



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado:
“Síntesis y Reactividad Química”

**Síntesis de carbo- y heterociclos mediante
reacciones de cicloadición
y procesos en cascada basados en
N-tosilhidrazonas**

Raquel Barroso Reyes

Tesis Doctoral

2017



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado:

“Síntesis y Reactividad Química”

**Síntesis de carbo- y heterociclos mediante
reacciones de cicloadición
y procesos en cascada basados en
N-tosilhidrazonas**

Raquel Barroso Reyes

Memoria para optar al grado de Doctor en Química



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Síntesis de carbo- y heterociclos mediante reacciones de cicloadición y procesos en cascada basados en <i>N</i> -tosilhidrazonas.	Inglés: Synthesis of carbo- and heterocycles through <i>N</i> -tosylhydrazone based cycloaddition reactions and cascade processes.
2.- Autor	
Nombre: RAQUEL BARROSO REYES	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

RESUMEN (en español)

En esta Tesis Doctoral se aborda el estudio de procesos de cicloadición y en cascada empleando *N*-tosilhidrazonas como intermedios claves en la síntesis de carbo- y heterociclos.

La Memoria consta de tres capítulos, que hacen referencia a procesos de cicloadición libres de catálisis metálica (capítulos 1 y 2) y a procesos en cascada catalizados por paladio (capítulo 3).

En el primer capítulo se muestra una nueva metodología general para la síntesis de tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazoles mediante un proceso de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de α -aminoácidos (dipolos-1,3) y alquenos (dipolarófilos). En esta transformación las *N*-tosilhidrazonas participan como intermedios de síntesis capaces de preservar la quiralidad presente en el material de partida. El proceso se puede llevar a cabo "one-pot" a partir de la cetona de forma diastereo- y enantioselectiva.

En el segundo capítulo se describe una nueva reacción de ciclopropenación entre *N*-tosilhidrazonas y alquinos para la síntesis de trifluorometilciclopropenos tri- y tetrasustituídos en ausencia de catalizadores metálicos. La presencia del grupo trifluorometilo en la tosilhidrazona así como el empleo de un disolvente no reactivo como es el hexafluorobenceno favorece la generación de un carbeno libre que hace posible la formación de los productos.

En el tercer capítulo se muestra un proceso en cascada de tipo auto-tándem que involucra una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y sistemas dibromados seguida de una reacción de Heck intramolecular. Durante el proceso en cascada tiene lugar la formación de dos enlaces C-C consecutivos en el mismo átomo de carbono. En el apartado A, se emplean 2,2'-dibromobiarilos como material de partida, permitiendo la síntesis de gran variedad de compuestos espirocíclicos, fundamentalmente que contienen como núcleo central un fluoreno. Así mismo, el empleo de un sistema tetrabromado aromático permite la formación de moléculas más complejas a través de un doble proceso auto-tándem. La mayoría de los compuestos obtenidos muestran propiedades electroluminiscentes con potenciales aplicaciones en química de materiales. En el apartado B, se emplean sistemas dibromados que presentan un bromo en un anillo aromático y otro en un alqueno. En este caso se obtienen gran variedad de indenos funcionalizados así como dihidronaftalenos.



RESUMEN (en Inglés)

This Thesis describes the investigation focused on the synthesis of carbo- and heterocycles through cycloaddition and cascade processes employing *N*-tosylhydrazones as key intermediates.

The dissertation is divided into three chapters, making reference to free metal cycloaddition processes (chapters 1 and 2) and palladium-catalyzed cascade reactions (chapter 3).

Chapter 1 shows a new general methodology for the synthesis of tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles through an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition between *N*-tosylhydrazones derived from α -aminoacids (the 1,3-dipole) and alkenes (the dipolarophile). It is remarkable that the configuration of the stereogenic centre in the *N*-tosylhydrazone is preserved during the process. In addition, when the tosylhydrazone is prepared from a ketone, the resulting products are formed in a completely diastereoselective manner.

Chapter 2 describes a straightforward free metal cyclopropanation reaction between *N*-tosylhydrazones and alkynes for the synthesis of tri- and tetrasubstituted trifluoromethylcyclopropenes. The essential role of the trifluoromethyl group and the employment of an unreactive solvent such as hexafluorobenzene, enable the generation of the "free carbene", which explains the formation of the cyclopropene products.

In chapter 3, a new Pd-catalyzed autotandem process was developed, which involves a cross-coupling reaction between tosylhydrazones and dibrominated systems followed by an intramolecular Heck reaction. Noteworthy, two C-C bonds are formed at the hydrazonic carbon during the process. Part A describes the synthesis of structurally diverse spirocyclic compounds by the employment of 2,2'-dibromobiaryl compounds. The application to tetrabrominated systems led to greater structural complexity through two consecutive autotandem cascades. Most of the spirocyclic structures show photophysical properties with promising applications. In part B, in order to expand the synthetic usefulness of this general approach, one of the aryl bromides is replaced by an alkenyl bromide in the tandem reaction. This new process leads to a wide variety of substituted indenenes and dihydronaphthalenes.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A

Å	ångström
Ac	acetilo
acac	acetilacetato
aq	acuoso
Ar	arilo, heteroarilo
$[\alpha]_D$	rotación específica

B

BINAP	1,1'-Binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
bs	singulete ancho
BTAC	cloruro de benciltrietilamonio

C

c	concentración
°C	grados centígrados
cat	catalizador
CPME	ciclopentilmetiléter
Cy	ciclohexilo

D

d	doblete
δ	desplazamiento químico
Δ	calefacción clásica
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide)
Davephos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
dba	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de dobletes
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Density Functional Theory
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOSP	Carboxilato de tetraquis[1-[[4-alkil(C_{11} - C_{13})fenil]sulfonyl]pirrolidina]
DPEphos	(Oxidi-2,1-fenilen)bis(difenilfosfina)
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)-propano
dt	doblete de triplete
DTBP	peróxido de di- <i>tert</i> -butilo

E

E	electrófilo
---	-------------

EDA	etilendiamina
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Edn.	Edición
Eds.	Editor/es
ee	exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
equiv	equivalente (s)
ESI	Ionización por electrospray
esp	ácido $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-benzenodipropiónico
Et	etilo
ET	Estado de Transición
ϵ	Coefficiente de absorción molar
F	
Fu	furilo
G	
g	gramos
G	Energía Libre de Gibbs
GCMS	Cromatografía de Gases-Masas
H	
h	horas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy
Hz	Herzios
I	
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> Pr	isopropilo
J	
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Johnphos	(2-Bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina
K	
Kcal	kilocaloría
L	
L	ligando
LDA	diisopropilamiduero de litio
LED	Light-Emitting Diode
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
λ_{abs}	longitud de onda de absorción
λ_{em}	longitud de onda de emisión
M	
m	multiplete o señal sin resolver
M	metal, Molar
Me	metilo
MeCN	Acetonitrilo

MEPY	Carboxilato de tetraquis[metil-2-oxo-pirrolidina]
MeTAA	tetrametiltetraaza[14]anuleno
mg	miligramo
MHz	Megahertzios
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimoles
mol	moles
MS	moléculas sieves
MW	calefacción por microondas
N	
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Nf	nonafluorobutanosulfonilo
NFSI	<i>N</i> -Fluorobencenosulfonimida
nm	nanómetros
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidina
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ns	<i>p</i> -nitrobencenosulfonilo
Nu	nucleófilo
O	
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
P	
P	<i>para</i>
Pág	página
PAH	Hidrocarburo aromático policíclico
Ph	fenilo
PhF	fluorobenceno
pKa	constante de acidez
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	partes por millón
P _f	punto de fusión
PTC	Catalizador o agente de transferencia de fase
py	piridina
<i>p</i> -TSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Q	
q	cuatriplete
qt	quintuplete
R	
RCM	Metátesis de cierre de anillo
Rdto	Rendimiento
R _G	Sustituyente más voluminoso
R _f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
R _P	Sustituyente menos voluminoso
(<i>R</i>)-PTAD	Tetraquis[(<i>R</i>)-(-)-(1-adamantil)-(N-ftalimido)acetato]
S	

s	singlete, desviación estándar
salen	<i>N,N'</i> -Bis(saliciliden)etilendiamina
SAR	Structure-Activity Relationship
Sphos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
T	
t	tiempo, triplete
T	Temperatura
ta	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAC	cloruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
^t BuXphos	2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
TMSD	trimetilsilil diazometano
Tol	tolueno
TPP	tetrafenilporfirina
t _R	tiempo de retención
Tris	triisopropilbencenosulfonilo
Ts	tosilo (<i>p</i> -metilsulfonilo)
U	
UV	Radiación Ultravioleta
V	
V	volumen
Φ	Rendimiento cuántico de fluorescencia
X	
Xantphos	(9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
Xphos	2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tris-isopropil-1,1'-bifenilo
Xyllyl	derivado de dimetilbenceno

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN GENERAL:</u>	1
Empleo de <i>N</i>-sulfonilhidrazonas en síntesis orgánica	3
I.1. Reactividad general de hidrazonas	5
I.2. Transformaciones fundamentales de <i>N</i>-tosilhidrazonas	6
I.2.1. La reacción de Bamford-Stevens.	6
I.2.2. La reacción de Shapiro.	8
I.3. <i>N</i>-tosilhidrazonas y diazocompuestos	10
I.3.1. Características y reactividad de diazocompuestos.	11
I.3.2. <i>N</i> -Tosilhidrazonas como precursores de formación <i>in situ</i> de diazocompuestos.	13
I.3.2.1. <i>N</i> -Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones de epoxidación, aziridinación y ciclopropanación.	15
I.3.2.2. <i>N</i> -Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones tipo Wittig.	17
I.3.2.3. <i>N</i> -Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones de inserción C-H.	17
I.4. <i>N</i>-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal	19
I.4.1. Introducción a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal.	19
I.4.2. Primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	26
I.4.2.1. Diazocompuestos en reacciones multicomponente.	29
I.4.3. <i>N</i> -tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio.	31
I.4.3.1. Reacciones en cascada de <i>N</i> -tosilhidrazonas catalizadas por paladio.	40
I.4.4. Reacciones de acoplamiento cruzado con <i>N</i> -tosilhidrazonas catalizadas por otros metales.	49
I.5. <i>N</i>-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado sin catálisis metálica	50
I.5.1. Introducción a las reacciones de acoplamiento sin catálisis metálica.	50
I.5.2. Formación de enlaces carbono-carbono.	51
I.5.3. Formación de enlaces carbono-heteroátomo.	57

I.6. Conclusiones de la introducción general	59
<u>CAPÍTULO 1: Síntesis de Tetrahidro[3,4-c]pirrolopirazoles</u>	61
1.1. Introducción	63
1.1.1. Definición e importancia biológica de los pirrolopirazoles.	63
1.1.2. Introducción a las reacciones de cicloadición.	64
1.1.3. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.	66
1.1.4. Síntesis de tetrahidropirrolopirazoles y sus derivados a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.	68
1.2. Discusión de resultados	75
1.2.1. Objetivo de la investigación.	75
1.2.2. Consideraciones previas.	77
1.2.3. Consideraciones mecanísticas.	78
1.2.4. Serie 1: Preparación de tetrahidropirrolopirazoles derivados de aldehídos.	79
1.2.4. A. Síntesis del α -alilaminoaldehído 5 y de la <i>N</i> -aliltosilhidrazona.	79
1.2.4. B. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.	80
1.2.5. Serie 2: Preparación de tetrahidropirrolopirazoles derivados de cetonas.	83
1.2.5. A. Síntesis de α -alilaminocetonas 13 .	83
1.2.5. B. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.	84
1.2.5. C. Generalización de la reacción de cicloadición a partir de α -alilaminocetonas.	86
1.2.6. Estudios mecanísticos: cálculos computacionales.	89
1.3. Conclusiones	94
1.4. Resumen gráfico	94
<u>CAPÍTULO 2: Síntesis de Trifluorometilciclopropenos</u>	97
2.1. Introducción	99
2.1.1. Ciclopropenos. Definición e importancia biológica.	99
2.1.2. Síntesis y reactividad de ciclopropenos.	101
2.1.2.1. Síntesis de ciclopropenos.	101
2.1.2.1.A. Síntesis de ciclopropenos por eliminación 1,2.	102
2.1.2.1.B. Síntesis de ciclopropenos por reacción entre alquinos y diazocompuestos.	103
2.1.2.2. Reactividad de ciclopropenos.	108
2.1.3. Importancia de los compuestos fluorados.	111
2.1.4. Síntesis de compuestos trifluorometilados.	113

2.1.5. Síntesis de trifluorometilciclopropenos.	116
2.2. Discusión de resultados	119
2.2.1. Objetivo y consideraciones previas.	119
2.2.2. Ciclopropenación con alquinos terminales.	121
2.2.2. A. Optimización de las condiciones de reacción.	121
2.2.2. B. Generalización de la ciclopropenación con alquinos terminales.	125
2.2.3. Ciclopropenación con alquinos internos.	126
2.2.3. A. Optimización de las condiciones de reacción.	126
2.2.3. B. Generalización de la ciclopropenación con alquinos internos	
2.2.4. Mecanismo de reacción. Estudios computacionales.	129
2.3. Conclusiones	134
2.4. Resumen gráfico	135
<u>CAPÍTULO 3: Reacciones de acoplamiento cruzado auto-tándem catalizadas por paladio</u>	137
3.1. INTRODUCCIÓN	139
3.1.1. Introducción a los procesos auto-tándem.	139
3.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado de <i>N</i> -tosilhidrazonas en procesos auto-tándem.	141
3.1.2.1. Formación de enlaces C-C/C-N.	142
3.1.2.2. Formación de enlaces C-N/C-N.	146
3.1.2.3. Formación de enlaces C-C/C-C.	147
<u>CAPÍTULO 3 PARTE A: SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS</u>	151
3.A.1. Introducción	153
3.A.1.1. Compuestos espirocíclicos. Consideraciones generales.	153
3.A.1.2. Interés y síntesis de fluorenos.	155
3.A.1.3. Síntesis de compuestos espirocíclicos.	158
3.A.2. Discusión de resultados	160
3.A.2.1. Objetivo de la investigación.	160
3.A.2.2. Optimización.	161
3.A.2.3. Mecanismo.	163
3.A.2.4. Generalización.	165

3.A.2.5. Propiedades fotofísicas: fluorescencia.	180
3.A.3. Conclusiones	188
3.A.4. Resumen gráfico	189
<u>CAPÍTULO 3 PARTE B: SÍNTESIS DE INDENOS</u>	193
3.B.1. Introducción	195
3.B.1.1. Indenos.	195
3.B.1.2. Síntesis de indenos.	196
3.B.2. Discusión de resultados	201
3.B.2.1. Objetivos y consideraciones generales.	201
3.B.2.2. Optimización.	204
3.B.2.3. Generalización.	206
3.B.3. Conclusiones	213
3.B.4. Resumen gráfico	213
<u>CONCLUSIONES GENERALES</u>	215
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	221
E.1. Aspectos generales	223
E.1.1. Reacciones	223
E.1.2. Disolventes	223
E.1.3. Reactivos	223
E.1.4. Separación y purificación	223
E.1.5. Técnicas analíticas e instrumentales	224
E.1.6. Métodos teóricos. Cálculos computacionales	225
E.2. Capítulo 1: Síntesis de Tetrahidropirrol[3,4-c]pirazoles	226
E.2.1. Procedimientos generales de síntesis de la serie 1	226
E.2.2. Procedimientos generales de síntesis de la serie 2	230
E.3. Capítulo 2: Síntesis de Trifluorometilciclopropenos	251
E.3.1. Procedimiento general de síntesis de trifluorometilciclopropenos	251
E.3.2. Caracterización de trifluorometilciclopropenos	251
E.3.2.1. Trifluorometilciclopropenos trisustituídos	251
E.3.2.2. Trifluorometilciclopropenos tetrasustituídos	257
E.4. Capítulo 3: Reacciones de acoplamiento cruzado auto-tándem catalizadas por paladio.	269

E.4.A. Síntesis de compuestos espirocíclicos	269
E.4.A.1. Procedimientos generales de síntesis de compuestos de partida	269
E.4.A.2. Procedimiento general para la síntesis de compuestos espirocíclicos	274
E.4.A.3. Procedimiento general para la síntesis de compuestos espirocíclicos con conjugación π -extendida a través de un doble proceso auto-tándem	298
E.4.A.4. Caracterización de los productos secundarios obtenidos siguiendo los mismos procedimientos descritos para la síntesis de espirociclos	301
E.4.A.5. Procedimiento síntesis de acetales	302
E.4.B. Síntesis de indenos	
E.4.B.1. Procedimientos generales de síntesis de compuestos de partida	303
E.4.B.2. Procedimiento general para la síntesis de indenos	311
<u>PUBLICACIONES</u>	325

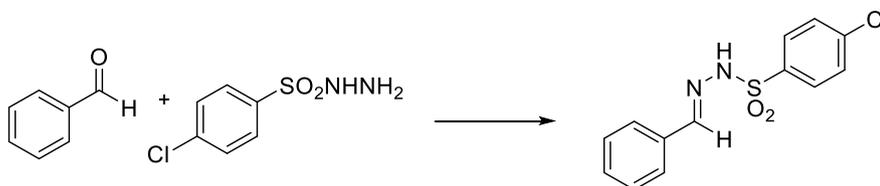
Introducción General

INTRODUCCIÓN GENERAL:

Empleo de *N*-sulfonilhidrazonas en síntesis orgánica

Las *N*-sulfonilhidrazonas son compuestos nitrogenados químicamente estables cuya versatilidad es ampliamente conocida, ya que han sido empleadas como intermedios en un gran número de transformaciones en síntesis orgánica que involucran principalmente el grupo funcional carbonilo. Recientemente, las *N*-tosilhidrazonas han sido recurrentemente partícipes en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales así como en transformaciones libres de catálisis metálica. Este innovador interés se debe a que estos compuestos son una alternativa mucho más segura para la generación *in situ* de diazocompuestos y de complejos metal-carbeno, tal y como puede comprobarse por el gran número de publicaciones que han visto la luz durante la última década por parte de diferentes grupos de investigación en el ámbito internacional.

Aunque la química de las *N*-sulfonilhidrazonas experimentó su mayor auge a principios de este siglo, fue a finales del siglo diecinueve, en 1898, cuando los químicos Curtius y Lorenzen observaron que la combinación de cloruro de bencenosulfonilo con hidrazina genera bencenosulfonilhidrazida.¹ Además, la condensación de esta especie con un compuesto carbonílico, ya fuera derivado de aldehído o de cetona, producía la bencenosulfonilhidrazona correspondiente (esquema I.1.). Así, se pudieron estudiar ciertas propiedades de este nuevo compuesto, como la acidez del grupo N-H ($pK_a = 15.8$) y su inestabilidad térmica.²



Esquema I.1. Síntesis de sulfonilhidrazonas partiendo de benzaldehído.

¹ a) R. Escales, *Ber.* **1885**, *58*, 160; b) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2161; c) T. Curtius, F. Lorenzen, *J. Prakt. Chem.* **1898**, *58*, 160.

² Cuando estas sulfonilhidrazonas son sometidas a elevadas temperaturas descomponen liberando ácido bencenosulfónico y nitrógeno.

No obstante, estas propiedades no fueron lo suficientemente consideradas hasta 1952, cuando los profesores Bamford y Stevens³ desarrollaron un protocolo sencillo para generar alquenos por descomposición de *N*-sulfonilhidrazonas. Posteriormente, en 1967, Shapiro publicó una metodología alternativa para la descomposición de *N*-sulfonilhidrazonas empleando compuestos organolíticos como base, lo que conduce a intermedios de tipo vinillitio.⁴ Ambos procesos se convirtieron en transformaciones fundamentales en el campo de la síntesis orgánica. A partir del año 2000, la química descrita por el profesor Aggarwal⁵ sobre el empleo de sales de tosilhidrazona como precursoras de diazocompuestos revive el interés en este tipo de compuestos, utilizándolos como intermedios en diferentes reacciones catalizadas por metales de transición, como epoxidaciones asimétricas, aziridinas, ciclopropanaciones y activaciones C-H. En este contexto, en el año 2007 nuestro grupo de investigación llevó a cabo el descubrimiento de una nueva reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio en la cual la *N*-tosilhidrazona participa como sustrato nucleófilo. Estos avances recientes han promovido el interés de otros grupos de investigación en explorar las aplicaciones sintéticas de las *N*-sulfonilhidrazonas, lo que ha motivado un desarrollo espectacular de este campo de investigación.^{6, 7}

El objetivo de esta tesis es el empleo de *N*-tosilhidrazonas como reactivos de partida en transformaciones tanto en presencia de catalizadores de paladio como en ausencia de metal orientadas a la síntesis de carbo- y heterociclos. Las metodologías que se presentan se basan en la formación de enlaces C-C y C-N entre tosilhidrazonas y diferentes electrófilos.

³ W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

⁴ R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734.

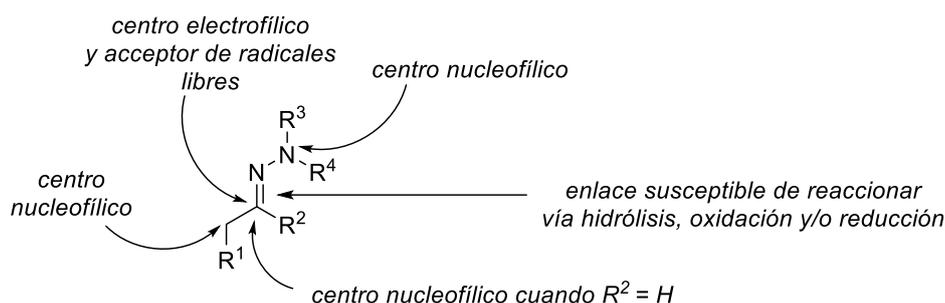
⁵ J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.

⁶ J. Barluenga, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486.

⁷ Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560.

I.1. Reactividad general de hidrazonas

Las hidrazonas son compuestos versátiles que presentan diferentes centros de reactividad. Respecto a su estructura, el átomo de carbono característico del grupo de la hidrazona tiene tanto carácter electrofílico como nucleofílico. Por un lado, este carbono es susceptible a adiciones nucleófilas de compuestos organometálicos, y por otro lado, puede reaccionar con agentes electrófilos en el caso de tratarse de un carbono carbonílico derivado de aldehído, es decir, cuando en el esquema I.2., $R^2 = H$.⁸ Además, el doble enlace carbono-nitrógeno puede ser fácilmente hidrolizable o ser sometido a condiciones de oxidación o reducción. Así mismo, el enlace nitrógeno-nitrógeno puede facilitar la generación de aminas primarias por una reacción de reducción. Cabe destacar que las hidrazonas no solo pueden participar en reacciones polares, sino que también son partícipes en procesos radicalarios, reacciones pericíclicas y en catálisis organometálica.⁹ Teniendo en cuenta todo lo expuesto, está más que justificado el interés de estos compuestos en química orgánica por la versatilidad funcional que presentan como se puede observar en el esquema I.2.



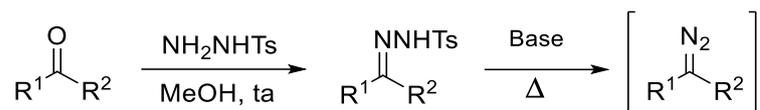
Esquema I.2. Centros de reactividad de las hidrazonas.

⁸ R. Brehne, D. Enders, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.

⁹ S. Kim, J.-Y. Yoon, *Sci. Synth.* **2004**, 27, 671.

I.2. Transformaciones fundamentales de *N*-sulfonilhidrazonas

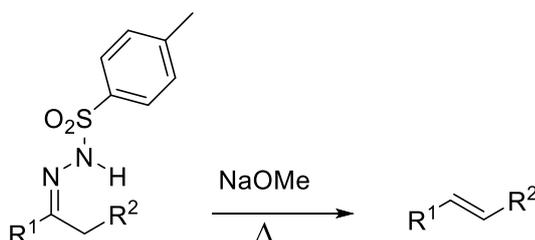
Un tipo particular de hidrazonas con una reactividad característica son las *N*-sulfonilhidrazonas. Éstas, bajo diferentes condiciones de reacción experimentan la pérdida del grupo sulfínico generándose diazocompuestos, intermedios muy útiles en síntesis orgánica. Además, debido a la fácil preparación de las mismas partiendo de compuestos carbonílicos (esquema I.3),¹⁰ su empleo se ha convertido en una herramienta muy poderosa para la modificación de aldehídos y cetonas.



Esquema I.3. Síntesis de tosilhidrazonas partiendo de los correspondientes compuestos carbonílicos.

I.2.1. La reacción de Bamford-Stevens

En el año 1952, los profesores Bamford y Stevens describieron por primera vez un protocolo de síntesis de alquenos empleando 4-tolilsulfonilhidrazonas derivadas de aldehídos y cetonas para generar los correspondientes alquenos (esquema I.4).^{3, 11}



Esquema I.4. Reacción de Bamford-Stevens.

¹⁰ V.K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

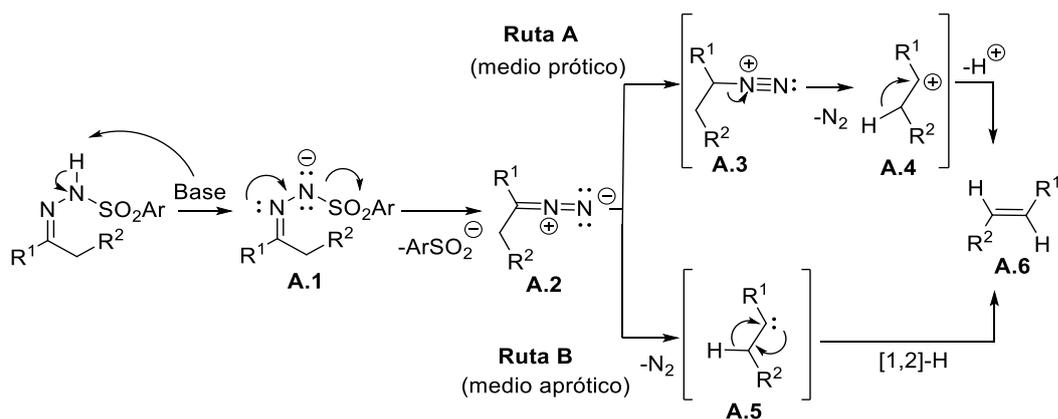
¹¹ Algunas modificaciones y estudios mecanísticos: a) J. W. Powell, M. C. Whiting, *Tetrahedron*, **1959**, *7*, 305; b) S. Winstein, S. Smith, D. Darwish, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5511; c) L. Friedman, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5512; d) L. Friedman, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1002; e) L. Friedman, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3159; f) G. N. Kaufman, J. A. Smith, G.G. Vander Stouw, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 935.

El mecanismo de esta reacción, que aparece recogido en el esquema I.5, ha sido estudiado en profundidad y se distinguen claramente dos rutas dependiendo de las condiciones experimentales.¹²

El primer paso es la desprotonación de la *N*-tosilhidrazona en presencia de una base fuerte de tipo alcóxido, formándose así la sal de la hidrazona **A.1**. A continuación, tiene lugar la pérdida del ión sulfinato formándose el diazocompuesto **A.2**. En algunas ocasiones esta especie puede aislarse si se utilizan temperaturas suaves, pero en la mayoría de los casos se descompone térmicamente generando alquenos.

Ruta A: En medios próticos el diazocompuesto **A.2** sufre una protonación seguida de la pérdida de N₂, generándose el carbocatión **A.4**. Este a su vez se estabiliza por pérdida de un protón, para dar lugar a la olefina **A.6**.

Ruta B: En medios aproticos, la pérdida de una molécula de N₂ conduce a la formación del carbeno intermedio **A.5**, que experimenta una migración [1,2] de hidrógeno para generar el alqueno **A.6**.

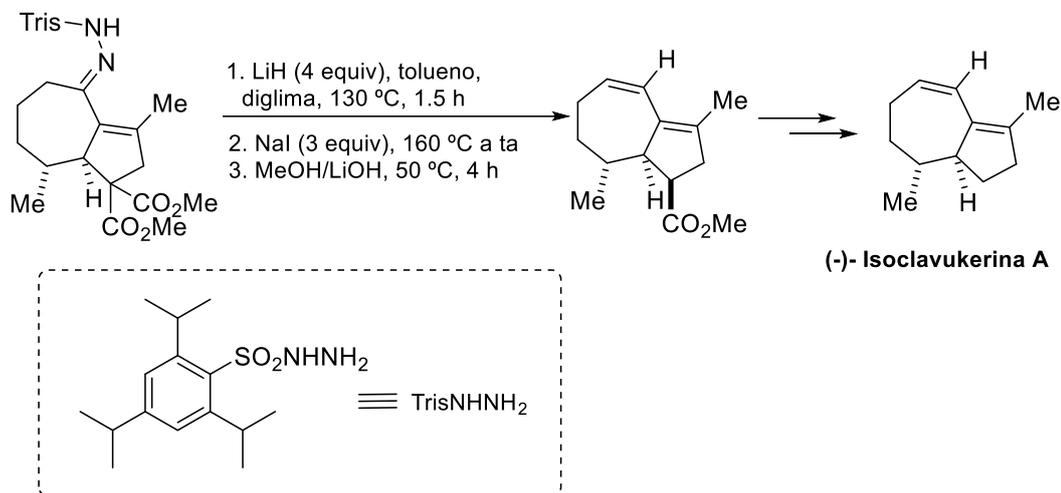


Esquema I.5. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.

La reacción de Bamford-Stevens se ha aplicado de forma habitual para transformar compuestos carbonílicos en alquenos, constituyendo uno de los procedimientos más utilizados de desoxigenación de carbonilos en la síntesis de productos naturales.

¹² H. W. Davies, M. Schwarz, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1242.

En el esquema I.6 se muestra una aplicación de esta reacción. En este caso se genera la unidad diénica en la síntesis de la (-)-Isoclavukerina A, desarrollada por el grupo del profesor Trost.¹³



Esquema I.6. Síntesis total de la (-)- Isoclavukerina A.

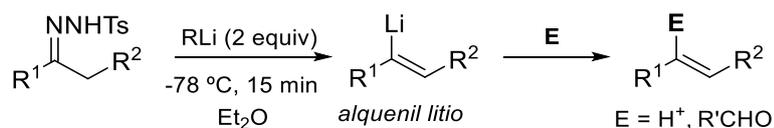
I.2.2. La reacción de Shapiro

En el año 1967 se describe la conocida reacción de Shapiro, en la que mediante descomposición de una *N*-tosilhidrazona en presencia de dos equivalentes de una base fuerte (generalmente un compuesto organolítico) se genera a baja temperatura un intermedio vinil litio. Éste intermedio, puede ser hidrolizado o interceptado por electrófilos (E), dando lugar al correspondiente alqueno sustituido (esquema I.7).^{14,15}

¹³ B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094.

¹⁴ R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734.

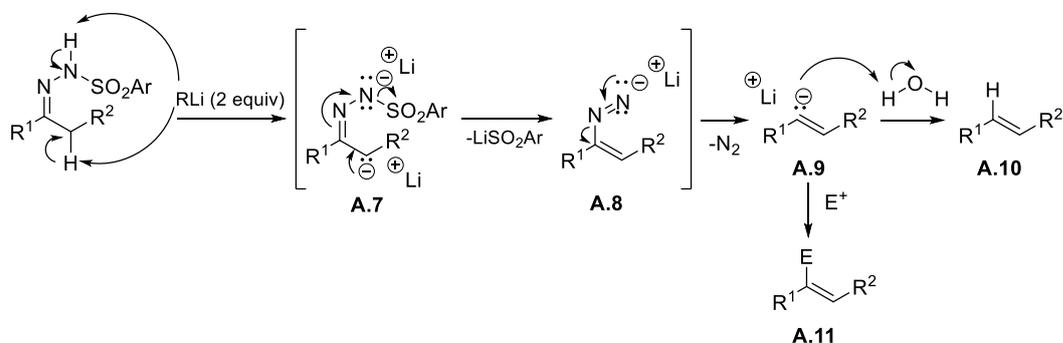
¹⁵a) J. E. Stemke, F. T. Bond, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1815; b) A. R. Chamberlin, J. E. Stemke, F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147.



Esquema I.7. Reacción de Shapiro.

Se trata de un proceso de gran atractivo sintético mediante el cual se pueden preparar una gran variedad de olefinas sustituidas, como vinilsilanos, nitroolefinas, sulfuros de vinilo y derivados de ácido acrílico funcionalizados.

El mecanismo a través del cual tiene lugar la reacción aparece reflejado en el esquema I.8.



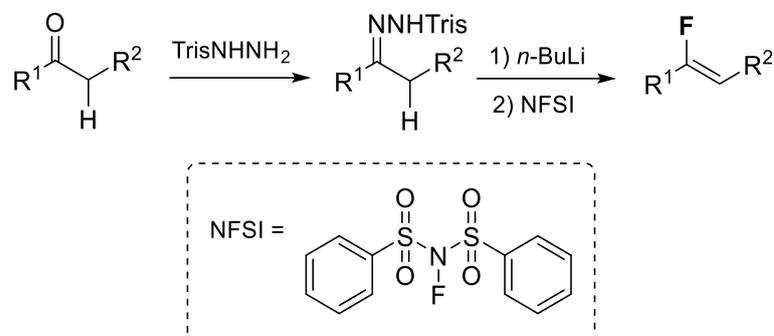
Esquema I.8. Mecanismo de la reacción de Shapiro.

En primer lugar se abstrae el hidrógeno de la tosilhidrazona y a continuación, el hidrógeno situado en posición α al carbono hidrazónico. El dianión **A.7** se descompone por pérdida del sulfinato y, seguidamente, el anión generado **A.8** evoluciona a través de la pérdida de N_2 al alquenil litio **A.9**. La protonación de **A.9** da lugar a la olefina **A.10**. Alternativamente, este carbanión puede ser atrapado por diferentes electrófilos generando las olefinas trisustituídas **A.11**.

Una ventaja de esta reacción frente a la de Bamford-Stevens es que el dianión (**A.7**) que se genera en el medio durante el proceso no tiende a reagruparse, algo que podría ocurrir con los intermedios de tipo carbeno propios de la reacción de Bamford-Stevens. Además, en la reacción de Shapiro es posible predecir que la formación del alqueno menos sustituido es siempre la más favorable.

La importancia y utilidad sintética de la reacción de Shapiro ha sido ampliamente demostrada por el gran número de publicaciones en las que esta transformación ha sido

aplicada desde su descubrimiento. Un ejemplo reciente es la síntesis de alquenos fluorados partiendo de compuestos carbonílicos (esquema I.9).¹⁶



Esquema I.9. Fluoración electrofílica basada en la reacción de Shapiro.

Las *N*-sulfonilhidrazonas han sido aplicadas en diferentes tipos de transformaciones en síntesis orgánica, además de las reacciones clásicas de Bamford-Stevens y Shapiro, entre las que pueden destacarse las reacciones de reducción y las reacciones de alquilación reductora empleando organometálicos. No obstante, esta química está relativamente alejada del contenido de esta Memoria. Por eso, estos antecedentes se limitarán al empleo de *N*-sulfonilhidrazonas en reacciones cuyo mecanismo se postule que transcurra a través de la formación de diazocompuestos.

I.3. *N*-tosilhidrazonas y diazocompuestos

Los diazocompuestos son intermedios de gran importancia, con innumerables aplicaciones en síntesis orgánica.¹⁷ A pesar de ello, el potencial de la química basada en diazocompuestos ha venido limitado por la inestabilidad, dificultad de preparación y manipulación de muchos de ellos.¹⁸ Por esta razón, el empleo de las tosilhidrazonas como

¹⁶ M.-H. Yang, S. Matikonda, R. A. Atman, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3894.

¹⁷a) M. Regitz, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, vol. 2 (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, pág. 659; b) D. S. Wulfman, G. Linstrumelle, C. F. Cooper, *The Chemistry of Diazonium and Azo Groups*, Interscience, New York, **1978**; c) M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**.

¹⁸ D. G. Farnum, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 870.

material de partida para la formación *in situ* de diazocompuestos resulta una alternativa muy atractiva.

I.3.1. Características y reactividad de diazocompuestos

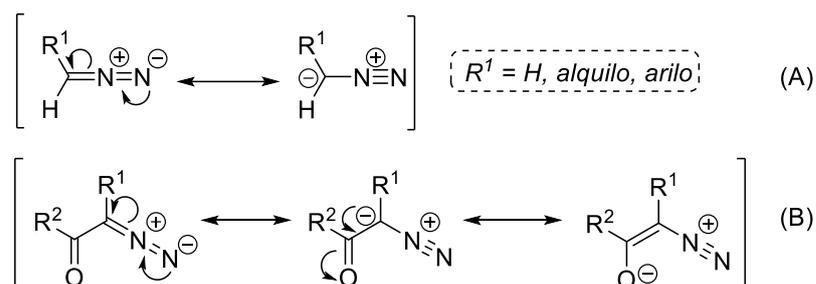
Los diazocompuestos presentan una elevada reactividad que les confiere a su vez una gran utilidad sintética.¹⁹ Sin embargo, su toxicidad así como su naturaleza explosiva hacen que su manipulación constituya un serio inconveniente,²⁰ lo que hace que su éxito comercial y aplicabilidad se hayan visto reducidos. Entre sus inconvenientes se encuentran:

- Las disoluciones de diazocompuestos no pueden prepararse en grandes cantidades debido a los riesgos asociados a su manipulación, por lo que deben ser sintetizados *in situ* y seguidamente utilizados.
- Las temperaturas necesarias para su síntesis suponen un riesgo importante.
- En ciertos casos se requiere el empleo de bombas de adición lenta.
- Sus reacciones presentan una versatilidad limitada, debido al reducido número de diazocompuestos estables que se pueden emplear.

La estabilidad de los diazocompuestos está directamente relacionada con la naturaleza de los sustituyentes. Existen diazocompuestos estabilizados, como son las α -diazocetonas y α -diazooésteres, cuya manipulación es mucho más segura que por ejemplo el diazometano u otros diazoalcanos no funcionalizados (esquema I.10). Así, los diazocompuestos que presentan un grupo electrón-atractor unido al átomo de carbono presentan una mayor estabilidad, debido a la deslocalización de la carga negativa. Este tipo de diazocompuestos son estables, e incluso algunos de ellos están disponibles comercialmente. Por el contrario, los diazoalcanos son mucho más inestables, debido a su tendencia a experimentar la pérdida de nitrógeno. Es por ello que deben de ser generados *in situ* en condiciones apropiadas.

¹⁹H. Zollinger, *Diazo Chemistry II: Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany, **1995**; b) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**; c) H. Heydt, *Sci. Synth. B* **2004**, 27, 843.

²⁰a) C. D. Gutsche, in *Org. React. vol. 8* (Eds.: R. Adams, A. H. Blatt, A. C. Cope, D. Y. Curtin, F. C. McGrew, C. Niemann), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1954**, pág. 364; b) T. J. de Boer, H. J. Backer, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 250; c) T. Nozoe, T. Asao, M. Yasunami, H. Wakui, T. Suzuki, M. Ando, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5919.



Esquema I.10. Estructuras de resonancia características de diazoalcanos (A) y diazocompuestos estabilizados (B).

Por otra parte, los diazocompuestos pueden reaccionar con un elevado número de sustratos orgánicos mediante distintas transformaciones tal y como muestra la parte izquierda del esquema I.11, como son la adición de diversos electrófilos o las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. Además, los diazocompuestos son una de las especies precursoras de carbenos más utilizada,²¹ pudiendo interactuar con distintos metales de transición²² y transferir el ligando carbeno. En la parte derecha del esquema I.11 se muestran algunos ejemplos representativos de las reacciones catalíticas que transcurren a través de la participación de carbenos metálicos, como son la inserción en enlaces C-H,²³ O-H, N-H,²⁴ S-H y Si-H, las ciclopropanaciones o las aziridinaciones.²⁵

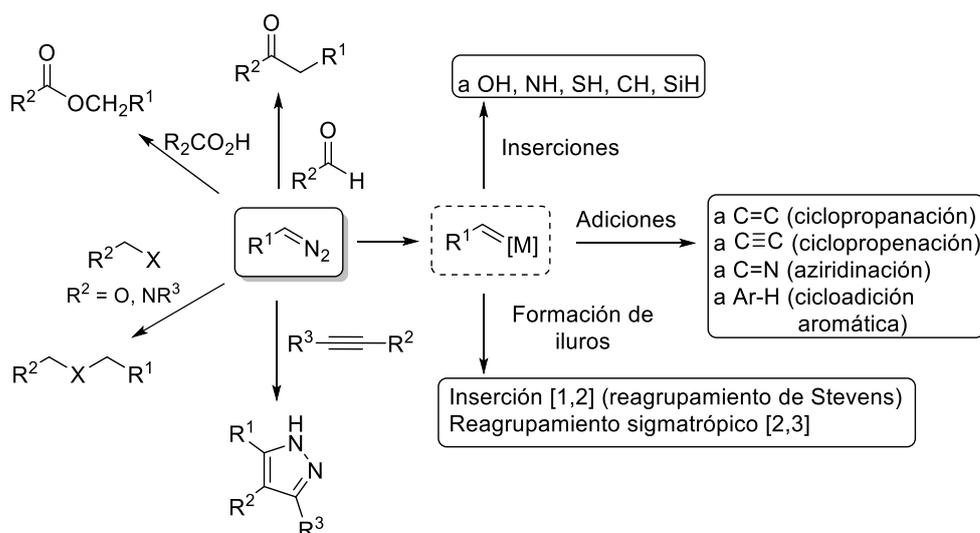
²¹Revisiones sobre diazocompuestos: a) M. P. Doile, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091; c) M. P. Doile, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley Interscience, New York, **1998**; d) M. P. Doile, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; e) M. P. Doile, M. Yan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 602; f) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.

²²Una transformación reciente con diazocompuestos catalizada por cobre: X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162.

²³ a) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861; b) M. P. Doile, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704; c) D. Zhao, J. H. Kim, L. Stegemann, C. A. Strassert, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *15*, 4508.

²⁴ E. C. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.

²⁵ L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *144*, 7881.



Esquema I.11. Ejemplos representativos como resumen de reactividad de diazocompuestos.

Durante largo tiempo se han ido desarrollando nuevas alternativas a los diazocompuestos como fuentes de carbeno, tales como los iluros de fenilyodonio,²⁶ las *N*-aziridinilimininas,²⁷ o los clorohidratos de aminoésteres,²⁸ si bien todas estas estrategias presentan grandes limitaciones. En este contexto, en los últimos años el uso de tosilhidrazonas como fuente versátil de generación de diazocompuestos ha adquirido gran importancia, especialmente en la formación de diazocompuestos no estabilizados. Este tipo de transformaciones se discutirá en el siguiente apartado con más profundidad.

I.3.2. *N*-tosilhidrazonas como precursores de formación *in situ* de diazocompuestos

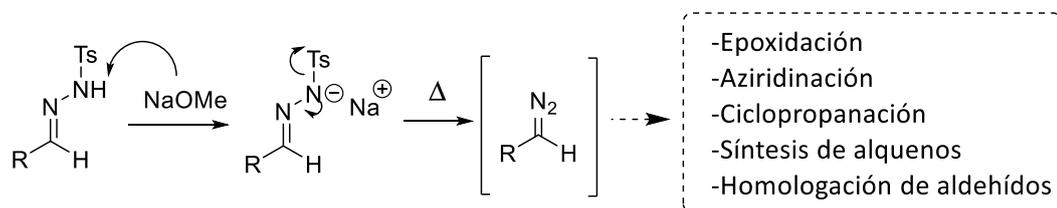
Aunque la generación de diazocompuestos a partir de sulfonilhidrazonas es conocida desde hace más de cinco décadas, el trabajo del profesor Aggarwal a principios de este siglo amplió en buena medida la utilidad sintética de esta transformación. Tomando como base la clásica reacción de Bamford-Stevens, estableció un método muy

²⁶ P. Müller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243.

²⁷a) R. K. Müller, R. Joos, D. Felix, J. Schreiber, C. Wintner, A. Eschenmoser, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1988**, *6*, 56; b) J. A. May, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12426.

²⁸a) A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, I. Lenoir, H. Tone, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260; b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.

eficaz de generación *in situ* de diazocompuestos a partir de *N*-tosilhidrazonas y una base (NaOMe) bajo condiciones de reacción muy suaves (esquema I.12).^{29, 30}



Esquema I.12. Formación de diazocompuestos a partir de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído y posibles aplicaciones.

Inicialmente, y empleando como base metóxido de sodio, tiene lugar la desprotonación de la *N*-tosilhidrazona, de manera que se genera el correspondiente anión. Tras el calentamiento de una disolución de esta sal, a temperaturas superiores a 60 °C, el anión sulfinato se disocia formándose así el diazocompuesto deseado. Esta especie, a su vez, se descompone liberando una molécula de N₂ y generándose así el carbeno, que puede experimentar distintas transformaciones en el propio medio de reacción. Cabe destacar, que cuando el paso de desprotonación se lleva a cabo a más baja temperatura, la sal formada puede ser aislada. Es necesario indicar que el proceso ha de llevarse a cabo en disolventes polares, pues cuando se emplea un medio apolar, se requiere un catalizador de transferencia de fase debido a la baja solubilidad de la sal derivada de la hidrazona.

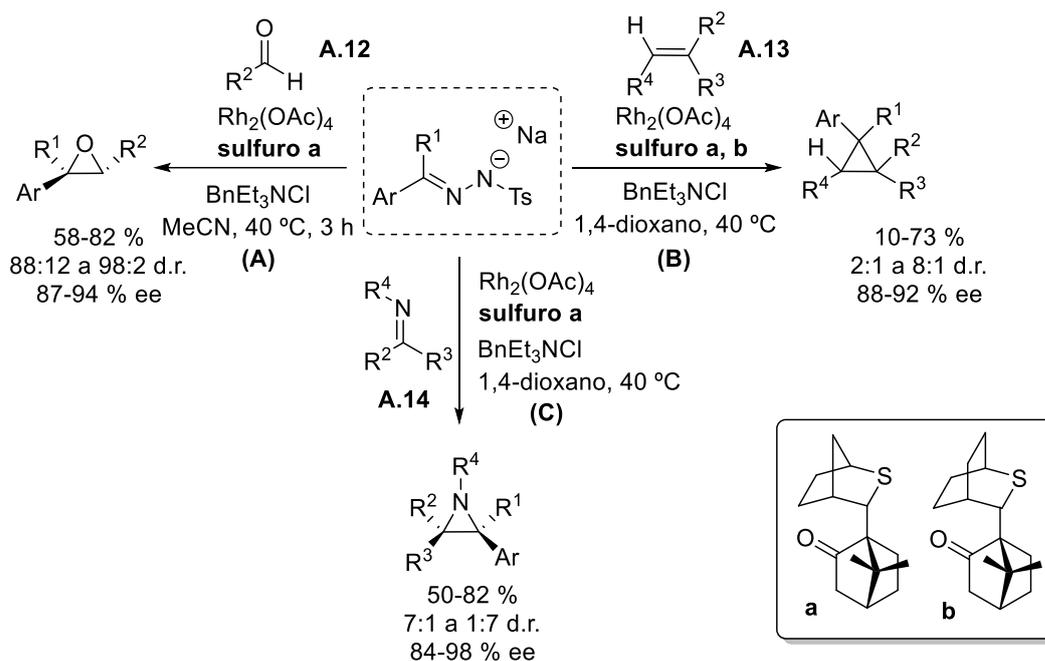
El grupo del profesor Aggarwal aplicó el procedimiento expuesto de generación de diazocompuestos *in situ* en un gran número de transformaciones, siendo pioneros en la introducción de sales de tosilhidrazona para la generación de complejos metal-carbeno en procesos catalíticos. Algunos ejemplos seleccionados figuran en el siguiente apartado.

²⁹V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

³⁰J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.

1.3.2.1. N-Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones de epoxidación, aziridinación y ciclopropanación

En primer lugar, Aggarwal desarrolló una metodología general *one-pot* para llevar a cabo la síntesis de epóxidos a partir de tosilhidrazonas y los compuestos carbonílicos **A.12**, en una reacción catalizada por complejos de rodio.³¹ El empleo de sulfuros quirales como precursores de iluros de azufre proporciona elevadas diastereo- y enantioselectividades (esquema I.13).



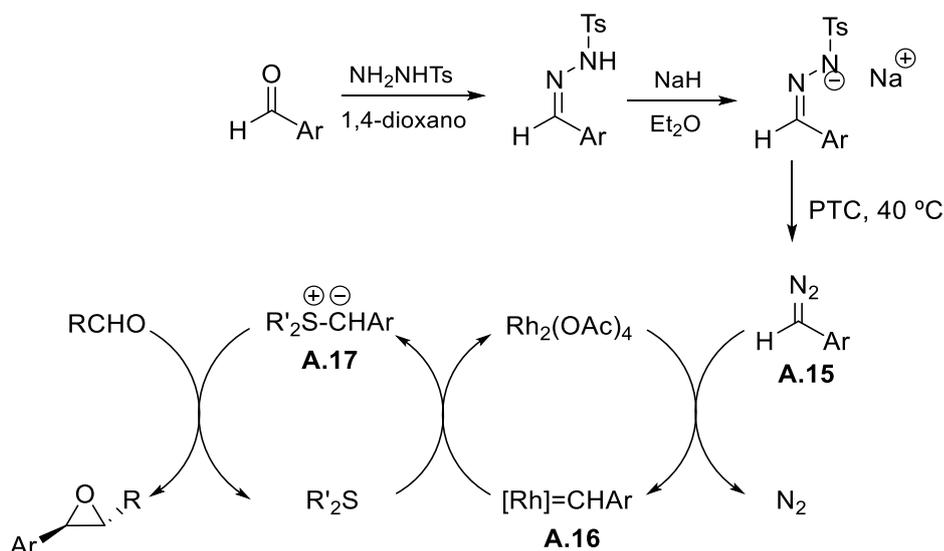
Esquema I.13. Empleo de tosilhidrazonas como precursoras de carbenos metálicos en procesos promovidos por catalizadores de rodio.

El mismo grupo de investigación extendió este trabajo siguiendo la misma estrategia para llevar a cabo la ciclopropanación de alquenos deficientes en densidad electrónica **A.13** (esquema I.13, B), y la aziridinación asimétrica de iminas **A.14** (esquema I.13, C), siendo para ambos procesos necesario el empleo de sulfuros de cetonas quirales.³²

³¹V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.

³²V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.

El ciclo catalítico que explica el mecanismo de epoxidación aparece reflejado en el esquema I.14. El diazocompuesto **A.15** generado a partir de la tosilhidrazona es atrapado por el catalizador de rodio, dando lugar al carbeno de rodio **A.16**. Este transfiere la unidad carbeno a la especie sulfuro formándose así el iluro de azufre **A.17**, que al reaccionar con el aldehído conduce al producto deseado.



Esquema I.14. Mecanismo de reacción para la síntesis de epóxidos a partir de *N*-tosilhidrazonas y aldehídos catalizada por rodio.

Investigaciones posteriores revelaron que la presencia de ligandos quirales en el complejo metálico empleado también da lugar a la ciclopropanación asimétrica de alquenos sin necesitar el uso de sulfuros quirales.³³

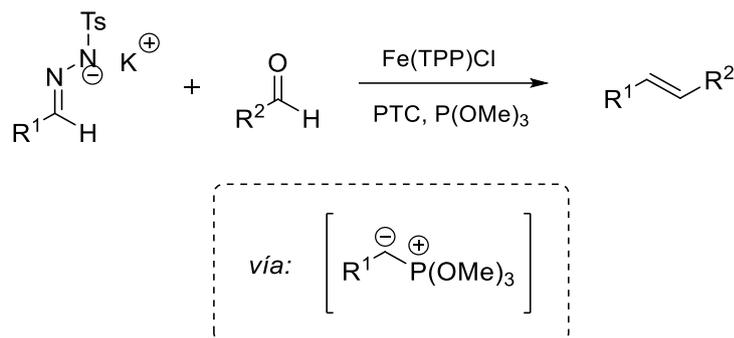
Además, es de destacar que el protocolo desarrollado por Aggarwal generó considerable atención en otros grupos de investigación, y así, los profesores Che y Doile describieron posteriormente sendas estrategias de ciclopropanación mediante el empleo de diazocompuestos generados *in situ* a partir de sales de *N*-tosilhidrazonas.³⁴

³³V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2785.

³⁴ a) M. P. Doile, M. Yan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 602, b) J. L. Zhang, P. W. H. Chan, C.M. Che, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8733.

1.3.2.2. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones tipo Wittig

Teniendo en cuenta que los diazocompuestos son capaces de generar iluros de fósforo a partir de fosfanos para llevar a cabo reacciones de tipo Wittig, el profesor Aggarwal desarrolló nuevamente un protocolo para la síntesis de alquenos a través de esta reacción involucrando fosfitos, aldehídos, sales de tosilhidrazona y cantidades catalíticas de un catalizador de hierro (esquema I.15).³⁵



Esquema I.15. *N*-Tosilhidrazonas en reacciones de olefinación tipo Wittig.

Este trabajo constituye una alternativa a la preparación de iluros de fósforo conocida hasta el momento. En este caso, la formación del iluro se realiza por transferencia del ligando carbeno derivado del diazocompuesto permitiendo generar una amplia variedad de iluros. Desde el punto de vista de la estereoquímica, este método promueve la formación de alquenos *trans* con alta selectividad y buenos rendimientos.

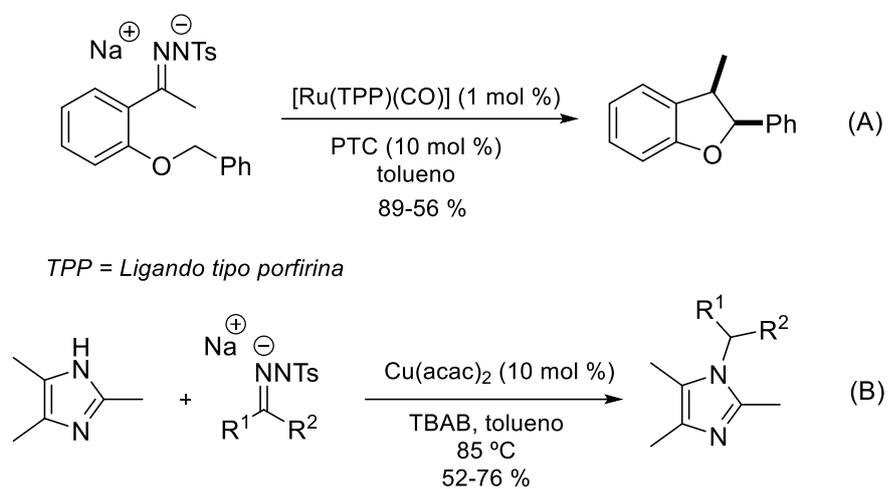
1.3.2.3. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos en reacciones de inserción C-H

En 2003, el profesor Che describió un proceso de activación C-H catalizado por un complejo de rutenio (II) con metaloporfirinas y empleando *N*-tosilhidrazonas como precursoras de carbenos (esquema I.16, A).³⁶ Así mismo, el grupo del profesor Cuevas-Yáñez aplicó esta misma metodología para llevar a cabo una *N*-alquilación mediada por

³⁵ V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034.

³⁶ W.-H. Cheung, S.-L. Zheng, W.-Y. Yu, G.-C. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535.

cobre (esquema I.16, B)^{37, 38} en la que los carbenos metálicos procedentes de la tosilhidrazona experimentan una reacción de inserción en el enlace N-H de imidazoles y benzoimidazoles.



Esquema I.16. Ejemplos de reacciones de inserción C-H y N-H en presencia de sales de tosilhidrazona catalizadas por complejos metálicos.

³⁷E.Cuevas-Yáñez, J. M. Serrano, G. Huerta, J. M. Muchowski, R. Cruz Almanza, *Tetrahedron* **2004**, 62, 9391.

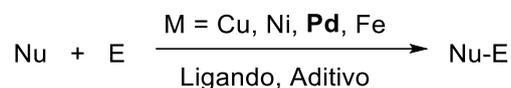
³⁸Muy recientemente han aparecido nuevas versiones de esta misma reacción, véase: A. Hamze, B. Tréguier, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6200.

I.4. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal

I.4.1. Introducción a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal

Las reacciones de acoplamiento cruzado poseen gran importancia dentro de la síntesis orgánica actual. Su descubrimiento ha supuesto un gran progreso en diferentes áreas, si bien su aplicación a la química médica³⁹ y en la ciencia de los materiales⁴⁰ ha sido una de las más innovadoras y ha tenido un gran impacto en los avances recientes.

Una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal consiste en esencia en la combinación de una especie electrófila y otra nucleófila en presencia de una fuente metálica para generar un nuevo enlace en el proceso (esquema I.17).⁴¹



Esquema I.17. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

En las reacciones de acoplamiento cruzado se emplean catalizadores metálicos que suelen estar basados en complejos de cobre, níquel, paladio o hierro principalmente, aunque los complejos de paladio son los más ampliamente utilizados. Tal es su importancia, que en el año 2010 se concedió el Premio Nobel de Química a los químicos orgánicos Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki, por el descubrimiento y desarrollo de algunas de las principales metodologías de acoplamiento cruzado catalizado por paladio para la creación de enlaces carbono-carbono.⁴²

Por analogía al trabajo desarrollado en esta tesis doctoral, esta parte de la Memoria va a centrarse en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio, que constituyen en la actualidad una de las herramientas sintéticas

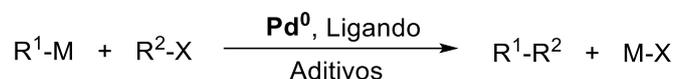
³⁹ Revisiones sobre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición empleadas en la síntesis de fármacos: a) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177. b) A.O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 205-245.

⁴⁰ a) Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2013**. b) J. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. c) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁴¹ S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439.

⁴² C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

más generales y directas para la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo.⁴³ Una representación más precisa de las mismas puede observarse en el esquema I.18, en la que un reactivo organometálico R¹-M constituye la especie nucleófila y un compuesto orgánico R²-X representa el componente electrófilo del proceso.



Esquema I.18. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

La mayor parte de los procesos de acoplamiento catalizados por paladio se inician a partir de un complejo de Pd (0). No obstante, como fuente de paladio pueden emplearse complejos tanto de Pd (0) como por ejemplo [Pd(PPh₃)₄] y [Pd₂(dba)₃],⁴⁴ como de Pd (II), que en general son más estables. Algunos ejemplos de complejos de Pd (II) son [Pd(OAc)₂] y [PdCl₂(PPh₃)₂]. En estos casos la especie de paladio (II) debe experimentar una reducción a Pd (0) antes de iniciar el ciclo catalítico correspondiente.

En las reacciones de acoplamiento cruzado también es necesario, en muchos casos, el empleo de ligandos que ayuden a estabilizar el centro catalítico. La naturaleza de los mismos es sumamente importante, tanto para la estabilidad como para la reactividad del catalizador. A lo largo de las últimas dos décadas se han desarrollado ligandos con nuevas estructuras, que han permitido llevar a cabo procesos con mayor generalidad y condiciones de reacción más suaves. Así mismo, muchas veces es necesaria la presencia de un aditivo, que suele ser de naturaleza básica y que tiene como función activar al sustrato nucleófilo.

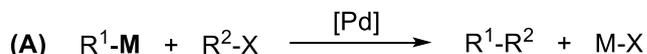
En cuanto a los sustratos principales, por lo general, las especies electrófilas suelen ser halogenuros de arilo, alqueno o alquilo. No obstante, el estudio de estas reacciones se ha extendido al empleo de pseudo-halogenuros de tipo sulfonato (mesilato, tosilato, triflato o nonaflato),⁴⁵ o fosfato, en lugar de los correspondientes derivados halogenados. La mayor accesibilidad y fácil preparación de sulfonatos, a partir de fenoles comercialmente disponibles, ha ampliado la generalidad de las reacciones de acoplamiento cruzado.

⁴³ a) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**. B) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁴⁴ dba = dibencilidenoacetona

⁴⁵ B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549.

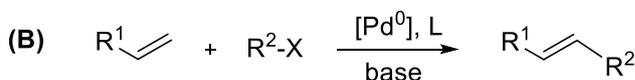
Por otra parte, los componentes nucleófilos muestran mayor variedad, lo cual otorga una mayor versatilidad a estos procesos. Esto ha dado lugar a una clasificación precisa de estas transformaciones (esquema I.19).



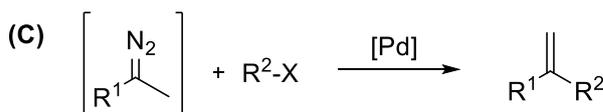
M : Metal X: Halogenuro, sulfonato

Reacciones donde el nucleófilo es una especie organometálica

Kumada-Corriu	R^1-MgX, R^1-Li	(sp^2, sp^3)
Negishi	$R^1-ZnX, R^1-AlR'_2, R^1-ZnR'_2$	(sp, sp^2, sp^3)
Stille	$R^1-SnR'_3$	(sp, sp^2, sp^3)
Suzuki-Miyaura	$R^1-BR'_2, R^1-B(OH)_2, R^1-B(OR)_2, R^1-BF_3X$	(sp^2)
Hiyama	$R^1-SiR'_3$	(sp^2)



Reacción de Heck
(donde el nucleófilo es un alqueno)



Procesos donde el nucleófilo es un diazocompuesto

Esquema I.19. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en función del tipo de nucleófilo empleado.

Cuando se emplea como especie nucleófila un reactivo organometálico (esquema I.19, A), este proceso puede dividirse a su vez en dos grupos:

- Reacciones donde la especie organometálica se emplea en cantidades estequiométricas.
- Reacciones donde la especie organometálica se genera *in situ*, como la reacción de Sonogashira, la α -arilación de compuestos carbonílicos y sistemas relacionados⁴⁶ y los acoplamientos descarboxilativos.⁴⁷

⁴⁶Para una revisión reciente consultar: C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.

⁴⁷a) L. J. Gooben, G. J. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662; b) L. J. Gooben, N. Rodriguez, B. Melzer, C. Linder, Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.

Por otro lado, atendiendo a la especie organometálica empleada en el proceso, existen diversas metodologías bien diferenciadas (esquema I.19, A). En el año 1972 los profesores Kumada y Corriu emplearon reactivos de Grignard en reacciones de acoplamiento cruzado.⁴⁸ Unos años más tarde aparecieron las transformaciones de Negishi,⁴⁹ en las que se utiliza generalmente zinc como metal, y de Stille,⁵⁰ en la cual se emplea un organoestannano. Cuando se utilizan reactivos de boro la reacción se conoce con el nombre de Suzuki-Miyaura.⁵¹ Por último, el profesor Hiyama introduce el uso de reactivos de silicio,⁵² cuya transformación recibe su nombre.

En la reacción de Heck, el componente nucleófilo es un alqueno (esquema I.19, B), que experimenta una reacción de acoplamiento con un halogenuro de arilo en presencia de base y cantidades catalíticas de Pd (0) para formar un nuevo compuesto olefínico.⁵³ Esta transformación puede considerarse el primer ejemplo de creación de un enlace C-C sin necesidad de emplear cantidades estequiométricas de un reactivo organometálico.

⁴⁸ a) M. Kumada, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) R. J. P. Corriu, J. P. J. Maesse, *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144; c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; d) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351; e) J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11.

⁴⁹ a) O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683; b) N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; c) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254; d) E. I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979; e) E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 71.

⁵⁰a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *The Stille Reactions, Organic Reactions*, vol. 50, Wiley & Sons: New York, **1997**, pág. 1.

⁵¹a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; c) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49.

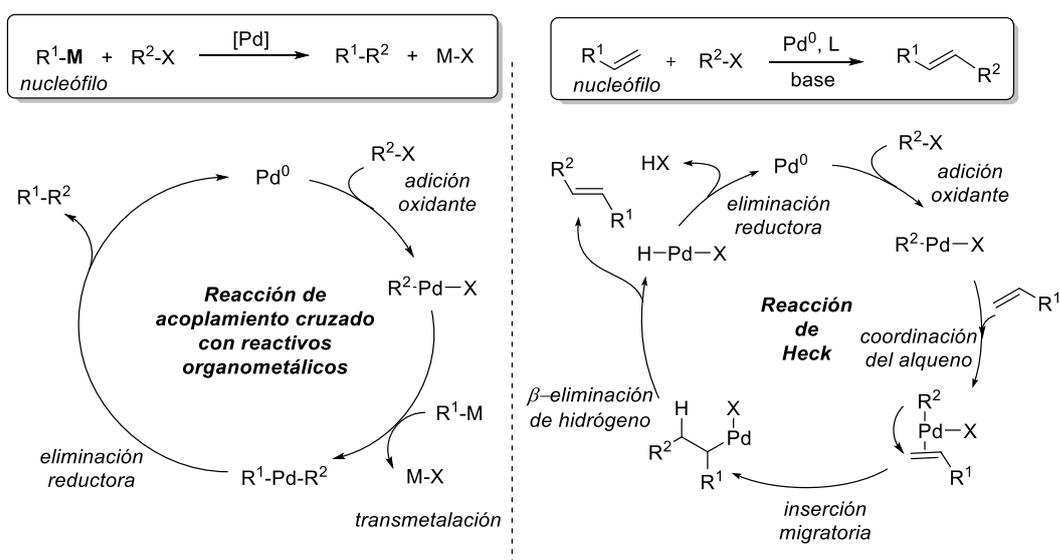
⁵²a) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471; b) K. Itami, T. Nokami, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600; c) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61; d) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58; e) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *35*, 835; f) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 75.

⁵³a) A. de Mejeire, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; c) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449; d) M. Beller, A. Zapf, T. H. Riermeier, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed., vol. 1 (Eds.: M. Beller, C. Böhm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) S. Braese, A. de Mejeire, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, 2nd ed., vol. 1 (Eds.: A. de Mejeire, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; f) *The Mizoroki-Heck Reaction*, (Ed.: M. Oestrich), Wiley, **2009**.

En la última década, han entrado en juego una nueva clase de procesos de creación de enlaces C-C, en los que el componente nucleófilo es un diazocompuesto (esquema I.19, C), y que será discutido con mayor detalle en el capítulo 3 de esta Memoria. Esta última categoría es muy similar a la anterior, pues no requiere reactivos organometálicos en cantidades estequiométricas. No obstante, la especie nucleófila es distinta, ya que no posee enlaces C-C insaturados. Además, el mecanismo es diferente al de las dos categorías anteriores, tal y como se verá a continuación.

Las reacciones de acoplamiento cruzado que emplean reactivos organometálicos presentan un mecanismo general semejante, que consta, de forma simplificada, de tres pasos claramente diferenciados (esquema I.20, izquierda).

- *Adición oxidante* del electrófilo a la especie catalítica activa de Pd (0), generando el complejo de Pd (II).
- *Transmetalación*. Incorporación del nucleófilo a la esfera de coordinación del metal, generándose una nueva especie de Pd (II), que contiene los dos restos a acoplar.
- *Eliminación reductora* sobre el complejo de Pd anterior para dar lugar al producto final, regenerándose simultáneamente la especie catalítica activa de Pd (0).



Esquema I.20. Mecanismos de las reacciones de acoplamiento cruzado con reactivos organometálicos (izquierda) y de la reacción de Heck (derecha).

Desde un punto de vista mecanístico, todos los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio, comparten el primer paso del ciclo catalítico, que es la *adición oxidante* de la especie electrófila R²-X al catalizador de Pd (0). A menudo, este es el paso determinante de la velocidad de reacción, la cual depende tanto del grupo saliente X como del resto orgánico R² además del ligando y del aditivo añadidos. En general esta etapa se encuentra favorecida por el uso de ligandos ricos en densidad electrónica (fuertemente σ -dadores). En cuanto a la naturaleza del electrófilo, la velocidad de esta etapa vendrá determinada por la fortaleza del enlace R²-X. En función del grupo saliente X, el orden de reactividad de los distintos halogenuros o pseudohalogenuros utilizados frecuentemente en reacciones de acoplamiento cruzado es el siguiente: I > OTf \geq Br >> Cl.⁵⁴ En cuanto a la naturaleza del resto R², se ha establecido que halogenuros o pseudo-halogenuros de alqueno son más reactivos que los correspondientes derivados de arilo⁵⁵ y ambos son más reactivos frente a la adición oxidante cuando se encuentran activados por un grupo electrón-atractor.

En la etapa de *transmetalación* los factores que determinan la velocidad de reacción están relacionados con las características electrónicas del metal que forma la especie R¹-M, como son la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el metal M y la distancia de enlace entre ambos.

Por último, el paso de *eliminación reductora* se encuentra favorecido cuando el Pd está coordinado a ligandos electrón-atractores y voluminosos. Aunque se ha observado que cuando se emplean ligandos muy voluminosos, los factores estéricos prevalecen frente a los electrónicos.⁵⁶

En cuanto a la reacción de Heck, el hecho de emplear como sustrato nucleófilo un sistema insaturado de tipo olefina, hace que el mecanismo de reacción implique etapas diferentes (esquema I.20, derecha).

En primer lugar, de nuevo la *adición oxidante* es el primer paso del mecanismo, formándose así un complejo de Pd (II). A continuación tiene lugar la *coordinación del alqueno* al complejo metálico y seguidamente la correspondiente *inserción migratoria*

⁵⁴J. P. Collman, L. S. Hege, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2^a ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**, 322; b) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

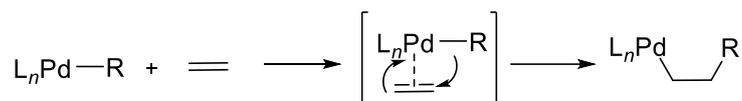
⁵⁵J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276.

⁵⁶a) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1533; b) M. Yamashita, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5344; c) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13944; d) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1232.

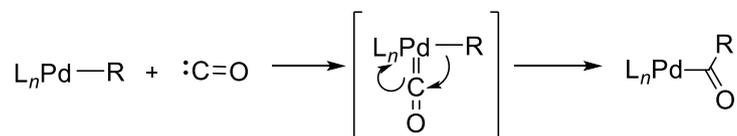
para generar una especie de paladio en la que se ha formado un nuevo enlace carbono-carbono. Finalmente, tras una etapa de *β-eliminación de hidrógeno* (que requiere, en general, una disposición *sin periplanar* del hidrógeno en *β* respecto al átomo de Pd), se obtiene el producto final y se forma el complejo de hidruro de paladio, que a su vez experimenta una *eliminación reductora* para regenerar la especie catalítica activa que completa el ciclo.

Respecto al último caso de reacciones de acoplamiento cruzado (esquema I.20, C), el descubrimiento de *N*-tosilhidrazonas como sustrato nucleófilo en estas transformaciones ha despertado un gran interés por su generalidad y por su fácil preparación a partir de compuestos carbonílicos. Este tipo de reacciones transcurren a través de un paso clave y elemental en la química organometálica: *la inserción migratoria* del ligando carbeno en el enlace C-Pd. Así, si comparamos con la reacción de Heck, la etapa clave en este caso es la inserción migratoria de un alqueno en un enlace C-Pd, es decir, se insertan dos unidades de carbono (esquema I.21, A). Por otro lado, si observamos las reacciones de carbonilación con CO, se inserta una unidad de carbono,⁵⁷ lo cual se asemeja a la inserción de un ligando carbeno ya que en ambos casos se ha introducido un fragmento monocarbonado en el esqueleto de una molécula (esquema I.21, B y C).

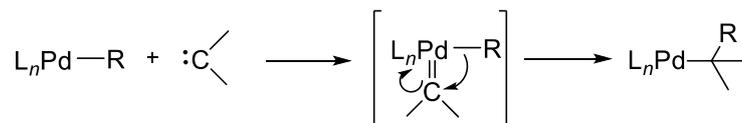
A) *Inserción de alqueno (reacción de Heck):*



B) *Inserción de CO (carbonilación):*



C) *Inserción migratoria de ligando carbeno (acoplamiento con diazocompuestos):*



Esquema I.21. Distintas reacciones de inserción migratoria.

⁵⁷ Para una revisión sobre carbonilaciones catalizadas por paladio véase: a) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonilatio, Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum Press, New York, **1991**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, cap. VI, pág. 2505.

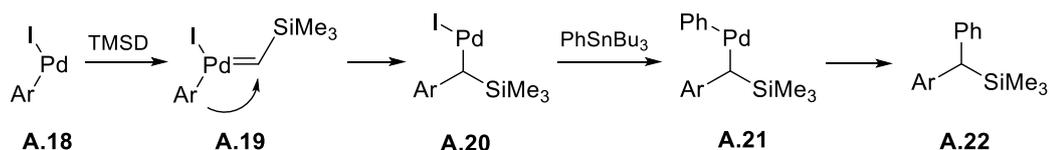
La descripción del ciclo catalítico completo para este último caso se omitirá por el momento debido a la gran relación que guarda con el apartado I.4.3. (ver esquema I.30).

I.4.2. Primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

En el año 2001, el profesor Van Vranken⁵⁸ describe la primera reacción de acoplamiento cruzado catalítica que involucra un proceso de inserción migratoria de un carbeno de paladio. Se trata de una reacción de Stille de tres componentes catalizada por paladio entre el trimetilsilildiazometano (TMSD), yoduros de arilo y tributilfenilestaño (esquema I.22).



Mecanismo:



Esquema I.22. Primer ejemplo de un diazocompuesto en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

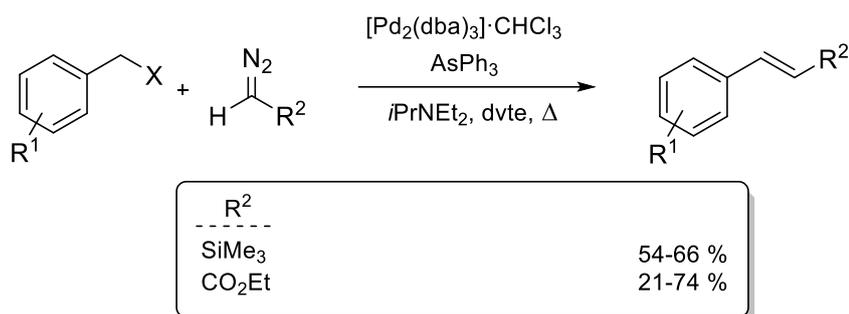
Respecto al mecanismo de esta reacción, tras la adición oxidante del yoduro de arilo a la especie catalítica activa de paladio, se forma el complejo **A.18**, que reacciona con el diazocompuesto (TMSD)⁵⁹ formándose así el carbeno de paladio **A.19**. A continuación tiene lugar la inserción migratoria de la especie de carbeno de paladio generando el intermedio **A.20**, que evoluciona a través de un proceso de transmetalación

⁵⁸K. L. Greenman, D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5219.

⁵⁹ Entre los diazocompuestos estabilizados destaca también el trimetilsilildiazometano (TMSD). Su interés reside en la presencia del grupo trimetilsililo como grupo estabilizante de la posición α . T. Shioiri, T. Aoyama, *Adv. Use Synthons Org. Chem.* **1993**, 1, 51.

para dar lugar a la especie **A.21**. Por último, el producto final **A.22** es liberado a través de una etapa de eliminación reductora.

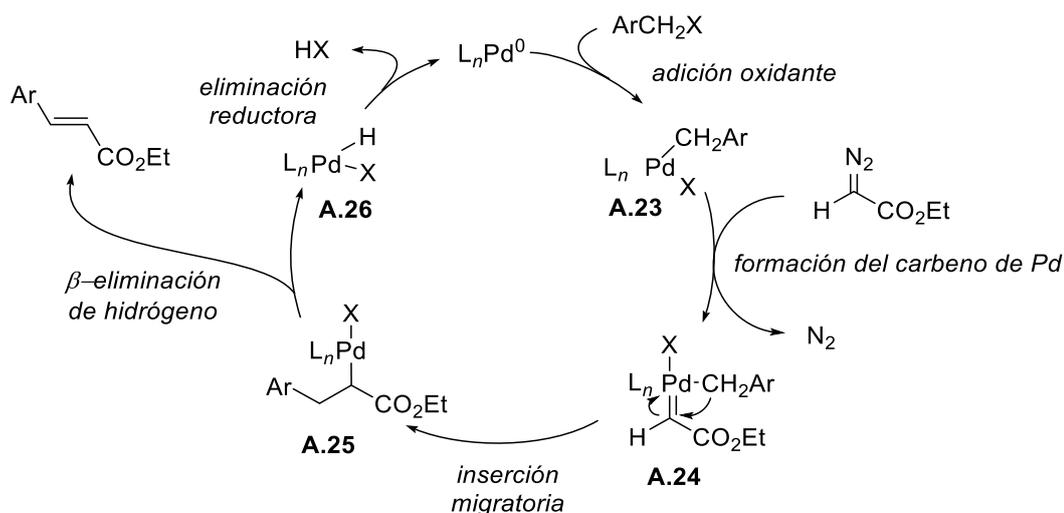
El mismo grupo de investigación realizó las primeras reacciones de acoplamiento cruzado propiamente dichas empleando diazocompuestos. Así, describieron la síntesis de estirenos por reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de trimetilsilildiazometano con bromuro de bencilo. Posteriormente, los mismos autores emplean diazoacetato de etilo (EDA) en una reacción similar proporcionando así los correspondientes cinamatos en rendimientos moderados (esquema I.23).⁶⁰



Esquema I.23. Reacción de acoplamiento cruzado de diazocompuestos con halogenuros de bencilo catalizada por paladio.

En el mecanismo que se propone (esquema I.24), la especie de Pd (II) **A.23** se genera a través de una adición oxidante del halogenuro de bencilo a la especie de Pd (0). A continuación la especie **A.23** reacciona con el diazocompuesto correspondiente formándose así el carbeno de paladio **A.24**, que a su vez experimenta una etapa de inserción migratoria que conduce al complejo de alquil paladio **A.25**. Finalmente, tras un proceso de β-eliminación de hidrógeno se libera el producto de reacción esperado, mientras que una eliminación reductora regenera el catalizador de Pd (0).

⁶⁰ K. L. Greenman, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6438.

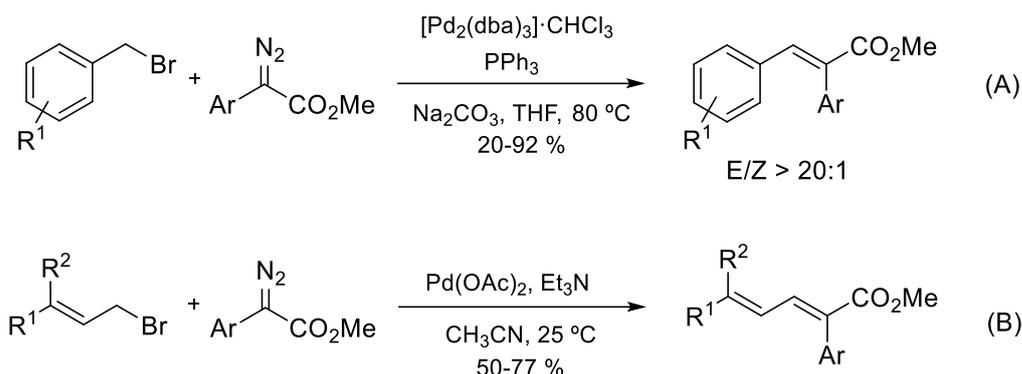


Esquema I.24. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de diazoacetato de etilo con bromuros de bencilo catalizada por paladio.

A pesar de la novedad mecanística de estas reacciones, tuvieron muy escaso impacto, debido probablemente a su poca generalidad. No fue hasta la publicación de los trabajos iniciales de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd empleando tosilhidrazonas a partir del año 2007 que este tipo de acoplamientos empezaron a atraer el interés de otros grupos de investigación. Así, en el 2009, el profesor Chan⁶¹ llevó a cabo esta reacción empleando otros diazocompuestos, como son los α -arildiazoésteres. El tratamiento de estas especies permitió acceder a (*E*)- α,β -diarilacrilatos por reacción con bromuros de bencilo en un proceso totalmente estereoselectivo (esquema I.25, A). Análogamente, el profesor Wang⁶² utilizó este tipo de diazocompuestos en un proceso similar pero llevando a cabo la reacción con halogenuros alílicos, obteniéndose así estructuras 1,3-diénicas como productos finales (esquema I.25, B).

⁶¹ W.-Y. Yu, Y.-T. Tsoi, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469.

⁶² S. Chen, J. Wang, *Chem. Commun.* **2008**, 4198.

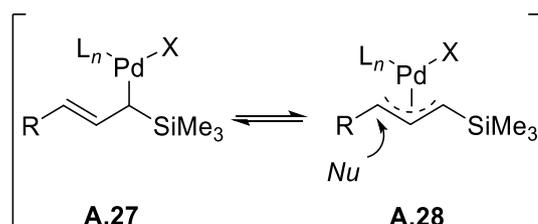


Esquema I.25. Empleo de α -diarildiazoésteres en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

I.4.2.1. Diazocompuestos en reacciones multicomponente

En el año 2007, siguiendo su misma línea de investigación, el profesor Van Vranken desarrolla una reacción multicomponente en la cual combina una especie carbeno de paladio con un halogenuro de alqueno y un nucleófilo. Al emplear como electrófilo un halogenuro de alqueno, el paso de inserción migratoria experimenta un cambio sustancial, pues en este caso tiene lugar la migración de un ligando vinilo, sin precedentes hasta la fecha.

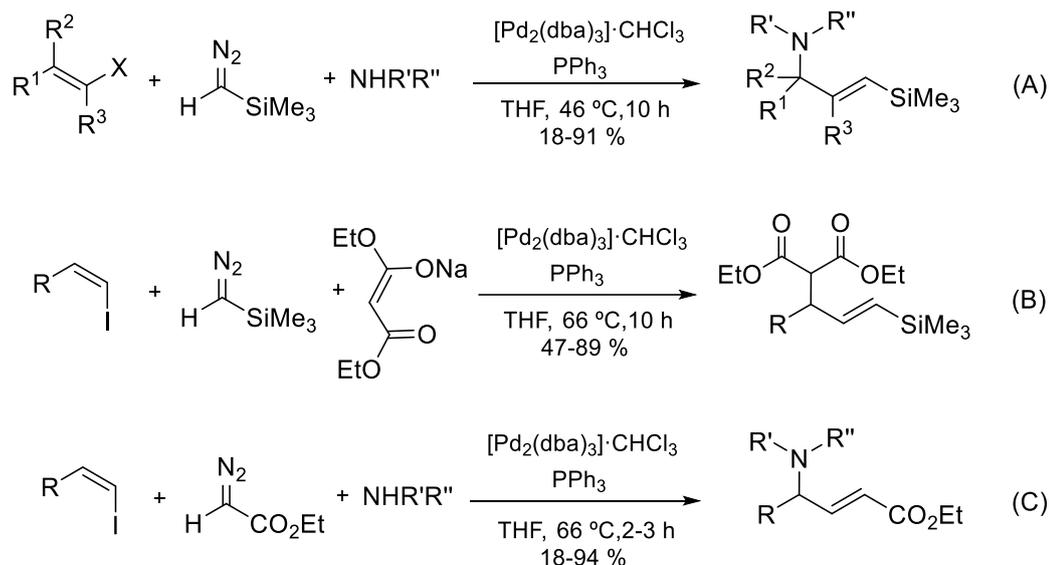
La clave del mecanismo de reacción es que el intermedio η^1 -alilo de paladio **A.27** está en equilibrio con el complejo η^3 -alilo de paladio **A.28**, el cual puede ser atacado por una especie nucleófila presente en el medio (esquema I.26).



Esquema I.26. Equilibrio de los intermedios η^1 -alilo y η^3 -alilo de paladio.

Tomando como base este principio, el mismo grupo de investigación desarrolló una serie de reacciones de tres componentes empleando diazocompuestos catalizadas por paladio. Así, la combinación de trimetilsilil diazometano (TMSD), una

amina secundaria y un halogenuro de vinilo permitió la síntesis de alilaminas en un único paso de reacción (esquema I.27, A).⁶³ Por otro lado, el empleo de nucleófilos carbonados, como son los malonatos, conduce a la preparación de los correspondientes vinilsilanos de forma sencilla y con buenos rendimientos (esquema I.27, B).⁶⁴ Posteriormente, esta reacción fue extendida al empleo de diazoacetato de etilo (EDA) como especie precursora de carbeno, proporcionando un protocolo de acceso directo a γ -aminoésteres α,β -insaturados (esquema I.27, C).⁶⁵



Esquema I.27. Procesos multicomponente de acoplamiento cruzado catalizados por paladio empleando diazo compuestos.

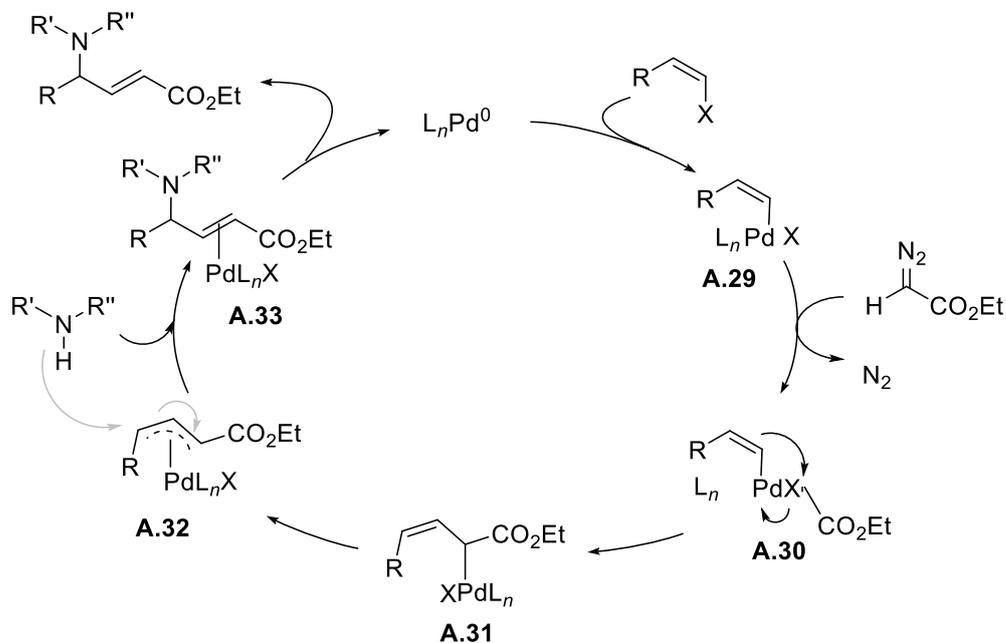
El modelo mecanístico que aparece en el esquema I.28 ilustra de forma específica la última transformación (esquema I.27, C) si bien todas ellas transcurren a través de la misma secuencia. En primer lugar a través de una etapa de adición oxidante se forma la especie halogenuro de vinilpaladio **A.29**. Éste complejo de naturaleza electrófila reacciona con el diazo compuesto formándose así el carbeno de paladio **A.30**. En este punto se produce la inserción migratoria del carbeno en el enlace Pd-Csp², dando lugar al complejo de paladio η^1 -alilo **A.31**, que a su vez se encuentra en equilibrio con el complejo η^3 -alilo

⁶³ S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047.

⁶⁴ S. K. J. Devine, V. D. L. Van, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909.

⁶⁵ R. Kudirka, S. K. J. Devine, C. S. Adams, V. D. L. Van, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 3677.

de paladio **A.32**. Finalmente, el ataque del nucleófilo al complejo **A.32** genera el producto final.



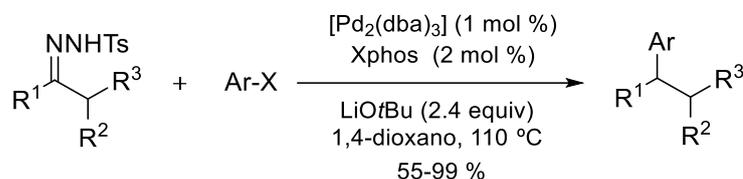
Esquema I.28. Propuesta mecanística para el acoplamiento de tres componentes con nucleófilos nitrogenados.

I.4.3. *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio

El punto de partida del empleo de *N*-tosilhidrazonas como especie nucleófila en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio tuvo lugar en el año 2007, cuando nuestro grupo de investigación empleó estos sistemas por primera vez con halogenuros de arilo en presencia de cantidades catalíticas de paladio (esquema I.29).⁶⁶ Así, se prepararon olefinas di- o trisustituidas con elevados rendimientos a través de un proceso sin precedentes en la bibliografía. Además, esta metodología no está limitada al empleo de diazocompuestos estabilizados, ya que toleran la reacción una gran variedad

⁶⁶ J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.

de tosilhidrazonas precursoras de diazoalcanos, derivadas tanto de aril y alquilcetonas (cíclicas o acíclicas), como de aldehídos.

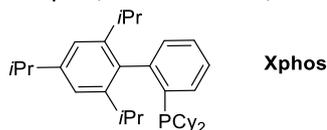


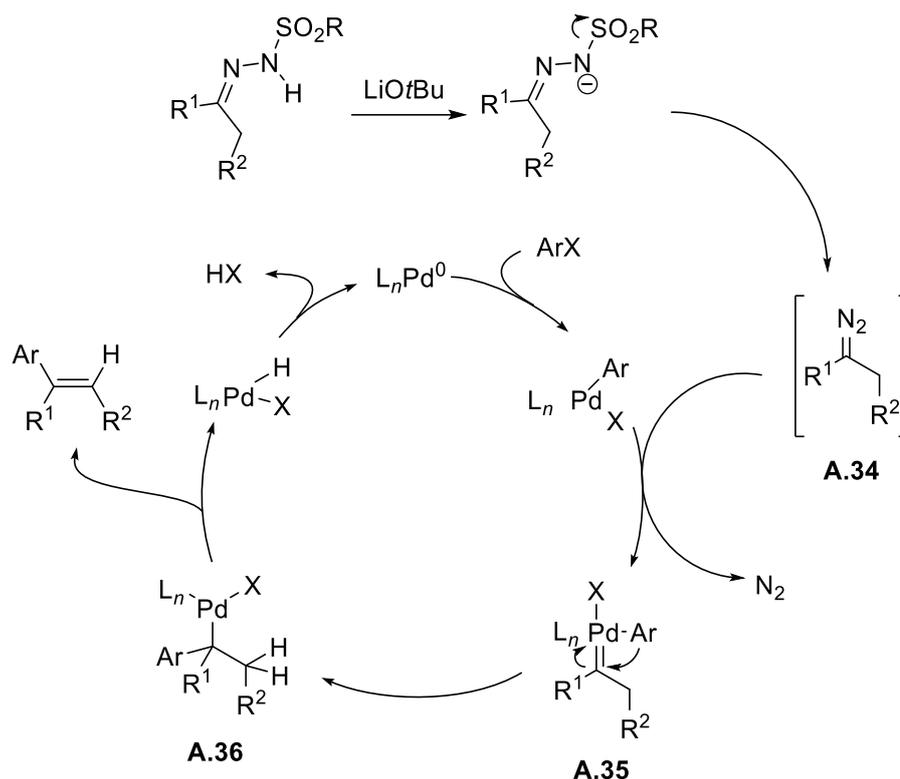
Esquema I.29. Primer ejemplo de tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Síntesis de olefinas di- o trisustituídas.

Las condiciones óptimas para esta transformación sugieren el empleo de LiOtBu como base, 1,4-dioxano como disolvente y una combinación de [Pd₂(dba)₃] y Xphos⁶⁷ como especie catalítica más activa. En esta reacción los electrófilos pueden ser tanto halogenuros de arilo como de heteroarilo, con gran variedad de sustituyentes y tolerancia a diversos grupos funcionales, estableciendo así una metodología muy general de preparación de olefinas polisustituídas.

El ciclo catalítico que se propone como mecanismo para esta transformación está íntimamente relacionado con el descrito por Van Vranken en el caso de emplear diazocompuestos (véase esquema I.24) ya que implica, de nuevo, un *intermedio carbeno de paladio* y una etapa de *inserción migratoria*, que son los pasos característicos de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio que emplean diazocompuestos como agentes nucleófilos (esquema I.30).

⁶⁷ El ligando Xphos es una bifenilfosfina rica en densidad electrónica que favorece la etapa de adición oxidante y que al ser voluminosa, facilita el paso de eliminación reductora. Véase: X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.

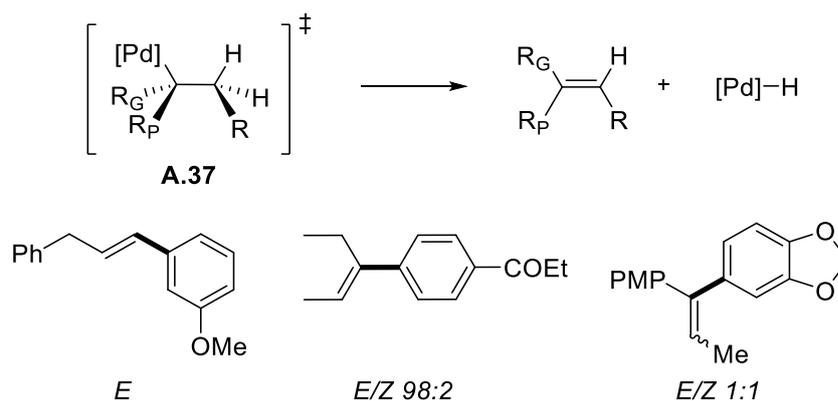




Esquema I.30. Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de N-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo catalizada por paladio.

Inicialmente, tiene lugar la adición oxidante del halogenuro de arilo a la especie catalítica activa de Pd(0) para generar el correspondiente complejo aril paladio. Simultáneamente, la descomposición de la tosilhidrazona en presencia de la base forma el diazocompuesto **A.34**, que reacciona a su vez con el complejo aril paladio anterior para dar el carbeno de paladio inestable **A.35**. Éste intermedio evoluciona a través de una reacción de inserción migratoria del ligando carbeno en el enlace Pd-Ar. Así, el complejo alquilo de paladio resultante **A.36** experimenta un proceso de β -eliminación, liberando la olefina al medio de reacción. Finalmente, la especie catalítica de paladio se recuperaría en una etapa de eliminación reductora.

La configuración de la olefina final viene determinada por el paso de β -eliminación *sin* de hidruro. Así, en el estado de transición **A.37** que figura en el esquema I.31, para la formación de olefinas 1,2-di- y trisustituidas, el grupo más voluminoso (R_G) se posiciona eclipsado con el sustituyente más pequeño del átomo de carbono vecino, minimizando de esta manera los impedimentos estéricos y conduciendo exclusivamente a la olefina *trans*.

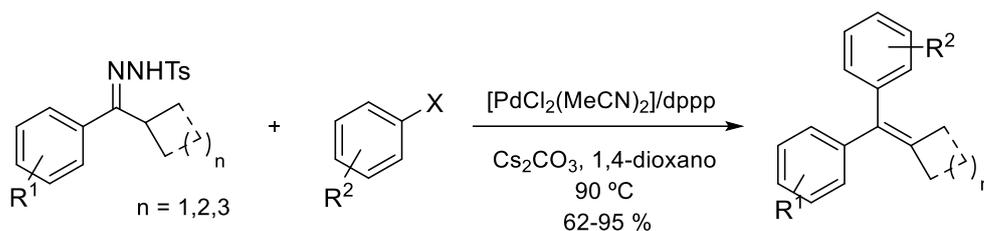


Esquema I.31. β -eliminación sin de hidrógeno que determina la estereoquímica de los productos olefínicos finales .

