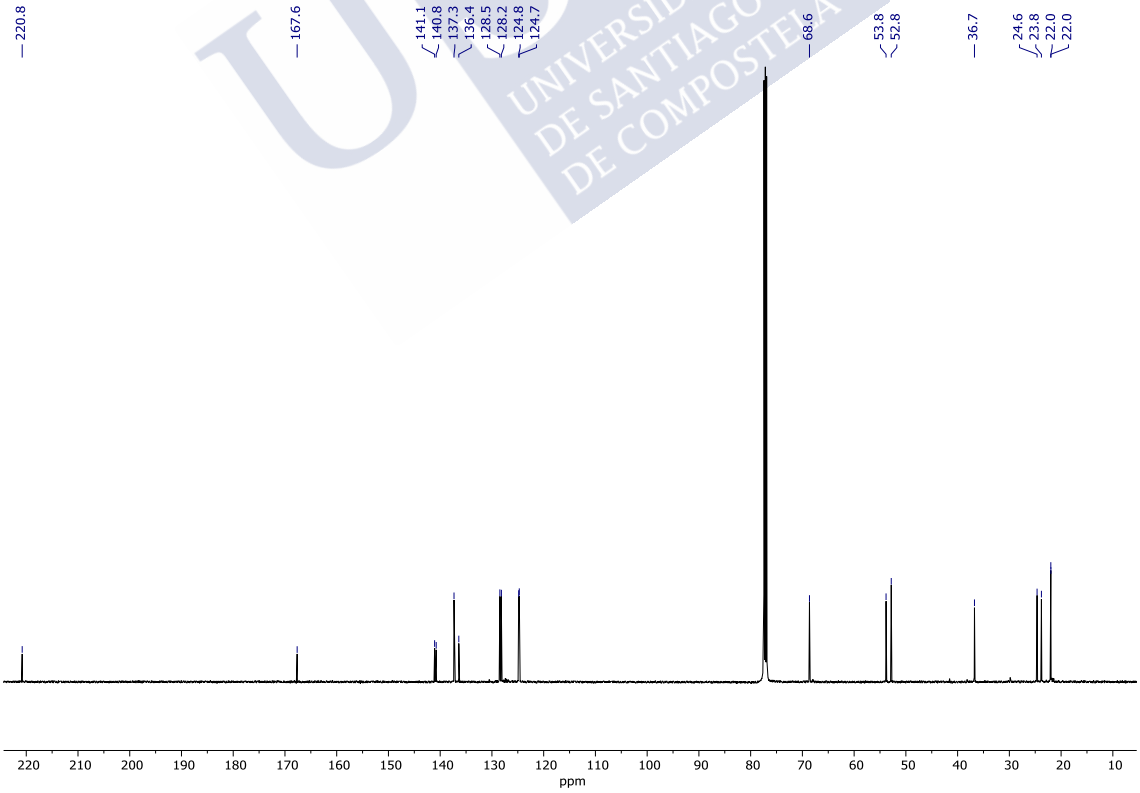

175.3
174.4
143.3
142.9
127.5
126.7
125.6
123.9
68.2
67.7
57.7
45.7
44.1
37.3
30.0
27.4
22.0
21.9
21.7
21.6
20.9
ppm



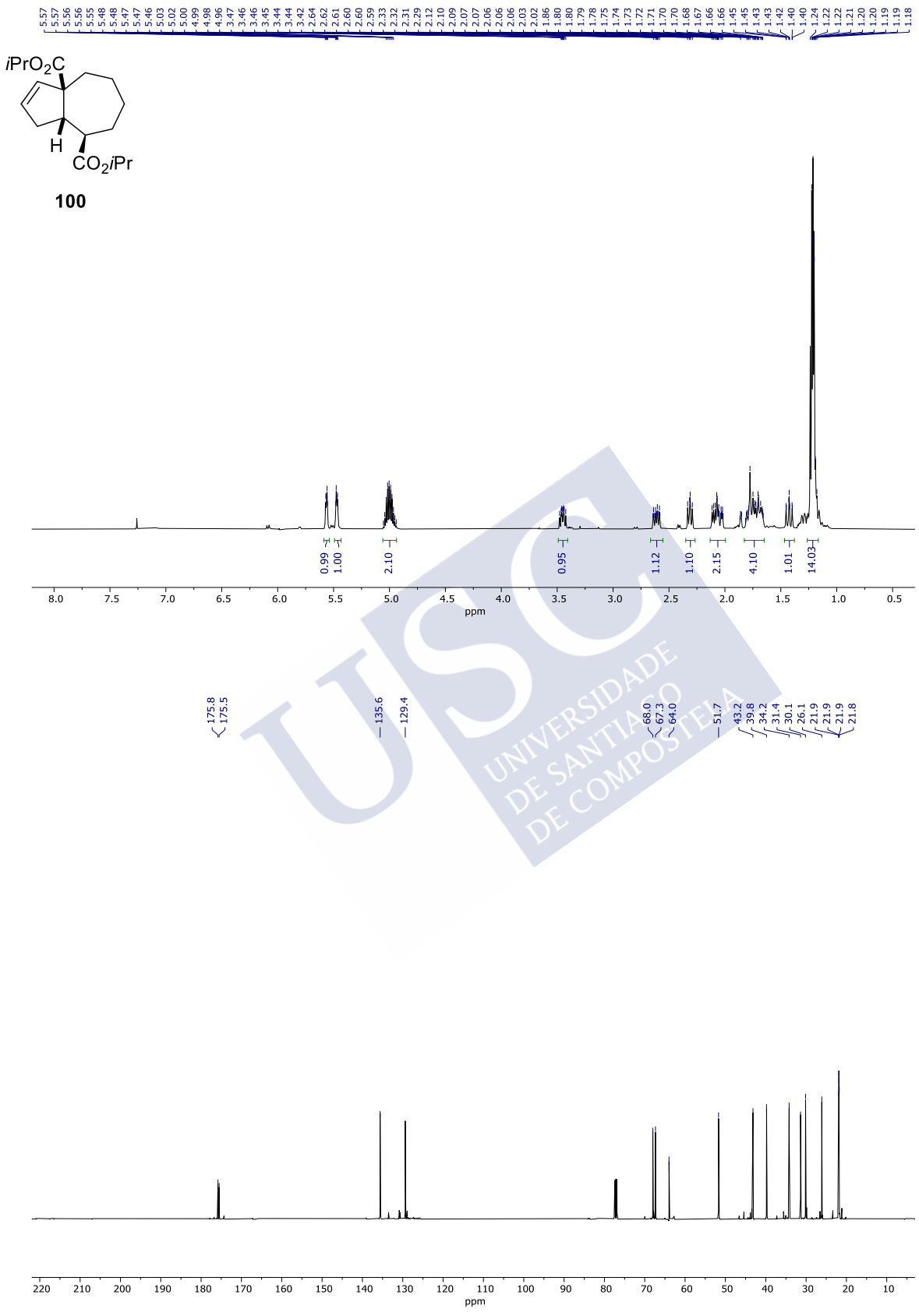


96

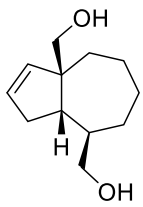




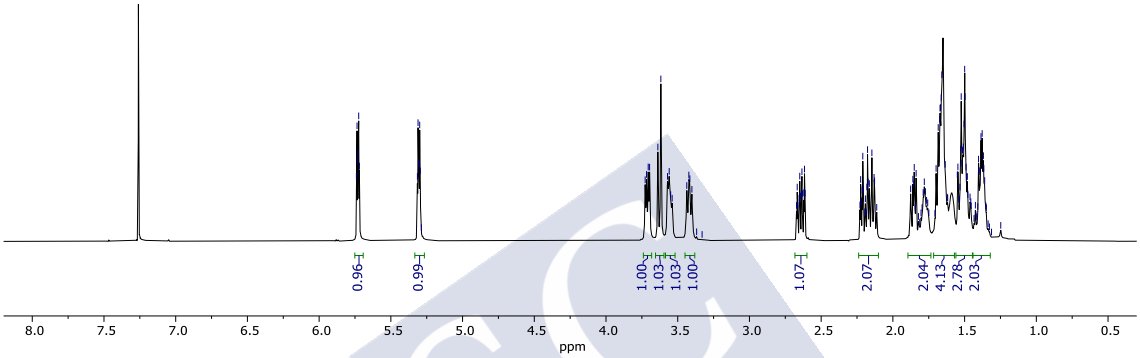
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

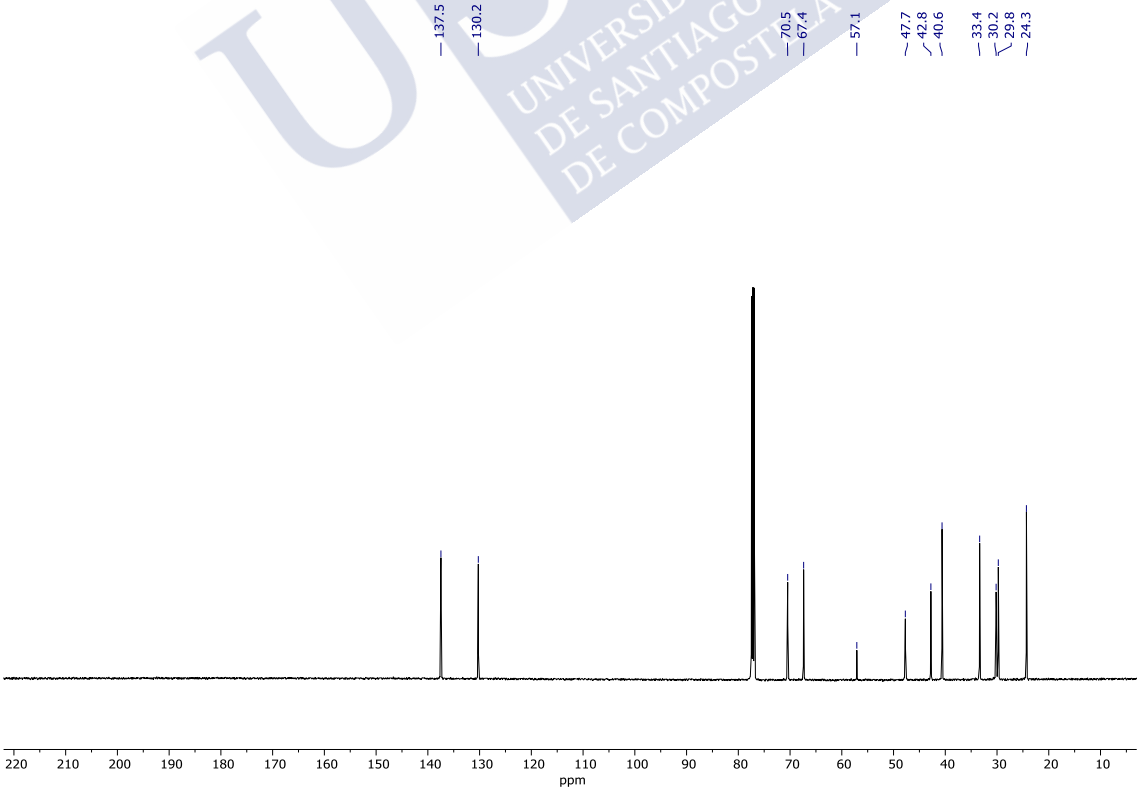

iPrO2C
H
CO2iPr
100
ppm
ppm



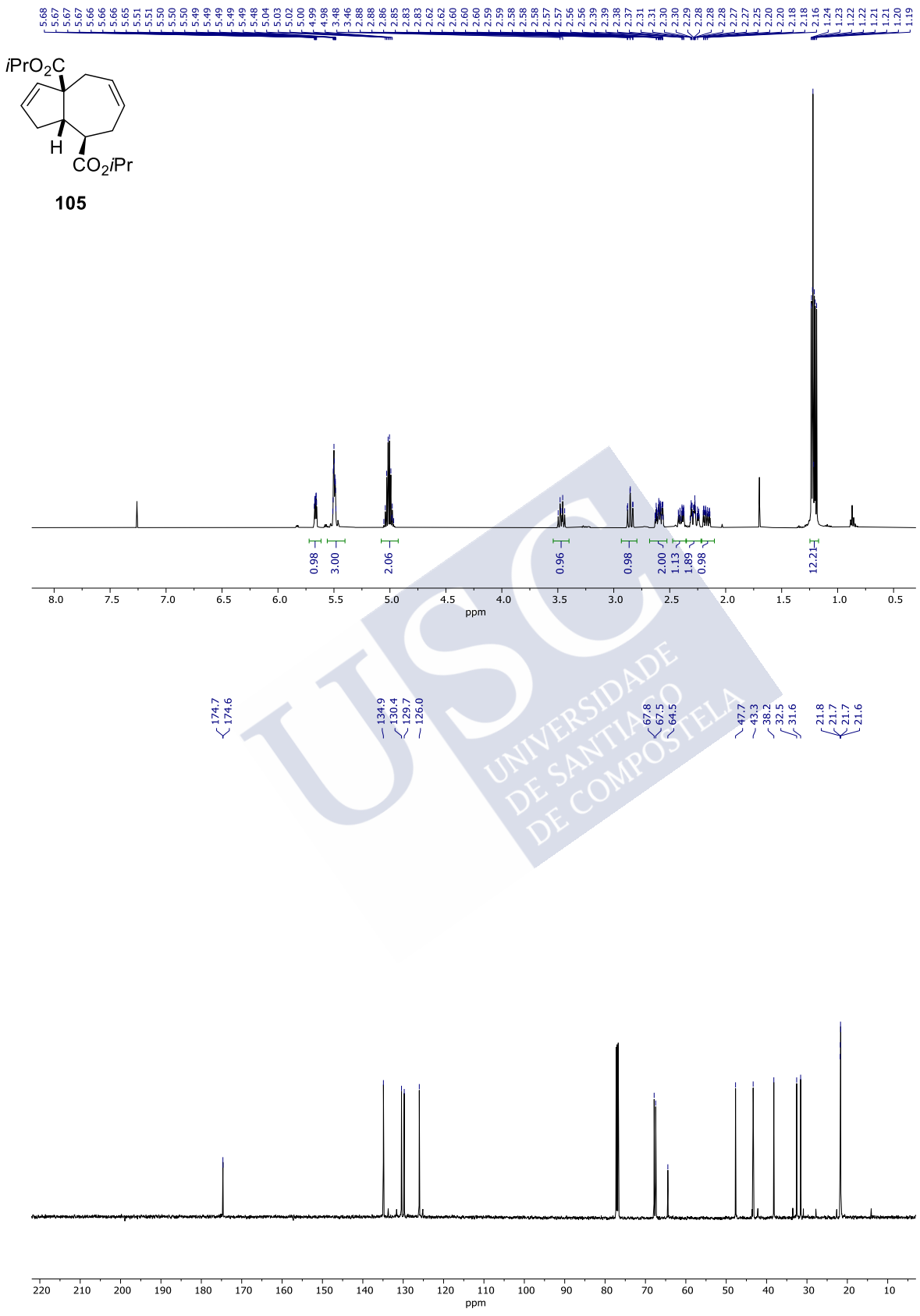


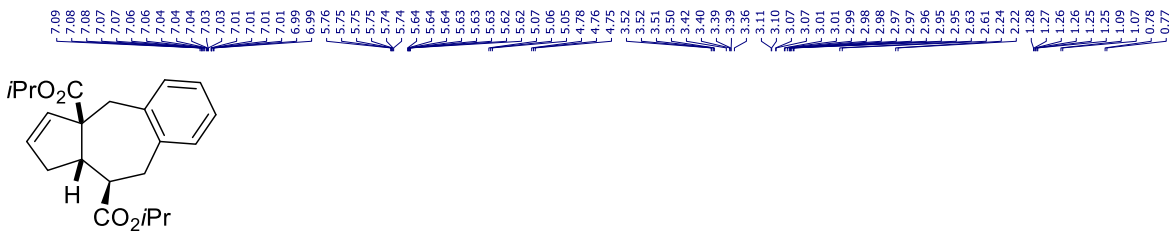
104



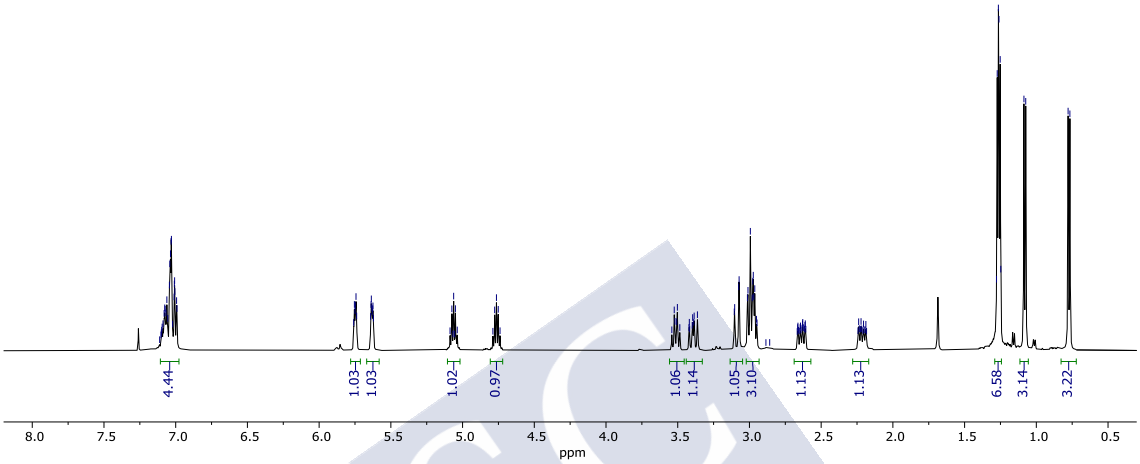


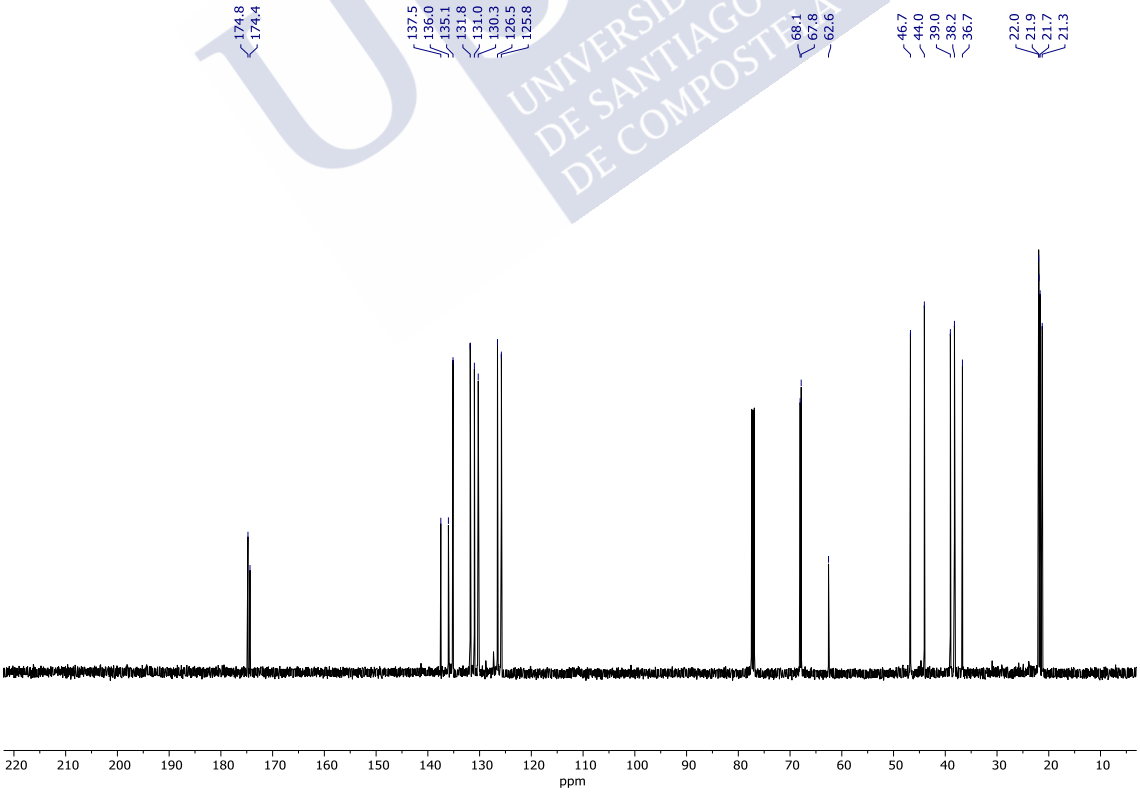
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


iPrO2C
H
CO2iPr
105
ppm
ppm

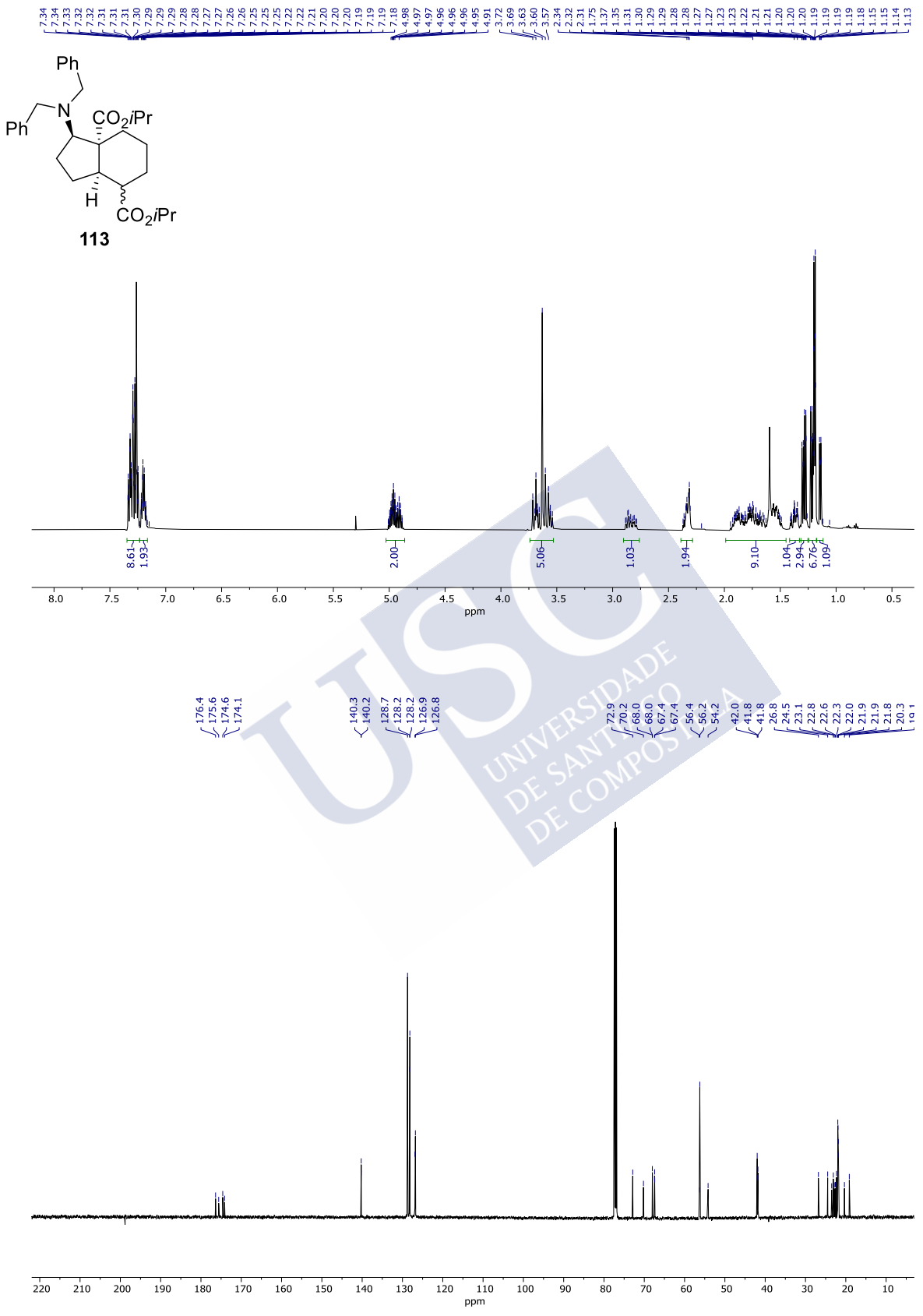


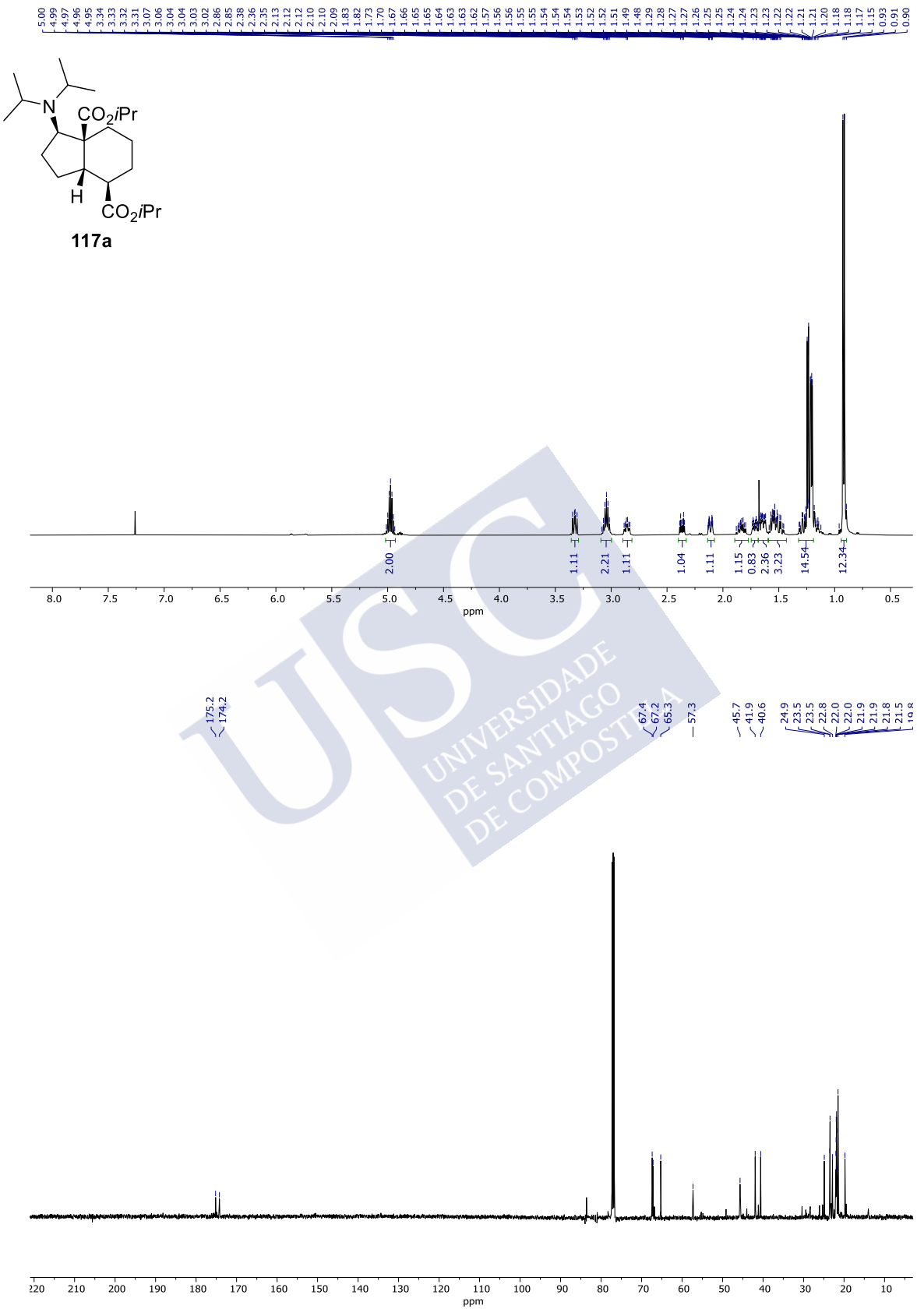
106



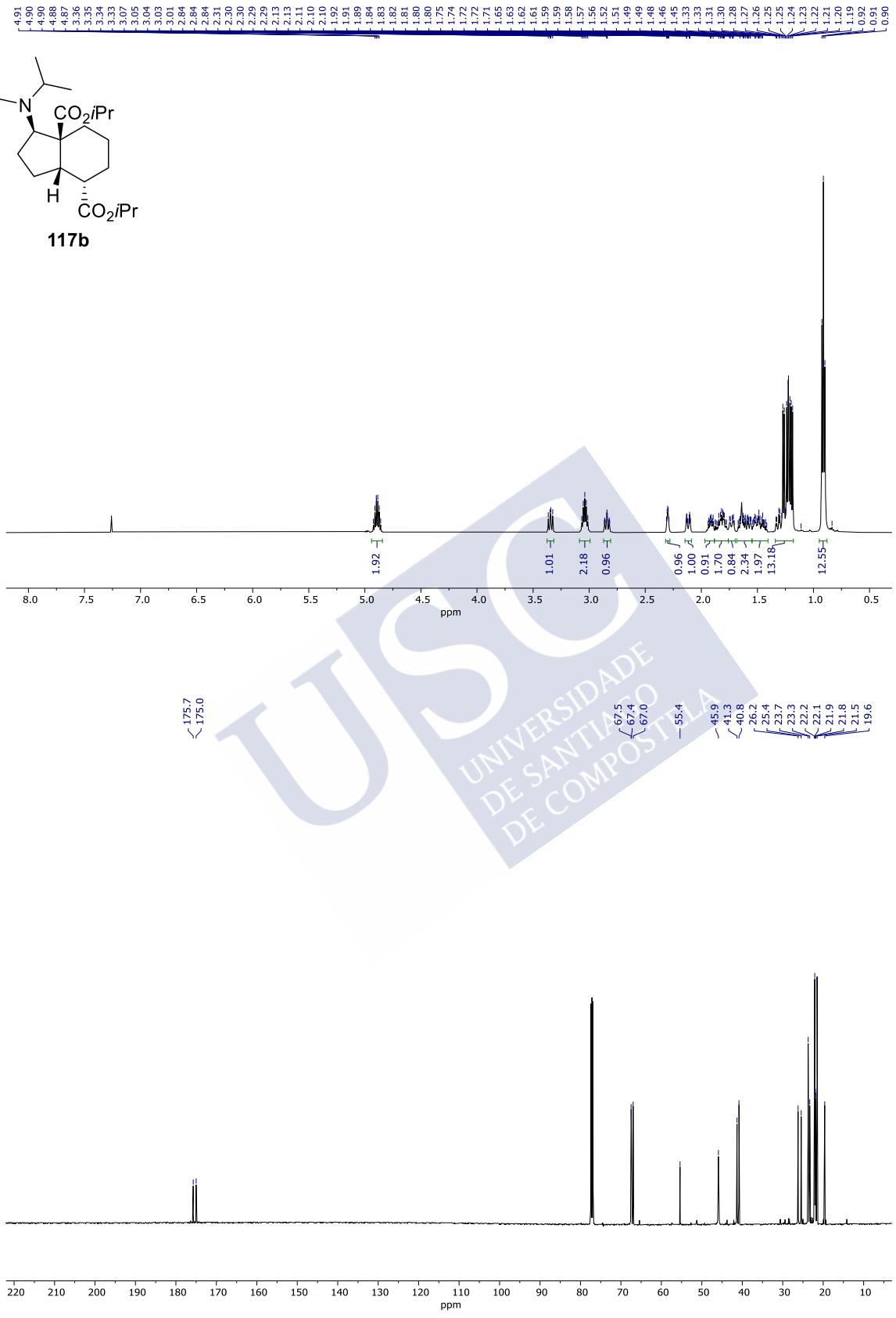


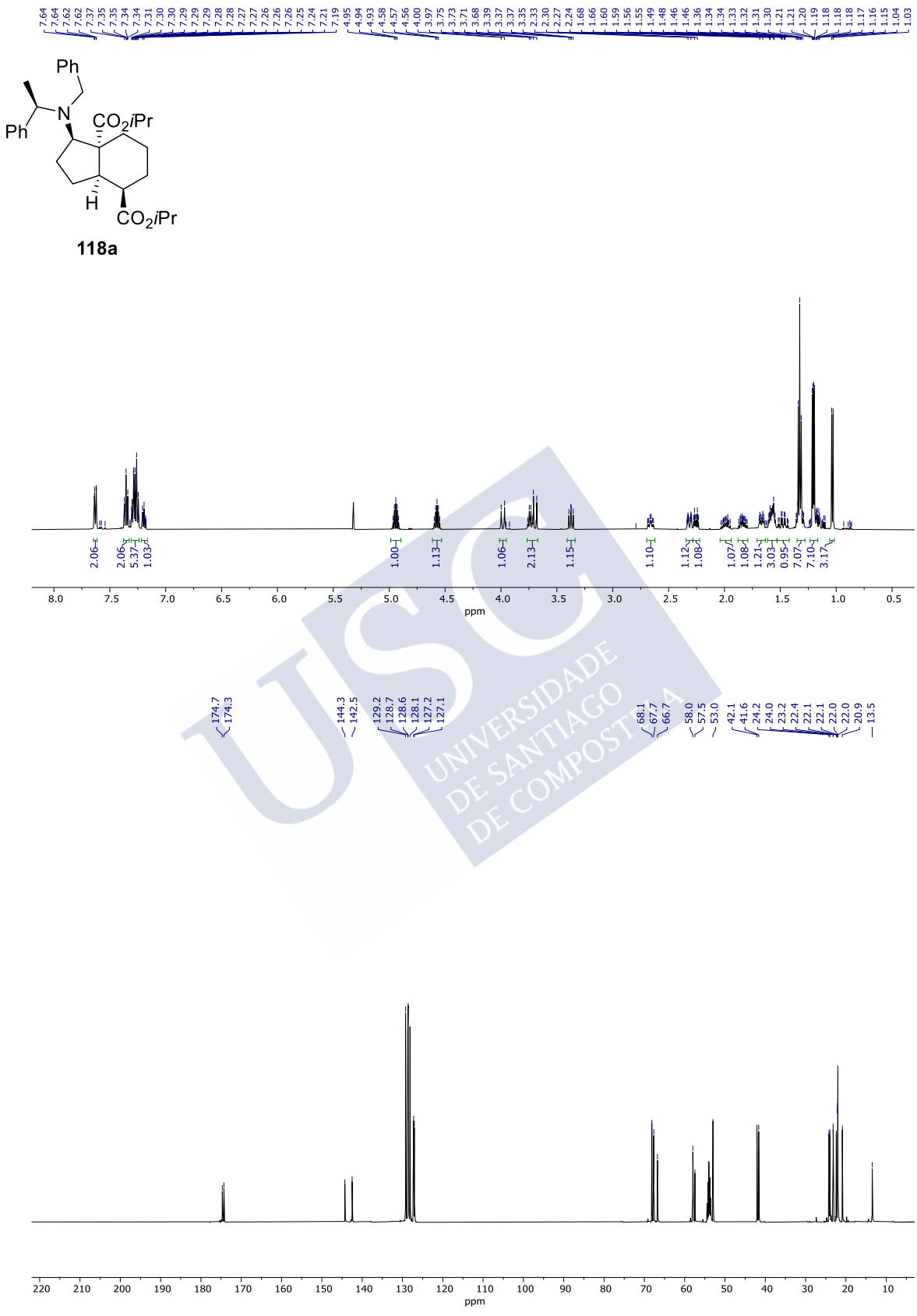
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
N
Ph
CO2iPr
H
CO2iPr
113
ppm
ppm



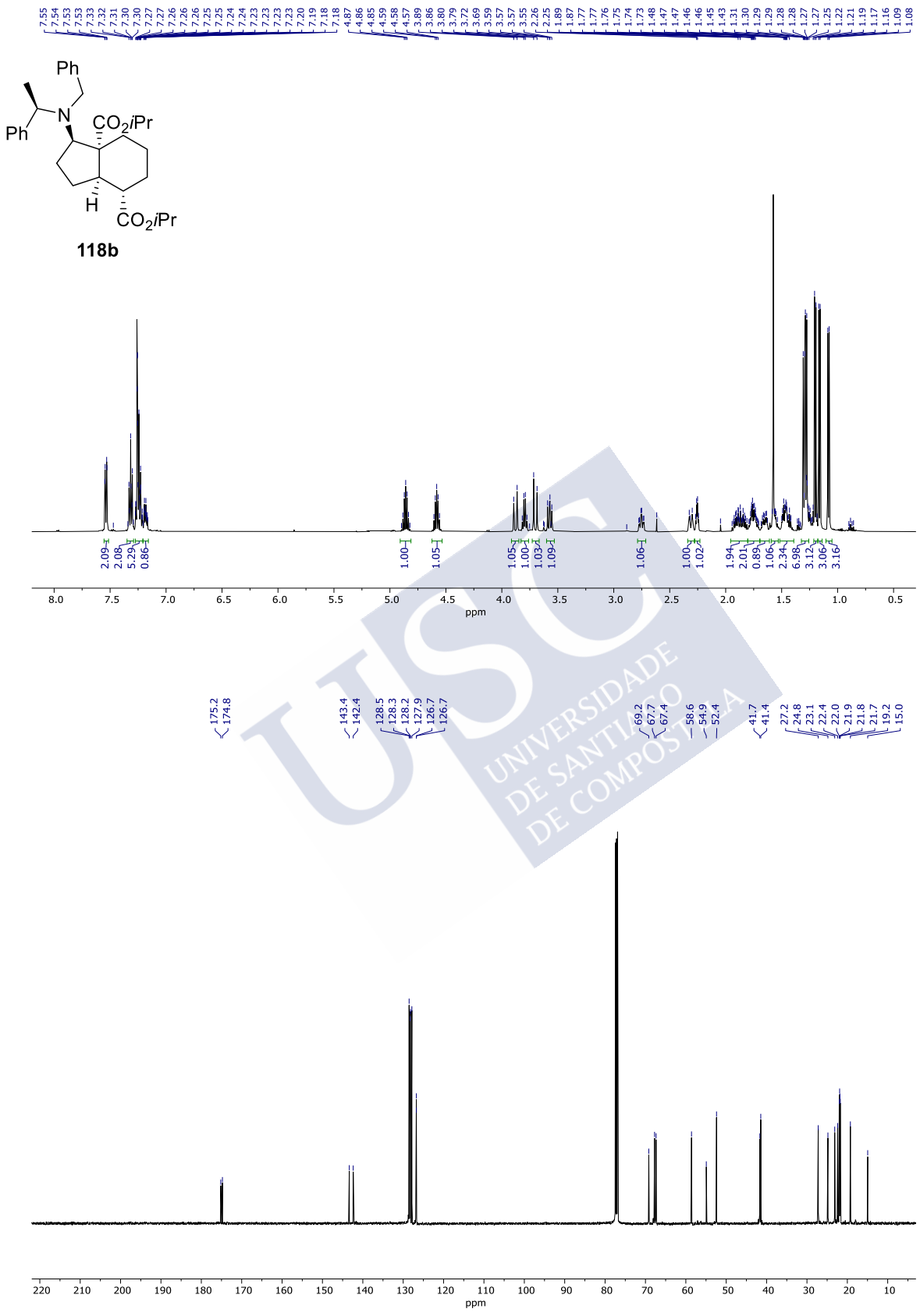
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

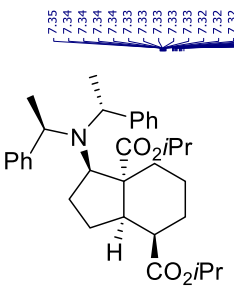

4.91 4.90 4.90 4.88 4.87 3.36 3.35 3.34 3.33 3.07 3.05 3.04 3.03 3.01 2.84 2.84 2.31 2.30 2.30 2.29 2.29 2.13 2.13 2.11 2.10 2.10 1.92 1.91 1.89 1.84 1.83 1.82 1.81 1.80 1.80 1.75 1.74 1.72 1.72 1.71 1.65 1.63 1.62 1.61 1.59 1.59 1.58 1.57 1.56 1.52 1.51 1.49 1.49 1.48 1.46 1.45 1.33 1.33 1.31 1.30 1.28 1.27 1.26 1.25 1.25 1.24 1.23 1.22 1.21 1.20 1.19 0.92 0.91 0.90
N
CO2iPr
H
CO2iPr
117b
1.92 1.01 2.18 0.96 0.96 1.00 0.91 1.70 0.84 2.34 1.97 13.18 12.55
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
ppm
175.7 175.0 67.5 67.4 67.0 55.4 45.9 41.3 40.8 26.2 25.4 23.7 23.3 22.2 22.1 21.9 21.8 21.5 19.6
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
ppm



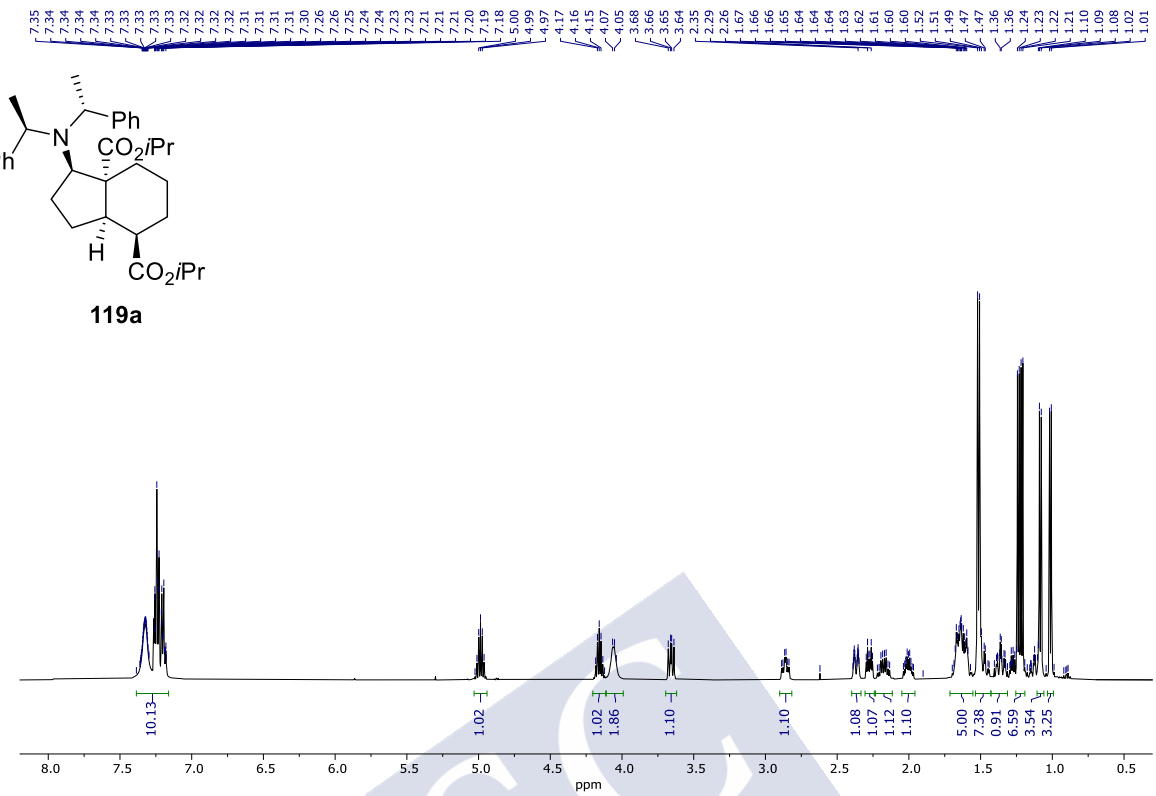
118a

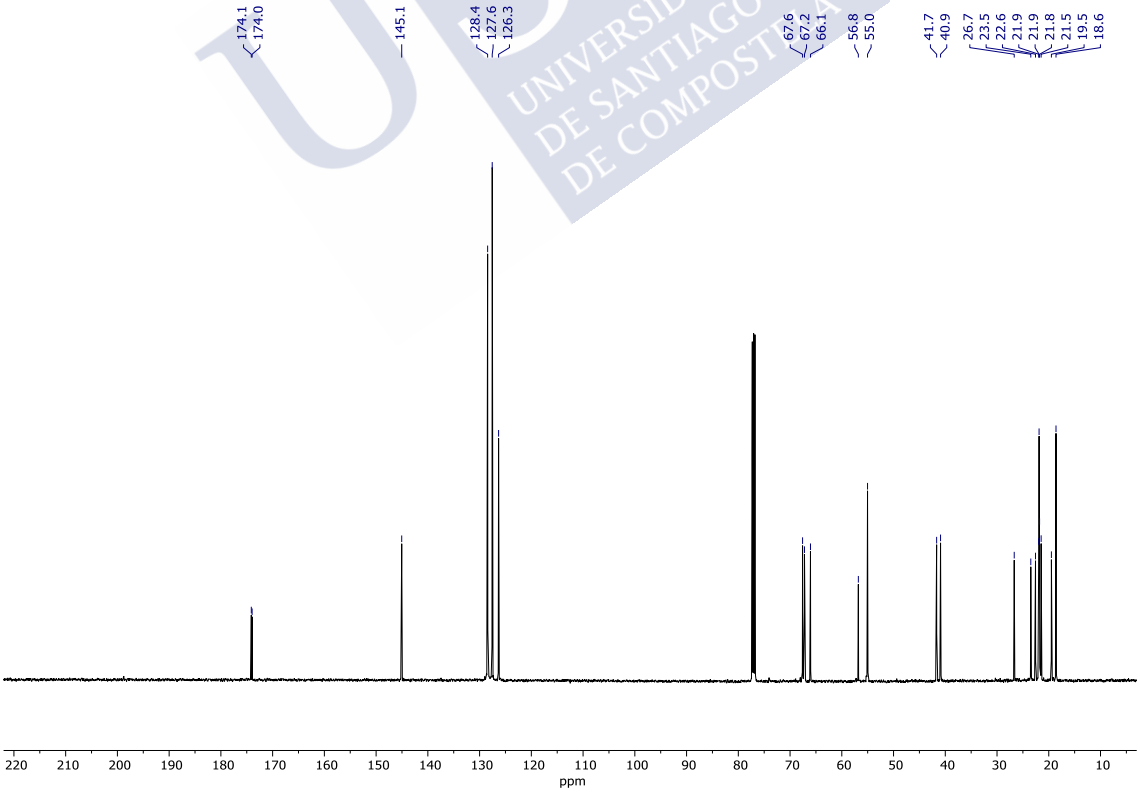
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
N
Ph
CO2iPr
H
CO2iPr
118b
ppm
ppm