Atendiendo a los ejemplos del esquema I.31, cuando se emplean hidrazonas derivadas de aldehídos no ramificados se obtiene exclusivamente la olefina *E*. En el caso de la síntesis de olefinas trisustituídas, cuando $R_G \gg R_P$ también se obtiene la olefina *E* de forma mayoritaria, mientras que cuando los sustituyentes R_G y R_P tienen tamaños similares, se obtiene una mezcla 1:1 de ambos isómeros.

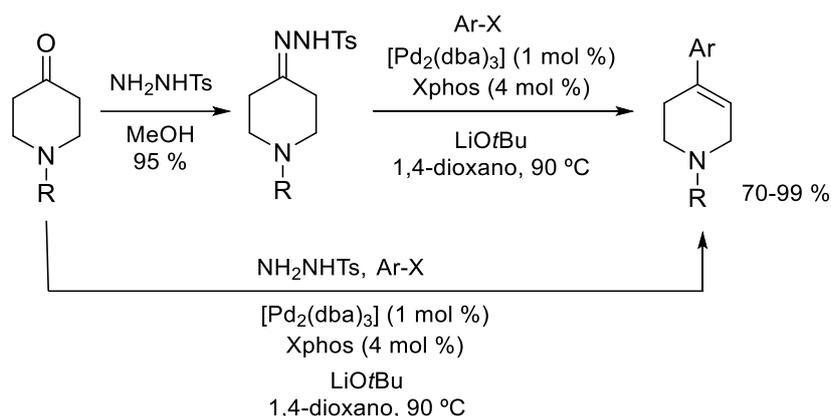
Cabe mencionar que posteriormente, y empleando condiciones similares, el grupo del profesor Alami consiguió desarrollar otras condiciones óptimas para la preparación de olefinas tetrasustituídas y estéricamente muy impedidas.⁶⁸ Así, cuando se hacen reaccionar distintas tosilhidrazonas impedidas estéricamente con yoduros o bromuros de arilo en presencia de $[PdCl_2(MeCN)_2]/dppp$ (1,4-bis(difenilfosfino)propano) como sistema catalítico, se accede a los correspondientes alquenos tetrasustituídos con rendimientos de moderados a buenos (esquema I.32).

⁶⁸ a) E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042. b) M. Roche, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 445.



Esquema I.32. Síntesis de olefinas tetrasustituídas a partir de *N*-tosilhidrazonas impedidas.

En el año 2008, nuestro grupo de investigación aplicó esta novedosa transformación hacia la síntesis de 4-ariltetrahidropiridinas, estructuras privilegiadas en química médica. El proceso se llevó a cabo con buenos rendimientos y elevada generalidad, empleando 4-piperidonas y halogenuros de arilo como reactivos de partida bajo condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente (esquema I.33).⁶⁹ Cabe destacar, que es la primera vez que esta clase de productos cíclicos eran sintetizados sin la necesidad de reactivos organometálicos.

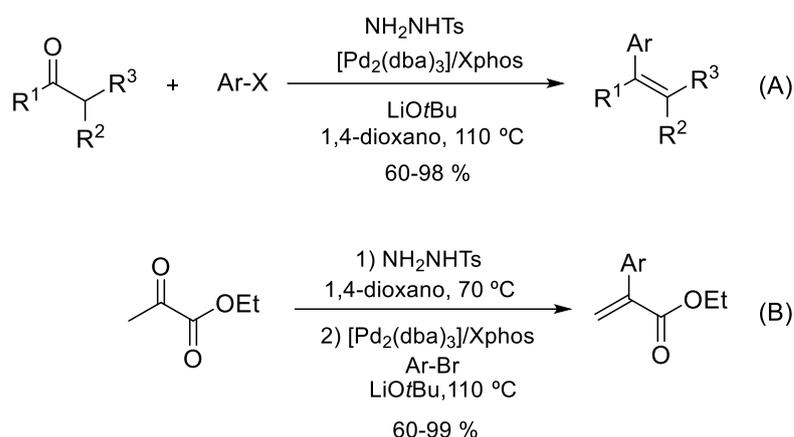


Esquema I.33. Síntesis directa de 4-aril tetrahidropiridinas a partir de 4-piperidonas empleando *N*-tosilhidrazonas.

Como puede observarse en el esquema I.33, es de destacar que estas reacciones pueden llevarse a cabo de manera one-pot, evitando preformar la hidrazona intermedia. Del mismo modo, el proceso multicomponente fue aplicado a otro tipo de compuestos carbonílicos, como aril o alquilcetonas cíclicas y acíclicas, así como aldehídos, generando olefinas di-, tri- y tetrasustituídas con buenos rendimientos (esquema I.34, A). Así mismo,

⁶⁹ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792.

la reacción *one-pot* también fue empleada para la síntesis de olefinas electrófilas partiendo de 2-oxoésteres, sin que la funcionalidad éster se viera afectada por la base fuerte de tipo alcóxido (esquema I.34, B).⁷⁰ Desde un punto de vista sintético, estas transformaciones consisten en el empleo de un compuesto carbonílico como agente nucleófilo en una reacción de acoplamiento.

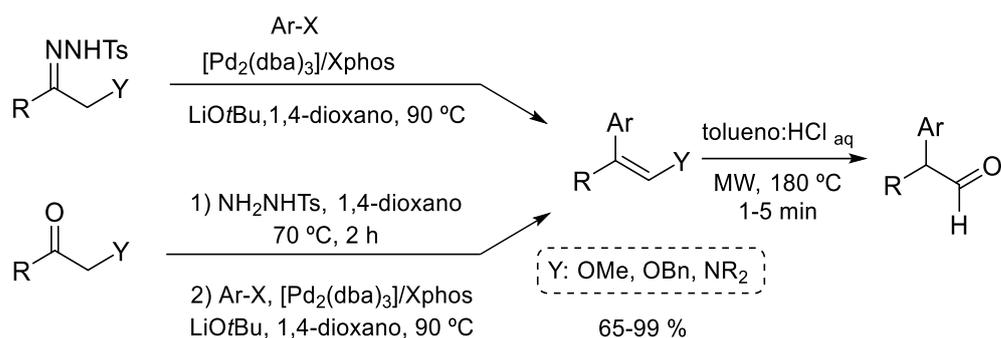


Esquema I.34. Reacciones *one-pot* de acoplamiento cruzado catalizada por paladio partiendo directamente del compuesto carbonílico.

Otra aplicación de esta nueva reacción de acoplamiento fue la preparación de alquenos funcionalizados partiendo de compuestos α -alcoxi o α -aminocarbonílicos. En este caso, los productos finales pueden desprotegerse en medio ácido obteniéndose aldehídos en el caso de los enoléteres. Por otro lado, al igual que en el caso anterior, el acoplamiento puede llevarse a cabo sin necesidad de preformar la hidrazona (esquema I.35).⁷¹

⁷⁰ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12801.

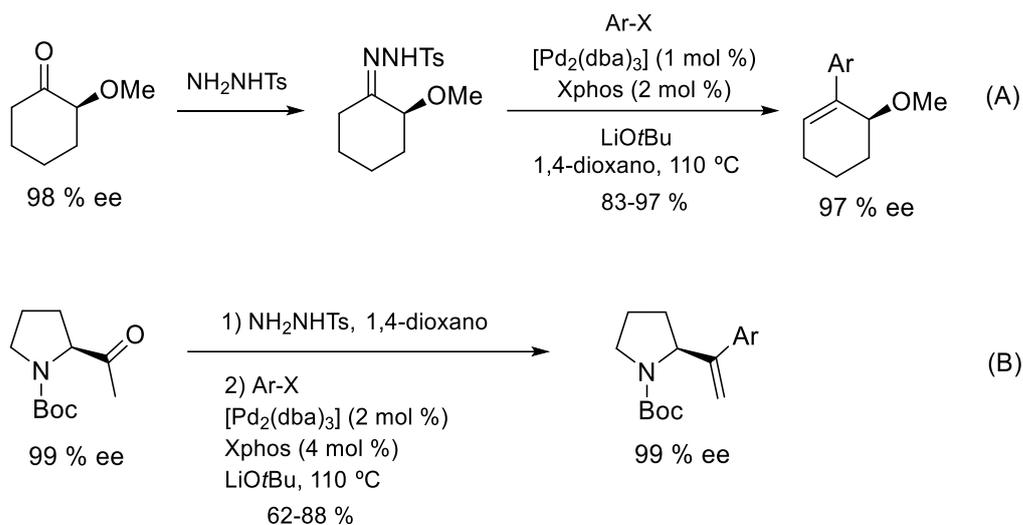
⁷¹ J. Barluenga, M. Escribano, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13291.



Esquema I.35. Síntesis de enoléteres y enaminas a partir de compuestos α -alcoxi o α -aminocarbonílicos.

Así mismo, aplicando un protocolo similar, es posible llevar a cabo la síntesis de dienos conjugados cíclicos o acíclicos cuando se utilizan tosilhidrazonas derivadas de cetonas α , β -insaturadas y halogenuros de arilo (esquema I.36, A), o bien halogenuros de alqueno con hidrazonas aromáticas (esquema I.36, B.1).⁷² La formación de estas estructuras se puede explicar a través de una nueva etapa de reacción en el mecanismo cíclico descrito anteriormente para este tipo de procesos (esquema I.30). Así, una vez que tiene lugar la etapa de inserción migratoria en el complejo carbeno de paladio, se forma el complejo de π -alilpaladio **A.38** (esquema I.36, B.2), que se encuentra en equilibrio con **A.39**. La reacción de β -eliminación sobre el intermedio **A.39** conduciría al producto final, a través de un proceso que podría considerarse una δ -eliminación formal.

⁷² J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3235.



Esquema I.37. Síntesis de éteres y aminas enantioméricamente puras mediante acoplamiento cruzado de una tosilhidrazona.

Las reacciones de acoplamiento basadas en *N*-sulfonilhidrazonas han suscitado interés de un buen número de grupos de investigación que han realizado aportaciones relevantes. En particular, el rango de aplicación se ha ampliado a electrófilos distintos a los halogenuros de arilo o alquenilo, tales como sulfonatos,⁴⁵ nonaflatos,⁷⁴ y bromuros de bencilo.⁷⁵ También se han desarrollado procesos involucrando el empleo de carbonatos propargílicos,⁷⁶ alquinos terminales,⁷⁷ bromuros de ciclopropilo,⁷⁸ alquenos deficientes en densidad electrónica⁷⁹ entre otros y reacciones de acoplamiento en condiciones oxidativas utilizando ácidos borónicos⁸⁰ (esquema I.38). Si bien una discusión más profunda de estos procesos se aleja de los contenidos de esta Memoria.

⁷⁴ J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.

⁷⁵ Q. Xiao, J. Ma, Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.

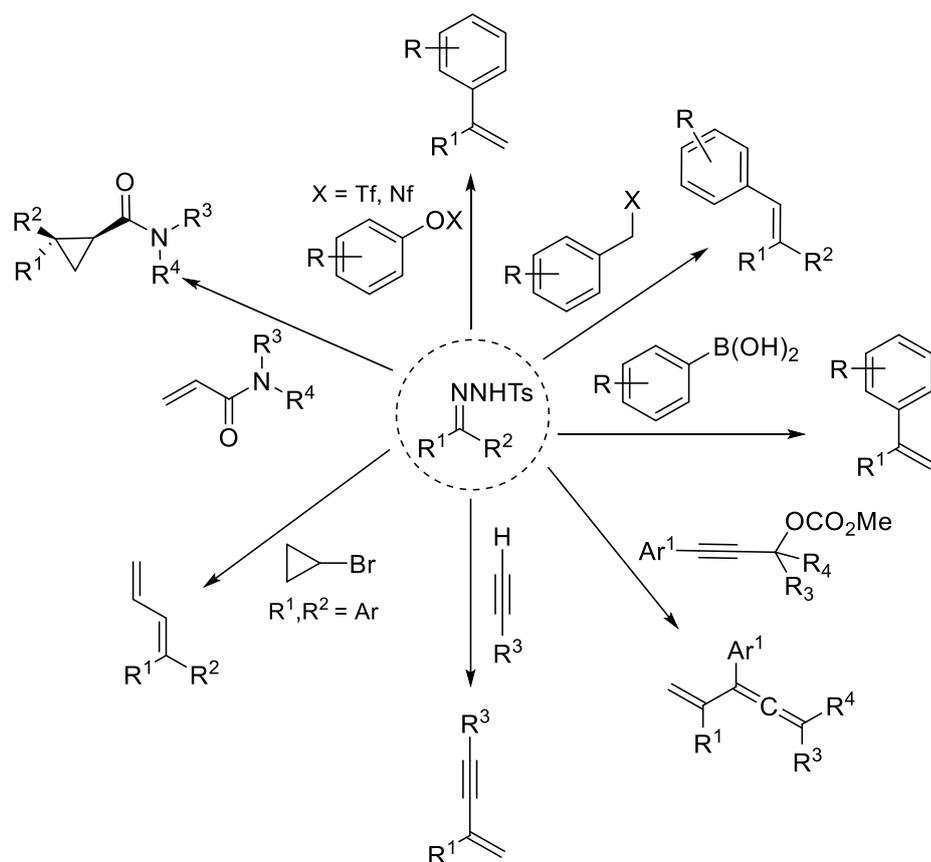
⁷⁶ Z. Chen, X. Duan, L. Wu, S. Ali, K. Ji, P. Zhou, X. Liu, Y. Liang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6918.

⁷⁷ L. Zhou, F. Ye, J. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3510.

⁷⁸ L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 922.

⁷⁹ H. Jiang, W. Fu, H. Chen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11884.

⁸⁰a) C. Peng, Y. Wang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566. b) X. Zhao, J. Jing, K. Lu, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1724.



Esquema I.38. Introducción de otros sustratos electrófilos en el acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas catalizado por paladio.

I.4.3.1. Reacciones en cascada de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio

Conceptualmente el término “*reacción en cascada*” ha sido utilizado para describir un proceso de dos o más reacciones químicas que ocurren en las mismas condiciones, si bien la transformación consecuente tiene lugar debido a la funcionalidad o funcionalidades generadas en la transformación anterior. Muy frecuentemente se utilizan los términos “*reacción tándem*”, “*reacción dominó*” o “*proceso secuencial*” de forma totalmente análoga.⁸¹

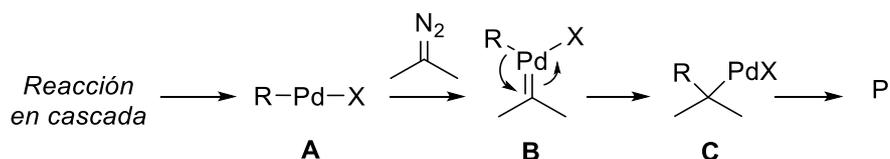
⁸¹D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365.

Este tipo de procesos se caracterizan por proceder a través de intermedios altamente reactivos permitiendo la síntesis de moléculas de elevada complejidad estructural en un solo paso de reacción con alta economía atómica.

En los últimos años este tipo de transformaciones han experimentado un gran interés que ha culminado con la publicación de numerosos artículos científicos y particularmente con el empleo de tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. En los siguientes apartados se van a comentar diferentes tipos de reacciones en cascada que involucran procesos de inserción migratoria del carbeno metálico. La clasificación presentada se basa en un artículo reciente publicado por el profesor Wang.⁸²

Tipo I de reacciones en cascada

En este tipo de procesos la especie reactiva organometálica **A** es generada tras varios pasos de reacción y a continuación reaccionaría con el diazocompuesto para formar el carbeno de paladio **B**, que tras el proceso de inserción migratoria correspondiente daría el intermedio **C** y posteriormente la formación del producto de reacción (esquema I.39). Por tanto, la reacción con el diazocompuesto constituye el paso de terminación del proceso en cascada.

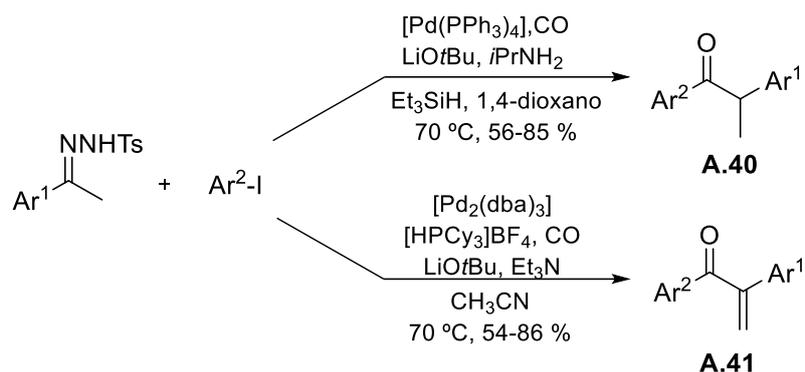


Esquema I.39. Tipo I de reacciones en cascada.

En este contexto, el grupo del profesor Wang ha descrito un proceso que combina la reacción de acoplamiento con una reacción de carbonilación. Así, en presencia de yoduros de arilo y en atmósfera de CO consiguen sintetizar dos tipos de aril cetonas en función de las condiciones de reacción a través de una *secuencia de carbonilación e inserción migratoria del grupo acilo* (esquema I.40).⁸³

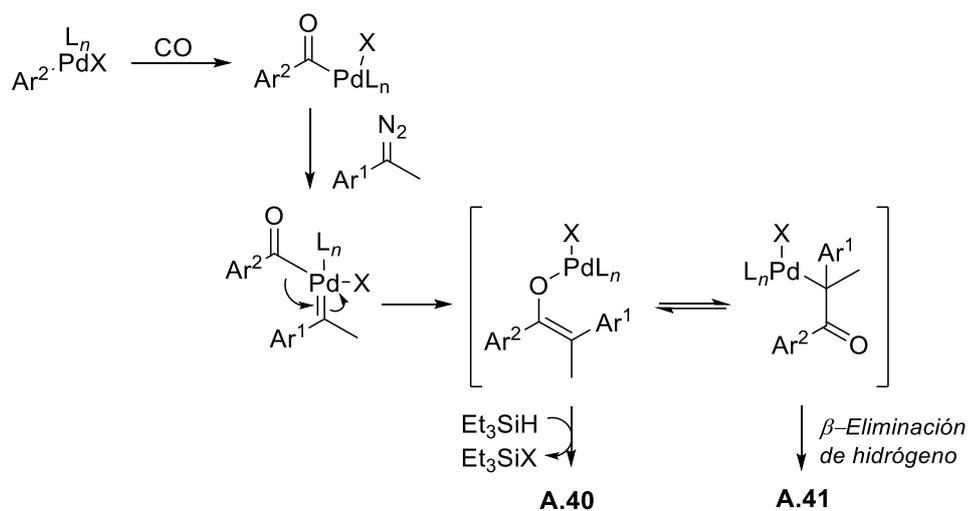
⁸² Y. Xia, Y. Zhang, J. Wang, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2586.

⁸³ Z. Zhang, Y. Liu, M. Gong, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1139.



Esquema I.40. Secuencia de carbonilación/inserción migratoria catalizada por paladio.

Tal y como queda reflejado en el esquema anterior, se obtienen aril cetonas **A.40** cuando se emplea hidruro de trietilsilano como agente reductor o bien los análogos compuestos carbonílicos α,β -insaturados **A.41** en ausencia del mismo. El paso clave del mecanismo de reacción es la inserción migratoria del grupo acilo, tras la cual, dependiendo de las condiciones de reacción mencionadas se favorece uno u otro producto (esquema I.41).

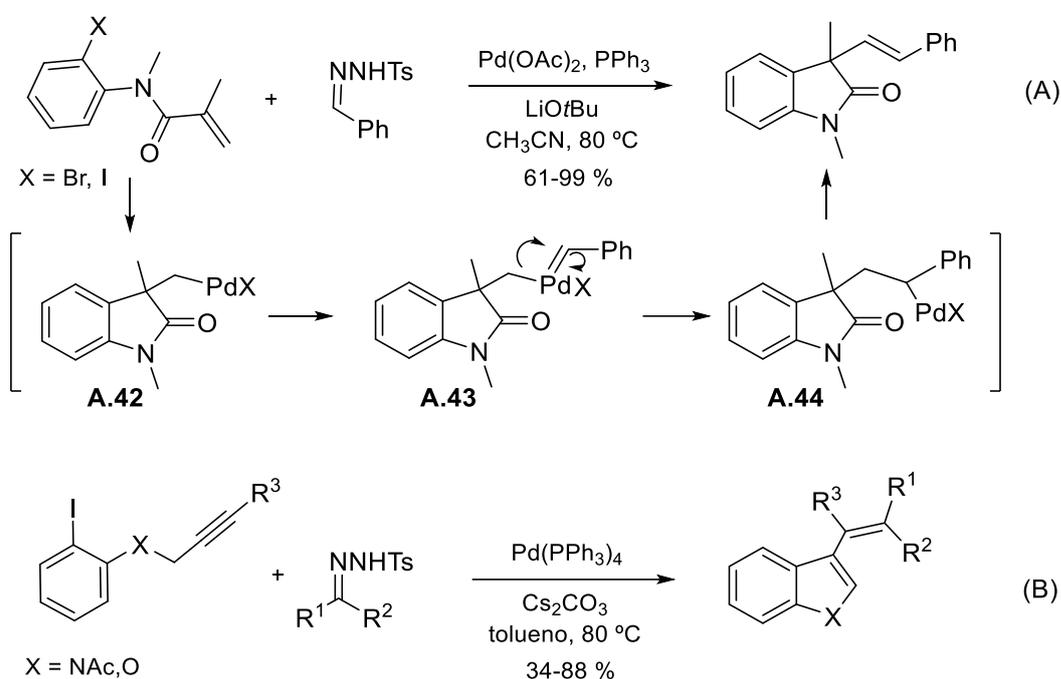


Esquema I.41. Propuesta mecanística de la secuencia de carbonilación/inserción migratoria catalizada por paladio.

Posteriormente, Gu y colaboradores⁸⁴ describieron un proceso en cascada en el cual se combina una reacción de carbopaladación intramolecular con el acoplamiento con

⁸⁴ X. Liu, X. Ma, Y. Huang, Z. Gu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4814.

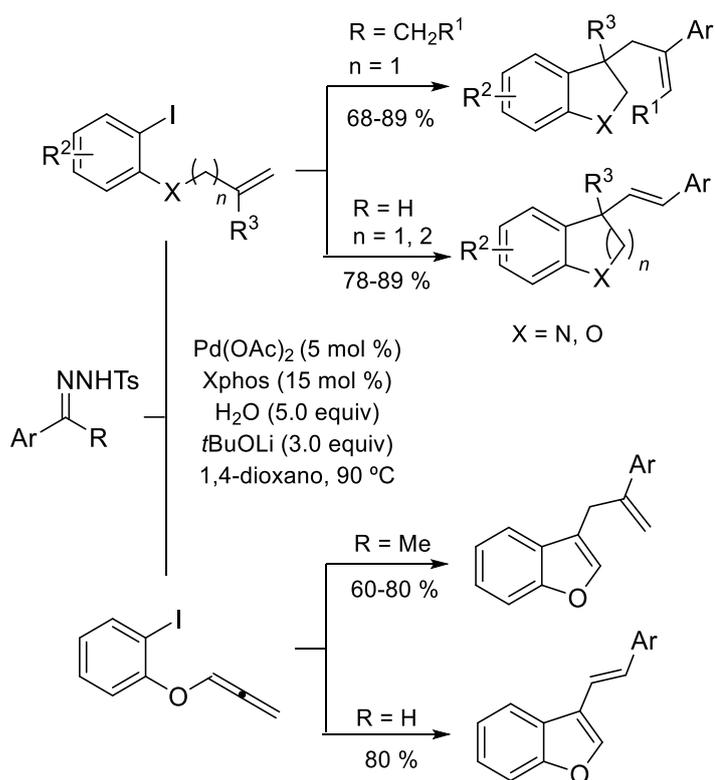
una tosilhidrazona. Este proceso es iniciado por la adición oxidante del halogenuro de arilo al complejo de paladio y a continuación tiene lugar la inserción del alqueno para generar el complejo de alquil paladio **A.42**. Éste experimenta a continuación la formación del carbeno de paladio **A.43** con la *N*-tosilhidrazona y tras la inserción migratoria y la correspondiente β -eliminación de hidrógeno se obtienen oxindoles con buenos rendimientos (esquema I.42, A). Al mismo tiempo, Wang y colaboradores⁸⁵ desarrollaron un proceso similar empleando yoduros de arilo portadores de un triple enlace en la posición adecuada (esquema I.42, B). El proceso transcurre de forma análoga al caso anterior, generándose un complejo alquenil paladio intermedio, que reaccionará posteriormente con el diazocompuesto derivado de la hidrazona, para proporcionar 3-vinilindoles.



Esquema I.42. Reacciones en cascada intramoleculares con *N*-tosilhidrazonas previa inserción de enlaces insaturados. Procesos diferentes en los que se emplea un doble enlace (A) o un triple enlace (B).

⁸⁵ Z. Liu, Y. Xia, S. Zhou, L. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5032.

Recientemente, el grupo del profesor Jiang⁸⁶ desarrolló una metodología acorde con el trabajo del profesor Gu, si bien en este caso el proceso en cascada puede iniciarse a través de yodoarenos que presenten un doble enlace o un aleno dando lugar a la síntesis de olefinas di- y trisustituídas de forma regio- y estereoselectiva. Cabe mencionar que esta reacción permite la síntesis de diferentes heterociclos tales como benzofuranos, dihidrobenzofuranos y derivados de indolinas empleando las mismas condiciones de reacción (esquema I.43).

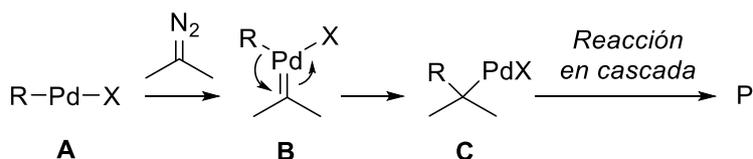


Esquema I.43. Reacciones en cascada intramoleculares con *N*-tosilhidrazonas previa inserción de enlaces insaturados (alquenos y/o alenos).

⁸⁶ Y. Gao, W. Xiong, H. Chen, W. Wu, J. Peng, Y. Gao, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7456.

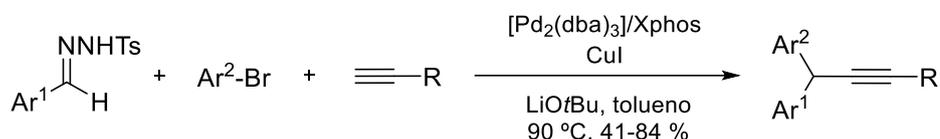
Tipo II de reacciones en cascada

Atendiendo a la bibliografía descrita hasta el momento, es de destacar que uno de los pasos clave en los procesos de acoplamiento cruzado que implican la formación de un carbeno de paladio **B** es la etapa de *inserción migratoria* que genera el complejo de alquil paladio **C** correspondiente. Generalmente, éste intermedio evoluciona a través de una reacción de *β-eliminación de hidrógeno*, pero cuando ésta no está favorecida es susceptible de experimentar un *proceso en cascada* (esquema I.44).⁸⁷



Esquema I.44. Tipo II de reacciones en cascada.

El primer ejemplo de reacción en cascada de este tipo empleando *N*-tosilhidrazonas fue descrito por el profesor Wang y se trata de una reacción de tres componentes que combina un acoplamiento cruzado con una alquilación de Sonogashira.⁸⁸ Así, cuando se hacen reaccionar una tosilhidrazona derivada de aldehído, un alquino terminal y un halogenuro de arilo en presencia de un sistema catalítico típico para acoplamientos con tosilhidrazonas, tiene lugar la formación de dos enlaces C-C de forma independiente sobre el mismo átomo de carbono (esquema I.45).



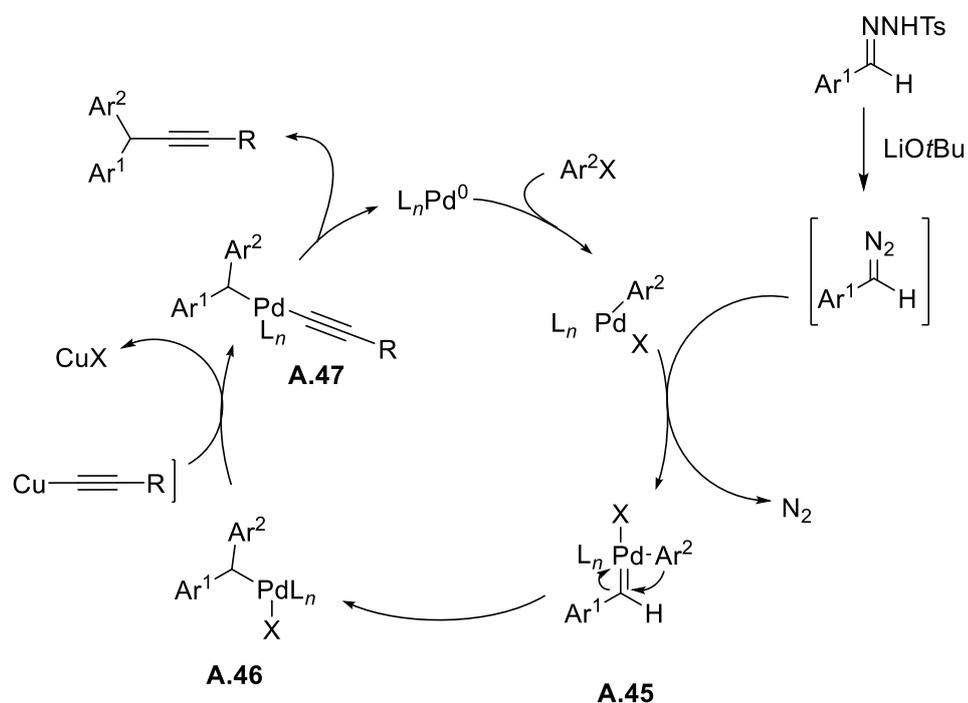
Esquema I.45. Acoplamiento cruzado de tres componentes catalizado por paladio.

En la propuesta mecanística de esta transformación y que figura en el esquema I.46, es de destacar que tras la etapa de inserción migratoria en la especie carbénica **A.45**, el compuesto de bencil paladio **A.46** no puede evolucionar vía *β-eliminación de hidrógeno*. Alternativamente, debido a la formación *in situ* del acetiluro de cobre, tiene lugar una etapa de *transmetalación* generándose el intermedio **A.47**. Por último, la

⁸⁷ Este concepto ha sido ampliamente empleado por el profesor Van Vranken en sus estudios con diazocompuestos y que ha sido comentado en apartados anteriores.

⁸⁸ L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13590.

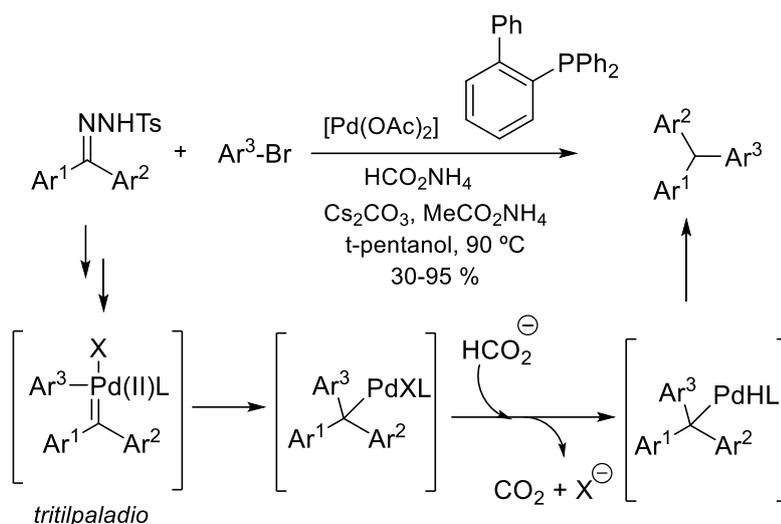
eliminación reductora de este compuesto libera al medio de reacción el producto final deseado regenerando a su vez la especie catalítica.



Esquema I.46. Propuesta mecanística para el acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas, alquinos terminales y halogenuros de arilo catalizado por paladio.

Más recientemente, el mismo grupo de investigación ha desarrollado una síntesis de triarilmetanos utilizando el mismo principio.⁸⁹ En este caso, la reacción de una tosilhidrazona derivada de benzofenona con un halogenuro de arilo da lugar a un intermedio tritilpaladio, que es reducido por acción del formiato de amonio (esquema I.47).

⁸⁹ Y. Xia, F. Hu, Z. Liu, P. Qu, R. Ge, C. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1784.

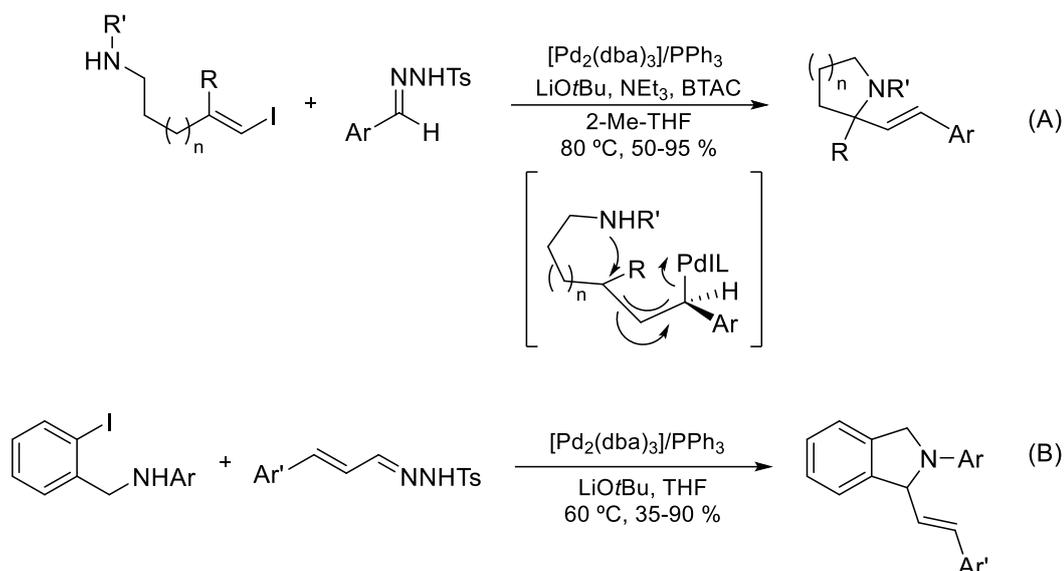


Esquema I.47. Síntesis de triarilmetanos por reacción de acoplamiento cruzado con *N*-tosilhidrazonas catalizada por Pd.

Como se ha visto en el apartado I.4.2, en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio que combinan diazocompuestos y halogenuros de vinilo se generan un tipo particular de intermedios que pueden ser atacados por especies nucleófilas: los sistemas π -alilpaladio (véase esquema I.26). En el año 2012, Van Vranken publicó una reacción en cascada en la cual el intermedio η^3 -alil paladio generado es captado por un grupo amino de manera que se produce una ciclación intramolecular formándose los sistemas de tipo pirrolidina y piperidina⁹⁰ (esquema I.48, A). Tan solo un año después, el grupo del profesor Liang publica una reacción en cascada que procede de manera similar para la síntesis de derivados de isoindolina empleando *N*-(2-yodobencil)anilinas y tosilhidrazonas α,β -insaturadas⁹¹ (esquema I.48, B).

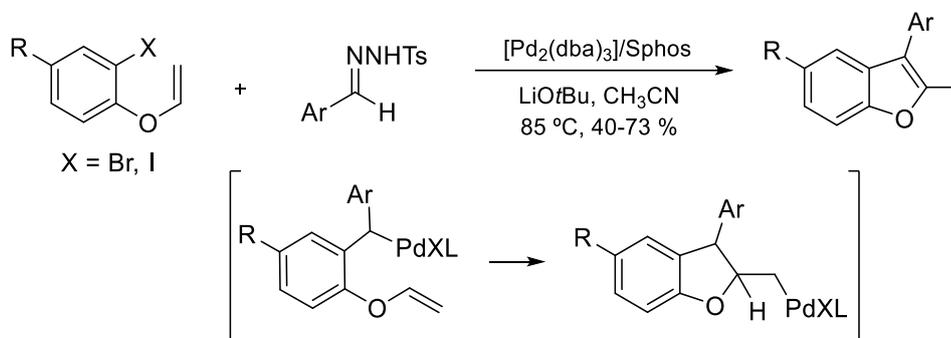
⁹⁰ A. Khanna, C. Maung, K. R. Johnson, T. T. Luong, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3233.

⁹¹ P.-X. Zhou, J.-Y. Luo, L.-B. Zhao, Y.-Y. Ye, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3254.



Esquema I.48. Reacciones de aminación en cascada catalizadas por paladio con *N*-tosilhidrazonas.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado una nueva reacción en cascada que de nuevo involucra una inserción migratoria del complejo carbeno de paladio pero seguida por una reacción de carbopaladación intramolecular, extendiendo así la generalidad de este tipo de procesos a la síntesis de carbo- y heterociclos benzofusionados⁹² (en el esquema I.49 se ejemplifica con un benzofurano).



Esquema I.49. Reacción en cascada catalizada por paladio con *N*-tosilhidrazonas para la síntesis de carbo- y heterociclos benzofusionados.

⁹² a) M. Paraja, M. C. Perez-Aguilar, C. Valdes, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16241; b) M. Paraja, C. Valdes, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6312.

Tipo III de reacciones en cascada

El último tipo de reacciones en cascada son los *procesos auto-tándem*. No obstante, dado que en el capítulo 3 se comentan en profundidad este tipo de procesos, la discusión del empleo de *N*-tosilhidrazonas en catálisis autotándem se llevará a cabo en dicho apartado.

I.4.4. Reacciones de acoplamiento cruzado con *N*-tosilhidrazonas catalizadas por otros metales

Como se ha comentado anteriormente, la versatilidad mostrada por las tosilhidrazonas como método de generar diazocompuestos *in situ* ha ocasionado una intensa investigación en torno a estos reactivos en los últimos años. En la bibliografía se recogen un gran número de nuevas transformaciones catalizadas no solo por paladio, sino también por otros metales, como níquel, hierro, cobalto, rodio y muy especialmente cobre.

En el esquema I.50 se presentan algunos ejemplos de reacciones catalizadas por sales o complejos de cobre (I), como son la síntesis de alenos trisustituídos⁹³ **(a)**, fenantrenos⁹⁴ **(b)**, benzofuranos **(c)**, indoles⁹⁵ **(c)**, alquinos internos sililados⁹⁶ **(d)** y la reciente metilación de *N*-tosilhidrazonas empleando sulfonas como alternativa a la típica olefinación de Julia⁹⁷ **(e)**. Por lo que respecta al empleo de otros metales, son especialmente reseñables la síntesis de sulfonas por extrusión formal de nitrógeno en sulfonilhidrazonas catalizada por sales de Fe (III)⁹⁸ **(f)**; la alquilación directa por activación C-H de 1,3-azoles catalizada por Ni (II) y Co (II)⁹⁹ **(g, h)**; y por último, cabe destacar una publicación reciente del grupo del profesor Wang de síntesis de sulfuros homoalílicos catalizada por Rh (II)¹⁰⁰ **(i)**.

⁹³ Q. Xiao, Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011** 50, 1114.

⁹⁴ F. Ye, Y. Shi, L. Zhou, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5020.

⁹⁵ L. Zhou, Y. Shi, Q. Xiao, Y. Liu, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 968.

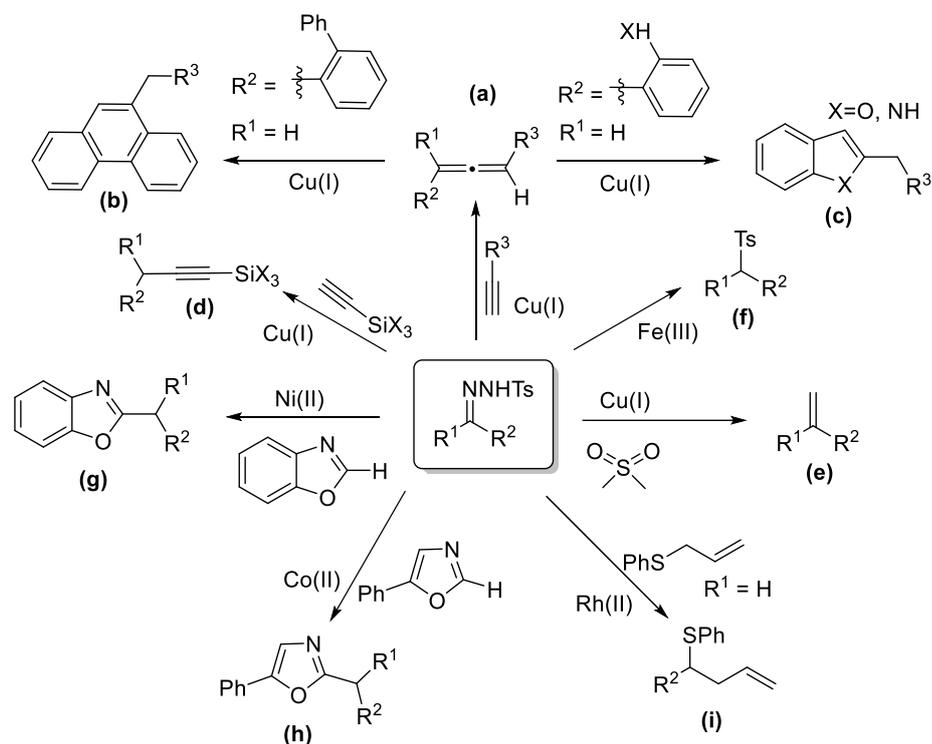
⁹⁶ F. Ye, X. Ma, Q. Xiao, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5742.

⁹⁷ S. Xu, Y. Gao, R. Chen, K. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4478.

⁹⁸ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1520.

⁹⁹ T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 775.

¹⁰⁰ Y. Li, Z. Huang, X. Wu, P. Xu, J. Jin, Y. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5234.



Esquema 1.50. Ejemplos de reacciones de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas catalizadas por otros metales.

1.5. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado sin catálisis metálica

1.5.1. Introducción a las reacciones de acoplamiento sin catálisis metálica

Actualmente la búsqueda de procesos más económicos y medioambientalmente más sostenibles resultan de gran interés en el diseño de nuevas rutas sintéticas en química orgánica. En este contexto, aquellas transformaciones libres de metal cuya eficiencia pueda asemejarse a la observada cuando se llevan a cabo reacciones catalizadas por metales son altamente deseables, pues en muchos casos la toxicidad, manipulación y el

elevado coste de los catalizadores hacen inviables este tipo de transformaciones, especialmente en la industria.¹⁰¹

Existe en la actualidad cierta controversia con el hecho de que sea posible que las reacciones denominadas “libres de metal” sean realmente promovidas por trazas de metales existentes ya sea en los materiales de partida, reactivos, aditivos o disolventes utilizados.¹⁰² Sin embargo, la justificación de este tipo de procesos a través de los correspondientes mecanismos de reacción es suficiente como para diferenciar de forma evidente ambos tipos de transformaciones.¹⁰³

I.5.2. Formación de enlaces carbono-carbono

En apartados anteriores se ha demostrado la versatilidad de las *N*-tosilhidrazonas como fuente de diazocompuestos sin restricciones de tipo estructural en diversas reacciones catalizadas por metales. En este apartado se estudiará la posibilidad de explotar dicha reactividad en procesos que no requieran la participación de un catalizador metálico.

Reacciones que emplean compuestos organometálicos de boro

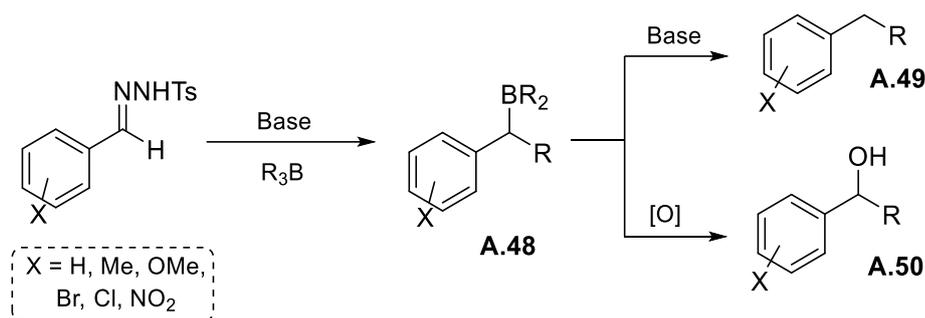
El primer ejemplo de formación de enlaces C-C empleando tosilhidrazonas en ausencia de catálisis metálica fue publicado por el profesor Kabalka en 1994.¹⁰⁴ En esta transformación, una tosilhidrazona reacciona con un trialkilborano como agente nucleófilo para obtener el intermedio **A.48**, que dependiendo de las condiciones de reacción conduce a alcanos o alcoholes (esquema I.51). Por un lado, si se emplea una base fuertemente nucleófila como el NaH, se obtiene el correspondiente alcano **A.49**, y por otro lado, en presencia de una base no nucleófila como DBU y en condiciones oxidantes (NaBO₃), se forma el alcohol **A.50**.

¹⁰¹ P. T. Asastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford: Oxford University Press, **1998**.

¹⁰² I. Thomé, A. Nijs, C. Bolm, *Chem. Rev. Soc.* **2012**, *41*, 979.

¹⁰³ Para ver una clasificación de reacciones de acoplamiento libres de catálisis metálica en función del principal paso de reacción involucrado en las mismas: C.-L. Sun, Z. J. Shi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219.

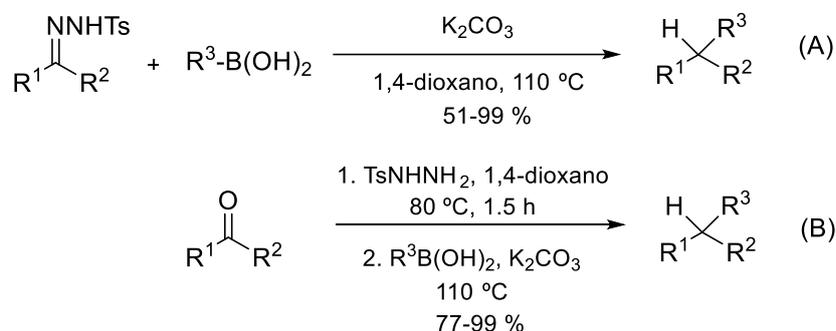
¹⁰⁴ G. W. Kabalka, J. T. Maddox, E. Bogas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5530.



Esquema I.51. Síntesis de alcanos y alcoholes empleando tosilhidrazonas y trialquilboranos.

Esta metodología resultó estar restringida a tosilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos y a solo un reducido número de organoboranos.

Alternativamente, en el año 2009 en nuestro grupo de investigación se descubrió una nueva reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos que transcurre de forma muy eficiente, general y en condiciones muy simples calentando ambos reactivos en presencia de una base (esquema I.52, A).¹⁰⁵ Además puede llevarse a cabo de forma *one-pot* directamente desde el carbonilo de partida manteniendo la misma efectividad (esquema I.52, B).

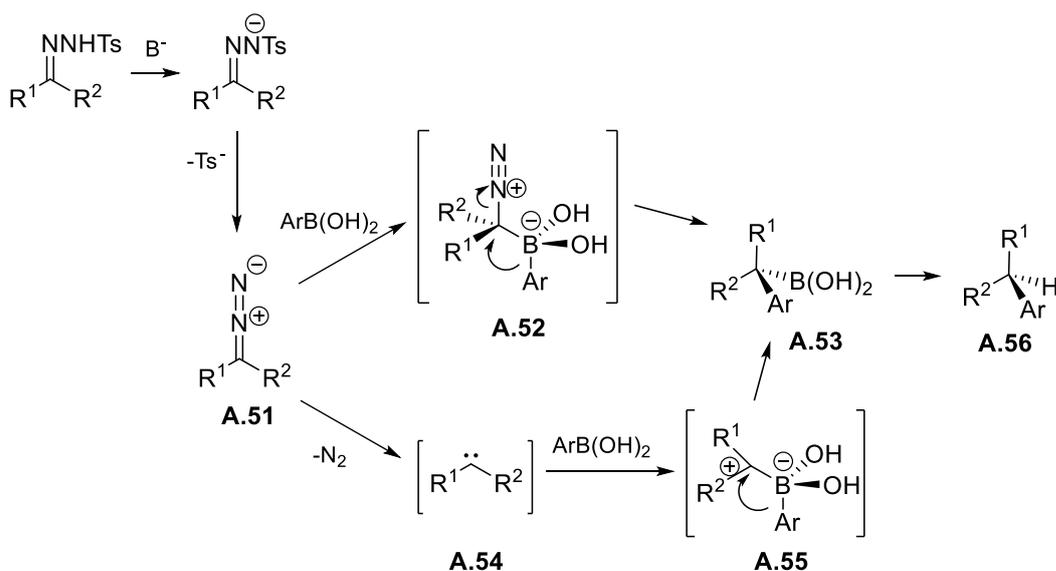


Esquema I.52. Acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

Se pueden proponer dos mecanismos para esta transformación (esquema I.53). En primer lugar, en condiciones térmicas y en presencia de la base, la *N*-tosilhidrazona se descompone generando el diazocompuesto **A.51**. Por un lado, éste podría reaccionar con el ácido borónico formando el intermedio de tipo boronato **A.52** que podría evolucionar

¹⁰⁵ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 494.

por migración 1,2 del grupo Ar con pérdida de una molécula de nitrógeno dando lugar al ácido arilborónico **A.53**. La formación de **A.53** podría explicarse a través de un mecanismo disociativo alternativo en el cual debido a las altas temperaturas se eliminaría una molécula de N₂ en primer lugar formándose el carbeno **A.54**. Éste reaccionaría a continuación con el ácido borónico formando el intermedio zwitteriónico **A.55**, que experimentaría la migración 1,2 del grupo para generar **A.53**. Finalmente, una etapa de protodesboronación del intermedio **A.53** en medio básico explicaría la formación del producto **A.56**.¹⁰⁶

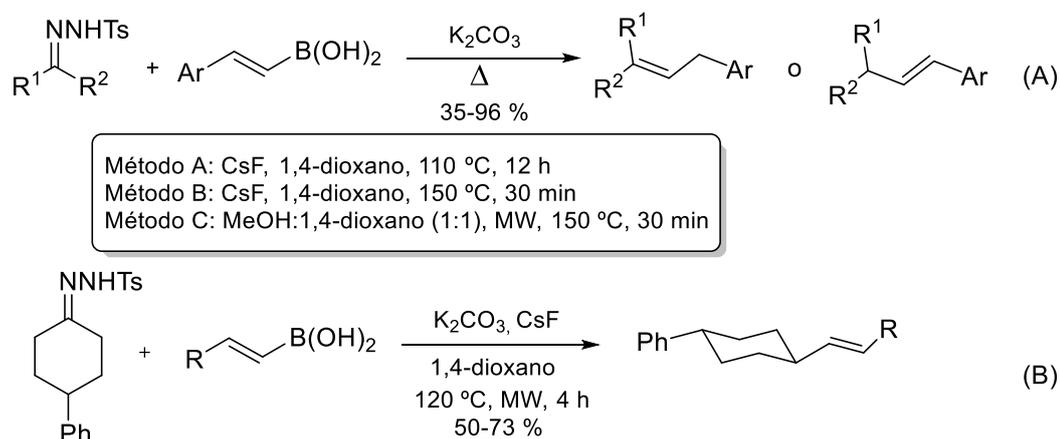


Esquema I.53. Mecanismo propuesto para el acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

El interés de nuestro grupo de investigación en el empleo de ácidos borónicos radica en su fácil manipulación asociada a su inherente estabilidad, su baja toxicidad, su gran tolerancia a otros grupos funcionales y su accesibilidad en cuanto a su disponibilidad comercial. Por todo ello, se continuó con un estudio más exhaustivo de esta transformación ampliando su generalidad al acoplamiento de ácidos alquenilborónicos, encontrándose que dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, la transformación da lugar a diferentes isómeros del doble enlace de una manera predecible y bajo

¹⁰⁶ Muy recientemente, el grupo del profesor Ley ha adaptado esta metodología a la química en flujo, generando el diazocompuesto **A.51** por oxidación con MnO₂: D. N. Tran, C. Battilocchio, S.-B. Lou, J. M. Hawkins, S. V Ley, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1120.

diferentes condiciones de reacción¹⁰⁷ (esquema I.54, A). Además, recientemente también en nuestro grupo de investigación se ha descubierto que esta reacción transcurre con total regio- y estereoselectividad cuando se emplean exclusivamente tosilhidrazonas derivadas de carbonilos cíclicos con diferentes patrones de sustitución¹⁰⁸ (esquema I.54, B).



Esquema I.54. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con ácidos alquenilborónicos.

Otras reacciones de formación de enlaces C-C

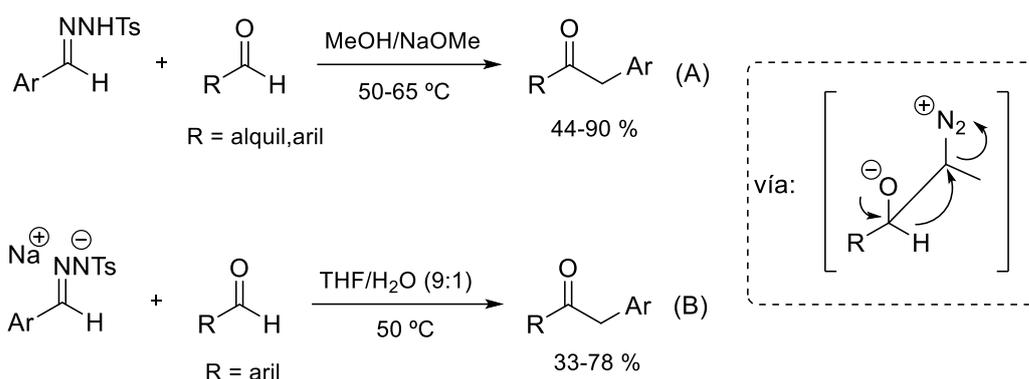
Las tosilhidrazonas han sido utilizadas como fuente de diazocompuestos para la formación de enlaces C-C en reacciones de homologación de aldehídos a cetonas. Así, en el año 2000 los grupos de investigación de Angle¹⁰⁹(A) y Aggarwal¹¹⁰ (B) describieron simultáneamente metodologías similares de esta transformación (esquema I.55).

¹⁰⁷ M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5953.

¹⁰⁸ M. Plaza, M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6253.

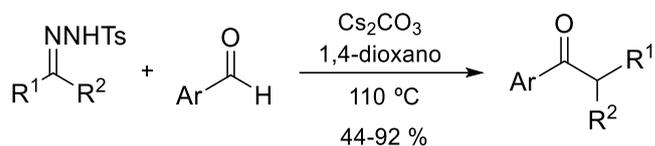
¹⁰⁹ S. R. Angle, M. L. Neitzel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6458.

¹¹⁰ V. K. Aggarwal, J. de Vicente, B. Pelotier, I. P. Holmes, R. V. Bonnert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 10327.



Esquema I.55. Reacciones de homologación de aldehídos empleando *N*-tosilhidrazonas.

Recientemente, esta estrategia ha sido extendida a tosilhidrazonas derivadas de dialquilcetonas y aldehídos aromáticos en presencia de carbonato de cesio para obtener cetonas no simétricas¹¹¹ (esquema I.56).

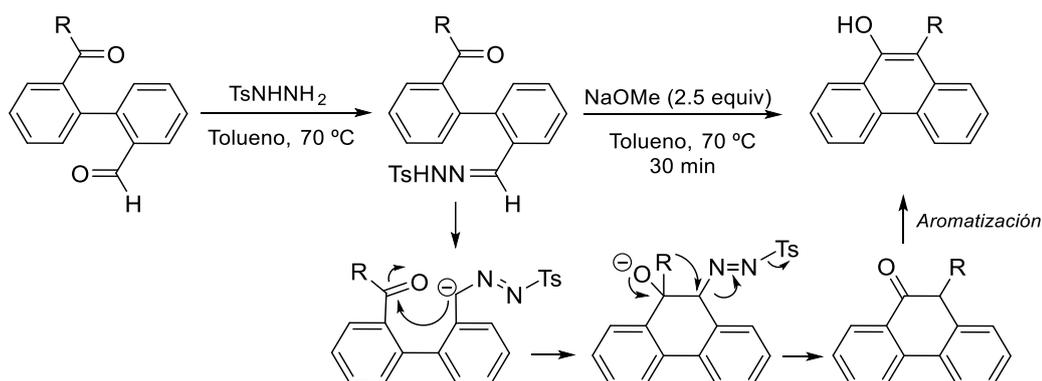


Esquema I.56. Síntesis de cetonas no simétricas empleando *N*-tosilhidrazonas.

La versión intramolecular de esta transformación fue publicada en el año 2013 por el grupo del profesor Wang. Partiendo de sistemas 2-formil-2'-acilbifilicos, tiene lugar la formación de derivados de naftol¹¹² (esquema I.57). Para ello, se prepara selectivamente la tosilhidrazona derivada del aldehído y a continuación en medio básico se promueve la formación del diazocompuesto y la ciclación a través de un mecanismo análogo al de las reacciones intermoleculares descritas anteriormente.

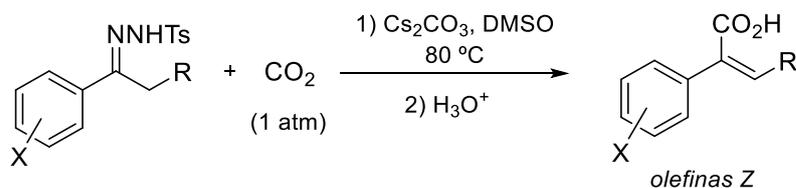
¹¹¹ D. M. Allwood, D. C. Blakemore, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3064.

¹¹² Y. Xia, P. Qu, Z. Liu, R. Ge, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2543.



Esquema I.57. Síntesis de sistemas policíclicos aromáticos a través de una reacción de ciclación intramolecular con *N*-tosilhidrazonas.

Recientemente, el profesor Cheng lleva a cabo la carboxilación de *N*-tosilhidrazonas en atmósfera de CO_2 y promovida por Cs_2CO_3 . Así, se sintetizan ácidos α -arilacrílicos en ausencia de catalizadores metálicos y de forma totalmente estereoselectiva, obteniéndose exclusivamente las olefinas Z^{113} (esquema I.58).

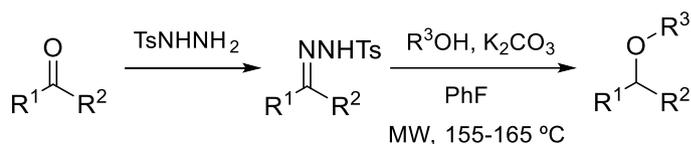


Esquema I.58. Síntesis de ácidos α -arilacrílicos por reacción de carboxilación con *N*-tosilhidrazonas

¹¹³ S. Sun, J.-T. Yu, Y. Jiang, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2855.

I.5.3. Formación de enlaces carbono-heteroátomo

El descubrimiento de nuevos métodos de formación de enlaces C-C empleando *N*-tosilhidrazonas en ausencia de catalizadores metálicos estableció un punto de partida para el diseño de procesos análogos para la creación de enlaces carbono-heteroátomo. En este contexto, en el año 2010 nuestro grupo de investigación descubre una nueva reacción de eterificación de tosilhidrazonas empleando alcoholes y fenoles (esquema I.59).¹¹⁴ Esta transformación tiene lugar tanto mediante calefacción convencional como con radiación de microondas y simplemente en presencia de K₂CO₃ y fluorobenceno como disolvente. Además, teniendo en cuenta que puede llevarse a cabo dicha reacción directamente partiendo del correspondiente compuesto carbonílico de partida, puede considerarse como una eterificación reductora del mismo, requiriendo este tipo de transformaciones de varias etapas sintéticas aplicando otras metodologías. En cuanto al mecanismo de reacción, podría proceder a través de un carbeno incipiente generado en la descomposición de la tosilhidrazona facilitando así la inserción del mismo en el enlace O-H del compuesto hidroxílico.



Esquema I.59. Eterificación reductora de *N*-tosilhidrazonas en presencia de alcoholes.

La importancia de esta transformación es evidente dado el interés mostrado por diversos grupos de investigación en explorar la versatilidad de la misma empleando distintos agentes nucleófilos para generar ésteres (esquema I.60, **B**),¹¹⁵ tioéteres (esquema I.60, **C**),¹¹⁶ sulfonamidas (esquema I.60, **D**),¹¹⁷ azidas secundarias (esquema I.60, **E**),¹¹⁸ fluoroalcanos (esquema I.60, **F**)¹¹⁹ y ditiocarbamatos (esquema I.60, **G**).¹²⁰

¹¹⁴ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993–4996.

¹¹⁵ A.-H. García-Muñoz, M. Tomás-Gamasa, M. C. Pérez-Aguilar, E. Cuevas-Yañez, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3925–3928.

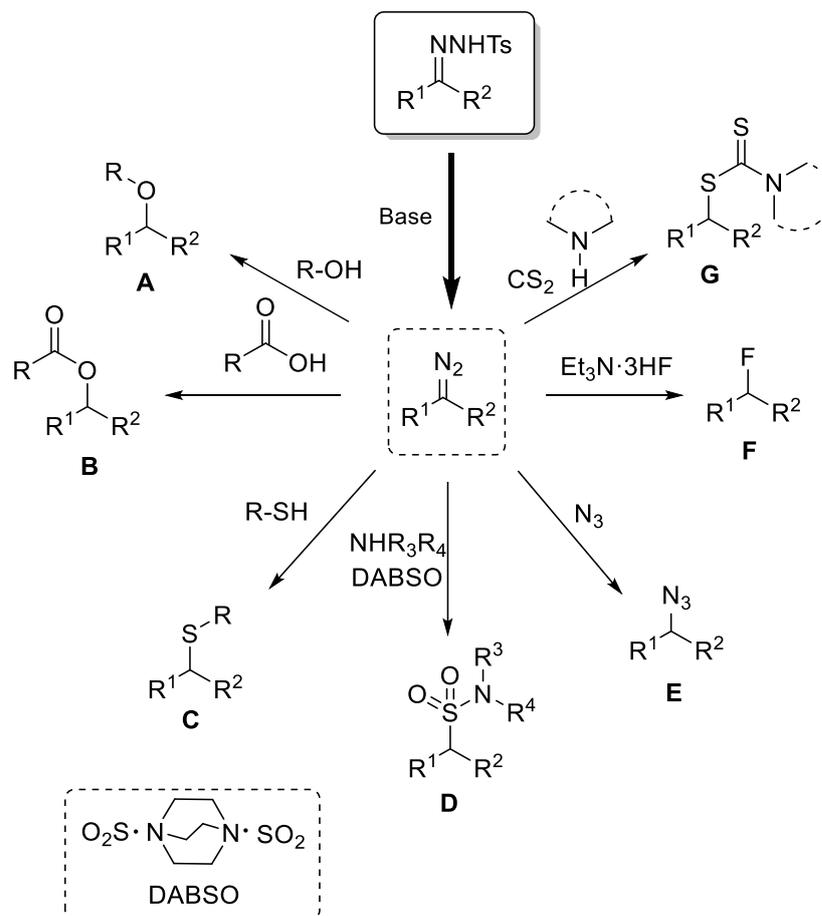
¹¹⁶ Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748.

¹¹⁷ A. S. Tsai, J. M. Curto, B. N. Roche, A.-M. R. Dechert-Schmitt, G. K. Ingle, V. Mascitti, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 508.

¹¹⁸ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5950.

¹¹⁹ A. K. Yadav, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2154.

¹²⁰ Q. Sha, Y.-Y. Wei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5615.



Esquema I.60. Reacciones de acoplamiento reductor partiendo de N-tosilhidrazonas sin necesidad de catalizadores metálicos.

I.6. Conclusiones de la introducción

Las *N*-sulfonilhidrazonas son compuestos orgánicos conocidos que han sido empleados durante más de 70 años en química orgánica. Sin embargo, a partir de la última década, se han desarrollado nuevas metodologías que han suscitado el interés de numerosos grupos de investigación.

Como resultado de este trabajo, se ha puesto de manifiesto que las *N*-sulfonilhidrazonas son intermedios muy versátiles para la transformación de compuestos carbonílicos a través de reacciones no convencionales. Entre sus ventajas destaca su empleo como fuente general de diazocompuestos sin límite estructural en el carbonilo precursor, facilitando así su participación tanto en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales como en transformaciones libres de metal.

En definitiva, a pesar del auge que este campo ha experimentado durante la última década, esta química continúa siendo de gran interés, dando lugar al descubrimiento de novedosas transformaciones enmarcadas en un área de alta competitividad y en el que ha sido elaborada la presente tesis.

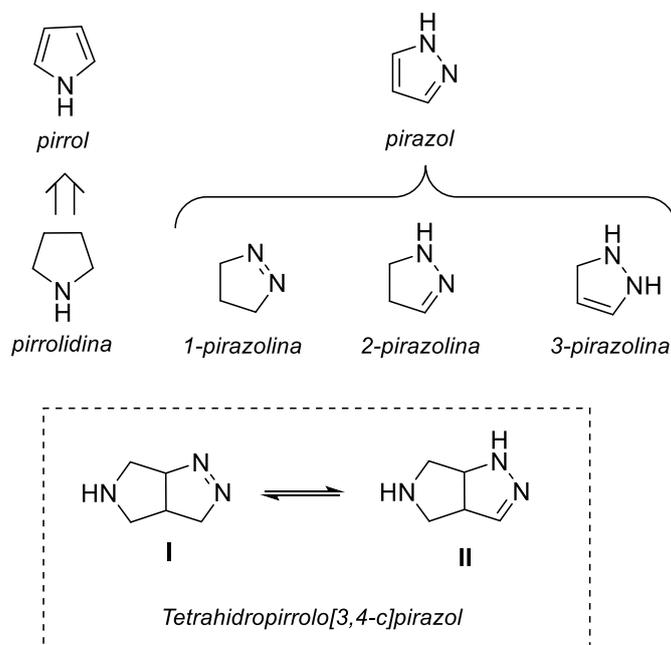
Capítulo 1

Síntesis de Tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazoles

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Definición e importancia biológica de los pirrolopirazoles

Un tetrahidropirrolopirazol es un compuesto orgánico bicíclico nitrogenado que está formado por un anillo de pirazolina y otro de tetrahidropirrol (o pirrolidina) condensados de manera lineal por la cara c (esquema 1.1).



Esquema 1.1. Estructura de un tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol.

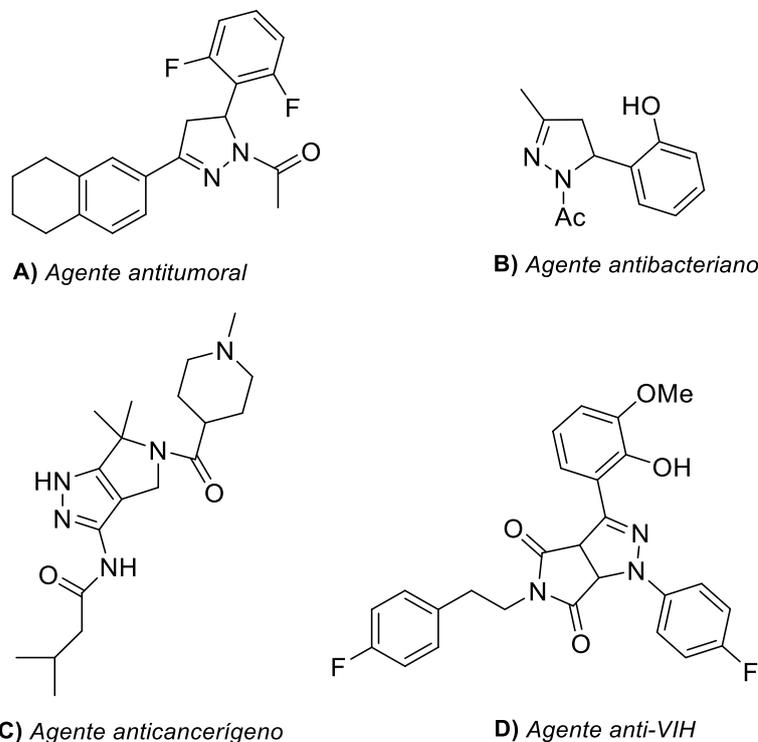
Las pirazolininas son compuestos orgánicos derivados de los pirazoles, y por tanto pertenecientes a la familia de los 1,2-azoles. Concretamente se trata de heterociclos de cinco eslabones que contienen dos nitrógenos adyacentes y tan solo una insaturación. Por otro lado, el pirrol es un compuesto químico orgánico aromático y heterocíclico que consiste en un anillo de cinco miembros que contiene un nitrógeno. En la naturaleza se encuentra formando parte de anillos aromáticos más complejos, incluyendo por ejemplo las porfirinas. Los pirroles presentan una basicidad muy baja comparada con las aminas y otros compuestos aromáticos, como la piridina, debido a que el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno interviene en la aromaticidad.¹²¹

Como puede observarse en el esquema 1.1, los tetrahidropirrolopirazoles, al igual que las pirazolininas, pueden presentar el doble enlace entre los dos átomos de nitrógeno como en I, que daría lugar al producto más favorable cinéticamente o bien puede tener lugar la isomerización del doble enlace generando el producto termodinámico II, que contiene la insaturación en el enlace C-N.

Cabe destacar que las pirazolininas (esquema 1.2, A y B) y algunos de sus derivados bicíclicos pirrolopirazoles (esquema 1.2, C y D), han suscitado un gran interés debido a su

¹²¹ R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *Org. Synth.* **1974**, *54*, 39.

actividad biológica, por lo que se han llevado a cabo numerosos estudios de estructura-reactividad (SAR). Así, por ejemplo, se sabe que poseen un amplio espectro de actividades biológicas,¹²² tales como antitumoral, inmunosupresora, antibacteriana,¹²³ antiinflamatoria,¹²⁴ anticancerígena,¹²⁵ antidiabética, antidepresiva y anti-VIH,¹²⁶ todas ellas dependientes del esqueleto del heterociclo (esquema 1.2).



Esquema 1.2. Ejemplos de pirazolininas y pirrolopirazoles con actividad biológica.

1.1.2. Introducción a las reacciones de cicloadición

Probablemente el primer ejemplo de formación de una pirazolina fue la síntesis descrita en 1887 por Fischer y Knövenagel por reacción de un compuesto carbonílico α , β -insaturado (acroleína) y un derivado de hidrazina. Esta síntesis clásica se basa en una condensación aldólica entre una cetona aromática y un aldehído para obtener una cetona α , β -insaturada y seguidamente promover una ciclación de ésta al reaccionar con hidrazina para obtener una 2-pirazolina. En éste método, las hidrazonas se forman como intermedio de reacción

¹²² S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar, H. Gupta, *Recent. Pat. on Antiinfect. Drug Discov.* **2009**, *4*, 154.

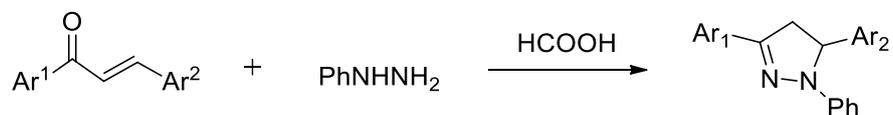
¹²³ a) P. K. Mykhailiuk, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4942; b) H. A. Soleiman, *Ind. J. Heter. Chem.* **2001**, *11*, 101; c) J. A. Pantankar, A. Shah, V. Rane, *Ind. J. Heter. Chem.* **2005**, *15*, 125.

¹²⁴ V. J. Bauer, S. R. Safir, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 11, 1129.

¹²⁵ a) H. Li, Y. Hong, S. Nukui, J. Lou, S. Johnson, S. Scales, I. Botrous, E. Tompkins, C. Yin, R. Zhou, M. He, J. Jensen, D. Bouzida, G. Alton, J. Lafontaine, S. Grant, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 584; b) J. Shi, G. Xu, W. Zhu, H. Ye, S. Yang, Y. Luo, J. Han, J. Yang, R. Li, Y. Wei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4273; c) C. Guo, L. Dong, J. Marakovits, S. Kephart, *Tetr. Lett.* **2011**, *52*, 1692.

¹²⁶ G.-N. Liu, R.-H. Luo, Y. Zhou, X.-J. Zhang, J. Li, L.-M. Yang, Y.-T. Zheng, H. Liu, *Mol.* **2016**, *21*, 1198.

requiriéndose la presencia de un catalizador como el ácido fórmico para promover la ciclación (esquema 1.3).



Esquema 1.3. Primer método de síntesis de pirazolinas.

Sin embargo, en la actualidad el método más conveniente y comúnmente empleado para la síntesis de pirazolinas y sus derivados bicíclicos son las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

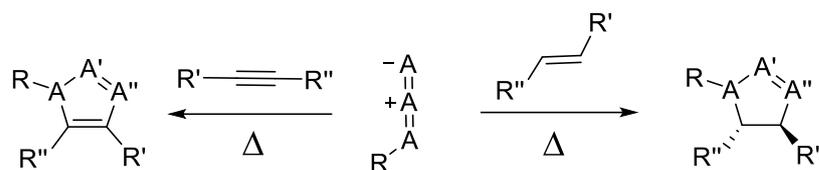
En el diseño de una ruta sintética en la química orgánica del siglo XXI, ocupan una posición prioritaria ciertos aspectos tales como: la eficiencia (pocas etapas, buenos rendimientos, elevado estereocontrol), versatilidad (posibilidad de obtener fácilmente análogos del producto), simplicidad operacional (evitando así posibles complicaciones que puedan acentuarse a escala industrial), economía (reacciones catalíticas y reactivos baratos, de fácil adquisición) y ecología (procesos no contaminantes). Una de las estrategias más atractivas para incorporar estos conceptos se basa en el diseño, desarrollo y utilización de transformaciones que proporcionen un incremento considerable de la complejidad molecular y estereoquímica en una sola etapa. Así, una de las herramientas sintéticas que mejor se adapta a este perfil son las reacciones de cicloadición, pues permiten la construcción regio-, estereo- e incluso enantioselectiva de ciclos de diversos tamaños mediante la adición simple de dos o más reactivos, y normalmente consiguiendo una elevada economía atómica.

Las reacciones de cicloadición pertenecen al grupo de las reacciones llamadas pericíclicas,¹²⁷ que son reacciones concertadas (ocurren en una sola etapa sin la formación de intermedios) en las que el único estado de transición existente se caracteriza por su geometría cíclica.

¹²⁷ F. A. Carroll, *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Brooks/Cole Publishing Company, 1998.

1.1.3. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

En este contexto, un modo de formación simultánea de enlaces C-C y C-heteroátomo de manera que proporcionen un claro incremento en la complejidad molecular y en la estereoquímica en una sola etapa, es mediante el empleo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. Se trata de cicloadiciones [3+2] que fueron definidas por primera vez por Smith¹²⁸ y donde tiene lugar la reacción entre un dipolo-1,3 y un dipolarófilo para formar un heterociclo de cinco miembros. El término dipolo-1,3 hace referencia a una especie con electrones deslocalizados, con separación de carga entre tres átomos y por tanto representada por estructuras resonantes zwitteriónicas (como una azida o un diazocompuesto). El dipolarófilo puede ser un alqueno o un alquino (esquema 1.5).



Esquema 1.5. Reacción general de cicloadición 1,3-dipolar.

Si además se trata de un proceso de cicloadición intramolecular, la reacción implicaría la formación de al menos dos nuevos enlaces químicos en un sistema policíclico, y en muchos casos de manera altamente regio- y estereoselectiva. De hecho, si la comparamos con un proceso de ciclocondensación (como el desarrollado por Fischer y Knövenagel), las cicloadiciones dipolares son reacciones intrínsecamente más regioselectivas debido a la polarización tanto del dipolo como del dipolarófilo, que determinan la orientación en la reacción de cicloadición.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, por tratarse de procesos concertados, ocurren con estereoquímica *supra*, lo que significa que la formación y ruptura de enlaces tiene lugar por la misma cara del sistema. Así, se conserva la configuración del dipolarófilo (es decir, si la olefina es *trans*, sus sustituyentes se mantendrán en *trans* al formar parte del ciclo) y los centros estereogénicos no se epimerizan tras la ciclación. Es importante destacar que en este tipo de reacciones, el impedimento estérico hace que el estado de transición aumente en energía de manera que la velocidad de reacción disminuye drásticamente (por tanto, tal y como se observará experimentalmente más adelante, existe fuerte dependencia con los restos R' y R'').

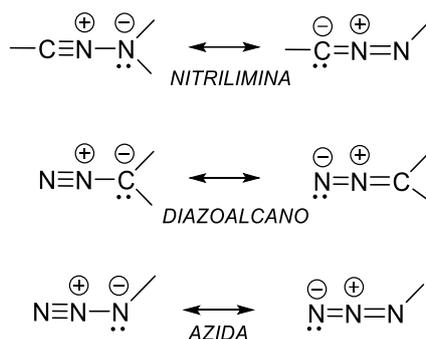
Por otro lado, el impacto de las cicloadiciones 1,3-dipolares en síntesis de sistemas heterocíclicos es comparable al de las reacciones de Diels-Alder en síntesis de ciclos carbonados. De hecho, la existencia de diferentes clases de dipolos-1,3¹²⁹ y de distintos tipos de dipolarófilos en función de la insaturación y de su sustitución, han incrementado la versatilidad de estas

¹²⁸ L. I. Smith, *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193.

¹²⁹ R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.

reacciones así como su aplicación en la síntesis de productos naturales y análogos.¹³⁰ En particular, Huisgen llevó a cabo por primera vez la clasificación de dipolos-1,3 definiendo por un lado los de tipo propargil-aleno de estructura lineal y por otro lado los de tipo alilo, que presentan una disposición angular. En el esquema 1.6 se muestran destacados el diazoalcano (que se emplea como dipolo-1,3 en la cicloadición de la presente tesis), la nitrilimina y la azida, todos de estructura tipo propargil-aleno y que aparecen también en los antecedentes que se discutirán a continuación.

Dipolos-1,3 tipo propargil-aleno



Esquema 1.6. Ejemplos de dipolos-1,3 de estructura tipo propargil-aleno.

Desde un punto de vista sintético, estas reacciones permiten la preparación de heterociclos de cinco eslabones con una total economía atómica. Además, debido a que presentan una compatibilidad elevada con la presencia de una considerable variedad de grupos funcionales, su aplicación en procesos de síntesis convergente resulta particularmente adecuada.

El proceso de formación de los heterociclos resultantes de estas cicloadiciones está muy favorecido termodinámicamente, sin embargo la elevada energía de activación de estos procesos hace que en muchas ocasiones tengan que llevarse a cabo mediante el empleo de calentamientos prolongados. Así, las reacciones de cicloadición pueden inducirse mediante calor, luz, altas presiones, sonicación, o empleando catalizadores orgánicos o catalizadores basados en ácidos de Lewis.¹³¹ No obstante, el desarrollo de procesos eficientes que no requieran del uso de catalizadores metálicos son muy deseables, pues éstos pueden presentar problemas de disponibilidad asociados con el alto coste (tanto del metal como de los ligandos) y la necesidad de eliminarlos del medio de reacción una vez haya terminado la transformación, tal y como se ha comentado en el apartado I.5.1.

¹³⁰ V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12247.

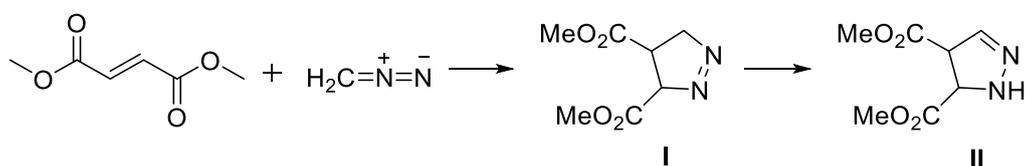
¹³¹ Para cicloadiciones 1,3-dipolares en general y ejemplos de reagrupamientos en dipolos 1,3 catalizados por Rh (II) ver: A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223.

1.1.4. Síntesis de pirazolinas y sus derivados tetrahidropirrolopirazoles a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

A continuación se hará una revisión bibliográfica de cicloadiciones 1,3-dipolares en ausencia de metales para la síntesis exclusiva de pirazolinas y sus derivados tetrahidropirrolopirazoles. Dichos procesos se encuentran clasificados en función del tipo de fuente del dipolo-1,3,^{132,133} es decir, a partir de un diazocompuesto, de un halogenuro de hidrazonoilo, de una azida o si se ha optado por el empleo de tosilhidrazonas.

A) Empleo de diazometano o diarilmetano como fuente de dipolo-1,3

Uno de los primeros y más importantes procedimientos empleados para la síntesis de pirazolinas no sustituidas en el átomo de N fue mediante la utilización de diazometano. Pechmann¹³⁴ en 1894 fue el primero en sintetizar diazometano haciendo reaccionar *N*-nitrosouretano con hidróxido potásico. A continuación, la reacción entre diazometano y dimetilfumarato generaba un compuesto de estructura tipo pirazolina (I). Así, resultó que Pechmann anticipó correctamente el mecanismo de esta reacción. Posteriormente, Rolf Huisgen,¹²⁹ quien fue el primero en realizar una investigación exhaustiva sobre la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, observó que el producto cinético de la cicloadición 1,3-dipolar es la 1-pirazolina (I), que en este caso, isomeriza espontáneamente al producto termodinámicamente más estable, el isómero 2-pirazolina (II); tras una transposición 1,3-H, ratificando así los estudios realizados por Pechmann (esquema 1.7).



Esquema 1.7. Primera síntesis de pirazolinas descrita por reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

En 1959, Walborsky y colaboradores¹³⁵ fueron probablemente los primeros en realizar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de forma asimétrica al hacer reaccionar el difenildiazometano con alquenos quirales derivados del mentol. No obstante, y a pesar que pretendían investigar la estereoselectividad de la reacción de ciclopropanación, esto no fue

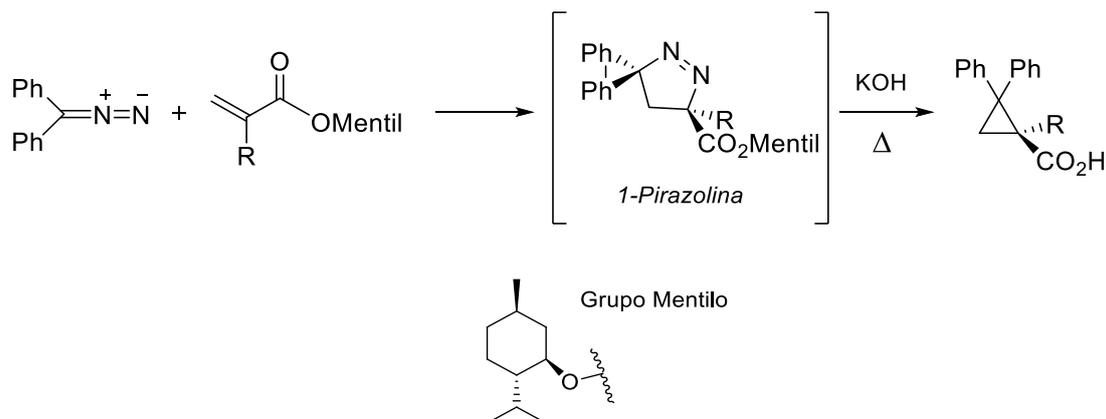
¹³² a) J. Shi, G. Xu, W. Zhu, H. Ye, S. Yang, Y. Luo, J. Han, J. Yang, R. Li, Y. Wei, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4273; b) H. Li, Y. Hong, S. Nukui, J. Lou, S. Johnson, S. Scales, I. Botrous, E. Tompkins, C. Yin, R. Zhou, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 584.

¹³³ Ejemplos de cicloadiciones 1,3-dipolares que generan tetrahidropirrolopirazoles ya sea por catalizadores de Rh o Cu o empleando hidrazonas o diazocompuestos ver: a) D. S. Brown, M. C. Elliott, C. J. Moody, T. J. Mowlem, J. P. J. Marino, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2447; b) A. Dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 11, 3117; c) A. Dos Santos, L. El Kaim, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1310.

¹³⁴ H. V. Pechmann, *Berichte*, **1894**, 27, 1890.

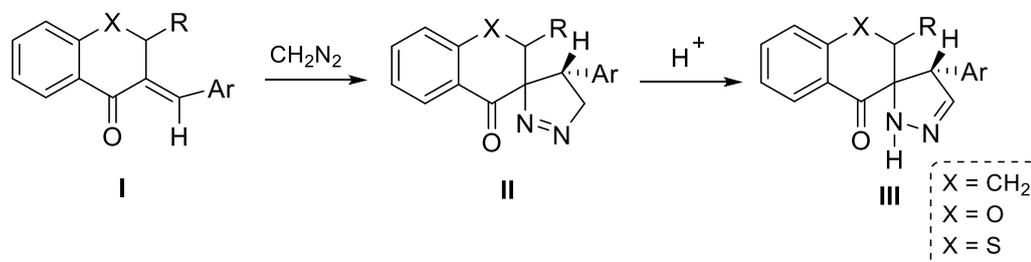
¹³⁵ a) F. J. L. Barash, H. M. Walborsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1514 ; b) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

posible hasta que publicaciones posteriores que confirmaron que la 1-pirazolina detectada por Walborsky era el único isómero que se obtenía y de forma cuantitativa (esquema 1.8).



Esquema 1.8. Primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica que procede a través de pirazolinas.

Posteriormente, la síntesis de pirazolinas a partir de diazometano fue ampliamente desarrollada de manera que se consiguió aislar por primera vez la 1-pirazolina como producto final. Así, Pijewska y colaboradores¹³⁶ investigaron la cicloadición 1,3-dipolar de 3-arilidenoflavonas I y diazometano para obtener 1- y 2-espiropirazolinas II y III. A diferencia de las pirazolinas obtenidas por Pechmann, en este caso, las espiro-1-pirazolinas (II) son muy estables, de manera que la isomerización es mucho menos favorable y no es fácil obtener directamente las espiro-2-pirazolinas (III) (esquema 1.9).



Esquema 1.9. Síntesis de las primeras 1-pirazolinas estables.

Para la preparación de esqueletos bicíclicos en síntesis orgánica es muy común el empleo de reacciones de cicloadición con sustratos monocíclicos como dienófilos o dipolarófilos. En particular, unos dipolarófilos muy comunes son los derivados de maleimida, que fueron empleados ya en 1989 por parte del grupo de Nagai para la síntesis de tetrahidropirrolopirazoles.¹³⁷ Un ejemplo se recoge en el esquema 1.10, donde se emplea la N-arilcloromaleimida para llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar con un diazocompuesto y a continuación se favorece la pérdida de ácido clorhídrico al tratar uno de los productos obtenidos con trietilamina generando el correspondiente pirrolopirazol.

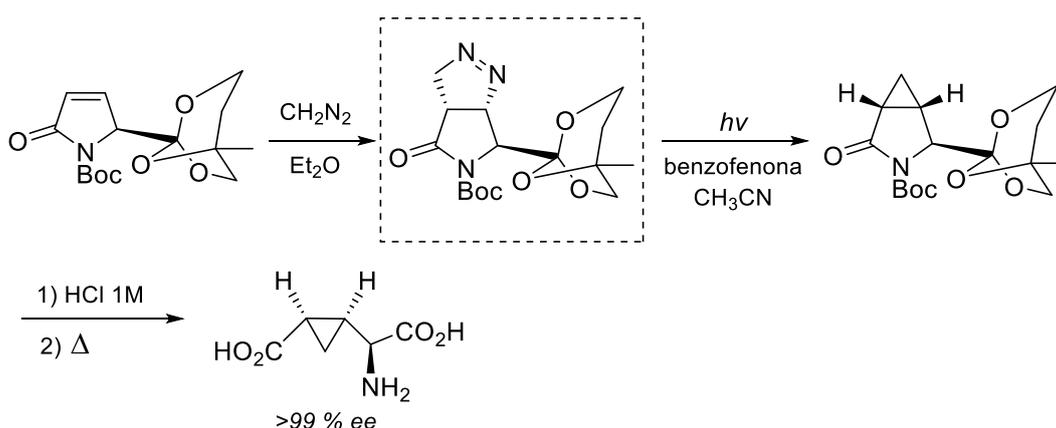
¹³⁶ a) J. Kamecki, W. Perka, L. Pijewska, *Polish J. Chem.* **1985**, *59*, 285; b) L. Pijewska, J. Kamecki, W. Perka-Karolczak, *Pharm.* **1993**, *48*, 254.

¹³⁷ Y. Nakano, M. Hamaguchi, T. Nagai, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5912.



Esquema 1.10. Empleo por primera vez de derivados de maleimida en cicloadiciones 1,3-dipolares para la síntesis de pirrolopirazoles.

Recientemente, diversos grupos de investigación han empleado derivados de maleimida que contienen centros estereogénicos para llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intermolecular generando pirrolopirazolininas, intermedios sintéticos útiles para la formación de ciclopropanos.¹³⁸ Como puede observarse en el esquema 1.11, en un primer paso tiene lugar la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre diazometano y un derivado de maleimida quiral. En este caso, el ortoéster ABO (2, 7, 8-trioxabicyclo[3.2.1]octano), actúa como grupo protector del ácido carboxílico existente en el producto de partida y como auxiliar quiral, induciendo diastereoselectividad facial en la reacción de cicloadición.¹³⁹ A continuación se genera el correspondiente ciclopropano de manera fotoquímica y tras la hidrólisis se forma la (2*S*, 3*S*, 4*R*)-carboxiciclopropilglicina con un exceso enantiomérico del 99 %, comprobándose así la estereoespecificidad del proceso.



Esquema 1.11. Síntesis de pirrolopirazoles como intermedios sintéticos útiles por reacción de cicloadición 1,3-dipolar empleando diazometano.

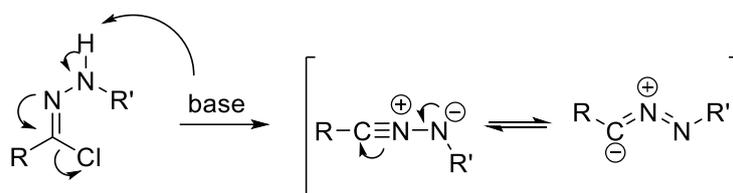
No obstante, como ya se ha comentado en el apartado I.3.1, conviene destacar que el empleo de diazometano no es el más conveniente, al tratarse de un gas muy tóxico que bajo ciertas condiciones puede resultar explosivo.

¹³⁸ Otros ejemplos donde se han empleado derivados de maleimida en cicloadiciones dipolares con diazocompuestos: a) V. Caubert, N. Langlois, *Tetr. Lett.* **2006**, *47*, 4473; b) B. S. Santos, S. C. C. Nunes, A. C. C. Pais, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetr.* **2012**, *68*, 3729.

¹³⁹ M. Oba, N. Nishiyama, K. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2003**, 776.

B) Empleo de halogenuros de hidrazonoílo como fuente de dipolo-1,3

Un caso particular de fuente de dipolos-1,3 son los halogenuros de hidrazonoílo,¹⁴⁰ que presentan estructura de hidrazona pero adquieren cierta reactividad singular a causa de presentar un halógeno directamente unido al carbono hidrazónico. Los halogenuros de hidrazonoílo en presencia de una base experimentan la deshidrohalogenación, dando lugar a nitriliminas, dipolos-1,3 que pueden participar en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares para la síntesis de pirazolinas (esquema 1.12).



Esquema 1.12. Formación del dipolo-1,3 a partir de halogenuros de hidrazonoílo.

Por ejemplo, la reacción de cicloadición intermolecular entre *N*-bencilmaleimidias y bromuros de hidrazonoílo genera un solo regioisómero de pirrolopirazolidiona, tal y como se puede observar en el esquema 1.13 (A).¹⁴¹

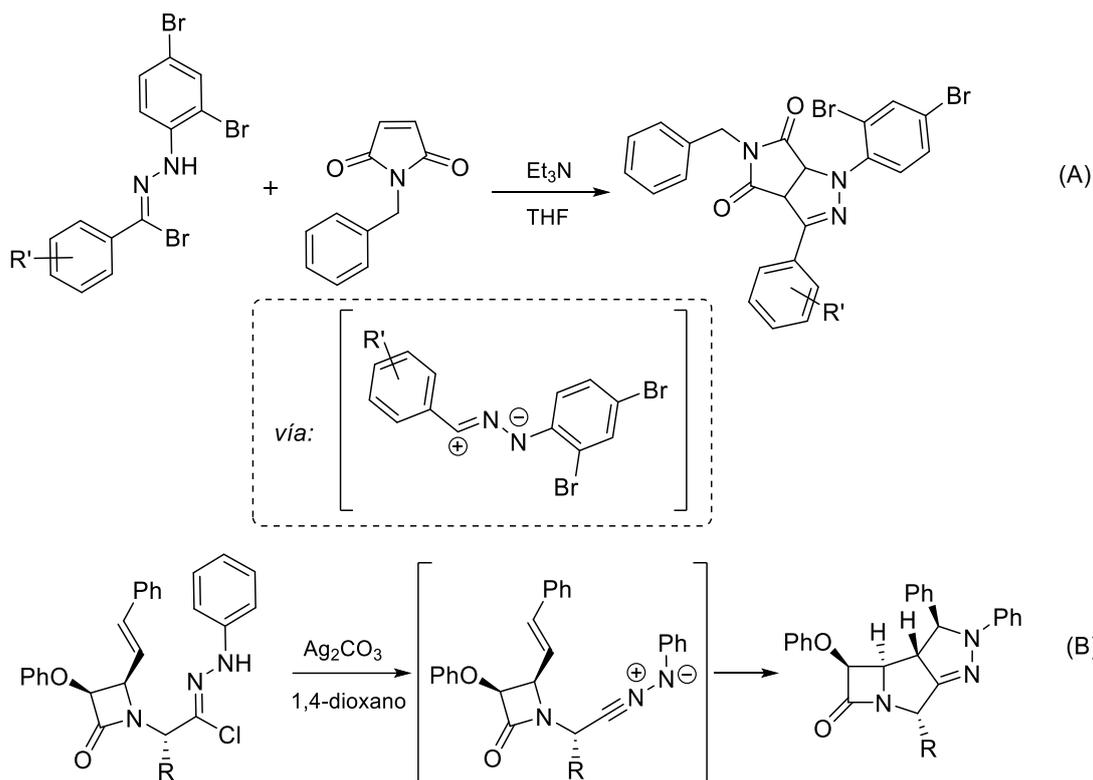
En el ejemplo B¹⁴² se puede observar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular en la que tiene lugar de nuevo la generación de la nitrilimina como dipolo-1,3 partiendo de cloruros de hidrazonoílo para formar el correspondiente producto tricíclico de forma estereoselectiva.¹⁴³ En ambos casos la estereoquímica de la β-lactama se mantiene durante el proceso pericíclico y la estereoselectividad del nuevo anillo de pirazolina formado se ajusta a la dictada por la naturaleza concertada de las cicloadiciones dipolares.

¹⁴⁰ Para método de síntesis de halogenuros de hidrazonoílo, ver: P. Wolkoff, *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 9, 1333.

¹⁴¹ Conviene destacar, que al igual que en el caso de los diazocompuestos, las maleimidias fueron empleadas en varias publicaciones como dipolarófilos en reacciones de cicloadición con halogenuros de hidrazonoílo. a) J. Kaur, B. Singh, K. K. Singal, *Chem. Heter. Comp.*, **2006**, *42*, 6, 818; b) A. O. Abdelhamid, A. H. El-Ghandour, A. A. M. El-Reedy, *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 406; c) M. Kaur, B. Singh, B. Singh, *Chem. Sci.* **2013**, *125*, 6, 1529.

¹⁴² P. Del Buttero, G. Molteni, *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 1319.

¹⁴³ Para ver otra cicloadición intramolecular pero en este caso a partir de sales de diazonio se genera *in situ* el halogenuro de hidrazonoílo formando productos similares: G. Brogini, G. Molteni, T. Pilati, G. Zecchi, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3799.



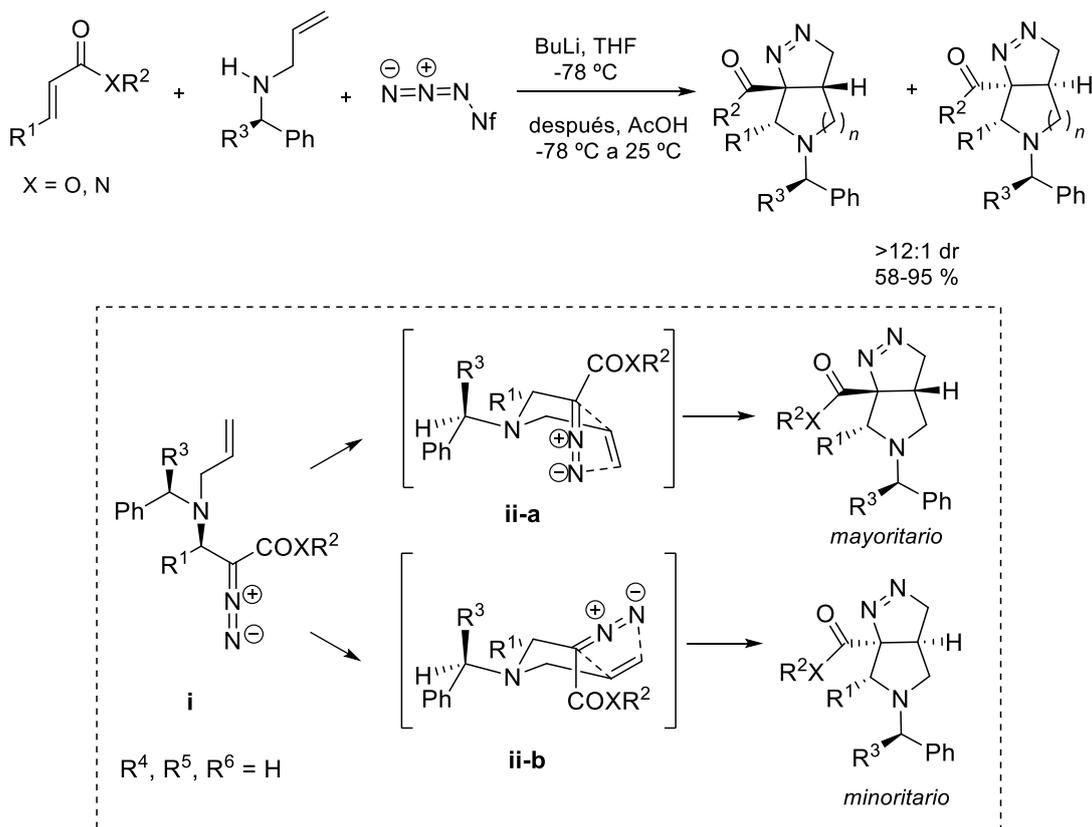
Esquema 1.13. Cicloadición 1,3-dipolar empleando halogenuros de hidrazonoilo como fuente de dipolo-1,3.

C) Empleo de azidas como fuente de dipolo-1,3

Las azidas también se han empleado como fuente de dipolos-1,3 en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.¹⁴⁴ En particular, resulta interesante un trabajo publicado recientemente en el que se emplean nonafilazidas como reactivo útil para la formación de diazocompuestos, que son los que participan en la reacción de cicloadición. Así, a través de una secuencia tándem de reacciones sin precedentes en la bibliografía, como es una adición tipo aza-Michael seguida por una cicloadición 1,3-dipolar,¹⁴⁵ se prepararon pirrolopirazoles como mezcla de diastereoisómeros en relación 12:1. Se puede observar en los estados de transición del esquema 1.14 la alta diastereoselectividad del proceso de cicloadición hacia el producto que sitúa los grupos R^1 y éster en posición ecuatorial.

¹⁴⁴ Una síntesis de pirrolopirazoles partiendo de pirazoles preformados y empleando azidas: E. A. Aly, M. A. El-Boral, M. A. Barren, *Ind. J. Chem.* **2004**, *43*, 1355.

¹⁴⁵ V. Kapras, R. Pohl, I. Císařová, U. Jahn, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1088.

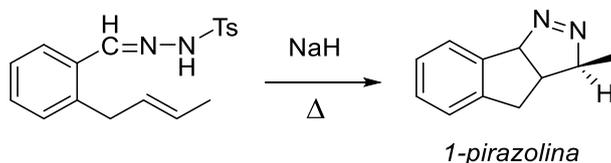


Esquema 1.14. Síntesis de tetrahidropirrolpirazoles intermolecular a través de un proceso tándem de adición aza-Michael y cicloadición 1,3-dipolar en el que se emplean azidas como fuente del dipolo-1,3.

D) Empleo de tosilhidrazonas como fuente de dipolo-1,3

Alternativamente, la generación del dipolo-1,3 (el diazocompuesto) puede llevarse a cabo a partir de una tosilhidrazona, pudiendo ser ésta generada *in situ* por reacción entre un compuesto carbonílico e hidrazina o un derivado de la misma.

El estudio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular empleando *N*-tosilhidrazonas no fue descrito detalladamente hasta 1980, cuando Padwa¹⁴⁶ obtuvo 1-pirazolinas por empleo de hidruro sódico en contacto con una ω -alqueniltosilhidrazona y posterior calentamiento (esquema 1.15).

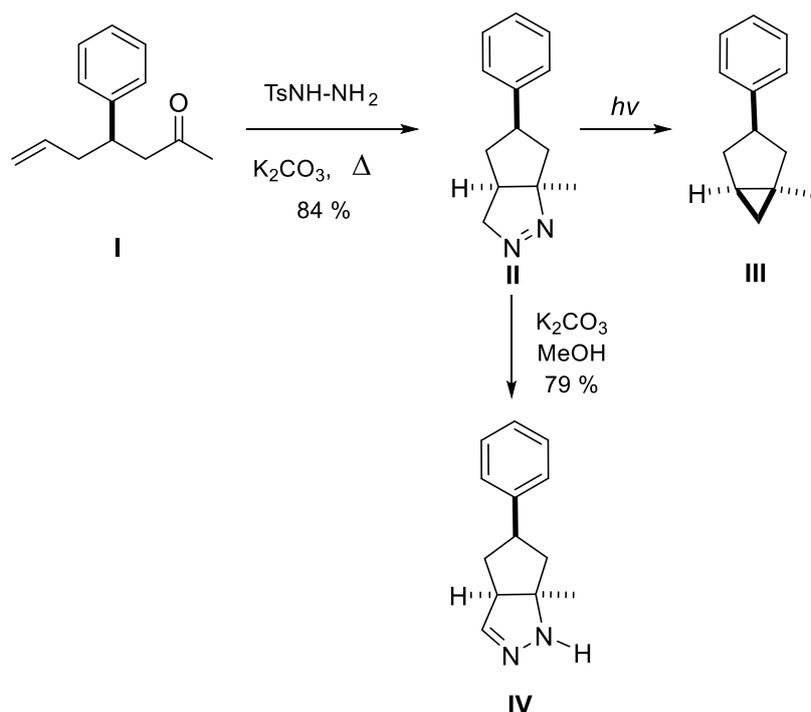


Esquema 1.15. Primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular empleando *N*-tosilhidrazonas para la síntesis de pirazolinas.

¹⁴⁶ A. Padwa, H. Ku, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3756.

Muy posteriormente, el grupo del profesor Taber,¹⁴⁷ siguiendo la química establecida por Padwa, llevó a cabo la primera cicloadición 1,3-dipolar intramolecular generando la tosilhidrazona *in situ* y logrando aislar un derivado de la 1-pirazolina **II** (esquema 1.16). Ésta a continuación es irradiada de manera que se favorece la eliminación de N₂ para dar lugar al correspondiente ciclopropano **III**. Alternativamente, en presencia de K₂CO₃ y MeOH se favorece la isomerización de la pirazolina al tautómero termodinámicamente más estable **IV**.

En el año 2010, el mismo grupo de investigación llevó a cabo la ciclopropanación directa del sistema carbonílico sin necesidad de aislar el intermedio bicíclico **II**.^{147b}

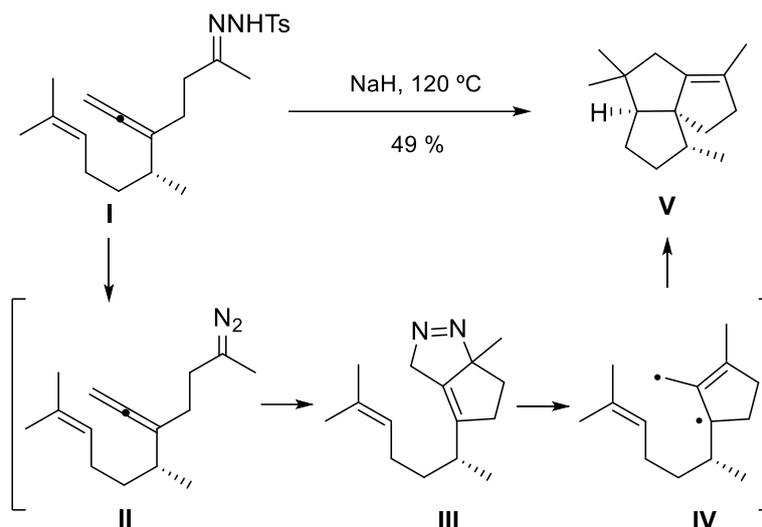


Esquema 1.16. Primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular generando *N*-tosilhidrazonas *in situ* para la síntesis de pirazolinas.

Muy recientemente, se ha aplicado esta metodología a la síntesis total del producto natural Panaginsena (**V**), un hidrocarburo perteneciente a la familia de los terpenos con estructura tricíclica. Como puede observarse en el esquema 1.17, en el paso final de la síntesis se llevó a cabo una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular vía formación *in situ* del diazocompuesto **II** a partir de la correspondiente tosilhidrazona **I**. Así, una vez formado el derivado bicíclico de pirazolina **III**, se produce la eliminación de una molécula de nitrógeno dando lugar a un intermedio de tipo radicalario **IV** que evoluciona para generar el producto **V** deseado de forma diastereoselectiva.¹⁴⁸

¹⁴⁷ a) Taber, D.F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479; b) Taber, D.; Guo, P.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179.

¹⁴⁸ S. Geum, H.-Y. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2466.



Esquema 1.17. Etapa final de la síntesis total de la Panaginsena.

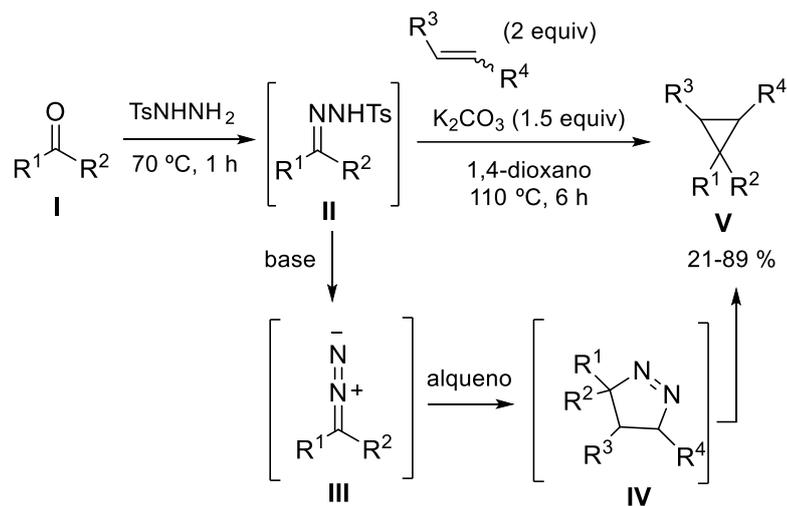
1.2. Discusión de resultados

1.2.1. Objetivo de la investigación

Tal y como se ha comentado en la introducción general, desde el año 2007 en nuestro grupo de investigación se han desarrollado múltiples transformaciones basadas en el empleo de *N*-tosilhidrazonas como intermedios sintéticos versátiles tanto en procesos catalizados por metales de transición como por aquellos que tienen lugar en ausencia de metal. Así, continuando con el interés en los procesos libres de catálisis metálica, recientemente se desarrolló una síntesis de ciclopropanos¹⁴⁹ a partir de la descomposición en medio básico de tosilhidrazonas en presencia de alquenos. En esta reacción se postula que tiene lugar la formación de un intermedio de estructura tipo pirazolina **IV** y a continuación se produce la extrusión espontánea de una molécula de nitrógeno, formándose así el ciclopropano **V** (esquema 1.18). Es importante destacar que la formación de los ciclopropanos, pudo llevarse a cabo de manera *one-pot* evitándose el aislamiento de la tosilhidrazona. Además, la aproximación favorecida sitúa los sustituyentes más voluminosos en disposición relativa *anti*, dando como resultado la formación mayoritaria del ciclopropano *trans*.¹⁵⁰

¹⁴⁹ J. Barluenga, N. Quiñones, M. Tomás-Gamasa, M.-P. Cabal, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2312.

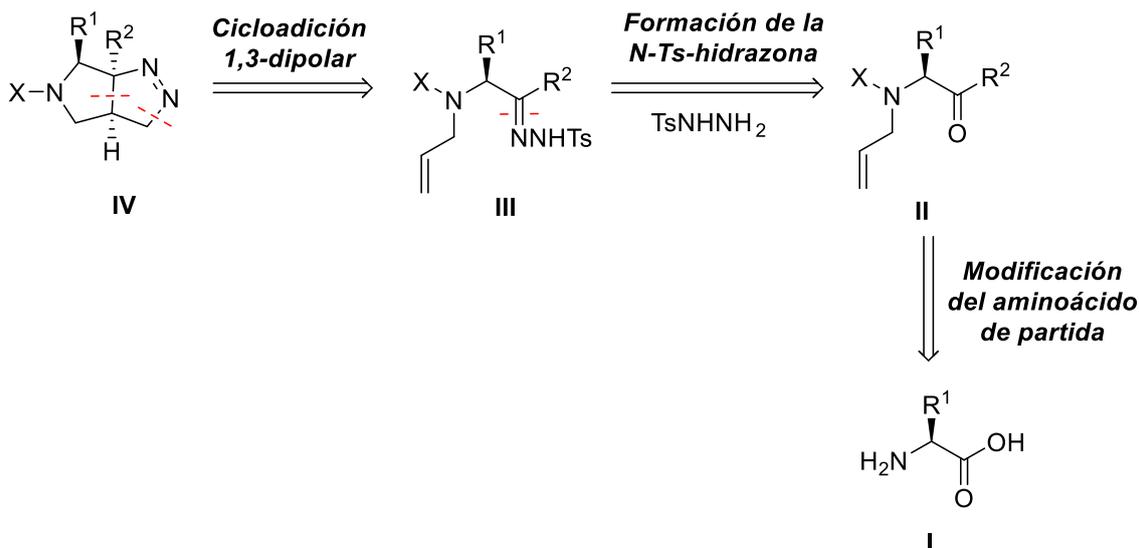
¹⁵⁰ A. Padwa, *A 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, **1984**.



Esquema 1.18. Reacción de ciclopropanación empleando *N*-tosilhidrazonas a través de la formación de un intermedio tipo pirazolina.

Continuando con el interés generado en nuestro grupo de investigación por las reacciones de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal y el enorme potencial que estas presentan, nos planteamos estudiar un proceso de ciclopropanación intramolecular. Con este fin, se decidió sintetizar un compuesto que contuviese ambas funcionalidades (el doble enlace y la tosilhidrazona) de manera que fuese capaz de experimentar un proceso de cicloadición 1,3-dipolar de manera intramolecular para dar lugar al derivado correspondiente de pirazolina.

Así, teniendo en cuenta que este tipo de procesos son diastereoselectivos, se escogieron α -aminoácidos I como material de partida, por tratarse de materias primas quirales y de fácil adquisición como enantiómeros puros. De esta manera, el centro estereogénico original del aminoácido de partida se mantendría en el proceso e influiría en la disposición del resto de centros originados durante el proceso de cicloadición. Por otro lado, dado el esqueleto del tetrahidropirrolpirazol IV indicado en el esquema 1.19 (como biciclo [3.3.0]) se podría plantear el siguiente esquema retrosintético: en primer lugar, el proceso de cicloadición 1,3-dipolar da lugar a la formación de un enlace C-C y un enlace C-N. La desconexión de éstos enlaces genera el precursor directo del biciclo, que en nuestro caso es la *N*-tosilhidrazona III, que presenta un doble enlace en una posición estratégica. A su vez, ésta procede de la condensación entre la *N*-tosilhidrazida, de procedencia comercial, y un compuesto carbonílico II. Por último, éste derivado carbonílico (aldehído o cetona), se obtiene por modificaciones sucesivas del correspondiente α -aminoácido de partida (esquema 1.19).



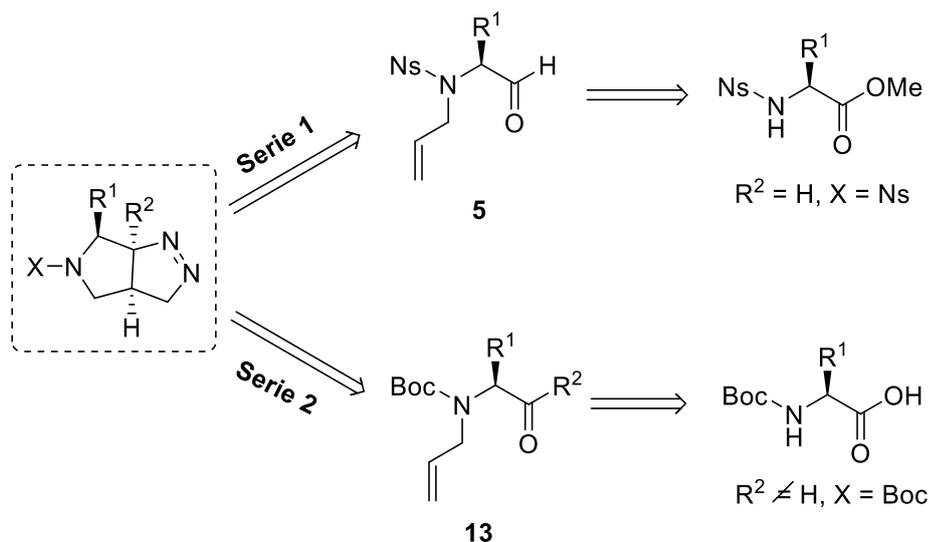
Esquema 1.19. Análisis retrosintético de los tetrahidropirrolopirazoles.

En definitiva, el objetivo sintético es generar los biciclos nitrogenados [3.3.0] **IV** de forma totalmente diastereoselectiva, para lo que será fundamental la elección de la preparación del compuesto carbonílico de partida (aldehído o cetona) a partir del α -aminoácido correspondiente.

1.2.2. Consideraciones previas

Como se ha comentado, se escogieron como materiales de partida L - α -aminoácidos naturales comercialmente accesibles. Se empleó como compuesto modelo de estudio el α -aminoácido más sencillo que aportase un centro estereogénico al compuesto final, la L -alanina ($R^1 = \text{Me}$, esquema 1.20). Por otro lado, se decidió el empleo de dos grupos protectores diferentes del grupo NH_2 ,¹⁵¹ estudiándose dos series alternativas; la **serie 1** que conduce a derivados de α -alilaminoaldehídos que contienen el grupo *p*-nitrobenzenosulfonilo (Ns) como protector del grupo amino y la **serie 2**, que presentan el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) como grupo protector (ver esquema 1.20).

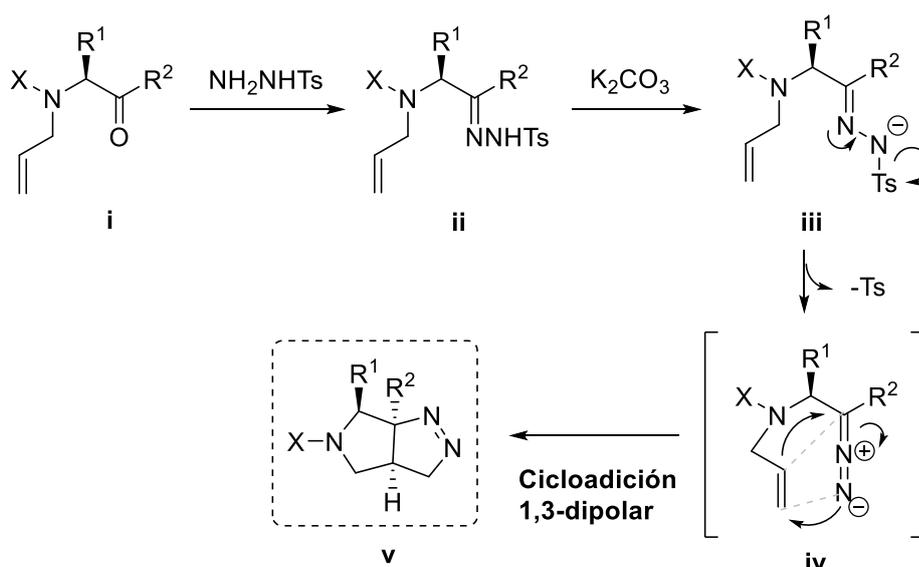
¹⁵¹ a) E. Vallee, F. Loemba, M. Etheve-Quellejeu, J-M. Valéry, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2191; b) T. Fukuyama, T. Kan, *Chem. Commun.* **2004**, 353; c) M-L. Di Giola, A. Leggio, A. Le Pera, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7416.



Esquema 1.20. Retrosíntesis propuestas para la preparación de los tetrahidropirrolopirazoles de ambas series.

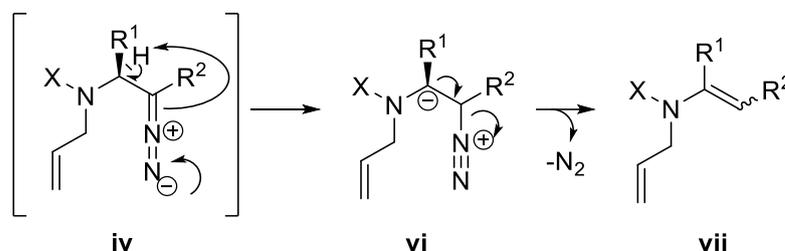
1.2.3. Consideraciones mecanísticas

Con el fin de esclarecer los diferentes resultados experimentales obtenidos en las dos series de síntesis de tetrahidropirrolopirazoles expuestas, se presenta a continuación el siguiente mecanismo. En primer lugar, se produce la condensación del compuesto carbonílico (i) con la *N*-tosilhidrazina para dar la *N*-tosilhidrazona correspondiente (ii); ésta, sin necesidad de ser aislada del medio de reacción, es desprotonada por el carbonato potásico de manera que se genera el diazocompuesto que actúa como dipolo-1,3 (iii). En este punto, esta especie puede evolucionar experimentando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular con la olefina correspondiente de la propia molécula, generando el biciclo pirrolopirazol deseado v (esquema 1.21).



Esquema 1.21. Mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular.

En estas reacciones se obtiene un producto secundario cuya formación se puede explicar a partir del intermedio **iv**, que puede evolucionar liberando una molécula de N₂, de manera que se generaría el producto olefínico de la reacción de Bamford-Stevens³ (**vii**), el cual ha sido observado como subproducto en todos los experimentos llevados a cabo (esquema 1.22).



Esquema 1.22. Mecanismo y producto resultante de la reacción de Bamford-Stevens.

1.2.4. Serie 1: Preparación de tetrahidropirrolpirazoles derivados de aldehídos

1.2.4. A. Síntesis del α -alilaminoaldehído **5** y de la *N*-aliltosilhidrazona **6**

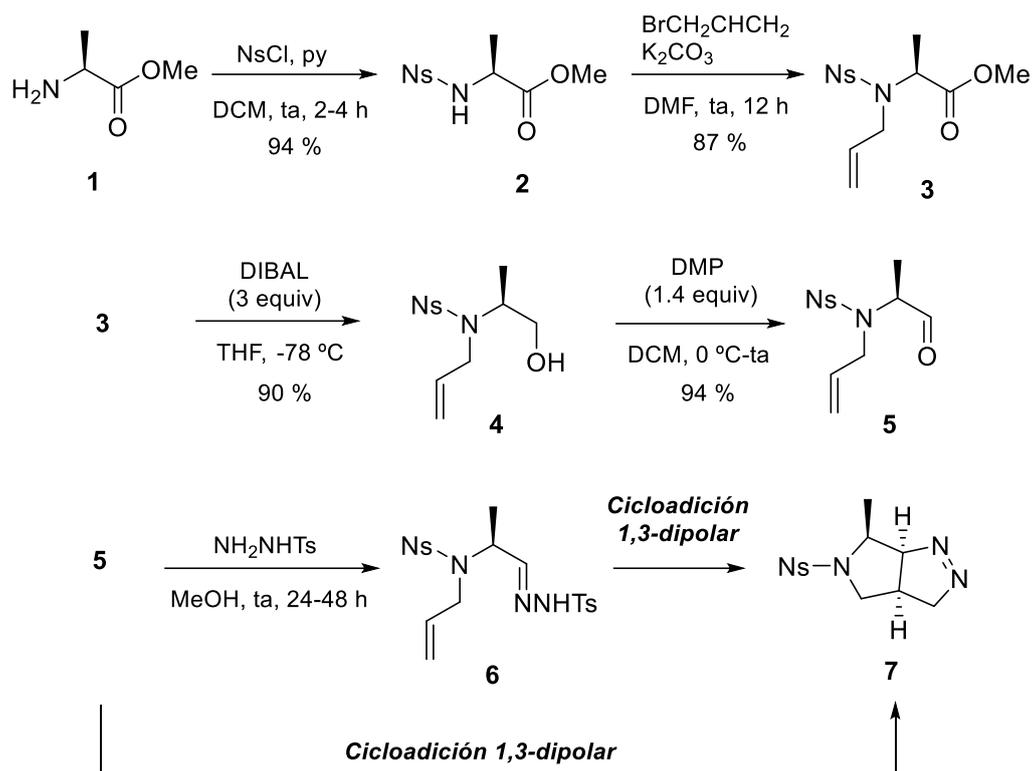
Se escogió como producto de partida el éster metílico de la *L*-alanina comercial (**1**), realizándose una protección del grupo NH₂ con el cloruro de *p*-nitrobenenosulfonilo (Ns)¹⁵² y piridina obteniéndose el éster **2** en un 94 % de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la alilación¹⁵³ del grupo sulfonamida empleando bromuro de alilo y una base débil, como es el K₂CO₃, aprovechando la acidez del NH proporcionada por el grupo Ns. El grupo éster del compuesto **3** se redujo con DIBAL¹⁵⁴ a -78 °C obteniéndose, tras hidrólisis, el alcohol **4** con un rendimiento del 90 %. Este alcohol se oxidó bajo las condiciones del reactivo de Dess-Martin (DMP)¹⁵⁵ generando el aldehído **5** de forma casi cuantitativa (94 %). Por último, la *N*-tosilhidrazona **6** se preparó dejando a temperatura ambiente la mezcla de aldehído y *N*-tosilhidrazida en metanol, obteniéndose al cabo de 1 día la tosilhidrazona como un sólido que pudo emplearse como reactivo de partida para la reacción de cicloadición intramolecular sin previa purificación (esquema 1.23).

¹⁵² T. Fukuyama, M. Cheung, C-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetr. Lett.* **1997**, *38*, 5831.

¹⁵³ J.F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Tetr. Lett.* **1998**, *39*, 1243.

¹⁵⁴ M-S. Kim, Y. Mi Choi, D-K. An, *Tetr. Lett.* **2007**, *48*, 5061.

¹⁵⁵ S. L. Schreiber, S. D. Meyer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

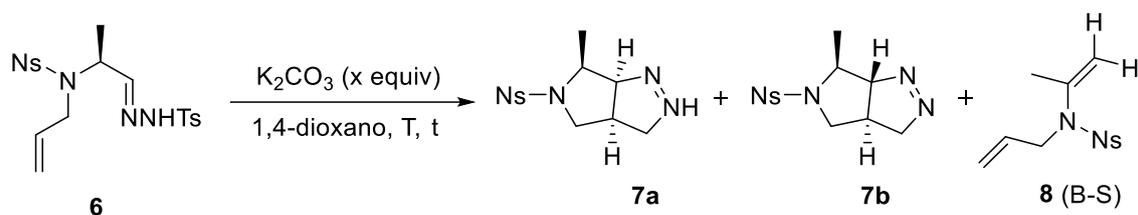


Esquema 1.23. Protocolo de preparación de los reactivos de partida **5** y **6** con el grupo protector Ns de la serie 1.

1.2.4. B. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Empleo de la *N*-aliltosilhidrazona **6** como reactivo de partida

En primer lugar, se escogieron las condiciones de reacción que habían sido empleadas en nuestro grupo de investigación para la reacción de ciclopropanación intermolecular¹⁴⁹ entre alquenos sustituidos y *N*-tosilhidrazonas. Por tanto, se llevaron a cabo ensayos partiendo de la *N*-aliltosilhidrazona **6**, empleando 1,4-dioxano como disolvente y K₂CO₃ como base (tabla 1.1).

Tabla 1.1. Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar partiendo de la *N*-tosilhidrazona **6**.

Entrada	T (°C)	t (h)	nº equiv base	Rel. 7:8 ^b
1	110	12	1.5	-
2	110	7	1.5	1 : 2.7
3	90	7	1.5	1 : 2.3
4	80	7	3	1 : 2.4
5	70	7	3	1 : 1.7 ^a
6	70	7	6	1 : 3.8

^a Mejores condiciones obtenidas. ^b Relación entre la mezcla de ciclos **7a** y **7b** con el producto B-S (**8**).

Los primeros ensayos de la reacción de cicloadición no fueron todo lo buenos que esperábamos, pues a 110 °C y empleando 1.5 equivalentes de la base no se obtuvo nada del compuesto deseado (entrada 1). Cuando el tiempo de reacción se redujo, se obtuvo el producto deseado como mezcla de diastereoisómeros junto al subproducto de Bamford-Stevens (**8**) en proporciones 1:2.7 (entrada 2). A continuación se redujo la temperatura a 90 °C manteniendo el mismo tiempo y la misma cantidad de base (entrada 3) lográndose una ligera mejora de la relación de los productos **7** y **8**. Al observarse ese aumento en la proporción del producto deseado, se disminuyó aún más la temperatura (80 °C) y se aumentó la cantidad de base (entrada 4) con el fin de favorecer la descomposición de la *N*-tosilhidrazona evitando el producto derivado de la reacción de Bamford-Stevens. Sin embargo, los mejores resultados sólo tuvieron lugar al disminuir aún más la temperatura (hasta alcanzar 70 °C)¹⁵⁶ y con 3 equivalentes de base (entrada 5), obteniéndose una relación entre **7** y **8** de 1:1.7. Por otra parte, un mayor aumento de la base (6 equivalentes) no mejoró los resultados anteriores (entrada 6).

No obstante, aunque se consiguió aislar el producto deseado empleando las condiciones de la entrada 5 (23 % de rendimiento), se observó que la reacción no era diastereoselectiva, pues el compuesto **7** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros **7a** y **7b** en proporción 2:1 basada en estudios de RMN.

Con el fin de mejorar los resultados experimentales de la serie 1 y de tratar de disminuir la cantidad de producto secundario **8**, se decidió llevar a cabo los estudios de cicloadición 1,3-

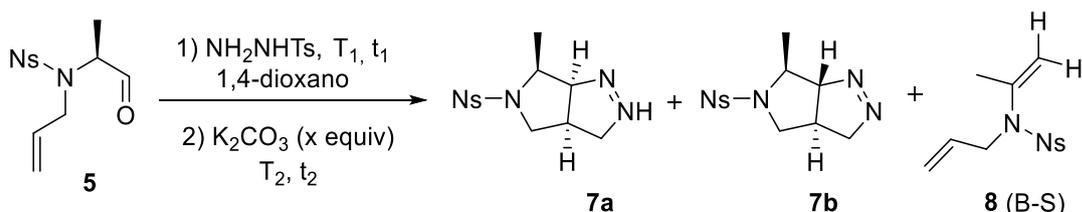
¹⁵⁶ A temperaturas inferiores no tiene lugar la descomposición de la tosilhidrazona.

dipolar partiendo del aldehído **5** y por tanto formando la *N*-tosilhidrazona *in situ*; condiciones que habían sido favorables en otros estudios llevados a cabo en nuestro grupo de investigación.

Empleo del α -aminoaldehído **5** como reactivo de partida

Se realizaron de nuevo varios ensayos manteniendo el 1,4-dioxano como disolvente y el K_2CO_3 como base, partiendo del aldehído **5** (tabla 1.2).

Tabla 1.2. Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar partiendo del aldehído **5**.



Entrada	T_1 (°C)	T_2 (°C)	t_1 (h)	t_2 (h)	nº equiv base	Relación 7:8 ^b
1	70	70	2	7	6	1 : 2.2
2	70	70	2	12	6	1 : 1.8 ^a
3	70	70	2	12	10	1 : 2.6
4	85	85	2	7	6	1 : 4.6
5	85	85	2	7	10	1 : 4.6
6	85	110	2	7	6	-
7	85	-	7	-	6	-
8	70	-	7	-	6	-

^a Mejores condiciones obtenidas. ^b Relación entre la mezcla de ciclos **7a** y **7b** con el producto B-S (**8**).

En base a los resultados del estudio anterior, en el primer ensayo se emplearon las mejores condiciones obtenidas (70 °C y 7 h de tiempo de reacción del proceso de cicloadición). No obstante, se duplicó el exceso de base, ya que por la experiencia en nuestro grupo de investigación, cuando la tosilhidrazona es generada *in situ*, su descomposición se ve menos favorecida. De hecho, este primer ensayo (entrada 1) se realizó en dos etapas: una primera en la cual se forma la *N*-tosilhidrazona (2 h), y una segunda etapa (7 h) durante la cual se genera el diazocompuesto y éste promueve la cicloadición intramolecular. Por tanto, en este nuevo estudio, el tiempo de formación de la tosilhidrazona es clave, lo cual implica la necesidad de dos etapas en un proceso *one-pot*. Para nuestra satisfacción, en el primer ensayo con dichas condiciones se observó una mezcla de los productos **7** y **8** (entrada 1). De hecho, seguidamente

se observó que al aumentar el tiempo de reacción de la etapa de cicloadición (de 7 a 12 h) se conseguía mejorar la relación entre el producto de ciclación y el de Bamford-Stevens (entrada 2). Sin embargo, variaciones posteriores como el aumento del número de equivalentes de base (10 equiv) (entrada 3), aumento de la temperatura de ambas etapas (de 70 a 85 °C) (entrada 4) o el incremento tanto del tiempo como de la temperatura (entrada 5) no consiguieron mejorar los resultados. Así mismo, el empleo de distintas temperaturas en las dos etapas con el fin de disminuir los tiempos de reacción no consiguió generar ninguno de los productos (entrada 6).

Por otro lado, en un intento de comprobar si la reacción se podría llevar a cabo de forma multicomponente (introduciendo los reactivos al mismo tiempo), confirmamos la necesidad de las dos etapas (entradas 7 y 8).

De los ensayos llevados a cabo en este último estudio podemos extraer dos conclusiones. Por un lado, el hecho de que cuando se parte del compuesto carbonílico la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se ha de llevar a cabo en dos etapas. Una primera en la que reacciona el compuesto carbonílico con la *N*-tosilhidrazina para generar la *N*-tosilhidrazona, y una segunda etapa en la que se añade la base para generar el diazocompuesto y así promover la cicloadición intramolecular. Por otro lado, también se observa que a pesar de que la reacción necesita un exceso de base (6 equivalentes), no se ve favorecida por incrementar aún más esa cantidad manteniendo el mismo tiempo de reacción.

Por tanto, no se encontraron unas condiciones en las que el producto de Bamford-Stevens (B-S) resultase minoritario frente al producto de ciclación deseado y tampoco se evitó la formación del diastereoisómero minoritario. Así, los resultados experimentales parecen indicar que el empleo de un α -alilaminoaldehído genera un diazocompuesto con muy elevada tendencia a descomponerse para dar lugar a un alqueno. Esta vía de reacción compite con el proceso de cicloadición, obteniéndose rendimientos pobres en el producto deseado. Además, en las condiciones de reacción, la cicloadición presenta bajos niveles de diastereoselectividad.

Por todo ello decidimos emplear α -alilaminocetonas como reactivo de partida para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (serie 2).

1.2.5. Serie 2: Preparación de tetrahidropirrolpirazoles derivados de cetonas

1.2.5. A. Síntesis de α -alilaminocetonas 13

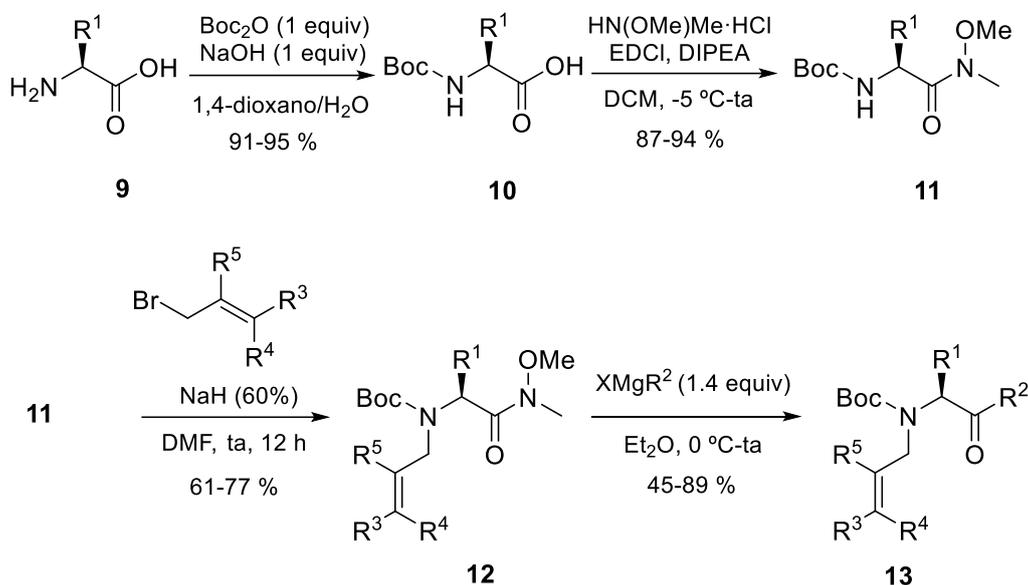
Para la síntesis de las *N*-alilaminocetonas **13**, se parte de *L*-aminoácidos *N*-Boc protegidos **10**.¹⁵⁷ A continuación el ácido carboxílico del compuesto **10** se transforma en la correspondiente *N*-metil-*N*-metoxiamida (comúnmente conocida como amida de Weinreb)^{73,158} obteniéndose la amida **11** con buen rendimiento (87-94 %). Seguidamente, el grupo amino se alila con bromuro de alilo e hidruro sódico¹⁵⁸ generándose los compuestos **12** con

¹⁵⁷ A. Ookawa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1987**, 7, 1465.

¹⁵⁸ L., Moisan, P. Thuéry, M. Nicolas, E. Doris, B. Rousseau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5334.

Capítulo 1

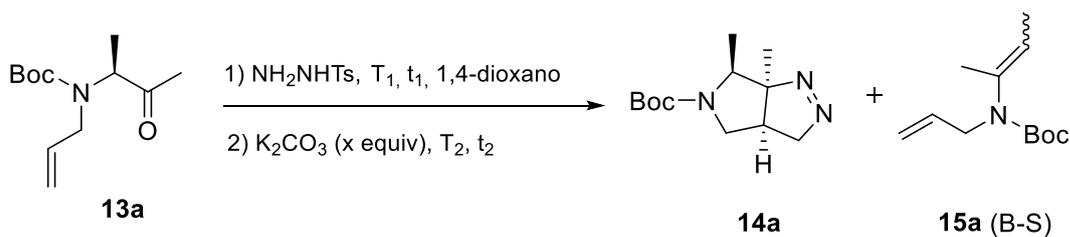
rendimientos moderados (61-77 %). En último lugar, se obtienen las α -alilaminocetonas deseadas **13** empleando diferentes reactivos de Grignard¹⁵⁸(esquema 1.24). Así, este procedimiento general permitió la preparación de una serie de derivados **13** con diferentes sustituyentes R¹ y R².



Esquema 1.24. Protocolo de preparación de las α -alilaminocetonas **13a-f**.

1.2.5. B. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Para los estudios de optimización de las condiciones de reacción se tomó como ejemplo modelo la α -alilaminometilcetona de la L-Boc-alanina (**13a**). Se empleó igualmente 1,4-dioxano como disolvente, variando ligeramente los equivalentes de K₂CO₃ y modificando tiempos de reacción y temperaturas (tabla 1.3).

Tabla 1.3. Optimización de la reacción de cicloadición a partir de α -alilaminocetonas

Entrada	T_1 ($^{\circ}\text{C}$)	T_2 ($^{\circ}\text{C}$)	t_1 (h)	t_2 (h)	n $^{\circ}$ equiv base	14a:15a^b
1	70	70	2	12	6	1 : 4.6
2	70	70	5	12	6	1 : 4.6
3	85	110	12	12	6	1.7 : 1
4	85	110	2	12	6	1.9 : 1 ^a
5	85	110	2	12	10	1.8 : 1
6	-	85	-	12	6	-
7	-	110	-	12	6	-
8	-	150 (MW) ^c	-	1	6	-

^a Condiciones óptimas. ^b Relación entre el ciclo **14a** con el producto B-S (**15a**). ^c Se emplearon 10 μl de agua.

En primer lugar, se emplearon las mismas condiciones que para el caso del α -alilaminoaldehído de la serie 1 (70 $^{\circ}\text{C}$, 2 h para formar la tosilhidrazona, 12 h de tiempo de

reacción y 6 equivalentes de base) obteniéndose el pirrolopirazol **14a** de forma diastereoselectiva, aunque en proporción minoritario respecto al producto de la reacción de Bamford-Stevens (entrada 1). Así, se intentó prolongar el tiempo para la formación de la *N*-tosilhidrazona (5 h) no obteniéndose mejor resultado (entrada 2). Sin embargo, al modificar la temperatura, incrementándose en ambas etapas de reacción, se consiguió para nuestra satisfacción el derivado bicíclico más favorablemente frente al producto **15a** (entrada 3). Así, aumentando la temperatura a 110 °C (la temperatura de reflujo del 1,4-dioxano) y dejando menos tiempo de formación de la *N*-tosilhidrazona (entrada 4), se alcanzaron las condiciones óptimas de reacción, no observándose ninguna mejora en el aumento de la cantidad de base (entrada 5).

Al igual que en el caso de los derivados de aldehído de la serie 1, no fue posible hacer la reacción multicomponente añadiendo la base al inicio de la reacción ni bajo condiciones térmicas convencionales (entradas 6 y 7) ni con calefacción por microondas (entrada 8). Por tanto, aunque no se aísla, cabe concluir que el tiempo que se deja para la formación de la tosilhidrazona en el medio de reacción es crucial para que tenga lugar la generación del dipolo-1,3 necesario en la reacción de cicloadición. Por último, es importante resaltar que en este caso el biciclo **14** se obtiene como un único diastereoisómero, como pudo comprobarse por estudios de RMN.

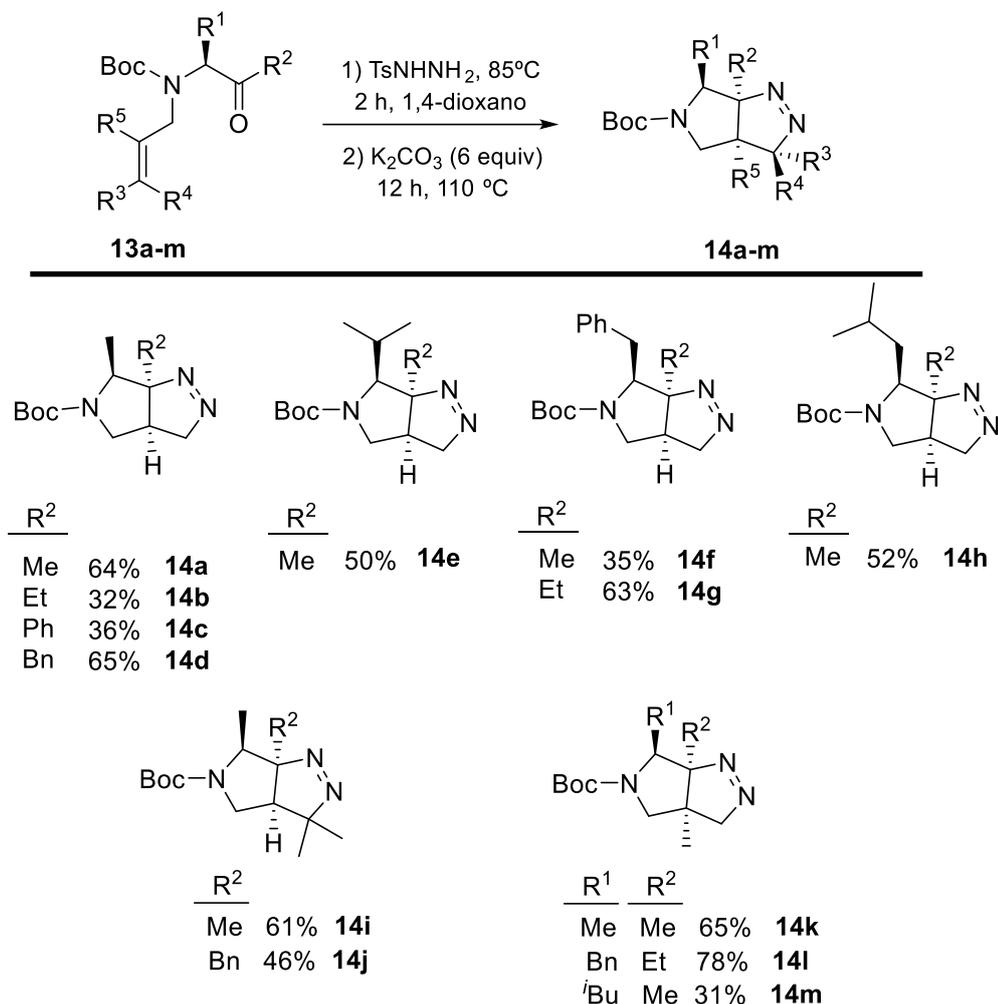
1.2.5. C. Generalización de la reacción de cicloadición a partir de α -alilaminocetonas

A continuación se procedió a evaluar la generalidad del proceso empleando diferentes alilaminocetonas. Para ello, se escogieron como α -aminoácidos de partida la *L*-Boc-alanina ($R^1 = \text{Me}$), la *L*-Boc-valina ($R^1 = i\text{Pr}$), la *L*-Boc-leucina ($R^1 = \text{CH}_2i\text{Pr}$) y la *L*-Boc-Fenilalanina ($R^1 = \text{Bn}$), y como restos procedentes del organomagnesiano, los grupos metilo, etilo, bencilo y fenilo (ver esquema 1.25).

Así, se puede observar que la transformación tiene lugar de forma eficiente cuando se emplea una metilcetona derivada de la *L*-Boc-alanina (es decir, $R^1 = R^2 = \text{Me}$), mientras que cuando los restos R^2 resultan más voluminosos para el mismo aminoácido, los rendimientos se ven afectados (comparar **14a-d**), probablemente debido a impedimentos estéricos existentes en el estado de transición de la cicloadición dipolar. Análogamente cuando la reacción se lleva a cabo con la metilcetona de la *L*-Boc-Valina, de nuevo se observan rendimientos moderados debido a la presencia del grupo isopropilo (50 % de rendimiento para **14e** respecto al 64 % de **14a**). A raíz de estos resultados se puede concluir que los efectos estéricos de los sustituyentes tienen una influencia importante en la energía del estado de transición de la reacción de cicloadición, pudiendo afectar considerablemente al rendimiento de la reacción.

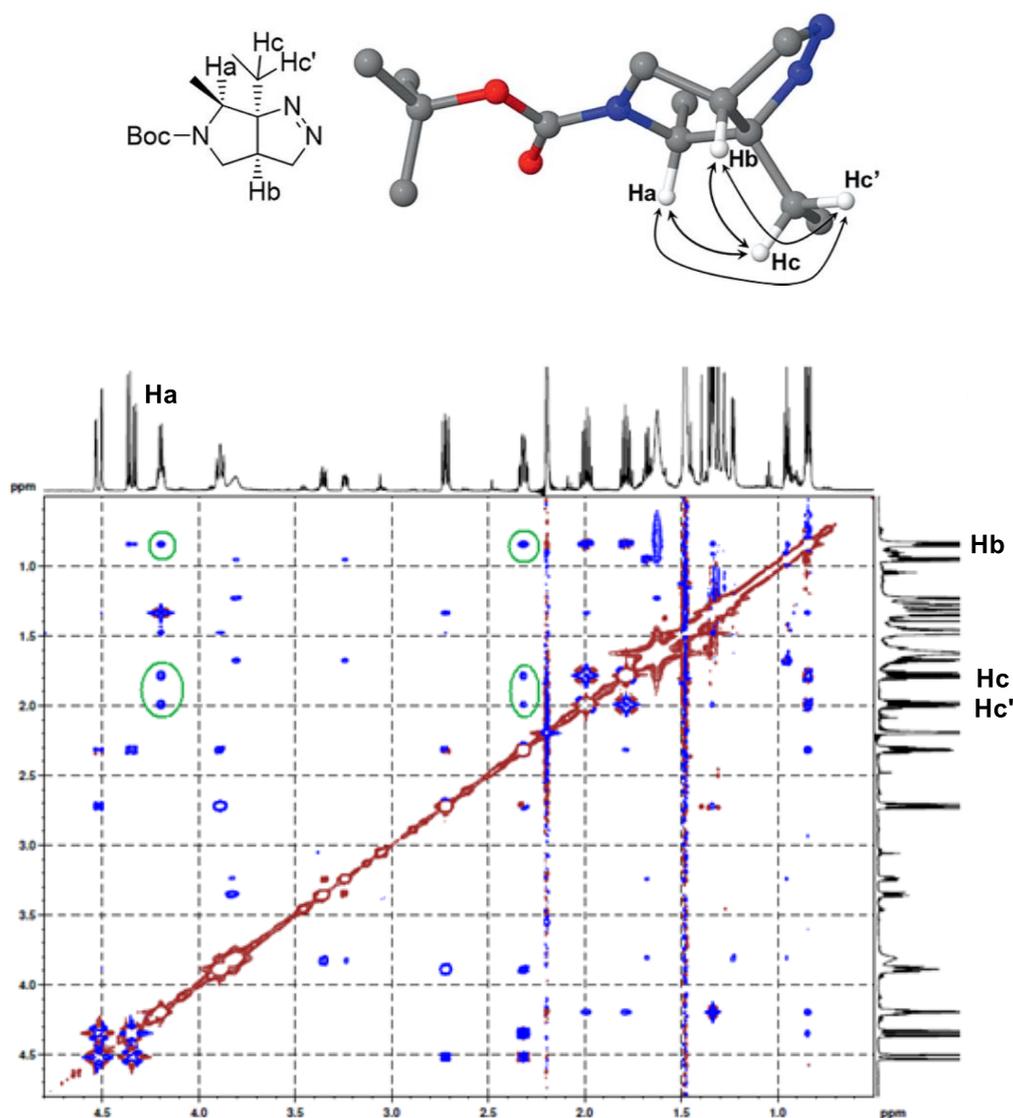
En cuanto al tipo de olefina empleada en el esqueleto de la alilaminocetona de partida, la reacción tolera alquenos trisustituídos (**14i-j**), si bien los rendimientos resultan de nuevo menores respecto a las olefinas monosustituídas. Satisfactoriamente, la reacción tiene lugar con olefinas disustituídas como son las *N*-2-metilalilcetonas ($R^5 = \text{Me}$), de manera que se pueden

obtener tetrahidropirrolopirazoles que presentan dos centros cuaternarios adicionales en rendimientos de moderados a buenos (**14k-m**).



Esquema 1.25. Generalización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar empleando alilaminocetonas.

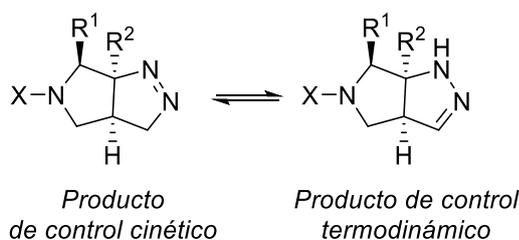
Es importante destacar que los tetrahidropirrolopirazoles **14a-m** se obtienen como únicos diastereoisómeros. Para determinar la estereoquímica final de los mismos, se llevaron a cabo experimentos NOESY en los ejemplos **14b** y **14m**. A continuación se muestran los resultados obtenidos con el producto de cicloadición **14b**. Se puede observar la existencia de puntos de cruce entre los dos protones de los dos grupos CH (Ha y Hb) y los dos hidrógenos diastereotópicos (Hc y Hc') del sustituyente etilo (e incluso con el CH₃ de ese mismo grupo). Esto determina la disposición *cis* de Ha, Hb y el resto Et y por tanto, los restos R¹ y R² (procedentes del α-aminoácido y del organomagnesiano respectivamente, siendo R¹ = Me y R² = Et en **14b**) han de encontrarse en *trans* en todos los productos, estando a su vez R² en *cis* con los dos CH (esquema 1.26).



Esquema 1.26. Experimento NOESY realizado al producto de cicloadición **14b** y modelo molecular del mismo compuesto donde se observan los NOEs relevantes. El resto de hidrógenos se omiten para mayor claridad.

En nuestro grupo de investigación se había observado que es posible llevar a cabo transformaciones de cetonas que presenten centros estereogénicos en posición α sin erosión de su quiralidad cuando se preparan las correspondientes *N*-tosilhidrazonas, y particularmente en aquellas que derivan de α -aminoácidos protegidos con el grupo Boc.⁷³ Así, para investigar la conservación de dicha quiralidad, decidimos preparar los derivados racémicos de los compuestos **14f** y **14h** y medir los correspondientes excesos enantioméricos (ee) de la versión quiral de los mismos por HPLC. Los valores obtenidos fueron de ee > 99 % para **14f** y de ee > 95 % para **14h**, lo cual indica que de acuerdo a lo esperado, la pureza enantiomérica se mantiene en el transcurso de esta transformación. Por tanto, la metodología descrita es adecuada para la síntesis de pirrolopirazoles enantioméricamente enriquecidos.

Por otro lado, es relevante hacer referencia a que en todos los casos se llevaron a cabo las caracterizaciones de los productos de control cinético, pues cuando dichos compuestos se encontraban en disolución, y especialmente en presencia de trazas de ácido del CDCl_3 se observó la isomerización del doble enlace N-N tal y como se muestra en el esquema 1.27. Por tanto, al igual que las pirazolininas, los tetrahidropirrolpirazoles pueden ser suficientemente sensibles a las condiciones ambientales como para experimentar esta isomerización.

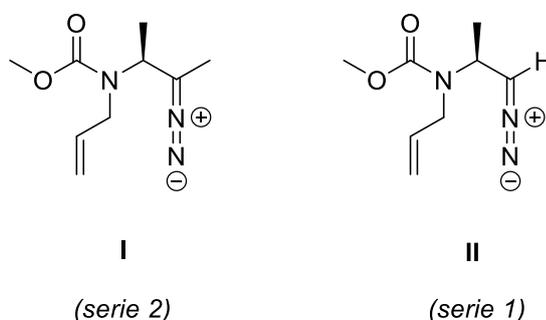


Esquema 1.27. Equilibrio existente entre los productos derivados de la cicloadición 1,3-dipolar.

1.2.6. Estudios mecanísticos: cálculos computacionales

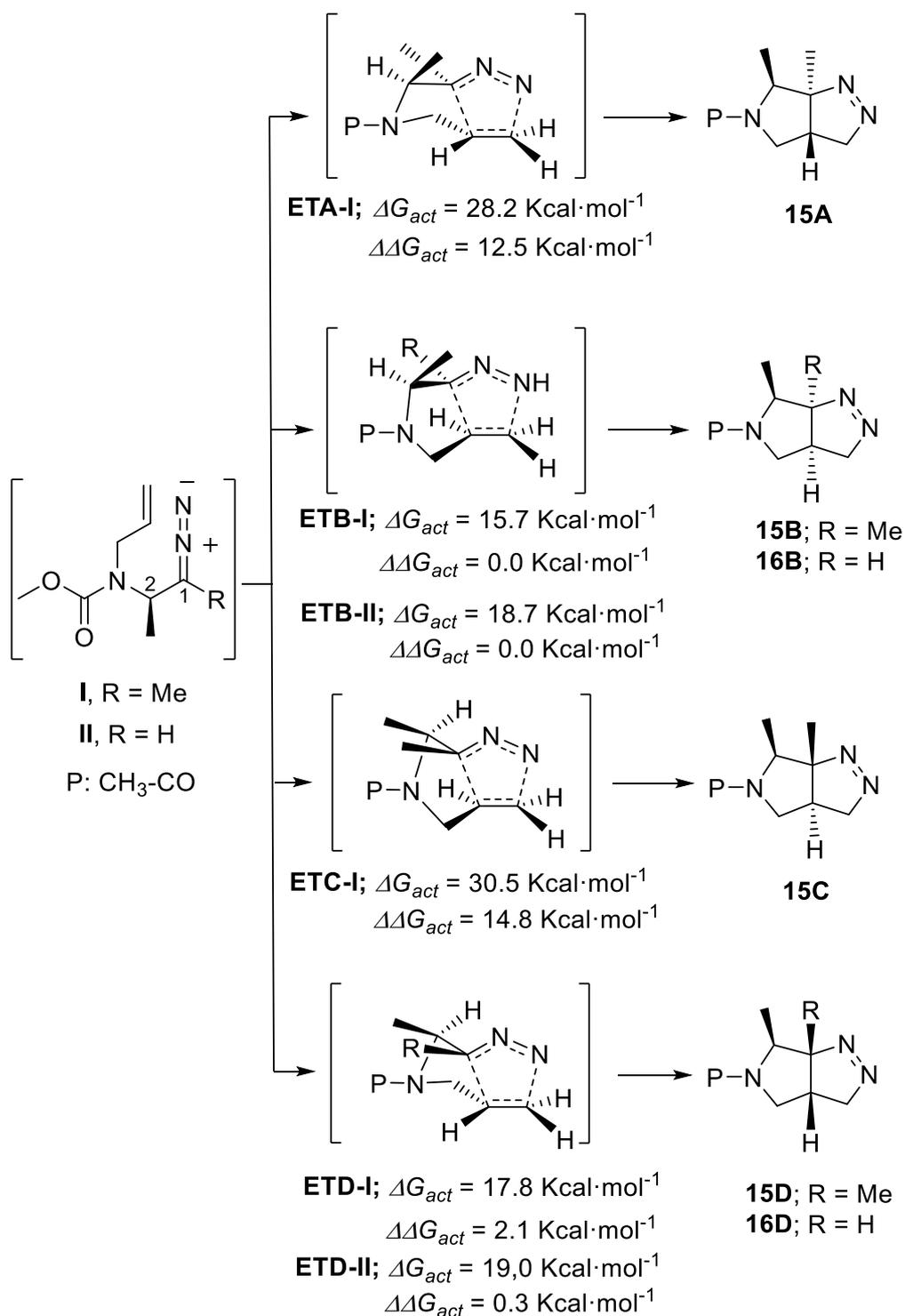
Para explicar la estereoquímica final de los productos de ciclación y justificar la diastereoselectividad de cada serie, se llevaron a cabo estudios teóricos de modelización molecular basados en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT). Se pretendía racionalizar la diferente estereoselectividad observada en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del diazocompuesto derivado del aldehído **5**, donde se obtiene una mezcla de dos diastereoisómeros, frente al diazocompuesto derivado de la metilcetona **13a**, que transcurre con total diastereoselectividad.

Los estudios se llevaron a cabo utilizando como sistemas modelo los diazocompuestos **I** y **II**, que representan los derivados de las *N*-tosilhidrazonas de la metilcetona **13a** (serie 2) y del aldehído **5** (serie 1) respectivamente (esquema 1.28). Como puede observarse, el grupo *tert*-butilo del Boc se ha sustituido por un grupo metilo para simplificar los cálculos teóricos.

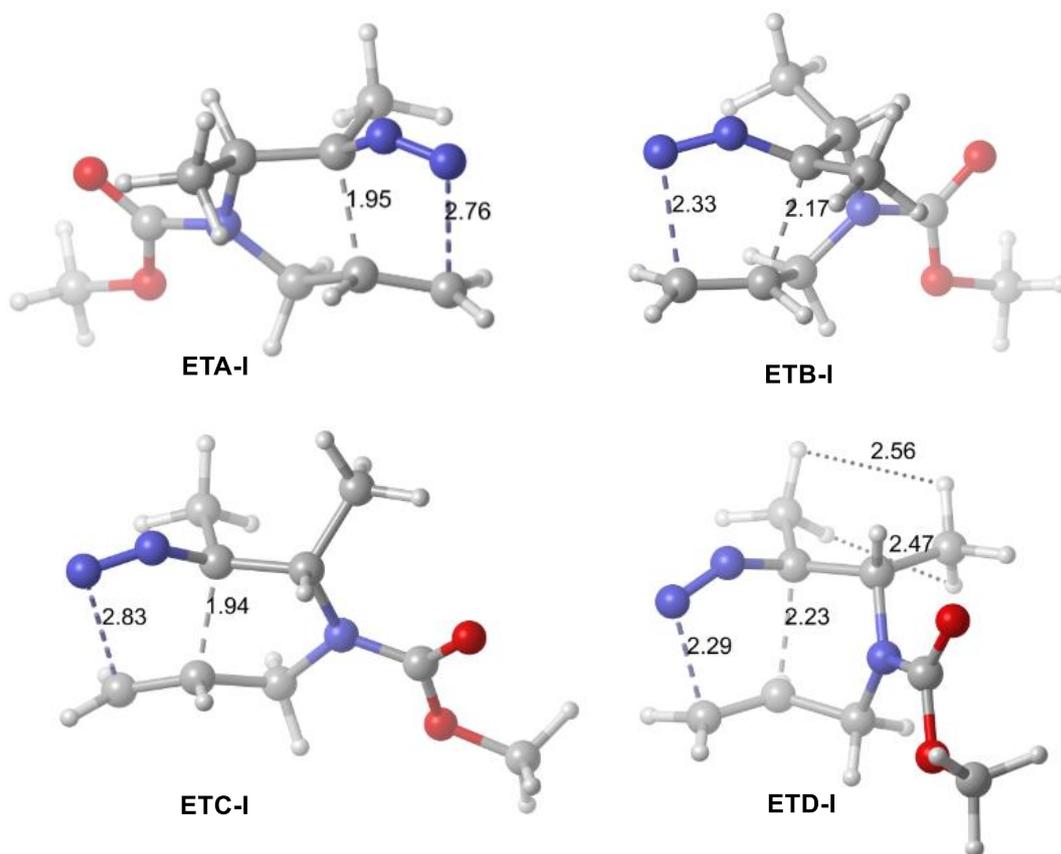


Esquema 1.28. Diazocompuestos simplificados empleados para el estudio teórico de modelización molecular.

Se inició el estudio teórico con la reacción de cicloadición del diazocompuesto **I** derivado de la metilcetona **13a**. Así, se localizaron cuatro puntos de silla correspondientes a los cuatro estados de transición posibles para el mecanismo de reacción: ETA-I, ETB-I, ETC-I, y ETD-I. De entre los cuatro, los estados de transición ETA-I y ETC-I se corresponden a estructuras muy distorsionadas de energías muy elevadas: $\Delta G^\ddagger_{\text{ETA-I}} = 28.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta G^\ddagger_{\text{ETC-I}} = 30.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Por el contrario, las estructuras obtenidas para los estados de transición ETB-I y ETD-I se corresponden a un típico proceso de cicloadición concertado sincrónico. El estado de transición de energía más baja resulta ser el ETB-I, con $\Delta G^\ddagger_{\text{ETB-I}} = 15.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Así, se obtiene una diferencia de energía entre ambos estados de transición de $\Delta\Delta G = 2.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, cuya magnitud justifica la obtención de un solo diastereoisómero. La diferencia de energía entre ambos estados de transición puede explicarse fácilmente inspeccionando los modelos moleculares del esquema 1.30. En el ETD-I, los dos grupos metilo se encuentran en posiciones eclipsadas, lo que constituye un claro impedimento estérico (donde las distancias entre ambos grupos son de 2.56 y 2.47 Å). Por el contrario, en el ETB-I, ambos grupos se encuentran en disposición antiperiplanar, y por consiguiente, dicho estado de transición es mucho más estable. Así, el producto **15B** que se obtiene a través del estado de transición ETB-I, que es el de más baja energía, coincide con el diastereoisómero obtenido experimentalmente. Por ello, los cálculos computacionales explican satisfactoriamente los resultados experimentales y suponen un soporte adicional al mecanismo propuesto.

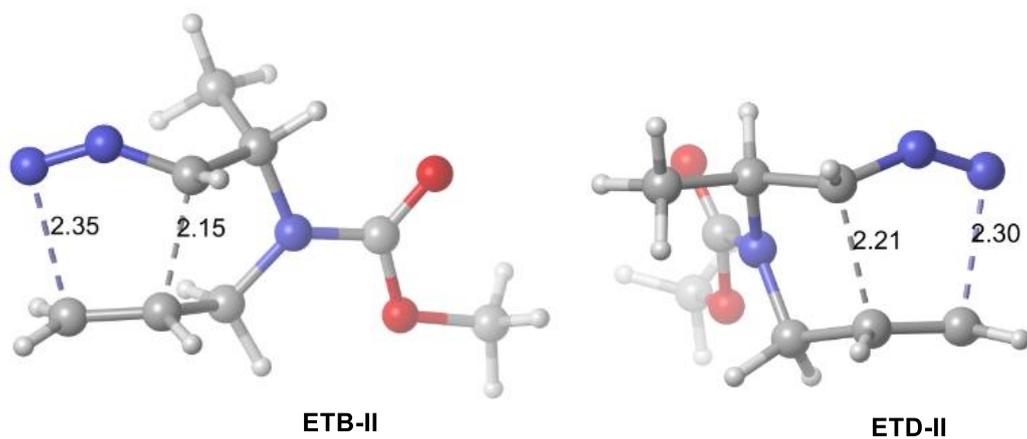


Esquema 1.29. Estados de transición de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar para las series 1 y 2 obtenidos al nivel de cálculo b3lyp/6-311++G** (P = C(O)CH₃).



Esquema 1.30. Modelos moleculares de los estados de transición para la serie 2.

Seguidamente, se estudió la cicloadición con el diazocompuesto **II** derivado del aldehído **5**. Con la experiencia de los cálculos anteriores, solamente se consideraron los estados de transición más favorables, los ETB-II y ETD-II. En este caso, ambos estados de transición presentaron valores de energías muy semejantes: $\Delta G^\ddagger_{\text{ETB-II}} = 18.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta G^\ddagger_{\text{ETD-II}} = 19.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ($\Delta\Delta G = 0.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Esta pequeña diferencia de energías está de acuerdo con la poca selectividad observada en el proceso de cicloadición. El diferente comportamiento puede entenderse fácilmente analizando los modelos moleculares del esquema 1.31. En este caso, en el estado de transición menos estable (ETD-II), el grupo metilo se encuentra eclipsado con un hidrógeno, por lo que la desestabilización del estado de transición es mucho menor respecto al estudio anterior.



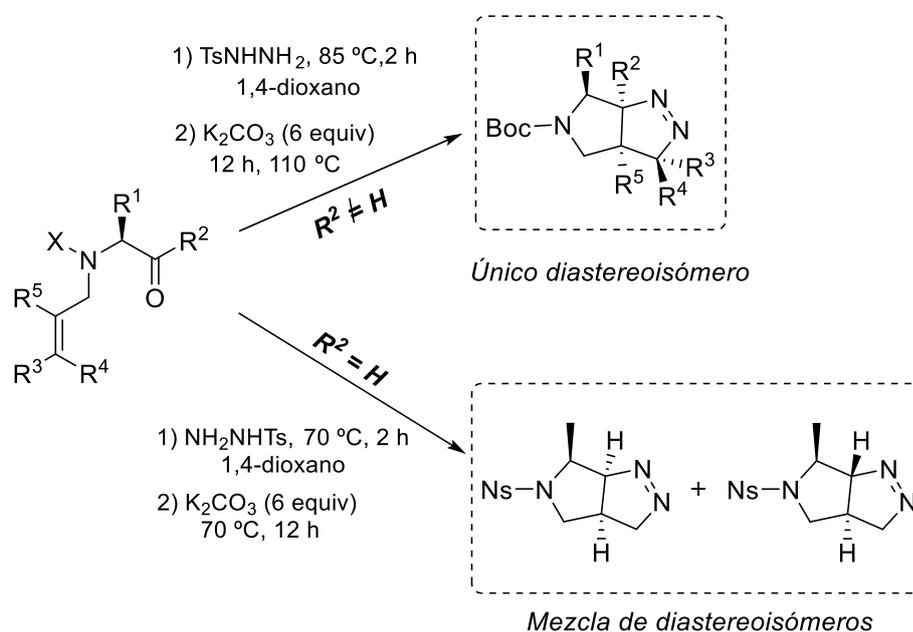
Esquema 1.31. Modelos moleculares de los estados de transición para la serie 1.

1.3. Conclusiones

Se ha desarrollado un proceso de cicloadición *one-pot* 1,3-dipolar intramolecular en ausencia de metal y de gran simplicidad operacional en el que se han empleado como materiales de partida α -aminoácidos quirales de fácil acceso. En estas reacciones las *N*-tosilhidrazonas juegan un papel fundamental como intermedios de síntesis ya que son capaces de preservar la quiralidad presente en el compuesto de partida generando a su vez *in situ* un diazocompuesto que actúa como dipolo-1,3 imprescindible en la cicloadición llevada a cabo.

En esta transformación se han obtenido tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazoles con potencial interés biológico de forma diastereoselectiva y como enantiómeros puros, que contienen tres estereocentros, incluyendo uno o dos cuaternarios. Además, se ha conseguido justificar la estereoquímica final de los productos de la cicloadición combinando RMN mono- y bidimensional y estudios de modelización molecular. Estos últimos, explican así mismo la gran dependencia de las energías de los estados de transición con los sustituyentes presentes en la estructura de los compuestos carbonílicos de partida y respecto del tipo de carbonilo empleado.

1.4. Resumen gráfico



Capítulo 2

Síntesis de Trifluorometilciclopropenos

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Ciclopropenos. Definición e importancia biológica

El ciclopropeno es el hidrocarburo insaturado monocíclico más sencillo, que está formado por la unión de tres carbonos con presencia de un doble enlace en su estructura de tipo triangular. Debido a que se encuentra altamente tensionado (55.7 kcal/mol),¹⁵⁹ este cicloalqueno es menos estable termodinámicamente y más reactivo químicamente que su homólogo saturado, el ciclopropano (28.1 kcal/mol). Los ciclopropenos, debido a su inusual estructura, han resultado muy interesantes tanto por las dificultades asociadas a su preparación como a su alta reactividad. De hecho, han atraído la atención de la comunidad científica para llevar a cabo transformaciones que en principio serían desfavorables termodinámicamente para olefinas que no presentasen esa tensión anular.

La tensión anular se define como la desestabilización o incremento de la energía de un compuesto determinado asociado a su cierre cíclico. Analizando el efecto de la sustitución de un ciclopropeno en la estabilidad relativa, cuanto mayor presencia de sustituyentes alquílicos en el doble enlace, habrá mayor disminución de la energía derivada de la tensión anular. Así, estudios teóricos de diferentes ciclos respecto de los correspondientes compuestos acíclicos llevados a cabo por el profesor Goddard,^{159b} revelan que la reducción de energía a consecuencia de la sustitución es menor cuanto mayor es el tamaño del ciclo en cuestión, por lo que en el caso de los ciclopropenos se observa una gran diferencia energética (esquema 2.1).

Energía de tensión anular de ciclopropenos (kcal/mol)	
	55.7
	51.6
	44.9

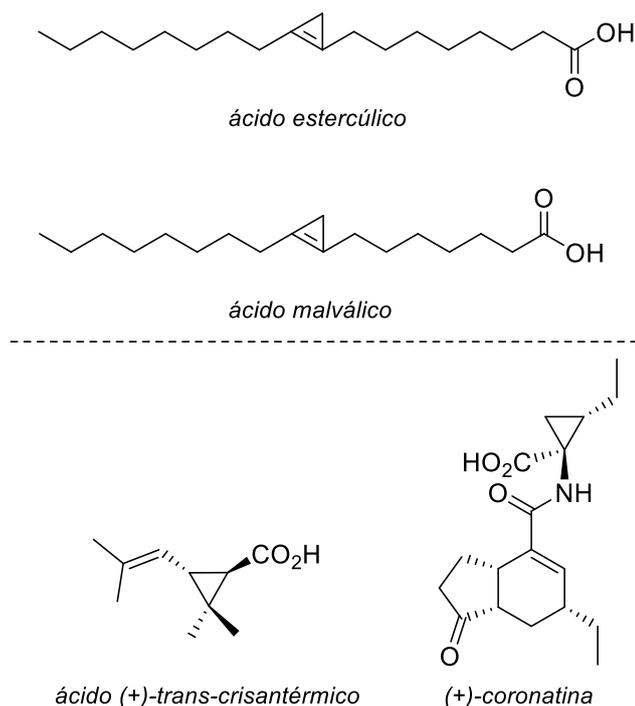

**Menor tensión anular
cuanto
mayor sustitución alquílica**

Esquema 2.1. Energías de tensión anular de ciclopropenos.

¹⁵⁹ a) P. R. Schleyer, J. E. Williams, K. R. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 8; b) P.R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8103.

Capítulo 2

En cuanto a importancia biológica, los ciclopropanos rara vez se encuentran en productos naturales, si bien se conoce que forman parte de ciertos ácidos grasos, por ejemplo los que derivan de plantas tropicales, como el ácido estercúlico y el malválico.¹⁶⁰ Por otro lado, los ciclopropanos son evidentes precursores de su homólogo saturado, el ciclopropano, que sí se encuentra presente en numerosas moléculas de origen natural, como el ácido (+)-*trans*-crisantérmico o la (+)-coronatina (esquema 2.2).¹⁶¹



Esquema 2.2. Ejemplos de productos naturales que contienen ciclopropanos y ciclopropanos en su estructura.

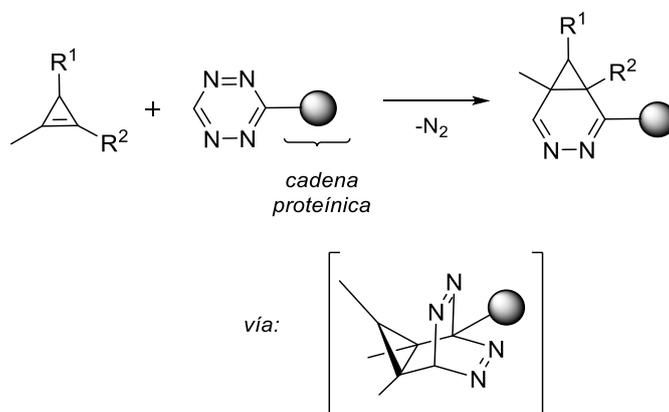
Además los ciclopropanos han sido recientemente empleados como modificadores de proteínas para crear marcadores moleculares *in vivo* aprovechando su inusual reactividad.¹⁶² Particularmente, diferentes ciclopropanos funcionalizados

¹⁶⁰ S. Herrera-Meza, A. J. Martínez, M. G. Sánchez-Otero, M. R. Mendoza-López, O. García-Barradas, G. T. Ortiz-Viveros, R. M. Oliart-Ros, *Int. J. Fats & Oils*, **2014**, 65, 3.

¹⁶¹ D. Y.-K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4631.

¹⁶² D. M. Patterson, L. A. Nazarov, B. Xie, D. N. Kamber, J. A. Prescher, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18638.

reaccionan con tetrazinas (unidas a su vez a una cadena proteínica, como son las lisozimas) a través de una reacción de cicloadición de tipo Diels-Alder seguida de una extrusión de N₂ para dar lugar a cicloaductos en altos rendimientos. El interés radica no solo en que los productos resultantes son estables en medios biológicos, sino que además los ciclopropenos presentan un tamaño y una reactividad idóneos como para derivatizar proteínas y otras biomoléculas.



Esquema 2.3. Ejemplo de interés bioquímico de ciclopropenos.

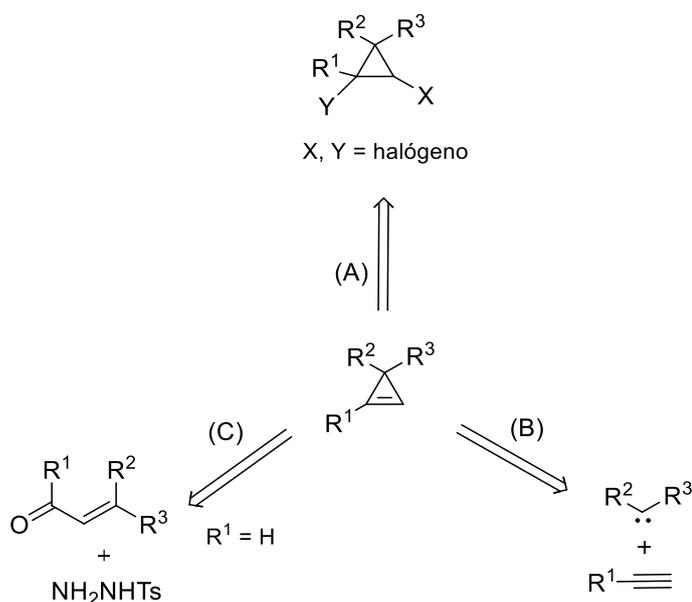
2.1.2. Síntesis y reactividad de ciclopropenos

2.1.2.1. Síntesis de ciclopropenos

Existen en principio tres métodos generales para la preparación de ciclopropenos sustituidos:¹⁶³ por reacción de eliminación 1,2 del enlace hidrógeno-halógeno o halógeno-halógeno presente en un haluro de ciclopropilo precursor (esquema 2.4, A), por reacción de adición de un carbeno a un alquino, catalizada comúnmente por un metal de transición (esquema 2.4, B) o bien por ciclación intramolecular de vinilcarbenos generados por la descomposición de una tosilhidrazona en medio básico (esquema 2.4, C). No obstante, este último procedimiento que da lugar a ciclopropenos exclusivamente 3,3-disustituídos y en rendimientos bajos se va a obviar en el desarrollo de este apartado debido a la formación de subproductos derivados de isomerizaciones indeseadas.¹⁶⁴ Por tanto, de esta clasificación, nos vamos a centrar en las metodologías A y B.

¹⁶³Para ver la clasificación y además la síntesis de ciclopropenos 3,3 disustituídos a escala multigramo vías A y B del esquema 2.3: M. Rubin, V. Gevorgyan, Synth. **2004**, 5, 796.

¹⁶⁴ P. E. O'Bannon, W. P. Dailey, J. Org. Chem. **1991**, 56, 2258.



Esquema 2.4. Retrosíntesis para la preparación de ciclopropenos.

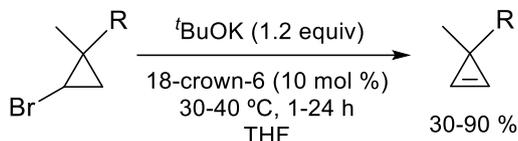
2.1.2.1. A) Síntesis de ciclopropenos por eliminación 1,2

Durante décadas, los ciclopropenos fueron sintetizados a partir de ciclopropanos a través de reacciones de eliminación.¹⁶⁵ De hecho, en 1967 se publicaron los primeros estudios de esta reacción de ciclopropenación que fueron llevados a cabo por parte del profesor Monti.¹⁶⁶ En ellos se diseñó la primera síntesis de ciclopropenos 3,3-disustituídos por eliminación 1,2 de halogenuro de hidrógeno en presencia de *tert*-butóxido de sodio y DMSO. Posteriormente, el grupo del profesor Rubin, desarrolló una estrategia similar empleando igualmente DMSO como disolvente. Sin embargo, el empleo de DMSO como medio de reacción limita el escalado y por tanto el atractivo del proceso debido a que la eliminación del mismo requiere de gran número de lavados con agua durante el aislamiento del producto, lo que conlleva una pérdida sustancial del mismo. Por ello, en 2009, el mismo grupo de investigación estableció un nuevo método de síntesis de ciclopropenos empleando cantidades catalíticas de éteres corona como agentes de transferencia de fase, de manera que favorecen la basicidad de la base promoviendo así

¹⁶⁵ M. S. Baird, In *Houben-Weil: Methods of Organic Chemistry*, 4th ed.; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, **1996**; Vol. E17d, pp 2695.

¹⁶⁶ M. Bertrand, H. C. R. Monti, *Seances Acad. Sci., Ser.* **1967**, 264, 998.

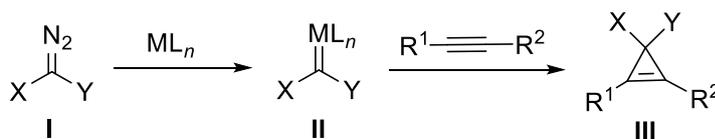
la reacción de eliminación 1,2 evitando el uso de DMSO.¹⁶⁷ Así mismo, la pérdida de rendimiento debido a la alta hidrofiliidad de los productos no tiene lugar, pudiendo aislarse los correspondientes ciclopropenos en rendimientos elevados (esquema 2.5).



Esquema 2.5. Síntesis de ciclopropenos vía eliminación 1,2 de halogenuro de hidrógeno.

2.1.2.1. B) Síntesis de ciclopropenos por reacción entre alquinos y diazocompuestos

Una de las estrategias más generales que se emplean para la síntesis de ciclopropenos implica la reacción entre un alquino y un carbeno metálico. Como ya se ha comentado en la introducción general, los diazocompuestos han sido y continúan siendo usados como fuente de carbenos, por lo han sido empleados en la formación de ciclopropenos tal y como se muestra en el esquema de siguiente.



Esquema 2.6. Estrategia general de la síntesis de ciclopropenos empleando diazocompuestos.

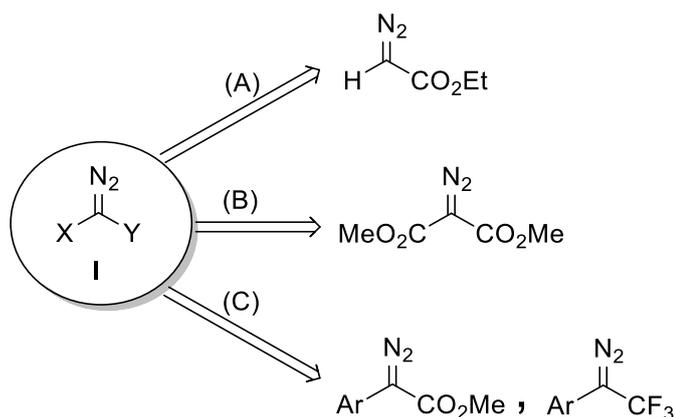
Para esta estrategia sintética se han empleado principalmente tres tipos de diazocompuestos cuyos ejemplos se pueden observar en el esquema 2.7.

- Diazocompuestos de tipo aceptor (esquema 2.7, A), que contienen un solo sustituyente atractor de electrones.
- Diazocompuestos de tipo aceptor/aceptor, es decir, ambos sustituyentes del diazocompuesto son atractores de electrones, como es el diazomalonato de dimetilo (esquema 2.7, B).

¹⁶⁷ W. M. Sherrill, R. Kim, M. Rubin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8610.

Capítulo 2

- Diazocompuestos de tipo donador/aceptor, es decir, que el diazocompuesto presenta un sustituyente dador de electrones y otro atractor (esquema 2.7, C). Este tipo de diazocompuestos son los más estabilizados y permiten un gran número de transformaciones estereoselectivas, tales como ciclopropanaciones,¹⁶⁸ cicloadiciones de tipo [4+2]¹⁶⁹ y [3+2]¹⁷⁰ o inserciones C-H intermoleculares.¹⁷¹



Esquema 2.7. Ejemplos de tipos de diazocompuestos precursores de carbenos metálicos.

En 1993, el profesor Doile llevó a cabo los primeros estudios de ciclopropanación de alquinos terminales empleando catalizadores dinucleares de Rh (II) quirales.¹⁷² Particularmente, en su primer trabajo se centró en el empleo de diazocompuestos de tipo **A** y a continuación en los de tipo **B**, exclusivamente diazoacetatos (según el esquema 2.7). La reacción es enantioselectiva, por lo que en función del catalizador empleado, se pudo predecir la configuración absoluta de los ciclopropenos. Así, cuando se emplea el Rh₂(5S-MEPY)₄ (carboxilato-5S de tetraquis[metil-2-oxopirrolidina]) se forma el ciclopropeno de configuración (S), mientras que cuando se usa el Rh₂(5R-MEPY)₄, se obtiene el de

¹⁶⁸ a) H. M. L. Davies, P. Bruzinski, D. K. Hutcheson, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897; b) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, *57*, 1.

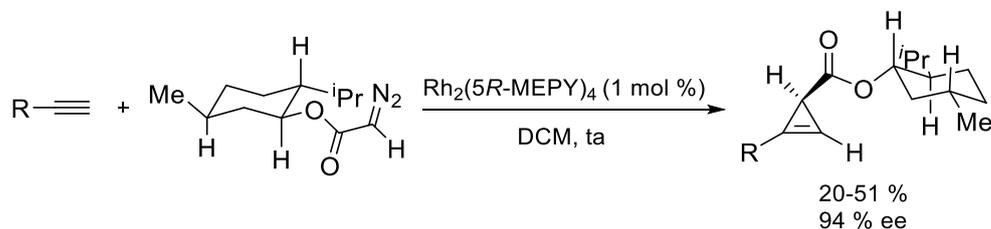
¹⁶⁹ H. M. L. Davies, In *Advances in Cycloaddition*; Haramata, M. E., Eds.; JAI Press: Greenwich, CT, 1999; Vol. 5, pp 119-164.

¹⁷⁰ H. M. L. Davies, B. Xiang, N. Kong, D. G. Stafford, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7461.

¹⁷¹ a) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861; b) H. M. L. Davies, *J. Mol. Catal. Chem.* **2002**, *189*, 125.

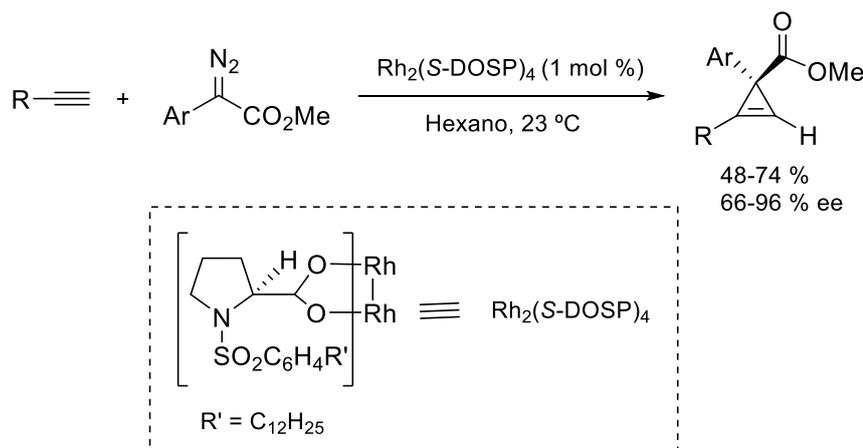
¹⁷² M. P. Doile, W. R. Winchester, J. A. A. Hoorn, V. Lynch, S. H. Simonsen, R. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968.

configuración (*R*).¹⁷³ Además el empleo de grupos mentilo confiere diastereoselectividades elevadas, obteniéndose los correspondientes ciclopropenos con dos centros estereogénicos.



Esquema 2.8. Primer ejemplo de ciclopropanación enantioselectiva empleando diazocompuestos de tipo aceptor y catalizadores dinucleares de Rh (II) quirales.

En el 2004, el grupo del profesor Davies llevó a cabo otra reacción de ciclopropanación enantioselectiva para alquinos terminales empleando otra clase de catalizadores de rodio (II), si bien en este caso se utilizaron exclusivamente diazocompuestos de tipo donador/aceptor permitiendo así el acceso a un conjunto más amplio de ciclopropenos quirales.¹⁷⁴



Esquema 2.9. Ciclopropanación enantioselectiva empleando diazocompuestos de tipo donador/aceptor y catalizadores dinucleares de Rh (II) quirales.

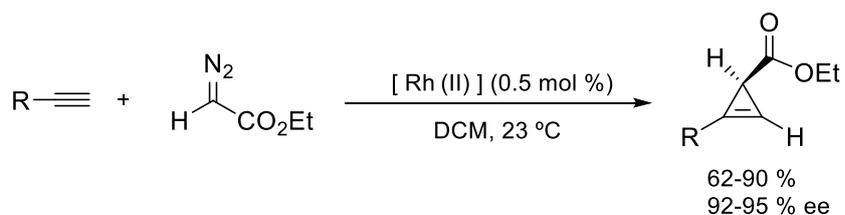
Simultáneamente al trabajo de Davies, el grupo del profesor Corey llevó a cabo la síntesis de un nuevo complejo de rodio (II) quiral de estructura mucho más compleja a los

¹⁷³ M. P. Doile, M. Protopopova, P. Muller, D. Ene, E. A. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8492.

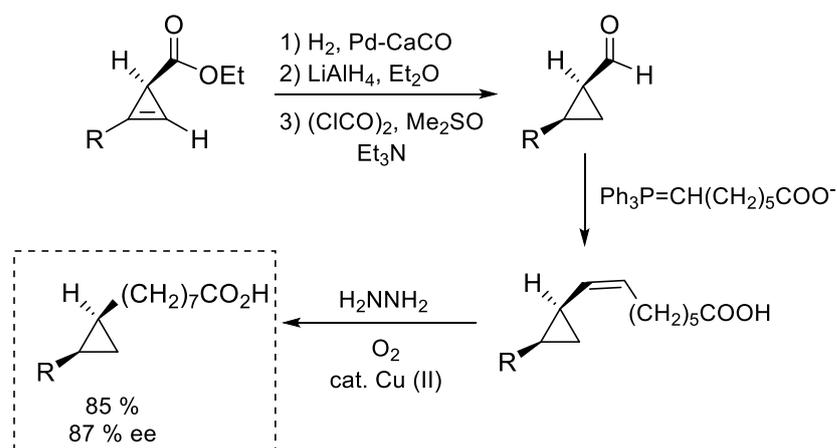
¹⁷⁴ H. M. L. Davies, G. H. Lee, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1233.

Capítulo 2

desarrollados anteriormente y de nuevo fue posible la mejora de la reacción de ciclopropenación enantioselectiva de alquinos terminales empleando en este caso diazocompuestos de tipo aceptor.¹⁷⁵ Además, aplicó la reacción a la primera síntesis enantioselectiva de un producto natural como es el ácido (9*R*, 10*S*)-dihidroestercúlico, que es un ácido graso que presenta un ciclopropilo en su estructura y que es muy común en microorganismos y plantas tropicales.¹⁷⁶



Aplicación:



ácido (9*R*, 10*S*)-dihidroestercúlico

R = *n*-C₈H₁₇

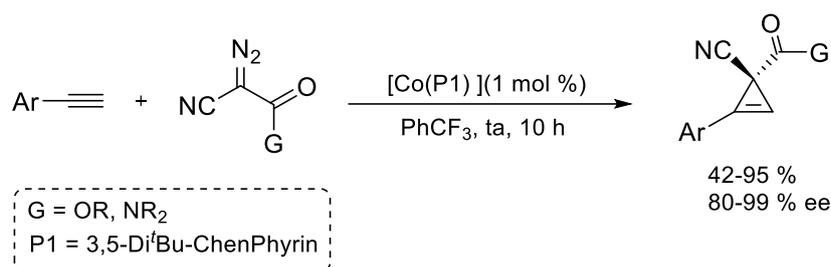
Esquema 2.10. Aplicación de la ciclopropenación enantioselectiva empleando diazocompuestos de tipo aceptor y catalizadores dinucleares de Rh (II) quirales.

En el año 2011, el grupo del profesor Zhang desarrolló un catalizador de Co (II) quiral con ligandos de tipo porfirina que resultó ser sumamente efectivo en la

¹⁷⁵ Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawriluk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916.

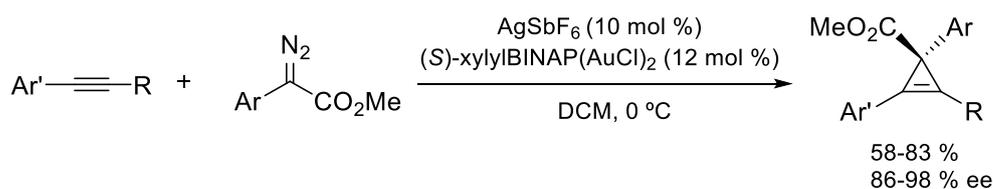
¹⁷⁶ L. J. Stuart, P. H. Buist, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 401.

ciclopropenación enantioselectiva de alquinos terminales con diazocompuestos de tipo aceptor/aceptor, como son los α -cianodiazacetamidas y los α -cianodiazésteres (esquema 2.11).¹⁷⁷ Esta reacción logró incrementar aún más la diversidad de ciclopropenos existentes, pues hasta el momento, la reacción con este tipo de diazocompuestos continuaba siendo un desafío debido a los dos sustituyentes electroattractores, que disminuyen considerablemente la reactividad. En este caso, el complejo de Co (II) con ligando de tipo porfirina presenta una reactividad inusual basado en la formación de un intermedio carbeno radicalario de tipo Co (III) que ya había sido descubierto por el mismo grupo de investigación.