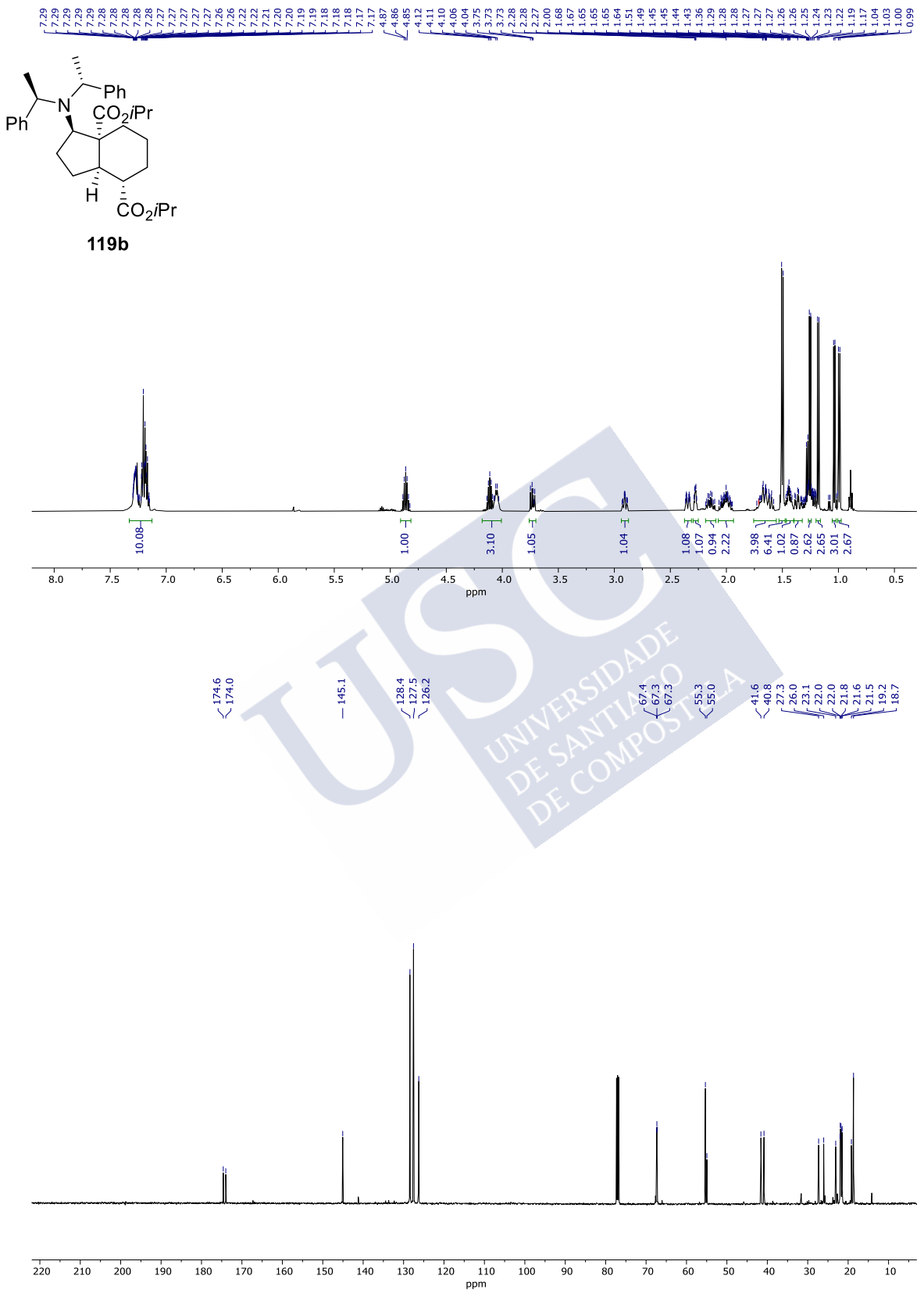


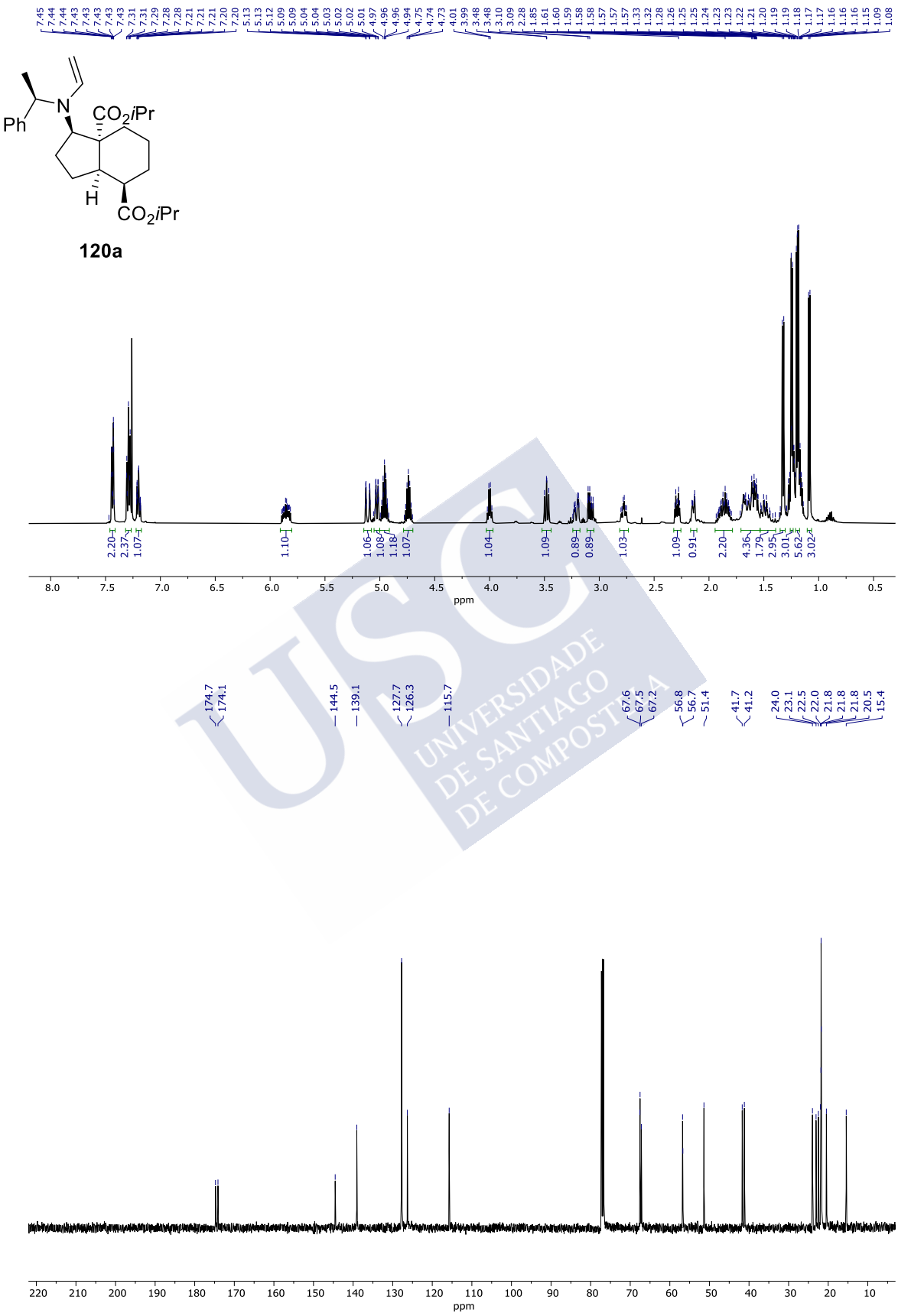
119a

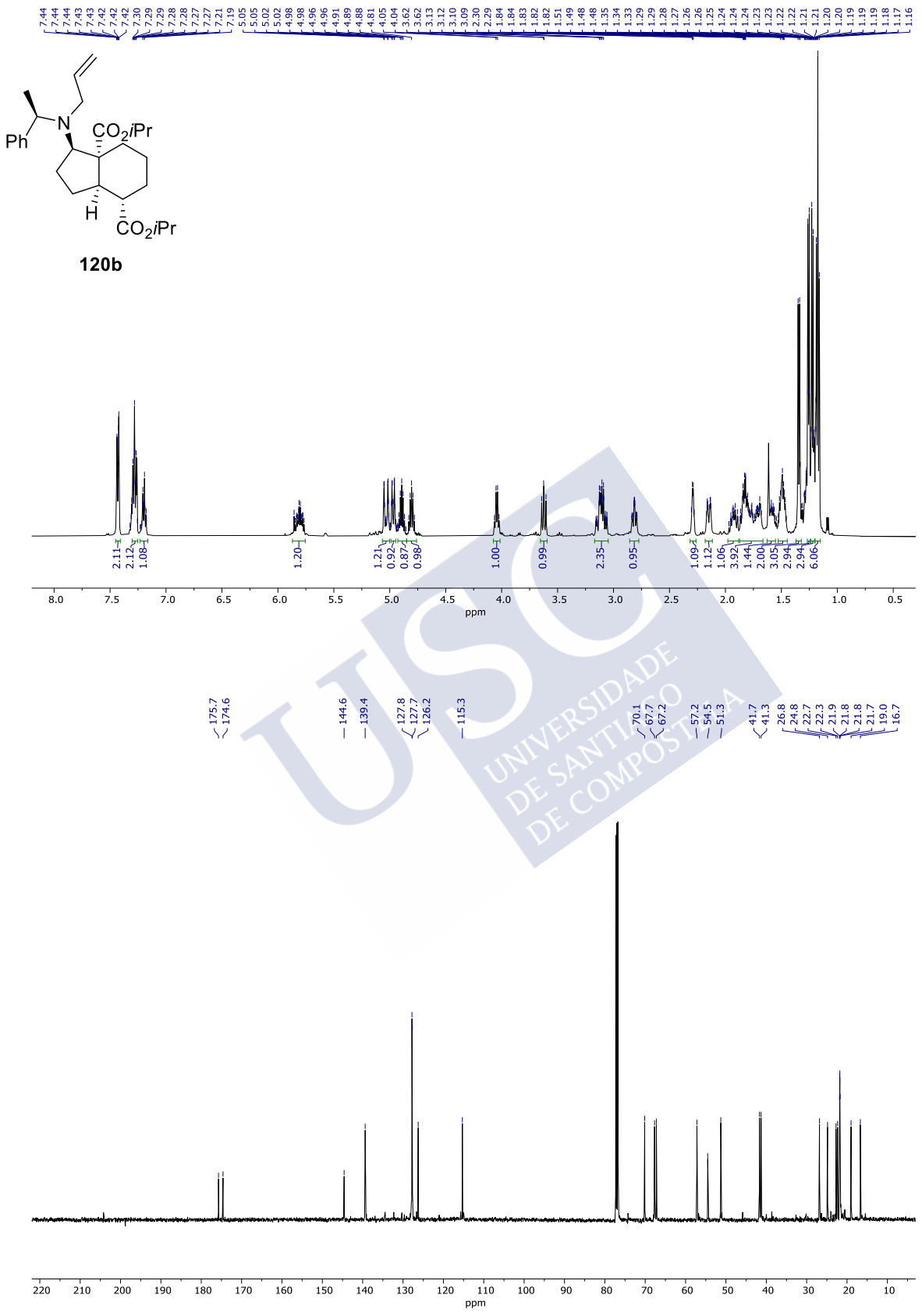




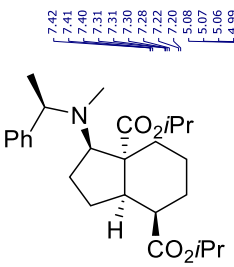
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
N
Ph
CO2iPr
H
CO2iPr
119b
ppm
ppm

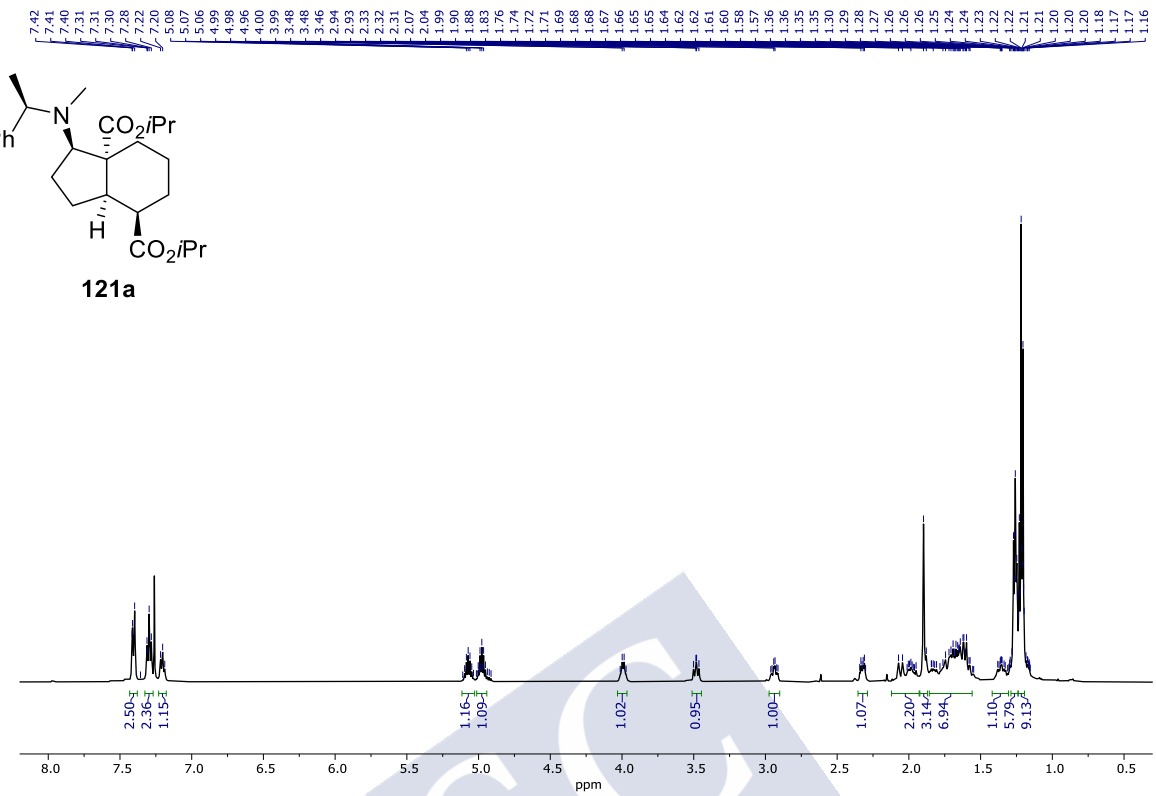

Ph
N
CO2iPr
H
CO2iPr
120a
ppm
ppm

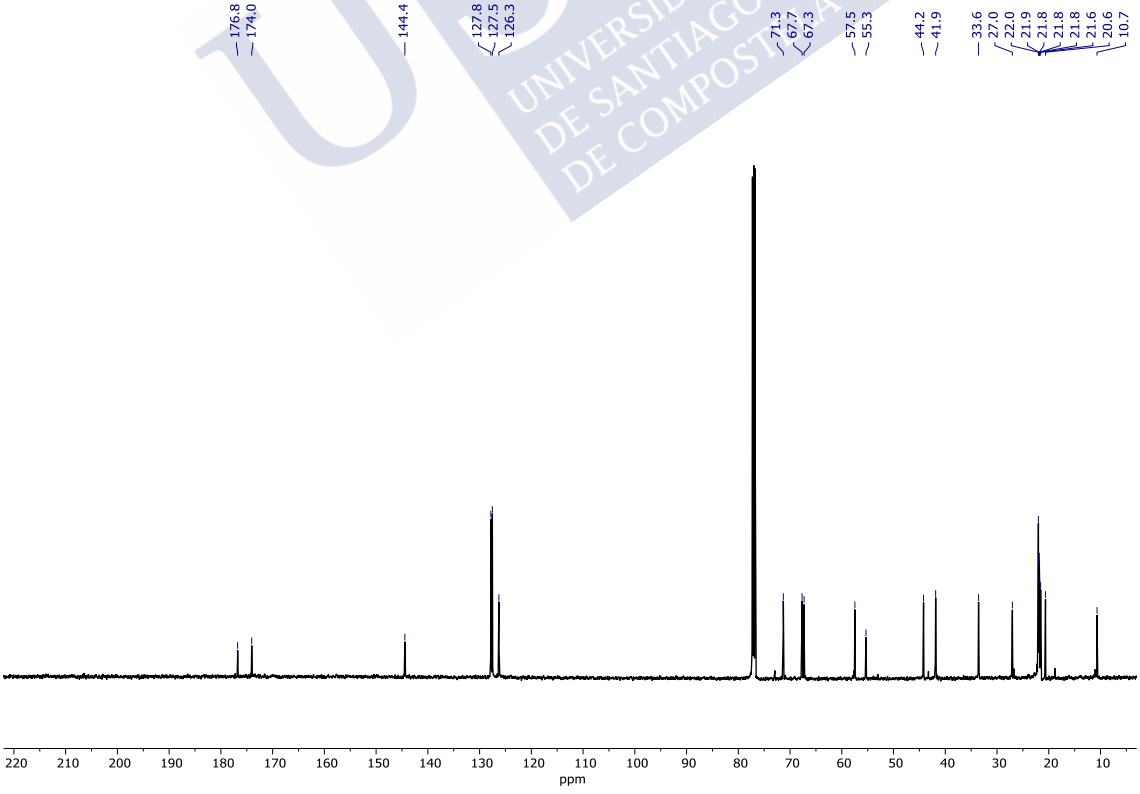


120b

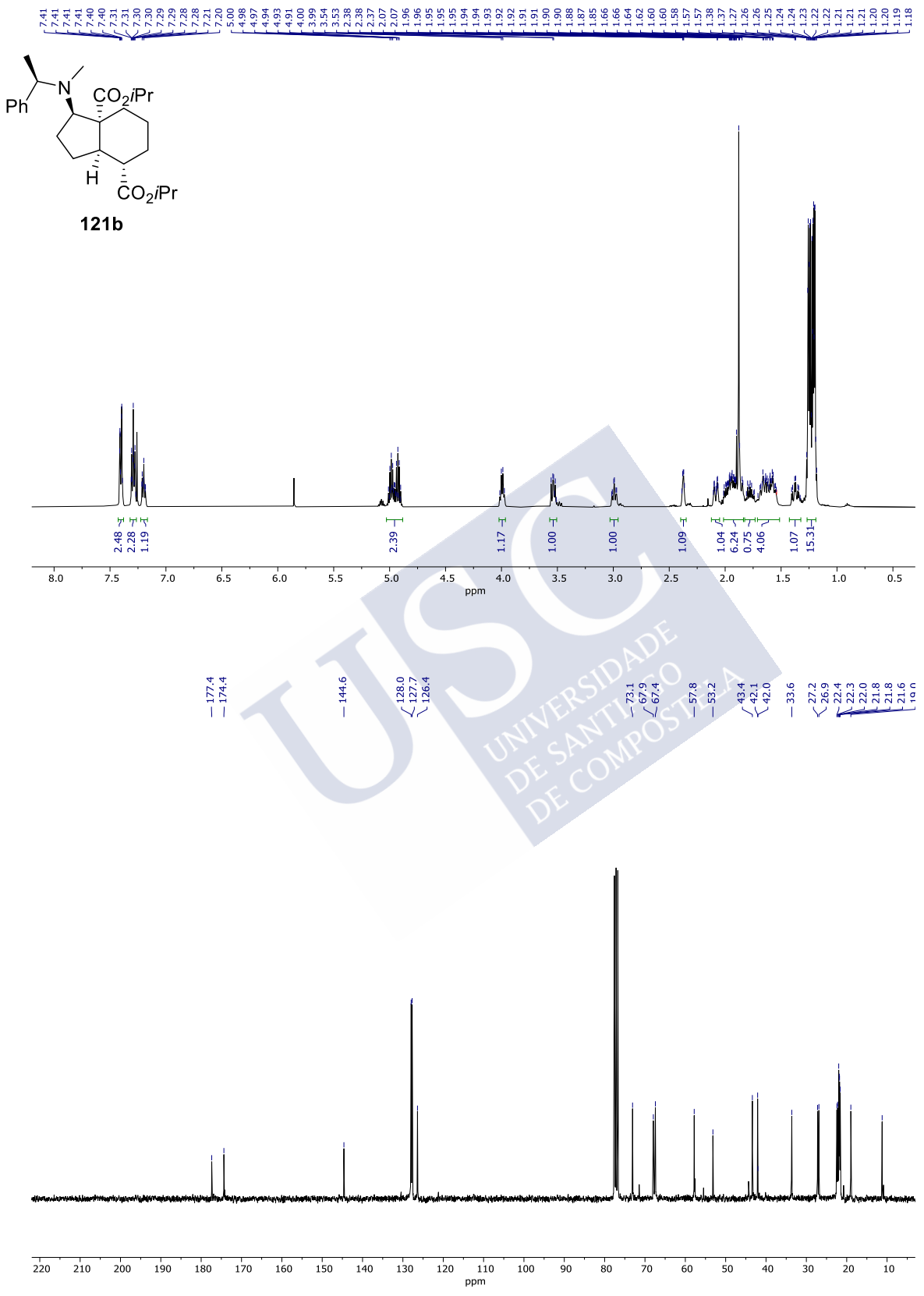


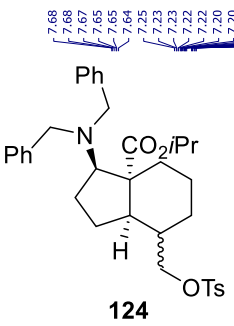
121a



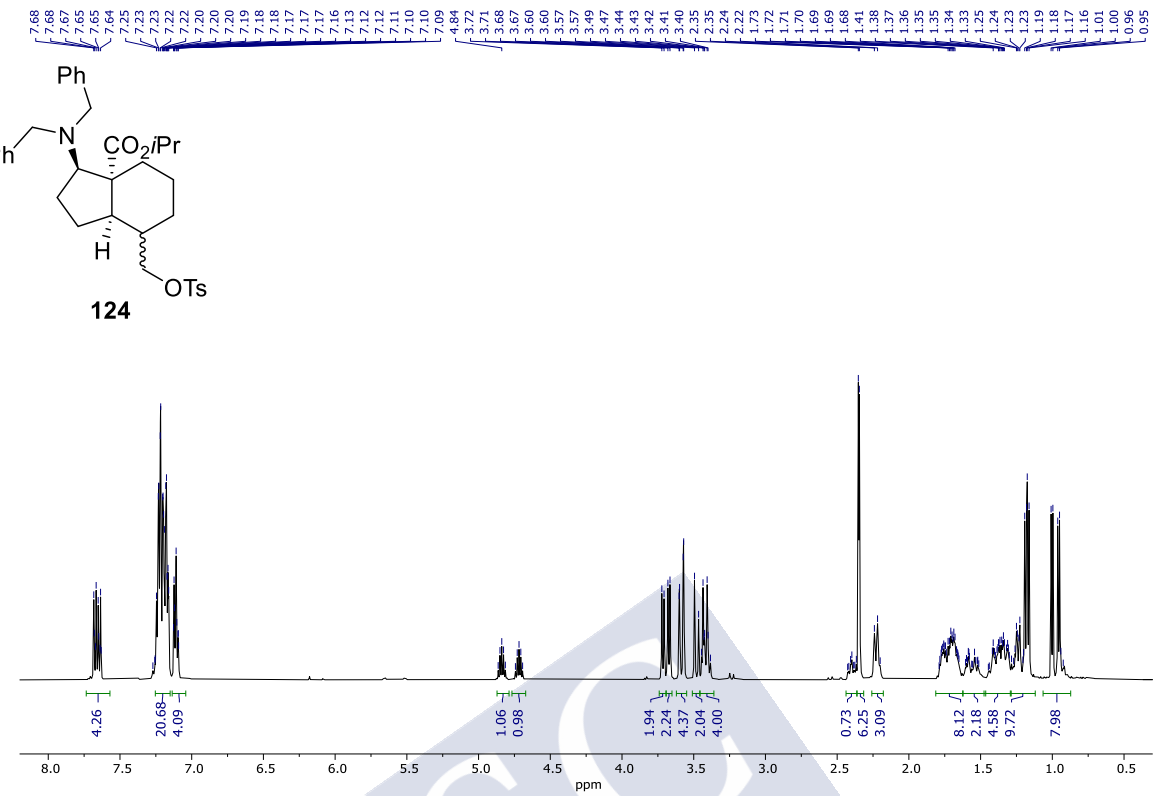


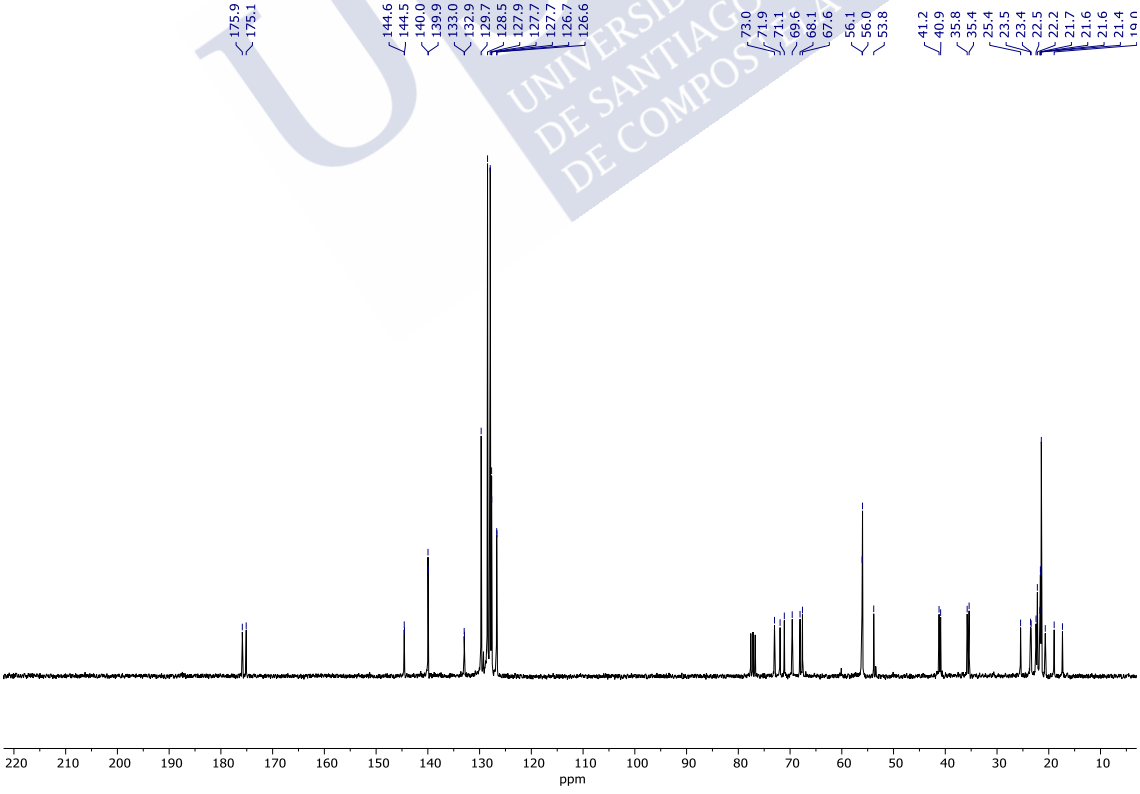
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
N
CO2iPr
H
CO2iPr
121b
ppm
ppm

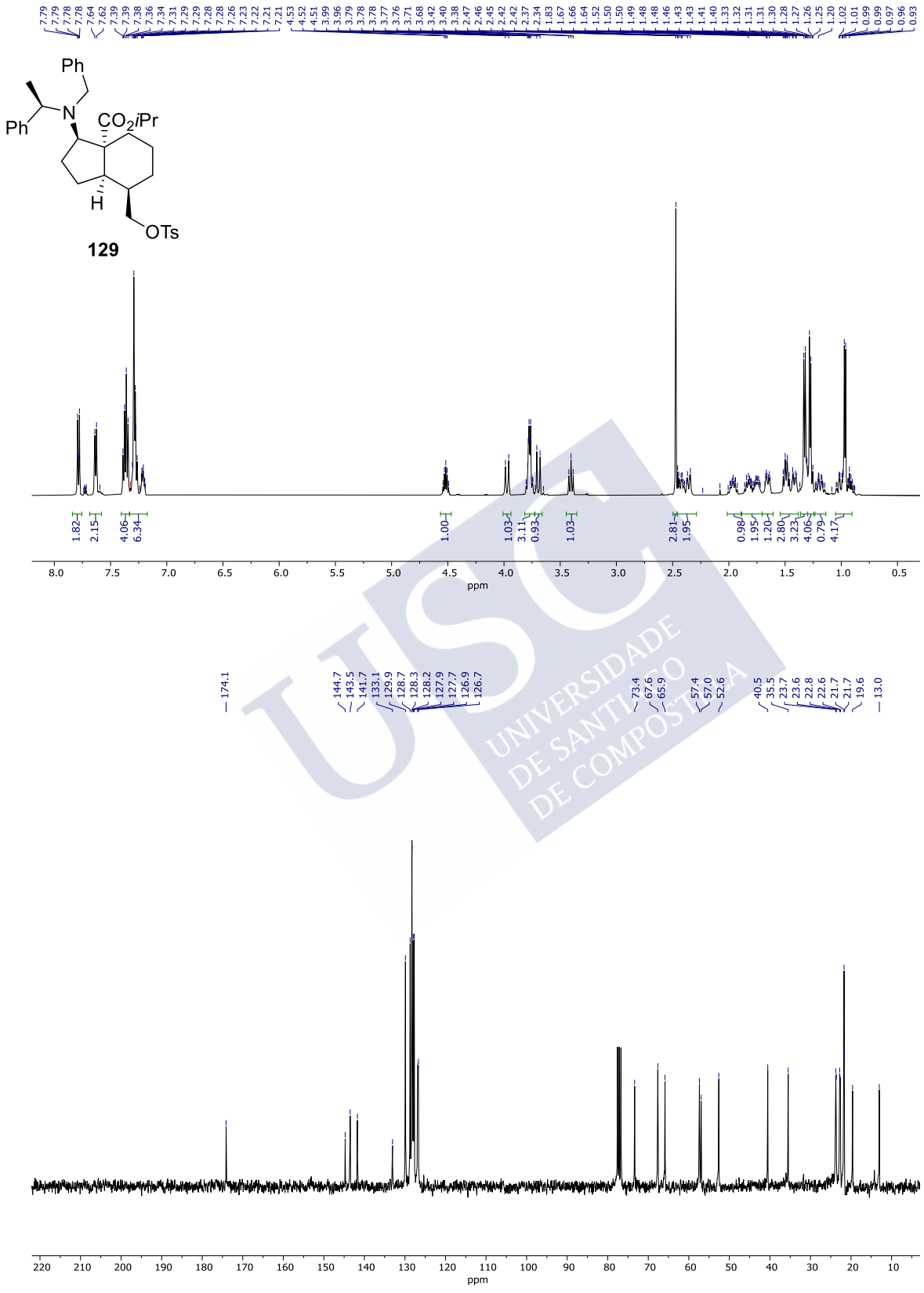


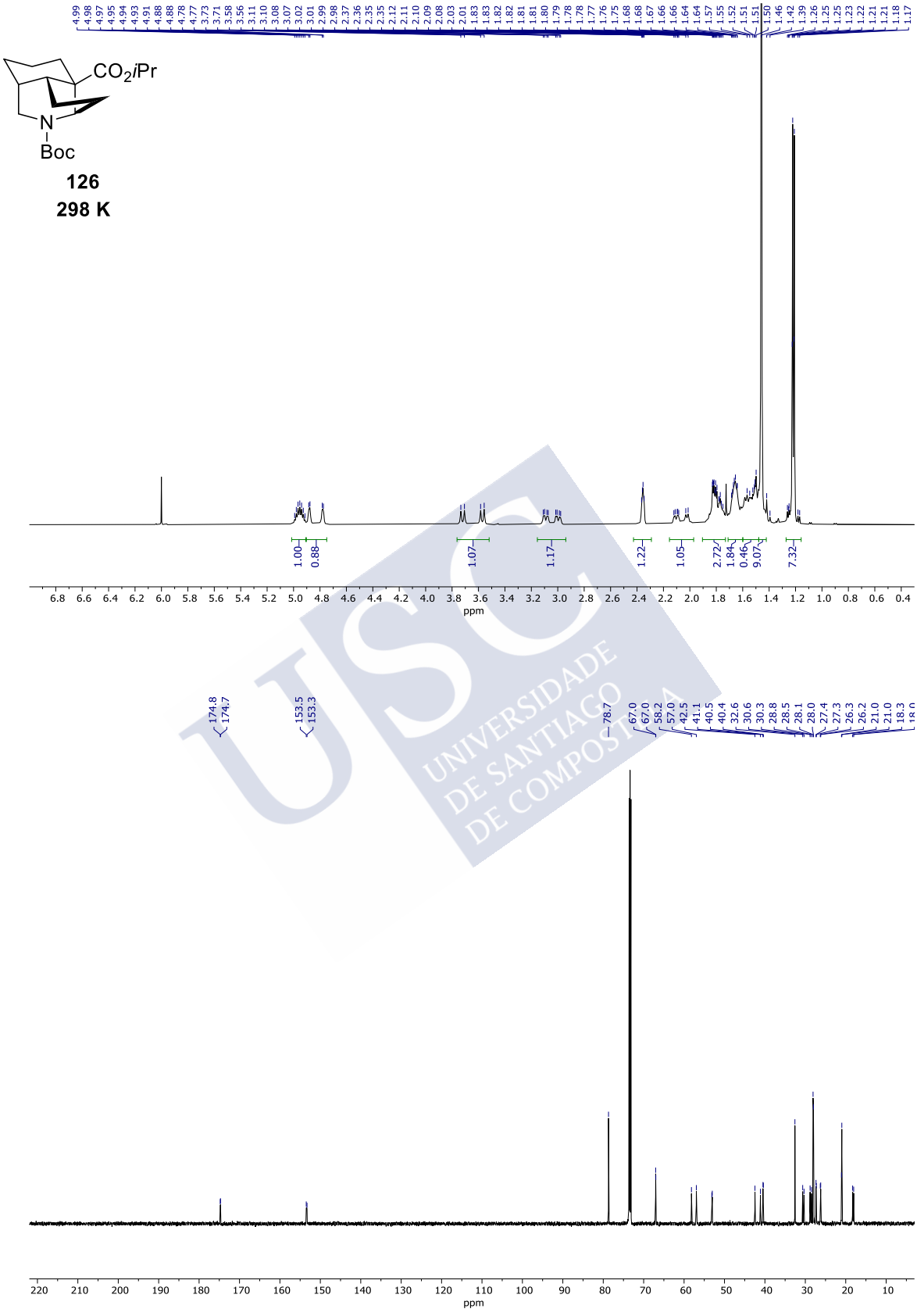
124

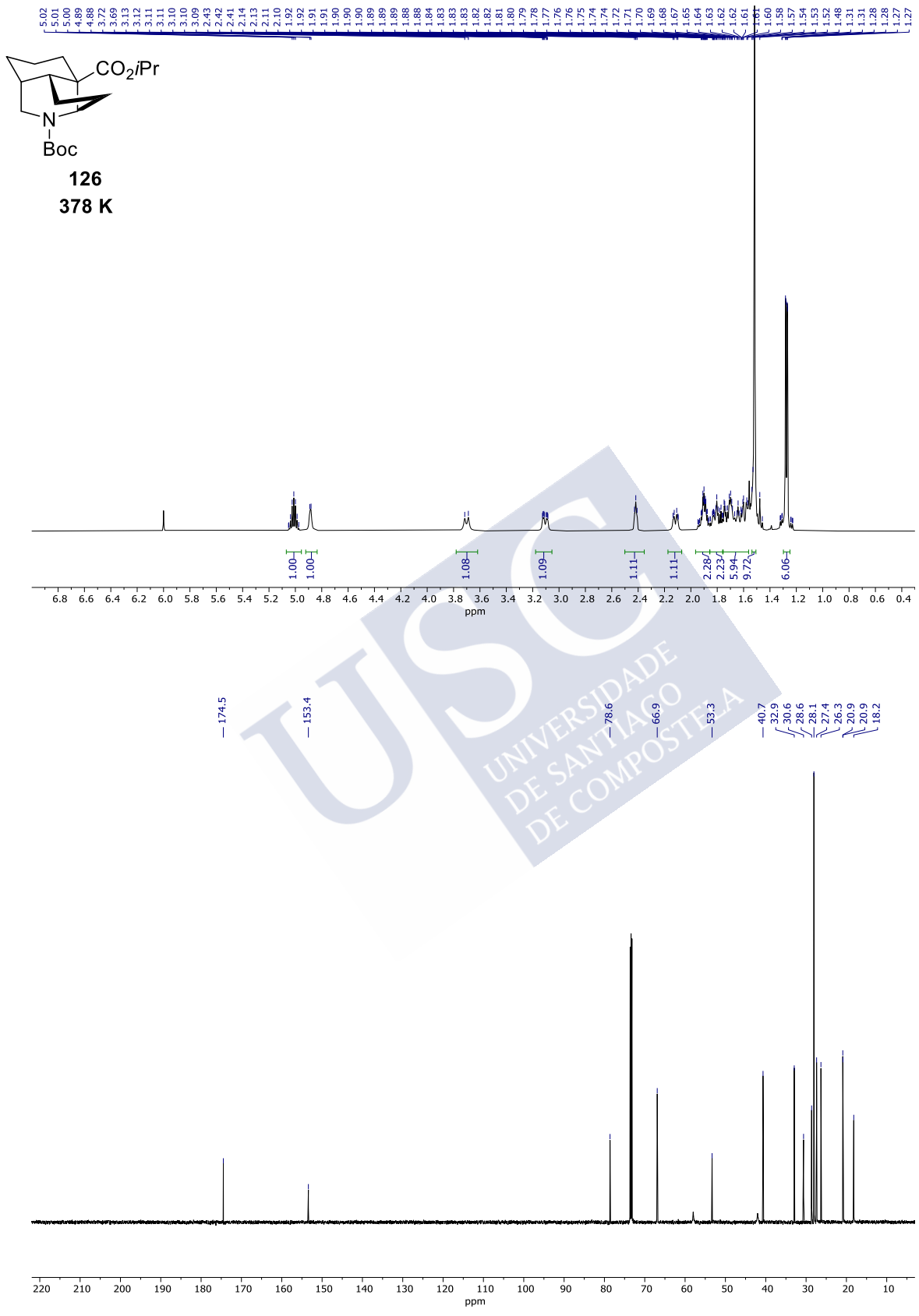


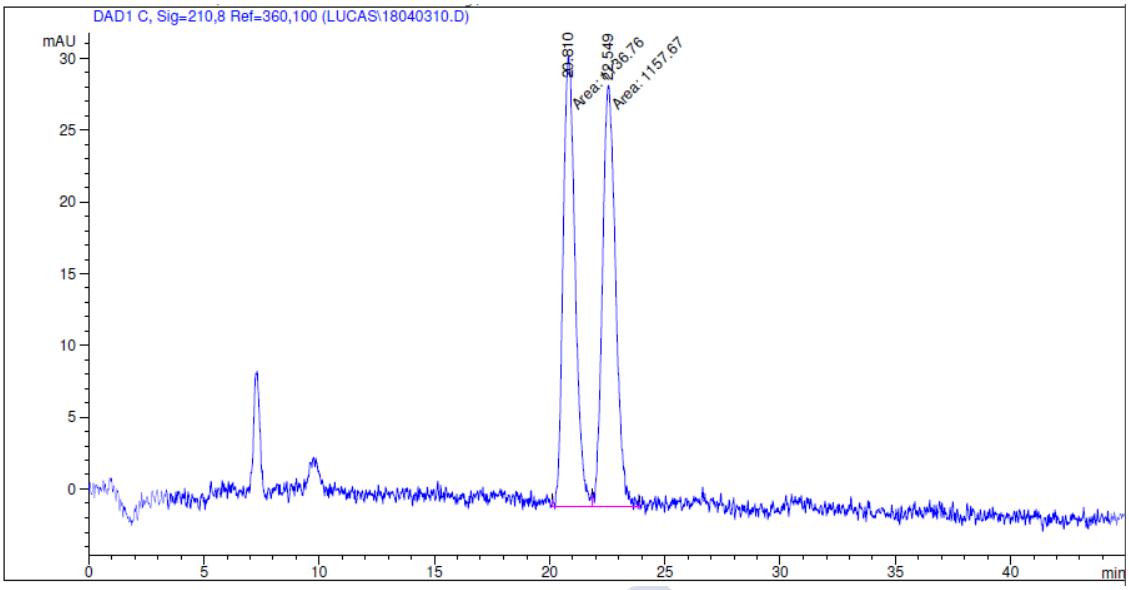


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

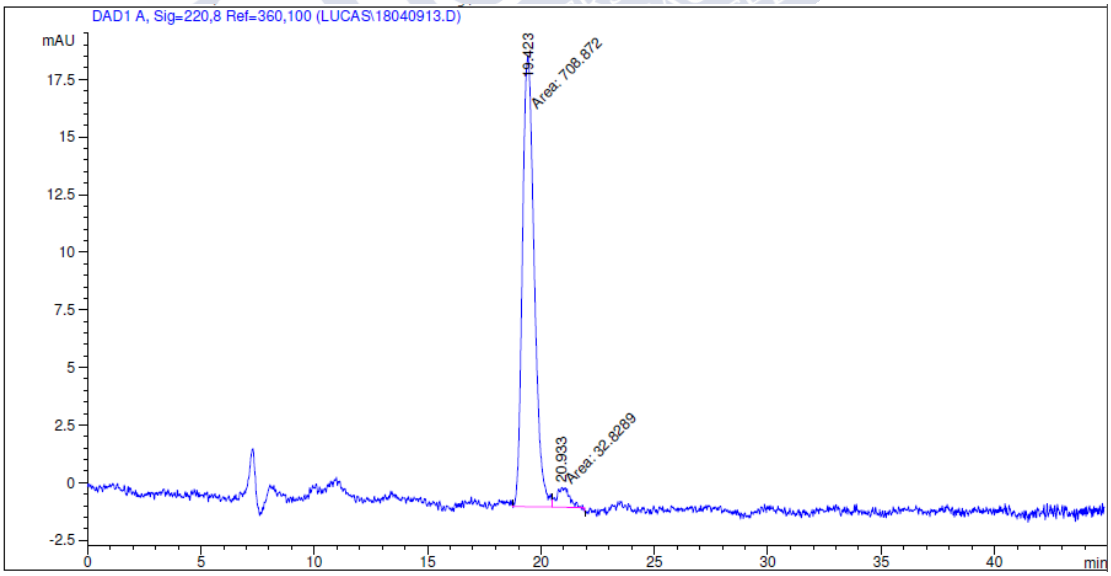

Ph
N
Ph
CO2iPr
H
OTs
129
ppm
ppm


CO2iPr
N
Boc
126
298 K
ppm
ppm

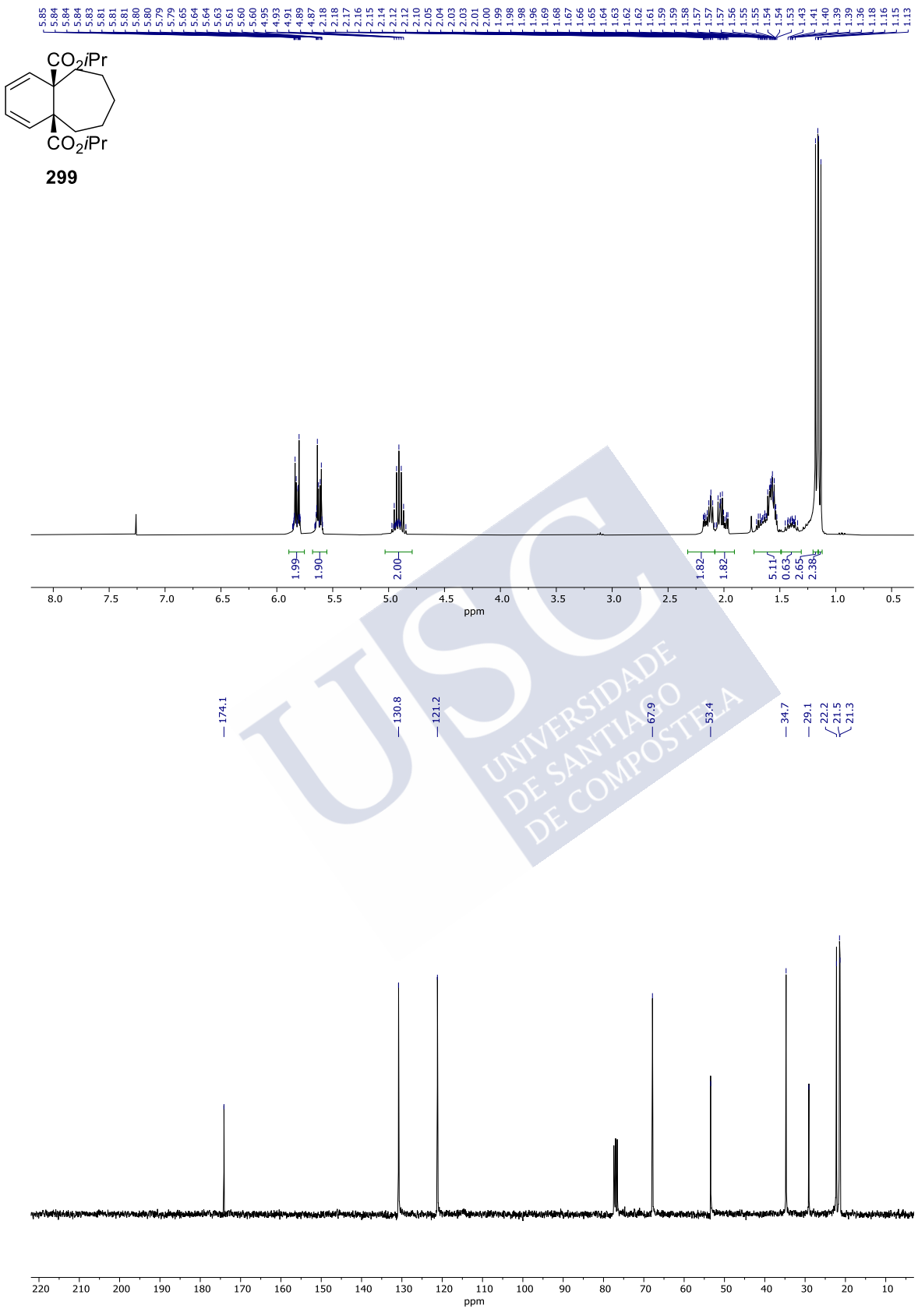

CO2iPr
N
Boc
126
378 K
ppm
ppm

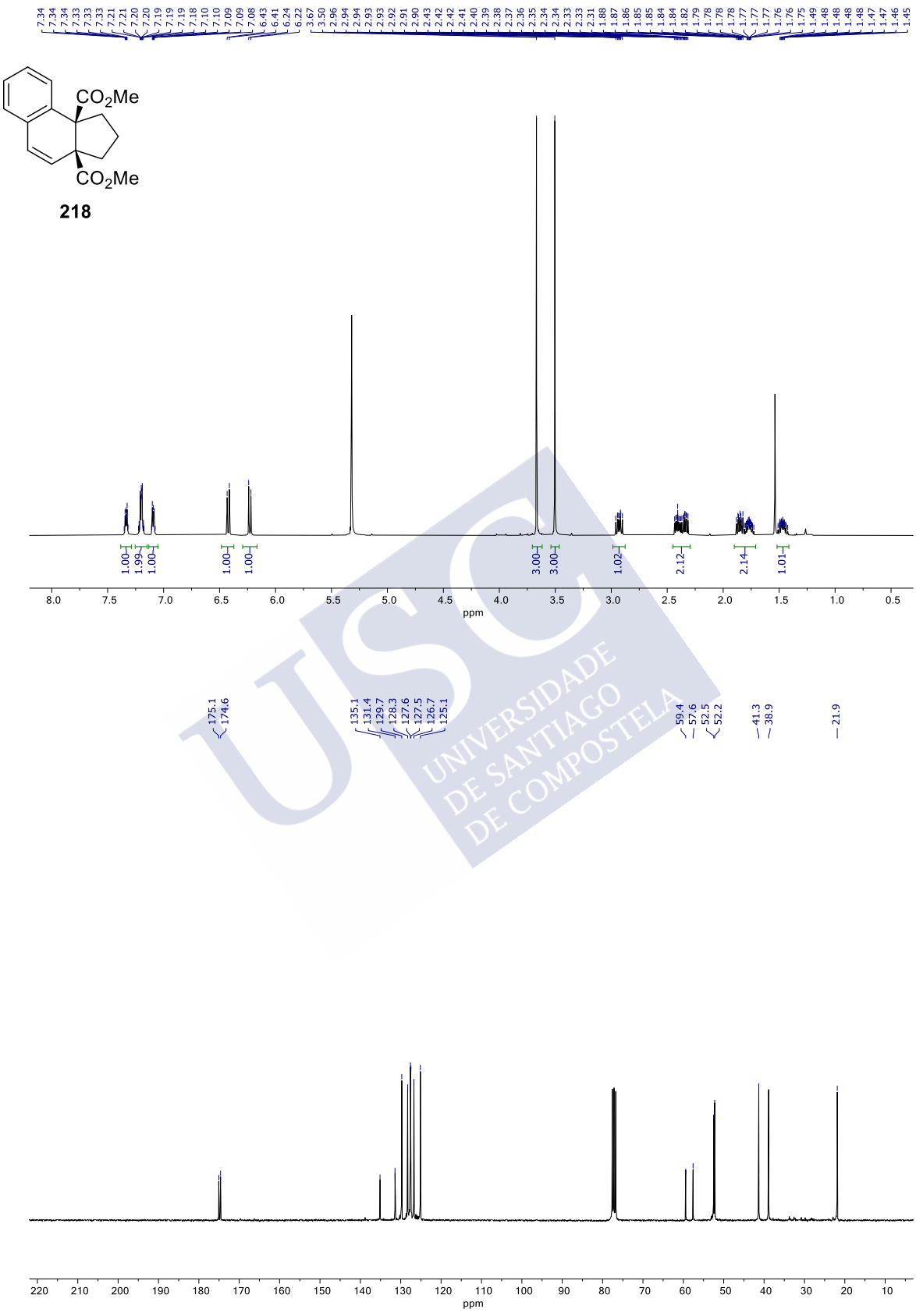


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.810	MF	0.6051	1136.76257	31.31116	49.5444
2	22.549	FM	0.6583	1157.66785	29.30773	50.4556