Esquema 2.11. Ciclopropenación enantioselectiva empleando diazocompuestos de tipo aceptor/aceptor y catalizadores de Co (II) quirales.

Mucho más recientemente, el profesor Davies llevó a cabo la primera síntesis enantioselectiva de ciclopropenos tetrasustituídos (esquema 2.12).¹⁷⁸ Para ello, empleó un complejo quiral catiónico de oro (I) dinuclear activado por hexafluoroantimoniato de plata y diazocompuestos de tipo donador/aceptor. La ventaja de este tipo de complejos frente a los de rodio reside en que los carbenos de oro son menos susceptibles a los efectos estéricos debido al diferente perfil de reactividad que presentan ambos metales.



Esquema 2.12. Primera ciclopropenación enantioselectiva de alquinos internos empleando diazocompuestos de tipo donador/aceptor y catalizadores dinucleares de Au (I) quirales.

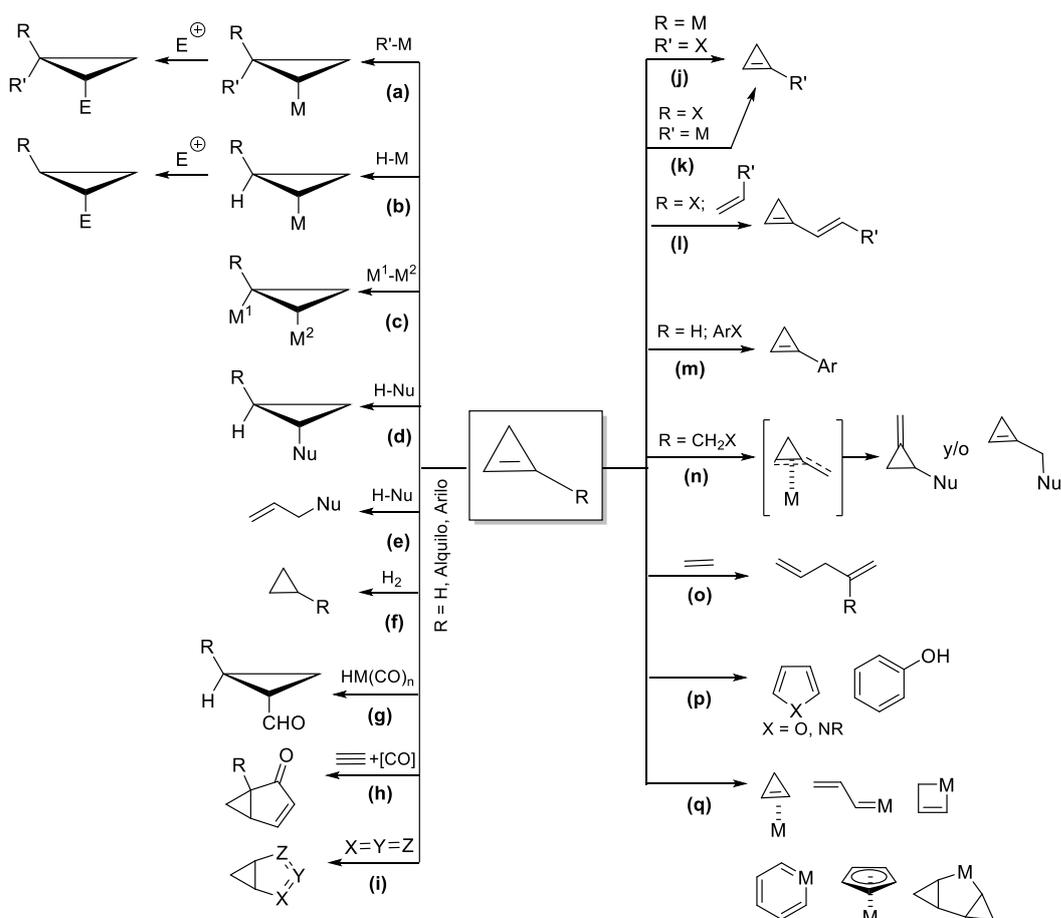
¹⁷⁷ X. Cui, X. Xu, H. Lu, S. Zhu, L. Wojtas, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3304.

¹⁷⁸ J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.

2.1.2.2. Reactividad de ciclopropenos

Los ciclopropenos representan importantes subunidades estructurales con una reactividad única.¹⁷⁹ Su importancia química se debe en gran medida a la elevada energía presente en un ciclo insaturado tan sencillo, por lo que presentan un rango de reactividad muy superior al de olefinas convencionales, alenos y alquinos. De hecho, al tratarse de una molécula rígida configuracionalmente, los ciclopropenos suelen emplearse como sistemas modelo ideales para investigaciones mecanísticas y en el diseño de nuevas transformaciones estereoselectivas. Si además tenemos en cuenta que el doble enlace presente en su estructura incrementa la densidad π del propio compuesto, esto lo hace idóneo para la coordinación de metales de transición, adiciones y reacciones de cicloadición (ver esquema 2.13).

¹⁷⁹ M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.



Esquema 2.13. Ejemplos de reactividad de ciclopropenos.

Las reacciones más comunes en las que intervienen los ciclopropenos son adiciones sobre el doble enlace con y sin apertura del anillo y que tienen lugar por mediación de catalizadores de metales de transición. Entre ellas se incluyen: reacciones de carbo-¹⁸⁰ hidro-¹⁸¹ y dimetalación¹⁸² **(a-c)**, adición de nucleófilos carbonados,

¹⁸⁰ a) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978; b) L. Liao, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322; c) X. Liu, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600.

¹⁸¹ a) M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566; b) E. Nakamura, D. Machii, T. Imbushi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6849; c) S. Yamago, S. Ejiri, E. Nakamura, *Chem. Lett.* **1994**, 1889; d) M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3688; e) M. Rubina, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.

¹⁸² a) M. Sugimoto, Y. Ito, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3221; b) T. Pohlmann, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3877.

Capítulo 2

nitrogenados u oxigenados **(d, e)**,¹⁸³ hidrogenaciones catalíticas **(f)**,¹⁸⁴ reacciones de hidroformilación **(g)**,¹⁸⁵ la reacción de Pauson-Khand **(h)**¹⁸⁶ y cicloadiciones [3+2]¹⁸⁷ **(i)**.

Otro tipo de transformaciones implican reacciones de sustitución formales y tienen lugar manteniendo la estructura cíclica y el doble enlace. Ejemplos de este tipo de reacciones son los procesos de acoplamiento cruzado, donde el ciclopropeno puede actuar como el componente nucleófilo **(j)**¹⁸⁸ o electrófilo **(k)**,¹⁸⁹ la reacción de Heck **(l)**,¹⁹⁰ arilaciones electrófilas **(m)** y la reacción de Tsuji-Trost **(n)**.¹⁹¹

Además, con el fin de liberar la elevada tensión anular en un sistema tan sencillo, se favorece que estos compuestos intervengan en transformaciones de apertura del anillo de forma similar a olefinas cíclicas convencionales. Así, pueden experimentar reacciones de metátesis de apertura de anillo **(o)**,¹⁹² varios tipos de cicloisomerizaciones **(p)**¹⁹³ así como formación de complejos estequiométricos con metales de transición **(q)**.¹⁹⁴

¹⁸³ a) J. Yin, J. D. Chisholm, *Chem. Commun.* **2006**, 632; b) I. Nakamura, G. B. Bajracharya, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2297.

¹⁸⁴ M. Franck-Neumann, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1409.

¹⁸⁵ P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1995**, *14*, 1510.

¹⁸⁶ B. Witulski, M. Gössmann, *Synlett* **2000**, 1793.

¹⁸⁷ V. V. Diev, O. N. Stetsenko, T. Q. Tung, J. Kopf, R. R. Kostikov, A. P. Molchanov, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2396.

¹⁸⁸ (a) M. Isaka, S. Matsuzawa, Y. Shigeru, S. Ejiri, Y. Miyachi, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4727; (b) M. Isaka, S. Ejiri, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2045; (c) A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7833.

¹⁸⁹ Z.-L. Cheng, Q.-Y. Chen, *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 39 (ciclopropenos difluorados).

¹⁹⁰ S. Chuprakov, M. Rubin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3714.

¹⁹¹ H. Nüske, S. Bräse, A. de Meijere, *Synlett* **2000**, 1467.

¹⁹² R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1316.

¹⁹³ (a) M. F. Semmelhack, S. Ho, M. Steigerwald, M. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4397; (b) M. F. Semmelhack, S. Ho, D. Cohen, M. Steigerwald, M. C. Lee, G. Lee, A. M. Gilbert, W. D. Wulff, R. G. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7108.

¹⁹⁴ a) R. T. Li, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10032; (b) D. L. Hughes, G. J. Leigh, C. N. McMahon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1301; (c) R. P. Hughes, J. W. Reisch, A. L. Rheingold, *Organometallics* **1985**, *4*, 241.

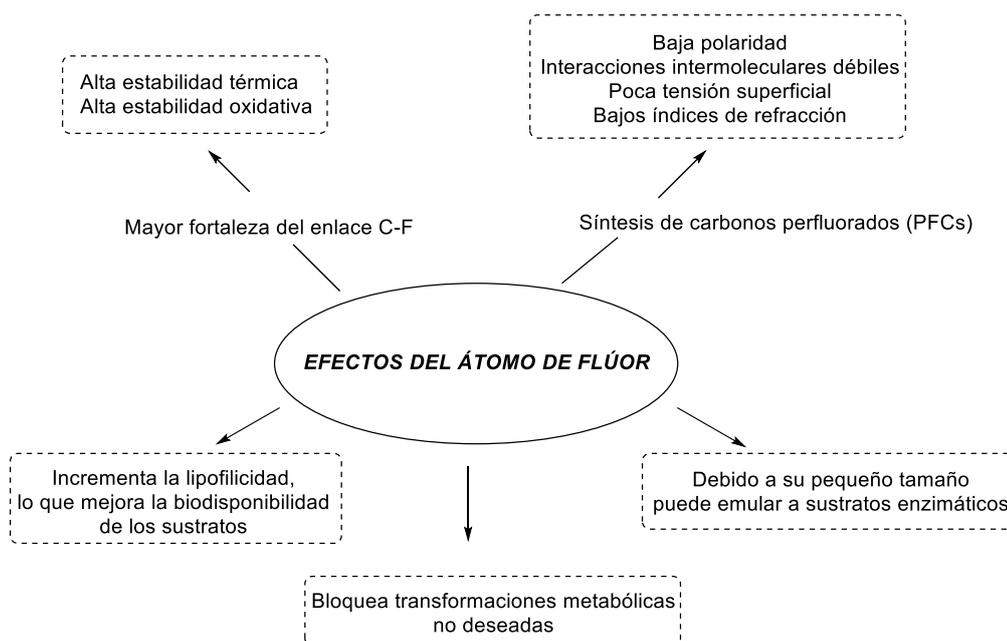
2.1.3. Importancia de los compuestos fluorados

El átomo de flúor se ha convertido en una herramienta esencial en el descubrimiento de nuevos fármacos, pues su presencia conlleva gran variedad de efectos en las propiedades de las moléculas, ya sea haciéndolas más selectivas o incrementando su eficacia. Sin embargo, los derivados fluorados raramente se presentan formando parte de productos naturales, siendo, por ejemplo, los aniones fluoruro muchísimo menos abundantes respecto a los cloruros. Por todo ello, su introducción en un compuesto orgánico ha adquirido gran interés en el campo farmacéutico, agroquímico y ciencias de los materiales, si bien en una secuencia sintética sigue suponiendo un desafío para el químico orgánico.¹⁹⁵

El átomo de flúor es el elemento más electronegativo de la tabla periódica, por lo que ejerce un efecto electrónico enorme en los átomos de carbono vecinos, pudiendo cambiar el momento dipolar total de la molécula, la acidez o basicidad de otros grupos cercanos e incluso la reactividad y estabilidad total del compuesto. De hecho uno de los factores más importantes en el diseño de nuevos fármacos es que el flúor hace mucho más lipofílicos a los compuestos, lo que aumenta su biodisponibilidad (esquema 2.14).

Aunque el tamaño del átomo de flúor es superior al del hidrógeno y el valor de las longitudes del enlace C-F (1.35 Å) y C-H (1.12 Å) también es diferente, es sin embargo casi irrelevante el efecto estérico consecuente de reemplazar uno por otro en puntos receptores de células o enzimas. Por otro lado, el enlace C-F también se hace más fuerte y más corto cuando se agregan más átomos de flúor al mismo átomo de carbono en un determinado compuesto químico. Así, los fluoroalcanos como el tetrafluorometano (tetrafluoruro de carbono) están entre algunos de los compuestos orgánicos más estables.

¹⁹⁵ H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 637.



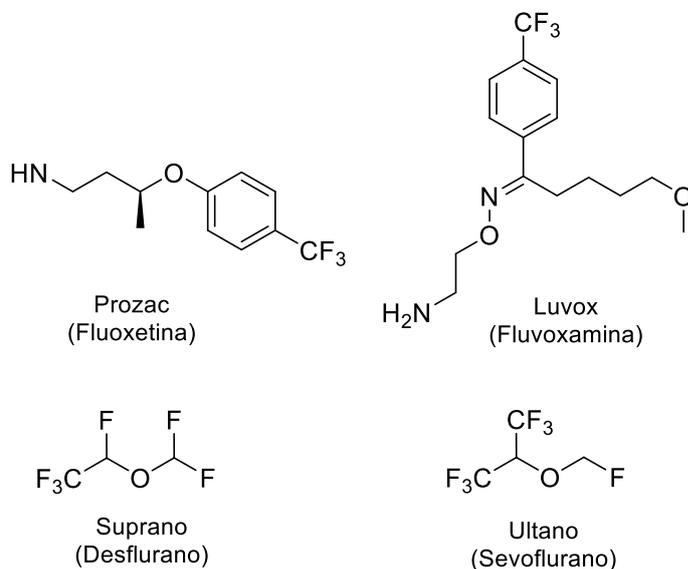
Esquema 2.14. Efectos de la presencia del flúor en agentes biológicamente activos y en materiales.

Sin embargo, algunas de las propiedades mencionadas que hacen tan interesante al átomo de flúor hacen su química también más difícil. No obstante, se han descubierto numerosos agentes fluorantes¹⁹⁶ que evitan el uso de compuestos químicos extremadamente peligrosos como son el fluoruro de hidrógeno o el propio flúor molecular. Una solución sencilla para la síntesis de moléculas portadoras de átomos de flúor es el uso de intermedios de síntesis que contengan los átomos de flúor, siendo frecuentes aquellas moléculas con un solo átomo de flúor presente en su estructura, con un grupo difluorometileno, trifluorometilo o anillos aromáticos fluorados.¹⁹⁷ En particular, el grupo trifluorometilo es uno de los más habituales en compuestos farmacéuticos como por ejemplo en los antidepresivos Prozac (fluoxetina) de la compañía Pfizer y Luvox (fluvoxamina), de Lilly. Ambos compuestos, como se puede observar en el esquema 2.15, contienen un grupo trifluorometilo en posición *para* del anillo aromático. También un

¹⁹⁶ Algunos ejemplos de agentes fluorantes comerciales son: Selectfluor F-TEDA-BF₄, Accufluor NFTh, Accufluor NFSi o tetrafluoroborato de *N*-fluoro-2,6-dicloropiridinio FP-B800.

¹⁹⁷ Ejemplos seleccionados de fluoración de arenos: a) T. Furuya, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *Synthesis*, **2010**, 1804; b) C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2012**, 2929; c) M. G. Campbell, T. Ritter, *Org. Process. Rev. Dev.* **2014**, *18*, 474.

gran número de anestésicos contienen este grupo, como el Desflurano (Suprano, Baxter) y el Sevoflurano (Ultano, Abbott).



Esquema 2.15. Ejemplos de fármacos trifluorometilados.

2.1.4. Síntesis de compuestos trifluorometilados

Como ha sido descrito en el apartado anterior, existe en la actualidad un elevado interés por los compuestos fluorados y en particular por la preparación de arenos que presenten en su estructura sustituyentes de tipo alquilo perfluorados, es decir, que contengan átomos de flúor en su estructura con el fin de evaluar las propiedades derivadas de los mismos y sus potenciales aplicaciones.

En este contexto, se pueden observar numerosos ejemplos de síntesis de compuestos trifluorometilados en la literatura, si bien una revisión exhaustiva de los mismos excede en gran medida los objetivos de esta Memoria. En particular, los diazocompuestos sustituidos con un grupo CF₃ y un anillo aromático (1-(dialo-2,2,2-trifluoroetil)arenos) pertenecen al grupo de diazocompuestos con carácter donador/aceptor. Su reactividad ha sido aprovechada para la introducción del grupo CF₃ a través de diversas transformaciones (esquema 2.16). Entre ellas: hidrogenación del diazocompuesto catalizada por paladio (**a**), adición de HSCF₃ y HCF₃ empleando

Capítulo 2

trifluorometiltiolato de plata **(b)** y trifluorometilsilano **(c)**, hidrofluoración con HF estabilizado con piridina **(d)**, bromofluoración en presencia de HF·py y *N*-bromosuccinimida **(e)** y difluoración geminal empleando difluoriodotolueno y trifluoruro de boro **(f)**.¹⁹⁸ Por otro lado, también se han empleado en reacciones catalizadas por metales de transición, entre ellas: una ciclopropanación enantioselectiva **(g)**,¹⁹⁹ una síntesis de difluoroeninos **(h)**²⁰⁰ y una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio **(i)**.²⁰¹ En los últimos casos **(h, i)**, los diazocompuestos han sido generados *in situ* a partir de las correspondientes tosilhidrazonas. Además, simultáneamente a la publicación de la reacción de ciclopropanación de esta Memoria, el grupo de investigación del profesor Wang publicó la preparación de cicloheptatrienos trifluorometilados a través de una reacción de Büchner libre de catálisis metálica en condiciones similares aunque con rendimientos muy bajos **(j)**.²⁰²

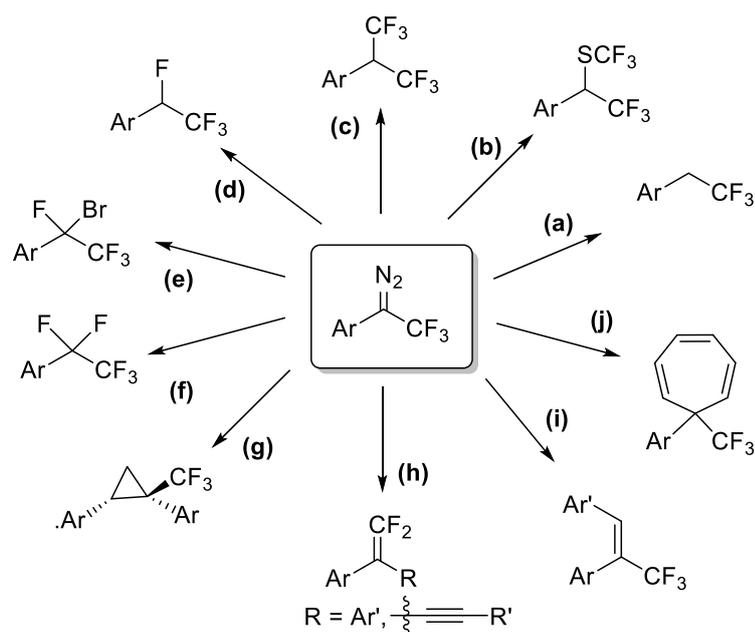
¹⁹⁸ E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6004.

¹⁹⁹ J. R. Denton, D. Sukumaran, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625.

²⁰⁰ a) Z. Zhang, Q. Zhou, W. Yu, T. Li, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2474; b) Z. Zhang, W. Yu, Q. Zhou, T. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chinese J. Chem.* **2016**, *34*, 473.

²⁰¹ a) X. Wang, Y. Xu, Y. Deng, Y. Zhou, J. Feng, G. Ji, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 961; b) A. Jiménez-Aquino, J. A. Vega, A. A. Trabanco, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1079.

²⁰² Z. Zhang, J. Feng, Y. Xu, S. Zhang, Y. Ye, T. Li, X. Wang, J. Chen, Y. Zhang and J. Wang, *Synlett*, **2015**, *26*, 59.



Esquema 2.16. Precursor común en la síntesis de diversos compuestos trifluorometilados. Condiciones de reacción:

(a) H_2 (1 atm), Pd/C (10 mol %), MeOH, ta, 20 min; (b) AgSCF_3 (1 equiv), H_2O (10 equiv), CuCl (1.1 equiv), NMP/ CH_3CN (10:1), ta, 15 h; (c) $\text{TMSCF}_3/\text{CsF}$ (1.65 equiv), H_2O (44 equiv), CuI (1.5 equiv), NMP, ta, 20 h; (d) HF·Py (2 equiv), DCM, 0 °C, 5 min; (e) HF·Py (2 equiv), NBS (4 equiv), DCM, 0 °C, 5 min; (f) *p*-TolIF₂ (1.2 equiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1 mol %), HCl/DCM (1:1), 110 °C, 10 min; (g) MnO_2 , $\text{Rh}_2(\text{R-PTAD})_4$ (2 mol %), estireno (5 equiv), ta; (h) CuI (20 mol %), LiO^tBu (2 equiv), LiOTf (1 equiv), TBAC (20 mol %), 1,4-dioxano, 60 °C, 2 h; (i) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol %), *P*(2-Fu)₃ (10 mol %), LiO^tBu (2 equiv), Et_3N (50 mol %), tolueno, 80 °C, 5 h; (j) Cs_2CO_3 (3 equiv), 120 °C, 3 h.

Finalmente, también se han empleado diazocompuestos de tipo aceptor y aceptor/aceptor en la síntesis de pirazoles trifluorometilados a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar,^{203, 204} pero la analogía de estos estudios con el trabajo realizado en esta Memoria se comentará en el apartado 2.2.

²⁰³ a) E. Y. Slobodyanyuk, O. S. Artamonov, O. V Shishkin, P. K. Mykhailiuk, *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2487; b) D. Gladow, S. Doniz-Kettenmann, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 808.

²⁰⁴ Una síntesis muy reciente de pirazoles trifluorometilados a partir de hidrazonas y trifluorometilsilano como fuente de CF_3 en lugar del diazocompuesto: Q. Wang, L. He, K. K. Li, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2017**, 19, 658.

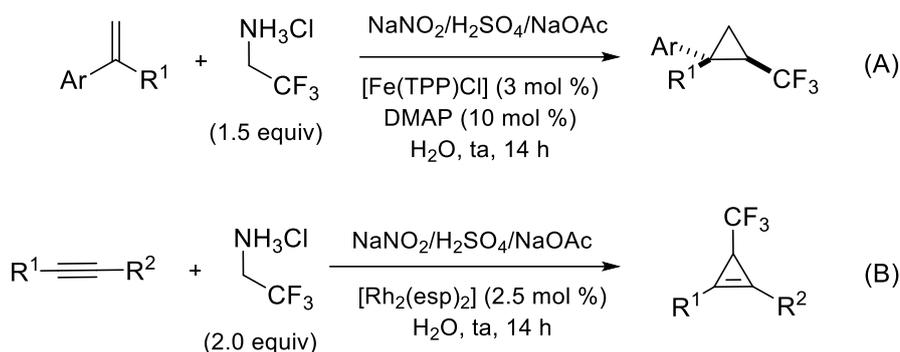
2.1.5. Síntesis de Trifluorometilciclopropenos

Los trifluorometilciclopropenos sustituidos se consideran compuestos con un alto potencial sintético cuya síntesis ha sido escasamente descrita en la literatura. Como se ha comentado previamente, una de las formas más habituales de preparar ciclopropenos es a través de la reacción entre alquinos y complejos metálicos de tipo carbeno y que son generalmente formados a partir de diazocompuestos. Si además, se pretende introducir el sustituyente trifluorometilo, la forma más habitual es empleando un diazocompuesto que contiene como sustituyente un grupo trifluorometilo. Sin embargo, cabe destacar que el trifluorometildiazometano es difícilmente manejable puesto que es gas a temperatura ambiente además de su bien conocida toxicidad y los riesgos de seguridad asociados a esta clase de reactivos.

En el año 2010, el grupo del profesor Carreira llevó a cabo una reacción de ciclopropanación²⁰⁵ de olefinas catalizada por hierro (esquema 2.17, A) y donde se optimizó el empleo del hidrocloreto de trifluorometilamina como fuente de trifluorometildiazometano, que se forma *in situ* y en presencia de H₂SO₄ y NaNO₂. Simultáneamente, el mismo grupo describió la primera reacción de ciclopropanación²⁰⁶ de alquinos (terminales e internos) con trifluorometildiazometano en medio acuoso para formar ciclopropenos trisustituídos (esquema 2.17, B). Esta reacción, que resultó un mayor desafío, es catalizada por un complejo de rodio (ácido de bis[rodio($\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrametil-1,3-benzenodipropiónico))] que es sumamente robusto y compatible con las condiciones de reacción, siendo la clave de esta síntesis el empleo de un ligando que presenta gran lipofilicidad. Así, se observó que la conversión de la reacción se incrementaba a medida que la polaridad del complejo de rodio disminuía. Esto fue asociado a que la reactividad del complejo de carbeno formado *in situ* se incrementaba en medios hidrofóbicos favorecidos por el ligando, evitando que el agua interviniese desactivando el sistema.

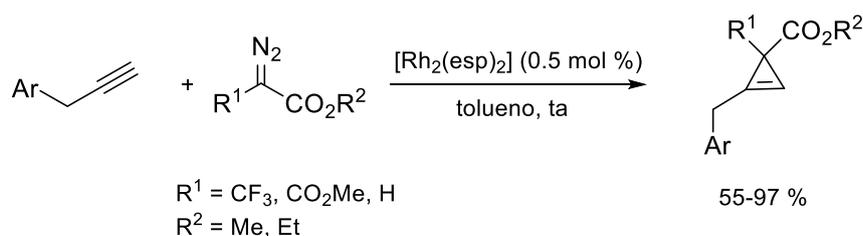
²⁰⁵ B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 950.

²⁰⁶ B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4294.



Esquema 2.17. Empleo de hidrocloreto de trifluorometilamina como fuente de CF₃ en la síntesis de ciclopropanos y ciclopropenos trisustituídos.

Posteriormente, en el año 2013, el profesor Shi llevó a cabo una ciclopropenación²⁰⁷ de alquinos terminales con el mismo catalizador de Rh empleado por Carreira, pero en este caso utilizando directamente el diazocompuesto sustituido con diferentes sustituyentes electroattractores, incluyendo el trifluorometilo (esquema 2.18).

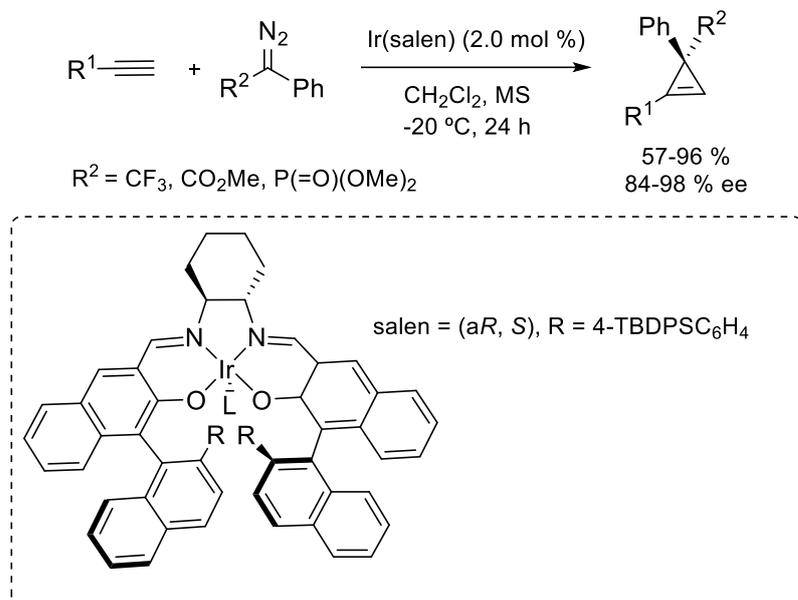


Esquema 2.18. Síntesis de ciclopropenos trisustituídos catalizada por el mismo complejo dinuclear de Rh pero limitada a alquinos terminales.

La preparación enantioselectiva de ciclopropenos sustituidos con un grupo trifluorometilo fue desarrollada por primera vez por el grupo de Katsuki²⁰⁸ empleando para ello complejos quirales de iridio como catalizador. La reacción tiene lugar con 1-alkil y arilacetilenos y con diazocompuestos con sustituyentes tanto ambos aceptores como uno aceptor y otro donador. Los productos resultantes contienen además un centro estereogénico cuaternario sustituido con un grupo electroattractor perteneciente al diazocompuesto, ya sea ciano, fosfonato o trifluorometilo (esquema 2.19). De hecho, la reacción presenta elevada enantioselectividad con diazocompuestos sustituidos con dos grupos electroaceptores de electrones.

²⁰⁷ R. Sang, H.-B. Yang, M. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3591.

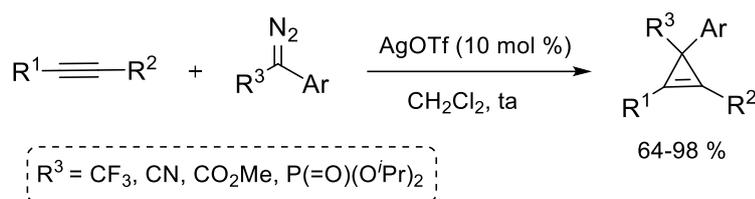
²⁰⁸ M. Uehara, H. Suematsu, Y. Yasutomi, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 170.



Esquema 2.19. Primera ciclopropenación asimétrica para la síntesis de ciclopropenos trisustituídos incluyendo el CF₃.

Por otra parte, la formación de ciclopropenos tetrasustituídos siguió siendo un desafío hasta que el grupo del profesor Davies llevó a cabo su síntesis por reacción entre alquinos internos y diazocompuestos catalizada por triflato de plata (esquema 2.20).²⁰⁹ La reacción está limitada a diazocompuestos de tipo donador/aceptor, por ser el único caso en el que el carbeno está suficientemente estabilizado como para que la reacción de ciclopropenación con la sal de plata tenga lugar. La reacción resultó sumamente general respecto a un gran rango de sustratos y sin embargo no funcionó con alquinos terminales, puesto que la formación de acetiluros de plata es sumamente favorable, de manera que esta transformación no puso ser extendida a la síntesis de ciclopropenos trisustituídos.

²⁰⁹ J. F. Briones, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3984.



Esquema 2.20. Primera ciclopropenación de alquinos internos que genera ciclopropenos tetrasustituídos empleando triflato de plata como catalizador.

Cabe destacar, que posteriormente a este trabajo y tal como se ha comentado en el apartado 2.1.2.1., el profesor Davies llevó a cabo la primera síntesis enantioselectiva de ciclopropenos tetrasustituídos con alquinos internos combinando un catalizador de oro quiral con una sal de plata,¹⁷⁸ si bien empleó diazocompuestos de tipo donador/aceptor, siendo el grupo aceptor exclusivamente el grupo éster y por tanto sin la presencia del CF₃.

2.2. Discusión de resultados

2.2.1. Objetivo y consideraciones previas

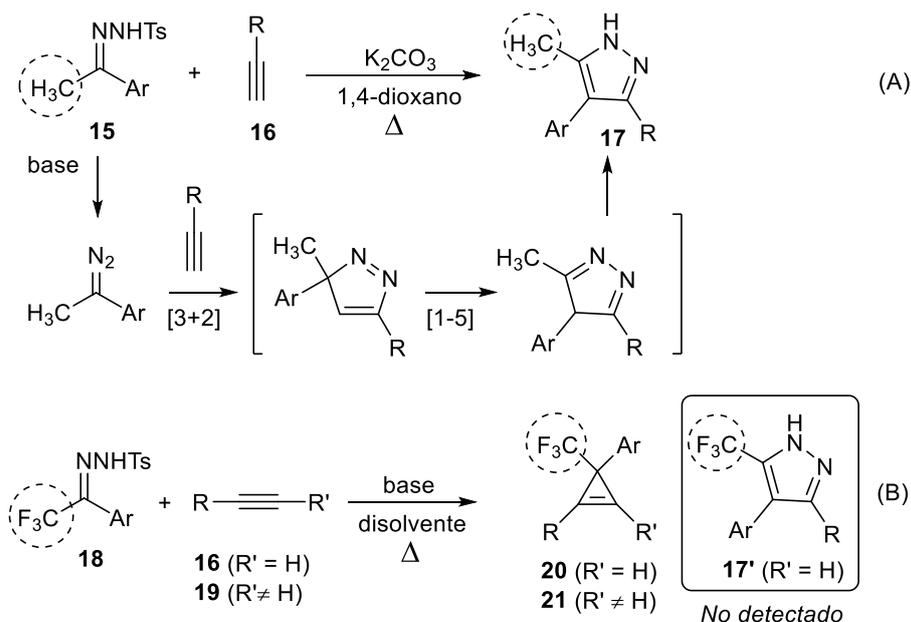
Continuando con la importancia generada por las reacciones de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal, nuestro grupo de investigación desarrolló recientemente una nueva metodología para la síntesis de pirazoles 3,4,5- y 1,3,5-sustituídos a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intermolecular entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas y alquinos terminales en presencia de una base.²¹⁰ En particular, cuando se emplearon tosilhidrazonas derivadas de acetofenonas, se obtuvieron los pirazoles 3,4,5-trisustituídos como únicos regioisómeros. El mecanismo propuesto se basa en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intermolecular seguida de un reagrupamiento [1,5]-sigmatrópico (esquema 2.21, A). Dicho reagrupamiento depende de la naturaleza propia del resto que migra. Así mismo, esta metodología permitió la síntesis de pirazoles trisustituídos de forma enantioenriquecida, constituyendo el primer ejemplo de transposición [1,5] en el cual se observa la configuración del centro estereogénico del grupo que migra.^{210b}

En este punto, considerando la importancia de los productos fluorados en síntesis orgánica, se planteó la posibilidad de aumentar la generalidad de la reacción llevando a cabo la síntesis de los correspondientes pirazoles trifluorometilados, debido al potencial

²¹⁰ a) M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7219; b) M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13729.

Capítulo 2

interés farmacológico existente de este tipo de estructuras.²⁰³ Sin embargo, cuando se empleó la tosilhidrazona derivada de la 2,2,2-trifluoroacetofenona, el pirazol esperado nunca fue detectado, y sin embargo, tras reoptimizar el proceso, se pudo aislar el correspondiente trifluorometilciclopropeno como principal producto de la reacción (esquema 2.21, B).



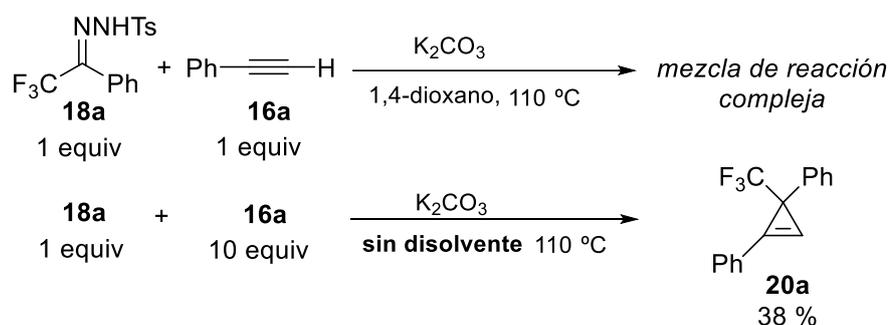
Esquema 2.21. Diferente comportamiento observado de las tosilhidrazonas **15** y **18**. Síntesis de pirazoles trisustituídos por reacción de tosilhidrazonas **15** con alquinos terminales (A) y síntesis de trifluorometilciclopropenos por reacción de tosilhidrazonas derivadas de trifluoroacetofenonas **18** con alquinos (B).

En vista de los resultados obtenidos, y dado el interés sintético y las potenciales aplicaciones de los trifluorometilciclopropenos generados, nos propusimos como objetivo de esta investigación la generalización de la reacción de ciclopropenación de alquinos en ausencia de catalizador metálico así como la explicación de la diferente reactividad observada y que deriva de la presencia del grupo trifluorometilo en la estructura de *N*-tosilhidrazonas aromáticas.

2.2.2. Ciclopropenación con alquinos terminales

2.2.2. A. Optimización de las condiciones de reacción

De acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en la síntesis de pirazoles, se decidió comenzar el estudio llevando a cabo un primer ensayo entre la *N*-tosilhidrazona derivada de la 2,2,2-trifluoroacetofenona (1 equiv), fenilacetileno (2 equiv), carbonato potásico como base (2 equiv) y 1,4-dioxano como disolvente a 110 °C. Sin embargo, tras 12 h de tiempo de reacción no se detectó el pirazol, pero sí se observó una mezcla compleja que podría deberse a la incorporación de moléculas de disolvente a través de un proceso de inserción C-H.²⁰² En particular, al llevar a cabo la reacción en tolueno, fue posible detectar dicho producto.²¹¹ Para evitar reacciones secundarias con el disolvente, la misma transformación fue llevada a cabo pero en ausencia del mismo, empleando un mayor exceso del alquino (10 equiv). En este caso la formación del pirazol tampoco tuvo lugar pero sí se pudo aislar el ciclopropeno en un rendimiento aceptable (38 %) (esquema 2.22).

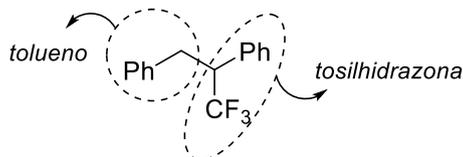


Esquema 2.22. Estudios preliminares de la reacción de ciclopropenación con alquinos terminales.

Una vez aislado el ciclopropeno como único producto de la reacción, se comenzó a estudiar la influencia de las distintas variables que intervienen en el proceso. Así, se llevaron a cabo variaciones del disolvente, de la base, de la temperatura, del tiempo de

²¹¹

Producto de inserción C-H



Capítulo 2

reacción y de la estequiometría. Conviene destacar que dada la dificultad de detección del producto deseado de reacción por RMN (puesto que el total de señales observadas en el espectro se encontraban superpuestas en la zona aromática imposibilitando el empleo de un patrón interno, fue necesario la purificación de cada crudo de reacción para todos los ensayos de optimización que se comentarán a continuación.

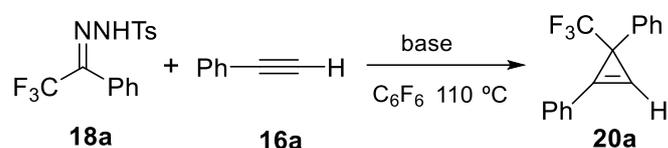
I. Disolvente

Una vez descartado el empleo de disolventes con múltiples enlaces C-H por no conducir a la obtención de ciclopropenos en ninguno de los casos (1,4-dioxano, DMF, CH₃CN...), se decidió llevar a cabo la reacción con un disolvente inerte como es el hexafluorobenceno (C₆F₆) manteniendo la misma temperatura, la misma base y la estequiometría 1:2 entre la tosilhidrazona y el alquino, aislándose, para nuestra satisfacción, el ciclopropeno deseado con un rendimiento del 32 %. No obstante, conviene señalar que cuando se empleó como disolvente el fluorobenceno en las mismas condiciones se consiguió aislar de nuevo el producto pero en un 10 %, confirmándose así que la total ausencia de enlaces C-H presentes en el disolvente evita la formación de productos derivados de inserciones C-H, favoreciendo la formación del producto deseado.

II. Base

A continuación se llevó a cabo una búsqueda de la base que favoreciese en mayor medida la descomposición de la *N*-tosilhidrazona para llevar a cabo la reacción de ciclopropenación en presencia del disolvente escogido (hexafluorobenceno) a 110 °C, si bien no se consiguió mejorar el resultado inicial en ninguno de los casos, como puede observarse en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Optimización de la reacción de ciclopropenación de alquinos terminales respecto de la base empleada.

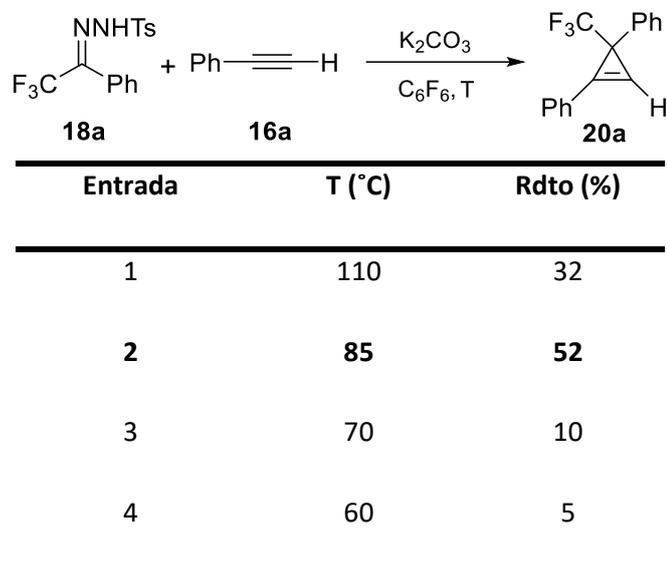


Entrada	base	Rdto (%)
1	K ₂ CO ₃	32
2	Cs ₂ CO ₃	24
3	LiO ^t Bu	13
4	K ₃ PO ₄	28
5	LiOH	0
6	Na ₂ CO ₃	19

III. Temperatura

Por otro lado, cuando se realizó un estudio del efecto de la temperatura en la reacción, se observó un aumento del rendimiento hasta un 52 % al llevar a cabo la reacción a 85 °C. Si tenemos en cuenta que el punto de ebullición del hexafluorobenceno es 80 °C, 85 °C parecen ser suficientes como para que la reacción se lleve a cabo bajo reflujo de este disolvente, no siendo necesario aumentar la presión del sistema empleando condiciones más drásticas (a 110 °C) (tabla 2.2).

Tabla 2.2. Optimización de la reacción de ciclopropenación de alquinos terminales respecto de la temperatura.



Además, también se trató de llevar a cabo la reacción por calefacción mediante radiación de microondas si bien se obtuvo en todos los casos el alquino de partida y productos de descomposición de la *N*-tosilhidrazona.

IV. Tiempo

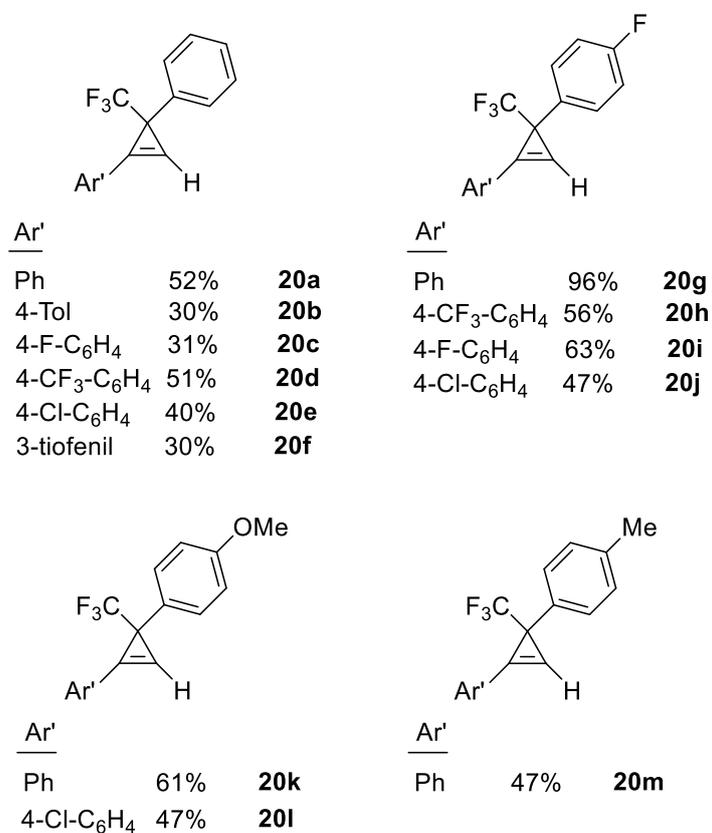
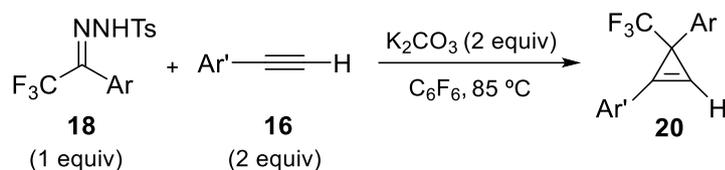
Se realizaron experimentos interrumpiendo la misma reacción a diferentes tiempos y aislando el producto, de manera que se comprobó que a partir de 24 horas el rendimiento no aumentaba ni tampoco se detectó degradación de los productos finales a tiempos tan largos.

V. Estequiometría

Se decidió establecer una relación de 2:1 entre el alquino y la tosilhidrazona como estequiometría definitiva, ya que tanto en reacciones 1:1 como empleando exceso de tosilhidrazona, siempre se recuperaban productos de descomposición de la tosilhidrazona y alquino sin reaccionar. Así mismo, la cantidad óptima de la base se mantuvo a 2 equivalentes, siendo suficientes para descomponer la tosilhidrazona.

2.2.2. B. Generalización de la ciclopropenación con alquinos terminales

Una vez establecidas las condiciones óptimas para obtener trifluorometilciclopropenos trisustituídos, se comenzó a evaluar la generalidad del proceso respecto de la *N*-tosilhidrazona y del alquino empleados, tal y como puede observarse en el esquema 2.23.



Esquema 2.23. Generalización de la reacción de ciclopropenación con alquinos terminales.

Capítulo 2

Así, la reacción tiene lugar con alquinos terminales sustituidos con grupos arilo formando los correspondientes 1,3-diaril-3-trifluorometilciclopropenos en rendimientos de moderados a buenos. La reacción tolera sustituyentes de tipo donador y atractor de densidad electrónica tanto en el resto arílico del alquino como en el arilo de la tosilhidrazona. Sin embargo, no obtuvimos resultados satisfactorios cuando se trató de llevar a cabo la misma reacción con alquinos sustituidos con restos alquilo.

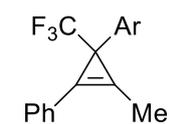
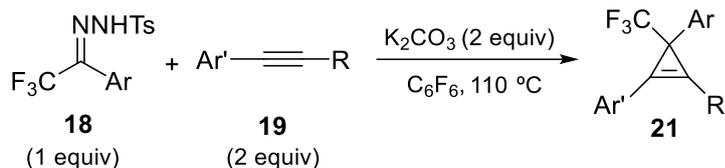
2.2.3. Ciclopropenación con alquinos internos

2.2.3. A. Optimización de las condiciones de reacción

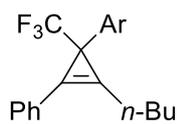
A continuación se trató de aumentar la generalidad de la reacción llevando a cabo la síntesis de 3-trifluorometilciclopropenos tetrasustituidos. Para ello, se decidió comenzar el estudio llevando a cabo un primer ensayo en las mismas condiciones que se habían empleado para los alquinos terminales, escogiéndose para ello la *N*-tosilhidrazona derivada de la 2,2,2-trifluoroacetofenona (1 equiv), fenilmetilacetileno (2 equiv), carbonato potásico como base (2 equiv) y C₆F₆ como disolvente a 85 °C. Para nuestra satisfacción, obtuvimos el correspondiente ciclopropeno tetrasustituído en un 86 % de rendimiento, si bien una ligera reoptimización de las condiciones (incrementando la temperatura a 110 °C) condujo a la formación del producto deseado en un 96 % de rendimiento.

2.2.3. B. Generalización de la ciclopropenación con alquinos internos

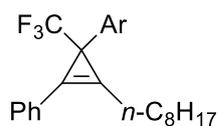
Una vez establecidas las condiciones óptimas para obtener trifluorometilciclopropenos tetrasustituidos, se comenzó a evaluar la generalidad del proceso respecto de la *N*-tosilhidrazona y del alquino empleados, tal y como puede observarse el esquema 2.24.



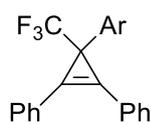
Ar	Yield (%)	Product
Ph	96%	21a
4-F-C ₆ H ₄	71%	21b
4-Tol	77%	21c
4-OMe-C ₆ H ₄	86%	21d
4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	30%	21e
4-Cl-C ₆ H ₄	44%	21f



Ar	Yield (%)	Product
Ph	40%	21g
4-Tol	67%	21h
4-F-C ₆ H ₄	58%	21i



Ar	Yield (%)	Product
Ph	79%	21j
4-Tol	56%	21k
4-OMe-C ₆ H ₄	40%	21l



Ar	Yield (%)	Product
Ph	72%	21m
4-F-C ₆ H ₄	62%	21n
4-Tol	82%	21o
4-OMe-C ₆ H ₄	62%	21p

Esquema 2.24. Generalización de la reacción de ciclopropenación con alquinos internos.

Es interesante destacar que en las reacciones de ciclopropenación con alquinos internos los rendimientos son superiores a los de los ciclopropenos trisustituídos. Teniendo en cuenta que en ambas síntesis sólo se observa el producto de reacción deseado en el crudo de reacción, es posible que dada la volatilidad que presentan en general los compuestos trifluorometilados, el hecho de contener una mayor sustitución

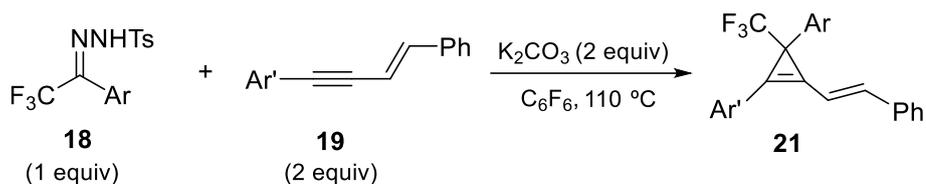
Capítulo 2

en el ciclopropeno, favorezca su aislamiento y esto se vea reflejado en el incremento de los rendimientos.

Si observamos el esquema 2.24, la reacción es compatible tanto con alquinos internos sustituidos con un grupo arilo y otro alquilo, independientemente de la longitud de la cadena alquílica (productos **21a-21l**) como con diarilacetilenos (productos **21m-p**). Sin embargo, la reacción no funcionó cuando se emplearon alquinos internos con sustitución exclusivamente alifática o con funcionalizaciones de tipo éster como el acetilendicarboxilato de dietilo. Por otro lado, de nuevo la reacción pudo ser llevada a cabo con *N*-tosilhidrazonas derivadas de la 2,2,2-trifluoroacetofenona con diversas sustituciones, tolerando la reacción tanto sustituyentes donores como aceptores de electrones.

Finalmente, el proceso fue también evaluado en cuanto a su quimioselectividad, empleando para ello eninos conjugados. Así, con el fin de observar si la reacción transcurría exclusivamente por el triple enlace aún en presencia de un doble enlace, se llevó a cabo la reacción entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de 2,2,2-trifluoroacetofenonas con diversas sustituciones y eninos conjugados también con restos aromáticos de diferente naturaleza electrónica. Para nuestra satisfacción, se pudieron aislar los correspondientes 1-vinilciclopropenos como único producto de la reacción (esquema 2.25) con rendimientos de moderados a buenos. Cabe añadir el interés asociado a los vinilciclopropenos, que han sido empleados en diversos tipos de reacciones de cicloisomerización y apertura de anillo.²¹²

²¹² a) L.-X. Shao, Y.-P. Zhang, M.-H. Qi, M. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 117; b) Z.-B. Zhu, M. Shi, *Chem. A Eur. J.* **2008**, *14*, 10219; c) C. Li, Y. Zeng, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2956; d) Z.-B. Zhu, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2481; e) L. H. Phun, J. Aponte-Guzman, S. France, *Synlett*, **2012**, 23, 2723.

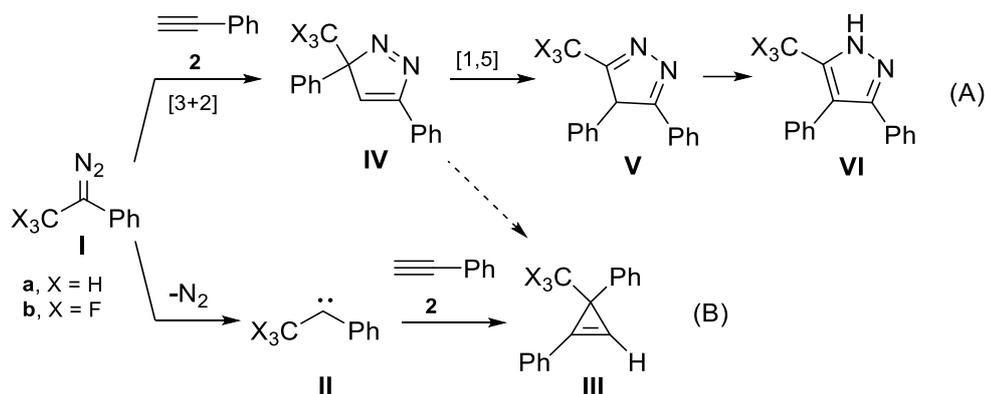


<u>Ar'</u>	<u>Ar'</u>	<u>Ar'</u>
Ph 51% 21q	Ph 82% 21s	Ph 30% 21v
4-OMe-C ₆ H ₄ 36% 21r	4-OMe-C ₆ H ₄ 39% 21t	4-Tol 47% 21w
	4-Tol 38% 21u	4-CN-C ₆ H ₄ 32% 21x

Esquema 2.25. Generalización de la reacción de ciclopropenación con eninos.

2.2.4. Mecanismo de reacción. Estudios computacionales

Resulta interesante la diferencia de reactividad observada en la reacción entre alquinos terminales y *N*-tosilhidrazonas derivadas de acetofenonas o trifluoroacetofenonas que dan lugar a la formación de pirazoles o de ciclopropenos respectivamente, tal y como se ha visto en el apartado anterior. Con el fin de determinar el mecanismo de la reacción de ciclopropenación y tratar de justificar la importancia del grupo trifluorometilo en el distinto comportamiento observado, se proponen dos posibles caminos de reacción (esquema 2.26).



Esquema 2.26. Posibles mecanismos de reacción para la formación de ciclopropenos **III**.

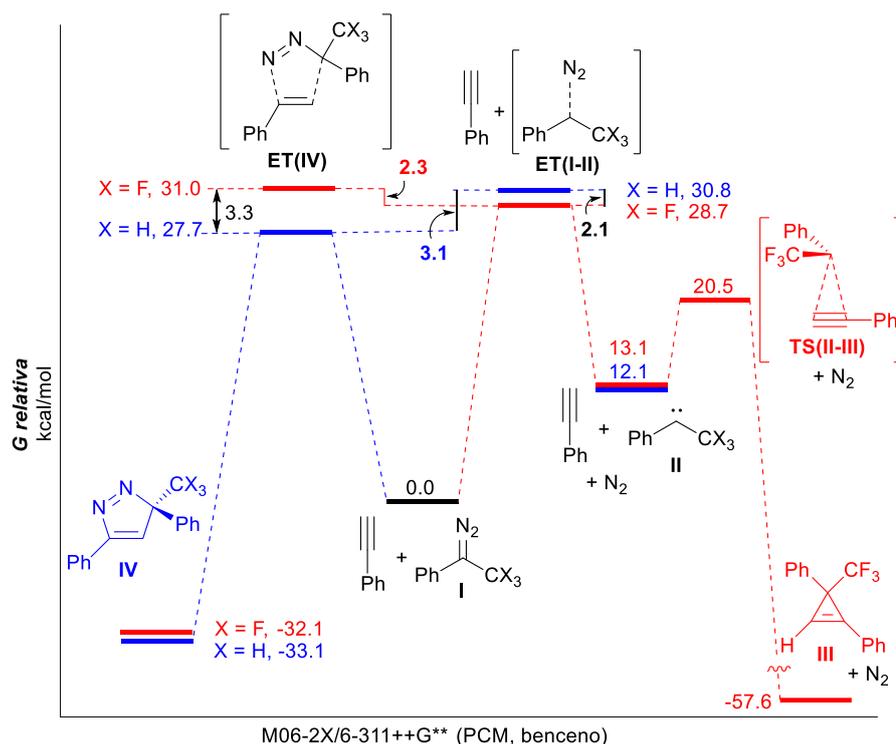
En primer lugar, empleando ambas tosilhidrazonas (independientemente de X), en presencia de una base y a temperatura elevada, tiene lugar la formación del diazocompuesto **I**. A partir de este punto se proponen dos caminos de reacción diferentes para la formación del ciclopropeno:

- **Mecanismo A:** Este camino de reacción es el que conduce a la formación de los pirazoles cuando X = H. Así, el diazocompuesto **I** reacciona a través de un proceso de cicloadición 1,3-dipolar con el alquino para generar el 3H-pirazol **IV**. A su vez, éste experimenta un reagrupamiento [1,5] sigmatrópico que da lugar al 1H-pirazol **VI**, que es el producto termodinámicamente más estable. La formación del ciclopropeno **III** podría producirse a través de la extrusión de una molécula de nitrógeno en el pirazol **IV**.
- **Mecanismo B:** Otra vía posible de formación del ciclopropeno **III**, podría partir directamente de la descomposición del diazocompuesto **I**. Así, una vez se generase el carbeno **II**, tendría lugar la reacción con el alquino formando el ciclopropeno **III**.

Evidentemente, para que el camino de reacción B sea más favorable que el A, la descomposición del diazocompuesto **I** por pérdida de una molécula de nitrógeno ha de estar favorecida frente a la participación del mismo diazocompuesto en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el alquino.

Para establecer el mecanismo de reacción definitivo y comprender así mismo la influencia del grupo trifluorometilo, se llevaron a cabo estudios computacionales en los

que se emplearon como modelo los diazocompuestos con $X = H$ y $X = F$ del esquema 2.26. En primer lugar, se estudió la primera etapa de ambos caminos de reacción para ambos sistemas. Así, se encontró que para el diazocompuesto con $X = F$, la descomposición para dar lugar al carbeno estaba favorecida en $\Delta\Delta G_{act} = 2.3$ kcal/mol frente a la reacción de cicloadición. Además, el valor de la energía libre para la descomposición directa del diazocompuesto es de tan solo 28.7 kcal/mol. Por otro lado, para el sistema con $X = H$, la cicloadición 1,3-dipolar que da lugar al pirazol **IV**, se encontró favorecida en $\Delta\Delta G_{act} = 3.1$ kcal/mol, lo cual coincide con las observaciones experimentales (esquema 2.27).



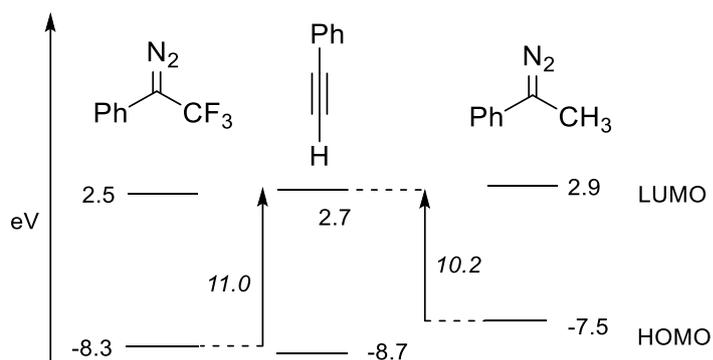
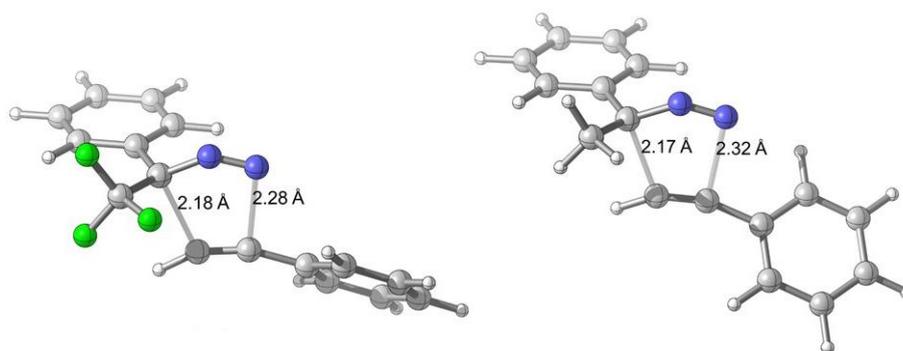
Esquema 2.27. Energías calculadas de las etapas de los dos posibles mecanismos de reacción para la formación de ciclopropenos y 3H-pirazoles por reacción de fenilacetileno y los diazocompuestos sustituidos con $X = H$ y F .

De acuerdo con los cálculos llevados a cabo, el efecto del grupo trifluorometilo es evidente en ambos posibles mecanismos. Por un lado, existe una apreciable diferencia en los valores obtenidos para la energía libre de activación de la reacción de cicloadición de ambos sistemas, $\Delta\Delta G_{act} = 3.3$ kcal/mol, siendo más desfavorable para el sistema trifluorometilado. Por otro lado, la descomposición del diazocompuesto trifluorometilado para la generación del carbeno **II** presenta una menor energía libre de activación respecto del sistema con $X = H$, siendo la diferencia entre ambos de $\Delta\Delta G_{act} = 2.1$ kcal/mol. En

Capítulo 2

consecuencia, si consideramos por tanto que la generación del carbeno **II** se encuentra favorecida cuando $X = F$, la formación del trifluorometilciclopropeno **III** debe tener lugar por reacción entre el carbeno libre y el alquino. Además, este proceso tendría lugar a través de un estado de transición temprano con una barrera de energía relativamente baja ($\Delta G_{act} = 7.4 \text{ kcal/mol}$) siendo la descomposición del diazocompuesto la etapa limitante del mecanismo de reacción.

La principal diferencia de reactividad entre los diazocompuestos que contienen el grupo CH_3 y el CF_3 radica en la mayor energía de activación que requiere la cicloadición 1,3-dipolar con el diazocompuesto trifluorado. Aunque las geometrías de los estados de transición son similares para ambos sistemas y no existe tampoco una gran diferencia por el tamaño ligeramente superior de los átomos de flúor, una posible explicación para el distinto comportamiento observado podría encontrarse analizando las energías de los orbitales frontera involucrados en la cicloadición 1,3-dipolar (esquema 2.28). Así, la presencia del sustituyente CF_3 disminuye sustancialmente la energía del HOMO del diazocompuesto. Si consideramos en ambos casos una interacción dominante entre el HOMO (dipolo) y el LUMO (dipolarófilo), la estabilización del HOMO en el caso del CF_3 justifica su menor reactividad en la reacción de cicloadición dipolar. Finalmente, la capacidad del carbeno libre **II** para participar en la reacción de ciclopropenación es a su vez posibilitada por su estabilidad cinética, que se debe tanto a la ausencia de átomos de hidrógeno en la posición α como a la elección de un disolvente tan poco reactivo como el hexafluorobenceno.



Esquema 2.28. Modelos moleculares de las estructuras de los estados de transición obtenidas para la cicloadición 1,3-dipolar de fenilacetileno con ambos diazocompuestos y representación de las energías de los orbitales frontera responsables de las interacciones principales de la reacción de cicloadición.

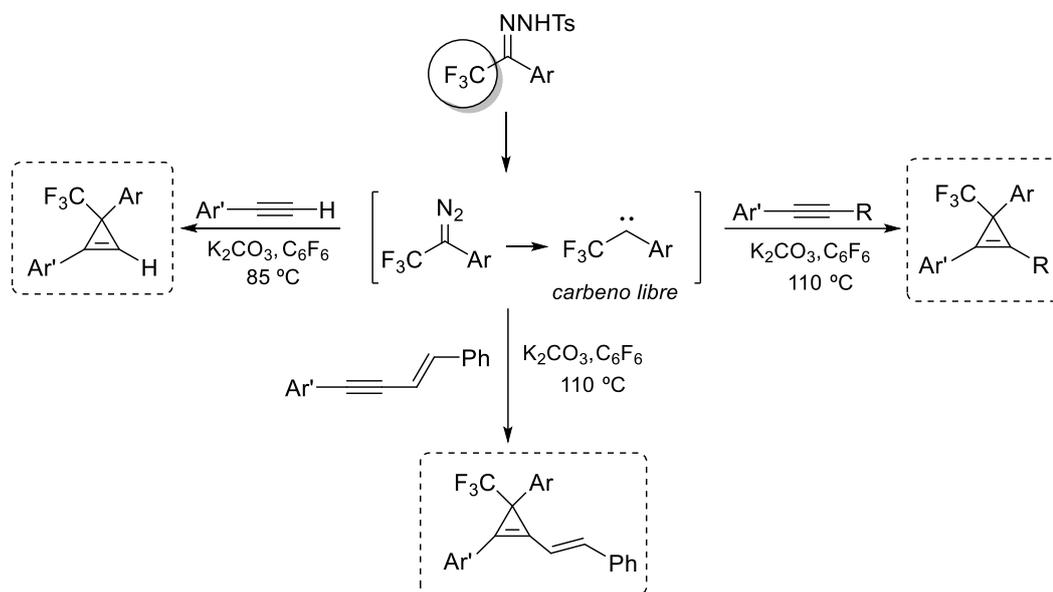
2.3. Conclusiones

En este segundo capítulo de la Memoria se ha descrito una nueva reacción de ciclopropenación en la que se emplean por primera vez *N*-tosilhidrazonas como fuente de carbenos en ausencia de un catalizador metálico. A partir del protocolo descrito se puede acceder a estructuras de trifluorometilciclopropenos tri- y tetrasustituídos en función de que se empleen alquinos terminales o internos. En el caso de utilizar eninos conjugados, el proceso transcurre de forma quimioselectiva a través del triple enlace, obteniéndose los correspondientes vinilciclopropenos.

Se ha demostrado que la presencia del grupo trifluorometilo en la *N*-tosilhidrazona es clave para que la reacción de ciclopropenación tenga lugar, pues posibilita la formación del carbeno libre en contra de la generación de un anillo de pirazol. Así mismo, es imprescindible el empleo de un disolvente no reactivo como es el hexafluorobenceno para evitar reacciones de inserción C-H que eviten la formación del ciclopropeno deseado.

A lo largo de este capítulo se ha puesto de manifiesto el alto potencial sintético de esta transformación con respecto a los métodos de síntesis descritos en la literatura para la síntesis de ciclopropenos trifluorometilados. Esto es debido a que la reacción transcurre en ausencia de catalizador metálico, los reactivos de partida son comerciales o fácilmente accesibles y la destacable simplicidad operacional, dado que se evitan los inconvenientes asociados al empleo de diazocompuestos.

2.4. Resumen gráfico



Capítulo 3

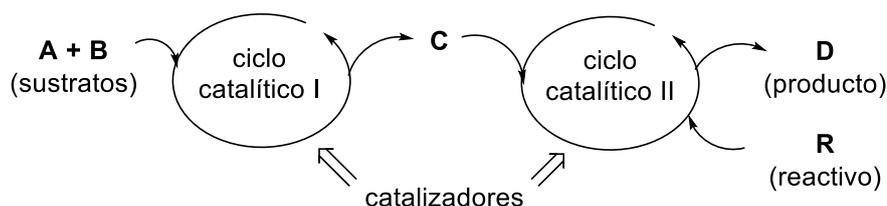
Reacciones de acoplamiento auto-tándem catalizadas por paladio

3.1. INTRODUCCIÓN

3.1.1. Introducción a los procesos auto-tándem

La Síntesis Orgánica actual está orientada hacia el diseño de transformaciones orgánicas más sencillas y eficaces. Por ello, cada vez es más habitual llevar a cabo reacciones de tipo dominó “one-pot” y multicomponentes,²¹³ ya que éstas presentan inherentes ventajas respecto a la síntesis en varios pasos tales como la reducción del tiempo y del coste así como la economía atómica y el respeto al medio ambiente. La utilidad de estos métodos es sumamente importante en muchos campos de la Química Orgánica y especialmente en la síntesis de productos naturales, en el descubrimiento de fármacos y en la química de procesos.

En los últimos años, la comunidad científica ha mostrado gran interés por las reacciones en cascada tal y como se ha establecido en el apartado I.4.3.1 de esta Memoria, y entre estos, los procesos de catálisis tándem han recibido una especial atención. Conceptualmente, el término “**catálisis tándem**” ha sido definido por Fogg y dos Santos⁸¹ como el proceso catalítico secuencial en el que la transformación del sustrato se produce a través de dos o más reacciones mecanísticamente diferentes (esquema 3.1).



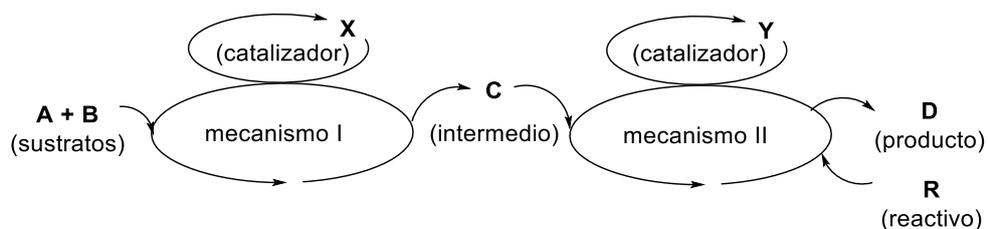
Esquema 3.1. Reacción catalítica tipo tándem.

Es de destacar que tanto la transformación de los sustratos **A** y **B** para generar el intermedio estable **C**, como la posterior conversión de **C** en el producto final **D** son procesos catalíticos. Los dos (o más) ciclos catalíticos que se encuentran involucrados en el transcurso de la reacción son mecanísticamente diferentes e independientes. El catalizador actúa sobre los sustratos y sobre los intermedios de reacción, de manera que la complejidad estructural del producto **D** dependerá de los sustratos y del catalizador.

²¹³ a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) J. Zhu, H. Bienaym, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

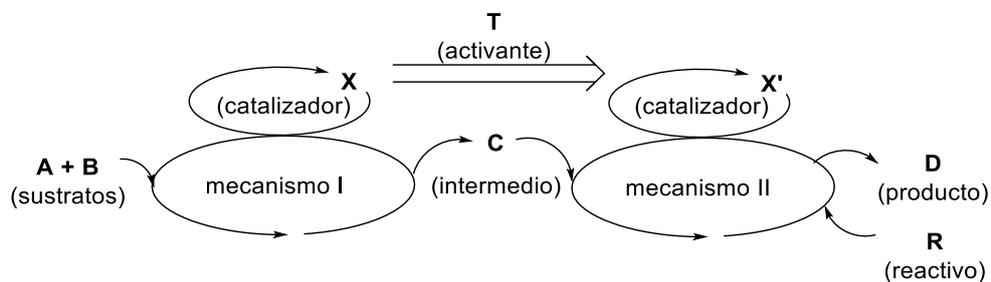
Los profesores Fogg y dos Santos establecieron una clasificación de la catálisis tándem en tres subcategorías:

- Catálisis tándem ortogonal: consta de dos (o más) catalizadores (o precatalizadores) independientes y cada uno de ellos cataliza una transformación química independiente (esquema 3.2).



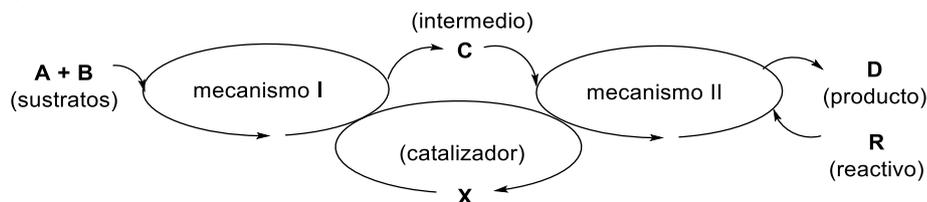
Esquema 3.2. Reacción catalítica tipo tándem ortogonal.

- Catálisis tándem asistida: este tipo de catálisis emplea únicamente un único catalizador para llevar a cabo dos o más procesos catalíticos. En este caso, una vez que el primer ciclo catalítico finaliza, se añade un aditivo que modifique la especie catalítica y así pueda tener lugar el segundo ciclo catalítico (esquema 3.3).



Esquema 3.3. Reacción catalítica tipo tándem asistida.

- Catálisis auto-tándem: como se ha comentado en la introducción general de esta Memoria, en este tipo de catálisis un mismo catalizador promueve dos o más transformaciones con mecanismos diferentes y sin necesidad de un agente de activación que modifique la estructura básica del catalizador (esquema 3.4).



Esquema 3.4. *Reacción catalítica tipo auto-tándem.*

El catalizador **X** actúa sobre los sustratos **A** y/o **B** y promueve la reacción para generar el intermedio **C** a través de un mecanismo **I**. A continuación, este mismo catalizador interacciona con el intermedio **C** favoreciendo su transformación en el producto final **D** siguiendo un mecanismo **II** diferente al anterior. La catálisis auto-tándem posee numerosas ventajas, siendo las más características la mínima complejidad operacional y la máxima eficiencia del catalizador, al promover procesos independientes. Además, se elimina la necesidad de aislamiento y purificación de especies intermedias y se trata de procesos muy económicos atendiendo al empleo de menor volumen de disolvente y a la generación de menor cantidad de residuos frente a las síntesis por pasos análogos. Un inconveniente de esta catálisis es la dificultad intrínseca que presenta la optimización de las diversas variables que intervienen en la reacción, ya que se trata de dos procesos diferentes que han de tener lugar bajo las mismas condiciones experimentales.

3.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas en procesos auto-tándem

Los acoplamientos cruzados catalizados por paladio han demostrado ser una de las transformaciones más poderosas en Química Orgánica Sintética. En particular, existen actualmente en la bibliografía numerosos ejemplos de reacciones de acoplamiento

cruzado catalizados por paladio en procesos auto-tándem,²¹⁴ si bien este apartado se centrará en la participación de las sulfonilhidrazonas en este tipo de transformaciones.

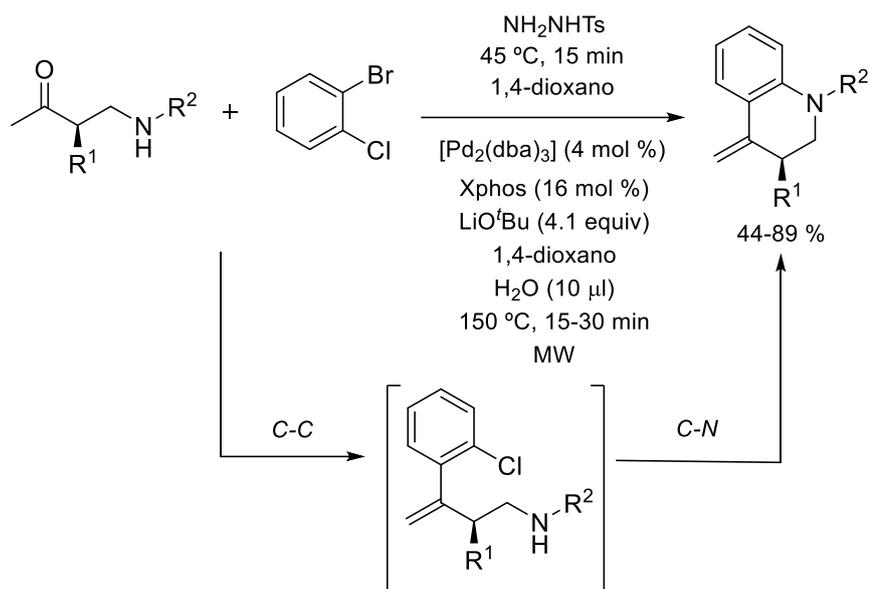
A continuación se van a comentar las contribuciones realizadas tanto por nuestro grupo de investigación como por otros en el campo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en procesos auto-tándem, dividiéndolas según el tipo de enlaces formados: C-C/C-N, C-N/C-N y C-C/C-C.

3.1.2.1. Formación de enlaces C-C/C-N

En el año 2011, nuestro grupo de investigación llevó a cabo el primer proceso auto-tándem con *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. En particular, se desarrolló una nueva transformación en la que el mismo catalizador de paladio era capaz de promover en primer lugar una reacción de acoplamiento cruzado entre la *N*-tosilhidrazona derivada de una β -aminocetona y un dihalogenuro aromático para formar un enlace C-C, y a continuación, dada la disposición adecuada del segundo halógeno, tenía lugar una reacción de ciclación intramolecular para formar un nuevo enlace C-N²¹⁵ (esquema 3.5).

²¹⁴Algunos ejemplos relevantes de procesos auto-tándem catalizados por Pd de formación de enlaces C-C: a) H. A. Wegner, L. T. Scott, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883; b) J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711; c) D.-I. Chai, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3054; d) F. Jafarpour, P. T. Ashtiani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1364; e) C.S. Bryan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2754.

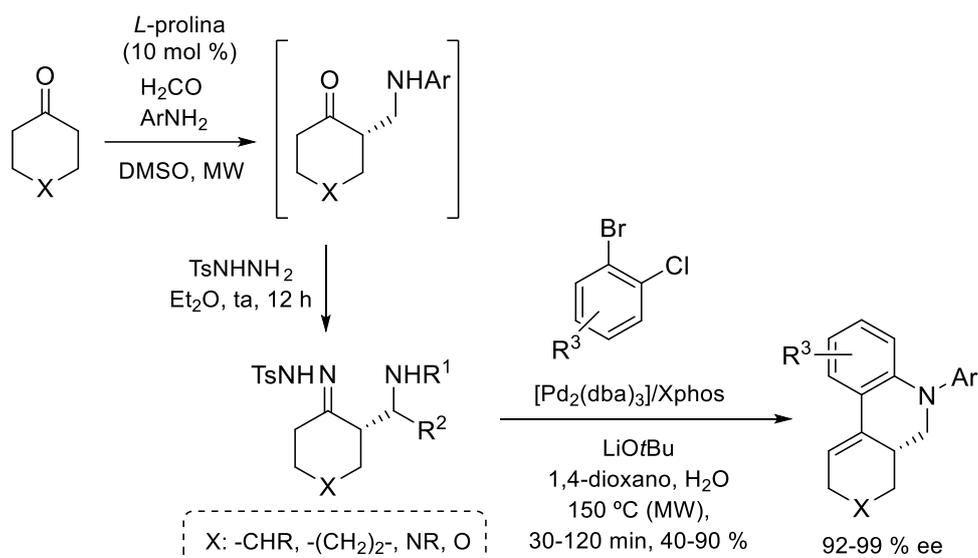
²¹⁵J. Barluenga, N. Quiñones, M.-P. Cabal, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350.



Esquema 3.5. Primer proceso auto-tándem catalizado por paladio en el que participan *N*-tosilhidrazonas.

De esta forma se obtuvieron derivados de tetrahydroquinolinas (esquema 3.5) y fenantridinas (esquema 3.6) que presentan cierta complejidad estructural.

Además, estos sistemas heterocíclicos pueden obtenerse enantioméricamente enriquecidos cuando se combina esta estrategia con la organocatálisis, manteniéndose la integridad de los centros estereogénicos a lo largo de todo el proceso. Este es el caso cuando la β -aminocetona empleada es preparada a través de una reacción de Mannich asimétrica (esquema 3.6). Es conveniente destacar que este proceso se puede llevar a cabo de forma *one-pot*, es decir, partiendo directamente de la cetona como material de partida y por tanto teniendo lugar la formación de la *N*-tosilhidrazona *in situ*.

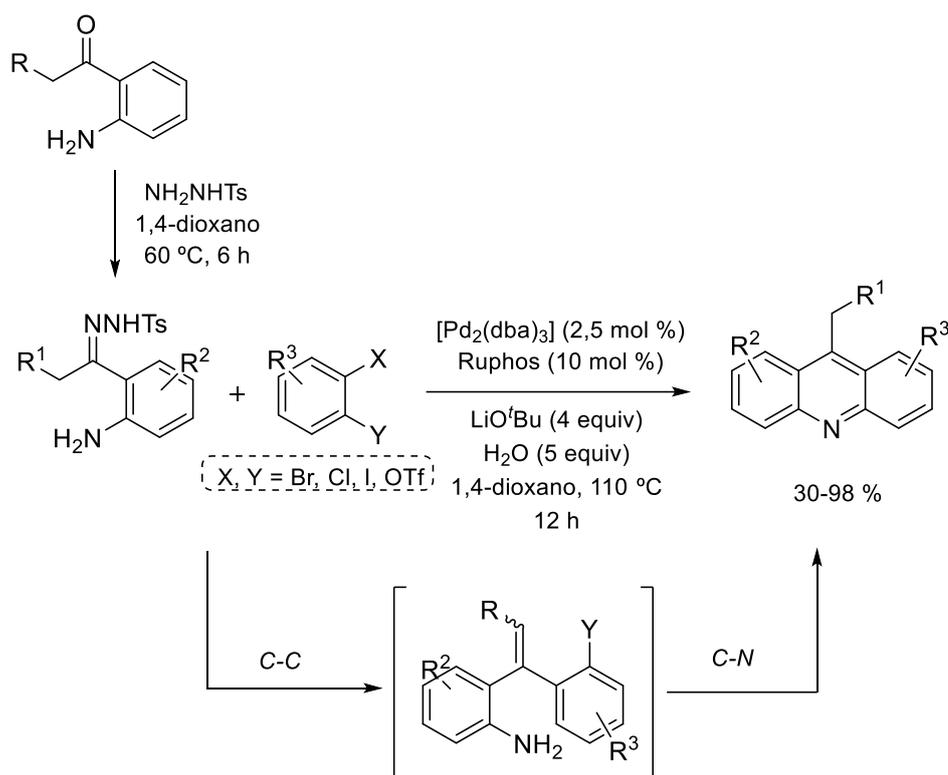


Esquema 3.6. Síntesis de derivados de fenantridina quirales a través de un proceso auto-tándem catalizado por paladio.

Posteriormente, el grupo del profesor Wang publicó una síntesis de acridinas a partir de *o*-dihalobencenos y de *N*-tosilhidrazonas derivadas de *o*-anilinas a través de un proceso auto-tándem catalizado por paladio.²¹⁶ Análogamente a la metodología publicada previamente por nuestro grupo de investigación, la reacción de acoplamiento cruzado para formar el doble enlace C-C va seguida de la arilación intramolecular desarrollada por Buchwald y Hartwig,²¹⁷ de manera que ratifican el hecho de que la formación del doble enlace C-C tiene lugar de forma preferente a la reacción de arilación de aminas secundarias catalizada por paladio⁶⁹ (esquema 3.7).

²¹⁶ Z. Huang, Y. Yang, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6586.

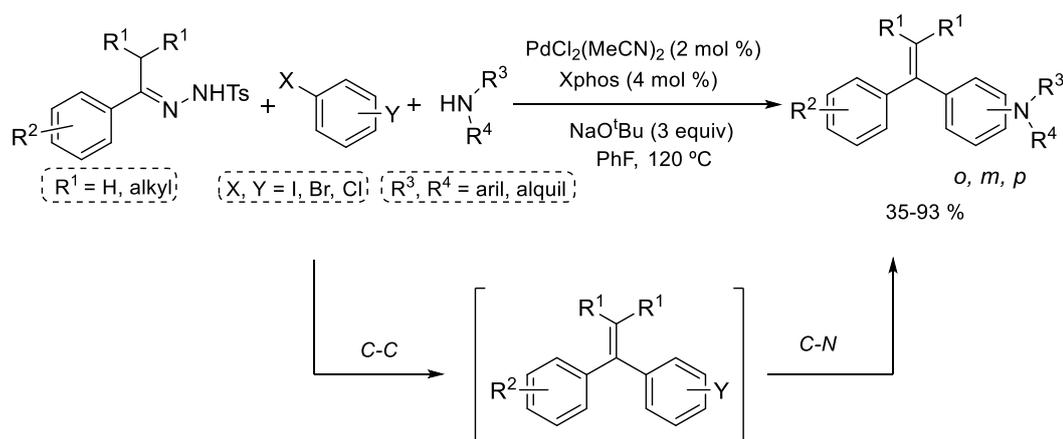
²¹⁷ a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.



Esquema 3.7. Síntesis de acridinas vía proceso auto-tándem catalizado por paladio en el que se emplean *N*-tosilhidrazonas derivadas de anilinas.

Por otro lado, en el año 2013, el grupo del profesor Alami desarrolló un proceso auto-tándem multicomponentes que de nuevo combinaba la reacción de formación de un enlace C-C con una reacción de aminación de Buchwald-Hartwig intermolecular. Así, llevó a cabo una reacción de tres componentes empleando *N*-tosilhidrazonas, dihaloarenos y aminas primarias o secundarias para dar lugar a 1,1'-diariletlenos poseedores de un grupo amino en presencia de un único catalizador de paladio²¹⁸ (esquema 3.8).

²¹⁸ M. Roche, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 148.



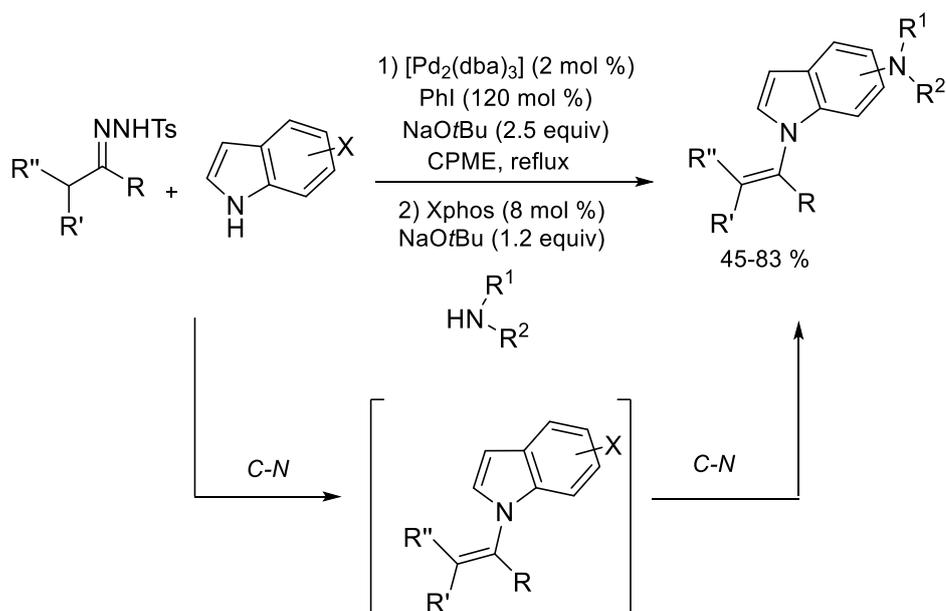
Esquema 3.8. Síntesis de 1,1-diariletenos a través de un proceso auto-tándem de formación consecutiva de dos enlaces C-C y C-N catalizado por paladio que involucra una reacción de tres componentes.

Cabe destacar que aún tratándose de dos etapas intermoleculares, no se observan productos secundarios derivados de reacciones de aminación en el areno halogenado, confirmándose de nuevo que la formación del enlace C-C a través de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio es más favorable que la de la reacción de aminación.

3.1.2.2. Formación de enlaces C-N/C-N

En la actualidad, existe tan solo un ejemplo de formación consecutiva de dos enlaces C-N siguiendo el protocolo de catálisis tándem catalizado por paladio empleando tosilhidrazonas y fue llevado a cabo en el año 2014 por los profesores Alami y Hamze.²¹⁹ Así, partiendo de *N*-tosilhidrazonas, azoles sustituidos con un halógeno y aminas secundarias, tuvo lugar la formación de *N*-vinilindoles (esquema 3.9). Haciendo referencia a la clasificación de los procesos en cascada desarrollada por Fogg y dos Santos, dado que en este caso tiene lugar la adición de algunos componentes para favorecer el segundo ciclo catalítico, se trataría de catálisis tándem asistida.

²¹⁹ M. Roche, J. Bignon, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7583.



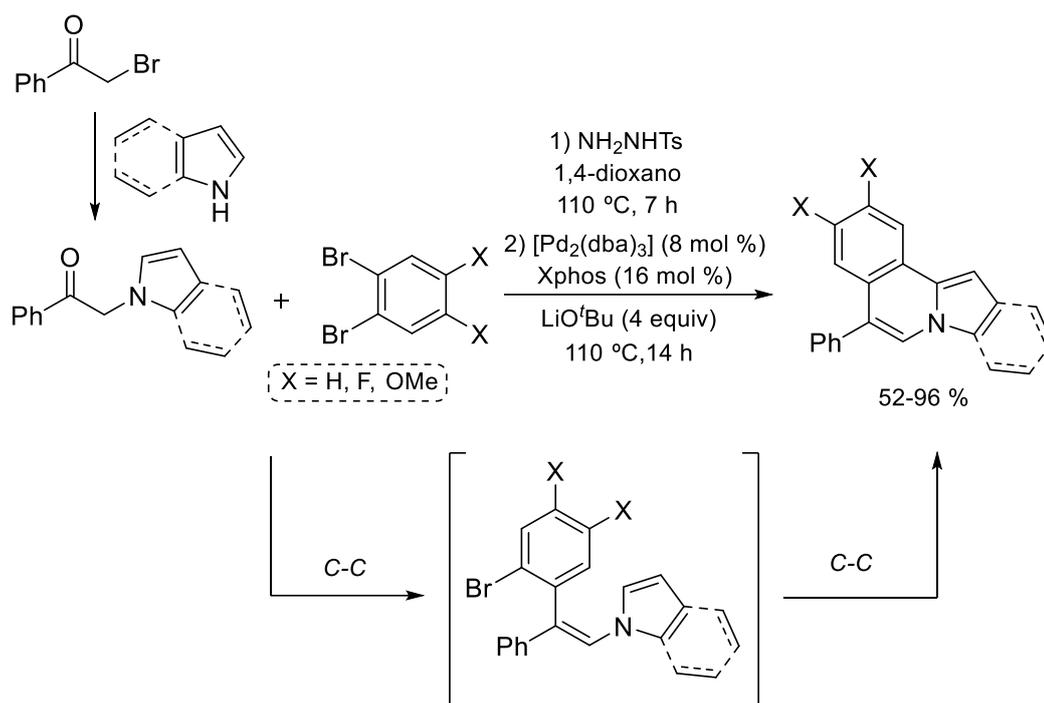
Esquema 3.9. Síntesis de amino-*N*-vinilazoles a través de un proceso auto-tándem catalizado por paladio

Es interesante destacar que en este caso, en lugar de situar ambos centros electrófilos en el mismo compuesto (hasta ahora han sido dihalogenuros), emplean un azol sustituido con un halógeno, por lo que la misma molécula contiene un centro electrófilo y otro nucleófilo. En consecuencia, las dos etapas del proceso en cascada, que requieren un único catalizador, genera dos nuevos enlaces C-N sobre dos carbonos sp^2 a través de dos mecanismos catalíticos diferentes: primero tiene lugar un acoplamiento oxidativo del indol en el carbono hidrazónico y a continuación se da una reacción de aminación de Buchwald-Hartwig intermolecular.

3.1.2.3. Formación de enlaces C-C/C-C

En el año 2013, nuestro grupo de investigación publicó el primer proceso auto-tándem de formación consecutiva de dos enlaces C-C empleando *N*-tosilhidrazonas a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. En particular, se estudió el doble acoplamiento que tenía lugar entre un compuesto carbonílico, como es la acetofenona sustituida en posición α con un indol, *N*-tosilhidrazida y un derivado de

1,2-dibromobenceno (esquema 3.10).²²⁰ En estudios anteriores relativos a la estereoquímica en la síntesis de alquenos trisustituídos, se había observado que cuando se utiliza un haloalqueno *o*-sustituído, el anillo aromático *o*-sustituído ocupará la posición *cis* con respecto al tercer sustituyente del alqueno. Esta regla se cumple en este caso, de tal modo que el intermedio tras la reacción de acoplamiento inicial presenta en disposición *cis* el anillo aromático *o*-bromo sustituido y el azol. De este modo, ambos grupos están orientados de forma adecuada para la reacción de funcionalización C-H intramolecular que proporciona el compuesto policíclico final.



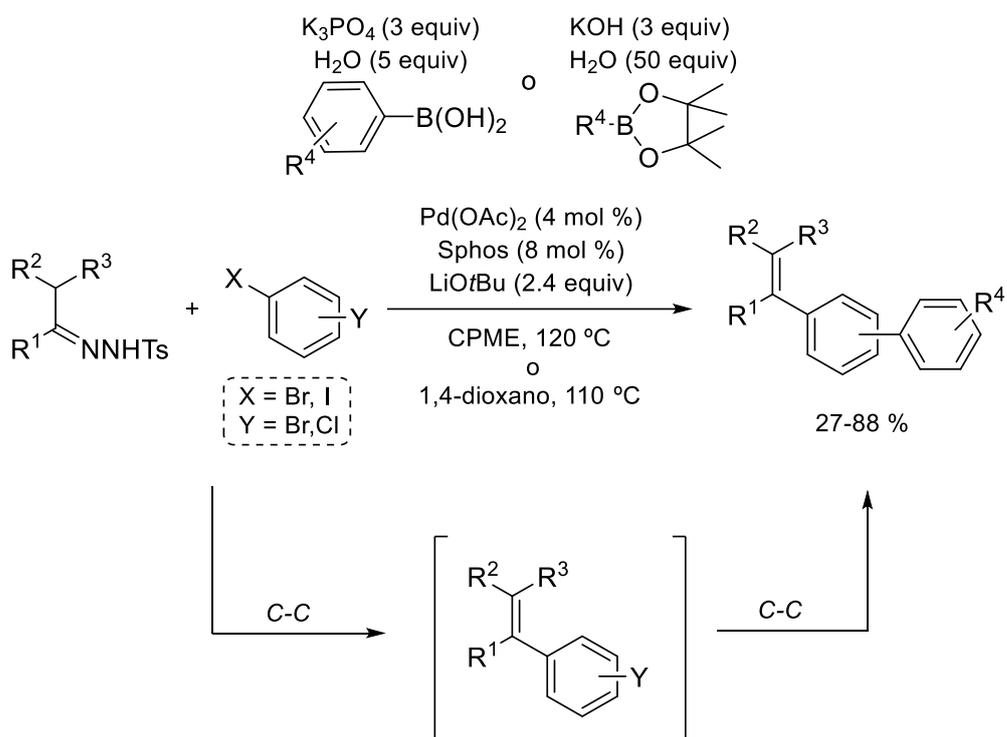
Esquema 3.10. Primer proceso auto-tándem catalizado por paladio en el que participan *N*-tosilhidrazonas y tiene lugar a través de una secuencia de formación de enlaces C-C/C-C.

Como puede observarse en el esquema anterior, la reacción auto-tándem puede llevarse a cabo de manera *one-pot*, para generar los correspondientes derivados de indolo- o pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas.