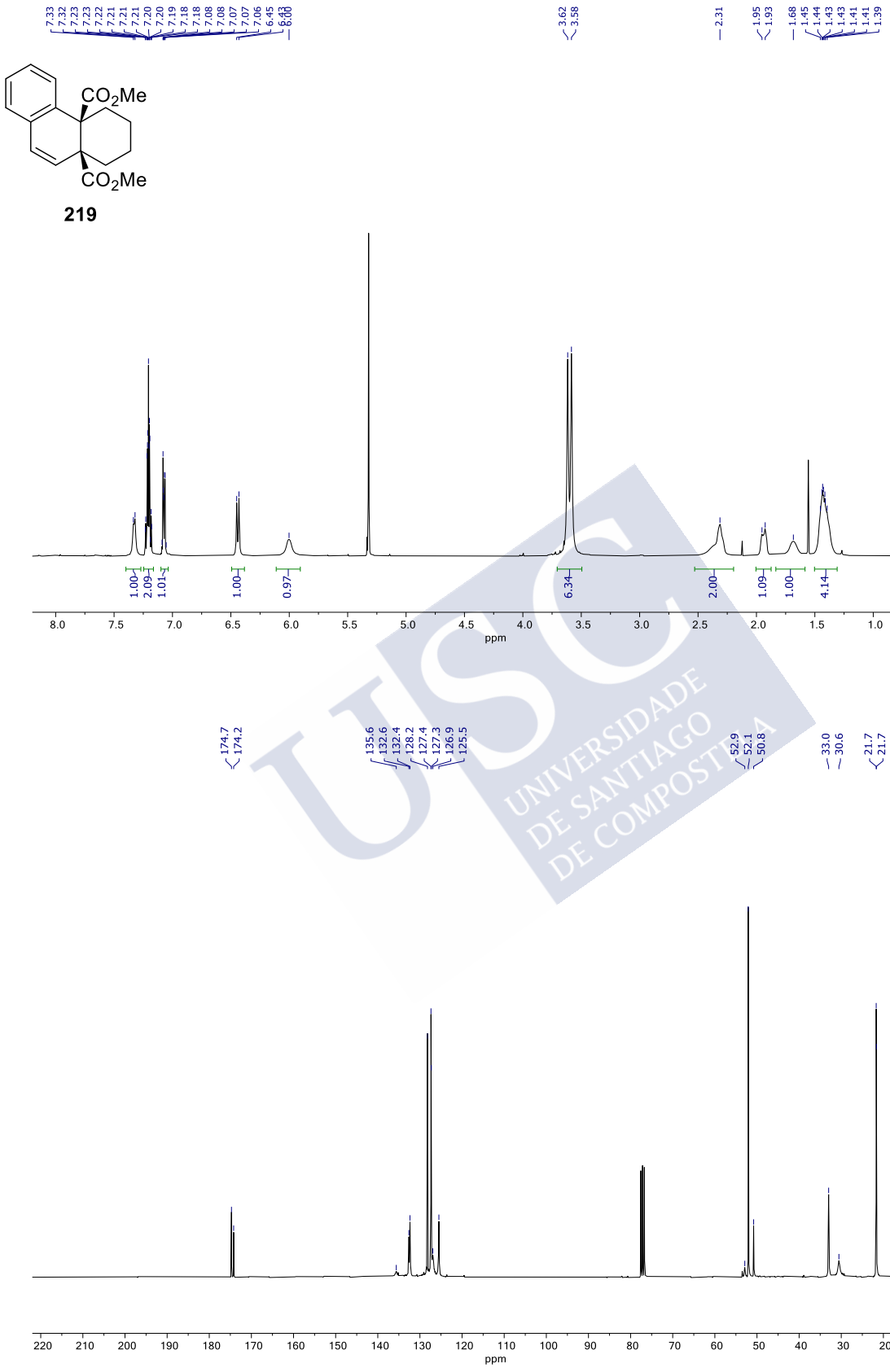


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.423	MF	0.6036	708.87177	19.57340	95.5738
2	20.933	FM	0.6378	32.82892	8.57870e-1	4.4262

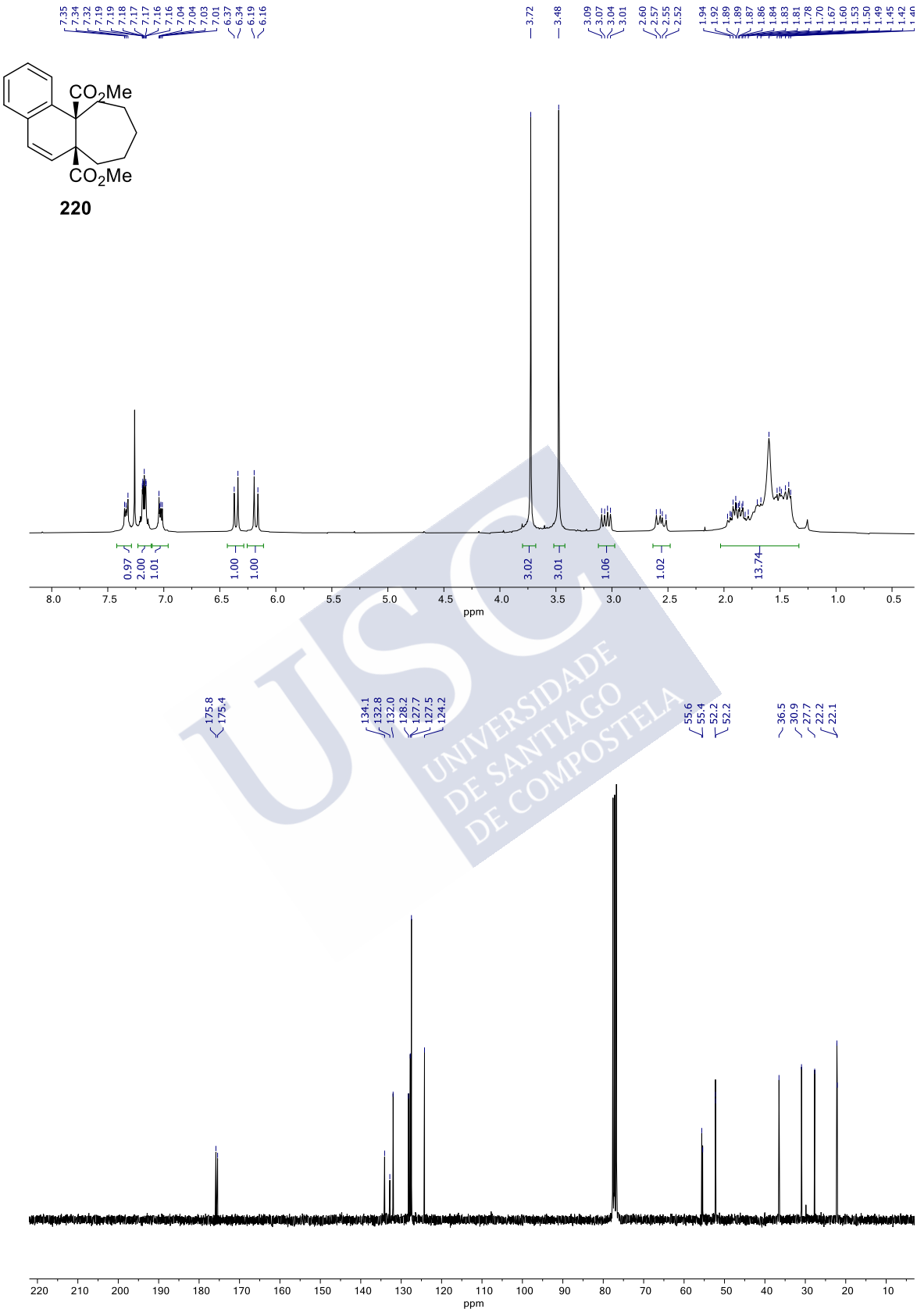

CO2iPr
CO2iPr
299
ppm
ppm



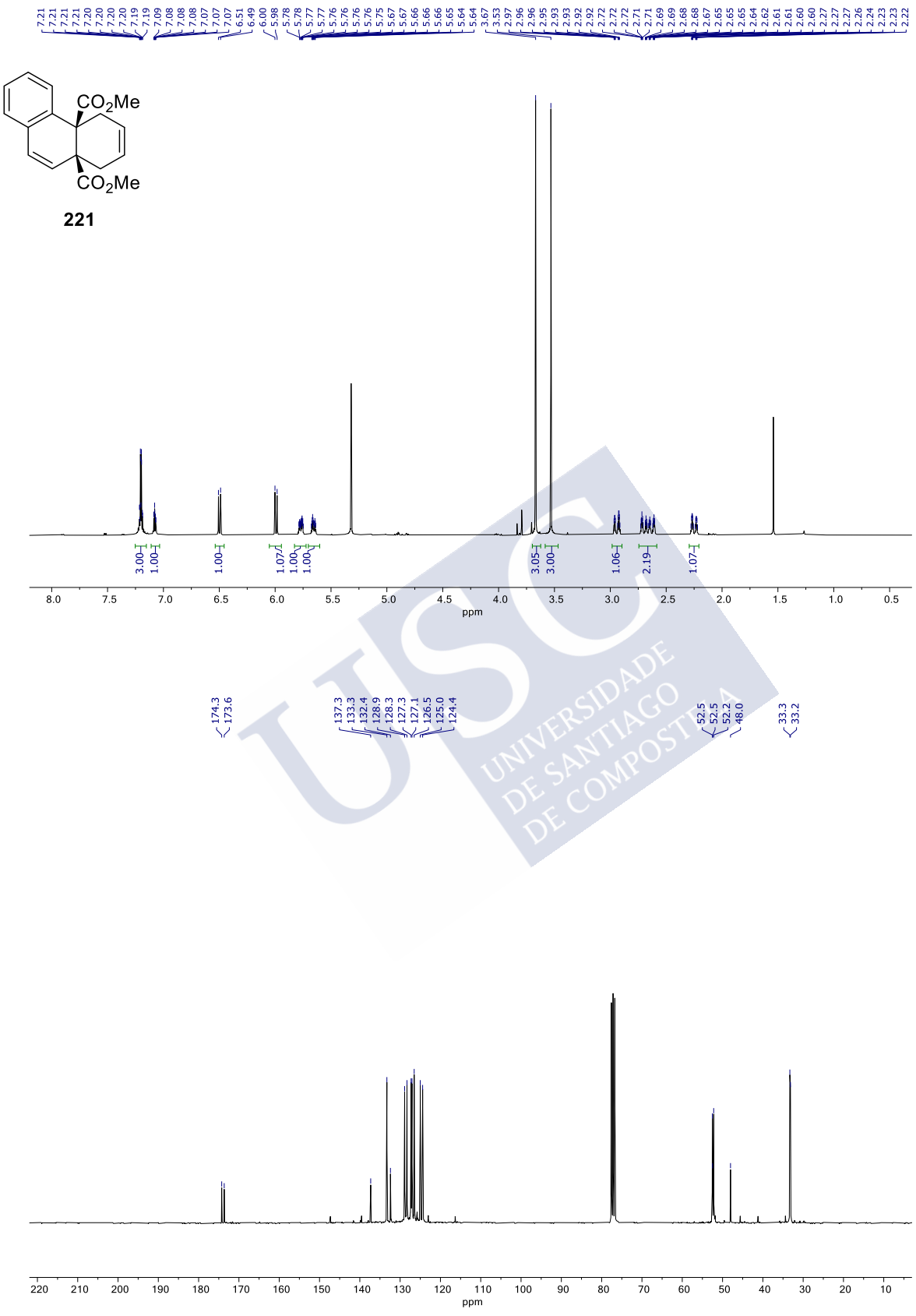
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

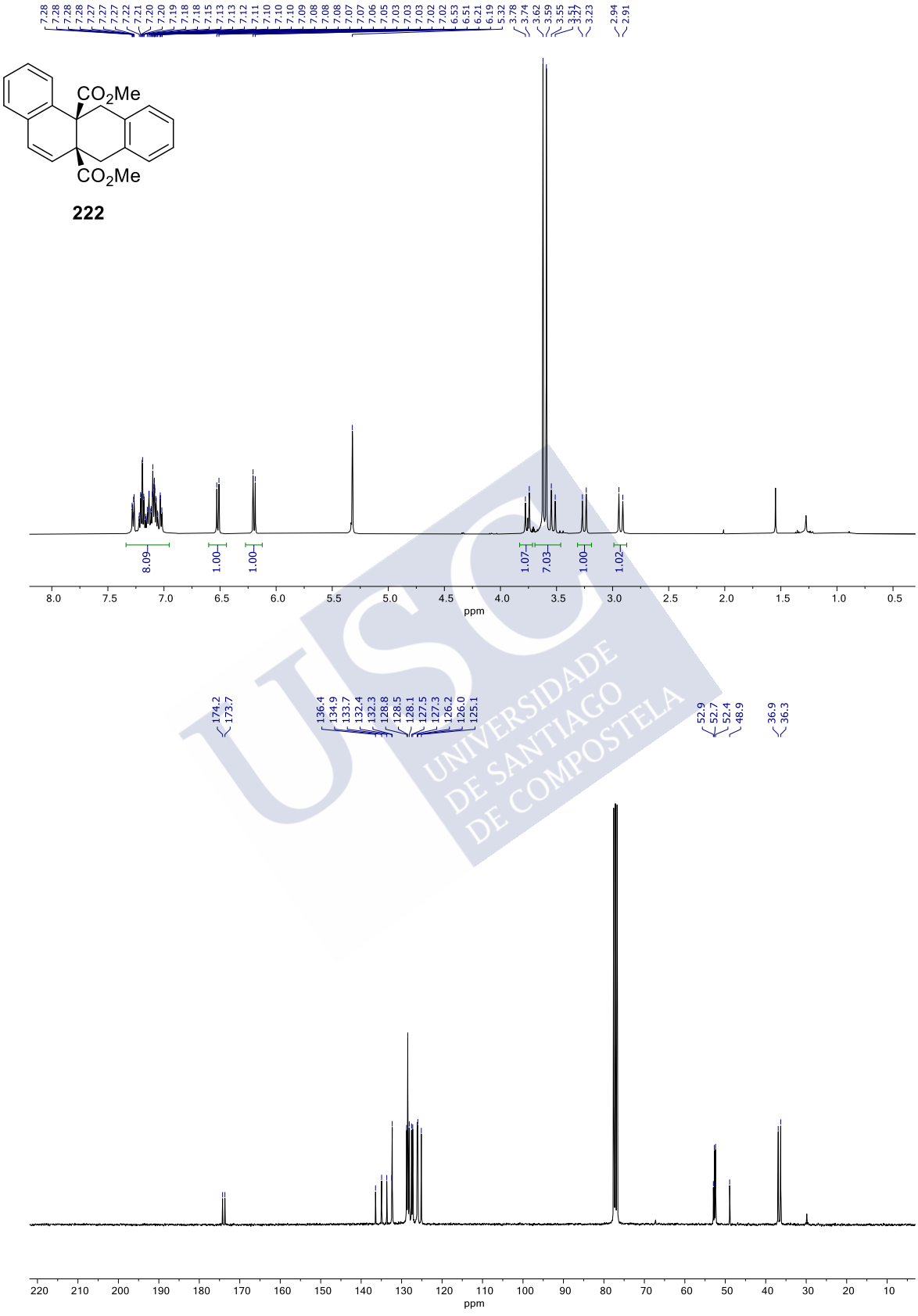


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

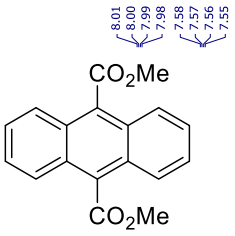


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

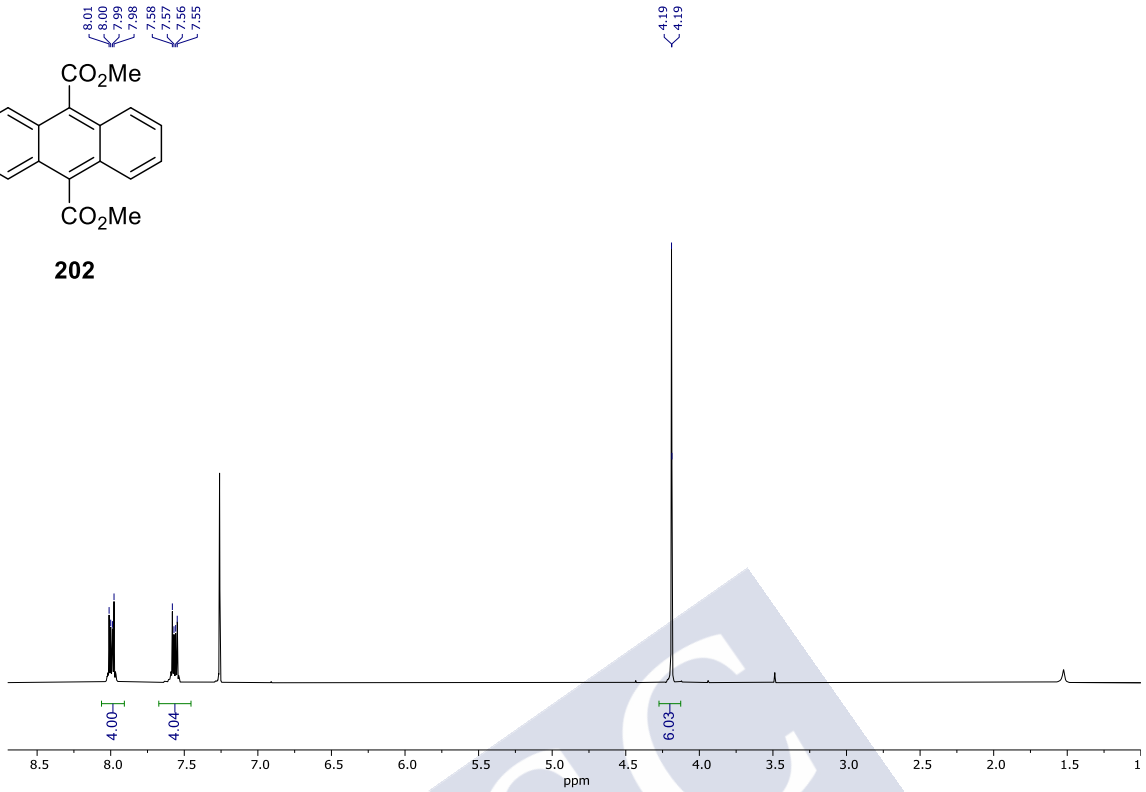

CO2Me
CO2Me
221
ppm
ppm

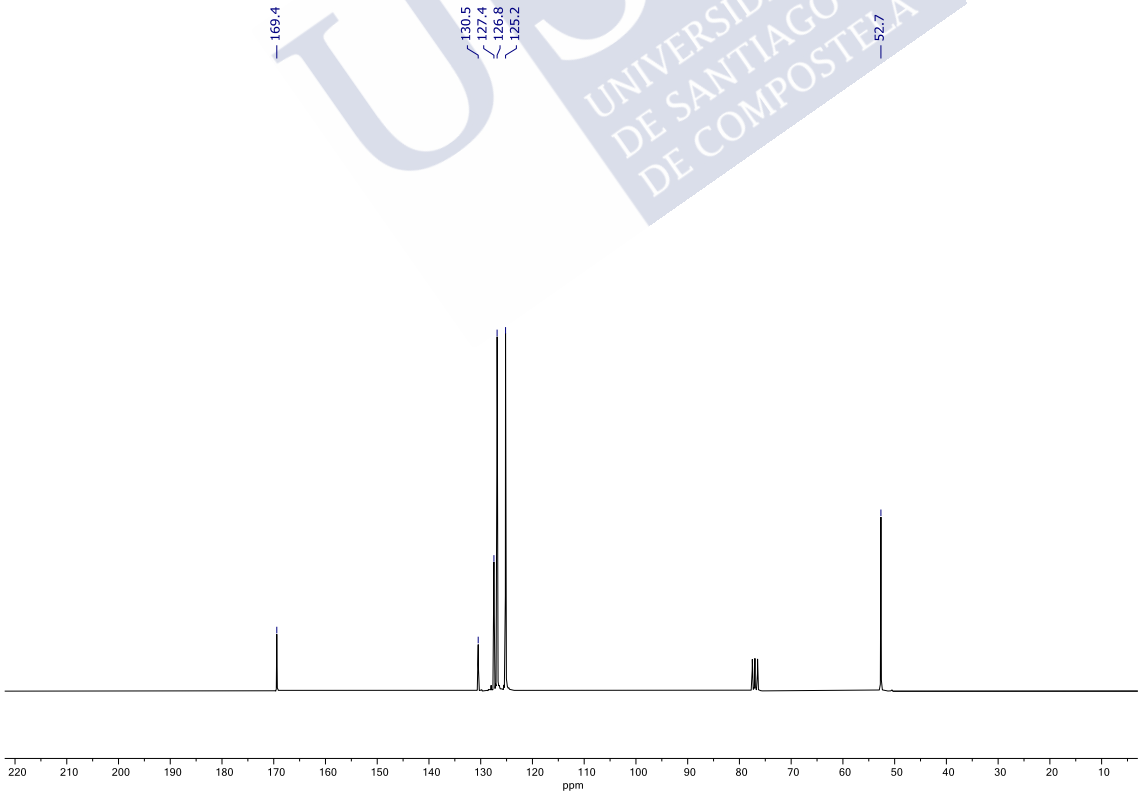


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

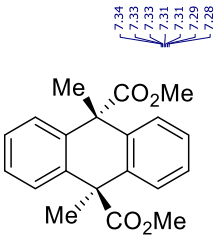


202

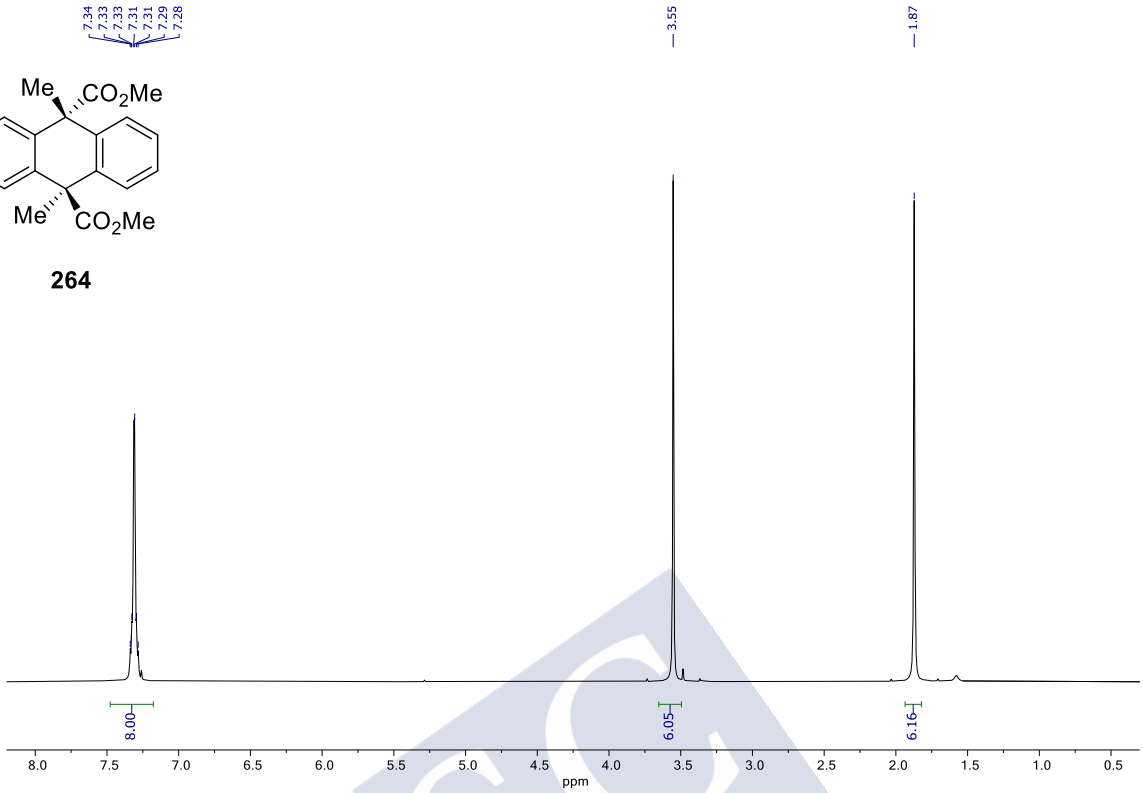


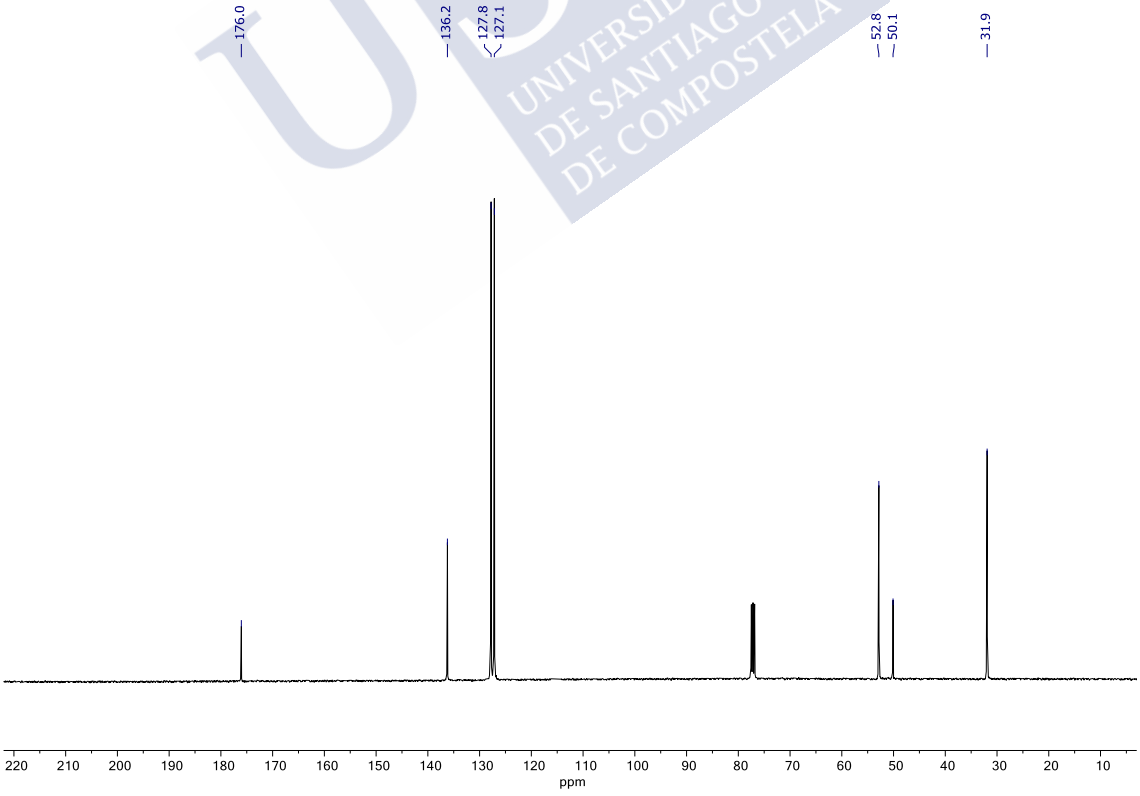


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

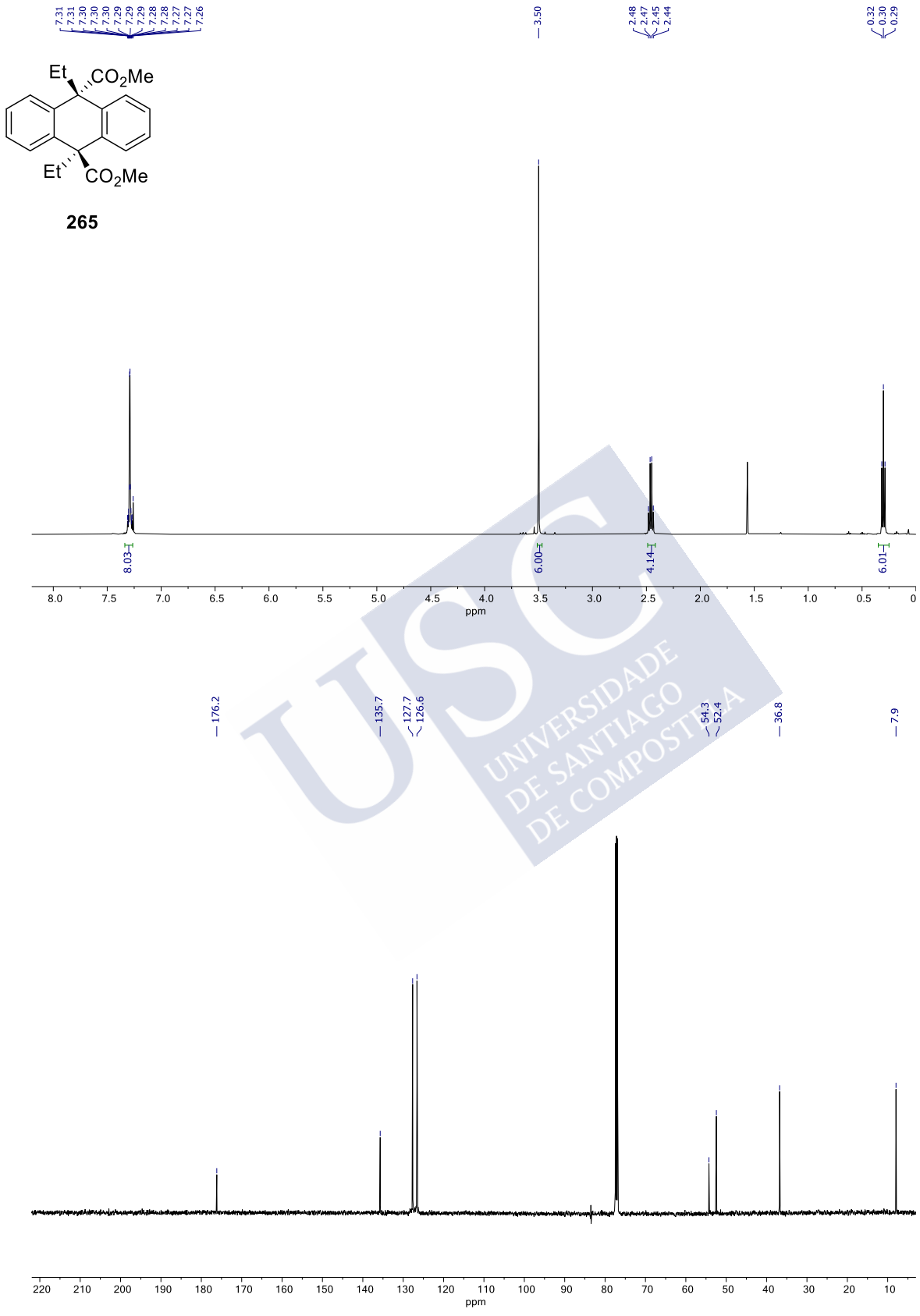


264

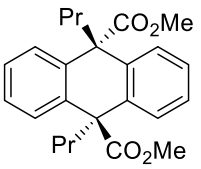




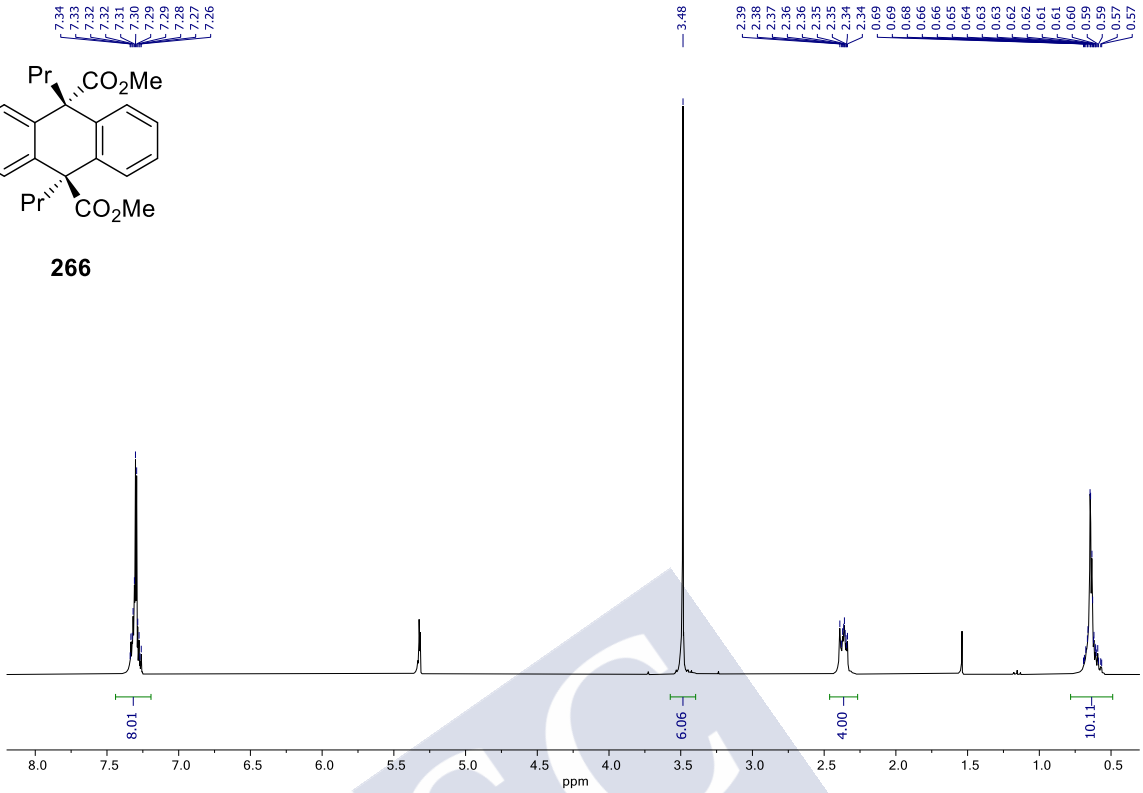
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

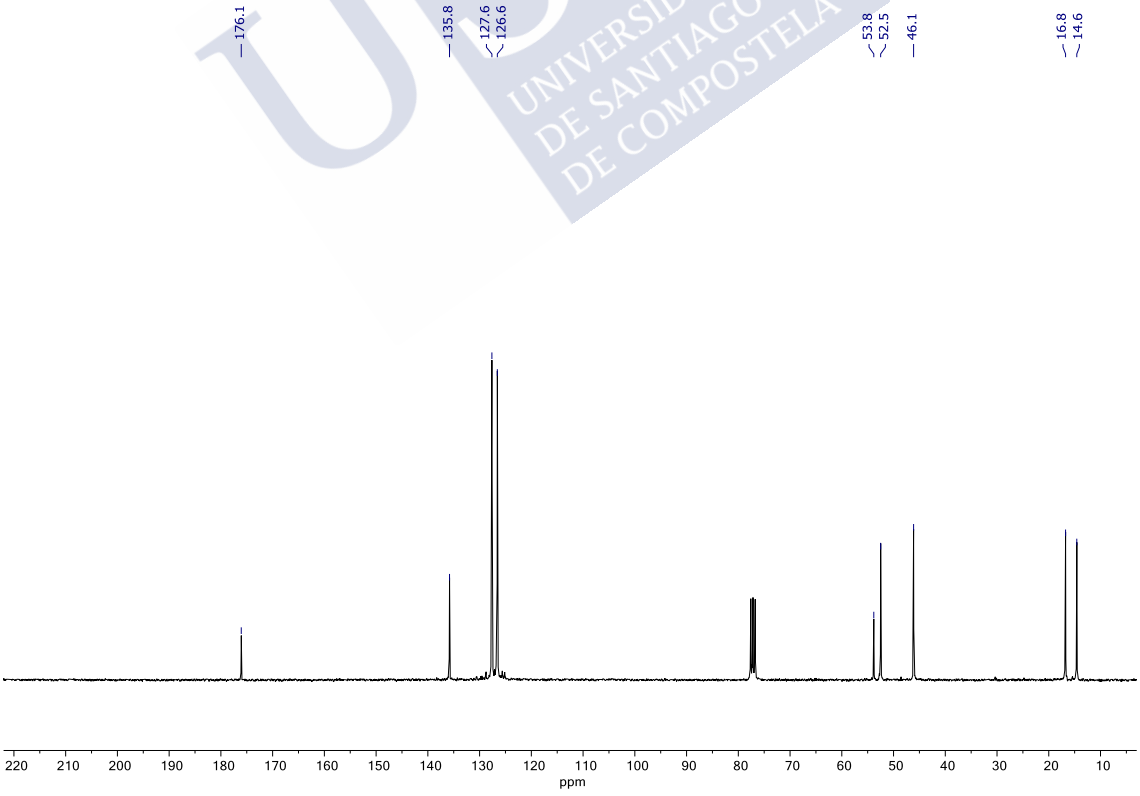

7.31
7.31
7.30
7.30
7.30
7.29
7.29
7.29
7.28
7.28
7.27
7.27
7.26
3.50
2.48
2.47
2.45
2.44
0.32
0.30
0.29
Et
CO2Me
Et
CO2Me
8.03
6.00
4.14
6.01
ppm
176.2
135.7
127.7
126.6
54.3
52.4
36.8
7.9
ppm

265

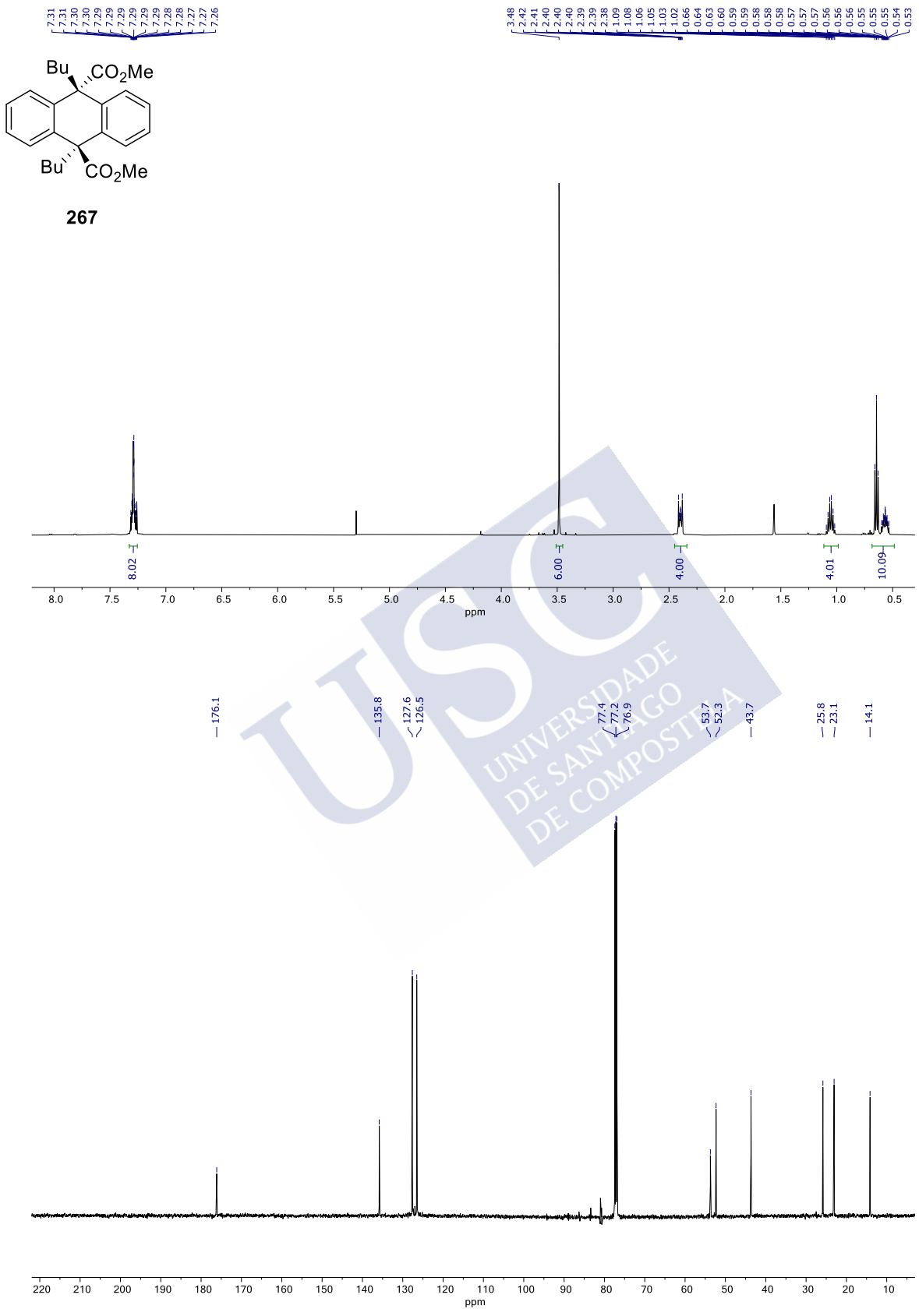


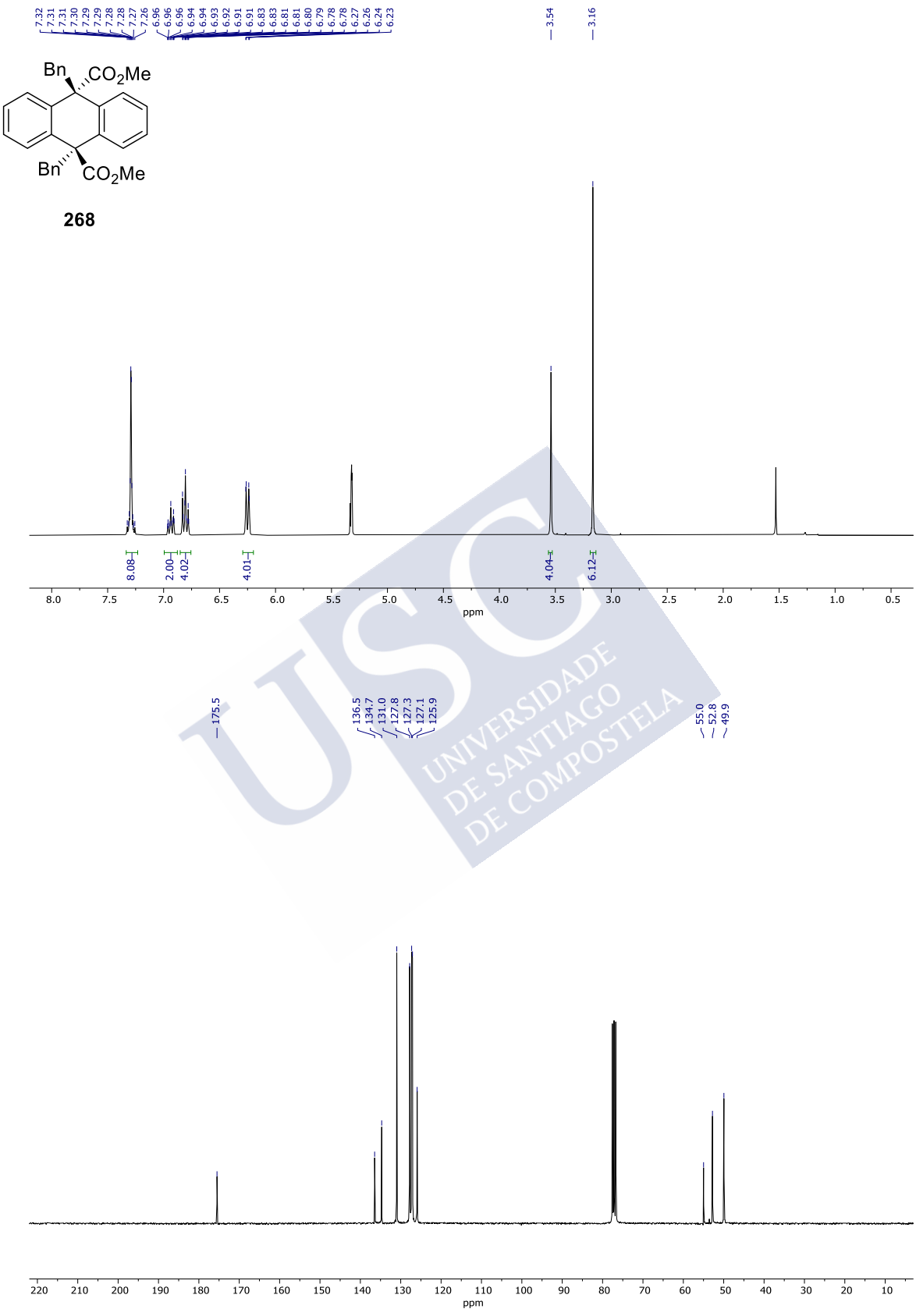
266



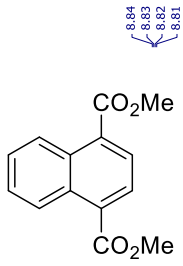


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

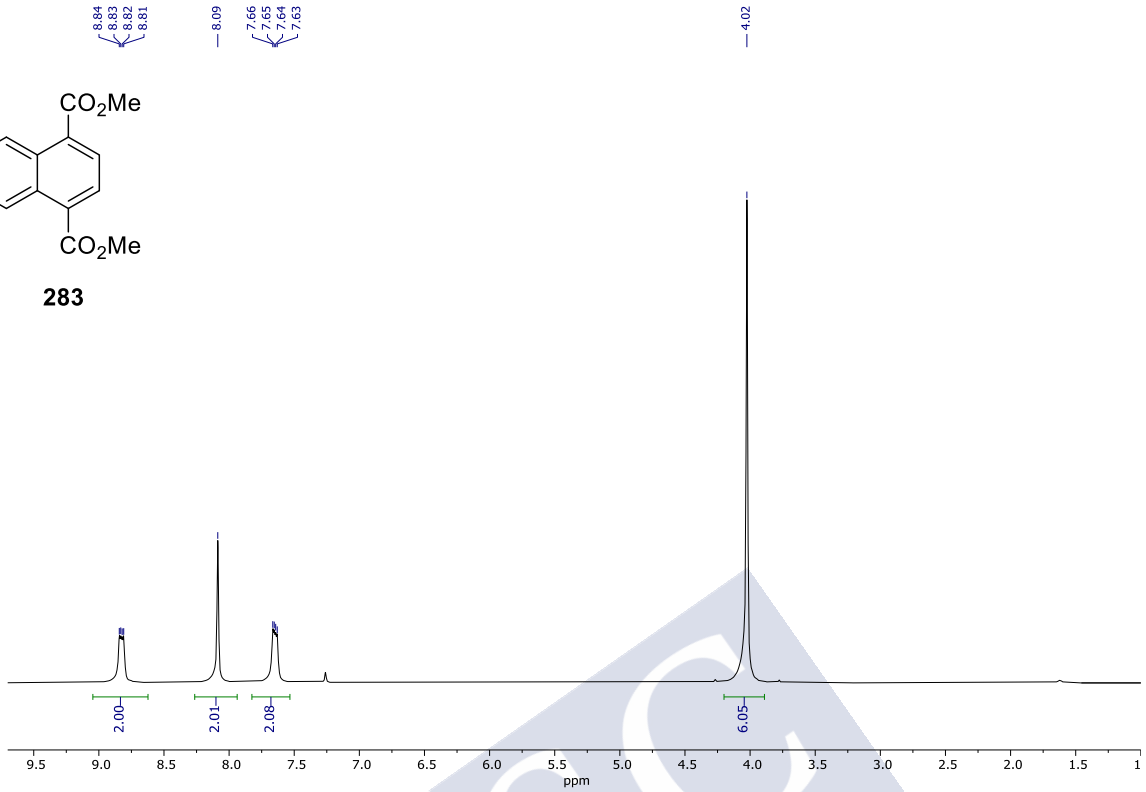

7.31
7.31
7.30
7.30
7.29
7.29
7.29
7.29
7.29
7.28
7.28
7.27
7.27
7.26
3.48
2.42
2.41
2.40
2.40
2.40
2.39
2.39
2.38
1.09
1.08
1.06
1.05
1.03
1.02
0.66
0.64
0.63
0.60
0.59
0.59
0.58
0.58
0.57
0.57
0.57
0.56
0.56
0.56
0.56
0.55
0.55
0.55
0.54
0.53
Bu
CO2Me
Bu
CO2Me
267
8.02
6.00
4.00
4.01
10.09
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
176.1
135.8
127.6
126.5
77.4
77.2
76.9
53.7
52.3
43.7
25.8
23.1
14.1
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

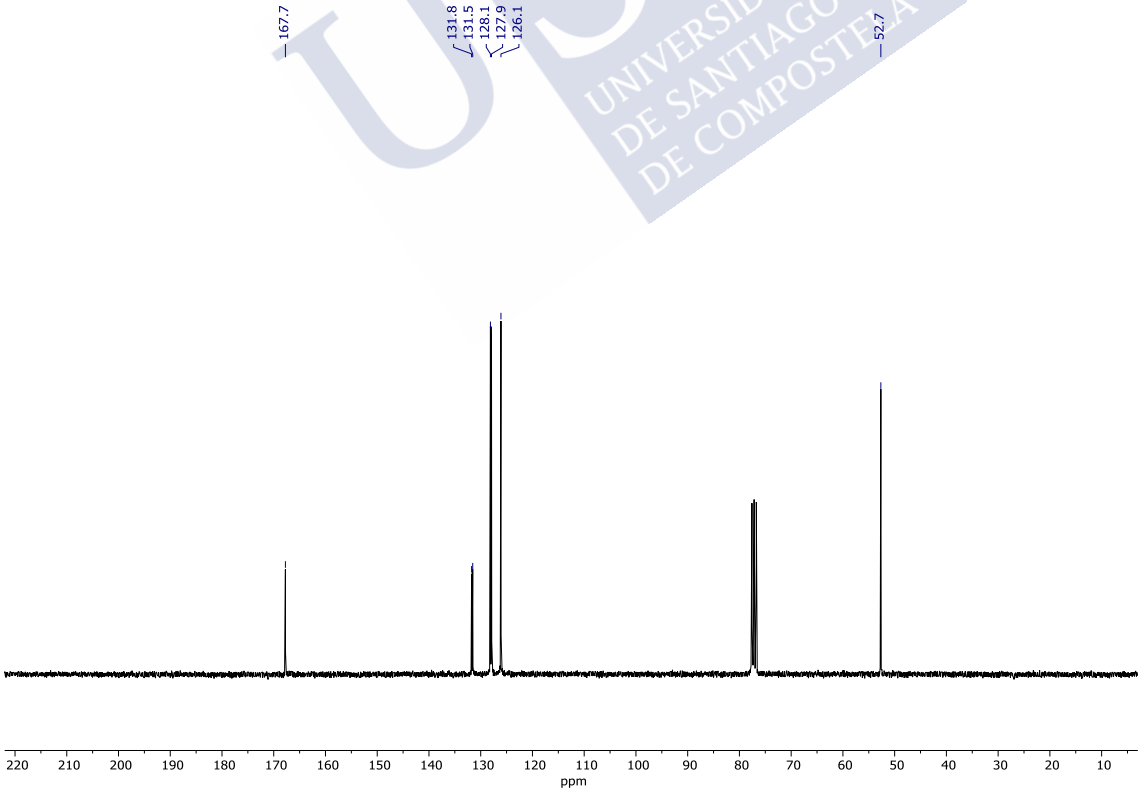

7.32
7.31
7.31
7.30
7.29
7.29
7.28
7.28
7.27
7.26
6.96
6.96
6.96
6.94
6.93
6.92
6.91
6.91
6.83
6.83
6.81
6.81
6.80
6.79
6.78
6.78
6.27
6.26
6.24
6.23
3.54
3.16
Bn
CO2Me
Bn
CO2Me
8.08
2.00
4.02
4.01
4.04
6.12
ppm
175.5
136.5
134.7
131.0
127.8
127.3
127.1
125.9
55.0
52.8
49.9
ppm

268

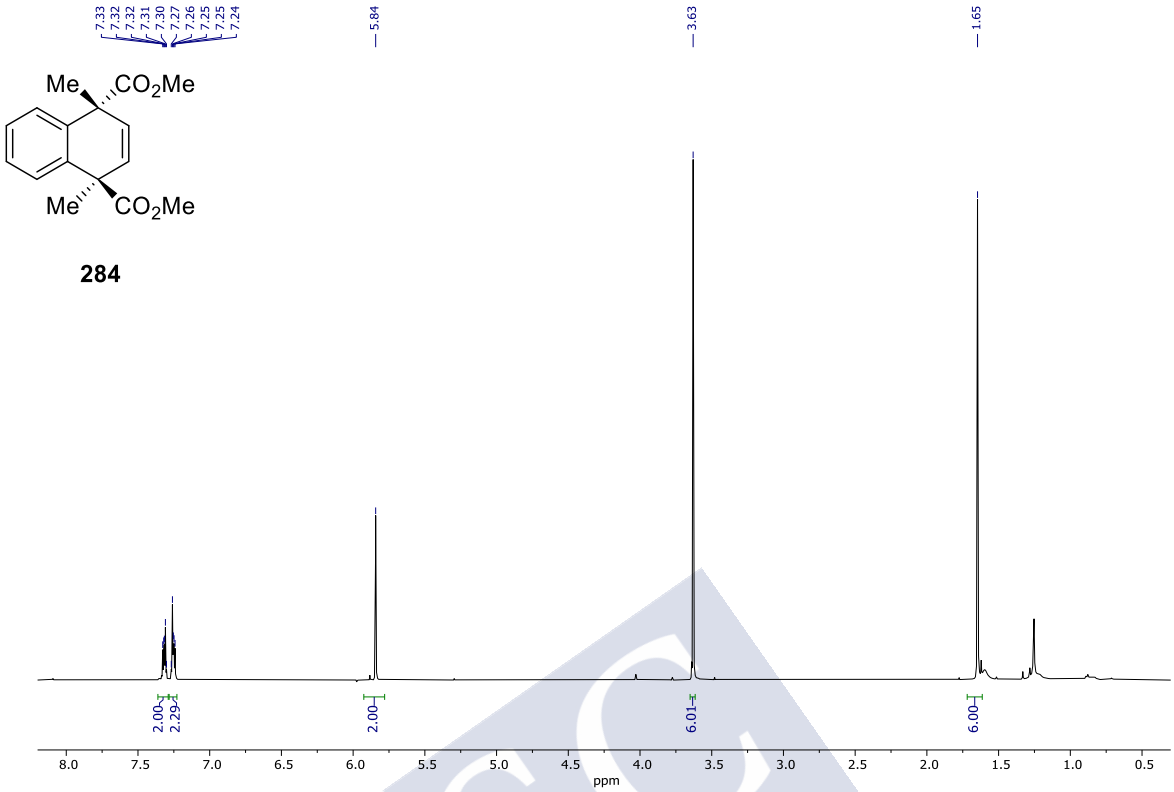


283

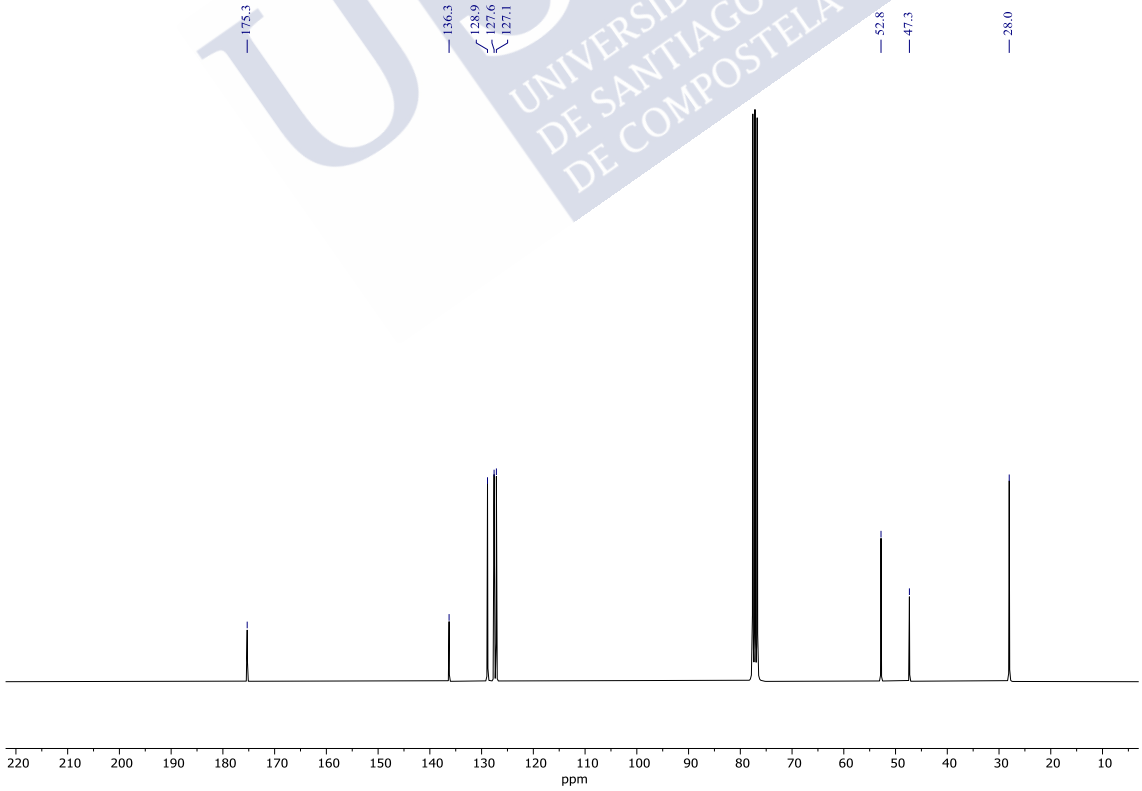




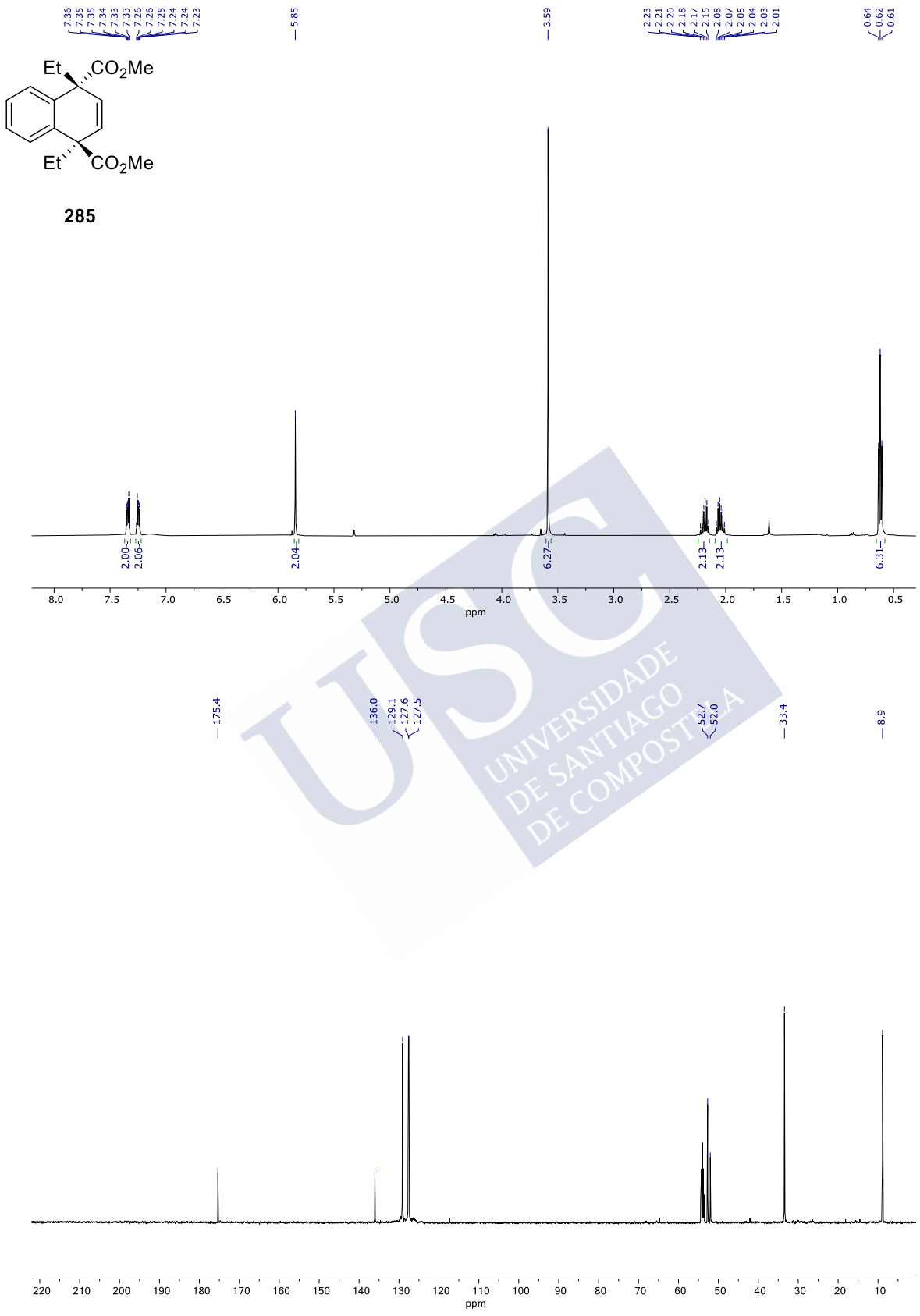
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



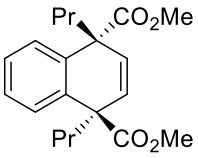
284



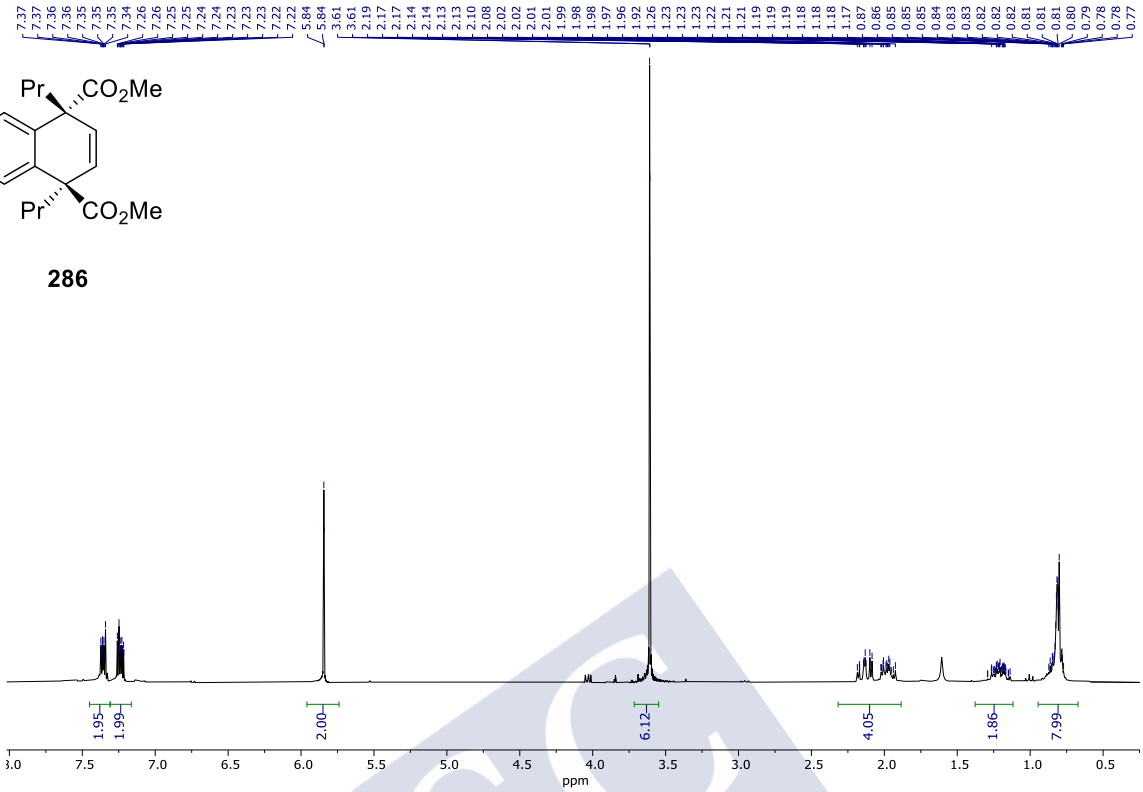
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

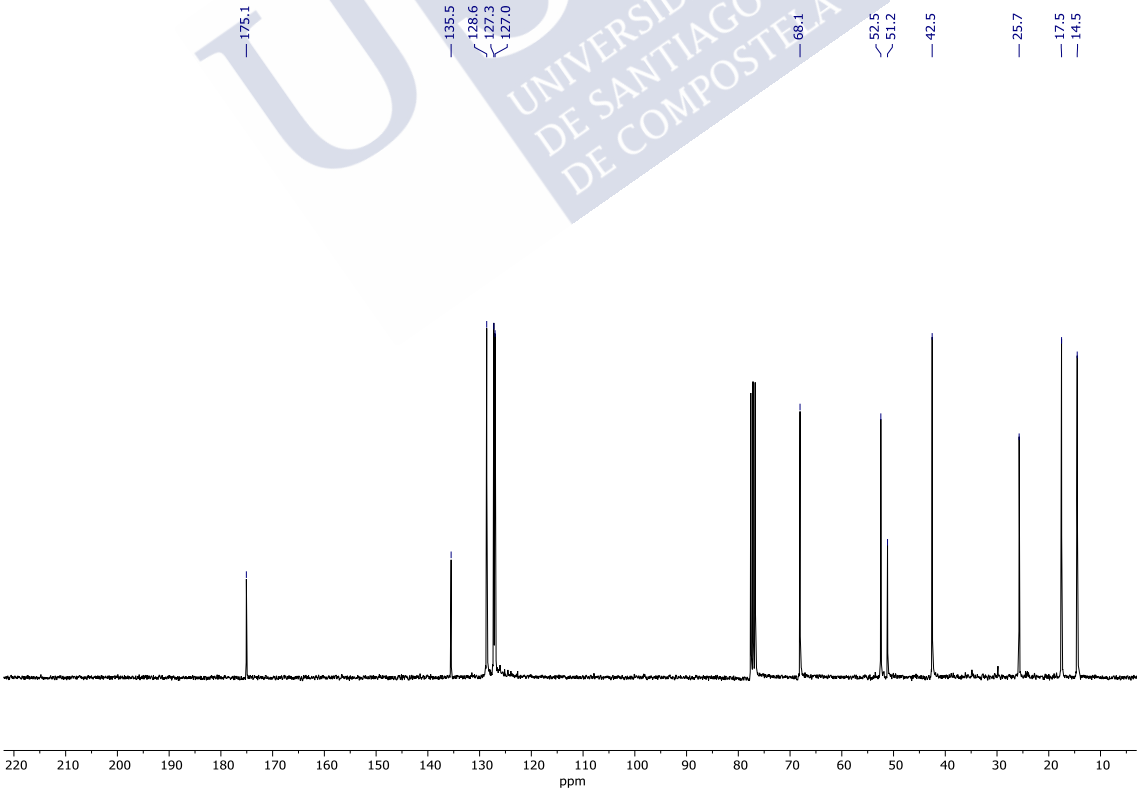


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

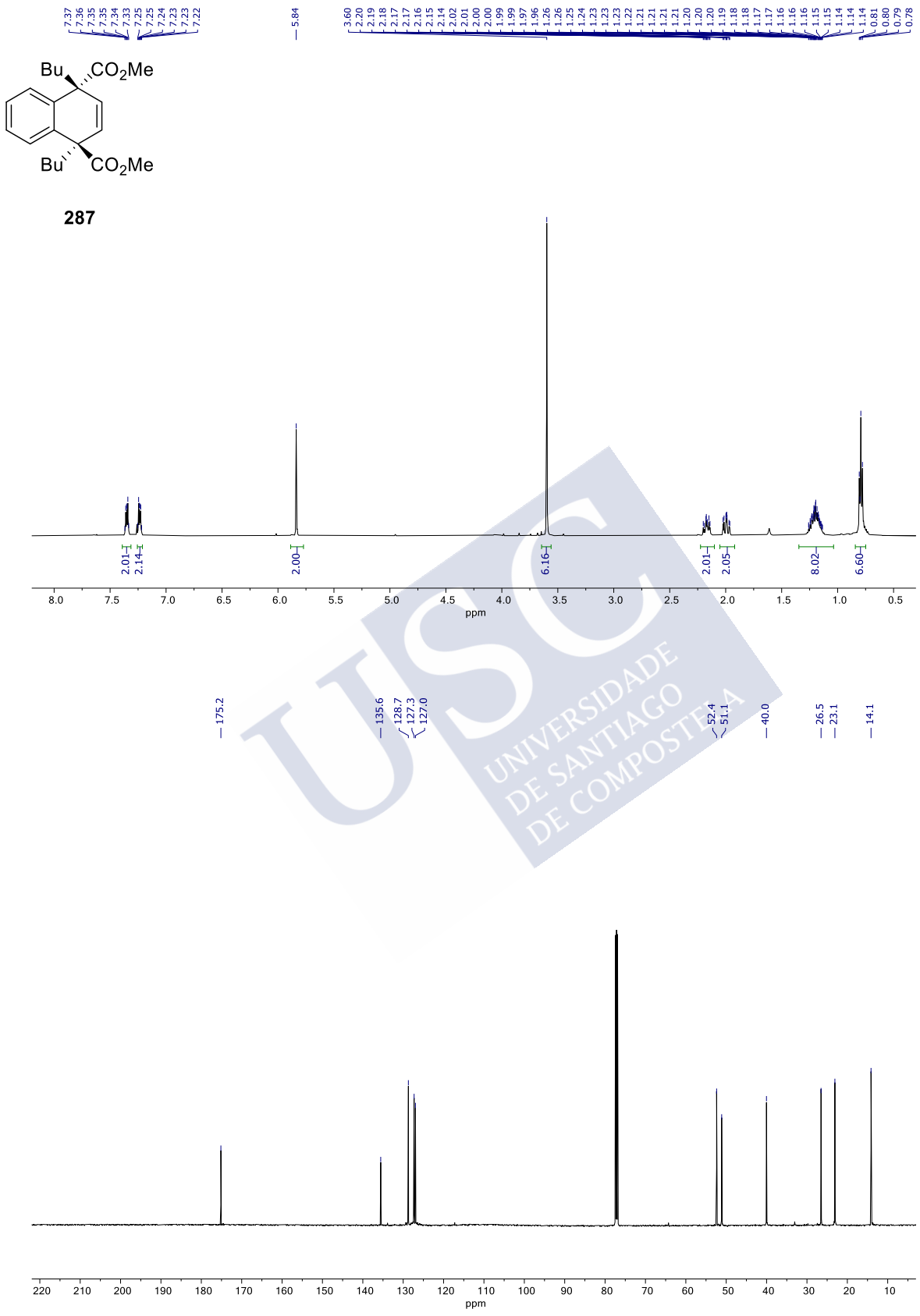


286

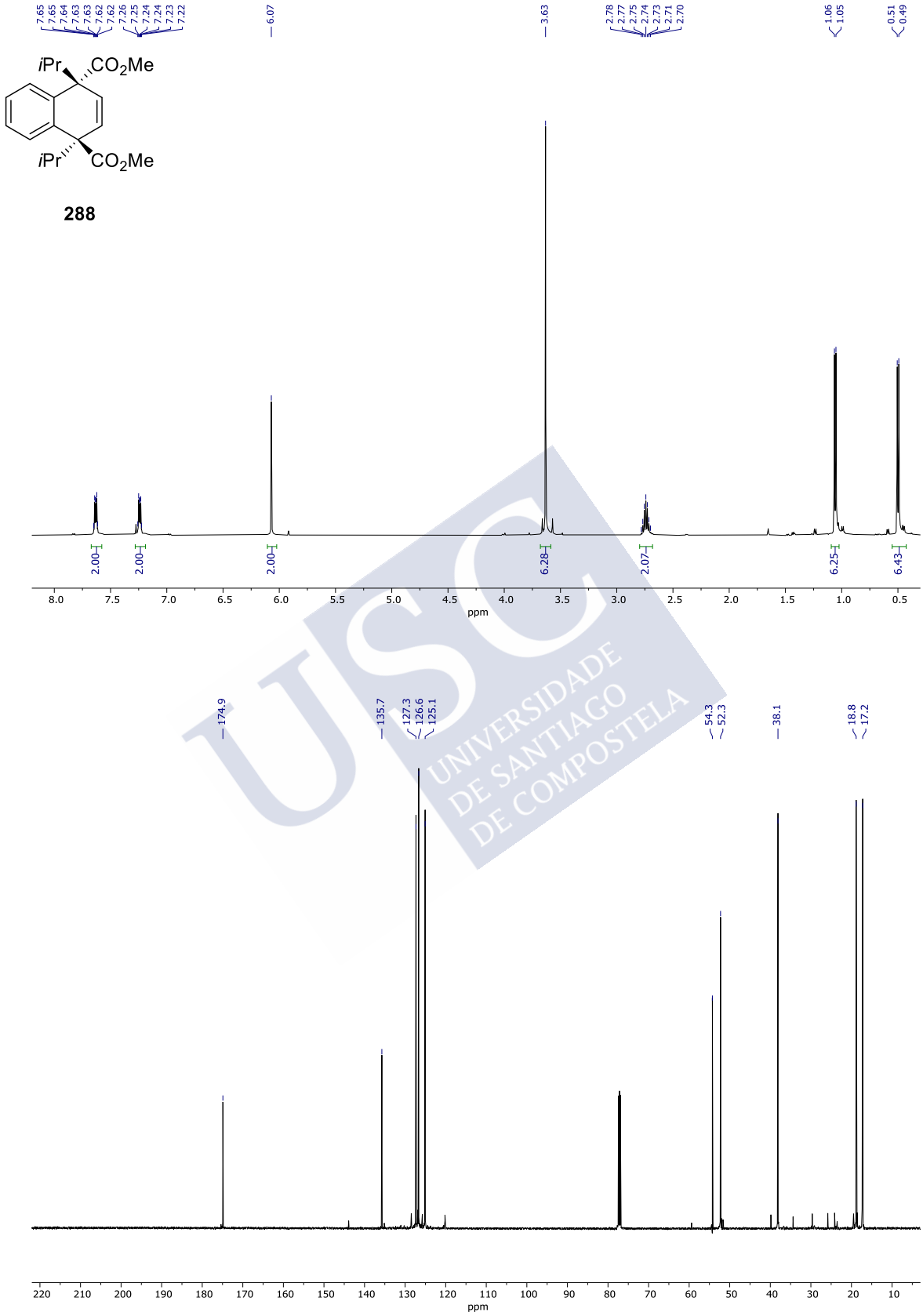




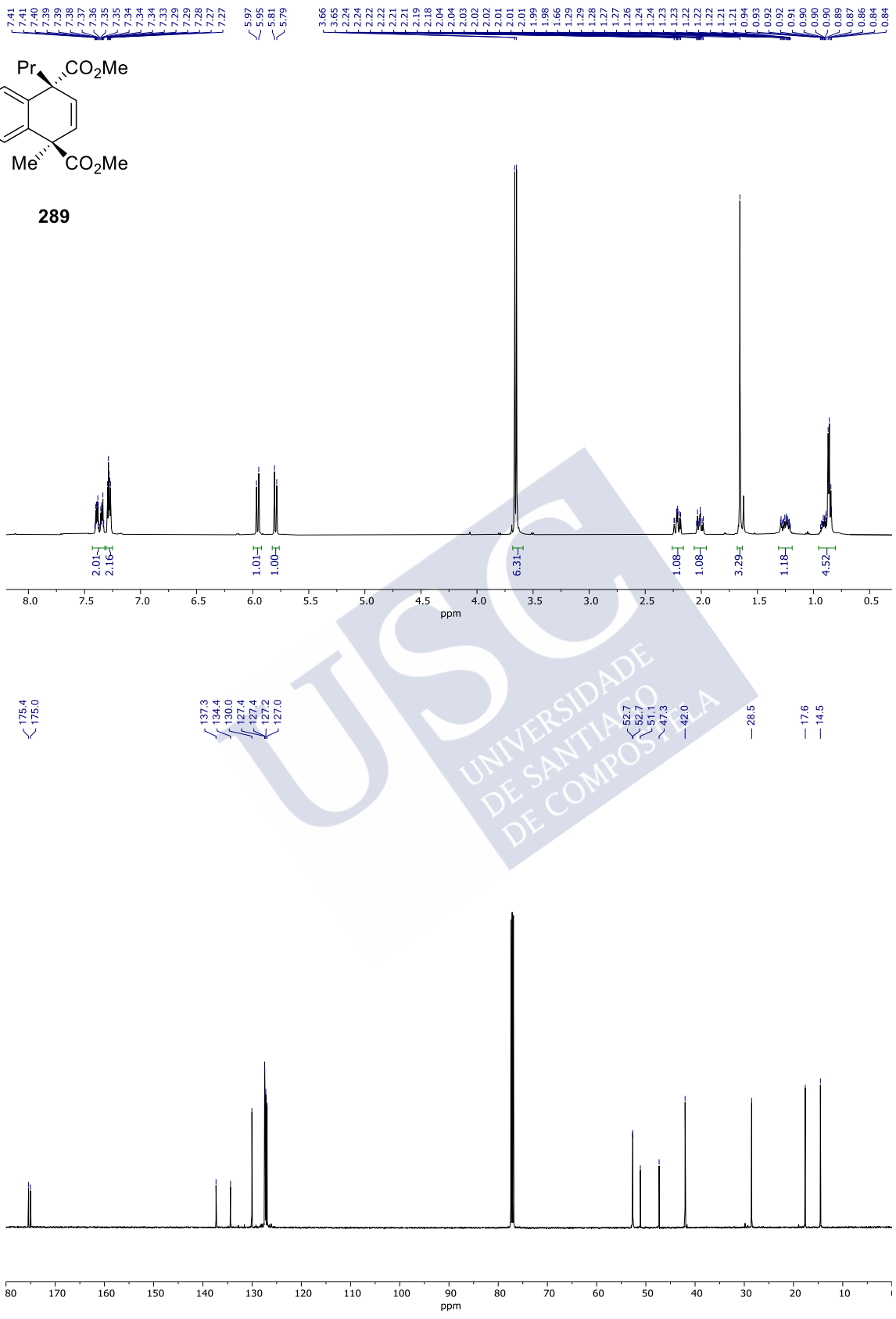
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

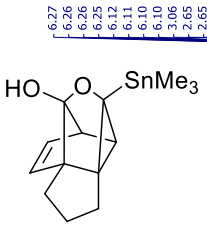


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

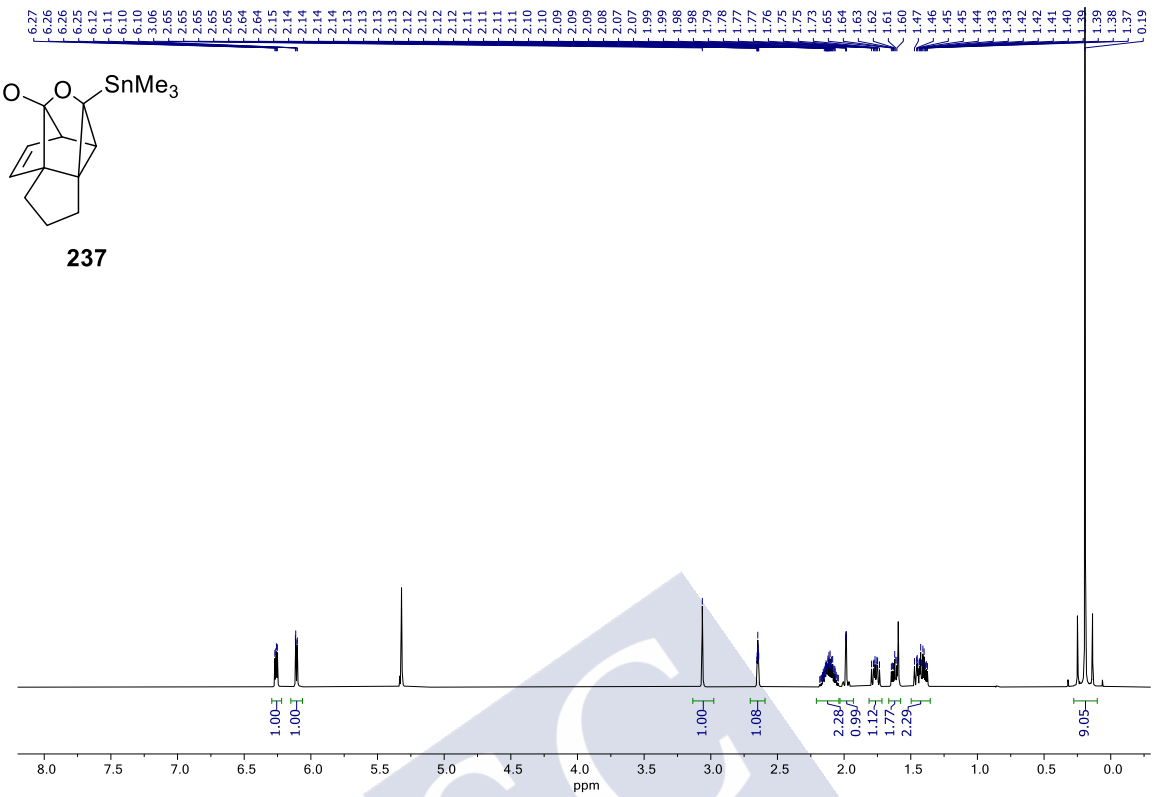

7.65
7.65
7.64
7.63
7.63
7.62
7.62
7.26
7.25
7.24
7.24
7.23
7.22
6.07
3.63
2.78
2.77
2.75
2.74
2.73
2.71
2.70
1.06
1.05
0.51
0.49
iPr
CO2Me
iPr
CO2Me
2.00
2.00
2.00
6.28
2.07
6.25
6.43
ppm
174.9
135.7
127.3
126.6
125.1
54.3
52.3
38.1
18.8
17.2
ppm

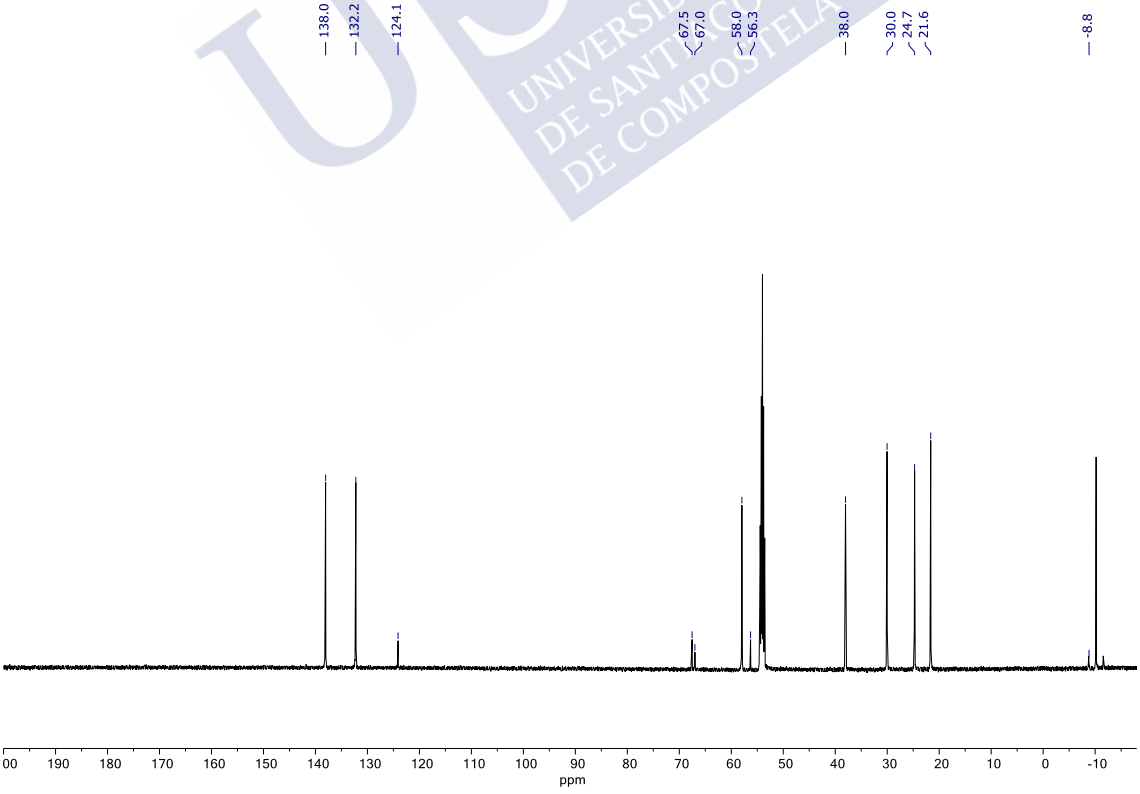
288


Pr
CO2Me
Me
CO2Me
289
ppm
ppm

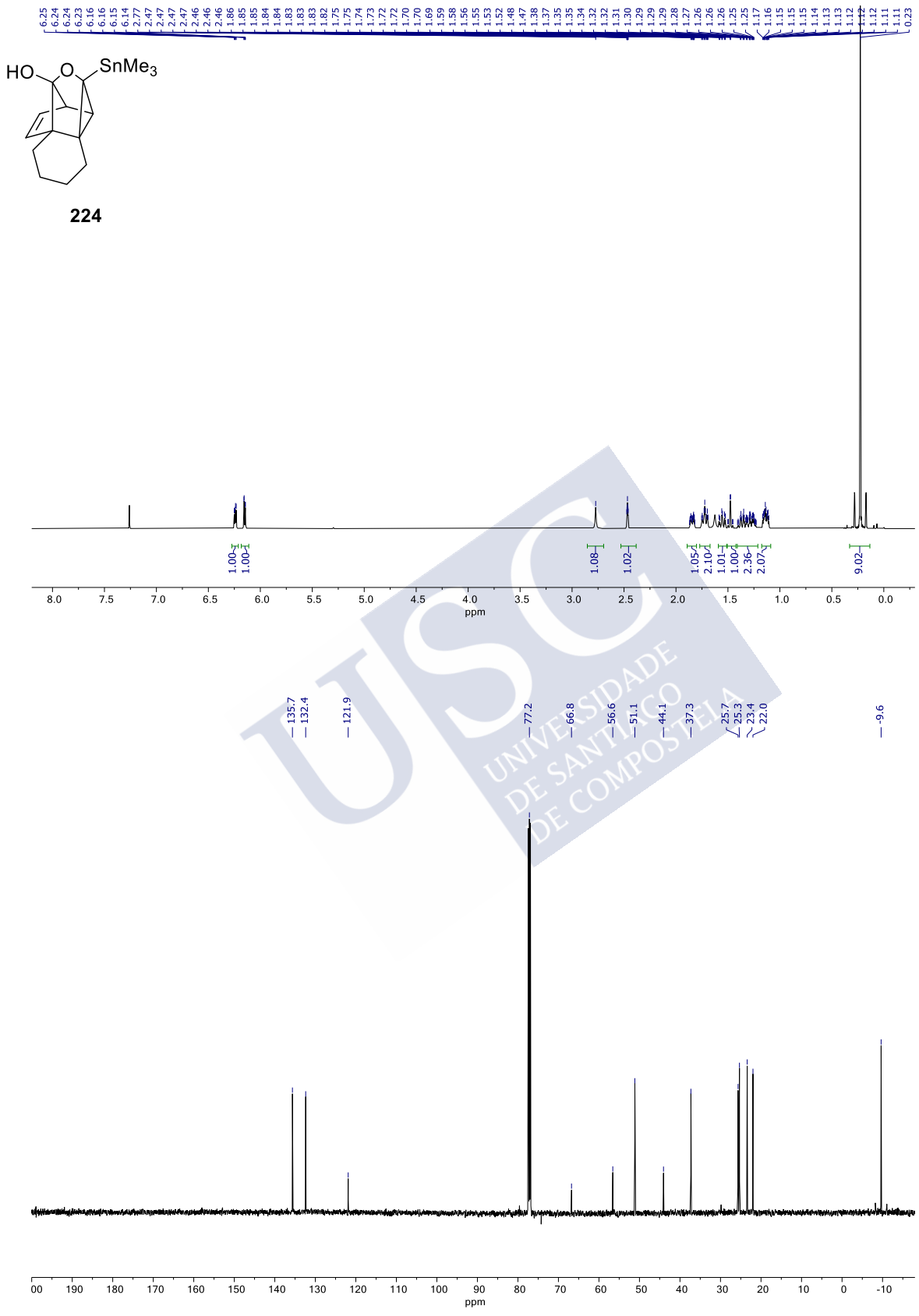


237

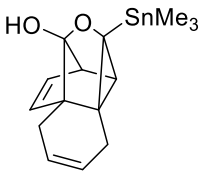




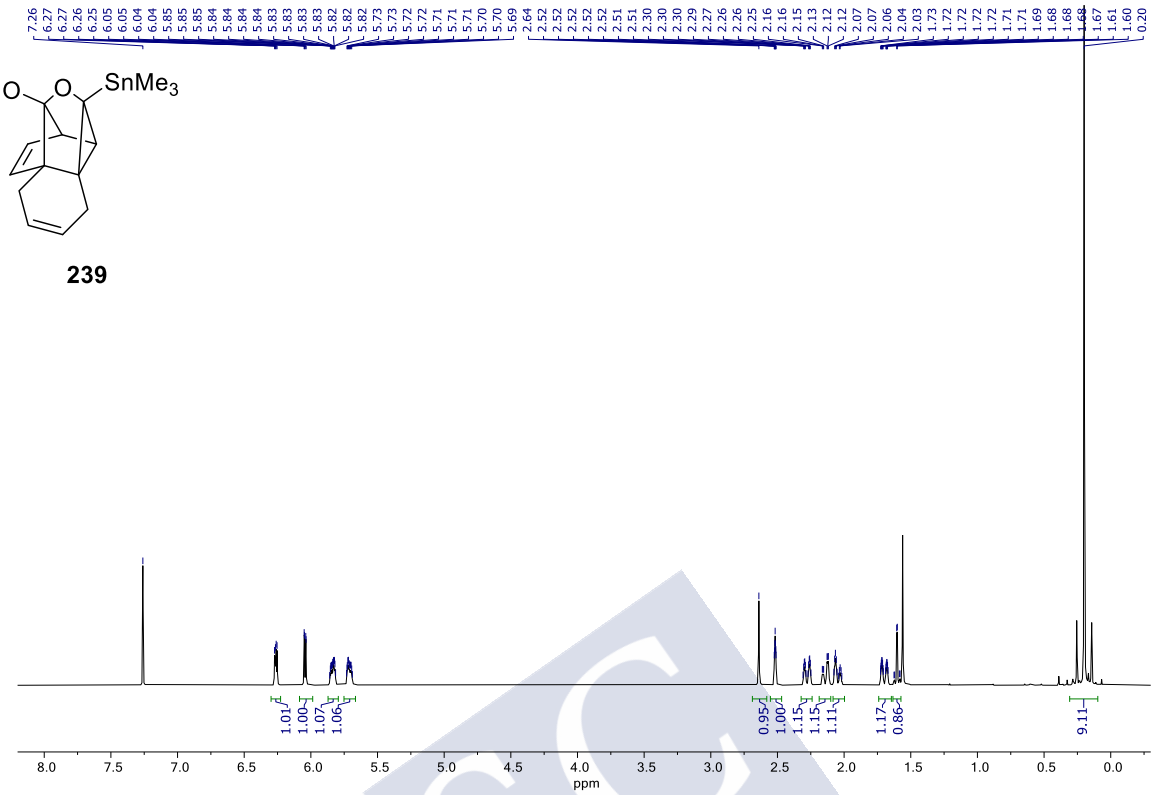
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