Un ejemplo más reciente de este tipo de procesos es una reacción multicomponente desarrollada por el grupo del profesor Alami, en el que emplea una

²²⁰ L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10506.

estrategia similar a la llevada a cabo en sus anteriores trabajos. En este caso, se trata de una reacción de tres componentes en la que participan *N*-tosilhidrazonas, arenos dihalogenados y ácidos borónicos o boronatos, teniendo lugar la formación consecutiva de dos enlaces C-C promovidas por el mismo catalizador en un proceso *one-pot*²²¹ (esquema 3.11). No obstante, hay que destacar que no se trata de procesos estrictamente multicomponentes, sino *one-pot*, ya que el ácido borónico se añade una vez que la reacción de acoplamiento con la tosilhidrazona ya ha finalizado.



Esquema 3.11. Síntesis de 1,1-diariletenos a través de un proceso auto-tándem de formación consecutiva de dos enlaces C-C catalizado por paladio que involucra una reacción de tres componentes.

²²¹M. Roche, S. M. Salim, J. Bignon, H. Levaique, J.-D. Brion, M. Alami, A. Hamze, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6715.

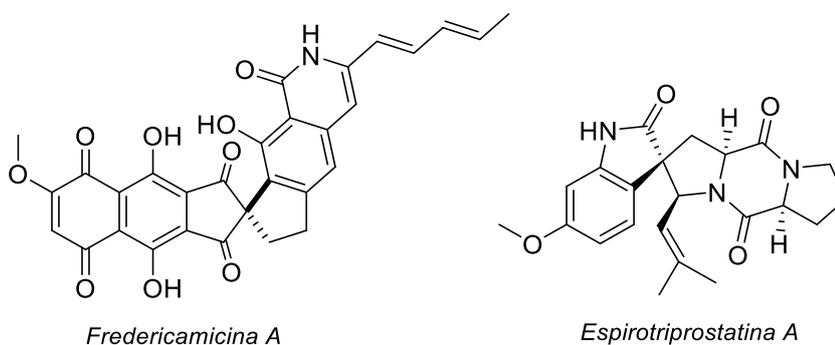
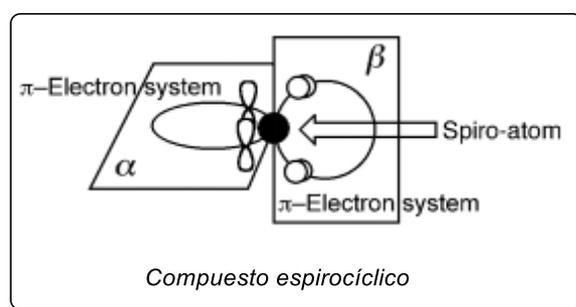
Capítulo 3 Parte A:
Síntesis de compuestos espirocíclicos

PARTE A: SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS

3.A.1. Introducción

3.A.1.1. Compuestos espirocíclicos. Consideraciones generales

Se define como espirociclo a todo compuesto orgánico bicíclico cuyos anillos, que pueden ser de diferente naturaleza, se encuentran conectados a través de un solo átomo cuaternario. Normalmente, este átomo conector es un carbono y por ello se le denomina *carbono espirocíclico* (esquema 3.A.1).



Esquema 3.A.1. Definición de compuesto espirocíclico y ejemplos de productos naturales de estructura espirocíclica.

Son particularmente interesantes aquellos compuestos espirocíclicos que contienen dos sistemas π en planos perpendiculares (espiro polienos) y que por tanto muestran un tipo de homoconjugación denominada "espiro conjugación". Este tipo de

compuestos ha suscitado gran interés dada su particular estructura y reactividad. De hecho, existen muchos productos naturales que contienen este patrón estructural, como por ejemplo los agentes antitumorales Fredericamicina A²²² o Espirotriprostatina A.²²³

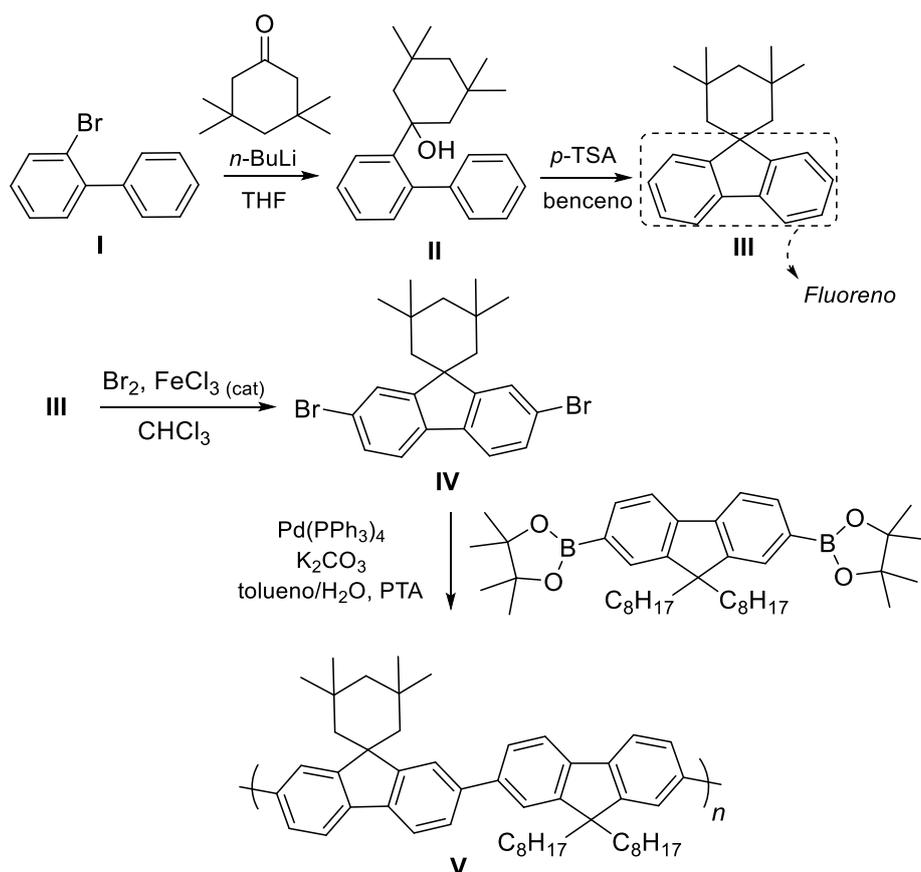
Los polifluorenos espiro-derivatizados son estructuras espirocíclicas de gran interés por su aplicación como emisores de luz en dispositivos electrónicos (LED).²²⁴ Un ejemplo de síntesis de este tipo de compuestos está basada en la reacción de acoplamiento de Suzuki en la unidad espirocíclica **IV** (esquema 3.A.2). El interés radica en que la presencia del cicloalquilespirociclo eleva la rigidez estructural del polímero, lo cual hace aumentar su estabilidad térmica y espectral. En particular, el copolímero **V** fue sometido a medidas isotérmicas de 150 °C durante 20 h para demostrar que efectivamente, el grupo espirocíclico resultó relevante para preservar la estabilidad del sistema observándose al mismo tiempo propiedades electrolumiscentes.²²⁵ Cabe destacar, que la emisión de luz observada se debe fundamentalmente al fragmento fluoreno que forma parte de los dos monómeros empleados en la síntesis del copolímero.

²²²P. A. Evans, T. A. Brandt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1367.

²²³ a) S. D. Edmonson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1138; b) Q. Wang, M. C.-W. Yuen, G.-L. Lu, C.-L. Ho, G.-J. Zhou, O.-M. Keung, K.-H. Lam, R. Gambari, X.-M. Tao, R. S.-M. Wong, et al., *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 559.

²²⁴ A. C. Grimsdale, K. Leok Chan, R. E. Martin, P. G. Jokisz, A. B. Holmes, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 897.

²²⁵ Z.-B. Zhu, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2481.



Esquema 3.A.2. Síntesis de un copolímero que alterna monómeros de estructura tipo (espiro)fluoreno.

3.A.1.2. Interés y síntesis de fluorenos

A lo largo de las últimas décadas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) han mostrado gran utilidad debido a su gran número de aplicaciones en ciencias de los materiales, particularmente en materiales optoelectrónicos o fotovoltaicos.²²⁶ El fluoreno es el ejemplo más sencillo de estructura PAH. Se trata de una subunidad estructural ampliamente desarrollada dado que sus derivados se encuentran presentes en moléculas

²²⁶ G. Dennler, M. C. Scharber, C. J. Brabec *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1323.

con actividad biológica,²²⁷ en polímeros²²⁸ así como en ligandos útiles en química organometálica.²²⁹

Recientemente se han desarrollado distintas metodologías de síntesis de fluorenos a través de catálisis metálica, principalmente de complejos de paladio, rodio, oro, cobre, hierro y plata.²³⁰ Así, se ha podido generar una gran variedad de derivados de fluoreno como son fluorenonas, carboxilatos de fluoreno, fluorenilaminas y óxidos de fluorenilfosfina. No obstante, por cuestiones de brevedad, se omitirá una revisión detallada de los métodos de síntesis de fluorenos. por analogía al estudio desarrollado en esta Memoria, se van a destacar dos métodos de síntesis de fluorenos en los que se emplean *N*-tosilhidrazonas como material de partida fundamental.

En el año 2014, el grupo del profesor Alami desarrolló una reacción de acoplamiento cruzado intramolecular catalizada por cobre para la síntesis de derivados de 9*H*-fluoreno-9-aminas en un proceso *one-pot* partiendo de 2'-bromo-biarilhidrazonas y anilinas.²³¹ Durante esta transformación tiene lugar la formación de un enlace C-N y otro C-C sobre el átomo de carbono carbénico. De acuerdo con el mecanismo propuesto, una vez tiene lugar la reducción *in situ* del Cu (II) a Cu (I) así como la descomposición de la tosilhidrazona en medio básico para generar el diazocompuesto correspondiente, se forma un complejo carbeno de Cu electrofílico sobre el cual se produce la adición nucleófila de la anilina, generando el intermedio que se muestra en el esquema 3.A.3. Este intermedio a continuación experimentaría una adición oxidante sobre el enlace C-Br y una eliminación reductora como pasos elementales para la formación del fluoreno.

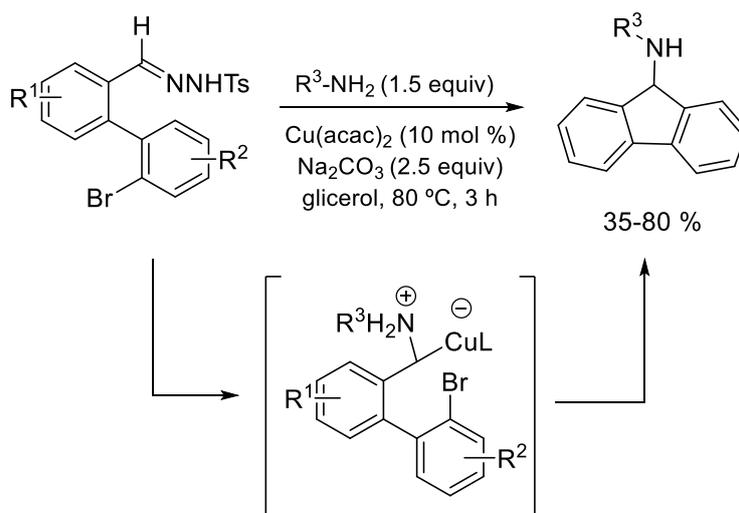
²²⁷ W. Zeng, T. Eric Ballard, A. G. Tkachenko, V. A. Burns, D. L. Feldheim, C. Melander, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5148.

²²⁸ a) O. Inganäs, F. Zhang, M. R. Andersson, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1731; b) C.-G. Zhen, Z.-K. Chen, Q.-D. Liu, Y.-F. Dai, R. Y. C. Shin, S.-Y. Chang, J. Kieffer, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 2425.

²²⁹ a) L. Zhong, K. Cui, P. Xie, J.-Z. Chen, Z. Ma, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1617; b) P. V Ivchenko, I. E. Nifant'ev, V. A. Ezersky, A. V Churakov, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1931.

²³⁰ A.-H. Zhou, F. Pan, C. Zhu, L.-W. Ye *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10278.

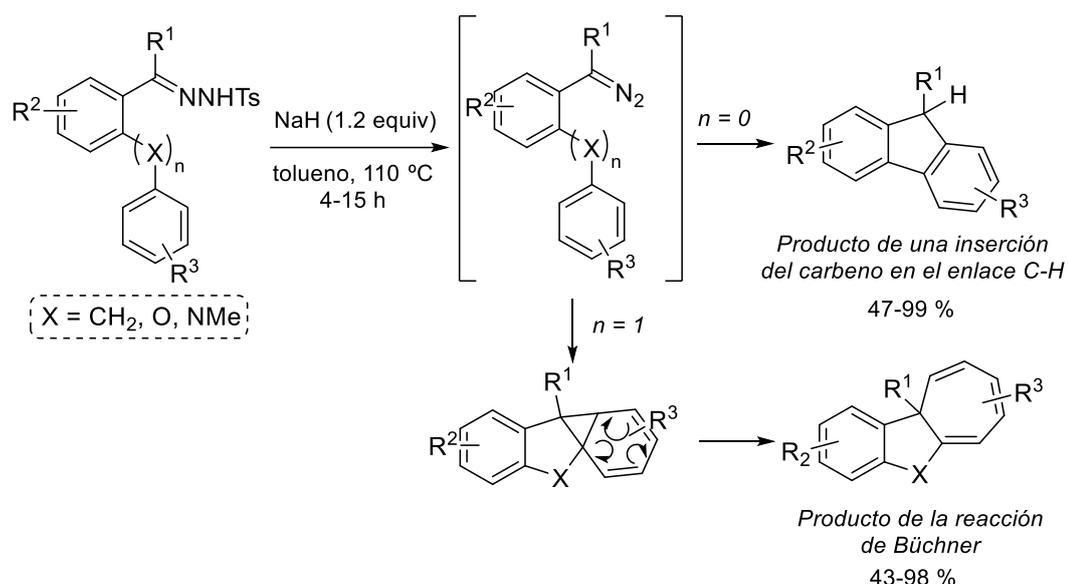
²³¹ J. Aziz, G. Frison, M. Gómez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4498.



Esquema 3.A.3. Síntesis de derivados de fluoreno a través de una reacción de acoplamiento cruzado intramolecular catalizada por cobre.

Recientemente, el grupo del profesor Wang ha descrito una síntesis de fluorenos a través de una reacción de ciclación intramolecular empleando *N*-tosilhidrazonas como fuente de generación de diazocompuestos no estabilizados.²³² Así, dependiendo del tipo de sustrato empleado, se obtiene un producto derivado de una inserción formal del carbeno en el enlace C-H aromático o el correspondiente derivado de una reacción de Büchner intramolecular. Estas reactividades están reflejadas en el esquema 3.A.4 y ponen de manifiesto que estas transformaciones, que clásicamente requieren de metales de transición, no son necesarios en este caso.

²³² Z. Liu, H. Tana, L. Wang, T. Fu, Y. Xia, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3056.



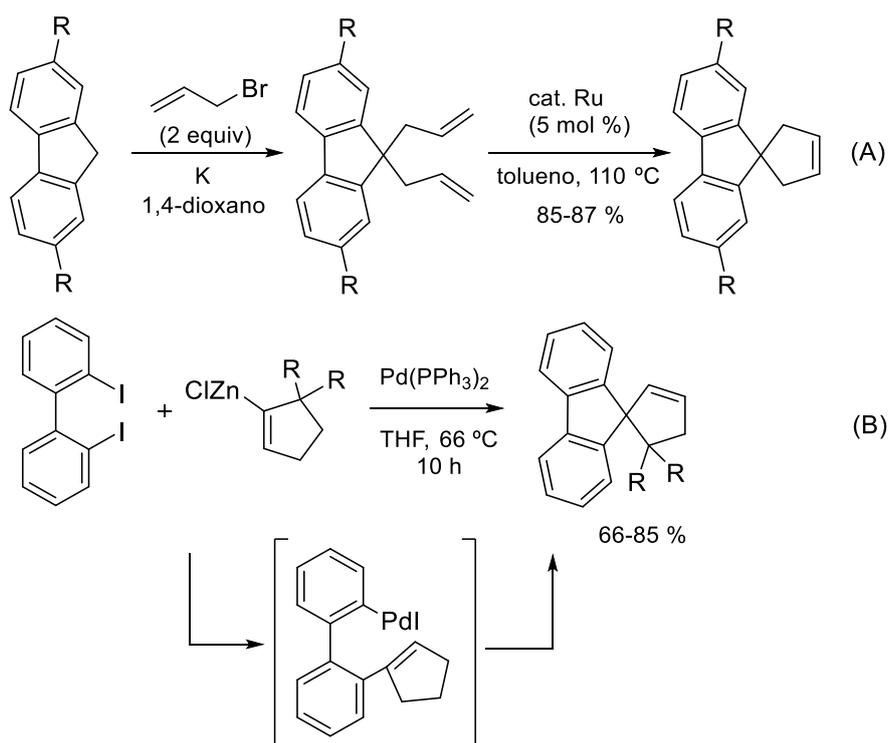
Esquema 3.A.4. Síntesis de fluorenos y sus análogos [6,5,7]benzofusionados a través de reacciones intramoleculares libres de catálisis metálica.

3.A.1.3. Síntesis de compuestos espirocíclicos basados en el fragmento estructural del fluoreno

El diseño y la síntesis de compuestos espirocíclicos constituye un verdadero reto en la química sintética, dado que implica la difícil creación de un centro cuaternario. La mayoría de los métodos de síntesis de espirociclos están basados en estrategias de alquilación, de reagrupamientos, rupturas de anillos puente en sistemas bicíclicos o procesos de ciclación radicalaria entre otros.²³³ En general, todos estos métodos presentan problemas asociados con la incompatibilidad de grupos funcionales o bien están limitados a un particular patrón de sustitución. Además, en muy pocos ejemplos el sistema espirocíclico resultante se encuentra funcionalizado de manera no es posible llevar a cabo modificaciones posteriores.

²³³ a) A. P. Krapcho, *Synthesis* **1978**, 77; b) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 419; c) M. Sannigrahi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007.

Debido a los limitados métodos existentes en la bibliografía para la síntesis de estructuras espirocíclicas basadas en el fragmento estructural del fluoreno, se describen a continuación dos ejemplos (esquema 3.A.5). Por un lado, se muestra una metátesis de cierre de anillo (RCM) en presencia de un catalizador de Rh tras previa formación del 9,9-dialilfluoreno (A).²³⁴ Y por otro lado, se muestra la síntesis de un espiro[ciclopent-2-en-1,9'-fluoreno] con una disposición diferente del doble enlace endocíclico, que ha sido preparado a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi empleando 2,2'-diiodobifenilo ciclopentenilzinc seguido de una reacción de Heck intramolecular (B).²³⁵



Esquema 3.A.5. Ejemplos de síntesis de compuestos espirocíclicos basados en el fragmento fluoreno.

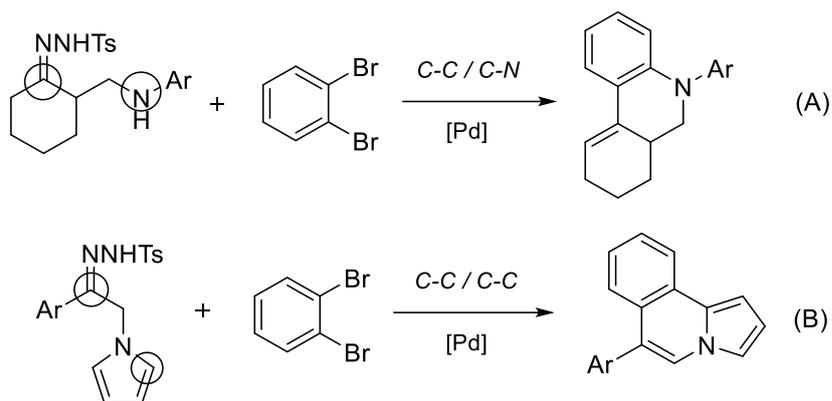
²³⁴ S. Kotha, K. Lahiri, *Synlett* **2007**, 18, 2767.

²³⁵ T. J. Katz, A. M. Gilbert, M. E. Huttenloch, G. Min-Min, H. H. Brintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3551.

3.A.2. Discusión de resultados

3.A.2.1. Objetivo de la investigación

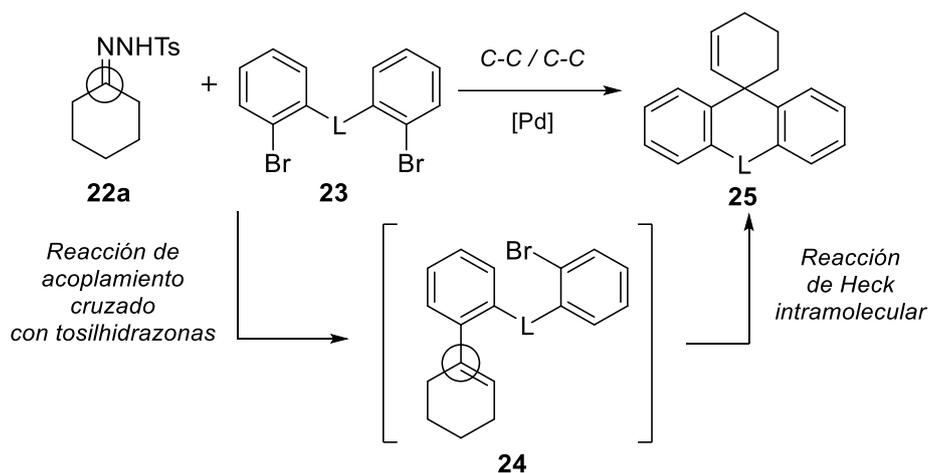
Tal y como se ha comentado en el apartado 1.4.1, nuestro grupo de investigación ha continuado desarrollando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en las que participan *N*-tosilhidrazonas como componente nucleófilo así como fuente de carbenos. En particular, se ha mostrado gran interés en el desarrollo de nuevos procesos auto-tándem para la síntesis de heterociclos. Así, como se ha comentado en este capítulo en el apartado 3.1.2, en el primer ejemplo de este tipo de procesos se generan consecutivamente un enlace C-C y otro C-N empleando *N*-tosilhidrazonas derivadas de β -aminocetonas²¹⁵ (esquema 3.A.6, A). Análogamente, se llevó a cabo otro proceso similar donde tiene lugar la formación de dos enlaces C-C empleando *N*-tosilhidrazonas sustituidas en posición α con un grupo azol²²⁰ (esquema 3.A.6, B). Ambos tipos de reacciones auto-tándem tienen en común el empleo de un derivado ortodihalogenado como componente doblemente electrófilo, que es enfrentado a una *N*-tosilhidrazona que presenta una posición nucleófila adicional. Por tanto, todas las funcionalidades necesarias para los dos pasos del proceso en cascada están ya presentes en los materiales de partida.



Esquema 3.A.6. Ejemplos de procesos auto-tándem catalizados por Pd donde se emplean dos reactivos de partida bifuncionalizados.

Alternativamente, se planteó la posibilidad de llevar a cabo un proceso similar en el que la segunda etapa del proceso auto-tándem tuviese lugar debido a la funcionalidad generada en la primera etapa, es decir, que la *N*-tosilhidrazona como material de partida no presentase un segundo centro reactivo. En particular, teniendo en cuenta que el producto de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre una *N*-

tosilhidrazona y un halogenuro de arilo genera una olefina, se consideró que éste doble enlace podría actuar como componente nucleófilo en una reacción de acoplamiento de tipo Heck intramolecular con un segundo centro electrófilo presente en posición adecuada en el arilo de partida. Así, empleando *N*-tosilhidrazonas cíclicas y bifenilos dibromados tendría lugar la formación consecutiva de dos enlaces C-C en un mismo átomo de carbono, generando así estructuras espirocíclicas (esquema 3.A.7).



Esquema 3.A.7. Primer proceso auto-tándem desarrollado en este capítulo.

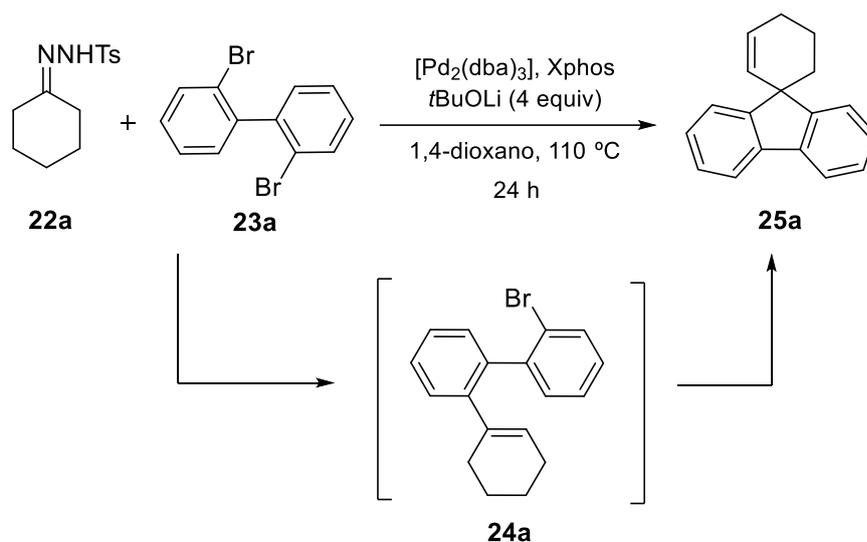
3.A.2.2. Optimización

Para investigar la viabilidad de la reacción auto-tándem planteada, se escogieron en primer lugar como sustratos de partida el dihalogenuro comercial 2,2'-dibromobifenilo **23a** y la *N*-tosilhidrazona derivada de la ciclohexanona **22a**, dado que al ser simétrica se evitan posibles problemas de regioselectividad. Así mismo, como punto de partida para las condiciones de reacción, se emplearon las mismas que habían sido desarrolladas en nuestro grupo de investigación para las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio en las que participan *N*-tosilhidrazonas, es decir, ^tBuOLi como base, 1,4-dioxano como disolvente, 110 °C y [Pd₂(dba)₃] y Xphos como sistema catalítico.⁶⁶

Como se puede observar en la tabla 3.A.1, los primeros estudios de optimización se iniciaron empleando una estequiometría de 1:1 entre la tosilhidrazona **22a** y el sistema dibromado **23a** así como una carga de catalizador de 2 mol %. Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo una mezcla de productos en relación 70:30, siendo el compuesto

mayoritario el intermedio **24a** generado en la primera etapa del proceso auto-tándem respecto del espirociclo deseado **25a** (entrada 1). Se observó que al emplear un exceso de la tosilhidrazona 2:1 respecto al sistema dibromado **23a**, se producía un incremento en el rendimiento del producto espirocíclico (entrada 2). Finalmente, un aumento en la carga del catalizador hasta 4 mol % llevó a la formación del espirociclo **25a** como único producto de la reacción aislándose con un rendimiento del 93 % (entrada 3).

Tabla 3.A.1. Optimización de las condiciones de reacción.



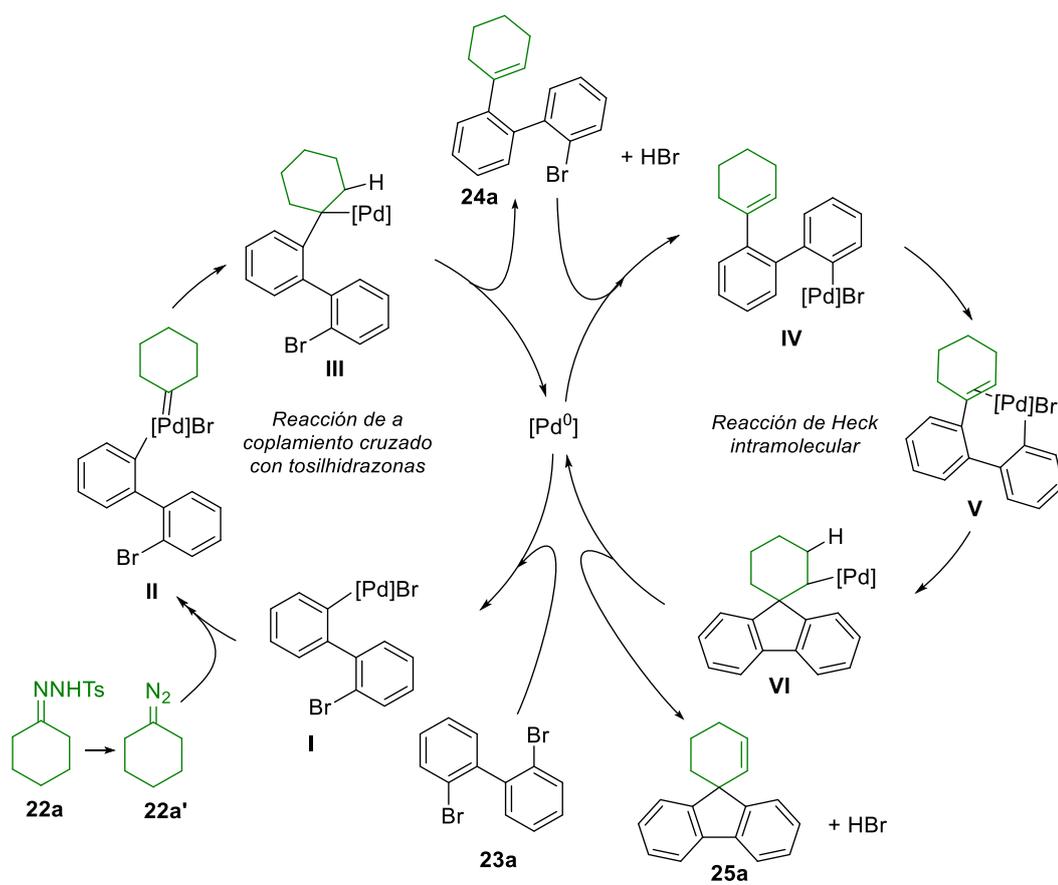
Entrada	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	22a/23a	24a/25a	Rdto 25a (%)
1	2 mol %	1 : 1	70 : 30	24
2	2 mol %	2 : 1	55 : 45	43
3	4 mol %	2 : 1	0 : 100	93

Cabe mencionar que en posteriores estudios en los que se trató de llevar a cabo el proceso auto-tándem empleando como sistema dihalogenado un 2-bromo-2'-clorobifenilo, la reacción de Heck intramolecular no tenía lugar, aislándose en todos los casos el producto intermedio derivado del acoplamiento cruzado con la *N*-tosilhidrazona,

por lo que el sistema dibromado como doble electrófilo es esencial para la formación de los compuestos espirocíclicos.

3.A.2.3. Mecanismo

Tal y como se ha comentado en el apartado 3.1.1, la formación del compuesto espirocíclico **25a** se puede explicar a través de un proceso auto-tándem, es decir, considerando la reacción de acoplamiento con la *N*-tosilhidrazona y la reacción de Heck intramolecular como dos transformaciones independientes catalizadas por el mismo complejo de paladio. Como puede observarse en el esquema u4, el primer ciclo catalítico se inicia con una etapa de adición oxidante del complejo de Pd (0) sobre el enlace C-Br del sistema dibromado **23a** para dar el complejo de aril paladio **I**. A continuación, se produce la coordinación del carbeno resultante de la descomposición de la *N*-tosilhidrazona **22a** en medio básico generando el complejo carbeno de paladio **II**. A través de una inserción migratoria tiene lugar la formación de un complejo de alquil paladio **III** inestable que evoluciona mediante una β -eliminación de hidruro para generar la olefina intermedia **24a** al mismo tiempo que el catalizador es regenerado mediante una etapa de eliminación reductora. En este punto, el intermedio **24a** se incorpora al segundo ciclo catalítico experimentando una nueva etapa de adición oxidante para dar el intermedio de aril paladio **IV**. A continuación, para que tenga lugar la ciclación intramolecular, el doble enlace generado en la primera etapa ha de coordinarse con el paladio como se observa en el intermedio **V** siguiendo una carbopaladación de tipo 5-*exo*-trig para formar un ciclo de 5 eslabones. Por último, una vez formado el intermedio inestable de alquil paladio **VI**, tiene lugar una nueva etapa de β -eliminación de hidruro para liberar el producto espirocíclico **25a** y una eliminación reductora para regenerar el catalizador (esquema 3.A.8).



Esquema 3.A.8. Mecanismo propuesto para el proceso auto-tándem catalizado por paladio en el que se produce la formación consecutiva de dos enlaces C-C en el mismo átomo de carbono.

Es importante destacar que para que el proceso auto-tándem pueda tener lugar, se necesitan las siguientes condiciones:

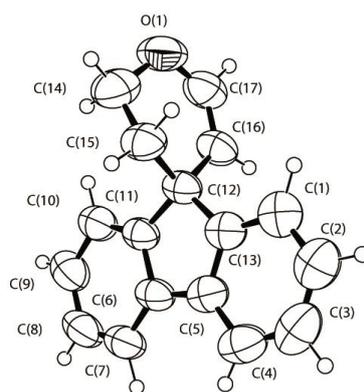
- ✓ Las *N*-tosilhidrazonas que se empleen como materiales de partida han de presentar hidrógenos en las posiciones α y β ya que en total existen dos etapas de β -eliminación de hidruro.
- ✓ La ciclación intramolecular ha de estar favorecida frente a la incorporación de una segunda molécula de tosilhidrazona en el segundo halógeno del sistema aromático.

3.A.2.4. Generalización

Una vez optimizadas las condiciones de reacción y teniendo en cuenta la propuesta mecanística y el gran interés de los espirofluorenos para el desarrollo de materiales electroluminiscentes y optoelectrónicos, se procedió a la generalización del proceso tanto respecto a la tosildhidrazona de partida como del sistema biarílico dibromado.

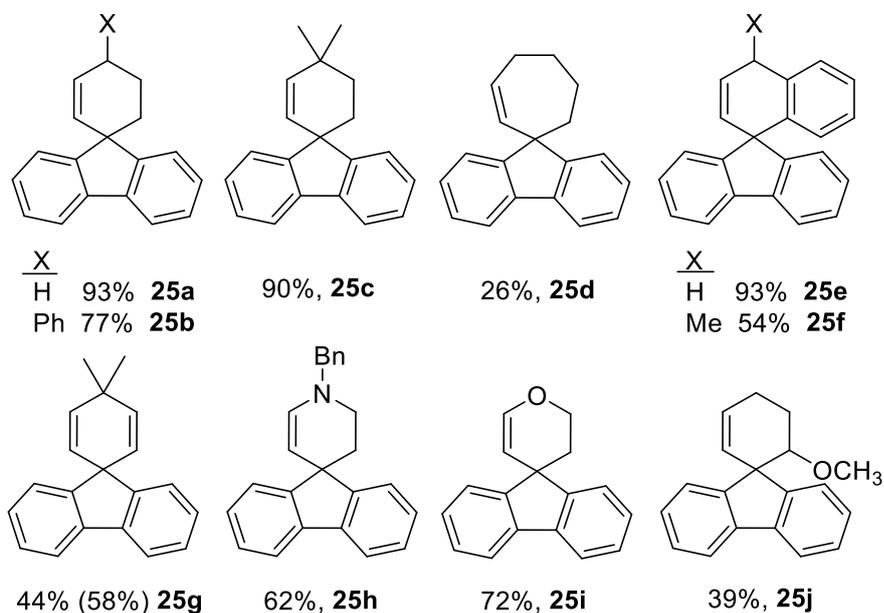
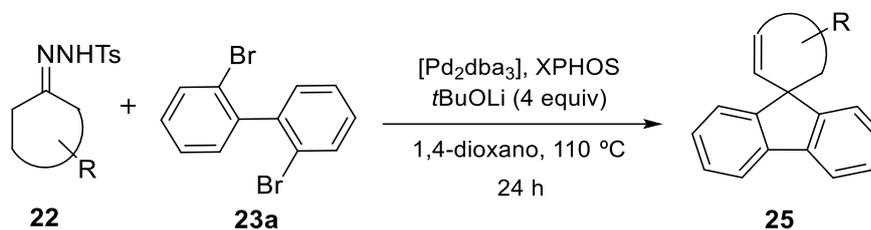
A) Generalización respecto de la N-tosildhidrazona empleada

Como puede observarse en el esquema 3.A.9, la reacción pudo llevarse a cabo con diferentes *N*-tosildhidrazonas derivadas de cetonas cíclicas para dar estructuras espirocíclicas que contienen restos derivados de la ciclohexanona (**25a**), de ciclohexanonas sustituidas en posición 4 (**25b y c**) e incluso de cicloheptanona (**25d**), si bien en el caso de emplear la tosildhidrazona derivada de la ciclohexanona la reacción no funcionó. Se obtuvieron también productos derivados de la tetralona (**25e y f**) con un anillo aromático adicional, así como derivados de la 4,4-dimetilciclohexanona, generando el espirofluoreno **25g** que contiene dos dobles enlaces no conjugados susceptibles de ser funcionalizados. El proceso en cascada también pudo realizarse con éxito empleando las tosildhidrazonas de la *N*-bencil-4-piperidona y de la 4-oxanona, obteniéndose los sistemas espirocíclicos que presentan una función enamina (**25h**) y enol éter (**25i**) respectivamente. En particular, la estructura **25i** pudo ser confirmada mediante difracción de rayos X (figura 3.A.1). También resultó particularmente interesante llevar a cabo la reacción con la *N*-tosildhidrazona derivada de la 2-metoxiciclohexanona, ya que se generó el producto **25j** de forma totalmente regioselectiva.



25i

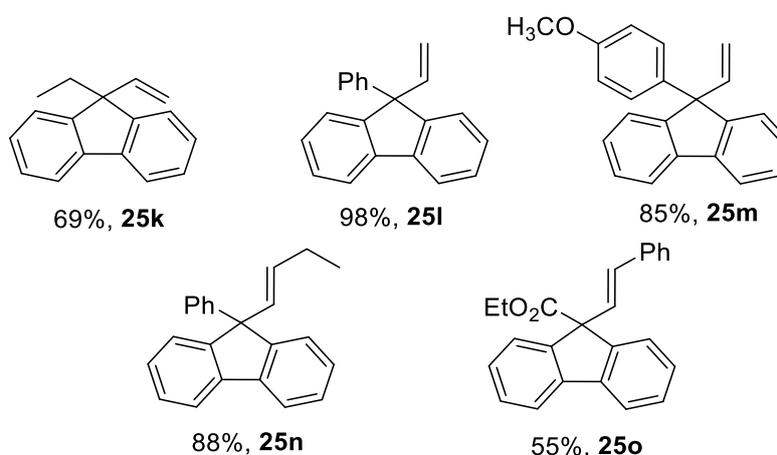
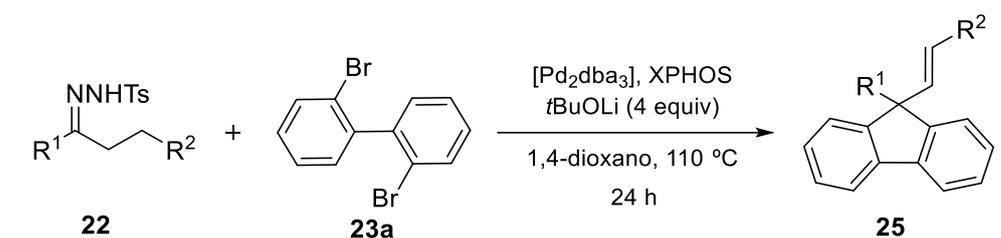
Figura 3.A.1. Representación ORTEP de la estructura **25i** determinada por análisis cristalográfico de Rayos X.



Esquema 3.A.9. Síntesis de espirofluorenos. Generalización respecto de la *N*-tosilhidrazona cíclica empleada.

A continuación nos centramos en el empleo de *N*-tosilhidrazonas acíclicas comprobando que, efectivamente, la reacción auto-tándem tiene lugar en las mismas condiciones siempre y cuando la tosilhidrazona de partida contenga hidrógenos en posiciones α y β , formándose así fluorenos disustituídos en la posición 9. Además, es importante destacar que cuando la tosilhidrazona presenta una cadena alquílica suficientemente larga como para poder tener lugar la formación de una mezcla de

estereoisómeros, se obtiene únicamente el alqueno *trans* (ejemplos **25n** y **25o** del esquema 3.A.10).



Esquema 3.A.10. Síntesis de fluorenos disustituídos en la posición 9. Generalización respecto de la *N*-tosilhidrazona acíclica empleada.

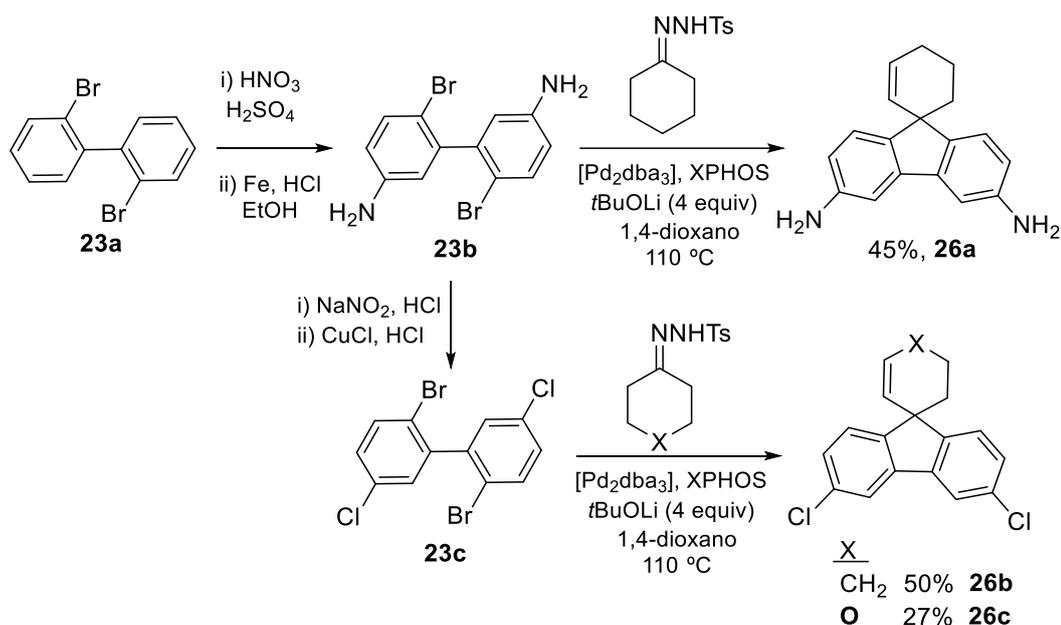
Como bien se ha podido observar, todos los productos obtenidos a través del proceso auto-tándem (tanto espirofluorenos como fluorenos) presentan un doble enlace adicional no conjugado generado en la última β -eliminación de hidruro del ciclo catalítico. La presencia de esta funcionalidad enriquece en gran medida el interés por este tipo de compuestos, pues permite la posibilidad de posteriores derivatizaciones, tales como aperturas de anillo, oxidaciones, reacciones de adición o de metátesis.

B) Generalización de la reacción respecto al sistema dibromado

B.1 Espirofluorenos funcionalizados

Continuando nuestro interés por la generalización del proceso auto-tándem creando más puntos de funcionalidad en los productos obtenidos, se llevó a cabo la

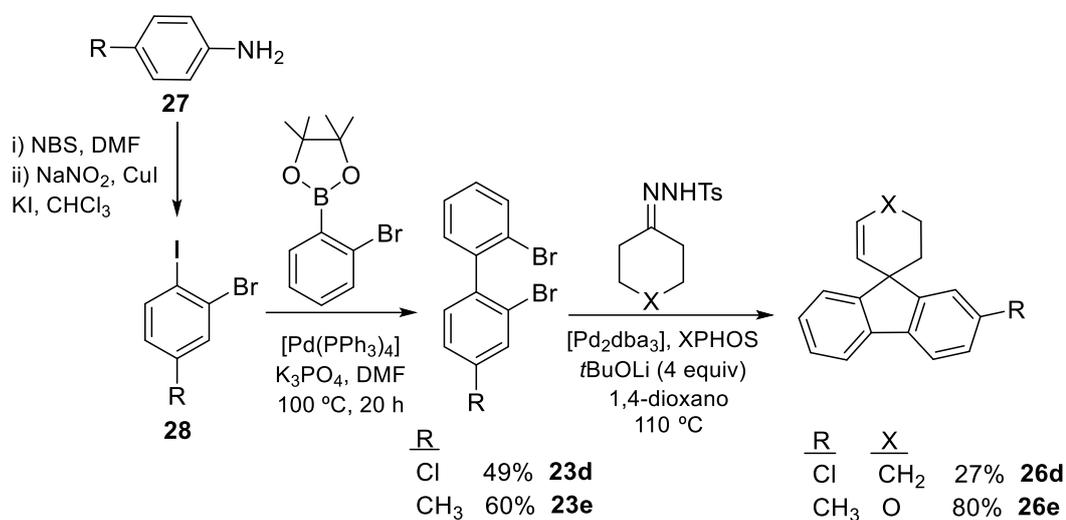
síntesis de espirofluorenos funcionalizados siguiendo la secuencia del esquema 3.A.11. Así, partiendo del sistema dibromado **23a**, se llevó a cabo una dinitración seguida de una reducción de los grupos nitro a amino para dar el intermedio **23b**. En este punto se llevó a cabo una diazotación seguida de tratamiento con cloruro de cobre dando lugar al compuesto **23c**. Tanto **23b** como **23c** fueron sometidos a las condiciones optimizadas del proceso auto-tándem generándose así los productos espirocíclicos esperados sustituidos con grupos amino (**26a**) y cloro (**26b** y **c**).



Esquema 3.A.11. Síntesis de espirofluorenos simétricos funcionalizados.

También se llevó a cabo la síntesis de espirofluorenos asimétricos funcionalizados partiendo de anilinas *p*-sustituídas comerciales (esquema 3.A.12). Para ello, se llevó a cabo en primer lugar una bromación aromática con *N*-bromosuccinimida (NBS) seguida de una reacción de Sandmeyer²³⁶ para generar el correspondiente 2-bromo-1-iodobenceno (**28**). A continuación, tras una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura en presencia de un boronato de *orto*-bromofenilo se prepararon los 2,2'-dibromobifenilos sustituidos **23d** y **25e** necesarios para el proceso auto-tándem. Tras la reacción de acoplamiento en las condiciones estándar se obtuvieron los espirofluorenos deseados **26d** y **e** como único producto de reacción.

²³⁶ L. Li, J. Xiang, C. Xu, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4877.

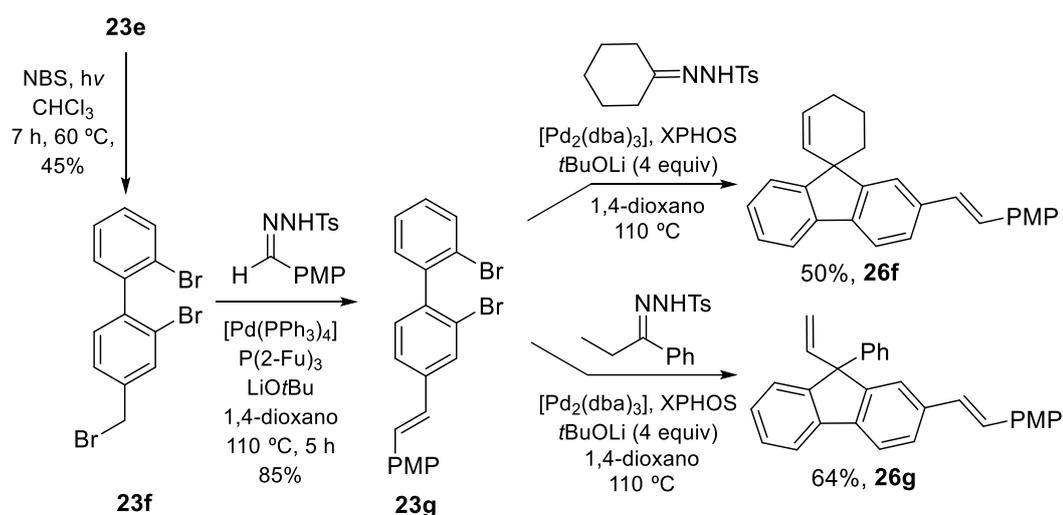


Esquema 3.A.12. Síntesis de espirofluorenos asimétricos derivatizables.

B.2. Espiro(benzo)fluorenos con conjugación π -extendida

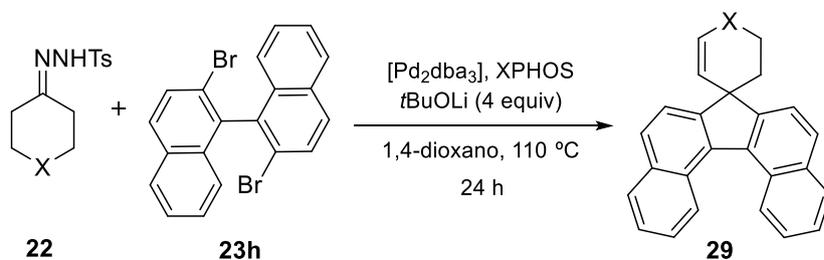
Alternativamente, con el fin de preparar un sistema dibromado de conjugación π -extendida, se llevó a cabo una bromación en posición bencílica del compuesto **23e** preparado en el esquema 3.A.12. Una vez formado el derivado tribromado **23f** (esquema 3.A.13), se llevó a cabo una reacción de acoplamiento cruzado con la *N*-tosilhidrazona derivada del *p*-metoxibenzaldehído empleando condiciones modificadas del método descrito por Wang, obteniéndose el compuesto dibromado **23g**.²³⁷ La reacción de **23g** con tosilhidrazonas tanto cíclicas como acíclicas bajo las condiciones de reacción óptimas, dio lugar a los fluorenos sustituidos esperados con conjugación adicional **26f** y **26g** con rendimientos moderados. Es interesante destacar que para la síntesis de estos derivados se han utilizado dos reacciones de acoplamiento diferentes utilizando tosilhidrazonas. Además, estos productos presentaron propiedades luminiscentes que serán discutidas en un apartado posterior de esta Memoria.

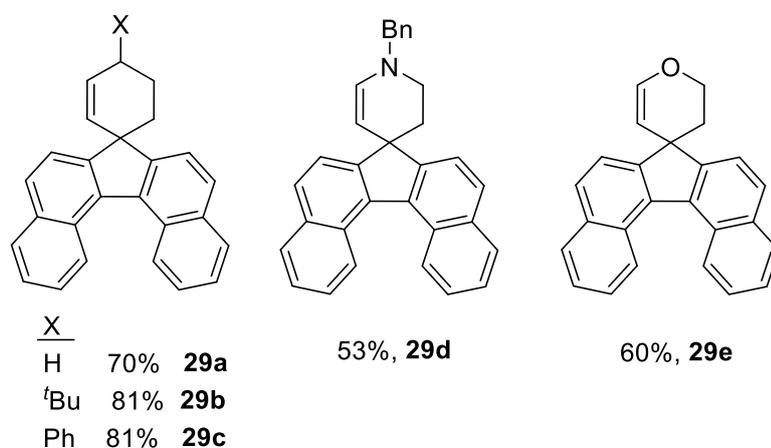
²³⁷ Q. Xiao, J. Ma, Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.



Esquema 3.A.13. Síntesis de espirofluorenos asimétricos con conjugación π -extendida.

Con esta metodología también fue posible preparar sistemas más complejos como los espirodibenzofluorenos **29**, estructuras con una mayor conjugación respecto de los fluorenos preparados en el apartado B.1. Así, partiendo del 2,2'-dibromobinaftaleno comercial **23h**, se pudieron obtener los espirociclos **29** empleando tosilhidrazonas derivadas tanto de carbociclos (**29a-c**) como de heterociclos (**29d,e**), con buenos rendimientos (esquema 3.A.14).

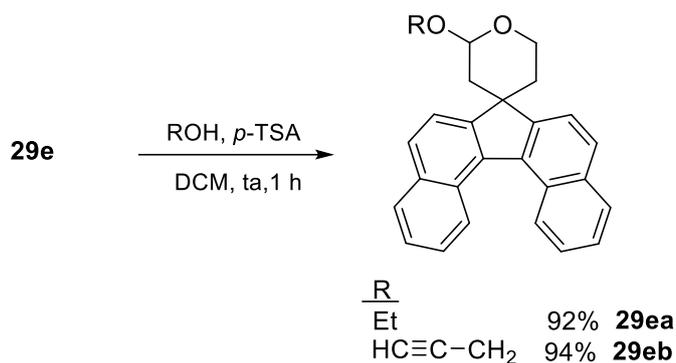




Esquema 3.A.14. Síntesis de espirodibenzofluorenos.

En este caso, las estructuras de espirodibenzofluorenos obtenidas resultaron presentar propiedades luminiscentes similares al caso anterior. Por ello, y dado que la estructura **29e** presenta una funcionalización enoléter, nos planteamos derivatizarlo a través de una reacción sumamente sencilla como es la formación de un acetal en medio ácido, emulando así la reactividad de un grupo protector de alcoholes como es el dihidropirano.²³⁸ De esta manera, se pudieron preparar los acetales **29ea** y **29eb**, siendo destacable el espiroacetal **29eb**, ya que al presentar un triple enlace terminal puede experimentar transformaciones posteriores, por ejemplo a través de la *click chemistry*. De hecho, esta reacción tan sencilla permitiría que estos compuestos con propiedades luminiscentes fueran unidos a sistemas tales como polímeros pudiendo extenderse su aplicabilidad incluso hasta marcadores biomoleculares, dadas las sencillas condiciones de protección y de desprotección de este tipo de grupos protectores (esquema 3.A.15).

²³⁸ P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 5th ed., Wiley, Hoboken, **2014**.



Esquema 3.A.15. Ejemplo de derivatización de un espirodibenzofluoreno.

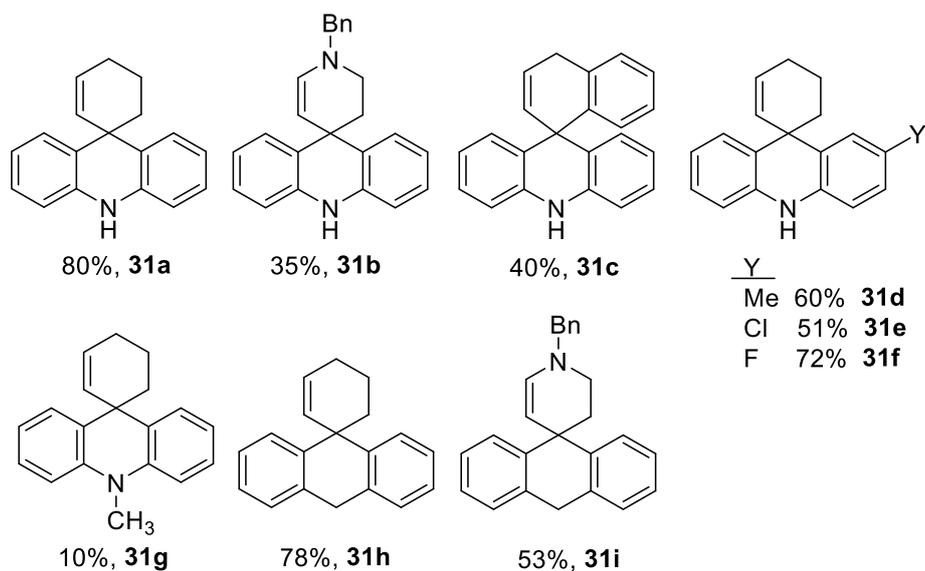
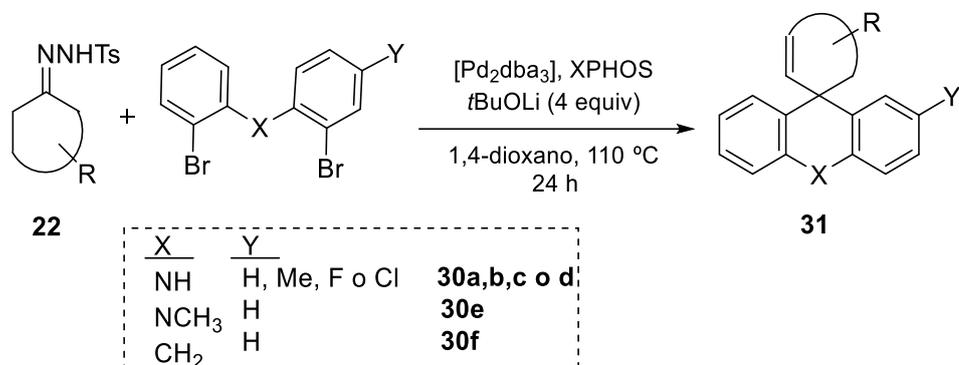
B.3. Ciclos de 6: Espiroacridinas y espirodihidroantracenos

Continuando con el interés de ampliar la generalización del proceso auto-tándem, se investigó la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de ciclos de mayor tamaño. En primer lugar se planteó la formación de un ciclo de 6 eslabones en el anillo central del sistema espirocíclico, para lo cual, en el mecanismo de reacción comentado, la ciclación de Heck intramolecular sería de tipo 6-*exo*-trig. Con este fin, siguiendo el procedimiento descrito por el profesor Buchwald,²³⁹ se prepararon dos tipos de sistemas dibromados: bis(2-bromofenil)aminas²⁴⁰ (**30a-e**) y bis(2-bromofenil)metano (**30f**) (esquema 3.A.16). Sin embargo, cuando se trató de llevar a cabo el proceso de cascada auto-tándem empleando las mismas condiciones que en el caso de los ciclos de 5 eslabones, se observó que las bis(2-bromofenil)aminas conducían a la formación de carbazoles.²⁴¹ No obstante, tras reoptimizar las condiciones de reacción empleando un mayor exceso de la *N*-tosilhidrazona (siendo por ejemplo necesarios 4 equivalentes para el ejemplo **31c** y 3 equivalentes para el **31e**), se pudieron obtener las espiroacridinas (**31a-f**) con rendimientos de moderados a buenos. Cabe destacar que el proceso tiene lugar exclusivamente cuando el grupo amino de la anilina se encuentra desprotegido (**30a-d**), ya que cuando se trató de llevar a cabo la reacción con la *N*-metil anilina análoga (**30e**), el producto mayoritario de la reacción resultó ser el carbazol, aislándose el espirociclo **31g** deseado en muy bajo rendimiento (10 %).

²³⁹ J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

²⁴⁰ a) K. Auwers, *Ann. Chem.* **1908**, *357*, 85; b) L. Thorp, E.A. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 372; c) R.H. Jones, F.G. Mann, *J. Chem. Soc.* **1956**, 786; d) H. Gilman, E. A. Zuech, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2013.

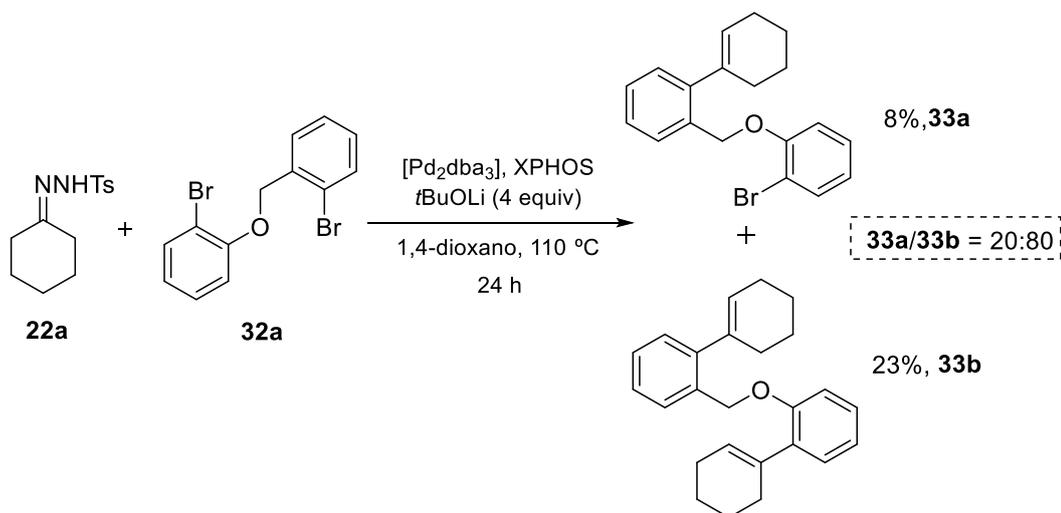
²⁴¹ M. Prashad, Y. Liu, X. Y. Mak, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8559.



Esquema 3.A.16 Síntesis de espiroacridinas y espirodihidroantracenos.

Por otro lado, la formación de los espirodihidroantracenos **31h** y **31i** resultó eficiente en las condiciones estándar del proceso auto-tándem, por lo que no fue necesario utilizar un mayor exceso de la *N*-tosilhidrazona.

A continuación se planteó la posibilidad de formar un ciclo de 7 eslabones en el anillo central del espirociclo a través de una ciclación de tipo 7-*exo-trig*. Sin embargo, cuando se trató de llevar a cabo el proceso auto-tándem partiendo del sistema dibromado **32a**, resultó que la ciclación no era favorable. En lugar del espirociclo deseado, se obtuvo una mezcla de los productos de mono- y dialquenilación **33a** y **33b** derivados de la incorporación de 1 o 2 equivalentes de *N*-tosilhidrazona al sistema dibromado (esquema 3.A.17).



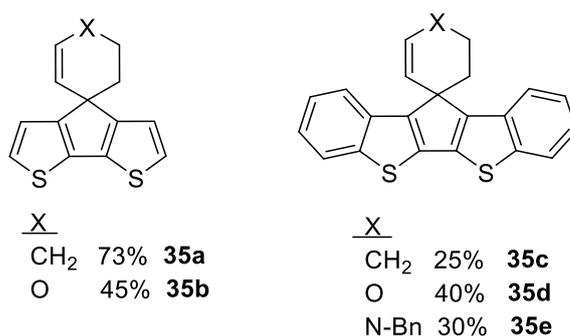
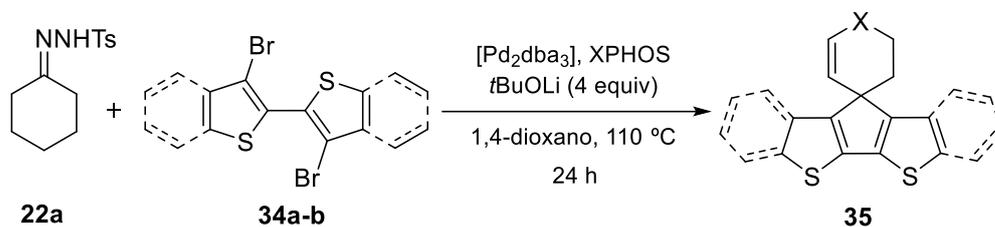
Esquema 3.A.17. Proceso desfavorable para la formación de ciclos de 7.

B.4. Heterociclos

Siguiendo con esta línea de investigación, nos propusimos llevar a cabo el proceso auto-tándem con sistemas más elaborados, por lo que decidimos incorporar heterociclos en los sustratos de partida para formar estructuras con posible interés tanto en química médica como en química de materiales. En primer lugar, centramos nuestra atención en los derivados de tiofeno y benzotiofeno, por ser componentes importantes en la química de materiales orgánicos. Siguiendo los procedimientos descritos en la literatura, se prepararon como productos de partida el 3,3'-dibromo-2,2'-bistiofeno **34a**²⁴² y el 3,3'-dibromo-2,2'-bibenzotiofeno **34b**.²⁴³ Para nuestra satisfacción, bajo las condiciones de reacción optimizadas, el proceso auto-tándem dio lugar a los correspondientes espirociclos **35** con rendimientos moderados (esquema 3.A.18).

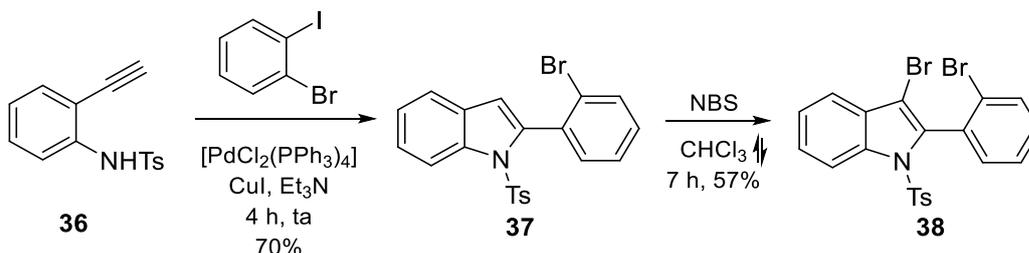
²⁴² B. R. Kim, E. J. Kim, G. H. Sung, J.-J. Kim, D.-S. Shin, S.-G. Lee, Y.-J. Yoon, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2788.

²⁴³ G. Balaji, S. Valiyaveetil, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3358.



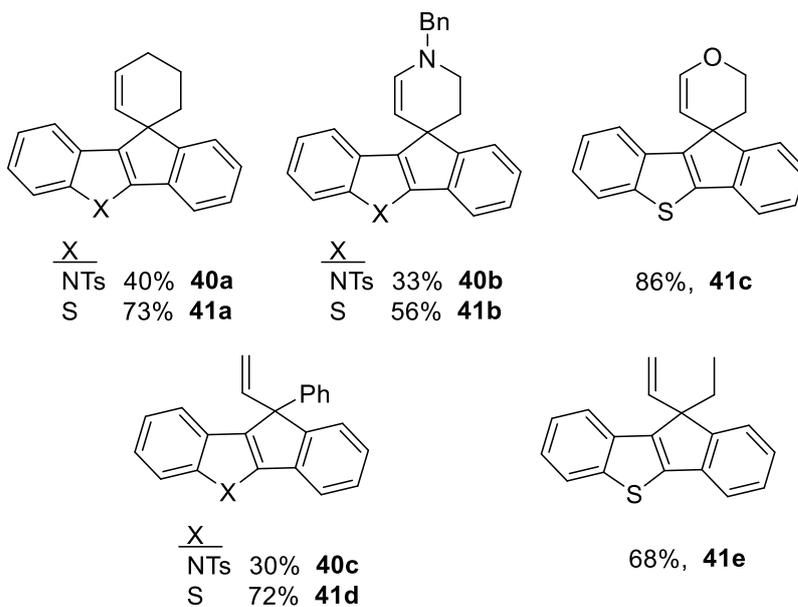
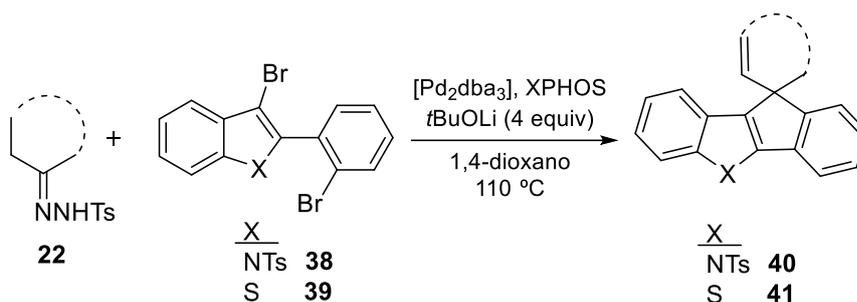
Esquema 3.A.18. Síntesis de espirociclos simétricos que contienen heterociclos.

Así mismo, se consideró la posibilidad de preparar compuestos espirocíclicos asimétricos combinando dos anillos de diferente naturaleza. En particular, se escogieron como productos de partida el 3-bromo-2-(2'-bromofenil)-1-tosil-1*H*-indol **38** sin precedentes en la bibliografía, y el 3-bromo-2-(2-bromofenil)benzo[*b*]tiofeno **39**. Respecto al sistema del indol, se preparó de forma sencilla partiendo de la *N*-tosil-2-etinilanilina **36**, mediante una reacción de Sonogashira, que condujo al intermedio **37**, seguida de una bromación con NBS (esquema 3.A.19).



Esquema 3.A.19. Preparación del indol **38**.

Afortunadamente, la reacción en cascada pudo llevarse a cabo bajo las condiciones óptimas del proceso, generándose derivados espirocíclicos de indeno[1,2-*b*]indoles **40** y de benzo[*b*]indeno[2,1-*d*]tiofeno **41** con rendimientos superiores a los espirociclos simétricos (esquema 3.A.20). Cabe destacar que el proceso no está limitado a productos de estructura espirocíclica. Se pueden utilizar tosilhidrazonas acíclicas que conducen a las correspondientes estructuras con carbono cuaternario en la posición 10 del esqueleto tetracíclico (**40c, d y e**).

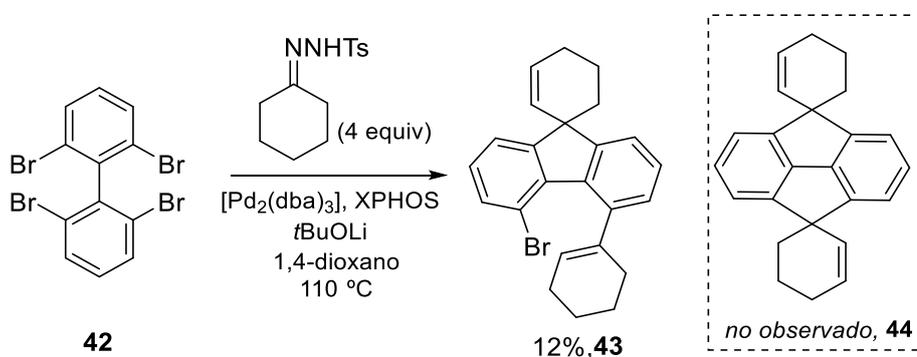


Esquema 3.A.20. Síntesis de espirociclos asimétricos con heterociclos.

B.5. Sistemas policíclicos con configuración π -extendida

A continuación, nos propusimos estudiar si un doble proceso auto-tándem sería posible para llevar a cabo la síntesis de compuestos más complejos con estructuras basadas en fluorenos que presenten una conjugación π -extendida aún superior a la expuesta hasta el momento en este capítulo.

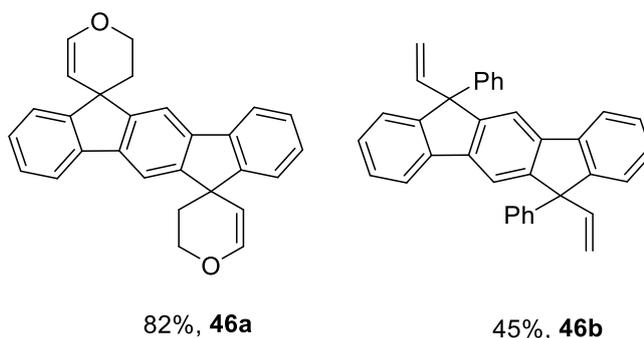
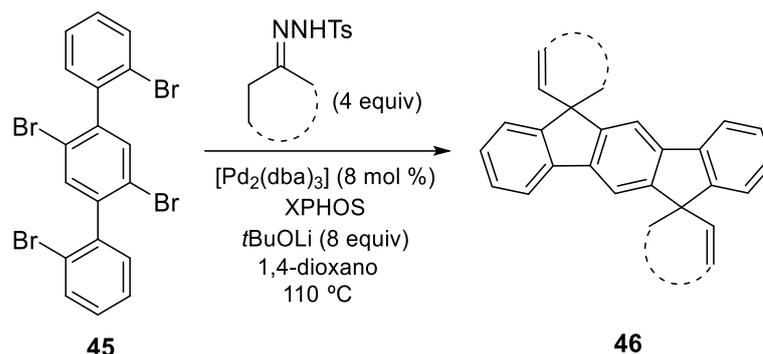
Para llevar a cabo el doble proceso auto-tándem, necesitaríamos partir de un compuesto tetrabromado y así, se seleccionó en primer lugar el 2,2',6,6'-tetrabromo-1,1'-bifenilo **42**.²⁴⁴ Empleando un mayor exceso de *N*-tosilhidrazona (4 equiv) y de base (8 equiv) se trató de generar el doble sistema espirocíclico **44**. Sin embargo, lo que se obtuvo en realidad fue una mezcla muy compleja de la que únicamente pudo aislarse el producto **43** con bajo rendimiento, lo que evidencia, que a pesar de que una de las reacciones auto-tándem tiene lugar de forma relativamente satisfactoria, la otra no puede completarse. El hecho de que no tenga lugar la segunda ciclación puede explicarse considerando la distorsión de los ángulos de enlace originada por la formación del ciclo de 5 eslabones de la primera transformación, de manera que el carbono unido al bromo ahora se encuentra demasiado alejado al doble enlace trisustituído, haciendo imposible la formación del segundo espirociclo (esquema 3.A.21).



Esquema 3.A.21. Primer intento del doble proceso auto-tándem.

²⁴⁴ S. M. Kilyanek, X. Fang, R. F. Jordan, *Organometallics*, **2009**, *28*, 300.

Alternativamente, decidimos utilizar un sistema tetrabromado que pudiese evitar este inconveniente, por lo que se consideró el sustrato **45**, un compuesto que ha sido ampliamente utilizado en química de materiales.²⁴⁵ En este caso, empleando las mismas condiciones de reacción del esquema 3.A.22, el doble proceso auto-tándem tuvo lugar muy satisfactoriamente, pudiendo obtenerse los productos correspondientes a la doble auto-tándem que presentan estructuras de tipo laderano empleando tanto *N*-tosilhidrazonas cíclicas (**46a**) como acíclicas (**46b**).

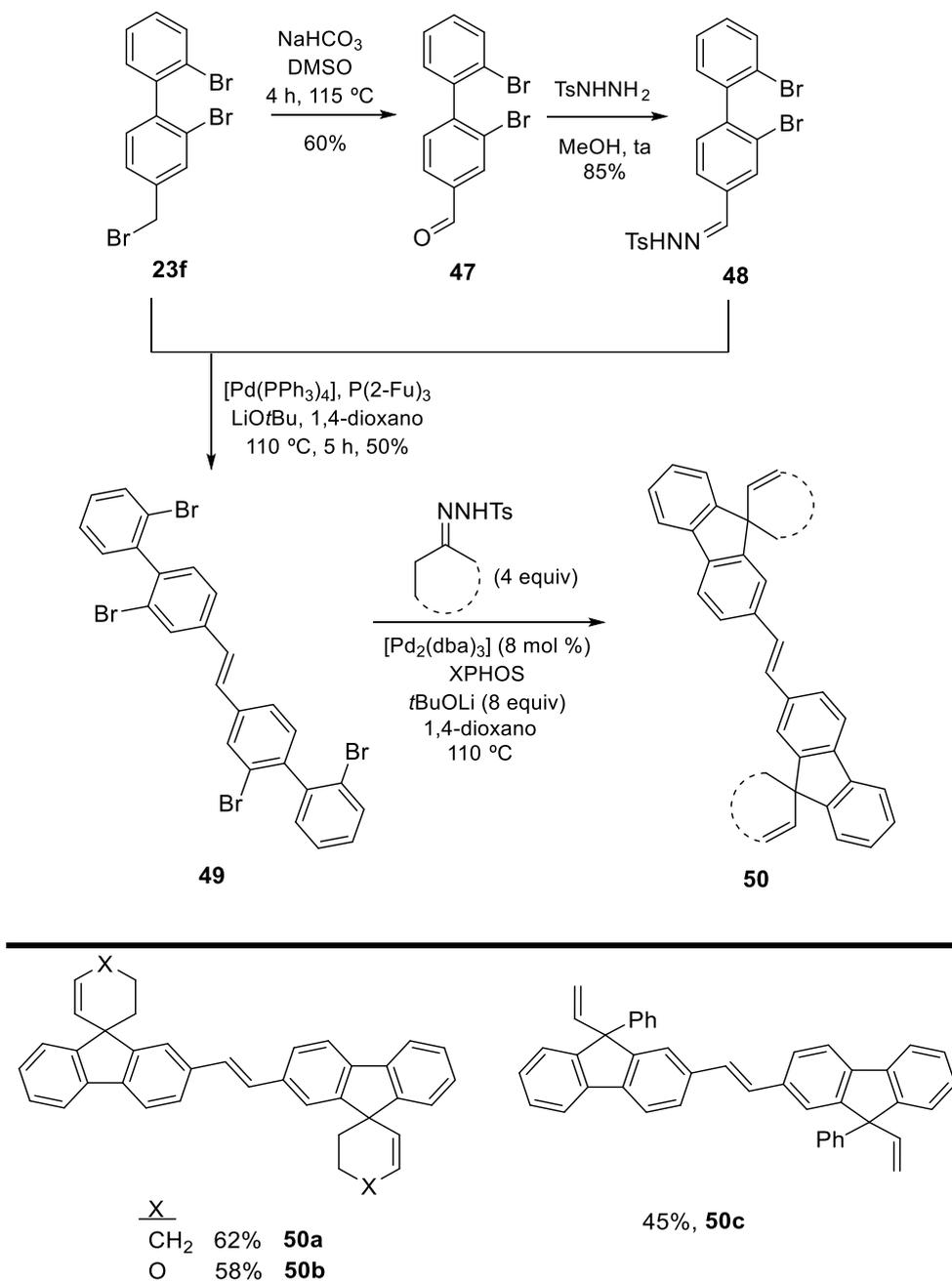


Esquema 3.A.22. Síntesis de 6,12-dihidroindeno[1,2-*b*]fluorenos a través de un doble proceso auto-tándem.

Con la idea de aumentar la conjugación del sistema policíclico, se consideró el sistema tetrabromado **49** para llevar a cabo el doble proceso auto-tándem. La síntesis del compuesto **49**, se llevó a cabo partiendo del sistema tribromado **23f**, llevando a cabo una

²⁴⁵ a) L. Li, J. Xiang, C. Xu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4877; b) D. Hanifi, A. Pun, Y. Liu, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2615.

reacción de oxidación seguida de la formación de la correspondiente tosilhidrazona (**48**). A continuación, una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el **23f** y **48** tiene lugar quimioselectivamente sobre el carbono bromado en posición bencílica, obteniéndose así el compuesto tetrabromado **49** (esquema 3.A.23).



Esquema 3.A.23. Síntesis de derivados de di(espiro)fluorenos a través de un doble proceso auto-tándem.

Para nuestra satisfacción, el doble proceso auto-tándem tiene lugar en las mismas condiciones que el anterior generando compuestos que contienen en su estructura fragmentos de fluoreno y vinilfenileno. De nuevo, la reacción pudo ser llevada a cabo con tosilhidrazonas tanto cíclicas (**50a** y **b**) como acíclicas (**50c**) generando estructuras poliaromáticas con rendimientos de moderados a buenos.

3.A.2.5. Propiedades fotofísicas: fluorescencia

La mayoría de los compuestos con conjugación π -extendida preparados en este capítulo son estructuras que presentan propiedades electroluminiscentes, y dado el potencial interés de este tipo de moléculas en química de materiales, se procedió a llevar a cabo un estudio fotofísico para obtener los correspondientes espectros de absorción y de emisión fluorescente. Cabe mencionar que estas medidas se llevaron a cabo en colaboración con la profesora Rosana Badía Laiño, del departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Oviedo.

Aspectos teóricos

La fluorescencia es un proceso de emisión en el cual las moléculas son excitadas por la absorción de radiación electromagnética. Las especies excitadas se relajan al estado fundamental, liberando su exceso de energía en forma de fotones. Una de las características más atractivas de los métodos de fluorescencia es su sensibilidad inherente, la cual es, con frecuencia, de uno a tres órdenes de magnitud mejor que las de la espectroscopía de absorción. No obstante, los métodos de fluorescencia se aplican mucho menos que los métodos de absorción debido al número relativamente limitado de sistemas químicos que poseen esta propiedad.

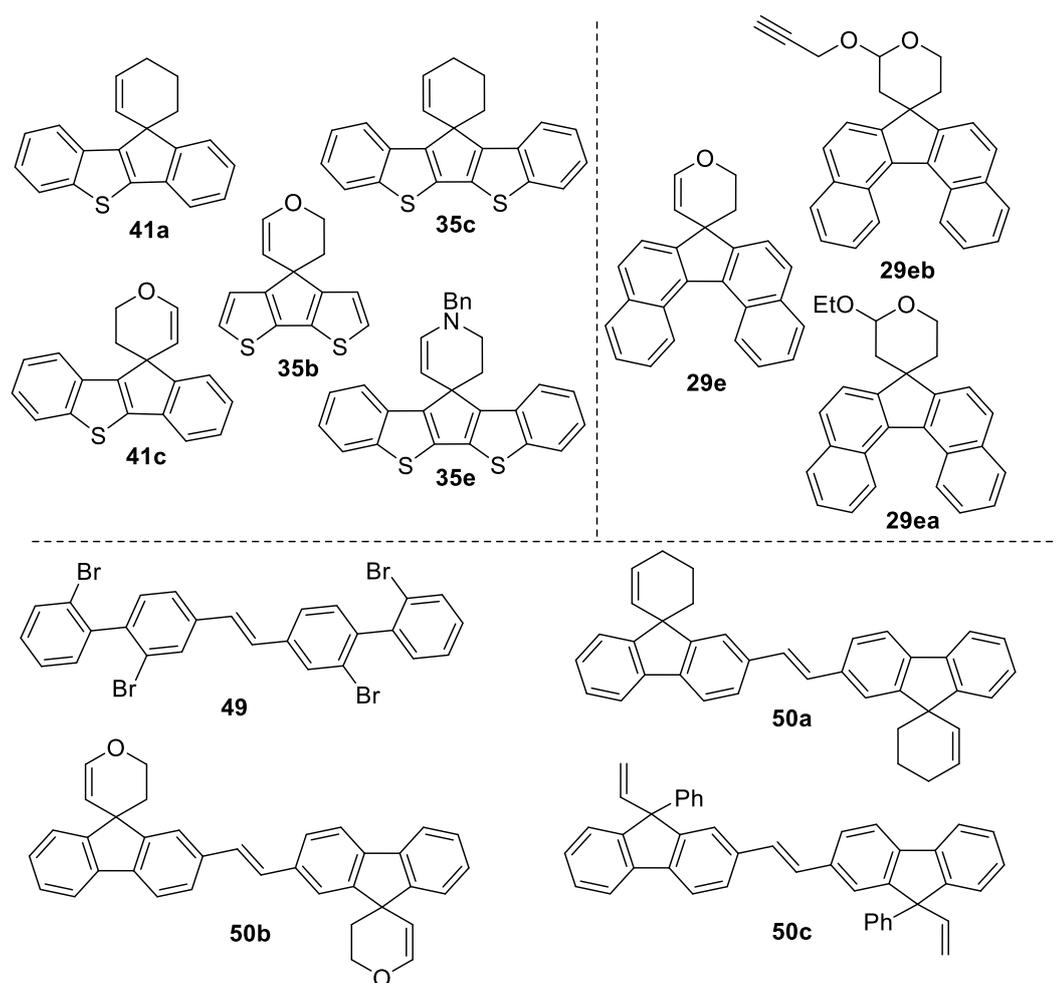
Resulta interesante tener en cuenta ciertas variables que influyen en la fluorescencia:

- ✓ El rendimiento cuántico o la eficacia cuántica de la fluorescencia (Φ): es la relación entre el número de moléculas que emiten fluorescencia respecto al número total de moléculas excitadas. Las moléculas altamente fluorescentes, por ejemplo, la fluoresceína, tienen eficiencias cuánticas que, en ciertas condiciones, se aproximan a la unidad. Las especies no fluorescentes tienen eficiencias que son prácticamente cero.

- ✓ Estructura: La fluorescencia más intensa y la más útil es la que presentan los compuestos que contienen grupos funcionales aromáticos. Los compuestos que contienen estructuras alifáticas o estructuras con dobles enlaces muy conjugados pueden presentar también fluorescencia. La mayoría de los hidrocarburos aromáticos no sustituidos son fluorescentes en disolución y la eficacia cuántica aumenta con el número de anillos y con su grado de conjugación. La sustitución en un anillo aromático causa desplazamientos en la longitud de onda de absorción máxima y los cambios correspondientes en los picos de fluorescencia.
- ✓ Rigidez estructural: Empíricamente se encuentra que la fluorescencia está particularmente favorecida en moléculas que poseen estructuras rígidas. Por ejemplo, las eficacias cuánticas para el fluoreno y el bifenilo están próximas a 1.0 y 0.2, respectivamente, bajo condiciones similares de medida.
- ✓ Temperatura y disolvente: La eficacia cuántica de la fluorescencia disminuye en muchas moléculas con el aumento de la temperatura, ya que el aumento de la frecuencia de las colisiones a temperatura elevada hace aumentar la probabilidad de desactivación no radiante (conversión externa). Una disminución en la viscosidad del disolvente también aumenta la probabilidad de conversión externa y produce el mismo resultado.
- ✓ Concentración: Las medidas de fluorescencia han de realizarse a muy bajas concentraciones ya que aunque la intensidad de fluorescencia va a ser generalmente proporcional a la concentración de fluoróforo, a demasiada concentración el resultado es un autoapagamiento, en el cual las moléculas del analito absorben la fluorescencia producida por otras moléculas de analito.

Resultados experimentales

Se llevaron a cabo medidas de fluorescencia en diferentes grupos de compuestos: espirociclos que contienen los grupos tiofeno (**35b**) y benzotiofeno (**41a**, **41c**, **35c**, **35e**), el espirodibenzofluoreno **29e**, los acetales derivados del compuesto **29e** (**29ea** y **29eb**), el material de partida tetrabromado **49** y los bisfluorenos **33a**, **33b** y **33c**.



Esquema 3.A.24. Ejemplos seleccionados para las medidas de absorción y emisión fluorescente.

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.2, donde se encuentran: las longitudes de onda de absorción λ_{abs} y emisión fluorescente λ_{em} , el coeficiente de absorción molar ϵ y el rendimiento cuántico Φ .

Tabla 3.A.2. Medidas de absorción y emisión fluorescente.

Compuesto	λ_{abs} [nm] ^(a)	$(\epsilon \pm s^{(b)}) \times 10^4$ [Lmol ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{em} [nm] ^(a)	$\Phi^{(c)} \pm s^{(b)}$ [%]
29e	250	4.1 ± 0.1	385 sh, 403	60 ± 10
29ea	250	2.15 ± 0.1	385 sh, 401	110 ± 20
29eb	250	2.15 ± 0.06	385 sh, 402	60 ± 10
35b ^(d)	318 (315)	2.8 ± 0.1	399 (372)	1.0 ± 0.1 (0.3)
41a ^(d)	316 (305 sh, 315)	1.7 ± 0.1 (0.97±0.01)	357	16 ± 2 (11.8 ± 0.4)
41c ^(d)	315	1.0 ± 0.2	356	17 ± 2
35c ^(d)	355 (350)	1.2 ± 0.1 (0.28 ± 0.01)	407 (404)	24 ± 3 (49 ± 3)
35e ^(d)	334, 351 (333, 347)	0.1 (0.77 ± 0.3)	383, 403 (377, 398)	18 ± 3 (25 ± 1)
49	326	2.3 ± 0.2	379	-
50a	366	3.18 ± 0.08	399-422	68 ± 9
50b	366	0.98 ± 0.06	399-423	98 ± 6
50c	366	1.0 ± 0.1	399-422	100 ± 10

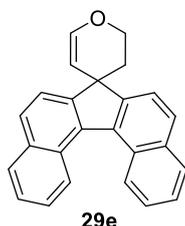
(a) Medidas llevadas a cabo en CH₂Cl₂ (1 × 10⁻⁵ M) a temperatura ambiente. (b) Desviación estándar. (c) Rendimiento cuántico de fluorescencia relativo al sulfato de quinina 0.1 N en H₂SO₄ (Φ = 0.55 a 360 nm). (d) Las medidas llevadas a cabo en hexano se encuentran entre paréntesis.

Desde nuestro punto de vista, los datos obtenidos para el espirodibenzofluoreno **29e** y sus correspondientes derivados **29ea** y **29eb** resultan muy interesantes. El espectro

de absorción obtenido de estos compuestos en disolución muy diluída de CH_2Cl_2 muestra una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ a valores de $\lambda_{\text{max}} = 353$ y 370 nm, los cuales resultan mucho mayores a los que se corresponden con el 2,2'-binaftilo de partida ($\lambda_{\text{max}} = 280$ y 295 nm).²⁴⁶ Así, el hecho de que la longitud de onda de absorción de un compuesto se desplace hacia longitudes de onda más grandes o de menor energía, revela un efecto batocrómico. Otro aspecto importante a destacar es que mientras los 2,2'-binaftilos no presentan conjugación entre los dos anillos de naftilo fundamentalmente debido a la repulsión estérica entre los sustituyentes en las posiciones 8 y 8', la distorsión geométrica causada por la formación del ciclo de 5 eslabones en el compuesto espirocíclico, crea una rigidez estructural donde los anillos de naftilo se encuentran en una situación cercana a la planaridad. De hecho, cálculos computacionales adicionales llevados a cabo por nuestro grupo de investigación para el espirociclo **29e**²⁴⁷ revelan que esos anillos se encuentran ligeramente curvados (con un ángulo de torsión de 21°) debido al efecto estérico entre los hidrógenos de las posiciones internas. No obstante, a pesar de esa cierta distorsión que los aleja de la planaridad, se puede predecir la existencia de conjugación entre ambos fragmentos. Las representaciones gráficas de los orbitales HOMO y LUMO obtenidas para **29e** muestran claramente la extensión de la conjugación π a lo largo de ambas estructuras aromáticas (figura 3.A.2).²⁴⁸ Por tanto, el hecho de que estos compuestos presenten valores de rendimiento cuántico tan elevados como muestra la tabla 3.2, ratifica la alta fluorescencia observada a $\lambda_{\text{max}} = 403$ nm.

²⁴⁶ R. A. Friedel, M. Orchin, L. Reggel, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 199.

²⁴⁷



²⁴⁸ a) K. Nakanishi, T. Sasamori, K. Kuramochi, N. Tokitoh, T. Kawabata, K. Tsubaki, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2625; b) K. Nakanishi, D. Fukatsu, K. Takaishi, T. Tsuji, K. Uenaka, K. Kuramochi, T. Kawabata, K. Tsubaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7101.

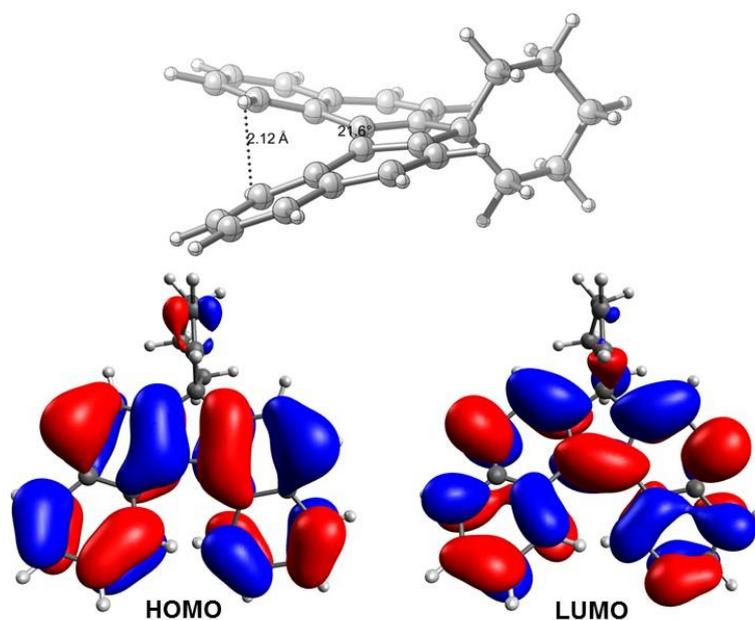
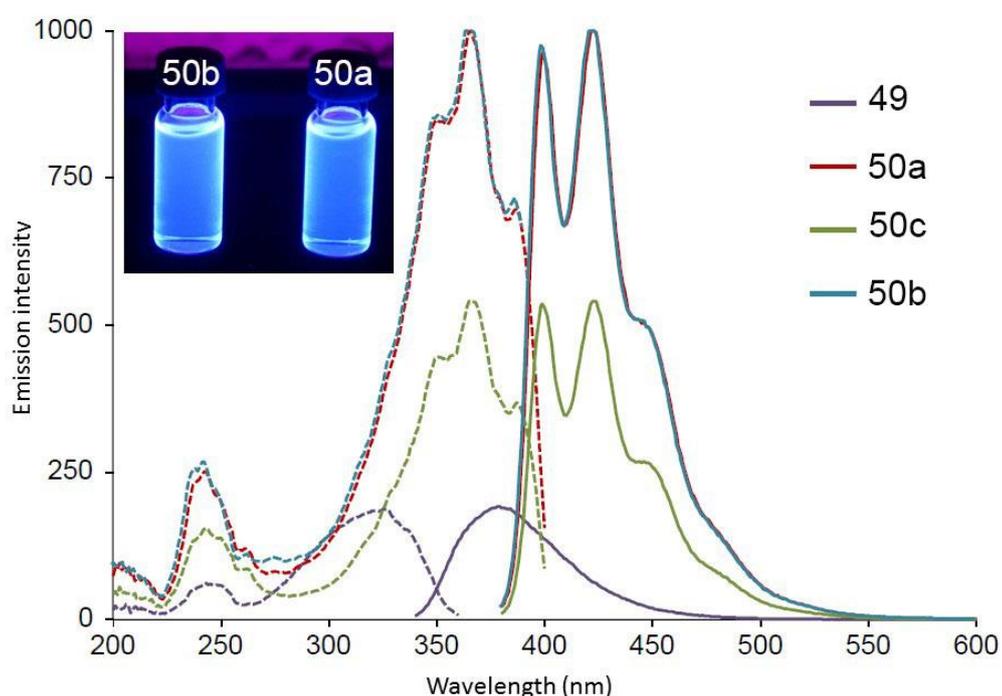


Figura 3.A.2. Estructura optimizada del espirociclo **29e** en 3 dimensiones en la que se observa el ángulo de 21.6 ° entre los dos binafiltos. La representación de los orbitales moleculares HOMO y LUMO muestra la deslocalización electrónica en todo el sistema aromático.

Respecto a los espirociclos que contienen anillos de tiofeno y de benzotiofeno, se obtuvieron valores muy inferiores de rendimiento cuántico. Así, el ejemplo **35b** que contiene el anillo simple de tiofeno muestra en su espectro de absorción un $\lambda_{\text{max}} = 318$ nm, pero no bandas de emisión significativas. En cuanto a los espirociclos asimétricos **41a** y **41c**, presentan una banda de emisión $\lambda_{\text{max}} = 357$ nm, pero los valores de rendimiento cuántico resultaron muy bajos. Afortunadamente, los análogos benzocondensados simétricos **35c** y **35e** mostraron bandas de emisión aceptables a 407 y 383 nm respectivamente. Estos resultados indican el potencial interés de estas estructuras en el diseño de nuevos materiales electroluminiscentes a través de modificaciones en el esqueleto central del compuesto espirocíclico.

Por último, se llevaron a cabo las medidas en los bisfluorenos **50** así como en su correspondiente material de partida **49**. En la gráfica 3.A.1 se puede observar que los

bifluorenos **50** mostraron una banda de absorción a $\lambda_{\max} = 367$ nm mientras que el compuesto **49** la obtuvo a $\lambda_{\max} = 320$ nm. Por tanto, en comparación, parece que la presencia del fragmento fluoreno incrementa la rigidez del sistema favoreciendo la conjugación de tipo π en los bisfluorenos **50**. Además, éstos resultan sumamente fluorescentes en disolución de CH_2Cl_2 con bandas de emisión a longitudes de onda muy elevadas (399 y 423 nm) y valores de rendimiento cuántico excelentes. De hecho, entre los tres bisfluorenos no parece haber grandes diferencias en la posición de las bandas de absorción y emisión, de manera que el tipo de sustitución en el carbono 9 en el fragmento fluoreno no influye significativamente en estas medidas, si bien los rendimientos cuánticos difieren ligeramente pero manteniendo valores muy elevados en los tres casos.



Gráfica 3.A.1. Espectros de fluorescencia obtenidos para los compuestos **49** y **50a-c** empleando disoluciones 1×10^{-5} M. Las líneas continuas corresponden al espectro de emisión y las discontinuas al de absorción. La imagen insertada se corresponde con las disoluciones de los compuestos **50a** y **50b** bajo luz UV a 365 nm.

En este caso también se llevaron a cabo estudios de modelización molecular que muestran una estructura totalmente planar para el caso del bisfluoreno **50b**. Ésta

disposición permite una conjugación eficiente de todos los carbonos que forman parte del sistema aromático y justifica la emisión de luz azul fluorescente observada por parte de este tipo de compuestos en disolución. Conviene destacar que la estructura planar optimizada del compuesto **50b**²⁴⁹ presenta además una longitud total de 2 nm, habiendo sido sintetizada a partir de materiales de partida sencillos a través de dos acoplamientos cruzados consecutivos basados en el empleo de *N*-tosilhidrazonas (figura 3.A.3).

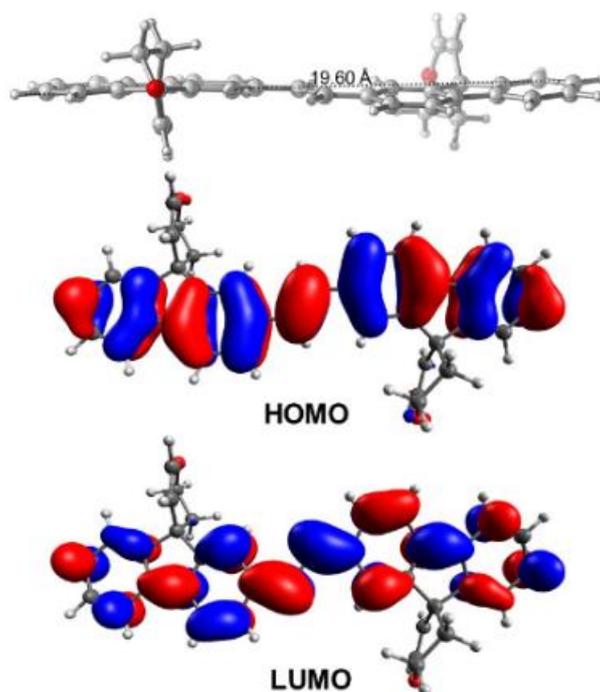
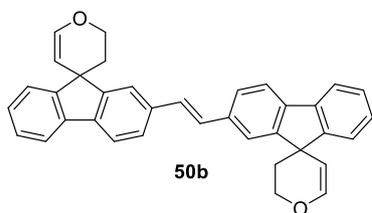


Figura 3.A.3. Estructura optimizada del espirociclo **50b** en 3 dimensiones en la que se observa una longitud planar de 2 nm. La representación de los orbitales moleculares HOMO y LUMO muestra la deslocalización electrónica en todo el sistema aromático.

249



187

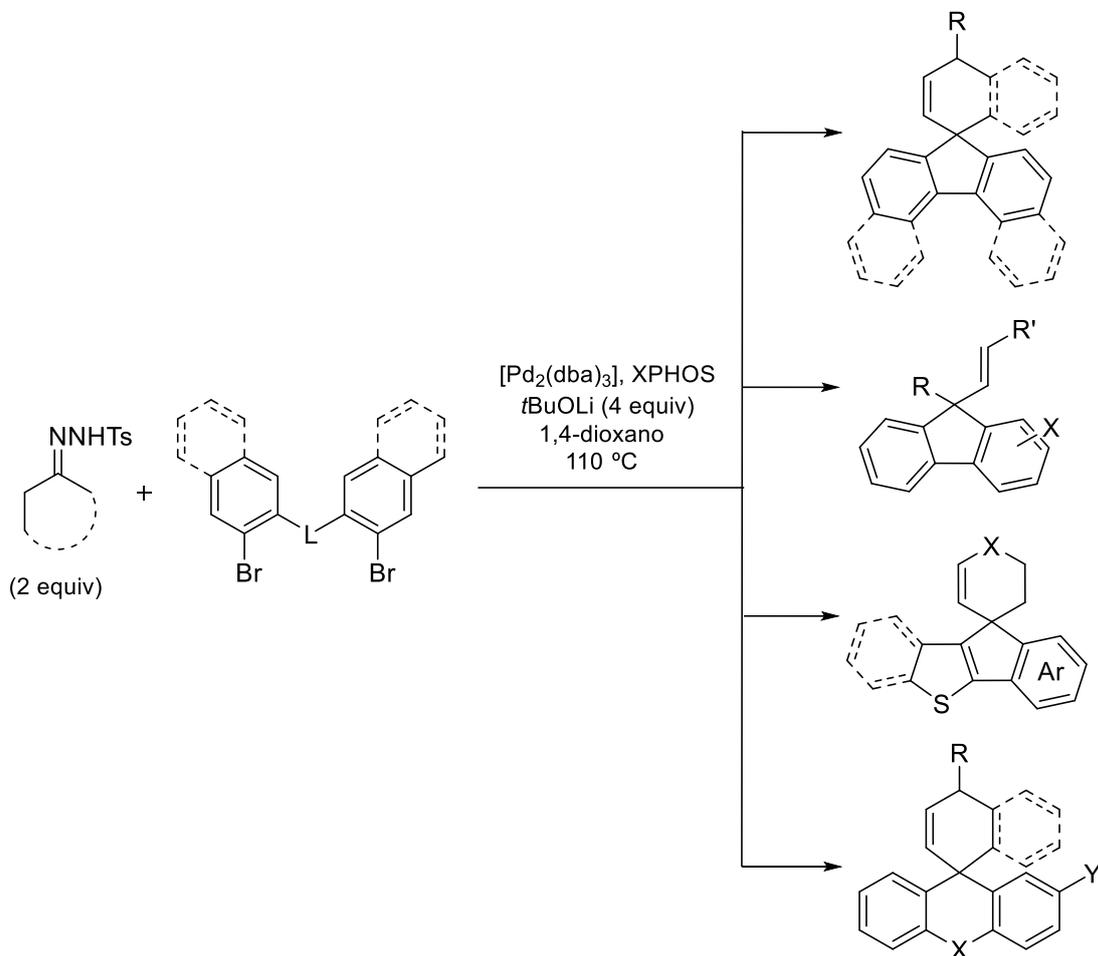
3.A.3. Conclusiones

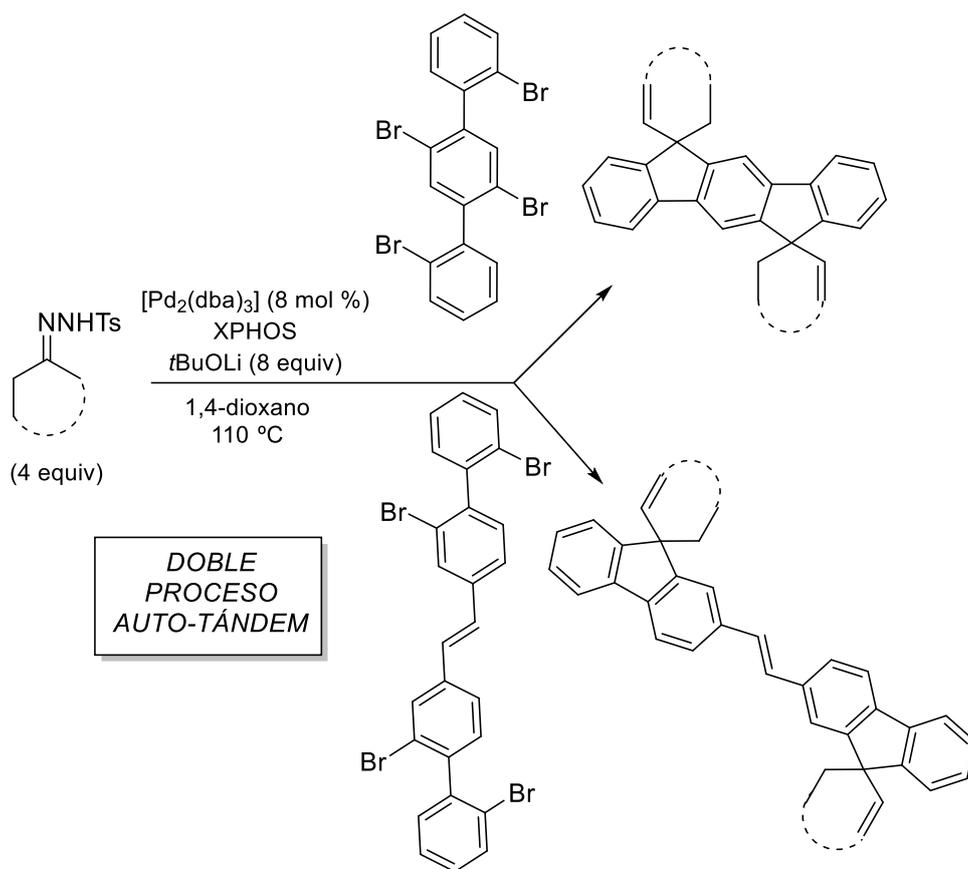
En este capítulo, se ha llevado a cabo un proceso en cascada de tipo auto-tándem que involucra una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y sistemas dibromados seguida de una reacción de Heck intramolecular. Así, en función del tipo de sistema dibromado de partida empleado, se han sintetizado gran variedad de estructuras que contienen como núcleo central un fluoreno (ciclos de 5) o una acridina (ciclos de 6) además de fragmentos carbo- y heterocíclicos de tipo binaftilo, (benzo)tiofeno o indol.

La aplicación de esta metodología a un sistema tetrabromado de manera que tengan lugar dos procesos auto-tándem consecutivos ha permitido generar moléculas de mayor complejidad que presentan estructuras de conjugación π -extendida. La justificación de las propiedades electroluminiscentes observadas de estos compuestos han sido estudiadas a través de cálculos computacionales y de medidas de fluorescencia obteniéndose así mismo sus espectros de absorción, emisión y los correspondientes valores de los rendimientos cuánticos de fluorescencia.

En definitiva, la naturaleza modular de esta metodología permite la combinación de diferentes anillos aromáticos con gran variedad de sustituyentes en el sistema di- o tetrabromado así como el empleo de *N*-tosilhidrazonas tanto de estructura cíclica como acíclica, dando lugar en la mayoría de los casos a moléculas que muestran propiedades fotofísicas con potenciales aplicaciones en química de materiales.

3.A.4. Resumen gráfico





Capítulo 3 Parte B: Síntesis de Indenos

PARTE B: SÍNTESIS DE INDENOS

3.B.1. Introducción

3.B.1.1. Indenos

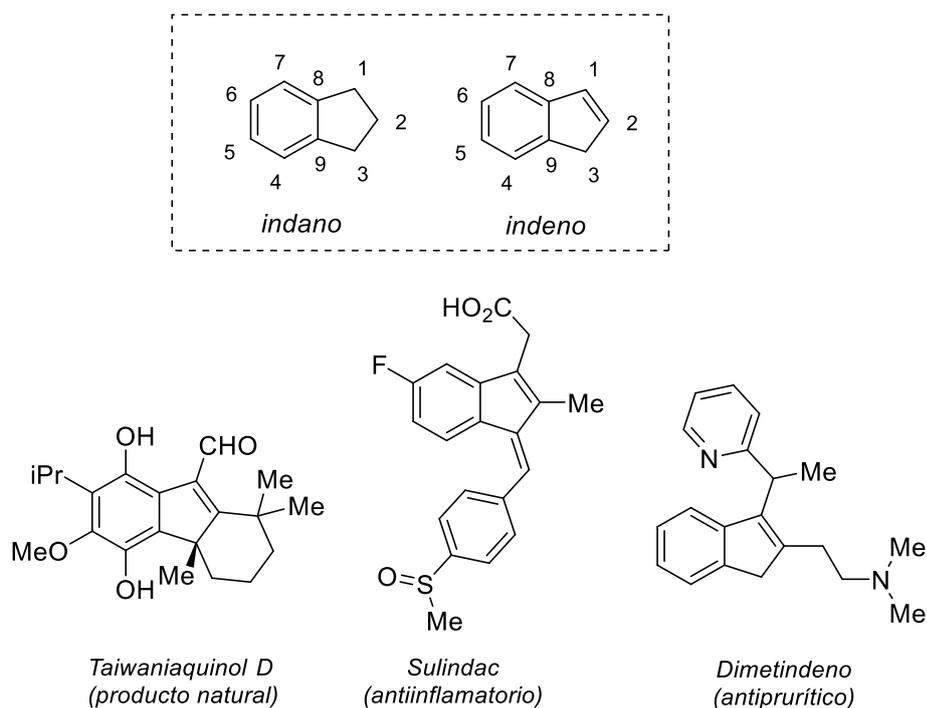
Los indenos, y sus homólogos, los indanos, se encuentran entre los sistemas carbocíclicos más importantes ya que se encuentran presentes en numerosos productos naturales.²⁵⁰ Los indenos son hidrocarburos aromáticos formados por un anillo de benceno fusionado a otro de ciclopenteno, existiendo en la actualidad gran interés en la síntesis de derivados de indeno dado que en muchos casos se trata de compuestos biológicamente activos (esquema 3.B.1.), como antitumorales, antialérgicos, herbicidas, fungicidas y antimicrobianos,²⁵¹ otros presentan aplicaciones en química de materiales²⁵² así como formando parte de ligandos en transformaciones catalizadas por metales.²⁵³

²⁵⁰ a) D.-C. Oh, P. G. Williams, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1021; b) G. G. Bianco, H. M. C. Ferraz, A. M. Costa, L. V Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, M. G. Schrems, A. Pfaltz, L. F. Silva, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.

²⁵¹ a) J. W. Huffman, L. W. Padgett, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 1395; b) E. Alcalde, N. Mesquida, S. López-Pérez, J. Frigola, R. Mercè, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 675; c) G. Majetich, J. M. Shimkus, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 284; d) D. Chanda, D. Saikia, J. K. Kumar, J. P. Thakur, J. Agarwal, C. S. Chanotiya, K. Shanker, A. S. Negi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3966; e) A. J. Liedtke, B. C. Crews, C. M. Daniel, A. L. Blobaum, P. J. Kingsley, K. Ghebreselasie, L. J. Marnett, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2287; f) H. H. Seltzman, C. Shiner, E. E. Hirt, A. F. Gilliam, B. F. Thomas, R. Maitra, R. Snyder, S. L. Black, P. R. Patel, Y. Mulpuri, I. Spigelman., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7525.

²⁵² a) J. Yang, M. V. Lakshmikantham, M. P. Cava, D. Lorcy, J. R. Bethelot *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6739; b) C. Zhou, X. Chen, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2844; c) B. Gabriele, R. Mancuso, L. Veltri, *Chem. A Eur. J.* **2016**, *22*, 5056.

²⁵³ J. G. M. Morton, H. Al-Shammari, Y. Sun, J. Zhu, D. W. Stephan, *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 13219.



Esquema 3.B.1. Ejemplos representativos de un producto natural y de fármacos que contienen el fragmento indeno.

3.B.1.2. Síntesis de indenos

Debido a su importancia y utilidad, la construcción del esqueleto carbonado del indeno ha captado el interés de un gran número de grupos de investigación durante décadas. Así, han sido desarrolladas diferentes metodologías sintéticas, incluyendo reacciones de tipo intra- e intermolecular:

- Ejemplos de reacciones intramoleculares empleadas en la síntesis de indenos: expansión de anillo de ciclopropanos sustituidos,²⁵⁴ ciclación de

²⁵⁴a) Z.-B. Zhu, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10219; b) Y. Wang, W. Liao, G. Huang, Y. Xia, Z.-X. Yu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5684.

Field-Crafts de alcoholes alílicos²⁵⁵ y propargílicos,²⁵⁶ de dienos 1,3-sustituídos²⁵⁷ y de cetonas α,β -insaturadas²⁵⁸. Otros métodos incluyen reacciones de acoplamiento cruzado intramoleculares catalizadas por paladio tipo Heck²⁵⁹ así como cicloisomerizaciones catalizadas por Au²⁶⁰ y *N*-yodosuccinimida.²⁶¹

- Ejemplos de reacciones intermoleculares para la síntesis de indenos: reacciones de anulación [3+2] entre alquinos arílicos y derivados de benceno,²⁶² carbociclaciones catalizadas por paladio entre halogenuros de arilo y alquinos,²⁶³ ciclaciones catalizadas por Fe de alquinos y alenos,²⁶⁴ ciclaciones por activación C-H²⁶⁵ y ciclaciones catalizadas por Co.²⁶⁶

La gran cantidad de métodos de síntesis expuesta, evidencia la importancia de la generación de indenos polisustituídos, si bien por su relación más directa con el trabajo de esta Memoria se van a comentar a continuación únicamente aquellos métodos que implican el empleo de *N*-tosilhidrazonas o diazocompuestos como sustrato fundamental.

²⁵⁵ a) P. Shanmugam, P. Rajasingh, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1494; b) D. H. Dethe, G. Murhade, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 429; c) X. Zhang, W. T. Teo, W. Rao, D.-L. Ma, C.-H. Leung, P. W. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3881.

²⁵⁶ a) C. M. Sousa, J. Berthet, S. Delbaere, P. J. Coelho, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5781; b) M. Egi, K. Shimizu, M. Kamiya, Y. Ota, S. Akai, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 380.

²⁵⁷ D. Eom, S. Park, Y. Park, T. Ryu, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5392.

²⁵⁸ a) K. N. Boblak, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5852; b) H. Kheira, P. Li, J. Xu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *391*, 168; c) D. H. Dethe, G. M. Murhade, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8051.

²⁵⁹ J. Shao, P. Hu, G. Hong, M. Fang, X. Li, X. Xu, *Synlett* **2014**, *25*, 1009.

²⁶⁰ a) A. M. Sanjuan, C. Virumbrales, P. Garcia-Garcia, M. A. Fernandez-Rodriguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1072; b) A. Martinez, P. Garcia-Garcia, M. A. Fernandez-Rodriguez, F. Rodriguez, R. Sanz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633.

²⁶¹ P. Garcia-Garcia, A. M. Sanjuan, M. A. Rashid, A. Martinez-Cuezva, M. A. Fernandez-Rodriguez, F. Rodriguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1155.

²⁶² E. R. Rakhmankulov, K. L. Ivanov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, D. A. Skvortsov, G. V. Latyshev, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 770.

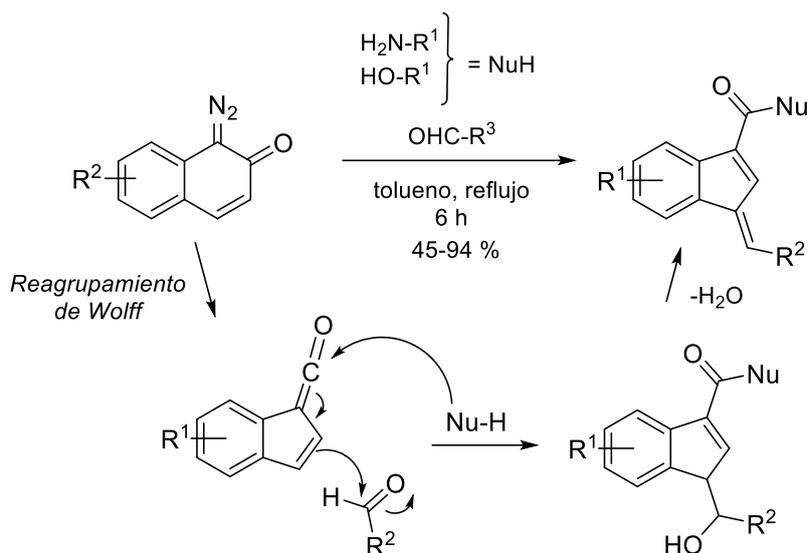
²⁶³ a) X. Jia, D. A. Petrone, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9870.

²⁶⁴ a) Y. Chen, K. Li, X. Liu, J. Zhu, B. Chen, *Synlett* **2013**, 24130; b) C.-R. Liu, T.-T. Wang, Q.-B. Qi, S.-K. Tian, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10913.

²⁶⁵ a) X. C. Huang, X.-H. Yang, R.-J. Song, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1025; b) X. C. Huang, X.-H. Yang, R.-J. Song, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1025; c) A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.

²⁶⁶ H. Liu, J. Li, M. Xiong, J. Jiang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6093.

En 2013, se llevó a cabo la síntesis de derivados de indeno a través de una reacción multicomponente en la que tiene lugar una contracción de anillo por descomposición térmica de 1-diazonaftalen-2(1*H*)-onas en presencia de un nucleófilo y de un aldehído aromático.²⁶⁷ La reacción transcurre a través de un reagrupamiento de Wolff seguida por el ataque del nucleófilo al intermedio de tipo ceteno, que a su vez reacciona con el aldehído dando lugar a un intermedio que experimenta una eliminación de H₂O estereoespecífica *anti* para dar el vinilindeno final (esquema 3.B.2).

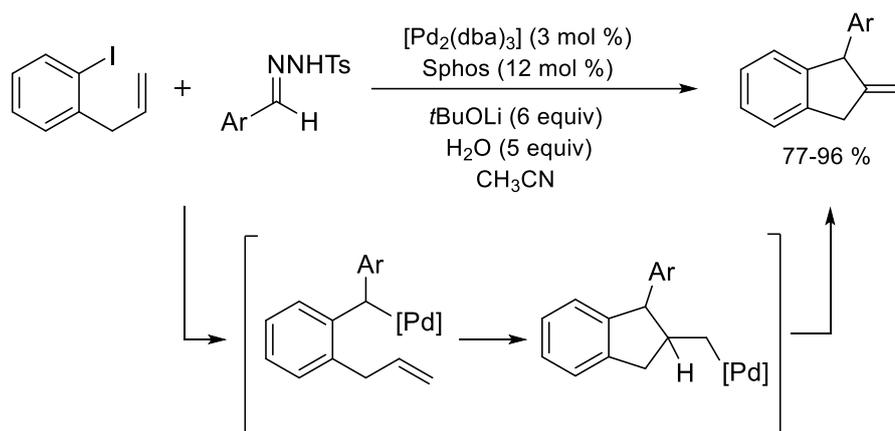


Esquema 3.B.2. Síntesis de indenos a través de una reacción multicomponente empleando diazocompuestos.

Posteriormente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo una reacción en cascada con *N*-tosilhidrazonas y 1-aryl-2-yodobencenos en el que tiene lugar una secuencia de inserción migratoria del carbeno de paladio seguida de una carbopaladación intramolecular (esquema 3.B.3).²⁶⁸ Cabe destacar que durante el proceso tiene lugar la formación de dos enlaces C-C en el mismo átomo de carbono permitiendo la preparación de metilenindanos en buenos rendimientos.

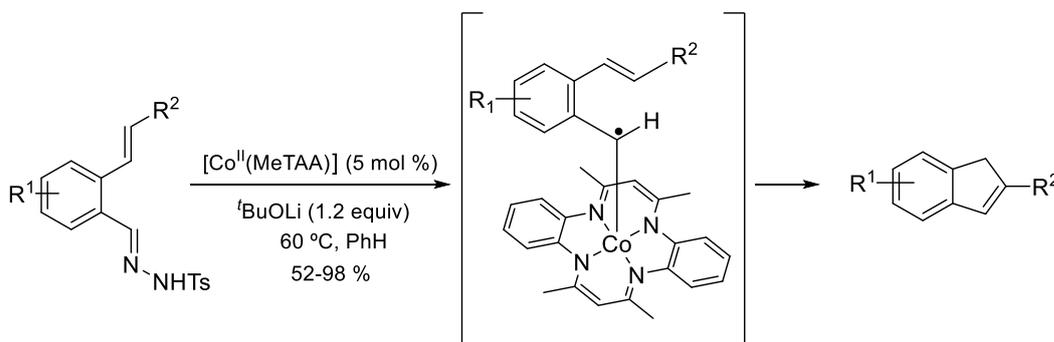
²⁶⁷ K. B. Somai Magar, Y. R. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4288.

²⁶⁸ M. Paraja, M.-C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 16241.



Esquema 3.B.3. Síntesis de metilenindanos a través de un proceso en cascada empleando *N*-tosilhidrazonas.

Recientemente, el profesor de Bruin ha desarrollado una nueva estrategia en la síntesis de *1H*-indenos sustituidos empleando *N*-tosilhidrazonas derivadas de *o*-cinamilaldehydos y un catalizador de Co (II).²⁶⁹ La reacción consiste en la formación de un intermedio clave, que es un complejo de Co (III) radicalario, a través de una inserción formal de un carbeno en el enlace C(sp²)-H de la tosilhidrazona, lo que provoca un proceso de ciclación radicalario controlado (esquema 3.B.4).



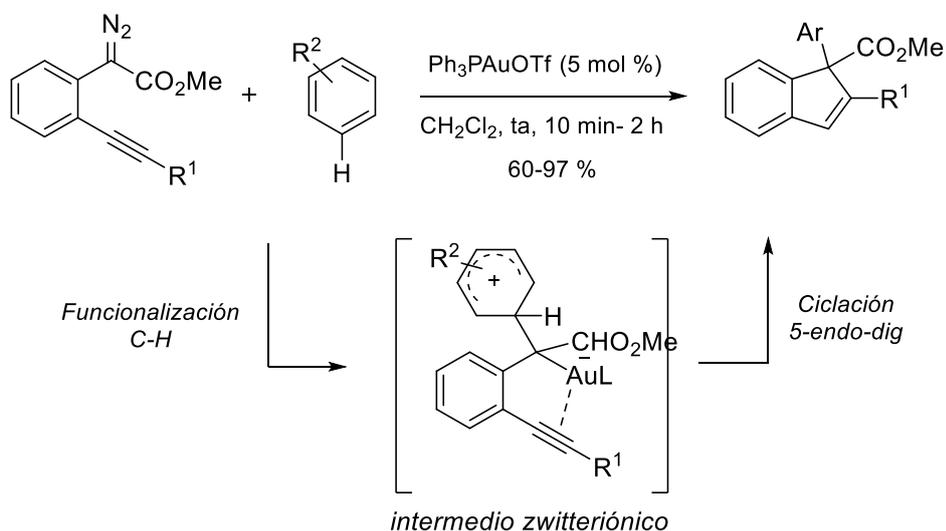
Esquema 3.B.4. Síntesis de indenos a través de una reacción radicalaria empleando *N*-tosilhidrazonas.

Otra síntesis reciente de derivados de indeno funcionalizados en la que se emplean diazocompuestos como material de partida fundamental es la llevada a cabo recientemente por los profesores Liu y Zhang.²⁷⁰ En este caso, tiene lugar una reacción

²⁶⁹B. G. Das, A. Chirila, M. Tromp, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8968.

²⁷⁰B. Ma, Z. Wu, B. Huang, L. Liu, J. Zhang, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9351

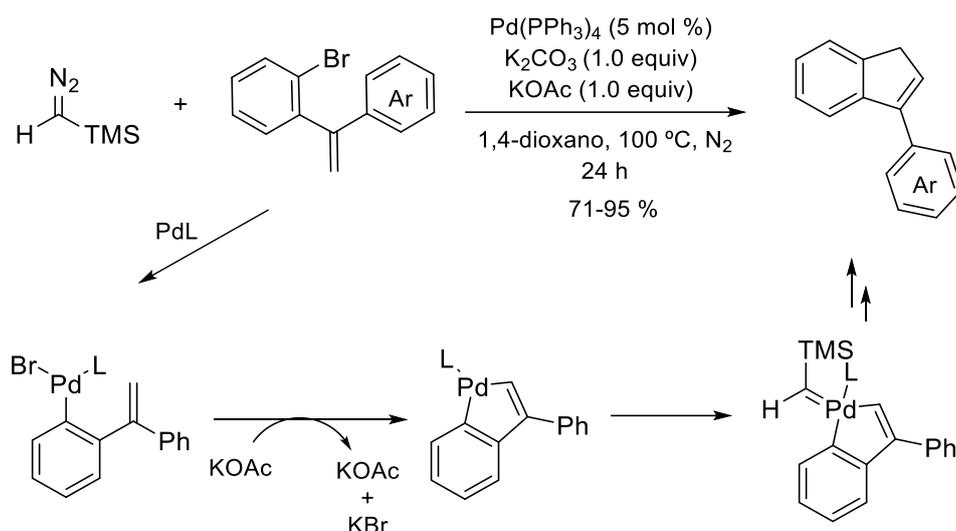
entre *o*-alquinarildiazoésteres y arenos a través de un proceso en cascada catalizado por Au (I). El proceso consiste en una funcionalización C-H seguida de una ciclación intramolecular de tipo 5-*endo*-dig. El intermedio clave para esta transformación es la estructura zwitteriónica representada en el esquema 3.B.5.



Esquema 3.B.5. Síntesis de indenos a través de proceso en cascada empleando diazocompuestos estabilizados.

Finalmente, cabe mencionar una metodología descrita recientemente por el profesor Wang en la que lleva a cabo la síntesis de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) así como 1*H*-indenos partiendo de trimetilsilildiazometano como fuente de carbeno.²⁷¹ La metodología se basa en una reacción formal de ciclación [4+1] catalizada por paladio que transcurre a través de una inserción migratoria y de una funcionalización $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$. Mecánicamente, los autores proponen la formación de un intermedio paladaciclo de 5 eslabones y a continuación la generación de un complejo carbeno de paladio seguida de una inserción migratoria y una eliminación reductora (3.B.6).

²⁷¹ S. Xu, R. Chen, Z. Fu, Q. Zhou, Y. Zhang, J. Wang, *ACS Catal.* **2017**, 7, 1993.

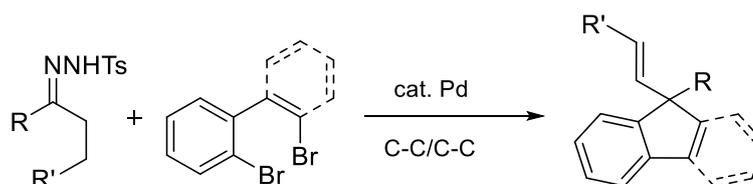


Esquema 3.B.6. Síntesis de indenos a través de una reacción de ciclación formal [4+1] empleando diazocompuestos.

3.B.2. Discusión de resultados

3.B.2.1. Objetivos y consideraciones generales

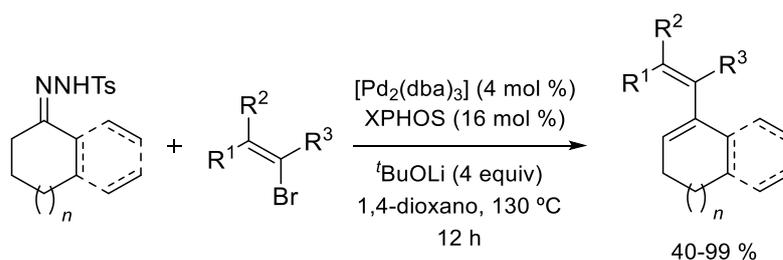
A lo largo del capítulo 3.A se han descrito procesos auto-tándem en los que tiene lugar la formación consecutiva de dos enlaces C-C en un mismo átomo de carbono cuando se hacen reaccionar derivados de 2,2'-dibromoarilo y *N*-tosilhidrazonas. Esta metodología ha resultado ser bastante general, permitiendo la síntesis de estructuras carbo- y heteroespirocíclicas y similares con conjugación π -extendida y con propiedades fotofísicas de potencial interés en química de materiales. Estos resultados han motivado nuestro interés para continuar el estudio de estas transformaciones, por lo que decidimos estudiar cómo influiría la participación de un bromuro de alqueno en lugar del bromuro de arilo en el proceso auto-tándem (esquema 3.B.7).



Esquema 3.B.7. Reacción resultante del empleo de un bromuro de alquenilo en el proceso auto-tándem desarrollado en el Capítulo 3.A.

Cabe destacar, que las reacciones de acoplamiento cruzado entre halogenuros de vinilo con *N*-tosilhidrazonas no han sido estudiadas con profundidad, si bien en la introducción general de esta memoria ya se ha comentado que nuestro grupo de investigación llevó a cabo una reacción en la que se sintetizaron algunos dienos con rendimientos relativamente bajos.⁷² Por otra parte, también se han descrito las contribuciones de Van Vranken^{63,64,65} empleando exclusivamente yoduros de alquenilo y cabe mencionar un trabajo del profesor Chikhalia²⁷² donde preparan 1,3-dienos pero empleando como componente electrófilo tosilatos de alquenilo y donde la presencia de un ligando muy voluminoso es esencial.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha sentado las bases del nuevo proceso auto-tándem que se describe en este capítulo, al desarrollar una metodología de síntesis de dienos y polienos a través de una reacción de acoplamiento entre *N*-tosilhidrazonas y bromuros de alquenilo que transcurre con gran eficiencia. El requisito indispensable de esta transformación es que ambos componentes presenten estructuras voluminosas, incluso *a priori* estéricamente demasiado impedidas, para favorecer la estereoselectividad del proceso (esquema 3.B.8).²⁷³

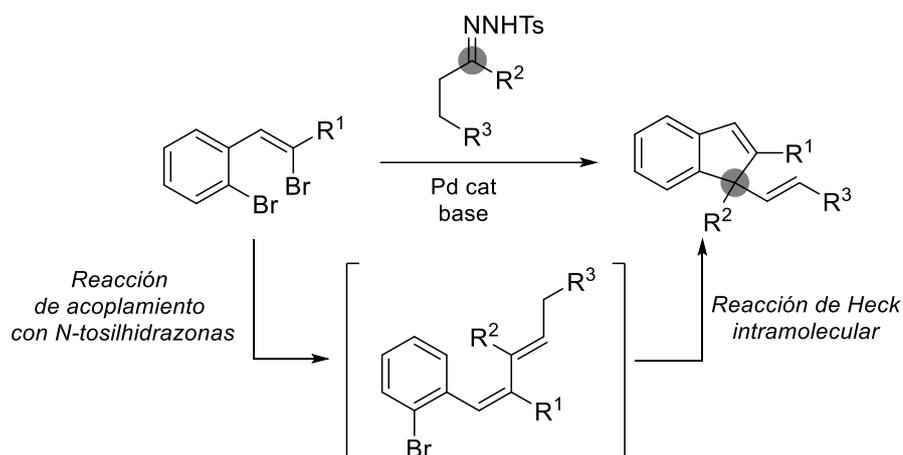


Esquema 3.B.8. Síntesis de dienos por reacción de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y bromuros de alquenilo.

²⁷² P. K. Patel, J. P. Dalvadi, K. H. Chikhalia, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55354.

²⁷³M. Paraja, R. Barroso, M. P. Cabal, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1058.

Con estas ideas nos propusimos el reto de desarrollar un nuevo proceso auto-tándem empleando bromuros de alqueno como productos de partida que darían lugar a derivados de 1*H*-indenos de acuerdo con una secuencia de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas/reacción de Heck (esquema 3.B.9).



Esquema 3.B.9. Nuevo proceso auto-tándem para la síntesis de 1*H*-indenos 1,1-disustituídos.

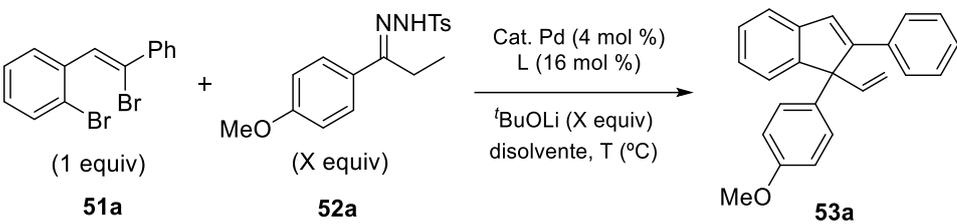
Existen varias consideraciones a tener en cuenta en estas transformaciones. En primer lugar hay que considerar la reactividad asociada a los bromuros de vinilo y arilo respecto al paso inicial de la propuesta mecanística descrita en el apartado 3.A, es decir, la adición oxidante del enlace C-Br sobre el catalizador de Pd (0). En general, la adición oxidante en los complejos de Pd (0) se considera más rápida para el caso de los bromuros de alqueno que de arilo, si bien hay que tener en cuenta los posibles impedimentos estéricos que existen en el sistema dibromado y que podrían disminuir la reactividad. Basados en los resultados recientemente publicados,²⁷³ proponemos que en primera instancia tendría lugar la reacción de acoplamiento convencional entre *N*-tosilhidrazonas y el bromuro vinílico del sistema dibromado, obteniéndose como intermedio de reacción el dieno conjugado que figura en el esquema 3.B.9, y a continuación, dada la disposición adecuada del bromuro arílico con respecto al nuevo doble enlace generado *in situ*, se favorecería la ciclación de tipo Heck intramolecular formándose el correspondiente indeno. De nuevo, en este proceso auto-tándem tendría lugar la formación de dos enlaces C-C en el mismo carbono hidrazónico, pudiendo *a priori* generarse estructuras espirocíclicas en el caso de emplear una tosilhidrazona cíclica. Así mismo, conviene recordar que al tratarse de un mecanismo completamente análogo al del proceso auto-

tándem desarrollado en el apartado 3.A, la *N*-tosilhidrazona ha de contener hidrógenos en las posiciones α y β para que puedan tener lugar los dos procesos de β -eliminación y además ha de ser favorable la ciclación de Heck intramolecular respecto de la incorporación de un segundo equivalente de la tosilhidrazona.

3.B.2.2. Optimización

De acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el proceso auto-tándem descrito en el apartado 3.A, se decidió comenzar el estudio de optimización de las condiciones de reacción de esta nueva transformación empleando condiciones similares de reacción. Así, en un primer ensayo entre la *N*-tosilhidrazona derivada de la 4-metoxipropiofenona **52a** (1 equiv), el sistema dibromado **51a**,²⁷⁴ empleando *tert*-butóxido de litio como base (4 equiv) y 1,4-dioxano como disolvente a 110 °C (entrada 1), se obtuvo una mezcla muy compleja en la que apenas se detectó el producto deseado **53a**. En este punto, decidimos que el proceso requeriría condiciones diferentes, de manera que cuando se incrementó el número de equivalentes de la base (6 equiv) y la temperatura de la reacción a 130 °C, se consiguió aislar el indeno esperado con un rendimiento prometedor del 32 % (entrada 2). A continuación, se llevaron a cabo diversos ensayos de optimización en los que se cambió el disolvente (entradas 3 y 4), la fuente de paladio (entradas 5 y 6) y el ligando (entradas 7-15), pero en ningún caso se consiguió mejorar el resultado. Se encontró como producto mayoritario en todos los casos el correspondiente a la descomposición de la *N*-tosilhidrazona,³ lo que nos indicó que la reacción catalítica era un proceso más lento en comparación con la reacción de Bamford-Stevens. Como vía alternativa para minimizar el subproducto indeseado y conseguir sincronizar la velocidad de ambas transformaciones, se consideró adicionar lentamente la *N*-tosilhidrazona disuelta en parte del disolvente y de este modo logramos obtener el indeno resultante del proceso en cascada con un rendimiento del 70 % (entrada 16). Es importante destacar el hecho de que las *N*-tosilhidrazonas son parcialmente solubles en 1,4-dioxano y aún en menor medida a temperatura ambiente. Por ello, fue imprescindible no prolongar demasiado el tiempo de adición para evitar la precipitación de la tosilhidrazona en la bomba de adición y en consecuencia que no fuese adicionada al medio de reacción, por lo que tras varios ensayos de optimización, se estableció un tiempo óptimo de 2 h de adición.

²⁷⁴ A. Dieudonne-Vatran, M. Azoulay, J.-C. Florent, *Org. & Bio. Chem.* **2012**, *10*, 2683.

Tabla 3.B.1. Optimización de las condiciones de reacción del proceso auto-tándem.


Entr.	Cat. de Pd	Ligando	Ts- hidrazona (equiv)	<i>t</i> BuOLi (equiv)	T (°C)	disolvente	Rdto (^a)(%)
1	Pd ₂ dba ₃	Xphos	2	4	110	1,4-dioxano	-
2	Pd ₂ dba ₃	Xphos	2	6	130	1,4-dioxano	32
3	Pd ₂ dba ₃	Xphos	2	6	130	ACN	21
4	Pd ₂ dba ₃	Xphos	2	6	130	tolueno	16
5	Pd(OAc) ₂	Xphos	2	6	130	1,4-dioxano	9
6	[PdCl(alil)] ₂	Xphos	2	6	130	1,4-dioxano	20
7	Pd ₂ dba ₃	Davephos	2	6	130	1,4-dioxano	13
8	Pd ₂ dba ₃	Johnphos	2	6	130	1,4-dioxano	-
9	Pd ₂ dba ₃	DPEphos	2	6	130	1,4-dioxano	-
10	Pd ₂ dba ₃	PFu ₃	2	6	130	1,4-dioxano	-
11	Pd ₂ dba ₃	Xantphos	2	6	130	1,4-dioxano	-
12	Pd ₂ dba ₃	BINAP	2	6	130	1,4-dioxano	-
13	Pd ₂ dba ₃	^t BuXPPOS	2	6	130	1,4-dioxano	-

14	Pd ₂ dba ₃	Xphos	1	4	130	1,4-dioxano	18
15	Pd ₂ dba ₃	Xphos/ PPh ₃	2	6	130	1,4-dioxano	20
16 ^(b)	Pd ₂ dba ₃	Xphos	2	6	130	1,4-dioxano	70

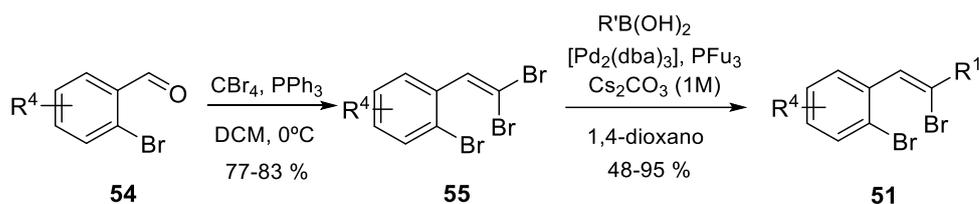
^(a) Los rendimientos obtenidos se han determinado por RMN ¹H mediante el empleo de Ph₃CH como patrón interno. ^(b)Condiciones óptimas de reacción en las que se adiciona la *N*-tosilhidrazona a través de una bomba de adición durante un tiempo máximo de 2 h.

3.B.2.3. Generalización

Protocolo de preparación de los sistemas dibromados de partida

La incorporación de diferentes sustituyentes en los productos finales que hacen de esta reacción un proceso modular, se debe a la introducción de diferentes restos de la *N*-tosilhidrazona, pero principalmente al protocolo de síntesis del sistema dibromado de partida **51** (esquema 3.B.10). En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de las 1,1-dibromoolefinas **55** partiendo de los *o*-bromobenzaldehídos comerciales **54** a través de una reacción de dibromolefinación de Corey-Fuchs, siguiendo el procedimiento experimental establecido por el profesor Ramirez.²⁷⁵ Seguidamente, se prepararon los sistemas dibromados **51** necesarios para nuestro proceso auto-tándem a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con los correspondientes ácidos aril o alquenal borónicos que tuvo lugar de forma totalmente estereoespecífica en el bromo en posición *trans* con respecto al anillo aromático en la olefina de partida **55**, dado que se trata del bromo más accesible en cuanto a los posibles impedimentos estéricos.

²⁷⁵ F. Ramirez, N. B. Desai, Mc. N. Kelvie, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745.



Esquema 3.B.10. Protocolo de síntesis del sistema dibromado de partida.

Generalización del proceso auto-tándem. Formación de ciclos de 5 eslabones en el esqueleto carbonado (indenos).

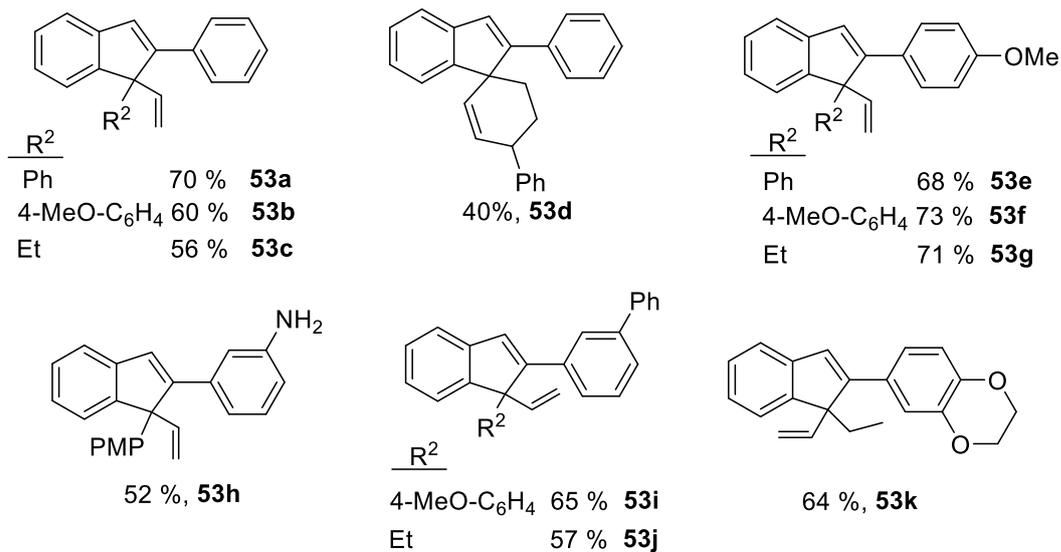
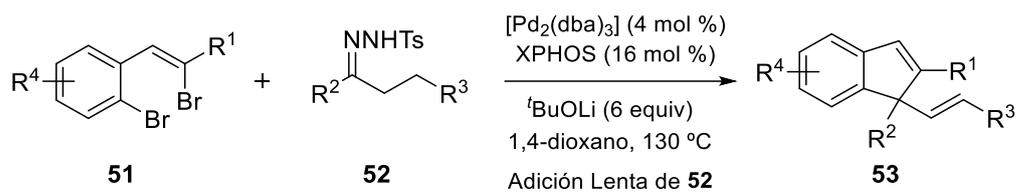
A continuación se procedió a evaluar la generalidad del proceso empleando las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de 1*H*-indenos 1,1-disustituídos. Como se puede observar en el esquema general de la reacción, la variabilidad en la estructura del producto final respecto a la *N*-tosilhidrazona se corresponde con R² y R³, y la del sistema dibromado a R¹ y R⁴ (esquema 3.B.11).

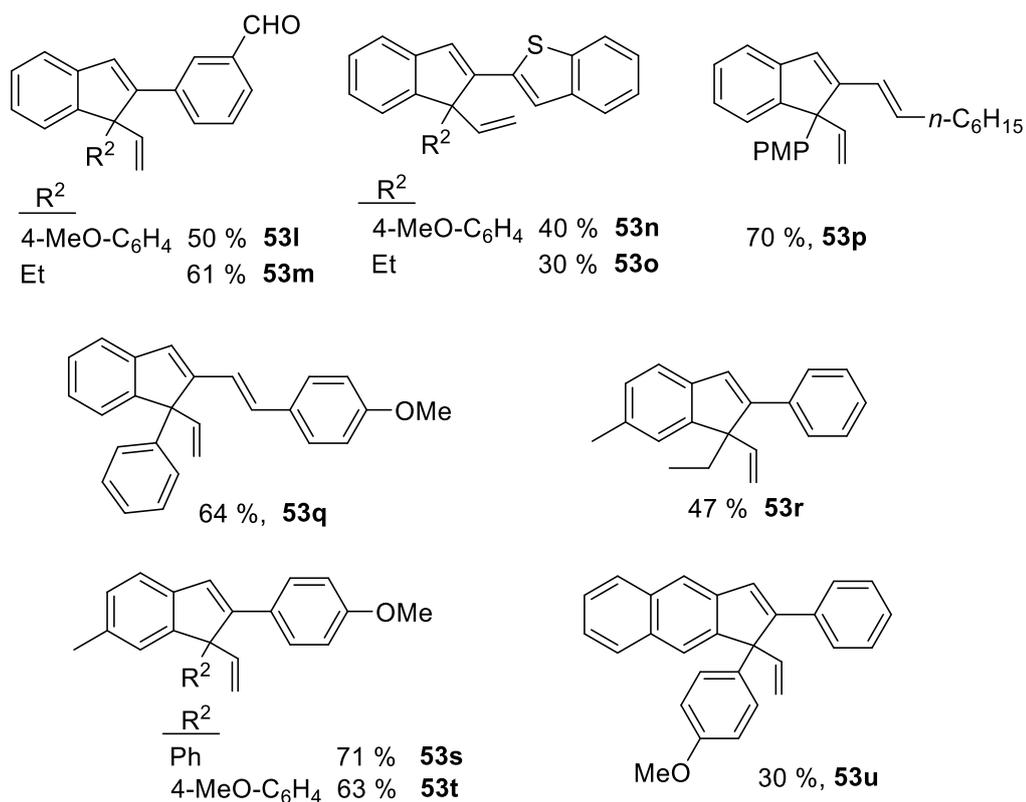
Respecto a los restos R² y R³, la reacción tiene lugar de forma eficiente con las *N*-tosilhidrazonas derivadas de la propiofenona, la 4-metoxipropiofenona y la 3-pentanona, si bien cabe destacar el ejemplo **53d** por tratarse de un indeno con estructura espirocíclica, resultante de llevar a cabo la reacción con la tosilhidrazona derivada de la 4-fenilciclohexanona. Sin embargo, cuando se trató de emplear *N*-tosilhidrazonas derivadas de la ciclohexanona, cicloheptanona o tetralona la reacción no resultó favorable, observándose en todos los casos como único producto el derivado de la reacción de Bamford-Stevens.

El sustituyente R¹ resultó muy interesante debido a la gran variedad de sustituciones que fueron compatibles con el proceso en cascada. Así, se obtuvieron productos con sustituyente fenilo (**53a-d**), 4-metoxifenilo (**53e-g**) y 3-bifenilo (**53i** y **53j**). Conviene destacar los productos que presentan sustituyentes fácilmente derivatizables como el **53h** con un grupo amino libre además de los aldehídos **53l** y **53m**. Sin embargo, la reacción no funcionó cuando existía un éster metílico o un grupo trifluorometilo en posición 3 del anillo de benceno, por lo que probablemente sustituyentes demasiado atractores de densidad de carga electrónica no parecen favorecer el proceso, observándose en esos casos el producto de descomposición de la *N*-tosilhidrazona. Por

otro lado, se pudieron obtener productos que presentan heterociclos, como el derivado de benzodioxano **53k** y los benzotiofenos **53n** y **53o**. Además, se pudieron obtener los productos **53p** y **53q**, que presentan un doble enlace en lugar de un anillo aromático directamente unido al esqueleto del indeno, generando en el caso del compuesto **53q** un producto de mayor conjugación electrónica. Ambos productos resultaron muy interesantes dado que el sistema dibromado de partida se obtuvo por acoplamiento de los correspondientes ácidos alquenilborónicos, lo cual implica una mayor diversidad en el protocolo de síntesis descrito al no limitarse a exclusivamente ácidos arilborónicos la etapa correspondiente a la reacción de Suzuki.

En cuanto al resto R⁴, se obtuvieron indenos sustituidos en la posición 5 con un resto metilo (**53r-t**), observándose rendimientos similares a los indenos que no presentan esa sustitución (**50a-c**) y en los que la reacción ha tenido lugar con las mismas tosilhidrazonas, por lo que la presencia del resto metílico no resultó demasiado influyente en la formación de los productos, si bien resulta interesante al tratarse de una posición bencílica derivatizable. Por último, cabe destacar el producto **53u** de estructura ciclopenta[*b*]naftaleno. Aunque el rendimiento en este caso resultó moderado, aporta una mayor generalidad al proceso en cascada desarrollado.

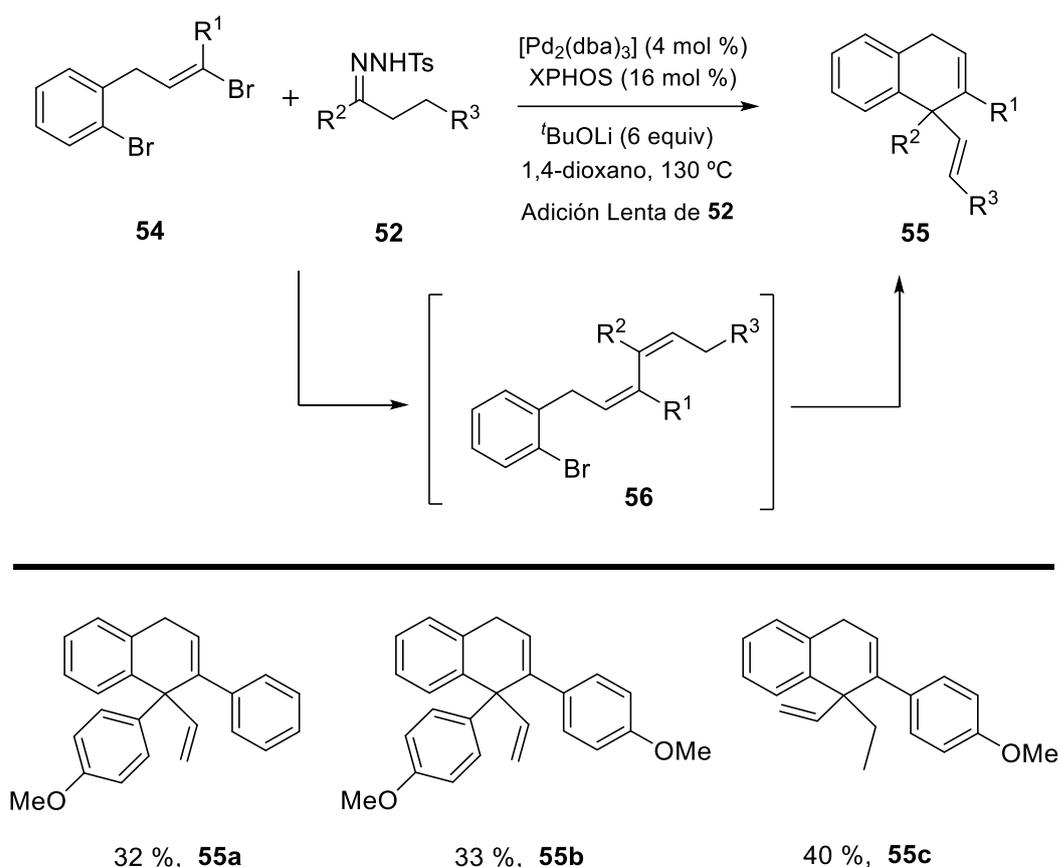




Esquema 3.B.11. Generalización de la reacción en cascada para la síntesis de indenos.

Generalización del proceso auto-tándem. Formación de ciclos de 6 eslabones en el esqueleto carbonado (dihidronaftalenos)

Con el fin de aumentar la generalidad del proceso auto-tándem, se prepararon otros sistemas dibromados siguiendo el protocolo descrito anteriormente, si bien en este caso la presencia de un átomo de carbono adicional entre el anillo aromático y el doble enlace bromado en el compuesto de partida **54** daría lugar a los dihidronaftalenos **55** en lugar de a los indenos **53** (esquema 3.B.12).



Esquema 3.B.12. Generalización de la reacción en cascada para la síntesis de dihidronaftalenos.

Como puede observarse en el esquema 3.B.12, el proceso no resulta todo lo eficiente que esperábamos, pues al llevar a cabo el proceso auto-tándem con las condiciones de reacción óptimas, se obtuvo en todos los casos los productos **55a-c** en rendimientos moderados. Así, empleando las mismas *N*-tosilhidrazonas que en la generalización anterior y con sistemas dibromados de idéntica sustitución, solo pudieron aislarse los tres ejemplos expuestos y formando parte de una mezcla con el intermedio **56**, haciendo las purificaciones por columna cromatográfica muy costosas. Cabe señalar que el intermedio **56** no se consiguió aislar respecto al dieno *cis* que también se obtiene aunque en menor proporción. No obstante, para nuestra satisfacción, este intermedio apoya la propuesta mecanística establecida, de manera que el proceso auto-tándem se inicia por el bromuro de alqueno en lugar del de arilo.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, parece evidente que la reacción resulta más costosa cuando se trata de sintetizar ciclos de 6. Experimentalmente se ha detectado el intermedio de reacción **56** en todos los casos en los que se obtuvo el producto de ciclación deseado, si bien ambos formaban parte siempre de una mezcla más compleja en la que también se observaba, entre otros, el subproducto derivado de la reacción de Bamford-Stevens. Además, ya habíamos observado en el capítulo 3.A que las reacciones que dan lugar a ciclos de 6 en el anillo central del sistema espirocíclico a veces requerían de condiciones más drásticas, pues la ciclación de Heck tipo 6-*exo*-trig no resulta tan favorable como la 5-*exo*-trig, además de que resultó imposible la generación de ciclos de 7, observándose directamente los productos derivados del acoplamiento de 2 equivalentes de la *N*-tosilhidrazona.

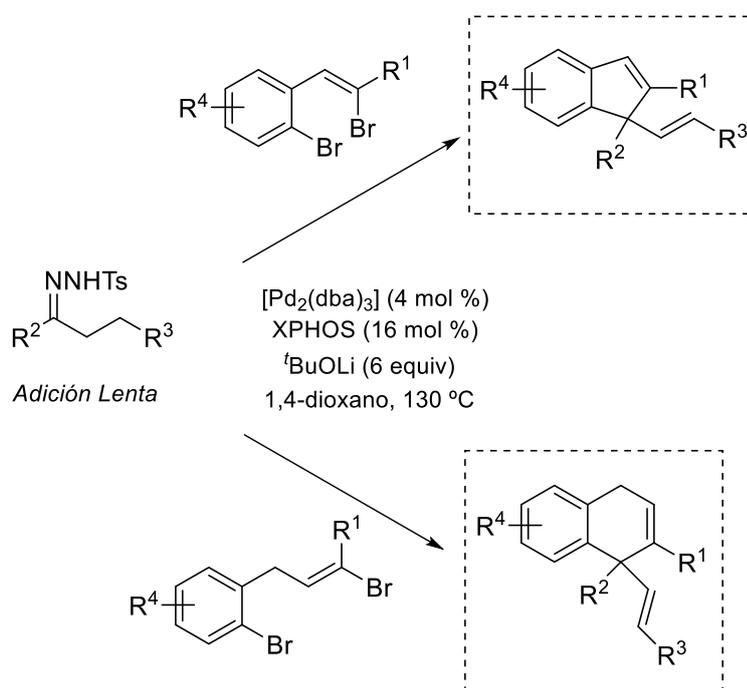
Finalmente, aunque se trató de reoptimizar el proceso modificando las condiciones de reacción utilizando otras bases, aumentando el número de equivalentes de la *N*-tosilhidrazona e incluso incrementando tiempos de reacción, no se consiguió el resultado esperado.

3.B.3. Conclusiones

En este apartado se ha ampliado el proceso en cascada auto-tándem que se había descrito en el apartado 3.A. Así, la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y otros sistemas dibromados seguida de una reacción de Heck intramolecular da lugar a indenos. En este caso, el sistema dibromado presenta en su estructura un bromuro de alqueno y otro de arilo con su inherente diferencia de reactividad, proponiéndose que la primera etapa del primer ciclo catalítico transcurre preferentemente a través de la adición oxidante en el enlace C-Br del doble enlace en lugar del arílico.

La ampliación de esta metodología asociada además a un protocolo modular de preparación de compuestos dibromados de partida, ha permitido gran variedad de sustituyentes en la síntesis de derivados de indenos y además se ha conseguido extender la generalización a dihidronaftalenos, haciendo de esta transformación una gran herramienta sintética.

3.B.4. Resumen gráfico



Conclusiones Generales

Las *N*-tosilhidrazonas son compuestos muy versátiles para transformar compuestos carbonílicos a través de reacciones no convencionales. Entre sus ventajas destaca su empleo como fuente general de diazocompuestos sin límite estructural en el carbonilo precursor, lo que facilita su participación tanto en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales como en transformaciones libres de metal.

En el Capítulo 1 se describe un proceso de cicloadición *one-pot* 1,3-dipolar intramolecular entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de α -aminoácidos quirales y alquenos para la síntesis de derivados de tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazoles. La metodología llevada a cabo, en ausencia de metal y de gran simplicidad operacional, permite la obtención de los productos de forma enantio- y diastereoselectiva. La estereoquímica final de los productos de la cicloadición se ha justificado por combinación de RMN mono- y bidimensional y estudios de modelización molecular. Estos últimos, explican la gran dependencia de las energías de los estados de transición con los sustituyentes presentes en la estructura de los compuestos carbonílicos de partida y respecto del tipo de carbonilo empleado.

En el segundo Capítulo de la Memoria se ha descrito una reacción de ciclopropenación en ausencia de un catalizador metálico y donde las *N*-tosilhidrazonas actúan como fuente de carbenos. Así, se ha podido acceder a estructuras de trifluorometilciclopropenos tri- y tetrasustituídos en función de que se empleen alquinos terminales o internos, incluyendo vinilciclopropenos en el caso de utilizar eninos conjugados. La clave para que la reacción de ciclopropenación tenga lugar es la presencia del grupo trifluorometilo en la *N*-tosilhidrazona, pues posibilita la formación del carbeno libre propuesto en el mecanismo de reacción. Así mismo, es imprescindible el empleo de un disolvente no reactivo como es el hexafluorobenceno para evitar la formación de subproductos indeseados.

En el Capítulo 3 se ha llevado a cabo un proceso en cascada de tipo auto-tándem que involucra una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y sistemas dibromados seguida de una reacción de Heck intramolecular. Durante este proceso en cascada tiene lugar la formación de dos enlaces C-C consecutivos en el mismo átomo de carbono.

En el apartado 3.A, se han empleado sistemas dibromados aromáticos como material de partida en el proceso auto-tándem. Así, en función de la naturaleza de los ciclos y de la existencia o no de un átomo espaciador entre los mismos, se han sintetizado gran variedad de estructuras que contienen como núcleo central un fluoreno (ciclos de 5)

Conclusiones generales

o una acridina (ciclos de 6) además de fragmentos carbo- y heterocíclicos de tipo binaftilo, (benzo)tiofeno o indol. La ampliación de esta metodología utilizando un sistema tetrabromado, ha permitido que tengan lugar dos procesos auto-tándem consecutivos generando moléculas de mayor complejidad con estructuras de conjugación π -extendida con potenciales aplicaciones en química de materiales. Al observarse propiedades electroluminiscentes en una gran parte de estos compuestos, se han llevado a cabo cálculos computacionales y medidas de fluorescencia, obteniéndose los espectros de absorción, emisión y los correspondientes valores de los rendimientos cuánticos de fluorescencia.

En el apartado 3.B y continuando con el estudio de procesos en cascada auto-tándem, se han empleado como productos de partida en este caso un sistema dibromado que presenta en su estructura un bromuro de alqueno y otro de arilo. En el mecanismo de reacción se propone que la primera etapa del primer ciclo catalítico transcurre preferentemente a través del enlace C-Br del alqueno en lugar del arílico dando lugar a derivados de indenos así como de dihidronaftalenos.

Parte experimental

E.1. Aspectos generales

E.1.1. Reacciones

Todas las reacciones principales de los diferentes capítulos se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno en tubos de carrusel. Los tubos de reacción están provistos de tapones herméticos, presentan una válvula que permite la salida y entrada de gases y están emplazados en un carrusel de 12 plazas modelo RR98030 *Carousel Reaction Station*TM de Radleys Discovery Technologies, equipado con un refrigerante en cabeza y control digital de la temperatura. El material de vidrio se ha secado, evacuado y purgado antes de su utilización.

E.1.2. Disolventes

Los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales²⁷⁶ o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, Pure Solv, modelo PS-400-7 (sistema adaptado para tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, diclorometano, hexano y tetrahidrofurano). La única excepción es el 1,4-dioxano, que ha sido secado con sodio como agente deshidratante y ha sido destilado bajo atmósfera inerte de nitrógeno de forma continuada.

E.1.3. Reactivos

Los reactivos comerciales, como $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, ligandos, halogenuros de arilo, compuestos carbonílicos y tosilhidrazida se han adquirido con el mayor grado de pureza accesible y se han empleado sin previa purificación.

Debido a su carácter higroscópico, las bases comerciales son adquiridas con el mayor grado de pureza accesible y se han almacenado bajo atmósfera inerte de nitrógeno tras una deshidratación previa.

E.1.4. Separación y purificación

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina (TLC) se ha llevado a cabo usando placas de gel de sílice 60 con indicador F_{254} sobre soporte

²⁷⁶ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, 2nd Ed, Pergamon Press, 1980.

de aluminio, siendo reveladas por exposición a la luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato potásico y/o cerio (IV) y posterior calefacción.

E.1.5. Técnicas analíticas e instrumentales

-Cromatografía de gases-masas.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía de gases-masas utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas Shimadzu Corporation GCMS-QP2010 con autoinyector AOC-20i.

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en los espectrómetros Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker AV-400 y Bruker AV-600. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el caso de ^1H -RMN (0.0 ppm) y referidos a la señal residual del disolvente deuterado correspondiente. Las multiplicidades de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales de ^1H -RMN son las siguientes: s = singulete, bs (singulete ancho), d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, qt = quintuplete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete de dobletes, dt = doble triplete y m = multiplete o señal sin resolver.

-Espectroscopía de masas (EMAR).

Los experimentos de espectroscopia de masa de alta resolución (EMAR) se realizaron con espectrómetros Finnigan-Mat 95 (Universidad de Oviedo) y VG Autospec M (Universidad de Burgos), empleándose métodos de ionización por impacto electrónico (IE) y por electrospray (ESI).

-Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallenkamp, usando un tubo capilar abierto y no han sido corregidos.

-Rotación óptica.

Las medidas de rotaciones ópticas se han realizado en un polarímetro automático Autopol IV Rudolph Research Analytical con lámpara de sodio empleando CH_2Cl_2 o MeOH como disolvente (c, g/100 mL).

-Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

La cromatografía líquida de alta eficacia se ha realizado en cromatógrafos Waters 2695 LC Module 1 Plus con detector UV-Vis. Se han empleado las siguientes columnas cromatográficas de relleno quiral: Daicel Chiralpak AD-H, IA, IC y Chiralcel OD-H, OJ.

-Espectroscopía de Fluorescencia.

Las medias de fluorescencia han sido llevadas a cabo a temperatura ambiente empleando un espectrofluorímetro de Agilent Technologies equipado con una lámpara de xenon y colocando las muestras correspondientes en una celda de cuarzo de 1x1x4 cm.

E.1.6. Métodos teóricos. Cálculos computacionales.

Todos los cálculos fueron realizados utilizando el paquete de programas Gaussian09.²⁷⁷ Los archivos iniciales se prepararon con el programa Gaussview 5.0 y los cálculos se realizaron utilizando los equipos del Cluster de Modelización Científica de la Universidad de Oviedo. Los modelos tridimensionales finales se han representado empleando el programa Jmol 11.8.3.²⁷⁸ Todos los cálculos se llevaron a cabo con el Método del Funcional Densidad empleando el funcional b3lyp²⁷⁹ y las funciones de base estándar 6-31G*.

²⁷⁷ Gaussian 09, Revision **A.1**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmailov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. HadaEhara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, Jr. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

²⁷⁸ <http://www.jmol.org/>

²⁷⁹ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

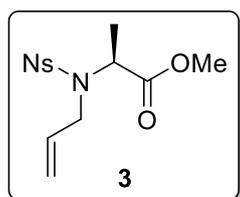
E.2. Capítulo 1: Síntesis de Tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazoles

E.2.1. Procedimientos generales de síntesis de la serie 1

-Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de alilsulfonamidas derivadas de aminoácidos.

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve el éster (9.5 mmol) en 60 ml de DMF seca y se agrega K₂CO₃ (11.4 mmol). Pasados 40 minutos se adiciona el bromuro de alilo (9.5 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza la mezcla de reacción con H₂O (80 ml), se extrae con AcOEt (3 x 80 ml) y se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción puede emplearse en el siguiente paso de reacción sin necesidad de purificación previa.

(S)-2-(N-Alil-4-nitrofenilsulfonamida)propanoato de metilo (3)



Rendimiento: 87 %

Aspecto: Sólido blanco-amarillento

Fórmula empírica: C₁₃H₁₆N₂O₆S

R_f = 0.81 (Hexano/AcOEt, 1:1)

P_f = 66 - 68 °C

[α]_D²⁰ = - 0.29 (c = 1.39, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (- C(O)₂Me); experimental: 269.0596 (- C(O)₂Me).

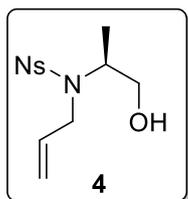
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.49 (d, J = 4, 3H, CH₃), 3.57 (s, 3H, MeO), 3.84 (dd, J = 8, 16, 1H, CH₂), 3.98 (dd, J = 8, 16, 1H, CH₂), 4.70 (c, J = 4, 1H, CH), 5.14 (dd, J = 4, 8, 1H, CH₂), 5.23 (dd, J = 4, 12, 1H, CH₂), 5.77 (m, 1H, CH), 8.02 (d, J = 8, 2H, 2CH), 8.35 (d, J = 8, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.8 (CH₃), 48.5 (CH₂), 52.3 (OMe), 55.6 (CH), 118.4 (CH₂), 124.1 (2CH), 128.7 (2CH), 134.2 (CH), 145.9 (C), 149.9 (C), 171.3 (C=O).

-Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de alcoholes derivados de ésteres de alilsulfonamidas.

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve el éster (7.4 mmol) en 60 ml de THF seco. Se enfría a -78 ° C mediante un baño acetona/N₂ líquido y se adiciona DIBAL (1.2 M tolueno,

22.3 mmol). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza con HCl 1N (80 ml) y se extrae con Et₂O (3 x 80 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan disolventes. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

(S)-N-Alil-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobenzenosulfonamida (4)



Rendimiento: 90 %

Aspecto: Sólido naranja

Fórmula empírica: C₁₂H₁₆N₂O₅S

R_f = 0.63 (Hexano/AcOEt, 1:2)

P_f = 69 – 71 °C

[α]_D¹⁷ = + 30.00 (c = 0.57, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (-CH₂OH); experimental: 269.0594 (-CH₂OH).

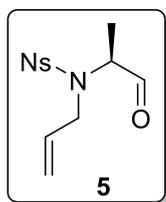
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.06 (d, J = 6, 3H, CH₃), 1.87 (s, 1H, O-H), 3.57 (dd, J = 6, 12, 1H, CH₂), 3.64 (dd, J = 9, 12, 1H, CH₂), 3.87 (dd, J = 6, 9, 1H, CH₂), 3.95 (dd, J = 6, 9, 1H, CH₂), 4.10 (m, 1H, CH), 5.19 (dd, J = 3, 9, 1H, CH₂), 5.28 (dd, J = 3, 18, 1H, CH₂), 5.85 (m, 1H, CH), 8.03 (d, J = 9, 2H, 2CH), 8.38 (d, J = 9, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.2 (CH₃), 46.4 (CH₂), 56.1 (CH), 64.3 (CH₂), 118.5 (CH₂), 124.3 (2CH), 128.4 (2CH), 135.0 (CH), 146.8 (C), 149.9 (C).

-Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de aldehídos derivados de alcoholes de alilsulfonamidas.

Se disuelve el alcohol (3.5 mmol) en 42 ml de DCM seco bajo atmósfera de N₂ y se enfría a 0° C. A continuación se adiciona el DMP (4.9 mmol) y se deja agitando hasta alcanzar temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción, se extrae con Et₂O (50 ml) y se lava con una mezcla de NaHCO₃ sat/Na₂S₂O₃ 10% (1:1, 100 ml) (dejando al menos 1 h agitando). Se extraen las fases acuosas con Et₂O (3 x 75 ml), se juntan y se lavan las fases orgánicas con H₂O (50 ml) y una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se secan con Na₂SO₄ anhidro. Por último, se filtra el sulfato sódico y se evaporan disolventes bajo presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

Parte experimental

(S)-N-Alil-4-nitro-N-(1-oxopropan-2-il)benzenosulfonamida (5)



Rendimiento: 94 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₁₂H₁₄N₂O₅S

R_f = 0.72 (Hexano/AcOEt, 1:1)

[α]_D²⁰ = - 4.21 (c = 0.095, MeOH)

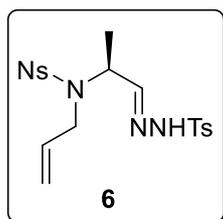
EMAR (IE). Calculada: 269.0596 (-CHO); experimental: 269.0600 (-CHO).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.27 (d, J = 4, 3H, CH₃), 3.81 (dd, J = 8, 16, 1H, CH₂), 3.91 (dd, J = 8, 16, 1H, CH₂), 4.36 (c, J = 8, 1H, CH), 5.21 (m, 2H, CH₂), 5.72 (m, 1H, CH), 8.03 (d, J = 8, 2H, 2CH), 8.35 (d, J = 8, 2H, 2CH), 9.58 (s, 1H, CHO); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.5 (CH₃), 48.8 (CH₂), 61.9 (CH), 120.6 (CH₂), 124.5 (2CH), 128.5 (2CH), 132.8 (CH), 146.0 (Cipso), 150.1 (Cipso), 198.8 (CHO).

-Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de hidrazonas derivadas de aldehídos de alilsulfonamidas.

A una suspensión de N-tosilhidrazina (1.1 mmol) en 1 ml de metanol, se adiciona el aldehído (1 mmol) disuelto en 1.3 ml de metanol. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante varios días, tras los cuales se obtiene la tosilhidrazona como un sólido que se filtra en MeOH a 0 °C. No requiere purificación.

(S)-N-Alil-4-nitro-N-[1-(2-tosilhidrazono)propan-2-il]benzenosulfonamida (6)



Rendimiento: 79 %

Aspecto: Aceite anaranjado

Fórmula empírica: C₁₉H₂₂N₄O₆S₂

R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²¹ = - 20.00 (c = 0.04, MeOH)

EMAR (IE). Calculada: 279.10 (M-Ns); experimental: 279.01.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.24 (d, J = 6, 3H, CH₃), 1.64 (s, 1H, NH), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.69 (m, 2H, CH₂), 4.64 (m, 1H, CH), 5.02 (m, 2H, CH₂), 5.56 (m, 1H, CH), 7.03 (d, J = 3, 1H, HCN), 7.35 (d, J = 9, 2H, 2CH), 7.79 (d, J = 9, 2H, 2CH), 7.97 (d, J = 6, 2H, 2CH), 8.31

(d, $J = 6$, 2H, 2CH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.7 (CH_3), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ts}$), 47.1 (CH_2), 56.7 (CH), 119.0 (CH_2), 124.4 (2CH), 128.0 (2CH), 128.4 (2CH), 129.7 (2CH), 134.0 (C), 135.0 (C), 144.6 (C), 144.9 (C), 148.1 (CN).

-Serie 1. Procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfonilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirazoles.

Método 1: A partir del aldehído (5)

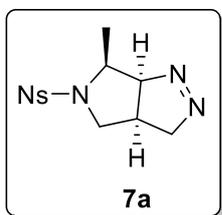
Se disuelve el aldehído (0.3 mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano y se adiciona la tosilhidrazida (0.4 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 70 °C durante 2 h. A continuación se adiciona K_2CO_3 (2 mmol) y se deja reaccionando a esa misma temperatura durante 24 h. Una vez finalizada la reacción, se evapora el 1,4-dioxano bajo presión reducida y se extrae en AcOEt (3 x 10 ml) y se lava con H_2O (3 x 10 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas en Na_2SO_4 anhidro, se filtra el sulfato sódico y se evaporan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

Método 2: A partir de la hidrazona (6)

Se disuelve la hidrazona (0.3 mmol) en 3.5 ml 1,4-dioxano y se agrega K_2CO_3 (0.9 mmol). Se calienta a 70 °C y se deja agitando 7 h. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se evapora el 1,4-dioxano bajo presión reducida y se extrae con AcOEt (3 x 10 ml) y se lava con H_2O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se juntan y se secan con Na_2SO_4 anhidro y se evaporan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 1:2.

(6*S*)-6-Metil-5-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol (7a)

El compuesto **7a** se sintetizó siguiendo los dos procedimientos anteriormente descritos.



Rendimiento: 6 % (método 1) y 23 % (método 2).
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$
 $R_f = 0.67$ (Hexano/AcOEt, 1:1)
 $[\alpha]_D^{28} = +12.61$ ($c = 0.03$, CH_2Cl_2)

Parte experimental

EMAR (IE). Calculada: 310.0736, experimental: 310.0731.

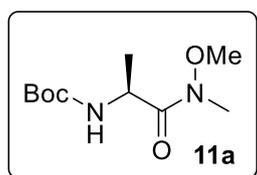
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.68 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 2.45 (m, 1H, CH), 3.14 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 3.30 (dd, *J* = 6, 9, 1H, CH₂), 3.80 (c, *J* = 6, 1H, CH), 4.58 (m, 2H, CH₂), 4.96 (m, 1H, CH), 8.01 (d, *J* = 6, 2H, 2CH), 8.42 (d, *J* = 6, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.9 (CH₃), 31.9 (CH), 54.4 (CH₂), 59.6 (CH), 83.5 (CH₂), 95.3 (C), 124.5 (2CH), 128.4 (2CH), 142.6 (C).

E.2.2. Procedimientos generales de síntesis de la serie 2

-Serie 2. Procedimiento general para la síntesis de amidas derivadas de Boc-aminoácidos.

A una disolución del Boc-aminoácido (42 mmol) en 100 ml de DCM seco a -5 °C (baño de agua y sal) se añade HN(OMe)Me·HCl (42 mmol) y DIPEA (99 %, 42 mmol). Después de agitar unos minutos se adiciona goteando otra disolución de EDCI (42 mmol) en 100 ml DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja agitando la mezcla de reacción durante 2 h a -5 °C y se comprueba por TLC que la reacción ha ido al 100 % (eluyente 1:1 hexano/AcOEt). A continuación se extrae con HCl 1N (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se juntan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra el sulfato sódico. Se eliminan disolventes bajo presión reducida. La amida se obtiene lo suficientemente pura como para poder ser empleada en el siguiente paso de reacción.

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de *tert*-butilo (11a)



Rendimiento (crudo): 87 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₀H₂₀N₂O₄

R_f = 0.64 (Hexano/AcOEt, 1:1)

P_f = 145 - 146 °C

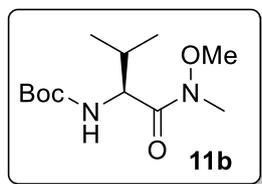
[α]_D²⁰ = + 1.31 (c = 1.15, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 172.0974 (-N(OMe)Me); experimental: 172.0967 (-N(OMe)Me).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.32 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 3.22 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, MeO), 4.69 (m, 1H, CH), 5.30 (m, 1H, NH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.7 (CH₃), 28.4 (Boc), 32.1 (CH), 46.5 (N-Me), 61.6 (N-OMe), 79.5 (C), 155.2 (C), 173.6 (C).

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de *tert*-butilo

(11b)



Rendimiento: 94 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₂H₂₄N₂O₄

R_f = 0.20 (Hexano/AcOEt, 1:1)

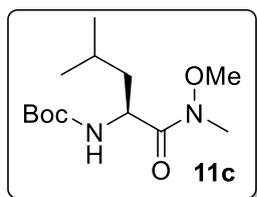
[α]_D²⁵ = + 6.47 (c = 1.70, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 260.1809; experimental: 260.1804.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.87 (m, 6H, *i*Pr), 1.36 (s, 9H, Boc), 1.92 (m, 1H, CH *i*Pr), 3.15 (s, 3H, Me), 3.71 (s, 3H, MeO), 4.50 (m, 1H, CH), 5.14 (m, 1H, NH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 17.4 (CH₃-*i*Pr), 19.3 (CH-*i*Pr), 28.3 (Boc), 31.2 (CH), 54.9 (N-Me), 61.5 (N-OMe), 79.2 (C), 155.7 (C), 172.9 (C).

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-4-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de *tert*-butilo

(11c)



Rendimiento: 96 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₃H₂₆N₂O₄

R_f = 0.43 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D²¹ = - 5.00 (c = 0.46, CH₂Cl₂)

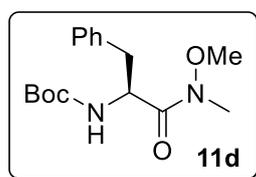
EMAR (IE). Calculada: 274.1893; experimental: 275.1974.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.88 (m, 6H, *iso*-Bu), 1.35 (s, 11H, Boc and CH₂), 1.63 (m, 1H, CH), 3.12 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 4.65 (m, 1H, CH), 5.08 (m, 1H, NH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.5 (CH₃), 23.3 (CH), 24.6 (CH₃), 28.3 (Boc), 32.0 (CH), 41.9 (CH₂), 48.9 (CH₃), 61.5 (OCH₃), 79.3 (C), 155.6 (C), 173.8 (C).

Parte experimental

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-3-fenil-1-oxopropan-2-il}carbamato de *tert*-butilo

(11d)



Rendimiento: 90 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₆H₂₄N₂O₄

R_f = 0.18 (Hexano/AcOEt, 3:1)

P_f = 135 - 136 °C

[α]_D¹⁷ = + 20.37 (c = 0.27, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 308.1736; experimental: 308.2147.

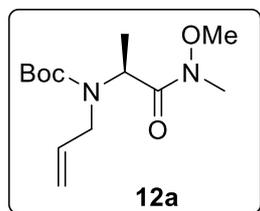
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, Boc), 2.85 (dd, *J* = 6.0, 13.1 Hz, 1H, CH₂), 3.03 (dd, *J* = 6.1, 13.5 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 4.92 (m, 1H, CH), 5.20 (m, 1H, NH), 7.21 (5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.3 (Boc), 32.1 (CH), 38.8 (CH₂), 51.6 (CH₃), 61.5 (OCH₃), 79.5 (C-Boc), 126.7 (CH), 128.3 (2CH), 129.4 (2CH), 136.6 (C-Ph), 155.2 (C), 172.4 (C).

-Serie 2. Procedimiento general para la síntesis de alilamidas derivadas de Boc-aminoácidos (12).

Bajo atmósfera de N₂ se disuelve la amida (10 mmol) en DMF seca (34 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade NaH (60 %, 20 mmol) y se deja agitar a 0 °C durante 1 h. A continuación se añade la correspondiente bromoolefina (10 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez finalizada la reacción se adicionan 3 ml KOH 3M y 10 ml H₂O. Se extrae con AcOEt (3 x 50 ml), DCM (1 x 25 ml) y se lavan las fases orgánicas con Na₂S₂O₃ sat (3 x 50 ml). Se juntan y se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ anhidro y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.

N-Alil-N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de *tert*-butilo

(12a)



Rendimiento: 61 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₄N₂O₄

R_f = 0.42 (Hexano/AcOEt, 3:1)

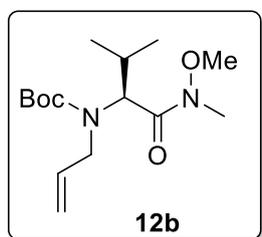
[α]_D¹⁸ = - 30.97 (c = 1.40, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 216.1110 (-tBu); experimental: 216.1116 (-tBu).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.40 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, Boc), 3.18 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, MeO), 4.65 (m, 1H, CH), 5.26 (dd, *J* = 3, 12, 1H, CH₂), 5.35 (dd, *J* = 3, 21, 1H, CH₂), 5.93 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.1 (CH₃), 28.1 (Boc), 31.7 (CH₃-N), 46.0 (N-CH₂), 49.8 (CH-N), 61.3 (N-OMe), 79.5 (C), 114.9 (CH₂), 135.9 (CH), 155.2 (C), 172.9 (C).

N-Alil-*N*-{(*S*)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxobutan-2-il}carbamato de *tert*-butilo (12b)

El compuesto **12b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito con la salvedad de que se empleó mayor exceso del hidruro sódico (3 equivalentes).



Rendimiento: 77 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₅H₂₈N₂O₄

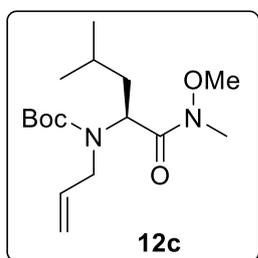
R_f = 0.63 (Hexano/AcOEt, 1:1)

[α]_D²⁵ = - 124.15 (c = 1.30, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 300.1938; experimental: 300.1951.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.87 (m, 6H, CH₃-*i*Pr), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.24 (m, 1H, CH-*i*Pr), 3.13 (s, 3H, Me), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.94 (m, 2H, CH₂), 4.90 (m, 1H, CH), 5.03 (dd, *J* = 18, 12, 2H, CH₂), 5.76 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.1 (CH₃-*i*Pr), 18.3 (CH-*i*Pr), 28.3 (Boc), 32.0 (CH), 45.6 (N-Me), 58.2 (N-CH₂), 61.9 (N-OMe), 79.7 (C), 115.5 (CH₂), 135.1 (CH), 155.8 (C), 171.8 (C).

N-Alil-*N*-{(*S*)-1-[Metil(metoxi)amino]-4-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de *tert*-butilo (12c)



Rendimiento: 72 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₆H₃₀N₂O₄

R_f = 0.46 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D²¹ = - 67.93 (c = 0.27, CH₂Cl₂)

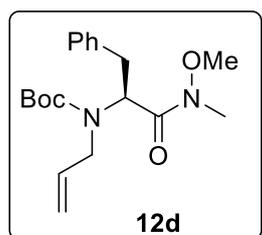
Parte experimental

EMAR (IE). Calculada: 314.2206; experimental: 314.2198.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.87 (m, 6H, *iso*-Bu), 1.37 (s, 9H, Boc), 1.47 (m, 1H, CH *iso*-Bu), 1.51 (CH₂ *iso*-Bu), 3.07 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (CH₂), 4.94 (m, 1H, CH), 5.04 (CH₂), 5.23 (m, 1H, CH), 5.74 (m, 1H, NH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 24.0 (CH), 27.7 (Boc), 30.4 (DMF), 35.5 (DMF), 37.8 (CH₂), 45.6 (CH₂), 51.1 (CH₃), 52.3 (CH), 60.9 (CH₃O), 79.0 (C-Boc), 114.8 (CH₂), 134.8 (CH), 135.4 (CH), 154.1 (C), 154.8 (C), 161.6 (DMF), 171.1 (C), 172.0 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

N-Alil-*N*-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-3-fenil-1-oxopropan-2-il}carbamato de *tert*-butilo (12d)

Siguiendo el procedimiento general, en este caso se han empleado 1.5 equivalentes de NaH (99 %).



Rendimiento: 67 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₉H₂₈N₂O₄

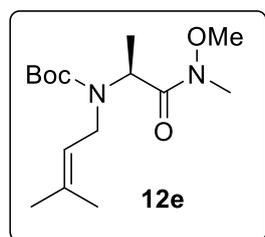
R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²² = - 17.54 (c = 3.61, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 348.2049; experimental: 348.2042

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.35 (s, 9H, Boc), 2.92 (m, 1H, CH₂), 3.08 (bs, 4H, CH₃ and 1H, CH₂), 3.57 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (m, 2H, CH₂), 5.14 (m, 2H, CH₂), 5.51 (m, 1H, CH), 5.76 (m, 1H, CH), 7.20 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.2 (Boc), 35.8 (CH₂), 45.8 (CH₂), 54.5 (CH), 56.5 (CH₃), 61.5 (CH₃O), 79.8 (C-Boc), 115.7 (CH₂), 116.0 (CH₂), 126.3 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (2CH), 134.5 (CH), 135.3 (CH), 137.5 (C-Ph), 138.0 (C-Ph), 154.4 (C), 155.2 (C), 171.4 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il}-*N*-(3-metilbut-2-en-1-il)-
carbamato de *tert*-butilo (**12e**)

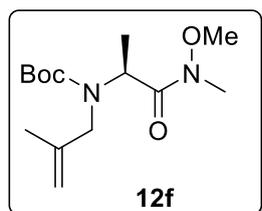


Rendimiento: 61 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₅H₂₈N₂O₄
 R_f = 0.35 (Hexano/AcOEt, 2:1)
 [α]_D²² = - 7.83 (c = 1.09, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 300.2049; experimental: 300.2054.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.85 (m, 2H, CH₂), 5.14 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.3 (CH₃), 17.9 (CH₃), 25.7 (CH₃), 28.5 (Boc), 42.0 (CH₂), 46.7 (CH), 50.1 (CH₃), 61.4 (CH₃O), 79.7 (C-Boc), 123.1 (CH), 132.1 (C), 155.6 (C), 173.4 (C).

N-{(S)-1-[Metil(metoxi)amino]-1-oxopropan-2-il}-*N*-(2-metilprop-2-en-1-il)-
carbamato de *tert*-butilo (**12f**)



Rendimiento: 79 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₄H₂₆N₂O₄
 R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 3:1)
 [α]_D²² = + 18.49 (c = 1.65, CH₂Cl₂)

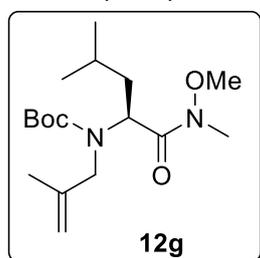
EMAR (IE). Calculada: 286.1893; experimental: 286.1885.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, Boc), 1.65 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.72 (m, 4H, CH₂ and CH₃O), 3.83 (m, 1H, CH₂), 4.70 (2s, 2H, CH₂), 5.17 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.9 (CH₃), 15.2 (CH₃), 20.2 (CH₃), 28.2 (Boc), 32.1 (CH), 49.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 50.2 (CH₃), 52.0 (CH₃), 61.5 (CH₃O), 79.6 (C-Boc), 80.0 (C-Boc), 109.1 (CH₂), 109.8 (CH₂), 142.7 (C), 143.2 (C), 155.7 (C), 173.3 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

Parte experimental

N-((S)-1-[Metil(metoxi)amino]-4-metil-1-oxopentan-2-il)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-carbamato de *tert*-butilo (12g)

Siguiendo el procedimiento general, en este caso se han empleado 1.5 equivalentes de NaH (99 %).



Rendimiento: 79 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₇H₃₂N₂O₄

R_f = 0.46 (Hexano/AcOEt, 3:1)

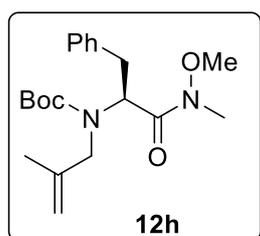
[α]_D²¹ = - 64.22 (c = 0.55, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 328.2362; experimental: 328.2369.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.85 (m, 6H, *iso*-Bu), 1.34 (s, 9H, Boc), 1.41 (m, 1H, CH *iso*-Bu), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.64 (m, 2H, CH₂ *iso*-Bu), 3.12 (s, 3H, CH₃), 3.66 (m, 2H, CH₂), 3.71 (m, 3H, CH₃O), 4.63 (m, 2H, CH₂), 5.07 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.5 (CH), 22.6 (CH), 23.3 (CH₃), 24.6 (CH₃), 28.3 (Boc), 32.0 (CH₃), 38.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 48.9 (CH₃), 51.8 (CH), 61.5 (CH₃O), 79.3 (C-Boc), 109.0 (CH₂), 141.8 (CH), 142.5 (CH), 155.6 (C), 173.8 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

N-((S)-1-[Metil(metoxi)amino]-3-fenil-1-oxopropan-2-il)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-carbamato de *tert*-butilo (12h)

Siguiendo el procedimiento general, en este caso se han empleado 1.5 equivalentes de NaH (99 %).



Rendimiento: 65 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₀H₃₀N₂O₄

R_f = 0.47 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D¹⁸ = + 13.76 (c = 2.58, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 362.2206; experimental: 326.2213.

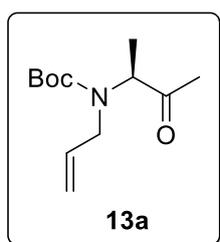
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.35 (s, 9H, Boc), 1.68 (s, 3H, CH₃), 2.91 (m, 1H, CH₂), 3.05 (s y m, 4H, CH₃ and 1H, CH₂), 3.56 (s, 3H, CH₃O), 3.76 (m, 2H, CH₂), 4.74 (2s, 2H, CH₂), 5.19 (m, 1H, CH), 7.21 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.2 (CH₃), 28.3

(Boc), 32.1 (CH₂), 38.8 (CH), 43.3 (CH₂), 51.5 (CH₃), 61.5 (CH₃O), 79.6 (C-Boc), 109.8 (CH₂), 126.7 (CH), 128.3 (2CH), 129.4 (2CH), 136.6 (C-Ph), 143.9 (C), 155.2 (C), 172.3 (C).

-Serie 2. Procedimiento general para la síntesis de cetonas derivadas de Boc-aminoácidos.

En atmósfera de Ar se disuelve 1 mmol de la amida en 10 ml de Et₂O seco y se enfría a 0 °C. A continuación se adicionan 1.4 mmol del magnesiano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada la reacción se hidroliza con NH₄Cl sat (25 ml), se extrae con Et₂O (3 x 35 ml) y se lava con H₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra el sulfato sódico y se eliminan disolventes bajo presión reducida. Se obtiene un crudo de reacción que puede requerir purificación por cromatografía de columna.

N-Alil-*N*-[(*S*)-3-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**13a**)



Rendimiento: 89 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₂H₂₁NO₃

R_f = 0.71 (Hexano/AcOEt, 1:1)

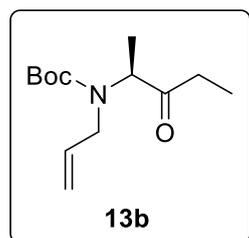
[α]_D²⁶ = - 10.90 (c = 1.96, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 227.1521; experimental: 227.1521.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.30 (d, *J* = 9, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.13 (s, 3H, CH₃), 3.71 (m, 2H, CH₂), 4.64 (m, 1H, CH), 5.24 (dd, *J* = 3, 9, 1H, CH₂), 5.30 (dd, *J* = 3, 24, 1H, CH₂), 5.90 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.4 (CH₃), 13.8 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.1 (Boc), 48.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 60.8 (CH), 61.7 (CH), 80.4 (C), 81.0 (C), 116.8 (CH₂), 118.3 (CH₂), 134.1 (CH), 134.6 (CH), 154.3 (C), 155.1 (C), 206.1 (C), 206.8 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

Parte experimental

N-Alil-N-[(S)-3-oxopentan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (13b)



Rendimiento (puro): 77 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₁₃H₂₃NO₃

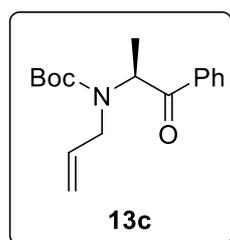
R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D¹⁹ = -54.32 (c = 1.85, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 141.11 [-Boc + H]; experimental: 141.15.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.01 (m, 3H, CH₃-Et), 1.27 (d, *J* = 6, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, Boc), 2.48 (m, 2H, CH₂-Et), 3.72 (m, 2H, CH₂), 4.32 (m, 1H, CH), 5.13 (m, 2H, CH₂), 5.84 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.9 (CH₃-Et), 22.6 (CH₃), 28.2 (Boc), 29.6 (CH₂-Et), 48.4 (CH₂), 50.2 (CH₂), 59.8 (CH), 60.9 (CH), 80.3 (C), 80.9 (C), 116.6 (CH₂), 118.2 (CH₂), 134. (CH), 134.9 (CH), 154.4 (C), 155.2 (C), 208.7 (C), 209.7 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-Alil-N-[(S)-1-fenil-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (13c)



Rendimiento (puro): 48 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₇H₂₃NO₃

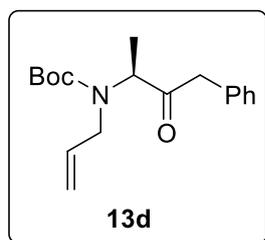
R_f = 0.35 (Hexano/AcOEt, 6:1)

[α]_D¹⁸ = - 73.87 (c = 0.38, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 289.1678; experimental: 289.1679.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.35 (d, *J* = 8, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, Boc), 3.60 (m, 2H, CH₂), 3.89 (m, 1H, CH), 4.95 (m, 2H, CH₂), 5.63 (m, 1H, CH), 7.44 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.5 (CH₃), 15.0 (CH₃), 28.2 (Boc), 46.7 (CH₂), 48.6 (CH₂), 54.8 (CH), 57.3 (CH), 80.3 (C), 116.0 (CH₂), 116.9 (CH₂), 128.4 (CH), 133.0 (CH), 135.2 (CH), 135.7 (C-Ph), 155.2 (C), 199.6 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*butoxicarbonilo.

N-Alil-N-[(S)-4-fenil-3-oxo-butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (13d)



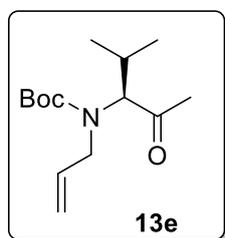
Rendimiento (puro): 56 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₈H₂₅NO₃
 R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 6:1)
 [α]_D²⁵ = - 46.65 (c = 1.51, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 303.1810; experimental: 303.1821.

HPLC: >99 % ee, [Chiralcel IA column, *n*-Hexano/etanol = 98/2, 0.2 mL/min, λ_{max} = 295.4 nm; t_R = 24.1 min (>99 %) and 25.5 min (<0.5 %)].

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.27 (bs, 3H, CH₃), 1.44 (bs, 9H, Boc), 3.61 (m, 1H, CH₂-Bn), 3.71 (m, 1H, CH₂-Bn), 3.85 (m, 2H, CH₂), 4.40 (m, 1H, CH), 5.15 (m, 2H, CH₂), 5.85 (m, 1H, CH), 7.29 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.6 (CH₃), 14.1 (CH₃), 28.3 (Boc), 45.4 (CH₂-Bn), 46.0 (CH₂-Bn), 48.7 (CH₂), 50.5 (CH₂), 59.6 (CH₃O), 60.7 (CH₃O), 80.6 (C-Boc), 81.4 (C-Boc), 117.0 (CH₂), 118.4 (CH₂), 126.9 (CH), 128.6 (2CH), 129.5 (2CH), 134.2 (CH), 134.8 (C-Ph), 154.5 (C), 206.4 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*butoxicarbonilo.

N-Alil-N-[(S)-2-metil-4-oxopentan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (13e)



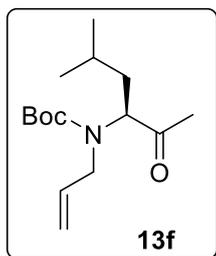
Rendimiento: 80 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₄H₂₅NO₃
 R_f = 0.66 (Hexano/AcOEt, 1:1)
 [α]_D²⁵ = + 161.91 (c = 0.47, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 255.1834; experimental: 255.1908

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.83 (m, 6H, CH₃-*i*Pr), 1.34 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1.39 (s, 9H, Boc), 2.06 (bs, 3H, CH₃), 3.58 (m, 2H, CH₂), 4.23 (m, 1H, CH), 5.05 (m, 2H, CH₂), 5.67 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.5 (CH₃-*i*Pr), 18.9 (CH₃-*i*Pr), 20.0 (CH₃-*i*Pr), 21.1 (CH₃-*i*Pr), 25.6 (CH-*i*Pr), 26.7 (CH-*i*Pr), 28.3 (Boc), 29.3 (CH₃), 47.3 (CH₂), 49.7 (CH₂), 68.1 (CH), 70.4 (CH), 80.3 (C-Boc), 80.8 (C-Boc), 117.0 (CH₂), 118.0 (CH₂), 133.7 (CH), 134.0 (CH), 154.8 (C), 155.9 (C), 204.8 (C), 205.8 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

Parte experimental

N-Alil-N-[(S)-5-metil-2-oxohexan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (13f)



Rendimiento: 92 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₅H₂₇NO₃

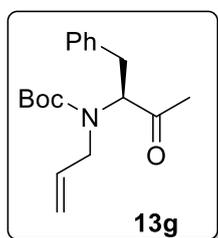
R_f = 0.59 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²¹ = - 137.38 (c = 0.65, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 269.1991; experimental: 269.2002.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.84 (m, 6H, *iso*-Bu), 1.37 (m, 9H, Boc), 1.44 (m, 1H, CH *iso*-Bu), 1.68 (m, 2H, CH₂ *iso*-Bu), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.43 (m, 1H, CH), 3.85 (m, 2H, CH₂), 5.07 (m, 2H, CH₂), 5.80 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.8 (CH), 21.9 (CH₃), 23.0 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.3 (CH₃), 28.2 (Boc), 36.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 48.0 (CH₂), 49.5 (CH₂), 62.6 (CH), 63.9 (CH), 80.3 (C-Boc), 80.8 (C-Boc), 116.8 (CH₂), 118.0 (CH₂), 134.2 (CH), 134.7 (CH), 154.7 (C), 155.6 (C), 206.4 (C), 207.1 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-Alil-N-[(S)-1-fenil-3-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (13g)



Rendimiento: 78 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₂₅NO₃

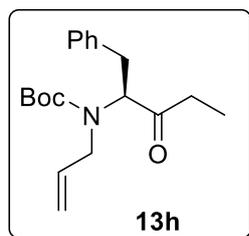
R_f = 0.76 (Hexano/AcOEt, 1:1)

[α]_D²¹ = - 160.23 (c = 3.90, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 303.1834; experimental: 303.1453.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, Boc), 2.15 (bs, 3H, CH₃), 2.94 (m, 2H, CH₂), 3.32 (m, 2H, CH₂), 4.07 (m, 1H, CH), 5.05 (m, 2H, CH₂), 5.65 (m, 1H, CH), 7.18 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 26.7 (CH₃), 27.2 (CH₃), 28.3 (Boc), 34.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 50.8 (CH₂), 51.3 (CH₂), 67.1 (CH), 67.7 (CH), 79.9 (C-Boc), 80.6 (C-Boc), 117.9 (CH₂), 119.1 (CH₂), 126.3 (CH), 128.2 (2CH), 128.6 (2CH), 129.5 (CH), 133.5 (CH), 138.6 (C-Ph), 154.3 (C), 155.0 (C), 205.3 (C), 205.8 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-Alil-N-[(S)-1-fenil-3-oxopentan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (13h)



Rendimiento: 57 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₉H₂₇NO₃

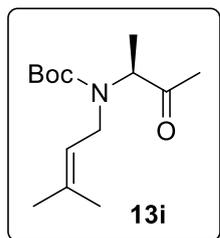
R_f = 0.73 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D¹⁷ = + 32.40 (c = 0.25, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 317.1991; experimental: 317.1521

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.59 (m, 2H, CH₂), 2.61 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 2H, CH₂), 4.70 (m, 1H, CH), 5.20 (m, 2H, CH₂), 5.86 (m, 1H, CH), 7.29 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.7(CH₃), 28.3 (Boc), 31.9 (CH₂), 32.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 35.8 (CH₂), 50.1 (CH₂), 51.1 (CH₂), 65.8 (CH), 68.9 (CH), 79.9 (C-Boc), 81.2 (C-Boc), 117.5 (CH₂), 118.9 (CH₂), 126.3 (CH), 126.5 (2CH), 129.5 (2CH), 133.8 (CH), 134.2 (CH), 138.7 (C-Ph), 154.3 (C), 155.1 (C), 207.9 (C). Se trata de un espectro donde se han generado rotámeros debido al grupo *tert*-butoxicarbonilo.

N-[(S)-3-metilbut-2-en-1-il]-N-(2-oxobutan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo (13i)



Rendimiento: 76 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₄H₂₅NO₃

R_f = 0.87 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D¹⁷ = + 12.86 (c = 0.07, CH₂Cl₂)

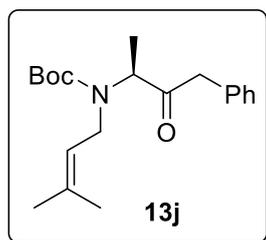
EMAR (IE). Calculada: 255.1834; experimental: 255.1834.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.44 (bs, 9H, Boc), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 3.58 (m, 2H, CH₂), 4.13 (m, 1H, CH), 5.27 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.2 (CH₃), 13.6 (CH₃), 17.8 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.3 (Boc), 29.6 (CH₃), 43.9 (CH₂), 44.7 (CH₂), 60.8 (CH), 61.7 (CH), 80.2 (C-Boc), 81.0 (C-Boc), 120.2 (CH), 121.2 (CH), 134.6 (C), 136.6 (C), 155.2 (C), 206.6 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

Parte experimental

N-[(*S*)-3-metilbut-2-en-1-il]-*N*-(4-fenil-3-oxobutan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo

(13j)



Rendimiento: 76 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₀H₂₉NO₃

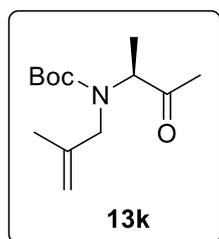
R_f = 0.61 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²² = - 8.74 (c = 2.50, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 331.2147; experimental: 331.2151.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.47 (bs, 9H, Boc), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.95 (dd, *J* = 4.4, 12.1 Hz, 1H, CH₂-Bn), 3.28 (m, 1H, CH₂-Bn), 3.48 (m, 2H, CH₂), 4.12 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 5.18 (m, 1H, CH), 7.25 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.2 (CH₃), 17.7 (CH₃), 25.6 (CH₃), 28.3 (Boc), 32.3 (CH₂-Bn), 41.9 (CH₂), 63.5 (CH), 79.5 (C-Boc), 123.0 (CH), 127.0 (CH), 128.7 (2CH), 129.5 (2CH), 131.9 (C), 134.5 (C), 155.4 (C), 207.8 (C).

N-[(*S*)-2-metilalil]-*N*-(3-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo **(13k)**



Rendimiento: 69 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₃NO₃

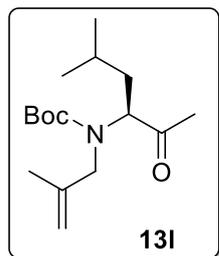
R_f = 0.61 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²² = + 65.41 (c = 0.91, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 241.1678; experimental: 241.1679.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (bs, 9H, Boc), 1.77 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.57 (m, 2H, CH₂), 4.03 (m, 1H, CH), 4.57 (m, 2H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.2 (CH₃), 13.7 (CH₃), 20.1 (CH₃), 26.2 (CH₃), 26.4 (CH₃), 28.2 (Boc), 52.4 (CH₂), 53.7 (CH₂), 61.3 (CH), 62.0 (CH), 80.4 (C-Boc), 81.2 (C-Boc), 112.3 (CH₂), 113.9 (CH₂), 141.8 (C), 154.8 (C), 155.3 (C), 206.2 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

N-[(*S*)-2-metilalil]-*N*-(5-metil-2-oxohexan-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (**13l**)

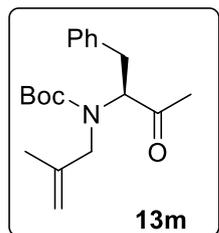


Rendimiento: 68 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₆H₂₉NO₃
 R_f = 0.69 (Hexano/AcOEt, 2:1)
 [α]_D²¹ = - 103.55 (c = 2.91, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 283.2147; experimental: 284.1300.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.92 (m, 6H, *iso*-Bu), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.60 (m, 1H, CH₂ *iso*-Bu), 1.76 (m, 4H, CH *iso*-Bu and CH₃), 1.87 (m, 1H, CH₂ *iso*-Bu), 2.13 (s, 3H, CH₃), 3.49 (m, 1H, CH₂), 3.84 (m, 1H, CH₂), 4.12 (m, 1H, CH), 4.85 (m, 2H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.4 (CH), 22.8 (CH₃), 22.9 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.5 (CH₃), 28.3 (Boc), 36.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 51.7 (CH₂), 53.0 (CH₂), 63.1 (CH), 64.3 (CH), 80.4 (C-Boc), 81.0 (C-Boc), 112.3 (CH₂), 113.8 (CH₂), 141.8 (C), 155.8 (C), 206.2 (C).

N-[(*S*)-2-metilalil]-*N*-(1-fenil-3-oxobutan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo (**13m**)



Rendimiento: 72 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₉H₂₇NO₃
 R_f = 0.80 (Hexano/AcOEt, 1:1)
 [α]_D²¹ = - 183.14 (c = 0.26, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 317.1991; experimental: 317.2002.

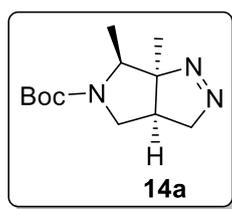
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.48 (s, 9H, Boc), 1.67 (bs, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.92 (m, 1H, CH₂), 3.07 (m, 1H, CH₂), 3.40 (m, 1H, CH₂), 3.76 (m, 1H, CH₂), 4.02 (m, 1H, CH), 4.82 (2s, 2H, CH₂), 7.24 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.4 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.3 (CH₃), 28.3 (Boc), 34.1 (CH₂), 35.1 (CH₂), 54.1 (CH₂), 54.5 (CH₂), 67.1 (CH), 67.8 (CH), 80.6 (C-Boc), 81.4 (C-Boc), 114.0 (CH₂), 115.1 (CH₂), 126.5 (CH), 128.4 (2CH), 129.4 (2CH), 138.7 (C), 141.4 (C), 154.7 (C), 205.1 (C), 205.6 (C). Algunas señales están duplicadas debido a la existencia de rotámeros generados por la presencia del grupo Boc.

Parte experimental

-Serie 2. Procedimiento general para la síntesis de *N*-Boc-Tetrahidropirrol[3.4-*c*]pirazoles.

Se disuelven 0.30 mmol de la cetona en 1,4-dioxano (3.5 ml) y se adiciona 0.33 mmol de la *N*-tosilhidrazida. Se deja agitando a 85 °C durante 2 h, se añade el K₂CO₃ (1.8 mmol) y se deja agitando a 110 °C durante 24 h. Una vez terminada la reacción se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en una mezcla de AcOEt y H₂O 1:1 (4 ml), se extrae con AcOEt (3 x 10 ml) y se lava con H₂O (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran para retirar el sulfato de sodio y se evaporan disolventes a presión reducida. La purificación del pirrolpirazol obtenido se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂, mezclas hexano/AcOEt).

(3*a*R,6*S*,6*a*S)-6,6a-dimetil-3*a*,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (14*a*)



Rendimiento: 64 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₂H₂₁N₃O₂

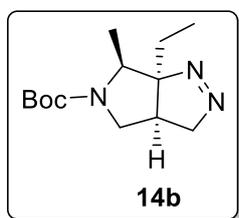
R_f = 0.62 (Hexano/AcOEt, 1:1)

[α]_D¹⁹ = - 20.00 (c = 0.03, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 239.1634; experimental: 239.1635.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 2.24 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1H, CH), 2.66 (dd, *J* = 9.0, 11.8 Hz, 1H, CH₂), 3.84 (dd, *J* = 9.3, 11.7 Hz, 1H, CH₂), 4.08 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 4.33 (dd, *J* = 7.2, 17.8 Hz, 1H, CH₂), 4.60 (dd, *J* = 1.9, 17.8 Hz, 1H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.8 (CH₃), 21.3 (CH₃), 28.4 (Boc), 31.0 (acetona), 39.8 (CH), 50.8 (CH₂), 62.1 (CH), 79.8 (C-Boc), 80.4 (CH₂), 101.4 (C), 153.6 (C).

(3aR,6S,6aS)-6a-etil-6-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (14b)



Rendimiento: 32 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₃N₃O₂

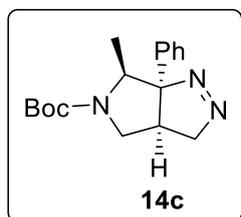
R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D¹⁸ = + 10.77 (c = 0.07, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 253.1790; experimental: 253.1798.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃-Et), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.77 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂-Et), 1.97 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂-Et), 2.31 (ddd, *J* = 2.7, 7.8, 12.2 Hz, 1H, CH), 2.70 (dd, *J* = 7.8, 11.8 Hz, 1H, CH₂), 3.88 (dd, *J* = 9.4, 11.7 Hz, 1H, CH₂), 4.19 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 4.33 (dd, *J* = 7.9, 18.0 Hz, 1H, CH₂), 4.50 (dd, *J* = 2.7, 18.0 Hz, 1H, CH₂); **¹³C-RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.4 (CH₃-Et), 16.0 (CH₃), 28.5 (CH₃-Boc), 29.4 (CH₂), 30.9 (acetona), 37.4 (CH), 50.9 (CH₂), 60.4 (CH), 79.8 (C-Boc), 81.8 (CH₂), 105.7 (C), 153.5 (C).

(3aR,6S,6aS)-6a-fenil-6-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (14c)



Rendimiento (puro): 36%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₇H₂₃N₃O₂

R_f = 0.76 (Hexano/AcOEt, 2:1)

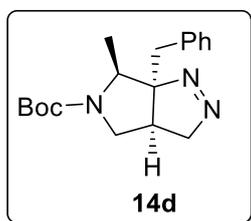
[α]_D²⁷ = - 250.00 (c = 0.01, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 301.1790; experimental: 301.1790.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.48 (s, 9H, Boc), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.79 (ddd, *J* = 2.1, 7.6, 14.8 Hz, 1H, CH), 2.83 (dd, *J* = 7.6, 17.1 Hz; 1H, CH₂), 4.05 (dd, *J* = 7.9, 10.5 Hz; 1H, CH₂), 4.27 (dd, *J* = 7.0, 17.7 Hz, 1H, CH₂), 4.47 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 4.70 (dd, *J* = 1.9, 17.9 Hz; 1H, CH₂), 7.32 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.9 (CH₃-Ala), 28.5 (CH₃-Boc), 41.3 (CH), 50.9 (CH₂), 64.5 (CH), 80.0 (C-Boc), 81.2 (CH₂), 105.8 (C), 125.1 (2CH), 127.8 (CH), 128.4 (C-Ph), 128.8 (2CH), 140.6 (C), 153.5 (C).

Parte experimental

(3aR,6S,6aS)-6a-bencil-6-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(3H)carboxilato de *tert*-butilo (14d)



Rendimiento (puro): 65%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₂₅N₃O₂

R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt, 1:2)

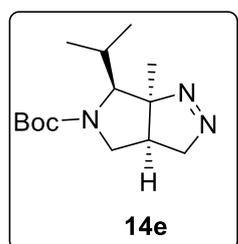
[α]_D²⁰ = - 10.00 (c = 0.03, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 315.1947; experimental: 315.2007.

HPLC: >90 % ee, [Chiralcel IA column, *n*-Hexano/etanol = 90/10, 0.5 mL/min, λ_{max} = 203.4 nm; t_R = 21.3 min (>90 %) and 23.1 min (<10 %)].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H, Boc), 2.39 (ddd, *J* = 2.0, 7.4, 17.1 Hz, 1H, CH), 2.62 (dd, *J* = 8.0, 11.6 Hz, 1H, CH₂), 2.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Bn), 3.32 (dd, *J* = 7.5, 17.8 Hz; 1H, CH₂), 3.45 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Bn), 3.84 (dd, *J* = 9.4, 11.6 Hz; 1H, CH₂), 4.30 (m, 2H, CH and CH₂), 7.24 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.0 (CH₃), 28.5 (Boc), 37.2 (CH), 41.9 (CH₂-Bn), 50.6 (CH₂), 61.2 (CH), 79.8 (C-Boc), 81.5 (CH₂), 106.6 (C), 127.0 (CH), 128.3 (2CH), 130.0 (2CH), 135.4 (C), 153.5 (C).

(3aR,6S,6aS)-6-isopropil-6a-metil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (14e)



Rendimiento: 50 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₄H₂₅N₃O₂

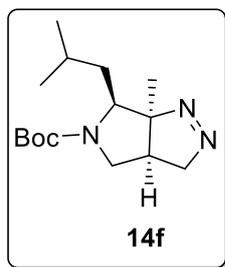
R_f = 0.29 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D¹⁰ = - 27.50 (c = 1.80, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 267.1947; experimental: 267.2015.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 2.04 (m, 1H, CH), 2.19 (m, 1H, CH), 2.38 (m, 1H, CH₂), 4.01 (m, 1H, CH₂), 4.06 (m, 1H, CH), 4.17 (dd, *J* = 7.2, 18.0 Hz, 1H, CH₂), 4.49 (dd, *J* = 1.5, 18.0 Hz; 1H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 19.1 (CH), 20.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 28.4 (Boc), 30.0 (CH₃), 41.9 (CH), 50.5 (CH₂), 71.2 (CH), 77.9 (CH₂), 79.8 (C-Boc), 103.1 (C), 154.2 (C).

(3*a*R,6*S*,6*a*S)-6-isobutil-6*a*-metil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (14*f*)



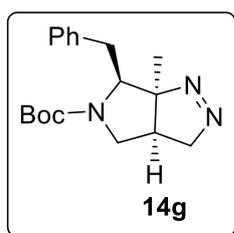
Rendimiento: 52 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₅H₂₇N₃O₂
 R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 3:1)
 [α]_D¹⁴ = - 4.14 (c = 0.58, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 281.2103; experimental: 280.9775.

HPLC: >99 % ee, [Chiralcel IA column, *n*-Hexano/etanol = 98/2, 0.2 mL/min, λ_{max} = 237.5 nm; t_R = 30.5 min (>99 %) and 40.7 min (<0.5 %)].

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.43 (m, 1H, CH), 1.47 (s, 9H, Boc), 2.13 (m, 2H, CH₂), 2.23 (dd, *J* = 2.3, 7.6 Hz, 1H, CH), 2.49 (dd, *J* = 9.2, 11.9 Hz, 1H, CH₂), 3.99 (dd, *J* = 9.1, 11.8 Hz, 1H, CH₂), 4.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH), 4.25 (dd, *J* = 7.5, 17.9 Hz, 1H, CH₂), 4.50 (dd, *J* = 2.3, 18.0 Hz, 1H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22.1 (CH₃), 23.5 (CH), 24.8 (CH₃), 28.4 (CH₃), 28.5 (Boc), 40.0 (CH₂), 41.5 (CH), 49.9 (CH₂), 63.7 (CH), 79.1 (CH₂), 79.8 (C-Boc), 102.3 (C), 153.5 (C).

(3*a*R,6*S*,6*a*S)-6-bencil-6*a*-metil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (14*g*)



Rendimiento: 35 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₈H₂₅N₃O₂
 R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 2:1)
 [α]_D¹⁴ = - 14.74 (c = 0.19, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 315.1947; experimental: 316.2030.

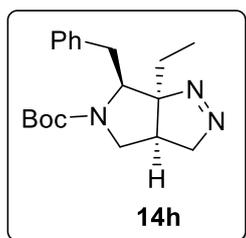
HPLC: >90 % ee, [Chiralcel IA column, *n*-Hexano/etanol = 90/10, 0.5 mL/min, λ_{max} = 205.7 nm; t_R = 15.6 min (>95 %) and 23.0 min (<5 %)].

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.24 (ddd, *J* = 1.5, 9.2, 17.6 Hz, 1H, CH), 2.53 (dd, *J* = 2.5, 8.9 Hz, 1H, CH₂), 3.07 (m, 2H, CH₂-Bn), 4.00 (m, 1H, CH₂), 4.20 (dd, *J* = 6.9, 17.8 Hz, 1H, CH₂), 4.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 4.60 (dd, *J* = 1.5, 17.8

Parte experimental

Hz, 1H, CH₂), 7.32 (m, 5H, CH-Ph); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22.5 (CH₃), 28.4 (Boc), 36.4 (CH₂Bn), 41.2 (CH), 50.2 (CH₂), 67.8 (CH), 78.9 (CH₂), 80.0 (C-Boc), 101.8 (C), 126.2 (CH), 128.2 (2CH), 130.1 (2CH), 138.7 (C), 153.5 (C).

(3aR,6S,6aS)-6-bencil-6a-etil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de tert-butilo (14h)



Rendimiento: 63 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₉H₂₇N₃O₂

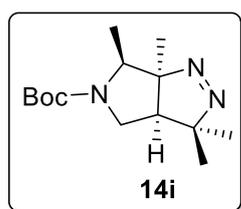
R_f = 0.24 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D¹⁴ = - 37.71 (c = 0.18, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 329.2103; experimental: 329.2218.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (s, 9H, Boc), 1.66 (c, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (dd, J = 8.9, 17.0 Hz, 1H, CH), 2.60 (dd, J = 2.1, 11.9 Hz, 2H, CH₂), 2.96 (dd, J = 7.5, 13.3 Hz, 1H, CH₂), 4.09 (m, 1H, CH₂), 4.25 (dd, J = 7.9, 18.1 Hz, 1H, CH₂), 4.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H, CH), 4.50 (dd, J = 2.4, 18.0 Hz, 1H, CH₂), 7.34 (m, 5H, CH-Ph); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.2 (CH₃), 28.2 (Boc), 30.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 38.2 (CH), 50.4 (CH₂), 65.7 (CH), 79.9 (CH₂), 79.9 (C-Boc), 101.8 (C), 126.1 (CH), 128.1 (2CH), 129.9 (2CH), 138.7 (C), 153.4 (C).

(3aR,6S,6aS)-3,3,6,6a-tetrametil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de tert-butilo (14i)



Rendimiento: 61 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₄H₂₅N₃O₂

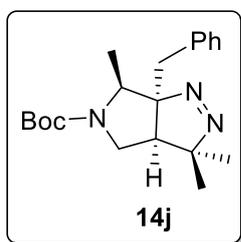
R_f = 0.30 (Hexano/AcOEt, 3:1)

[α]_D²⁰ = + 11.39 (c = 0.36, CH₂Cl₂).

EMAR (IE). Calculada: 267.1947; experimental: 268.2014.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.90 (dd, J = 6.3, 10.1 Hz, 1H, CH), 3.17 (dd, J = 6.3, 12.1 Hz, 1H, CH₂), 3.56 (dd, J = 10.1, 12.1 Hz, 1H, CH₂), 3.92 (c, J = 6.7 Hz, 1H, CH); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 25.1 (CH₃), 28.4 (CH₃), 28.4 (Boc), 46.5 (CH₂), 49.4 (CH), 62.9 (CH), 79.8 (C-Boc), 90.3 (C), 102.5 (C), 154.1 (C).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6*a*-bencil-3,3,6,-trimetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**14j**)

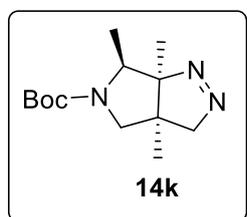


Rendimiento: 36 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₀H₂₉N₃O₂
 R_f = 0.49 (Hexano/AcOEt, 2:1)
 [α]_D¹¹ = - 21.43 (c = 0.14, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 343.2260; experimental: 344.2338.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.93 (dd, *J* = 4.5, 9.2 Hz, 1H, CH), 2.95 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Bn), 3.28 (dd, *J* = 4.5, 12.2 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (dd, *J* = 9.4, 12.2 Hz, 1H, CH₂), 3.67 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂-Bn), 4.11 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 7.23 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 27.0 (CH₃), 28.5 (Boc), 43.7 (CH₂), 45.0 (CH), 46.6 (CH₂), 61.5 (CH), 79.9 (C-Boc), 91.1 (C), 106.9 (C), 127.0 (CH), 128.3 (2CH), 130.6 (2CH), 135.9 (C), 154.3 (C).

(3*aR*,6*S*,6*aS*)-3*a*,3,6*a*,-trimetil-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidropirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**14k**)



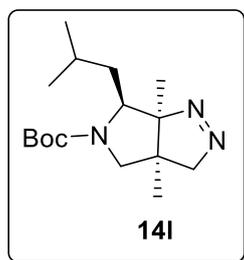
Rendimiento: 65 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₃H₂₃N₃O₂
 R_f = 0.27 (Hexano/AcOEt, 2:1)
 [α]_D²¹ = + 2.69 (c = 0.78, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 253.1790; experimental: 254.2877.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂), 3.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂), 3.92 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 4.00 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 4.70 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.6 (CH₃), 17.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 28.4 (Boc), 43.5 (C), 56.9 (CH₂), 62.0 (CH), 79.8 (C-Boc), 85.2 (CH₂), 99.5 (C), 154.0 (C).

Parte experimental

(3aR,6S,6aS)-6-isobutil-3a,6a-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de tert-butilo (14l)



Rendimiento: 31 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₆H₂₉N₃O₂

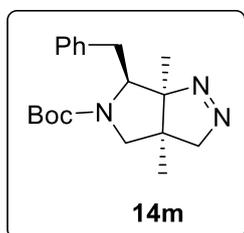
R_f = 0.47 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²¹ = - 3.98 (c = 1.16, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 295.2260; experimental: 296.2339.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.64 (s, 3H, CH₃), 0.75 (bs, 1H, CH), 0.89 (s, 3H, CH₃), 1.21 (m, 6H, 2CH₃), 1.56 (s, 9H, Boc), 1.84 (m, 1H, CH₂), 2.06 (m, 1H, CH₂), 2.50 (2s, 2H, CH₂), 3.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 4.18 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 4.34 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 17.1 (CH) 18.6 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 24.8 (CH₃), 28.5 (Boc), 40.6 (CH₂), 44.9 (C), 55.8 (CH₂), 63.9 (CH), 79.8 (C-Boc), 83.9 (CH₂), 100.0 (C), 154.1 (C).

(3aR,6S,6aS)-6-bencil-3a,6a-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(3H)-carboxilato de tert-butilo (14m)



Rendimiento: 78 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₉H₂₇N₃O₂

R_f = 0.58 (Hexano/AcOEt, 2:1)

[α]_D²⁴ = - 12.03 (c = 0.62, CH₂Cl₂)

EMAR (IE). Calculada: 329.2102; experimental: 330.0854.

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 0.55 (s, 3H, CH₃), 0.58 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 9H, Boc), 2.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂), 3.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂), 3.46 (m, 1H, CH₂-Bn), 3.53 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂), 3.65 (m, 1H, CH), 4.20 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH₂), 4.39 (m, 1H, CH₂), 7.36 (m, 5H, Ph); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.9 (CH₃), 17.4 (CH₃), 28.3 (Boc), 37.0 (CH₂-Bn), 44.4 (C) 56.4 (CH₂), 68.1 (CH), 79.1 (C-Boc), 84.0 (CH₂), 107.5 (C), 126.3 (CH), 127.5 (2CH), 128.1 (2CH), 139.6 (C), 153.7 (C).

E.3. Capítulo 2: Síntesis de Trifluorometilciclopropenos

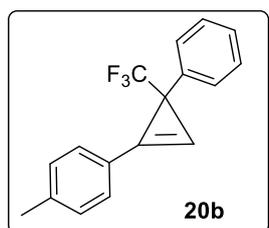
E.3.1. Procedimiento general de síntesis de trifluorometilciclopropenos

En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte la correspondiente *N*-tosilhidrazona (1 equiv, 0.1 mmol), el alquino (2 equiv) y el K₂CO₃ (2 equiv). A continuación se añaden 3 ml de C₆F₆ y la mezcla es agitada a 85 °C (si el alquino es terminal) o 110 °C (si el alquino es interno) durante 21 h. Una vez terminada la reacción se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. El crudo de reacción se extrae con DCM (3 x 10 ml) y se lava con NaHCO₃ (2 x 25 mL) y NaCl (sat) (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran para retirar el sulfato de sodio y se evaporan disolventes a presión reducida. La purificación del ciclopropeno obtenido se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂, mezclas hexano/AcOEt).

E.2.2. Caracterización de trifluorometilciclopropenos

E.2.2.1. Trifluorometilciclopropenos trisustituídos

1-[3-Fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]4-metilbenceno (20b)



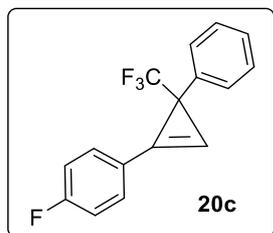
Rendimiento: 30 %
 Aspecto: Aceite rojizo
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₃F₃
 R_f = 0.36 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 274.0969; experimental: 274.0973.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.10 (bs, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 32.9 (q, *J*_{CF} = 35.7 Hz, C), 97.7 (q, *J*_{CF} = 2.6 Hz, CH), 117.1 (C), 122.3 (C), 126.7 (q, *J*_{CF} = 272.9 Hz, CF₃), 127.1 (CH), 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 129.7 (2CH), 130.0 (2CH), 138.3 (C), 140.8 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.98 (CF₃).

Parte experimental

1-[3-Fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]-4-fluorobenceno (20c)



Rendimiento: 31 %

Aspecto: Aceite naranja

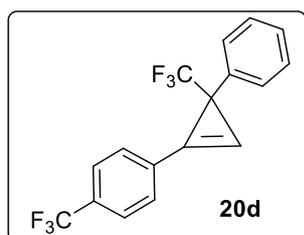
Fórmula empírica: C₁₆H₁₀F₄

R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 278.0719; experimental: 278.0718.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.8 (q, J_{CF} = 35.1 Hz, C), 98.4 (CH), 116.1 (C), 116.3 (d, J_{CF} = 22.1 Hz, 2CH), 121.4 (d, J_{CF} = 2.8 Hz, C), 126.2 (CF₃), 127.3 (CH), 127.6 (2CH), 128.4 (2CH), 132.0 (d, J_{CF} = 8.8 Hz, 2CH), 137.9 (C), 163.8 (d, J_{CF} = 277.1 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.02 (CF₃), -108.50 (F).

1-[3-Fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benceno (20d)



Rendimiento: 51 %

Aspecto: Aceite naranja

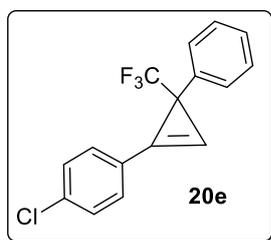
Fórmula empírica: C₁₇H₁₀F₆

R_f = 0.35 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 328.0687; experimental: 328.0690.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37 (m, 7H), 7.76 (q, J = 8.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29.7 (q, J_{CF} = 37.6 Hz, C), 96.0 (q, J_{CF} = 2.9 Hz, CH), 114.5 (2CH), 117.6 (C), 123.7 (q, J_{CF} = 276.9 Hz, C), 126.5 (q, J_{CF} = 280.7 Hz, C), 127.0 (CH), 127.5 (2CH), 128.3 (2CH), 128.5 (C), 130.7 (2CH), 138.4 (q, J_{CF} = 33.8 Hz, C), 161.2 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.97 (CF₃), -64.12 (CF₃).

1-Cloro-4-(3-fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il)benceno (20e)

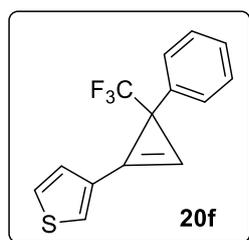


Rendimiento: 40 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₆H₁₀ClF₃
 R_f = 0.39 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 294.0423; experimental: 294.0431.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.22 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 4H), 7.60 (m, 2H);
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.7 (q, J_{CF} = 33.8 Hz, C), 99.6 (q, J_{CF} = 2.8 Hz, CH), 116.5 (C), 123.6 (C), 126.4 (q, J_{CF} = 278.4, CF₃), 127.3 (CH), 127.6 (2CH), 128.5 (2CH), 129.4 (2CH), 131.2 (2CH), 136.5 (C), 137.8 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.05 (CF₃).

3-[3-Fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]tiofeno (20f)



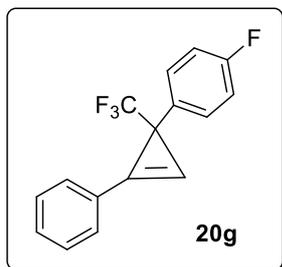
Rendimiento: 30 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₄H₉F₃S
 R_f = 0.42 (Hexano/AcOEt, 15:1)

EMAR (IE). Calculada: 266.0377; experimental: 266.0378.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.03 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.1 (q, J_{CF} = 34.9 Hz, C), 96.3 (q, J_{CF} = 2.8 Hz, CH), 112.1 (C), 126.0 (q, J_{CF} = 277.1 Hz, CF₃), 126.4 (C), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (2CH), 128.1 (CH), 128.4 (2CH), 129.0 (CH), 138.1 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.31 (CF₃).

Parte experimental

1-[2-Fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-fluorobenceno (20g)



Rendimiento: 96 %

Aspecto: Aceite naranja

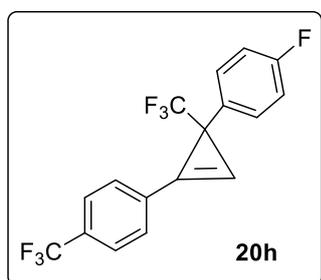
Fórmula empírica: C₁₆H₁₀F₄

R_f = 0.47 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 278.0703; experimental: 278.0705.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.66 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.7 (q, J_{CF} = 33.7 Hz, C), 98.9 (q, J_{CF} = 2.8 Hz, CH), 115.3 (d, J_{CF} = 21.2 Hz, 2CH), 117.7 (q, J_{CF} = 2.4 Hz, C), 124.9 (C), 126.6 (q, J_{CF} = 278.2 Hz, CF₃), 129.1 (2CH), 129.5 (d, J_{CF} = 8.3 Hz, 2CH), 130.0 (2CH), 130.6 (CH), 134.0 (q, J_{CF} = 3.3 Hz, C), 162.0 (d, J_{CF} = 249.1 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.35 (CF₃), -115.20 (F).

1-Fluoro-4-[1-(trifluorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)cicloprop-2-en-1-il]benceno (20h)



Rendimiento: 56 %

Aspecto: Aceite amarillento

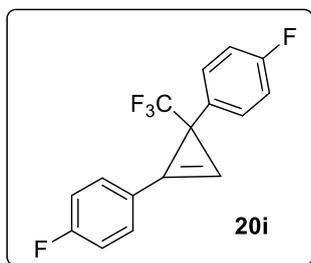
Fórmula empírica: C₁₇H₈F₇

R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada: 345.0508; experimental: 345.0518.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 31.9 (q, J = 37.1 Hz, C), 102.1 (q, J_{CF} = 2.7 Hz, CH), 115.5 (d, J_{CF} = 21.6 Hz, 2CH), 116.9 (C), 123.6 (q, J_{CF} = 273.7 Hz, CF₃), 126.1 (q, J_{CF} = 3.6 Hz, 2CH), 126.5 (q, J_{CF} = 273.7 Hz, CF₃), 128.3 (C), 129.4 (d, J_{CF} = 7.6 Hz, 2CH), 130.1 (2CH), 131.7 (q, J_{CF} = 34.1 Hz, C), 133.3 (d, J = 3.2 Hz, C), 162.0 (d, J = 246 Hz, C). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -62.97 (CF₃), -64.45 (CF₃), -114.58 (CF).

4, 4'-[1-(Trifluorometil)cicloprop-2-en-1,2-diil]bis(fluorobenceno) (20i)

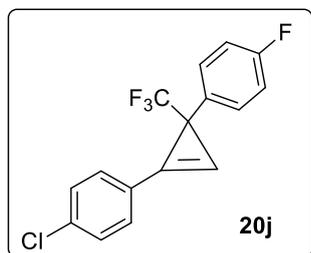


Rendimiento: 63 %
 Aspecto: Aceite rojizo
 Fórmula empírica: C₁₆H₉F₅
 R_f = 0.28 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (IE). Calculada: 296.0624; experimental: 296.0617.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.65 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.7 (q, J_{CF} = 35.8 Hz, C), 98.4 (CH), 115.3 (d, J_{CF} = 21.6 Hz, 2CH), 116.4 (d, J_{CF} = 22.4 Hz, 2CH), 116.7 (d, J_{CF} = 2.2 Hz, C), 121.2 (d, J_{CF} = 3.3 Hz, C), 126.5 (q, J_{CF} = 278.9 Hz, CF₃), 129.4 (d, J_{CF} = 8.2 Hz, 2CH), 132.0 (d, J_{CF} = 8.9 Hz, 2CH), 133.7 (d, J_{CF} = 3.0 Hz, C), 162.0 (d, J_{CF} = 246.4 Hz, C), 163.9 (d, J_{CF} = 252.5 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.34 (CF₃), -108.19 (F), -115.01 (F).

1-Cloro-4-[3-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]benceno (20j)



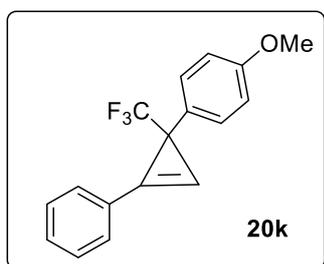
Rendimiento: 47 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₆H₉ClF₄
 R_f = 0.34 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 312.0329; experimental: 312.0319.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.8 (q, J_{CF} = 35.7 Hz, C), 99.7 (q, J_{CF} = 2.9 Hz, CH), 115.4 (d, J_{CF} = 21.4 Hz, 2CH), 116.8 (q, J_{CF} = 2.1, C), 126.4 (q, J_{CF} = 277.6 Hz, CF₃), 123.4 (C), 129.3 (d, J_{CF} = 8.1 Hz, 2CH), 129.4 (2CH), 131.1 (2CH), 133.6 (d, J_{CF} = 3.3 Hz, C), 136.7 (C), 162.1 (d, J_{CF} = 246.6 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.38 (CF₃), -114.88 (F).

Parte experimental

1-(2-fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il)-4-metoxibenceno (20k)



Rendimiento: 61 %

Aspecto: Aceite amarillo

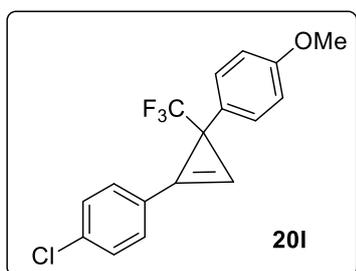
Fórmula empírica: C₁₇H₁₃F₃O

R_f = 0.24 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 290.0902; experimental: 290.0911.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.68 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.6 (q, *J*_{CF} = 35.3 Hz, C), 55.2 (OCH₃), 99.4 (q, *J*_{CF} = 2.9 Hz, CH), 113.8 (2CH), 118.1 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 125.2 (C), 126.8 (q, *J*_{CF} = 277.4 Hz, CF₃), 129.0 (4CH), 129.9 (2CH), 130.3 (CH), 130.3 (C), 158.8 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.40 (CF₃).

1-Cloro-4-[3-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]benceno (20l)



Rendimiento: 47 %

Aspecto: Aceite amarillo

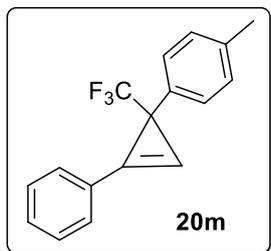
Fórmula empírica: C₁₇H₁₂ClF₃O

R_f = 0.17 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 324.0512; experimental: 324.0522.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (bs, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.7 (q, *J*_{CF} = 33.7 Hz, C), 55.3 (OCH₃), 100.1 (q, *J*_{CF} = 3.1 Hz, C), 113.9 (2CH), 117.1 (q, *J*_{CF} = 2.2 Hz, C), 126.6 (q, *J*_{CF} = 277.6 Hz, CF₃), 123.7 (C), 128.9 (2CH), 129.4 (2CH), 131.1 (2CH), 132.7 (q, *J*_{CF} = 2.1 Hz, C), 136.4 (C), 158.8 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.46 (CF₃).

1-[2-Fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]4-metil-benceno (20m)



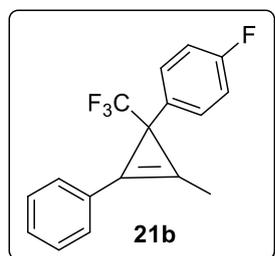
Rendimiento: 47 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₃F₃
 R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 15:1)

EMAR (IE). Calculada: 274.1017; experimental: 274.1018.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 7.15 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.67 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 32.0 (q, *J*_{CF} = 35.3 Hz, C), 99.0 (q, *J*_{CF} = 2.9 Hz, C), 117.7 (C), 125.2 (C), 126.6 (CF₃), 127.6 (2CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 130.0 (2CH), 130.3 (CH), 135.1 (C), 136.9 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -64.17 (CF₃).

E.2.2.2. Trifluorometilciclopropenos tetrasustituídos

1-[2-Fenil-3-metil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-fluorobenceno (21b)



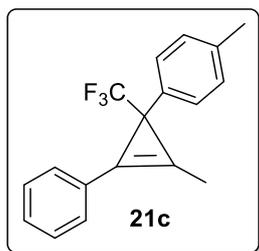
Rendimiento: 71 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₂F₄
 R_f = 0.29 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 292.0875; experimental: 292.0882.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.58 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.2 (CH₃), 33.6 (q, *J*_{CF} = 33.8 Hz, C), 108.8 (C), 109.6 (C), 115.2 (d, *J*_{CF} = 21.3 Hz, 2CH), 126.0 (C), 127.0 (q, *J*_{CF} = 277.8 Hz, CF₃), 128.9 (2CH), 129.3 (2CH), 129.4 (d, *J*_{CF} = 7.2 Hz, 2CH), 130.0 (CH), 134.1 (d, *J*_{CF} = 2.8 Hz, C), 161.8 (d, *J*_{CF} = 249.5 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.32 (CF₃), -115.57 (F).

Parte experimental

1-[2-fenil-3-metil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-metilbenceno (21c)



Rendimiento: 77 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₁₅F₃

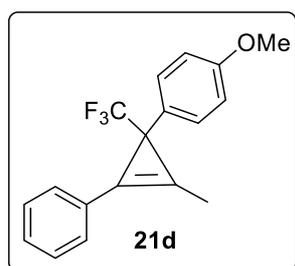
R_f = 0.16 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 288.1126; experimental: 288.1114.

¹H RMN (300 MHz, 298K, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, 298K, CDCl₃) δ = 9.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 33.2 (q, *J*_{CF} = 34.5 Hz, C), 108.8 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 109.7 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 126.3 (C), 127.1 (q, *J*_{CF} = 278 Hz, C), 127.6 (2CH), 128.3 (CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 129.3 (2CH), 135.3 (C), 136.6 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, 298K, CDCl₃): δ -63.20.

1-[2-Fenil-3-metil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]4-metoxibenceno

(21d)



Rendimiento: 86 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₁₅F₃O

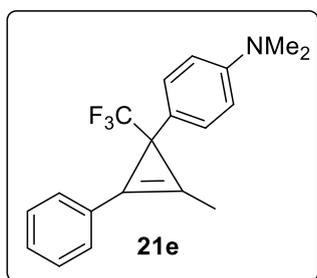
R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 304.1058; experimental: 304.1061.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.60 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.4 (CH₃), 32.7 (q, *J*_{CF} = 34.5 Hz, C), 55.2 (OCH₃), 109.2 (q, *J*_{CF} = 2.5 Hz, C), 110.0 (q, *J*_{CF} = 2.5 Hz, C), 113.8 (2CH), 127.1 (d, *J*_{CF} = 278.3 Hz, CF₃), 126.4 (C), 128.9 (2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 129.3 (2CH), 130.4 (C), 158.6 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.47 (CF₃).

N, N-dimetil-4-[2-fenil-3-metil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]anilina

(21e)

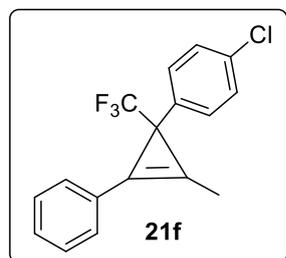


Rendimiento: 30 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₉H₁₈F₃N
 R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 10:1)

EMAR (IE). Calculada para [M+1]: [C₁₉H₁₉F₃N]: 318.1464; experimental: 318.1462.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.93 (s, 6H, 2CH₃), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.60 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.4 (CH₃), 33.1 (q, J_{CF} = 33.4 Hz, C), 40.9 (2CH₃), 109.3 (C), 110.3 (C), 113.0 (CH), 127.4 (q, J_{CF} = 278.1 Hz, CF₃), 122.3 (C), 126.6 (C), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 129.3 (2CH), 162.2 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.55 (CF₃).

1-Cloro-4-[2-fenil-3-metil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]benceno (21f)



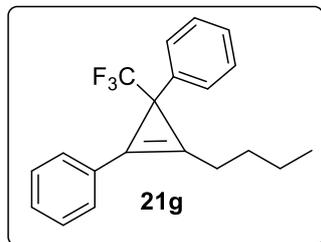
Rendimiento: 44 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₂ClF₃
 R_f = 0.33 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 308.0599; experimental: 308.0579.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.27 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.2 (CH₃), 33.0 (q, J_{CF} = 35.0 Hz, C), 108.4 (q, J_{CF} = 2.5 Hz, C), 109.2 (q, J_{CF} = 2.5 Hz, C), 125.8 (C), 126.8 (q, J_{CF} = 278.1 Hz, CF₃), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (2CH), 128.9 (2CH), 129.3 (2CH), 131.5 (CH), 132.8 (C), 136.8 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.12 (CF₃).

Parte experimental

[3-Butil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1,2-diil]dibenceno (21g)



Rendimiento: 40 %

Aspecto: Aceite incoloro

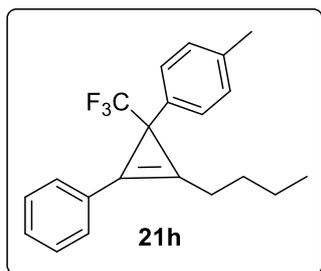
Fórmula empírica: C₂₀H₁₉F₃

R_f = 0.40 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 316.1439; experimental: 316.1440.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.78 (m, 2H, CH₂), 2.73 (td, *J* = 7.4, 3.0 Hz, 2H, CH₂), 7.30 (m, 4H), 7.41 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 33.5 (q, *J*_{CF} = 34.6 Hz, C), 107.8 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 113.7 (C), 127.1 (q, *J*_{CF} = 277.8 Hz, CF₃), 126.2 (C), 126.7 (CH), 127.5 (2CH), 128.3 (2CH), 128.9 (2CH), 129.1 (CH), 129.4 (2CH), 138.5 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.67 (CF₃).

1-[2-Butil-3-fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-metilbenceno (21h)



Rendimiento: 67 %

Aspecto: Aceite amarillo

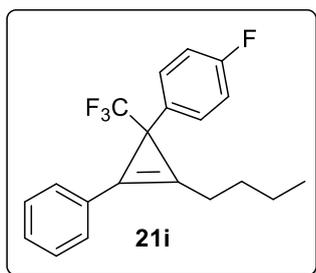
Fórmula empírica: C₂₁H₂₁F₃

R_f = 0.35 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada: 330.1590; experimental: 330.1580.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.76 (qd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.73 (td, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 2H, CH₂), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 33.7 (q, *J*_{CF} = 34.2 Hz, C), 108.0 (q, *J*_{CF} = 2.8 Hz, C), 113.9 (C), 127.1 (d, *J*_{CF} = 277.0 Hz, CF₃), 126.3 (C), 127.5 (2CH), 128.9 (2CH), , 129.0 (3CH), 129.4 (2CH), 135.4 (C), 136.4 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.84 (CF₃).

1-[2-Butil-3-fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-fluorobenceno (21i)

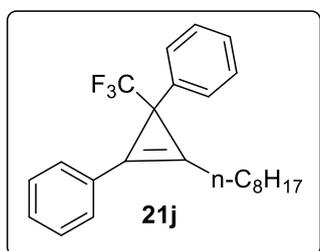


Rendimiento: 56 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₀H₁₈F₄
 R_f = 0.42 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada para C₂₀H₁₉F₄ [M+1]: 335.1402; experimental: 335.1417.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (q, J = 7.4 Hz, 2H CH₂), 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.73 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H, CH₂), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 33.0 (q, J_{CF} = 34.4 Hz, C), 107.9 (q, J_{CF} = 2.3 Hz, C), 114.0 (C), 115.2 (d, J_{CF} = 21.2 Hz, 2CH), 127.0 (q, J_{CF} = 278.2 Hz, CF₃), 126.0 (C), 129.0 (2CH), 129.2 (2CH), 129.4 (2CH), 131.5 (CH), 134.3 (d, J_{CF} = 2.5 Hz, C), 161.8 (d, J_{CF} = 245.4 Hz, C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -63.00 (CF₃), -115.83 (F).

[3-Octil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1,2-diil]dibenceno (21j)



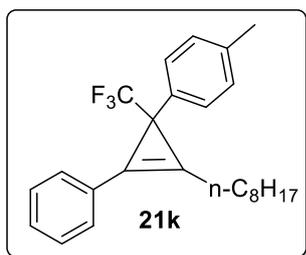
Rendimiento: 79 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₄H₂₇F₃
 R_f = 0.44 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 373.2135; experimental: 373.2141.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.90 (m, 3H, CH₃), 1.33 (m, 10H, CH₂), 1.79 (qt, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (td, J = 7.4, 2.5 Hz, 2H, CH₂), 7.30 (m, 3H, CH), 7.42 (m, 5H, CH), 7.58 (m, 2H, CH); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.5 (q, J_{CF} = 34.4 Hz, C), 107.8 (C), 113.8 (C), 127.1 (q, J_{CF} = 278.2 Hz, CF₃), 126.2 (C), 126.7 (CH), 127.5 (2CH), 128.3 (2CH), 128.9 (2CH), 129.1 (CH), 129.4 (2CH), 138.5 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.64 (CF₃).

Parte experimental

1-(2-fenil-3-octil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il)-4-metilbenceno (21k)



Rendimiento: 56 %

Aspecto: Aceite amarillo

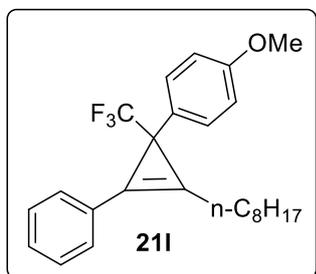
Fórmula empírica: C₂₅H₂₉F₃

R_f = 0.42 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 386.2216; experimental: 386.2208.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (m, 8H, CH₂), 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.80 (qt, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.73 (td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 2H, CH₂), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H); **¹³C RMN** (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.3 (q, *J*_{CF} = 34.7 Hz, C), 108.0 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 114.0 (C), 127.2 (q, *J*_{CF} = 278.1 Hz, CF₃), 126.3 (C), 127.5 (2CH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.4 (2CH), 135.5 (C), 136.4 (C); **¹⁹F RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.79 (CF₃).

1-[2-Fenil-3-octil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]4-metoxibenceno (21l)



Rendimiento: 40 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₅H₂₉F₃O

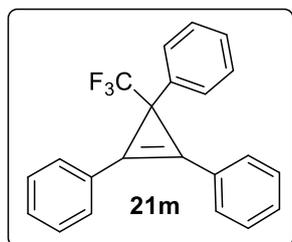
R_f = 0.42 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 402.2154; experimental: 402.2162.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (m, 10H, CH₂), 1.80 (qd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 2H, CH₂), 2.75 (td, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H); **¹³C RMN** (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 32.9 (q, *J*_{CF} = 35.1 Hz, C), 55.3 (OCH₃), 108.3 (q, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C), 113.8 (2CH), 114.4 (q, *J*_{CF} = 2.0 Hz, C), 126.4 (C), 127.2

(q, $J_{CF} = 278.3$ Hz, CF_3), 128.9 (4CH), 129.0 (CH), 129.4 (2CH), 130.6 (C), 158.5 (C); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -63.06 (CF_3).

[3-(Trifluorometil)cicloprop-1-en-1,2,3-triil]tribenceno (21m)

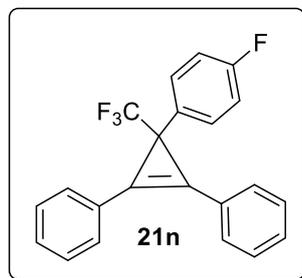


Rendimiento: 72 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: $C_{22}H_{15}F_3$
 $R_f = 0.29$ (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 336.1126; experimental: 336.1122.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.29-7.40 (m, 3H), 7.50 (m, 8H), 7.80 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 33.5 (d, $J_{CF} = 34.5$ Hz, C), 109.9 (2C), 127.0 (q, $J_{CF} = 278.2$ Hz, CF_3), 126.2 (C), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (4CH), 129.8 (2CH), 130.0 (4CH), 131.2 (C), 137.4 (C); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -62.02 (CF_3).

[3-(4-Fluorofenil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1,2-diil]dibenceno (21n)



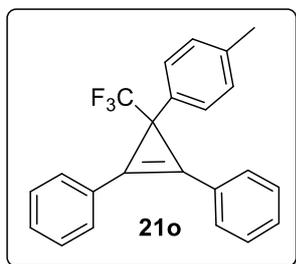
Rendimiento: 62 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: $C_{22}H_{14}F_4$
 $R_f = 0.27$ (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 354.1032; experimental: 354.1029.

1H RMN (400 MHz, 298K, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 (m, 8H), 7.78 (m, 4H); ^{13}C RMN (101 MHz, 298 K, $CDCl_3$) δ (ppm) = 33.4 (q, $J_{CF} = 34.6$ Hz, C), 110.0 (2C), 115.3 (d, $J_{CF} = 21.2$ Hz, 2CH), 126.0 (2C), 126.9 (q, $J_{CF} = 277.7$ Hz, CF_3), 129.2 (2CH), 129.3 (d, $J_{CF} = 8.1$ Hz, 2CH), 130.0 (8CH), 133.2 (d, $J_{CF} = 2.4$ Hz, C), 161.9 (d, $J_{CF} = 245.5$ Hz, C); ^{19}F RMN (282 MHz, 298K, $CDCl_3$) δ (ppm) = -62.33 (F), -115.33 (CF_3).

Parte experimental

[3-(*p*-Tolil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1,2-diil]dibenceno (21o)



Rendimiento: 82 %

Aspecto: Aceite amarillo

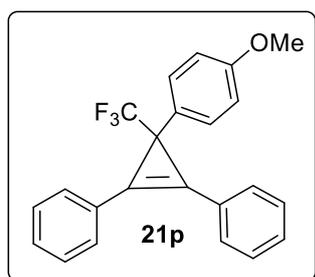
Fórmula empírica: C₂₃H₁₇F₃

R_f = 0.32 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada: 350.1282; experimental: 350.1273.

¹H RMN (400 MHz, 298K, CDCl₃) δ (ppm) = 2.3 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.79 (m, 4H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 33.4 (q, *J*_{CF} = 34.3 Hz, C), 77.2 (C), 89.97 (C), 110.3 (2C), 126.1 (q, *J*_{CF} = 277.9 Hz, CF₃), 126.3 (2C), 127.5 (2CH), 129.0 (4CH), 129.1 (2CH), 129.7 (2CH), 130.0 (4CH), 134.3 (C), 136.7 (C); ¹⁹F RMN (256.25 MHz, 298K, CDCl₃) δ (ppm) = -62.17 (CF₃).

[3-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1,2-diil]dibenceno (21p)



Rendimiento: 62 %

Aspecto: Aceite incoloro

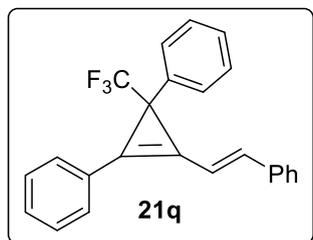
Fórmula empírica: C₂₃H₁₇F₃O

R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 366.1215; experimental: 366.1217.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.78 (s, 3H, CH₃O), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (m, 8H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.5 (q, *J*_{CF} = 33.8 Hz, C), 55.6 (CH₃O), 110.8 (2C), 114.2 (2CH), 126.7 (2C), 127.0 (q, *J*_{CF} = 281.2 Hz, CF₃), 129.3 (2CH), 129.5 (4CH), 129.9 (C), 130.1 (2CH), 130.4 (4CH), 159.0 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.43 (CF₃).

(E)-[3-estiril-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1, 2-diil]benceno (21q)



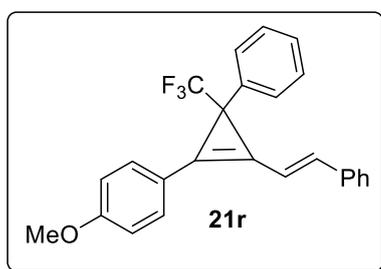
Rendimiento: 51 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₂₄H₁₇F₃
 R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (IE). Calculada: 362.1277; experimental: 362.1263.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.10 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH), 7.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH), 7.42 (m, 10H), 7.55 (m, 3H), 7.68 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.5 (q, J_{CF} = 34.8 Hz, C), 108.6 (q, J_{CF} = 2.4 Hz, C), 110.6 (q, J_{CF} = 2.0 Hz, C), 112.0 (CH), 126.8 (q, J_{CF} = 280.0 Hz, CF₃), 126.6 (C), 127.0 (CH), 127.3 (2CH), 127.7 (2CH), 128.4 (2CH), 128.8 (2CH), 129.0 (2CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2CH), 135.9 (C), 137.3 (C), 140.2 (CH); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.05 (CF₃).

(E)-1-[2-estiril-3-fenil-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]-4-metoxibenceno (21r)

(21r)



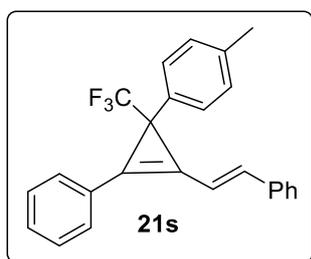
Rendimiento: 36 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₂₅H₁₉F₃O
 R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt, 10:1)

EMAR (IE). Calculada para [M+1]: [C₂₅H₂₀F₃O]: 393.1449 experimental: 393.1458.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (m, 3H), 7.19 (m, 1H, CH), 7.32 (m, 6H), 7.53 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.3 (q, J_{CF} = 33.5 Hz, C), 55.4 (CH₃), 105.9 (C), 110.2 (C), 112.3 (CH), 114.6 (2CH), 119.2 (C), 126.9 (q, J_{CF} = 274.8 Hz, CF₃), 126.9 (CH), 127.2 (2CH), 127.6 (CH), 128.4 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 131.3 (2CH), 136.1 (C), 137.5 (C), 138.9 (CH), 160.7 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -61.99 (CF₃).

Parte experimental

(E)-1-[2-estiril-3-fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-metilbenceno (21s)



Rendimiento: 82%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₅H₁₉F₃

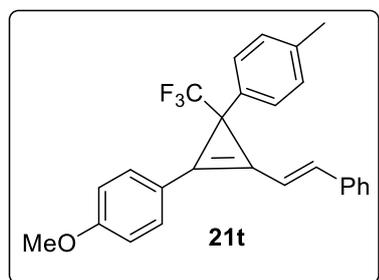
R_f = 0.29 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (IE). Calculada: 376.1458; experimental: 376.1432.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.34 (s, 3H, CH₃), 7.17 (m, 4H), 7.40 (m, 8H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 33.2 (q, J_{CF} = 34.5 Hz, C), 108.7 (C), 110.8 (C), 112.1 (CH), 126.6 (C), 127.3 (2CH), 127.6 (2CH), 126.8 (d, J_{CF} = 275.4 Hz, CF₃), 128.8 (2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (2CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (2CH), 134.3 (C), 135.9 (C), 136.8 (C), 140.1 (CH); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.20 (CF₃).

(E)-1-[2-estiril-3-(p-tolil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]-4-metoxibenceno (21t)

(21t)



Rendimiento: 39 %

Aspecto: Aceite amarillo

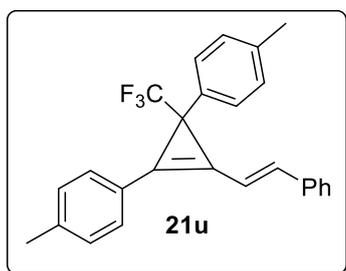
Fórmula empírica: C₂₆H₂₁F₃O

R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (IE). Calculada para C₂₆H₂₂F₃O [M+1]: 407.1606; experimental: 407.1616.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.38 (m, 5H), 7.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 33.0 (q, J_{CF} = 37.7 Hz, C), 55.4 (OCH₃), 106.1 (C), 110.4 (C), 112.3 (CH), 114.6 (2CH), 119.3 (C), 127.1 (2CH), 127.6 (CH), 127.9 (q, J_{CF} = 277.9 Hz, CF₃), 128.8 (2CH), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 131.3 (2CH), 134.5 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 138.8 (CH), 160.7 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.15 (CF₃).

(E)-4,4'-[3-estiril-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1,2-diil]bis(metilbenceno) (21u)



Rendimiento: 38 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₆H₂₁F₃

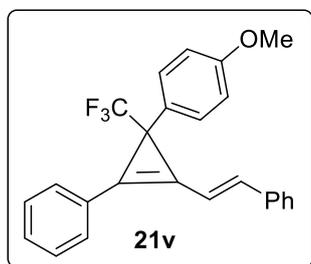
R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada para [M+1]: [C₂₆H₂₂F₃]: 391.1668; experimental: 391.1663.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 7.12 (dd, J = 17.9, 11.2 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.54 (m, 4H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 33.1 (q, J_{CF} = 33.3 Hz, C), 107.6 (C), 110.7 (C), 112.3 (CH), 123.8 (C), 126.3 (q, J_{CF} = 278.1 Hz, CF₃), 127.2 (2CH), 127.6 (2CH), 128.8 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.7 (2CH), 129.8 (2CH), 134.4 (C), 136.0 (C), 136.6 (C), 139.4 (CH), 139.9 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.17 (CF₃).

(E)-1-[2-estiril-3-fenil-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-metoxibenceno

(21v)



Rendimiento: 30 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₅H₁₉F₃O

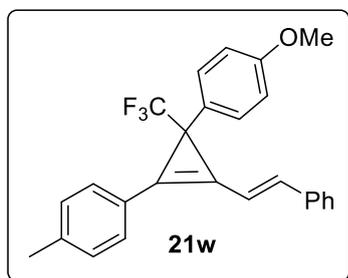
R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 392.1371; experimental: 392.1395.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH), 7.20 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH), 7.45 (m, 8H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.9 (q, J_{CF} = 33.8 Hz, C), 55.2 (CH₃), 109.0 (C), 111.2 (C), 112.2 (CH), 113.8 (2CH), 126.7 (C), 127.3 (2CH), 126.7 (d, J_{CF} = 278.5 Hz, CF₃), 128.8 (2CH), 129.0 (4CH), 129.1 (CH), 129.4 (C), 129.5 (CH), 129.7 (2CH), 135.9 (C), 140.0 (CH), 158.7 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.48 (CF₃).

Parte experimental

(E)-1-[2-estiril-3-(*p*-tolil)-1-(trifluorometil)cicloprop-2-en-1-il]-4-metoxibenceno
(21w)



Rendimiento: 42 %

Aspecto: Aceite amarillo

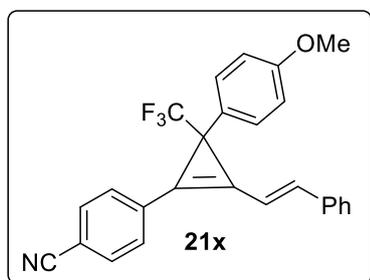
Fórmula empírica: C₂₆H₂₁F₃O

R_f = 0.15 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (IE). Calculada para [M+1]: [C₂₆H₂₂F₃O]: 407.1629; experimental: 407.1615.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH), 7.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 5H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 32.8 (q, *J*_{CF} = 32.9 Hz, C), 55.2 (OCH₃), 107.9 (C), 111.1 (C), 112.4 (CH), 113.8 (2CH), 123.9 (C), 127.2 (2CH), 127.3 (q, *J*_{CF} = 273.1 Hz, CF₃), 128.8 (2CH), 129.0 (3CH), 129.3 (CH), 129.6 (C), 129.7 (2CH), 129.8 (2CH), 136.0 (C), 139.4 (CH), 140.0 (C), 158.6 (C); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -62.44 (CF₃).

(E)-4-[2-estiril-3-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)cicloprop-1-en-1-il]benzonitrilo
(21x)



Rendimiento: 32 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₆H₁₈F₃NO

R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt, 6:1)

EMAR (IE). Calculada para C₂₆H₁₉F₃NO [M+1]: 418.1413; experimental: 418.1408.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.2 (d, *J*_{CF} = 33.9 Hz, C), 55.3 (OCH₃), 109.2 (C), 111.5 (CH), 112.4 (C), 113.4 (C), 114.0 (2CH), 118.5 (C), 126.8 (q, *J*_{CF} = 276.1 Hz, CF₃), 127.6 (2CH), 128.4 (C), 128.8

(2CH), 129.0 (2CH), 129.8 (2CH), 129.9 (CH), 131.1 (C), 132.7 (2CH), 135.4 (C), 142.5 (CH), 157.9 (C), 158.9 (C); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -62.62 (CF_3).

E.4. Capítulo 3: Reacciones de acoplamiento cruzado auto-tándem catalizadas por paladio.

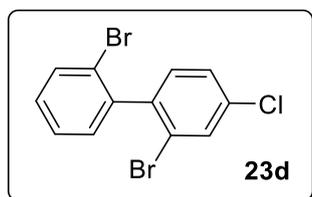
E.4.A. Síntesis de compuestos espirocíclicos

E.4.A.1. Procedimientos generales de síntesis de compuestos de partida

1) Reacción de Suzuki-Miyaura

En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte el correspondiente 2-bromo-1-iodobenceno **28**²⁸⁰ (0.2 mmol, 1 equiv), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv, 0.4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol %) y DMF (5 mL). La mezcla es agitada a 100 °C durante 20 h. Una vez terminada la reacción se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en H_2O y se extrae con Et_2O . Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO_2) empleando hexano como eluyente.

2,2'-dibromo-4-cloro-1,1'-bifenilo (23d)



Rendimiento (puro): 49 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}$
 $R_f = 0.52$ (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 343.8597; experimental: 343.8603.

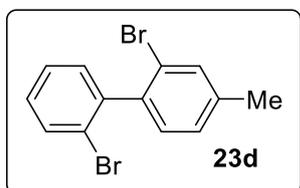
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.22 (s, 1H, CH), 7.24 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH), 7.31 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, CH), 7.40 (m, 2H, 2CH), 7.71 (m, 2H, 2CH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

²⁸⁰ L. Li, J. Xiang, C. Xu, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4877; b) H. Hart, K. Harada, C. J. Du, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3104.

Parte experimental

δ (ppm) = 123.4 (C), 124.0 (C), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 129.7 (CH), 130.9 (CH), 131.7 (CH), 132.3 (CH), 132.7 (CH), 134.4 (C), 140.5 (C), 141.0 (C).

2,2'-dibromo-4-metil-1,1'-bifenilo (23e)



Rendimiento (puro): 60 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₁₀Br₂

R_f = 0.34 (Hexano)

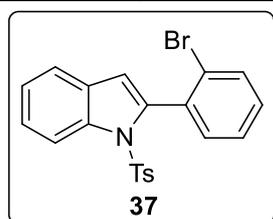
EMAR (IE). Calculada: 323.9149; experimental: 323.9157

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.47 (s, 3H, CH₃), 7.19 (m, 2H, 2CH), 7.23 (m, 1H, CH), 7.40 (m, 2H, 2CH), 7.58 (s, 1H, CH), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 123.8 (C), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (C), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 131.3 (CH), 132.6 (CH), 133.1 (CH), 139.2 (C), 139.7 (C), 142.1 (C).

2) Reacción de Sonogashira

En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte la correspondiente *N*-bencenosulfonamida **36** (1.48 mmol, 1.2 equiv), 1-bromo-2-iodobenceno (1 equiv, 1.24 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2 mol %), CuI (1 mol %), trietilamina (3 mL) y 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla es agitada a 110 °C durante 24 h. Una vez terminada la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en DCM, se filtra a través de celita y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

2-(2-Bromofenil)-1-tosil-1H-indol (37)



Rendimiento (puro): 70 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₁₆BrNO₂S

R_f = 0.42 (Hexano/AcOEt, 4:1)

EMAR (IE). Calculada: 425.0085; experimental: 425.0076.

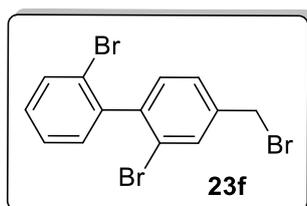
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.34 (s, 3H, CH₃), 6.66 (s, 1H, CH), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2CH), 7.41 (m, 8H, 8CH), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CH); **¹³C-**

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 109.0 (C), 113.6 (CH), 115.6 (CH), 121.1 (CH), 123.9 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (C), 126.3 (CH), 127.0 (2CH), 129.5 (2CH), 130.3 (CH), 132.6 (CH), 133.1 (CH), 133.6 (C), 135.4 (C), 137.0 (C), 138.8 (C), 144.8 (C).

3) Reacción de bromación

En un matraz de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte el correspondiente compuesto arílico a bromar (el indol **37** o el fenilbenceno **23e**) (0.7 mmol, 1 equiv), la NBS (5 equiv, 3.5 mmol) y CHCl₃ (8 mL). La mezcla se irradia bajo UV y es agitada a 60 °C durante 6 h. Una vez terminada la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y el crudo de reacción se extrae con DCM. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con H₂O y se secan sobre MgSO₄. A continuación se filtra y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando hexano o mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

2,2'-dibromo-4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (**23f**)

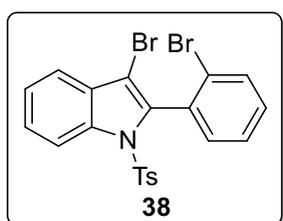


Rendimiento (puro): 45 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₁₃H₉Br₃
 R_f = 0.23 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 401.8254; experimental: 401.8248.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.52 (s, 2H, CH₂), 7.28 (m, 3H, 3CH), 7.44 (m, 2H, 2CH), 7.71 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.8 (CH₂), 123.6 (C), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (C), 130.9 (CH), 131.3 (CH), 132.6 (CH), 133.0 (CH), 139.2 (C), 141.4 (C), 142.1 (C).

3-Bromo-2-(2-bromofenil)-1-tosil-1H-indol (**38**)



Rendimiento (puro): 57 %

Parte experimental

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₁₅Br₂NO₂S

R_f = 0.43 (Hexano/AcOEt, 4:1)

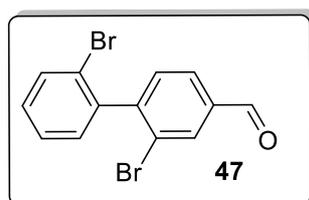
EMAR (IE). Calculada: 502.9200; experimental: 502.9199.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.4 (s, 3H, CH₃), 7.18 (d, *J* = Hz, 2H, 2CH), 7.43 (m, 5H, 5CH), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, CH), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH).; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.7 (CH₃), 103.8 (C), 115.2 (CH), 120.1 (CH), 124.3 (CH), 126.0 (C), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 127.3 (2CH), 128.8 (C), 129.7 (C), 129.7 (2CH), 131.1 (CH), 131.8 (C), 132.6 (CH), 133.5 (CH) 133.5 (C), 135.4 (C), 145.3 (C).

8) Reacción de oxidación

En un tubo de carrusel bajo atmósfera inerte se adiciona el bicarbonato sódico (2.7 mmol, 2 equiv) sobre el 2,2'-dibromo-4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (**23f**) (0.18 mmol, 1 equiv) disuelto en DMSO (3 mL). La mezcla es agitada a 100 °C durante 2 h. Una vez terminada la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye el crudo de reacción con H₂O y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con H₂O y con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄. A continuación se filtra y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

2,2'-Dibromo-(1,1'-bifenil)-4-carbaldehído (**47**)



Rendimiento (puro): 56 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₈Br₂O

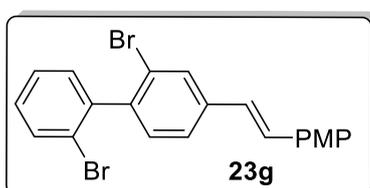
R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 10:1)

EMAR (IE). Calculada: 337.8942; experimental: 337.8937.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.24 (m, 3H, 3CH), 7.41 (m, 1H, CH), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, CH), 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, CH), 8.21 (s, 1H, CH), 10.1 (s, 1H, CHO); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 127.3 (CH), 128.2 (CH), 129.4 (C), 130.0 (CH), 130.2 (C), 130.4 (CH), 131.8 (CH), 132.8 (CH), 133.7 (CH), 137.1 (C), 141.0 (C), 147.9 (C), 190.4 (CH).

9) Reacción de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas

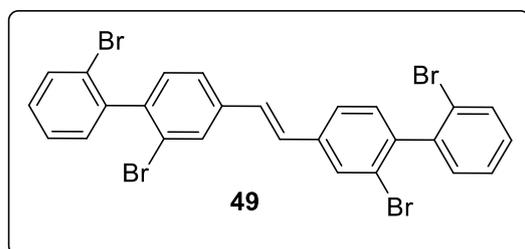
En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte la correspondiente *N*-tosilhidrazona (0.6 mmol, 2 equiv), el correspondiente bromobenceno (1 equiv, 0.3 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol %), Xphos (8 mol %), *tert*-butóxido de litio (4 equiv, 1.2 mmol) y 1,4-dioxano (2.4 mL). La mezcla es agitada a 110 °C durante 16 h. Una vez terminada la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en DCM, se filtra a través de celita y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

(*E*)-2,2'-dibromo-4-(4-metoxiestiril)-1,1'-bifenilo (23g)

Rendimiento (puro): 85 %
 Aspecto: Sólido blanco
 Fórmula empírica: C₂₁H₁₆Br₂O
 R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt, 10:1)
 P_f = 129 - 131 °C

EMAR (IE). Calculada: 441.9568; experimental: 441.9563.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H, CH₃), 6.95 (m, 3H, 3CH), 7.30 (m, 4H, 4CH), 7.38 (m, 2H, 2CH), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2CH), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 7.82 (s, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.4 (CH₃), 114.2 (2CH), 123.8 (C), 124.6 (CH), 124.9 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (2CH), 129.4 (CH), 130.0 (2CH), 131.1 (2CH), 131.1 (2C), 132.6 (CH), 139.2 (C), 140.4 (C), 141.8 (C), 159.6 (C).

(*E*)-1,2-bis(2,2'-dibromo-[1,1'-bifenil]-4-il)eteno (49)

Rendimiento (puro): 46 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₆H₁₆Br₄
 R_f = 0.19 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (IE). Calculada: 643.7985; experimental: 643.7997.

Parte experimental

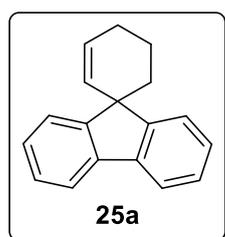
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.15 (s, 1H, CH), 7.29 (m, 3H, 3CH), 7.40 (m, 1H, CH), 7.54 (m, 1H, CH), 7.70 (m, 1H, CH), 7.86 (s, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 123.5 (C), 124.0 (C), 125.4 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 132.6 (CH), 138.3 (C), 141.4 (C), 141.7 (C).

E.4.A.2. Procedimiento general para la síntesis de compuestos espirocíclicos

-Procedimiento general para la síntesis de compuestos espirocíclicos sencillos.

En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte el correspondiente sistema dibromado (0.2 mmol, 1 equiv), la correspondiente *N*-tosilhidrazona (2 equiv, 0.4 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (8 mol %), *tert*-butóxido de litio (4 equiv) y 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla es agitada a 110 °C durante 24 h. Una vez terminada la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en DCM, se filtra a través de celita y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando como eluyente pentano/hexano o mezclas de los mismos con AcOEt/Et₂O/DCM.

Espiro[ciclohex[2]en-1,9'-fluoreno] (25a)

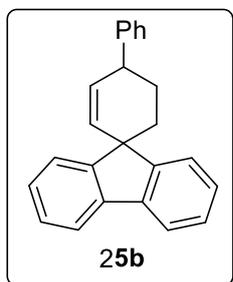


Rendimiento (puro): 93 %
Aspecto: Sólido blanco
Fórmula empírica: C₁₈H₁₆
R_f = 0.34 (Hexano)
P_f = 52 – 54 °C

EMAR (IE). Calculada: 232.1246; experimental: 232.1252.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.91 (m, 2H, CH₂), 2.07 (m, 2H, CH₂), 2.35 (m, 2H, CH₂), 5.35 (dt, *J* = 9.9, 2.0 Hz, 1H, CH), 6.13 (dt, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.51 (m, 4H, 4CH), 7.50 (d, *J* = 7.00 Hz, 2H, 2CH), 7.76 (d, *J* = 7.01 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 35.0 (CH₂), 51.8 (C), 119.8 (CH), 124.5 (CH), 127.2 (CH), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 139.9 (C), 152.6 (C).

4-Fenilespiro[ciclohex[2]en-1,9'-fluoreno] (25b)



Rendimiento (puro): 77 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₄H₂₀

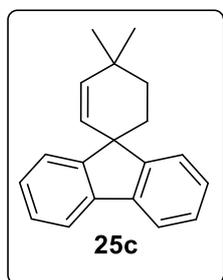
R_f = 0.76 (Hexano)

P_f = 182 - 184 °C

EMAR (IE). Calculada: 308.1565; experimental: 308.1574.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.86 (m, 1H, CH₂), 2.11 (m, 2H, CH₂), 2.35 (m, 1H, CH₂), 3.74 (m, 1H, CH), 5.55 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H, CH), 6.16 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H, CH), 7.41 (m, 10H, 10CH), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.2 (CH₂), 33.8 (CH₂), 41.3 (CH), 51.6 (C), 119.9 (CH), 119.9 (CH), 124.2 (CH), 124.7 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (C), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 140.0 (C), 146.1 (C), 151.8 (C), 152.5 (C).

4,4-Dimetilespiro[ciclohex[2]en-1,9'-fluoreno] (25c)



Rendimiento (puro): 90 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₀H₂₀

R_f = 0.62 (Hexano)

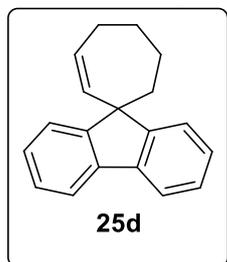
EMAR (IE). Calculada: 260.1565; experimental: 260.1564.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.27 (s, 6H, 2CH₃), 1.92 (m, 4H, 2CH₂), 5.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH), 5.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH), 7.39 (m, 6H, 6CH), 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.1 (2CH₃), 31.2 (C), 32.1 (CH₂), 34.7 (CH₂), 51.9 (C), 119.8 (CH), 124.4 (CH), 127.2 (2CH), 127.2 (CH), 139.5 (CH), 140.0 (C), 152.3 (C).

Parte experimental

Espiro[ciclohept[2]en-1,9'-fluoreno] (25d)

La síntesis de este ejemplo requirió un tiempo de reacción de 48 h.



Rendimiento (puro): 26 %

Aspecto: Aceite incoloro

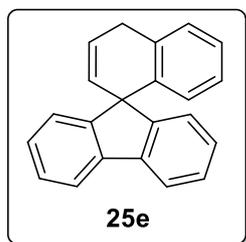
Fórmula empírica: C₁₉H₁₈

R_f = 0.41 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 246.1409; experimental: 246.1408.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.90 (m, 2H, CH₂), 1.99 (m, 4H, 2CH₂), 2.52 (m, 2H, CH₂), 5.27 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH), 5.96 (dt, *J* = 11.8, 5.7 Hz, 1H, CH), 7.34 (m, 6H, 6CH), 7.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH), 7.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25.7 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 38.6 (CH₂), 58.52 (C), 119.9 (CH), 124.7 (CH), 127.2 (2CH), 132.0 (CH), 133.9 (CH), 139.4 (C), 152.8 (C).

4'H-espiro[fluoren-9,1'-naftaleno] (25e)



Rendimiento (puro): 93 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₂H₁₆

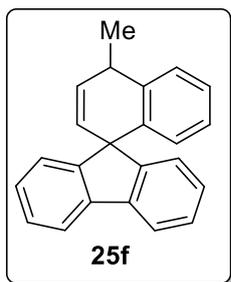
R_f = 0.31 (Hexano)

P_f = 83 - 87 °C

EMAR (IE). Calculada: 280.1252; experimental: 280.1275.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.77 (m, 2H, CH₂), 5.49 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H, CH), 6.22 (dt, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, CH), 6.31 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, CH), 6.88 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, CH), 7.19 (m, 6H, 6CH), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29.9 (CH₂), 55.9 (C), 119.8 (CH), 124.1 (CH), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 130.0 (CH), 133.7 (C), 137.6 (C), 140.1 (C), 154.1 (C).

4'-Metil-4'H-espiro[fluoren-9,1'-naftaleno] (25f)

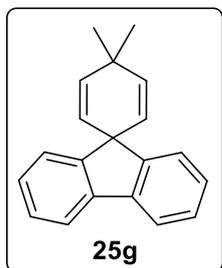


Rendimiento (puro): 54 %
 Aspecto: Aceite amarillento
 Fórmula empírica: C₂₃H₁₈
 R_f = 0.32 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 294.1409; experimental: 294.1403.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H CH₃), 3.79 (m, 1H, CH), 5.38 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H, CH), 6.12 (dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 1H, CH), 6.28 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, CH), 6.88 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, CH), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H, 3CH), 7.28 (m, 2H, 2CH), 7.38 (m, 3H, 3CH), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 26.2 (CH₃), 33.4 (CH), 56.0 (C), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (C), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 130.4 (CH), 136.6 (C), 139.4 (C), 140.2 (C), 153.6 (C), 154.3 (C).

4,4-Dimetilespiro[ciclohexa[2,5]dien-1,9'-fluoreno] (25g)



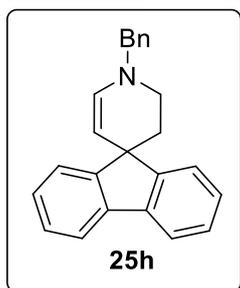
Rendimiento (puro): 58 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₀H₁₈
 R_f = 0.46 (Pentano)

EMAR (IE). Calculada: 258.1409; experimental: 258.1411.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.34 (s, 6H, 2CH₃), 5.20 (d, *J* = 9.99 Hz, 1H, CH), 5.90 (d, *J* = 9.98 Hz, 1H, CH), 7.36 (m, 6H, 6CH), 7.76 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.3 (2CH₃), 32.9 (C), 53.6 (C), 119.8 (CH), 125.4 (CH), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 135.9 (CH), 140.2 (C), 151.0 (C).

Parte experimental

1'-Bencil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[fluoren-9,4'-piridina] (25h)



Rendimiento (puro): 62 %

Aspecto: Aceite naranja

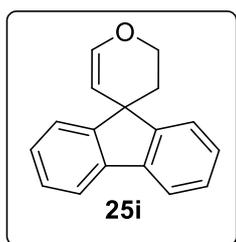
Fórmula empírica: C₂₄H₂₁N

R_f = 0.49 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 323.1674; experimental: 323.1680.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.21 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 4.23 (s, 2H, CH₂), 6.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.37 (m, 8H, 8CH), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 35.0 (CH₂), 44.1 (CH₂), 48.7 (C), 59.8 (CH₂), 98.4 (CH), 119.6 (CH), 124.5 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 137.5 (CH), 138.0 (C), 139.6 (C), 153.9 (C).

2',3'-Dihidroespiro[fluoren-9,4'-pirano] (25i)



Rendimiento (puro): 72 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₇H₁₄O

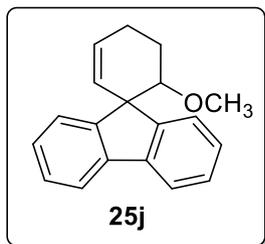
R_f = 0.52 (Hexano/AcOEt, 30:1)

P_f = 131 - 135 °C

EMAR (IE). Calculada: 234.1045; experimental: 234.1049.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 6.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 7.39 (m, 4H, 4CH), 7.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2CH), 7.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 35.2 (CH₂), 47.1 (C), 63.5 (CH₂), 103.8 (CH), 119.9 (CH), 124.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 139.7 (C), 145.8 (CH), 152.1 (C).

6-Metoxiespiro[ciclohex[2]en-1,9'-fluoreno] (25j)

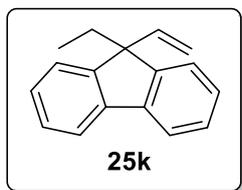


Rendimiento (puro): 39 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₉H₁₈O
 R_f = 0.45 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 262.1358; experimental: 262.1356.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.21 (m, 2H, CH₂), 2.47 (m, 2H, CH₂), 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.70 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 1H, CH), 5.23 (dt, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H, CH), 6.01 (dq, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H, CH), 7.36 (m, 5H, 5CH), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24.2 (CH₂), 24.7 (CH₂), 57.3 (C), 58.3 (CH), 83.2 (CH₃), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 123.7 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 129.6 (CH), 141.2 (CH), 147.9 (C), 150.9 (C).

9-Etil-9-vinil-9H-fluoreno (25k)



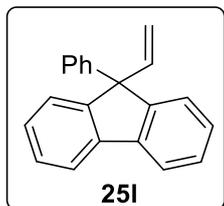
Rendimiento (puro): 69 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₆
 R_f = 0.24 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 220.1252; experimental: 220.1256.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 5.06 (dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1H, CH₂), 5.16 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.07 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1H, CH), 7.38 (m, 6H, 6CH), 7.76 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.3 (CH₃), 30.4 (CH₂), 58.1 (C), 112.2 (CH), 120.0 (2CH), 124.1 (2CH), 127.2 (4CH), 140.8 (2C), 142.3 (CH₂), 148.9 (2C).

Parte experimental

9-fenil-9-vinil-9H-fluoreno (25I)



Rendimiento (puro): 98 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₁H₁₆

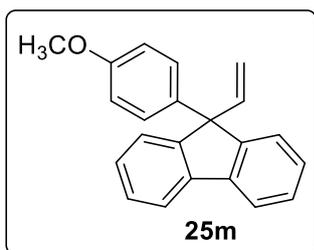
R_f = 0.16 (Hexano)

P_f = 96 – 98 °C

EMAR (IE). Calculada: 268.1252; experimental: 268.1248.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.05 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.16 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.65 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, CH), 7.27 (m, 5H, 5CH), 7.33 (m, 4H, 4CH), 7.42 (m, 2H, 2CH), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 62.8 (C), 113.8 (CH₂), 120.3 (2CH), 125.6 (2CH), 126.7 (CH), 127.3 (2CH), 127.5 (2CH), 127.5 (2CH), 128.4 (2CH), 140.1 (2C), 140.6 (CH), 144.0 (C), 149.8 (2C).

9-(4-metoxifenil)-9-vinil-9H-fluoreno (25m)



Rendimiento (puro): 85 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₂H₁₈O

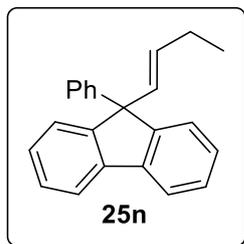
R_f = 0.21 (Hexano/AcOEt, 30:1)

P_f = 127 – 129 °C

EMAR (IE). Calculada: 298.1358; experimental: 298.1353.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.8 (s, 3H, CH₃), 5.05 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.14 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.60 (dd, *J* = 17.2, 10.3 Hz, 1H, CH), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH), 7.33 (m, 4H, 4CH), 7.40 (m, 2H, 2CH), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.6 (CH₃), 62.5 (C), 114.0 (CH₂), 114.2 (2CH), 120.7 (2CH), 126.0 (2CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.7 (2CH), 136.4 (C), 140.4 (2C), 141.3 (CH), 150.4 (2C), 158.8 (C).

(E)-9-(but-1-en-1-il)-9-fenil-9H-fluoreno (25n)



Rendimiento (puro): 88 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₃H₂₀

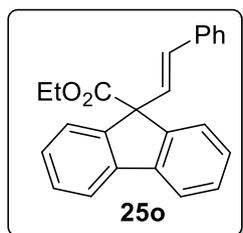
R_f = 0.40 (Hexano)

P_f = 96 – 98 °C

EMAR (IE). Calculada: 296.1565; experimental: 296.1553.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.05 (qd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, CH₂), 5.50 (dt, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H, CH), 6.20 (dt, *J* = 15.4, 1.5 Hz, 1H, CH), 7.22 (m, 5H, 5CH), 7.30 (m, 4H, 4CH), 7.36 (m, 2H, 2CH), 7.80 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 25.5 (CH₂), 61.8 (C), 120.2 (2CH), 125.6 (2CH), 126.6 (CH), 127.2 (2CH), 127.2 (2CH), 127.4 (2CH), 128.3 (2CH), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 140.0 (2C), 144.8 (C), 150.7 (2C).

(E)-9-estiril-9H-fluorencarboxilato de etilo (25o)



Rendimiento (puro): 55 %

Aspecto: Aceite amarillento

Fórmula empírica: C₂₄H₂₀O₂

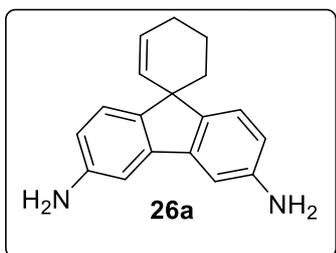
R_f = 0.14 (Pentano/Et₂O, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 340.1463; experimental: 340.1456.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH), 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH), 7.4 (m, 9H, 9CH), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.0 (CH₃), 61.7 (CH₂), 64.0 (C), 120.2 (2CH), 126.1 (2CH), 126.5 (2CH), 127.6 (3CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 136.7 (C), 140.5 (2C), 144.7 (2C), 171.9 (C).

Parte experimental

Espiro[ciclohex-2-en-1,9'-fluoren]-3',6'-diamina (**26a**)



Rendimiento (puro): 42 %

Aspecto: Aceite naranja

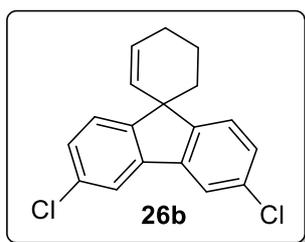
Fórmula empírica: C₁₈H₁₈N₂

R_f = 0.41 (Hexano/AcOEt, 15:1)

EMAR (IE). Calculada: 262.1470; experimental: 262.1468.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.53 (bs, 2H, NH₂), 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.25 (m, 2H, CH₂), 3.75 (bs, 2H, NH₂), 5.28 (dt, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H, CH), 5.98 (dt, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H, CH), 6.64 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 2H, 2CH), 7.01 (s, 2H, 2CH), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 35.3 (CH₂), 50.3 (C), 106.2 (2CH), 114.5 (2CH), 125.0 (2CH), 127.6 (CH), 131.1 (CH), 141.0 (2C), 144.1 (2C), 145.7 (2C).

3',6'-Dicloroespiro[ciclohex-2-en-1,9'-fluoreno] (**26b**)



Rendimiento (puro): 45 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₈H₁₄Cl₂

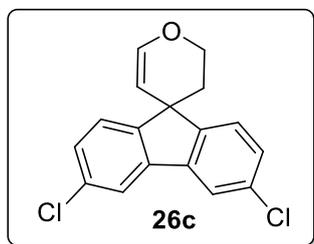
R_f = 0.58 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 300.0473; experimental: 300.0469.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.83 (m, 2H, CH₂), 2.00 (m, 2H, CH₂), 2.31 (m, 2H, CH₂), 5.24 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH), 6.11 (dt, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.29 (m, 3H, 3CH), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH), 7.38 (s, 1H, CH), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 19.8 (CH₂), 24.3 (CH₂), 34.8 (CH₂), 51.2 (C), 112.9 (C), 120.2 (CH), 120.7 (C), 125.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.7 (CH), 133.4 (C), 133.8 (C), 140.4 (C), 151.2 (C).

3,6-Dicloro-2',3'-dihidroespiro[fluoren-9,4'-pirano] (26c)

La síntesis de este ejemplo requirió 72 h de tiempo de reacción.



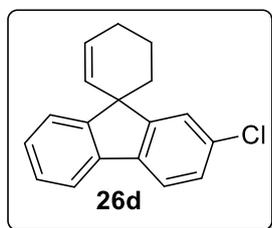
Rendimiento (puro): 27 %
 Aspecto: Sólido amarillo
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₂Cl₂O
 R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt 30:1)
 P_f = 124 - 126 °C

EMAR (IE). Calculada: 302.0268; experimental: 302.0269.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH), 6.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 2H, 2CH), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2CH), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 34.9 (CH₂), 46.6 (C), 63.2 (CH₂), 102.6 (CH), 120.4 (2CH), 125.4 (2CH), 128.1 (2CH), 133.7 (2C), 140.2 (2C), 146.3 (CH), 150.7 (2C).

2'-Cloroespiro[ciclohex-2-en-1,9'-fluoreno] (26d)

La síntesis de este ejemplo requirió 48 h de tiempo de reacción.



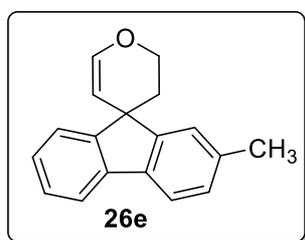
Rendimiento (puro): 32 %
 Aspecto: Aceite amarillento
 Fórmula empírica: C₁₈H₁₅Cl
 R_f = 0.39 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 266.0862; experimental: 266.0854.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.87 (m, 2H, CH₂), 2.04 (m, 2H, CH₂), 2.33 (m, 2H, CH₂), 5.30 (dt, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H, CH), 6.10 (dt, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.33 (m, 3H, 3CH), 7.45 (m, 2H, 2CH), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 7.72 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 19.8 (CH₂), 24.3 (CH₂), 34.8 (CH₂), 51.8 (C), 119.8 (CH), 120.7 (CH), 124.6 (CH), 125.0 (2CH), 127.0 (2CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 132.2 (C), 138.4 (C), 138.8 (C), 152.5 (C), 154.4 (C).

Parte experimental

2-Metil-2',3'-dihidroespiro[fluoren-9,4'-pirano] (26e)

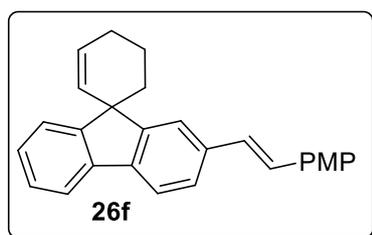


Rendimiento (puro): 80 %
Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₁₈H₁₆O
R_f = 0.41 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada: 248.1201; experimental: 248.1194.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 2.48 (s, 3H, CH₃), 4.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH), 6.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH), 7.2 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.36 (m, 3H, 3CH), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.8 (CH₃), 35.2 (CH₂), 46.9 (C), 63.5 (CH₂), 104.0 (CH), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 124.2 (CH), 125.0 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 133.1 (C), 137.4 (C), 139.8 (C), 145.7 (CH), 152.0 (C), 152.3 (C).

(E)-2'-(4-metoxiestiril)espiro[ciclohex-2-en-1,9'-fluoreno] (26f)

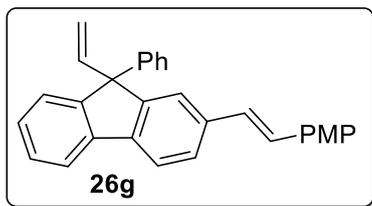


Rendimiento (puro): 45 %
Aspecto: Sólido blanco
Fórmula empírica: C₂₇H₂₄O
R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt, 9:1)
P_f = 113 - 115 °C

EMAR (IE). Calculada: 364.1827; experimental: 364.1837.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.92 (m, 2H, CH₂), 2.09 (m, 2H, CH₂), 2.38 (m, 2H, CH₂), 3.06 (s, 3H, CH₃), 5.37 (dt, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H, CH), 6.14 (dt, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H, CH), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.38 (m, 3H, 3CH), 7.50 (m, 4H, 4CH), 7.62 (s, 1H, CH), 7.73 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 35.1 (CH₂), 51.7 (C), 55.3 (CH₃), 114.1 (2CH), 119.7 (CH), 120.0 (CH), 122.1 (CH), 124.6 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (2CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 130.3 (C), 136.9 (C), 139.2 (C), 139.6 (C), 152.8 (C), 153.2 (C), 159.2 (C).

(E)-2-(4-metoxiestiril)-9-fenil-9-vinil-9H-fluoreno (26g)

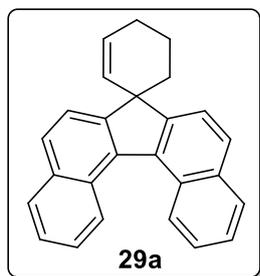


Rendimiento (puro): 45 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₃₀H₂₄O
 R_f = 0.38 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 400.1827; experimental: 400.1820.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.85 (s, 3H, CH₃), 5.05 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.15 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.65 (dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, 1H, CH), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH), 7.27 (m, 9H, 9CH), 7.43 (m, 4H, 4CH), 7.75 (m, 1H, CH), 7.78 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.3 (CH₃), 62.7 (C), 113.9 (CH₂), 114.1 (2CH), 120.2 (CH), 120.5 (CH), 123.2 (CH), 125.6 (CH), 126.0 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (2CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (2CH), 137.2 (C), 139.4 (C), 139.8 (C), 140.5 (C), 140.6 (CH), 143.9 (C), 150.0 (C), 150.4 (C), 159.2 (C).

Espiro[ciclohex[2]en-1,7'-dibenzo[*c,g*]fluoreno] (29a)



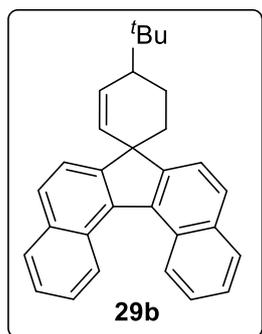
Rendimiento (puro): 70 %
 Aspecto: Aceite amarillento
 Fórmula empírica: C₂₆H₂₀
 R_f = 0.27 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 332.1565; experimental: 332.1570.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.01 (m, 2H CH₂), 2.15 (m, 2H, CH₂), 2.43 (m, 2H, CH₂), 5.33 (dt, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H, CH), 6.25 (dt, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.58 (m, 4H, 4CH), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH), 8.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.2 (CH₂), 24.5 (CH₂), 33.9 (CH₂), 52.3 (C), 122.2 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.1 (C), 134.3 (C), 136.3 (C), 152.1 (C).

Parte experimental

4-(*tert*-Butil)espiro[ciclohex[2]en-1,7'-dibenzo[*c,g*]fluoreno] (29b)

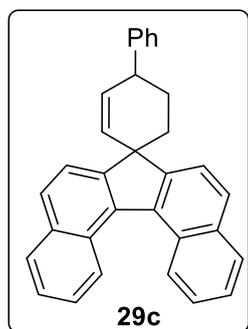


Rendimiento (puro): 81 %
Aspecto: Aceite amarillento
Fórmula empírica: C₃₀H₂₈
R_f = 0.45 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 388.2191; experimental: 388.2195.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.16 (s, 9H, 3CH₃), 1.74 (m, 2H, CH₂), 2.03 (m, 2H, CH₂), 2.30 (m, 2H, CH₂), 5.35 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH), 6.27 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH), 7.57 (m, 3H, 3CH), 7.80 (m, 1H, 1CH), 7.95 (m, 4H, 4CH), 8.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.1 (C), 27.5 (3CH₃), 33.0 (CH₂), 34.2 (CH), 45.5 (CH₂), 52.4 (C), 121.7 (CH), 122.6 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 132.4 (CH), 134.2 (C), 134.3 (C), 136.3 (C), 136.5 (C), 154.5 (C), 152.8 (C).

4-Fenilespiro[ciclohex[2]en-1,7'-dibenzo[*c,g*]fluoreno] (29c)



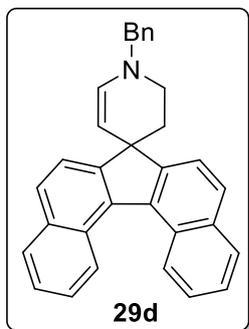
Rendimiento (puro): 67 %
Aspecto: Sólido naranja
Fórmula empírica: C₃₂H₂₄
R_f = 0.63 (Hexano/AcOEt, 20:1)
P_f = 152 - 157 °C

EMAR (IE). Calculada: 408.1878; experimental: 408.1869.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.95 (m, 1H, CH₂), 2.27 (m, 2H, CH₂), 2.45 (m, 1H, CH₂), 3.86 (m, 1H, CH), 5.56 (dd, 1H, *J* = 10.0, 1.5 Hz, CH), 6.33 (dd, 1H, *J* = 9.9, 2.5 Hz, CH), 7.62 (m, 8H, 8CH), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.99 (m, 6H, 6CH), 8.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.5 (CH₂), 32.9 (CH₂), 41.3 (CH₂), 52.2 (C), 121.9 (CH), 122.3 (CH), 125.0 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH),

127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.4 (CH), 133.1 (CH), 134.4 (CH), 134.4 (C), 136.5(C), 136.6 (C), 146.1 (C), 151.2 (C), 152.0 (C).

1'-bencil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[dibenzo[*c,g*]fluoren-7,4'-piridina] (29d)

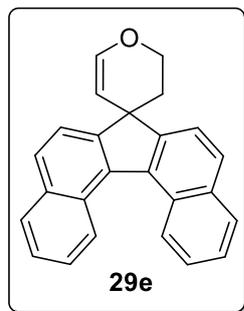


Rendimiento (puro): 53 %
 Aspecto: Sólido marrón
 Fórmula empírica: C₃₂H₂₅N
 R_f = 0.41 (Hexano/AcOEt, 9:1)
 P_f = 132 - 137 °C

EMAR (IE). Calculada: 423.1987; experimental: 423.1989.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 4.30 (s, 2H, CH₂), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.47-7.63 (m, 11H, 11CH), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH), 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2CH), 8.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 34.2 (CH₂), 44.2 (CH₂), 49.3 (C), 59.8 (CH₂), 96.5 (CH), 122.2 (CH), 124.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (C), 134.18 (C), 135.93 (C), 138.04 (C), 138.59 (CH), 153.24 (C).

2', 3'-dihidroespiro[dibenzo[*c,g*]fluoren-7,4'-pirano] (29e)



Rendimiento (puro): 60 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₅H₁₈O
 R_f = 0.48 (Hexano/AcOEt, 9:1)

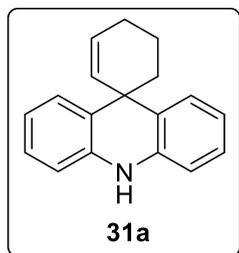
EMAR (IE). Calculada: 334.1358; experimental: 334.1354.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.19 (m, 2H, CH₂), 4.49 (m, 3H, CH and CH₂), 6.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 7.58 (m, 4H, 4CH), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH), 8.01 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H, 2CH), 8.71 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 34.1 (CH₂), 47.7 (C), 63.6 (CH₂), 102.6 (CH), 121.7 (2CH), 125.0

Parte experimental

(2CH), 125.0 (2C), 125.1 (2CH), 127.0 (2CH), 128.4 (2CH), 128.6 (2C), 128.8 (2CH), 134.4 (CH), 136.2 (2C), 146.9 (C), 151.4 (C).

10H-Espiro[acridina-9,1'-ciclohex[2]eno] (31a)



Rendimiento (puro): 80 %

Aspecto: Sólido verde

Fórmula empírica: C₁₈H₁₇N

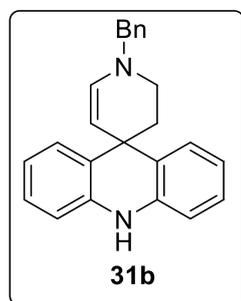
R_f = 0.40 (Hexano/AcOEt, 9:1)

P_f = 151 - 153 °C

EMAR (IE). Calculada: 247.1361; experimental: 247.1370.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.73 (m, 2H, CH₂), 2.19 (m, 2H, CH₂), 5.88 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H, CH), 6.20 (bs, 1H, NH), 6.32 (dt, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H, CH), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2CH), 6.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2CH), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2CH), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 17.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 42.3 (C), 113.4 (CH), 120.5 (CH), 126.8 (CH), 127.8 (C), 128.0 (CH), 130.3 (CH), 131.0 (CH), 139.1 (C).

1'-Bencil-2', 3'-dihidro-1'H,10H-espiro[acridin-9,4'-piridina] (31b)



Rendimiento (puro): 35 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₄H₂₂N₂

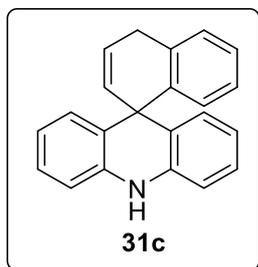
R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 338.1783; experimental: 338.1770.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 2.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.14 (s, 2H, CH₂), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 6.16 (bs, 1H, NH), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 6.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2CH), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2CH), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2CH), 7.36 (m, 5H, 5CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 37.5 (CH₂), 39.5 (C), 42.4 (CH₂), 59.5 (CH₂), 100.0 (C), 113.1 (CH), 120.4 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (C), 138.0 (CH), 138.2 (C), 139.0 (C).

4'H, 10H-espiro[acridin-9,1'-naftaleno] (31c)

La síntesis de este ejemplo requirió de 4 equiv de *N*-tosilhidrazona.

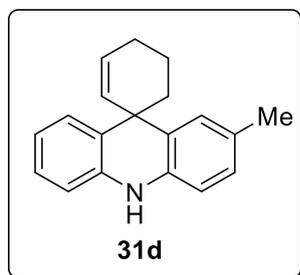


Rendimiento (puro): 40 %
 Aspecto: Sólido verde
 Fórmula empírica: C₂₂H₁₇N
 R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt, 9:1)
 P_f = 168 - 172 °C

EMAR (IE). Calculada: 295.1361; experimental: 295.1367.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.63 (m, 2H, CH₂), 5.96 (dt, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H, CH), 6.06 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H, CH), 6.18 (bs, 1H, NH), 6.75 (m, 4H, 4CH), 6.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, 2CH), 7.10 (m, 6H, 6CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29.4 (CH₂), 45.9 (C), 113.5 (CH), 119.6 (CH), 120.7 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (C), 127.7 (CH), 128.0 (C), 130.8 (CH), 131.5 (CH), 134.0 (C), 137.1 (C).

2-Metil-10H-espiro[acridin-9,1'-ciclohex[2]eno] (31d)

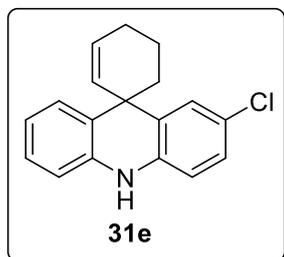


Rendimiento (puro): 60 %
 Aspecto: Aceite marrón
 Fórmula empírica: C₁₉H₁₉N
 R_f = 0.39 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 261.1517; experimental: 261.1518.

¹H-RMN (300 MHz, THF-d⁸) δ (ppm) = 2.38 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 2H, CH₂), 3.06 (m, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.52 (bs, 1H, NH), 6.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH), 7.18 (dt, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H, CH), 7.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH), 7.69 (m, 2H, 2CH), 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 7.97 (m, 2H, 2CH), 8.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (100 MHz, THF-d⁸) δ (ppm) = 15.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 23.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 40.4 (C), 111.3 (CH), 117.1 (CH), 124.5 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 126.35 (C), 127.5 (CH), 129.7 (C), 135.8 (C), 138.4 (C).

2-Cloro-10H-espiro[acridin-9,1'-ciclohex[2]eno] (31e)



Rendimiento (puro): 51 %

Aspecto: Aceite amarillo

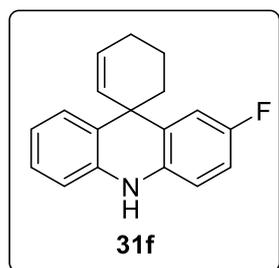
Fórmula empírica: C₁₈H₁₆NCl

R_f = 0.37 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 281.0971; experimental: 291.0978.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.69 (m, 2H, CH₂), 2.18 (m, 2H, CH₂), 5.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH), 6.20 (bs, 1H, NH), 6.35 (dt, *J* = 10.1, 3.7 Hz, 1H, CH), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH), 6.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.0 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 7.11 (m, 2H, 2CH), 7.31 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (100 MHz, THF-d⁸) δ (ppm) = 17.4 (CH₂), 24.7 (CH₂), 38.1 (CH₂), 42.3 (C), 113.3 (CH), 114.4 (CH), 119.8 (CH), 124.0 (C), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (C), 130.4 (CH), 130.6 (CH), 138.7 (C), 139.4 (C).

2-Fluoro-10H-espiro[acridin-9,1'-ciclohex[2]eno] (31f)



Rendimiento (puro): 72 %

Aspecto: Aceite amarillo

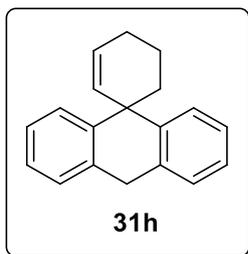
Fórmula empírica: C₁₈H₁₆NF

R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 265.1267; experimental: 265.1266.

¹H-RMN (300 MHz, THF-d⁸) δ (ppm) = 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.64 (m, 2H, CH₂), 3.05 (m, 2H, CH₂), 3.62 (bs, 1H, NH), 5.82 (dt, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H, CH), 6.32 (dt, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H, CH), 6.82 (m, 4H, CH), 7.01 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, CH), 7.07 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, CH), 7.23 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (100 MHz, THF-d⁸) δ (ppm) = 17.5 (CH₂), 24.7 (CH₂), 37.8 (CH₂), 42.4 (C), 112.9 (d, *J*_{C-F} = 23 Hz, CH), 113.2 (CH), 113.5 (d, *J* = 31.8 Hz, CH), 113.7 (CH), 119.5 (CH), 126.0 (C), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (d, *J*_{C-F} = 6.1 Hz, C), 130.3 (CH), 130.7 (CH), 136.4 (C), 139.9 (C), 157.3 (d, *J*_{C-F} = 235.3 Hz, C).

10H-espiro[antracen-9,1'-ciclohex[2]eno] (31h)



Rendimiento (puro): 78 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₉H₁₈

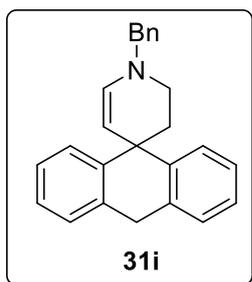
R_f = 0.34 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 246.1413; experimental: 246.1412.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.20 (m, 2H, CH₂), 3.94 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 4.20 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 5.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH), 6.35 (dt, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.26 (m, 6H, 6CH), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 35.6 (CH₂), 36.2 (C), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 130.0 (CH), 132.2 (CH), 135.7 (C), 143.6 (C).

1'-Bencil-2', 3'-dihidro-1'H, 10H-espiro[antracen-9,4'-piridina] (31i)

La síntesis de este ejemplo requirió un tiempo de reacción de 48 h.



Rendimiento (puro): 53 %

Aspecto: Aceite naranja

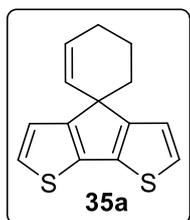
Fórmula empírica: C₂₅H₂₃N

R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt, 30:1)

EMAR (IE). Calculada: 337.1830; experimental: 337.1836.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 4.15 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 4.19 (s, 2H, CH₂), 4.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 7.23-7.42 (m, 11H, 11CH), 7.64 (m, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 35.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 42.8 (C), 43.6 (CH₂), 59.5 (CH₂), 101.4 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 135.6 (CH), 137.9 (2C), 138.3 (C), 144.7 (2C).

Espiro[ciclohex[2]en-1,4'-ciclopenta[2,1-b; 3,4-b']ditiófono] (35a)



Rendimiento (puro): 73 %

Aspecto: Aceite amarillo

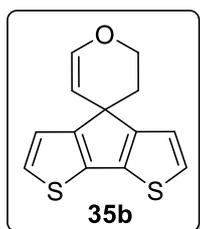
Fórmula empírica: C₁₄H₁₂S₂

R_f = 0.30 (Pentano)

EMAR (IE). Calculada: 244.0380; experimental: 244.0379.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂), 2.09 (m, 1H, CH₂), 2.32 (m, 2H, CH₂), 2.40 (m, 2H, CH₂), 5.95 (m, 2H, 2CH), 7.04 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, 2CH), 7.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 47.2 (C), 122.4 (2CH), 124.5 (2CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 136.0 (2C), 159.1 (2C).

2',3'-Dihidroespiro[ciclopenta[2,1-b:3,4-b']ditiófono-4,4'-pirano] (35b)



Rendimiento (puro): 45 %

Aspecto: Sólido verde

Fórmula empírica: C₁₃H₁₀OS₂

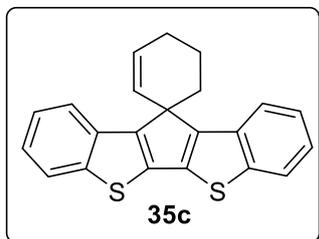
R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt, 30:1)

P_f = 81 - 82 °C

EMAR (IE). Calculada: 246.0174; experimental: 246.0178.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.11 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂), 4.36 (m, 2H, CH₂), 4.45 (dt, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H, CH), 6.71 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 7.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, 2CH), 7.19 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.8 (CH₂), 44.7 (C), 64.2 (CH₂), 102.4 (CH), 122.0 (2CH), 125.2 (2CH), 136.4 (2C), 145.7 (CH), 158.4 (2C).

Espiro[ciclohex[2]en-1, 11'-ciclopenta[2,1-b; 3,4-b']bisbenzotiofeno] (35c)



Rendimiento (puro): 25 %

Aspecto: Sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₁₆S₂

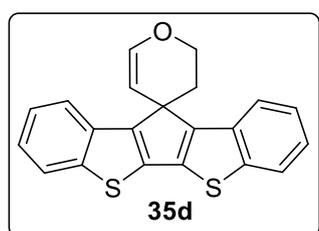
R_f = 0.29 (Hexano)

P_f = 116 - 118 °C

EMAR (IE). Calculada: 344.0693; experimental: 344.0699.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, CH₂), 2.72 (m, 2H, CH₂), 6.25 (m, 2H, 2CH), 7.30 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2H, 2CH), 7.41 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2H, 2CH), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2CH), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 50.5 (C), 122.3 (2CH), 123.4 (2CH), 123.6 (2C), 124.2 (2CH), 125.0 (2CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 134.6 (2C), 143.9 (2C), 154.3 (2C).

2',3'-Dihidroespiro[ciclopenta[2,1-*b*; 3,4-*b'*]bisbenzotiofen-11,4'-pirano] (35d)



Rendimiento (puro): 40 %

Aspecto: Sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₁₄OS₂

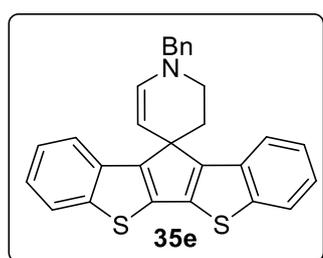
R_f = 0.56 (Hexano/AcOEt, 15:1)

P_f = 132 – 135 °C

EMAR (IE). Calculada: 346.0517; experimental: 346.0518.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 6.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 7.33 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 2H, 2CH), 7.44 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 2H, 2CH), 7.94 (m, 4H, 4CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.0 (CH₂), 46.2 (C), 63.5 (CH₂), 100.7 (CH), 121.2 (2CH), 123.5 (2CH), 124.1 (2CH), 124.9 (2CH), 134.2 (2C), 137.3 (2C), 143.7 (2C), 146.5 (CH), 152.0 (2C).

1'-Bencil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopenta[2,1-*b*;3,4-*b'*]bisbenzotiofen-11,4'-piridina] (35e)



Rendimiento (puro): 30 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₈H₂₁NS₂

R_f = 0.40 (Hexano/AcOEt, 10:1)

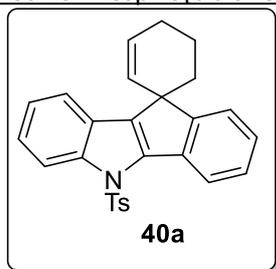
EMAR (IE). Calculada: 435.1115; experimental: 435.1122.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 4.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 4.38 (s, 2H, CH₂), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.26 (m, 4H, 4CH), 7.39 (m, 2H, 2CH), 7.52 (m, 3H, 3CH), 7.66 (m, 2H, 2CH), 7.85 (m, 1H, CH), 7.87

Parte experimental

(m, 1H, CH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.0 (CH_2), 43.9 (CH_2), 48.2 (C), 60.0 (CH_2), 93.8 (CH), 121.4 (3CH), 122.2 (CH), 123.2 (CH), 123.7 (CH), 123.9 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 127.7 (C), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 134.5 (CH), 137.2 (2C), 137.7 (2C), 143.6 (2C), 153.8 (2C).

5'-Tosil-5'H-espiro[ciclohex[2]-ene-1,10'-indeno[1,2-b]indol] (40a)



Rendimiento (puro): 40 %

Aspecto: Aceite amarillo

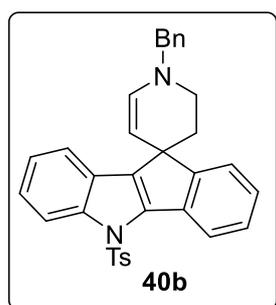
Fórmula empírica: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$

R_f = 0.18 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 425.1450; experimental: 425.1458.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.90 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.38 (m, 2H, CH_2), 5.21 (dt, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H, CH), 6.14 (dt, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2CH), 7.33 (m, 2H, 2CH), 7.44 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H, 2CH), 7.51 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H, 2CH), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2CH), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 8.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 20.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 24.3 (CH_2), 33.0 (CH_2), 47.0 (C), 115.8 (CH), 119.3 (CH), 121.8 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (C), 126.7 (2CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2CH), 133.1 (C), 135.1 (C), 138.5 (C), 140.7 (C), 141.2 (C), 144.7 (C), 156.9 (C).

1'-Bencil-5-tosil-2',3'-dihidro-1'H, 5H-espiro[indeno[1,2-b]indol-10,4'-piridina] (40b)



Rendimiento (puro): 33 %

Aspecto: Aceite naranja

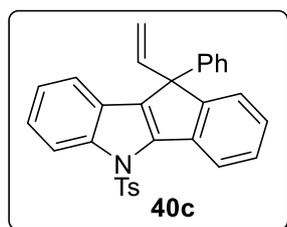
Fórmula empírica: $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt 4:1)

EMAR (IE). Calculada: 516.1872; experimental: 516.1872.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.96 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.25 (m, 2H, CH₂), 4.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 4.26 (2s, 2H, CH₂), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.12 (m, 4H, 4CH), 7.43 (m, 9H, 9CH), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH), 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.5 (CH₃), 33.1 (CH₂), 44.0 (C), 44.2 (CH₂), 59.8 (CH₂), 95.8 (CH), 115.7 (CH), 119.2 (CH), 121.6 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (CH), 124.2 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (C), 126.6 (2CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.7 (2CH), 132.9 (2C), 135.0 (C), 137.8 (2C), 137.9 (CH), 139.2 (C), 144.4 (C), 158.3 (C).

10-Fenil-5-tosil-10-vinil-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol (40c)

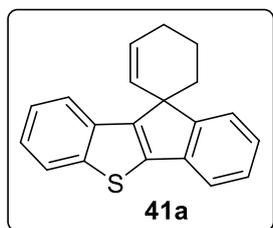


Rendimiento (puro): 31 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₃₀H₂₃NO₂S
 R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 461.1450; experimental: 461.1446.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.93 (dd, *J* = 17.1, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.07 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 6.60 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H, CH), 7.12 (m, 3H, 3CH), 7.20 (m, 5H, 5CH), 7.30 (m, 5H, 5CH), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2CH), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH), 8.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.5 (CH₃), 57.8 (C), 114.6 (CH₂), 116.1 (CH), 119.5 (CH), 122.4 (CH), 124.3 (CH), 124.6 (CH), 124.9 (CH), 126.0 (C), 126.6 (2CH), 126.6 (CH), 126.9 (2CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (2CH), 128.8 (C), 129.6 (2CH), 133.1 (C), 134.7 (C), 136.6 (C), 138.3 (CH), 141.3 (C), 141.4 (C), 144.7 (C), 154.8 (C).

Espiro[benzo[*b*]indeno[2,1-*d*]tiofen-10,1'-ciclohex[2]-ene] (41a)



Rendimiento (puro): 73 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₀H₁₆S
 R_f = 0.31 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 288.0973; experimental: 288.0970.

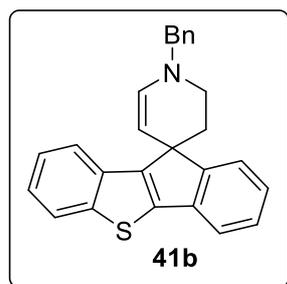
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.77 (m, 1H, CH₂), 2.16 (m, 2H, CH₂), 2.29 (m, 1H, CH₂), 2.44 (m, 2H, CH₂), 5.40 (dd, *J* = 9.9, 1.3 Hz, 1H, CH), 6.23 (dt, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, CH), 7.41

Parte experimental

(m, 4H, 4CH), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H, 2CH), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH), 7.93 (m, 1H, CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 20.3 (CH_2), 24.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 50.8 (C), 119.7 (CH), 121.6 (CH), 121.6 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 129.7 (CH), 134.3 (C), 137.2 (C), 141.5 (C), 144.4 (C), 149.6 (C), 155.8 (C).

1'-Bencil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[benzo[b]indeno[2,1-d]tiofen-10,4'-piridina]

(41b)



Rendimiento (puro): 56 %

Aspecto: Aceite naranja

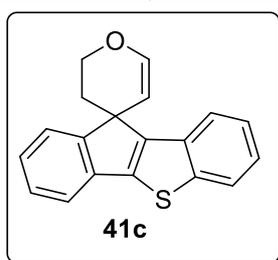
Fórmula empírica: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NS}$

$R_f = 0.40$ (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 379.1395; experimental: 379.1391.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.75 (dt, $J = 13.4, 1.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.50 (m, 1H, CH_2), 3.32 (m, 2H, CH_2), 4.23 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, CH), 4.31 (s, 2H, CH_2), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.37 (m, 6H, 6CH), 7.49 (m, 5H, 5CH), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.5 (CH_2), 44.3 (CH_2), 47.8 (C), 59.8 (CH_2), 96.0 (CH), 119.5 (CH), 121.8 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (2CH), 134.3 (C), 137.0 (C), 138.1 (CH), 138.1 (C), 140.8 (C), 144.3 (C), 150.2 (C), 157.7 (C).

2',3'-Dihidroespiro[benzo[b]indeno[2,1-d]tiofen-10,4'-pirano] (41c)



Rendimiento (puro): 86 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{OS}$

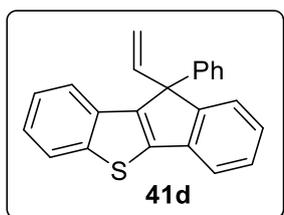
$R_f = 0.35$ (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (IE). Calculada: 290.0765; experimental: 290.0765.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.79 (dd, $J = 14.1, 1.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.63 (m, 1H, CH_2), 4.47 (m, 1H, CH_2), 4.51 (m, 1H, CH_2), 4.58 (dd, $J = 6.1, 1.6$ Hz, 1H, CH), 6.92 (d, $J = 6.2$ Hz,

1H, CH), 7.40 (m, 4H, 4CH), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 7.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.4 (CH_2), 46.0 (C), 63.8 (CH_2), 102.0 (CH), 119.8 (CH), 121.5 (CH), 124.0 (CH), 124.1 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 126.1 (CH), 127.7 (CH), 133.9 (C), 137.1 (C), 141.6 (C), 144.3 (C), 146.4 (CH), 148.3 (C), 155.8 (C).

10-Fenil-10-vinil-10H-benzo[b]indeno[2,1-d]tiofeno (41d)



Rendimiento (puro): 72 %

Aspecto: Aceite incoloro

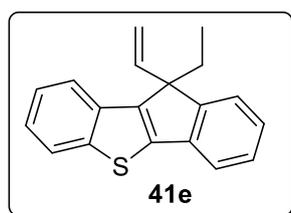
Fórmula empírica: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{S}$

$R_f = 0.34$ (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 324.0973; experimental: 324.0961.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH_2), 5.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 6.75 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H, CH), 7.34 (m, 10H, 10CH), 7.5 (m, 1H, CH), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH), 7.93 (m, 1H, CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 62.1 (C), 115.2 (CH_2), 120.6 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (2CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (2CH), 128.0 (CH), 129.0 (2CH), 134.7 (C), 137.5 (C), 138.6 (CH), 141.9 (C), 142.7 (C), 144.6 (C), 147.2 (C), 154.4 (C).

10-Etil-10-vinil-10H-benzo[b]indeno[2,1-d]tiofeno (41e)



Rendimiento (puro): 68 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{S}$

$R_f = 0.32$ (Hexano)

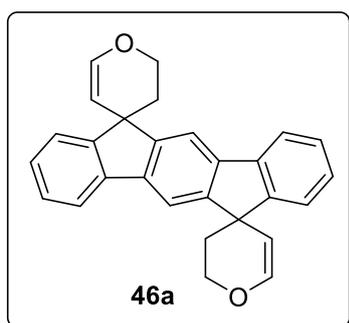
EMAR (IE). Calculada: 276.0973; experimental: 276.0972.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.37 (m, 2H, CH_2), 5.10 (dd, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_2), 5.22 (dd, $J = 17.3, 1.1$ Hz, 1H, CH_2), 6.11 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H, CH), 7.44 (m, 5H, 5CH), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.3 (CH_3), 28.8 (CH_2), 57.9 (C), 113.3 (CH_2), 119.8 (CH), 121.8 (CH), 123.3 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 124.5 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (CH), 134.5 (C), 138.1 (C), 140.4 (C), 142.5 (CH), 144.2 (C), 145.7 (C), 152.7 (C).

E.4.A.3. Procedimiento general para la síntesis de compuestos espirocíclicos con conjugación π -extendida a través de un doble proceso auto-tándem.

Procedimiento idéntico al de la síntesis de compuestos espirocíclicos sencillos pero en este caso se emplea el doble de equivalentes de *N*-tosilhidrazona (4 equiv), de *tert*-butóxido de litio (8 equiv) y de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mol %).

2,2'',3,3''-Tetrahidrodiespiro[piran-4,6'-indeno[1,2-*b*]fluoren-12',4''-pirano] (46a)



Rendimiento (puro): 82 %

Aspecto: Sólido marrón

Fórmula empírica: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_2$

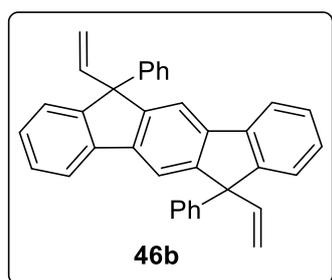
$R_f = 0.31$ (Hexano/AcOEt, 10:1)

$P_f = 134 - 136^\circ\text{C}$

EMAR (IE). Calculada: 390.1620; experimental: 390.1614.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.15 (m, 4H, 2CH_2), 4.45 (m, 4H, 2CH_2), 4.57 (dd, $J = 6.2, 4.6$ Hz, 2H, 2CH), 6.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 2CH), 7.35 (m, 4H, 4CH), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2CH), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2CH), 7.85 (s, 2H, 2CH); **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 35.3 (2CH_2), 46.8 (2C), 63.6 (2CH_2), 103.9 (2CH), 104.0 (CH), 115.6 (2CH), 115.7 (2CH), 124.2 (2CH), 127.3 (2CH), 127.6 (CH), 139.6 (2C), 145.9 (2CH), 152.1 (2C), 152.2 (2C), 152.4 (2C).

6,12-Difenil-6,12-divinil-6,12-dihidroinden[1,2-*b*]fluoreno (46b)



Rendimiento (puro): 42 %

Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{36}\text{H}_{26}$

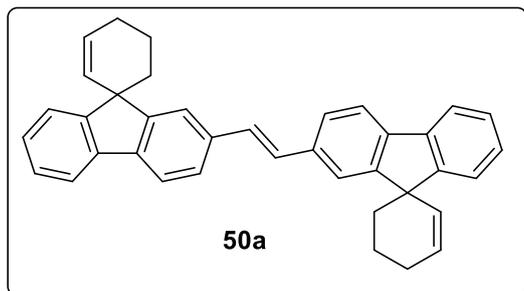
$R_f = 0.57$ (Hexano/AcOEt, 15:1)

$P_f = 113 - 115^\circ\text{C}$

EMAR (IE). Calculada: 458.2035; experimental: 458.2037.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.10 (dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 2H, 2CH), 5.17 (ddd, *J* = 10.3, 3.2, 1.1 Hz, 2H, 2CH₂), 6.69 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 2.6 Hz, 2H, 2CH₂), 7.30 (m, 16H, 16CH), 7.68 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H, 2CH), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 62.5 (2C), 113.9 (2CH₂), 117.4 (2CH), 120.3 (2CH), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (2CH), 127.3 (2CH), 127.4 (2CH), 127.4 (4CH), 128.5 (4CH), 140.0 (2C), 140.0 (2C), 140.8 (2CH), 144.1 (2C), 149.6 (2C), 150.1 (2C).

(E)-1,2-bis(espiro[ciclohex[2]-en-1,9'-fluoren]-2'-il)eteno (50a)

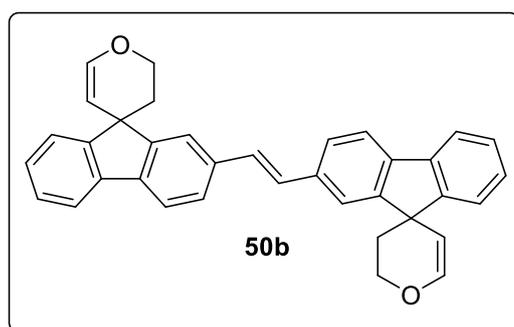


Rendimiento (puro): 60 %
 Aspecto: Sólido amarillo
 Fórmula empírica: C₃₈H₃₂
 R_f = 0.19 (Hexano/DCM, 20:1)

EMAR (IE). Calculada: 488.2504; experimental: 488.2515.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.93 (q, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2CH₂), 2.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2CH₂), 2.39 (m, 4H, 2CH₂), 5.37 (dd, *J* = 1.9, 9.9 Hz, 2H, 2CH), 6.14 (dd, *J* = 3.9, 9.9 Hz, 2H, 2CH), 7.26 (s, 2H, 2CH), 7.36 (m, 4H, 4CH), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2CH), 7.58 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 2H, 2CH), 7.65 (s, 2H, 2CH), 7.73 (m, 4H, 4CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 35.1 (CH₂), 51.7 (C), 119.8 (CH), 120.0 (CH), 122.3 (CH), 124.6 (CH), 126.0 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 136.7 (C), 139.5 (C), 139.6 (C), 152.9 (C), 153.2 (C).

(E)-1,2-bis(2',3'-dihidroespiro[fluoren-9,4'-piran]-2-il)eteno (50b)



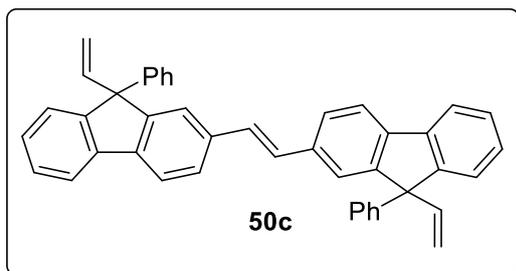
Rendimiento (puro): 51 %
 Aspecto: Sólido amarillo
 Fórmula empírica: C₃₆H₂₈O₂
 R_f = 0.25 (Hexano/AcOEt, 15:1)
 P_f = 172 – 174 °C.

EMAR (IE). Calculada: 492.2089; experimental: 492.2091.

Parte experimental

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.12 (m, 4H, 2CH₂), 4.45 (m, 4H, 2CH₂), 4.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2CH), 6.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2CH), 7.37 (m, 5H, 5CH), 7.56 (td, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 5H, 5CH), 7.75 (m, 6H, 6CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 35.3 (CH₂), 47.0 (C), 63.5 (CH₂), 103.7 (CH), 119.9 (CH), 120.2 (CH), 122.0 (CH), 124.3 (CH), 126.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (CH), 136.9 (C), 139.3 (C), 139.4 (C), 145.9 (CH), 152.4 (C), 152.7 (C).

(*E*)-1,2-bis(9-fenil-9-vinil-9H-fluoren-2-il)eteno (50c)



Rendimiento (puro): 42 %
Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₄₄H₃₂
R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 15:1)

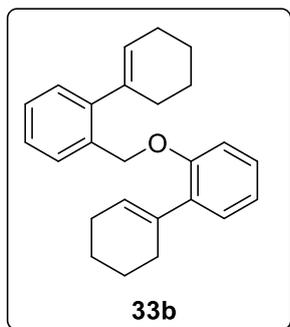
EMAR (IE). Calculada: 560.2504; experimental: 560.2503.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.03 (dt, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 2H, 2CH₂), 5.14 (dt, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 2H, 2CH₂), 6.60 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H, CH), 6.65 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H, CH), 7.12 (s, 2H, 2CH), 7.25 (m, 12H, 12CH), 7.40 (m, 5H, 5CH), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 3H, 3CH), 7.76 (m, 4H, 4CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 62.7 (C), 113.9 (CH₂), 120.3 (CH), 120.5 (CH), 123.5 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (2CH), 127.5 (2CH), 127.5 (CH), 128.5 (2CH), 128.5 (C), 136.8 (C), 139.7 (C), 139.8 (C), 140.5 (CH), 150.1 (C), 150.4 (C).

E.4.A.4. Caracterización de los productos secundarios obtenidos siguiendo los mismos procedimientos descritos para la síntesis de espirociclos.

2'-((2',3',4',5'-Tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenil

(33b)

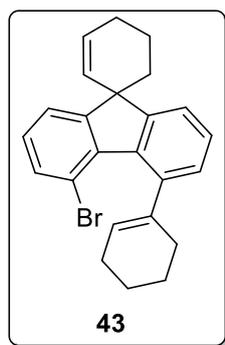


Rendimiento (puro): 23 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₅H₂₈O
 R_f = 0.31 (Hexano/AcOEt, 80:1)

EMAR (IE). Calculada: 344.2140; experimental: 344.2148.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.69 (m, 8H, CH₂), 1.71 (m, 6H, CH₂), 2.40 (m, 2H, CH₂), 5.08 (s, 2H, CH₂), 5.65 (m, 1H, CH), 5.78 (m, 1H, CH), 6.95 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H, CH₂), 7.17 (m, 3H, 3CH), 7.27 (m, 3H, 3CH), 7.56 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 23.1 (2CH₂), 25.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 68.31 (CH₂), 112.8, (CH), 120.8 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.6 (CH), 134.3 (C), 134.6 (C), 136.0 (C), 143.6 (C), 156.0 (C).

4'-Bromo-5'-(ciclohex-1-en-1-il)espiro[ciclohexan-1,9'-fluoren]-2-eno (43)



Rendimiento (puro): 10 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₂₄H₂₃Br
 R_f = 0.37 (Hexano)

EMAR (IE). Calculada: 390.0983; experimental: 390.0986.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.59 (m, 2H, CH₂), 1.88 (m, 5H, 3CH₂), 2.06 (m, 2H, CH₂), 2.33 (m, 5H, 3CH₂), 5.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH), 5.81 (s, 1H, CH), 6.10 (dt, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H, CH), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.33 (m, 2H,

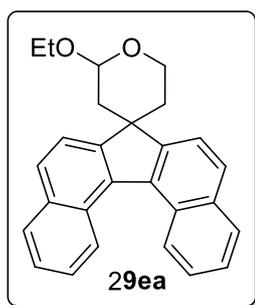
Parte experimental

2CH), 7.37 (m, 1H, CH), 7.83 (m, 1H, CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 19.9 (CH_2), 22.1 (CH_2), 23.2 (CH_2), 24.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 51.2 (C), 119.8 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (CH), 124.3 (CH), 126.6 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (C), 127.9 (C), 128.7 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (C), 140.0 (C), 140.3 (C), 153.0 (C), 153.2 (C).

E.4.A.5. Procedimiento síntesis de acetales

Se disuelve el espirociclo **29e** (0.12 mmol, 1 equiv) en EtOH (1 mL) y se adiciona el ácido *p*-toluensulfónico (4 mol %). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez terminada la reacción, el crudo de reacción se disuelve en H_2O y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO_2) empleando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

2'-Etoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[dibenzo[*c,g*]fluoren-7,4'-pirano] (**29ea**)



Rendimiento (puro): 94 %

Aspecto: Aceite naranja

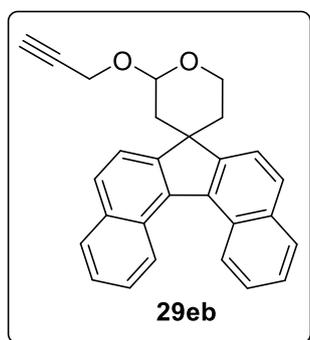
Fórmula empírica: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2$

R_f = 0.6 (Hexano/AcOEt, 3:1)

EMAR (IE). Calculada: 380.1776; experimental: 380.1781.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.89 (m, 1H, CH_2), 1.94 (m, 3H, 2 CH_2), 3.65 (m, 1H, CH_2), 4.11 (m, 1H, CH_2), 4.23 (m, 1H, CH_2), 4.35 (m, 1H, CH_2), 5.30 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H, CH), 7.56 (m, 4H, 4CH), 7.96 (m, 5H, 5CH), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH), 8.66 (m, 2H, 2CH); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.3 (CH_3), 33.6 (CH_2), 37.8 (CH_2), 48.8 (C), 60.7 (CH_2), 63.9 (CH_2), 97.9 (CH), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (2C), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 134.0 (C), 134.1 (C), 135.7 (C), 136.3 (C), 151.1 (C), 151.3 (C).

2'-(Prop-2-in-1-iloxi)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[dibenzo[*c,g*]fluoren-7,4'-pirano]
(29eb)



Rendimiento (puro): 92 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₈H₂₂O₂

R_f = 0.5 (Hexano/AcOEt, 3:1)

EMAR (IE). Calculada: 390.1620; experimental: 390.1617.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.05 (m, 2H, CH₂), 2.19 (m, 2H, CH₂), 2.54 (s, 1H, CH), 4.19 (m, 1H, CH₂), 4.42 (m, 1H, CH₂), 4.55 (s, 2H, CH₂), 5.50 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH), 7.59 (m, 4H, 4CH), 8.00 (m, 5H, 5CH), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH), 8.70 (td, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 2H, 2CH);
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.5 (CH₂), 37.2 (CH₂), 48.4 (C), 54.7 (CH₂), 60.3 (CH₂), 74.5 (CH), 79.5 (C), 96.3 (CH), 121.7 (CH), 122.2 (CH), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (2C), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 134.1 (C), 134.2 (C), 135.8 (C), 136.3 (C), 151.0 (C), 151.3 (C).

E.4.B. Síntesis de indenos

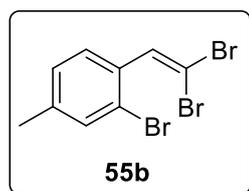
E.4.B.1. Procedimientos generales de síntesis de compuestos de partida

-Procedimiento para sintetizar los derivados tribromados.

En un schlenk se introduce bajo atmósfera inerte el correspondiente 2-bromobenzaldehído o 2-bromoacetaldehído (20 mmol, 1 equiv), tetrabromometano (1.5 equiv, 30 mmol) y DCM (35 mL). La mezcla es agitada a 0 °C y a su vez es adicionada una disolución de PPh₃ (3 equiv, 59.8 mmol) en DCM (28 mL) durante 10 min. A continuación la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 0.5 h. El crudo de reacción se disuelve en hexano enfriado y se filtra a través de celita. Se evaporan los disolventes a presión reducida y la purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando como eluyente hexano.

Parte experimental

2-Bromo-1-(2,2-dibromovinil)-4-metilbenceno (55b)



Rendimiento (puro): 77 %

Aspecto: Aceite incoloro

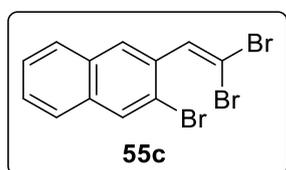
Fórmula empírica: C₉H₇Br₃

R_f = 0.6 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada: 351.8081; experimental: 351.8092.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH₃), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H, CH), 7.52 (bs, 2H, 1CH), 7.55 (s, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.1 (CH₃), 92.3 (C), 123.0 (C), 128.0 (CH), 130.0 (CH), 133.1 (C), 133.12 (CH), 136.60 (CH), 140.4 (C).

2-Bromo-3-(2,2-dibromovinil)naftaleno (55c)



Rendimiento (puro): 83 %

Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica: C₁₂H₇Br₃

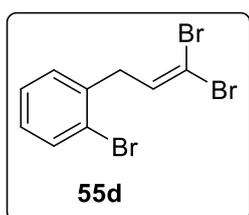
R_f = 0.44 (Hexano)

P_f = 98 - 99 °C

EMAR (ESI). Calculada: 387.8089; experimental: 387.8092.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.60 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.63 (s, 1H, CH), 7.66 (s, 1H, CH), 7.76 (s, 1H, CH), 7.84 (m, 2H, CH), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 93.3 (C), 123.6 (C), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 132.1 (C), 133.9 (C), 134.3 (C), 137.9 (CH).

1-Bromo-2-(3,3-dibromoalil)benceno (55d)



Rendimiento (puro): 78 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₉H₇Br₃

R_f = 0.62 (Hexano)

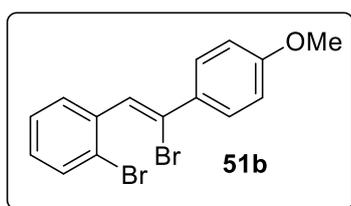
EMAR (ESI). Calculada para C₉H₆Br₃ (M-1): 350.8011; experimental: 350.8014.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 6.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 5.2, 3.9 Hz, 1H, CH), 7.31 (m, 2H, CH), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 39.7 (CH₂), 91.0 (C), 124.4 (C), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 130.4 (CH), 133.0 (CH), 135.5 (CH), 137.1 (C).

-Procedimiento para sintetizar derivados dibromados precursores de indenos y dihidronaftalenos.

En un tubo de carrusel se adiciona bajo atmósfera inerte el correspondiente compuesto tribromado (1 mmol, 1 equiv), el correspondiente ácido aril- o alquenilborónico comercial (1.05 mmol, 1.05 equiv), Pd₂(dba)₃ (2.5 mol %), P(2-Fu)₃ (15 mol %), disolución acuosa de carbonato de Cesio 1M (0.8 mL) y 1,4-dioxano (3.5 mL). La mezcla es agitada a 65 °C durante 15 h. Una vez terminada la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye el crudo de reacción con H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

(Z)-1-bromo-2-[2-bromo-2-(4-metoxifenil)vinil]benceno (51b)

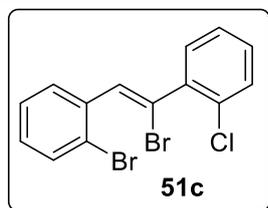


Rendimiento (puro): 67 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₅H₁₂Br₂O
 R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₅H₁₃Br₂O (M+1): 366.9330; experimental: 366.9327.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.88 (s, 3H, CH₃O), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.22 (m, 2H, 2CH), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2CH), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.5 (CH₃O), 113.7 (2CH), 124.2 (C), 126.9 (CH), 126.8 (C), 127.9 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (2CH), 131.1 (CH), 132.4 (CH), 132.6 (C), 137.3 (C), 160.3 (C).

(Z)-1-bromo-2-(2-bromo-2-(2-clorofenil)vinil)benceno (51c)



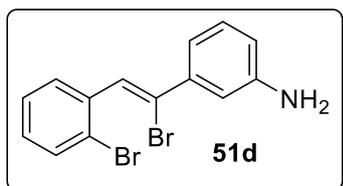
Rendimiento (puro): 78 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₄H₉Br₂Cl
 R_f = 0.47 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada: 369.8752; experimental: 369.8754.

Parte experimental

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.11 (s, 1H, CH), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.36 (m, 2H, 2CH), 7.44 (m, 1H, CH), 7.54 (bd, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 121.9 (C), 124.0 (C), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 129.7 (CH) 130.1 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (2CH), 132.6 (CH), 133.0 (C), 133.5 (CH), 136.3 (C), 139.9 (C).

(Z)-3-[1-bromo-2-(2-bromofenil)vinil]anilina (51d)



Rendimiento (puro): 58 %

Aspecto: Aceite marrón

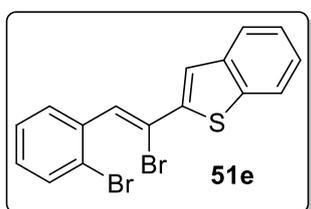
Fórmula empírica: C₁₄H₁₁Br₂N

R_f = 0.41 (Hexano/AcOEt, 3:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₄H₁₂Br₂N (M+1): 351.9332; experimental: 351.9331.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.70 (bs, 2H), 6.72 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.06 (bs, 1H, CH), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2CH), 7.29 (s, 1H, CH), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 114.6 (CH), 115.8 (CH), 118.3 (CH), 124.1 (C), 126.9 (CH), 127.1 (C), 129.2 (CH), 129.3 (2CH), 131.0 (CH), 132.4 (CH), 137.1 (C), 141.2 (C), 146.4 (C).

(Z)-2-[1-bromo-2-(2-bromofenil)vinil]benzo[b]tiofeno (51e)



Rendimiento (puro): 88 %

Aspecto: Aceite incoloro

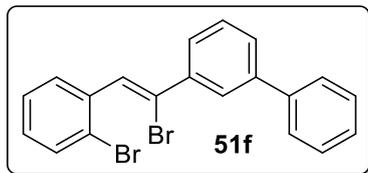
Fórmula empírica: C₁₆H₁₀Br₂S

R_f = 0.39 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₆H₁₁Br₂S (M+1): 392.8938; experimental: 392.8943.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.26 (m, 1H, CH), 7.40 (m, 3H, 3CH), 7.53 (s, 1H, CH), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.73 (s, 1H, CH), 7.82 (m, 3H, 3CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 118.6 (C), 122.1 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (C), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 131.1 (CH), 132.6 (CH), 136.2 (C), 139.3 (C), 139.6 (C), 142.3 (C).

(Z)-3-[1-bromo-2-(2-bromofenil)vinil]-1,1'-bifenil (51f)



Rendimiento (puro): 63 %

Aspecto: Aceite amarillo

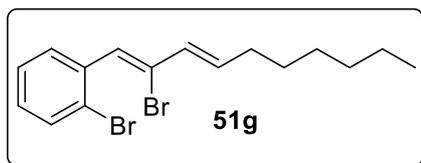
Fórmula empírica: C₂₀H₁₄Br₂

R_f = 0.34 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₀H₁₅Br₂ (M+1): 412.9529; experimental: 412.9535.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.29 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.45 (m, 2H, 2CH), 7.50 (m, 1H, CH), 7.58 (m, 3H, 3CH), 7.68 (m, 1H, CH), 7.74 (m, 3H, 3CH), 7.80 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH), 8.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 124.3 (C), 126.9 (CH), 126.9 (C), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (2CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (3CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 131.1 (CH), 132.6 (CH), 137.1 (C), 140.7 (C), 140.7 (C), 141.6 (C).

1-Bromo-2-[(1Z, 3E)-2-bromodeca-1,3-dien-1-il]benceno (51g)



Rendimiento (puro): 66 %

Aspecto: Aceite amarillo

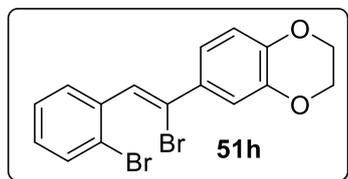
Fórmula empírica: C₁₆H₂₀Br₂

R_f = 0.61 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₆H₁₉Br₂ (M-1): 368.9839; experimental: 368.9848.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.96 (m, 3H, CH₃), 1.37 (m, 6H, 3CH₂), 1.53 (m, 2H, CH₂), 2.28 (dt, *J* = 7.8, 6.2 Hz, 2H, CH₂), 6.33 (m, 2H, CH), 6.95 (s, 1H, CH), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.35 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 124.2 (C), 126.3 (C), 126.7 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 131.4 (CH), 132.4 (CH), 136.6 (C), 138.4 (CH).

(Z)-6-[1-bromo-2-(2-bromofenil)vinil]-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina (51h)



Rendimiento (puro): 58 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₁₆H₁₂Br₂O₂

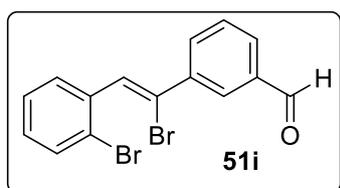
R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt, 40:1)

Parte experimental

EMAR (ESI). Calculada para $C_{16}H_{13}Br_2O_2$ (M+1): 394.9279; experimental: 394.9277.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.32 (s, 4H, $2CH_2$), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH), 7.20 (m, 2H, CH), 7.24 (m, 1H, CH), 7.28 (m, 1H, CH), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 64.3 (CH_2), 64.5 (CH_2), 117.1 (CH), 117.1 (CH), 121.2 (CH), 124.2 (C), 126.3 (C), 126.9 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 131.1 (CH), 132.4 (CH), 133.6 (C), 137.2 (C), 143.1 (C), 144.5 (C).

(Z)-3-[1-bromo-2-(2-bromofenil)vinil]benzaldehído (51i)



Rendimiento (puro): 61 %

Aspecto: Aceite naranja

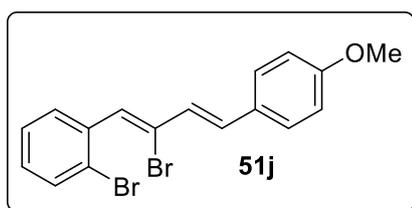
Fórmula empírica: $C_{15}H_{10}Br_2O$

$R_f = 0.20$ (Hexano/AcOEt, 20:1)

EMAR (ESI). Calculada para $C_{15}H_{11}Br_2O$ (M+1): 364.9174; experimental: 364.9171.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.24 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.37 (s, 1H, CH), 7.40 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, CH), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.91 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, CH), 7.98 (ddd, $J = 7.8, 2.0, 1.2$ Hz, 1H, CH), 8.21 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 10.10 (s, 1H, CHO); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 124.1 (C), 125.2 (C), 127.0 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 130.9 (2CH), 132.5 (CH), 133.5 (CH), 136.5 (C), 136.6 (C), 141.1 (C), 191.7 (CHO).

1-bromo-2-[(1Z,3E)-2-bromo-4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]benceno (51j)



Rendimiento (puro): 55 %

Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica: $C_{17}H_{14}Br_2O$

$R_f = 0.23$ (Hexano/AcOEt, 50:1)

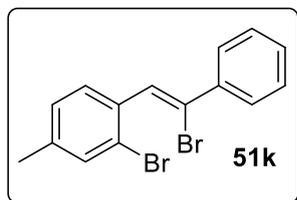
$P_f = 93 - 95$ ° C

EMAR (ESI). Calculada para $C_{17}H_{15}Br_2O$ (M+1): 392.9483; experimental: 392.9484.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.86 (s, 3H, CH_3O), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, CH), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH), 7.20 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.37 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, CH), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH), 7.64 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, CH), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 55.4 (CH_3O), 114.3 (2CH), 124.3 (C), 126.2 (CH),

126.4 (C), 126.8 (CH), 128.5 (2CH), 129.0 (C), 129.3 (CH), 130.3 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (CH), 134.7 (CH), 136.5 (C), 159.9 (C).

(Z)-2-bromo-1-(2-bromo-2-fenilvinil)-4-metilbenceno (51k)

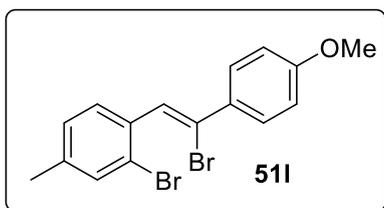


Rendimiento (puro): 60 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₅H₁₂Br₂
 R_f = 0.47 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₅H₁₃Br₂ (M+1): 350.9376; experimental: 350.9379.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 7.22 (ddd, J = 7.9, 1.0, 0.5 Hz, 1H, CH), 7.31 (s, 1H, CH), 7.44 (m, 3H, CH), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H, CH), 7.75 (m, 3H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 124.1 (C), 126.4 (C), 127.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.4 (2CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.9 (CH), 134.0 (C), 139.8 (C), 140.2 (C).

(Z)-2-bromo-1-[2-bromo-2-(4-metoxifenil)vinil]-4-metilbenceno (51l)



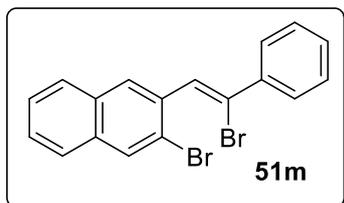
Rendimiento (puro): 95 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₁₆H₁₄Br₂O
 R_f = 0.33 (Hexano/AcOEt 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₆H₁₅Br₂O (M+1): 380.9487; experimental: 380.9484.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.19 (s, 1H, CH), 7.48 (s, 1H, CH), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.0 (CH₃), 55.4 (CH₃O), 113.7 (2CH), 124.0 (C), 126.2 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 129.3 (2CH), 130.7 (CH), 132.8 (C), 132.9 (CH), 134.2 (C), 139.5 (C), 160.2 (C).

Parte experimental

(Z)-2-bromo-3-(2-bromo-2-fenilvinil)naftaleno (51m)



Rendimiento (puro): 48 %

Aspecto: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₈H₁₂Br₂

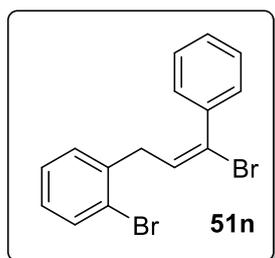
R_f = 0.33 (Hexano)

P_f = 132 - 134 ° C

EMAR (ESI). Calculada para C₁₈H₁₃Br₂ (M+1): 386.9372; experimental: 386.9379.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.45 (m, 3H, CH), 7.54 (s, 1H, CH), 7.64 (m, 2H, CH), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H, CH), 7.85 (s, 1H, CH), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH), 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 124.4 (C), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (CH), 128.5 (2CH), 129.2 (CH), 130.7 (CH), 132.2 (C), 132.2 (C), 133.9 (C), 135.4 (C), 140.0 (C).

(E)-1-bromo-2-(3-bromo-3-fenilalil)benceno (51n)



Rendimiento (puro): 55 %

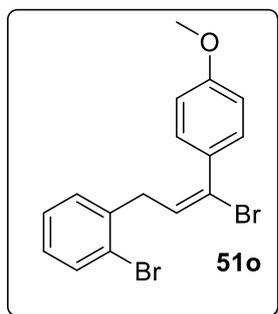
Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₅H₁₂Br₂

R_f = 0.44 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₅H₁₁Br₂ (M-1): 348.9220; experimental: 348.9222.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 6.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.14 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.35 (m, 4H, CH), 7.59 (m, 3H, CH); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 39.3 (CH₂), 124.5 (C), 126.9 (C), 127.6 (3CH), 128.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.6 (2CH), 130.5 (CH), 132.9 (CH), 138.6 (C), 139.7(C).

(E)-1-bromo-2-[3-bromo-3-(4-metoxifenil)alil]benceno (51o)

Rendimiento (puro): 84 %

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₆H₁₄Br₂OR_f = 0.29 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₆H₁₃Br₂O (M-1): 380.9311; experimental: 380.9313.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.84 (s, 3H, CH₃O), 3.86 (d, J = 6.8, 2H, CH₂), 6.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.13 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.29 (ddd, J = 7.6, 6.6, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.37 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, CH), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, CH); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 39.3 (CH₂), 55.4 (CH₃O), 113.6 (2CH), 124.5 (C), 126.8 (C), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (2CH), 130.5 (CH), 132.3 (C), 132.9 (CH), 138.8 (C), 159.9 (C).

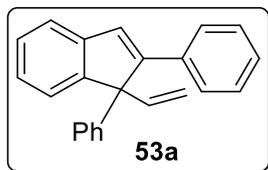
E.4.B.2. Procedimiento general para la síntesis de indenos

-Procedimiento general para la síntesis de indenos.

En un tubo de carrusel se introduce bajo atmósfera inerte el correspondiente sistema dibromado (0.1 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (4 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (16 mol %), *tert*-butóxido de litio (6 equiv, 0.6 mmol) y 1,4-dioxano (1.2 mL). La *N*-tosilhidrazona (2 equiv, 0.2 mmol) se disuelve en 1.2 mL de 1,4-dioxano y es adicionada lentamente durante 2 h a través de una bomba de adición sobre la mezcla de reacción agitada a 130 °C. A continuación se deja la reacción durante 24 h a 130 °C. Una vez terminada, se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en DCM, se filtra a través de celita y se evaporan los disolventes a presión reducida. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO₂) empleando como eluyente hexano o mezclas de hexano/AcOEt o hexano/DCM.

Parte experimental

1,2-Difenil-1-vinil-1H-indeno (53a)



Rendimiento (puro): 70 %

Aspecto: Aceite incoloro

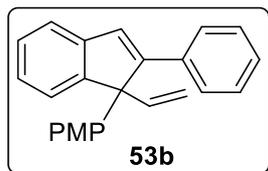
Fórmula empírica: C₂₃H₁₈

R_f = 0.41 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₃H₁₉ (M+1): 295.1481; experimental: 295.1481.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.06 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.12 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.66 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.14 (m, 2H, CH), 7.25 (m, 5H, CH), 7.30 (m, 3H, CH), 7.40 (m, 2H, CH), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 65.4 (C), 115.3 (CH₂), 121.8 (CH), 124.4 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (2CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 134.4 (CH), 138.4 (C), 141.9 (C), 142.2 (C), 152.0 (C), 152.2 (C).

1-(4-Metoxifenil)-2-fenil-1-vinil-1H-indeno (53b)



Rendimiento (puro): 60 %

Aspecto: Aceite incoloro

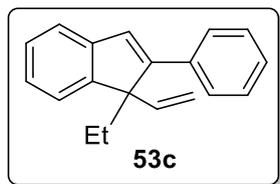
Fórmula empírica: C₂₄H₂₀O

R_f = 0.17 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₄H₂₁O (M+1): 325.1593; experimental: 325.1587.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.05 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.10 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.64 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 7.15 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.24 (m, 6H, CH), 7.37 (s, 1H, CH), 7.45 (m, 3H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃), 64.8 (C), 114.2 (CH), 115.1 (CH₂), 121.8 (CH), 124.3 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (2CH), 127.3 (2CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2CH), 134.0 (C), 134.6 (C), 138.6 (CH), 141.8 (C), 152.2 (C), 152.3 (C), 158.4 (C).

1-Etil-2-fenil-1-vinil-1H-indeno (53c)



Rendimiento (puro): 56 %

Aspecto: Aceite incoloro

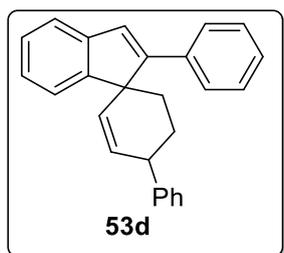
Fórmula empírica: C₁₉H₁₈

R_f = 0.37 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₁₉H₁₉ (M+1): 247.1487; experimental: 247.1481.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.24 (m, 2H, CH₂), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.41 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.87 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 7.23 (m, 2H, CH), 7.26 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH), 7.28 (bs, 1H, CH), 7.31 (dt, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1H, CH), 7.38 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 3H, CH), 7.72 (m, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 26.1 (CH₂), 61.2 (C), 113.1 (CH₂), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 125.4 (CH), 126.7 (2CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (3CH), 135.7 (C), 142.6 (CH), 143.4 (C), 150.4 (C), 151.2 (C).

1,2'-Difenilespiro[ciclohex[5]en-4,1'-indeno] (53d)



Rendimiento (puro): 40 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₆H₂₂

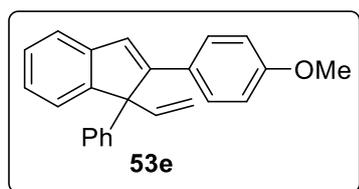
R_f = 0.23 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₃ (M+1): 335.1795; experimental: 335.1794.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.65 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 1.78 (m, 1H, CH₂), 2.04 (td, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 2.39 (m, 1H, CH₂), 3.69 (m, 1H, CH), 5.76 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, CH), 6.26 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H, CH), 6.93 (s, 1H, CH), 7.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH), 7.24 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, CH), 7.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, CH), 7.31 (m, 1H, CH), 7.34 (m, 1H, CH), 7.37 (m, 1H, CH), 7.39 (m, 1H, CH), 7.42 (m, 1H, CH), 7.44 (m, 1H, CH), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.54 (m, 1H, CH), 7.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH), 7.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 40.0 (CH), 55.9 (C), 121.1 (CH), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 130.4 (CH), 131.8 (CH), 137.1 (C), 142.6 (C), 145.5 (C), 152.4 (C), 155.6 (C).

Parte experimental

2-(4-Metoxifenil)-1-fenil-1-vinil-1H-indeno (53e)



Rendimiento (puro): 68 %

Aspecto: Aceite incoloro

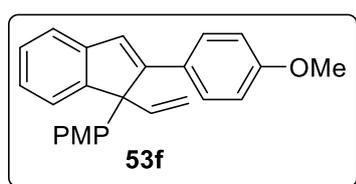
Fórmula empírica: C₂₄H₂₀O

R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₄H₂₀O (M+1): 325.1581; experimental: 325.1587.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.05 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.11 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.65 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.11 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.23 (m, 2H, CH), 7.27 (m, 5H, CH), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 65.2 (C), 113.7 (2CH), 115.3 (CH₂), 121.5 (CH), 124.3 (CH), 125.2 (CH), 125.7 (CH), 126.4 (2CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (C), 128.4 (2CH), 128.8 (2CH), 138.6 (CH), 142.2 (C), 142.4 (C), 151.7 (C), 151.9 (C), 159.0 (C).

1,2-Bis(4-metoxifenil)-1-vinil-1H-indeno (53f)



Rendimiento (puro): 73 %

Aspecto: Aceite incoloro

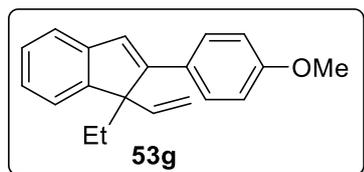
Fórmula empírica: C₂₅H₂₂O₂

R_f = 0.11 (Hexano/AcOEt 20:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₅H₂₂O₂ (M+1) : 355.1690; experimental: 355.1693.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.69 (s, 3H, CH₃O), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 5.04 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.10 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.63 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH), 6.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, CH), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.12 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.21 (m, 1H, CH), 7.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH), 7.27 (m, 1H, CH), 7.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 55.2 (CH₃O), 64.7 (C), 113.7 (2CH), 114.1 (2CH), 115.1 (CH₂), 121.5 (CH), 124.1 (CH), 125.2 (CH), 125.5 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (C), 127.5 (2CH), 128.4 (2CH), 134.2 (C), 138.8 (CH), 142.1 (C), 151.9 (C), 152.0 (C), 159.0 (C), 158.3 (C).

1-Etil-2-(4-metoxifenil)-1-vinil-1H-indeno (53g)

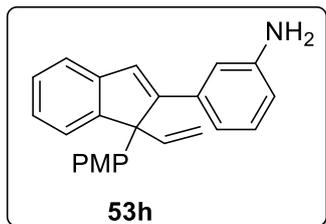


Rendimiento (puro): 71 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₀H₂₀O
 R_f = 0.29 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₀H₂₁O (M+1): 277.1573; experimental: 277.1587.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.24 (m, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃O), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.40 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.87 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH), 7.12 (s, 1H, CH), 7.21 (m, 2H, CH), 7.28 (m, 1H, CH), 7.36 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 26.3 (CH₂), 55.3 (CH₃O), 61.1 (C), 113.0 (CH₂), 113.8 (2CH), 120.6 (CH), 122.3 (CH), 125.0 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (2CH), 128.4 (C), 142.8 (CH), 143.7 (C), 150.2 (C), 150.8 (C), 159.1 (C).

3-[1-(4-Metoxifenil)-1-vinil-1H-inden-2-il]anilina (53h)



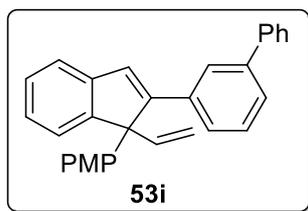
Rendimiento (puro): 52 %
 Aspecto: Aceite marrón
 Fórmula empírica: C₂₄H₂₁NO
 R_f = 0.23 (Hexano/AcOEt, 3:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₄H₂₂NO (M+1): 340.1690; experimental: 340.1696.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.64 (bs, 2H, NH₂), 5.06 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.11 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.64 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.73 (m, 1H, CH), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 6.94 (m, 2H, CH), 7.12 (m, 4H, CH), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.34 (s, 1H, CH), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 64.8 (C), 114.2 (2CH), 115.1 (CH₂), 115.3 (CH), 115.9 (CH), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 124.3 (CH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (2CH), 127.8 (CH), 129.3 (CH), 134.0 (C), 135.9 (C), 138.6 (CH), 141.7 (C), 143.1 (C), 152.0 (C), 152.3 (C), 158.4 (C).

Parte experimental

2-[(1,1'-Bifenil]-3-il)-1-(4-metoxifenil)-1-vinil-1H-indeno (53i)



Rendimiento (puro): 65 %

Aspecto: Aceite amarillo

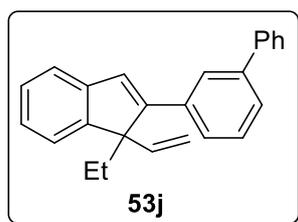
Fórmula empírica: C₃₀H₂₄O

R_f = 0.48 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₃₀H₂₅O (M+1): 401.1899; experimental: 401.1900.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (s, 3H, CH₃O), 5.08 (dd, *J* = 13.8, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.13 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.69 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.18 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H, CH), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH), 7.46 (m, 7H, CH), 7.70 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 64.8 (C), 114.2 (2CH), 115.2 (CH₂), 121.9 (CH), 124.3 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2CH), 127.3 (CH), 127.7 (3CH), 128.7 (3CH), 134.1 (C), 135.0 (C), 138.6 (CH), 141.0 (C), 141.0 (C), 141.8 (C), 152.2 (C), 152.4 (C), 158.4 (C).

2-[(1,1'-Bifenil]-3-il)-1-etil-1-vinil-1H-indeno (53j)



Rendimiento (puro): 57 %

Aspecto: Aceite incoloro

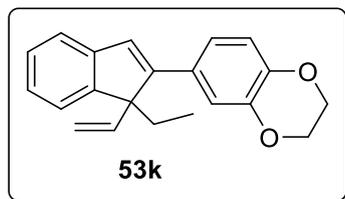
Fórmula empírica: C₂₅H₂₂

R_f = 0.53 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₅H₂₃ (M+1): 323.1793; experimental: 323.1794.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 5.29 (dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.47 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.92 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 7.26 (m, 3H, CH), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, CH), 7.40 (s, 1H, CH), 7.43 (m, 1H, CH), 7.48 (m, 1H, CH), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 7.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH), 7.55 (m, 1H, CH), 7.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 7.73 (m, 1H, CH), 8.00 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 26.2 (CH₂), 61.3 (C), 113.2 (CH₂), 121.0 (CH), 122.5 (CH), 125.5 (2CH), 125.5 (2CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (2CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 136.1 (C), 141.2 (C), 141.3 (C), 142.7 (CH), 143.4 (C), 150.5 (C), 151.1 (C).

6-(1-Etil-1-vinil-1H-inden-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxano (53k)

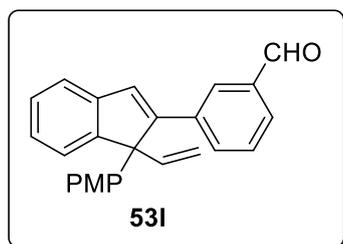


Rendimiento (puro): 64 %
 Aspecto: Aceite incoloro
 Fórmula empírica: C₂₁H₂₀O₂
 R_f = 0.12 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₁H₂₁O₂ (M+1): 305.1529; experimental: 305.1536.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.24 (m, 2H, CH₂), 4.30 (s, 4H, 2CH₂), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.40 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.84 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 6.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH), 7.19 (m, 1H, CH), 7.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH), 7.22 (m, 1H, CH), 7.27 (m, 2H, CH), 7.35 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 26.2 (CH₂), 61.1 (C), 64.4 (CH₂), 64.5 (CH₂), 113.2 (CH₂), 115.4 (CH), 117.1 (CH), 120.2 (CH), 120.7 (CH), 122.3 (CH), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 129.3 (C), 142.6 (CH), 143.1 (C), 143.2 (C), 143.5 (C), 150.2 (C), 150.5 (C).

3-[1-(4-Metoxifenil)-1-vinil-1H-inden-2-il]benzaldehído (53I)



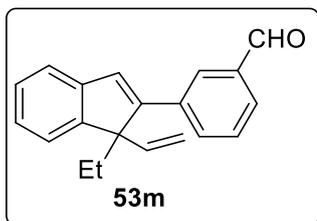
Rendimiento (puro): 50 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica:
 R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt, 8:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₅H₂₁O₂ (M+1): 353.1528, experimental: 353.1536.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.78 (s, 3H, CH₃O), 5.04 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.12 (dd, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 6.65 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.29 (m, 2H, CH), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH), 7.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH), 7.61 (m, 1H, CH), 7.73 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, CH), 8.01 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH), 9.94 (s, 1H, CHO); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 64.7 (C), 114.3 (2CH), 115.4 (CH₂), 122.2 (CH), 124.2 (CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (2CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 132.7 (CH), 133.3 (C), 135.5 (C), 136.5 (C), 138.1 (CH), 141.3 (C), 150.7 (C), 152.7 (C), 158.5 (C), 192.3 (CHO).

Parte experimental

3-(1-Etil-1-vinil-1H-inden-2-il)benzaldehído (53m)

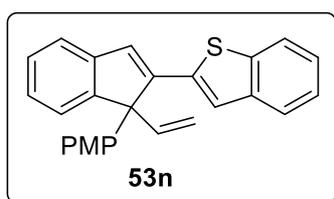


Rendimiento (puro): 51 %
Aspecto: Aceite amarillo
Fórmula empírica: C₂₀H₁₈O
R_f = 0.50 (Hexano/AcOEt, 9:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₀H₁₉O (M+1): 275.1427, experimental: 275.1430.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.36 (m, 2H, CH₂), 5.28 (dd, *J* = 10.6, 0.9 Hz, 1H, CH₂), 5.44 (dd, *J* = 17.5, 0.9 Hz, 1H, CH₂), 5.88 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H, CH), 7.26 (m, 2H, CH), 7.34 (s, 1H, CH), 7.41 (m, 1H, CH), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, CH), 8.00 (m, 1H, CH), 8.23 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH), 10.06 (s, 1H, CHO); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.5 (CH₃), 26.1 (CH₂), 61.3 (C), 113.7 (CH₂), 121.3 (CH), 122.5 (CH), 126.0 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (C), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 132.3 (CH), 136.6 (C), 142.1 (CH), 142.9 (C), 149.5 (C), 150.5 (C), 192.4 (CHO).

2-[1-(4-Metoxifenil)-1-vinil-1H-inden-2-il]benzo[b]tiofeno (53n)

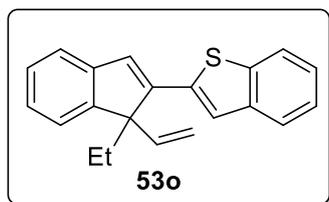


Rendimiento (puro): 40 %
Aspecto: Aceite amarillo
Fórmula empírica: C₂₆H₂₀OS
R_f = 0.10 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₁OS (M+1): 381.1306, experimental: 381.1308.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.07 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.15 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.71 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 6.90 (s, 1H, CH), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.18 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H, CH), 7.22 (m, 1H, CH), 7.29 (m, 4H, CH), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.59 (m, 1H, CH), 7.76 (m, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.2 (CH₃O), 65.2 (C), 114.1 (2CH), 115.4 (CH₂), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (CH), 123.7 (CH), 124.3 (2CH), 124.7 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (2CH), 129.1 (CH), 133.3 (C), 138.5 (C), 138.6 (CH), 138.8 (C), 140.3 (C), 141.5 (C), 147.1 (C), 152.1 (C), 158.6 (C).

2-(1-Etil-1-vinil-1H-inden-2-il)benzo[*b*]tiofeno (53o)



Rendimiento (puro): 30 %

Aspecto: Aceite amarillo

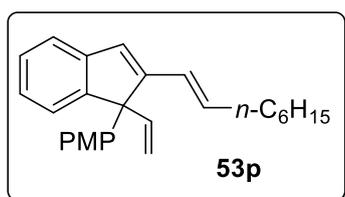
Fórmula empírica: C₂₁H₁₈S

R_f = 0.29 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₁H₁₉S (M+1): 303.1198, experimental: 303.1202.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.32 (m, 2H, CH₂), 5.25 (dd, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.43 (dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.92 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, CH), 7.2 (m, 3H, CH), 7.33 (m, 2H, CH), 7.40 (m, 1H, CH), 7.44 (s, 1H, CH), 7.74 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.81 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 27.4 (CH₂), 61.6 (C), 113.9 (CH₂), 121.2 (CH), 121.3 (CH), 121.9 (CH), 122.4 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 130.0 (CH), 138.7 (C), 138.8 (C), 140.5 (C), 141.6 (CH), 143.0 (C), 145.2 (C), 150.5 (C).

(*E*)-1-(4-metoxifenil)-2-(oct-1-en-1-il)-1-vinil-1H-indeno (53p)



Rendimiento (puro): 70 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₆H₂₁O

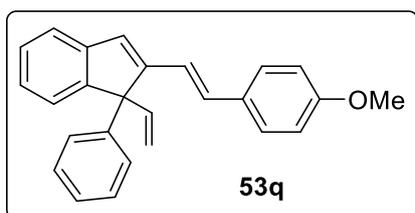
R_f = 0.09 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₂O (M+1): 359.2356, experimental: 359.2369.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (m, 8H, 4CH₂), 2.08 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 5.04 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.66 (dt, *J* = 15.9, 7.1 Hz, 1H, CH), 6.24 (dd, *J* = 16.0, 0.7 Hz, 1H, CH), 6.55 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, CH), 6.78 (s, 1H, CH), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.05 (m, 2H, CH), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.22 (m, 1H, CH), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 33.5 (CH₂), 55.1 (CH₃O), 64.0 (C), 113.8 (2CH), 114.5 (CH₂), 121.4 (CH), 124.0 (CH), 124.1 (CH), 125.1 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (2CH), 134.1 (C), 135.2 (CH), 139.3 (CH), 142.5 (C), 151.9 (C), 152.3 (C), 158.2 (C).

Parte experimental

(E)-2-(4-metoxiestiril)-1-fenil-1-vinil-1H-indeno (53q)

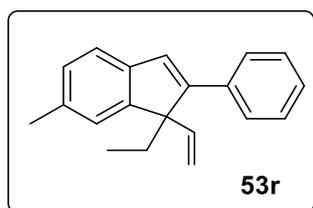


Rendimiento (puro): 64 %
Aspecto: Aceite amarillo
Fórmula empírica: C₂₆H₂₂O
R_f = 0.24 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₃O (M+1): 351.1740, experimental: 351.1743.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.82 (s, 3H, CH₃O), 5.11 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 5.18 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, CH₂), 6.46 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH), 6.68 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, CH), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH), 6.90 (dd, *J* = 16.4, 0.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H, CH), 7.11 (m, 2H, CH), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.28 (m, 7H, CH), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.3 (CH₃O), 64.6 (C), 114.0 (2CH), 115.0 (CH₂), 120.7 (CH), 121.6 (CH), 124.2 (CH), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (2CH), 127.1 (CH), 127.6 (2CH), 128.6 (2CH), 129.4 (CH), 130.2 (C), 131.1 (CH), 138.9 (CH), 142.0 (C), 142.4 (C), 151.9 (C), 152.1 (C), 159.3 (C).

1-Etil-6-metil-2-fenil-1-vinil-1H-indeno (53r)

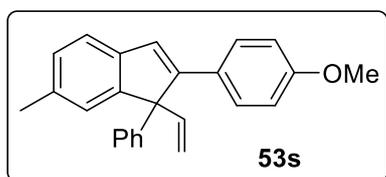


Rendimiento (puro): 47 %
Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₂₀H₂₀
R_f = 0.58 (Hexano)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₀H₂₁ (M+1): 261.1632, experimental: 261.1638.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.23 (qd, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 5.23 (dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.40 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 5.86 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H, CH), 7.04 (s, 1H, CH), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.19 (s, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 7.30 (m, 1H, CH), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 61.0 (C), 112.9 (CH₂), 120.6 (CH), 123.2 (CH), 126.5 (2CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (2CH), 135.3 (C), 135.8 (C), 140.8 (C), 142.9 (CH), 150.1 (C), 150.7 (C).

2-(4-Metoxifenil)-6-metil-1-fenil-1-vinil-1H-indeno (53s)

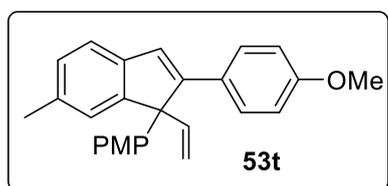


Rendimiento (puro): 71 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₂₅H₂₃O
 R_f = 0.27 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₅H₂₃O (M+1): 339.1739, experimental: 339.1743.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 5.07 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.14 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 6.68 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH), 6.90 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH), 7.08 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H, CH), 7.27 (m, 2H, CH), 7.30 (s, 1H, CH), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, CH), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, CH), 7.37 (s, 1H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.7 (CH₃), 55.2 (CH₃O), 65.1 (C), 113.7 (2CH), 115.2 (CH₂), 121.2 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 126.5 (2CH), 126.6 (CH), 127.4 (C), 127.7 (CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 135.0 (C), 138.7 (CH), 139.5 (C), 142.6 (C), 150.9 (C), 152.1 (C), 158.8 (C).

1,2-Bis(4-metoxifenil)-6-metil-1-vinil-1H-indeno (53t)



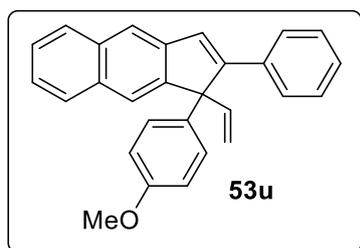
Rendimiento (puro): 63 %
 Aspecto: Aceite amarillo
 Fórmula empírica: C₂₆H₂₄O₂
 R_f = 0.13 (Hexano/AcOEt, 40:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₄O₂ (M+1): 369.1844, experimental: 369.1849.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 6H, OCH₃), 5.05 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.11 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 6.64 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 6.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH), 6.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH), 6.89 (m, 1H, CH), 7.05 (m, 1H, CH), 7.23 (m, 3H, CH), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.7 (CH₃), 55.2 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 64.5 (C), 113.7 (2CH), 114.1 (2CH), 115.0 (CH₂), 121.1 (CH), 124.9 (CH), 125.4 (CH), 127.5 (C), 127.6 (2CH), 127.6 (CH), 128.3 (2CH), 134.4 (C), 135.0 (C), 139.0 (CH), 139.4 (C), 150.9 (C), 152.4 (C), 158.3 (C), 158.8 (C).

Parte experimental

1-(4-Metoxifenil)-2-fenil-1-vinil-1H-ciclopenta[b]naftaleno (53u)



Rendimiento (puro): 30 %

Aspecto: Aceite amarillo

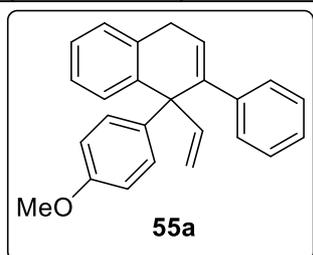
Fórmula empírica: C₂₈H₂₂O

R_f = 0.10 (Hexano/AcOEt, 50:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₈H₂₃O (M+1): 375.1742, experimental: 375.1743.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H, CH₃O), 4.81 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.09 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 6.89 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, CH), 7.17 (m, 1H, CH), 7.20 (s, 1H, CH), 7.25 (m, 3H, CH), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, CH), 7.36 (s, 1H, CH), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H, CH), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.1 (CH₃O), 66.0 (C), 114.2 (2CH), 116.1 (CH₂), 120.7 (CH), 124.2 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (C), 127.0 (2CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 132.6 (C), 132.8 (C), 135.1 (C), 138.0 (CH), 140.0 (C), 147.5 (C), 155.8 (C), 158.2 (C).

1-(4-Metoxifenil)-2-fenil-1-vinil-1,4-dihidronaftaleno (55a)



Rendimiento (puro): 32 %

Aspecto: Aceite amarillo

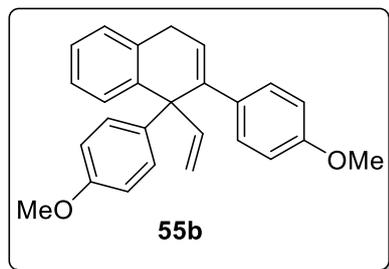
Fórmula empírica: C₂₅H₂₂O

R_f = 0.23 (Hexano/DCM, 4:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₅H₂₃O (M+1): 339.1746, experimental: 339.1729.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.59 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.00 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.23 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 6.33 (dd, *J* = 4.7, 3.4 Hz, 1H, CH), 6.42 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, CH), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.09 (m, 9H, CH), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.0 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 55.2 (C), 113.1 (2CH), 114.7 (CH₂), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (2CH), 127.4 (CH), 128.8 (2CH), 129.5 (CH), 130.2 (2CH), 133.8 (C), 138.5 (C), 141.8 (CH), 142.3 (C), 142.7 (C), 142.8 (C), 157.6 (C).

1, 2-Bis(4-metoxifenil)-1-vinil-1,4-dihidronaftaleno (55b)



Rendimiento (puro): 33 %

Aspecto: Aceite amarillo

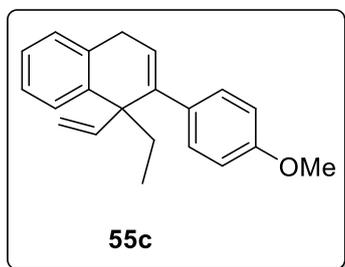
Fórmula empírica: C₂₆H₂₃O₂

R_f = 0.19 (Hexano/DCM, 2:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₆H₂₄O₂ (M+1): 369.1852, experimental: 369.1836.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.57 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.97 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 5.22 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, CH₂), 6.26 (dd, *J* = 4.5, 3.5 Hz, 1H, CH), 6.42 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, CH), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H, CH), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H, CH), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH); **¹³C RMN** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 30.8 (CH₂), 49.7 (C), 55.0 (CH₃O), 55.0 (CH₃O), 112.5 (2CH), 113.0 (2CH), 114.4 (CH₂), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (2CH), 130.2 (CH), 133.6 (C), 134.8 (C), 138.8 (C), 141.6 (C), 142.1 (CH), 143.0 (C), 157.7 (C), 157.9 (C).

1-Etil-2-(4-metoxifenil)-1-vinil-1, 4-dihidronaftaleno (55c)



Rendimiento (puro): 40 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₁H₂₂O

R_f = 0.19 (Hexano/AcOEt, 80:1)

EMAR (ESI). Calculada para C₂₁H₂₃O (M+1): 291.1749, experimental: 291.1743.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.91 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 5.06 (dd, *J* = 15.6, 1.0 Hz, 1H, CH₂), 5.09 (dd, *J* = 9.8, 1.0 Hz, 1H, CH₂), 6.00 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH), 6.08 (dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, 1H, CH), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH), 7.17 (m, 1H, CH), 7.21 (m, 1H, CH), 7.27 (m, 4H, CH); **¹³C RMN** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 8.4 (CH₃), 29.4 (CH₂), 30.4 (CH₂), 49.9 (C), 55.1 (CH₃O), 111.8 (CH₂), 112.6 (2CH), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 130.2 (2CH), 134.1 (C), 135.2 (C), 139.4 (C), 140.0 (C), 146.6 (CH), 158.4 (C).

Publicaciones

Parte de los resultados recogidos en esta Memoria se encuentran publicados en los siguientes artículos:

- “Tosylhydrazide-promoted diastereoselective Intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions: Synthesis of tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles”. R. Barroso, M. Escribano, M.P. Cabal, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1672-1683.
- “Pd-Catalyzed autotandem C-C/C-C bond forming reactions with tosylhydrazones: Synthesis of spirocycles with extended π -conjugation”. R. Barroso, R.A. Valencia, M.P. Cabal, C. Valdés, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2264-67.
- “Synthesis of structurally diverse π -extended conjugated polycarbo- and heterocycles through Pd-catalyzed autotandem cascades”. R. Barroso, M.P. Cabal, R. Badía-Laiño, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16463-73.
- “Synthesis of 1,3-diaril-3-trifluoromethylcyclopropenes by transition-metal-free reaction of 2,2,2-trifluoroacetophenone tosylhydrazones with alkynes: the effect of the trifluoromethyl group”. R. Barroso, A. Jiménez, M.C. Pérez-Aguilar, M.P. Cabal, C. Valdés, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 3677-80.
- “Synthesis of Highly Substituted Polyenes by Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Sterically Encumbered Alkenyl Bromides and *N*-Tosylhydrazones”. M. Paraja, R. Barroso, M.P. Cabal, C. Valdés, *Adv. Synth. Cat.* **2017**, *359*, 1058-1062.