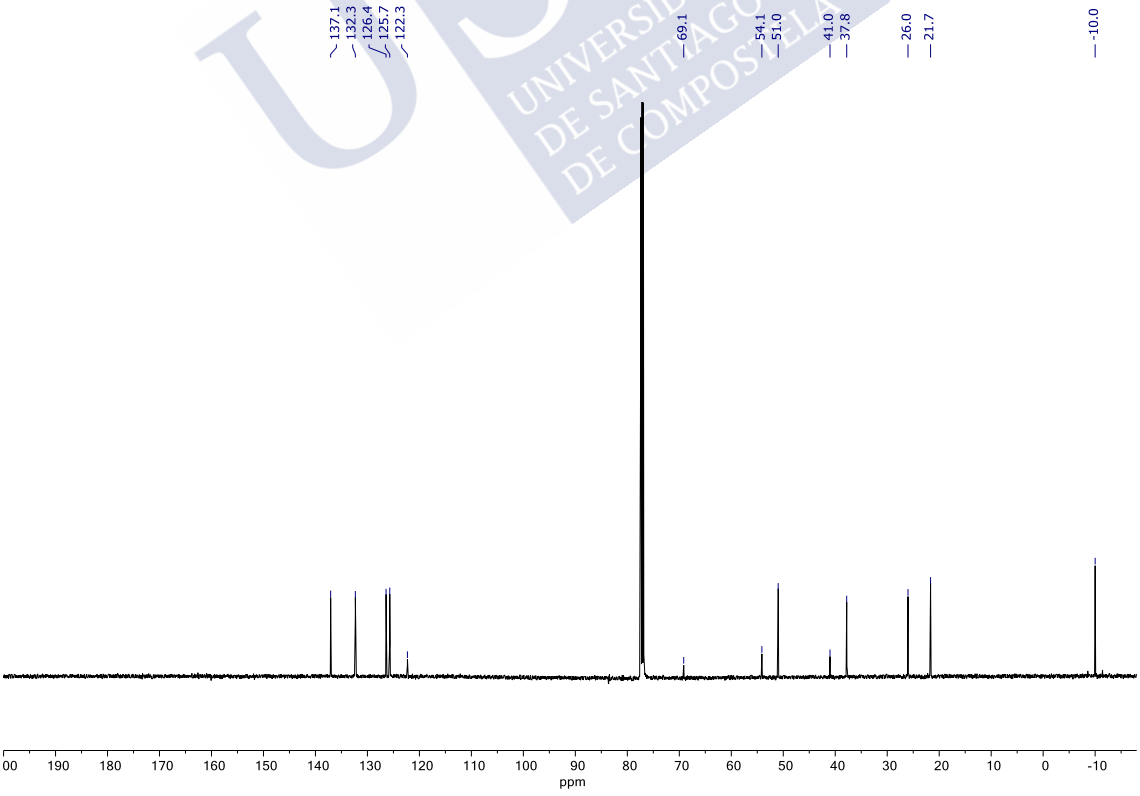


224

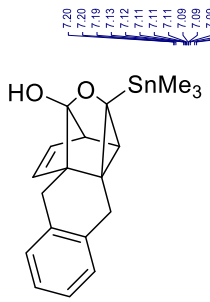


239

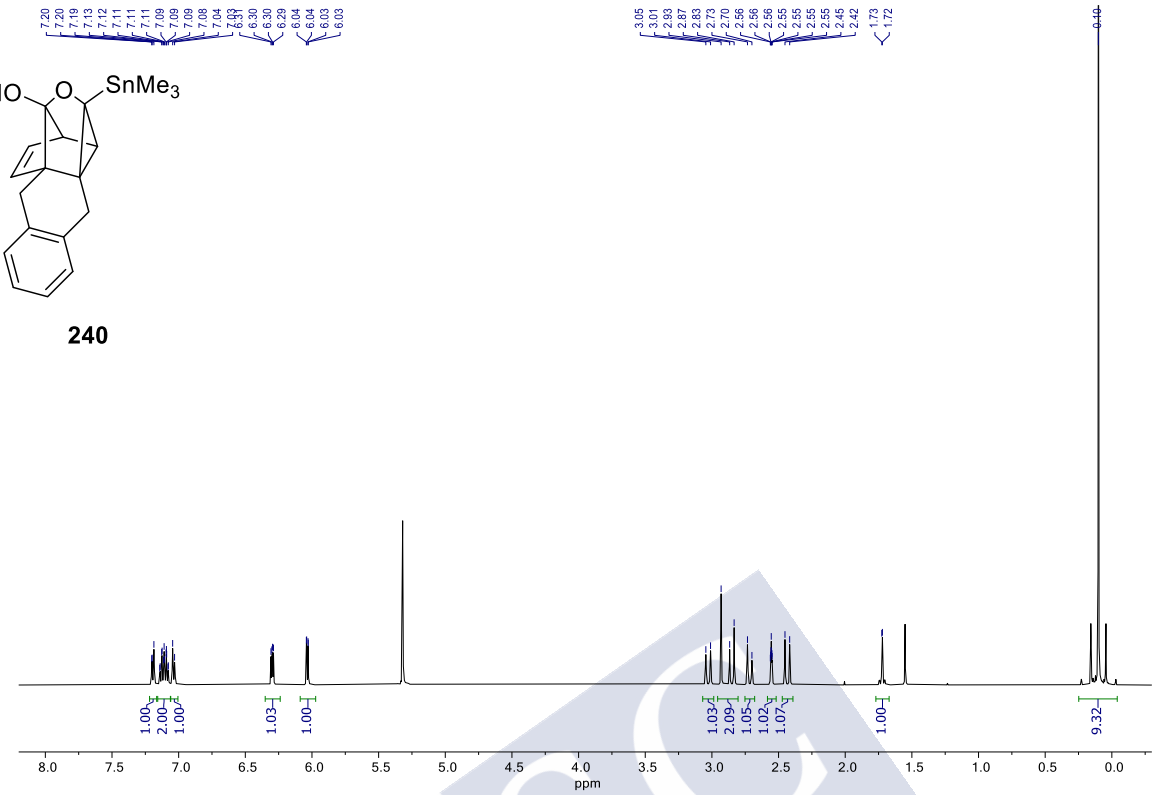


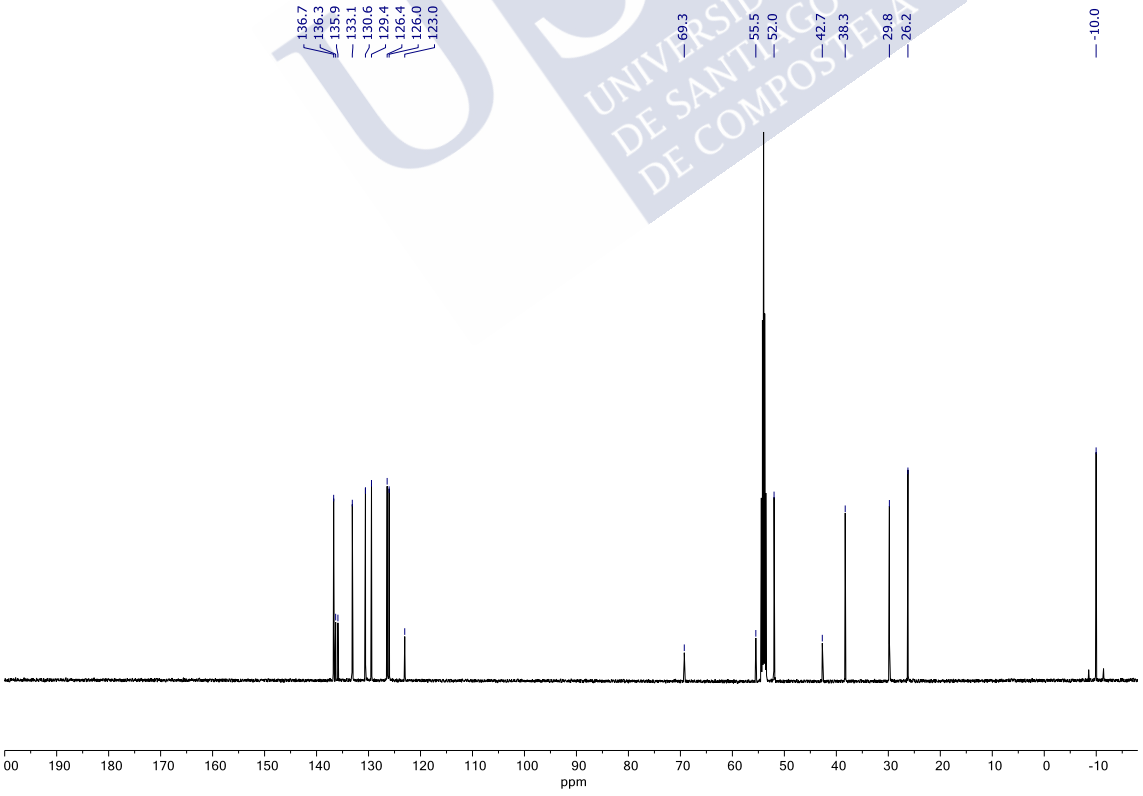


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

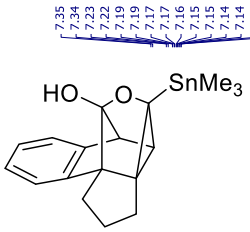


240

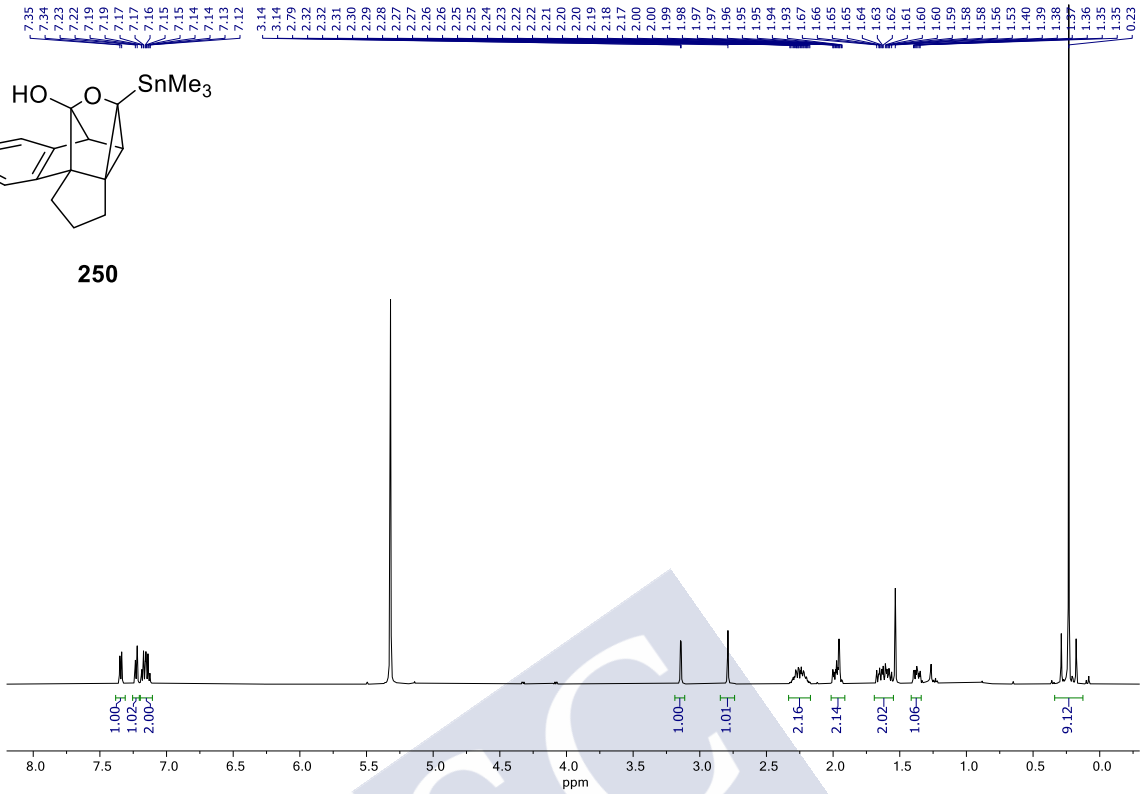


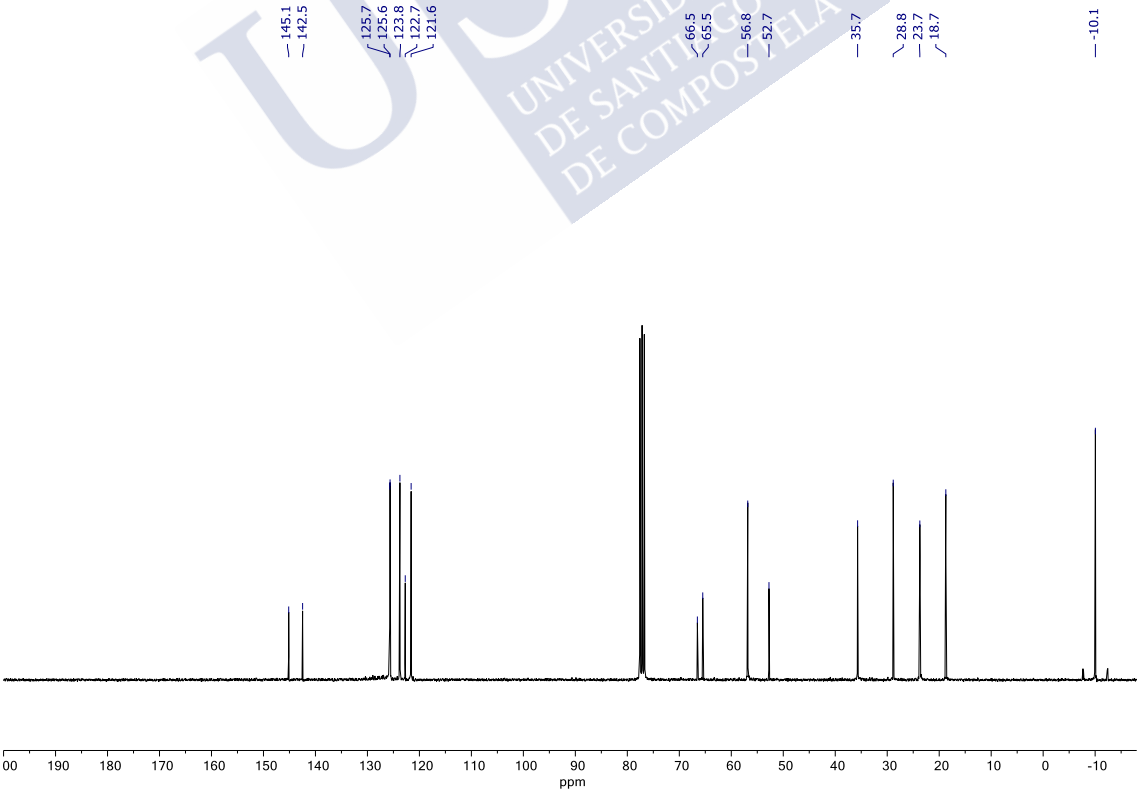


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

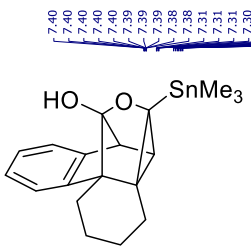


250

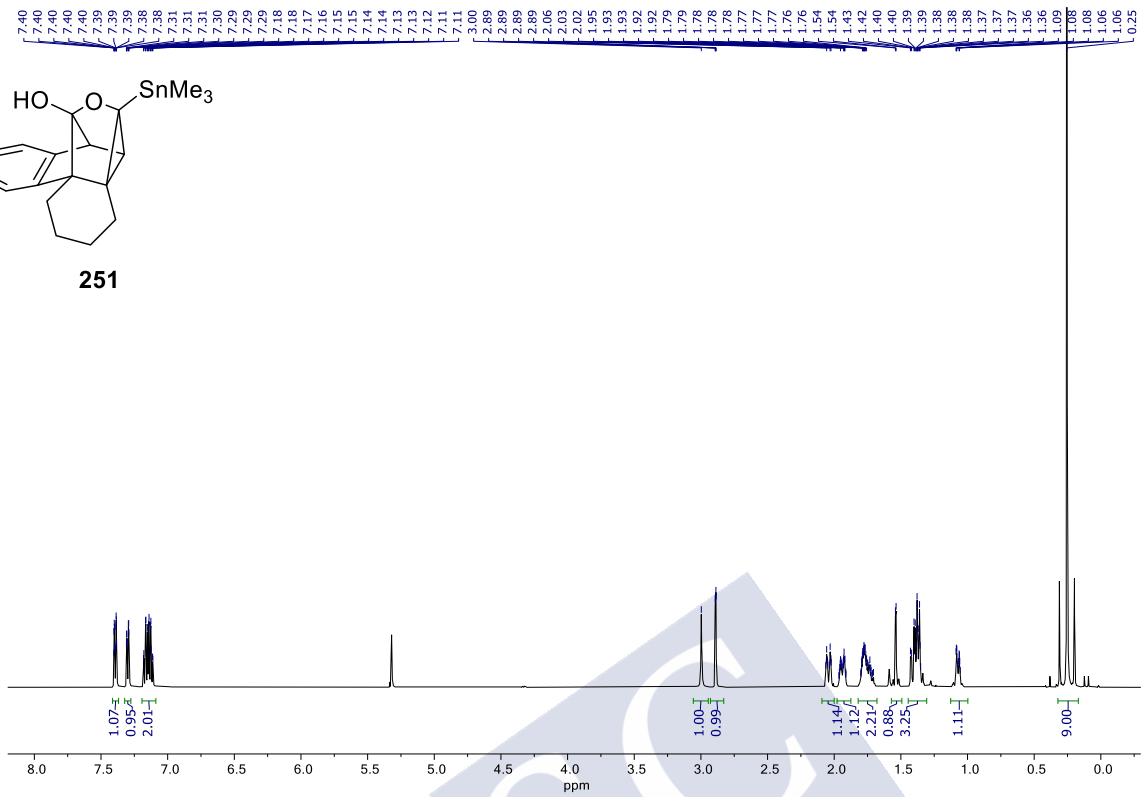


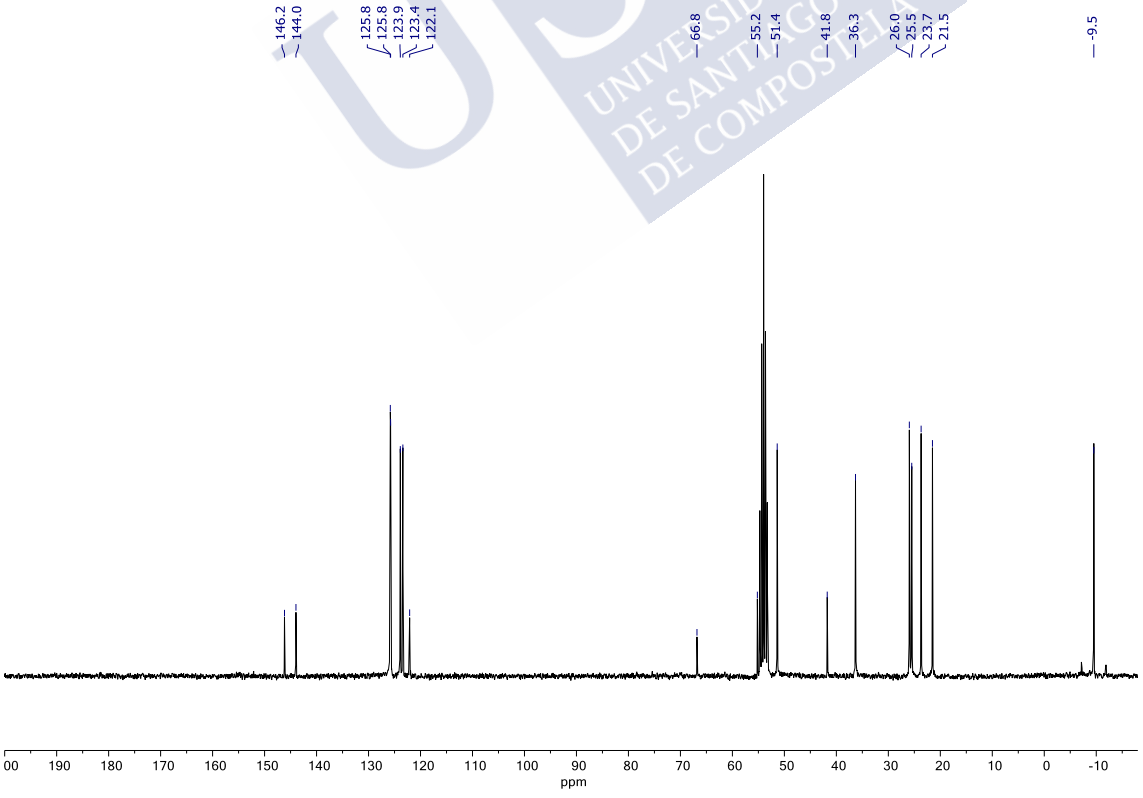


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

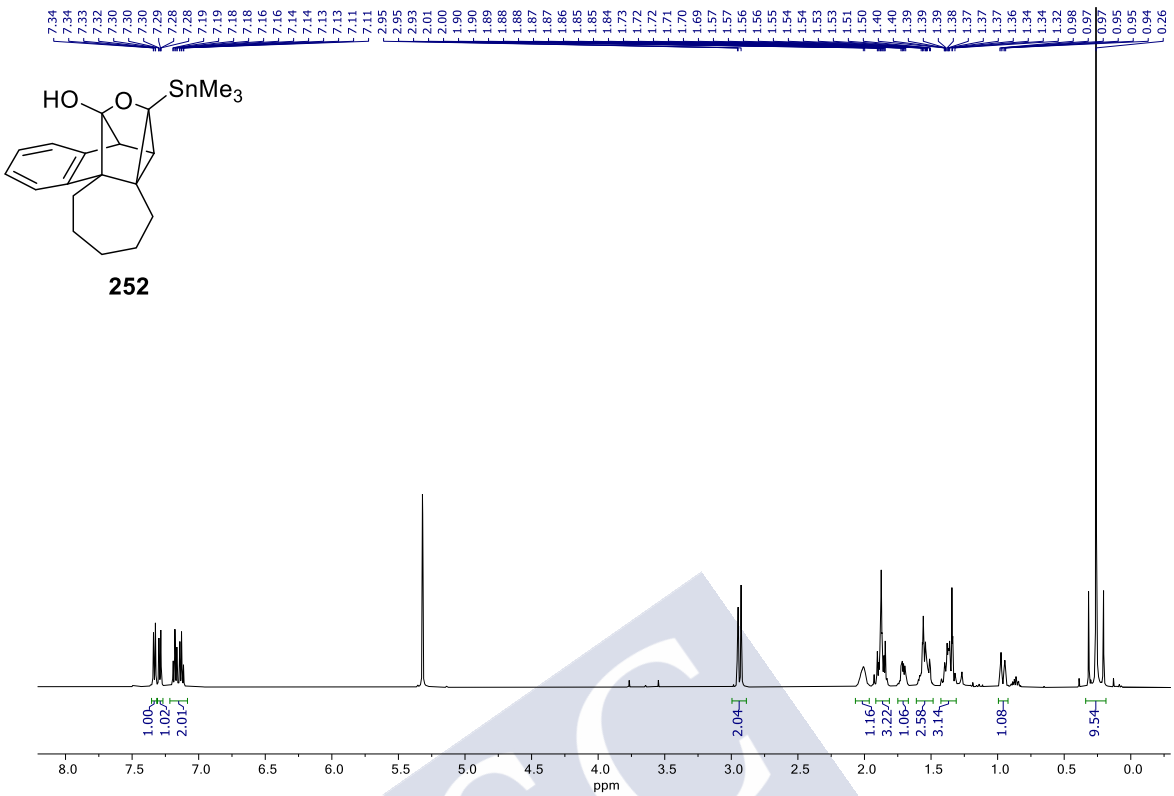


251

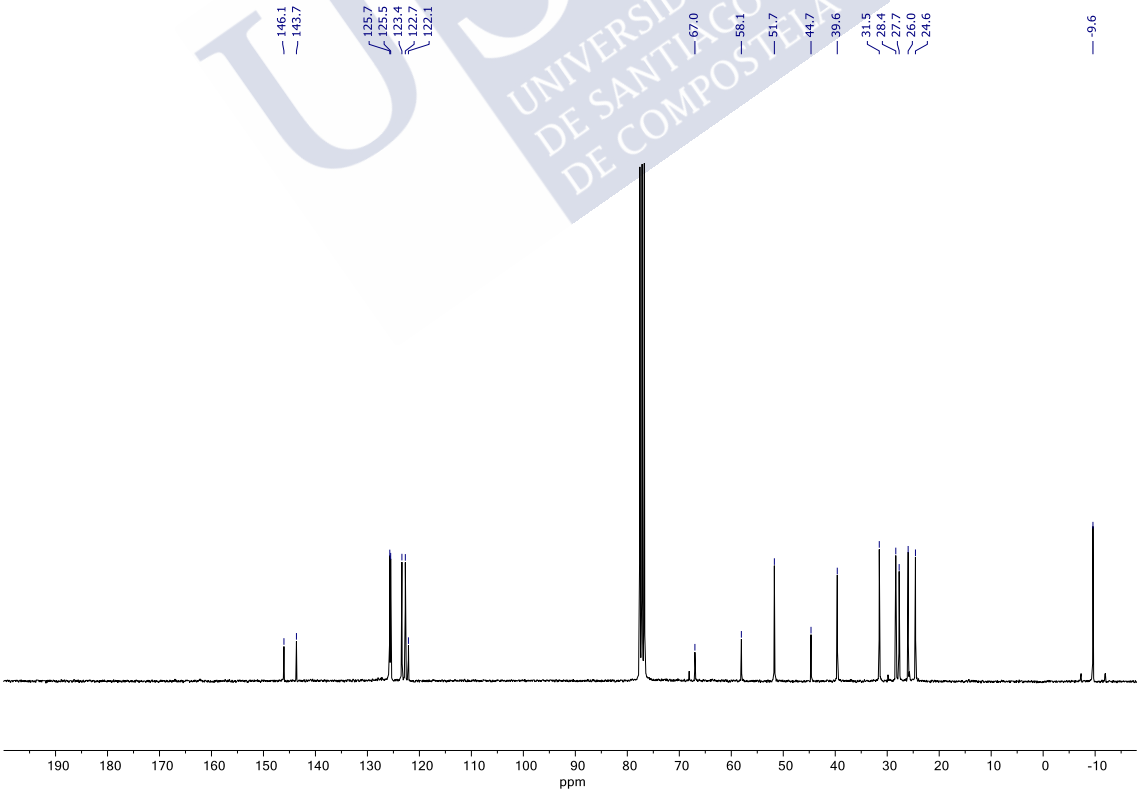




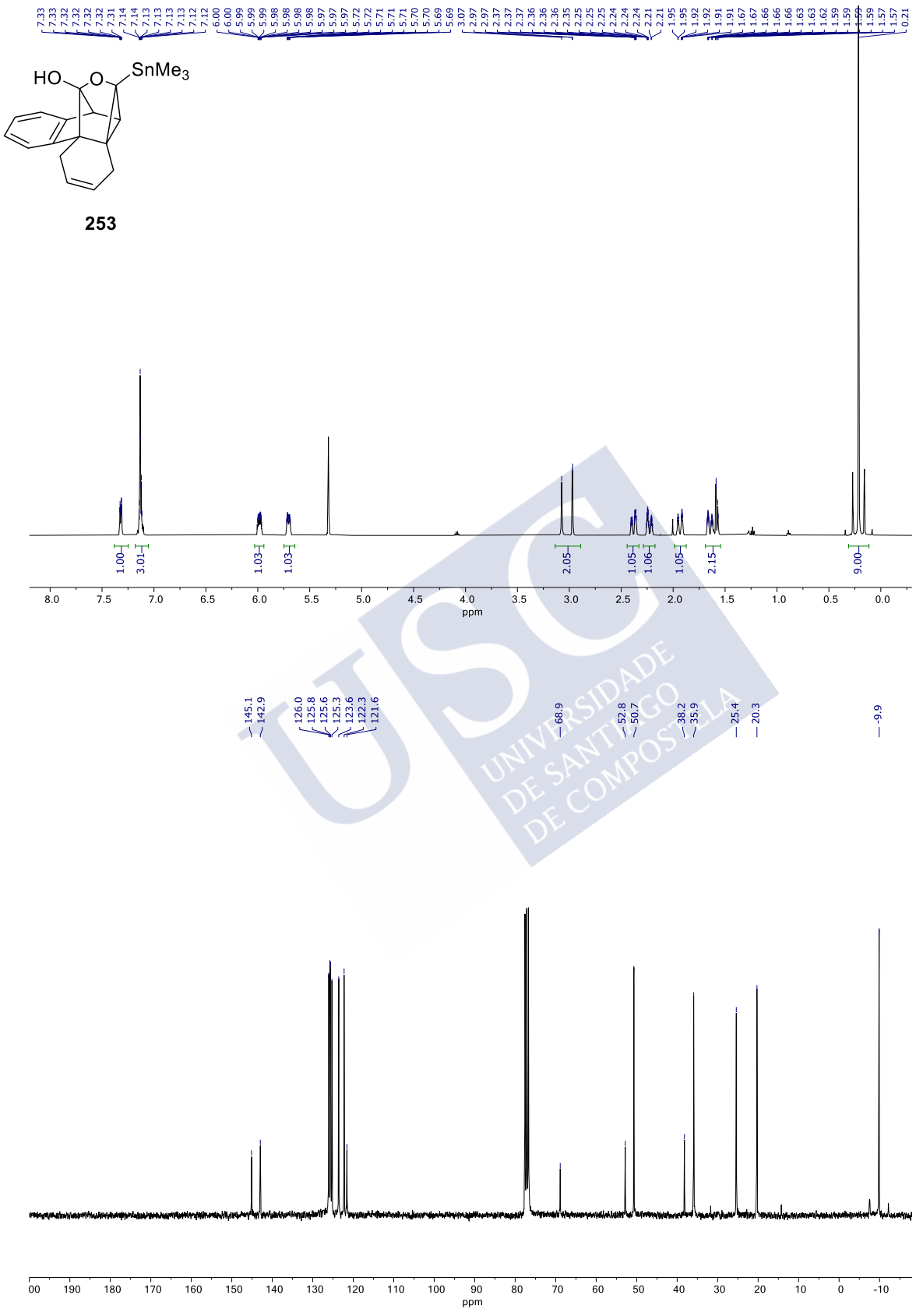
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

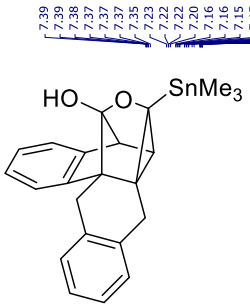


252

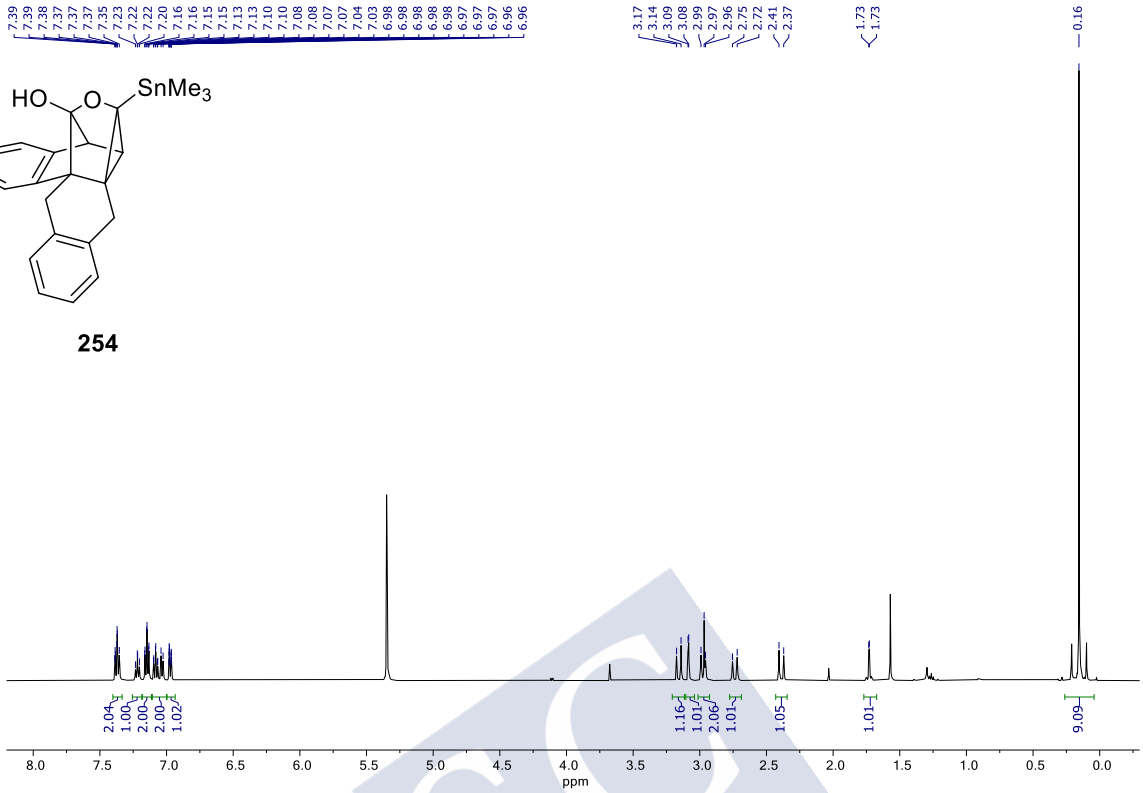


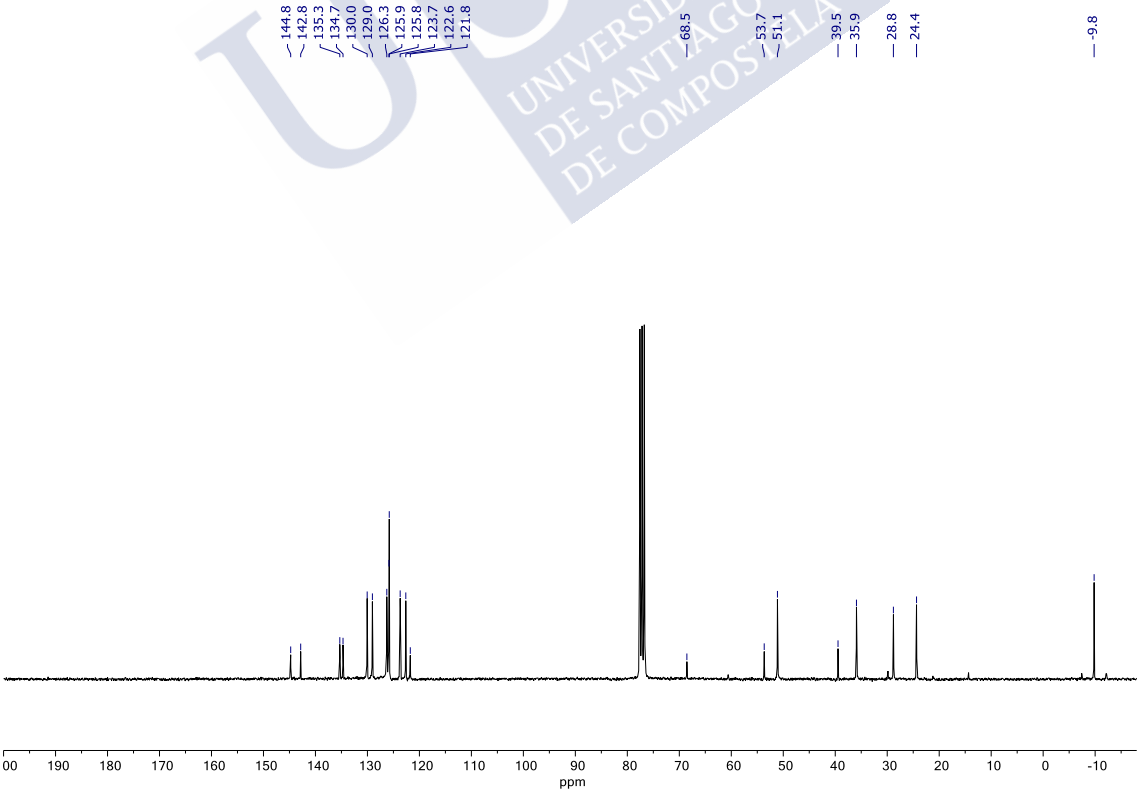
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

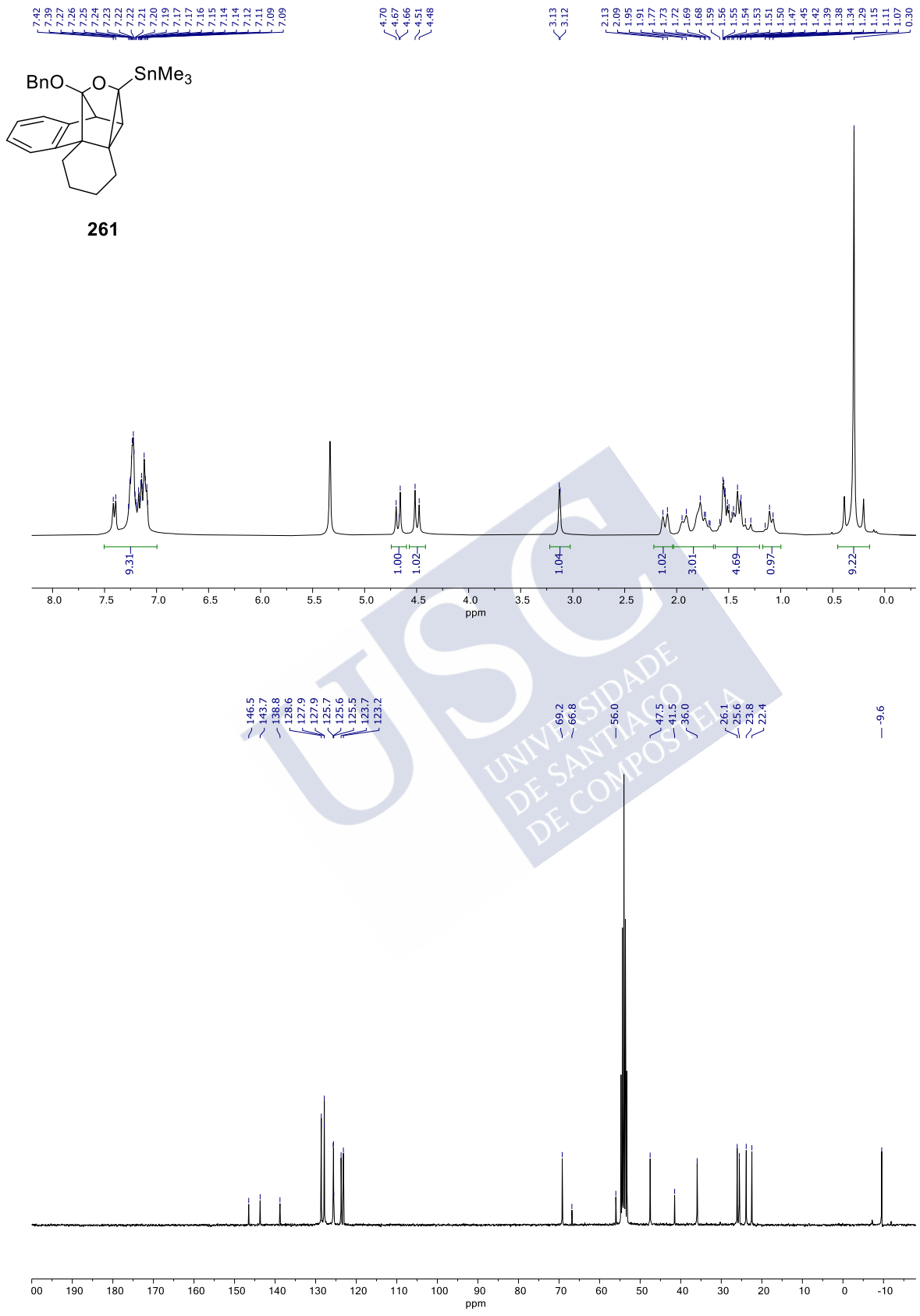

HO
O
SnMe3
253
ppm
ppm

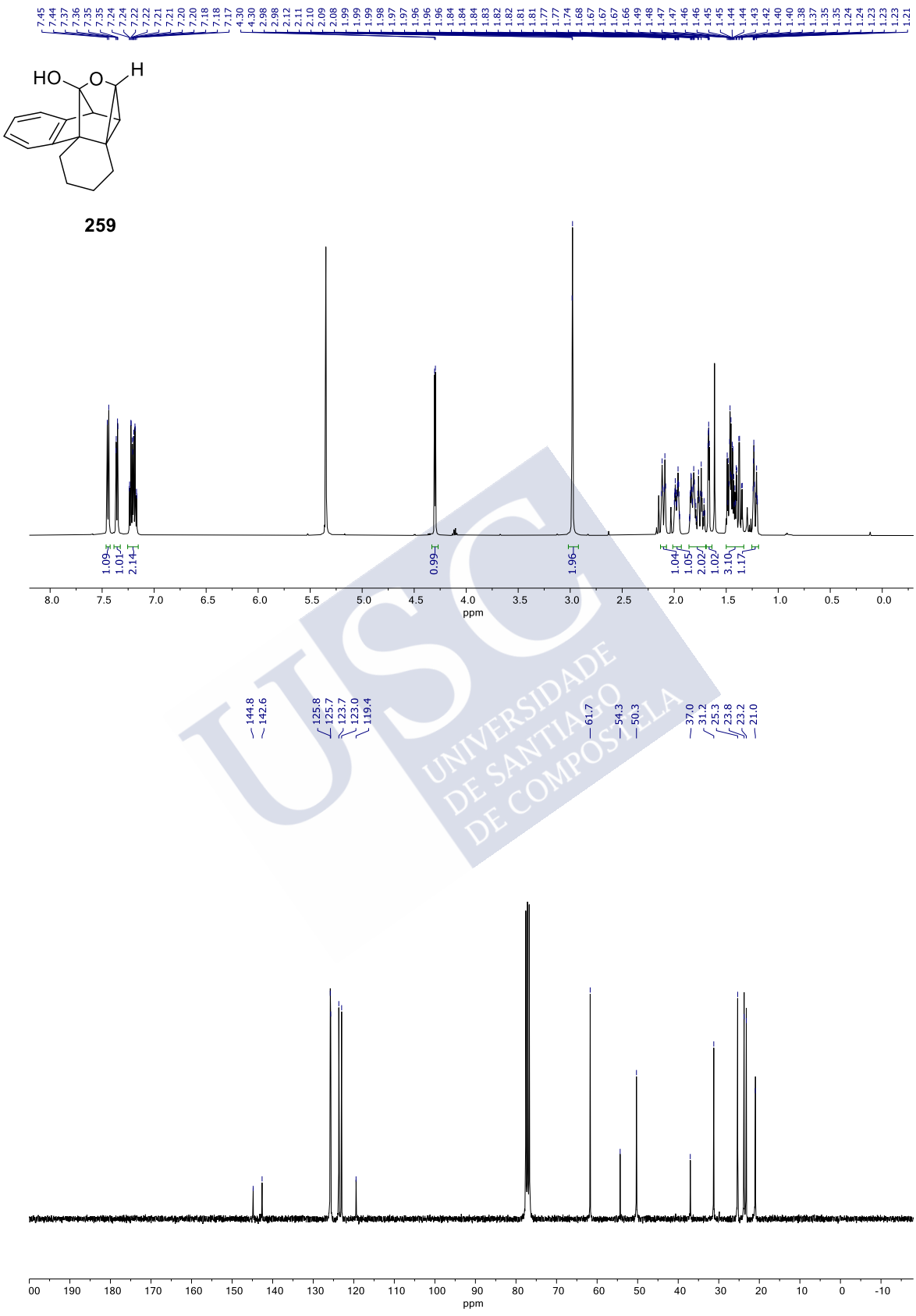

HO
O
SnMe3

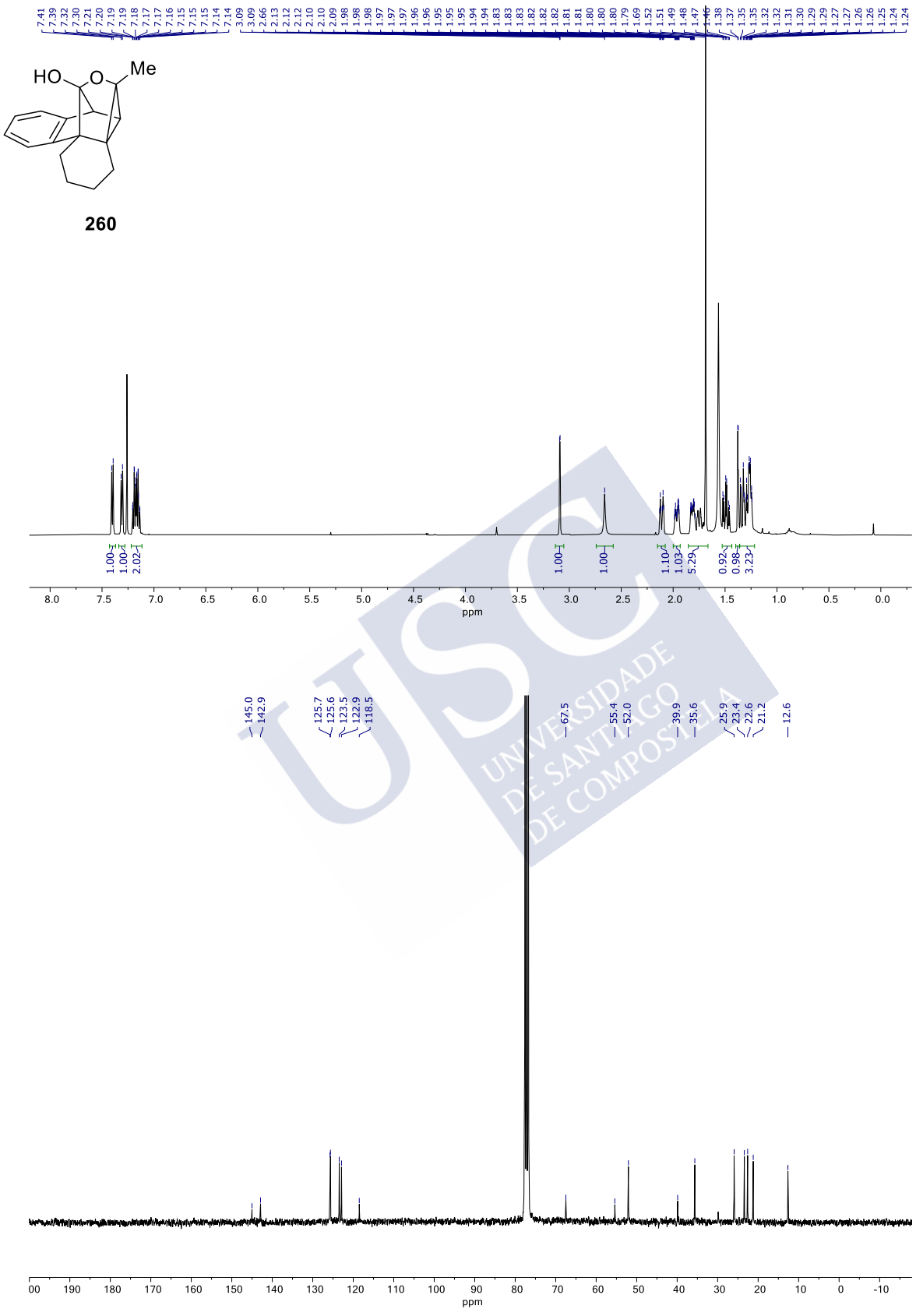
254

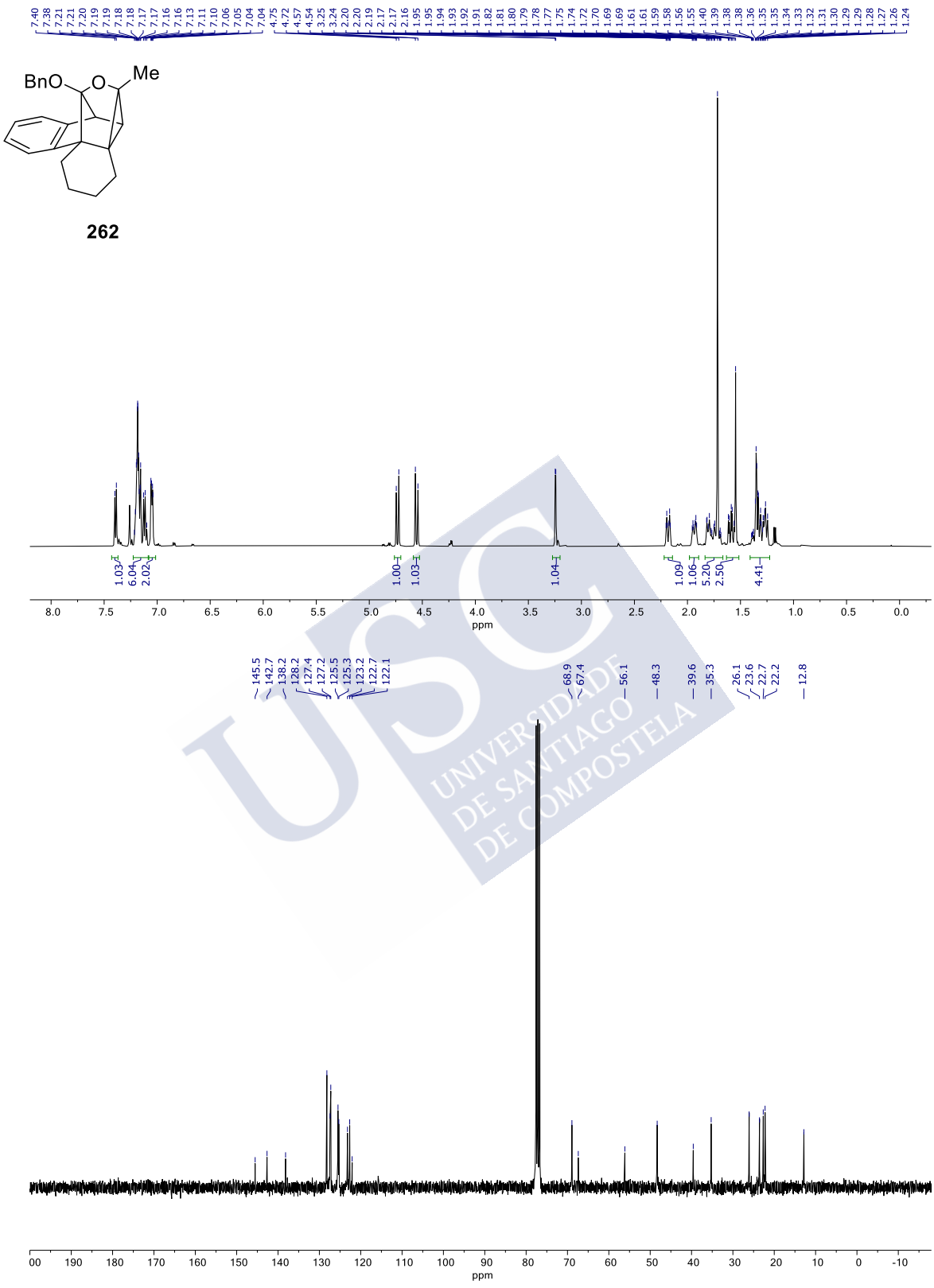

7.39
7.39
7.38
7.37
7.37
7.37
7.35
7.23
7.22
7.22
7.20
7.16
7.15
7.15
7.13
7.13
7.10
7.08
7.08
7.07
7.07
7.04
7.03
6.98
6.98
6.98
6.98
6.98
6.97
6.97
6.97
6.96
6.96
3.17
3.14
3.09
3.08
2.99
2.97
2.96
2.75
2.72
2.41
2.37
1.73
1.73
0.16
2.04
1.00
2.00
2.00
1.02
1.16
1.01
2.06
1.01
1.05
1.01
9.09
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

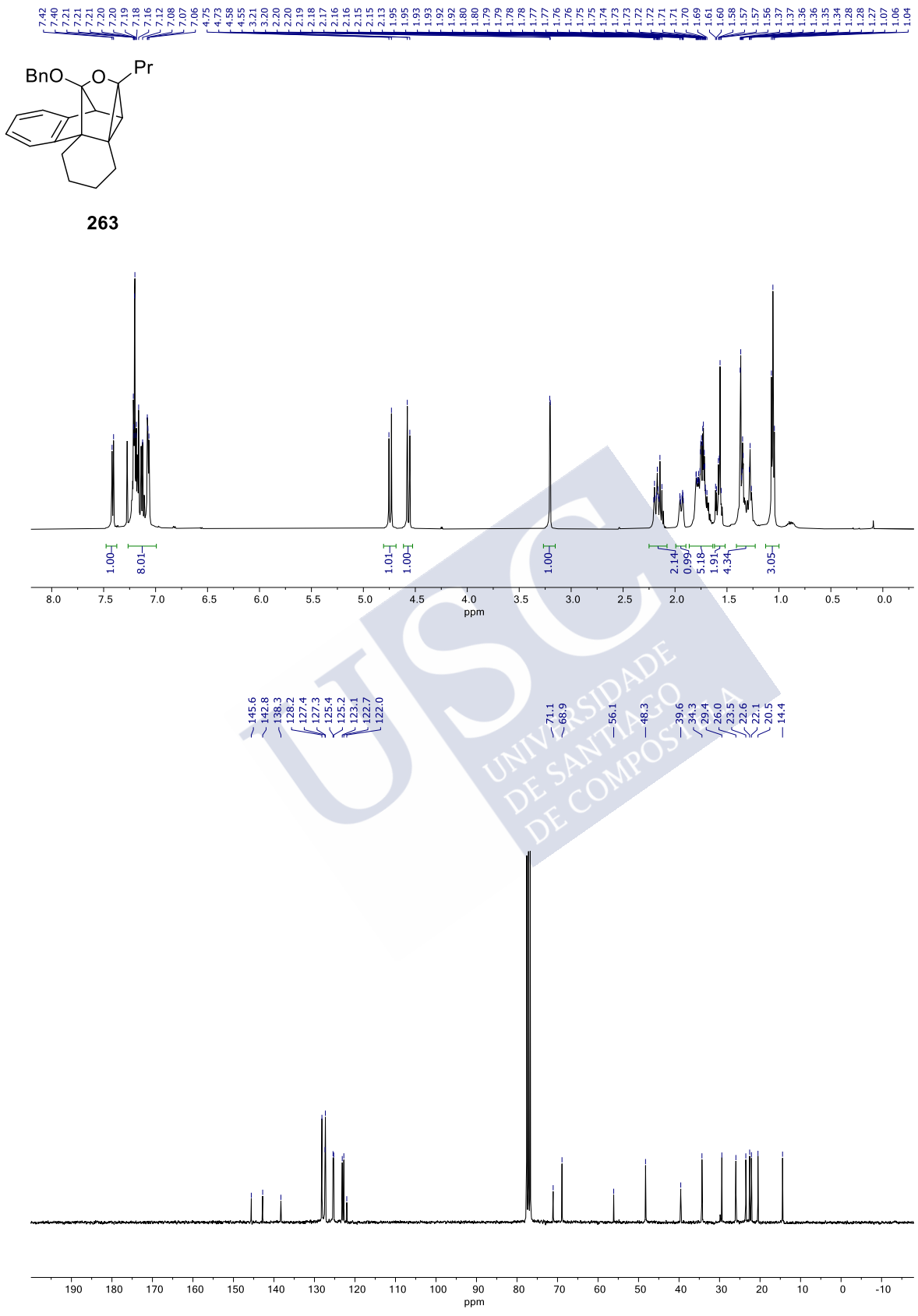

144.8
142.8
135.3
134.7
130.0
129.0
126.3
125.9
125.8
123.7
122.6
121.8
68.5
53.7
51.1
39.5
35.9
28.8
24.4
-9.8
00
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
ppm

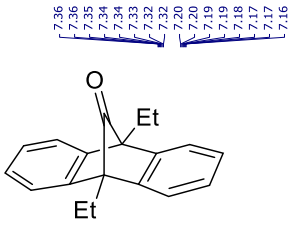

7.42 7.39 7.27 7.26 7.25 7.24 7.23 7.22 7.22 7.21 7.20 7.19 7.17 7.17 7.16 7.15 7.14 7.14 7.12 7.11 7.09 7.09
4.70 4.67 4.66 4.51 4.48
3.13 3.12
2.13 2.09 1.95 1.91 1.77 1.73 1.72 1.69 1.68 1.59 1.56 1.55 1.54 1.53 1.51 1.50 1.47 1.45 1.42 1.39 1.38 1.34 1.29 1.15 1.11 1.07 0.30
BnO
O
SnMe3
261
9.31
1.00
1.02
1.04
1.02
3.01
4.69
0.97
9.22
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm
146.5 143.7 138.8 128.6 127.9 127.9 125.7 125.6 125.5 123.7 123.2
69.2 66.8 56.0 47.5 41.5 36.0 26.1 25.6 23.8 22.4
-9.6
00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm


HO
O
H
259
ppm
ppm

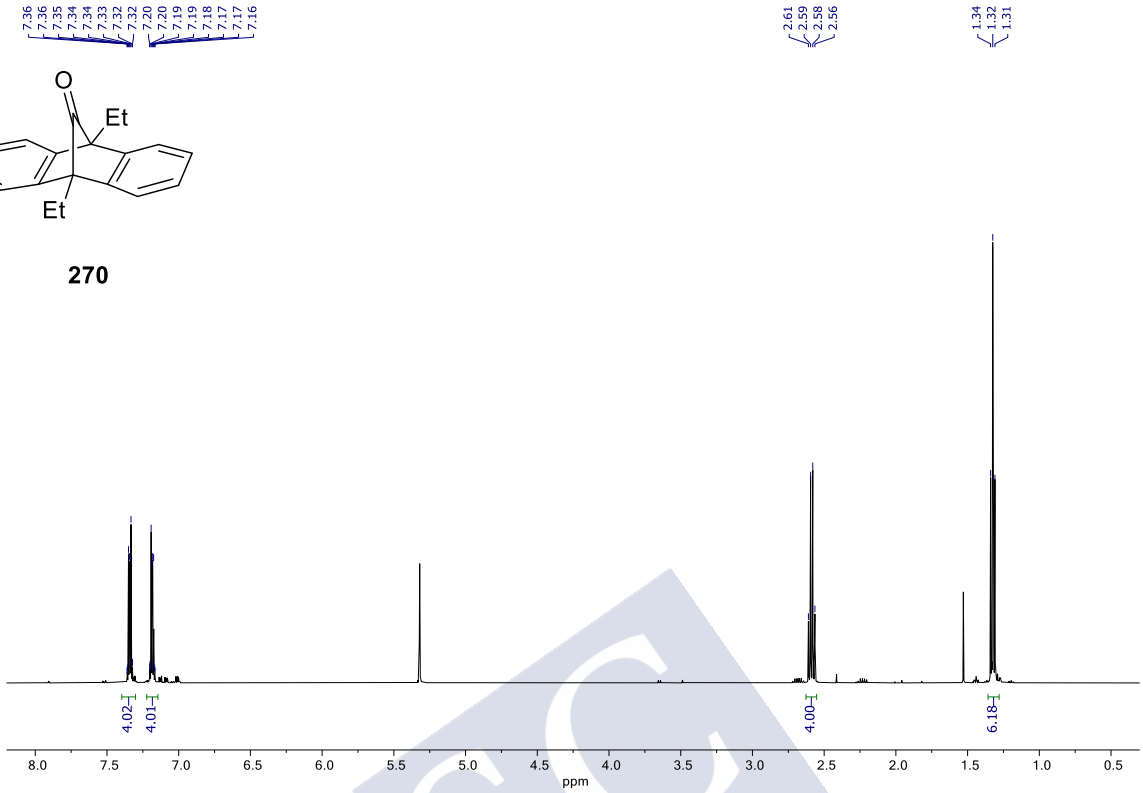

HO
O
Me
260
ppm
ppm

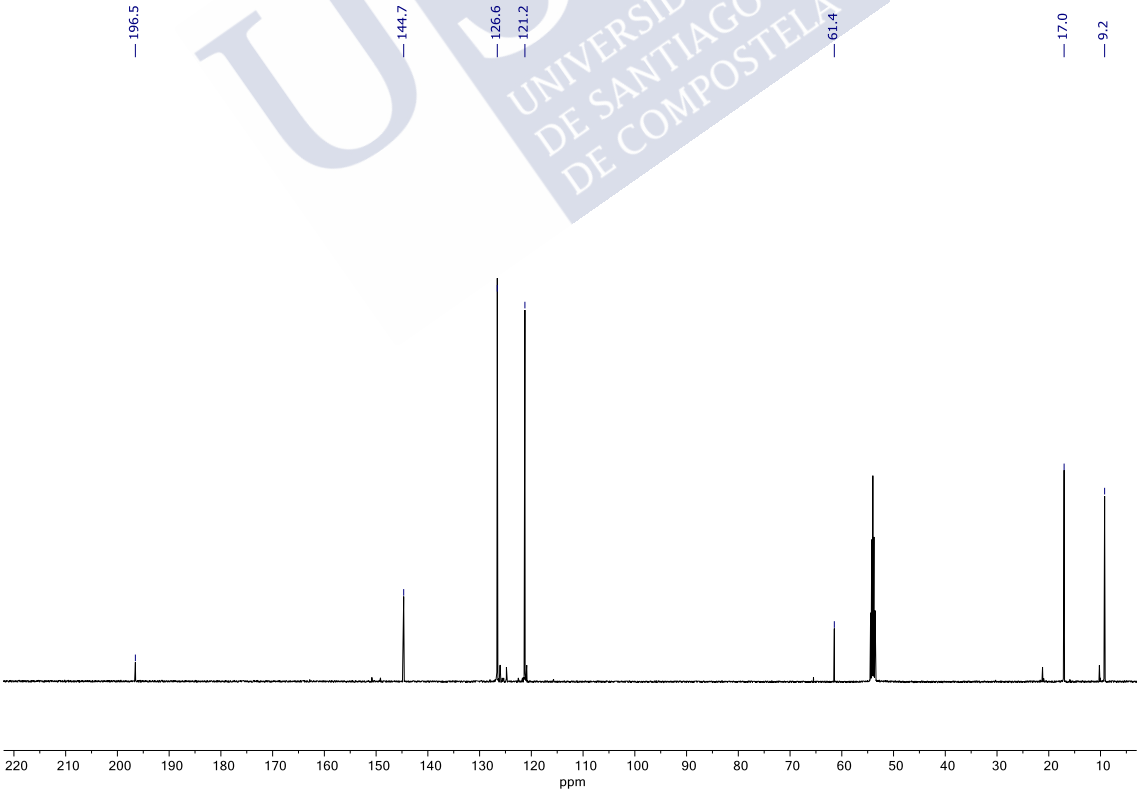

BnO
O
Me
262
ppm
ppm


7.42 7.40 7.21 7.21 7.21 7.21 7.20 7.20 7.19 7.18 7.16 7.12 7.08 7.07 7.06
4.75 4.73 4.58 4.55 3.21 3.20 2.20 2.20 2.19 2.18 2.17 2.16 2.16 2.15 2.15 2.13 1.95 1.95 1.93 1.93 1.92 1.92 1.80 1.80 1.79 1.79 1.78 1.78 1.77 1.77 1.76 1.76 1.75 1.75 1.74 1.74 1.73 1.73 1.72 1.72 1.71 1.71 1.70 1.69 1.61 1.60 1.58 1.57 1.57 1.56 1.37 1.37 1.36 1.36 1.35 1.34 1.28 1.28 1.27 1.07 1.06 1.04
BnO
O
Pr
263
1.00 8.01 1.01 1.00 1.00 2.14 0.99 5.18 1.91 4.34 3.05
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
ppm
145.6 142.8 138.3 128.2 127.4 127.3 125.4 125.2 123.1 122.7 122.0
71.1 68.9 56.1 48.3 39.6 34.3 29.4 26.0 23.5 22.6 22.1 20.5 14.4
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm

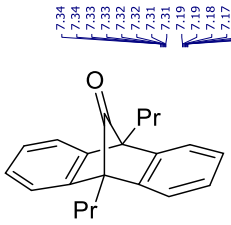


270

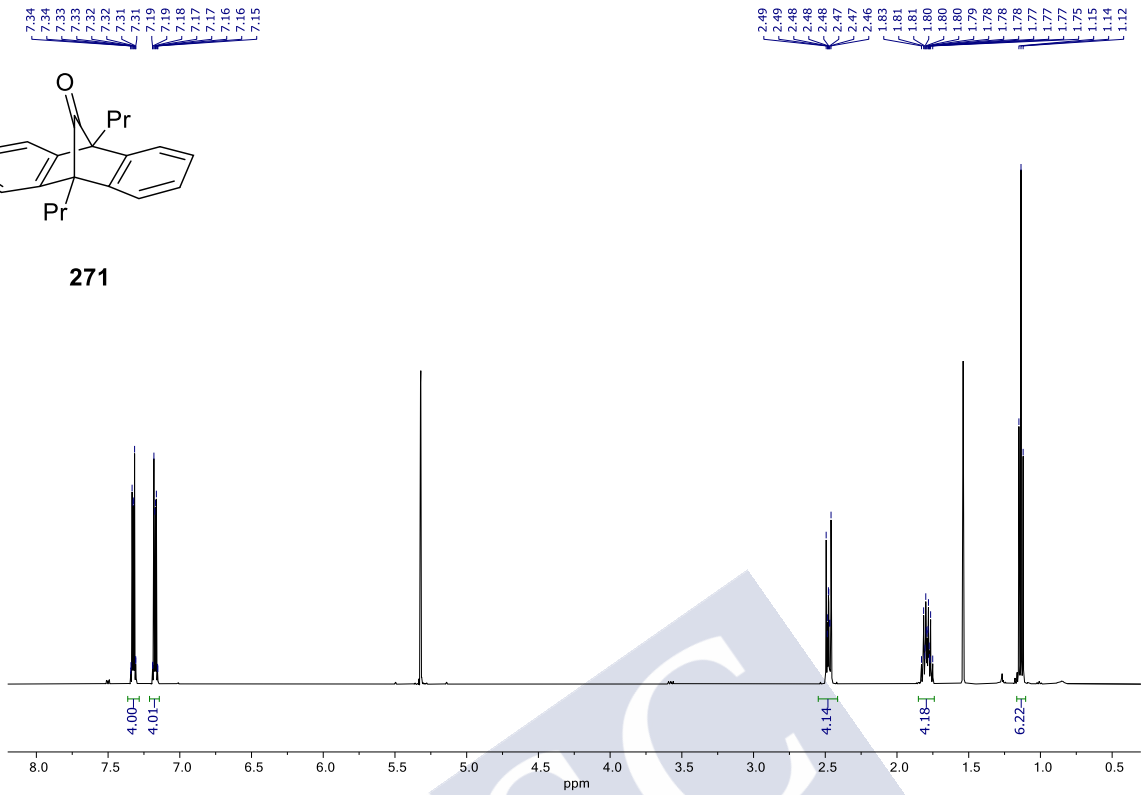


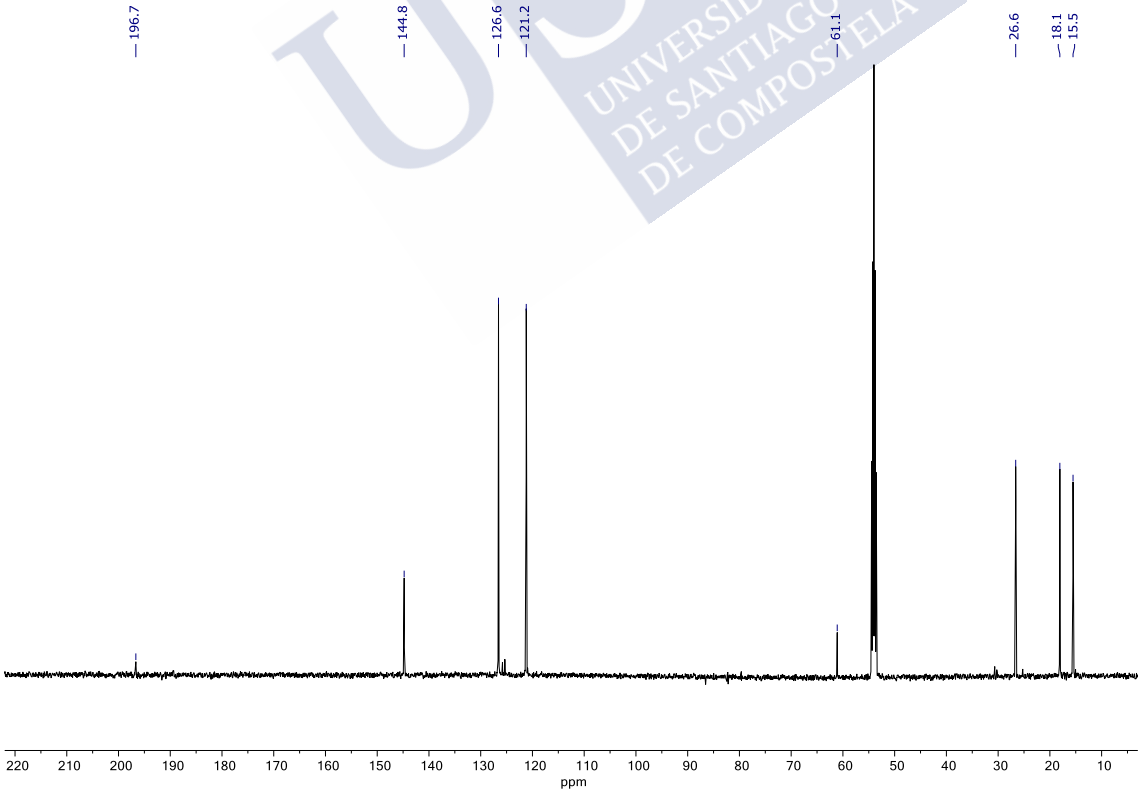


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

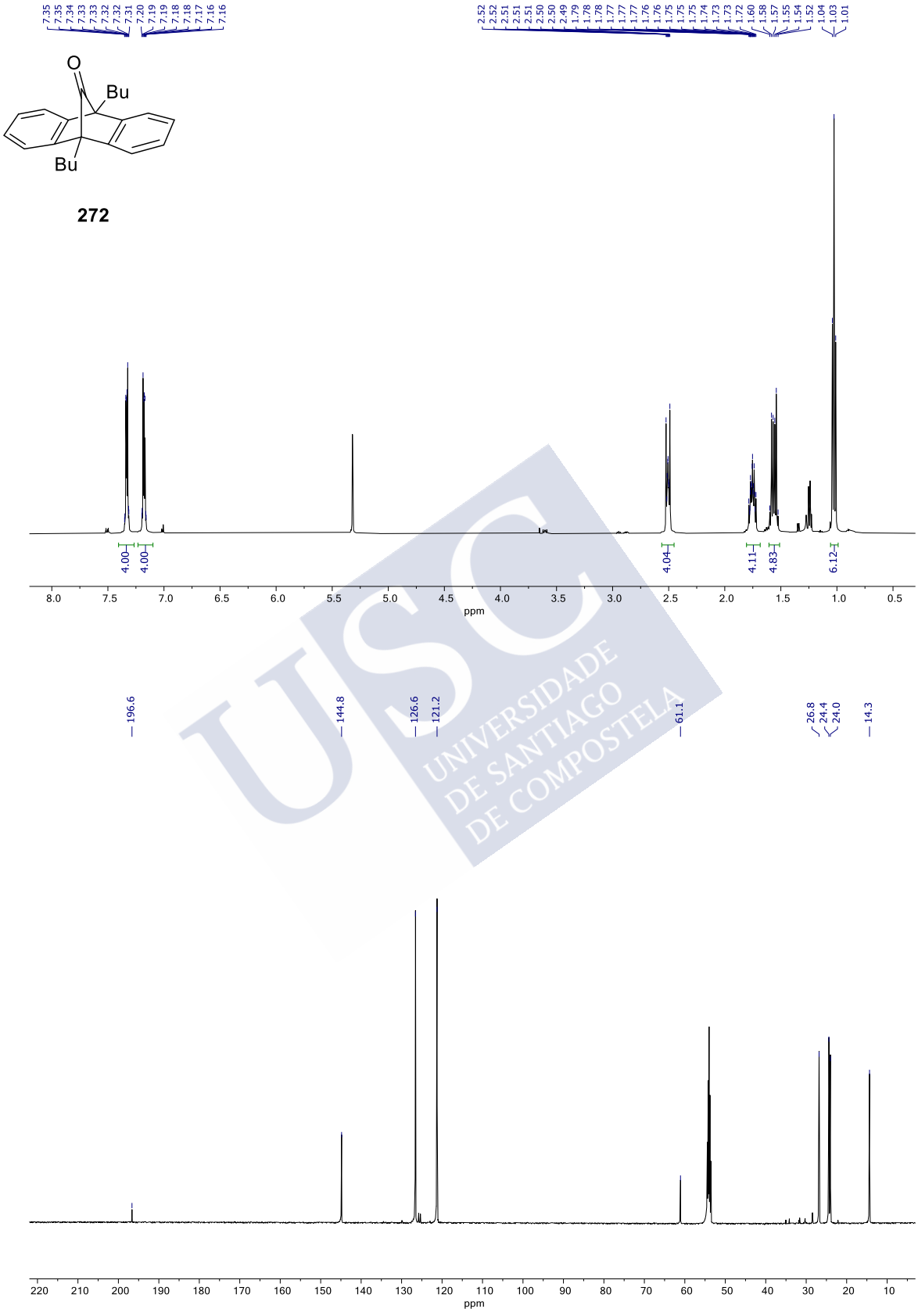


271

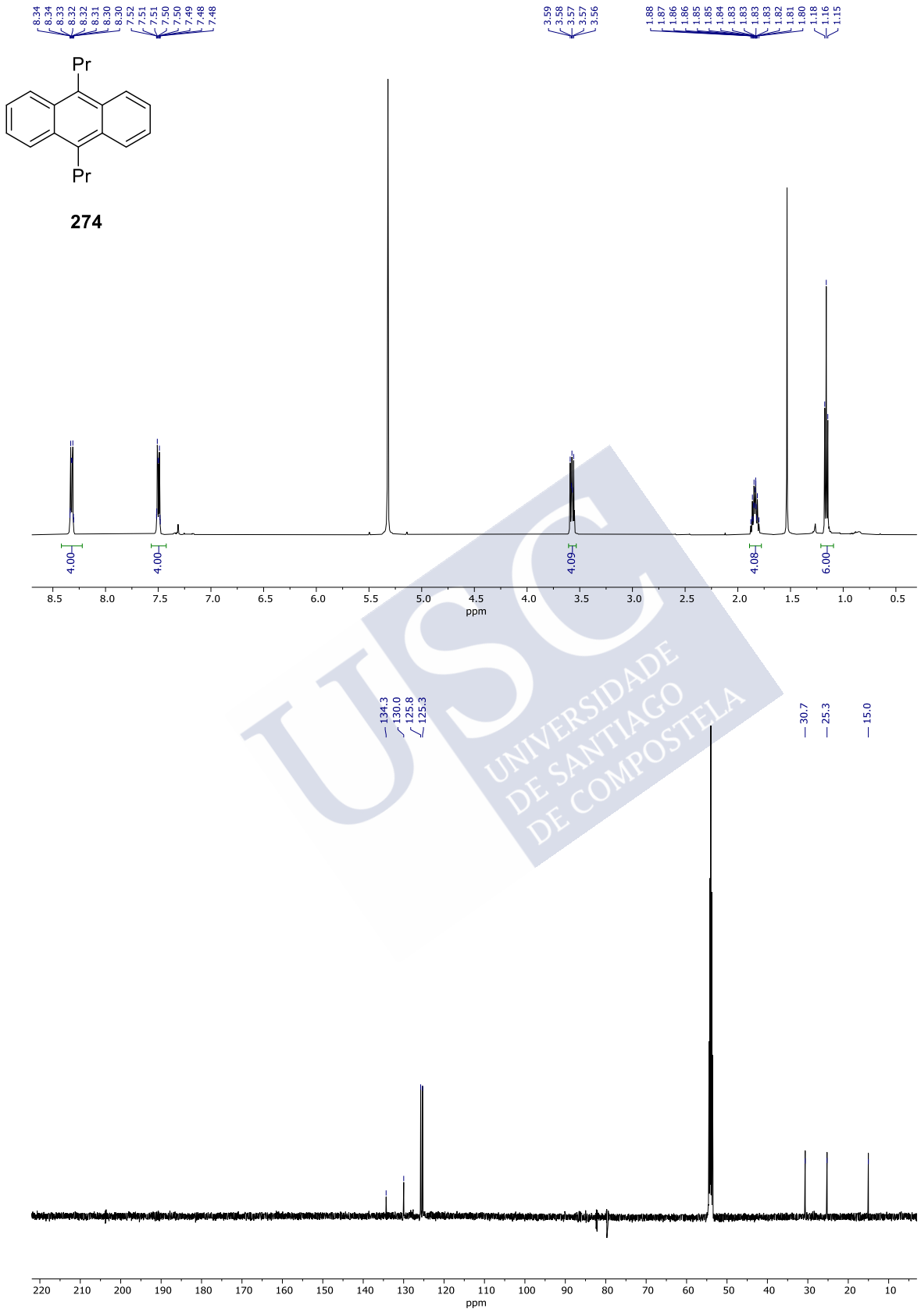




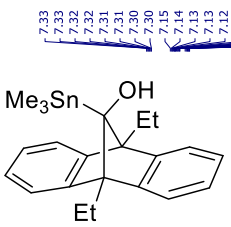
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


7.35 7.35 7.34 7.33 7.33 7.32 7.32 7.31 7.20 7.19 7.19 7.18 7.18 7.17 7.16 7.16
2.52 2.52 2.51 2.51 2.51 2.50 2.50 2.49 1.79 1.78 1.78 1.77 1.77 1.77 1.76 1.76 1.75 1.75 1.75 1.74 1.73 1.73 1.72 1.60 1.58 1.57 1.55 1.54 1.52 1.04 1.03 1.01
O
Bu
Bu
4.00
4.00
4.04
4.11
4.83
6.12
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
ppm
196.6
144.8
126.6
121.2
61.1
26.8
24.4
24.0
14.3
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
ppm

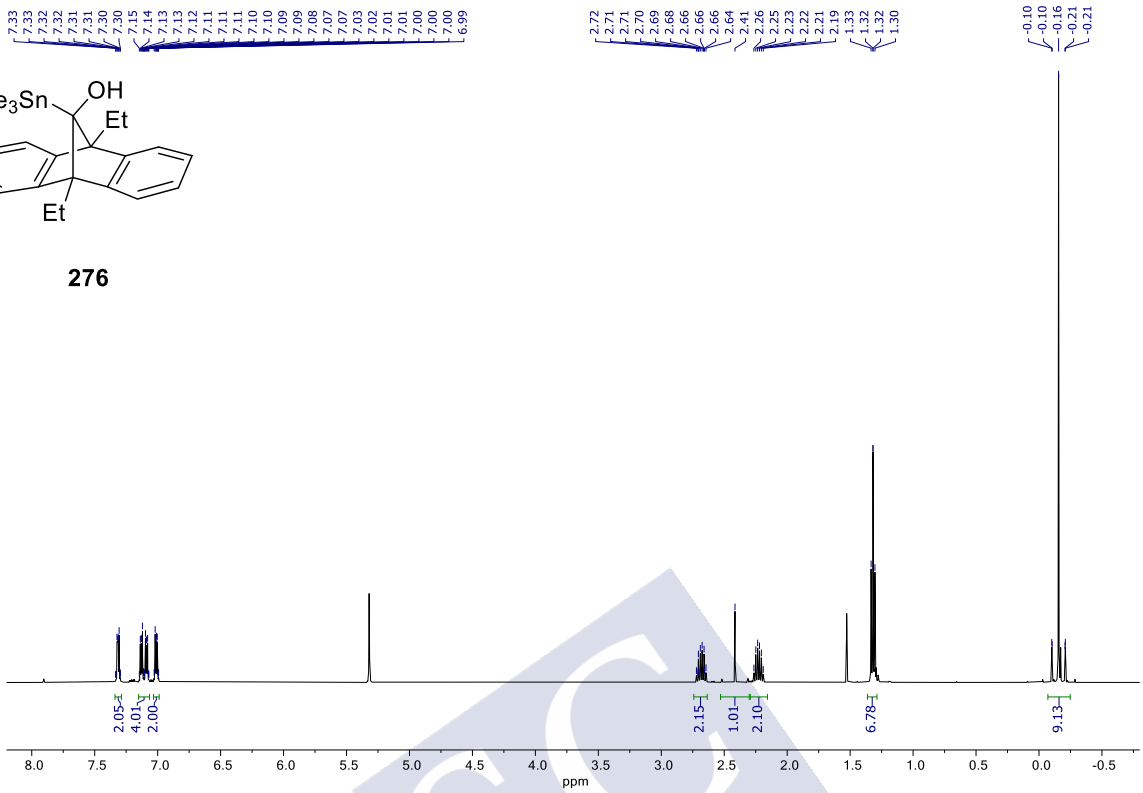
272

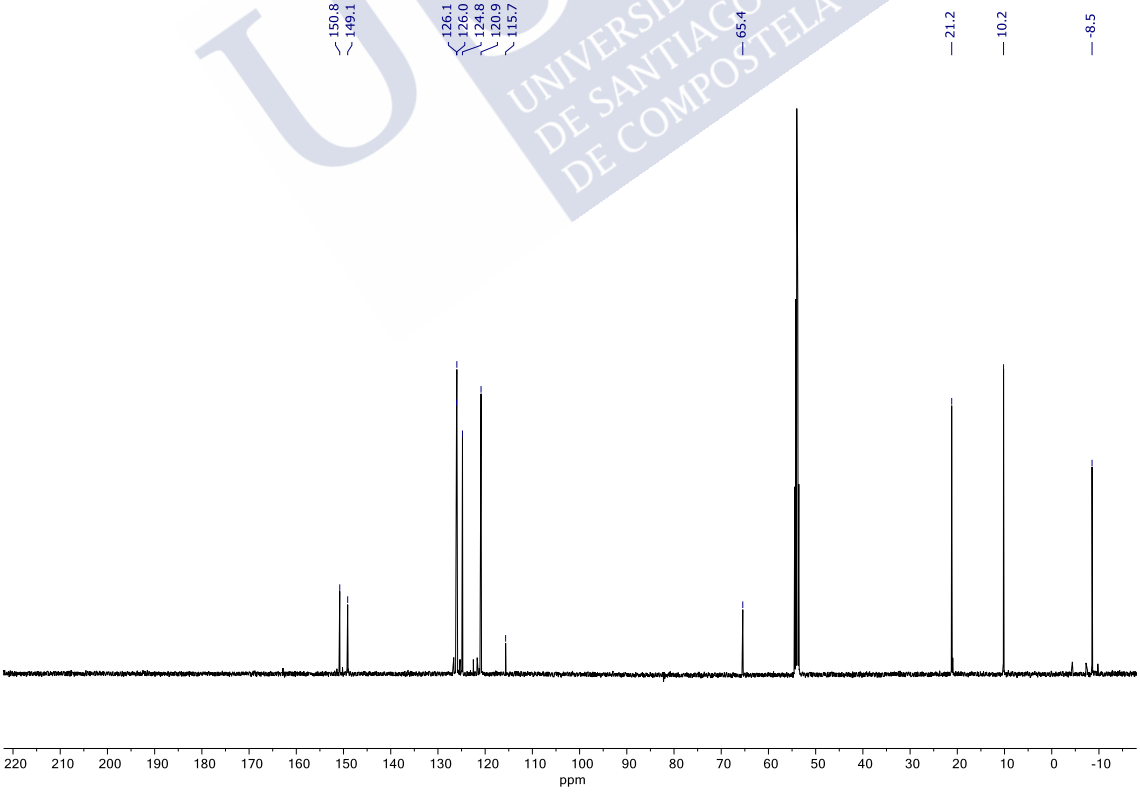


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

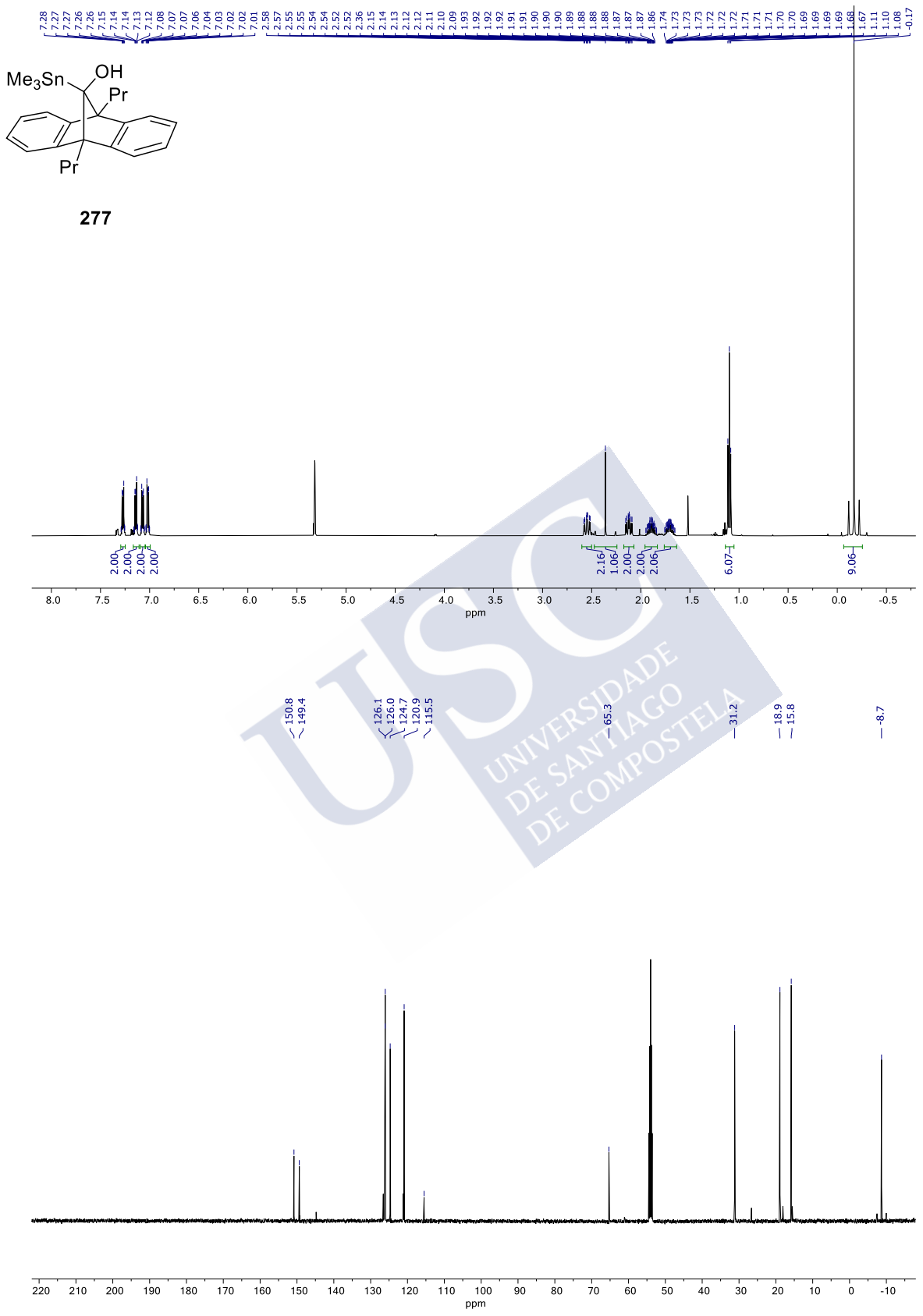


276

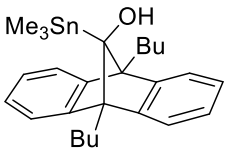




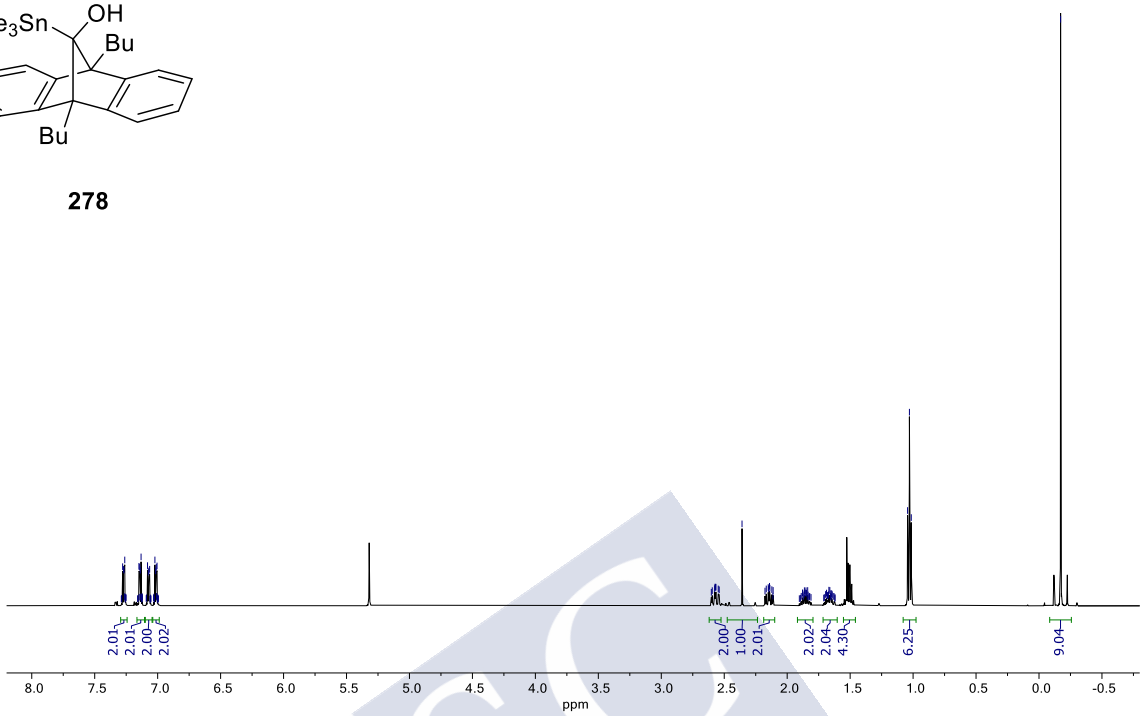
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

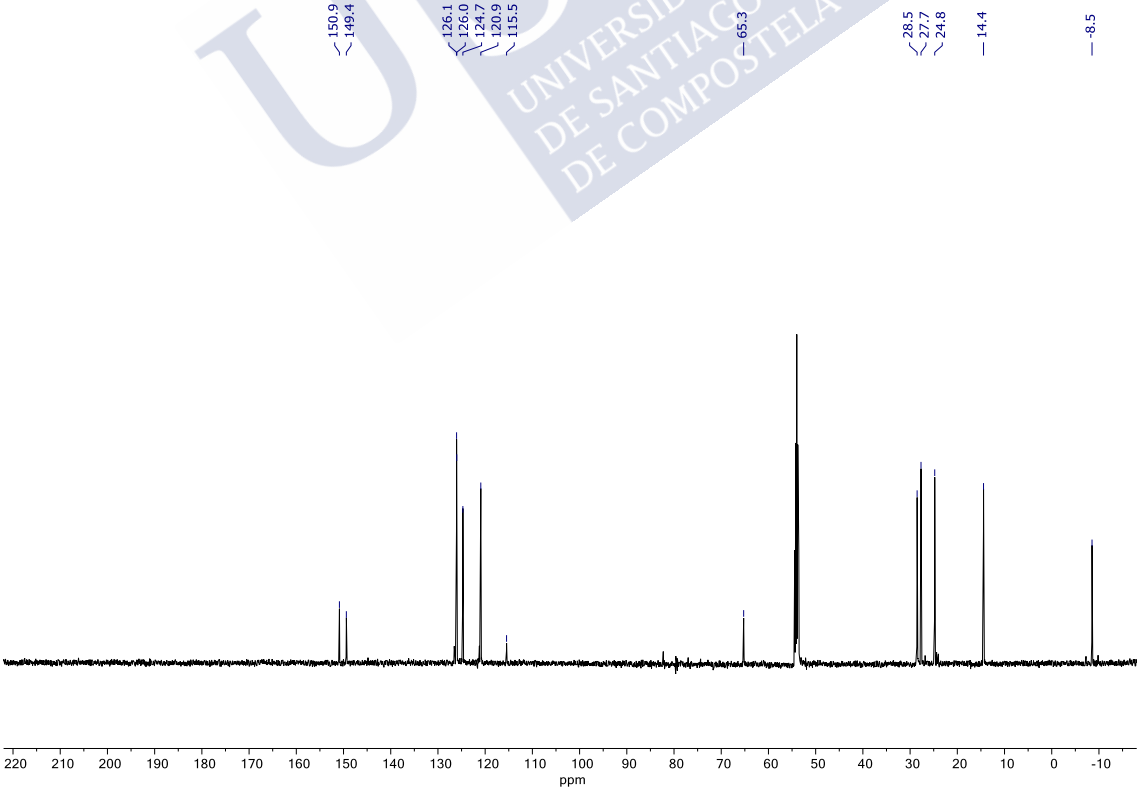

Me3Sn
OH
Pr
Pr
277
ppm
ppm



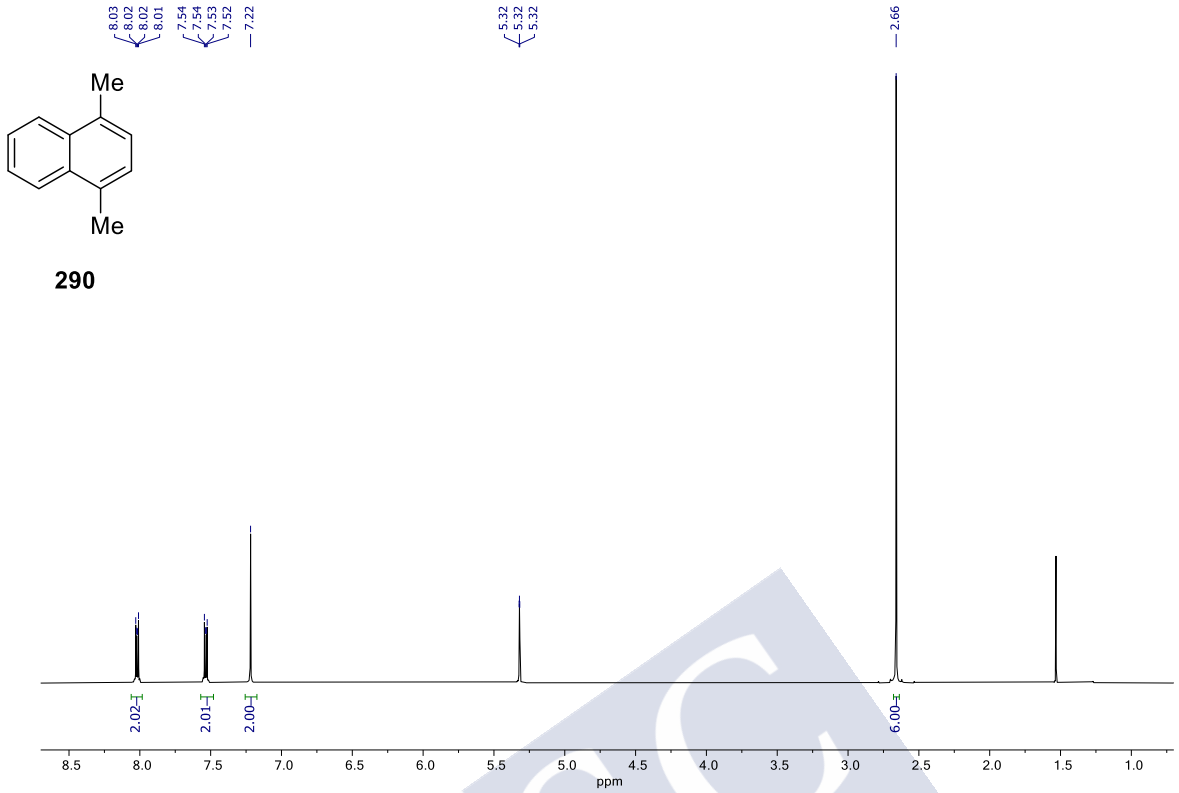


278

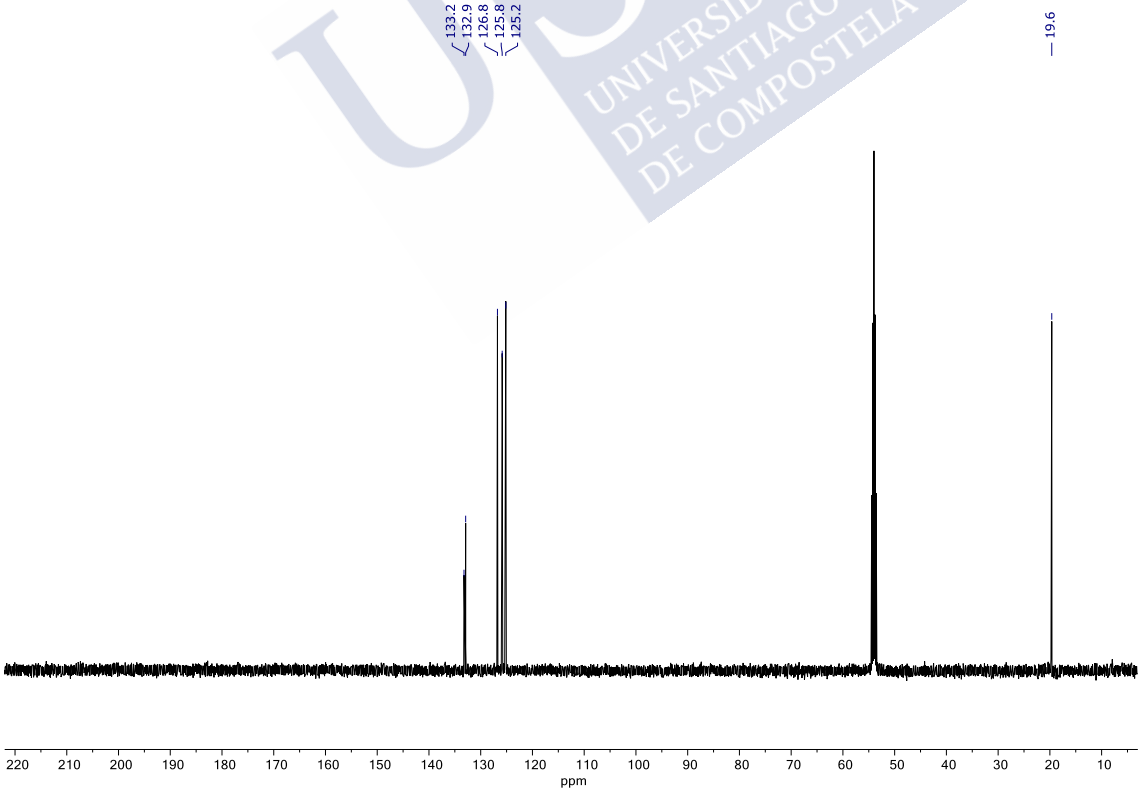




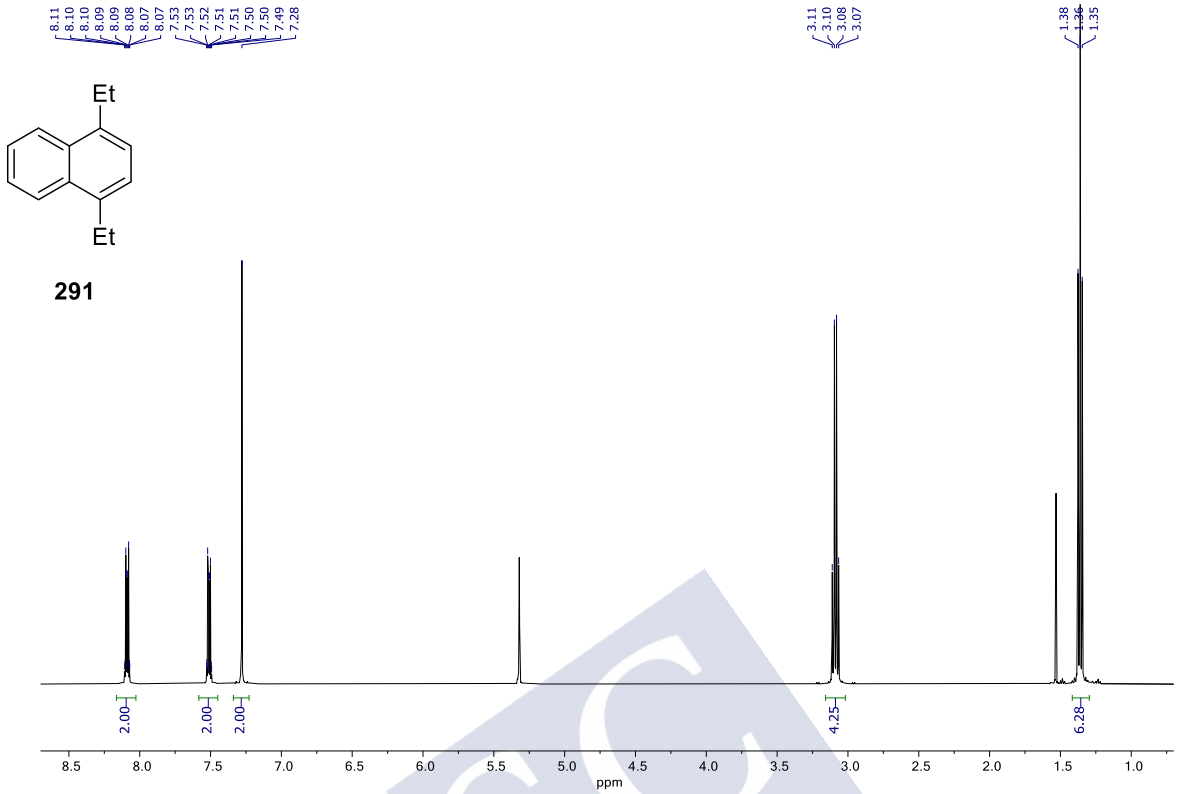
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

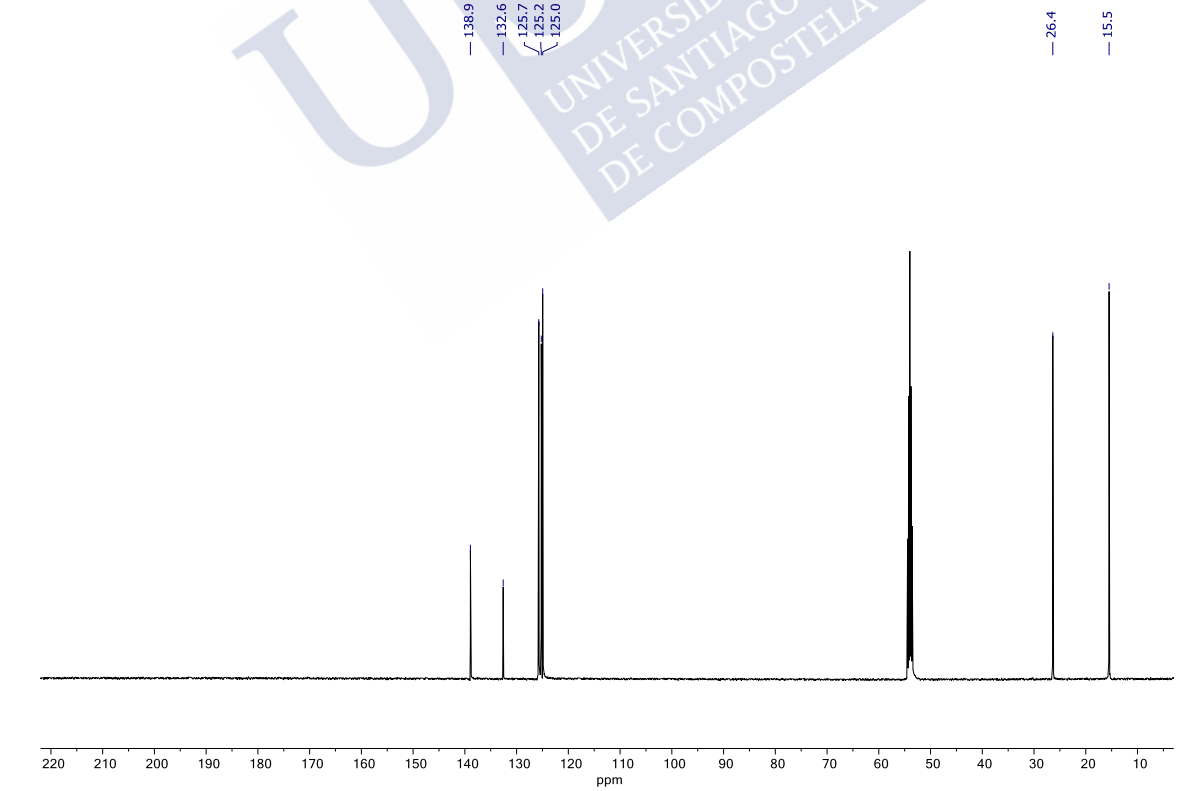


290

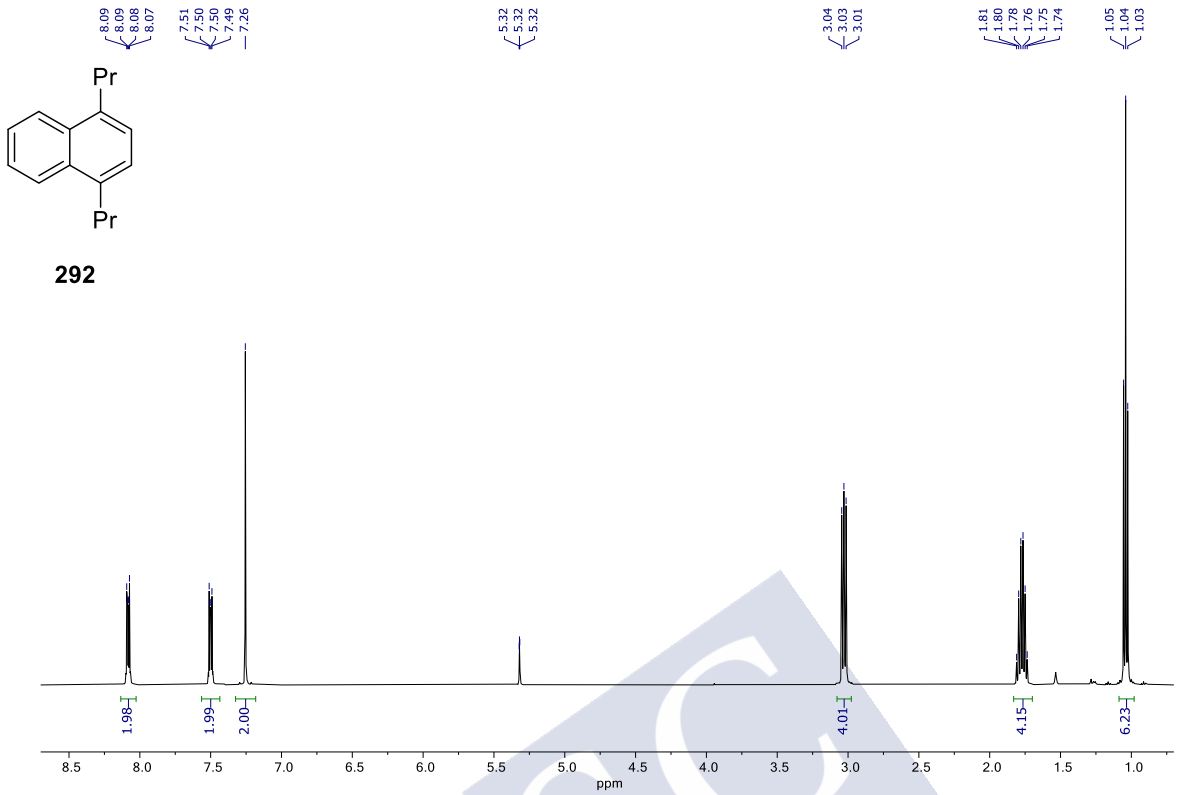


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

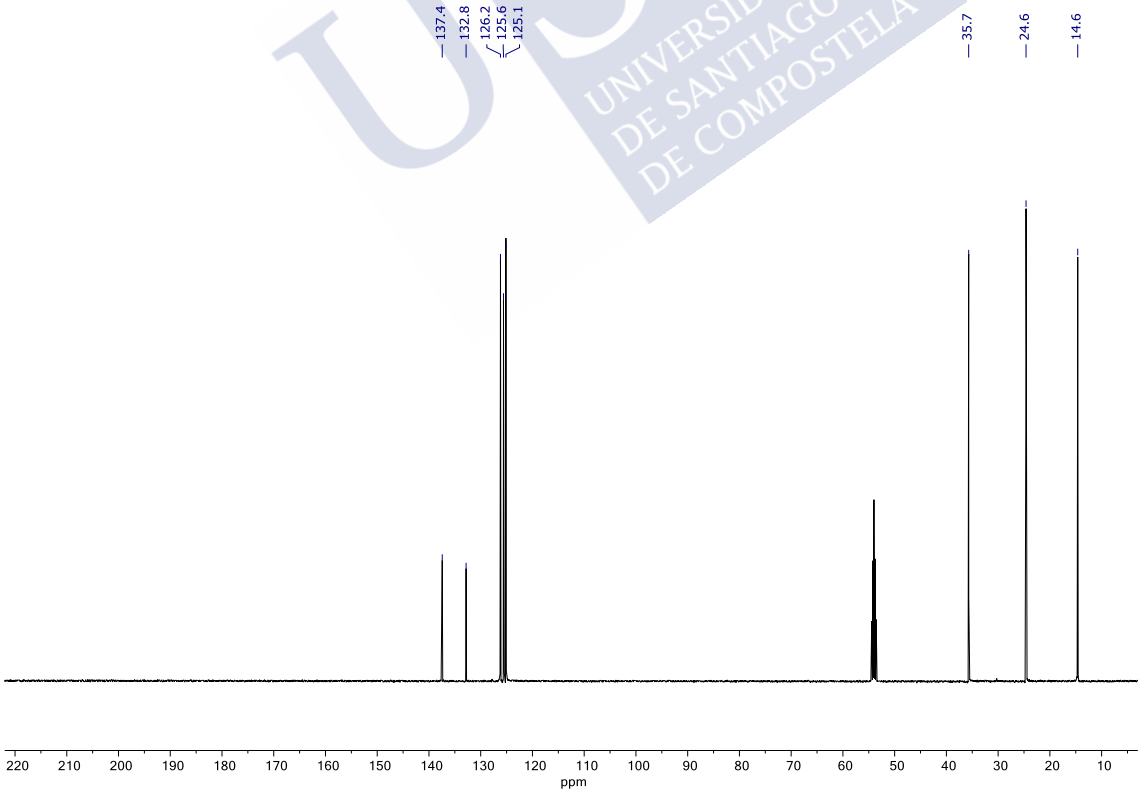




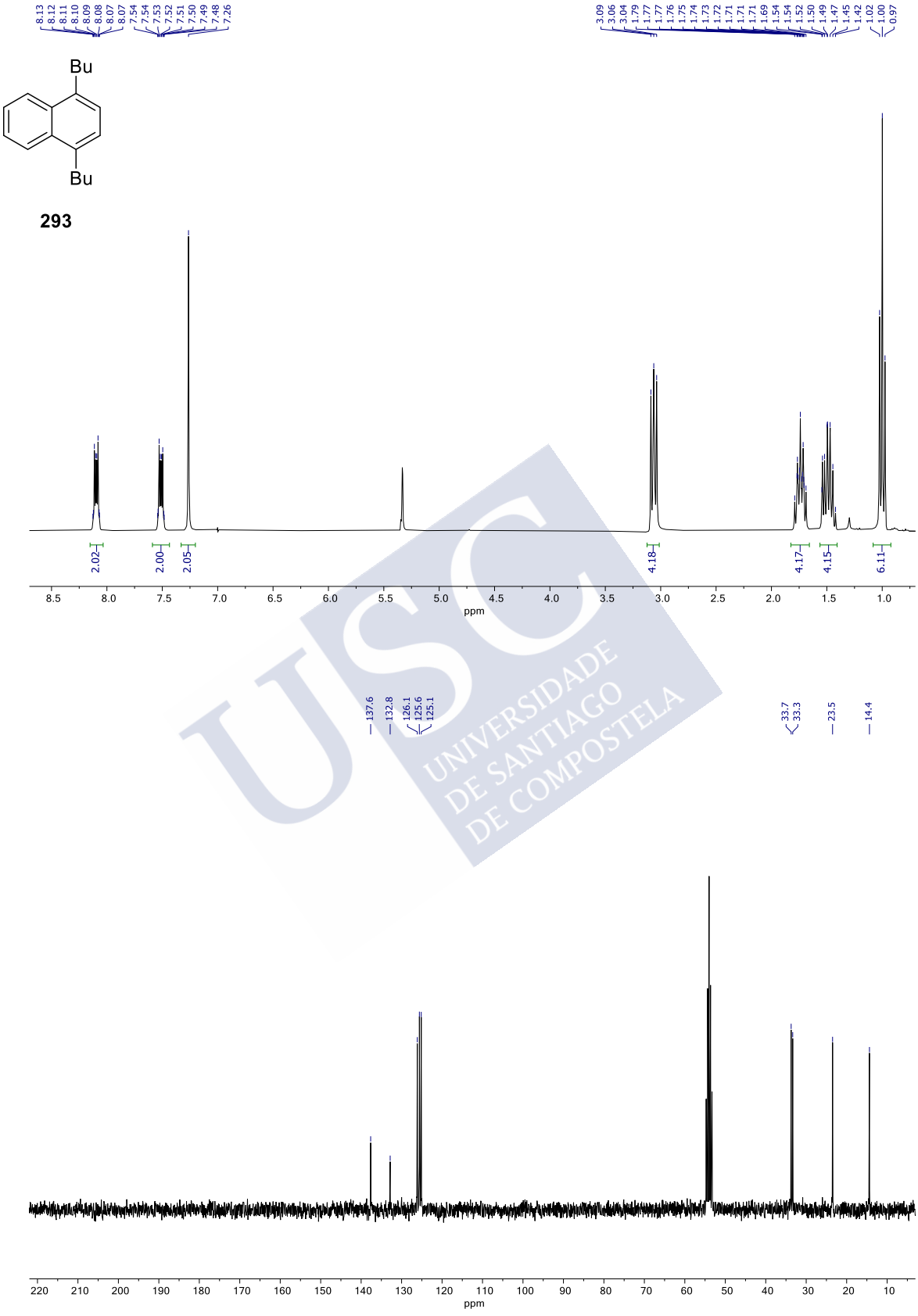
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



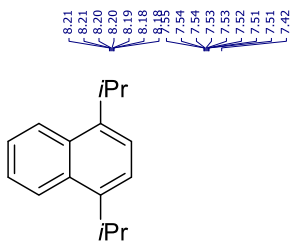
292



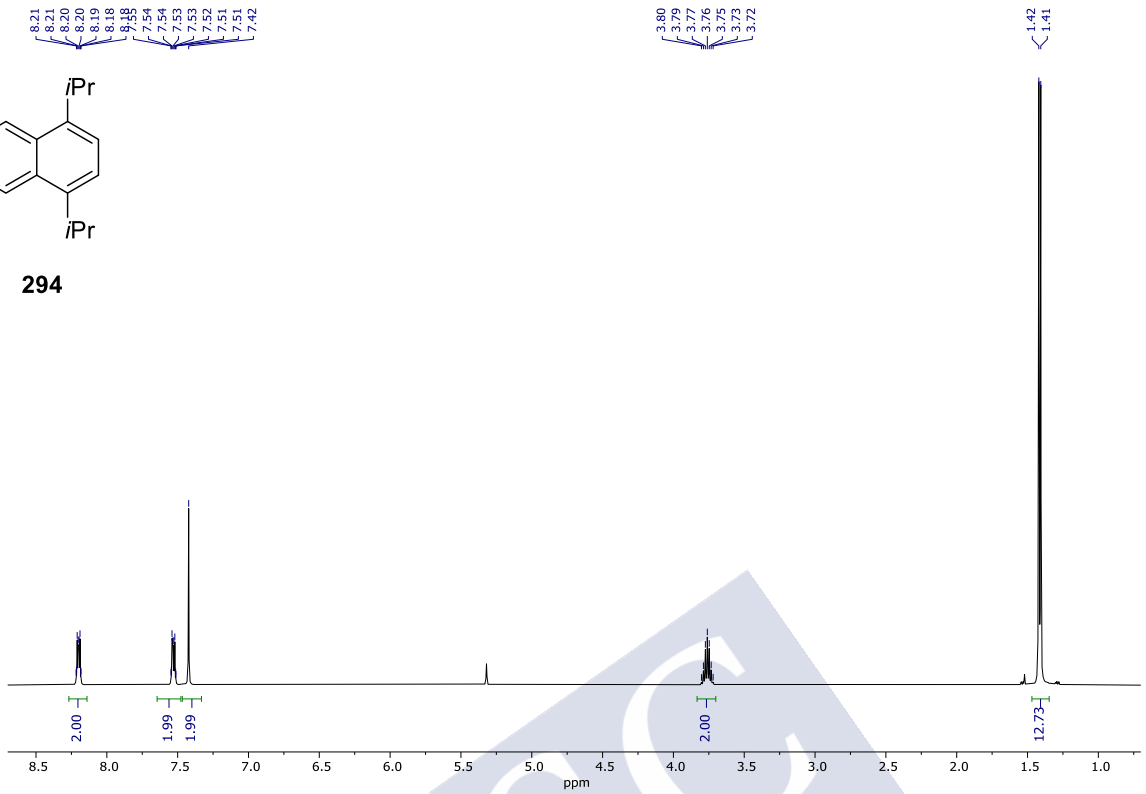
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

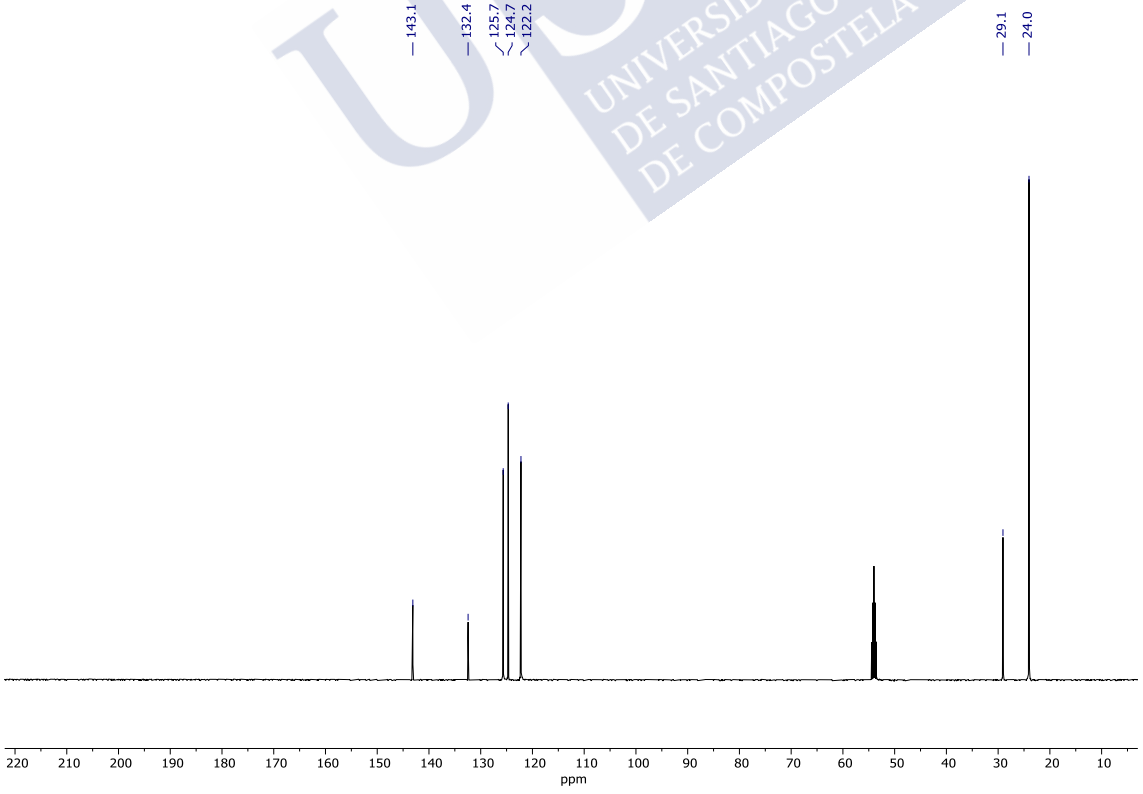


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



294

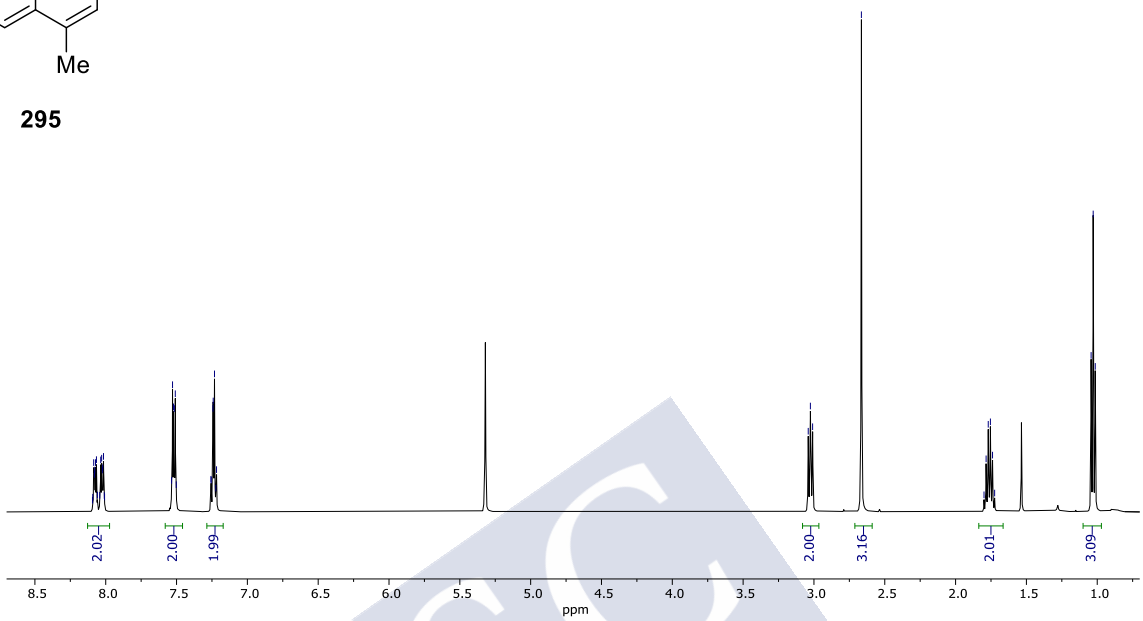


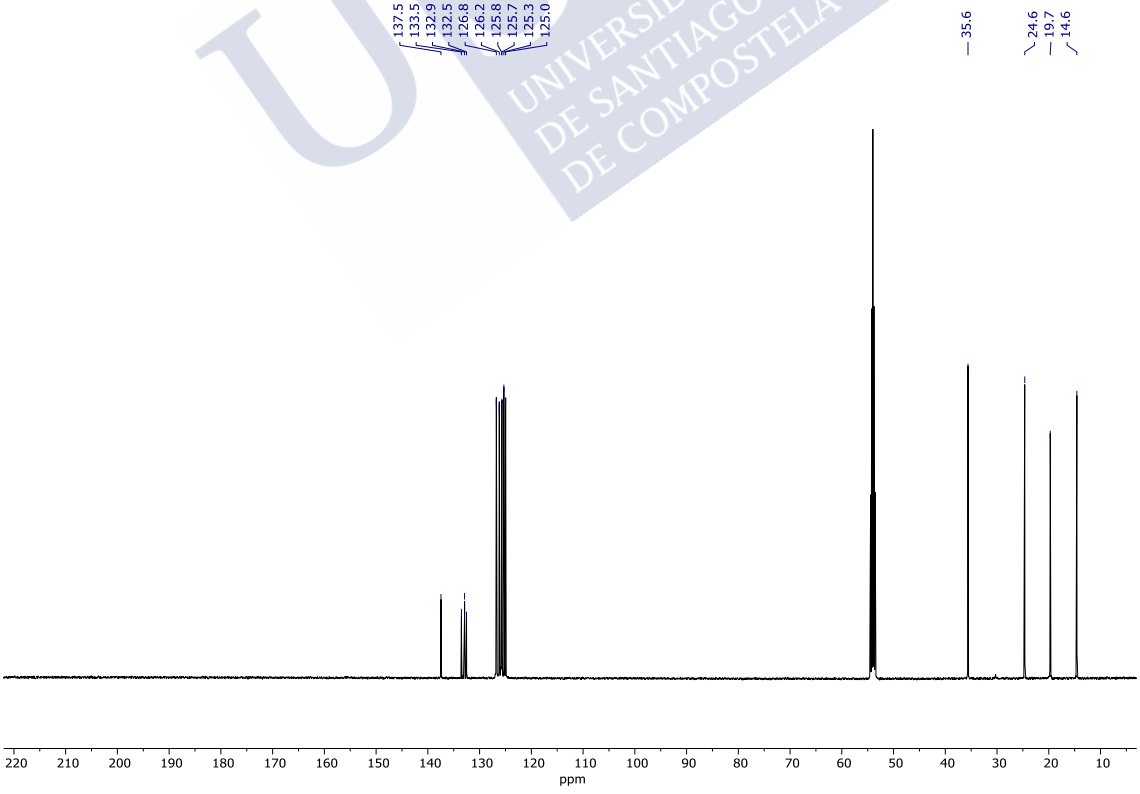


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

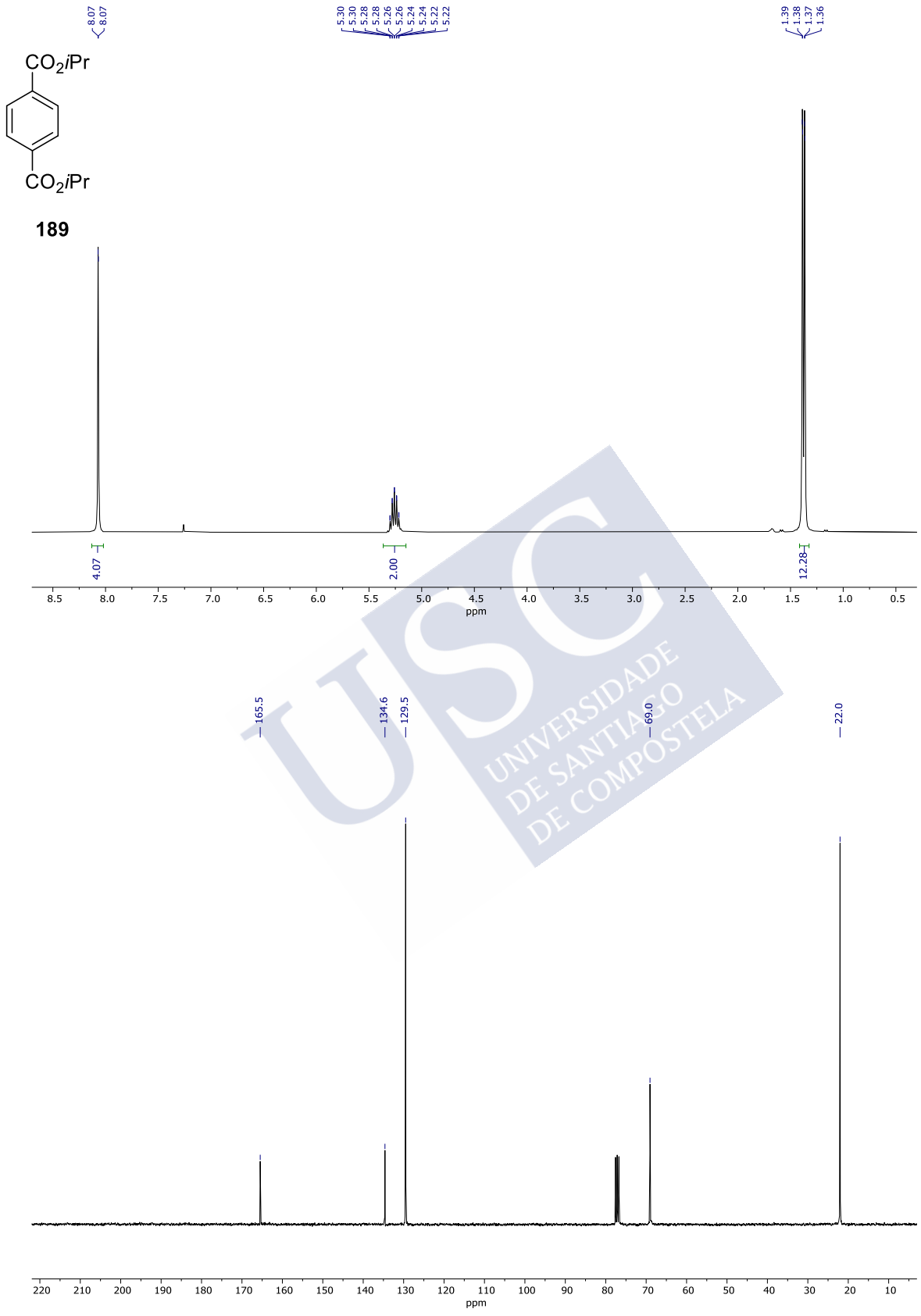


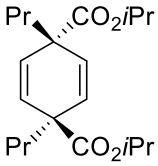
295



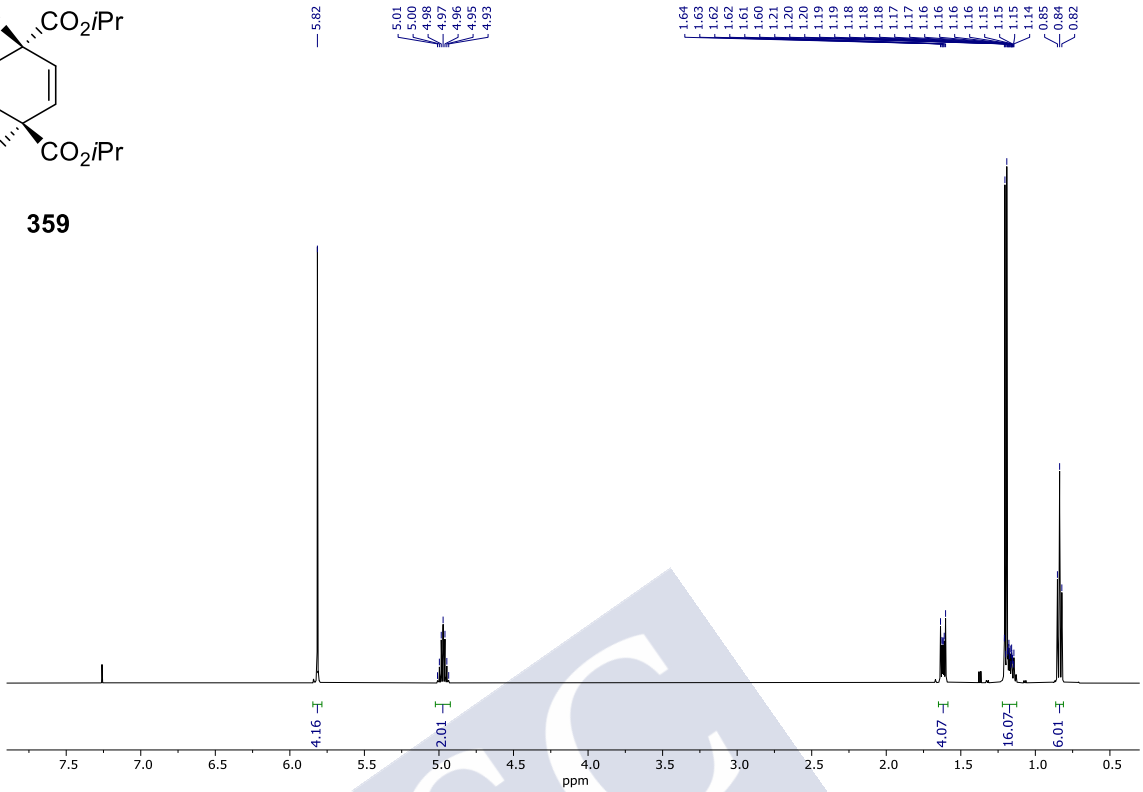


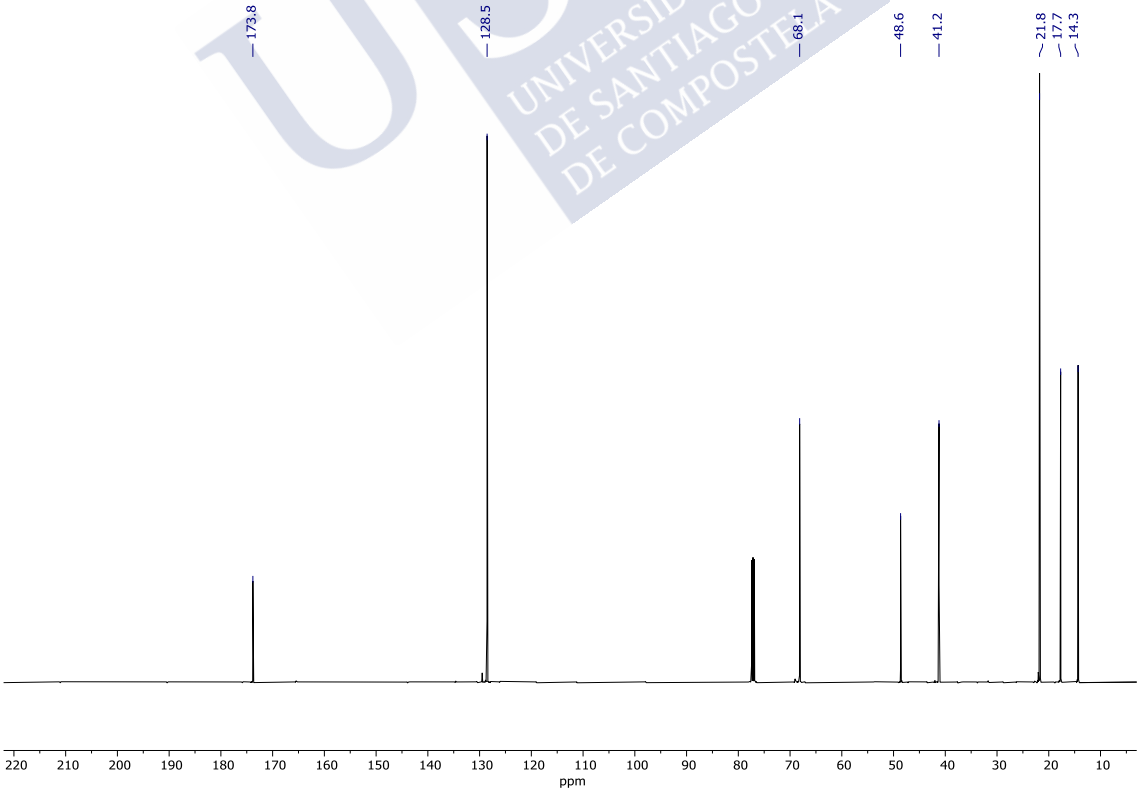
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


8.07
8.07
5.30
5.30
5.28
5.28
5.26
5.26
5.24
5.24
5.22
5.22
1.39
1.38
1.37
1.36
CO2iPr
CO2iPr
189
4.07
2.00
12.28
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
165.5
134.6
129.5
69.0
22.0
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

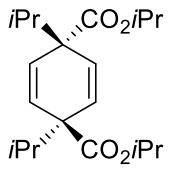


359

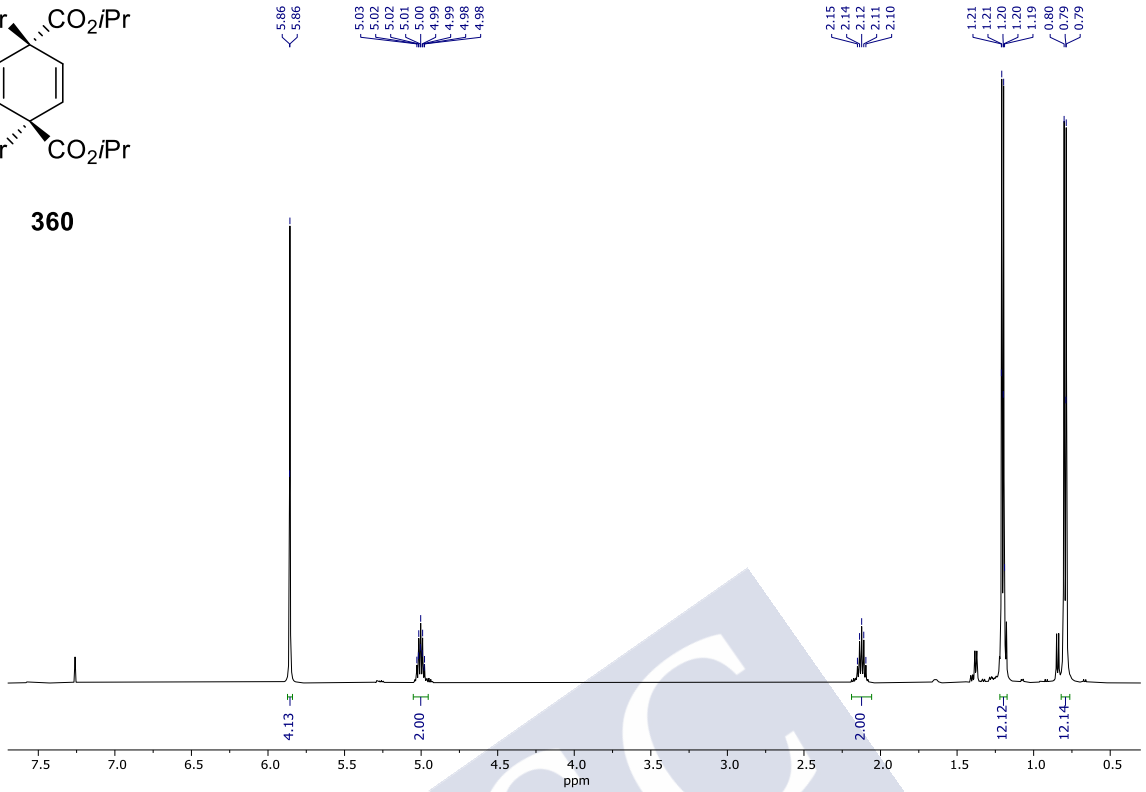


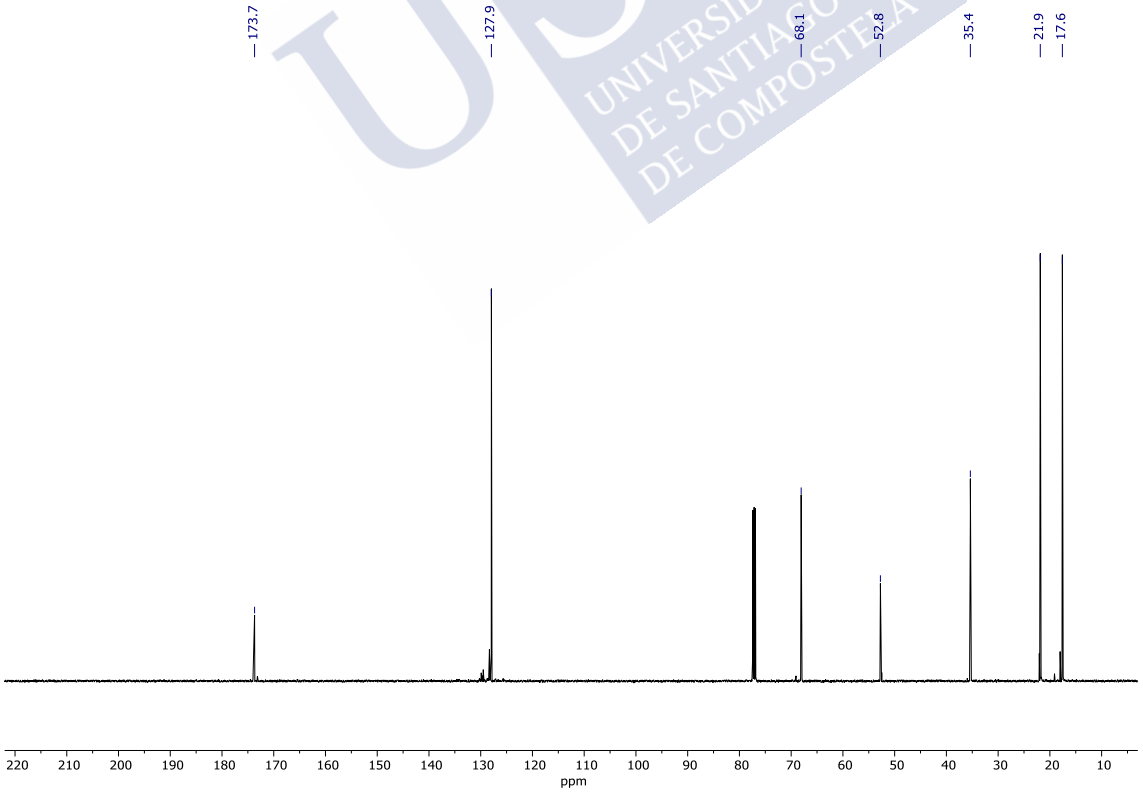


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

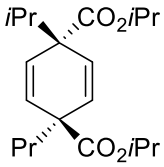


360

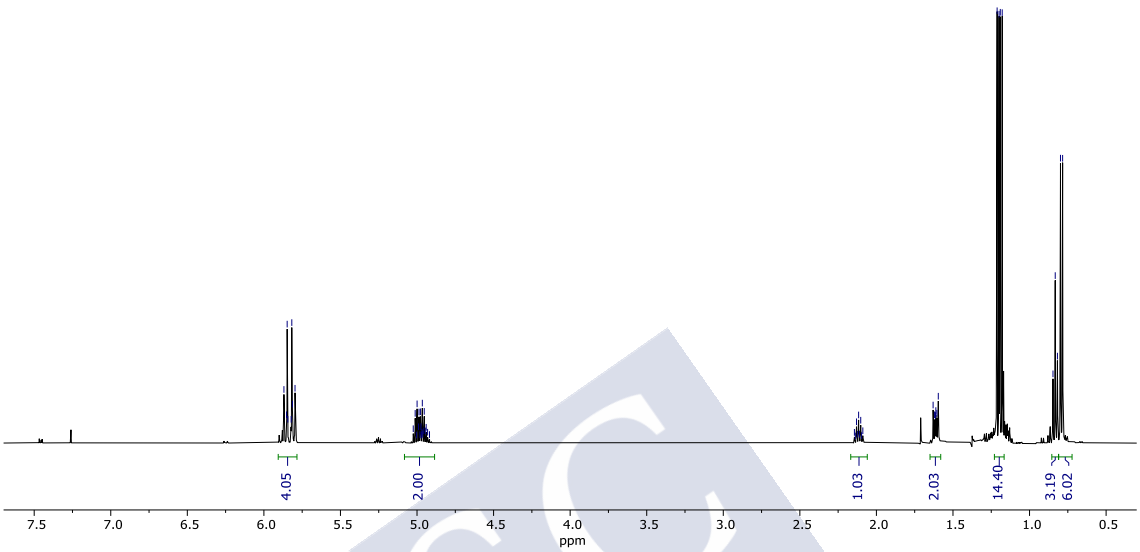


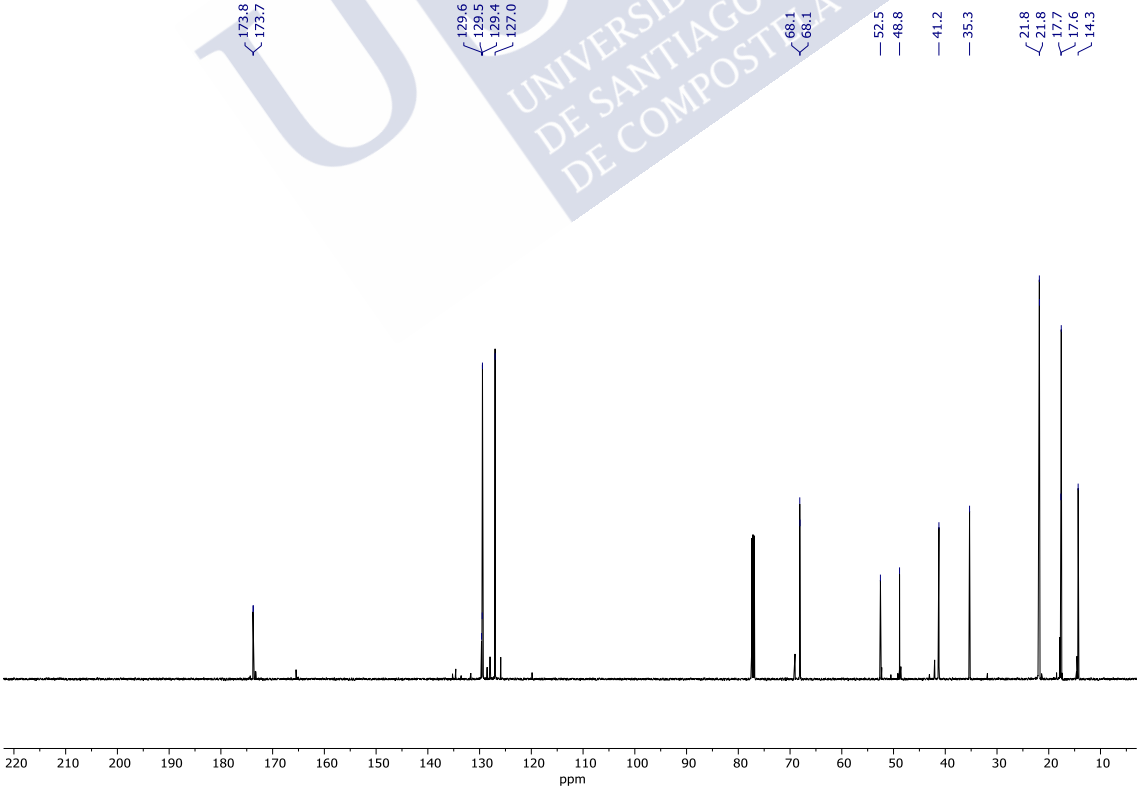


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

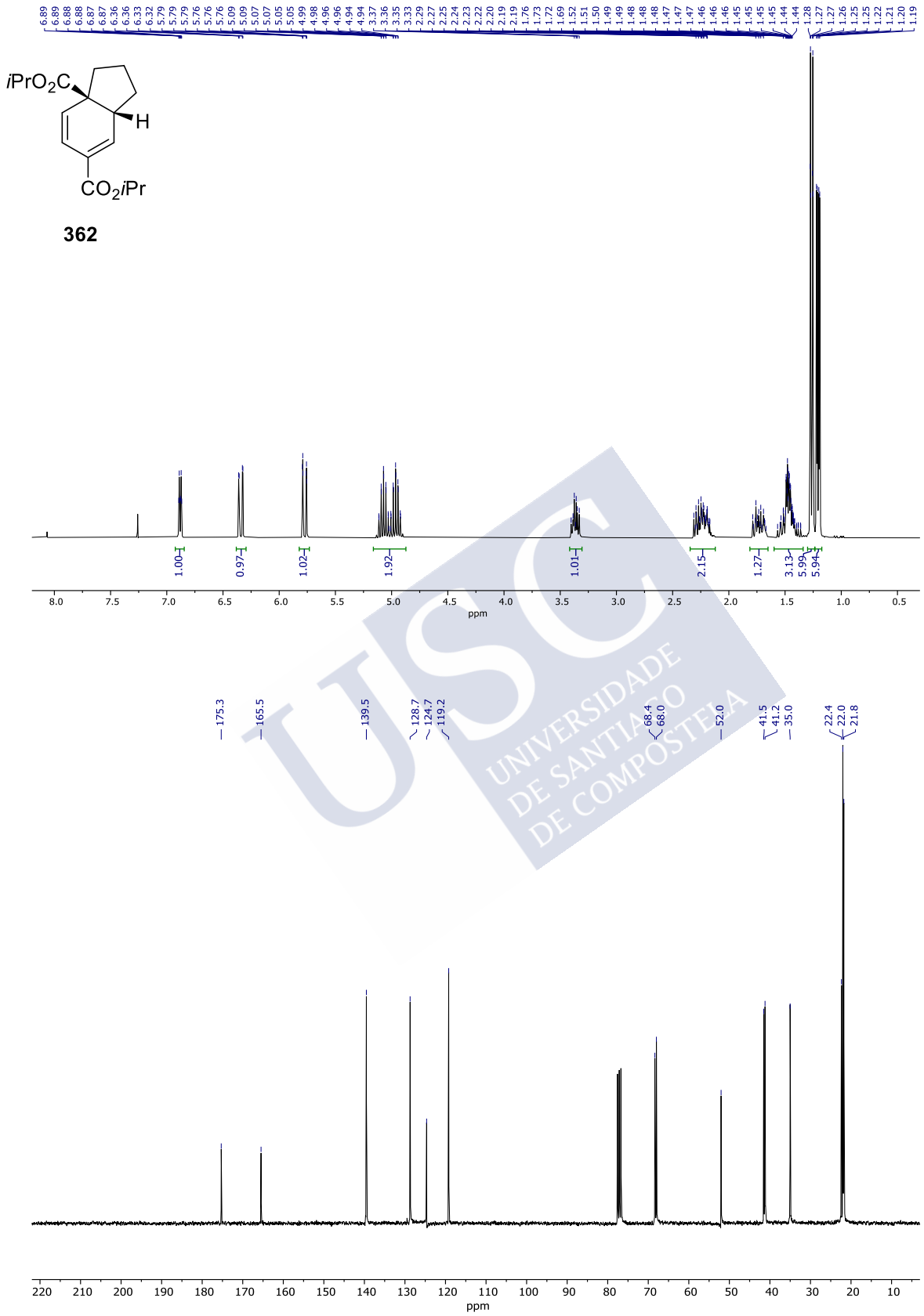


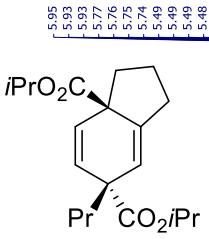
361



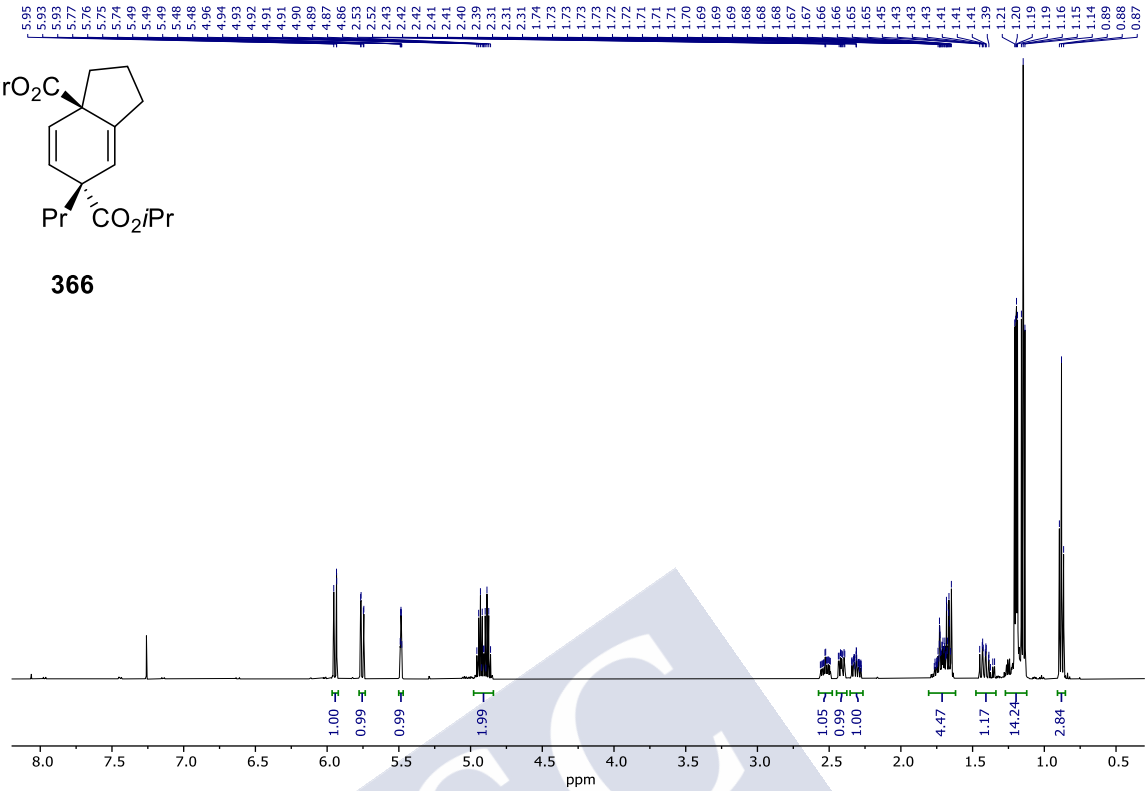


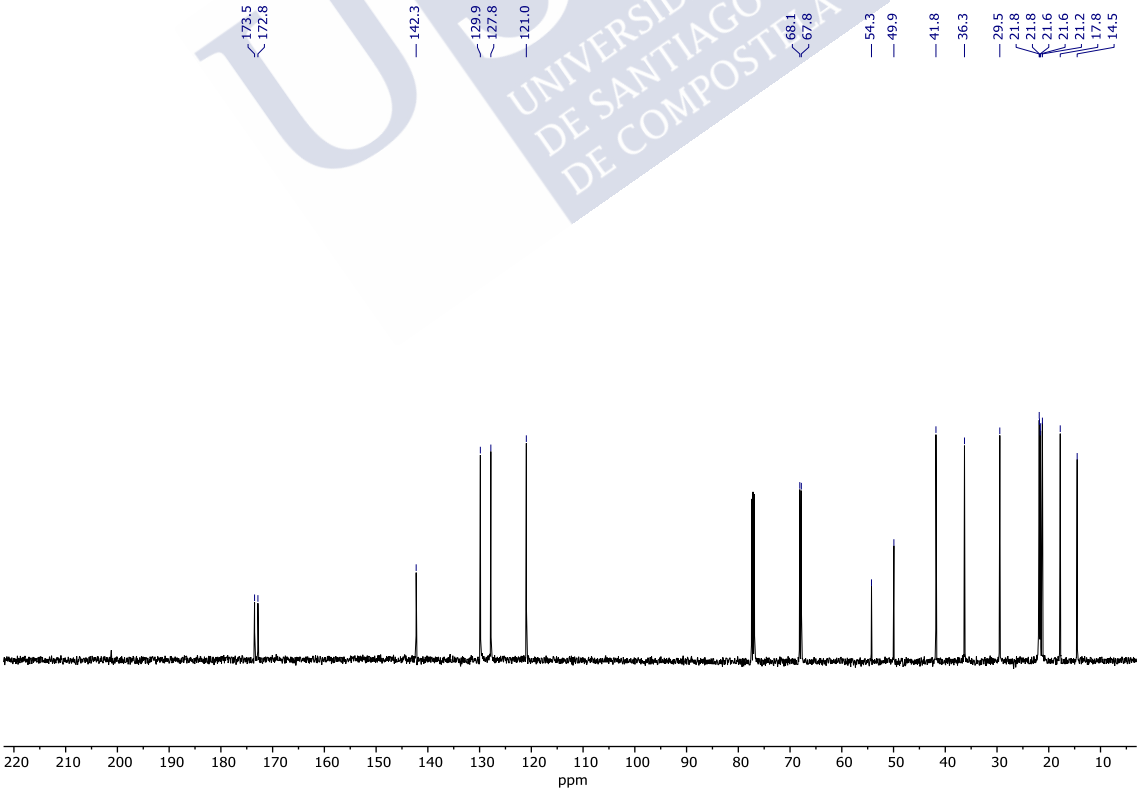
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


iPrO2C
H
CO2iPr
362
ppm
ppm



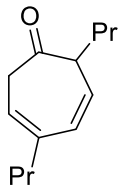
366



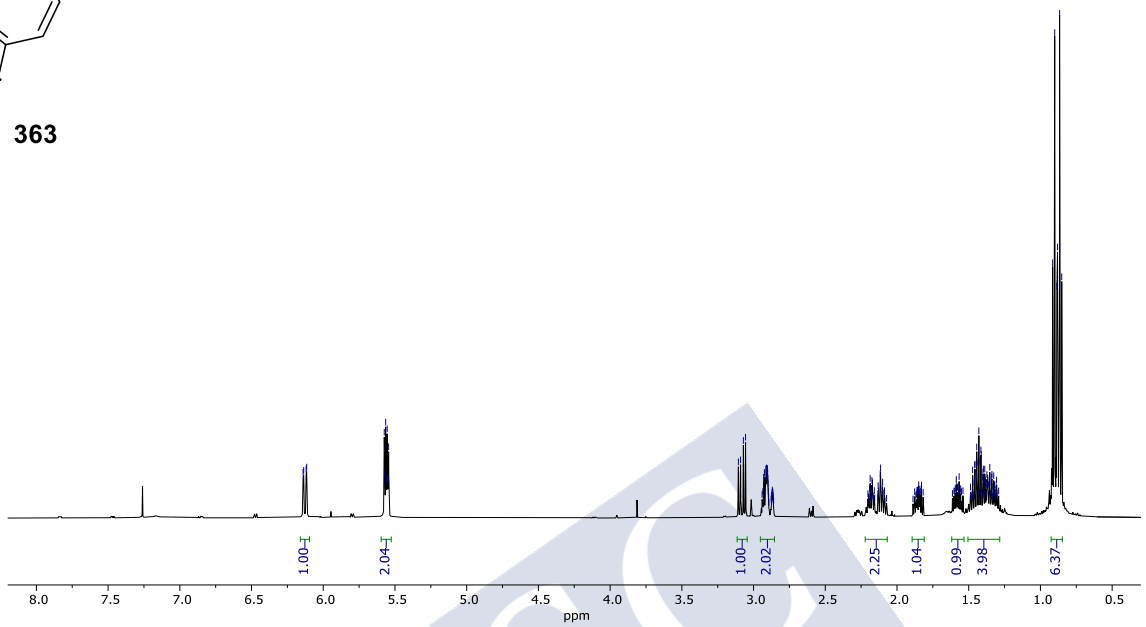


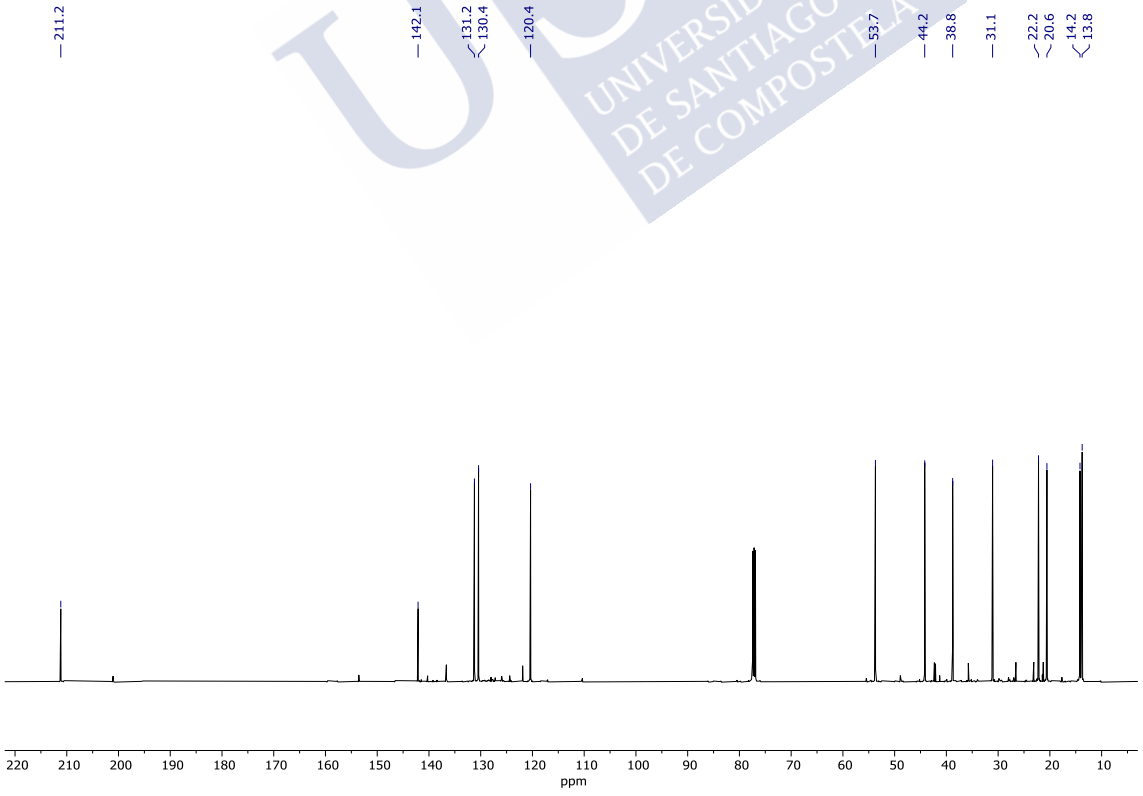
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



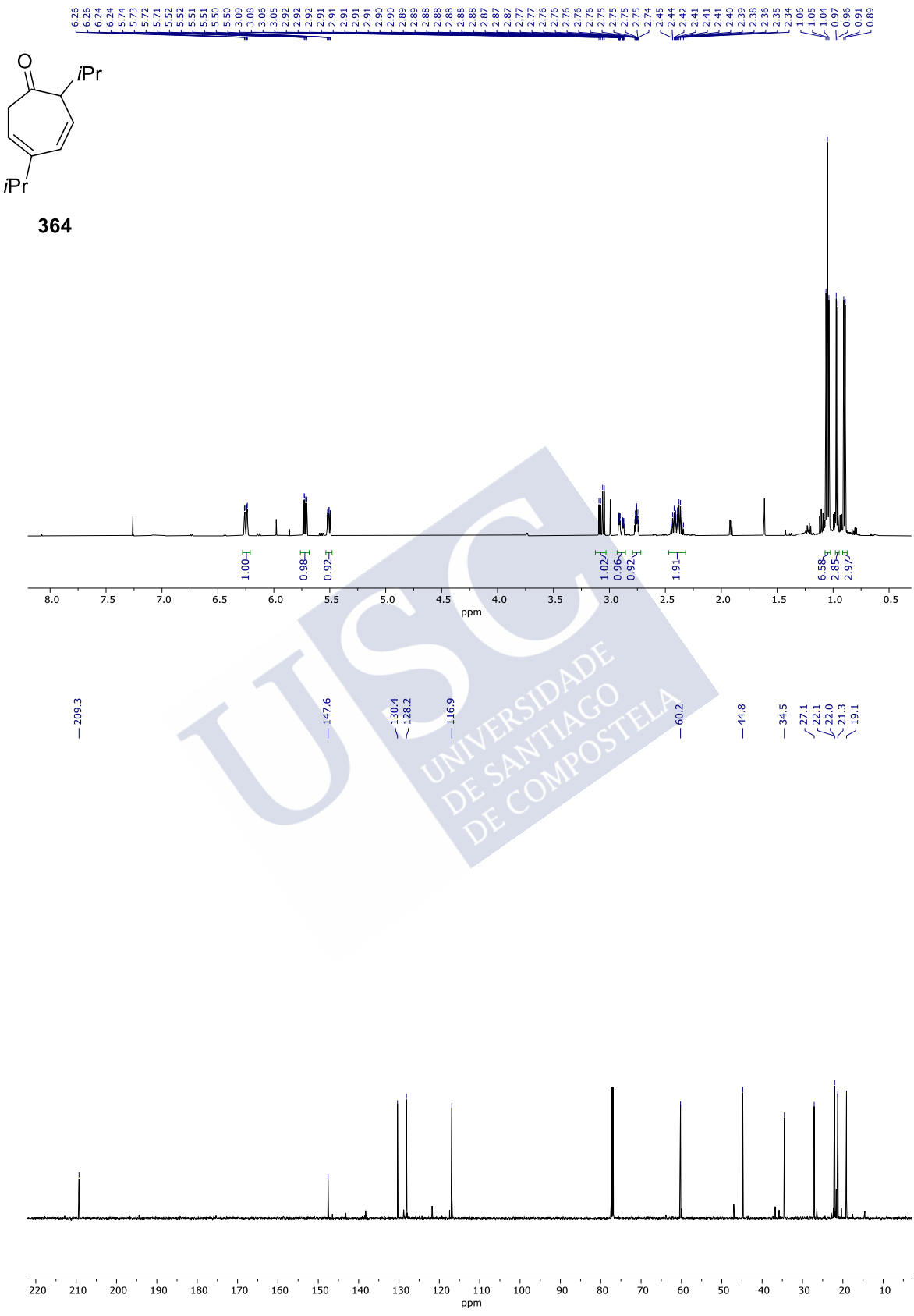


363



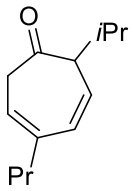


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

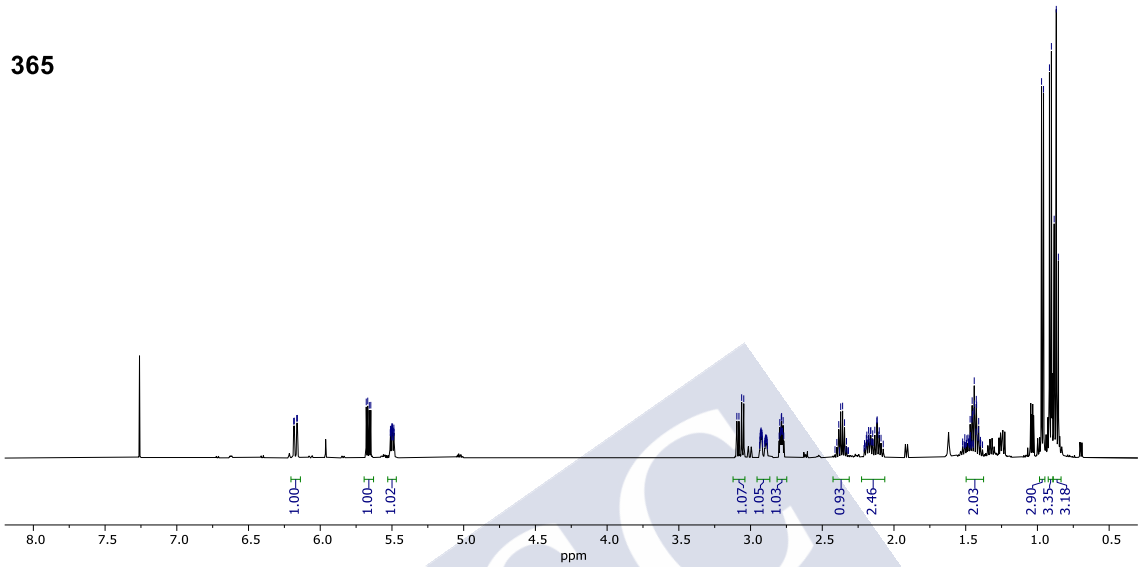


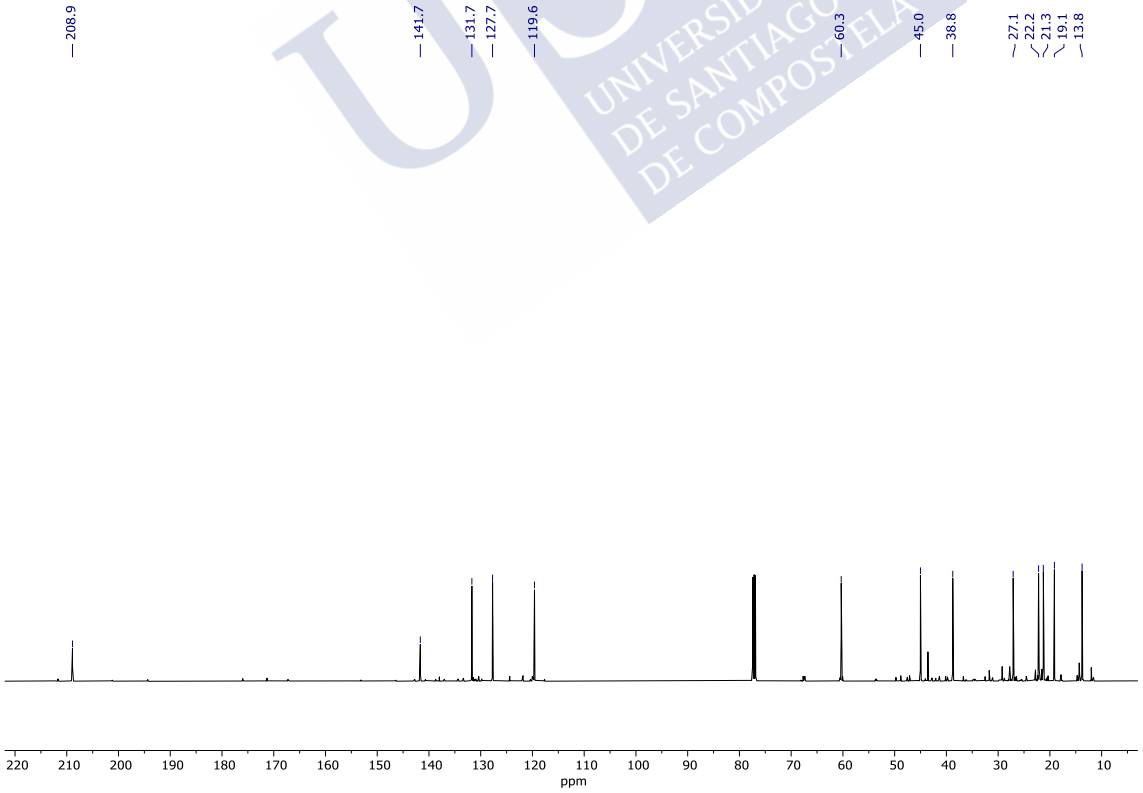
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



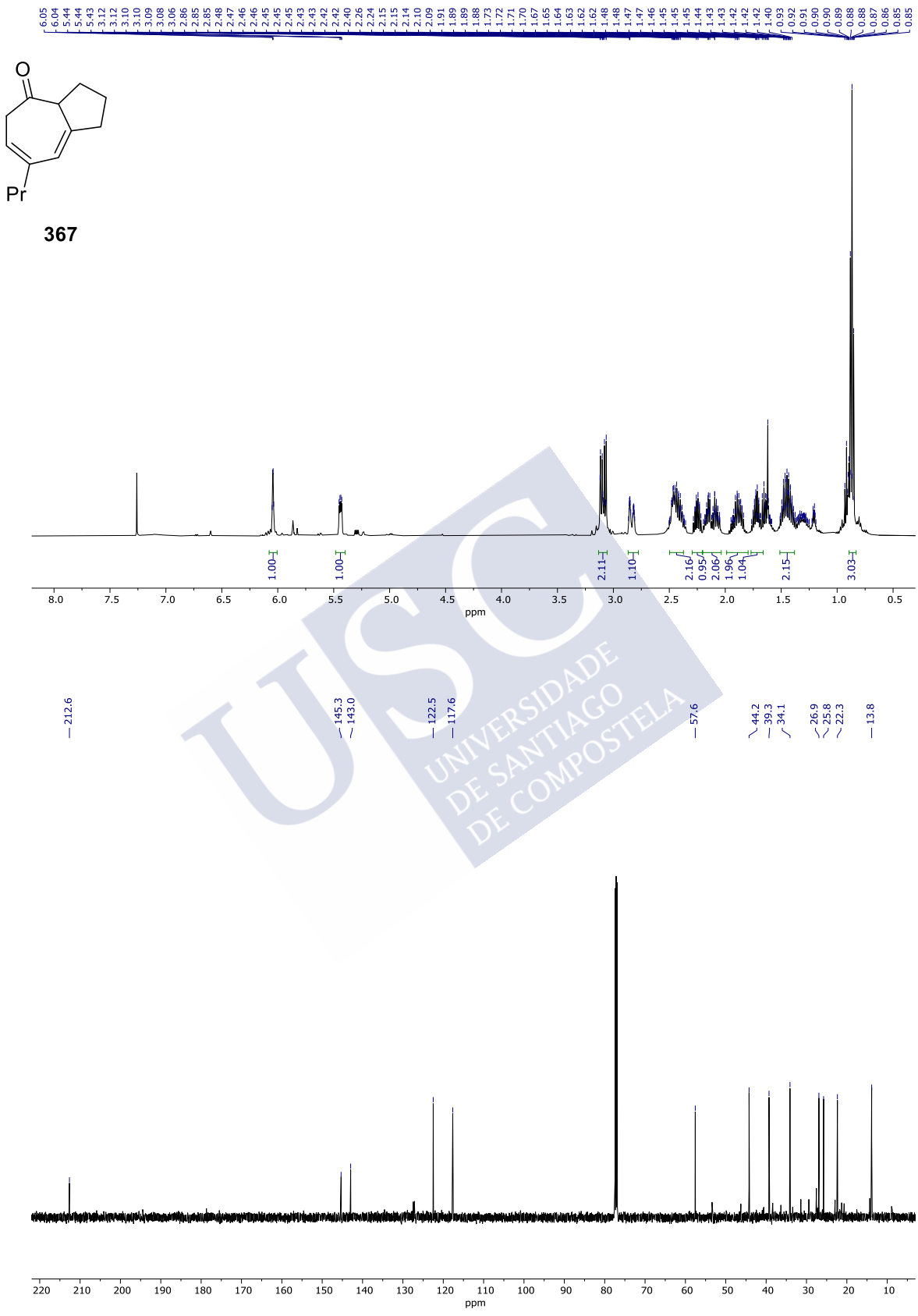


365



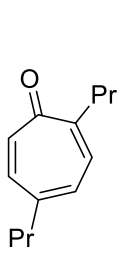


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

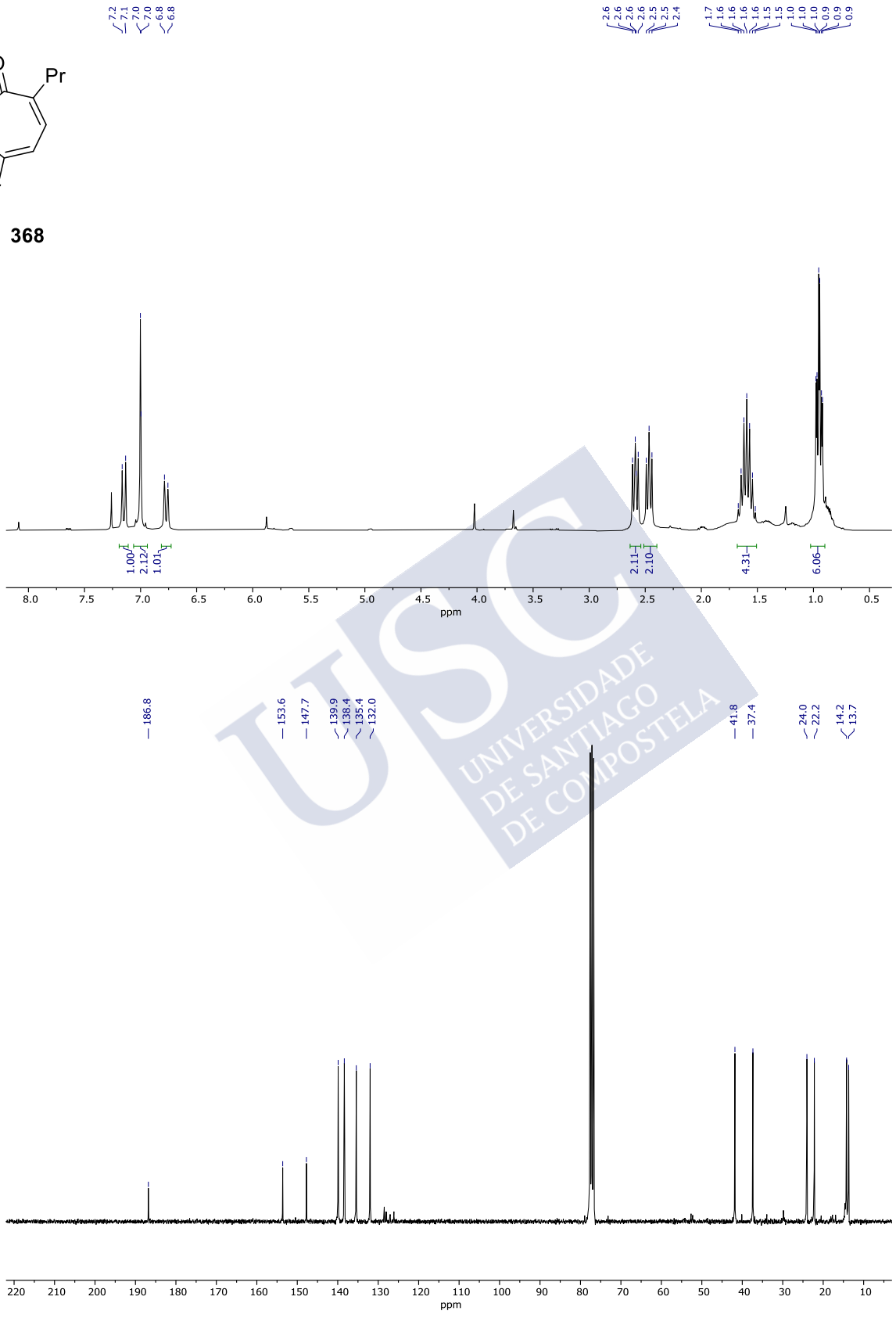


367

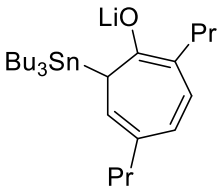
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



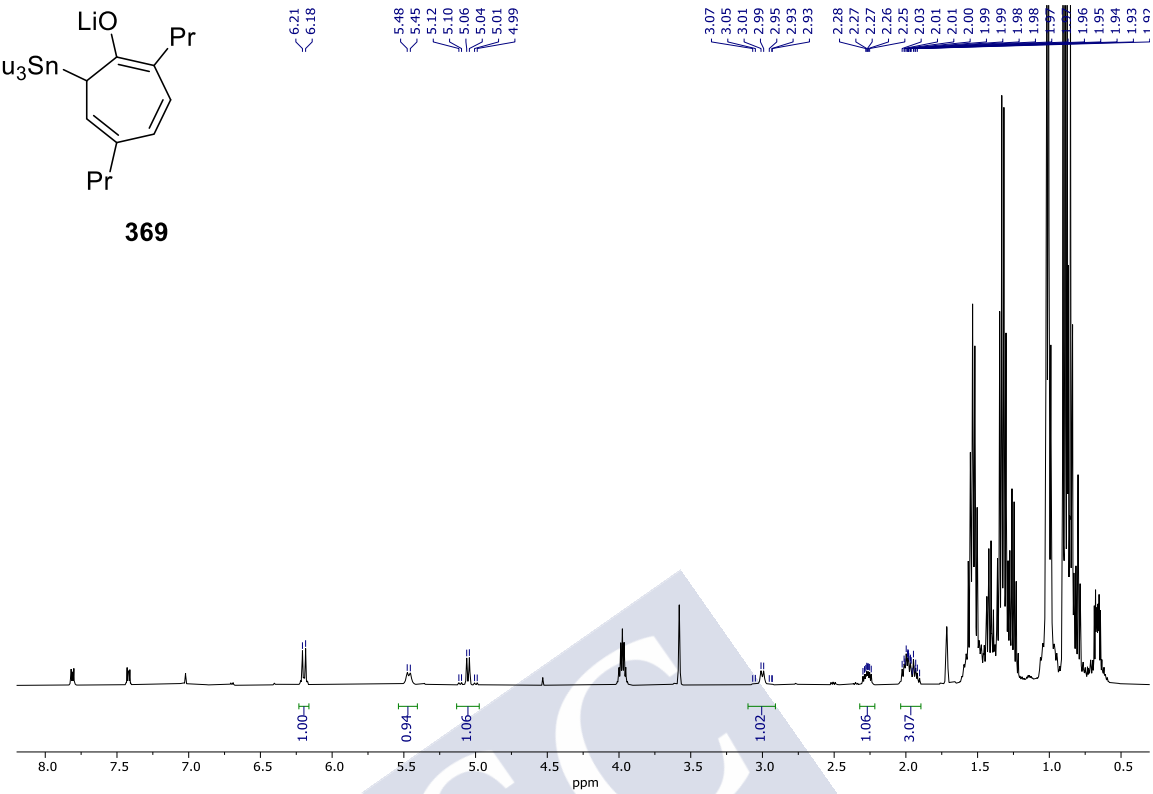
368

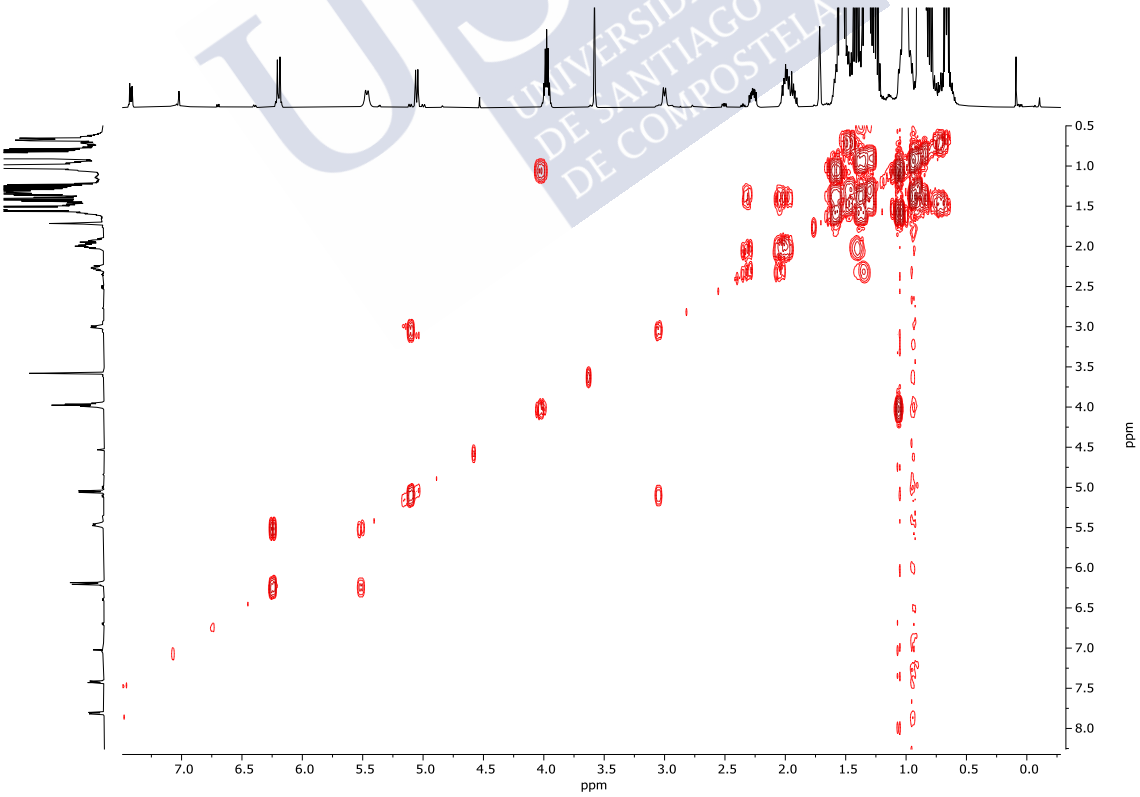


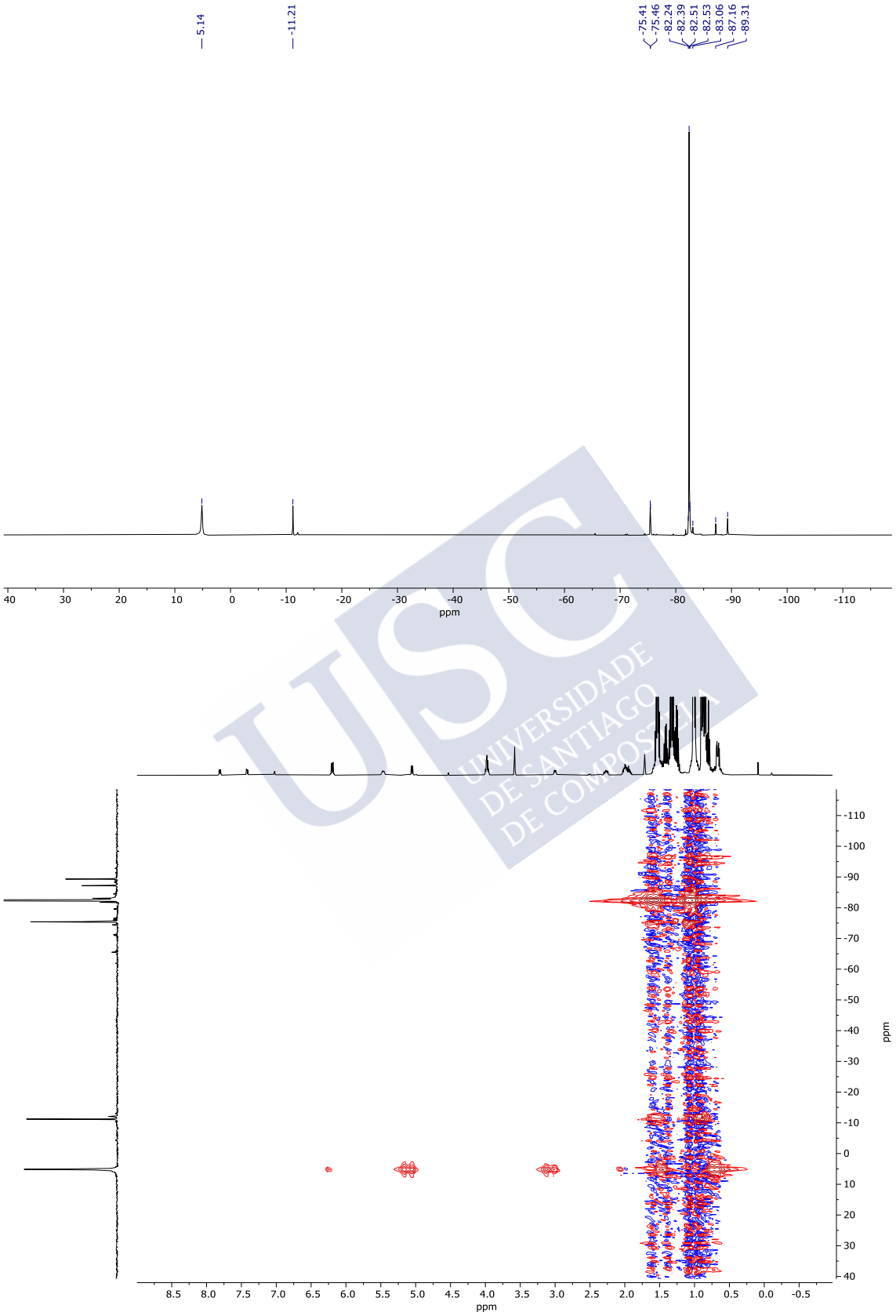
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


LiO
Pr
Bu3Sn
Pr

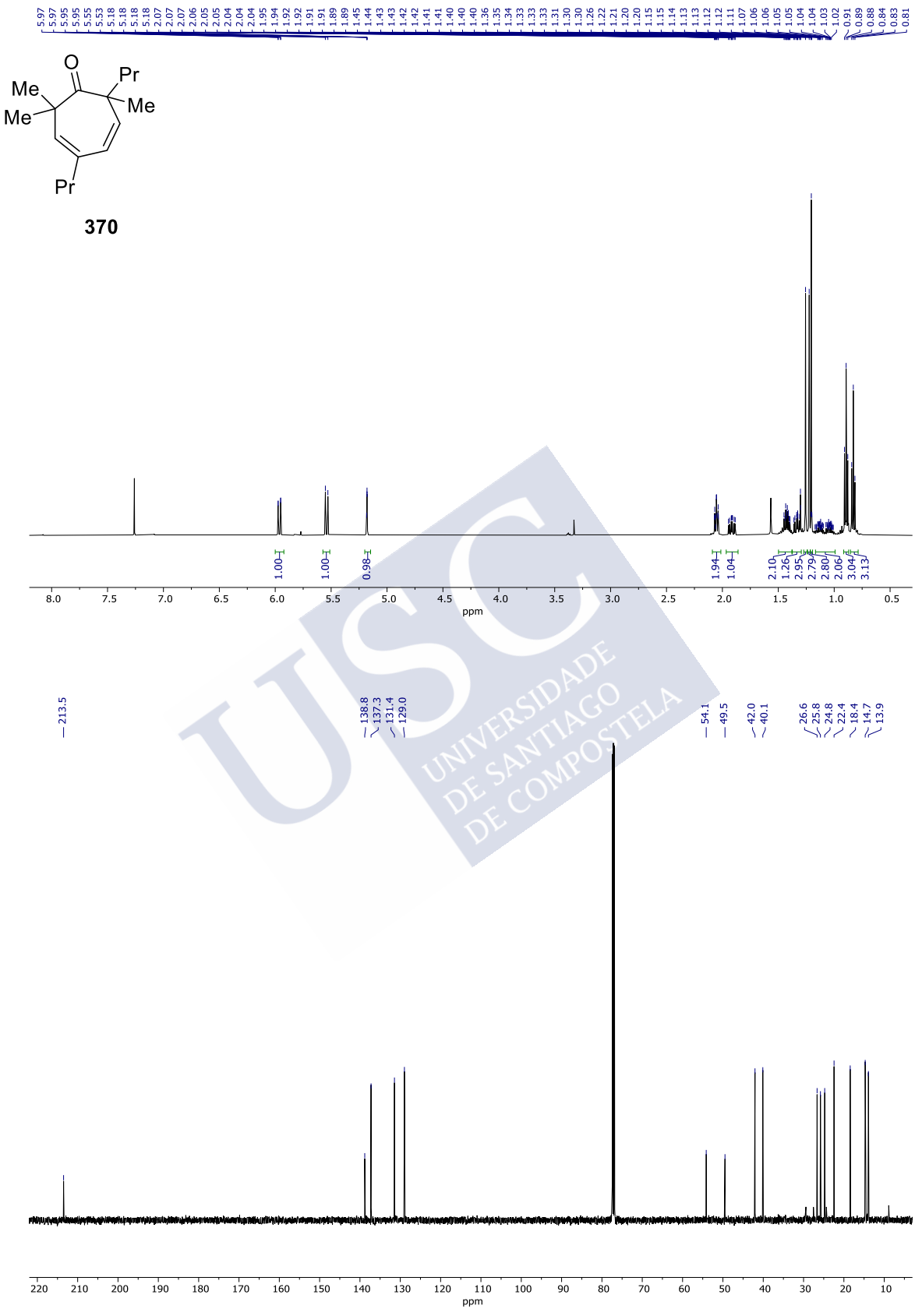
369

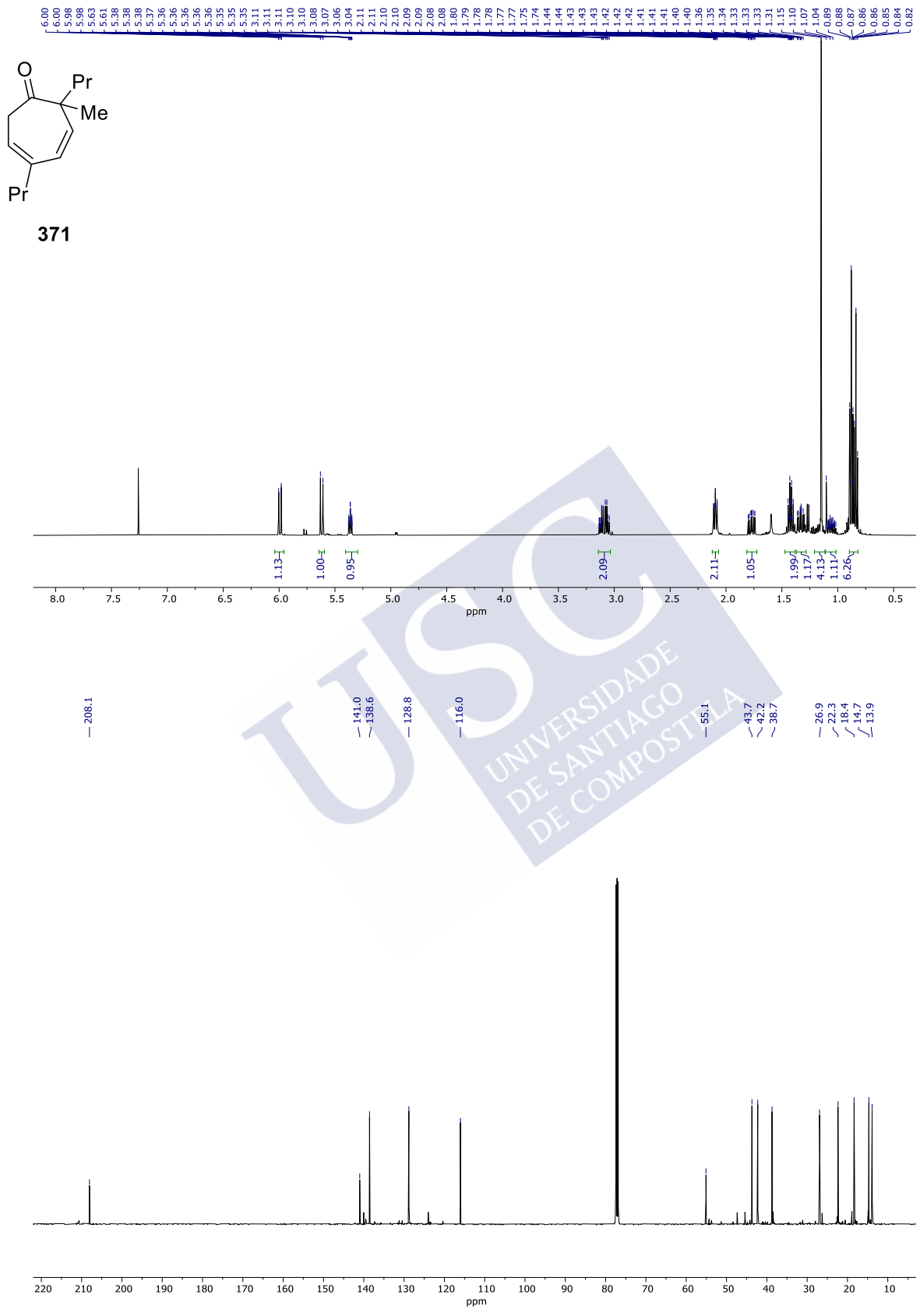

6.21
6.18
5.48
5.45
5.12
5.10
5.06
5.04
5.01
4.99
3.07
3.05
3.01
2.99
2.95
2.93
2.93
2.28
2.27
2.27
2.26
2.25
2.03
2.01
2.01
2.00
1.99
1.99
1.98
1.98
1.96
1.95
1.94
1.93
1.00
0.94
1.06
1.02
1.06
3.07
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm


0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
ppm
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
ppm

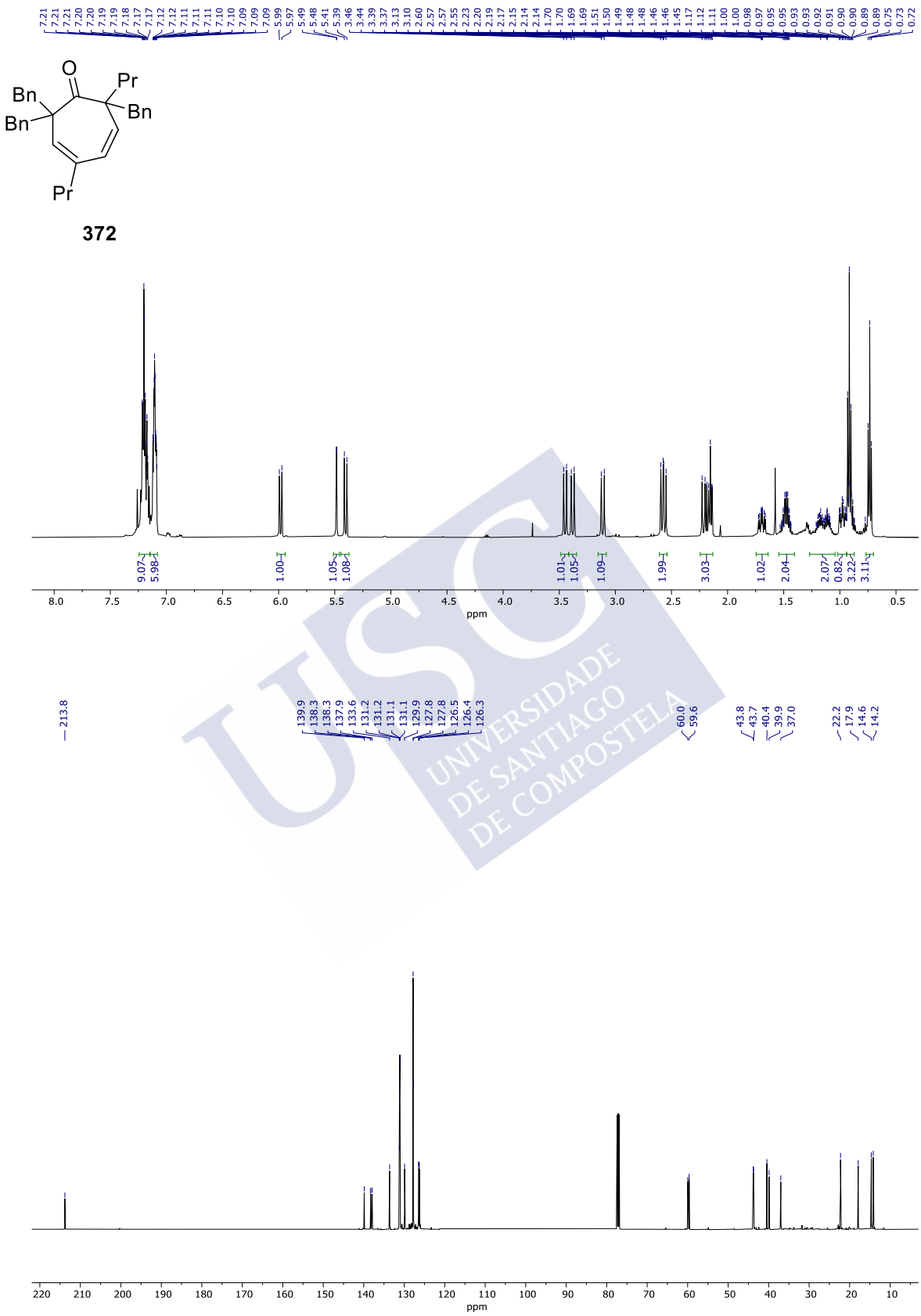


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Me
Me
O
Pr
Me
Pr
370
ppm
ppm

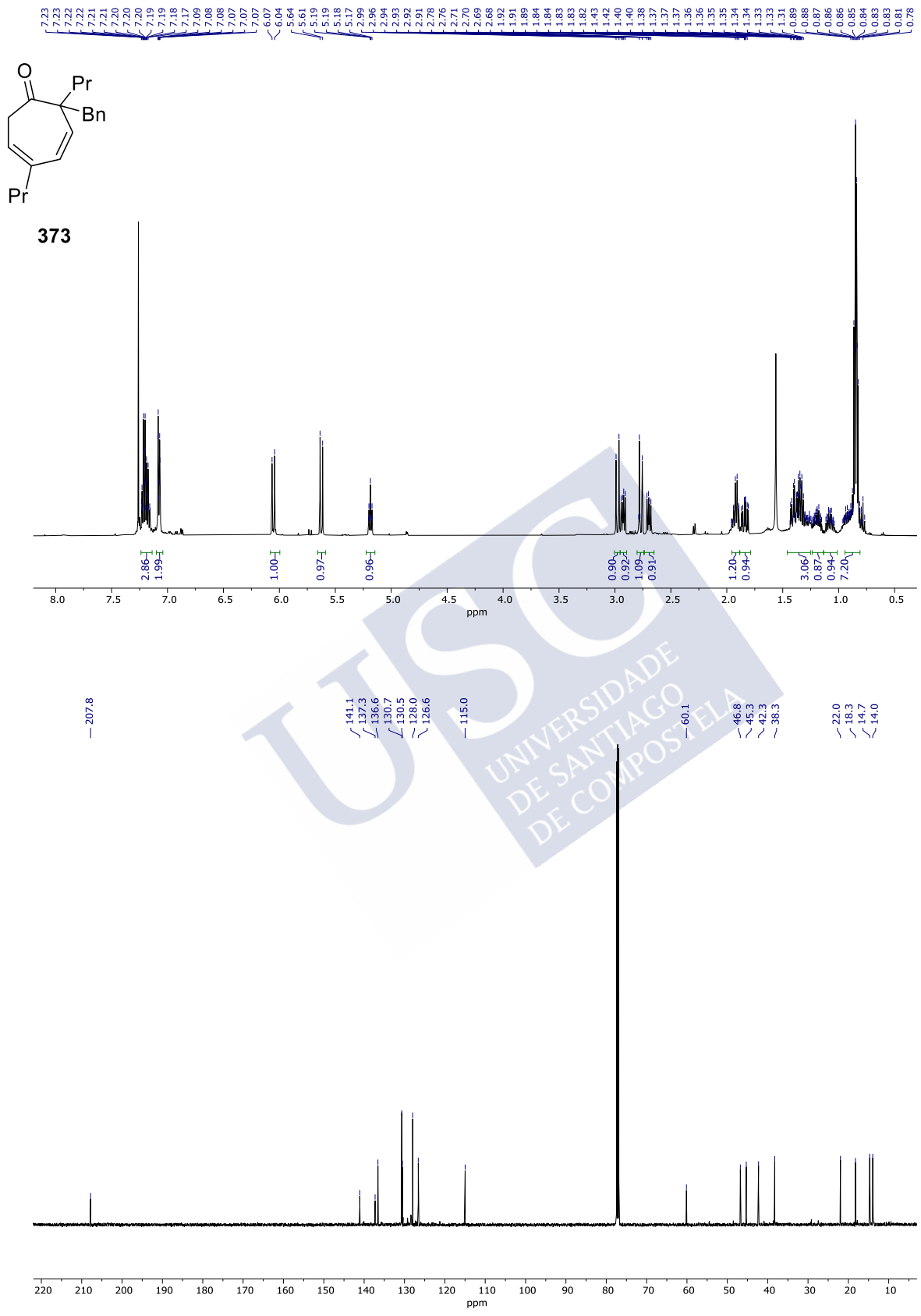


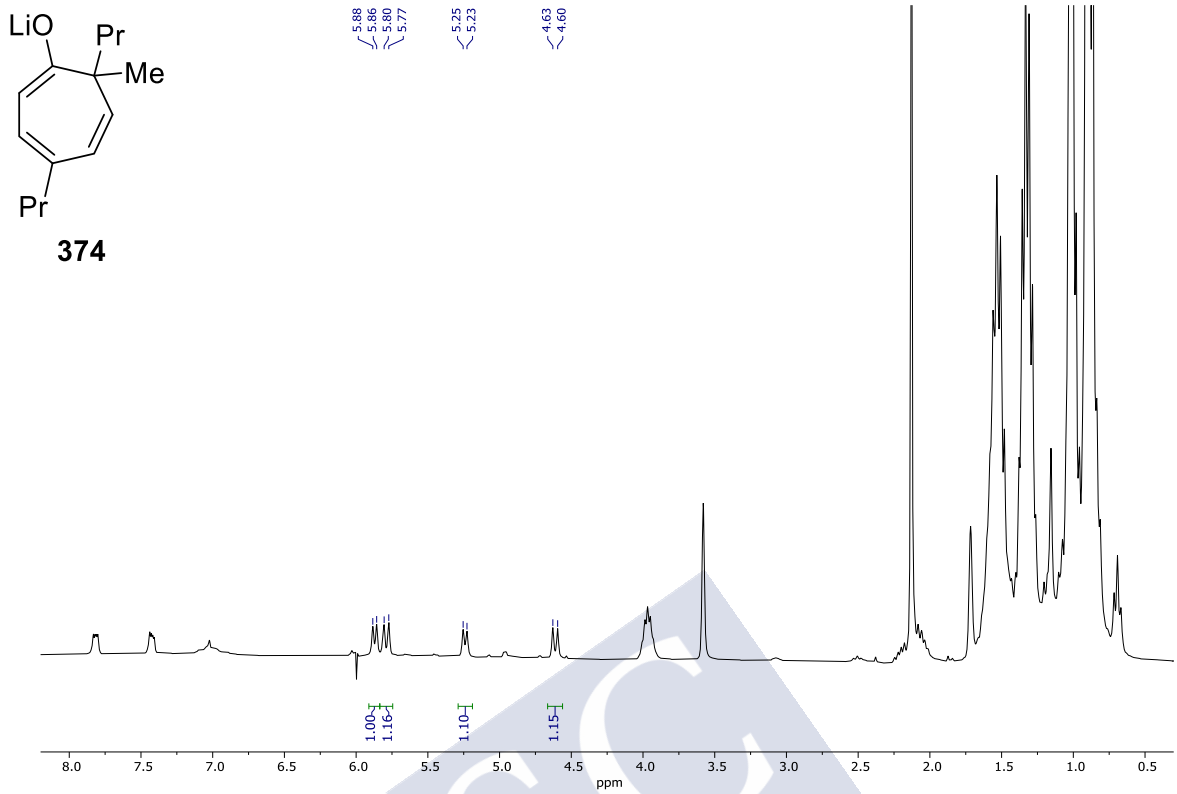
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



372

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


O
Pr
Bn
Pr
373
ppm
ppm



374

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA