



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

**Nuevos Procesos Tándem Iniciados por
Transferencias de Hidruro desde Funciones Acetálicas**

**Dña. Marta Marín Luna
2014**



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. MATEO ALAJARÍN CERÓN, Catedrático de Universidad del Área de Química Orgánica en el Departamento de Química Orgánica, y D. ÁNGEL VIDAL GÓMEZ, Profesor Titular del Área de Química Orgánica en el Departamento de Química Orgánica, AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Nuevos Procesos Tándem Iniciados Por Transferencias De Hidruro Desde Funciones Acetálicas”, realizada por Dña. Marta Marín Luna, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Prof. Dr. Mateo Alajarín Cerón

Prof. Dr. Ángel Vidal Gómez

Murcia, a 30 de Mayo de 2014.

Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica

Campus Regional de Excelencia Universitaria “Campus Mare Nostrum”, Espinardo, 30100, Murcia
T. 868 887 501 – F. 868 884 149 – www.um.es/dp-quimica-organica/

En cumplimiento de los requerimientos para solicitar la mención de Doctorado Europeo, tras los apéndices de esta Memoria, se incluye un resumen en inglés de la versión en castellano en la que se detallan los antecedentes, objetivos y resultados obtenidos.

Esta Tesis ha culminado, hasta el momento, con la publicación de los siguientes artículos:

“Functionalization of Acetalic C(sp³)-H Bonds by Scandium(III) Triflate-Catalyzed Intramolecular Redox Reactions: Tandem 1,4-Hydride Transfer/1,5-Cyclization Processes Leading to Protected 1-Indanones” Alajarin, M.; Marin-Luna, M.; Vidal, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 557.

“*retro*-Cheletropic Ene Reactions with 2-Carbena-1,3-dioxolane as Chelefuge” Alajarin, M.; Marin-Luna, M.; Ortin, M.-M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5590.

“Thermal Cyclization of Phenylallenes That Contain *ortho*-1,3-Dioxolan-2-yl Groups: New Cascade Reactions Initiated by 1,5-Hydride Shifts of Acetalic H Atoms.” Alajarin, M.; Bonillo, B.; Marin-Luna, M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16093.

“Unexpected New Examples of the Thyagarajan-Majumdar Tandem Cyclization of Aryl Propargylsulfoxides” Alajarin, M.; Marin-Luna, M.; Vidal, A. *ARKIVOC* **2014**, *ii*, 36.

“Tandem Processes in *C*-Aryl Ketenes and Ketenimines Triggered by [1,5]-Hydride-Like Migration of an Acetal Hydrogen Atom” Vidal, A.; Marin-Luna, M.; Alajarin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 878.

Nunca he considerado que esta Memoria me perteneciera por completo puesto que es el resultado de la colaboración, el esfuerzo y la perseverancia de más gente. Por ello, quiero dar principalmente las gracias a quién ha hecho posible que esta Tesis viera la luz.

Al Prof. Dr. Mateo Alajarín Cerón, más que director yo lo considero mentor. Por inculcarme valores y principios del buen investigador, por obligarme a razonar, a tener calma y motivarme con nuevos retos.

Al Prof. Dr. Ángel Vidal Gómez. Puedo decir, sin miedo a equivocarme, que sin él la realización de esta Tesis hubiera sido imposible. Mil gracias por enseñarme y dejarme hacer, por su apoyo constante, su infinita paciencia y su confianza en mí.

A la Dr. Pilar Sánchez Andrada. Parte de esta Tesis es suya, y no sólo por los estudios realizados. Gracias por el tiempo prestado en enseñarme cálculos computacionales, por estar siempre disponible para cualquier duda y abrirme el camino del futuro.

Tengo la suerte de haber contado con más de dos directores de Tesis, y aunque su nombre no aparezca oficialmente yo lo considero el tercero en discordia. Al Dr. José Berná, por formarme en este mundo más allá de lo que los libros de texto o el laboratorio permiten, por su eterna ayuda, sus consejos y transmitirme su pasión por el mundo de la investigación.

A la Profa. Dra. Carmen López Leonardo y a la Profa. Dra. Aurelia Pastor Vivero, porque sus despachos siempre han estado abiertos para mí, por preocuparse y confiar en mí en la misma medida.

Al grupo de la Profa. Dra. Isabel Rozas del Trinity College (Dublín), por acogerme aquel verano que no paro de llover y donde aprendí más de lo que esperaba. A Elena, Brendan, Julian, Paddy, Sophie y Fernando, gracias.

Cuando haces del departamento tu segunda casa (incluso tu primera) la gente que trabaja contigo se acaba convirtiendo en parte de tí, y ellos lo han hecho. A Tomi, Toñi, Fabiola, Antonio, Paco, Bleda, Guzmán, Miriam, M. Carmen, Lydia y Paula que siendo de otro grupo eso nunca ha importado para las risas y hacer más llevaderos los días. Muy en especial, a todos aquellos que han pasado por mi grupo y con los que he tenido el placer de compartir horas y horas de laboratorio. A los que estuvieron en los comienzos y siempre me ayudaron M. Mar, M. Carmen, Lina, M. Ángeles, Carlos, Lillian y Mara y particularmente a Balta y Rosalía por tantos buenos momentos imposibles de resumir. A Juansa y a mis dos tormentos: Belén y Silvia, porque no hubo día que no

hicieran que sonriera. A Patri, aunque el tiempo que estuvo se hizo demasiado corto ha dejado huella y a Alberto, que siendo el último en llegar espero que siga aquí por mucho tiempo.

A mis amigos, mi family, que me han enseñado que cuando triunfa uno, triunfamos todos. Aun no entendiendo de qué va mi Tesis, siempre me han apoyado y animado para continuar. Porque son mi vía de escape, y saben de sobra que no podría estar sin ellos, sin sus risas, sus historias y sus ganas de vivir. Este GRACIAS lo escribo en mayúsculas porque abarca toda una vida.

Cuando compartes el día a día con gente que entiende la vida igual que tú es fácil que tu casa se parezca a un hogar. A Diego y María, por hacerme crecer personalmente junto a ellos, por aguantarme, entenderme y siempre respetarme. Por cuidarme tanto, por no soltarme nunca. Sed felices.

Si hay alguien que sabe lo que esta Tesis significa para mí es ella. En especial, a María, por ser más que una amiga y compañera de despacho y de piso. Por ser mi apoyo, confidente y familia a la vez, porque es mi “sencilla alegría” de cada día y siempre me salva de todo. Te debo demasiado.

A mi familia, por los que siento un profundo orgullo y aun si cabe más admiración. A Paquito, porque suya es la culpa que me dedicase a la investigación, por demostrarme que no hay edad para dejar de perseguir un sueño, por transmitirme tanta pasión por el conocimiento y apoyarme siempre. A Taly, por tener tanta fuerza, paciencia y no desdoblarse ante nada, por dejar que me equivoque, tener un abrazo disponible para cuando lo necesito y hacerme ver que siempre hay esperanza, que como ella dice “ya saldrá el Sol por Antequera”. A mis hermanos, Silvia e Iñaki, por protegerme desde que era pequeña y hacerme el camino más fácil. Por tantas risas, enseñarme lo bueno y malo de la vida y hacerme ver lo importante que soy para ellos.

A mis hermanos, Silvia e Iñaki.

A María.

“Find what you love and let it kill you”

Charles Bukowski

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Reagrupamientos sigmatrópicos.....	3
1.2 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de orden [1, <i>j</i>].....	3
1.3 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de orden [<i>i,j</i>].....	5
1.4 Reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno de orden [1, <i>j</i>].....	6
1.4.1 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,3].....	6
1.4.2 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,5].....	7
1.4.3 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,7].....	11
1.4.4 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,9].....	13
1.5 Transferencias de hidrógeno no sigmatrópicas.....	14
1.6 Reacciones de transferencia de hidruro facilitadas por una función acetálica cíclica...	25
1.7 Reacciones de transferencia de hidruro facilitadas por una función acetálica no cíclica.....	29
1.8 Reacciones de transferencia de hidruro facilitadas por una función triarilmetano.....	31
2. OBJETIVOS	35
3. ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,<i>j</i>]-H EN CETENAS, CETENIMINAS Y CARBODIIMIDAS	41
1. INTRODUCCIÓN.....	43
1.1 Cetenas y ceteniminas: estructura y reactividad.....	43
1.2 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5]-H en cetenas.....	46
1.3 Reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno en ceteniminas.....	52
1.3.1 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,3]-H en ceteniminas.....	52
1.3.2 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5]-H en ceteniminas.....	53
1.4 Reagrupamientos sigmatrópicos [1, <i>j</i>]-X en ceteniminas.....	56
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	62
2.1 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-heterocumulenos.....	62
2.2 Estudio de migraciones [1,5]-H en (di)tioacetal-heterocumulenos.....	73
2.3 Estudio de migraciones [1,7]-H en 1,3-dioxolano-heterocumulenos.....	84
2.4. Estudio computacional de un proceso ene <i>retro</i> -quelotrópico con extrusión de 2-carbeno-1,3-dioxolano.....	93
3. EXPERIMENTAL.....	97
4. ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,5]-H EN ALENOS	125

1. INTRODUCCIÓN.....	127
1.1 Alenos: estructura y reactividad.....	127
1.2 Transferencias de hidrógeno en compuestos que contienen un fragmento aleno.....	129
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	137
2.1 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-alenos monosustituidos en su carbono terminal.....	138
2.2 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-alenos doblemente sustituidos en su carbono terminal.....	151
2.3 Estudio de migraciones [1,5]-H en alenos portadores de funciones acetálicas no cíclicas.....	153
2.4 Estudio de migración [1,5]-H en un aleno portador de una función éter.....	157
2.5 Estudio de reacciones de transesterificación en naftalenos 1,2-disustituidos.....	159
2.6 Estudio computacional de las transformaciones de 1,3-dioxolano-alenos.....	160
2.7 Estudio de migración [1,5]-H en un 1,3-ditiolano-aleno.....	170
2.8 Estudio de la ciclación catalizada por ácidos de acetal-alenos.....	171
2.9 Estudio de la ciclación catalizada por ácidos de alenos que contienen una unidad acetálica no cíclica.....	186
3. EXPERIMENTAL.....	189
5. ESTUDIO DE MIGRACIONES 1,4-H EN BENCILIDEN MALONATOS.....	249
1. INTRODUCCIÓN.....	251
1.1 Alquiliden malonatos: estructura y reactividad.....	251
1.2 Transferencias de hidruro en alquiliden malonatos activados por ácidos Lewis.....	253
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	258
2.1 Estudio de migraciones 1,4-H en 1,3-dioxolano-benciliden malonatos.....	258
2.2 Estudio de migraciones 1,4-H en ditioacetal-benciliden derivados.....	266
2.3 Estudio de migraciones 1,4-H en benciliden malonatos portadores de unidades acetálicas no cíclicas.....	269
3. EXPERIMENTAL.....	272
6. ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,j]-H EN FULVENOS.....	293
1. INTRODUCCIÓN.....	295
1.1 Fulvenos: estructura y reactividad.....	295
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	301

2.1 Estudio de migraciones [1, <i>j</i>]-H en acetal-fulvenos.....	303
2.2 Estudio de marcaje isotópico en 1,3-dioxolano-fulvenos.....	310
2.3 Estudio de un proceso de equilibración en los productos benzo[<i>f</i>]indenos.....	315
2.4 Estudio de migraciones [1, <i>j</i>]-H en dialcoximetil-fulvenos.....	317
2.5 Estudio computacional de los procesos de migración [1, <i>j</i>]-H en un 1,3-dioxolano-fulveno.	320
3. EXPERIMENTAL	331
7. CONCLUSIONES	351
APÉNDICES	357
Apéndice 1. Datos Electrónicos.....	359
Apéndice 2. Abreviaturas.....	360
Apéndice 3. Instrumentación.....	361
Apéndice 4. Metodología Computacional.....	362
Apéndice 5. Datos Cristalográficos.....	363
SUMMARY	367

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

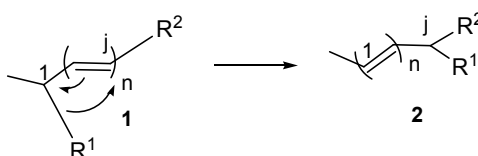
El trabajo que se presenta en esta Memoria versa sobre nuevos procesos tándem iniciados por transferencias de hidrógeno desde funciones acetálicas hasta carbonos electrofílicos. Por ello, a continuación se realiza un breve resumen sobre los aspectos generales de los reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno y se recopilan antecedentes sobre reacciones de transferencia de hidrógeno como anión hidruro.

1.1 Reagrupamientos sigmatrópicos.

Una transposición sigmatrópica es aquella que involucra la migración de un enlace σ , a lo largo de un sistema conjugado de electrones π adyacente al mismo, a una nueva posición dentro de la molécula mediante un proceso intramolecular concertado no catalizado. El orden de reacción de estos reagrupamientos, denotado como $[i,j]$, representa la relación entre las posiciones del enlace σ (componente i) y la terminal del sistema π (componente j). Dependiendo de la técnica usada para la inducción del mismo, térmica o fotoquímica, las reglas de conservación de la simetría orbitalica determinan el modo de reacción permitido para que estos procesos ocurran.¹

1.2 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de orden $[1,j]$.

En el esquema 1.1 se muestra una representación general de la migración sigmatrópica de un grupo R^1 desde el átomo de carbono C1 del sustrato inicial **1** hasta su posición Cj para dar el producto de reagrupamiento **2**.



Esquema 1.1. Reagrupamiento sigmatrópico $[1,j]$ - R^1 .

En base a las reglas de conservación de la simetría orbitalica, las transposiciones sigmatrópicas de orden $[1,j]$ podrían considerarse como la interacción del átomo o grupo migrante (R^1) y el orbital HOMO de un radical poliénico conjugado. En este tipo de sistemas conjugados el orbital HOMO posee una distribución de fase de los orbitales p alterna cada dos posiciones, como se muestra en la figura 1.1.

¹ (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry* Wiley VCH, Weinheim, **1970**. (c) Houk, K. N.; Li, Y.; Evansck, J. D. *Angew.Chem.* **1992**, *104*, 711; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682.

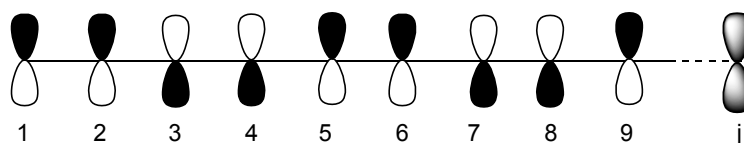
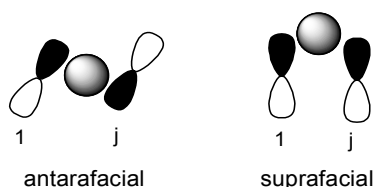


Figura 1.1. Representación orbital del orbital HOMO de un sistema poliénico conjugado.

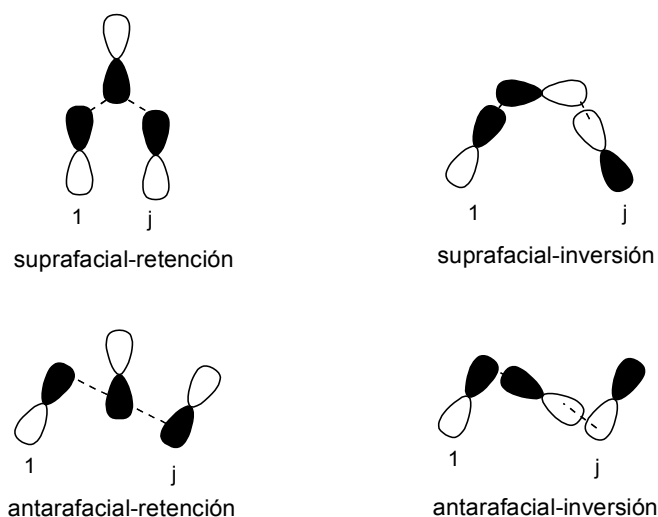
El estado de transición a través del cual puede suceder el reagrupamiento del grupo R^1 puede ajustarse a dos tipos de geometrías, atendiendo al requisito ineludible de conservar la simetría orbital a lo largo de la coordenada de reacción. Así, si el grupo que migra se sitúa, de principio a fin, en la misma cara del sistema π del polieno el reagrupamiento ocurre a través de un estado de transición de geometría *suprafacial*, mientras que si el grupo se traslada desde una a otra de las caras del sistema π el proceso ocurre en un modo *antarafacial*.

Si se asume que el grupo que migra emplea un orbital tipo σ , como el átomo de hidrógeno, y teniendo en mente la topología orbital de la figura 1.1, se puede concluir que las migraciones en las que la suma de $[1+j]$ es igual a $4q$, siendo $q = 1, 2, 3$, etc, ocurren en un modo antarafacial, {como son las migraciones $[1,3]$, $[1,7]$ ó $[1,11]$ }. Por el mismo razonamiento anterior, si la suma de $[1+j]$ es igual a $4q + 2$ este tipo de procesos suceden en un modo suprafacial {como son las migraciones $[1,5]$ ó $[1,9]$ }.



Esquema 1.2. Modos de migración permitidos para un átomo que emplee un orbital σ .

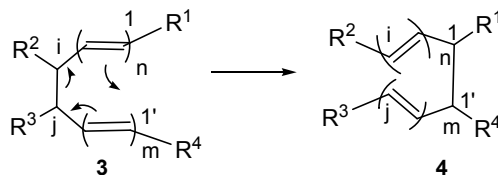
No obstante, si el grupo que migra es capaz de sufrir una inversión estereoquímica, es decir, participa con un orbital distinto de σ , las reglas de selección permiten dos modos extras para las rutas suprafacial y antarafacial. De esta manera, el número de vías posibles para que ocurra el reagrupamiento aumenta a cuatro en virtud de que el centro migrante retenga su estereoquímica original o que la invierta.



Esquema 1.3. Posibles modos de migración para un grupo que emplee un orbital distinto de σ .

1.3 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de orden $[i,j]$.

De forma general, las transposiciones sigmatrópicas de orden $[i,j]$ se pueden representar como se muestra en el esquema 1.4, en las que el enlace σ que se rompe es el que conecta a los átomos de carbono C_i y C_j en el sustrato **3**.

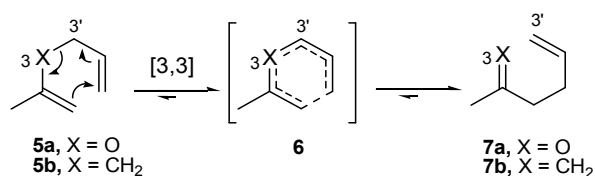


Esquema 1.4. Reagrupamiento sigmatrópico $[i,j]$.

Así, por ejemplo, los reagrupamientos de Claisen² ($X = O$) y Cope³ ($X = CH_2$) se clasifican como reacciones sigmatrópicas de orden $[3,3]$. La conversión térmica **5** \rightarrow **7** ocurre a través del estado de transición cíclico de seis miembros **6**.

² Para revisiones recientes sobre el reagrupamiento de Claisen, ver: (a) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461. (b) Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B.; Pal, N. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 851. (c) Majumdar, K. C.; Nandi, R. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921. (d) Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Synthesis* **2013**, 1121.

³ Para revisiones recientes sobre el reagrupamiento de Cope, ver: (a) Graulich, N. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 172. (b) Mullins, R. J.; McCracken, K. W. *Cope and Related Rearrangements* John Wiley & Sons, Hoboken, **2009**, 88. (c) Staroverov, V. N.; Davidson, E. R. *THEOCHEM* **2001**, 573, 81.



Esquema 1.5. Reagrupamientos de Claisen ($X = O$) y de Cope ($X = CH_2$) en los dienos **5**.

Nótese que en el caso en que $X = O$ la reacción es irreversible y exotérmica, ya que la cetona **7a** resultado del reagrupamiento es más estable termodinámicamente que el vinil éter **5a**. Sin embargo, para $X = CH_2$ ambos productos 2-metil-1,5-diénicos **5b** y **7b** son químicamente idénticos, siendo esta una transposición degenerada en energía.

1.4 Reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno de orden [1,j].

De especial relevancia para la investigación que se aborda en esta Memoria es la transposición de un átomo de hidrógeno a lo largo de una cadena con dobles enlaces conjugados, por lo que seguidamente se presenta una selección de ejemplos de reacciones de este tipo descritos en la bibliografía.

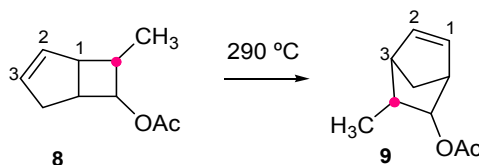
1.4.1 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,3].

Las migraciones antarafaciales [1,3]-H son extremadamente difíciles, si no imposibles, debido a la dificultad del radical poliénico para adoptar la geometría helicoidal requerida para el proceso, especialmente cuando la topología orbitalica no es pseudopericíclica.⁴ No se han encontrado en la literatura científica conversiones que se hayan caracterizado inequívocamente como migraciones térmicas [1,3]-H en hidrocarburos.

Los reagrupamientos sigmatrópicos [1,3] están, generalmente, limitados a grupos que puedan participar con retención o inversión de su configuración, por ejemplo a grupos alquilo. Berson y Nelson encontraron que el tratamiento térmico a 290 °C del sistema biciclo[3.2.0]hept-2-eno **8** provoca la migración [1,3] del átomo de carbono sp^3 señalado, para rendir el compuesto **9**.⁵

⁴ Una reacción pseudopericíclica es aquella transformación que ocurre de forma concertada en la que los principales cambios en los enlaces ocurren en una disposición cíclica de los átomos contenidos en un mismo plano, en los que uno o más de sus orbitales atómicos enlazantes y no enlazantes intercambian sus papeles. El trabajo original donde se acuñó el término "pseudopericíclica" se debe a Lemal y colaboradores, ver: Ross, J. A.; Seiders, R. P.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4325.

⁵ (a) Berson, J. A.; Nelson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1096. (b) Berson, J. A.; Nelson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5503.



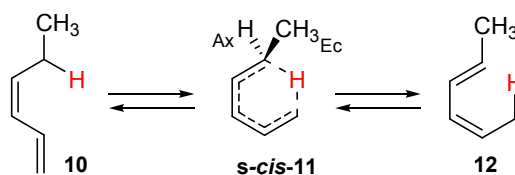
Esquema 1.6. Transferencia [1,3]-C sp^3 .

La etapa de transferencia ocurre con una geometría suprafacial y con retención de la configuración en el átomo de carbono migrante.

1.4.2 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,5].

Se ha demostrado que es un prerrequisito ineludible en todos los tipos de reagrupamientos sigmatrópicos $[i,j]$ que el sistema poliénico adopte una conformación *s-cis* en todos sus enlaces sigma (todos-*s-cis*), ya que una orientación *s-trans* implicaría una elevada congestión estérica en el estado de transición.⁶ En sistemas acíclicos susceptibles de experimentar un reagrupamiento mediante una transferencia [1,5]-H éste ocurre con geometría suprafacial a través de un estado de transición cíclico de seis miembros.

En relación a los efectos conformacionales en los estados de transición, se ha observado que los sustituyentes más voluminosos tienden a ocupar la posición más estable en el pseudoanillo. Así, por ejemplo, la termolisis de *cis*-1,3-hexadieno **10** para rendir *cis,trans*-2,4-hexadieno **12** sucede a través del estado de transición *s-cis*-**11** en el que el grupo metilo se sitúa en posición pseudo-ecuatorial en el ciclo de seis eslabones.^{6,7}



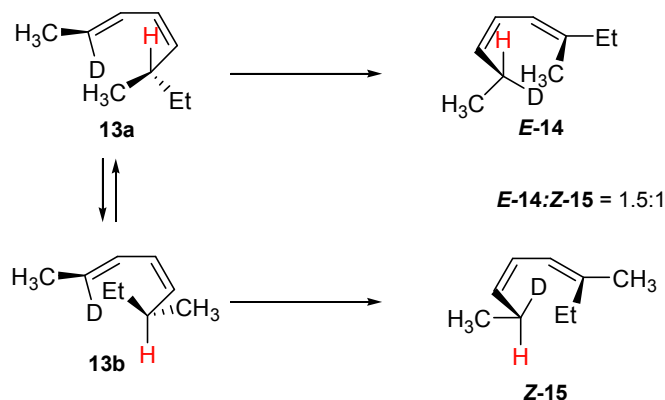
Esquema 1.7. Transferencia [1,5]-H en el dieno **10**.

Los reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno pueden generar un centro estereogénico en el átomo de carbono terminal, el receptor de H, y un doble enlace estereogénico en el carbono de origen, por lo que, según el patrón de sustitución de la molécula pentadiénica, el reagrupamiento [1,5]-H podría ser doblemente estereoselectivo. Roth y König demostraron el carácter concertado y suprafacial de la conversión de (*S*)-*Z,E*-3-metil-7-deuterio-4,6-octadieno **13** en (*R*)-*E,Z*-3-metil-7-

⁶ Frey, H. M.; Walsh, R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 103.

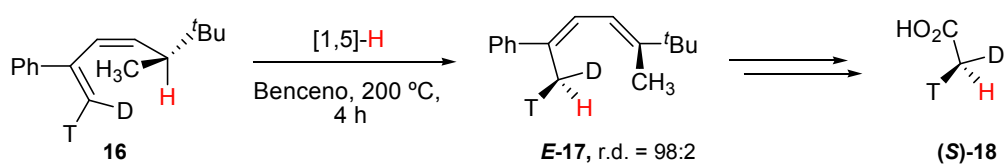
⁷ Frey, H. M.; Pope, B. M. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1701.

deuterio-3,5-octadieno **E-14** y (*S*)-*Z,Z*-metil-7-deuterio-3,5-octadieno **Z-15** mediante una transferencia [1,5]-H, la cual transcurre con un modesto grado de estereocontrol en la formación de los productos.⁸



Esquema 1.8. Migración [1,5]-H en el octadieno **13**.

A finales de los 90, se observó que la presencia de un grupo voluminoso en la posición inicial del reagrupamiento influye en el grado de diastereoselectividad con el que ocurre el proceso de transferencia de hidrógeno. Así, Mulzer consiguió llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva del ácido acético quiral (*S*)-**18** a través de una transferencia [1,5]-H en el compuesto **16** en la que se genera el intermedio diénico **E-17**. El elevado grado de diastereoselectividad (r.d. = 98:2) con el que ocurre la conversión **16** → **E-17** se debe a la presencia del grupo *tert*-butilo en el carbono origen del reagrupamiento.⁹



Esquema 1.9. Migración diastereoselectiva [1,5]-H en el dieno **16**.

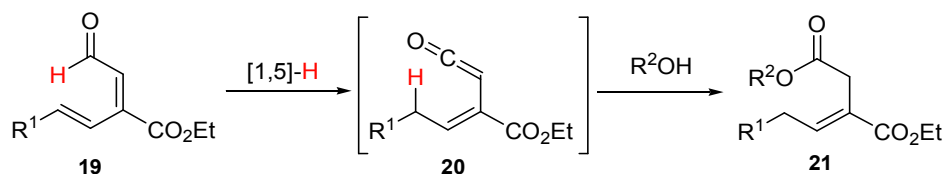
La mayoría de los reagrupamientos [1,5]-H en sistemas acíclicos tienen su origen en átomos de carbono con hibridación sp^3 , mientras que las transposiciones de hidrógenos enlazados a átomos de carbono sp^2 , como los de un grupo vinilo¹⁰ o una función aldehído,¹¹ son bastante

⁸ Roth, W. R.; König, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 699, 24.

⁹ Dehnhardt, C.; McDonald, M.; Lee, S.; Floss, H. G.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10848.

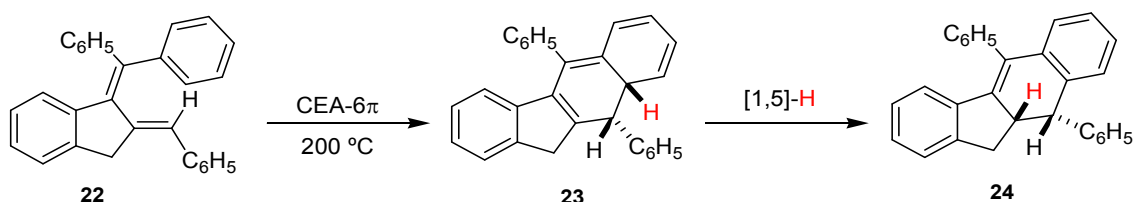
¹⁰ Crowley, K. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3679.

escasas. Recientemente, Katsumura describió la preparación de las cetenas **20** a partir de los aldehídos conjugados **19** *vía* migración [1,5]-H. Las cetenas resultantes **20** son capturadas posteriormente por un nucleófilo externo.¹²



Esquema 1.10. Preparación de las cetenas **20** *vía* migración [1,5]-H en los aldehídos **19**.

La mayoría de reagrupamientos [1,5]-H descritos en la bibliografía se han observado en sistemas cíclicos de pequeño y mediano tamaño, que cuentan con la ventaja de poseer de antemano la disposición *cis* adecuada en el sistema poliénico conjugado. En 1970, Heller y Salisbury describieron que el tratamiento térmico del hidrocarburo **22** a 200 °C provoca un proceso de cierre electrocíclico de anillo 6π disrotatorio, involucrando a los dos dobles enlaces del fragmento dieno y un doble enlace del grupo fenilo, para generar el sistema tetracíclico **23**. Finalmente, la reorganización de los dobles enlaces en el intermedio **23** mediante una migración [1,5]-H suprafacial rinde exclusivamente *cis*-10,10a-dihidro-5,10-difenil-11*H*-benzo[*b*]fluoreno **24**, con la consecuente ganancia de aromaticidad en el fragmento naftalénico.¹³



Esquema 1.11. Transferencia [1,5]-H en el intermedio **23**.

Roth descubrió que en sistemas cíclicos de pequeño y mediano tamaño en los que son posibles varios tipos de migraciones de hidrógeno, las de orden [1,5] están favorecidas frente a aquellas de orden [1,3] o [1,7].¹⁴

¹¹ (a) Schiess, P.; Radimerski, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 288. (b) Schiess, P. W.; Wisson, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2389.

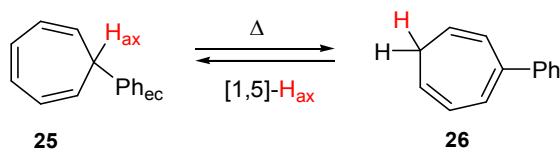
¹² Sakaguchi, T.; Okuno, Y.; Tsutsumi, Y.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292.

¹³ Heller, H. G.; Salisbury, K. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 399.

¹⁴ Roth, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1009.

Por otra parte, mientras que los efectos conformacionales son poco importantes en sistemas que incluyen una unidad ciclopentadieno, dichos efectos adquieren mayor relevancia en anillos poliénicos de mayor tamaño ya que estos pueden asumir varias conformaciones, situando a los sustituyentes del polieno en posiciones de diferente estabilidad.

Así, Kloosterziel y colaboradores postularon, por primera vez, que un grupo situado en una posición pseudo-axial es más propenso a participar como grupo migrante en un posible proceso de transferencia que si ocupa una posición pseudo-ecuatorial.¹⁵ En el esquema **1.12** se muestra el ejemplo descrito por Wolf en el que 7-fenil-1,3,5-cicloheptatrieno **25** sufre una transposición [1,5] del átomo H_{ax} en vez de una posible transferencia del grupo fenilo, igualmente con aptitud migratoria, situado en posición ecuatorial.¹⁶ Así mismo, en este ejemplo se comprueba la preferencia de una migración [1,5]-H frente a una [1,3]-H y/o [1,7]-H.



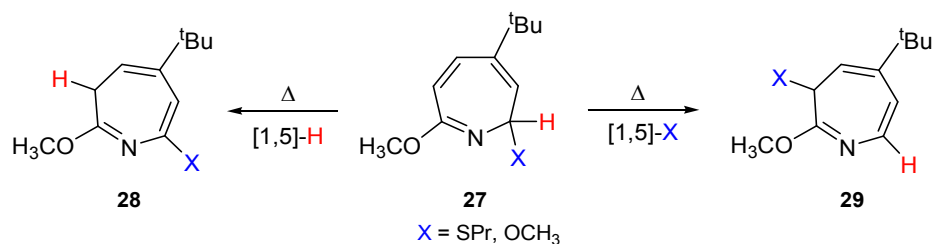
Esquema 1.12. Migración [1,5]-H en el cicloheptatrieno **25**.

Sin embargo, la selectividad en el orden de migración observado en el ejemplo anterior (la migración de un hidrógeno situado en posición axial es más favorable que la migración de un grupo fenilo situado en posición ecuatorial) no ocurre en azacicicloheptatrienos. En estos casos, la migración preferente de un grupo respecto al átomo de hidrógeno es independiente de la posición, axial o ecuatorial, que ocupen ambos. El grupo de Satake mostró que el tratamiento térmico de la 2*H*-azepina **27** provoca además de la migración [1,5]-H una transferencia del mismo orden de los grupos propiltio (X = SPr) o metoxilo (X = OMe).¹⁷ En base a los rendimientos con los que se obtienen los productos **28** y **29** se estableció el orden de aptitud de migratoria PrS, H > OMe.

¹⁵ Ter Borg, A. P.; Kloosterziel, H.; Van Meurs, N. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 359. (b) Borg, A. P.; Kloosterziel, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1963**, 82, 741. (c) Ter Borg, A. P.; Kloosterziel, H.; Van Meurs, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1963**, 82, 717.

¹⁶ Shen, K.-W.; McEwen, W. E.; Wolf, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 827.

¹⁷ Kubota, Y.; Satake, K.; Okamoto, H.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5469.

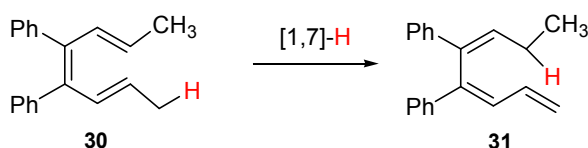


Esquema 1.13. Migración [1,5]-H y [1,5]-X (X = SPr, OCH₃) en la azepina **27**.

1.4.3 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,7].

El menor número de ejemplos descritos en la literatura de migraciones [1,7]-H en comparación con las [1,5]-H es reflejo del tipo de sistemas poliénicos estudiados, además de la imposibilidad que tienen algunos de estos sistemas para adoptar la geometría helicoidal adecuada para un proceso [1,7]-H antarafacial. Por otro lado, Spangler apuntó que en sistemas acíclicos capaces de experimentar tanto un proceso de transferencia [1,5]-H como [1,7]-H este último es favorable frente al primero, ya que la entalpía de activación requerida es tan sólo de 15-27 kcal.mol⁻¹, considerablemente menor que la del correspondiente [1,5]-H, 30-35 kcal.mol⁻¹.¹⁸

Por ejemplo, Courtot y Rumin observaron que el octatrieno **30** experimenta fácilmente, a temperatura ambiente, una transferencia [1,7]-H de uno de los átomos de hidrógeno de uno de los grupos metilo, para dar 4,5-difenil-1,3,5-octatrieno **31**, en vez de la migración [1,5] de hidrógeno alternativa.¹⁹



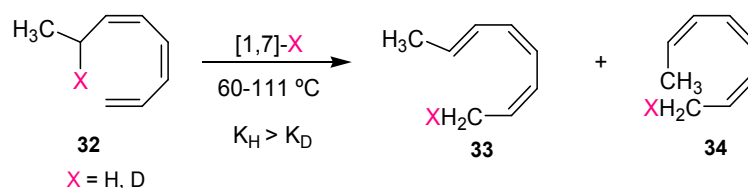
Esquema 1.14. Migración [1,7]-H en el octatrieno **30**.

Más tarde, Baldwin y Reddy publicaron un importante estudio cinético del reagrupamiento sigmatrópico térmico [1,7]-X (X = H, D) del *cis,cis*-1,3,5-octatrieno **32**, para dar la mezcla de los octatrienos estereoisoméricos **33** y **34**. Los autores realizaron además experimentos de marcaje isotópico con deuterio para medir los efectos cinéticos, primarios y secundarios, ocasionados por

¹⁸ Spangler, C. W. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 187.

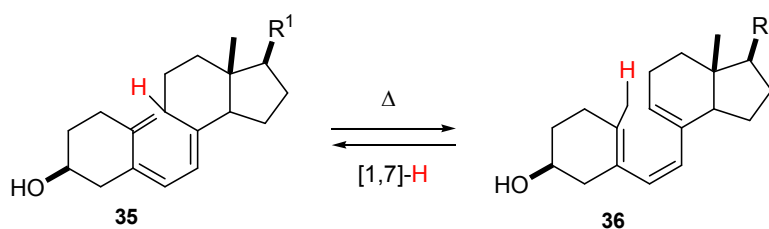
¹⁹ (a) Courtot, P.; Rumin, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 21, 1849. (b) Courtot, P.; Rumin, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4238.

dicho isótopo en la etapa de transferencia, encontrando que la relación entre las constantes de velocidad de reacción K_H/K_D es dependiente de la temperatura a la que se lleve a cabo la medida.²⁰



Esquema 1.15. Transferencia [1,7]-X (X = H, D) en el octatrieno **32**.

La relativa facilidad con la que un átomo de hidrógeno sufre una transferencia [1,7]-H en sistemas 1,3,5-heptatriénicos se ha aprovechado en la síntesis total de productos naturales de elevado interés biológico. Así, uno de los primeros trabajos, y también de mayor relevancia, descritos sobre compuestos naturales capaces de experimentar una transferencia [1,7]-H es la isomerización térmica de la vitamina D **35** y el precalciferol **36**, y de estructuras similares a estas.²¹



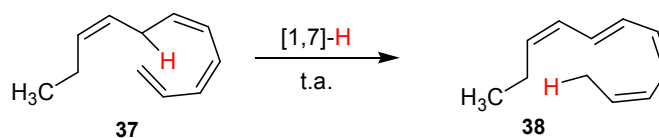
Esquema 1.16. Isomerización térmica de la Vitamina D **35** en el precalciferol **36** a través de una migración [1,7]-H.

En la década de los 90, Boland y Pohnert observaron la extrema facilidad (espontáneamente a temperatura ambiente) con la que el 1,3Z,5Z,8Z-tetraeno **37** reagrupa al tetraeno conjugado **38**, que ha sido identificado como uno de los mayores componentes dentro de los hidrocarburos producidos por el alga *Giffordia mitchelliae*. El valor de la energía de activación asociada a la conversión $\text{37} \rightarrow \text{38}$ se calculó en $16.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, casi trece unidades menor que el requerido para la transferencia [1,7]-H en la transformación de previtamina D a vitamina D.²²

²⁰ Baldwin, J. E.; Reddy, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8051.

²¹ (a) Schlatmann, J. L. M. A.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1961**, *80*, 1101. (b) Schlatmann, J. L. M. A.; Pot, J.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1964**, *83*, 1173. (c) Kulesza, U.; Sigüero, R.; Mouriño, A.; Siciński, R. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1444.

²² Pohnert, G.; Boland, W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10235.



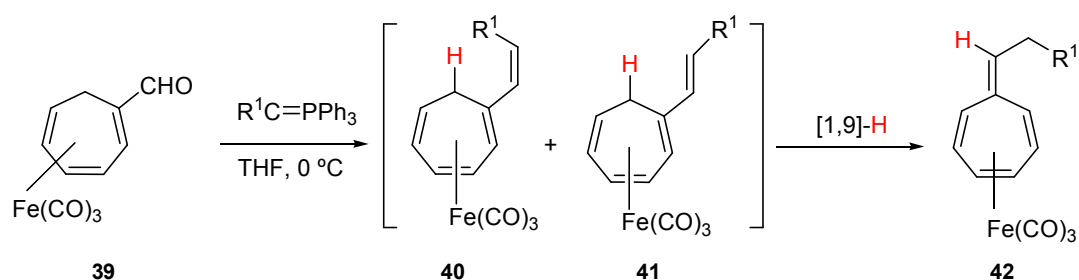
Esquema 1.17. Migración [1,7]-H en **37** a temperatura ambiente

Los autores explican este descenso en el valor de la barrera de energía como consecuencia de la mayor conjugación π en el tetraeno reagrupado **38**, lo que se traduce en una mayor estabilidad.

1.4.4 Reagrupamientos sigmatrópicos térmicos de hidrógeno de orden [1,9].

En general, los reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno de orden superior a [1,7] son bastante difíciles. En migraciones [1,9]-H esta dificultad se debe esencialmente a la necesidad de adoptar una conformación cercana a la planaridad en el radical poliénico para un proceso suprafacial. Para nuestro conocimiento, y tras una búsqueda en la bibliografía, tan solo se han descrito dos procesos químicos inducidos térmicamente que involucren una etapa de migración [1,9]-H.

Goldschmidt y Bakal demostraron que la reacción de Wittig entre el aldehído **39** y trifenilfosforanos conduce a la formación de complejos heptafulvenos tricarbónicos de hierro (III) **42**. La conversión **39** \rightarrow **42** ocurre mediante un proceso [1,9]-H en los complejos isoméricos **40** y **41**, siendo el átomo de hidrógeno que migra el situado en el carbono metilénico endocíclico y la posición receptora del mismo el carbono terminal del grupo vinilo.²³

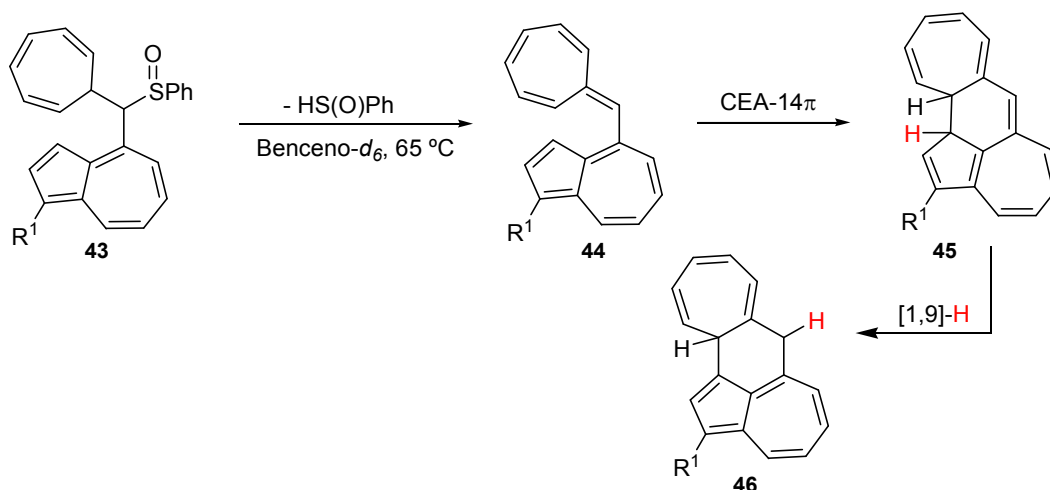


Esquema 1.18. Migración [1,9]-H en el complejo de hierro **40**.

En 1992, Sugihara y colaboradores observaron que los 4-[2,4,6-cicloheptatrienil](fenilsulfinil)metil]azuleno **43** experimentan, en disolución de benceno deuterado a 65 °C, un proceso tándem que involucra una etapa de transferencia [1,9]-H para dar los azulenos

²³ Goldschmidt, Z.; Bakal, Y. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 215.

sustituidos **46**. Como se observa en el esquema **1.19**, inicialmente los sulfóxidos **43** sufren una reacción de eliminación de ácido sulfénico para dar **44**, que seguidamente experimenta un proceso de electrociclación 14π generando los azulenos fusionados **45**. Los autores postulan que la transformación de **45** en los productos tetracíclicos finales **46** ocurre mediante una transferencia [1,9] de hidrógeno en el anillo de seis eslabones, recuperándose la aromaticidad del sistema azulénico perdida inicialmente.²⁴



Esquema 1.19. Migración [1,9]-H en los tetraciclos **45**.

Más abundantes, aunque escasos igualmente, son los reagrupamientos fotoquímicos [1,9]-H²⁵ y las migraciones [1,9] de grupos diferentes al átomo de hidrógeno, como grupos acilo o alquilo.²⁶

1.5 Transferencias de hidrógeno no sigmatrópicas.

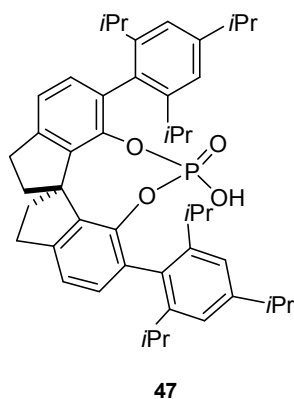
La transferencia del más pequeño de los elementos químicos es un proceso fundamental en multitud de fenómenos físicos, químicos y biológicos y ha sido objeto, y lo continúa siendo hoy en día, de multitud de estudios en las diferentes áreas de la química.²⁷

²⁴ (a) Sugihara, Y.; Saito, J.; Murata, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3198. (b) Sugihara, Y.; Saito, J.; Murata, I. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1203.

²⁵ (a) Heller, H. G.; Jenkins, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2871. (b) Ho, T.-I.; Wu, J.-Y.; Wang, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2558. (c) Ho, T.-I.; Ho, J.-H.; Wu, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8575. (c) Ruiz, C. A. A.; Toscano, V. G.; Rezende D. de B.; Baader, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2613.

²⁶ (a) Rees, C. W.; Parry, K. P. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 833. (b) Harrison, R. M.; Hobson, J. D.; Midgley, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2403. (c) Gilchrist, T. L.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 414. (d) Rees, C. W. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1243. (e) Bird, C. W.; Kapili, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4621. (e) Mori, A.; Kato, N.; Takeshita, H.; Uchida, M.; Taya, H.; Nimura, R. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 799.

Quizás, las reacciones químicas más conocidas de transferencia de un átomo de hidrógeno en su forma catiónica, protón, sean aquellas que involucran un ácido Brønsted. Reflejo de ello es el gran número de trabajos publicados haciendo uso de estos compuestos,²⁸ como por ejemplo, el ácido fosfórico quirral **47** usado por el grupo de Benjamin List como fuente de protones.²⁹



Esquema 1.20. Ácido fosfórico quirral denominado STRIP.

Por otra parte, muchos de los procesos enzimáticos de naturaleza reductiva que ocurren en los seres vivos se han caracterizado como reacciones de transferencia de aniones hidruro, siendo reacciones en cadena que involucran metaloenzimas y cofactores orgánicos. Por ejemplo: nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y flavina adenina dinucleótido (FADH₂) son agentes que proporcionan dicho anión.³⁰ Así, inspirados en los procesos naturales, diversos grupos de investigación han puesto en práctica nuevos métodos reductivos en el laboratorio, denominados procesos organocatalíticos de transferencia de hidruro.

Mediante el uso de 1,4-dihidropiridinas del tipo ésteres de Hantzsch, List y colaboradores describieron la dihidrogenación de 2-nitrocinamaldehído **48** en presencia de una cantidad catalítica de trifluoroacetato de dibencilamonio.³¹

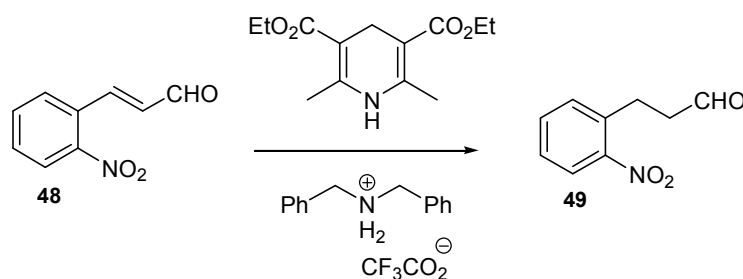
²⁷ Hynes, J. T.; Klinman, J. P.; Limbach, H.-H.; Schowen, R. L. *Hydrogen-Transfer Reactions* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, **2007**.

²⁸ Para revisiones recientes sobre procesos catalíticos que involucren ácidos Brønsted, ver: (a) Yamamoto, H. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 315. (b) Hashimoto, T. *Bronsted Acid Catalysts Other Than Phosphoric Acids* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**, 279. (c) Cheon, C.-H.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3043.

²⁹ Martínez, A.; Webber, M. J.; Mueller, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486.

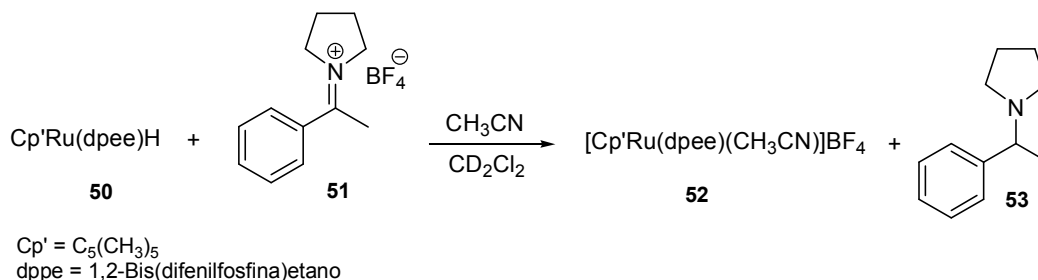
³⁰ En la referencia 26, ver: Vol 3, Cap. 4, pp 1037-1078.

³¹ Woon, J.; Hechavarría, F.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660.



Esquema 1.21. Dihidrogenación de 2-nitrocinamaldehído **48**.

Adicionalmente, se ha observado que varios complejos metálicos, como $\text{CpMo}[\text{P}(\text{CH}_3)_3](\text{CO}_2)\text{H}$, poseen mayor capacidad dadora de aniones hidruro que estructuras análogas al NADH.³² Por su parte, Norton y colaboradores han descrito la hidrogenación de cationes iminio **51** por la acción del complejo de rutenio **50**, como muestra el esquema **1.22**.³³ Durante el transcurso de la reacción el átomo de hidrógeno enlazado al metal en el complejo **50** se transfiere al carbono imínico de **51**, conduciendo a la formación de la amina terciaria **53**.



Esquema 1.22. Hidrogenación de **51** asistida por el complejo metálico $\text{Cp}'\text{Ru}(\text{dpee})\text{H}$ **50**.

De gran interés para nosotros, por su estrecha relación con el trabajo que se describe en esta Memoria, son aquellos procesos orgánicos en los que el átomo de hidrógeno que migra se encuentra enlazado a un átomo de carbono y a su vez se transfiere intramolecularmente en su forma aniónica.

Que un enlace C-H transfiera su átomo de hidrógeno en forma de anión hidruro a un centro electrofílico no es una situación desconocida. De hecho, los mecanismos de un buen número de reacciones de compuestos orgánicos, entre ellas varias conocidas desde hace mucho tiempo, involucran etapas de transferencia de aniones hidruro, inter o intramolecularmente, como son el reagrupamiento de Wagner-Meerwein de carbocationes,³⁴ la reacción de Cannizzaro³⁵ o las

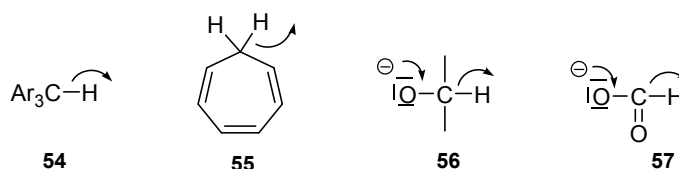
³² Ellis, W. W.; Raebiger, J. W.; Curtis, C. J.; Bruno, J. W.; DuBois, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2738.

³³ Guan, H.; Iimura, M.; Magee, M. P.; Norton, J. R.; Zhu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7805.

³⁴ (a) Wagner, G. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690. (b) Meerwin, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129.

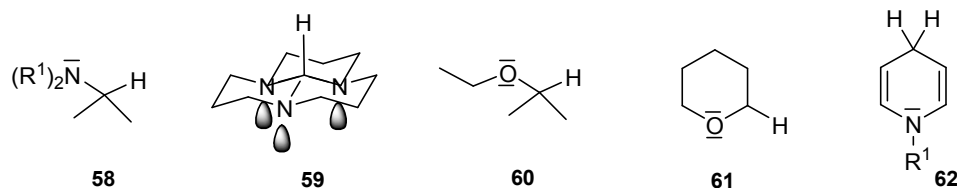
reducciones de Leuckart³⁶ y de Meerwein-Ponndorf-Verley.³⁷ Aunque la transferencia de hidruro pueda plantearse como un proceso en etapas (*vía* procesos homolíticos y de transferencia electrónica) se ha constatado que la mayoría de estos procesos ocurren por mecanismos concertados en una única etapa.³⁸

Los tipos de compuestos más comunes con hidricidad (hidricidad:³⁹ término acuñado para expresar la capacidad dadora de aniones hidruro) de sus enlaces C-H son aquellos que dan lugar a carbocationes estables, como los triarilmetanos **54** y los cicloheptatrienos **55**, o aquellos que poseen un heteroátomo cargado negativamente unido al de carbono, como los aniones alcóxido **56** y el anión formiato **57**. En estos últimos la formación de un doble enlace C=O fuerte parece ser el factor que determina su hidricidad.³⁶



Esquema 1.23. Estructuras que presentan hidricidad de su enlace C-H.

Menos comunes, pero de cierta relevancia en cuanto a su hidricidad, son compuestos que en su estructura poseen heteroátomos con pares de electrones sin compartir directamente unidos al átomo de carbono del enlace C-H **58-61**, o vinílicos como **62**.



Esquema 1.24. Estructuras que presentan hidricidad de su enlace C-H favorecida por la presencia de un heteroátomo.

³⁵ Cannizzaro, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 129.

³⁶ Leuckart, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2341.

³⁷ (a) Meerwin, H; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221. (b) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537. (c) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.

³⁸ Kellogg, R. M. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon Press, Oxford, **1999**, 79.

³⁹ Hidricidad: traducción libre del término inglés "hydricity". (a) Ellis, W. W.; Ciancanelli, R.; Miller, S. M.; Raebiger, J. W.; DuBois, M. R.; DuBois, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12230. (b) Zhang, X.-M.; Bruno, J. W.; Enyinnaya, E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4671. (c) Sarker, N.; Bruno, J. W. *Organometallics* **2001**, 20, 55.

En estos compuestos, los pares de electrones sin compartir en disposición antiperiplanar al enlace C-H, por solapamiento con el orbital σ antienlazante de dicho enlace, contribuyen a debilitarlo favoreciendo la salida del átomo de hidrógeno como anión hidruro, al tiempo que ayudan a estabilizar el carbocatión resultante de la transferencia.

Se ha descrito un cierto número de reacciones relativamente inusuales que, aunque raramente se han calificado y clasificado como procesos intramoleculares de transferencia de hidruro, creemos que se deben englobar dentro de esta clase. Además, en ausencia de un nucleófilo externo este tipo de procesos lleva inherente la funcionalización posterior del enlace C-H mediante un proceso de ciclación intramolecular. Estos procesos tándem transferencia de hidruro/ciclación se han denominado *procesos internos redox*.⁴⁰

Que un átomo de nitrógeno facilite con su par de electrones sin compartir la salida de un hidrógeno en forma de hidruro a un carbono electrofílico es un hecho bien documentado en la literatura científica, en especial en aquellas reacciones que se han dado en llamar debidas al “efecto *terc-amino*”. Este término fue acuñado por Meth-Cohn y Suschitzky a principios de la década de los setenta⁴¹ y las reacciones basadas en el “efecto *terc-amino*” han sido objeto de algunas revisiones.⁴² La peculiaridad de este efecto reside en la capacidad de anilinas terciarias que contienen un sustituyente insaturado, activado por dos grupos aceptores de electrones, en la posición *orto* al átomo de nitrógeno, para experimentar una serie de reacciones de ciclación iniciadas por una transferencia de hidruro desde uno de los carbonos alquílicos adyacentes al heteroátomo. Desde su descubrimiento en el siglo XIX, este tipo de ciclaciones se ha utilizado ampliamente para la síntesis de sistemas azacíclicos fusionados como derivados de piridina, pirimidina o piridazinas.

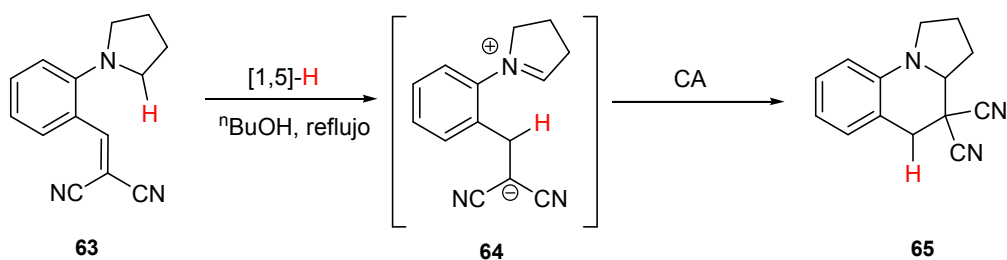
Reinhoudt y su grupo comprobaron que cuando la anilina terciaria **63** se calienta a reflujo en disolución de *n*-butanol se transforma en el compuesto azatricíclico **65**. Esta transformación se explica mediante una migración [1,5]-H hacia el carbono β de la unidad benciliden malononitrilo.

⁴⁰ Para revisiones recientes sobre “*procesos internos redox*”: (a) Haibach, M., C.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2. (b) Wang, L.; Xiao, J. *Adv Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1137.

⁴¹ (a) Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Advan. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211. (b) Meth-Cohn, O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *65*, 1.

⁴² (a) Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Lammerink, B. H. M.; Trompenaars, W. P. Blackwell, *Organic synthesis: an interdisciplinary challenge* Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1985**, pp 145-156. (b) Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1990**, *109*, 311. (c) Quintela, J. M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2003**, *7*, 259. (d) Matyus, P.; Elias, O.; Tapolsanyi, P.; Polonka-Balint, A.; Halasz-Dajka, B. *Synthesis* **2006**, 2625. (e) Platonova, A. Y.; Glukhareva, T. V.; Zimovets, O. A.; Morzherin, Y. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 357.

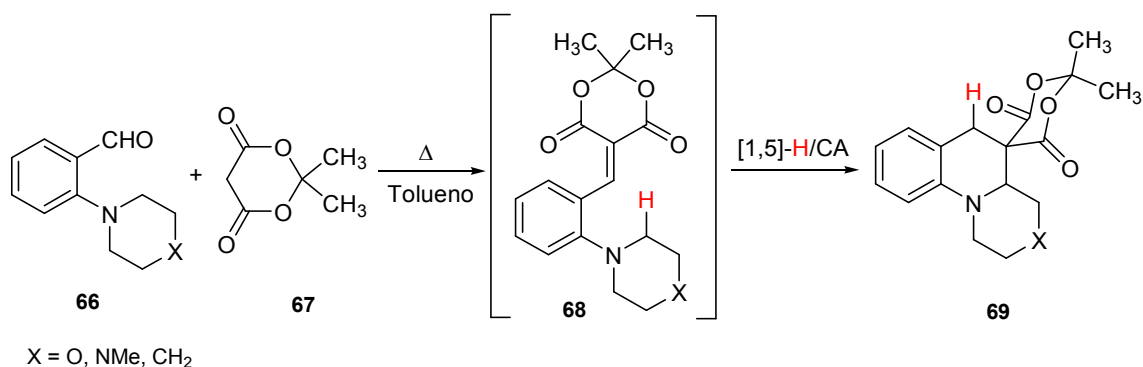
Además, se genera un nuevo sistema cíclico nitrogenado de seis miembros mediante la formación de un enlace sencillo carbono-carbono.⁴³



Esquema 1.25. Conversión de la anilina **63** en el azatriciclo **65** a través del zwitterion **64**.

Se ha asumido que el proceso ocurre en etapas *vía* la especie zwitteriónica **64**, ya que, como apuntan los autores del trabajo, la conversión térmica **63** → **65** sólo ocurre cuando en el extremo del resto vinílico se sitúan grupos fuertemente aceptores de electrones.

La formación de las espiroquinoleínas **69**, por condensación térmica de los *orto-N,N*-dialquilaminobenzaldehídos **66** y el ácido de Meldrum **67**, se ha postulado a través de un mecanismo que involucra como etapa clave una transferencia [1,5] de hidruro en el intermedio bencilidénico no aislado **68**.⁴⁴



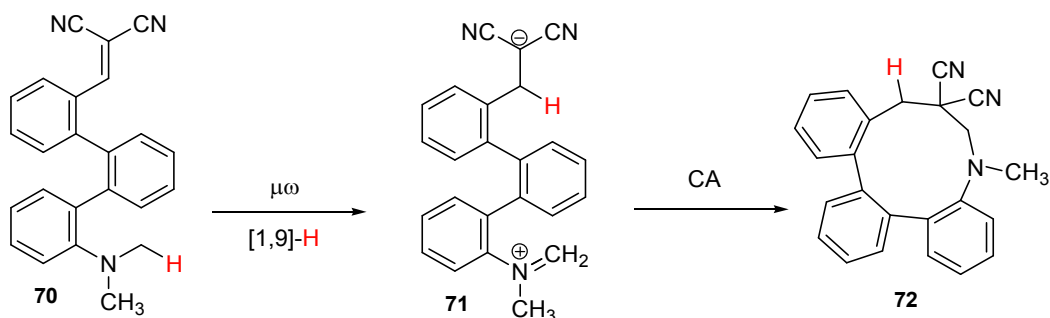
Esquema 1.26. Migración [1,5]-H en el derivado del ácido de Meldrum **68**.

Se ha observado que la transferencia de un átomo de hidrógeno de orden superior a [1,5], puede inducirse térmicamente mediante microondas en moléculas que expresen el “efecto *terc*-amino”. Dunkel y colaboradores propusieron que la formación de la azecina **72** a partir del

⁴³ Nijhuis, W. H. N.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Harkema, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136.

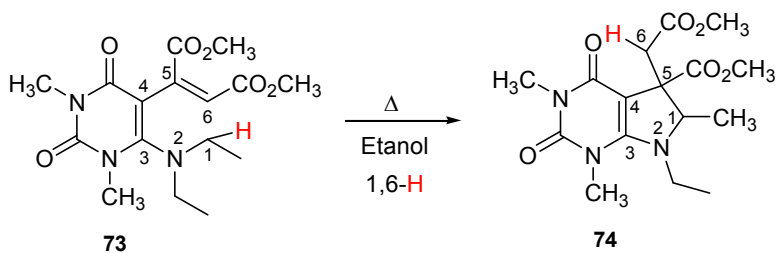
⁴⁴ D'yachenko, E. V.; Glukhareva, T. V.; Dyudya, L. V.; Eltsov, O. V.; Morzherin, Y. Y. *Molecules* **2005**, *10*, 1101.

compuesto terfenílico **70** sucede en dos etapas mecanísticas. Inicialmente, la anilina **70** experimenta una transferencia [1,9]-H desde uno de los grupos metilo enlazado al átomo de nitrógeno amínico hasta el carbono β del doble enlace del grupo estirilo doblemente sustituido por grupos ciano. Finalmente, el intermedio polar resultante **71** sufre un proceso de ciclación 1,9 para dar la azecina **72**.⁴⁵



Esquema 1.27. Migración [1,9]-H en el compuesto terfenílico **70**.

El “efecto *terc-amino*” también se ha utilizado curiosamente para justificar procesos que se inician por una etapa de reagrupamiento [1,6]-H. Sandhu y colaboradores documentaron que el tratamiento térmico de una disolución del uracilo **73** en etanol concluye en la pirrolo[3,2-*c*]pirimidina **74**. Este proceso se inicia por una transferencia 1,6 como hidruro de uno de los hidrógenos enlazados al carbono metilénico C1, contiguo al átomo de nitrógeno N2, hasta el átomo de carbono C6 del resto vinílico.⁴⁶



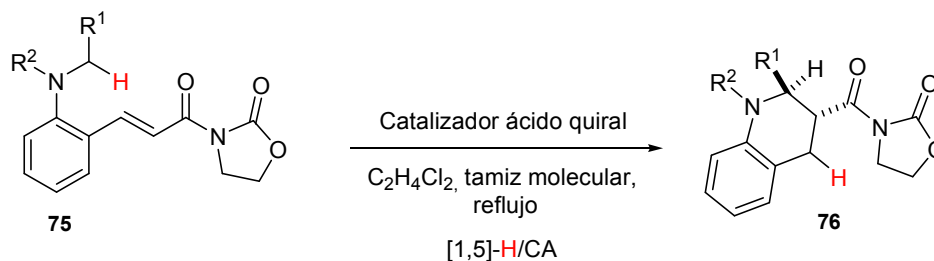
Esquema 1.28. Tratamiento térmico del uracilo **73**.

Recientemente, Seidel preparó de forma enantioselectiva las tetrahidroquinoleínas de estructura general **76**, mediante el tratamiento con catalizadores ácidos quirales de *N,N*-dialquilanilinas sustituidas en *orto* por un resto aciloil oxazolidinona **75**. El resultado de esta transformación pone de manifiesto que la transferencia térmica de un anión hidruro, asistida por un

⁴⁵ Dunkel, P.; Turos, G.; Benyei, A.; Ludanyi, K.; Matyus, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2331.

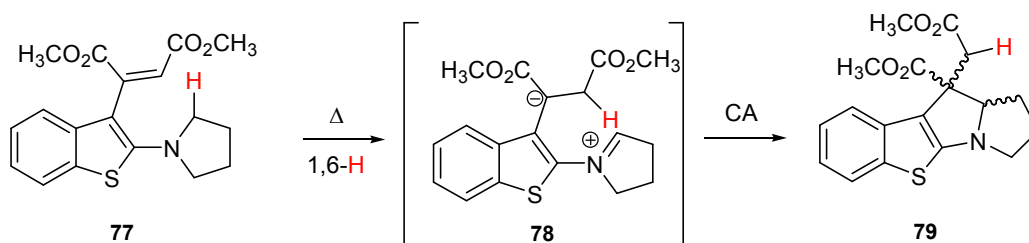
⁴⁶ Bhuyan, P. J.; Sandhu, J. S.; Ghosh, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1853.

átomo de nitrógeno, en estructuras con sólo un grupo activante sobre el doble enlace carbono-carbono receptor de hidruro, requiere la presencia de un catalizador ácido en el medio para que ocurra.⁴⁷



Esquema 1.29. Proceso tándem [1,5]-H/CA en la anilina terciaria **75**.

Reinhoudt también describió que el reagrupamiento térmico de los benzotiofenos **77** a las tieno[3,2-*b*]pirrolizinas **79**, mostrado en el esquema **1.30**, involucra la betaína **78**, generada *in-situ* a través de un proceso de migración intramolecular 1,6-H en **77**. Posteriormente, la especie zwitteriónica **78** experimenta un proceso de ciclación para rendir el producto final **79**. Es interesante el estudio que realizan sobre la estereoselectividad y velocidad de reacción para la transformación de **77** en **79**, altamente influenciada por la polaridad del disolvente en el que se lleva a cabo la reacción.⁴⁸



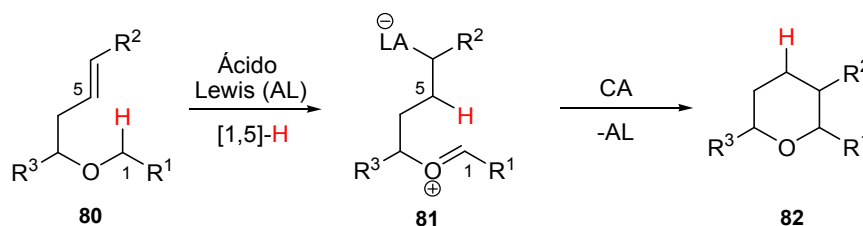
Esquema 1.30. Migración [1,6]-H en el benzotiofeno **77**.

Como se comentó antes, otros heteroátomos diferentes al nitrógeno son también capaces de activar para una posible transferencia de hidruro el enlace C-H al que están unidos. Sames y colaboradores han realizado una importante contribución científica en el estudio de procesos que involucran migraciones de hidruro desde enlaces C-H en posición α a un átomo de oxígeno. Inicialmente, en 2005, publicaron un nuevo proceso tándem migración [1,5]-H/anulación asistido

⁴⁷ Murarka, S.; Zhang, C.; Konieczynska, M. D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129.

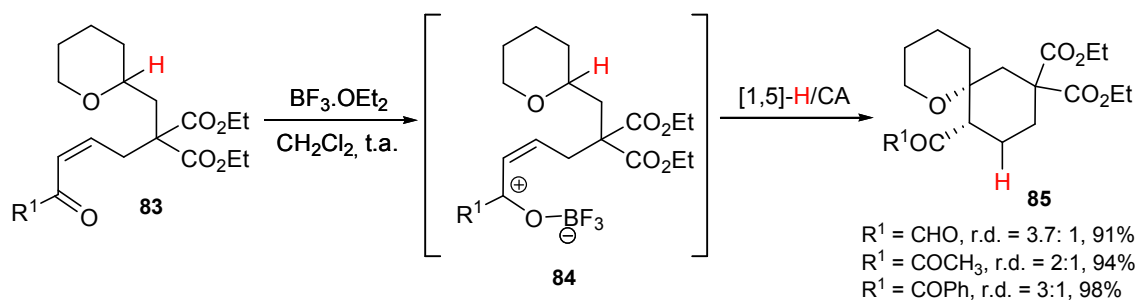
⁴⁸ Reinhoudt, D. N.; Visser, G. W.; Verboom, W.; Benders, P. H.; Pennings, M. L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

por ácidos Lewis en éteres portadores de fragmentos insaturados (C=C, C≡C, C=O). En el esquema 1.31 se presenta el mecanismo general postulado para estas ciclaciones, según el cual en una primera etapa de reacción el átomo de hidrógeno unido al C α al átomo de oxígeno experimenta una migración [1,5]-H hasta el doble enlace carbono-carbono previamente activado por el ácido Lewis, para dar el zwitterión **81**. Finalmente, una recombinación intramolecular de **81** rinde el éter cíclico **82**.



Esquema 1.31. Migración [1,5]-H en el éter **80** asistida por un ácido de Lewis.

Así, el tratamiento de los piranos **83**, portadores de una unidad cetona α,β -insaturada, con una cantidad catalítica de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ conduce a los espiroéteres **85** con un grado moderado de diastereoselectividad. Esta transformación se ha interpretado como una migración [1,5]-H en los intermedios polares **84**, que está favorecida por la disminución de densidad electrónica en la posición receptora de hidruro, el carbono β del doble enlace C=C.⁴⁹ Se debe reseñar que los espiroéteres **85** formados poseen estructuras presentes en una variedad de productos naturales con alto valor biológico y farmacéutico.⁵⁰



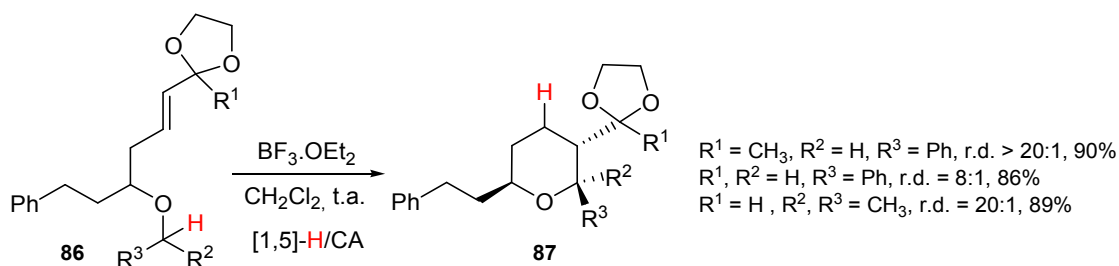
Esquema 1.32. Migración [1,5]-H en el pirano **83**.

Las mismas condiciones de reacción se han aplicado para la preparación de los piranos **87** sustituido en su posición C3 por un resto 1,3-dioxolano. Cabe destacar que el proceso tándem

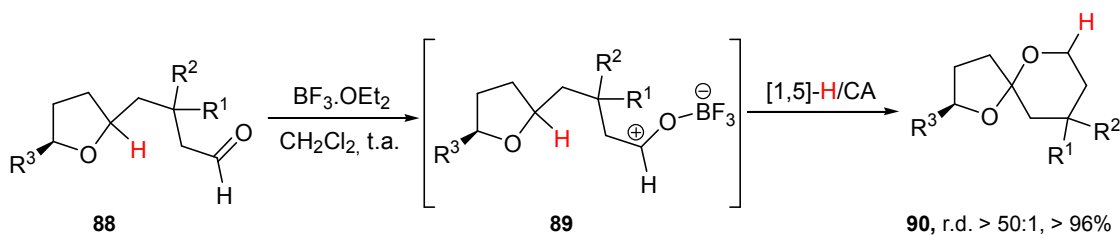
⁴⁹ McQuaid, K. M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 402.

⁵⁰ Haddad, N.; Abramovich, Z.; Ruhman, I. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 35.

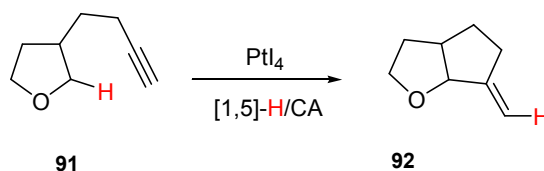
transferencia [1,5]-H y posterior cierre de anillo sucede con un grado de diastereoselectividad más elevado que el encontrado para las transformaciones mostradas en el esquema anterior.⁴⁹



También se ha descrito la preparación de los espiro[furo-2,2'-piranos] **90** mediante una reacción de anulación intramolecular en los éteres **88**. Esta transformación ocurre en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, a través de una transferencia [1,5] de hidruro en **89**, en rendimientos que van de buenos a excelentes.⁵¹



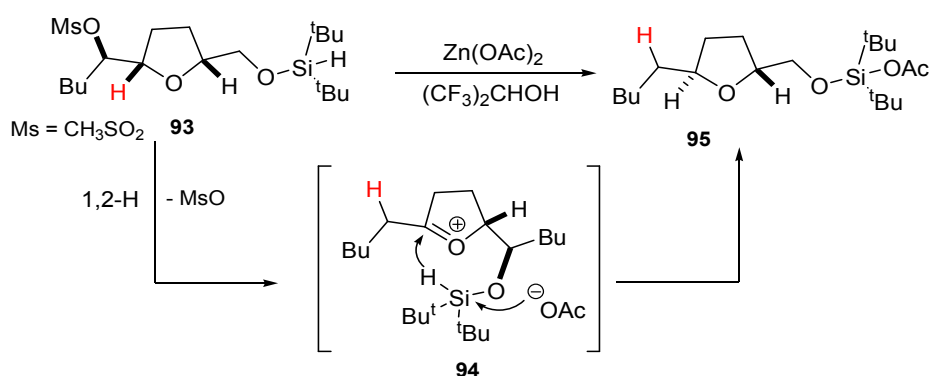
Más recientemente, el grupo de Sames publicó un proceso de anulación en el éter cíclico **91** involucrando a la agrupación alquino terminal, iniciado, presumiblemente, por una migración [1,5]-H. Según apuntan los autores, el complejo de PtI_4 podría catalizar la activación del alquino terminal para el ataque del anión hidruro.⁵² El uso de este método permite la preparación de compuestos heterocíclicos con una estructura compleja a partir de éteres fácilmente accesibles.



⁵¹ Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5429.

⁵² Vadola, P. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16525.

Los compuestos con un anillo de tetrahidrofurano en su estructura son propensos a experimentar la funcionalización del enlace C α -H contiguo al heteroátomo, en un proceso que implica la generación de un catión oxonio susceptible de sufrir un ataque nucleófilo intra o intermolecular. El grupo de Donohoe llevó a cabo la síntesis estereoselectiva del *trans*-tetrahidrofurano **95** por tratamiento de **93** con Zn(OAc)₂ en un disolvente prótico como el hexafluoroisopropanol. Inicialmente, el éter **93** experimenta una transferencia 1,2-H para generar la especie **94**, con la consecuente salida del anión mesilato inicialmente unido al carbono receptor de hidruro. Finalmente, el catión oxonio **94** evoluciona al tetrahidrofurano **95**, en el que los átomos de H situados en los carbonos C1 y C5 del anillo presentan una disposición relativa *trans*, mediante un ataque nucleófilo intramolecular del átomo de hidrógeno unido al átomo de silicio.⁵³



Esquema 1.36. Migración intramolecular de H en el *cis*-tetrahidrofurano **93**.

Los ejemplos mostrados en este apartado corroboran que estas transferencias de hidruro, y otras similares, pueden ocurrir más allá de los límites clásicos de los reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno permitidos por las reglas de conservación de la simetría orbitalica, lo que ha sido también objeto de estudio por nuestro grupo de investigación. Así, desde hace varios años hemos enfocado parte de nuestro trabajo de investigación en demostrar que también se pueden englobar dentro del grupo de estructuras capaces de transferir aniones hidruro las funciones acetal y sus tioanálogas, tales como 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano, 1,3-oxatiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano y 1,3-oxatiano pues poseen, al igual que las estructuras nitrogenadas comentadas anteriormente (ver Esquema **1.24**), pares de electrones sin compartir en disposición antiperiplanar al enlace C-H acetálico, que facilitarían la salida del átomo de hidrógeno como anión hidruro.

⁵³ Donohoe, T. J.; Williams, O.; Churchill, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2869.

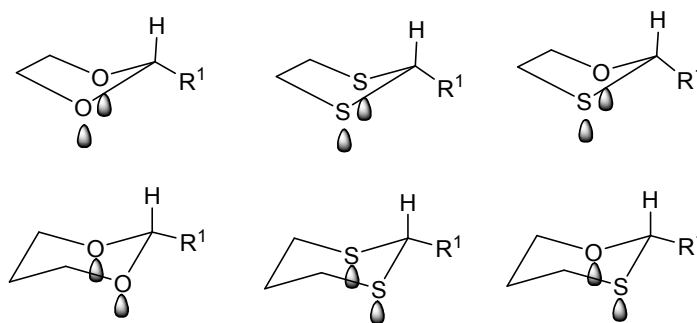
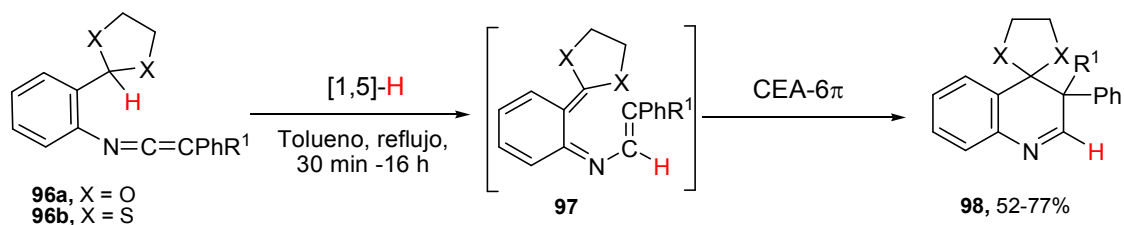


Figura 1.2. Anillos (tio)acetálicos de cinco y seis miembros.

1.6 Reacciones de transferencia de hidruro facilitadas por una función acetálica cíclica.

Nuestro grupo de investigación está bastante familiarizado con la química de heterocumulenos, lo que incluye el estudio de reacciones de reagrupamiento [1,5]-H sobre el carbono central de fragmentos carbodiimida y cetenimina. De los resultados obtenidos en este campo, los más relevantes para la temática de esta Memoria son los que confirman la capacidad de impartir hidricidad de las funciones 1,3-dioxolano y 1,3-ditolano.

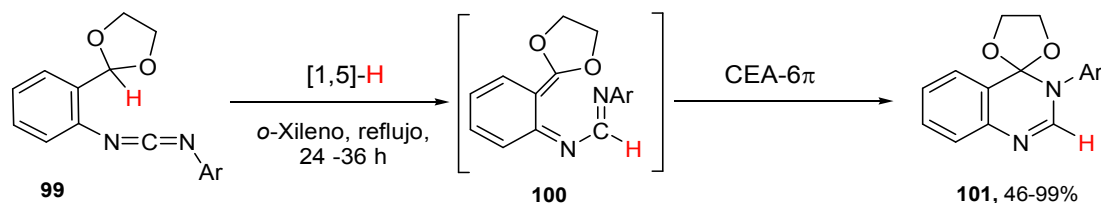
Como se observa en el siguiente esquema, las ceteniminas sustituidas en posición *orto* bien por una unidad 1,3-dioxolano **96a** ($X = O$) o bien por un grupo 1,3-ditolano **96b** ($X = S$), bajo tratamiento térmico, sufren una migración [1,5]-H desde el átomo de carbono acetálico hasta el carbono electrofílico central de la agrupación heterocumulénica, para generar los sistemas *orto*-azaxilileno **97**. Estos intermedios reactivos **97** evolucionan a las espiroquinoleínas **98** a través de un cierre electrocíclico de anillo 6π . La secuencia tándem descrita ocurre a temperaturas de reacción moderadas, considerablemente menores que las requeridas para procesos similares en ausencia de la función acetálica.



Esquema 1.37. Proceso tándem [1,5]-H/CEA- 6π en las ceteniminas **96**.

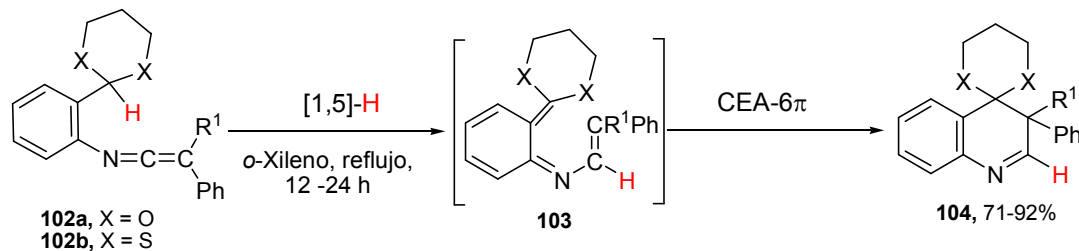
Se comprobó que este proceso tándem se podía extender a estructuras análogas a las anteriores en las que la unidad receptora de hidruro en la etapa inicial es una función carbodiimida.

No obstante, tan solo carbodiimidias portadoras de un anillo 1,3-dioxolano experimentaron, bajo las condiciones de reacción ensayadas, un reagrupamiento [1,5]-H y posterior electrociclación 6π . Se ha de comentar, que la transformación de las carbodiimidias **99** en las correspondientes espiroquinazolinas **101** ocurre en rendimientos de moderados a excelentes, aunque en condiciones de reacción más energéticas que las requeridas para la conversión de las cetaniminas **96** en las quinoleínas **98**, lo que se atribuye a una menor reactividad de la agrupación carbodiimida respecto a la función cetanimina en este tipo de procesos.⁵⁴



Esquema 1.38. Proceso tándem [1,5]-H/CEA- 6π en las carbodiimidias **99**.

Por otra parte, se encontró que funciones acetálicas cíclicas de seis miembros poseen también capacidad de activar el enlace C-H acetálico para un proceso de transferencia de hidruro, aunque en menor medida que las funciones análogas cíclicas de cinco miembros. Las condiciones requeridas para que suceda la conversión de las 1,3-dioxano-cetaniminas **102a** (X = O) y de las 1,3-ditiano-cetaniminas **102b** (X = S) en las quinoleínas finales **104**, *o*-xileno a temperatura de reflujo durante un rango de 12 a 24 horas, son más energéticas que para el caso de que la unidad dadora de hidruro sea un anillo de cinco miembros.



Esquema 1.39. Proceso tándem [1,5]-H/CEA- 6π en las cetaniminas **102**.

Los cálculos computacionales llevados a cabo sobre estos procesos tándem [1,5]-H/CEA- 6π explican que la presencia de una agrupación acetálica contribuye a disminuir considerablemente la barrera energética del reagrupamiento [1,5]-H en estas cetaniminas en comparación con la cetanimina análoga sin dicha agrupación, en el caso particular de que la función acetálica sea 1,3-

⁵⁴ Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.-M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5645.

dioxolano en unas 11 kcal.mol⁻¹. Este hecho se interpretó como debido a la hidricidad de la función dioxolano y, por tanto, estos reagrupamientos podrían calificarse como transferencias intramoleculares de hidruro.⁵⁵

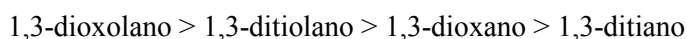
A la luz de los resultados, experimentales y computacionales, obtenidos en estas transformaciones se han extraído varias conclusiones de interés para el trabajo desarrollado en esta Tesis Doctoral:

1.- Las funciones acetal y sus tioanálogas deben ser incluidas en el grupo de funciones capaces de impartir hidricidad.

2.- Los cálculos computacionales predicen que la hidricidad de un enlace C-H acetálico sería consecuencia del efecto estereoelectrónico resultado de interaccionar los pares de electrones no enlazantes de los heteroátomos de la función acetálica (O, S) con el orbital σ antienlazante del enlace C-H, induciendo un aumento de densidad electrónica en el átomo de hidrógeno que favorece así la transferencia de éste como anión hidruro.

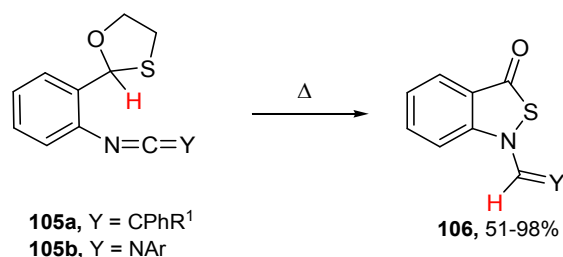
3.- La capacidad dadora de hidruro de una unidad 1,3-dioxolano es mayor que la de una función 1,3-ditiolano, probablemente debido a la mayor hiperconjugación entre los pares de electrones no enlazantes del átomo de oxígeno y el orbital σ antienlazante del enlace C-H acetálico.

4.- Se ha establecido que el orden activante de las funciones acetálicas cíclicas para promover la transferencia de hidruro es:



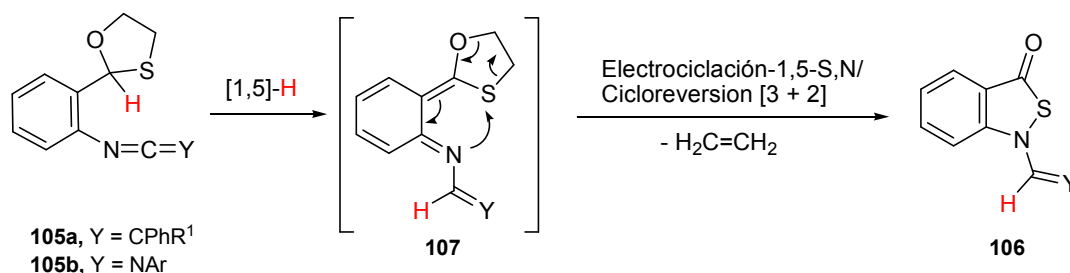
Un resultado diferente, y no por ello menos interesante, se obtuvo en el estudio con ceteniminas y carbodiimidas en las que la unidad dadora de hidruro es un anillo de 1,3-oxatiolano. En el año 2010, nuestro grupo de investigación publicó la conversión de las ceteniminas **105a** y las carbodiimidas **105b**, bajo tratamiento térmico (para las ceteniminas **105a**: tolueno, reflujo, 1-7 h; para las carbodiimidas **105b**: *o*-xileno, en tubo cerrado, 160 °C, 24 h), en las correspondientes 2,1-benzisotiazol-3-onas **106**, en rendimientos que varían de moderados a excelentes.

⁵⁵ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Ortín, M.-M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896.



Esquema 1.40. Tratamiento térmico de las cetaniminas **105a** y carbodiimidas **105b**.

Apoyados por un estudio computacional, se concluyó que estas transformaciones involucran una etapa inicial [1,5]-H en las cetaniminas **105a** y las carbodiimidas **105b**, activada por el fragmento oxatolano, para dar los intermedios *orto*-azaxililénicos **107**. Seguidamente estos intermedios **107** experimentan una etapa de reacción con características pseudopericíclicas, en la que se combina una ciclación 1,5, entre los átomos de nitrógeno y de azufre, y un proceso de cicloversión [3 + 2] en el anillo de oxatolano. Esta última etapa lleva asociada la extrusión de una molécula de etileno.⁵⁶

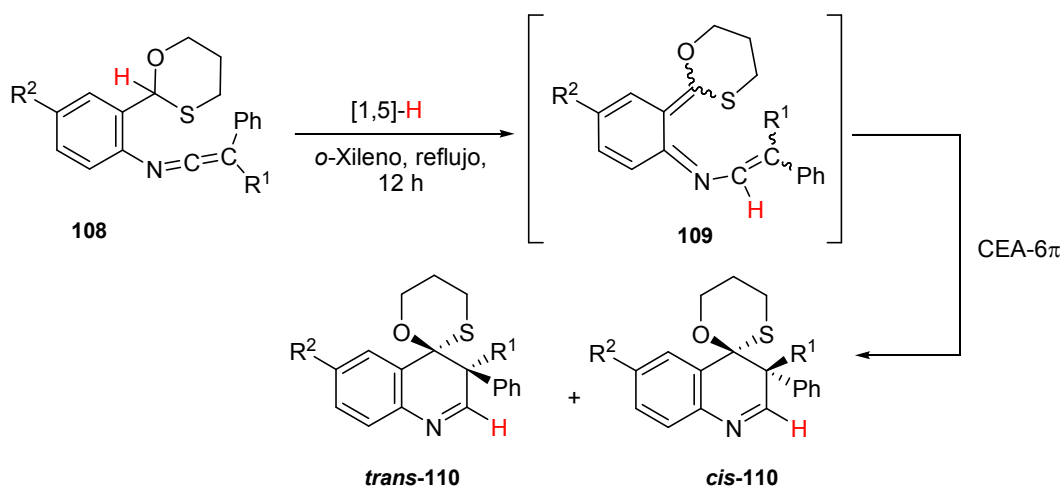


Esquema 1.41. Mecanismo propuesto para la conversión de los 1,3-oxatolano-heterocumulenos **105** en las benzoisotiazolonas **106**.

También se estudió la capacidad de cetaniminas portadoras de una función 1,3-oxatiano para experimentar procesos tándem [1,5]-H/CEA-6 π . Se encontró que el tratamiento térmico de las cetaniminas **108** provoca la migración del átomo de hidrógeno acetálico hacia el carbono central de la unidad heterocumuleno para dar los azatrienos **109**, que rápidamente electrociclan para dar las espiro[1,3-oxatiano-2,4'(3'*H*)quinoleínas] *trans*-**110** y *cis*-**110**. Estas quinoleínas se obtienen como mezcla de los dos diastereoisómeros posibles, *cis* y *trans*, con cierto grado de diastereoselectividad, siendo el isómero *trans* el compuesto mayoritario en la mezcla de reacción. Los cálculos DFT

⁵⁶ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3737.

corroboran el mecanismo postulado en dos etapas ([1,5]-H/CEA-6 π), interpretando la primera de ellas como una migración de anión hidruro.⁵⁷

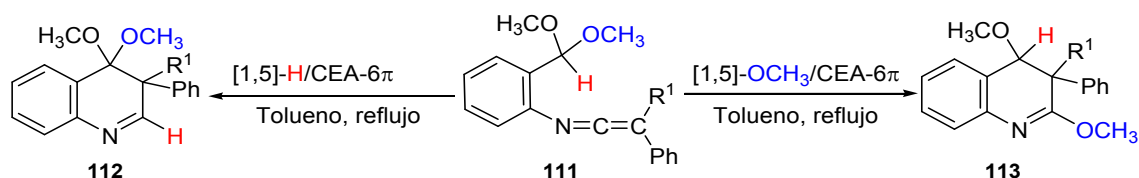


Esquema 1.42. Proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π en las ceteniminas **108**.

1.7 Reacciones de transferencia de hidruro facilitadas por una función acetálica no cíclica.

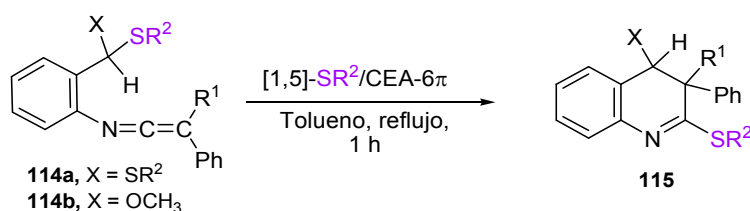
Se ha comprobado que las funciones acetálicas acíclicas son también capaces de transferir su átomo de hidrógeno en forma de hidruro. Así, cuando se calientan las ceteniminas **111**, sustituidas en el carbono bencílico por dos grupos metoxilo, en disolución de tolueno a temperatura de reflujo, se obtiene una mezcla de las 4,4-dimetoxi-3,4-dihidroquinoleínas **112** y las 2,4-dimetoxi-3,4-dihidroquinoleínas **113**. Este resultado se atribuye a la competencia entre dos posibles procesos tándem a través de los cuales pueden evolucionar las ceteniminas **111**. El primero involucra la secuencia tándem habitual [1,5]-H/CEA-6 π para dar las 4,4-dimetoxiquinoleínas **112**, mientras que en el proceso tándem alternativo la conversión se inicia por una transferencia de un grupo metoxilo hacia el átomo de carbono central del fragmento heterocumuleno, que es seguida de una electrociclación 6 π para dar las 2,4-dimetoxiquinoleínas **113**. Es reseñable que, por normal general, los compuestos **113** son los componentes mayoritarios de las mezclas de reacción, o dicho de otra forma, la migración [1,5]-OCH₃ está favorecida frente a la [1,5]-H en este tipo de ceteniminas **111**.

⁵⁷ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Marín-Luna, M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Orenes, R.-A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4672.



Esquema 1.43. Migración [1,5]-H y [1,5]-OCH₃ en las ceteniminas **111**.

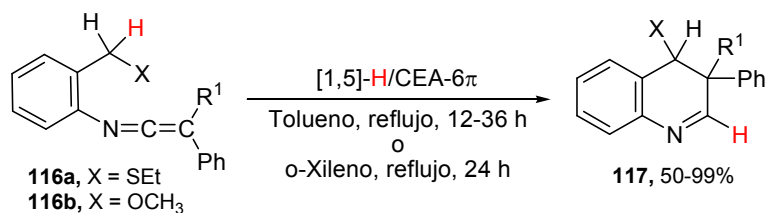
Sin embargo, como cabe esperar para los reagrupamientos anionotrópicos⁵⁸ y teniendo en cuenta las aptitudes migratorias de los distintos grupos, si la cetenimina es portadora de una función acetálica acíclica que posee un grupo alquiltio los productos obtenidos como resultado de su tratamiento térmico son únicamente los derivados de una transferencia inicial [1,5] de dicho grupo. Así, las conversiones de las ceteniminas **114a** (X = SR²) y **114b** (X = OCH₃) en las quinoleínas **115** tienen lugar a través de la migración exclusiva del grupo alquiltio SR², no observándose la formación de los productos que puedan derivar de una migración de hidruro o, en su caso, de un anión metóxido.



Esquema 1.44. Conversión de las ceteniminas **114** en las quinoleínas **115**.

Finalmente, también se ha demostrado que una sola función éter o tioéter es capaz de impartir hidricidad facilitando una transferencia intramolecular de hidruro. Bajo condiciones de reacción más enérgicas que para las transformaciones mostradas en los esquemas **1.43** y **1.44**, las ceteniminas **116** evolucionan exclusivamente a las 2,4-dihidroquinoleínas **117** mediante una transferencia inicial [1,5]-H seguida de un proceso de electrociclación 6π.

⁵⁸ En los reagrupamientos anionotrópicos la capacidad migratoria está determinada por el carácter nucleófilo del átomo transferido.



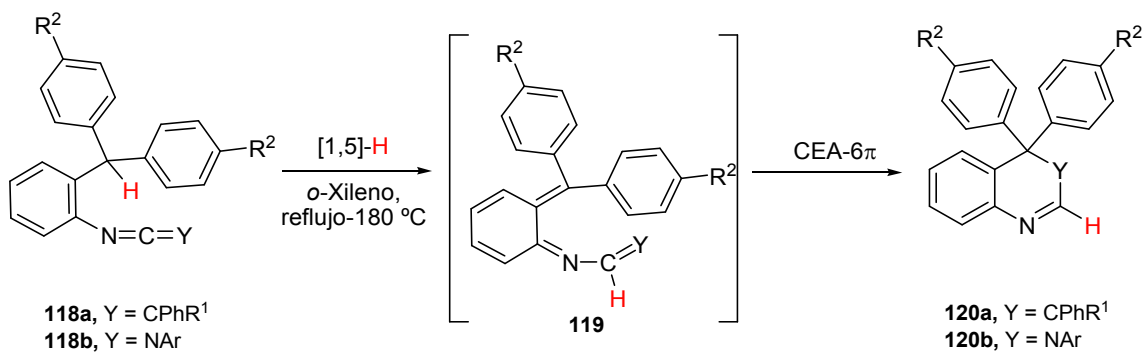
Esquema 1.45. Conversión de las cetaniminas **116** en las quinoleínas **117**.

El análisis de estos resultados permitió establecer el siguiente orden de aptitud migratoria $\text{RS} > \text{RO} > \text{H}$, lo que da cuenta de la naturaleza anionotrópica de la etapa de migración. Por otro lado, el orden de poder activante para la etapa de migración sigue la secuencia $\text{RO} > \text{RS} > \text{H}$, reflejando la capacidad de estabilizar el carbocatión bencílico resultante de la ruptura del enlace C-X ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{H}$).⁵⁹

1.8 Reacciones de transferencia de hidrógeno facilitadas por una función triarilmetano.

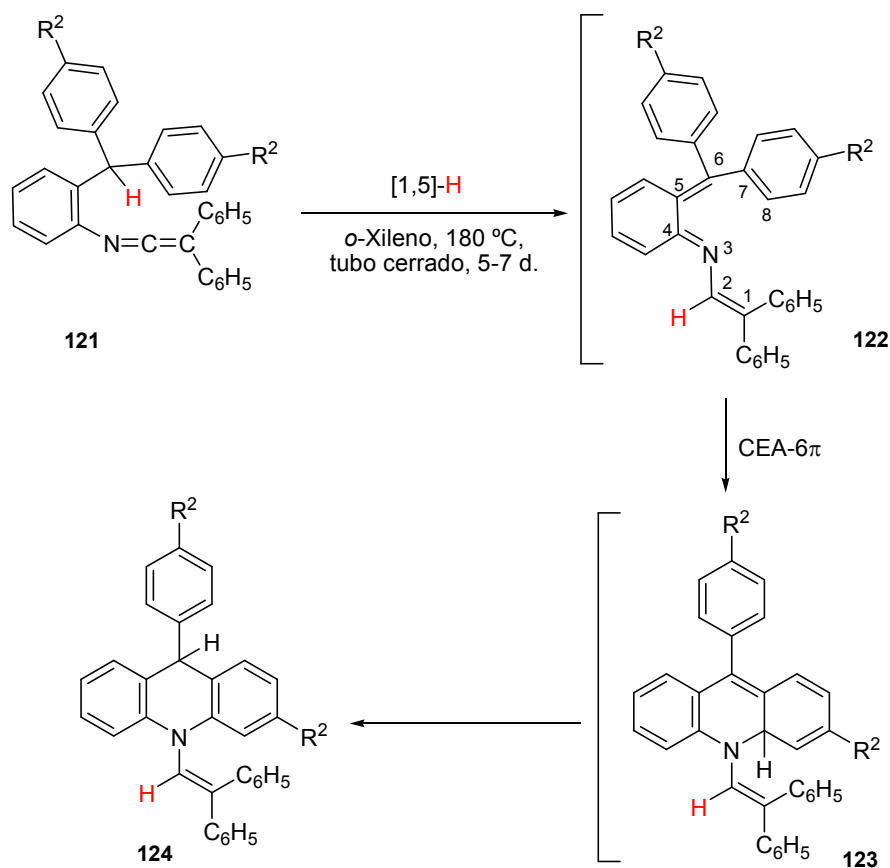
Por otra parte, tomando como base la conocida hidricidad de los triarilmetanos, nuestro grupo publicó un artículo demostrando la capacidad de *N*-[2-(diarilmetil)fenil] cetaniminas **118a** ($\text{Y} = \text{CPhR}^1$) y de *N*-[2-(diarilmetil)fenil] carbodiimidas **118b** ($\text{Y} = \text{NAr}$) para experimentar procesos tándem iniciados por la transferencia del hidrógeno unido al carbono sp^3 metínico, y que seguidos por un cierre electrocíclico de anillo 6π proporcionaron las quinoleínas **120a** ($\text{Y} = \text{CPhR}^1$) y las quinazolininas **120b** ($\text{Y} = \text{NAr}$), respectivamente. Se ha de destacar que las condiciones de reacción requeridas para que sucedan las transformaciones de los heterocumulenos **118** en los heterociclos **120**, ($\text{Y} = \text{CPhR}^1$: *o*-xileno, reflujo, 5-144 horas; $\text{Y} = \text{NAr}$: *o*-xileno, 180 °C, tubo cerrado, 2-5 días) son más energéticas que para las conversiones **96** → **98** y **99** → **101** en los que la unidad dadora de hidruro es una función acetálica. Este hecho pone de manifiesto el mayor efecto activante que ejercen las funciones acetálicas en la activación de enlaces C-H en comparación a los grupos triarilmetanos, ambos con capacidad para transferir aniones hidruro.

⁵⁹ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Orenes, R.-A.; Ortín, M.-M.; Vidal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9523.



Esquema 1.46. Secuencia dominó [1,5]-H/CEA-6 π en las cetaniminas **118a** y las carbodiimidas **118b**.

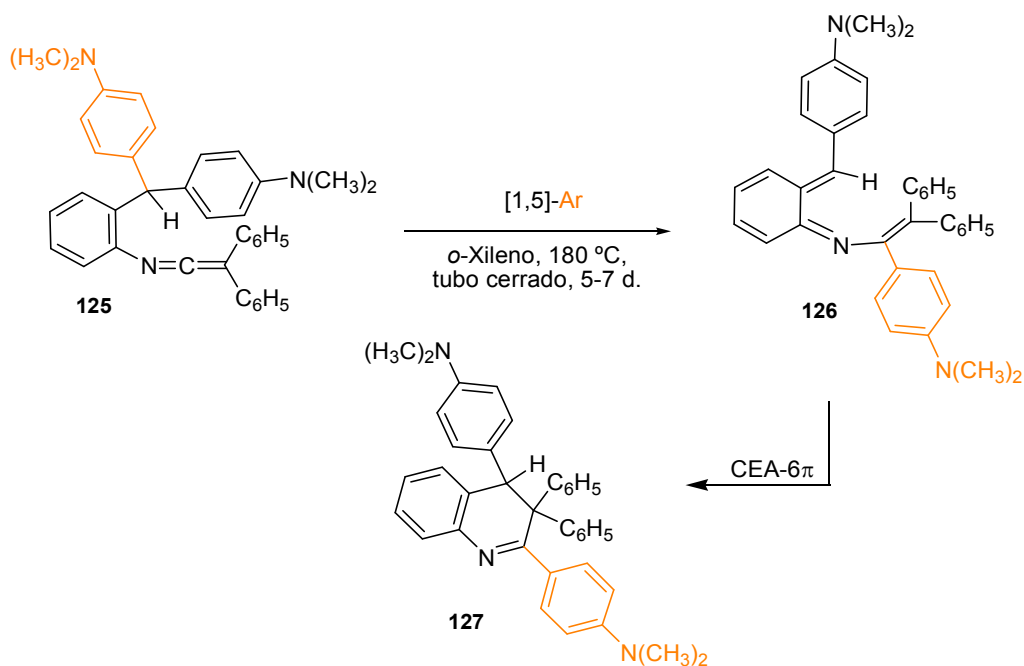
Adicionalmente, en el mismo artículo se describió como las cetaniminas doblemente sustituidas por grupos fenilo en su átomo de carbono terminal experimentan como segunda etapa de reacción un CEA-6 π alternativo al presentado en el esquema anterior. El nuevo proceso de electrociclación en los intermedios **122**, para rendir las acridinas **124**, involucra el fragmento azatrieno N3-C4-C5-C6-C7-C8. Que los *orto*-azaxililenos **122** ciclen de este modo, y no *vía* formación de un enlace C1-C6, se ha racionalizado considerando la severa congestión estérica en el estado de transición correspondiente a este modo de electrociclación, provocada por la presencia de cuatro sustituyentes fenilo en los extremos del sistema polieno conjugado C1-C2-N3-C4-C5-C6 en **122**.



Esquema 1.47. Secuencia tándem [1,5]-H/CEA-6π en las ceteniminas **121**.

Así mismo, se describió que cuando dos de los anillos benzenicos del fragmento triarilmetano están sustituidos en posición *para* por un grupo dimetilamino los productos resultado del tratamiento térmico de las correspondientes ceteniminas son del tipo 3,4-dihidroquinoleína **127**, derivados de una secuencia tándem que involucra la transferencia [1,5] de un grupo arilo rico en densidad electrónica en vez de una transferencia [1,5]-H en la cetenimina de partida.⁶⁰

⁶⁰ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Ortín, M.-M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Orenes, R.-A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4690.



Esquema 1.48. Secuencia tándem [1,5]-Ar/CEA-6π en las ceteniminas 125.

Para terminar este capítulo, creo oportuno comentar que todos estos resultados, obtenidos previamente sobre transferencias de hidruro en nuestro grupo de investigación y que son la base en la que se apoya la investigación desarrollada en esta Memoria, forman parte de las Tesis Doctorales de la Dra. Maria del Mar Ortín Avilés (2005) y del Dr. Baltasar Bonillo Fernández (2010).

CAPÍTULO 2

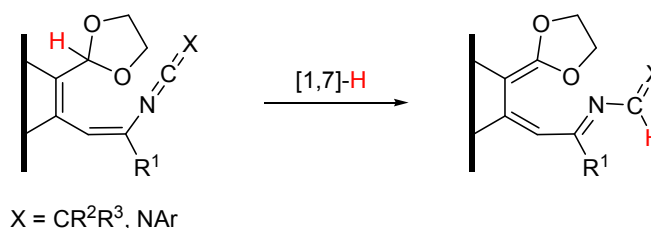
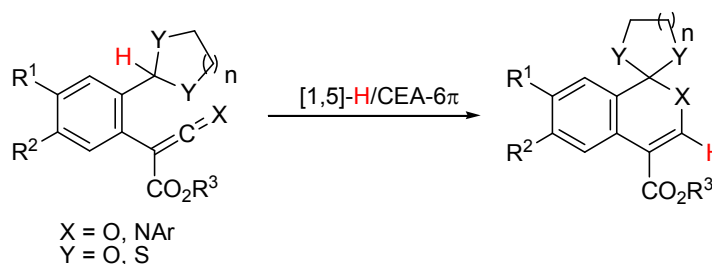
OBJETIVOS

1. OBJETIVOS.

En el contexto de las investigaciones realizadas por nuestro grupo de investigación que demuestran la capacidad de las unidades 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano y 1,3-oxatolano así como de sus homólogos de seis miembros, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano y 1,3-oxatiano, de activar el proceso de migración [1,5] de su átomo de hidrógeno acetálico hasta el carbono central de funciones cetenimina o carbodiimida, a continuación se presentan los objetivos fundamentales marcados al inicio de la investigación que se describe en esta Memoria.

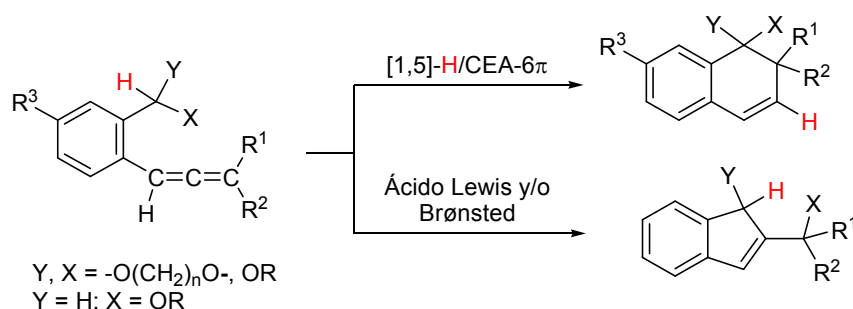
1. En base a que las acetal-ceteniminas exploradas previamente por nuestro grupo de trabajo experimentan con facilidad un proceso tándem migración [1,5]-H/cierre electrocíclico de anillo 6π (CEA 6π), se estudiará la capacidad de *C*-alcoxycarbonil-*N*-aril ceteniminas, en las que se han intercambiado las posiciones de los átomos terminales nitrógeno y carbono de la unidad cetenimina respecto a las acetal-ceteniminas anteriores, de sufrir un proceso tándem similar. Aprovechando que el precursor de las nuevas funciones ceteniminas es de tipo cetena, también se pretende estudiar si estos compuestos acetal-cetena experimentan un reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-H.

Se estudiará la capacidad de sustratos β -(fenil)vinil cetenimina y β -(fenil)vinil carbodiimida de participar en reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno de orden [1,7]. En estos compuestos se ha introducido un doble enlace carbono-carbono adicional, respecto a los heterocumulenos estudiados previamente, entre la posición origen de la transferencia del átomo de hidrógeno, el carbono acetálico del anillo 1,3-dioxolano, y la posición término del proceso, el átomo central de la función cetenimina y/o carbodiimida.

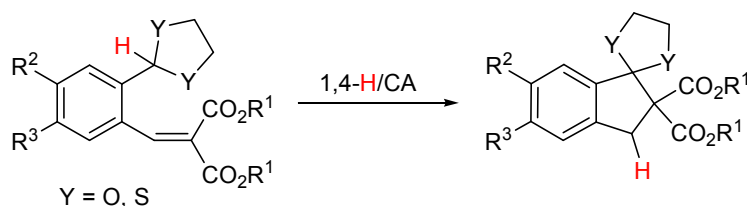


2. Teniendo en cuenta que los alenos son capaces de experimentar reagrupamientos [1,*j*]-H se estudiará si compuestos 1-fenilaleno *orto* sustituidos por una función 1,3-dioxolano experimentan una secuencia tándem iniciada por un proceso de transferencia sigmatrópica

[1,5] de hidrógeno seguida de un cierre electrocíclico de anillo. El estudio de esta secuencia tándem se extenderá a 1-fenilalenos portadores de unidades más simples con capacidad dadora de hidrógeno, como funciones acetal no cíclicas o funciones éter. Se analizará computacionalmente la transformación de 1,3-dioxolano-alenos, en el que se evaluará el efecto de diferentes sustituyentes enlazados a la unidad aleno en el proceso tándem migración [1,5]-H/CEA-6 π . Se estudiará también la capacidad de acetal-alenos de sufrir un proceso de ciclación intramolecular catalizado por un ácido Lewis y/o Brønsted, pudiendo proporcionar una ruta novedosa de acceso a indeno-1,4-dioxepanos y compuestos estructuralmente similares a ellos.

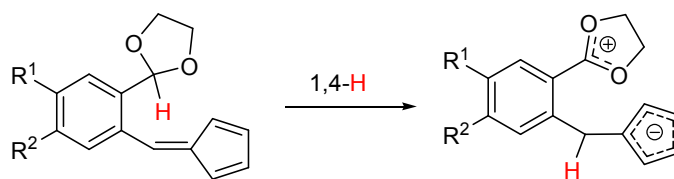


- Se pretende estudiar la capacidad de las funciones (ditio)acetálicas de participar en procesos de transferencia no clásicos 1,4 de hidrógeno. Para ello se prepararán compuestos benciliden malonato, portadores de grupos acetálicos, en los que la posición término de la transferencia 1,4-H sea el C _{β} del fragmento estirilo. El posterior cierre de anillo (CA) en los intermedios resultantes de dicha transferencia proporcionaría indanonas protegidas mediante la formación de un enlace carbono-carbono entre dos centros totalmente sustituidos.



- En base a que los fulvenos proporcionan aniones ciclopentadienilo relativamente estables al adicionarse un nucleófilo sobre su átomo de carbono exocíclico, se estudiará la capacidad de acetal-fulvenos de experimentar una transferencia no clásica 1,4-H desde el carbono acetálico hasta dicho átomo de la agrupación fulvénica. No obstante, no se pueden descartar otras posiciones en el fulveno como potenciales términos del reagrupamiento de hidrógeno, ocasionándose así otros procesos tales como [1,5], [1,7] o [1,9]-H. La

preferencia de un orden de migración respecto al resto se analizará también teóricamente mediante métodos computacionales.



CAPÍTULO 3

ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,j]-H EN CETENAS, CETENIMINAS Y CARBODIIMIDAS

1. INTRODUCCIÓN.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación, y descritos en el capítulo de Introducción de esta Memoria, que han supuesto el desarrollo de una ruta sintética eficaz para la preparación de las quinoleínas **98**, a través de un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π desde las *N*-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil ceteniminas **96** de partida (ver Esquema **1.37** en el Capítulo de Introducción), se postuló que un proceso similar podría ocurrir tanto en ceteniminas regioisoméricas en las que los átomos terminales C y N del fragmento cetenimínico están intercambiados respecto a la estructura de sus análogas **96**, como en los compuestos ceténicos precursores de las nuevas acetal-ceteniminas. Como introducción a este apartado, seguidamente se presenta un breve resumen sobre los aspectos generales de esta clase de funciones, cetenimina y cetena, además de una selección de procesos de transferencia [1,*j*]-X en los que participan unidades cetena y cetenimina.

1.1 Cetenas y ceteniminas: estructura y reactividad.

Las cetenas **A** y ceteniminas **B** se engloban dentro de la familia de los heterocumulenos. Ambos tipos de compuestos poseen en su estructura un doble enlace carbono-carbono acumulado, bien con un doble enlace carbono-oxígeno para el caso de las cetenas, o bien con un doble enlace carbono-nitrógeno en las ceteniminas, como se muestra en la figura **3.1**.



Figura 3.1. Representación general de una cetena **A** y de una cetenimina **B**.

Tanto las cetenas como las ceteniminas pueden participar en una gran variedad de procesos químicos. Esta versatilidad está basada en la distribución de densidad electrónica a lo largo del fragmento cumuleno, como se puede observar en la figura **3.2**, que muestra una representación del estado fundamental de estos heterocumulenos ($X = \text{O}$ o $X = \text{NR}^3$) por medio de sus formas canónicas. La deficiencia de densidad electrónica en el átomo de carbono central *sp* es un aspecto clave y determinante de la reactividad que presentan las cetenas y ceteniminas, como se verá posteriormente.

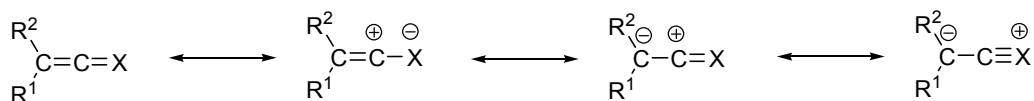
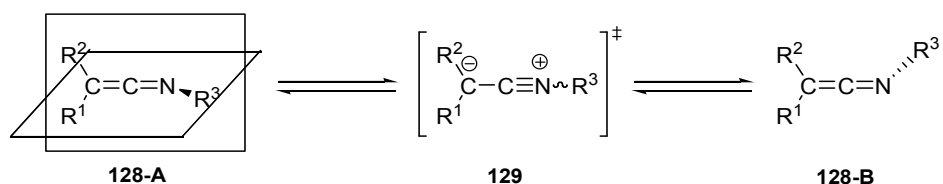


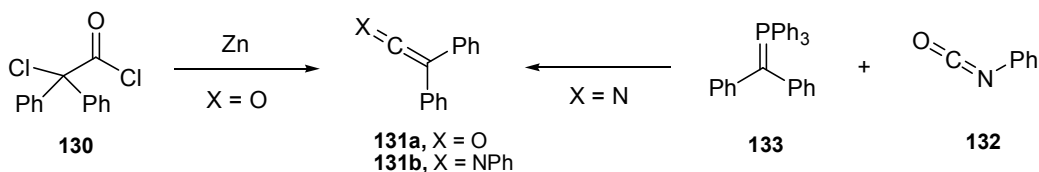
Figura 3.2. Formas resonantes de las cetenas ($X = \text{O}$) y de las ceteniminas ($X = \text{NR}^3$).

El sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de las ceteniminas se sitúa en un plano perpendicular al que alberga a los sustituyentes R¹ y R² enlazados al átomo de carbono terminal. Esta geometría molecular no lineal se confirmó con la determinación estructural de varias *N*-arilceteniminas por difracción de rayos X.¹ Las ceteniminas en las que los grupos R¹ y R² son diferentes se consideran axialmente asimétricas. No obstante, la interconversión entre ambos enantiómeros, **128-A** y **128-B**, puede ocurrir fácilmente mediante la inversión del nitrógeno a través de un estado de transición lineal que corresponde a la forma resonante polar **129**.



Esquema 3.1. Inversión de nitrógeno en ceteniminas *vía* un estado de transición lineal.

El profesor Staudinger fue el pionero en la preparación de una cetena, la difenilcetena **131a** (X = O), lo que consiguió mediante deshalogenación de cloruro de clorodifenilacetilo **130** en presencia de Zn.² Catorce años después, en 1919, el mismo autor publicaría la primera síntesis de *C,C*-difenil-*N*-fenilcetenimina **131b** (X = NPh) por reacción de fenilisocianato **132** con difenilmetilidientrifetilfosforano **133**.³



Esquema 3.2. Preparación de la cetena **131a** (X = O) y de la cetenimina **131b** (X = NPh).

En 1909, el profesor Schröter consiguió aislar y caracterizar la difenilcetena **131a**.⁴ Observó que el tratamiento térmico de 2-diazo-1,2-difeniletanona **134** desencadena el conocido reagrupamiento de Wolff⁵ generando la cetena **131a**.

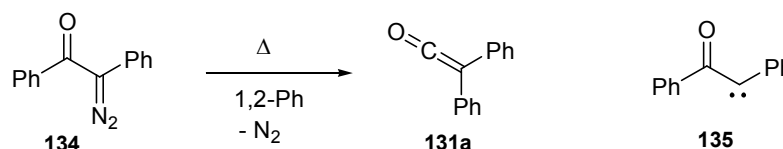
¹ (a) Naqvi, R. R.; Wheatley, P. J. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2053. (b) Runge, W. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* Wiley, Chichester, **1980**, 45. (c) Lambrecht, J.; Gambke, B.; Von Seyerl, J.; Huttner, G.; Kollmannsberger-Von Nell, G.; Herzberger, S.; Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3751.

² Staudinger, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1735.

³ Staudinger, H. Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.

⁴ Schröter, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2336

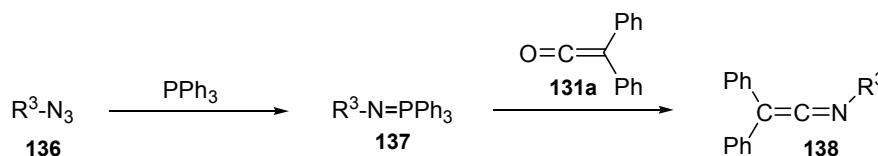
⁵ Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129.



Esquema 3.3. Preparación de difenilcetena **131a** a partir de 2-diazo-1,2-difeniletanona **134** mediante el reagrupamiento de Wolff.

A día de hoy aún existe controversia sobre si la transformación de **134** en **131a**, la cual sucede por extrusión de una molécula de nitrógeno y migración 1,2 del grupo fenilo unido originalmente al átomo de carbono carbonílico, ocurre de un modo concertado o mediante un mecanismo en etapas involucrando a la especie carbenoide **135**. Una amplia discusión sobre estos dos canales de reacción alternativos en diazo compuestos similares a **134** se recoge en la revisión realizada por Kirmse en honor a los cien años del descubrimiento del reagrupamiento de Wolff.⁶

Por otra parte, el propio Staudinger describió en 1919 una segunda metodología para la síntesis de ceteniminas haciendo uso de las recién descubiertas cetenas.⁷ En el esquema **3.4** se muestra como por reacción aza-Wittig de los trifeniliminofosforanos **137** y difenilcetena **131a** se obtienen las *C,C*-difenil ceteniminas **138**.



Esquema 3.4. Reacción aza-Wittig para generar las *C,C*-difenil ceteniminas **138**.

La reactividad de estos dos tipos de especies heterocumulénicas ha sido objeto de multitud de estudios, lo que pone de manifiesto el interés de la comunidad científica por ellas. De gran importancia es la aportación de los profesores Staudinger,⁸ Brady⁹ y Tidwell¹⁰ en la química de las

⁶ Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.

⁷ Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 887.

⁸ Staudinger, H. *The Scientific Work of Hermann Staudinger, Vol 6: The Ketenes* Huethig y Wepf, Basel, **1976**.

⁹ (a) Brady, W. T. *Synthesis* **1971**, 415. (b) Brady, W. T. *The Chemistry of ketenes, allenes and related compounds* Wiley, Chichester, **1980**, 279. (c) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949.

¹⁰ (a) Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 273. (b) Tidwell, T. T. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2005**, *44*, 6812. (c) Tidwell, T. T. *Sci. Synth.* **2006**, *23*, 15. (d) Tidwell, T. T. *Sci. Synth.* **2006**, *23*, 101. (e) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465. (f) Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081. (g) Tidwell, T. T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 111.

cetenas, reflejada en el elevado número de publicaciones que han realizado sobre ellas y recogidas en varios artículos de revisión y monografías. En una revisión publicada en 2013, Tidwell recopila nuevos métodos de preparación de cetenas desarrollados en los últimos años, así como nuevos ejemplos de reacciones químicas en que pueden participar las cetenas.¹¹

Igualmente, se pueden consultar diferentes revisiones sobre la reactividad de ceteniminas, siendo las más relevantes las de Perst,¹² Know,¹³ Baker y McHenry¹⁴ y, más recientemente, la publicada por nuestro grupo de investigación sobre reacciones de ceteniminas que tienen como resultado la formación de compuestos heterocíclicos.¹⁵ Además, en 2012 hemos publicado un nuevo trabajo de revisión clasificando y resumiendo los tipos de reacciones más relevantes en los que pueden participar funciones cetenimina.¹⁶

La reactividad tanto de las cetenas como de las ceteniminas está fundamentada esencialmente en: a) la naturaleza electrofílica del carbono central, con hibridación *sp*, lo que supone la capacidad de estos heterocumulenos para participar en reacciones de adición de nucleófilos o de radicales libres a ese carbono, y b) la facilidad de experimentar reacciones pericíclicas como las que involucran un proceso de cierre de anillo, cicloadiciones y reacciones sigmatrópicas.

A continuación, en esta introducción, sólo se mostrarán ejemplos de procesos que involucren un reagrupamiento sigmatrópico de hidrógeno, u otro grupo distinto a H, sobre fragmentos cetena y cetenimina, ya que éste es el tipo de proceso pericíclico en el que se basa la investigación llevada a cabo para la elaboración de esta Memoria.

1.2 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5]-H en cetenas.

Al realizar una búsqueda bibliográfica sobre reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno y otros grupos hacia el carbono electrofílico central de las cetenas, nos sorprendió la escasez de trabajos publicados al respecto. Hasta la fecha, y para nuestro conocimiento, la mayoría de ejemplos que reflejan reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno en estructuras ceténicas se limitan al orden [1,5].

¹¹ Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287.

¹² Perst, H. *Sci. Synth.* **2006**, *23*, 781.

¹³ Krow, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 435.

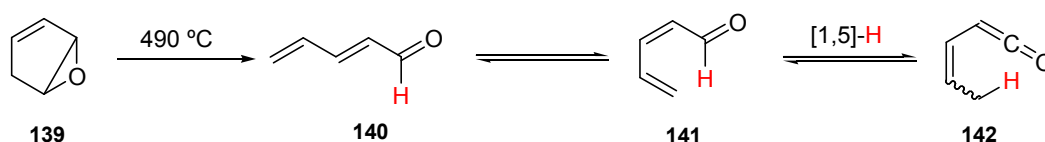
¹⁴ Barker, M. W.; McHenry, W. E. *The Chemistry of ketenes, allenes and related compounds* Wiley, Chichester, **1980**, 701.

¹⁵ Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *Targets Heterocycl. Syst.* **2000**, *4*, 293.

¹⁶ Alajarin, M.; Marín-Luna, M.; Vidal, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5637.

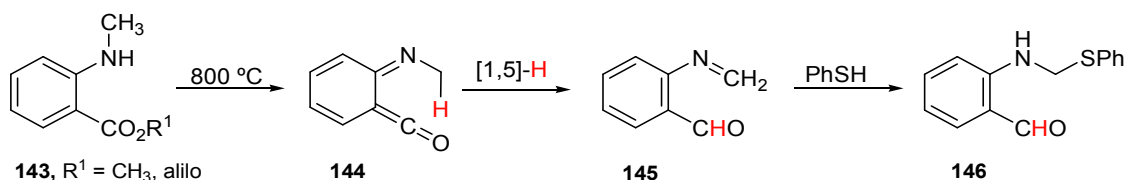
Se ha descrito que cetenas α,β -insaturadas con hidrógenos en la posición alílica experimentan migraciones [1,5]-H para rendir aldehídos, siendo las temperaturas requeridas para que ocurran estos procesos muy elevadas.

Así, fue Radimerski el que observó por primera vez la formación de una cetena a partir de un aldehído acíclico. Dicho autor discute en uno de sus trabajos, fechado en 1972, que el tratamiento pirolítico de 3,4-epoxiciclopenteno **139** a 490 °C genera la mezcla de cetenas estereoisoméricas **142**, en equilibrio con los conformeros del 2,4-pentadienal **140** y **141**. La isomerización cetena-aldehído ocurre mediante el reagrupamiento sigmático [1,5]-H de un átomo de hidrógeno del grupo metilo en **142**. Además, apunta Radimerski, la proporción de los compuestos cetena y aldehído, determinada en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción resultante, varía dependiendo de la temperatura a la cual se lleve a cabo la pirólisis de **139**, siendo equimolecular (1:1) a temperaturas superiores a 500 °C.¹⁷



Esquema 3.5. Pirólisis en fase gas de 3,4-epoxiciclopenteno **139**.

A los pocos años, Paul de Mayo sugirió que la termólisis de los *N*-metil antranilatos de alquilo **143**, a una temperatura de 800 °C, implica una etapa [1,5]-H en los intermedios ceténicos **144** para generar los aldehídos **145**, que posteriormente son atrapados con tiofenol. Obviamente, la etapa de migración de hidrógeno estaría favorecida por la recuperación de la aromaticidad en el anillo de benceno. Tanto el intermedio ceténico como el iminobenzaldehído no se llegaron a observar experimentalmente.¹⁸

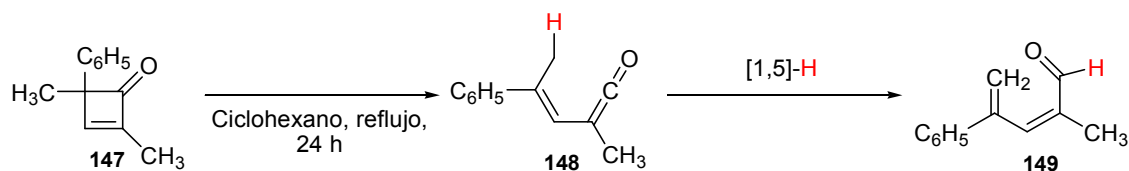


Esquema 3.6. Termólisis de los *N*-metil antranilatos de alquilo **143**.

¹⁷ Schiess, P.; Radimerski, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 288.

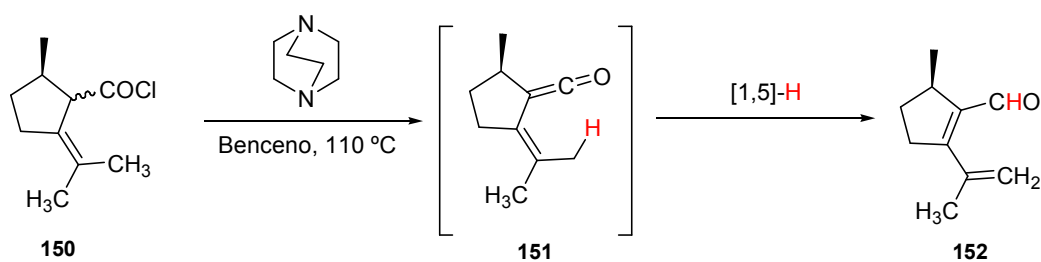
¹⁸ de Champlain, P.; Luche, J.-L.; Marty, R. A.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3749.

Por su parte, Herbert Mayr razonó que las trazas de 4-fenil-2-metil-2,4-pentadienal **149** encontradas en el transcurso de la reacción de apertura de anillo de la ciclobutenona **147** a la vinilcetena **148** son resultado de un reagrupamiento [1,5]-H en este compuesto: uno de los hidrógenos del grupo metilo enlazado al extremo carbonado del sistema conjugado migra hacia el carbono central de la unidad cetena.¹⁹



Esquema 3.7. Migración [1,5]-H en la vinilcetena **148**.

Se ha observado que la presencia de una base en el medio de reacción puede favorecer que el reagrupamiento [1,5]-H en la cetena **151** requiera temperaturas menores que las transformaciones comentadas en los ejemplos anteriores. En 1977, Wuest aisló el aldehído **152** al tratar una disolución del cloruro de ácido **150**, en benceno a 110 °C en tubo cerrado, con 1,4-diazobis(2,2,2)octano. La cetena **151**, aunque no se aisló del medio de reacción, sí pudo detectarse por espectroscopía de infrarrojo, encontrando que en el espectro de IR de la mezcla de reacción aparece la banda de absorción asociada a la vibración de la agrupación C=C=O centrada a 2090 cm⁻¹.²⁰



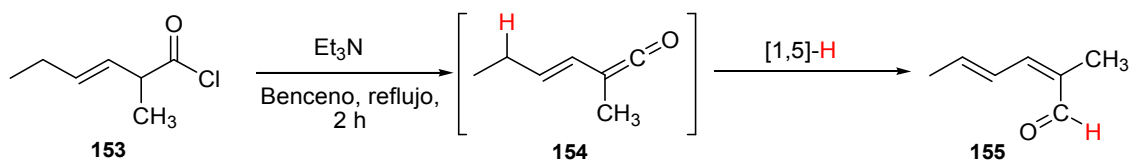
Esquema 3.8. Migración [1,5]-H en la cetena **151**.

Más tarde, siguiendo una metodología similar a la del ejemplo anterior, Snider y colaboradores describieron la preparación de (2*Z*,4*E*)-2-metil-2,4-hexadienal **155** por tratamiento con trietilamina del cloruro del ácido 2-metil-3-hexenóico **153**, en disolución de benceno a

¹⁹ Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 500.

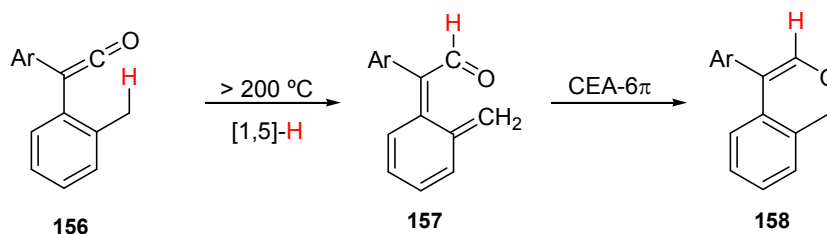
²⁰ Wuest, J. D.; Madonik, A. M.; Gordon, D. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2111.

temperatura de reflujo durante 2 horas. La transformación de **153** en **155** ocurre a través de un proceso [1,5]-H en la cetena intermedia **154**.²¹



Esquema 3.9. Migración [1,5]-H en la vinilcetena **154**.

Las cetenas α,β -insaturadas en las que el doble enlace carbono-carbono conjugado pertenece a un anillo aromático también son susceptibles de sufrir reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno de orden [1,5], aunque se requieren condiciones de reacción más enérgicas que para aquellos sistemas en los que dicho doble enlace no forma parte de un sistema aromático. A principios de los años 70 Schmid, Hansen y Hug describieron que a temperaturas superiores a 200 °C se produce una migración [1,5]-H en las 2-metilfenil cetenas **156** para dar los aldehídos **157**, que luego cicla rindiendo los 4-aryl-1*H*-cromenos **158**. Obviamente, las condiciones de reacción tan enérgicas requeridas para que suceda la conversión **156** \rightarrow **157** tienen su origen en la pérdida de aromaticidad en el anillo de benceno, de igual modo que la recuperación de la misma en los cromenos **158** favorece la etapa de cierre electrocíclico en la transformación **157** \rightarrow **158**.²²



Esquema 3.10. Migración [1,5]-H en las cetenas **156**.

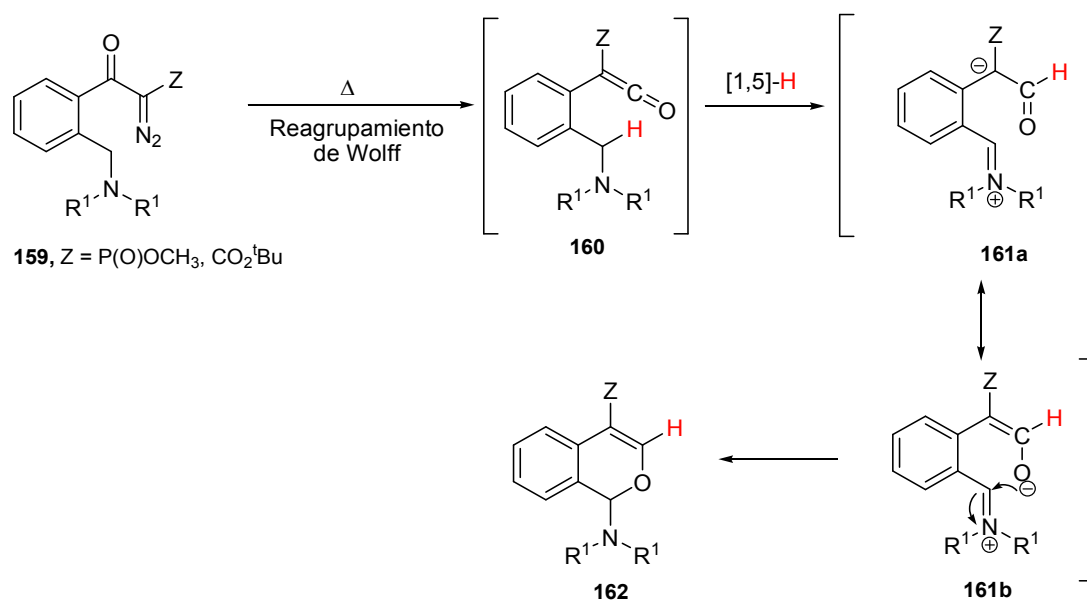
La mayor o menor facilidad para que compuestos similares a las *C*-fenilcetenas **156** experimenten un proceso de transferencia de hidrógeno está influenciada por la naturaleza electrónica de los sustituyentes enlazados al átomo de carbono origen del reagrupamiento. Rappoport apuntó que grupos alquilo unidos a dicho átomo estabilizan en mayor medida el estado de transición de la etapa de migración de hidrógeno frente a aquellas estructuras en las que el

²¹ Lee, S. Y.; Kulkarni, Y. S.; Burbaum, B. W.; Johnston, M. I.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1848.

²² Hug, R.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1828.

átomo de carbono C1 no posee ningún sustituyente. Este hecho puede atribuirse tentativamente a una naturaleza carbocatiónica del átomo de carbono C1 durante el transcurso del reagrupamiento.²³

De especial relevancia para nosotros, por su similitud con la investigación resumida en el siguiente apartado de este capítulo, es el trabajo llevado a cabo por Deshayes y colaboradores. Haciendo uso del reagrupamiento de Wolff y del conocido “efecto *terc*-amino” llevan a cabo la síntesis de los derivados de los 1*H*-2-benzopiranos **162** a partir de los diazoceto compuestos **159**, en los que Z es un grupo aceptor de densidad electrónica. Como se observa en el esquema **3.11** el tratamiento térmico de los compuestos **159** rinde las cetenas **160**, no aisladas, que experimentan una transferencia [1,5]-H desde el átomo de carbono C α enlazado al nitrógeno hacia el carbono central de la agrupación cetena para dar los zwitteriones **161a**, en resonancia con sus formas canónicas enolato-iminio **161b**. Finalmente, la formación de un nuevo enlace C α -O mediante una etapa de cierre de anillo en **161b** proporciona los benzopiranos **162**.²⁴



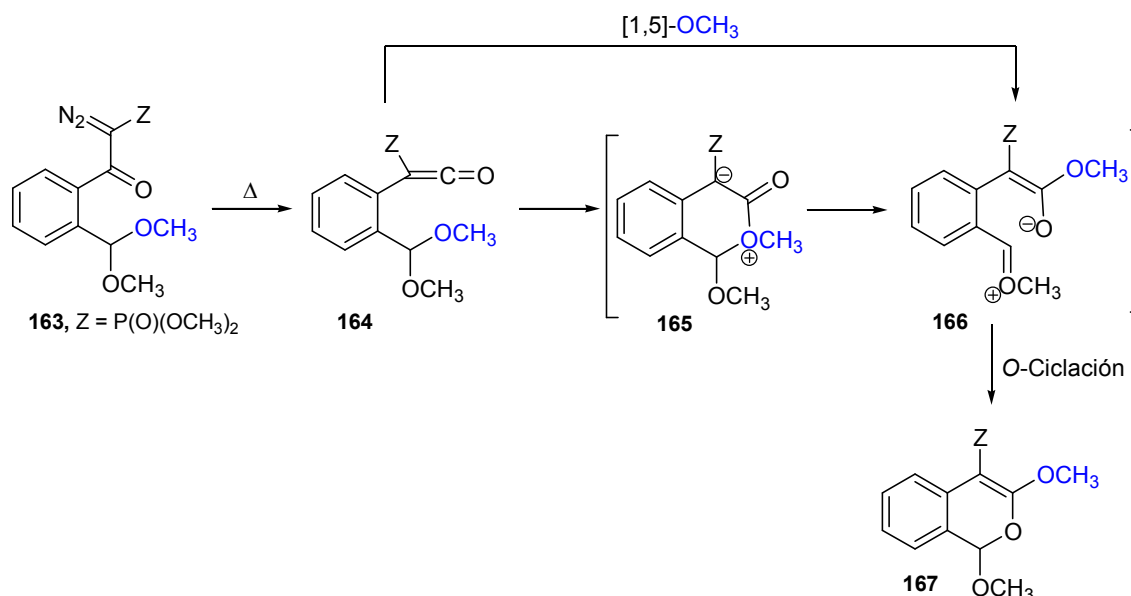
Esquema 3.11. Migración [1,5]-H en la cetena **160**.

La discusión mecanística que realizan los mismos autores para la conversión de las cetenas **164**, portadoras de una función dimetoximetilo, en los benzopiranos **167** es de interés. Ellos proponen que dicha transformación se inicia por ataque nucleófilo del oxígeno de uno de los grupos metoxilo acetálicos al carbono central del fragmento ceténico para dar los intermedios **165**. La ruptura del enlace carbono oxígeno C-O⁺ y posterior reorganización de la carga negativa

²³ Sigalov, M.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1911.

²⁴ Léost, F.; Chantegrel, B.; Deshayes, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6457.

concluye en **166**, que evoluciona al benzopirano **167** mediante un proceso de *O*-ciclación. En base a los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación sobre cetenas de estructura similar a las cetenas **164**, creemos que un mecanismo alternativo sería posible. A nuestro entender, la conversión **164** → **167** podría ocurrir a través de una migración concertada [1,5]-OCH₃ desde el carbono acetálico al carbono central de la cetena.

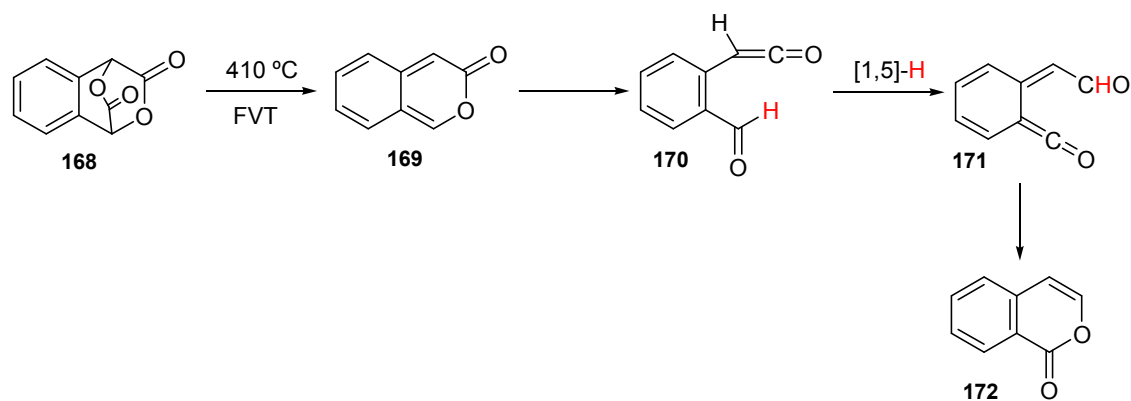


Esquema 3.12. Propuestas mecanísticas para la generación del benzopirano **167**.

Por último, se ha descrito que compuestos en los que coexisten una agrupación cetena y un grupo aldehído conectados por un doble enlace C=C son capaces de intercambiar dichas funciones en la molécula a través de un reagrupamiento sigmatrópico intramolecular de hidrógeno desde el grupo formilo al carbono central del heterocumuleno.²⁵ Un ejemplo paradigmático, y último publicado, de este tipo de conversiones es el descrito por Bleasdale y colaboradores en 1983. Los autores argumentan que la termólisis a 410 °C de la bis-lactona **168**, mediante la técnica FVT,²⁶ para rendir la 2-benzopiran-1-ona **172**, ocurre a través de una migración [1,5]-H en el intermedio ceténico reactivo **170**, como se muestra en el siguiente esquema.^{25c}

²⁵ (a) W. H. Pirkle, H. Seto, W. V. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6984. (b) W. H. Pirkle, W. V. Turner, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1617. (c) D. A. Bleasdale, D. W. Jones, G. Maier, H. P. Reisenauer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1095.

²⁶ FVT (*Flash Vacuum Thermolysis*), tratamiento térmico de una sustancia por exposición de ésta a un choque térmico de corta duración, normalmente en fase gas, evitándose de este modo reacciones adversas.



Esquema 3.13. Tratamiento térmico de la bis-lactona **168** mediante FVT.

Obsérvese, que la temperatura requerida para la migración de H desde un átomo de carbono carbonílico, como en **170**, es mayor que la necesaria para aquellos sistemas en los que la posición de origen del reagrupamiento es un carbono con hibridación sp^3 , como en **156**. Esta apreciación experimental parece indicar que una unidad formilo es peor dadora de hidrógeno que un grupo alquilo.

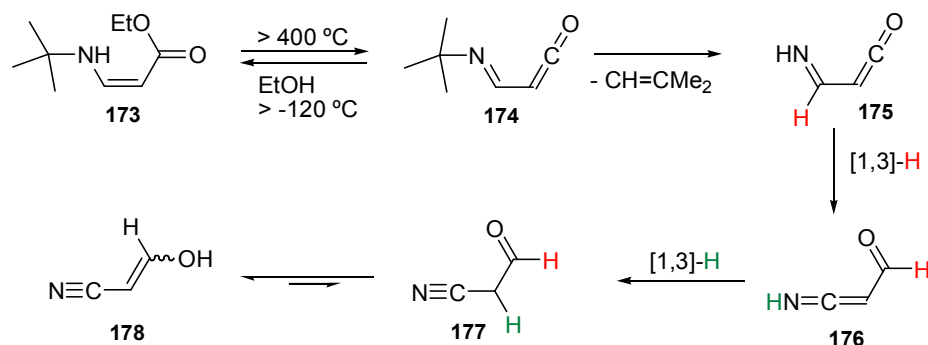
1.3 Reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno en ceteniminas.

Aunque el número de transformaciones descritas que implican reagrupamientos sigmatrópicos en ceteniminas es considerable, sólo unos pocos son de hidrógeno y se pueden clasificar en dos grupos: [1,3]-H y [1,5]-H. Se ha de comentar que casi todos los ejemplos encontrados son anteriores a los publicados por nuestro grupo de trabajo.

1.3.1 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,3]-H en ceteniminas.

Wentrup describió en 1991 el primer y único ejemplo de migración [1,3] de hidrógeno en ceteniminas.²⁷ Wentrup y colaboradores proponen tentativamente, pues según apuntan los autores en su artículo existen otras rutas mecanísticas posibles, que la conversión de 3-(*terc*-butilamino)acrilato de etilo **173** en 3-hidroxiacrilonitrilo **178**, mediante la técnica FVT, ocurre a través de una secuencia que implica una migración [1,3]-H en una cetenimina intermedia.

²⁷ Ben Cheikh, A.; Chucho, J.; Manisse, N.; Pommelet, J. C.; Netsch, K. P.; Lorencak, P.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 970.



Esquema 3.14. Reagrupamiento [1,3]-H en la cetenimina **176**.

Obsérvese que este mecanismo involucra además una rara, y escasamente documentada, migración [1,3]-H en la cetena **175**. Posiblemente, la fuerza impulsora de esta etapa es la generación de la cetenimina **176**, más estable energéticamente que la cetena **175**. De hecho, posteriormente, Birney²⁸ y Nguyen²⁹ estudiaron computacionalmente la reacción inversa, es decir, la conversión de la *C*-formilcetenimina **176** en la cetena **175**, encontrando que la barrera de energía para dicha conversión, **176** → **175**, es relativamente alta, 48.6 kcal.mol⁻¹ según Birney [MP4(SDQ)/6-31G**//MP2/6-31G**] y 45.6 kcal.mol⁻¹ según Nguyen [MP2/6-31G**], aunque ambas barreras serían superables en condiciones de FVT.

Conviene recordar que aunque las migraciones [1,3]-H están prohibidas en hidrocarburos debido a su topología orbitalica, sí están permitidas mediante estados de transición que presentan una topología pseudopericíclica.

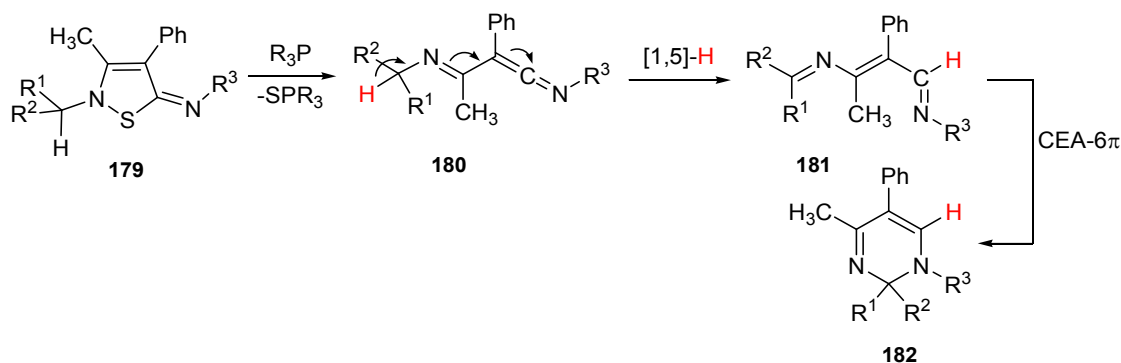
1.3.2 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5]-H en cetaniminas.

En 1981 Goerdeler mostró el primer ejemplo de reagrupamiento [1,5]-H hacia el carbono central de una cetenimina. En el artículo que lo contiene se describe como las imidoilceteniminas **180**, generadas por extrusión de azufre al tratar las 2,5-dihidroisotiazol-5-iminas **179** con fosfinas terciarias (tributil o trifenilfosfina), experimentan fácilmente a temperatura ambiente una migración [1,5]-H y posterior CEA-6π para proporcionar las 1,2-dihidropirimidinas **182**.³⁰

²⁸ Ham, S.; Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3962.

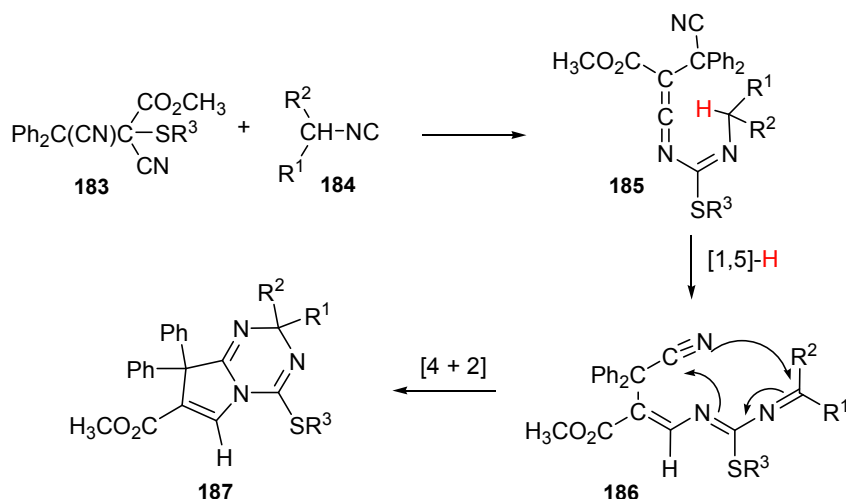
²⁹ Nguyen, M. T.; Landuyt, L.; Nguyen, H. M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 401.

³⁰ Goerdeler, J.; Lindner, C.; Zander, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 536.



Esquema 3.15. Migración [1,5]-H en las imidoilceteniminas **180**.

El tratamiento térmico de las *N*-imidoilceteniminas **185**, preparadas por reacción entre el diciano derivado **183** y el isonitrilo **184**, provoca un reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-H para generar el diazatrieno **186**, que evoluciona a las 2,8-dihidropirrolo[1,2-*a*][1,3,5]triazinas **187** mediante una cicloadición [4 + 2] intramolecular, como bien demostró Foucaud.³¹



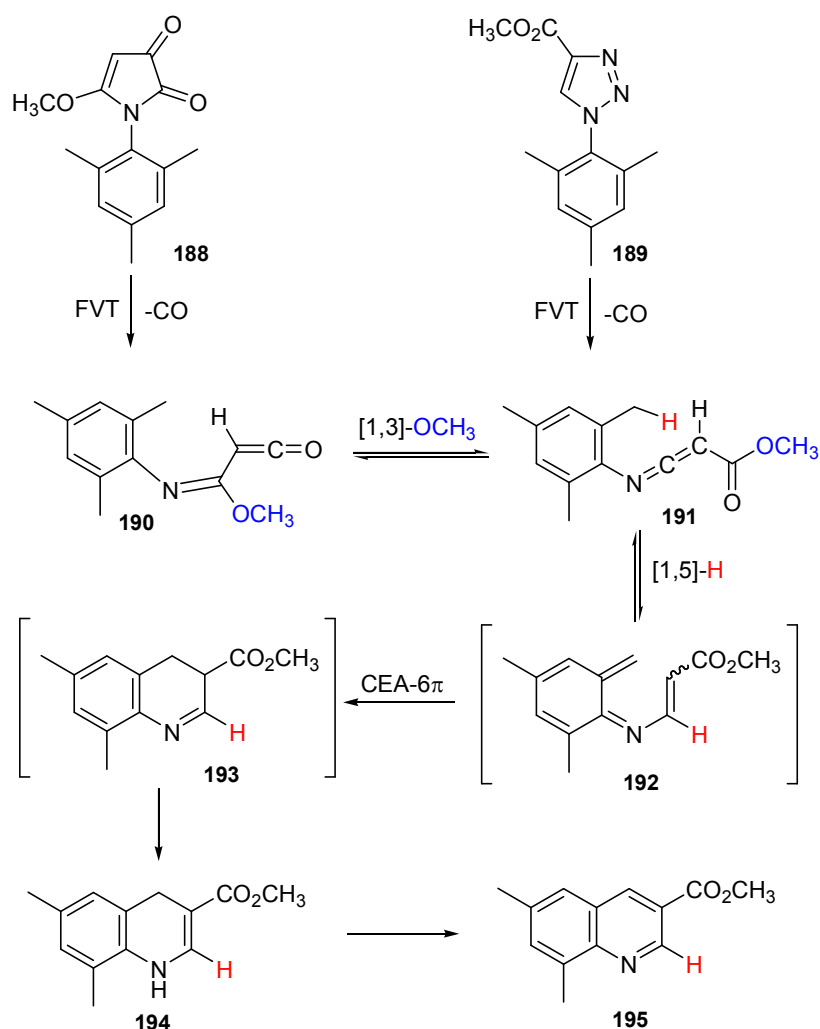
Esquema 3.16. Migración [1,5]-H en las *N*-imidoilceteniminas **185**.

Por su parte, Wentrup observó que del tratamiento térmico, mediante FVT a temperaturas superiores a 700 °C, de la pirrolidina **188** y del triazol **189** se obtiene la cetenimina **191**, que sigue evolucionando a la quinoleína final **195**.³² La cetenimina se encuentra en equilibrio con la cetena **190** mediante un reagrupamiento [1,3] del grupo metoxilo. El profesor Wentrup explicó de forma sencilla que la conversión **191** → **195** ocurre a través de un canal de reacción que involucra una transferencia [1,5]-H desde uno de los grupos metilo situados en posición relativa *orto* del

³¹ Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 771.

³² Rao, V. V. R.; Fulloon, B. E.; Bernhardt, P. V.; Koch, R.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5779.

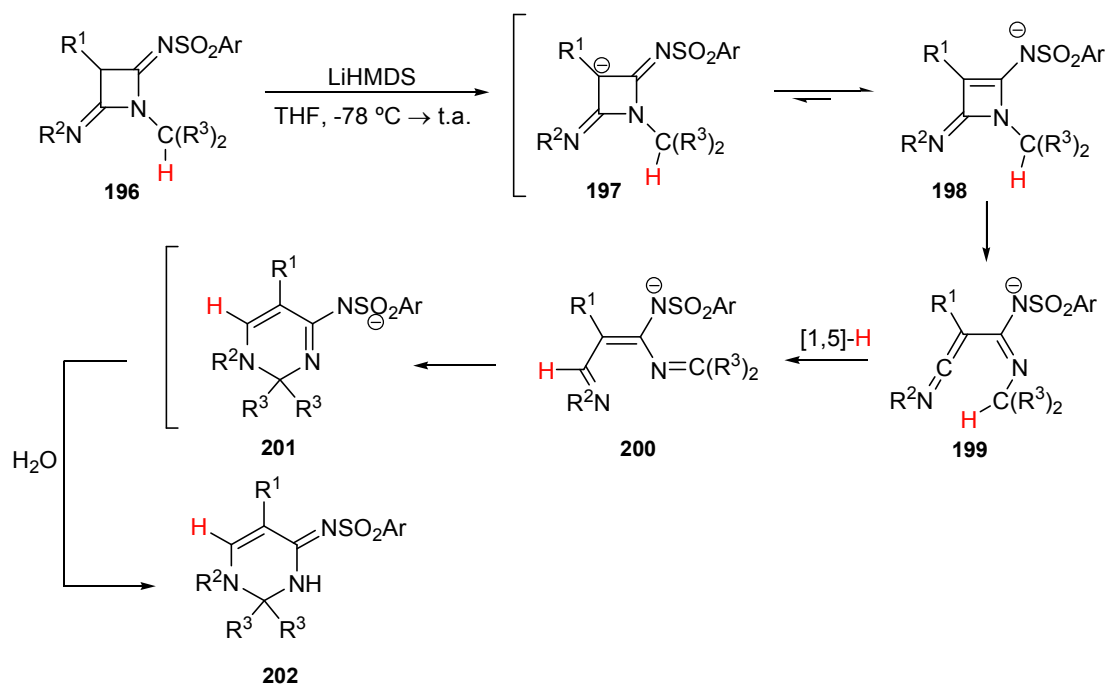
fragmento *N*-mesitilo hasta el átomo de carbono central de la función cetenimina, para generar el azatrieno **192**. Este azatrieno **192** experimenta seguidamente una electrociclación 6π para dar la 3,4-dihidroquinoleína **193**, que evoluciona mediante tautomería y oxidación posterior a la quinoleína **195**.



Esquema 3.17. Migración [1,5]-H en la *N*-mesitilcetenimina **191**.

Por último, Wang y colaboradores han publicado recientemente un nuevo proceso de expansión de anillo en el que las 2,4-diiminoazetidinas **196** se convierten en las 2,3-dihidropirimidinas **202**. Los autores postulan un mecanismo para esta transformación que consiste en una secuencia tándem de tres etapas: apertura de anillo electrocíclica 4π , reagrupamiento [1,5] de hidrógeno sobre el carbono central de la cetenimina y cierre electrocíclico de anillo 6π .³³

³³ Wang, Y.; Chi, Y.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2926.



Esquema 3.18. Migración [1,5]-H en las *N,N*-dialquil ceteniminas aniónicas **199**.

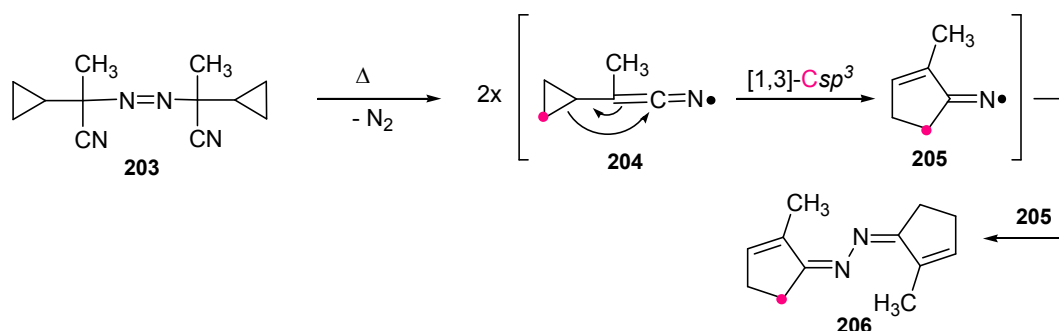
En nuestra opinión, estas últimas transformaciones estarían promovidas por el efecto activante que ejerce el potente grupo dador de electrones anión amidino en la transferencia, como anión hidruro, del átomo de hidrógeno en la etapa [1,5]-H en el intermedio *C*-imidoilcetenimina **199**.

1.4 Reagrupamientos sigmatrópicos [1,*j*]-X en ceteniminas.

Como se comentó en el Capítulo de Introducción de esta Memoria, grupos diferentes al átomo de hidrógeno pueden también experimentar reagrupamientos sigmatrópicos hacia el carbono central de funciones cetenimina. Es el caso de unidades alquilo, arilo, alcoxi o amino, entre otras.

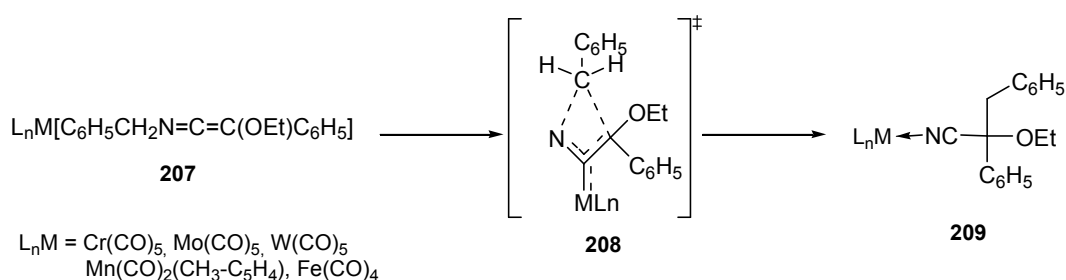
Los ejemplos descritos en la bibliografía sobre reagrupamientos de grupos alquilo o arilo en ceteniminas son bastante escasos. Destaca el trabajo de Overberger en el que investiga la conversión de 2,2'-azobis-2-ciclopropilpropionitrilo **203** en la azina **206** mediante tratamiento térmico, postulando para esta transformación un mecanismo radicalario que involucra una etapa de apertura del anillo de ciclopropilo mediante migración [1,3] de uno de sus átomos de carbono en el radical cetenimínico **204**.³⁴

³⁴ Overberger, C. G.; Tobkes, M.; Zweig, A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 620.



Esquema 3.19. Reagrupamiento sigmatrópico [1,3]- C_{sp^3} en un radical cetinimínico **204**.

El grupo bencilo de complejos de *N*-bencil-*C*-etoxi-*C*-fenilcetenimina con metales de transición también es susceptible de experimentar fácilmente, a temperatura ambiente, un reagrupamiento [1,3]. A diferencia de la mayoría de los reagrupamientos sigmatrópicos descritos en cetiniminas, en los que la posición terminal del reagrupamiento es su átomo de carbono central, la conversión del complejo inicial **207** en el final **209** supone una migración [1,3] del grupo bencilo enlazado al átomo de nitrógeno hasta el carbono terminal de la agrupación cetinimina, mediante el estado de transición **208**.³⁵

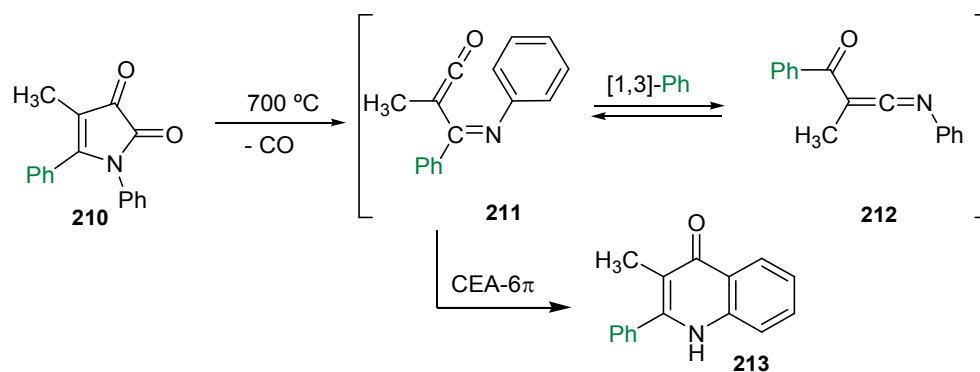


Esquema 3.20. Migración [1,3] del grupo bencilo en complejos de *N*-bencilceteniminas **207**.

Un grupo fenilo puede participar en un proceso de migración en cetiniminas involucrando a un carbono con hibridación sp^2 . Wentrup y su grupo han racionalizado que la conversión de la 1-fenilpirrolodiona **210** en la quinolona **213** sucede a través del equilibrio entre la imidoilcetenina **211** y la oxocetenimina **212**. Ambos heterocumulenos se interconvierten a través de la migración [1,3] del grupo fenilo unido al carbono carbonílico en la cetinimina **212**.³⁶

³⁵ Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1739.

³⁶ (a) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 487. (b) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Netsch, K. P.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 488.

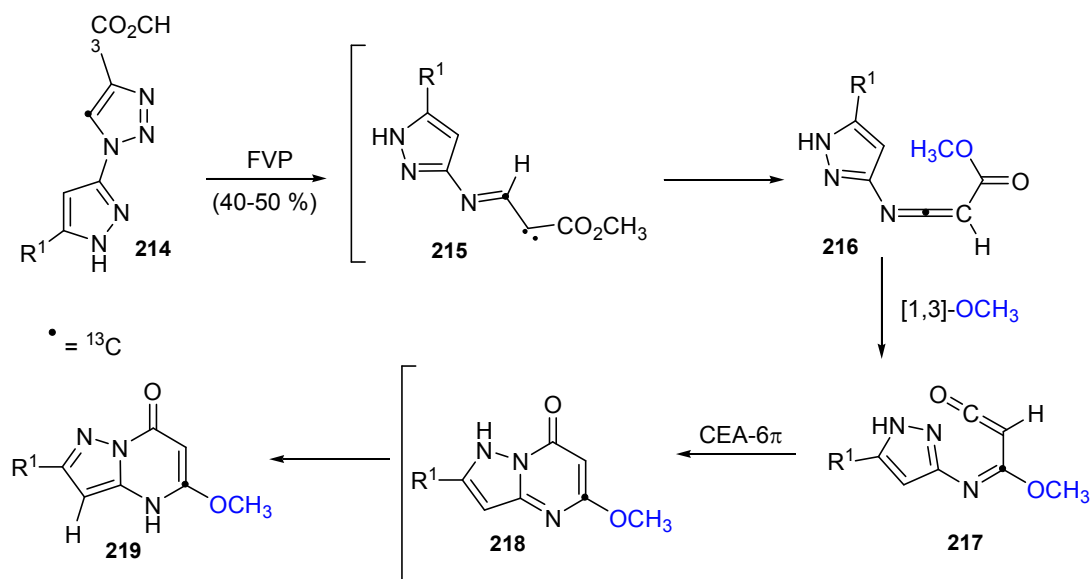


Esquema 3.21. Reagrupamiento sigmatrópico [1,3]-Ph en la cetenimina **212**.

La capacidad de un grupo metoxilo para participar como grupo migrante en reagrupamientos sigmatrópicos que involucran a unidades cetenimina se ha utilizado para generar sistemas bicíclicos de cierta complejidad estructural. McNab y colaboradores descubrieron que el tratamiento térmico, mediante FVP,³⁷ de los 1-(pirazol-5-il)-1,2,3-triazoles **214** a 600 °C rinde las pirazolo-pirimidinonas **219** en rendimientos moderados.³⁸ El marcaje isotópico con carbono-13 en el carbono 5 del anillo de triazol permitió comprobar que el grupo metoxilo, originalmente en la función ester, se había trasladado sobre dicho carbono en los productos finales. Así, los autores postularon que la conversión **214** → **219** implica una etapa [1,3]-OCH₃ en la cetenimina intermedia **216**, la cual se genera en primera instancia *vía* la especie carbenoide **215** tras la extrusión de una molécula de nitrógeno del anillo de triazol. El azacumuleno **217** evoluciona posteriormente a **218** a través de un proceso de electrociclación 6π, probablemente con características pseudopericíclicas.

³⁷ FVP (*Flash Vacuum Pyrolysis*): Equivalente a FVT

³⁸ (a) Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1026. (b) Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1799.



Esquema 3.22. Migración [1,3]-OCH₃ en las C-metoxicarbonil ceteniminas **216**.

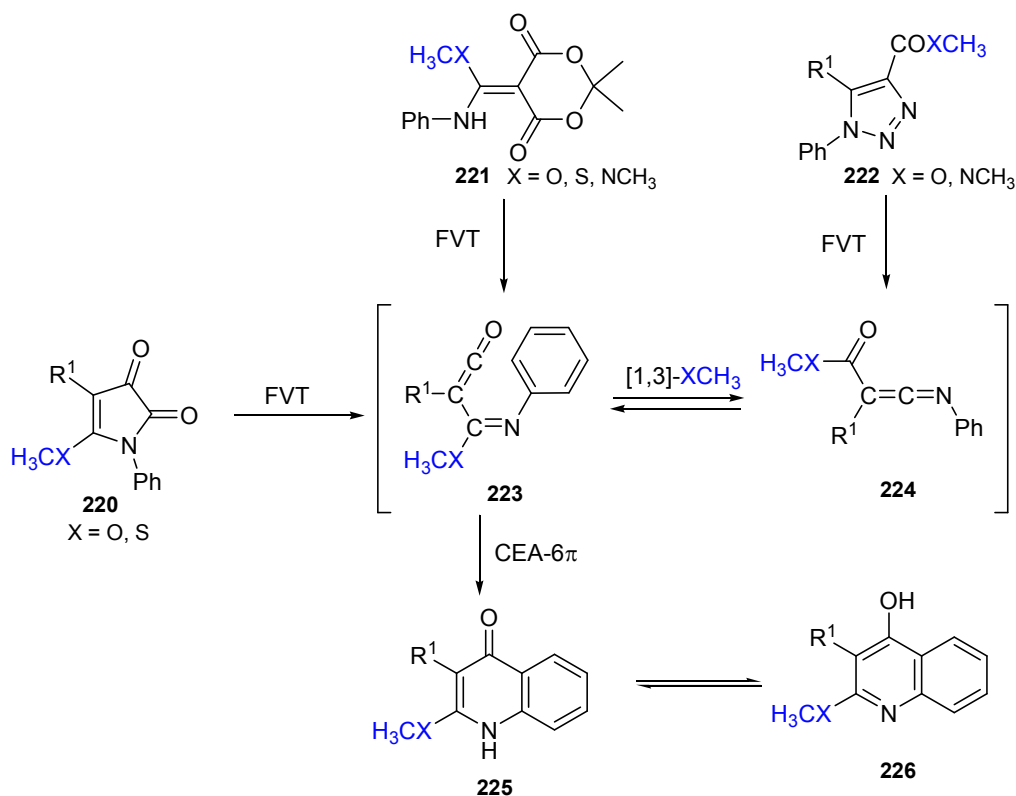
El profesor Wentrup ha sido uno de los investigadores que más ha contribuido al estudio de la interconversión de pares de cumulenos que involucran reagrupamientos [1,3]-X, siendo X sustituyentes que poseen un par de electrones no enlazantes.³⁹

Wentrup y su equipo han mostrado que bajo condiciones de FVT coexisten en equilibrio imidoilcetenas y oxoceteniminas mediante transferencias [1,3] de grupos dadores de electrones tales como CH₃O, CH₃S y (CH₃)₂N entre los carbonos electrofílicos centrales de ambos fragmentos heterocumulénicos. Como se observa en el esquema **3.23**, cuando se somete a condiciones de FVT a la diona **220**⁴⁰ y al derivado del ácido de Meldrum **221** se obtiene una mezcla de la 4-quinolona **225** y la carbonilcetenimina **224**. El mismo resultado se obtuvo al someter a las mismas condiciones de reacción al triazol **222**.⁴¹ La formación de la cetenimina se interpretó como resultado de una transferencia 1,3-XCH₃ (X = O, S, NCH₃) en la imidoilcetena **223**. La 4-quinolona **225**, en equilibrio tautomérico con su forma hidroxilada **226**, es consecuencia de un proceso de cierre electrocíclico de anillo 6π en el intermedio ceténico reactivo que involucra al grupo fenilo enlazado al átomo de nitrógeno.

³⁹ (a) Wentrup, C.; Finnerty, J. J.; Koch, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1586. (b) Wentrup, C.; Finnerty, J. J.; Koch, R. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1745.

⁴⁰ (a) Fulloon, B.; El-Nabi, H. A. A.; Kollenz, G.; Wentrup, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6547. (b) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 487.

⁴¹ (a) Fulloon, B. E.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1363. (b) Moloney, D. W. J.; Wong, M. W.; Flammang, R.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4240. (c) Wentrup, C.; Ramana Rao, V. V.; Frank, W.; Fulloon, B. E.; Moloney, D. W. J.; Mosandl, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3608.



Esquema 3.23. Migración [1,3]-XCH₃ (X = O, S, NCH₃) en las ceteniminas **224** bajo condiciones de FVT.

La cetena **223** se detectó espectroscópicamente en la mezcla de reacción al someter a FVT a 800 °C a la cetenimina **224** aislada, encontrándose que evoluciona bajo estas condiciones de reacción a la quinolona **225** en un 94% de rendimiento. También es destacable el estudio computacional (DFT) que realizan a posteriori los mismos autores, en el que predicen que la energía de activación asociada a la etapa de migración 1,3-X es menor cuando X es un grupo dimetilamino, en comparación a cuando migra una función metoxilo o alquiltio. La diferencia en los valores de las barreras energéticas puede deberse a las características pseudopericíclicas que presenta la transferencia del grupo dialquilamino.⁴²

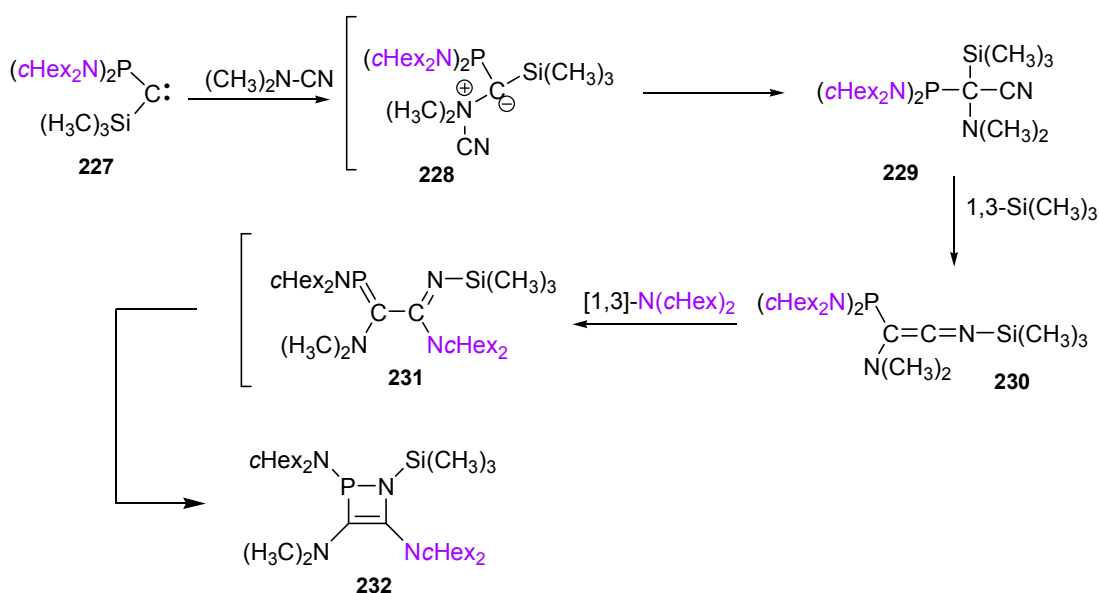
A este respecto, previamente, Motoyoshiya y colaboradores habían observado que reagrupamientos [1,3] de grupos alcoxilo hacia el carbono central de una cetenimina ocurren bajo condiciones de reacción más suaves que las utilizadas en los trabajos de Wentrup.⁴³ Estos autores postulan que el tratamiento térmico de *N*-fenil ceteniminas que soportan un grupo ester sobre su átomo de carbono terminal, similares a **224**, bien a 180 °C y 50 mm de Hg de presión, o bien por

⁴² Finnerty, J. J.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1909.

⁴³ Motoyoshiya, J.; Takagi, A.; Hirakawa, K.; Kakurai, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 597.

calentamiento en disolución de *orto*-diclorobenceno a reflujo durante una hora, provoca la migración [1,3] del grupo alcoxilo para generar la imino cetena **223** correspondiente, que finalmente evoluciona mediante electrociclación a la 4-quinolona **225** (ver conversión **224** → **225**, Esquema **3.23**).

Un ejemplo atípico de reagrupamiento [1,3] similar a los anteriores ocurre en *C*-fosfanil ceteniminas. Bertrand, Baceiredo y colaboradores demostraron que la reacción entre el fosfanilsililcarbeno **227** y *N,N*-dimetilcianamida rinde el 1,2-dihidro-1,2-azafosfeto **232** vía una secuencia mecanística de cinco etapas. Como se muestra en el esquema **3.24**, la cetenimina **230**, generada a partir de **229** mediante una transferencia [1,3] del grupo trimetilsililo, evoluciona al 1-aza-4λ³-fosfabutadieno **231** a través de la migración de uno de los sustituyentes diciclohexilamino enlazado al átomo de fósforo hasta el carbono central de la cetenimina. Finalmente, **231** sufre un proceso de cierre de anillo para dar **232**.⁴⁴

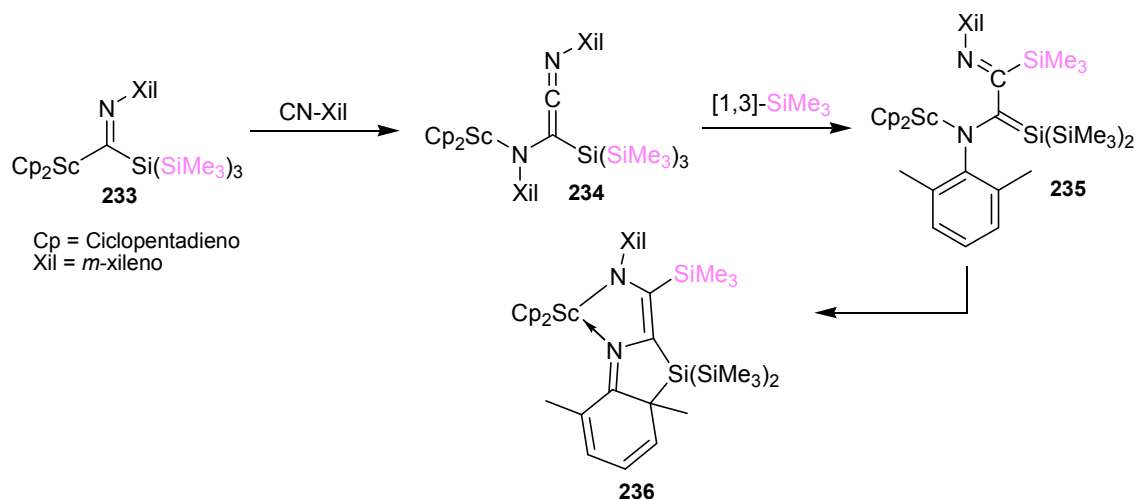


Esquema 3.24. Migración [1,3] de un grupo dialquilamino desde el átomo de fósforo al carbono central en la cetenimina **230**.

Guardando cierta relación con este último ejemplo, Tilley y colaboradores propusieron un reagrupamiento [1,3] del grupo trimetilsililo desde el átomo de silicio al átomo de carbono central de la función cetenimina en la especie organometálica **234**, en el transcurso de la conversión **233** → **236**.⁴⁵

⁴⁴ Amsallem, D.; Mazières, S.; Piquet-Fauré, V.; Gornitzka, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5306.

⁴⁵ Campion, B. K.; Heyn, R. H.; Tilley, T. D. *Organometallics* **1993**, *12*, 2584.



Esquema 3.25. Migración [1,3]-SiMe₃ en la cetenimina 234.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el estudio, experimental y computacional, realizado en nuestro grupo de trabajo como parte de esta Tesis Doctoral sobre migraciones [1,*j*]-H en cetenas, ceteniminas y carbodiimidas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-heterocumulenos.

Como ya se comentó en el apartado de Introducción de este capítulo, se ha razonado que un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π podría ocurrir en las ceteniminas **238**, en las que los átomos terminales de N y C de la función cetenimina están intercambiados en comparación con la estructura de las acetal-ceteniminas regioisoméricas **237**.

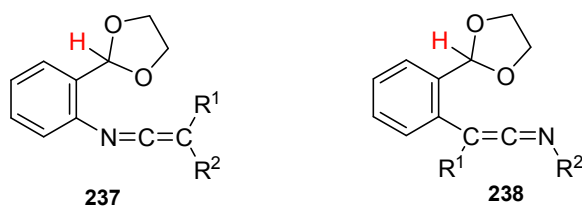
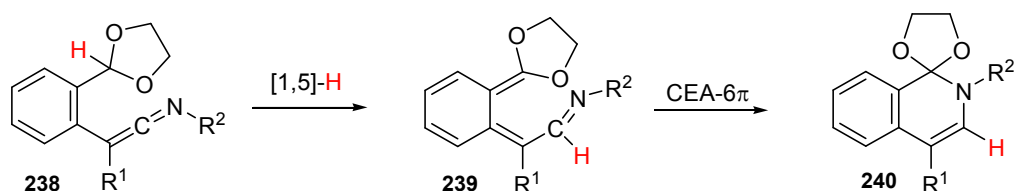


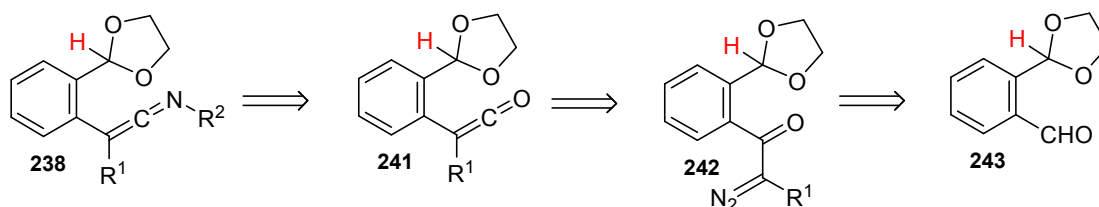
Figura 3.3. Estructura general de las ceteniminas regioisoméricas **237** y **238**.

La activación térmica de las ceteniminas **238** debería conducir a las 1(2*H*)-isoquinolonas protegidas **240** mediante una reacción en cascada que involucraría como etapa inicial una transferencia [1,5] de hidrógeno hasta el carbono central de la función cetenimina para generar los azatrienos **239**, que posteriormente podrían experimentar un proceso de cierre electrocíclico de anillo 6 π para dar los heterociclos **240**.



Esquema 3.26. Posible secuencia tándem [1,5]-H/CEA-6 π en las ceteniminas **238**.

La retrosíntesis de las ceteniminas **238** se muestra en el esquema **3.27**. Los aza-cumulenos **238** se generarían por reacción aza-Wittig entre las cetenas respectivas **241** y *N*-aril iminofosforanos. Dichas cetenas **241** se prepararían mediante un reagrupamiento térmico de Wolff de los diazo compuestos **242**, que se sintetizarían a su vez a partir de los aldehídos **243** siguiendo el procedimiento “*one-pot*”⁴⁶ descrito recientemente por el grupo de P. G. Steel.⁴⁷



Esquema 3.27. Retrosíntesis de las C-[2-(1,3-dioxolan-2-il)]fenil ceteniminas **238**.

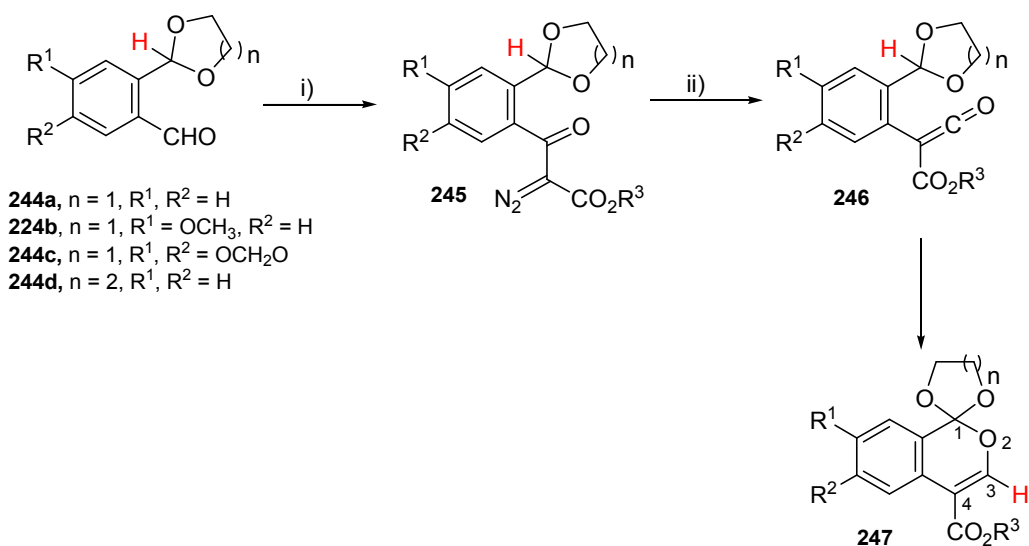
Los primeros compuestos que se prepararon fueron los nuevos diazoacetoacetatos **245**, portadores de una función 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, a partir de los aldehídos **244**.⁴⁸ El tratamiento de disoluciones en dimetilsulfóxido de los 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehídos **244a-c** ($n = 1$) y del 2-(1,3-dioxan-2-il)benzaldehído **244d** ($n = 2$) con diazoacetato de metilo o etilo, en presencia de una cantidad catalítica de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), genera los productos de tipo aldólico α -diazo- β -hidroxi ésteres que son oxidados *in situ* por la acción de ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) para dar los diazoacetoacetatos **245**, que se obtienen en rendimientos moderados (Tabla **3.1**). Estos compuestos muestran en su espectro de IR una banda intensa de absorción a 2140 cm^{-1} que se asocia a la vibración del doble enlace N=N de la agrupación diazo.

⁴⁶ Expresión inglesa que se utiliza para describir procesos químicos que involucran varias etapas de reacción y que se realizan en un único procedimiento experimental.

⁴⁷ Erhunmwunse, M. O.; Steel, P. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8675.

⁴⁸ Para una mayor facilidad en la discusión del estudio experimental, se ha realizado una nueva numeración en los compuestos. En algunos casos, los ejemplos estudiados coinciden con los mostrados en los esquemas **3.26** y **3.27**.

Para nuestra sorpresa, cuando se calentaron disoluciones de los diazo compuestos **245** en tolueno anhidro a temperatura de reflujo no se obtuvieron las cetenas **246** esperadas, sino que se aislaron como productos de reacción los 1*H*-2-benzopiranos **247**, en rendimientos que van de moderados a buenos como se muestra en la tabla 3.1.



Esquema 3.28. Preparación de 1*H*-2-benzopiranos **247**. *Condiciones y reactivos:* i) $N_2CHCO_2R^3$, DBU, IBX, dimetilsulfóxido, t.a., 10 h; ii) tolueno anhidro, reflujo, 2-3 h.

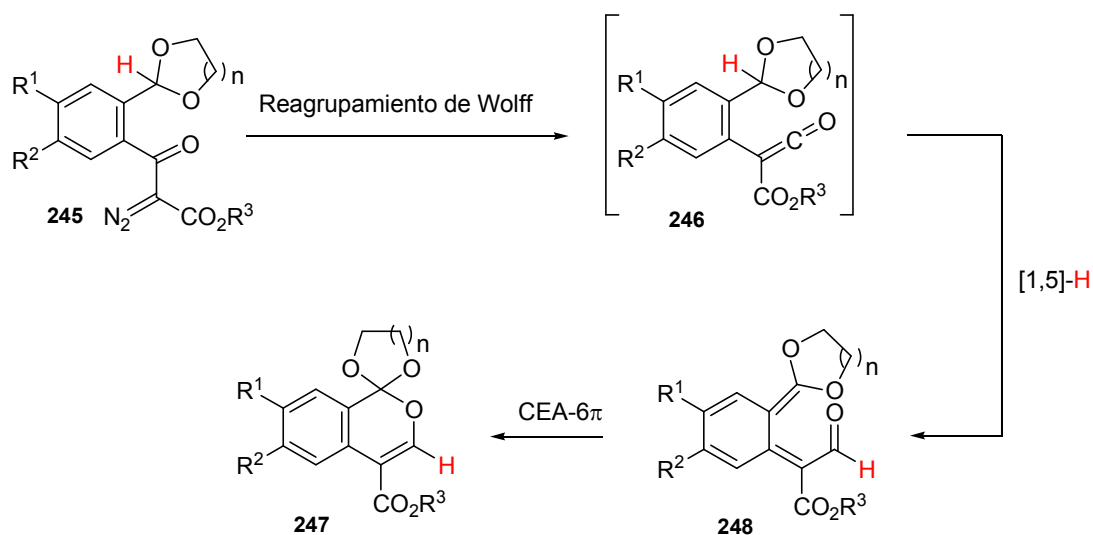
Tabla 3.1. Diazoacetoacetatos **245** y 1*H*-2-benzopiranos **247**.

Compuestos	n	R ¹	R ²	R ³	Rdto. 245 (%)	Rdto. 247 (%)
245a, 247a	1	H	H	CH ₃ CH ₂	30	55
245b, 247b	1	H	H	CH ₃	43	73
245c, 247c	1	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	45	55
245d, 247d	1	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	45	43
245e, 247e	1	OCH ₂ O		CH ₃	40	50
245f, 247f	2	H	H	CH ₃ CH ₂	33	70

La determinación estructural de los espiro[1*H*-2-benzopiran-1,2'-(1,3)-dioxolanos] **247a-e** y el espiro[1*H*-2-benzopiran-1,2'-(1,3)-dioxano] **247f** se realizó esencialmente a partir de sus datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C. De particular relevancia es el desplazamiento químico del protón unido al carbono C3 en sus espectros de RMN de ¹H, el cual aparece a $\delta = 7.66-7.80$ ppm como singlete. De igual modo, los espectros de RMN de ¹³C muestran la señal debida al carbono espiránico C1 a un desplazamiento químico $\delta = 107.4-107.8$ ppm, en concordancia con el esperado para un átomo de carbono sp^3 de una función ortoéster, unido a tres átomos de oxígeno, y la del

átomo de carbono $C3-sp^2$ en un rango que va desde un valor de desplazamiento químico de 150.7 a 152.8 ppm.

A la hora de postular la ruta mecanística para la transformación de los compuestos diazo **245** en los correspondientes ortoésteres cíclicos **247** se debe tener en cuenta el carácter electrofílico del átomo de carbono central de una función cetena. Así, parece razonable pensar que el tratamiento térmico de los diazoacetatoacetatos **245** provocaría la generación de las cetenas **246** a través de un reagrupamiento de Wolff y que, bajo estas condiciones de reacción, se produjese seguidamente una transferencia [1,5] del átomo de hidrógeno acetálico al carbono central de la agrupación $C=C=O$ generando las especies *orto*-xililénicas **248**. Los intermedios **248**, altamente reactivos, sufrirían rápidamente un cierre electrocíclico de anillo 6π rindiendo los compuestos **247**.



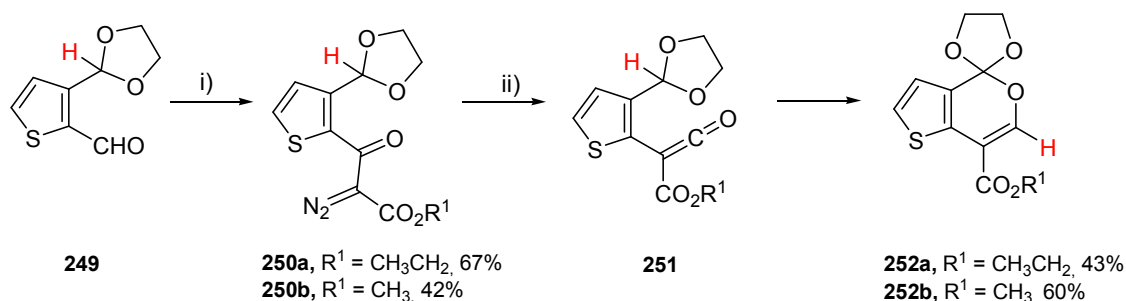
Esquema 3.29. Mecanismo propuesto para la conversión **245** \rightarrow **247**.

Además, esta propuesta mecanística se ve reforzada si se tiene en cuenta que la presencia del grupo retirador de electrones alcóxicarbonilo unido al átomo de carbono C_β de la unidad cetena debe aumentar el carácter electrofílico de su átomo de carbono central, ejerciendo así un efecto activante para la transferencia inicial [1,5]-H. Esta primera etapa de reacción se ha interpretado como una migración de hidruro, similar a la que ocurre en los acetal-heterocumulenos **96**, **99** y **102** descrita en la introducción de esta Memoria.

Con estos interesantes resultados en la mano, se decidió estudiar secuencias tándem [1,5]-H/CEA- 6π en estructuras semejantes a los compuestos **246**. Para ello, se diseñaron nuevas cetenas conectadas a una función acetal, modificadas en uno o varios elementos estructurales respecto a las utilizadas anteriormente **246**. Este estudio comenzó sustituyendo el esqueleto *orto*-fenilénico por

un anillo de tiofeno. En estas nuevas estructuras la función cetena y un resto 1,3-dioxolano estarían unidos a los carbonos adyacentes C2 y C3 del heterociclo aromático, respectivamente.

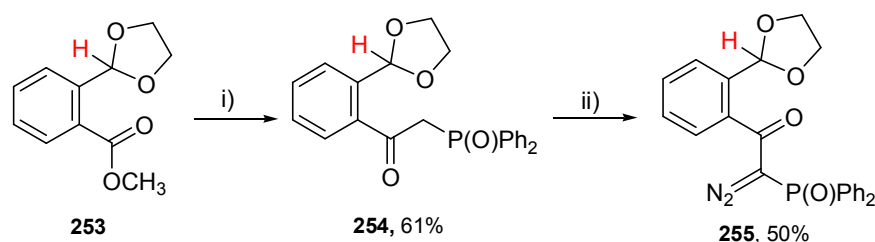
Siguiendo una ruta sintética similar a la descrita anteriormente para la preparación de los compuestos **245** se prepararon los α -dialo- β -cetoésteres **250**. Como se muestra en el esquema 3.30, el tratamiento de 3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carboxaldehído **249** con diazoacetato de etilo o metilo, en presencia de DBU y ácido IBX, en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, rindió los diazoacetatoacetatos **250**. Cuando éstos se calentaron, en disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo, proporcionaron los tienopiranos **252** en rendimientos moderados. Una secuencia en cascada reagrupamiento de Wolff/transferecia [1,5] de hidruro/electrociclación 6π explicaría la conversión **250** \rightarrow **252**.



Esquema 3.30. Preparación de tieno[3,2-*c*]piranos **252**. *Condiciones y reactivos:* i) N₂CHCO₂R¹, DBU, IBX, dimetilsulfóxido, t.a., 10 h; ii) tolueno anhidro, reflujo, 2-3 h.

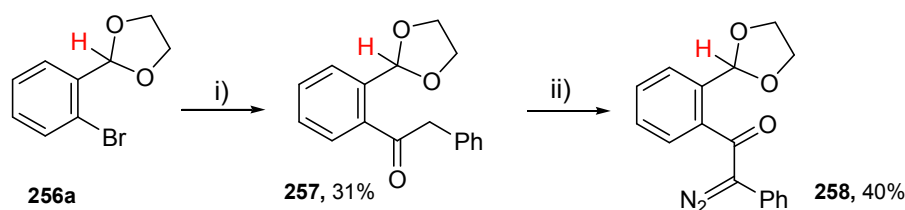
En un esfuerzo por extender el alcance y versatilidad de esta metodología preparamos *orto*-(1,3-dioxolan-2-il)fenil cetenas que poseyeran un grupo diferente a una función éster unido al átomo de carbono C _{β} del fragmento heterocumulénico. Se escogieron dos funciones alternativas para esta nueva exploración, el grupo difenil fosforilo, que se asemeja a la función éster en su característica de aceptor electrónico, y un grupo fenilo.

La reacción de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato de metilo **253** con la sal de litio del óxido de (difenil)metilfosfina [generada *in situ* por tratamiento del óxido de (difenil)metilfosfina con *n*-BuLi], en tetrahydrofurano anhidro, rindió al cabo de 2 horas el óxido de la fenacil difenilfosfina **254**. Seguidamente, se llevó a cabo la transferencia de un grupo diazo sobre la posición metilénica reactiva del compuesto **254**, lo que se consiguió por su tratamiento con *para*-toluensulfonilazida, en presencia de trietilamina en acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente durante 12 horas, obteniéndose el óxido de α -dialo- β -ceto fosfina **255** con un rendimiento del 50%.



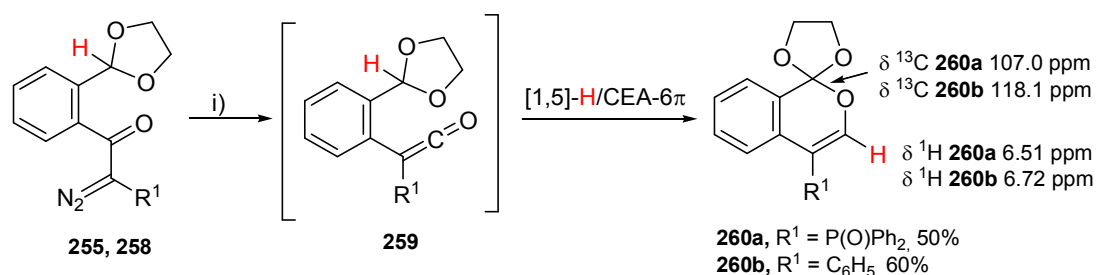
Esquema 3.31. Preparación del diazo compuesto **255**. *Condiciones y reactivos:* i) *n*-BuLi, $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$, tetrahidrofurano anhidro, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 2 h; ii) *p*-TsN₃, trietilamina, acetonitrilo anhidro, t.a., 12 h.

Por otra parte, la transformación de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano **256a** en la cetona **257** se inició mediante el tratamiento de **256a** con *n*-BuLi y posterior transmetalación de la especie litiada resultante con cloruro de zinc. A continuación, el compuesto de organocinc formado se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado con cloruro de fenilacetilo, catalizada por el complejo tetraquitrifenilfosfina paladio (0), para dar la cetona **257**. Finalmente, se obtuvo la α -diazo cetona **258** por reacción de **257** con *para*-toluensulfonilazida y trietilamina.



Esquema 3.32. Preparación del diazo compuesto **258**. *Condiciones y reactivos:* i) *n*-BuLi, ZnCl_2 , PhCH_2COCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, éter etílico anhidro, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 3 h; ii) *p*-TsN₃, trietilamina, acetonitrilo anhidro, t.a., 12 h.

El tratamiento térmico de los diazo compuestos **255** y **258** en una disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo del disolvente generó los ortoésteres cíclicos **260a** y **260b**, sustituidos en su átomo de carbono C4 por un grupo difenil fosforilo y fenilo, respectivamente.



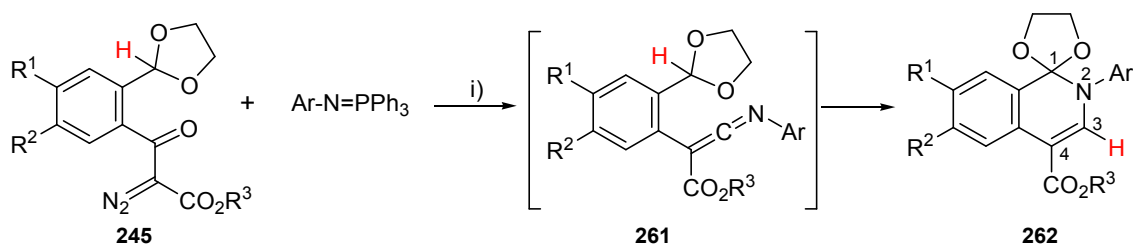
Esquema 3.33. Preparación de los ortoésteres cíclicos **260**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 3 h.

Las conversiones **255** → **260a** y **258** → **260b** se pueden interpretar nuevamente como un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6π similar al descrito en el esquema **3.29**. Los datos espectroscópicos y analíticos de los productos de reacción, algunos mostrados en el esquema **3.33**, están en concordancia con los encontrados en los espirobenzopiranos similares **247**.

Después de estos experimentos con cetenas y siguiendo con nuestro planteamiento inicial, el estudio experimental tuvo continuidad con la exploración de la viabilidad de procesos de transferencia de hidruro y posterior electrociclación 6π en las *orto*-acetal-ceteniminas **261**.

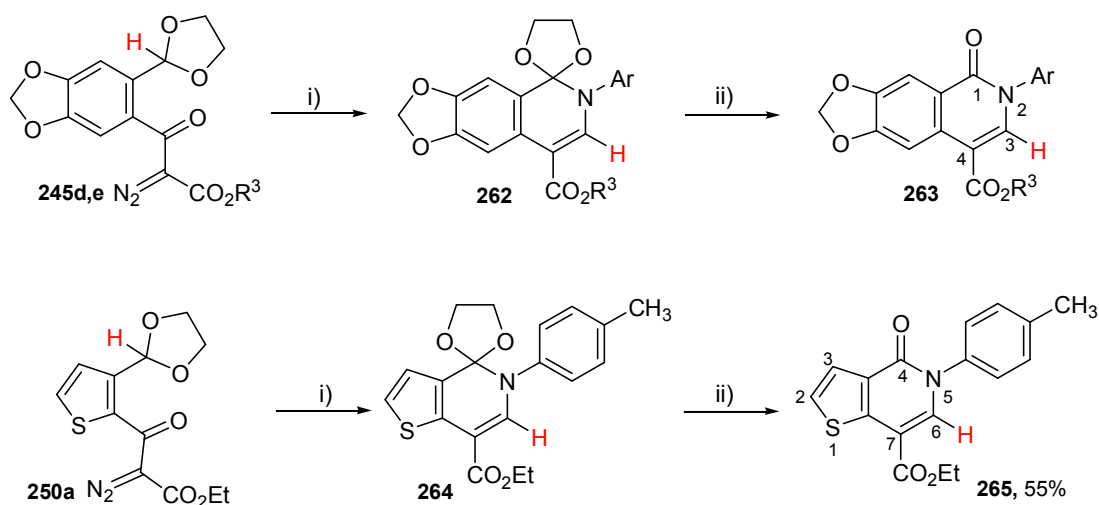
Para la síntesis de dichas ceteniminas se escogió el bien conocido y efectivo protocolo basado en una reacción aza-Wittig entre cetenas e iminofosforanos. Las cetenas requeridas para esta síntesis serían el producto de reacción resultado del reagrupamiento de Wolff de los diazo compuestos **245**: las cetenas **246**, intermedios no aislables y altamente reactivos como se ha demostrado anteriormente. No obstante, pensando que la reacción aza-Wittig entre las cetenas **246** y los iminofosforanos fuera más rápida que el proceso tándem [1,5]-H/CEA-6π en las cetenas, se decidió generar estas ceteniminas **261** calentando los diazo compuestos en presencia de los iminofosforanos reactivos.

Siguiendo esta metodología sintética, transcurrida una hora de reacción desde que se empieza a calentar una mezcla de los diazo compuestos **245** y los diferentes *N*-aril iminofosforanos, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo, el espectro de IR de dichas mezclas muestra una banda de absorción intensa cercana a 2000 cm⁻¹, que demuestra la formación de las ceteniminas **261**. Tras prolongar el calentamiento y comprobar por cromatografía en capa fina que el material de partida **245** se había consumido en su totalidad, y que en IR la banda asociada a la cetenimina había desaparecido, se procedió a la purificación del crudo de reacción. Tal y como se esperaba, la cromatografía en columna de gel de sílice de estos crudos proporcionó en la mayoría de los ejemplos las espiroisquinoleínas **262** como únicos productos de reacción en buenos rendimientos (Esquema **3.34**, Tabla **3.2**).



Esquema 3.34. Preparación de las espiroisoquinoleínas **262**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 2 h.

En algunos casos estudiados los productos aislados fueron las isoquinolonas **263** (Esquema 3.35, Tabla 3.2). La obtención de estos productos se ha razonado como resultado de la hidrólisis de la función acetálica en los correspondientes espiro compuestos **262** durante la etapa de purificación, facilitada por el carácter ácido de la gel de sílice. Un resultado similar a este se obtuvo cuando se usó como sustrato de partida el diazo compuesto **250a**, en el que las unidades acetal y 1,3-dicarbonílica están conectadas a través de un esqueleto de tiofeno, obteniéndose la tienopiridona **265** como producto de reacción.



Esquema 3.35. Preparación de las quinolonas **263** y la tienopiridona **265**. *Condiciones y reactivos:* i) Ar-N=PPh₃, tolueno anhidro, reflujo, 2 h; ii) gel de sílice.

Los datos espectroscópicos más destacables de las isoquinoleínas **262a-d**, de las isoquinolonas **263e-g** y de la tienopiridona **265** son los desplazamientos químicos del protón unido al átomo de carbono C3 (C6 para la tienopiridina **265**) en sus espectros de RMN de ¹H y del carbono cuaternario C1 (C4 para la tienopiridina **265**) en sus espectros de RMN de ¹³C. Así, para los espiro compuestos **262a-d** el protón H-C3 resuena como singlete en un rango que va desde δ = 7.79 a 7.82 ppm, mientras que dicho protón en las isoquinolonas **263e-g** y H-C6 en la tienopiridona

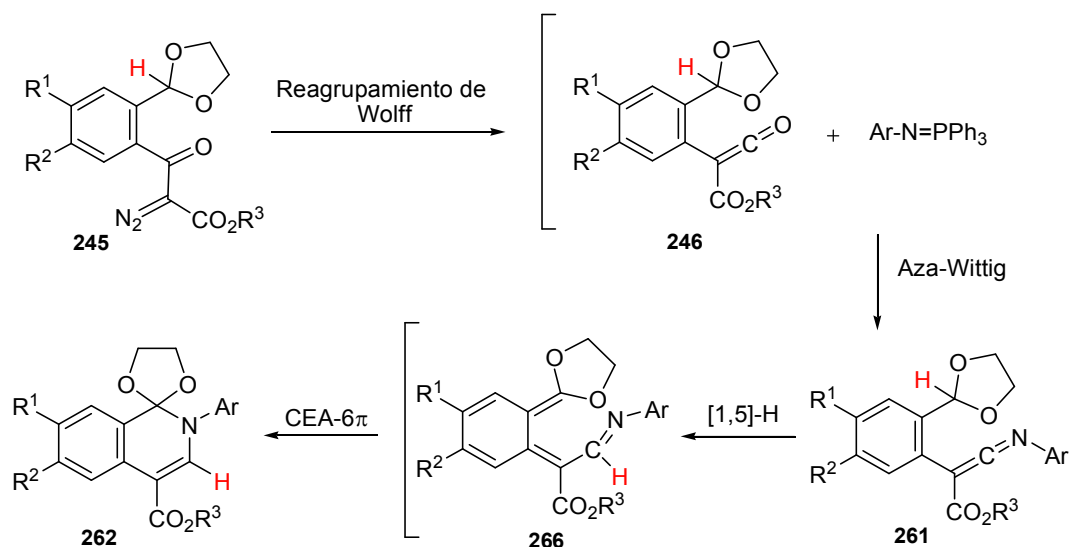
265 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 8.16$ ppm, en todos los casos estudiados. Los espectros de RMN de ^{13}C de las isoquinoleínas **262a-d** muestran una señal a $\delta = 113.8$ ppm que se asocia al átomo de carbono cuaternario con hibridación sp^3 C1, unido directamente a tres heteroátomos. El carbono C1 en los compuestos hidrolizados **263e-g** y el carbono C4 en la tienopiridona **265** aparecen a un desplazamiento cercano a $\delta = 160$ ppm, el cual concuerda con el desplazamiento químico del átomo de carbono carbonílico de la función amida de lactamas con estructura similar. Del espectro de IR de las isoquinolonas **263e-g** y **265** cabe destacar una banda intensa de absorción a $1650\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$, propia de la vibración del doble enlace C=O de lactamas de seis eslabones.

Tabla 3.2. Isoquinoleínas **262a-d** e isoquinolonas **263e-g**.

Compuesto	Ar	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
262a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃ CH ₂	99
262b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	70
262c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃ CH ₂	65
262d	1-naftil	H	H	CH ₃ CH ₂	90
263e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	60
263f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃	60
263g	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	80

Resulta obvio proponer una ruta mecanística para la formación de las isoquinoleínas **262** como la que se describe en el esquema **3.36**. Los diazoacetatos **245** se transformarían en las cetenas **246** mediante un reagrupamiento térmico de Wolff. Las cetenas generadas reaccionarían rápidamente con los *N*-aril iminofosforanos presentes en el medio de reacción para dar las cetaniminas **261**. En estas condiciones térmicas de reacción el átomo de hidrógeno unido al carbono acetálico experimentaría una migración hacia el carbono central, de naturaleza electrofílica, de la función cetanimina dando lugar a los intermedios azahexatriénicos **266**, que finalmente sufrirían un cierre electrocíclico de anillo para dar las isoquinoleínas espirocíclicas **262**.

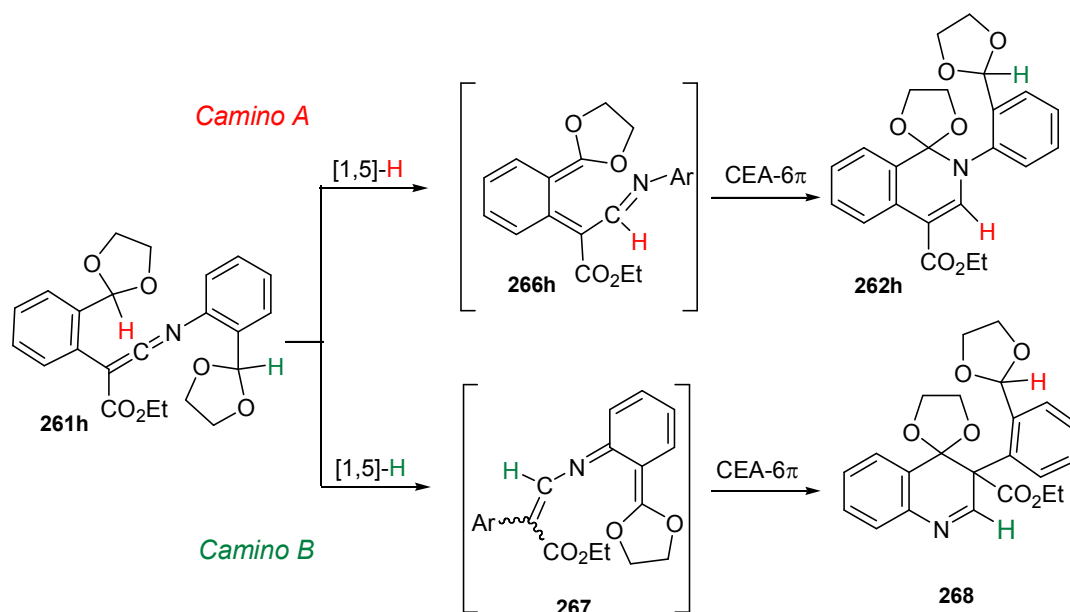
Al igual que se razonó para las conversiones de las cetenas **246** en los correspondientes 1*H*-2-benzopiranos **247**, descritas en el esquema **3.29**, la presencia del grupo alcoxicarbonilo en el átomo de carbono C _{β} de la agrupación cetanimina debería ejercer un efecto positivo en la etapa de transferencia de hidruro de las transformaciones **261** \rightarrow **262**, al aumentar el carácter electrofílico de la unidad cetanimina.



Esquema 3.36. Propuesta mecanística para la formación de las isoquinoleínas **262**.

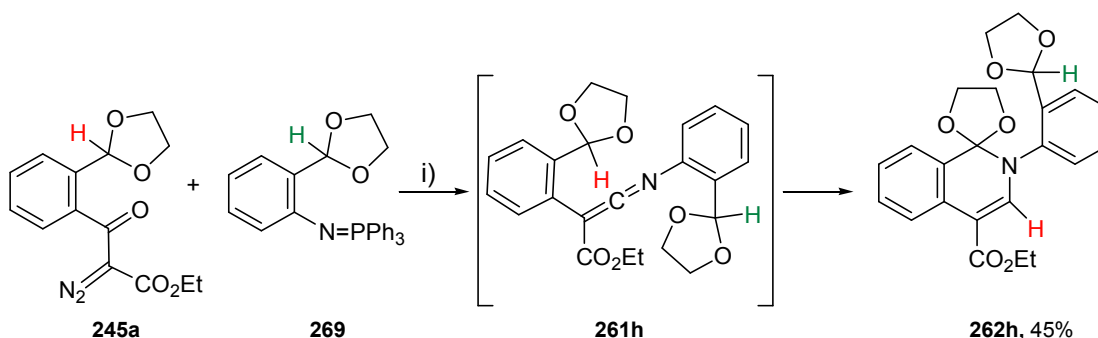
Por último, se consideró la síntesis de la cetenimina **261h** ($R^1, R^2 = H, R^3 = CH_3CH_2$) portadora de dos grupos 2-(1,3-dioxolan-2-il)fenilo unidos cada uno a los átomos de nitrógeno y carbono terminales del fragmento heterocumulénico. La activación térmica de esta cetenimina **261h** permitiría estudiar la competencia entre los dos posibles procesos tándem [1,5]-H/CEA-6 π que podría experimentar:

- Un posible camino de reacción, representado como *Camino A*, involucraría una etapa inicial de transferencia [1,5] de hidruro desde el anillo 1,3-dioxolano enlazado al resto C-arílico de la cetenimina para generar la especie *orto*-xililénica **266h**, la cual electrociclaría rindiendo la isoquinoleína **262h** mediante la creación de un nuevo enlace carbono-nitrógeno.
- La secuencia tándem alternativa, *Camino B*, sería aquella en la que el átomo de hidrógeno que migre fuese el que está unido al resto acetálico situado en posición relativa *orto* al átomo de nitrógeno cetenimínico. Luego, la especie *orto*-azaxililénica **267** experimentaría un cierre electrocíclico de anillo 6 π generando la espiroquinoleína **268**.



Esquema 3.37. Posibles procesos tándem [1,5]-H/CEA-6 π alternativos en la cetenimina **261h**.

Para discernir entre ambos caminos de reacción, se calentó una mezcla del diazoacetato **245a** y el iminofosforano **269** en disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo. El transcurso de la reacción pudo seguirse por espectroscopia de IR, observando al cabo de 30 minutos de reacción la aparición de una banda cercana a 2000 cm^{-1} , que se asoció a la función cetenimina de **261h**, y la disminución de la intensidad de la banda de vibración propia del doble enlace N=N del grupo diazo de **245a**, que en este tipo de compuestos aparece a 2140 cm^{-1} . Pasadas 3 horas se dio por concluida la reacción pues ambas bandas de absorción habían desaparecido en los espectros de IR de la mezcla de reacción. Tras realizar una cromatografía del crudo en columna de gel de sílice el único producto aislado fue la isoquinoleína **262h**.



Esquema 3.38. Preparación de la espiroisoquinoleína **262h**. Condiciones y reactivos: i) tolueno anhidro, reflujo, 3 h.

La determinación estructural inequívoca de la isoquinoleína **262h** se llevó a cabo a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. En su espectro de RMN de ^1H , el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono C3 resuena como singlete a un desplazamiento químico de $\delta = 7.80$ ppm. De igual modo, su espectro de RMN de ^{13}C muestra una señal a $\delta = 100.0$ ppm que se asocia al carbono cuaternario C1 trípemente sustituido por heteroátomos.

La obtención de la isoquinoleína **262h** como único producto de reacción pone de manifiesto la preferencia de la cetenimina **261h** por seguir exclusivamente, de las dos alternativas posibles, el *Camino A*. Ello se racionalizó considerando que la diferencia entre los *Camino A* y *B* podría marcarla la etapa final de cierre electrocíclico de anillo 6π , ya que la transferencia inicial de hidruro no muestra, a nuestro parecer, notables diferencias entre uno y otro. Así, se puede justificar que el intermedio **266h** experimente más fácilmente un CEA- 6π que **267** en base a dos argumentos sencillos: a) la formación última del enlace simple C-C en el transcurso del cierre electrocíclico del intermedio **267** debe ocurrir en un entorno con elevada congestión estérica, puesto que ambos átomos de carbono extremos del sistema hexatriénico están completamente sustituidos, mientras que b) el átomo de nitrógeno sp^2 en posición terminal del fragmento azatriénico en **266h** posee un par de electrones no enlazantes que pueden asistir al cierre electrocíclico cuando se orienta al extremo carbonado. La participación de este par de electrones puede otorgar cierto carácter pseudopericíclico a esta etapa de reacción y disminuir notablemente la barrera de energía de la misma.⁴⁹

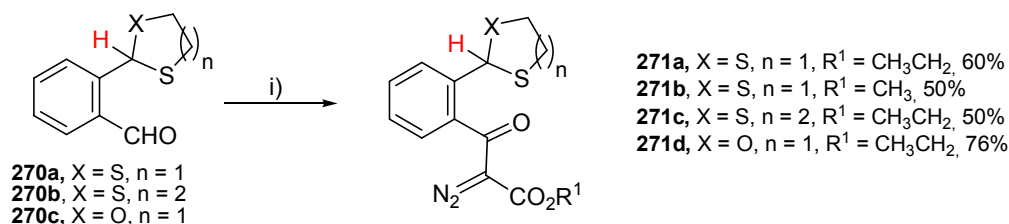
2.2 Estudio de migraciones [1,5]-H en (di)tioacetal-heterocumulenos.

Seguidamente, consideramos que una secuencia [1,5]-H/CEA- 6π también debería ocurrir en cetenas, estructuralmente análogas a las **246**, que contuvieran una función 1,3-ditiolano, 1,3-ditiano o 1,3-oxatolano como grupos dadores de hidruro. Como se describió en el capítulo de Introducción de esta Memoria, las funciones tioacetálicas son también agrupaciones potencialmente dadoras de hidruro, aunque con menor capacidad que sus oxoanalogas bajo las mismas condiciones de reacción.

Comenzamos este estudio sintetizando los diazo compuestos **271**. Mediante reacción de los aldehídos **270** con diazoacetato de metilo o etilo, una cantidad catalítica de DBU y un exceso del

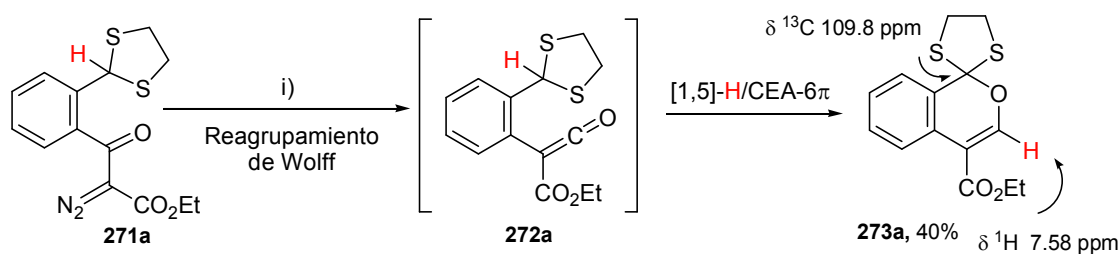
⁴⁹ Para un breve estudio sobre procesos de heterociclación: Okamura, W. H.; de Lera, A. R. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Volume 5: Combining C-C π -Bonds* Pergamon Press, New York, **1992**. Para reacciones de cierre electrocíclico de anillo que involucran sistemas 1-azatriénicos, ver: (a) Sydorenko, N.; Hsung, R. P.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2611. (b) Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 176. (d) de Lera A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.

oxidante IBX, en disolución de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente durante 10 horas, se sintetizaron los α -diazoo β -cetoésteres **271** en rendimientos moderados.



Esquema 3.39. Preparación de los diazo compuestos **271**. *Condiciones y reactivos:* i) N₂CHCO₂R¹, DBU, IBX, dimetilsulfóxido, t.a., 10 h.

Llegados a este punto, y teniendo en cuenta que la activación térmica en tolueno anhidro a reflujo de los diazo compuestos **245** concluye en la formación de los 1*H*-2-benzopiranos **247**, a través de un proceso [1,5]-H/CEA-6 π (ver Esquema **3.28**), se decidió ensayar en primer lugar la viabilidad de un proceso similar en los compuestos **271** bajo las mismas condiciones de reacción. Para ello se calentó una disolución del diazoacetoacetato **271a** en tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante más de 20 horas. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó el espirobenzopirano **273a** en bajo rendimiento.

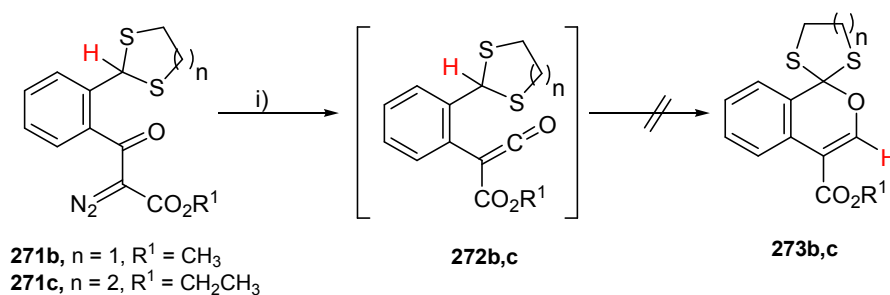


Esquema 3.40. Preparación de 1*H*-2-benzopirano **273a**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 20 h.

La conversión **271a** \rightarrow **273a** debería ocurrir a través de una secuencia tándem reagrupamiento térmico de Wolff/transferencia [1,5]-H/cierre electrocíclico de anillo 6 π similar a la descrita para la conversión de las dioxolano-cetenas **246** en los benzopiranos **247** (ver Esquema **3.29**).

Desafortunadamente, el calentamiento de disoluciones del 1,3-ditolano **271b** y del 1,3-ditiano **271c** en tolueno anhidro a reflujo no rindió los respectivos benzopiranos **273b,c**, sino

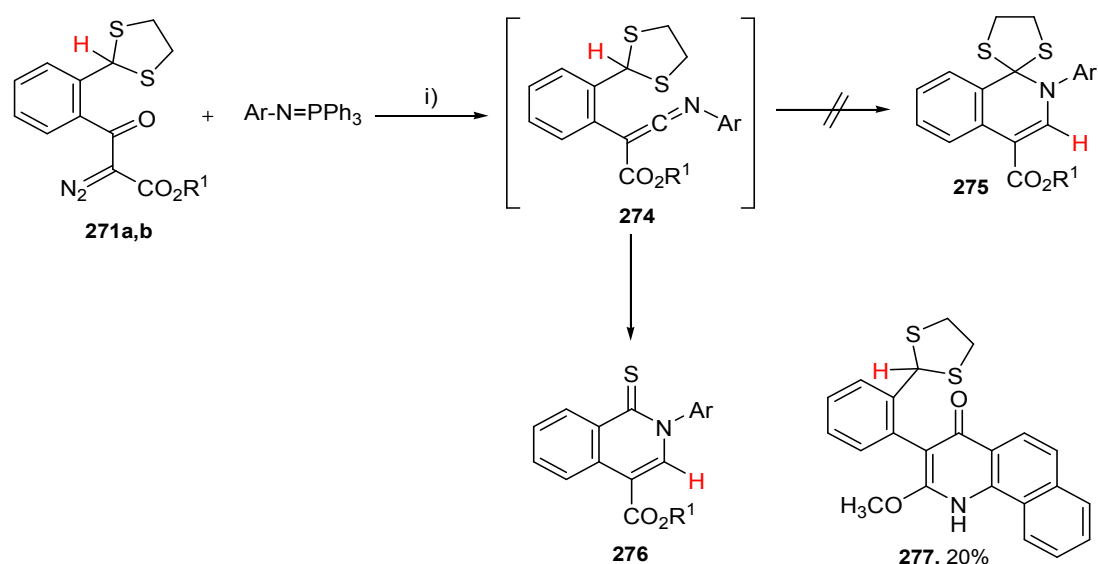
mezclas complejas de productos que podrían resultar de la descomposición de las cetenas intermedias **272b,c**.



Esquema 3.41. Tratamiento térmico de los diazo compuestos **271b,c**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 20 h.

El bajo rendimiento con el que se obtiene el benzopirano **273a** y la falta de reproducibilidad de una secuencia tandem similar en otros diazo compuestos portadores de funciones 1,3-ditiolano y 1,3-ditiano podría atribuirse a la menor capacidad dadora de hidruro de las funciones tioacetálicas frente a sus análogas oxigenadas.

A continuación se realizó un estudio sobre el comportamiento químico bajo condiciones térmicas de 1,3-ditiolano-ceteniminas de estructuras comparables a las de las cetenas **272**. Cuando se calentaron disoluciones de mezclas de los compuestos **271a,b** y los correspondientes *N*-aril iminofosforanos, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante 10-15 horas, los productos que se obtuvieron no fueron las espiroisoquinoleínas **275** que resultarían de un proceso tandem [1,5]-H/CEA-6 π en las ceteniminas **274**. En su lugar, estas reacciones rindieron las isoquinoleíntionas **276** en buenos rendimientos (Esquema 3.42, Tabla 3.3). Para el caso de la cetenimina **274e** (Ar = 1-naftil), además de la isoquinoleíntiona **276e** se aisló la benzo[*h*]quinolona **277** en un rendimiento del 20%.

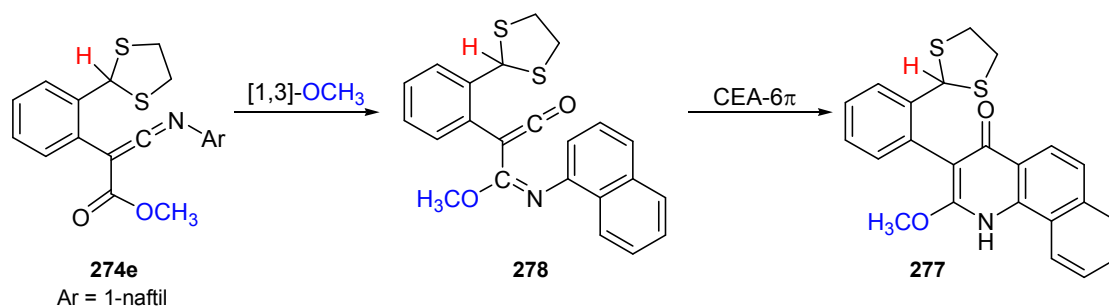


Esquema 3.42. Preparación de las isoquinoleintionas **276**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 10-15h.

Tabla 3.3. Isoquinoleintionas **276**.

Compuesto	Ar	R ¹	Rdto. (%)
276a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	74
276b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	70
276c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	58
276d	1-naftil	CH ₃ CH ₂	60
276e	1-naftil	CH ₃	44

La obtención en ese caso de la benzoquinolona **277** se puede justificar tomando como base los resultados obtenidos por los profesores Motoyoshiya y Wentrup en *C*-alcoxicarbonil-*N*-aril cetaniminas (ver Esquema **3.23**). Así, la conversión **274e** → **277** sería consecuencia de una transferencia inicial [1,3] del grupo metoxilo al carbono central de la función cetanimina, generando la imidoilcetena intermedia **278** que culminaría en la quinolona **277** a través de un CEA-6π. En esta última etapa participarían el doble enlace C=C de la función cetena, el doble enlace C=N conjugado y un doble enlace C=C del grupo naftilo unido al átomo de N (Esquema **3.43**).



Esquema 3.43. Propuesta mecanística para la conversión **274e** → **277**.

Por otra parte, los datos más relevantes para la determinación estructural de las isoquinoleíntionas **276** son los extraídos de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . Sus espectros de protón muestran un singlete a $\delta = 8.27\text{-}8.33$ ppm, correspondiente al átomo de hidrógeno unido al carbono C3. En contraste con lo que ocurría en los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **263** en los que la señal asignada al carbono C1 aparecía a un desplazamiento químico cercano a $\delta \approx 160$ ppm, propio del carbono carbonílico de funciones amida, los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **276** muestran una señal a $\delta \approx 188$ ppm en todos los casos estudiados, acorde con la presencia del grupo tiocarbonilo de la función tiolactámica.

Dado que el átomo de hidrógeno sobre el carbono acetálico en los materiales de partida **271** aparece en los productos **276** unido al átomo de carbono C3, parece razonable que la etapa inicial para la conversión cetenimina **274** → isoquinoleíntiona **276** se postule como una transferencia [1,5]-H para generar la especie *orto*-xililénica **279**. Como se muestra en el esquema **3.44**, este intermedio podría seguir dos caminos de reacción diferentes hasta llegar a **276**.

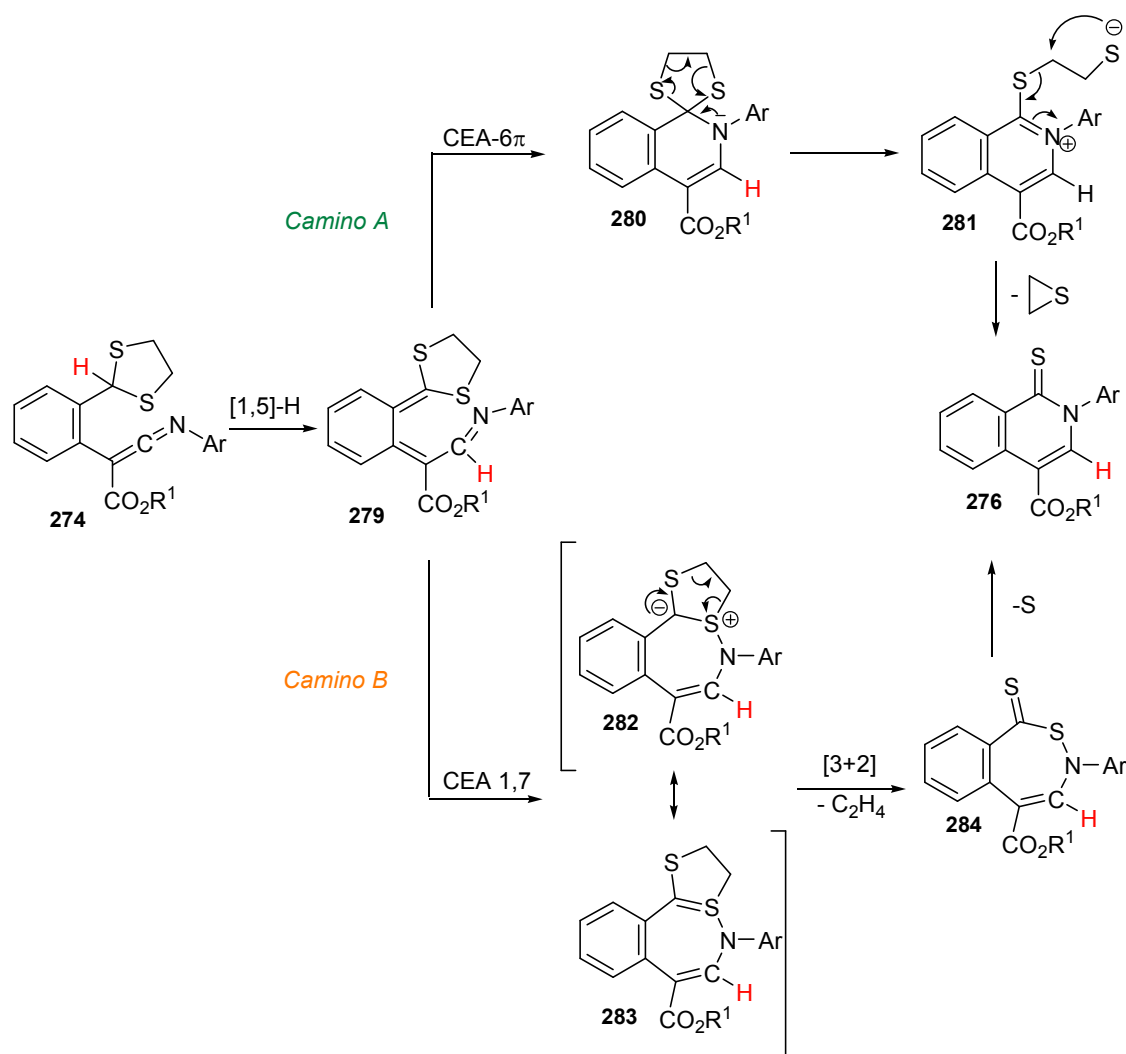
El intermedio azahexatriénico **279** podría experimentar una electrociclación 6π para dar la espiroquinoleína **280**, que evolucionaría al zwitterión **281** por apertura del anillo de 1,3-ditiolano. Esta etapa estaría favorecida por la hiperconjugación existente entre el par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno y el orbital σ antienlazante del enlace C-S. El compuesto polar **281** rendiría la tioamida final **276** por extrusión de tiirano⁵⁰ (*Camino A*).

Si el intermedio **279** evolucionase siguiendo el *Camino B* inicialmente sufriría una electrociclación 1,7 que implicaría la formación de un nuevo enlace N-S para rendir el iluro de azufre **282**, en resonancia con su forma canónica **283**. Una posterior cicloversión [3 + 2]⁵¹ en el anillo de 1,3-ditiolano, que ocurriría con eliminación de una molécula de etileno, generaría el

⁵⁰ (a) Liang, F.; Li, Y.; Li, D.; Cheng, X.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7938. (b) Li, Y.; Xu, X.; Tan, J.; Xia, C.; Zhang, D.; Liu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1775.

⁵¹ Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 721.

compuesto **284**. Finalmente, la extrusión del átomo de azufre que conecta la función tiocarbónica y el átomo de nitrógeno en **284** rendiría las isoquinoleíntionas **276** con la formación de un nuevo enlace simple C-N. Este último camino de reacción se ha racionalizado en base a los resultados previos obtenidos por nuestro grupo de investigación en los que el tratamiento térmico de 1,3-oxatolano-ceteniminas **105a** y 1,3-oxatolano-carbodiimidas **105b** genera las 2,1-benzoisotiazol-3-onas **106** con extrusión de una molécula de etileno (ver Esquema **1.40**, capítulo de Introducción).⁵² Se ha de comentar que no hemos sido capaces de detectar experimentalmente ninguna de las posibles moléculas de extrusión, tiirano, etileno o azufre.

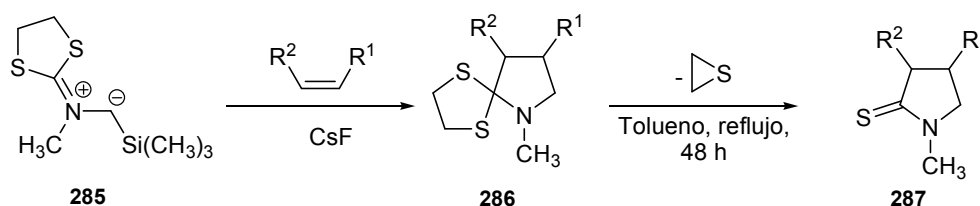


Esquema 3.44. Propuestas mecanísticas para la conversión de las ceteniminas **274** en las isoquinoleíntionas **276**.

⁵² Alajarin, M.; Bonillo, B.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3737.

Para encontrar argumentos que apoyen uno u otro de los dos caminos propuestos para la transformación **274** → **276** realizamos una búsqueda en la bibliografía de reacciones similares, en especial de aquellas que transcurriesen con una degradación de unidades cíclicas de cinco miembros que contuviesen dos heteroátomos. Encontramos que la mayoría de procesos de fragmentación de un anillo de 1,3-ditiolano, con la subsiguiente formación de un doble enlace C-S, suceden mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno metilénico del sistema cíclico gracias a la asistencia de una base externa⁵³ o de un complejo metálico.⁵⁴ Tan solo se han documentado, para nuestro conocimiento, dos trabajos en los que se describe la fragmentación térmica no catalizada de un anillo 1,3-ditiolano para rendir un compuesto tiocarbonílico mediante extrusión de una molécula de tiirano.

En 1996, Fishwick y Foster observaron que el tratamiento térmico de los espiro aductos **286**, preparados por reacción de cicloadición del iluro de iminio **285** y olefinas disustituidas, en disolución de tolueno a temperatura de reflujo durante 48 horas, rinde las tiolactamas **287** con la consiguiente eliminación de tiirano.⁵⁵



Esquema 3.45. Eliminación de tiirano mediante inducción térmica en el espiro aducto **286**.

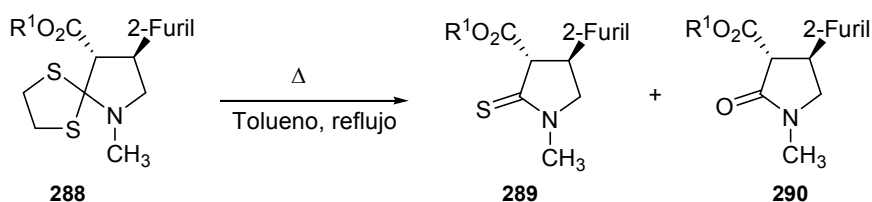
Un resultado similar obtuvo el grupo de Barluenga al calentar a temperatura de reflujo una disolución en tolueno del espirociclo **288**. En este caso, el compuesto **288** evoluciona a una mezcla de los pirroles **289** y **290**, siendo el derivado tiocarbonílico **289** el componente mayoritario de la mezcla. Los autores postulan que la conversión **288** → **289** ocurre mediante eliminación de una

⁵³ (a) Schaumann, E.; Ruehter, G. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1159. (b) Schaumann, E.; Scheiblich, S.; Wriede, U.; Adiwidjaja, G. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1165. (c) Wilson, S. R.; Caldera, P.; Jester, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3319. (d) Schaumann, E.; Rühter, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5265. (e) Philip, A.; Chacko, S.; Ramapanicker, R. *Synthesis* **2013**, *45*, 1997.

⁵⁴ (a) Pollini, G. P.; Barco, A.; Anastasia, M.; Traverso, G. *Farmaco, Ed. Sci.* **1968**, *23*, 405. (b) Yeung, L. L.; Yip, Y. C.; Luh, T. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1874.

⁵⁵ Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 711.

molécula de tiirano, mientras que la generación de **290** se racionaliza como un proceso de hidrólisis en el anillo tioacetálico en **288**.⁵⁶



Esquema 3.46. Transformación del espiroditiolano **288** en la pirrolidin-2-tiona **289** y pirrolidin-2-ona **290**.

El hecho de que el número de ejemplos publicados para reacciones similares a la mostrada en el esquema **3.42** fuera tan escaso no hizo otra cosa que incrementar nuestra curiosidad sobre el modo por el cual las 1,3-ditiolano-ceteniminas **274** evolucionan a las isoquinoleíntionas **276**.

Atendiendo a que la formación de los heterociclos **276** a partir de las ceteniminas **274** podría transcurrir con pérdida de una molécula de tiirano (*Camino A*, esquema **3.44**), o de etileno y un átomo de S (*Camino B*, esquema **3.44**), pensamos que la sustitución de la función dadora de hidruro 1,3-ditiolano por un anillo de 1,3-ditiano evitaría la posible extrusión de tiirano o etileno, posibilitando el aislamiento de los intermedios análogos al espiro compuesto **280** o al zwitterión **282**, respectivamente.

Por otra parte, teniendo en cuenta que la presencia del anillo de 1,3-ditiolano en el subproducto **277**, obtenido en el transcurso del tratamiento térmico de la cetenimina **274e**, indica claramente que no ha ocurrido la transferencia del átomo de hidrógeno unido al carbono ditioacetálico C2, y que un anillo de 1,3-ditiano es peor dador de hidruro que el anillo de 1,3-ditiolano, la nueva modificación estructural en los sustratos **291** podría favorecer la generación de quinolonas similares a **277**.

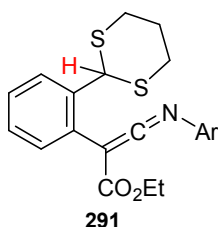
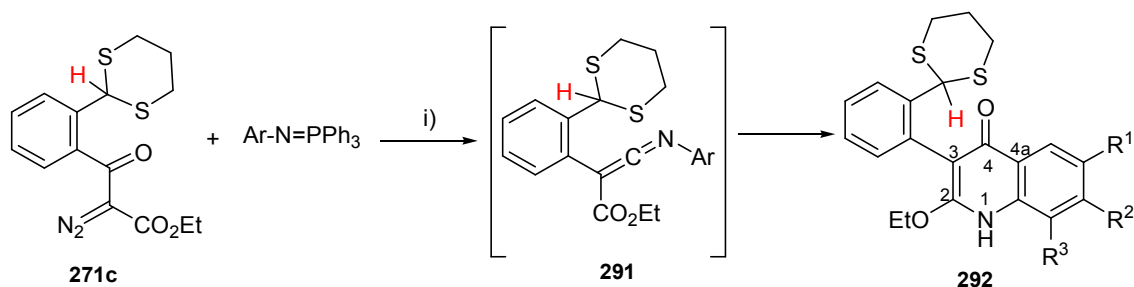


Figura 3.4. C-Alcoxicarbonil- N-aril 1,3-ditiolano-ceteniminas **291**.

⁵⁶ Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E.; Fernández-Marí, F.; Salinas, A.; Olano, B. *Chem. Eur J.* **2001**, *7*, 3533.

Cuando se calentaron mezclas de **271c** con varios *N*-aril iminofosforanos, en disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo, se pudo detectar la formación de las ceteniminas **291** por espectroscopia de IR de las mezclas de reacción en sus primeros estadios. Finalmente, la purificación de los crudos de reacción proporcionó las quinolonas **292** en buenos rendimientos, como se muestra en la tabla 3.4.



Esquema 3.47. Preparación de las quinolonas **292**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 15 h.

Tabla 3.4. Quinolonas **292**.

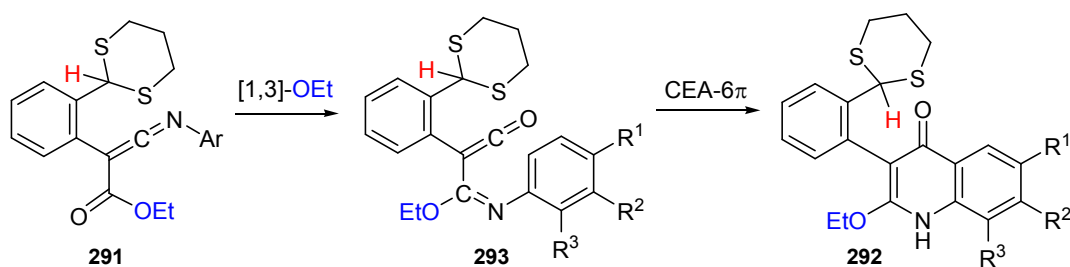
Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
292a	H	C ₄ H ₄		83
292b	CH ₃	H	H	70
292c	CH ₃ O	H	H	81

Las estructuras de las quinolonas **292** se determinaron gracias a sus datos espectroscópicos y analíticos. En sus espectros de IR destaca una banda de absorción a 3330-3500 cm⁻¹ asociada a la vibración de enlace N-H, y otra banda a 1700 cm⁻¹ propia de la vibración del doble enlace C=O. En sus espectros de RMN de protón la señal del hidrógeno H-C2 del anillo de 1,3-ditiano aparece a $\delta = 4.95-5.04$ ppm en forma de singlete, y el hidrógeno sobre su átomo de nitrógeno aparece como singlete en un rango de desplazamiento químico de $\delta = 5.83-6.58$ ppm. De sus espectros de RMN de ¹³C cabe destacar: a) la señal del carbono C4 sobre $\delta \approx 160$ ppm, en concordancia con el desplazamiento del carbono cuaternario de la función carbonilo en otras 4-quinolonas,^{40a,41c} b) la señal a $\delta \approx 106$ ppm asociada al carbono ipso C4a⁵⁷ y c) la señal del carbono C2 del anillo de 1,3-ditiano que resuena a $\delta = 48.5-52.5$ ppm.

Al igual que para la conversión de la 1,3-ditiano-cetenimina **274e** en la benzo[*h*]quinolona **277**, la generación de los productos **292** desde las cetaniminas **291** se puede postular como una secuencia tándem iniciada por una interconversión inicial del par cetanimina-

⁵⁷ Bar, G.; Parsons, A. F.; Thomas, C. B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4719.

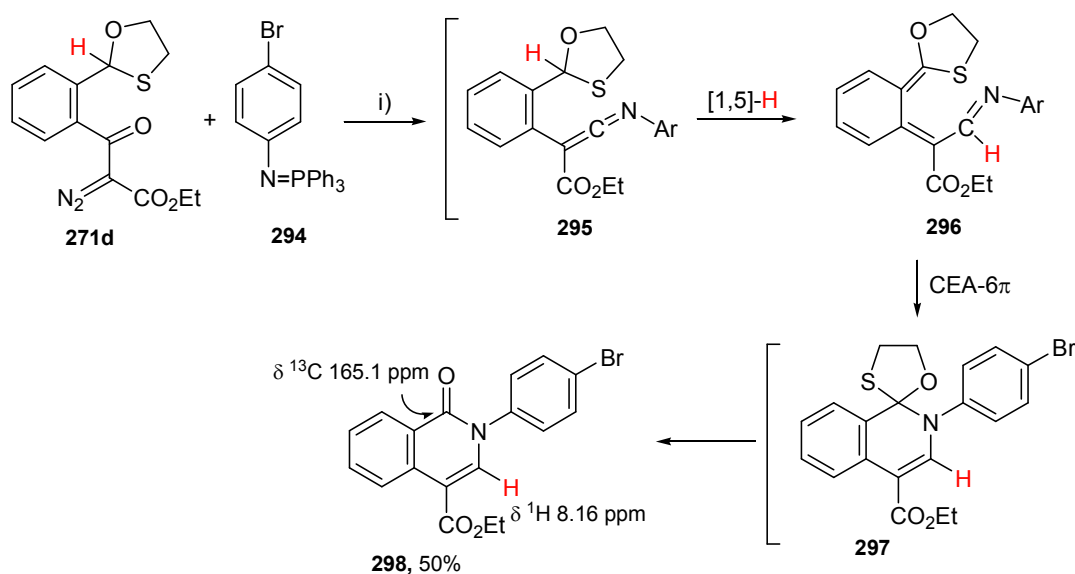
cetena por una transferencia [1,3] del grupo etoxilo, y posterior cierre electrocíclico de anillo 6 π en la cetena intermedia **293**.



Esquema 3.48. Propuesta mecanística para la preparación de las quinolonas **292**.

En vista de que el resultado obtenido en el tratamiento térmico de las 1,3-ditiano-ceteniminas **291** no sirvió para clarificar el mecanismo por el cual las 1,3-ditiano-ceteniminas **274** evolucionan a las isoquinoleíntionas **276**, y a falta de pruebas experimentales que permitan distinguir cual es el camino de reacción real (ver Esquema **3.44**) debemos postular tentativamente ambas secuencias mecanísticas como posibles.

Para terminar con el estudio de *C*-alcoxicarbonil ceteniminas en procesos tándem transferencia [1,5]-H/CEA-6 π , se abordó a continuación el comportamiento térmico de la 1,3-oxatolano-cetenimina **295**. De la activación térmica de **295** esperábamos obtener la espiroquinoleína **297** resultado del proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π , ya que los grupos oxatolano han mostrado previamente una capacidad dadora de hidruro apreciable. La cetenimina **295** se preparó *in situ* a partir del diazoacetoacetato **271d** (ver Esquema **3.39**) y el *N*-(4-bromo)fenil iminofosforano **294**. Transcurridas 6 horas de reacción, calentando la mezcla de disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo, la cromatografía en columna de gel de sílice del crudo permitió aislar la isoquinolona **298** en un rendimiento del 50%.



Esquema 3.49. Preparación de la isoquinolona **298**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 6 h.

La transformación de **295** en **298** se puede racionalizar tentativamente atendiendo al mismo mecanismo postulado para la generación de las isoquinolonas análogas **263** (ver Esquema 3.35). La secuencia dominó se iniciaría por una transferencia [1,5]-H en la cetanimina **295** seguida de un cierre electrocíclico de anillo 6 π para dar el espirociclo **297**, que sufriría un proceso de hidrólisis de su anillo 1,3-oxatolano, rindiendo finalmente la isoquinolona **298**.

Por otro lado, tampoco se puede descartar que la transformación de la 1,3-oxatolano-cetanimina **295** en la isoquinolona **298** ocurra a través de un proceso parecido al que se ha postulado en la transformación de las 1,3-ditolano-cetaniminas **274** en las isoquinoleíntionas **276** (ver Esquema 3.44). Este mecanismo involucraría un proceso de degradación del anillo 1,3-oxatolano con extrusión de una molécula de tiirano y la formación de un doble enlace carbono-oxígeno. Que el anillo 1,3-oxatolano se degradase de esta manera y no de la alternativa, extrusión de oxirano y generación de un doble enlace C=S, se podría justificar en base a que: a) la formación de un doble enlace carbono oxígeno está favorecida frente a la generación de un doble enlace C=S,⁵⁸ tal y como ocurre en la transformación de las 1,3-oxatolano-cetaniminas **105a** en las benzoisotiazolonas **106** (ver Esquema 1.40 capítulo de Introducción),⁵² y b) que el átomo de azufre es más nucleófilo que el átomo de oxígeno, lo que explicaría la mayor probabilidad de extruir tiirano en vez de oxirano.

⁵⁸ Ueno, Y.; Nakai, T.; Okawara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 168.

2.3 Estudio de migraciones [1,7]-H en 1,3-dioxolano-heterocumulenos.

Continuando con el estudio de reagrupamientos sigmatrópicos de hidrógeno en heterocumulenos, nos propusimos la preparación de varias ceteniminas y carbodiimidias de estructura general **299** y **300**, respectivamente, en las que se ha introducido un doble enlace adicional entre la función heterocumulénica y el fragmento portador del anillo 1,3-dioxolano respecto a los sustratos **237** y **99**.

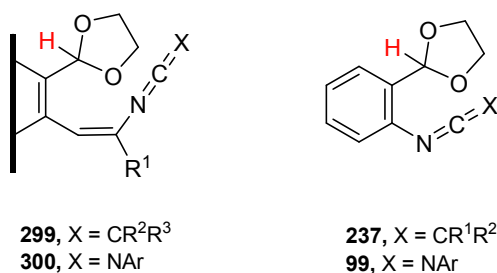
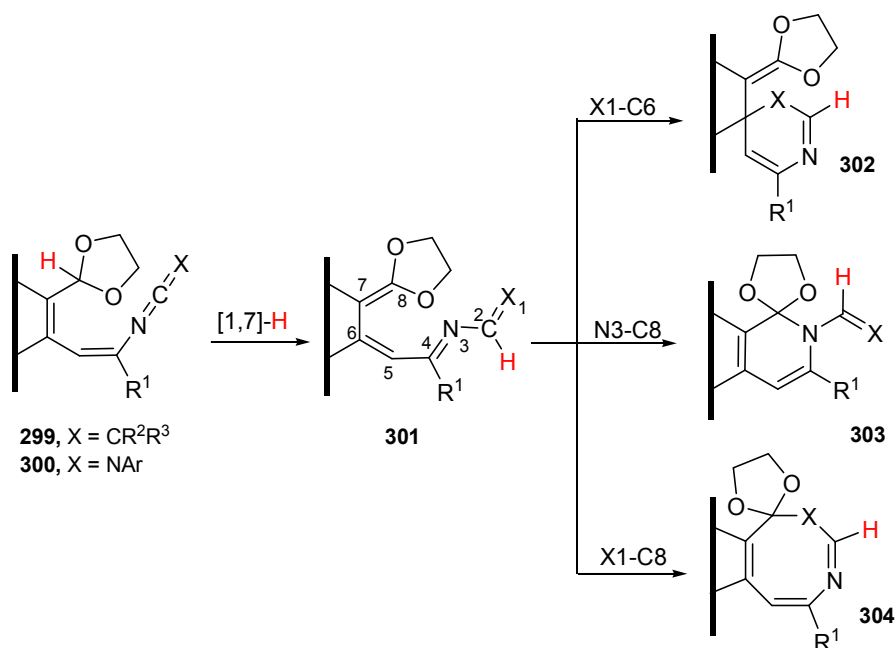


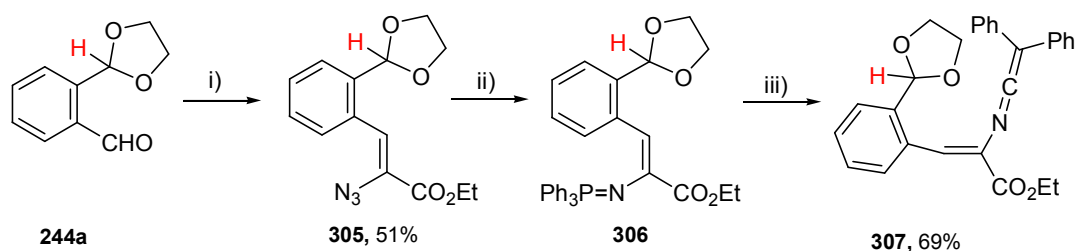
Figura 3.5. *N*-[β-(Hetero)arilvinil] ceteniminas **299** y *N*-[β-(hetero)arilvinil] carbodiimidias **300** y ceteniminas **237** y carbodiimidias **99**.

El objetivo principal de la introducción de este nuevo doble enlace C=C era examinar si los heterocumulenos **299** y **300** pueden experimentar un proceso tándem que implicase como etapa inicial una transferencia [1,7] de hidrógeno, desde el átomo de carbono acetálico hasta el átomo de carbono central de la agrupación cetenimina o carbodiimida. Luego, el intermedio 3-aza-1,3,5,7-octatetraénico resultante **301** podría seguir varios caminos de reacción, como se muestra en el esquema **3.50**: a) que experimente una electrociclación 6π involucrando a los átomos X1-C2-N3-C4-C5-C6 que suponga la formación de un enlace simple X1-C6, b) que el enlace que se forme sea N3-C8 a través de un cierre de anillo 6π del sistema 1-azatrieno N3-C4-C5-C6-C7-C8, para dar las piridinas fusionadas **303**, c) que sufra un modo alternativo de ciclación del tipo CEA-8π formando un enlace X1-C8 lo que generaría los heterociclos **304**. La posible periselectividad en esta última etapa de cierre de anillo constituirá un interés añadido del estudio de este tipo de secuencia transferencia [1,7]-H/cierre electrocíclico de anillo.



Esquema 3.50. Posibles procesos tándem [1,7]-H/CEA alternativos en las *N*-vinilceteniminas **299** y *N*-vinilcarbodiimidias **300**.

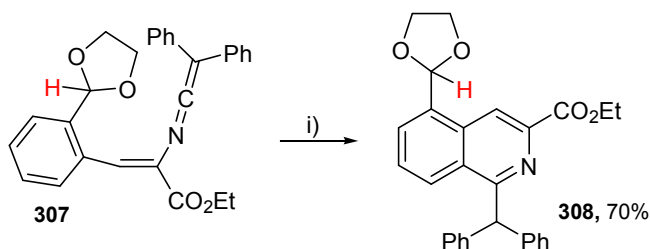
Este estudio comenzó con la síntesis de la cetenimina **307** en tres etapas de reacción. La condensación del benzaldehído **244a** con azidoacetato de etilo, en presencia de etóxido de sodio en etanol anhidro a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, rindió la β -(fenil)vinil azida **305**. La posterior reacción de Staudinger de esta azida **305** con trifenilfosfina, en éter etílico anhidro a temperatura ambiente durante 16 horas, permitió generar el trifeniliminofosforano **306**, que se utilizó sin purificar en la etapa siguiente. Finalmente, la reacción de **306** con difenilcetena, en disolución de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante 30 minutos, proporcionó la cetenimina **307**.



Esquema 3.51. Preparación de la cetenimina **307**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Na, etanol anhidro, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, luego t.a. durante 12 h; ii) PPh_3 , éter etílico anhidro, t.a., 16 h; iii) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, diclorometano anhidro, t.a., 30 min.

Desafortunadamente, cuando una disolución en diclorometano anhidro de la cetenimina **307** se mantuvo a temperatura ambiente durante 2.5 días no se formó ninguno de los productos

resultado de un proceso tándem [1,7]-H/CEA, como los propuestos en el esquema **3.50**, sino que en su lugar se obtuvo la isoquinoleína **308**, producto resultante de un cierre electrocíclico de anillo 6π en **307**.



Esquema 3.52. Preparación de la isoquinoleína **308**. *Condiciones y reactivos:* i) diclorometano anhidro, t.a., 2.5 días.

La determinación de la estructura de la isoquinoleína **308** se realizó fácilmente gracias a sus datos espectroscópicos y analíticos, que muestran inequívocamente la presencia del fragmento acetálico. En su espectro de RMN de ^1H el hidrógeno acetálico aparece a $\delta = 6.43$ ppm como singlete, y el protón metínico sobre el átomo de carbono que soporta los dos grupos fenilos resuena a un desplazamiento químico de $\delta = 6.41$ ppm observándose también como singlete. De su espectro de RMN de ^{13}C destaca la señal asociada al carbono acetálico a $\delta = 101.5$ ppm.

En nuestro empeño por explorar la viabilidad de los procesos de transferencia [1,7]-H diseñados, que deben ser de carácter antarafacial, decidimos preparar los sustratos **309**, figura **3.6**, en los que ambos átomos de carbono en posición *orto* al fragmento vinilheterocumuleno son cuaternarios. De este modo, un proceso de CEA- 6π similar al que ocurre en la transformación **307** \rightarrow **308** estaría impedido.

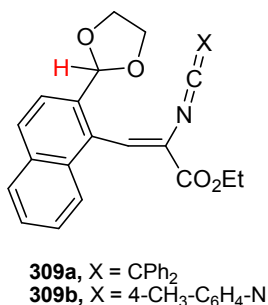
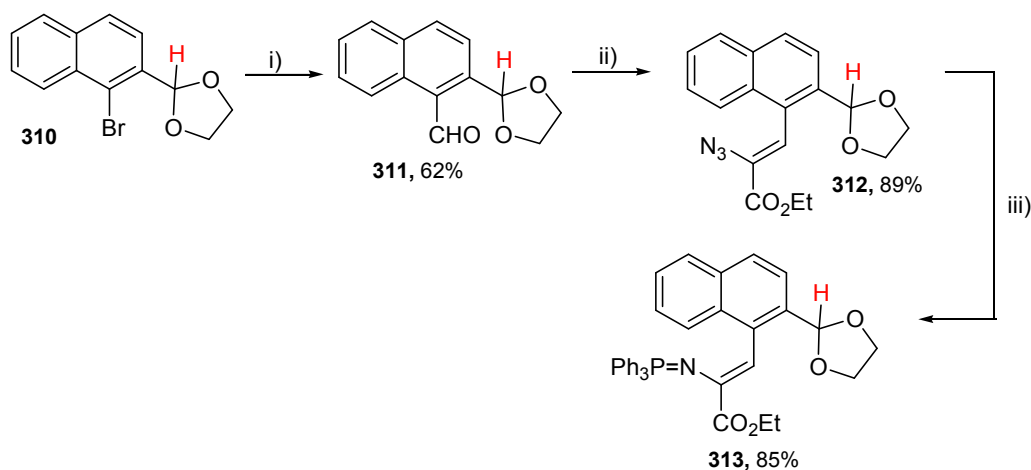


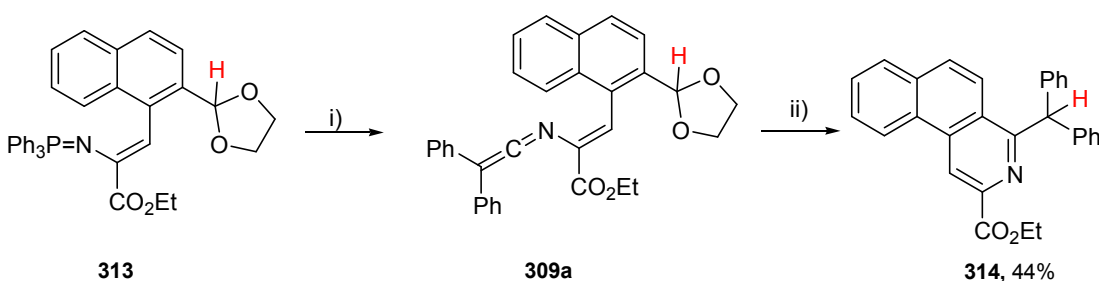
Figura 3.6. Cetenimina **309a** y carbodiimida **309b**.

La síntesis de la cetenimina **309a** supuso la preparación previa del iminofosforano **313**. El aldehído **311** se sintetizó a partir de 2-(1-bromo-2-naftil)-1,3-dioxolano **310** mediante tratamiento secuencial con *n*-BuLi y *N,N*-dimetilformamida. Seguidamente, el naftaldehído **311** se condensó con azidoacetato de etilo rindiendo la β -(1-naftil)vinil azida **312**, que se trató con trifenilfosfina para dar el trifeniliminofosforano **313** en buen rendimiento.



Esquema 3.53. Preparación del iminofosforano **313**. *Condiciones y reactivos:* i) *n*-BuLi, DMF, éter etílico anhidro, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 16 h; ii) $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Na, etanol anhidro, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, luego t.a. durante 12 h; iii) PPh_3 , éter etílico anhidro, t.a., 16 h.

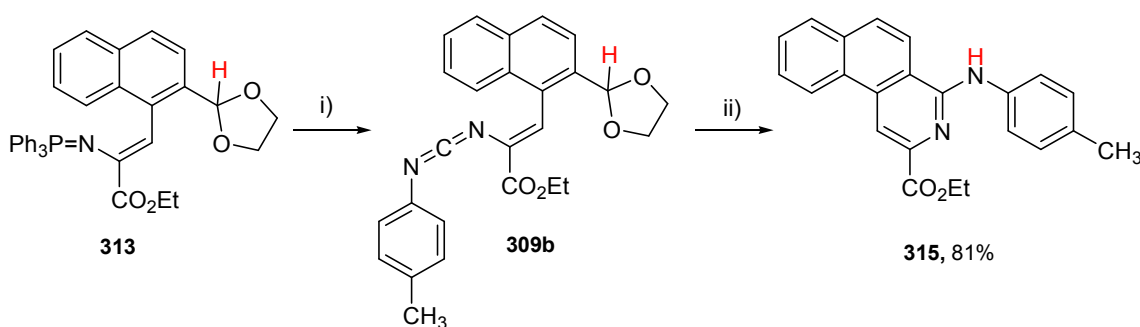
Por último, el tratamiento del fosforano **313** con difenilcetena en disolución de tolueno anhidro a temperatura ambiente permitió generar la cetenimina **309a**, cuya formación se confirmó registrando un espectro de IR de la mezcla de reacción, que mostró una banda intensa de absorción cercana a 2000 cm^{-1} . Cuando la disolución conteniendo la cetenimina **309a** se calentó a temperatura de reflujo durante una hora se obtuvo la 4-difenilmetilbenzo[*f*]isoquinoleína **314** en rendimiento moderado (44%).



Esquema 3.54. Preparación de la 4-difenilmetilbenzo[*f*]isoquinoleína **314**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anhidro, t.a., 30 min; ii) tolueno anhidro, reflujo, 1 h.

La determinación estructural de la benzoisoquinoleína **314** se realizó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos. En su espectro de resonancia magnética nuclear de protón el hidrógeno H-C1 resuena a $\delta = 9.25$ ppm, mientras que el protón metínico $CHPh_2$ lo hace a un desplazamiento químico de $\delta = 6.47$ ppm, apareciendo ambos como singlete. Cabe destacar de su espectro de RMN de ^{13}C la señal del carbono metínico del sustituyente difenilmetilo a $\delta = 55.9$ ppm.

La carbodiimida **309b** se preparó de manera análoga y se investigó el resultado de su tratamiento térmico. La reacción del iminofosforano **313** con 4-metilfenilisocianato, en disolución de tolueno anhidro a temperatura ambiente durante media hora, proporcionó la carbodiimida **309b**. Cuando la carbodiimida **309b** se calentó en disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante un largo tiempo de reacción este heterocumuleno se mantuvo inalterado. Sin embargo, el endurecimiento de las condiciones térmicas de reacción (tolueno anhidro, 170 °C, tubo cerrado, 24 horas) provocó que la carbodiimida **309b** evolucionase a la 4-(4-metilfenil)aminobenzo[*f*]isoquinoleína **315**. De los datos espectroscópicos de la 4-aminobenzoisoquinoleína **315** cabe destacar de su espectro de RMN de 1H el singlete a $\delta = 8.79$ ppm asociado al protón H-C1.

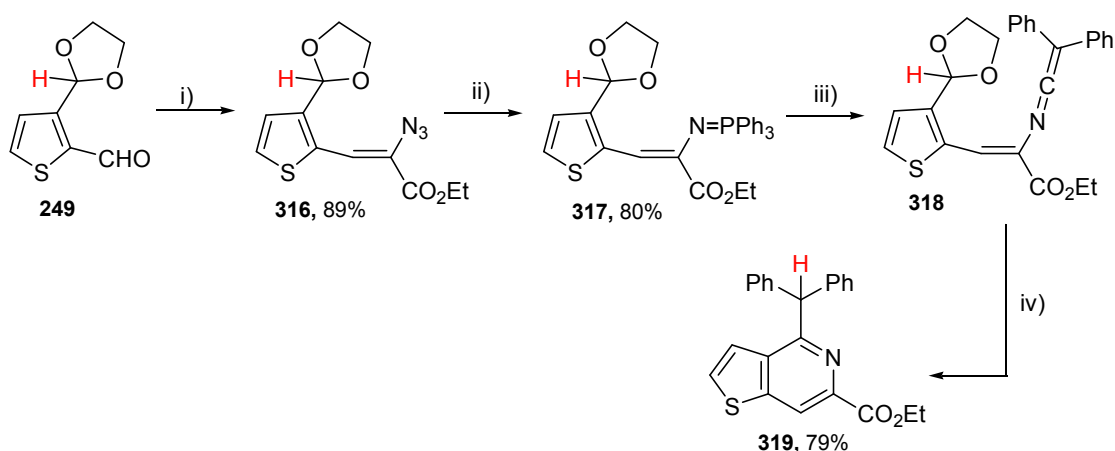


Esquema 3.55. Preparación de 4-(4-metilfenil)aminobenzo[*f*]isoquinoleína **315**. *Condiciones y reactivos:* i) $4-CH_3-C_6H_4-N=C=O$, tolueno anhidro, t.a., 30 min; ii) tolueno anhidro, 170 °C, tubo cerrado, 24 h.

Lo más llamativo del resultado de la conversión de los heterocumulenos **309a** y **309b** en **314** y **315**, respectivamente, es la ausencia del fragmento 1,3-dioxolano en los productos finales de reacción. No obstante, un átomo de H de dicho fragmento se incorpora aparentemente a los átomos exocíclicos de carbono metínico en **314** y de nitrógeno amínico en **315**, unidos al carbono C4 del sistema benzo[*f*]isoquinoleína. Parece razonable pensar que el átomo de hidrógeno procedente del anillo acetálico sea el que provenga de la ruptura del enlace C-H más lábil, es decir, el hidrógeno que está unido originalmente al carbono acetálico C2.

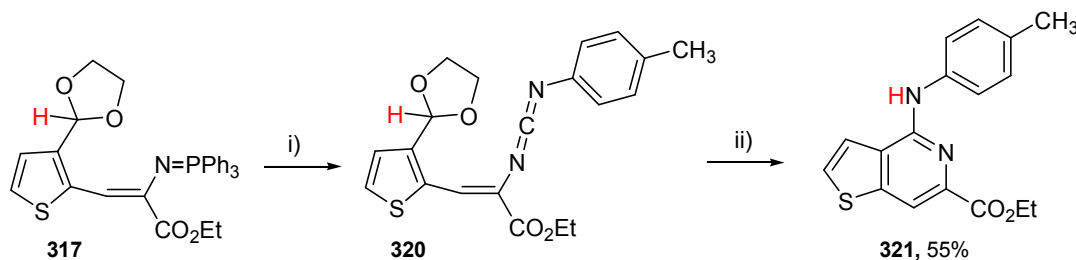
Seguidamente, para comprobar si este tipo de transformación era exclusiva o no de naftalenos 1,2-disustituídos diseñamos dos nuevos sistemas heterocumulénicos en los que el doble enlace C=C de unión entre la función vinilheterocumuleno y el fragmento 1,3-dioxolano perteneciese a un anillo de tiofeno.

La condensación de 3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldehído **249** con azidoacetato de etilo y el posterior tratamiento de la azida **316** con trifenilfosfina proporcionó el iminofosforano **317**. Este iminofosforano **317** se hizo reaccionar con difenilcetena para generar la cetenimina **318**, que se activó térmicamente a 80 °C convirtiéndose finalmente en la 4-difenilmetiltieno[3,2-*c*]piridina **319**.



Esquema 3.56. Preparación de 4-difenilmetiltieno[3,2-*c*]piridina **319**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Na, etanol anhidro, -15 °C durante 3 h, luego t.a. durante 12 h; ii) PPh_3 , éter etílico anhidro, t.a., 16 h; iii) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anhidro, t.a., 30 min; iv) tolueno anhidro, 80 °C, 1 h.

Por otro lado, en vista de los resultados previos obtenidos en el tratamiento térmico de la carbodiimida **309b** no resultó sorprendente que cuando se calentó la 1,3-dioxolano-carbodiimida **320**, generada a partir del iminofosforano **317** y 4-metilfenilisocianato, en disolución de tolueno anhidro a temperatura de reflujo, ésta no sufriera transformación alguna, recuperándola intacta del medio de reacción. Sin embargo, al someter una disolución de **320** en tolueno anhidro a 160 °C en tubo cerrado este compuesto evolucionó a la 4-aminotieno[3,2-*c*]piridina **321**.

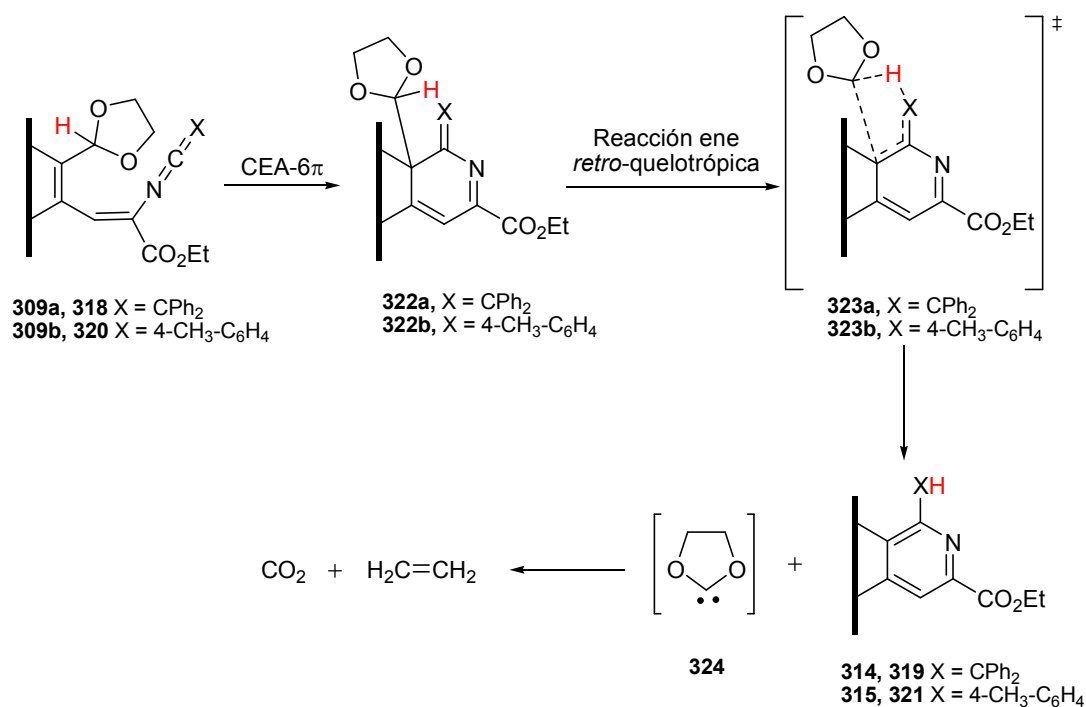


Esquema 3.57. Preparación de 4-(4-metilfenil)aminotieno[3,2-*c*]piridina **321**. *Condiciones y reactivos:* i) 4-CH₃-C₆H₄-N=C=O, tolueno anhidro, t.a., 1 h; ii) tolueno anhidro, 160 °C, tubo cerrado, 24 h.

Un mecanismo razonable para explicar la conversión de las ceteniminas **309a** y **318** y las carbodiimidias **309b** y **320** en las correspondientes piridinas fusionadas se propone en el esquema **3.58**. Inicialmente, los acetal-heterocumulenos experimentarían una etapa de CEA-6π para dar los intermedios **322**. Estas especies sufrirían después una reacción del tipo ene *retro*-quelotrópica,⁵⁹ a través del estado de transición **323**, con extrusión de 2-carbena-1,3-dioxolano **324**, para proporcionar las piridinas fusionadas **314**, **319**, **315** y **321**. Probablemente, la etapa ene *retro*-quelotrópica esté favorecida por la ganancia de aromaticidad en el anillo de piridina. El etilendioxycarbena generado **324** debe fragmentarse inmediatamente en dióxido de carbono y etileno.⁶⁰

⁵⁹ Para reacciones de fragmentación que se han interpretado como procesos ene *retro*-quelotrópicos, ver: (a) Grimme, W.; Härter, M. W.; Sklorz, C. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1959. (b) Gholami, M. R.; Izadyar, M. *THEOCHEM* **2004**, 672, 61; (c) Jung, M. E.; Zimmerman, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7813. (d) Crawford, R. J.; Lutener, S.; Tokunaga, H. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3951.

⁶⁰ Para reacciones que involucran extrusión de etilendioxycarbena y su fragmentación en dióxido de carbono y etileno, ver: (a) Yamada, S.; Ishikawa, H.; Matsumoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2155. (b) Lemal, D. M.; Gosselink, E. P.; McGregor, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 582.

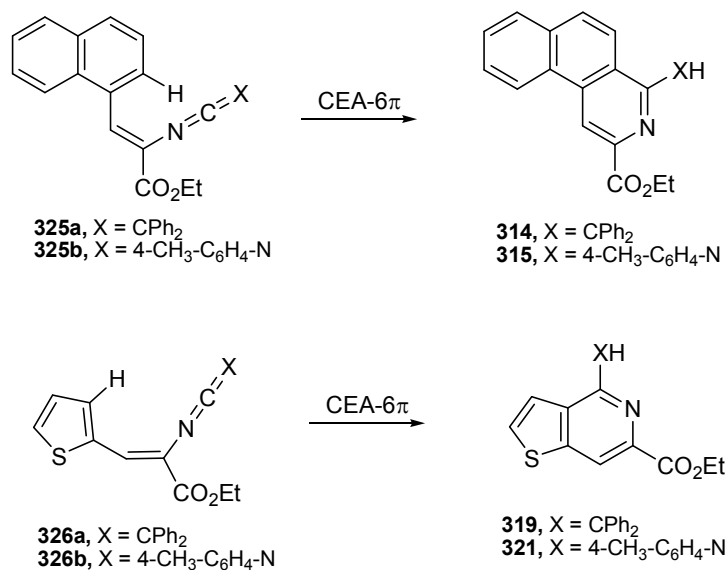


Esquema 3.58. Mecanismo propuesto para la conversión de los heterocumulenos **309a**, **318**, **309b** y **320** en las piridinas **314**, **319**, **315** y **321**, respectivamente.

Por otra parte, el hecho de que las carbodiimidas **309b** y **320** requieran condiciones térmicas de reacción más enérgicas para transformarse en las piridinas **315** y **321**, respectivamente, que las necesarias para que las cetaniminas análogas **309a** y **318** se transformen en **314** y **319**, indica que los sistemas fenil(vinil)carbodiimidas son menos reactivos para experimentar procesos tándem CEA-6 π /reacción ene *retro*-quelotrópica que aquellos compuestos estructuralmente similares en los que la función cumulénica es de la clase cetanimina.

El principal interés de las conversiones de los heterocumulenos **309a**, **318**, **309b** y **320** en las correspondientes piridinas fusionadas no es sintético sino mecanístico. Obviamente, estos productos heterocíclicos finales podrían ser el resultado de secuencias de reacción similares que partiesen de reactivos menos elaborados que los acetal heterocumulenos usados experimentalmente, como por ejemplo, las respectivas cetaniminas **325a** y **326a** (X = CPh₂) y carbodiimidas **325b** y **326b** (X = 4-CH₃-C₆H₄), en las que el sustituyente 1,3-dioxolano está ausente. De hecho, el compuesto **321** se ha preparado previamente siguiendo esta metodología.⁶¹

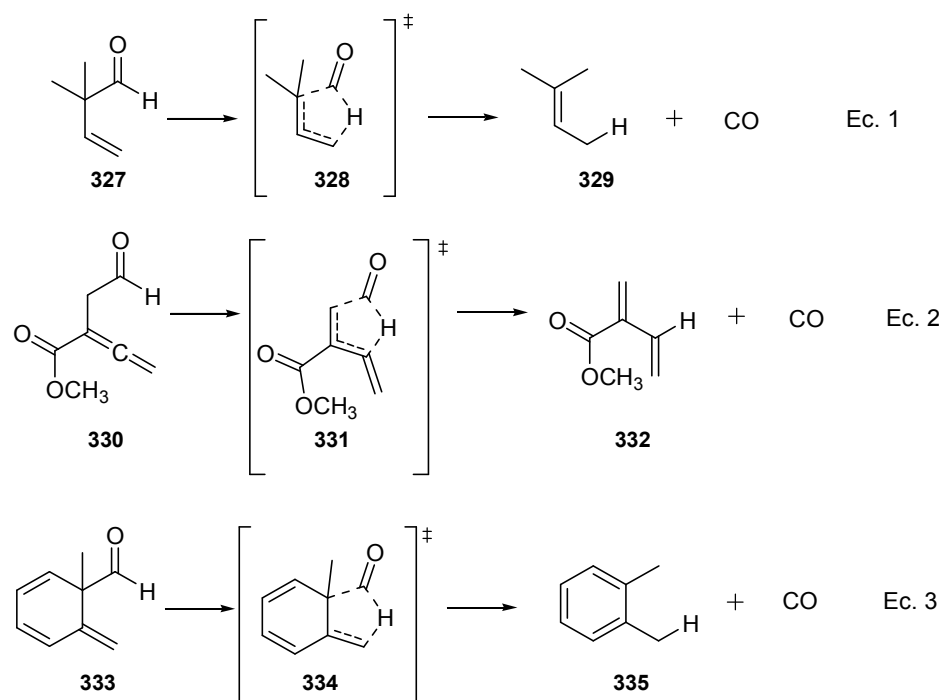
⁶¹ Molina, P.; Fresneda, P. M.; Hurtado, F. *Synthesis* **1987**, 45.



Esquema 3.59. CEA-6 π en las ceteniminas **325a** y **326a** y las carbodiimidas **325b** y **326b**.

La relevancia mecanística de las secuencias sintéticas mostradas en el esquema **3.58** radica en que son ejemplos de un nuevo tipo de procesos tándem que involucran como etapa clave una reacción ene *retro*-quelotrópica.

Cuando realizamos una extensa búsqueda bibliográfica sobre este tema no encontramos ningún ejemplo de reacciones ene quelotrópicas y tan solo localizamos unos pocos ejemplos de reacciones de fragmentación que se pueden interpretar como procesos ene *retro*-quelotrópicos. Estos procesos se muestran en el esquema **3.60** y consisten en la descarbonilación de 2,2-dimetil-3-butenal **327** (Ec. 1),^{59b,d} del 3,4-pentadienal **330** (Ec. 2)^{59c} y de 6-metilciclohexa-2,4-dieno-1-carbaldehído **333** (Ec. 3)^{59a,b} generando los compuestos **329**, **332** y **335**, respectivamente.



Esquema 3.60. Descarbonilación de 2,2-dimetil-3-butenal **327** (Ec. 1), del 3,4-pentadienal **330** (Ec. 2) y de 6-metilenciclohexa-2,4-dieno-1-carbaldehído **333** (Ec. 3).

Las transformaciones descritas en las ecuaciones 1 y 3 se han estudiado computacionalmente mediante métodos DFT (Density Functional Theory), revelando que ocurren a través de un mecanismo concertado asincrónico *vía* un estado de transición cíclico de cinco eslabones, **328** y **334** respectivamente.^{57b} La principal diferencia entre las transformaciones descritas en el esquema **3.60** y las reacciones *ene retro*-quelotrópicas postuladas para las conversiones **309a** → **314**, **309b** → **315**, **318** → **319** y **320** → **321** es que en estas últimas se extruye la especie 2-carbeno-1,3-dioxolano en vez de monóxido de carbono.

Dada la escasez de estudios sobre reacciones *ene retro*-quelotrópicas, y los pocos ejemplos encontrados en la bibliografía sobre reacciones que involucran extrusión de etilendioxocarbeno y su posterior fragmentación en dióxido de carbono y etileno, decidimos profundizar en su estudio llevando a cabo un análisis computacional de este tipo de procesos.

2.4 Estudio computacional de un proceso *ene retro*-quelotrópico con extrusión de 2-carbeno-1,3-dioxolano.

Lo primero que se hizo fue evaluar y comparar las barreras de energía libre para la formación de *orto*-xileno **335** a partir del aldehído **333** y del etilen acetal **336**, en las cuales se extruye monóxido de carbono y se elimina 2-carbeno-1,3-dioxolano **324**, respectivamente. La discusión de los resultados obtenidos de este estudio se realizará atendiendo a los valores de

variación de energía libre, ya que estos resultan más adecuados al tener en consideración la contribución entrópica de ambas conversiones **333** → **335** y **336** → **335**. Adicionalmente, los valores de las energías electrónicas y libres de todas las estructuras que a continuación se mencionan se pueden consultar en la tabla **A.1** del Apéndice **1**.

Los cálculos DFT al nivel de teoría B3LYP/6-31+G** predicen una barrera de energía de $\Delta G_{\text{aque1}}^{\ddagger} = 22.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la transformación de 1-metil-6-metilenciclohexa-2,4-dieno-1-carbaldehído **333** en *orto*-xileno **335** y monóxido de carbono, mientras que la barrera calculada para la conversión del etilen acetal de 1-metil-6-metilenciclohexa-2,4-dieno-carbaldehído **336** en *orto*-xileno **335** y etilendioxycarbano **324** es de $\Delta G_{\text{bquel}}^{\ddagger} = 32.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Adicionalmente, como la primera reacción es considerablemente más exérgica que la última ($\Delta G_{\text{r335+CO}}^{\ddagger} = -45.7$ vs $\Delta G_{\text{r335+324}}^{\ddagger} = -20.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$) se ha usado la teoría de Marcus⁶² para excluir los efectos de las diferentes contribuciones termodinámicas en las magnitudes de estas barreras de energía mediante el cálculo de la barrera intrínseca $\Delta G_{\text{Marcus}}^{\ddagger}$.⁶³ Los valores de estas barreras son $\Delta G_{\text{Marcus}}^{\ddagger} = 45.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la conversión **333** → **335** y $\Delta G_{\text{Marcus}}^{\ddagger} = 42.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la transformación **336** → **335**. Estos datos indican que la capacidad de la especie 2-carbano-1,3-dioxolano **324** para actuar como quelóforo en este tipo de transformaciones es intrínsecamente comparable, incluso ligeramente mejor, que la del monóxido de carbono.

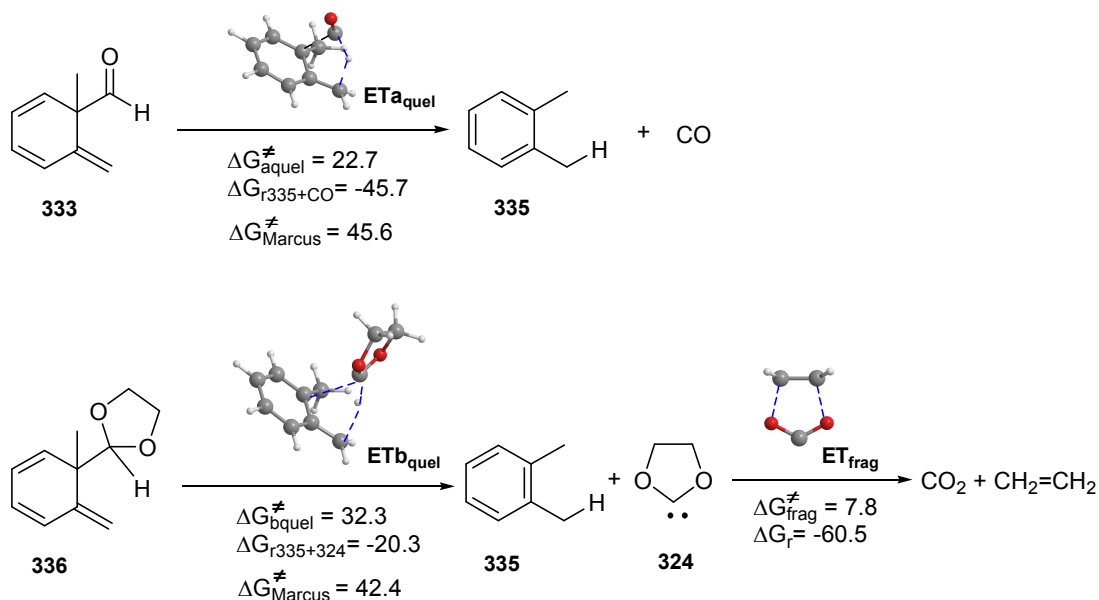
Por otra parte, varios estudios computacionales han concluido que el proceso de fragmentación de 2-carbano-1,3-dioxolano en dióxido de carbono y etileno ocurre de un modo concertado y con una pequeña barrera de energía.⁶⁴ Nuestros cálculos muestran que dicha fragmentación se realiza a través del estado de transición **ET_{frag}** con una barrera energética de $\Delta G_{\text{frag}}^{\ddagger} = 7.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, un poco más alta que la computada a un nivel CASPT2 ($6.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$),^{64b}

⁶² Primeros trabajos sobre la teoría de Marcus, ver: (a) Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966. (b) Marcus, R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155. (c) Marcus, R. A. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 891. Para publicaciones recientes sobre la teoría de Marcus, ver: (d) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Breiner, B.; Lewis, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9329. (e) Hayase, S.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10028.

⁶³ Según la teoría de Marcus, la barrera de energía de activación de una reacción (ΔE_a) es la suma de las contribuciones de las barreras intrínseca y termodinámica. Así, la barrera intrínseca (ΔE_{Marcus}) representa la barrera de un proceso termoneutro ($\Delta E_{\text{rxn}} = 0$) y puede calcularse aplicando la ecuación de Marcus: $\Delta E_a = \Delta E_{\text{Marcus}} + 1/2\Delta E_r + (\Delta E_r)^2/16(\Delta E_{\text{Marcus}})$.

⁶⁴ (a) Sauer, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 7213. (b) Park, B.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 260. (c) Feller, D.; Davidson, E. R.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2558. (d) Andersson, K.; Malmqvist, P.-A.; Roos, B. O.; Sadlej, A. J.; Wolinski, K. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5483. (e) Andersson, K.; Malmqvist, P.-A.; Roos, B. O. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1218.

y una energía de reacción de $\Delta G_r^\ddagger = -60.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Así, este segundo paso de la conversión **336** \rightarrow *orto*-xileno **335** + dióxido de carbono + etileno, notablemente exergónico e irreversible, debe ser un factor determinante para que ocurra la etapa ene *retro*-quelotrópica.



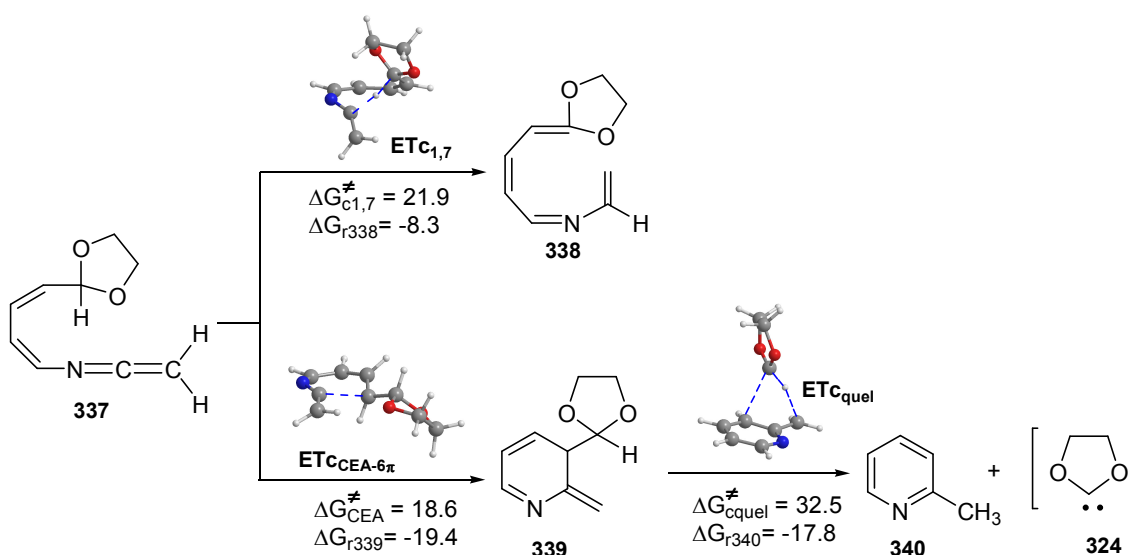
Esquema 3.61. Comparación de monóxido de carbono y etilendioxycarbeno como quelófugos.

Con el ánimo de explicar por qué los heterocumulenos usados en el trabajo experimental no evolucionan *vía* la transferencia [1,7]-H planeada inicialmente y, en cambio, si sufren presumiblemente una etapa de electrociclación 6π y posterior extrusión de etilendioxycarbeno, también se ha investigado computacionalmente la transformación de dichos heterocumulenos en las respectivas piridinas fusionadas. Elegimos como modelo similar a los heterocumulenos usados en la parte experimental la estructura más simple *N*-[(1*Z*,3*Z*)-4-(1,3-dioxolan-2-il)buta-1,3-dienil]cetenimina **337**.

De este estudio, se extraen algunos datos relevantes:

- el estado de transición localizado $\text{ETc}_{1,7}$, que conecta **337** con **338** por una transferencia [1,7]-H del hidrógeno acetálico, posee la geometría helicoidal esperada para este tipo de reagrupamientos [1,7]-H con carácter antarafacial.
- El CEA- 6π alternativo de **337** rindiendo la metilénpiridina **339** tiene lugar *vía* la estructura de transición $\text{ETc}_{\text{CEA-}6\pi}$, ligeramente menor en energía que $\text{ETc}_{1,7}$ (18.6 vs 21.9 kcal.mol⁻¹, respectivamente).

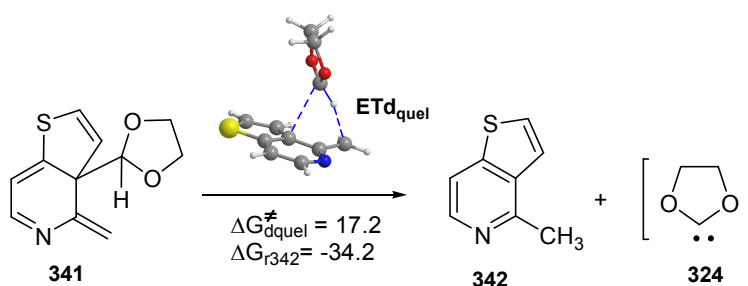
- c) La 2-metilenpiridina **339** es más estable termodinámicamente que el azaoctatetraeno **338** en una magnitud de 11.1 kcal.mol⁻¹ ($\Delta G_{r338}^\ddagger = -8.3$ kcal.mol⁻¹ vs $\Delta G_{r339}^\ddagger = -19.4$ kcal.mol⁻¹).
- d) La etapa de extrusión de 2-carbeno-1,3-dioxolano **324** desde **339** para rendir la 2-metilpiridina **340** a través del estado de transición **ETC_{quel}** posee una barrera energética de $\Delta G_{cquel}^\ddagger = 32.5$ kcal.mol⁻¹, y una energía de reacción de $\Delta G_{r340}^\ddagger = -17.8$ kcal.mol⁻¹.
- e) El proceso total de conversión de la cetenimina **337** en la 2-metilpiridina **340** incluyendo la energía de reacción para la fragmentación de la especie divalente **324** en dióxido de carbono y etileno, computada previamente en -60.5 kcal.mol⁻¹, desciende a un valor de $\Delta G_{337 \rightarrow 340 + CO_2 + \text{etileno}}^\ddagger = -90$ kcal.mol⁻¹, es decir, es un proceso altamente exergónico.



Esquema 3.62. Caminos de reacción encontrados para la conversión de la cetenimina **337** en el azaoctatetraeno **338** y en 2-metilpiridina **340** más 2-carbeno-1,3-dioxolano **324**.

Finalmente, en un intento de aproximación más cercana a los procesos experimentales discutidos, estudiamos computacionalmente la fragmentación concertada del modelo ligeramente simplificado 3-(1,3-dioxolan-2-il)-3,4-dihidro-4-metiltieno[3,2-*c*]piridina **341** en 4-metiltieno[3,2-*c*]piridina **342** más 2-carbeno-1,3-dioxolano **324**. No ha de extrañar que el valor calculado de la barrera energética para esta reacción ene *retro*-quelotrópica, $\Delta G_{dquel}^\ddagger = 17.2$ kcal.mol⁻¹, sea notablemente menor que para la conversión de **337** en 2-metilpiridina **340** y el dialcoxicarbeno **324**, $\Delta G_{cquel}^\ddagger = 32.5$ kcal.mol⁻¹, puesto que ahora se produce una doble ganancia de aromaticidad, por una parte en el anillo de piridina y por otra parte en el anillo de tiofeno. Por la

misma razón, la reacción de fragmentación de **341** es considerablemente más exergónica que la de **339**, $\Delta G^\ddagger_{r342} = -34.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta G^\ddagger_{r340} = -17.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente.



Esquema 3.63. Fragmentación ene *retro*-quelotrópica computada de **341**.

En resumen, y para concluir este apartado, en base a los fundamentos cinéticos y termodinámicos expuestos, podemos predecir que el proceso de migración [1,7]-H *via* **ETC**_{1,7} no es competitivo con el proceso tándem CEA-6 π /extrusión observado experimentalmente en los (hetero)arenos fusionados análogos a **341**. Dicho en otras palabras, la acetal-vinilcetenimina **337** experimentan más fácilmente un proceso de cierre electrocíclico de anillo 6 π que una transferencia [1,7] de hidruro antarafacial desde el átomo de carbono acetálico hasta la posición central de la agrupación heterocumulénica.

3. EXPERIMENTAL.

Materiales: 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a**,⁶⁵ 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b**,⁶⁶ 6-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído **244c**,⁶⁷ 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244d**,⁶⁸ 3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldehído **249**,⁶⁹ 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato de metilo **253**,⁷⁰ 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal **269**,⁷¹ 2-(1,3-ditiolan-2-il)benzaldehído **270a**,⁷² 2-(1,3-ditian-2-il)benzaldehído **270b**,⁷³ 2-(1-bromo-2-naftil)-

⁶⁵ Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423.

⁶⁶ Remy, D. C.; King, S. W.; Cochran, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4120.

⁶⁷ Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3741.

⁶⁸ Moody, C. J.; Warrelow, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2929.

⁶⁹ (a) Hibino, S.; Kano, S.; Mochizuki, N.; Sugino, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5006. (b) Nurkkala, L. J.; Steen, R. O.; Dunne, S. J. *Synthesis* **2006**, 1295.

⁷⁰ Brown, C.; Sargent, M. V. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1818.

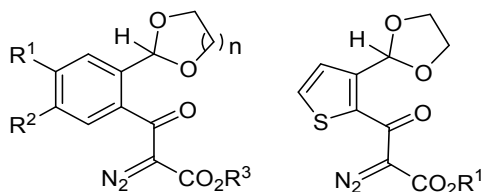
⁷¹ Alajarín, M.; Bonillo, B.; Ortín, M.-M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5645.

⁷² Benda, K.; Regenhardt, W.; Schaumann, E.; Adiwidjaja, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1016.

⁷³ Liu, Q.; Che, G.; Yu, H.; Liu, Y.; Zhang, J.; Zhang, Q.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9148.

1,3-dioxolano **310**⁷⁴ y difenilcetena **131a**⁷⁵ se prepararon siguiendo procedimientos experimentales descritos en la bibliografía.

Procedimiento general para la preparación de los diazoacetoacetatos 245 y 250.



A una disolución de diazoacetato de etilo (0.06 g, 0.58 mmol) o diazoacetato de metilo (0.0058 g, 0.58 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml), a temperatura ambiente, se adiciona de forma consecutiva 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0.007 ml, 0.05 mmol), el aldehído apropiado **244** y **249** (0.49 mmol) y una disolución de ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) (0.27 g, 0.97 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 10 horas. Luego, se neutraliza con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 x 60 ml) y agua (60 ml), y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v), para rendir los correspondientes diazoacetoacetatos **245** y **250**. Los compuestos diazo preparados de este modo se utilizan sin purificación posterior en la siguiente etapa de reacción.

Diazoacetoacetato 245a ($n = 1$, R^1 , $R^2 = H$, $R^3 = CH_3CH_2$).

Rendimiento: 30%.

Diazoacetoacetato 245b ($n = 1$, R^1 , $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$).

Rendimiento: 43%.

Diazoacetoacetato 245c ($n = 1$, $R^1 = CH_3O$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3CH_2$).

Rendimiento: 45%.

⁷⁴ Clayden, J.; McCarthy, C.; Westlund, N.; Frampton, C. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1363.

⁷⁵ Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Org. Synth.* **1973**, 52, 36.

Diazoacetoacetato 245d ($n = 1$, R^1 , $R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 45%.

Diazoacetoacetato 245e ($n = 1$, R^1 , $R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{CH}_3$).

Rendimiento: 40%.

Diazoacetoacetato 245f ($n = 2$, R^1 , $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 33%.

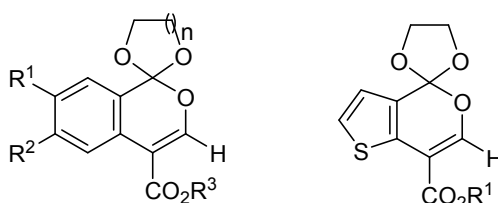
Diazoacetoacetato 250a ($R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 67%.

Diazoacetoacetato 250b ($R^1 = \text{CH}_3$).

Rendimiento: 42%.

Procedimiento general para la preparación de los 1H-2-benzopiranos 247 y los tieno[3,2-c]piranos 252.



Una disolución del diazoacetoacetato adecuado **245** ó **250** (0.5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 2-3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v) como eluyente.

4-Etoxicarbonil-espiro[1H-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 247a ($n = 1$, R^1 , $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 50-52 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 263.0914.

Encontrado: 263.0922.

IR (Nujol) ν : 1711 (vs), 1617 (vs), 1492 (s), 1452 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.23-4.43 (m, 6 H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 60.3 (CH_2), 65.5 (2 x CH_2), 107.7 (s), 120.2 (s), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (s), 127.5 (CH), 128.5 (s), 130.2 (CH), 152.7 (CH), 165.4 (s) ppm.

4-Metoxicarbonil-espiro[1*H*-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 247b ($n = 1$, R^1 , $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$).

Rendimiento: 73%.

Punto de fusión: 68-70 °C. Prismas beige (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e : para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 249.0757.

Encontrado: 249.0764.

IR (Nujol) ν : 1714 (vs), 1618 (vs), 1492 (s), 1452 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.83 (s, 3 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 4.36-4.45 (m, 2 H), 7.35 (td, $J = 7.5$, 0.9 Hz, 1 H), 7.45-7.53 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 51.4 (CH_3), 65.5 (2 x CH_2), 107.6 (s), 120.2 (s), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 124.6 (s), 127.5 (CH), 128.4 (s), 130.2 (CH), 152.8 (CH), 165.9 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-7-metoxi-espiro[1*H*-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 247c ($n = 1$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 77-79 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e : para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 293.1020.

Encontrado: 293.1028.

IR (Nujol) ν : 1709 (vs), 1613 (vs), 1505 (vs), 1299 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.24-4.38 (m, 6 H), 7.00-7.02 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 8.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 55.3 (CH_3), 60.1 (CH_2), 65.4 (2 x CH_2), 107.8 (s), 108.9 (CH), 116.3 (CH), 119.9 (s), 121.5 (s), 125.7 (CH), 126.2 (s), 150.7 (CH), 158.9 (s), 165.5 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-6,7-(metilendioxi)-espiro[1*H*-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 247d ($n = 1$, R^1 , $\text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Rendimiento: 43%.

Punto de fusión: 113-115 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{15}O_7$ $[M + H]^+$.

Calculado: 307.0812.

Encontrado: 307.0825.

IR (Nujol) ν : 1708 (vs), 1630 (m), 1485 (vs), 1407 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.21-4.40 (m, 6 H), 5.96 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 60.3 (CH_2), 65.3 (2 x CH_2), 101.4 (CH_2), 104.5 (CH), 104.6 (CH), 107.5 (s), 118.5 (s), 120.3 (s), 123.6 (s), 146.8 (s), 149.2 (s), 151.3 (CH), 165.4 (s) ppm.

6,7-(Metilendioxi)-4-metoxicarbonil-espiro[1*H*-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 247e ($n = 1$, $R^1, R^2 = OCH_2O$, $R^3 = CH_3$).

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 131-133 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{13}O_7$ $[M + H]^+$.

Calculado: 293.0656.

Encontrado: 293.0663.

IR (Nujol) ν : 1713 (vs), 1632 (m), 1596 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.81 (s, 3 H), 4.23-4.28 (m, 2 H), 4.34-4.42 (m, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 51.5 (CH_3), 65.4 (2 x CH_2), 101.5 (CH_2), 104.6 (CH), 104.7 (CH), 107.4 (s), 118.6 (s), 120.4 (s), 123.6 (s), 146.9 (s), 149.3 (s), 151.5 (CH), 165.9 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-espiro[1*H*-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxano] 247f ($n = 2$, $R^1, R^2 = H$, $R^3 = CH_3CH_2$).

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 68-70 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{16}O_5$ $[M + H]^+$.

Calculado: 277.1071.

Encontrado: 277.1078.

IR (Nujol) ν : 1709 (vs), 1617 (vs), 1331 (vs), 1291 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.58-1.63 (m, 1 H), 2.28-2.43 (m, 1 H), 4.00 (ddd, $J = 10.5, 5.1, 1.2$ Hz, 2 H), 4.31 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.47 (td, $J = 11.7, 1.5$ Hz, 2 H), 7.34 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.43 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.4 (CH₃), 24.0 (CH₂), 60.3 (CH₂), 60.9 (2 x CH₂), 108.6 (s), 110.8 (s), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 126.8 (s), 127.6 (CH), 128.3 (s), 129.7 (CH), 151.8 (CH), 165.6 (s) ppm.

4*H*-Tieno[3,2-*c*]pirano 252a (R¹ = CH₃CH₂).

Rendimiento: 43%.

Punto de fusión: 92-94 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₂H₁₃O₅S [M + H]⁺.

Calculado: 269.0478.

Encontrado: 269.0486.

IR (Nujol) v: 1704 (vs), 1604 (vs), 1428 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.22-4.45 (m, 6 H), 7.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.4 (CH₃), 60.9 (CH₂), 65.3 (2 x CH₂), 105.3 (s), 121.3 (s), 123.1 (CH), 123.4 (s), 125.9 (CH), 133.2 (s), 150.1 (CH), 164.8 (s) ppm.

4*H*-Tieno[3,2-*c*]pirano 252b (R¹ = CH₃).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 108-110 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₁H₁₁O₅S [M + H]⁺.

Calculado: 255.0322.

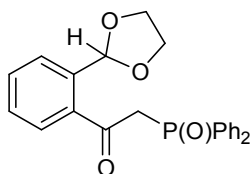
Encontrado: 255.0328.

IR (Nujol) v: 1708 (vs), 1603 (vs), 1459 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.85 (s, 3 H), 4.25-4.34 (m, 2 H), 4.36-4.44 (m, 2 H), 7.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 51.8 (CH₃), 65.3 (2 x CH₂), 105.0 (s), 121.3 (s), 123.1 (CH), 123.4 (CH), 125.9 (CH), 133.0 (s), 150.3, 165.2 (s) ppm.

Procedimiento para la preparación de 2-difenilfosfinil-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]etanona 254.



A una disolución de óxido de difenilmetilfosfina (0.55 g, 2.5 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml), a -78 °C, se adiciona una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (1 ml, 2.5 mmol)

y se agita a dicha temperatura durante 1 hora. Luego, se adiciona lentamente usando un embudo de adición compensada, una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato de metilo **253** (0.4 g, 1.92 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y después se neutraliza con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexanos (9:1, v/v).

Rendimiento: 61%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 393.1250.

Encontrado: 393.1259.

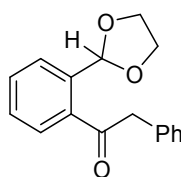
IR (Neto) ν : 1686 (vs), 1636 (s), 1437 (vs), 1395 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.79-3.90 (m, 4 H), 4.08 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 7.27-7.45 (m, 8 H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.67-7.78 (m, 5 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 45.9 (d, $J_{\text{PC}} = 58.5$ Hz) (CH_2), 64.7 (2 x CH_2), 100.4 (CH), 126.4 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (d, $J_{\text{PC}} = 12.1$ Hz) (4 x CH), 128.5 (CH), 130.6 (d, $J_{\text{PC}} = 9.8$ Hz) (4 x CH), 130.9 (CH), 131.7 (d, $J_{\text{PC}} = 2.3$ Hz) (2 x CH), 131.8 (d, $J_{\text{PC}} = 102.4$ Hz) (2 x s), 136.3 (s), 138.6 (s), 196.0 (d, $J_{\text{PC}} = 5.9$ Hz) (s) ppm.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 26.95 ppm.

Procedimiento para la preparación de 2-fenil-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]etanona 257.



A una disolución de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano **256** (2 g, 8.73 mmol) en éter etílico anhidro (25 ml), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona, gota a gota, una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (3.85 ml, 10 mmol) manteniendo la temperatura de la disolución por debajo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Luego, se adiciona gota a gota una disolución de cloruro de zinc (1.0 M en éter etílico, 10 ml, 10 mmol) previamente enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La nueva mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante otra hora. Posteriormente, se vuelve a enfriar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adiciona una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0.49 g, 5 mmol%), y de forma consecutiva se añade gota a

gota, a través de cánula, una disolución de cloruro de fenilacetilo (1.23 g, 8 mmol) en éter etílico anhidro (14 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, generando una disolución de color amarillo la cual se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml). Se separan las fases y la acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 31%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₁₇O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 269.1172.

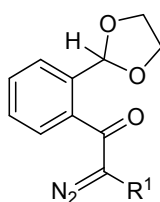
Encontrado: 269.1176.

IR (Neto) v: 1617 (vs), 1697 (vs), 1601 (m), 1496 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.96 (m, 4 H), 4.18 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 7.23-7.34 (m, 5 H), 7.38 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.65-7.68 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 49.3 (CH₂), 65.2 (2 x CH₂), 101.2 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.7 (CH), 129.8 (2 x CH), 130.6 (CH), 134.1 (s), 136.6 (s), 139.2 (s), 202.5 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los diazo compuestos 255 y 258.



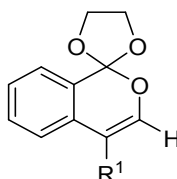
A una disolución del compuesto **254** ó **257** (0.7 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se adiciona *para*-toluensulfonilazida (0.2 g, 1.05 mmol) y trietilamina (0.2 ml, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se neutraliza con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (20 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v) como eluyente.

Diazo compuesto 255 [$R^1 = (O)P(C_6H_5)_2$].

Rendimiento: 50%.

Diazo compuesto 258 ($R^1 = C_6H_5$).

Rendimiento: 40%.

Procedimiento general para la preparación de los 1H-2-benzopiranos 260.

Una disolución del diazo compuesto adecuado **255** ó **258** (0.5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

4-Difenilfosfonil-espiro[1H-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 260a [$R^1 = (O)P(C_6H_5)_2$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 50%.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{23}H_{20}O_4P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 391.1094.

Encontrado: 391.1101.

IR (Nujol) ν : 1749 (m), 1608 (vs), 1490 (m), 1437 (vs) cm^{-1} .**RMN ¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.26-4.36 (m, 4 H), 6.51 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 7.22-7.31 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 8 H), 7.71-7.78 (m, 5 H) ppm.**RMN ¹³C** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 65.5 (2 x CH_2), 107.0 (d, $J_{PC} = 112.5$ Hz) (s), 120.0 (s), 124.8 (CH), 125.0 (d, $J_{PC} = 3.8$ Hz) (2 x CH), 125.1 (s), 127.8 (CH), 128.7 (d, $J_{PC} = 12.3$ Hz) (4 x CH), 129.2 (d, $J_{PC} = 6.3$ Hz) (s), 130.2 (CH), 131.7 (d, $J_{PC} = 106.7$ Hz) (2 x s), 132.0 (d, $J_{PC} = 9.7$ Hz) (4 x CH), 132.1 (CH), 152.6 (d, $J_{PC} = 22.6$ Hz) (CH) ppm.**RMN ³¹P** ($CDCl_3$, 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 27.46 ppm.**4-Fenil-espiro[1H-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-dioxolano] 260b** ($R^1 = C_6H_5$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 123-125 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₁₅O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 267.1016.

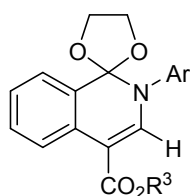
Encontrado: 267.1020.

IR (Nujol) v: 1631 (vs), 1604 (m), 1494 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.29-4.48 (m, 4 H), 6.72 (s, 1 H), 7.12-7.15 (m, 1 H), 7.33-7.42 (m, 7 H), 7.57-7.60 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 65.4 (2 x CH₂), 118.1 (s), 119.6 (s), 122.9 (CH), 124.8 (CH), 125.8 (s), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.8 (CH), 132.0 (s), 135.2 (s), 140.1 (CH) ppm.

Procedimiento general para la preparación de las isoquinoleínas 262a-d.



Una disolución del diazoacetoacetato adecuado **245a-d** (0.35 mmol) y del *N*-aril iminofosforano apropiado (0.35 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

4'-Etoxicarbonil-2'-(4-metilfenil)-espiro[1,3-dioxolano-2,1'(1'*H*)isoquinoleína] 262a (R³ = CH₃CH₂, Ar = 4-CH₃-C₆H₄).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 99%.

Punto de fusión: 130-132 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₁H₂₂NO₄ [M + H]⁺.

Calculado: 352.1543.

Encontrado: 352.1555.

IR (Nujol) v: 1690 (vs), 1620 (vs), 1604 (vs), 1511 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.57-3.61 (m, 2 H), 4.02-4.07 (m, 2 H), 4.24 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 59.5 (CH_2), 66.1 (2 x CH_2), 98.9 (s), 113.5 (s), 123.6 (CH), 124.5 (CH), 125.5 (CH), 128.0 (s), 129.0 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.9 (s), 138.3 (s), 139.4 (s), 143.8 (s), 166.4 (s) ppm.

2'-(4-Metilfenil)-4'-metoxicarbonil-espiro[1,3-dioxolano-2,1'(1'H)isoquinoleína] 262b ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, Ar = 4- CH_3 - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 152-154 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 338.1387.

Encontrado: 338.1392.

IR (Nujol) v: 1693 (vs), 1621 (vs), 1605 (vs), 1511 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.40 (s, 3 H), 3.57-3.62 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.03-4.08 (m, 2 H), 7.21-7.24 (m, 2 H), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.41-7.50 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.2 (CH_3), 50.9 (CH_3), 66.2 (2 x CH_2), 98.7 (s), 113.5 (s), 123.6 (CH), 124.6 (CH), 125.6 (CH), 128.1 (s), 129.1 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.9 (s), 138.3 (s), 139.4 (s), 144.1 (CH), 166.8 (s) ppm.

4'-Etoxicarbonil-2'-(4-metoxifenil)-espiro[1,3-dioxolano-2,1'(1'H)isoquinoleína] 262c ($\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, Ar = 4- CH_3O - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1 v/v).

Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 115-117 °C (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 368.1487.

Encontrado: 368.1492.

IR (Nujol) v: 1693 (vs), 1619 (vs), 1509 (vs), 1353 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.58-3.61 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.05-4.08 (m, 2 H), 4.26 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.93-6.96 (m, 2 H), 7.29 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.39-7.41 (m, 2 H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.6 (CH_3), 55.5 (CH_3), 59.6 (CH_2), 66.2 (2 x CH_2), 98.8 (s), 113.5 (s), 114.1 (2 x CH), 123.6 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 128.0 (s), 129.1 (CH), 129.9 (s), 131.0 (2 x CH), 134.5 (s), 134.5 (s), 144.0 (CH), 159.4 (s), 166.4 (s) ppm.

4'-Etoxicarbonil-2'-(1-naftil)-espiro[1,3-dioxolano-2,1'(1'*H*)]isoquinoleína 262d (R³ = CH₃CH₂, Ar = 1-naftil).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1 v/v).

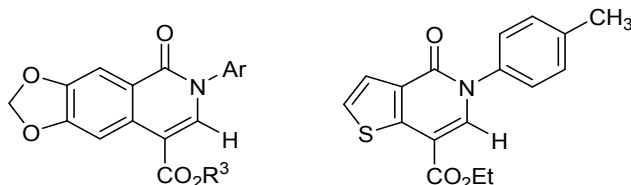
Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 153-155 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₄H₂₂NO₄ [M + H]⁺.

Calculado: 388.1543.

Encontrado: 388.1558.

IR (Nujol) ν: 1695 (vs), 1615 (vs), 1450 (s), 1394 (s) cm⁻¹.**RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.05 (c, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.76-3.80 (m, 1 H), 3.91-3.96 (m, 1 H), 4.04 (c, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.20-4.29 (m, 2 H), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.49-7.57 (m, 5 H), 7.75 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.91-7.98 (m, 3 H), 8.70 (d, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H) ppm.**RMN** ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.5 (CH₃), 59.7 (CH₂), 65.8 (CH₂), 66.5 (CH₂), 99.1 (s), 113.8 (s), 123.8 (CH), 124.3 (CH), 124.7 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (s), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (s), 132.3 (s), 134.3 (s), 138.2 (s), 144.3 (s), 166.4 (s) ppm.**Procedimiento general para la preparación de las isoquinolonas 263e-g y la tieno[3,2-*c*]piridinona 265.**

Una disolución del diazoacetoacetato **245d,e** ó **250a** (0.35 mmol) y del *N*-aril iminofosforano apropiado (0.35 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de reflujo. Tras 2 horas el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

4-Etoxicarbonil-6,7-(metilendioxi)-2-(4-metilfenil)-1(2*H*)-isoquinolona 263e (R³ = CH₃CH₂, Ar = 4-CH₃-C₆H₄).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1 v/v).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 130-132 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{20}H_{18}NO_5$ $[M + H]^+$.

Calculado: 352.1179.

Encontrado: 352.1186.

IR (Nujol) ν : 1715 (vs), 1664 (vs), 1488 (vs), 1463 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.34 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 7.31 (m, 4 H), 7.81 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 60.8 (CH_2), 102.1 (CH_2), 104.1 (CH), 106.3 (CH), 106.8 (s), 121.5 (s), 126.6 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 131.9 (s), 138.2 (s), 138.7 (s), 139.0 (CH), 148.0 (s), 152.8 (s), 161.3 (s), 165.4 (s) ppm.

6,7-(Metilendioxi)-4-metoxicarbonil-2-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolona 263f ($R^3 = CH_3$, Ar = 4- CH_3 - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1 v/v).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 213-215 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{19}H_{16}NO_5$ $[M + H]^+$.

Calculado: 338.1023.

Encontrado: 338.1032.

IR (Nujol) ν : 1720 (vs), 1699 (vs), 1488 (vs), 1462 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.42 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.12 (s, 2 H), 7.30 (m, 4 H), 7.83 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 21.3 (CH_3), 51.9 (CH_3), 102.1 (CH_2), 104.1 (CH), 106.4 (CH), 106.6 (s), 121.6 (s), 126.6 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 131.8 (s), 138.2 (s), 138.8 (s), 139.3 (CH), 148.1 (s), 152.9 (s), 161.3 (s), 165.8 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-6,7-(metilendioxi)-2-(4-metoxifenil)-1(2H)-isoquinolona 263g ($R^3 = CH_2CH_3$, Ar = 4- CH_3O - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1 v/v).

Rendimiento: 80%.

Punto de fusión: 181-183 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{20}H_{18}NO_6$ $[M + H]^+$.

Calculado: 368.1134.

Encontrado: 368.1123.

IR (Nujol) ν : 1712 (vs), 1662 (vs), 1488 (s), 1465 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.34 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.11 (s, 2 H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.4 (CH₃), 55.6 (CH₃), 60.8 (CH₂), 102.0 (CH₂), 104.0 (CH), 106.2 (CH), 106.8 (s), 114.6 (2 x CH), 121.5 (s), 127.9 (2 x CH), 131.9 (s), 133.5 (s), 139.1 (CH), 148.0 (s), 152.8 (s), 159.6 (s), 161.4 (s), 165.4 (s) ppm.

7-Etoxicarbonil-5-(4-metifenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona 265.

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1 v/v).

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 163-165 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₁₆NO₃ [M + H]⁺.

Calculado: 314.0845.

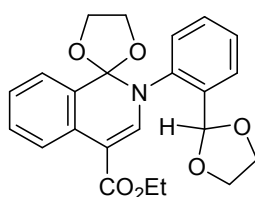
Encontrado: 314.0845.

IR (Nujol) v: 1701 (vs), 1664 (vs), 1510 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.39 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.31 (m, 4 H), 7.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 61.4 (CH₂), 106.6 (s), 124.8 (CH), 126.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 130.0 (2 x CH), 130.1 (s), 137.7 (s), 138.6 (CH), 138.9 (s), 145.1 (s), 158.6 (s), 164.3 (s) ppm.

Procedimiento para la preparación de la isoquinoleína 262h.



Una disolución del diazoacetoacetato **245a** (0.1 g, 0.35 mmol) y el 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal **269** (0.15 g, 0.35 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de reflujo. Tras 3 horas el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1 v/v) como eluyente.

Rendimiento: 45%.

Punto de fusión: 150-152 °C (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₃H₂₄NO₆ [M + H]⁺.

Calculado: 410.1598.

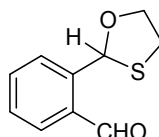
Encontrado: 410.1583.

IR (Nujol) ν : 1689 (vs), 1621 (vs), 1485 (s), 1453 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.33-3.40 (m, 1 H), 3.61-3.67 (m, 1 H), 3.86-4.10 (m, 5 H), 4.13-4.22 (m, 1 H), 4.24-4.29 (m, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.43-7.55 (m, 5 H), 7.75-7.72 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.6 (CH_3), 59.6 (CH_2), 65.4 (CH_2), 65.7 (CH_2), 65.8 (CH_2), 66.6 (CH_2), 98.9 (s), 100.0 (CH), 113.3 (s), 123.7 (CH), 124.7 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (s), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (s), 131.4 (CH), 137.6 (s), 140.1 (s), 144.2 (CH), 166.4 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de 2-(1,3-oxatíolan-2-il)benzaldehído 270c



A una disolución de 2-(2-bromofenil)-1,3-oxatíolano (3 g, 12.2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona, gota a gota, una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (4.7 ml, 12.3 mmol). Acabada la adición la mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añade poco a poco una disolución de *N*-formilpiperidina (1.4 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla se agita a -78 °C durante 15 minutos, se deja llegar hasta temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 3 horas más. Después, se adiciona agua (25 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca posteriormente sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e : para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 195.0474.

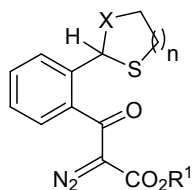
Encontrado: 195.0475.

IR (Neto) ν : 1694 (vs), 1598 (m), 1570 (m) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.17-3.19 (m, 2 H), 3.99-4.05 (m, 1 H), 4.59-4.64 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 33.5 (CH₂), 72.4 (CH₂), 83.1 (CH), 126.2 (CH), 128.4 (CH), 132.6 (s), 133.2 (CH), 134.0 (CH), 142.0 (s), 192.6 (CH) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los α-diazo-β-cetoésteres 271.



A una disolución de diazoacetato de etilo (0.06 g, 0.58 mmol) o diazoacetato de metilo (0.0058 g, 0.58 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml), a temperatura ambiente, se adiciona de forma consecutiva 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0.007 ml, 0.05 mmol), 2-(1,3-ditiolan-2-il)benzaldehído **270a** (0.49 mmol) ó 2-(1,3-ditian-2-il)benzaldehído **270b** ó 2-(1,3-oxatiolan-2-il)benzaldehído **270c** y una disolución de ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) (0.27 g, 0.97 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 10 horas. Luego, se neutraliza con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 x 60 ml) y agua (60 ml), y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v), para rendir los correspondientes α-diazoacetoacetatos **271**, usados directamente en la siguiente etapa de reacción.

Diazoacetoacetato 271a (X = S, n = 1, R¹ = CH₃CH₂).

Rendimiento: 60%.

Diazoacetoacetato 271b (X = S, n = 1, R¹ = CH₃).

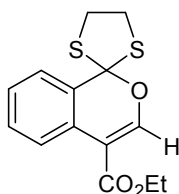
Rendimiento: 50%.

Diazoacetoacetato 271c (X = S, n = 2, R¹ = CH₃CH₂).

Rendimiento: 50%.

Diazoacetoacetato 271d (X = O, n = 1, R¹ = CH₃CH₂).

Rendimiento: 76%.

Preparación del 4-etoxicarbonil-espiro[1H-2-benzopirano-1,2'-[1,3]-ditiolano] 273a.

Una disolución del diazoacetoacetato **271a** (0.16 g, 0.5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 20 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 40%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₄H₁₅O₃S₂ [M + H]⁺.

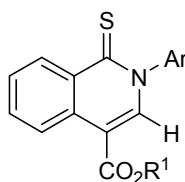
Calculado: 295.0457.

Encontrado: 295.0472.

IR (Nujol) v: 1708 (vs), 1611 (s), 1482 (m), 1445 (m).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.53-3.77 (m, 4 H), 4.30 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.35 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.2 (CH₃), 40.4 (2 x CH₂), 60.3 (CH₂), 109.8 (s), 110.7 (s), 123.9 (CH), 125.4 (CH), 127.4 (s), 127.6 (s), 127.7 (CH), 129.3 (CH), 153.5 (CH), 165.1 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de las isoquinoleíntionas 276.

Una disolución del diazoacetoacetato adecuado **271a,b** (0.4 mmol) y del *N*-aril iminofosforano apropiado (0.4 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de

reflujo durante 10-15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice.

4-Etoxicarbonil-2-(4-metilfenil)-1(2*H*)-isoquinoleíntiona 276a ($R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, Ar = 4- CH_3 - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 74%.

Punto de fusión: 165-167 °C. Prismas amarillos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 324.1053.

Encontrado: 324.1055.

IR (Nujol) v: 1713 (vs), 1509 (m), 1483 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 4.36 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.60 (td, $J = 8.4$, 1.5 Hz, 1 H), 7.78 (td, $J = 8.4$, 1.5 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 61.3 (CH_2), 111.3 (s), 125.7 (CH), 126.7 (2 x CH), 128.9 (CH), 129.7 (s), 130.5 (2 x CH), 133.0 (CH), 133.5 (CH), 134.4 (s), 139.3 (CH + s), 143.4 (s), 164.9 (s), 188.4 (s) ppm.

2-(4-Metilfenil)-4-metoxicarbonil-1(2*H*)-isoquinoleíntiona 276b ($R^1 = \text{CH}_3$, Ar = 4- CH_3 - C_6H_4).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 170-172 °C. Prismas amarillos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 310.0896.

Encontrado: 310.0906.

IR (Nujol) v: 1702 (vs), 1508 (m), 1480 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.45 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 12.4 (CH_3), 52.2 (CH_3), 100.9 (s), 125.6 (CH), 126.7 (2 x CH), 129.0 (CH), 129.6 (s), 130.5 (2 x CH), 133.0 (CH), 133.6, 134.4 (s), 139.3 (s), 139.5 (CH), 143.4 (s), 165.3 (s), 188.5 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-1(2H)-isoquinoleíntiona 276c ($R^1 = CH_3CH_2$, Ar = 4- $CH_3O-C_6H_4$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 58%.

Punto de fusión: 135-137 °C. Prismas amarillos (hexanos).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{19}H_{18}NO_3$ $[M + H - S]^+$.

Calculado: 308.1281.

Encontrado: 308.1279.

IR (Nujol) v: 1715 (vs), 1615 (s), 1485 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.39 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.60 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.79 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.90 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1 H), 9.12 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 55.5 (CH_3), 61.1 (CH_2), 111.1 (s), 114.8 (2 x CH), 125.5 (CH), 128.0 (2 x CH), 128.8 (CH), 129.6 (s), 132.9 (CH), 133.4 (CH), 134.3 (s), 138.7 (s), 139.4 (CH), 159.6 (s), 164.8 (s), 188.6 (s) ppm.

4-Etoxicarbonil-2-(1-naftil)-1(2H)-isoquinoleíntiona 276d ($R^1 = CH_3CH_2$, Ar = 1-naftil).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 165-167 °C. Prismas amarillos (hexanos).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{22}H_{18}NO_2S$ $[M + H]^+$.

Calculado: 360.1053.

Encontrado: 360.1052.

IR (Nujol) v: 1715 (vs), 1612 (s), 1481 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.36 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.46-7.60 (m, 3 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 7.86 (td, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 13.5, 8.1$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.15 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 61.3 (CH_2), 111.6 (s), 122.4 (CH), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (s), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (s), 132.9 (CH), 133.7 (CH), 134.4 (s), 134.5 (s), 139.7 (CH), 142.3 (s), 164.9 (s), 188.4 (s) ppm.

4-Metoxicarbonil-2-(1-naftil)-1(2H)-isoquinoleíntiona 276e ($R^1 = CH_3$, Ar = 1-naftil).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 44%.

Punto de fusión: 142-144 °C. Prismas amarillos (hexanos).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{21}H_{16}NO_2S$ $[M + H]^+$.

Calculado: 346.0896.

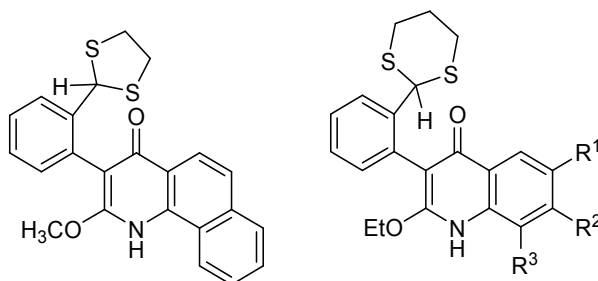
Encontrado: 346.0894.

IR (Nujol) ν : 1715 (vs), 1615 (s), 1481 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.87 (s, 3 H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.48-7.58 (m, 3 H), 7.62-7.69 (m, 2 H), 7.86 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.00 (dd, $J = 13.5, 8.1$ Hz, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 9.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.15 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 52.2 (CH_3), 111.2 (s), 122.4 (CH), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (s), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (s), 129.9 (CH), 132.9 (CH), 133.8 (CH), 134.5 (s), 134.6 (s), 140.0 (CH), 142.3 (s), 165.3 (s), 188.5 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de las quinolonas 277 y 292.



Una disolución del diazoacetoacetato adecuado **271b** ó **271c** (0.4 mmol) y del *N*-aril iminofosforano apropiado (0.4 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 10-15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

3-[2-(1,3-Ditiolan-2-il)fenil]-2-metoxi-4-benzo[*h*]quinolona 277.

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 20%.

Aceite.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 406.0930.

Encontrado: 406.0931.

IR (Neto) ν : 3510 (s), 1619 (s), 1480 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.22-3.29 (m, 2 H), 3.36-3.54 (m, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 5.50 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.42 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.54 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.65-7.74 (m, 3 H), 7.90-7.93 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 2 H), 9.20-9.22 (m, 1 H) ppm. No se observa el singlete asociado al *NH*.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 40.1 (CH_2), 40.4 (CH_2), 52.5 (CH), 54.0 (CH_3), 106.3 (s), 113.9 (s), 119.7 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 126.4 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.6 (s), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.5 (s), 130.8 (CH), 134.4 (CH), 142.6 (CH), 144.7 (s), 157.9 (s), 160.0 (s) ppm.

3-[2-(1,3-Ditian-2-il)fenil]-2-etoxi-4-benzo[h]quinolona 292a ($\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{C}_4\text{H}_4$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 83%.

Punto de fusión: 156-158 °C. Prismas blancos (hexanos).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 434.1243.

Encontrado: 434.1260.

IR (Nujol) v: 3509 (s), 1619 (vs), 1481 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 2.00-2.05 (m, 1 H), 2.73-2.84 (m, 4 H), 4.62-4.76 (m, 2 H), 5.04 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.45 (td, $J = 7.2$, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (td, $J = 7.2$, 1.2 Hz, 1 H), 7.65-7.73 (m, 3 H), 7.90-7.94 (m, 2 H), 8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 9.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H) ppm. No se observa el singlete asociado al NH.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.6 (CH_3), 25.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 48.6 (CH), 62.1 (CH_2), 106.4 (s), 113.8 (s), 120.0 (CH), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (2 x CH), 129.2 (CH), 129.3 (s), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 130.6 (s), 131.8 (CH), 134.4 (s), 140.1 (s), 144.8 (s), 158.1 (s), 160.0 (s) ppm.

3-[2-(1,3-Ditian-2-il)fenil]-2-etoxi-6-metil-4-quinolona 292b ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 120-123 °C. Prismas blancos (hexanos).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 414.1192.

Encontrado: 414.1205.

IR (Nujol) v: 3333 (s), 1700 (s), 1581 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.80-1.88 (m, 1 H), 2.00-2.06 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.70-2.82 (m, 4 H), 4.44-4.52 (m, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 6.58 (s ancho, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1 H), 7.35-7.50 (m, 3 H), 7.83-7.88 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 25.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 48.5 (CH), 63.4 (CH_2), 106.1 (s), 118.1 (s), 122.1 (CH), 125.2 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 131.8 (CH), 132.6 (CH), 133.4 (s), 139.8 (s), 143.2 (s), 159.7 (s), 159.8 (s) ppm.

3-[2'-(1,3-Ditian-2-il)fenil]-2-etoxi-6-metoxi-4-quinolona 292c ($R^1 = \text{CH}_3\text{O}$, R^2 , $R^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v).

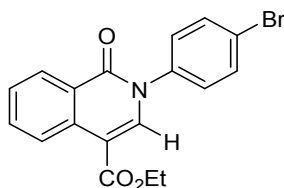
Rendimiento: 81%.

Punto de fusión: 127-129 °C. Prismas blancos (cloroformo).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 414.1192.

Encontrado: 414.1205.

IR (Neto) v: 3333 (s), 1700 (s), 1581 (s) cm^{-1} .**RMN ^1H** (DMSO- d_6 , 60 °C, 300 MHz) δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.67-1.72 (m, 1 H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.71-2.78 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.28-4.38 (m, 2 H), 4.95 (s, 1 H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.28-7.41 (m, 3 H), 7.61-7.69 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H) ppm.**RMN ^{13}C** (DMSO- d_6 , 60 °C, 75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 24.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.0 (CH_2), 48.0 (CH), 55.2 (CH_3), 61.0 (CH_2), 102.3 (CH), 106.6 (s), 119.2 (s), 120.3 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 131.4 (CH), 131.8 (CH), 138.6 (s), 140.4 (s), 154.9 (s), 158.6 (s) ppm. No se observa la señal asociada a un carbono cuaternario.**Preparación del 2-(4-bromofenil)-4-etoxicarbonil-1(2H)-isoquinolona 298.**

Una disolución del diazoacetato **271d** (0.18 g, 0.6 mmol) y 4-bromo-trifenilfosforanilidenaminobenceno **294** (0.25 g, 0.6 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 6 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (4:1; v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 183-185 °C. Prismas amarillos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 372.0230.

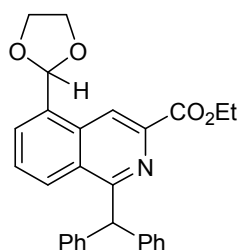
Encontrado: 372.0239.

IR (Nujol) v: 1721 (vs), 1676 (m), 1485 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 4.38 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.56 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1 H), 7.64-7.67 (m, 2 H), 7.78 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.47 (dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1 H), 8.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.4 (CH_3), 61.0 (CH_2), 107.7 (s), 122.7 (s), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (2 x CH), 132.7 (2 x CH), 133.6 (CH), 134.3 (s), 139.4 (CH), 139.5 (s), 161.9 (s), 165.1 (s) ppm.

Preparación de la isoquinoleína 308.



Una mezcla de azidoacetato de etilo (5.16 g, 40 mmol) y 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** (1.8 g, 10 mmol) se adiciona, gota a gota, a una disolución bien agitada de sodio metal (0.92 g) en etanol anhidro (50 ml) a -50 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a -15 °C durante 3 horas, se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene agitando durante 12 horas más. Después, la mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio al 30% (100 ml) y se extrae con éter etílico (3 x 80 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar 2-azido-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]propenoato de etilo **305** (51%).

A una disolución de 2-azido-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]propenoato de etilo **305** (0.34g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml), a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución de trifetilfosfina (0.27 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se adiciona una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (1:1, v/v) como eluyente rindiendo la cetenimina **307** (69%).

Finalmente, una disolución de la cetenimina **307** en diclorometano anhidro (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2.5 días. El disolvente se elimina en el rotavapor, y el crudo se

purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (1:1, v/v) como eluyente rindiendo la isoquinoleína **308**.

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 138-140 °C. Prismas blancos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₈H₂₆NO₄ [M + H]⁺.

Calculado: 439.1784.

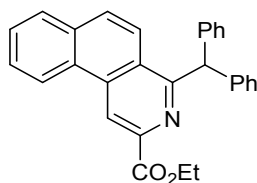
Encontrado: 439.1786.

IR (Neto) v: 1734 (vs), 1707 (s), 1454 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.15-4.21 (m, 4 H), 4.40 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.24-7.28 (m, 4 H), 7.28-7.36 (m, 4 H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.3 (CH₃), 55.9 (CH), 61.4 (CH₂), 65.6 (2 x CH₂), 101.5 (CH), 118.9 (CH), 126.6 (2 x CH), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (4 x CH), 128.5 (CH), 128.7 (s), 129.7 (4 x CH), 134.5 (s), 134.9 (s), 141.0 (s), 142.5 (2 x s), 161.9 (s), 166.2 (s) ppm.

Preparación de 2-etoxicarbonil-4-difenilmetilbenzo[[f]isoquinoleína 314.



A una disolución de 2-(1-bromo-2-naftil)-1,3-dioxolano **310** (2.8 g, 10 mmol) en éter etílico anhidro (50 ml), a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (4 ml, 10.4 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos, se adiciona *N,N*-dimetilformamida (1.46 g, 22 mmol) y la agitación se continúa a -78 °C durante 15 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción de deja alcanzar temperatura ambiente y se sigue agitando durante 16 horas más. Después, se adiciona una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y el disolvente se elimina a presión reducida. La fase acuosa se extrae con diclorometano (4 x 50 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (7:3, v/v) para dar 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftaldehído **311** (62%).

Una mezcla de azidoacetato de etilo (5.16 g, 40 mmol) y 2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftaldehído **311** (2.28 g, 10 mmol) se adiciona, gota a gota, a una disolución bien agitada de sodio metal (0.92 g) en etanol anhidro (50 ml) a -50 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de

reacción se agita a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene agitando durante 12 horas más. Después, la mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio al 30% (100 ml) y se extrae con éter etílico (3 x 80 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar 2-azido-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftil]propenoato de etilo **312** (89%).

A una disolución de 2-azido-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftil]propenoato de etilo **312** (2.54 g, 7.5 mmol) en éter etílico anhidro (15 ml), a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución de trifetilfosfina (1.97 g, 7.5 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, el precipitado resultante se filtra y se seca al aire obteniendo el 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **313** (85%).

Una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se adiciona a una disolución de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **313** (0.57 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 44%.

Punto de fusión: $163\text{-}164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

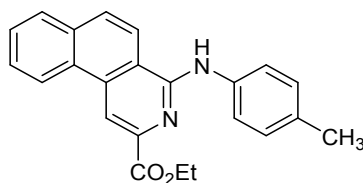
Calculado: 418.1802.

Encontrado: 418.1806.

IR (Nujol) ν : 1719 (vs), 1281 (vs), 1258 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 4.45 (c, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 7.18-7.41 (m, 10 H), 7.70-7.74 (m, 2 H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 8.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 55.9 (CH), 61.5 (CH_2), 117.4 (CH), 122.4 (CH), 123.7 (CH), 126.6 (2 x CH), 127.3 (s), 127.8 (CH), 128.3 (4 x CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (s), 129.8 (4 x CH), 130.4 (CH), 132.9 (s), 135.8 (s), 142.4 (2 x s), 142.7 (s), 160.8 (s), 166.3 (s) ppm.

Preparación de 2-etoxicarbonil-4-(4-metilfenil)aminobenzof[*f*]isoquinoleína 315.

Una disolución de 4-metilfenilisocianato (0.13 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se adiciona a una disolución de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-naftil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **313** (0.57 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta a 170 °C en tubo cerrado durante 24 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 81%.

Punto de fusión: 187-189 °C. Prismas amarillos (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{23}H_{21}N_2O_2$ $[M + H]^+$.

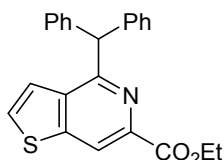
Calculado: 357.1598

Encontrado: 357.1604

IR (Nujol) ν : 1698 (vs), 1611 (vs), 1577 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 4.51 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.18 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 4 H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 8.65-8.68 (m, 1 H), 8.79 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.4 (CH_3), 20.8 (CH_3), 61.6 (CH_2), 111.6 (CH), 117.7 (s), 119.0 (CH), 119.4 (2 x CH), 123.8 (CH), 127.7 (CH), 128.62 (CH), 128.64 (CH), 129.5 (3 x CH), 131.9 (s), 133.1 (s), 136.2 (s), 138.4 (s), 141.3 (s), 152.3 (s), 166.4 (s) ppm. No se observa un carbono cuaternario.

Preparación de 4-difenilmetil-6-etoxicarboniltieno[3,2-*c*]piridina 319.

Una mezcla de azidoacetato de etilo (5.16 g, 40 mmol) y 3-(1,3-dioxolan-2-il)tieno-2-carbaldehído **249** (1.84 g, 10 mmol) se adiciona, gota a gota, a una disolución bien agitada de sodio

metal (0.92 g) en etanol anhidro (50 ml) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas, se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene agitando durante 12 horas más. Después, la mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio al 30% (100 ml) y se extrae con éter etílico (3 x 80 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar 2-azido-3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]propenoato de etilo **316** (89%).

A una disolución de 2-azido-3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]propenoato de etilo **316** (2.21 g, 7.5 mmol) en éter etílico anhidro (15 ml), a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución de trifetilfosfina (1.97 g, 7.5 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, el precipitado resultante se filtra y se seca al aire, obteniendo el 3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **317** (80%).

Una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se adiciona a una disolución de 3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **317** (0.53 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calienta a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: $105\text{-}106\text{ }^{\circ}\text{C}$. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

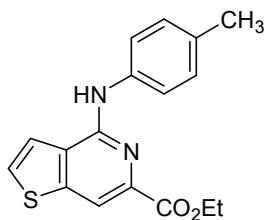
Calculado: 374.1209.

Encontrado: 374.1212.

IR (Nujol) ν : 1728 (vs), 1541 (m), 1492 (m), 1297 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.43 (s, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H), 4.45 (c, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 7.22-7.37 (m, 11 H), 7.55 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1 H), 8.58 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.4 (CH_3), 58.0 (CH), 61.6 (CH_2), 118.4 (CH), 122.7 (CH), 126.7 (2 x CH), 128.4 (4 x CH), 129.5 (4 x CH), 130.2 (CH), 136.7 (s), 141.2 (s), 142.0 (2 x s), 148.3 (s), 157.8 (s), 165.7 (s) ppm.

Preparación de 6-etoxicarbonil-4-(4-metilfenil)aminotieno[3,2-*c*]piridina 321.⁶⁰

Una disolución del 4-metilfenilisocianato (0.13 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se adiciona a una disolución de 3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]-2-trifenilfosforanilidenaminopropenoato de etilo **317** (0.53 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta a 160 °C en tubo cerrado durante 24 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de éter etílico y hexanos (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 55%.

CAPÍTULO 4

***ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,5]-H EN
ALENOS***

1. INTRODUCCIÓN.

En los capítulos anteriores de esta Memoria se han mostrado los resultados obtenidos en el estudio de transferencias [1,5] de hidruro en algunas clases de acetal-heterocumulenos, como por ejemplo en acetal-ceteniminas, acetal-carbodiimidias y acetal-cetenas. Estos estudios revelan la facilidad del átomo de hidrógeno unido al carbono C2 de la función acetálica para experimentar un proceso de migración hasta el átomo de carbono central electrofílico de la función heterocumulénica. Dicho proceso estaría favorecido por la hiperconjugación entre los pares de electrones no enlazantes de los heteroátomos pertenecientes a la función acetálica y el orbital σ antienlazante del enlace C-H.

Basándonos en los resultados de estos procesos y, teniendo en cuenta que los alenos son propensos a participar en transferencias [1,5]-H, razonamos que el átomo de carbono central de una función aleno podría actuar también como la posición receptora de hidrógeno en un proceso de migración [1,5]-H que tenga su origen en un carbono acetálico. Así, en este capítulo se presenta el estudio experimental y computacional realizado sobre procesos tándem en sustratos acetal-aleno iniciados por una transferencia intramolecular de hidrógeno hacia su unidad aleno.

Por ello, seguidamente se discuten los aspectos estructurales y reactivos de las funciones aleno y se hace una recopilación de reacciones en las que dicha unidad participa como término en una etapa de transferencia de hidrógeno.

1.1 Alenos: estructura y reactividad.

Los alenos, o dienos acumulados, son compuestos que contienen una unidad formada por tres átomos de carbono en la que cada uno de los dos carbonos terminales sp^2 está conectado al carbono central sp por un doble enlace. El sistema triatómico carbonado debería formar un ángulo ideal de 180° , aunque en el conjunto de alenos cuya estructura se ha determinado inequívocamente este valor varía en función de la naturaleza electrónica de los sustituyentes.¹ La unidad aleno no presenta conjugación entre sus dos enlaces π ya que estos se sitúan en planos ortogonales, es decir, el plano que contiene al primer átomo de carbono- sp^2 y sus dos sustituyentes, R^1 y R^2 , forma un ángulo de aproximadamente 90° con el plano que contiene al otro carbono terminal, a R^3 y a R^4 (Figura 4.1). Como consecuencia de esta geometría si un aleno está asimétricamente sustituido ($R^1 \neq R^2$ y $R^3 \neq R^4$) posee quiralidad axial y existe en formas enantioméricas, algo que predijo Jacobous H. van't Hoff, primer galardonado con el premio Nobel en Química, en 1875.²

¹ Patel, D. S.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2558.

² van't Hoff, J. H. *La Chemie dans l' Espace* Bazendjik, Rotterdam, **1875**.

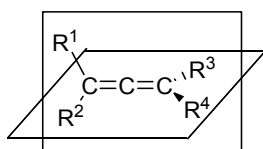


Figura 4.1. Representación general de un aleno.

Burton y von Pechmann fueron los primeros en publicar la síntesis de un aleno,³ el ácido 2,3-pentadiendioico, aunque su estructura no se confirmó hasta setenta años después cuando el avance de las técnicas analíticas permitió discernir entre esta estructura y su isómera alquínica, correspondiente esta última al ácido glutínico.⁴ Los fragmentos aleno están presentes en gran cantidad de compuestos naturales, siendo la piretrolona **343** el primero que se caracterizó.⁵

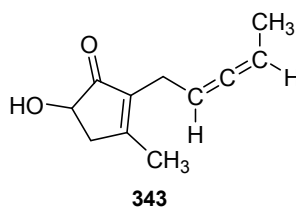


Figura 4.2. Piretrolona **343**.

Los alenos se consideraron durante mucho tiempo altamente inestables por la presencia de dobles enlaces acumulados en su estructura, pero ello no fue un impedimento para desarrollar una gran variedad de metodologías sintéticas para su preparación. Existen numerosos métodos que permiten acceder a alenos, por ejemplo: reacciones de isomerización de compuestos acetilénicos, aperturas de anillo en ciclopropilidenos, reacciones de derivados propargílicos con reactivos organocuprados, reagrupamientos sigmatrópicos de orden [2,3] o [3,3], entre otros muchos. Esta multitud de rutas sintéticas se han recogido en varias monografías y revisiones bibliográficas.⁶

³ Burton, B. S.; von Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *20*, 145.

⁴ Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

⁵ Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 177. Para una revisión reciente de productos naturales que contienen una función aleno, ver: Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

⁶ (a) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795. (b) Bruneau, C.; Renaud, J.-L. *Allenes and Cumulenes* Elsevier, Oxford, **2005**, 1019. (c) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413. (d) Kim, H.; Williams, L. J. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 870. (e) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Sci. Synth.* **2007**, *44*, 301. (f) Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384. (g) Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287. (h) Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes* Elsevier Academic Press, Oxford, **2004**.

Las funciones aleno participan en procesos químicos involucrando, generalmente, sólo a uno de los dos enlaces C=C del sistema acumulado, estando su modo de actuación influenciado por la naturaleza electrónica de los sustituyentes, de tal modo que: a) el alto grado de insaturación en la molécula y la accesibilidad al sistema de enlaces π dotan a los alenos de las características adecuadas para experimentar reacciones de cicloadición; b) los procesos de adición electrofílica están particularmente favorecidos frente a aquellos de adición nucleofílica; c) debido a la geometría y polarizabilidad de los enlaces π , la orientación tanto de adiciones iónicas como de radicales libres está dirigida por los grupos enlazados al cumuleno (mientras que el átomo de carbono central en el 1,2-propadieno posee carácter electrofílico, el mismo átomo es nucleofílico en el tetrametilaleno); d) tienden a experimentar reacciones de dimerización no catalizadas; e) poseen facilidad para isomerizar a compuestos acetilénicos y dienos conjugados más estables que ellos.

Durante los últimos años se ha descrito un gran número de reacciones químicas en las que participan alenos,⁷ incluso algunos de esos procesos se han utilizado para la síntesis de productos naturales de gran interés.^{7a,7q,8} No obstante, por la relación que guardan con el trabajo desarrollado en esta Memoria, a continuación se describen tan sólo ejemplos de reacciones en los que el átomo de carbono central de la unidad aleno actúa como centro deficitario en densidad electrónica, y en especial, aquellos procesos que implican una transferencia de hidrógeno hasta dicha posición.

1.2 Transferencias de hidrógeno en compuestos que contienen un fragmento aleno.

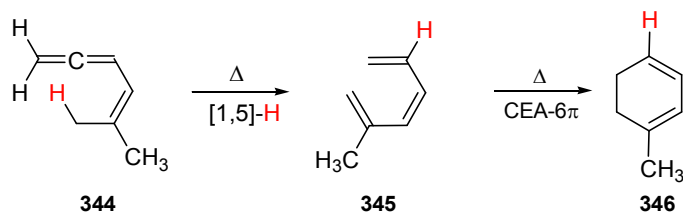
Los procesos de transferencia de hidrógeno hasta una unidad aleno pueden ocurrir de manera estereoselectiva, proporcionando hasta dos dobles enlaces estereogénicos (uno en la posición inicial y otro en la final del proceso de transferencia), siempre que exista una preferencia por una de las dos posibles trayectorias (*syn* o *anti*) que puede seguir el átomo de hidrógeno respecto a un sustituyente. De existir esta preferencia, la estereoselectividad de un proceso de

⁷ Para revisiones sobre la química y reactividad de la unidad aleno, ver: (a) *Modern Allene Chemistry* Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (b) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829. (c) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. (d) Marshall, J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163. (e) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. (f) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12. (g) Sydnes, L. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1133. (h) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701. (i) Brandsma, L.; Nedolya, N. A. *Synthesis* **2004**, 735. (j) Wei, L.-L.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773. (k) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535. (l) Wang, K. K. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207. (m) Ma, S. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91. (n) Pinho e Melo, T. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1406. (o) López, F.; Mascareñas, J.-L.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 418. (p) Pinho e Melo, T. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 681. (q) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074. (r) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862.

⁸ (a) Bertrand, M. *Parfums, Cosmet., Aromes* **1981**, *39*, 29. (b) Hatakeyama, S. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1997**, *55*, 793.

migración de hidrógeno sobre una unidad aleno puede considerarse conceptualmente equivalente a la torcuoselectividad de los procesos electrocíclicos de apertura o cierre de anillo.⁹

Skattebøll fué el primero en publicar un proceso de migración [1,5] de hidrógeno en alenos, en particular en vinil alenos. Éste observó que 5-metil-1,2,4-hexatrieno **344** reagrupa rápidamente, a una temperatura de 100 °C, a *cis*-2-metil-1,3,5-hexatrieno **345** vía la migración de un hidrógeno de un grupo metilo hasta el carbono central de la agrupación aleno. Cuando la temperatura de reacción es cercana a los 300 °C el aleno **344** evoluciona exclusivamente a 1-metil-1,3-ciclohexadieno **346**. Aunque el autor no especifica claramente el mecanismo por el cual el intermedio **345** se transforma en **346**, parece obvio pensar que suceda mediante un proceso de cierre electrocíclico de anillo 6 π .



Esquema 4.1. Migración [1,5]-H en el vinil aleno **344**.

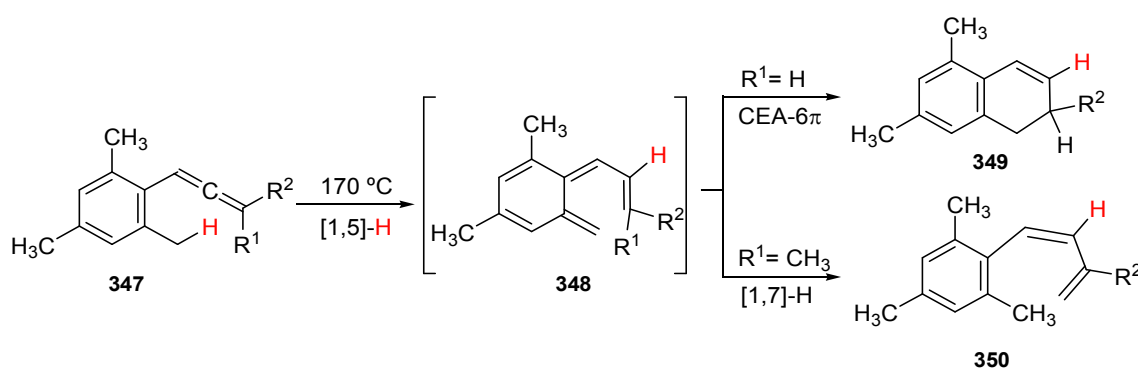
Se determinó que la energía de activación requerida para la etapa de transferencia [1,5] de hidrógeno era de 24.6 kcal.mol⁻¹, el valor más bajo encontrado hasta ese momento para procesos similares en sistemas de cadena abierta; por ejemplo, la transformación de *cis*-2-metil-1,3-pentadieno en 4-metil-1,3-pentadieno lleva asociado un valor para su energía de activación de 32.8 kcal.mol⁻¹. Esta observación está en el origen del llamado “*efecto aleno*”, que se aplica a la disminución, en relación a otro tipo de polienos, de la energía de activación en procesos [1,*j*]-H provocada por la presencia de un fragmento alénico, es decir, que el átomo de carbono hasta donde se traslada el de hidrógeno sea el central de un cumuleno favorece tales reagrupamientos.¹⁰ Jensen estudió teóricamente este interesante efecto ofreciendo una explicación racional a tales diferencias en los valores de las energías de activación, basada en la particular estabilidad de los intermedios birradicalarios que postula para estos reagrupamientos de vinil alenos.¹¹

⁹ La torcuoselectividad de una reacción electrocíclica es el tipo de selectividad que puede tener lugar entre los dos sentidos posibles de rotación (agujas del reloj o contrario) bien en el modo conrotatorio o disrotatorio.

¹⁰ Skattebøll, L. *Tetrahedron* **1969**, 25, 4933.

¹¹ Jensen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7487.

A principios de la década de los 70, Heimgartner y colaboradores observaron que el “*efecto aleno*” es menor en sustratos, estructuralmente similares a los vinil alenos, en los que el doble enlace conjugado con el fragmento cumulénico forma parte de un anillo aromático. Estos autores describen que los mesitil alenos **347** reagrupan térmicamente a 170 °C a los *orto*-quinodimetanos **348** a través de una migración [1,5]-H, con carácter suprafacial. Dependiendo del tipo de sustituyente situado en el extremo del fragmento cumuleno los compuestos **348** pueden bien electrociclar a los 1,2-dihidronaftalenos **349**, si R¹ es hidrógeno, o bien pueden experimentar una migración [1,7]-H para dar los 1,3-dienos **350**, si R¹ es metilo.¹²



Esquema 4.2. Migración [1,5]-H en los mesitil alenos **347**.

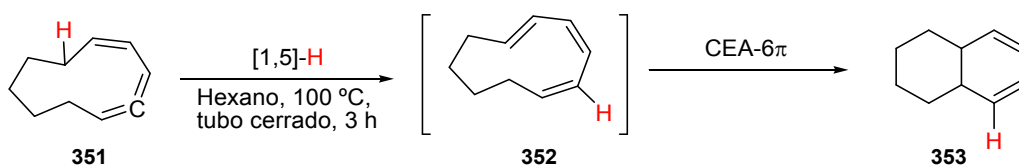
Dichos investigadores determinaron que la energía de activación necesaria para provocar la primera migración de hidrógeno en los mesitil alenos **347** era ligeramente superior a la determinada por Skattebøll en los vinil alenos **344**, alrededor de 29 kcal.mol⁻¹. Este aumento en el valor de la energía de activación se atribuye a la pérdida de aromaticidad en el anillo de benceno que lleva ahora asociada el proceso de transferencia.¹³

Minter y Cook encontraron que la pirólisis en hexano (100 °C, en tubo cerrado, 3 h) del aleno cíclico **351** conduce al hexahidronaftaleno **353** en rendimiento cuantitativo. La conversión **351** → **353** ocurre a través del trieno conjugado intracíclico **352**, producto resultado de un proceso de reorganización de los dobles enlaces en **351** *vía* migración [1,5] de hidrógeno. Seguidamente, el intermedio **352** evoluciona a **353** mediante un proceso de electrociclación 6π.¹⁴

¹² (a) Heimgartner, H.; Zsindely, J.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1212. (b) Heimgartner, H.; Zsindely, J.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2924.

¹³ Grimme, W.; Grommes, T.; Roth, W. R.; Breuckmann, R. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 867.

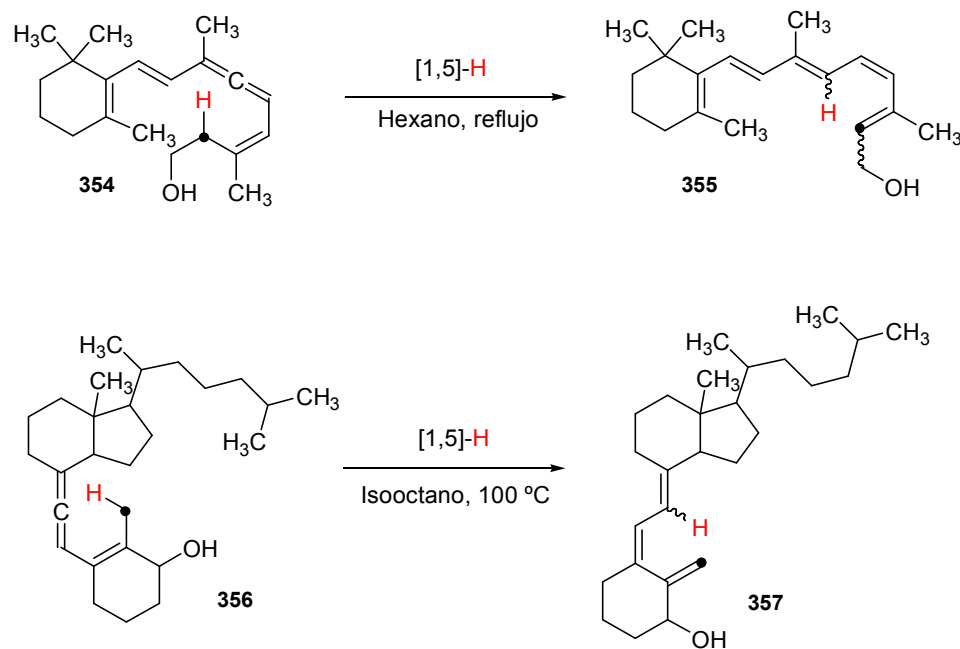
¹⁴ Minter, D. E.; Fonken, G.; Cook, F. T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 711.



Esquema 4.3. Migración [1,5]-H en el aleno cíclico **351**.

Entre los años 1980 y 1994 el grupo de William H. Okamura publicó varios artículos, de gran relevancia científica, en los que se describen procesos de transferencia de hidrógeno hacia funciones aleno.¹⁵ De todos ellos, quizás los más populares son los relacionados con el estudio de tales procesos en la molécula de Vitamina D y sus análogos. Okamura observó como la termolisis, bajo condiciones de reacción moderadas, de las vitaminas A (retinoides) **354** y D (calciferol) **356** provoca procesos de transferencia [1,5]-H desde el carbono con hibridación sp^3 señalado hasta el carbono central cumulénico, para dar el isómero 11-*cis*-vitamina A **355** y el análogo de la vitamina D **357**, respectivamente.

¹⁵ (a) Condran, P.; Hammond, M. L.; Mourino, A.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6259. (b) Gerdes, J. M.; Lewicka-Piekut, S.; Condran, P.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5197. (c) Haces, A.; Van, K.; Okamura, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2707. (d) Leyes, G. A.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6099. (e) Okamura, W. H.; Leyes, G. A. *Proc. Workshop Vitam. D.* **1982**, 1095. (f) Knudsen, C. G.; Chandraratna, R. A. S.; Walkeapaa, L. P.; Chauhan, Y. S.; Carey, S. C.; Cooper, T. M.; Birge, R. R.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1626. (g) Van, K.; Haces, A.; Okamura, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3939. (h) Jeganathan, S.; Johnston, A. D.; Kuenzel, E. A.; Norman, A. W.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2152. (i) Haces, A.; Van, K.; Okamura, W. H. *Isr. J. Chem.* **1985**, *26*, 140. (j) Okamura, W. H.; Peter, R.; Reischl, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1034. (k) Barrack, S. A.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3201. (l) Shen, G. Y.; Tapia, R.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7499. (m) Elnagar, H. Y.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3060. (n) Gibbs, R. A.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4062. (ñ) Gibbs, R. A.; Bartels, K.; Lee, R. W. K.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717. (o) Okamura, W. H.; Aurrecochea, J. M.; Gibbs, R. A.; Norman, A. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4072. (p) Palenzuela, J. A.; Elnagar, H. Y.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1770. (q) Wu, K. M.; Midland, M. M.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4381. (r) Okamura, W. H.; Elnagar, H. Y.; Ruther, M.; Dobreff, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 600. (s) Van Alstyne, E. M.; Norman, A. W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6207.



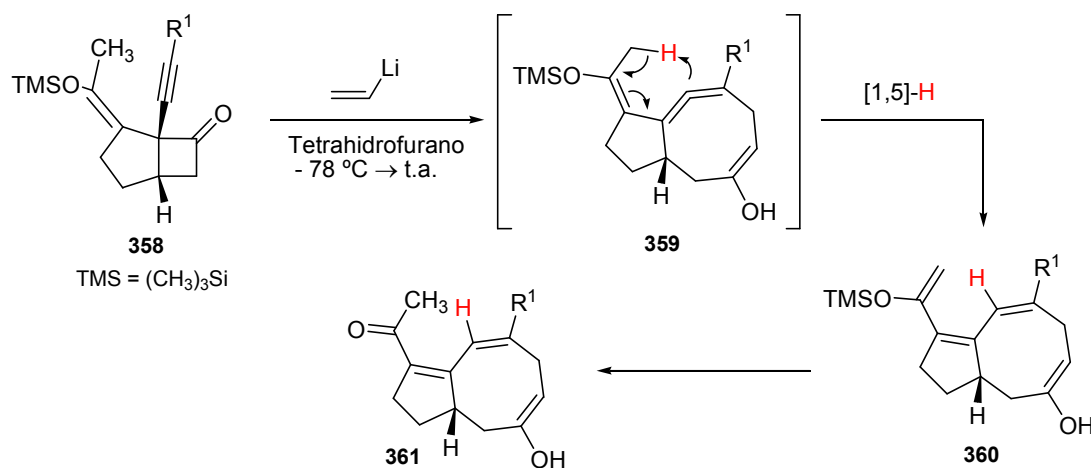
Esquema 4.4. Migración [1,5]-H en los fragmentos alénicos de la vitamina A **354** y de la D **356**.

En alguno de estos artículos se discute la influencia de factores estructurales,^{15l} como puede ser: a) el tamaño del anillo que contiene el doble enlace vínilico en estructuras similares a **354**, o b) el efecto que ejercen los sustituyentes en procesos de reagrupamiento sigmatrópico [1,5] de hidrógeno en otros tipos de vinil alenos.¹⁶ También han realizado estudios mecanísticos mediante marcaje isotópico en el átomo de hidrógeno que migra.^{15k}

Moore y colaboradores postularon que las conversiones de las 2-alkiliden-1-alquilbicyclo[3.2.0]heptan-7-onas **358** en las respectivas bicyclo[6.3.0]undecadienonas **361** involucran una etapa de transferencia de hidrógeno en los alenos cíclicos **359**, generados *in situ* por tratamiento de los sustratos **358** con vinil litio. Se ha de destacar que los autores hablan de una transferencia de protón y no de hidruro para referirse a esta migración [1,5]-H.¹⁷

¹⁶ Para un estudio computacional sobre el efecto de los sustituyentes en procesos de migración [1,5]-H en alenos, ver: Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2617.

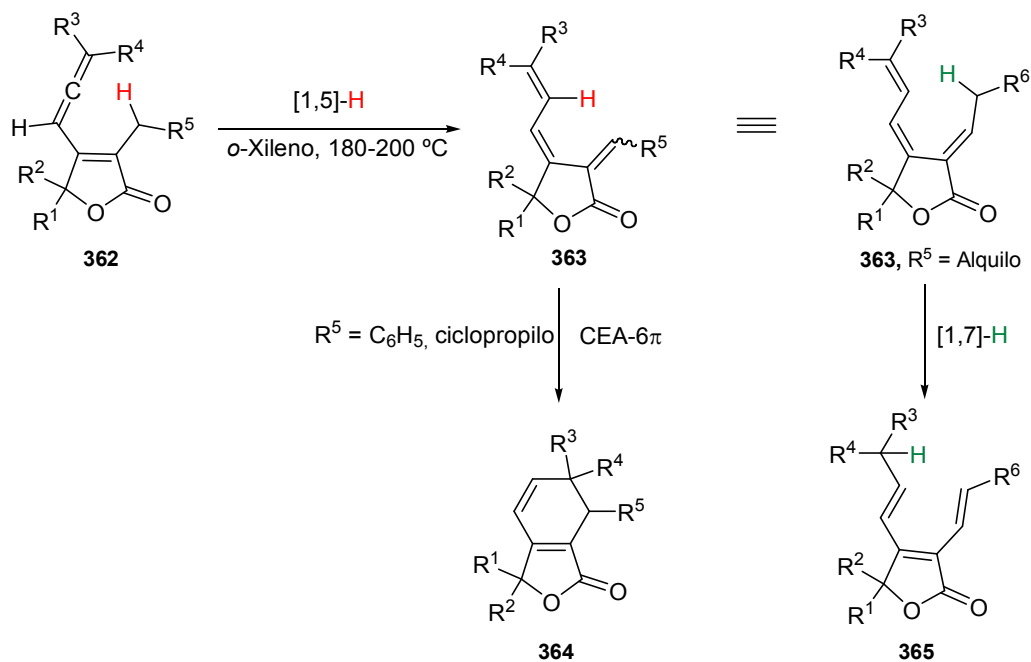
¹⁷ Verma, S. K.; Fleischer, E. B.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8564.



Esquema 4.5. Migración [1,5]-H en los alenos cíclicos **359**.

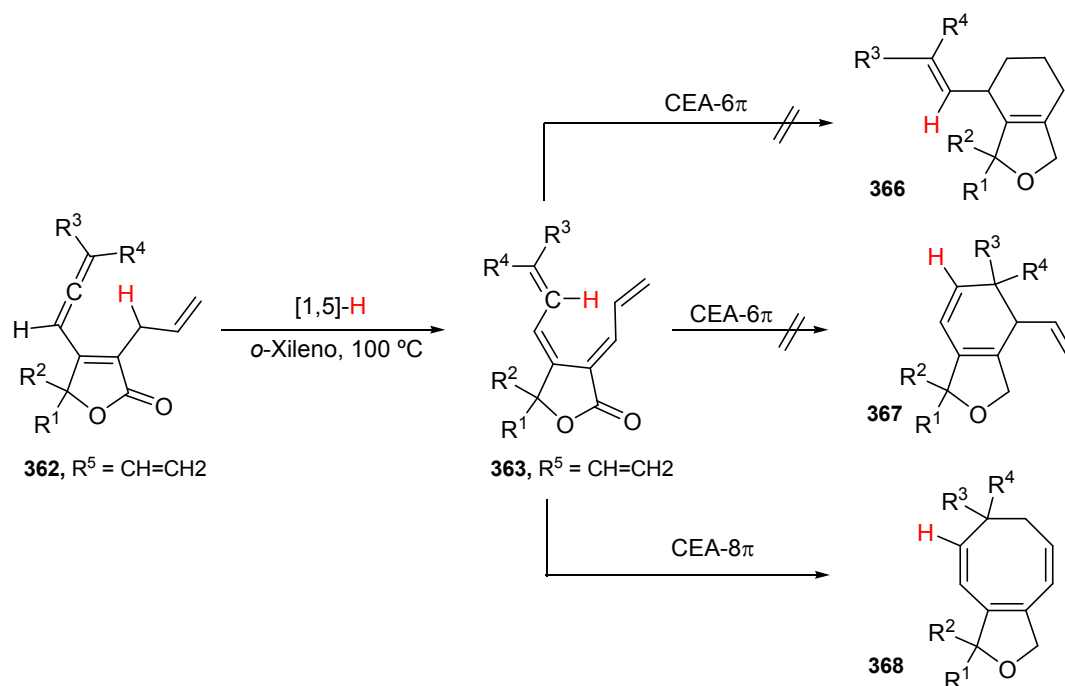
Tras unos años de ausencia de publicaciones en este área, en 2008 Ma y Gu publicaron que las β -alenilfuranonas **362** experimentan, bajo condiciones térmicas, una serie de reacciones pericíclicas que implican como primera etapa un proceso de transferencia [1,5] de hidrógeno hasta el carbono central de su agrupación $\text{C}=\text{C}=\text{C}$, generando los intermedios **363**.¹⁸ Como se observa en el esquema 4.6, las especies hexatriénicas **363** evolucionan al compuesto bicíclico **364** o a las lactonas **365** dependiendo de la naturaleza del sustituyente R^5 . Así, si R^5 es un grupo alquilo el intermedio **363** sufre una transferencia [1,7] de hidrógeno desde el carbono alílico, mientras que si R^5 es un grupo fenilo, en el que un proceso similar de transferencia de hidrógeno no es posible, el compuesto **363** sufre un CEA- 6π para generar un anillo de seis miembros transformándose en **364**. Un proceso similar de electrociclación 6π ocurre cuando R^5 es un resto ciclopropilo.

¹⁸ Gu, Z.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2453.



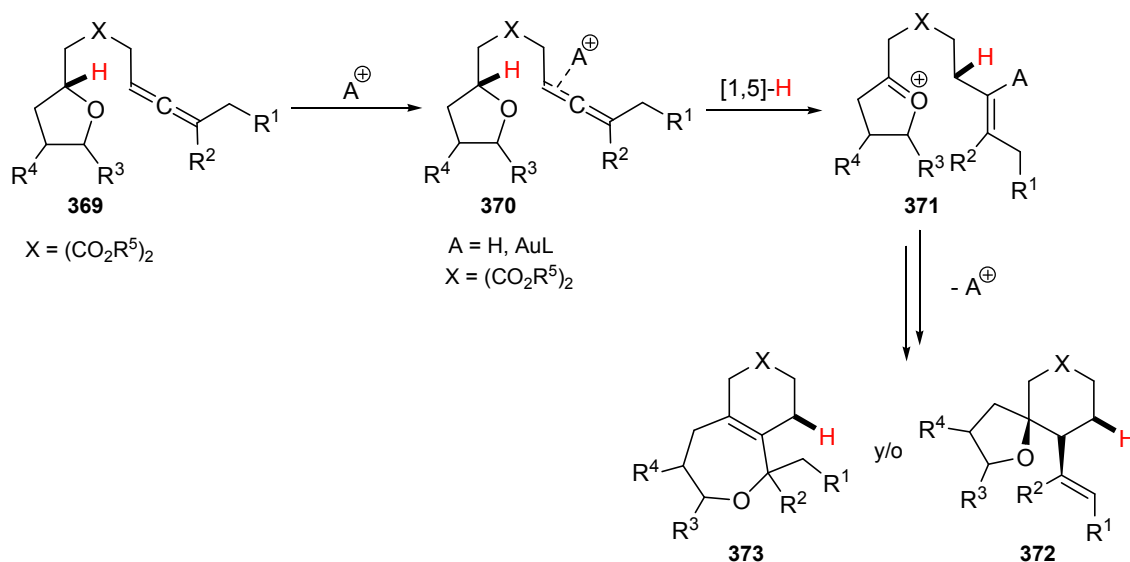
Esquema 4.6. Migración de hidruro en las alenilfuranonas **362**.

Interesante es el caso en el que el sustituyente en el carbono C3 de las alenilfuranonas es alilo, ya que permite al intermedio **363** ($R^5 = \text{CH}=\text{CH}_2$) la posibilidad de electroclicar de dos modos diferentes: a) mediante seis electrones π para dar los compuestos **366** ó **367** o b) involucrando al sistema conjugado completo en un proceso de CEA- 8π rindiendo el producto **368**. Los autores observaron que al tratar térmicamente las α -alil- β -alenilfuranonas **362** ($R^5 = \text{CH}=\text{CH}_2$), en *o*-xileno a 100 °C, éstas evolucionan exclusivamente a los ciclooctatrienos **368**, postulando esta transformación como una secuencia tándem [1,5]-H/CEA- 8π .



Esquema 4.7. Proceso tándem [1,5]-H/CEA-8 π en las alenilfuranonas **362** ($R^5 = \text{CH}=\text{CH}_2$).

Recientemente, Gagosz y Bolte han publicado un proceso de transferencia de hidruro sobre alenos catalizada tanto por ácidos Lewis como Brønsted. Estos investigadores describen que en presencia de un complejo de oro (I), o un ácido Brønsted, los alenil éteres **369** se transforman en los espirotetrahidrofuranos **372** y en las tetrahidrooxepinas **373**, siguiendo una secuencia tándem iniciada por un proceso de activación de la función aleno por el catalizador para dar las especies **370**, seguida de una transferencia de hidruro rindiendo los cationes oxonio **371**. A diferencia de los ejemplos descritos antes, el hidrógeno migra hasta un átomo de carbono terminal de la unidad aleno, en lugar de a su carbono central. Reacciones posteriores de ciclación de los cationes oxonio **371** generan los compuestos bicíclicos finales **372** y/o **373**.



Esquema 4.8. Transferencia [1,5]-H hasta el átomo de carbono terminal de los alenos **369**.

Destacan Gagosz y Bolte que la transformación de los alenos **369** en los productos **372** y **373** transcurre con un grado elevado de diastereoselectividad, además de que esta metodología sería aplicable a otro tipo de estructuras, siempre y cuando contengan un átomo de oxígeno adyacente al enlace C-H origen del reagrupamiento.¹⁹

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Lo primero que hicimos fue diseñar sustratos alénicos que pudieran ser capaces de experimentar una posible transferencia [1,5]-H y un posterior cierre electrocíclico de anillo 6π . Estos compuestos serían estructuralmente similares a los heterocumulenos estudiados previamente, con la única diferencia de que la función cumulénica sería totalmente carbonada, como muestra la figura **4.3**.

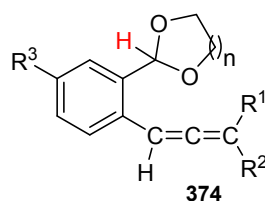


Figura 4.3. Estructura general de los acetal-alenos **374**.

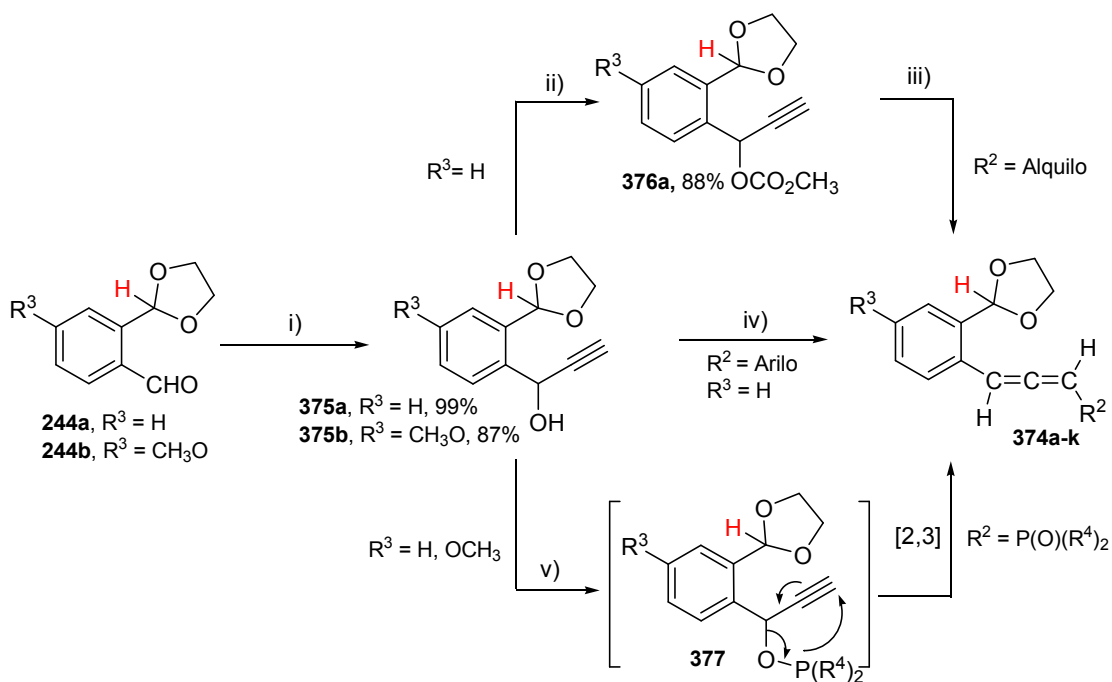
¹⁹ Bolte, B.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696.

2.1 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-alenos monosustituídos en su carbono terminal.

El estudio experimental del proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π planeado se inició con la preparación de acetal-alenos de estructura general **374**, monosustituídos en el átomo de carbono terminal de la agrupación aleno ($R^1 = H$; $R^2 \neq H$). Como se muestra en el esquema **4.9**, la síntesis de los 1,3-dioxolano-alenos **374a-k** ($n = 1$) se llevó a cabo a partir de los correspondientes alcoholes propargílicos **375**, que se obtuvieron, a su vez, desde 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** ($R^3 = H$) y desde 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b** ($R^3 = CH_3O$).

La reacción de los aldehídos **244a** y **244b** con bromuro de etinilmagnesio proporcionó los alcoholes **375** en excelentes rendimientos. Los alenos **374a,b**, en los que R^2 es un grupo alquilo, se obtuvieron por transformación del alcohol **375a** mediante una secuencia de dos sencillos pasos de reacción: primero, tratamiento de **375a** con cloroformiato de metilo, en presencia de piridina, para generar el carbonato **376a**, y segundo, una reacción de sustitución S_N2' en **376a** con los organocupratos derivados de *tert*-butilmagnesio y metilmagnesio. Siguiendo una ruta alternativa, el alcohol **375a** se sometió a una reacción de acoplamiento con diferentes ácidos arilborónicos, catalizada por tetraquistrifenilfosfina paladio (0), para preparar los alenos **374c-g** ($R^2 = \text{arilo}$). Por último, los alenos **374h-k**, sustituidos por un grupo fosforilo o fosfonato en el carbono terminal de la agrupación $C=C=C$, se prepararon a través de un reagrupamiento [2,3] sigmatrópico de los fosfinitos **377**, generados por reacción de los alcoholes propargílicos **375** con clorofosfinas en presencia de piridina (Esquema **4.9** y Tabla **4.1**).²⁰

²⁰ Para ejemplos de reacciones que involucran un proceso de reagrupamiento sigmatrópico [2,3] en fosfinitos, ver: (a) Boisselle, A. P.; Meinhardt, N. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1828. (b) Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5439.

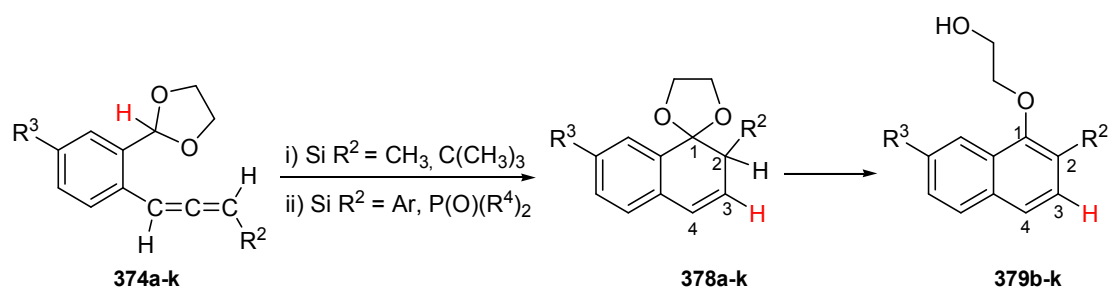


Esquema 4.9. Preparación de los alenos **374a-k**. Condiciones y reactivos: i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; ii) ClCO_2CH_3 , piridina, diclorometano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; iii) R^2MgBr , CuI , LiBr , tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; iv) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dioxano seco, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min; v) $\text{ClP}(\text{R}^4)_2$, piridina, diclorometano anhidro/éter etílico anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow t.a., 10 h.

Desafortunadamente, cuando se calentaron disoluciones de los alenos **374a,b**, sustituidos por un grupo alquilo en su carbono terminal, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo, se obtuvieron mezclas complejas de reacción. Sin embargo, al hacer más enérgicas las condiciones térmicas (tubo cerrado, $150\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$, 30-72 h) el aleno **374a** [$\text{R}^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$] se transformó en el espiroaftaleno **378a**, mientras que el aleno **374b** ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$) evolucionó hasta el naftaleno **379b** en rendimiento moderado. En el esquema **4.10** también se muestra como al tratar térmicamente los alenos **374c-k** ($\text{R}^2 = \text{arilo}$, fosforilo o fosfonato), en tolueno anhidro a temperatura de reflujo, se obtuvieron los naftalenos **379c-k** en rendimientos que van de moderados a buenos (Tabla **4.1**).

La determinación estructural de los productos **378a** y **379b-k** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y analíticos. Así, el espectro de protón del espirociclo **378a** muestra un doblete de doblete asociado a H-C2 a un desplazamiento químico de $\delta = 2.37\text{ ppm}$, con unas constantes de acoplamiento de $J = 6.0$ y 0.9 Hz , mientras que los protones H-C3 y H-C4 aparecen a $\delta = 6.05\text{ ppm}$ y a $\delta = 6.50\text{ ppm}$, ambos como doblete de doblete, con valores de $J = 9.9$ y 6.0 Hz y $J = 9.9$ y 0.9 Hz , respectivamente. El carbono C1 resuena, en RMN de ^{13}C , a un desplazamiento químico de $\delta = 110.6\text{ ppm}$, y C2 aparece a $\delta = 52.9\text{ ppm}$.

Por otro lado, en los espectros de IR de los naftalenos **379b-k** destaca la banda de absorción cercana a 3400 cm^{-1} , asociada a la vibración del enlace O-H del grupo alcohol. En los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **379b-g** ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$, arilo) la señal atribuida al protón unido a C3 aparece como doblete a un desplazamiento químico $\delta = 7.56\text{-}7.68\text{ ppm}$, con un valor aproximado para la constante de acoplamiento con su átomo de hidrógeno vecinal H-C4 de $J = 8.4\text{-}8.7\text{ Hz}$, mientras que en los naftalenos **379h-k** [$\text{R}^2 = \text{P}(\text{O})(\text{R}^4)_2$] H-C3 resuena como doblete de doblete a un valor de desplazamiento químico menor $\delta = 6.67\text{-}6.95\text{ ppm}$, con un valor para la constante de acoplamiento con el átomo de fósforo de $J = 12\text{ Hz}$ y con H-C4 de $J = 8.1\text{-}8.4\text{ Hz}$. En sus espectros de carbono-13 el carbono cuaternario C1 aparece a $\delta = 151.2\text{-}151.8\text{ ppm}$.



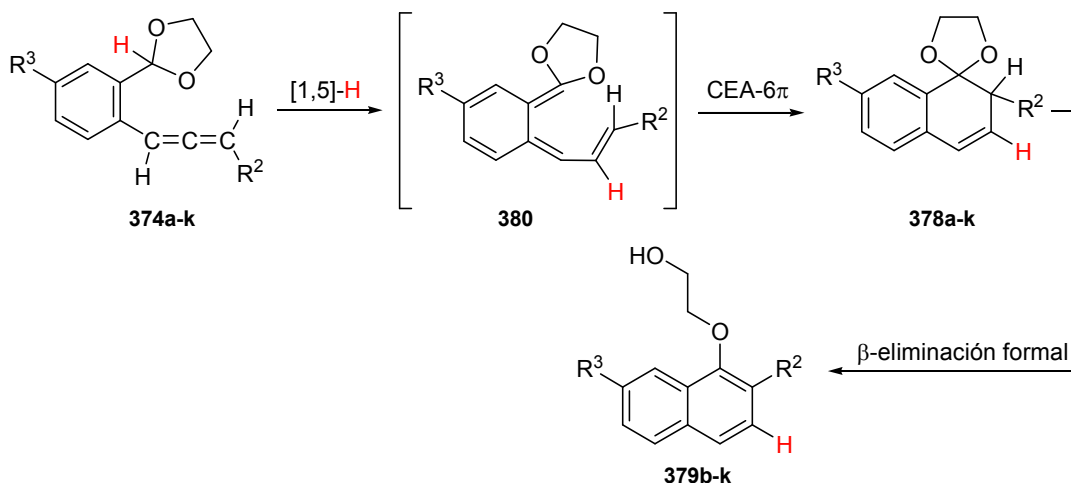
Esquema 4.10. Preparación del espironaftaleno **378a** y de los naftalenos **379b-k**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, $150\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$, tubo cerrado, 30-72 h, ii) tolueno anhidro, reflujo, 3-8 h.

Tabla 4.1. Alenos **374a-k**, espironaftaleno **378a** y naftalenos **379b-k**.

Entrada	Compuestos	R^2	R^3	Rdto. 374a-k (%)	Tiempo 374a-k \rightarrow 378a o 379b-k (h)	Rdto. 378a , 379b-k (%)
1	374a , 378a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	88	72	50
2	374b , 379b	CH_3	H	47	30	30
3	374c , 379c	C_6H_5	H	48	6	70
4	374d , 379d	2- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	30	6	78
5	374e , 379e	3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	41	8	57
6	374f , 379f	4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	31	6	58
7	374g , 379g	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	H	44	7	65
8	374h , 379h	$(\text{O})\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	H	68	3	80
9	374i , 379i	$(\text{O})\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	CH_3O	43	3	89
10	374j , 379j	$(\text{O})\text{P}(2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4)_2$	H	25	4	60
11	374k , 379k	$(\text{O})\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$	H	81	3	93

En el esquema **4.11** se muestra el mecanismo postulado para la transformación de los 1,3-dioxolano-alenos **374a-k** en los naftalenos **379b-k**. Inicialmente, ocurriría una transferencia [1,5]-

H desde el carbono acetálico del anillo de dioxolano al átomo central de la función aleno, para generar las especies *orto*-xilileno **380**, que sufrirían seguidamente un CEA-6 π para dar los espirociclos **378a-k**. La conversión final de **378b-k** en los 1-(2-hidroxi)etoxi naftalenos **379b-k** podría interpretarse como un proceso concertado de β -eliminación formal que concluye en la apertura del anillo de 1,3-dioxolano y la aromatización completa del sistema naftalénico.



Esquema 4.11. Mecanismo propuesto para la transformación de los alenos **374a-k** en los naftalenos **378a** y **379b-k**.

El mecanismo propuesto concordaría con los resultados experimentales en varios puntos clave:

1.- El largo tiempo de reacción necesario para que se complete la transformación del aleno **374a** en el espiro compuesto **378a** (R^2 es un grupo *terc*-butilo) se justificaría por la menor reactividad del aleno de partida **374a** en comparación con el resto de alenos estudiados. Por otra parte, el bajo rendimiento con el que se aísla el naftaleno **379b** ($R^2 = \text{CH}_3$) (entrada 2, Tabla **4.1**) puede deberse a la capacidad de los átomos de hidrógeno del resto metilo en el aleno de partida **374b** para participar en otros caminos de reacción alternativos, como puede ser un proceso de migración [1,3]-H hasta el carbono central de la unidad cumulénica²¹ o bien [1,7]-H en la especie intermedia **380**.

2.- Que el espirociclo **378a** no evolucione al naftaleno correspondiente, en las condiciones de reacción estudiadas, podría ser consecuencia del impedimento estérico que pudiese ejercer el grupo *terc*-butilo en la etapa de β -eliminación.

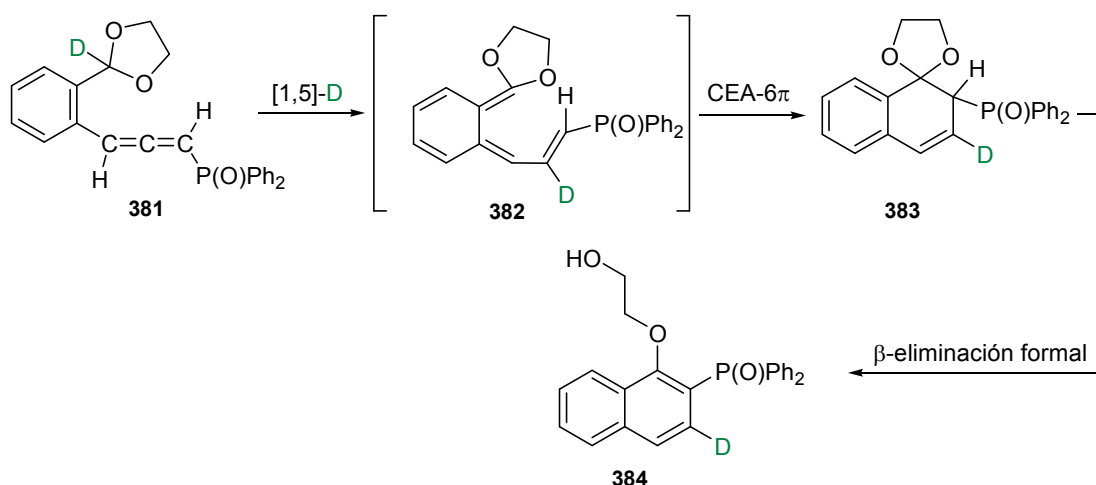
3.- Las conversiones de los acetal-alenos **374h-k** en los naftalenos **379h-k** cuando R^2 es un grupo fosforilo o fosfonato, entradas 8-10 en la tabla **4.1**, ocurren en tiempos de reacción más cortos y en rendimientos más elevados que si el aleno está sustituido por un grupo alquilo o arilo

²¹ Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3114.

(entradas 2-7, Tabla 4.1). Este hecho podría deberse a que la presencia de un grupo aceptor electrónico (R^2) en el carbono terminal de la función aleno aumenta la electrofilia de su carbono- sp central, lo que se traduce en una mayor facilidad de estos acetal-alenos para experimentar la primera etapa de transferencia de hidruro.

4.- La última etapa de la secuencia mecanística, que involucra una β -eliminación formal, estaría favorecida por la ganancia de aromaticidad en el anillo de naftaleno resultante.

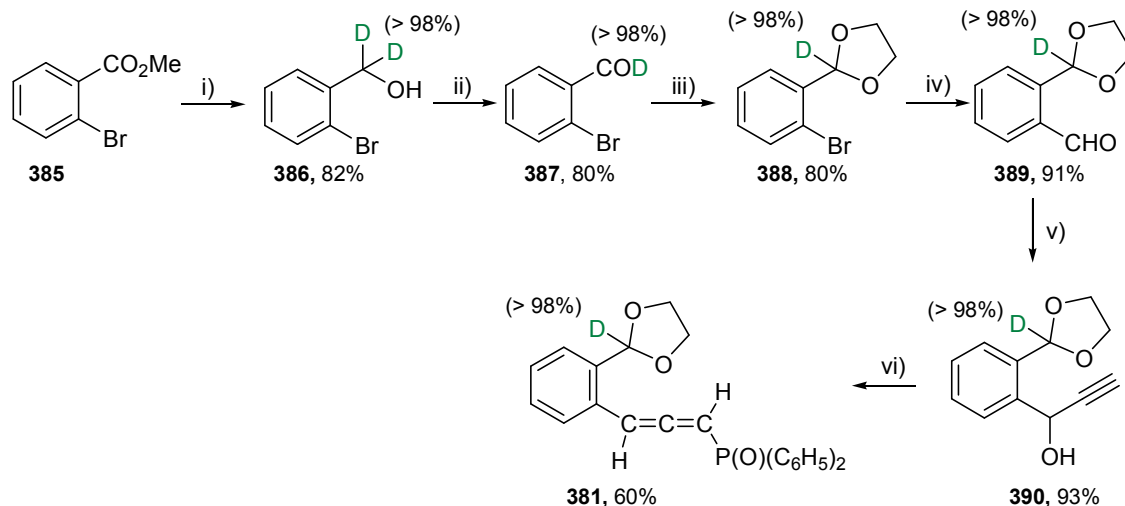
Para ratificar nuestra interpretación mecanística de las transformaciones de los 1,3-dioxolano-alenos **374b-k** en los naftalenos sustituidos **379b-k** llevamos a cabo un experimento de marcaje isotópico. Razonamos que al activar térmicamente el aleno **381**, en el que el carbono C2 del anillo 1,3-dioxolano soporta un átomo de deuterio, este debería experimentar una transferencia [1,5]-D desde el carbono acetálico hasta el carbono central de la función cumuleno generando la especie hexatriénica deuterada **382**, que posteriormente sufriría dos etapas consecutivas: un CEA- 6π y un proceso de β -eliminación formal para rendir el naftaleno **384**. En este nuevo compuesto el carbono C3 estaría enlazado a un átomo de deuterio.



Esquema 4.12. Mecanismo propuesto para la transformación del aleno deuterado en el naftaleno **384**.

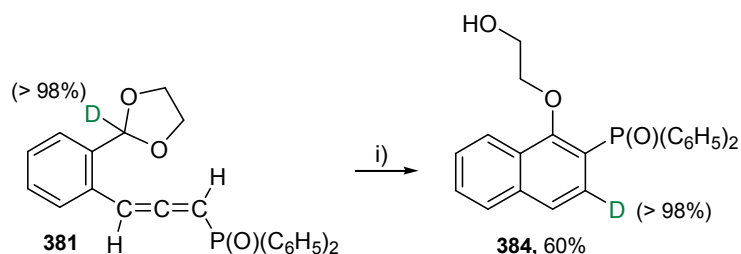
En el esquema siguiente se muestra la ruta sintética seguida para preparar el aleno **381**. La reducción del éster **385** con $LiAlD_4$ condujo al alcohol **386** marcado con deuterio en su carbono bencílico. Luego, el alcohol **386** se sometió a una reacción de oxidación con clorocromato de piridinio (PCC) para dar 2-bromobenzaldehído-*formil-d* **387**, cuya posterior reacción de acetalización con etilenglicol y una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico monohidratado proporcionó 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano-2-*d* **388**. Mediante tratamiento secuencial del etilen acetal **388** con *n*-BuLi y *N,N*-dimetilformamida se obtuvo el aldehído **389**. Seguidamente, la reacción de **389** con bromuro de etinilmagnesio rindió el alcohol propargílico

390, que finalmente se transformó en el aleno **381** por tratamiento con clorodifenilfosfina y piridina. El aleno **381** se obtuvo con un grado de deuteración en la posición acetálica superior al 98%.²²



Esquema 4.13. Preparación del aleno deuterado **381**. *Condiciones y reactivos:* i) LiAlD_4 , tetrahidrofurano anhidro, 0 °C, 20 h; ii) PCC, diclorometano, t.a., 4 h; iii) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, *p*-TsOH, benceno, reflujo, 4 h; iv) *n*-BuLi, tetrahidrofurano anhidro, -78 °C, 30 min, después *N,N*-dimetilformamida, t.a., 3 h; v) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahidrofurano anhidro, 0 °C, 40 min; vi) ClPPh_2 , piridina, diclorometano anhidro/éter etílico anhidro, 0 °C → t.a., 10 h.

Efectivamente, al calentar el aleno deuterado **381** en disolución de tolueno anhidro, a temperatura de reflujo durante 4 horas, se obtuvo 2-difenilfosforil-1-(2-hidroxi)etoxinaftaleno-3-*d* **384** como único producto de reacción en un 60% de rendimiento. Este resultado demuestra inequívocamente que la conversión **381** → **384** ocurre mediante un proceso inicial de transferencia [1,5]-D desde el carbono acetálico del anillo de dioxolano hasta el átomo de carbono central de la función aleno.



Esquema 4.14. Preparación del naftaleno **384**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 4 h.

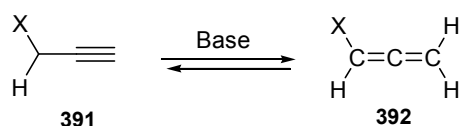
²² El grado de deuteración en **381** se calculó mediante la integración relativa, en su espectro de RMN de ^1H , de la señal asociada al hidrógeno acetálico no deuterado.

La determinación estructural del naftaleno deuterado **384** se realizó por comparación de sus datos analíticos y espectroscópicos con los de su análogo no deuterado **379h**.

El espectro de IR de **384** muestra una banda ancha de absorción a 3227 cm^{-1} propia de la vibración del enlace O-H de la función alcohol. Su espectro de resonancia magnética nuclear de protón, cuando se compara con el naftaleno no deuterado **379h**, muestra claramente la ausencia de la señal asociada a la resonancia del protón H-C3 a $\delta = 6.91\text{ ppm}$ como doblete de doblete. En su espectro de RMN de ^{13}C la señal asignada a la resonancia del carbono C3 aparece solapada con otro conjunto de señales a un desplazamiento químico aproximado de $\delta \approx 128.5\text{ ppm}$. El resto de los datos están en concordancia con los observados en **379h**.

Atendiendo a los buenos resultados obtenidos en la transformación de los alenos **374h-k** en los naftalenos **379h-k** cuando R^2 es un grupo fosforilo o fosfonato, decidimos probar esta metodología en acetal-alenos similares sustituidos por otros grupos aceptores de electrones en el átomo de carbono terminal de la agrupación cumulénica.

Se conoce que el tratamiento de un compuesto acetilénico **391**, con un átomo de hidrógeno ácido en el carbono adyacente al triple enlace, con una cantidad catalítica de una base puede provocar su isomerización a otro sistema insaturado con el mismo número de electrones π .²³ El resultado es, a veces, una mezcla en equilibrio del compuesto de partida **391** y el isómero alénico **392**. Como es razonable, este equilibrio estará desplazado a favor de un isómero u otro dependiendo de la estabilidad termodinámica de ambos, y de las condiciones en las que se produce la isomerización.

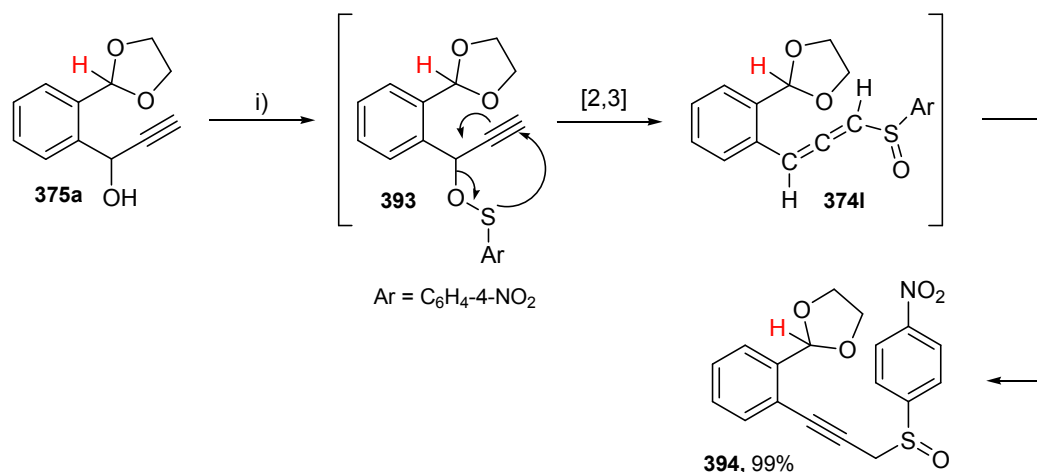


Esquema 4.15. Isomerización alquino-aleno en **391**.

Así, preparamos el sulfóxido propargílico **394** como potencial precursor de un nuevo aleno susceptible de experimentar el proceso tándem migración [1,5]-H/CEA- 6π . Mediante tratamiento del alcohol propargílico **375a** con cloruro de *para*-nitrobenzenosulfenilo y trietilamina, en

²³ (a) Shen, R.; Huang, X.; Chen, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2865. (b) Cao, J.; Huang, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5048. (c) Shen, R.; Chen, L.; Huang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2833. (d) Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238. (e) Suárez, A.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3664; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580. (f) Back, T. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5263.

tetrahidrofurano anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, debió formarse el sulfenato **393**, que seguidamente experimentaría un reagrupamiento [2,3] sigmatrópico para rendir el alenil sulfóxido **374I** ($n = 1$, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{O})\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$, $R^3 = \text{H}$).²⁴ No obstante, bajo las condiciones de reacción usadas, el aleno **374I** esperado isomerizó al sulfóxido propargílico **394** más estable, producto que se aisló en buen rendimiento (99%).

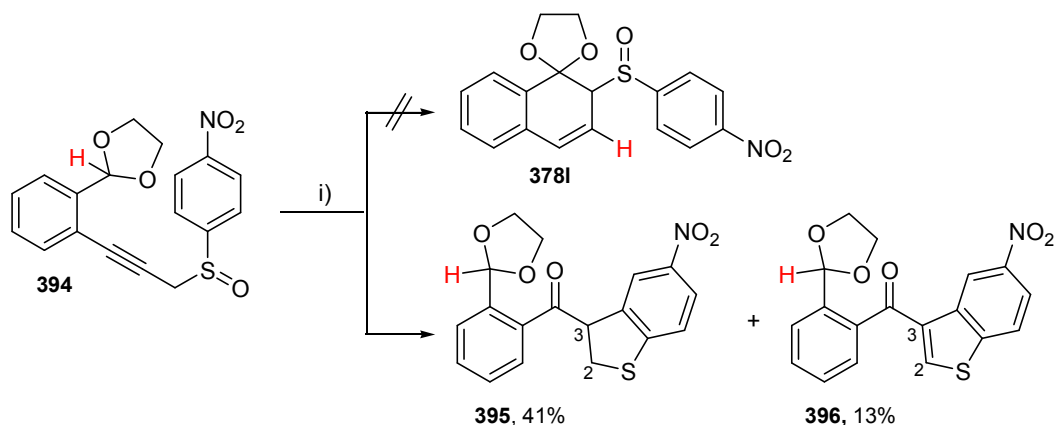


Esquema 4.16. Preparación del sulfóxido propargílico **394**. Condiciones y reactivos: i) 4-NO₂-C₆H₄-S-Cl, trietilamina, tetrahidrofurano anhidro, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 1 h.

Con el objetivo de promover la transferencia de hidruro en una posible fracción en equilibrio del 1,3-dioxolano-aleno **374I**, y haciendo uso de la reactividad de compuestos acetilénicos frente a bases comentada antes, llevamos a cabo el calentamiento de una disolución del sulfóxido propargílico **394**, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante 5 horas, en presencia de una cantidad catalítica de trietilamina (10%). Para nuestra sorpresa, tras la etapa de purificación en columna de gel de sílice del crudo de reacción, no se obtuvo el espirociclo **378I** resultado de una secuencia migración de hidruro y posterior electrociclación en **374I**, sino que se aislaron el 3-aroil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno **395** y el 3-aroil-1-benzotiofeno **396** como productos de reacción. El dihidro derivado **395** fue el compuesto mayoritario, obteniéndose en un 41%,

²⁴ Para ejemplos de reacciones que involucran un proceso de reagrupamiento sigmatrópico [2,3] en sulfenatos, ver: (a) Wang, X.; Ni, Z.; Lu, X.; Hollis, A.; Banks, H.; Rodríguez, A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5377. (b) Raj, C. P.; Braverman, S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2629. (c) Koprowski, M.; Krawczyk, E.; Skowronska, A.; McPartlin, M.; Choi, N.; Radojevic, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1105. (d) Freeman, F.; Bathala, R. M.; Cavillo, J. E.; Huang, A. C.; Jackson, T. K.; López-Mercado, A. Z.; Phung, S.; Suh, J.; Valencia, D. O. *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *106*, 2390. (e) Bernoud, E.; Le, D.; Bantreil, X.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 320. (f) Aoyagi, S.; Makabe, M.; Shimada, K.; Takikawa, Y.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4639. (g) Baudin, J. B.; Bkouche-Waksman, I.; Julia, S. A.; Pascard, C.; Wang, Y. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3353. (h) Braverman, S.; Cherkinsky, M. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 67.

mientras que **396** se aisló en un 13%. La tabla 4.2 muestra una selección de los datos espectroscópicos más relevantes de **395** y **396**.

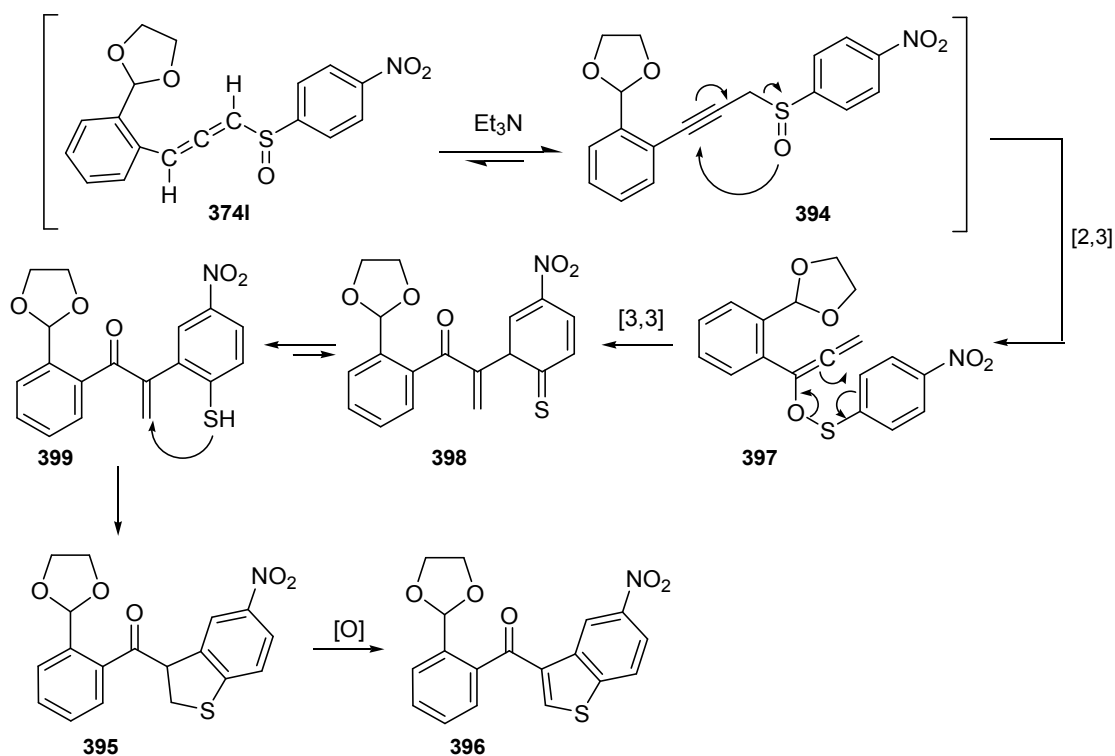


Esquema 4.17. Preparación de los 1-benzotiofenos **395** y **396**. *Condiciones y reactivos:* i) trietilamina (10%), tolueno anhidro, reflujo, 5 h.

Tabla 4.2. Datos espectroscópicos relevantes de los 1-benzotiofenos **395** y **396**.

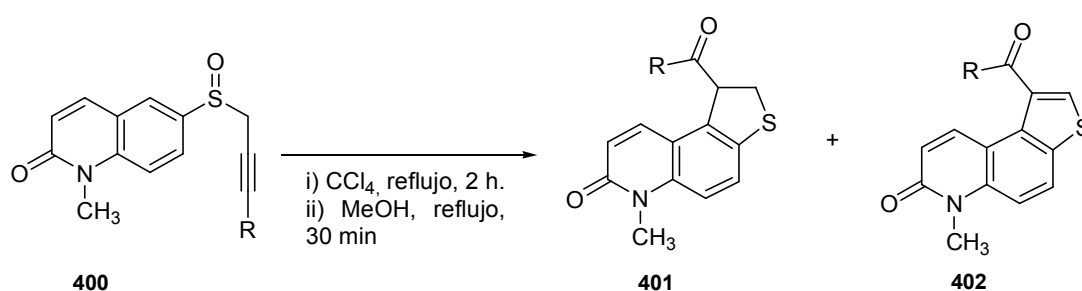
Compuesto	ν (C=O)	$\delta^1\text{H}$ (H-C2)	$\delta^1\text{H}$ (H'-C2)	$\delta^1\text{H}$ (H-C3)	$\delta^1\text{H}$ (H-acetálico)	$\delta^{13}\text{C}$ (CO)	$\delta^{13}\text{C}$ (C2)
395	1698	3.74 (d)	3.84 (d)	5.05 (d)	6.17 (s)	201.4	35.7
396	1653	7.99 (s)	-	-	6.06 (s)	191.2	142.8

Puesto que el anillo de dioxolano se mantiene inalterado en el transcurso de esta reacción, y los productos **395** y **396** tan sólo se diferencian en el grado de hidrogenación en el anillo de tiofeno, la transformación del sulfóxido **394** en el 1-benzotiofeno **395** debe involucrar únicamente al fragmento propargil sulfóxido. Una explicación mecanística razonable se muestra en el esquema 4.18. La primera etapa implicaría un reagrupamiento [2,3] sigmatrópico del sulfóxido propargílico **394** para dar el alenil sulfenato **397**, que después de un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico y subsiguiente tautomerización de la tiona **398** conduciría a la tiol-enona intermedia **399**. Finalmente, el grupo tiol se adicionaría al doble enlace C=C del fragmento enona completando la formación del 3-aroil-2,3-dihidro-1-benzotiofeno **395**. Claramente, la obtención de **396** parece provenir de la oxidación de una proporción del dihidro compuesto **395** por exposición al aire. La ganancia de aromaticidad en el anillo de tiofeno podría ser el factor determinante de esta última etapa.



Esquema 4.18. Mecanismo postulado para la formación de los 1-benzotiofenos **395** y **396**.

Con posterioridad al estudio experimental sobre la conversión del sulfóxido **394** en los 1-benzotiofenos **395** y **396** llevamos a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre este tipo de transformaciones, encontrando que el profesor Thyagarajan y el que en aquella época era su estudiante de doctorado Majumdar ya habían propuesto un mecanismo similar al presentado en el esquema anterior para la ciclación intramolecular de los sulfóxidos **400** a las tieno[3,2-*f*]quinolonas **401** y **402**.



Esquema 4.19. Ciclación en el sulfóxido propargílico **400**.

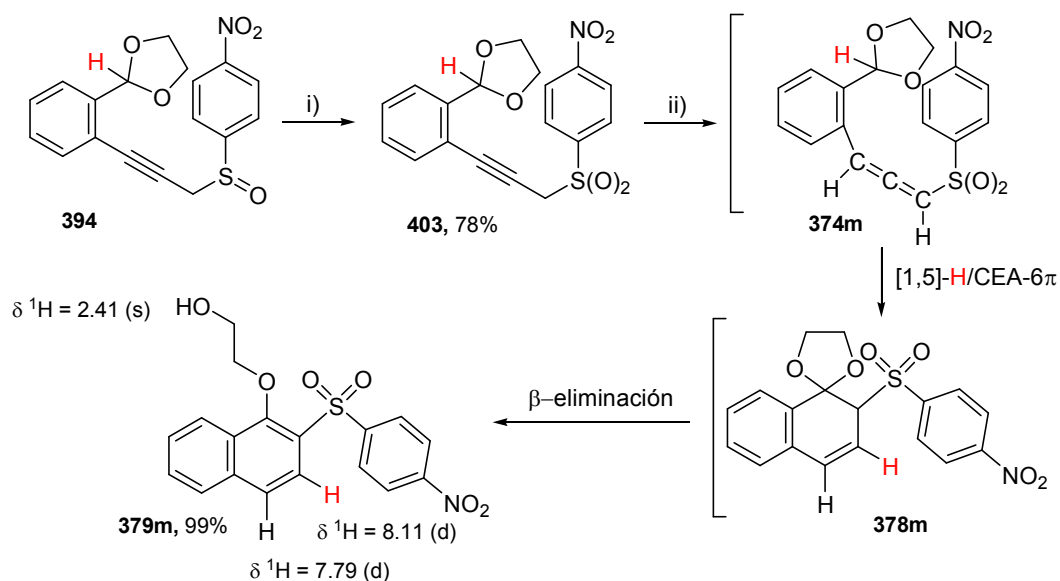
Una revisión reciente muestra que desde su primera publicación en 1972,²⁵ esta interesante metodología sintética sólo se ha utilizado, de forma casi exclusiva, por los grupos de investigación de sus dos descubridores.²⁶ Por todo ello, proponemos que este tipo de conversión “one pot” de aril sulfóxidos propargílicos en benzo[*b*]tíen-3-il cetonas se conozca como “*ciclación tándem de Thyagarajan-Majumdar*”.

Como apuntan los resultados obtenidos, parece ser que la “*ciclación tándem Thyagarajan-Majumdar*” ocurre con mayor rapidez que la migración de hidruro deseada en el alenil sulfóxido **374l**. En nuestro interés por demostrar que acetal-alenos similares estructuralmente a **374l** son aptos para experimentar una secuencia tándem transferencia de hidruro/electrociclación 6π , razonamos que un grupo sulfona podría favorecer este proceso al incrementar en mayor medida, que una función sulfóxido, el carácter electrofílico del carbono central de la agrupación aleno. Así, preparamos la propargil sulfona **403** por reacción de oxidación del sulfóxido **394** con ácido *meta*-cloroperbenzoico, en una mezcla de diclorometano y una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, a temperatura ambiente.

El posterior tratamiento básico con trietilamina de la sulfona **403**, en disolución de tolueno anhidro a reflujo, proporcionó el 1,3-dioxolano-aleno **374m** ($n = 1$, $R^1 = H$, $R^2 = (O)_2S-C_6H_4-4-NO_2$, $R^3 = H$). La naturaleza cumulénica de la especie **374m**, no aislada del medio de reacción, se corroboró por espectroscopia de IR a una alícuota de la mezcla de reacción, observándose una banda de absorción cercana a 1930 cm^{-1} asociada al modo vibracional del sistema insaturado $C=C=C$. Tras 5 horas de calentamiento, la purificación del crudo de reacción mediante columna de cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el naftaleno **379m** en excelente rendimiento (99%). La transformación del aleno **374m** en el producto **379m** podría explicarse presumiblemente a través de un proceso tándem [1,5]-H/CEA- $6\pi/\beta$ -eliminación formal involucrando al espiro compuesto intermedio **378m**.

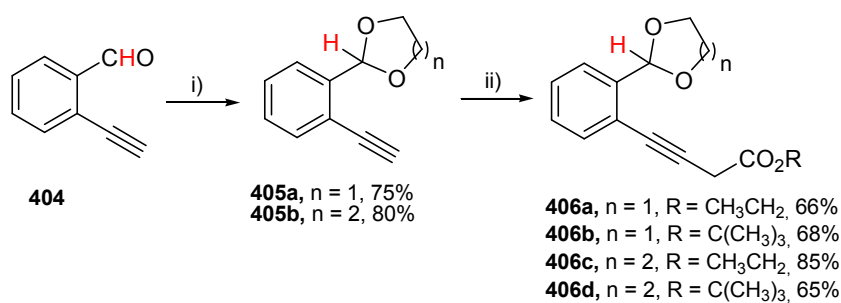
²⁵ (a) Majumdar, K. C.; Thyagarajan, B. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 83. (b) Majumdar, K. C.; Thyagarajan, B. S. *Int. J. Sulfur Chem., Part A* **1972**, 2, 93. (c) Majumdar, K.; Maji, P.; Pal, A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 134.

²⁶ Majumdar, K. C. *Synlett* **2008**, 2400.



Esquema 4.20. Preparación del naftaleno **379m**. *Condiciones y reactivos:* i) *m*-CPBA, diclorometano/ NaHCO_3 (sat), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; ii) trietilamina (10%), tolueno anhidro, reflujo, 5 h.

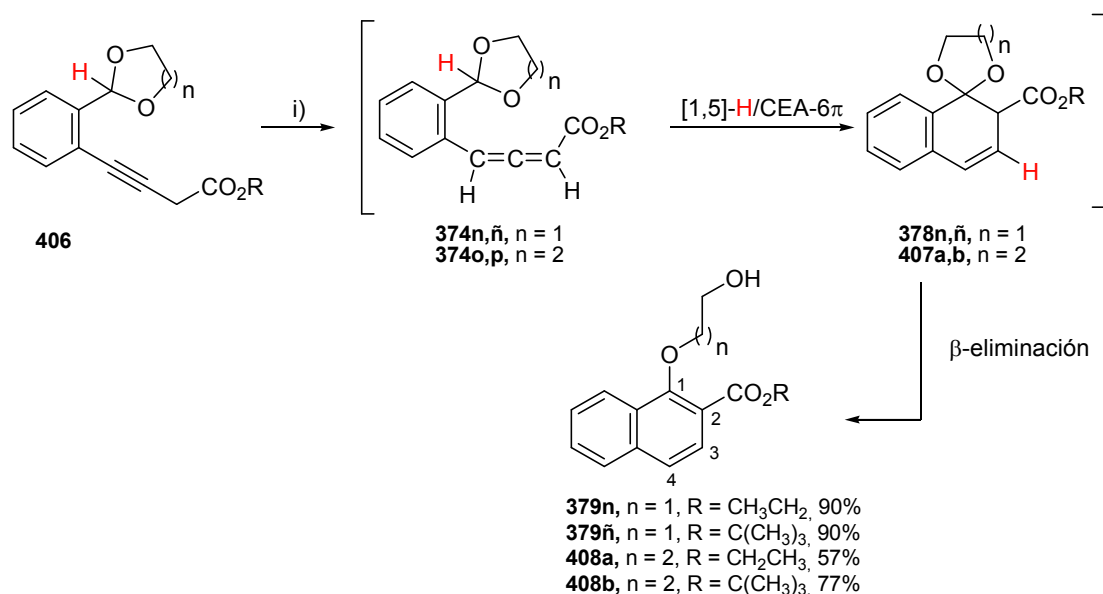
Con el propósito de extender esta metodología a acetal-alenos activados por otros grupos retiradores de densidad electrónica preparamos los 3-alquinoatos **406**, portadores de funciones 1,3-dioxolano ($n = 1$) y 1,3-dioxano ($n = 2$). Mediante la reacción de acetalización de 2-etinilbenzaldehído **404** con etilenglicol y 1,3-propanodiol se obtuvieron los fenil acetilenos **405**, que se sometieron a un acoplamiento con diazoacetato de etilo y de *tert*-butilo en presencia de yoduro de cobre, para proporcionar los nuevos 3-alquinoatos **406** en buenos rendimientos.



Esquema 4.21. Preparación de los 3-alquinoatos **406**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, *p*-TsOH, benceno, reflujo, 4 h; ii) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{R}$, CuI, acetonitrilo seco, t.a., 10 h.

El tratamiento de los ésteres propargílicos **406** con una cantidad catalítica de trietilamina, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo, permitió generar las especies alénicas **374n,n̄** ($n = 1$, $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) y **374o,p** ($n = 2$, $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}$, $\text{R}^3 = \text{H}$). Bajo tales condiciones de reacción los alenos **374n-p** se transformaron en los 2-alcoxicarbonil naftalenos **379n,n̄** ($n = 1$) y **408a,b** ($n = 2$),

que se aislaron en rendimientos que varían de buenos a excelentes. La conversión de los acetalalenos **374n-p** en los productos **379n,ñ** y **408a,b** se podría interpretar de nuevo como una secuencia dominó transferencia [1,5]-H/electrociclación 6π en los alenos **374n-p** para dar los espirociclos **378n,ñ** y **407a,b**, que finalmente evolucionarían a los naftalenos **379n,ñ** y **408a,b** mediante un proceso de β -eliminación formal. En la tabla 4.3 se recogen algunos de los datos espectroscópicos más reseñables de los naftalenos **379n,ñ** y **408a,b**.



Esquema 4.22. Preparación de los 2-alcóxycarbonil naftalenos **379n,ñ** y **408a,b**. *Condiciones y reactivos:* i) trietilamina (10%), tolueno anhidro, reflujo, 4 h.

Tabla 4.3. Datos espectroscópicos relevantes de los naftalenos **379n,ñ** y **408a,b**.

Compuesto	ν (O-H)	δ ¹ H (H-C3)	δ ¹ H (H-C4)	δ ¹³ C (CO)
379n	3466	7.84 (d)	8.27 (d)	166.2
379ñ	3473	7.80 (m) ^a	8.26 (m)	165.7
408a	3458	7.80 (m) ^a	8.24 (m)	166.0
408b	3434	7.80 (m) ^a	8.23 (m)	165.6

^a Aparece solapada con otras señales

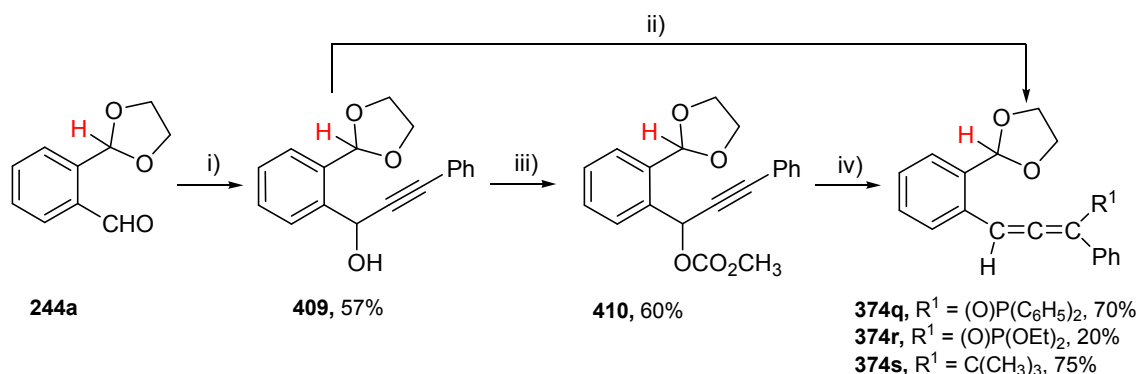
El menor rendimiento con el que se obtienen los 1-(3-hidroxi)propoxinaftalenos **408** (n = 2) es consecuencia de la menor capacidad dadora de hidruro del anillo de 1,3-dioxano en

comparación con la del anillo de 1,3-dioxolano en los alenos de partida **374o,p**, algo que ya se había observado con anterioridad en trabajos previos de nuestro grupo de investigación.²⁷

2.2 Estudio de migraciones [1,5]-H en acetal-alenos doblemente sustituidos en su carbono terminal.

A continuación exploramos el comportamiento bajo condiciones térmicas de los 1,3-dioxolano-alenos **374q-s** ($n = 1$), doblemente sustituidos en el carbono terminal de su agrupación aleno (R^1 , $R^2 \neq H$, ver Figura 4.3). Nótese que, en comparación con aquellos acetal-alenos **374a-p** monosustituidos en el carbono extremo de la función alénica, la última etapa de β -eliminación formal del proceso tándem habitual no podría tener lugar partiendo de estos nuevos cumulenos.

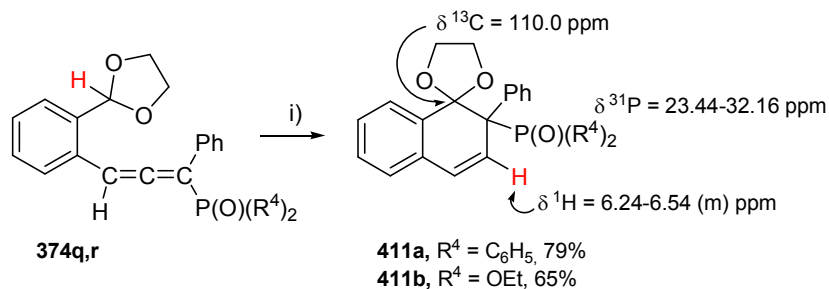
Como se muestra en el esquema 4.23, el tratamiento de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** con bromuro de feniletinilmagnesio, en disolución de tetrahydrofurano anhidro a 0 °C, rindió el alcohol propargílico **409**, que bien se hizo reaccionar con clorofosfinas en presencia de piridina, en una mezcla de diclorometano anhidro y éter etílico anhidro a 0 °C, para rendir los óxidos de fosfina alénicos **374q,r**, o bien se trató con cloroformiato de metilo y piridina, en diclorometano anhidro a 0 °C, para proporcionar el carbonato **410**. El aleno **374s** se obtuvo por tratamiento de dicho carbonato **410** con bromuro de *tert*-butilmagnesio en presencia de CuI y LiBr en disolución de tetrahydrofurano anhidro a 0 °C.



Esquema 4.23. Preparación de los alenos 1,1,3-trisustituidos **374q-s**. *Condiciones y reactivos:* i) $C_6H_5-C \equiv CMgBr$, tetrahydrofurano anhidro, 0 °C, 40 min; ii) $ClP(R^4)_2$, piridina, diclorometano anhidro/éter etílico anhidro, 0 °C \rightarrow t.a., 10 h; iii) $ClCO_2CH_3$, piridina, diclorometano anhidro, 0 °C, 1 h; iv) $(CH_3)_3CMgBr$, CuI, LiBr, tetrahydrofurano anhidro, 0 °C, 40 min.

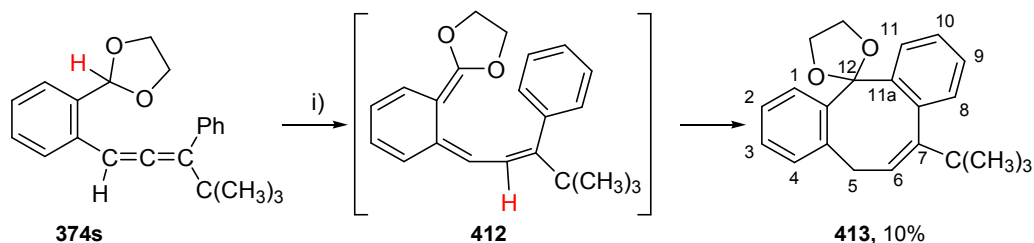
²⁷ (a) Alajarín, M.; Bonillo, B.; Ortín, M.-M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896. (b) Alajarín, M.; Bonillo, B.; Marín-Luna, M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Orenes, R.-A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4672.

El tratamiento térmico de los alenos **374q-s** concluyó en resultados diferentes dependiendo de si el sustituyente R^1 unido al carbono terminal era un grupo alquilo, una función fosforilo o un resto fosfonato. Así, al calentar disoluciones en tolueno de los alenos **374q,r** [$R^1 = P(O)(R^4)_2$] se obtuvieron los espirociclos **411** esperados de una secuencia tándem [1,5]-H/CEA-6 π . En el esquema **4.24** se recogen, además, algunos datos espectroscópicos relevantes en la determinación estructural de los compuestos **411**.



Esquema 4.24. Preparación de los 1,2-dihidronaftalenos **411**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 4 h.

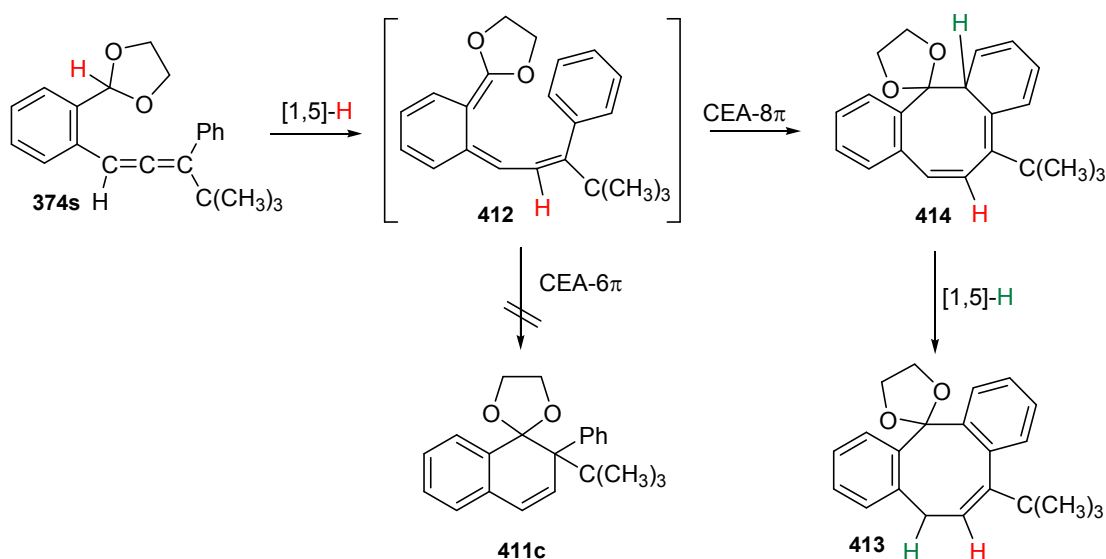
Al calentar una disolución del acetal-aleno **374s** en tolueno a 150-160 °C, en tubo cerrado, se formó el dibenzocicloocteno **413**, aislado en muy bajo rendimiento (10%).



Esquema 4.25. Preparación del dibenzocicloocteno **413**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, 150-160 °C, tubo cerrado, 48 h.

La determinación de la estructura del compuesto **413** se llevó a cabo gracias a sus datos espectroscópicos y analíticos. De entre ellos, cabe destacar que en su espectro de RMN de 1H los protones metilénicos del ciclo de ocho eslabones aparecen como no equivalentes a un desplazamiento químico de $\delta = 2.72$ ppm y $\delta = 2.90$ ppm, con valores de constantes de acoplamiento de $J = 14.0$, 9.2 Hz y $J = 14.0$, 6.8 Hz, respectivamente. Por otro lado, el protón unido al carbono C6- (sp^2) resuena como doblete de doblete a $\delta = 5.75$ ppm, con valores de las constantes de acoplamiento con sus átomos de H vecinos de $J = 9.2$ y 6.8 Hz. En el espectro de carbono-13 el carbono metilénico del ciclooctatrieno resuena a $\delta = 36.4$ ppm y el carbono espiránico lo hace a $\delta = 109.6$ ppm.

La formación del dibenzocicloocteno **413** no resulta extraña si se tiene en cuenta que la ciclación del intermedio **412** a través del CEA-6 π inicialmente previsto estaría desfavorecido por la congestión estérica en el estado de transición conducente a **411c**, ocasionada por la voluminosidad de los sustituyentes fenilo y *tert*-butilo en uno de los extremos del sistema hexatriénico y la presencia del anillo 1,3-dioxolano en el otro carbono terminal. Así, el intermedio **412** sufriría un cierre electrocíclico involucrando a ocho electrones π para generar **414**, que a través de un reagrupamiento [1,5] del hidrógeno metínico H-C11a se transformaría en el dibenzocicloocteno final **413**. Tal reagrupamiento estaría favorecido por la recuperación de la aromaticidad en el anillo de benceno.^{15,28}



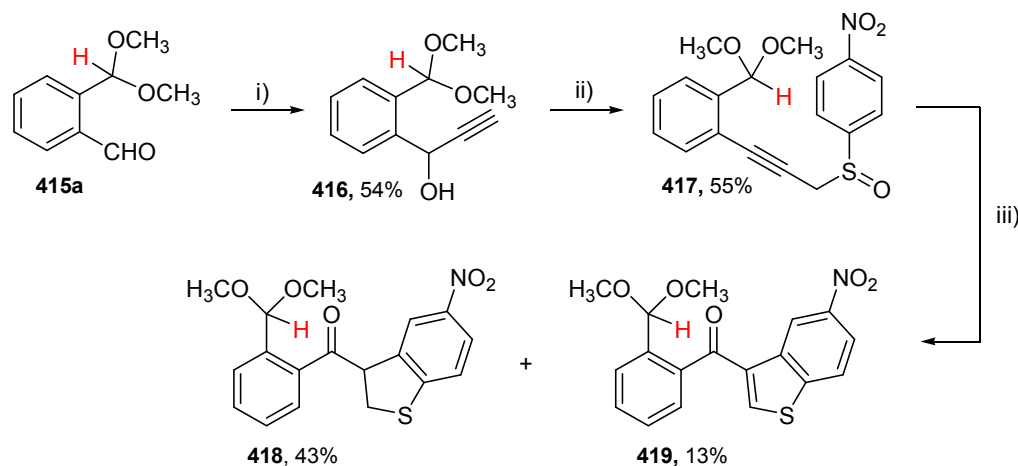
Esquema 4.26. Mecanismo postulado para la formación del dibenzocicloocteno **413**.

2.3 Estudio de migraciones [1,5]-H en alenos portadores de funciones acetálicas no cíclicas.

Siguiendo con el estudio de este particular proceso tándem se decidió investigar cómo evolucionan mediante tratamiento térmico alenos que soportan funciones acetálicas no cíclicas como unidades potenciales dadoras de hidruro. Uno de los objetivos de esta modificación estructural en los materiales de partida es estudiar la posible competencia entre la migración de hidruro y de los grupos alcoxilo en varios acetal-alenos, lo que se ha observado previamente en estructuras relacionadas (ver Esquema **1.43** del Capítulo de Introducción).

²⁸ Para reacciones que involucran una secuencia tándem [1,5]-H/CEA-8 π en alenos, ver: (a) Ma, S.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4942. (b) Zhu, C.; Zhang, X.; Lian, X.; Ma, S. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7817.

En primer lugar, en paralelo con los experimentos citados antes que se resumen en el esquema 4.17, preparamos el sulfóxido propargílico **417** portador de un grupo dimetoximetilo como fragmento dador de hidruro. El tratamiento de 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a** con bromuro de etinilmagnesio proporcionó el alcohol propargílico **416**, que se transformó en el sulfóxido propargílico **417** por reacción con cloruro de *para*-nitrobenzenosulfenilo en presencia de trietilamina. El posterior tratamiento del sulfóxido **417** con una cantidad catalítica de trietilamina, en tolueno anhidro a temperatura de reflujo, rindió una mezcla del 2,3-dihidro-1-benzotiofeno **418**, como componente mayoritario de la reacción, y su análogo oxidado **419**. Al igual que en la conversión del acetal-sulfóxido **394** en los 1-benzotiofenos **395** y **396**, la transformación del sulfóxido **417** en los 1-benzotiofenos **418** y **419** se puede explicar a través de “la ciclación *tándem* de Thyagarajan-Majumdar” (ver Esquema 4.18).



Esquema 4.27. Preparación de los 1-benzotiofenos **418** y **419**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahidrofurano anhidro, 0 °C, 40 min; ii) 4- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S-Cl}$, trietilamina, tetrahidrofurano anhidro, -78 °C \rightarrow t.a., 3 h; iii) trietilamina (10%), tolueno anhidro, reflujo, 5 h.

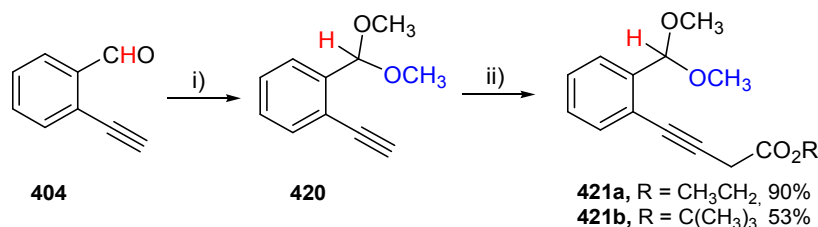
La tabla 4.4 muestra una selección de los datos espectroscópicos más relevantes de los benzotiofenos **418** y **419**.

Tabla 4.4. Datos espectroscópicos relevantes de los 1-benzotiofenos **418** y **419**.

Compuesto	$\nu_{\text{(C=O)}}$	$\delta^1\text{H}_{\text{(H-C2)}}$	$\delta^1\text{H}_{\text{(H-C2)}}$	$\delta^1\text{H}_{\text{(H-C3)}}$	$\delta^1\text{H}_{\text{(H-acetalico)}}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{(CO)}}$	$\delta^{13}\text{C}_{\text{(C2)}}$
418	1697	3.74 (d)	3.92 (d)	5.14 (s)	5.56 (s)	201.7	35.4
419	1740	7.97 (s)	-	-	5.63 (s)	191.6	142.1

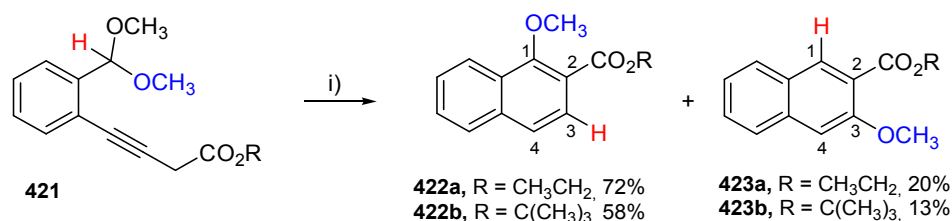
Obviamente, ese resultado no fue el planeado inicialmente, por lo que a continuación preparamos los 3-alquinoatos **421** también portadores de una unidad dimetoximetilo como fuente dadora de hidrógeno. La reacción de acoplamiento con diazoacetato de etilo y *terc*-butilo de 1-

(dimetoximetil)-2-etinilbenceno **420**, preparado por tratamiento de 2-etinilbenzaldehído **404** con ortoformiato de metilo en metanol en presencia de resina Dowex, proporcionó los acetalalquinoatos **421**.



Esquema 4.28. Preparación de los 3-alquinoatos **421**. *Condiciones y reactivos:* i) HC(OCH₃)₃, resina Dowex, metanol, reflujo, 18 h; ii) N₂CHCO₂R, CuI, acetonitrilo seco, t.a., 10 h.

Los ésteres propargílicos **421** se calentaron en disolución de tolueno anhidro y en presencia de trietilamina. Tras 4 horas de reacción, y después de comprobar por cromatografía en capa fina que los materiales de partida se habían consumido por completo, se procedió a cromatografiar los crudos de reacción en columna de gel de sílice. Esta etapa de purificación permitió aislar los 1-metoxi-2-naftoatos de alquilo **422** y los 3-metoxi-2-naftoatos de alquilo **423**, cuya mezcla pudo resolverse con relativa facilidad.²⁹ En todos los ejemplos estudiados se encontró que los regioisómeros 1,2-disustituídos **422** eran los productos de reacción mayoritarios.



Esquema 4.29. Preparación de los naftalenos **422** y **423**. *Condiciones y reactivos:* i) trietilamina (10%), tolueno anhidro, reflujo, 4 h.

La determinación estructural de los compuestos **422** y **423** se realizó a partir de sus datos espectroscópicos y analíticos. En sus espectros de IR se observa una banda intensa de absorción cercana a 1720 cm⁻¹, asociada a la vibración del doble enlace C=O. En los espectros de RMN de protón de los naftalenos 1,2-disustituídos **422** el átomo de hidrógeno unido a C4 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 7.79\text{--}7.89$ ppm, mientras que en el naftaleno 2,3-disustituído **423a**

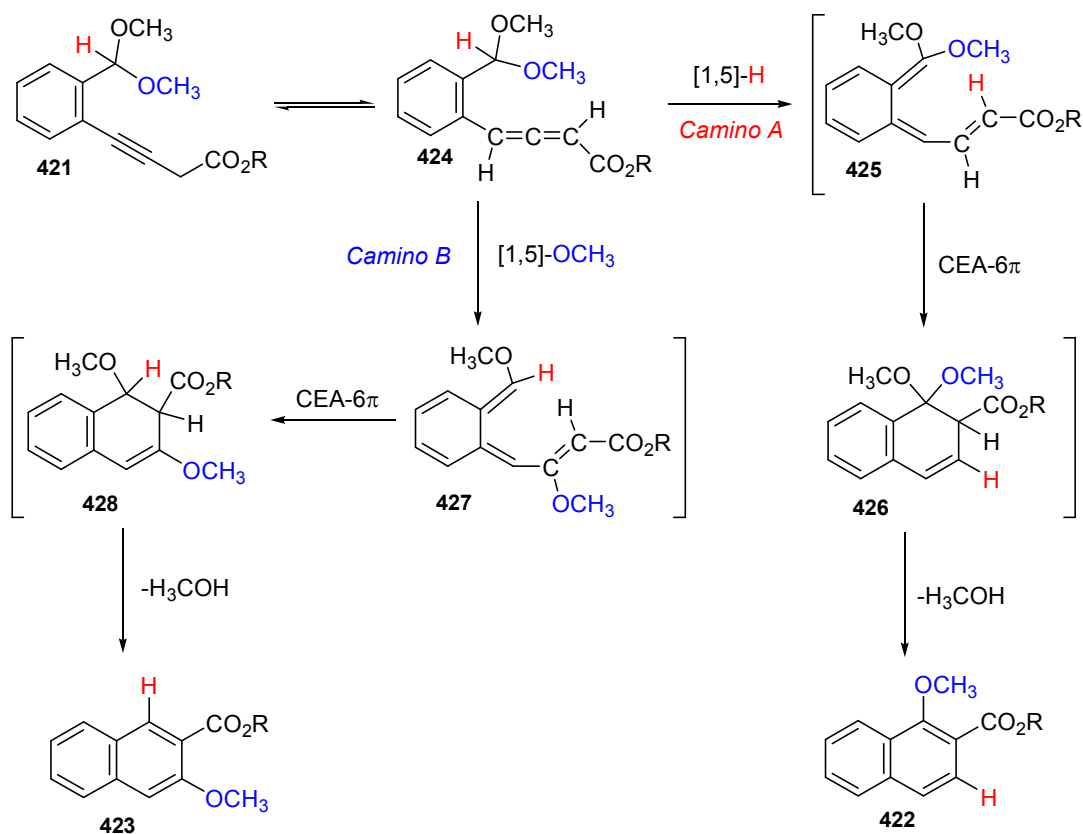
²⁹ Se ha de mencionar que una preparación de los compuestos **423** se ha descrito previamente en: Sato, K.; Uenishi, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2002**, JP 2002251011 A 20020906.

el protón H-C4 resuena a $\delta = 7.20$ ppm como singlete y H-C1 a $\delta = 8.28$ ppm, también como singlete. Se ha de comentar que no se pudieron obtener los datos espectroscópicos completos del compuesto **423b** debido a que no se pudo aislar de la mezcla de productos **423a** y **423b**, resultante de la etapa de purificación del crudo de reacción. No obstante, esta especie se detectó en el espectro de RMN de ^1H registrado a dicha mezcla.

La obtención de la mezcla de productos **422** y **423** se puede argumentar considerando que los alenos **424**, en equilibrio con los alquino-ésteres de partida **421**, evolucionan a través de dos canales alternativos de reacción, que involucrarían los dos modos posibles de transferencia [1,5]: migración del átomo de hidrógeno y del grupo metoxilo, respectivamente. Una posible ruta mecanística, denotada como *Camino A*, es aquella en la que los acetal-alenos **424** experimentarían una migración inicial [1,5]-H para rendir los intermedios hexatriénicos **425**, que posteriormente sufrirían un CEA- 6π dando los espirociclos **426**. Una etapa final de aromatización con eliminación de una molécula de metanol conduciría a los naftalenos 1,2-disustituidos **422**.

La ruta alternativa, *Camino B*, involucraría como primera etapa mecanística una migración [1,5]-OCH₃ en los acetal-alenos **424** desde el carbono acetálico hasta el átomo de carbono central de su función cumulénica para conducir a los intermedios **427**, que evolucionarían a los naftalenos 1,3-disustituidos **423** mediante electrociclación 6π y posterior aromatización con pérdida de una molécula de metanol.

Estos resultados muestran que el intercambio del anillo de 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano como unidad dadora de hidruro por una función acetal no cíclica en los alenos de partida hace posible la migración de los grupos alcoxilo de estas funciones. Por otra parte, el hecho de que los regioisómeros que se obtienen en mayor proporción sean los que provienen de una migración [1,5]-H en los alenos **424**, indica que, de forma general, la migración de hidruro está favorecida frente a la migración del grupo metoxilo en este tipo de *orto*-acetal-alenos, aun cuando el átomo de hidruro está en desventaja estadística frente a la unidad metoxilo en la función acetal.

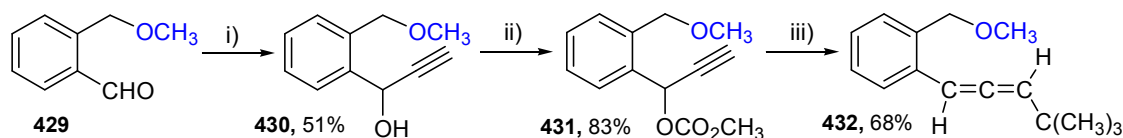


Esquema 4.30. Mecanismo postulado para la transformación de los alenos **424** en los naftalenos **422** y **423**.

2.4 Estudio de migración [1,5]-H en un aleno portador de una función éter.

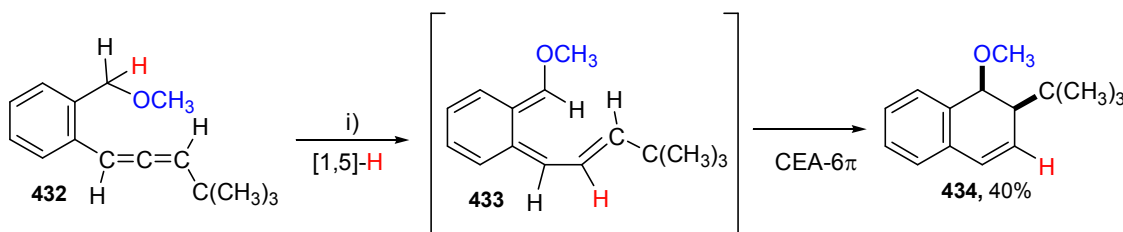
Llegados a este punto de nuestra investigación, y teniendo en cuenta los resultados de los experimentos realizados con los dimetoxiacetal-alenos **424**, consideramos que esta preferencia migratoria del átomo de hidrógeno frente al grupo metoxilo se mantendría cuando la proporción de grupos capaces de experimentar el reagrupamiento en la unidad dadora fuera la contraria, es decir, dos átomos de hidrógeno frente a un grupo metoxilo. No obstante, para corroborar esta hipótesis llevamos a cabo la preparación del fenilaleno **432**, sustituido por un único grupo metoxilo en posición bencílica.

La preparación de **432** se realizó en tres pasos de reacción como se puede observar en el esquema **4.31**. La reacción de 2-(metoximetil)benzaldehído **429** con bromuro de etinilmagnesio, en tetrahidrofurano anhidro, proporcionó el alcohol propargílico **430**, el cual se transformó en el correspondiente carbonato **431** cuando se trató con cloroformiato de metilo y piridina en diclorometano anhidro. A continuación, una reacción de sustitución nucleofílica en el carbonato **431** usando el reactivo de Grignard bromuro de *terc*-butilmagnesio en presencia de CuI y LiBr, en tetrahidrofurano anhidro, proporcionó el aleno **432** en buen rendimiento (68%).



Esquema 4.31. Preparación del aleno **432**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; ii) ClCO_2CH_3 , piridina, diclorometano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; iii) $(\text{CH}_3)_3\text{CMgBr}$, CuI , LiBr , tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min.

Desafortunadamente, el tratamiento térmico de una disolución del aleno **432** en tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante más de una semana no propició su evolución, ya que este aleno se recuperó inalterado. Tan sólo se observó su conversión cuando dicho aleno **432** se calentó en tolueno anhidro a $150\text{ }^\circ\text{C}$ en tubo cerrado durante 50 h, dando lugar a una compleja mezcla de reacción de la que sólo se pudo aislar el *cis*-1,2-dihidronaftaleno **434**.



Esquema 4.32. Preparación del *cis*-1,2-dihidronaftaleno **434**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, $150\text{ }^\circ\text{C}$, tubo cerrado, 50 h.

La asignación propuesta de una disposición relativa *cis* para los grupos metoxilo y *tert*-butilo unidos a C1 y C2, respectivamente, del 1,2-dihidronaftaleno **434** se realizó por comparación del desplazamiento químico en RMN de ^1H de los protones del grupo *tert*-butilo con los desplazamientos químicos de los mismos protones en los compuestos estructuralmente semejantes *cis*-2-(*tert*-butil)-1-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno y *trans*-2-(*tert*-butil)-1-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno.³⁰ Así, el espectro de RMN de protón de **434** muestra un singlete a $\delta = 1.14$ ppm asociado a los átomos de hidrógeno del grupo *tert*-butilo, valor de δ próximo al que muestran los nueve protones del grupo *tert*-butilo en el compuesto *cis*-2-(*tert*-butil)-1-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno $\delta = 1.18$ ppm, mientras que en el isómero *trans* estos protones resuenan a un valor de desplazamiento químico más bajo ($\delta = 0.89$ ppm). En el espectro de RMN de protón de **434** aparece un multiplete centrado a $\delta = 2.23$ ppm asignado al hidrógeno unido a C2, y el protón

³⁰ Para los datos de RMN de ^1H de *cis*-2-(*tert*-butil)-1-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno, ver: Lautens, M.; Renaud, J.-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804. Para los datos de RMN de ^1H de *trans*-2-(*tert*-butil)-1-hidroxi-1,2-dihidronaftaleno, ver: Zhang, W.; Zhu, S.-F.; Qiao, X.-C.; Zhou, Q.-L. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2105.

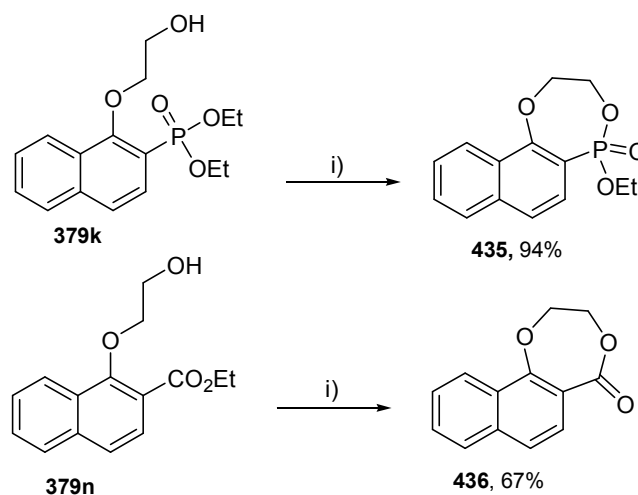
H-C1 resuena a $\delta = 4.16$ ppm como doblete de doblete con un valor para las constantes de acoplamiento con sus hidrógenos vecinos de $J = 3.9$ y 1.2 Hz. En su espectro de RMN de ^{13}C el átomo de carbono C1 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 78.9$ ppm, mientras que el carbono C2 resuena a $\delta = 55.4$ ppm.

No sorprende que la conversión del aleno **432** en el dihidronaftaleno **434**, a través de un proceso tándem [1,5]-H/CEA- 6π *vía* el intermedio **433**, requiera condiciones de reacción más severas que en los casos en los que el aleno soporta una función dimetoxi acetal acíclica ya que una unidad dimetoximetilo ejerce un mayor efecto activante en el enlace C-H bencílico que una unidad éter, como apuntan algunos resultados obtenidos previamente por nuestro grupo de investigación (ver capítulo de Introducción). De nuevo, el impedimento estérico ejercido por el grupo *terc*-butilo parece ser un factor determinante para que el *cis*-1,2-dihidronaftaleno **434** no aromatice, mediante la pérdida de una molécula de metanol, en un proceso de β -eliminación formal.

2.5 Estudio de reacciones de transesterificación en naftalenos 1,2-disustituídos.

Teniendo en cuenta que algunos naftalenos preparados *vía* la secuencia [1,5]-H/CEA- 6π / β -eliminación están 1,2-disustituídos por un resto (2-hidroxi)etoxilo y una función éster, decidimos ensayar una posible reacción de transesterificación intramolecular en los naftalenos **379k** y **379n** con el fin de convertir estos compuestos en las correspondientes especies tricíclicas.

Efectivamente, el tratamiento con hidruro de sodio de los naftalenos **379k** y **379n**, en tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente, proporcionó los ésteres cíclicos fusionados **435** y **436** en buenos rendimientos.



Esquema 4.33. Preparación de los ésteres macrocíclicos **435** y **436**. *Condiciones y reactivos:* i) NaH [60% en aceite mineral], tetrahidrofurano anhidro, t.a., 5 h.

La determinación estructural de la 1,4-benzodioxepan-5-ona **436** se realizó por comparación de los datos espectroscópicos obtenidos con los publicados previamente para dicho compuesto.³¹ Para la determinación estructural del fosfonato **435** fue de especial relevancia el desplazamiento químico del átomo de fósforo en su espectro de RMN de ³¹P, que aparece a $\delta = 18.68$ ppm, y concuerda con el observado para dicho átomo en fosfonatos cíclicos.

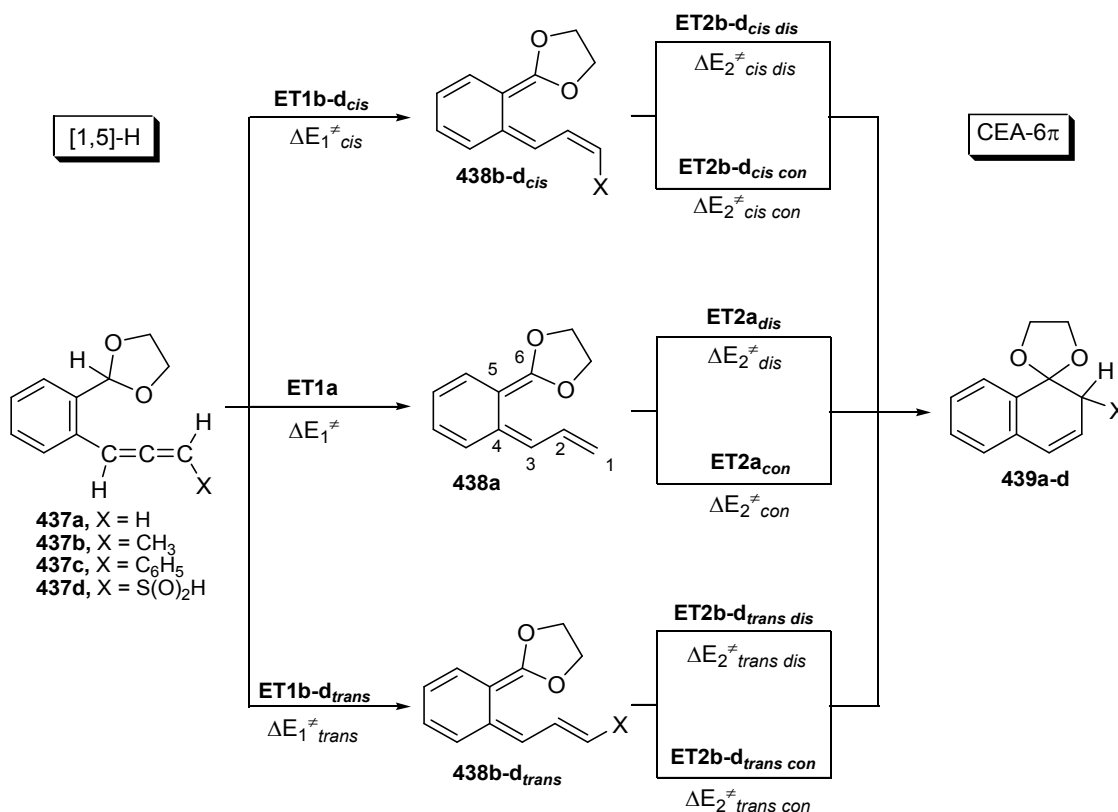
2.6 Estudio computacional de las transformaciones de 1,3-dioxolano-alenos.

Como último paso en la investigación de la conversión de los 1,3-dioxolano-alenos **374** en los espirodihidronaftalenos **378**, a través de un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π , se llevó a cabo un estudio computacional de dicho proceso, usando el método DFT y al nivel de teoría B3LYP/6-31+G**. Se escogieron los alenos **437** como modelo de los usados en el trabajo experimental,³² que están sustituidos en el átomo de carbono terminal de su agrupación cumulénica por restos alquilo o arilo o por grupos retiradores de densidad electrónica, como un fragmento sulfonilo. Se incluye el estudio del compuesto **437a** no sustituido en la posición terminal de la función aleno para poder comparar los resultados que se obtengan con los del resto de ejemplos y así evaluar cómo afectan los sustituyentes citados al curso de estas transformaciones.

Como se muestra en el esquema **4.34**, mientras que sólo resulta un intermedio **438a** de la migración [1,5]-H inicial en el aleno **437a** no sustituido en el carbono terminal del mismo, en los alenos sustituidos **437b-d** esta primera etapa podría rendir los dos *orto*-quinodimetanos diastereoisoméricos *cis* y *trans*, **438b-d_{cis}** y **438b-d_{trans}**, con una barrera energética asociada ΔE_1^\ddagger vía los estados de transición respectivos, **ET1b-d_{cis}** y **ET1b-d_{trans}**. Cada uno de los intermedios **438a-d** puede electrociclar al respectivo espirociclo final **439a-d** a través de dos estados de transición alternativos, uno debido al modo de rotación disrotatorio y otro resultado del modo conrotatorio, con sus respectivas barreras energéticas $\Delta E_{2\text{ dis}}^\ddagger$ y $\Delta E_{2\text{ con}}^\ddagger$.

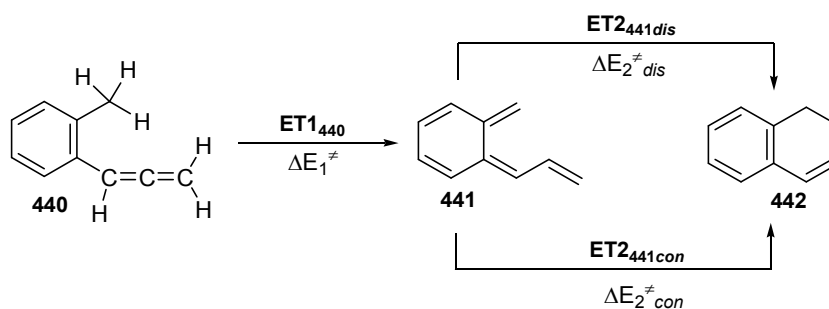
³¹ Lamothe, M.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4483.

³² Para una mayor facilidad en la discusión del estudio computacional los alenos aquí estudiados se han numerado de forma diferente a la usada en el apartado **2.4** de este capítulo.



Esquema 4.34. Canales de reacción computados al nivel B3LYP/6-31+G** para la conversión de los 1,3-dioxolano-alenos **437a-d** en los espiro[3.5]nona-2,4-dienos **439a-d**.

También se computó la conversión del aleno **440**, en el que la unidad acetálica está ausente, con el objetivo de confirmar el efecto activante de la función acetal en la etapa de transferencia de hidruro.



Esquema 4.35. Canales de reacción computados al nivel B3LYP/6-31+G** para la conversión del aleno **440** en el 1,2-dihidronaftaleno **442**.

A partir de los datos de las energías electrónicas relativas calculadas para cada punto estacionario encontrado, se han dibujado los perfiles de reacción para las conversiones **437a-d** → **439a-d** y **440** → **442** mostradas en los esquemas **4.34** y **4.35** (Figuras **4.4**, **4.5**, **4.6**, **4.7** y **4.8**).

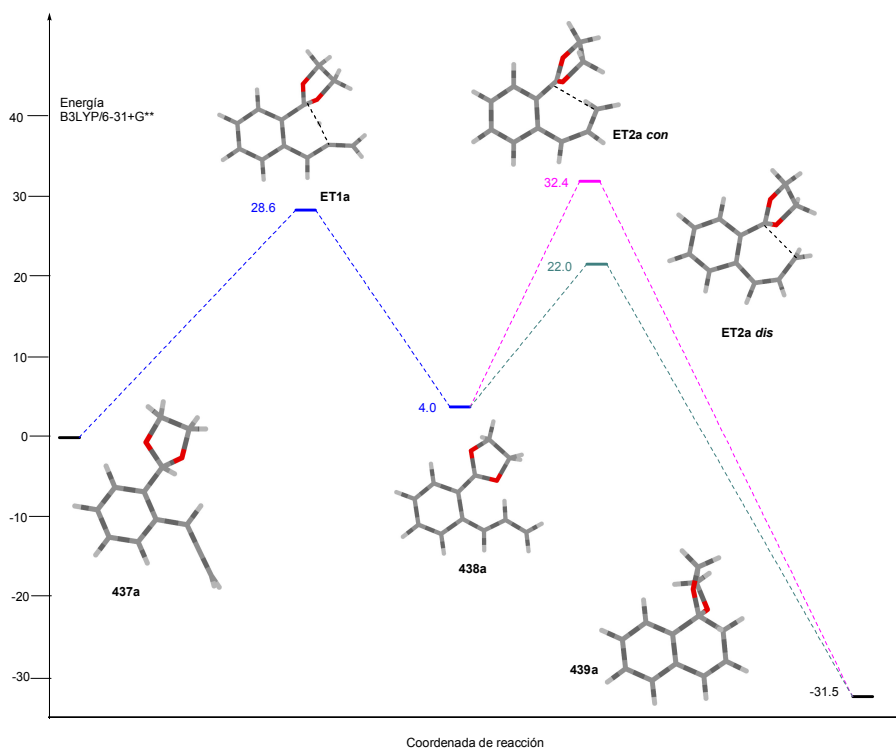


Figura 4.4. Perfil de reacción para la transformación 437a → 439a computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

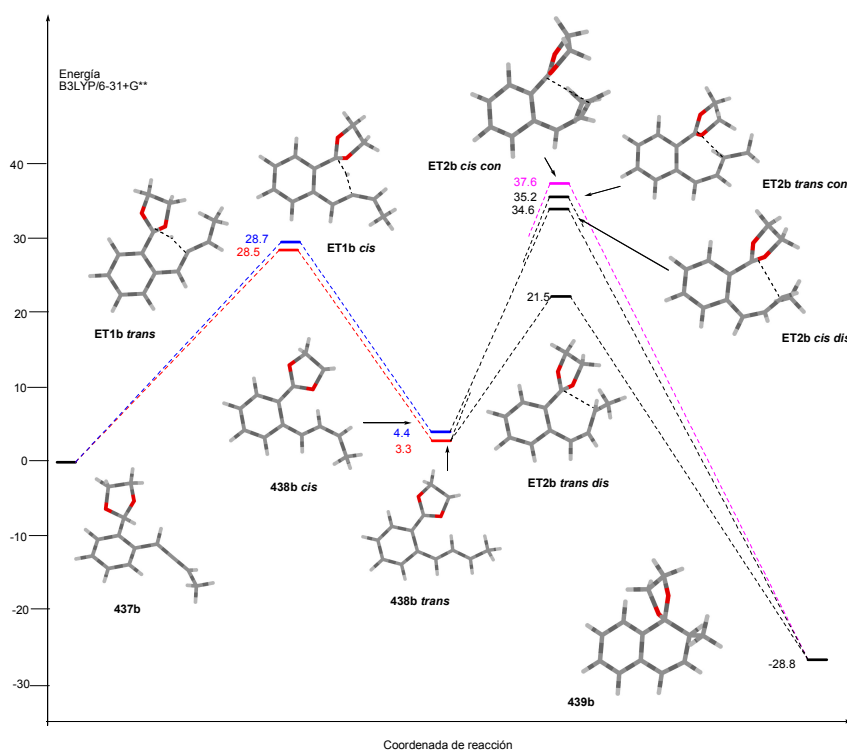


Figura 4.5. Perfil de reacción para la transformación 437b → 439b computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

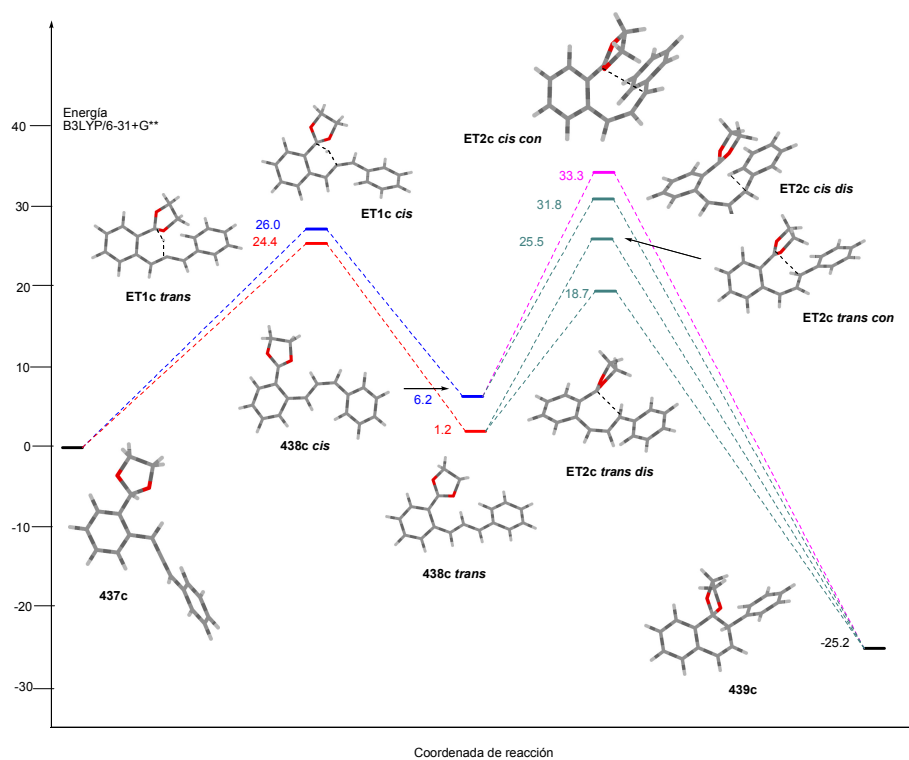


Figura 4.6. Perfil de reacción para la transformación $437c \rightarrow 439c$ computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

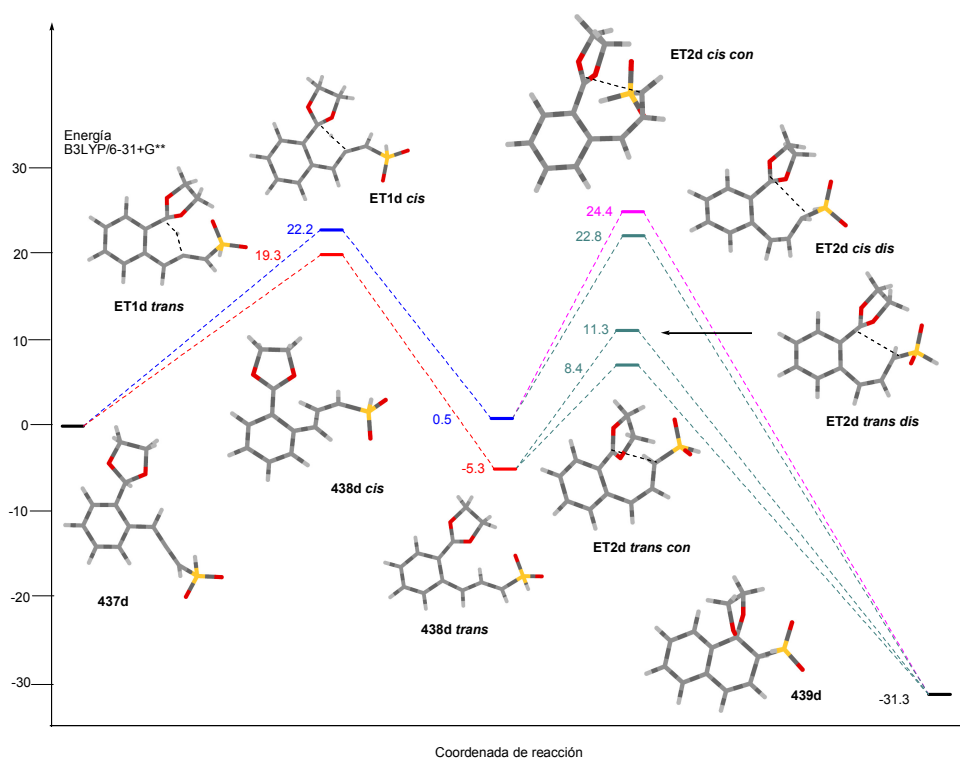


Figura 4.7. Perfil de reacción para la transformación $437d \rightarrow 439d$ computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

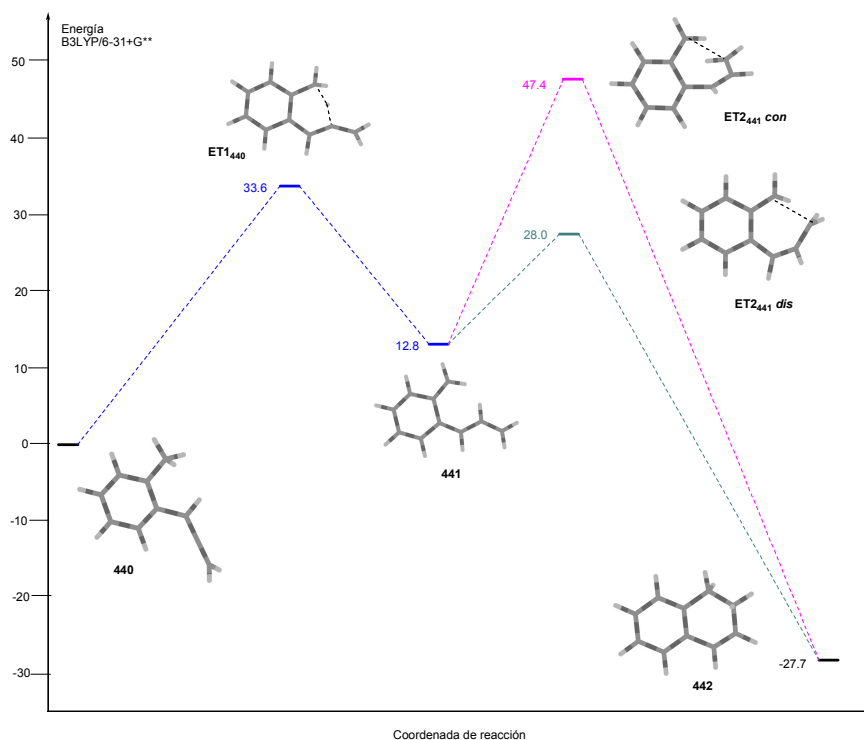


Figura 4.8. Perfil de reacción para la transformación **440** → **442** computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

En la tabla **4.5** se recogen los valores calculados de las barreras de energía (ΔE_1^\ddagger y ΔE_2^\ddagger) así como las diferencias de energía entre los alenos **437a-d** y **440** de partida y los intermedios de reacción **438a-d** y **441** (ΔE_{438} y ΔE_{441}), además de las energías de reacción (ΔE_{r439} y ΔE_{r442}) para los procesos mostrados en los esquemas **4.34** y **4.35**. Se incluyen también los valores de las diferencias en las barreras energéticas entre las etapas asociadas a los intermedios *trans* y a los *cis* ($\Delta\Delta E_1^\ddagger$ y $\Delta\Delta E_2^\ddagger$).

En relación a la primera etapa de transferencia de hidruro, la geometría de su estado de transición calculado corresponde a una topología suprafacial. Por otra parte, la comparación de los valores de las barreras energéticas asociadas a esta etapa permite corroborar el efecto activante de la función 1,3-dioxolano. Así, si se comparan los valores de ΔE_1 asociados a la migración [1,5]-H en los alenos **437a** y **440**, $28.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (entrada 1) y $33.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (entrada 8) respectivamente, existe una diferencia de $5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ entre las magnitudes de dichas barreras a favor del aleno que contiene la función acetálica. Al mismo tiempo, la presencia de la función 1,3-dioxolano, en relación a cuando no está presente en la molécula, hace a esta etapa menos endergónica en $8.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ya que la diferencia calculada entre la energía del intermedio **438a** y del aleno **437a** es

de $\Delta E_{438a} = 4.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, mientras que para la conversión **440** \rightarrow **441** esta diferencia aumenta a un valor de $\Delta E_{441} = 12.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Tabla 4.5. Valores de barreras de energía y energías de reacción (en kcal.mol^{-1}), para las conversiones **437a-d** \rightarrow **439a-d** y **440** \rightarrow **442** calculadas al nivel B3LYP/6-31+G**. Se incluye la corrección de la energía vibracional en el punto cero.

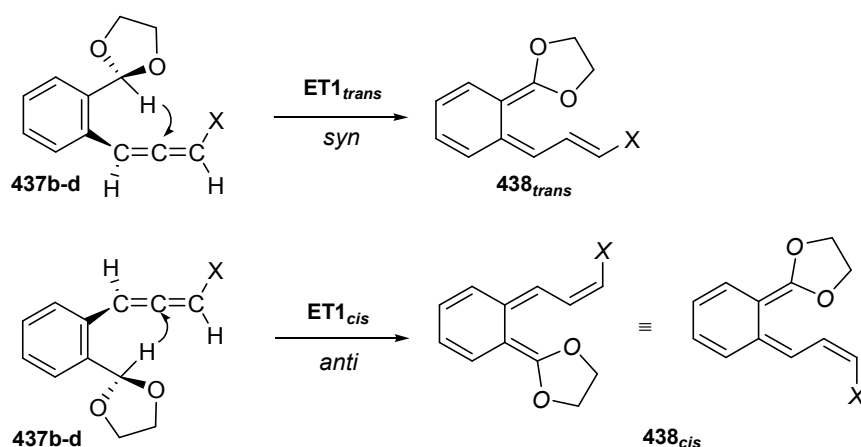
Entrada	Conversión	X	ΔE_1^\ddagger	$\Delta\Delta E_1^\ddagger^c$	$\Delta E_{438/441}$	ΔE_2^\ddagger	$\Delta\Delta E_2^\ddagger^f$	$\Delta E_{r_{439/442}}$
1	437a \rightarrow 438a \rightarrow 439a	H	28.6		4.0	$\Delta E_{2\text{ dis}}^\ddagger$ 18.0	10.4	-31.5
						$\Delta E_{2\text{ con}}^\ddagger$ 28.4		
2	437b \rightarrow 438b_{cis} \rightarrow 439b	CH ₃	28.7 ^a		4.4 ^d	$\Delta E_{2\text{ cis dis}}^\ddagger$ 30.2	3.2	-28.8
						$\Delta E_{2\text{ cis con}}^\ddagger$ 33.2		
3	437b \rightarrow 438b_{trans} \rightarrow 439b	CH ₃	28.5 ^b	-0.2	3.3 ^e	$\Delta E_{2\text{ trans dis}}^\ddagger$ 18.3	13.6	-28.8
						$\Delta E_{2\text{ trans con}}^\ddagger$ 31.9		
4	437c \rightarrow 438c_{cis} \rightarrow 439c	C ₆ H ₅	26.0 ^a		6.2 ^d	$\Delta E_{2\text{ cis dis}}^\ddagger$ 25.6	1.3	-25.2
						$\Delta E_{2\text{ cis con}}^\ddagger$ 26.9		
5	437c \rightarrow 438c_{trans} \rightarrow 439c	C ₆ H ₅	24.4 ^b	-1.6	1.2 ^e	$\Delta E_{2\text{ trans dis}}^\ddagger$ 17.5	6.7	-25.2
						$\Delta E_{2\text{ trans con}}^\ddagger$ 24.2		
6	437d \rightarrow 438d_{cis} \rightarrow 439d	S(O) ₂ H	22.2 ^a		0.5 ^d	$\Delta E_{2\text{ cis dis}}^\ddagger$ 23.9	-1.6	-31.3
						$\Delta E_{2\text{ cis con}}^\ddagger$ 22.3		
7	437d \rightarrow 438d_{trans} \rightarrow 439d	S(O) ₂ H	19.3 ^b	-2.9	-5.3 ^e	$\Delta E_{2\text{ trans dis}}^\ddagger$ 16.6	-2.9	-31.3
						$\Delta E_{2\text{ trans con}}^\ddagger$ 13.7		
8	440 \rightarrow 441 \rightarrow 442	H	33.6		12.8	$\Delta E_{2\text{ dis}}^\ddagger$ 15.2	19.4	-27.7
						$\Delta E_{2\text{ con}}^\ddagger$ 34.6		

^a $\Delta E_{1\text{ cis}}^\ddagger$; ^b $\Delta E_{1\text{ trans}}^\ddagger$; ^c $\Delta\Delta E_1^\ddagger = \Delta E_{1\text{ trans}}^\ddagger - \Delta E_{1\text{ cis}}^\ddagger$; ^d $\Delta E_{438\text{cis}}$; ^e $\Delta E_{438\text{trans}}$; ^f $\Delta\Delta E_2^\ddagger = \Delta E_{2\text{ con}}^\ddagger - \Delta E_{2\text{ dis}}^\ddagger$

En lo que concierne al efecto electrónico que ejercen los sustituyentes X, respecto al aleno **437a** no sustituido en su carbono terminal ($\Delta E_1^\ddagger = 28.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$), cabe señalar que la presencia de un grupo metilo no varía prácticamente el valor de la barrera energética para la primera etapa, siendo los valores de dicha barrera $\Delta E_{1\text{ cis}}^\ddagger = 28.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la conversión **437b** \rightarrow **438b_{cis}** y $\Delta E_{1\text{ trans}}^\ddagger = 28.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la conversión **437b** \rightarrow **438b_{trans}**. Por el contrario, tanto la presencia de un grupo fenilo (entradas 4 y 5) como de un grupo sulfonilo (entradas 6 y 7) contribuye de forma significativa al descenso en los valores de las barreras energéticas ΔE_1^\ddagger , siendo su efecto más notable en el caso del sustituyente sulfonilo X = S(O)₂H, en el que $\Delta E_{1\text{ cis}}^\ddagger = 22.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta E_{1\text{ trans}}^\ddagger = 19.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente. Tal efecto se puede atribuir al incremento de la

electrofilia del fragmento alénico, unido a las características de hidruro del átomo de hidrógeno que migra.

Como ya se comentó en el apartado de Introducción de este capítulo, la migración de hidrógeno en sustratos que contienen fragmentos aleno sustituidos puede seguir dos trayectorias, *syn* o *anti*, respecto al sustituyente X situado en el carbono terminal. En última instancia, este proceso lleva inherente la generación de un doble enlace estereogénico. Así, una trayectoria *syn* respecto al sustituyente X ocurriría a través del estado de transición **ET1_{trans}**, rindiendo los intermedios **438_{trans}**, mientras que la trayectoria alternativa, *anti* a X, generaría los intermedios **438_{cis}** a través de **ET1_{cis}**.



Esquema 4.36. Trayectorias *syn* y *anti* para el modo suprafacial de las migraciones [1,5]-H en los alenos **437b-d**.

Los cálculos predicen que las diferencias $\Delta\Delta E_1^\ddagger$ entre las energías de activación de las trayectorias *syn* y *anti* siguen un orden creciente desde X = Me (-0.2 kcal.mol⁻¹) a X = Ph (-1.6 kcal.mol⁻¹) a X = S(O)₂H (-2.9 kcal.mol⁻¹). Esto implica, primero, que para los alenos sustituidos **437b-d** las barreras de energía para los canales de reacción que rinden los intermedios **438_{trans}** son, en todos los casos computados, menores que las asociadas a los canales que proporcionan los intermedios **438_{cis}**, y segundo, que en todos los casos estudiados se observa una preferencia por el modo de migración que sigue una trayectoria *syn*. Este resultado se puede interpretar de forma tentativa en base al mayor grado de congestión estérica en **ET_{cis}** que en **ET_{trans}**.

Análogamente, y como cabía esperar de antemano, los valores de las energías $\Delta E_{438trans}$ son menores que las ΔE_{438cis} (ver valores ΔE_{438} entradas 2-7), habiendo encontrado la mayor diferencia para el caso en que X = S(O)₂H, en el que la energía de reacción para la conversión del aleno **437d**

en el intermedio **438d_{trans}** es 5.8 kcal.mol⁻¹ menor que para la conversión al intermedio **438d_{cis}**. Cabe destacar que, en todos los casos estudiados, la primera etapa se ha calculado como un proceso endergónico, salvo cuando X = S(O)₂H que resulta exergónica en 5.3 kcal.mol⁻¹.

En relación a la segunda etapa de reacción, el cierre electrocíclico de anillo 6π de los intermedios **438a-d** a los espirociclos finales **439a-d**, los cálculos predicen que la mayoría de los intermedios pueden evolucionar siguiendo al menos un canal en que la barrera de energía ΔE₂[‡] es menor que la respectiva ΔE₁[‡]. En base a esto, podemos decir que, como tendencia general, la etapa determinante de la velocidad de reacción sería la etapa inicial de migración [1,5]-H. Tal y como se observa en los perfiles de reacción, dibujados en las figuras **4.4**, **4.5**, **4.6** y **4.7**, los cálculos muestran que la electrociclación de los intermedios **438a-d** a los naftalenos finales **439a-d** ocurre como un proceso altamente exergónico, probablemente como consecuencia de la recuperación de aromaticidad en el anillo bencénico.

Al principio de la discusión de este estudio computacional se avanzó que los intermedios **438a-d** y **441** podían electrociclar de dos modos alternativos, disrotatorio y conrotatorio, *vía* los estados de transición localizados denotados como **ET_{dis}** y **ET_{con}**. Esta etapa merece ser discutida más extensamente debido a los resultados obtenidos.

En la figura **4.9** se muestran las geometrías optimizadas para los cuatro posibles tipos de estados de transición **ET2**. La estructura de transición correspondiente al modo disrotatorio, **ET2_{dis}**, muestra una conformación de bote en el anillo de seis miembros que se está formando, estando los enlaces C1-C2 y C5-C6 prácticamente eclipsados. En contraste, el estado de transición correspondiente al canal conrotatorio, **ET2_{con}**, adopta una conformación de silla retorcida con los enlaces en las posiciones C1 y C6 alternados, es decir, el ángulo diedro que forman los átomos C1-C2-C5-C6 es mayor de cero grados. Las estructuras de los estados de transición **ET2_{cis}** muestran el sustituyente X *inward*,³³ mientras que en la de los estados de transición **ET2_{trans}** el sustituyente está *outward*.³⁴

³³ Expresión que hace referencia a una orientación de X hacia dentro del pseudo-ciclo de seis miembros.

³⁴ Expresión que hace referencia a una orientación de X hacia fuera del pseudo-ciclo de seis miembros.

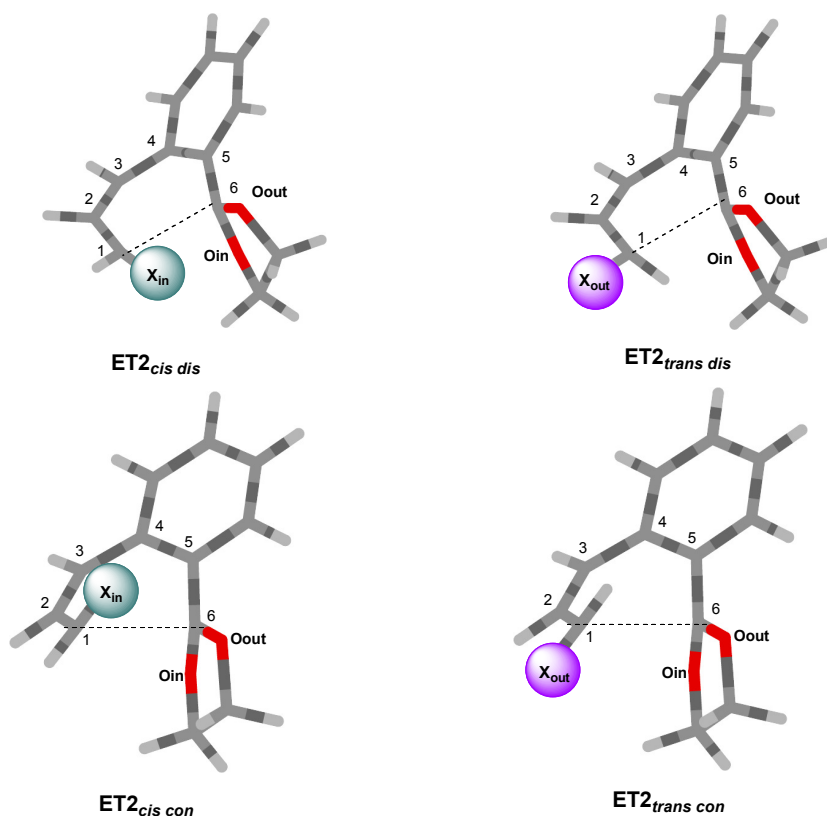


Figura 4.9. Representación de los cuatro posibles tipos de estados de transición **ET2** remarcando las posiciones del sustituyente X en C1 y de los dos oxígenos en C6 (subíndice in = inward, subíndice out = outward).

De acuerdo con las reglas de selección para las reacciones pericíclicas,³⁵ los datos recogidos en la tabla 4.5 muestran que la energía de activación asociada al modo disrotatorio es menor que la calculada para el conrotatorio, salvo en la conversión del sulfonil-aleno **437d** al espirociclo **439** (entradas 6 y 7). Los cálculos determinan que la electrociclación de **438d_{trans}** a través del modo conrotatorio presenta una barrera de 13.7 kcal.mol⁻¹, que es 2.9 unidades menor que la correspondiente a la electrociclación alternativa en un modo disrotatorio. De forma similar, se encontró que el modo conrotatorio de electrociclación para **438d_{cis}** tiene una barrera de energía 1.6 kcal.mol⁻¹ menor que el modo disrotatorio.

Con el fin de arrojar un poco de luz e intentar razonar el porqué de estos resultados anómalos llevamos a cabo una inspección más detallada de las barreras ΔE_2^\ddagger para todos los casos estudiados.

³⁵ (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry* Wiley VCH, Weinheim, **1970**. (c) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682.

Se encontró que para los intermedios **438a-d_{trans}** las diferencias entre los valores de las barreras asociadas a los dos modos posibles de rotación en la etapa de electrociclación son mayores que para los intermedios **438a-d_{cis}** (ver $\Delta\Delta E_2^\ddagger$ en la Tabla 4.5). Si se comparan estos valores se puede destacar lo siguiente:

- La diferencia más alta se ha hallado para el caso del intermedio **441** en el que no está presente la unidad 1,3-dioxolano, $\Delta\Delta E_2^\ddagger = 19.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

- Aunque alta, pero de menor valor que la anterior, es la diferencia entre las barreras de energía de ambos modos de electrociclación de **438a**, en el que uno de los átomos de carbono terminales de la cadena hexatriénica está disustituido por una función dioxolano y el otro extremo no está sustituido ($\Delta\Delta E_2^\ddagger = 10.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

- Si el carbono terminal de la cadena carbonada conjugada está sustituido por un grupo metilo se observa que para el intermedio **438b_{trans}** la diferencia entre las barreras de energía de ambos modos de cierre es de $13.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para el intermedio **438b_{cis}** esta diferencia disminuye a $\Delta\Delta E_2^\ddagger = 3.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

- Si X es Ph la diferencia de energía entre las barreras de las ciclaciones disrotatoria y conrotatoria decrece notablemente, siendo su valor de $6.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para el intermedio **438c_{trans}**, mientras que para el intermedio **438c_{cis}** tan solo es de $1.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Del análisis de estos datos se concluye que la preferencia por el modo disrotatorio va descendiendo desde **438a** a **438c** (X = H, CH₃, Ph; entradas de la 1 a la 5) incluso con una inversión del orden de preferencia en **438d** (X = S(O)₂H; entradas 6 y 7). Una explicación razonable al hecho de que las diferencias entre las barreras energéticas para ambos modos de rotación sea menor en el caso de los intermedios *cis* que en los *trans* podría ser la mayor congestión estérica presente en los estados de transición *cis*. Como se puede observar en la figura 4.9, en los estados de transición **ET_{cis}** los dos átomos situados en *inward* en C1 y C6 están bastante más próximos que en sus análogos **ET_{trans}**, en los que el grupo X está en *outward*.

Tomando como referencia estos resultados parece obvio pensar que la congestión estérica en los estados de transición **ET2** es el factor determinante de las barreras energéticas de la etapa de electrociclación 6π , haciendo que los valores asociados a las barreras de los dos modos se vayan igualando siguiendo una tendencia decreciente desde el estado de transición que presenta menos demanda estérica (X = H) al más congestionado [X = S(O)₂H], incluso con una inversión en la preferencia de rotación según las reglas de selección para este último caso. Además, de la comparación de las diferencias de las barreras energéticas en los modos de rotación de **441** y **438a**, $19.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $10.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, entradas 8 y 1 respectivamente, se puede argumentar tentativamente que la inclusión de un sustituyente en el átomo de carbono C1 debe provocar no

sólo una repulsión estérica con la función 1,3-dioxolano unida a C6, sino también, dificultar la libre rotación requerida a lo largo del enlace C5-C6 para el transcurso del cierre electrocíclico de anillo. Por otra parte, a nuestro parecer, los efectos electrónicos de los sustituyentes no parecen jugar un papel relevante en el valor de las barreras energéticas de la etapa de electrociclación, ni en la selectividad en el modo de rotación de estos procesos pericíclicos, sino que sólo influyen en la primera etapa de transferencia de hidruro.

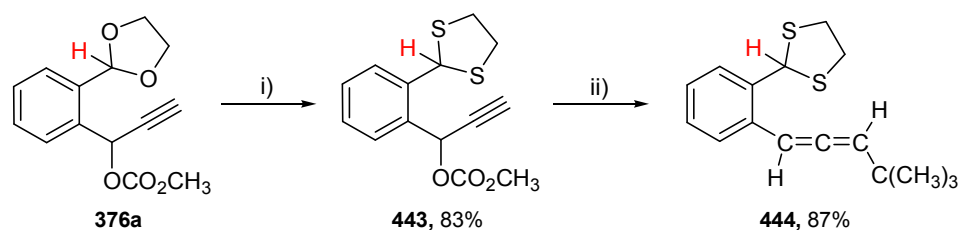
Las reglas de selección basadas en la conservación de la simetría orbitalica predicen una preferencia por el modo de rotación disrotatorio para los procesos térmicos de electrociclación 6π , aunque según lo concluido de este estudio computacional, se podría razonar que cuanto mayor sea la voluminosidad de los sustituyentes unidos a los extremos de la cadena carbonada hexatriénica el modo conrotatorio es más competitivo, e incluso, si la interferencia estérica es suficiente, este modo de rotación podría llegar a ser el más accesible energéticamente.

2.7 Estudio de migración [1,5]-H en un 1,3-ditioalano-aleno.

Para terminar con el estudio experimental de procesos tándem [1,5]-H/CEA- 6π en fenilcumulenos sustituidos en posición *orto* por una unidad con capacidad dadora de hidruro, decidimos explorar si, al igual que ocurría en los 1,3-ditioacetal-heterocumulenos estudiados previamente por nuestro grupo de investigación, estructuras alénicas portadoras de una función 1,3-ditioalano serían capaces de experimentar la secuencia tándem planeada bajo tratamiento térmico.

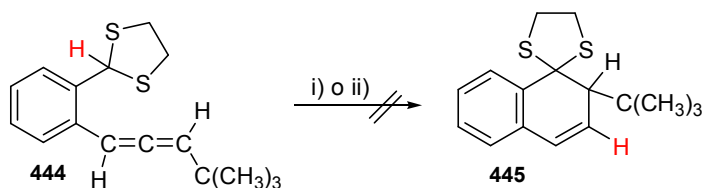
Con este fin preparamos el aleno **444** siguiendo la secuencia de síntesis en dos etapas mostrada en el esquema **4.37**. En primer lugar, se sometió el 1,3-dioxolano-carbonato **376a** a una reacción de transacetalización con 1,2-etanoditioal, en presencia de bromuro de bromodimetilsulfonio,³⁶ obteniéndose el carbonato ditioacetálico **443** en buen rendimiento. La subsiguiente reacción de sustitución S_N2' del carbonato propargílico **443** con cuprato de *tert*-butilmagnesio (generado *in situ* por tratamiento de bromuro de *tert*-butilmagnesio con yoduro de cobre y bromuro de litio) proporcionó el 1,3-ditioalano-aleno **444** en excelente rendimiento.

³⁶ Khan, A. T.; Mondal, E.; Ghosh, S.; Islam, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2002.



Esquema 4.37. Preparación del aleno **444**. *Condiciones y reactivos:* i) 1,2-etanoditiol, Me_2SBr_2 , t.a., 10 min; ii) $(\text{CH}_3)_3\text{CMgBr}$, CuI , LiBr , tetrahidrofurano anhidro, 0°C , 40 min.

El tratamiento térmico de una disolución del aleno **444** en tolueno, a temperatura de reflujo durante 48 horas, no propició su evolución, recuperándose dicho compuesto inalterado. Tras ello, se decidió someter el aleno **444** a condiciones térmicas más enérgicas. Así, cuando se calentó una disolución del aleno **444** en tolueno a 150°C en tubo cerrado durante más de 72 horas no se formó el espirociclo **445** esperado, sino que en su lugar se obtuvo una mezcla compleja de reacción, probablemente debido a la descomposición del aleno de partida.



Esquema 4.38. Tratamiento térmico del 1,3-ditiolano-aleno **444**. *Condiciones y reactivos:* i) tolueno anhidro, reflujo, 48 h; ii) tolueno anhidro, 150°C , tubo cerrado, > 72 h.

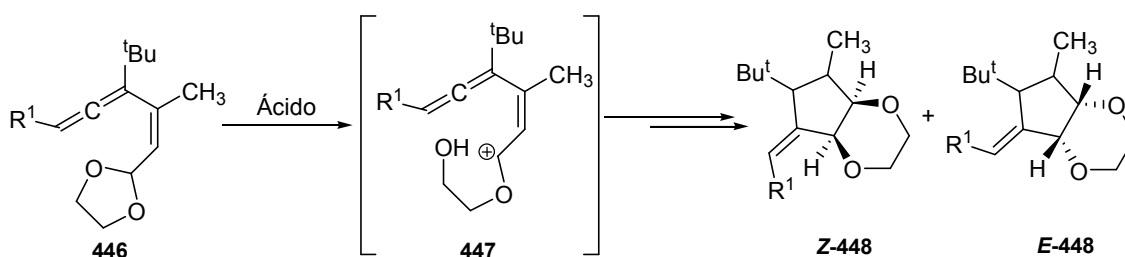
2.8 Estudio de la ciclación catalizada por ácidos de acetal-alenos.

Por otra parte, sabiendo que las funciones aleno pueden interaccionar con ácidos Lewis propiciando una disminución de densidad electrónica en esta función, o dicho de otra forma, incrementando la posibilidad de un ataque nucleófilo a la unidad cumulénica, decidimos ensayar un procedimiento alternativo de ciclación en acetal-alenos catalizado por un agente ácido. Se ha de tener en cuenta, como sugieren algunos ejemplos descritos en la bibliografía, que algunos acetal-alenos experimentan reacciones que involucran una etapa de apertura del anillo de la función acetálica debido a la presencia de una especie con carácter ácido en el medio de reacción.

Así, desde hace algunos años se conoce que los ácidos Lewis son útiles para catalizar reacciones de adición de carbonos nucleófilos al carbono C2 de acetales, con el consecuente reemplazamiento de un grupo alcoxilo. El primer ejemplo de este tipo de reacción fue descrito por Mukaiyama en 1974, en el que el tratamiento de acetales con éteres enólicos en presencia de TiCl_4

rinde β -alcoxicetonas.³⁷ Desde entonces, se han documentado multitud de procesos intermoleculares similares al de Mukaiyama variando la naturaleza del nucleófilo.³⁸ Incluso, se ha descrito que fragmentos alqueno³⁹ y alquino⁴⁰ unidos a sustratos acetálicos experimentan procesos de carbo- y heterociclación basados en una etapa de cicloisomerización catalizada por un ácido Lewis. Más interesante para el curso de nuestra investigación son los ejemplos descritos en acetal-alenos en los que la unidad aleno actúa como nucleófilo interno.

El grupo de Ángel R. de Lera ha estudiado, experimental y computacionalmente, un interesante reagrupamiento, catalizado por un ácido, de los 2-[(1*Z*)-hexa-1,3,4-trienil]dioxolanos **446** a las tetrahidroalquilidenciclopenta-1,4-dioxinas **Z-448** y **E-448**. Este proceso involucra una etapa mecanística de cierre electrocíclico de anillo de los vinilalenil carbocationes sustituidos **447**.⁴¹



Esquema 4.39. Ciclación de los acetal-alenos **446**.

³⁷ Mukaiyama, T.; Izawa, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 323.

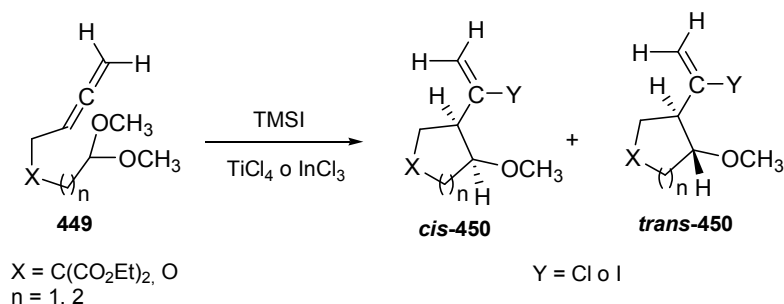
³⁸ (a) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8089. (b) Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915. (c) Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107. (d) Muller, P.; Nury, P.; Bernardinelli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4137. (e) Baghdasarian, G.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6851. (f) Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907. (g) Hiyama, T. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 337. (h) Schneider, U.; Dao, H. T.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2488.

³⁹ (a) Trost, B. M.; Lee, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6556. (b) Hirst, G. C.; Howard, P. N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1514. (c) Melany, M. L.; Lock, G. A.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3925. (d) Trost, B. M.; Chen, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12541.

⁴⁰ (a) Kim, Y.-H.; Lee, K.-Y.; Oh, C.-Y.; Yang, J.-G.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 837. (b) Johnson, T. O.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7361. (c) Nakamura, I.; Bajracharya, G. B.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4328. (d) Nakamura, I.; Bajracharya, G. B.; Wu, H.; Oishi, K.; Mizushima, Y.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15423. (e) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9844. (f) Dube, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062. (g) Nakamura, I.; Chan, C. S.; Araki, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 309. (h) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (i) Xu, T.; Yang, Q.; Li, D.; Dong, J.; Yu, Z.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9264.

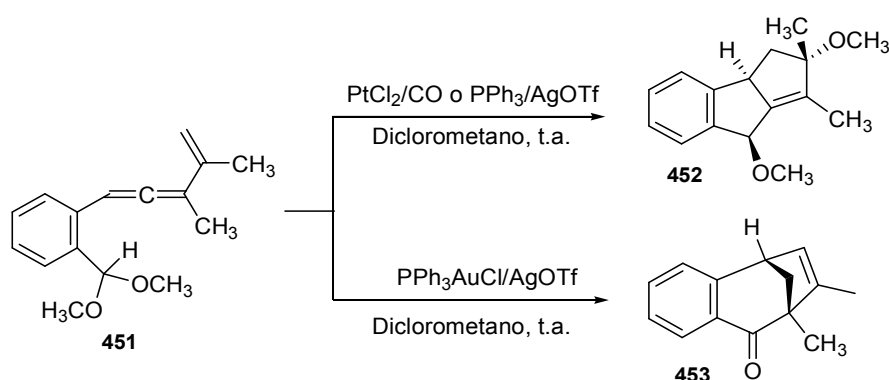
⁴¹ (a) Iglesias, B.; De Lera, A. R.; Rodríguez-Otero, J.; López, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4021. (b) De Lera, A. R.; Rey, J. G.; Hrovat, D.; Iglesias, B.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7425.

También se ha descrito que la combinación de *N*-trimetilsilimidazol (TMSI) con TiCl_4 o InCl_3 induce la ciclación de los alenil-(dimetoximetil)acetales **449** para formar los cicloalcanos [$\text{X} = \text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$] y derivados de furanos ($\text{X} = \text{O}$, $n = 1$) y/o piranos ($\text{X} = \text{O}$, $n = 2$) **450** sustituidos en la posición 2 por fragmentos haloalqueno.⁴²



Esquema 4.40. Ciclación de los acetal-alenos **449** inducida por TMSI/ TiCl_4 o TMSI/ InCl_3 .

Recientemente, el grupo de Liu ha demostrado que la quimioselectividad de la cicloisomerización de los 1-(dimetoximetil)bencenos **451** sustituidos en la posición *orto* por grupos 3-alquenilaleno depende del catalizador utilizado. El tratamiento de estos acetal-alenos con PtCl_2/CO o $\text{PPh}_3/\text{AgOTf}$ rinde un único estereoisómero del biciclo[3.3.0]octano **452** resultante, mientras que el uso de $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgOTf}$ como catalizador, proporciona, tras hidrólisis de la mezcla de reacción, las biciclo[3.2.1]oct-6-en-2-onas **453**. La etapa clave de estas transformaciones es un proceso de adición 1,3 del enlace C-H acetálico a un fragmento vinilcarbenoide generado en en las primeras etapas de reacción.⁴³

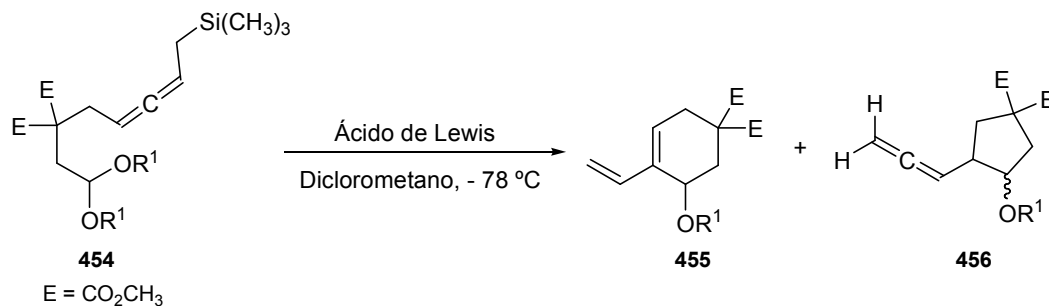


Esquema 4.41. Ciclación de los acetal-alenos **451**.

⁴² Kang, S.-K.; Kim, Y.-M.; Ha, Y.-H.; Yu, C.-M.; Yang, H.; Lim, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9105.

⁴³ Bhunia, S.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488.

Por último, Ogasawara ha publicado que el tratamiento con ácidos Lewis de sustratos que contienen fragmentos acetal y (alenilmetil)silano **454**, conectados ambos a través de un cadena carbonada de cuatro eslabones, provoca una secuencia tándem de sustitución electrofílica intramolecular y posterior ciclación para rendir una mezcla de los vinilciclohexenos **455** y los alenilciclopentanos **456**.⁴⁴

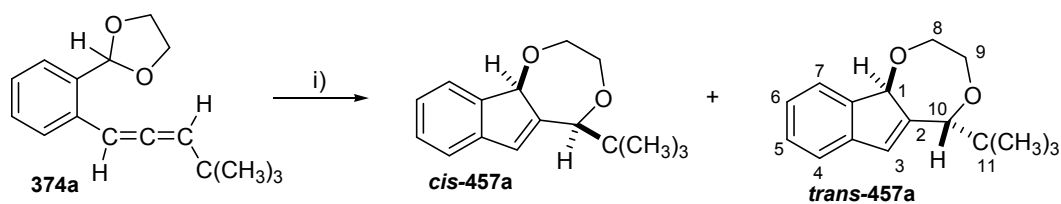


Esquema 4.42. Ciclación de los acetal-(alenilmetil)silanos **454** catalizada por ácidos Lewis.

Con todo ello en mente, la investigación correspondiente a este apartado de la Memoria comenzó por estudiar el comportamiento del acetal-aleno **374a** frente a varios ácidos. Así, elegimos para el ensayo catalítico inicial tanto ácidos Lewis, hexafluoro antimoniato de plata (AgSbF₆), cloruro de oro (I) (AuCl) y perclorato de litio (LiClO₄), como un ácido Brønsted, el ácido trifluoroacético (CF₃CO₂H).

En el esquema **4.43** se muestra como el tratamiento de **374a** (ver preparación en Esquema **4.9**) con una cantidad catalítica de AgSbF₆ y AuCl o una cantidad equimolecular de ácido trifluoroacético, en disolución de diclorometano a temperatura ambiente durante no más de 15 minutos, proporcionó el indeno-1,4-dioxepano **457a**. La evolución de estas reacciones pudo seguirse mediante espectroscopia de IR del crudo de reacción, siguiendo la desaparición de la banda de absorción a 1946 cm⁻¹. Cuando el aleno **374a** se trató con LiClO₄, en diclorometano a temperatura ambiente, se recuperó inalterado después de un largo periodo de reacción.

⁴⁴ Ogasawara, M.; Okada, A.; Murakami, H.; Watanabe, S.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4240.



Esquema 4.43. Preparación de los indeno-1,4-dioxepanos *cis*-**457a** y *trans*-**457a**. Condiciones y reactivos: i) Ácido, diclorometano anhidro, t.a., 15 min.

En algunas de estas reacciones se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles *cis* y *trans*. Así, como indican los datos recogidos en la tabla 4.6, el uso de AgSbF_6 rindió exclusivamente el diastereoisómero *trans* del indeno-1,4-dioxepano **457a** (entrada 1), mientras que el tratamiento del aleno **374a** con AuCl o con ácido trifluoroacético proporcionó una mezcla de ambos isómeros en proporciones variables. Estas relaciones *trans/cis* se calcularon a partir de la integración de las señales correspondientes a los protones del grupo *tert*-butilo en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H de la mezcla resultante, siendo 1:1 para el caso de usar el catalizador de oro (entrada 2) y 1:2 cuando se utiliza el ácido prótico (entrada 3). Estas mezclas de diastereoisómeros se pudieron separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

Tabla 4.6. Indeno-1,4-dioxepano **457a**.

Entrada	Ácido (equivalentes)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	Rdto. <i>cis</i> - 457a + <i>trans</i> - 457a (%)
1	AgSbF_6 (0.1)	1:0	62
2	AuCl (0.2)	1:1	90
3	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.0)	1:2	92
4	LiClO_4 (0.1)	-	-

La determinación estructural de *cis*-**457a** y *trans*-**457a** se realizó a partir de sus datos espectroscópicos y analíticos, aunque fue necesaria la obtención de un monocristal del único isómero obtenido en la reacción catalizada por AgSbF_6 (entrada 1, Tabla 4.6), y su estudio cristalográfico mediante difracción de rayos-X (Figura 4.10), para la asignación inequívoca de la disposición relativa *trans* entre los hidrógenos unidos a los carbonos C1 y C10 en este diastereoisómero (C3 y C12 en la numeración utilizada en el estudio cristalográfico).

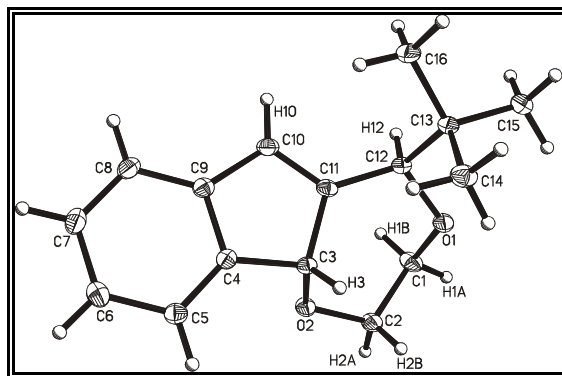


Figura 4.10. Representación ORTEP de la estructura molecular del *trans*-indeno-1,4-dioxepano *trans*-457a, obtenida mediante difracción de rayos X (mostrando la numeración utilizada en el estudio cristalográfico)

En el espectro de RMN de protón de *trans*-457a los protones del grupo *terc*-butilo resuenan a un valor de desplazamiento químico de $\delta = 0.96$ ppm como singlete. La señal del hidrógeno del doble enlace indénico H-C3 se observa a un valor de desplazamiento químico de $\delta = 6.51$ ppm. De especial interés son el singlete a $\delta = 5.00$ ppm asignado al hidrógeno unido a C1 y el singlete atribuible a la resonancia del protón H-C10 a un desplazamiento químico de $\delta = 4.19$ ppm. Su espectro de RMN de carbono-13 muestra la señal debida al átomo de carbono cuaternario C11 a un desplazamiento químico de $\delta = 36.8$ ppm, mientras que C1 resuena a $\delta = 85.0$ ppm y C10 a un desplazamiento químico más alto $\delta = 87.6$ ppm. La señal observada a $\delta = 130.3$ ppm se ha asociado a la resonancia del átomo de carbono C3- (sp^2) .

Del espectro de resonancia magnética nuclear de protón de *cis*-457a cabe destacar que: a) los nueve protones equivalentes del grupo *terc*-butilo aparecen a un desplazamiento químico de $\delta = 1.14$ ppm como singlete, b) H-C3 resuena a un valor de $\delta = 6.87$ ppm como singlete, c) el espectro muestra también un singlete a un desplazamiento químico $\delta = 5.08$ ppm atribuible a H-C1 y otro singlete a $\delta = 3.84$ ppm asociado a H-C10. En su espectro de RMN de ^{13}C el carbono C11 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 34.9$ ppm, mientras que los carbonos C1 y C10 resuenan a $\delta = 82.7$ ppm y $\delta = 86.7$ ppm, respectivamente; y la señal a $\delta = 128.9$ ppm se asocia a C3.

La disposición relativa *cis* de los hidrógenos H-C1 y H-C10 en *cis*-457a se confirmó mediante experimentos de NOE diferencia, ya que no fue posible el crecimiento de un monocristal válido para su estudio cristalográfico. Así, cuando se irradió a la frecuencia de resonancia del protón H-C10 ($\delta = 3.84$ ppm) se observó NOE en el hidrógeno H-C1, lo que indica una disposición espacial de ambos protones hacia el mismo lado del plano determinado por los átomos C1-C2-C10. Este experimento se realizó igualmente en una muestra del isómero *trans*-457a, no observándose NOE entre el par de hidrógenos H-C10 y H-C1.

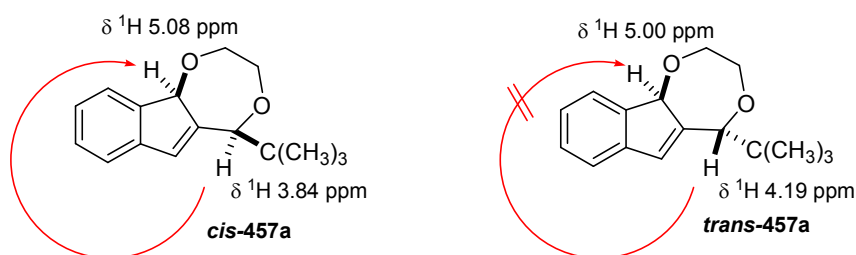
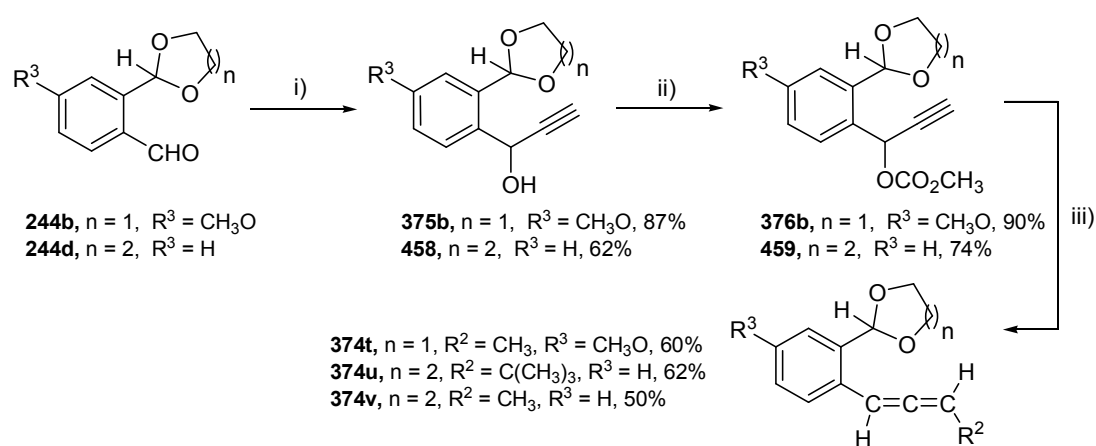


Figura 4.11. NOEs observados en **cis-457a** y valores de desplazamiento químico en ppm en RMN de ^1H .

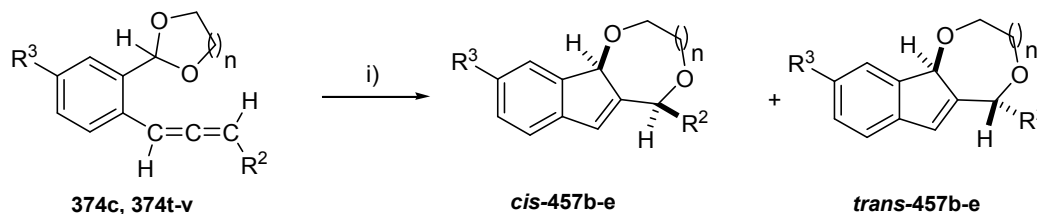
A continuación decidimos estudiar este modo de ciclación en los acetal-alenos **374c** y **374t-v** utilizando AgSbF_6 como catalizador. La decisión de usar este ácido Lewis, y no otro, se tomó considerando que el mayor grado de diastereoselectividad en las transformaciones **374a** \rightarrow **457a** ensayadas se obtuvo cuando se empleó dicho catalizador (entrada 1, Tabla 4.6), aun cuando el rendimiento del proceso era relativamente menor que al usar AuCl y ácido trifluoroacético (entradas 2 y 3, Tabla 4.6).

La preparación de los nuevos alenos **374t-v**, monosustituídos en su átomo de carbono terminal por un grupo alquilo, se realizó de forma análoga a la ya descrita para los 1,3-dioxolano-alenos **374a,b** (ver Esquema 4.9). Así, el tratamiento de los benzaldehídos **244b,d** con bromuro de etilmagnesio proporcionó los alcoholes propargílicos **375b** y **458**, que se transformaron en los carbonatos **376b** y **459** mediante reacción con cloroformiato de metilo en presencia de piridina. Finalmente, la reacción de los carbonatos **376b** y **459** con distintos organocupratos de alquilmagnesio condujo a los alenos **374t-v** (Esquema 4.44).



Esquema 4.44. Preparación de los alenos **374t-v**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahydrofurano anhidro, 0°C , 40 min, ii) ClCO_2CH_3 , piridina, diclorometano anhidro, 0°C , 1 h; iii) R^2MgBr , CuI , LiBr , tetrahydrofurano anhidro, 0°C , 40 min.

El posterior tratamiento catalítico con 0.1 equivalentes de AgSbF_6 de los alenos **374c** ($n = 1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$), y **374t-v**, en diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante 15 minutos, rindió los indenos **457b-e**, que se aislaron en rendimientos moderados.



Esquema 4.45. Preparación de los indenos **457b-e**. *Condiciones y reactivos:* i) AgSbF_6 (0.1 eq), diclorometano anhidro, t.a., 15 min.

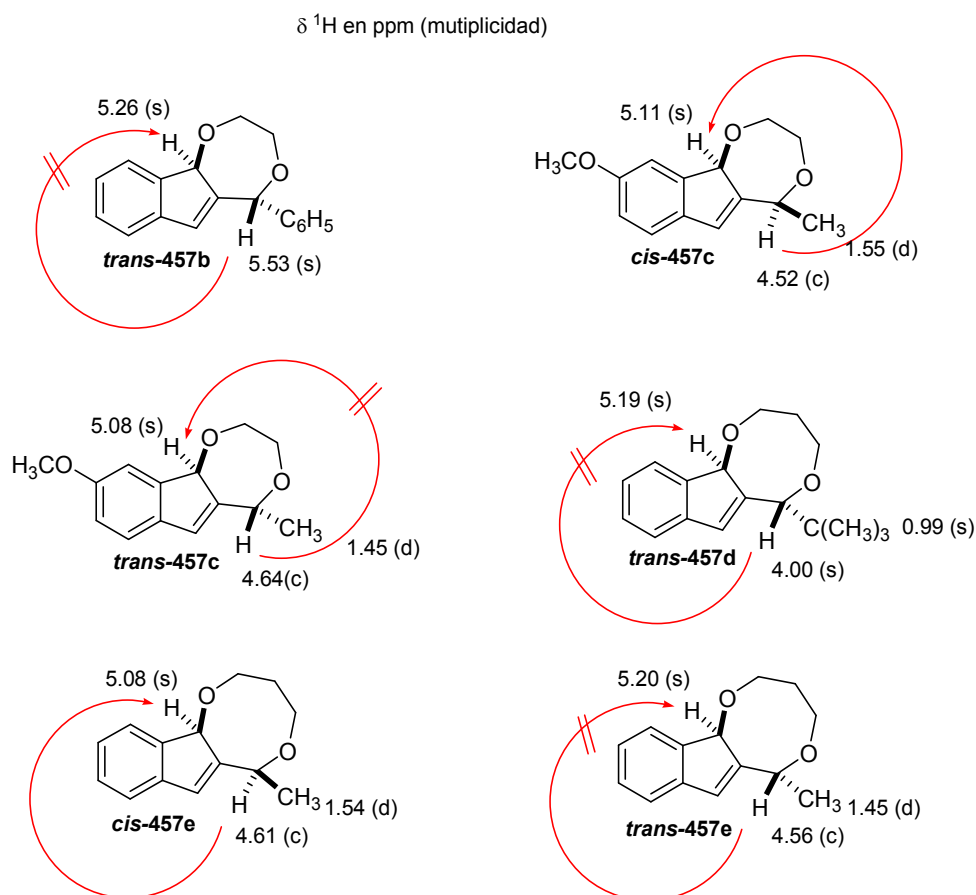
Como se indica en la tabla 4.7, cuando el resto unido al carbono terminal de la agrupación aleno es fenilo o *tert*-butilo las respectivas transformaciones **374c** \rightarrow **457b** y **374u** \rightarrow **457d** ocurren con un grado de diastereoselectividad máximo, a favor del isómero *trans*, mientras que se obtienen mezclas de los diastereoisómeros *trans/cis*, en proporción 3:1, cuando el producto de partida está sustituido por un grupo metilo en su unidad alénica. La relación diastereoisomérica en estos casos se calculó a partir de la integración de las señales correspondientes a los protones del grupo metilo en los espectros de protón de las mezclas resultantes. Desafortunadamente, las mezclas de los isómeros obtenidos en estos últimos ejemplos no se pudieron resolver mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Tabla 4.7. Indeno-1,4-dioxepanos **457b,c** ($n = 1$) e indeno-1,5-dioxocanos **457d,e** ($n = 2$).

Entrada	Compuesto	R^2	R^3	n	<i>trans:cis</i>	Rdto. <i>cis-457</i> + <i>trans-457</i> (%)
1	457b	C_6H_5	H	1	1:0	27
2	457c	CH_3	CH_3O	1	3:1	60
3	457d	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	2	1:0	45
4	457e	CH_3	H	2	3:1	58

La determinación de la estructura de los compuestos **457b-e** se realizó gracias a los datos extraídos de sus espectros de IR, RMN de ^1H y ^{13}C . La propuesta de asignación de la disposición relativa *trans/cis* entre los protones H-C1 y H-C10 se llevó a cabo mediante experimentos monodimensionales de NOE diferencia en los casos en los que se obtiene un único estereoisómero (entradas 1 y 3), y de experimentos bidimensionales NOESY para los ejemplos en que se aísla una mezcla de ambos isómeros (entradas 2 y 4).

En el esquema 4.46 se muestran los desplazamientos químicos, en ppm, de varios átomos de hidrógeno seleccionados en los compuestos *cis*-457b-e y *trans*-457b-e. También se indican los resultados obtenidos en los experimentos NOE diferencia y NOESY 2D realizados con ambos isómeros.



Esquema 4.46. NOEs observados y no observados en 457b-e y valores de desplazamiento químico en ppm en RMN de ¹H (entre paréntesis se muestra la multiplicidad de la señal).

La obtención de un único diastereoisómero, el isómero *trans*, cuando el aleno de partida está sustituido por un grupo fenilo o *tert*-butilo podría atribuirse de forma tentativa a su mayor estabilidad al minimizarse el impedimento estérico entre dichos grupos y el sustituyente alcoxilo enlazado a C1, en comparación con el isómero *cis*. Por otra parte, se registraron espectros de protón de la mezcla *cis*-457c + *trans*-457c y *cis*-457e + *trans*-457e en cloroformo deuterado a tiempos variables durante dos meses, observando el aumento, de forma paulatina, de la concentración del isómero *trans* a la vez que disminuye la del isómero *cis*. La presencia de trazas de ácido clorhídrico procedentes del propio cloroformo deuterado, podría catalizar el proceso de isomerización observado en estos últimos ejemplos. Obviamente, el proceso de isomerización *cis/trans* en estos compuestos conllevaría en primer lugar la protonación de una de las dos funciones éter de *cis*-

457c,e, previsiblemente la que está unida al carbono C1 del indeno, que seguida de la fragmentación del enlace C1-O generaría un carbocatión bencílico que por posterior ataque nucleófilo del átomo de oxígeno, y desprotonación de la molécula, rendiría el isómero *trans*-**457c,e**.⁴⁵ Este resultado indica que el isómero *trans* es más estable termodinámicamente que el *cis*.

Con el propósito de corroborar esta última afirmación se realizó el siguiente experimento: a una disolución del 1,3-dioxolano-aleno **374a** en cloroformo deuterado a -50 °C se añadió un equivalente de ácido trifluoroacético y la evolución de la reacción se siguió por espectroscopia de RMN de ¹H, registrando espectros de la mezcla de reacción a diferentes temperaturas y a intervalos de tiempo de 15 minutos. En la figura **4.12** se muestran los espectros resultantes registrados, indicando a qué temperatura y a qué tiempo transcurrido desde el inicio de la reacción se midieron. Este experimento nos permitiría ralentizar la transformación del acetal-aleno **374a** y determinar la proporción de isómeros *cis* y *trans* del producto a diferentes tiempos de reacción.

A la vista de los resultados de este experimento se pueden extraer varias conclusiones: a) como cabía esperar, el tiempo de reacción requerido para que se consuma todo el aleno de partida, señales marcadas con “♦”, es algo mayor a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente; por debajo de 0 °C la reacción se completa tras 60-75 minutos mientras que a temperatura ambiente la transformación ocurre en 15 minutos; b) el producto que se forma en primer lugar es el diastereoisómero *cis* (ver las señales asociadas a dicho isómero, marcadas con “*”, en el espectro registrado a -10 °C, 60 min), lo que parece indicar que este isómero *cis* es el producto de control cinético de reacción; c) las señales asociadas al isómero *trans*, anotadas como “o”, comienzan a aparecer a los 75 minutos de reacción, cuando el acetal-aleno **374a** ha desaparecido por completo de la mezcla de reacción, lo que indica que el producto *trans* es fruto de un proceso de isomerización del compuesto *cis*; d) la concentración del isómero *cis* va disminuyendo mientras aumenta la proporción del *trans* en la mezcla (ver los espectros registrados a 25 °C); e) como se esperaba, sólo aparecen las señales asociadas al isómero *trans* tras dos meses del inicio de la reacción (ver espectro 25 °C, 2 meses), lo que confirma la hipótesis inicial de que el isómero *trans* es el producto de control termodinámico en la transformación del 1,3-dioxolano-aleno **374a** en el indeno-1,4-dioxepano **457a**.

⁴⁵ Para procesos de isomerización catalizados por ácidos en éteres, ver: (a) Alonso, F.; Meléndez, J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4814. (b) Vasu, D.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13638.

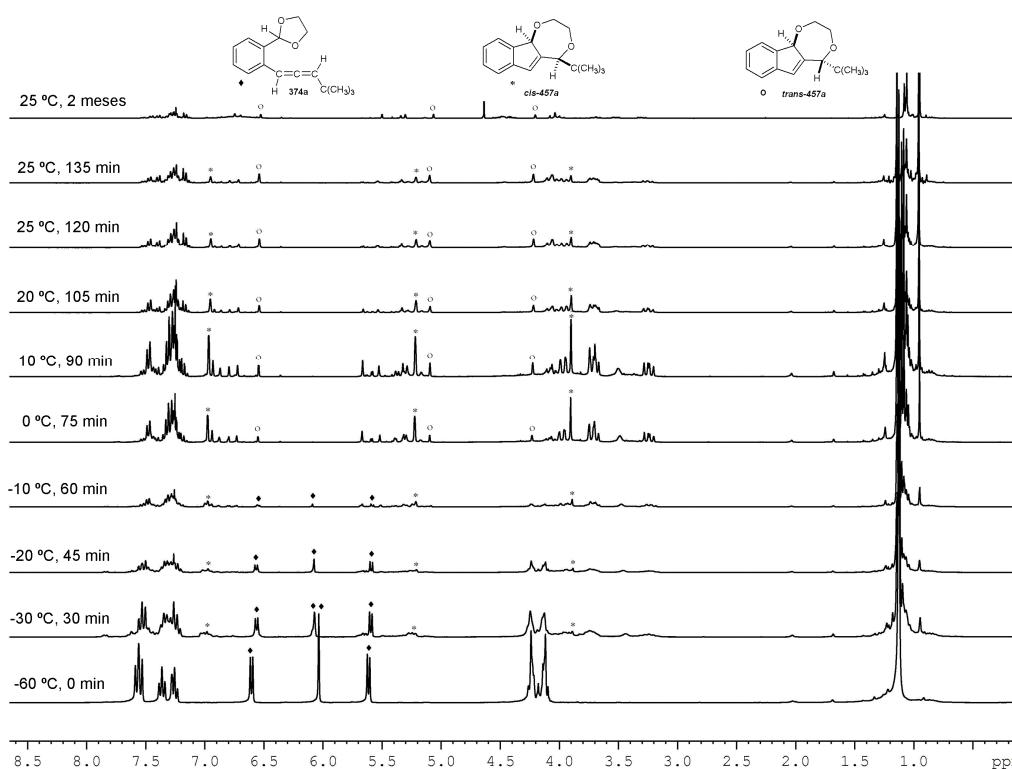
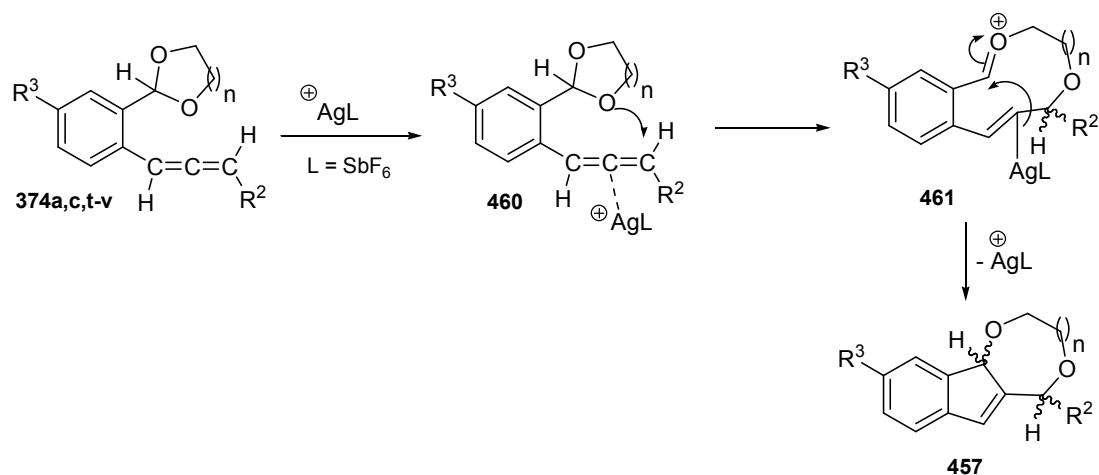


Figura 4.12. Espectros de RMN de ^1H registrados para la reacción de conversión **374a** \rightarrow **457a**.

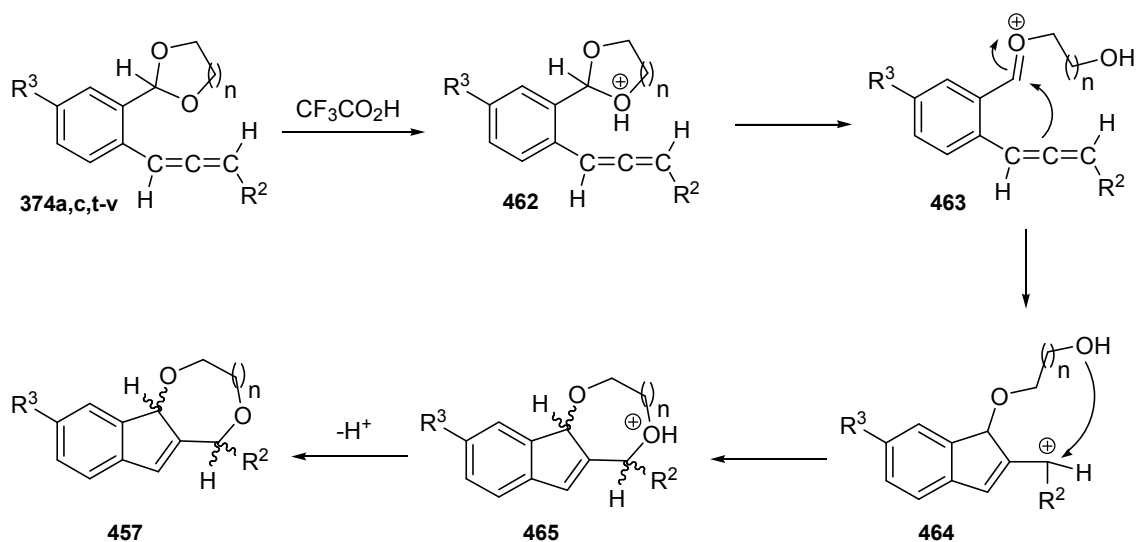
En base a los resultados obtenidos experimentalmente, y a los ejemplos de transformaciones similares descritas en la bibliografía, se pueden postular varios caminos de reacción para el proceso de ciclación intramolecular de los acetal-alenos **374a-b** y **374t-v** a los indenos sustituidos **457**, según sea la naturaleza del ácido usado en la transformación (para AgSbF_6 : **Mecanismo A**; para $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: **Mecanismo B**).

Mecanismo A: en primer lugar el metal se coordinaría a la función aleno disminuyendo la densidad electrónica de este fragmento, lo que favorecería la posterior adición nucleófila del átomo de oxígeno de la unidad acetálica para rendir los intermedios **461**. Una etapa de carbociclación en los macrociclos **461** mediante ataque del átomo de carbono central del aleno sobre el carbono originalmente acetálico deficitario en densidad electrónica, rendiría los indenos finales **457**. Simultáneamente debería producirse la descoordinación de la especie metálica.



Esquema 4.47. Mecanismo A postulado para la conversión de los alenos **374a,c,t-u** en **457** catalizada por AgSbF_6 .

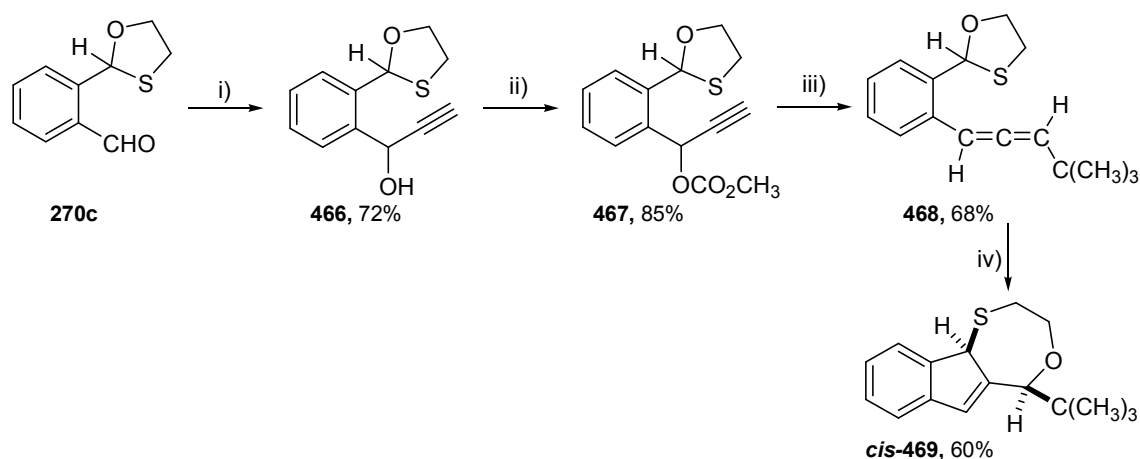
Mecanismo B: el proceso catalizado por el ácido Brønsted debería ocurrir *vía* los intermedios oxonio **463**, formados como resultado de una etapa de protonación de los acetal-alenos **374a,c,t-v** y posterior ruptura del enlace O-C del anillo acetálico. Después, un proceso de carbociclación en **463**, que supondría la generación del ciclo de cinco eslabones, rendiría los carbocationes **464**. Estos intermedios se transformarían en los cationes oxonio **465** por ciclación al unirse el oxígeno hidroxílico al átomo de carbono cargado positivamente. Finalmente, un proceso de desprotonación de las especies **465** concluiría en los compuestos **457**.



Esquema 4.48. Mecanismo B postulado para la conversión de los alenos **374a,c,t-u** en **457** catalizada por $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

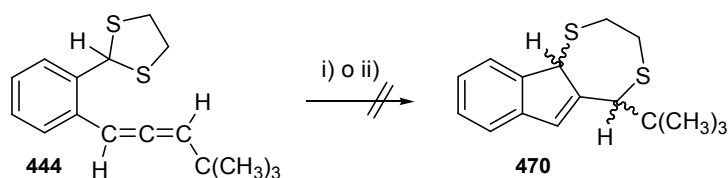
Con la idea de que alenos monosustituídos en su átomo de carbono terminal portadores de una unidad oxatolano o ditiolano, pudieran experimentar el mismo proceso de ciclación intramolecular que los alenos **374a,c,t-v** llevamos a cabo su preparación y posterior tratamiento ácido.

En primer lugar, el 1,3-oxatolano-aleno **468**, que se preparó a partir de 2-(1,3-oxatolano-2-il)benzaldehído **270c** siguiendo la ruta sintética mostrada en el esquema **4.49**, se trató con el catalizador de plata en disolución de diclorometano. Tras 15 minutos la reacción se dio por finalizada, al comprobar por espectroscopia de IR que la banda de absorción asociada a la vibración de la agrupación aleno (1946 cm^{-1}) había desaparecido. La purificación posterior del crudo de reacción en columna cromatográfica de gel de sílice permitió aislar el *cis*-indeno-1,4-oxatíepano *cis*-**469** en rendimiento moderado (60%).



Esquema 4.49. Preparación de *cis*-indeno-1,4-oxatíepano *cis*-**469**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min; ii) ClCO_2CH_3 , piridina, diclorometano anhidro, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; iii) $(\text{CH}_3)_3\text{CMgBr}$, CuI , LiBr , tetrahidrofurano anhidro, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min; iv) AgSbF_6 (0.1 eq), diclorometano anhidro, t.a., 10 h.

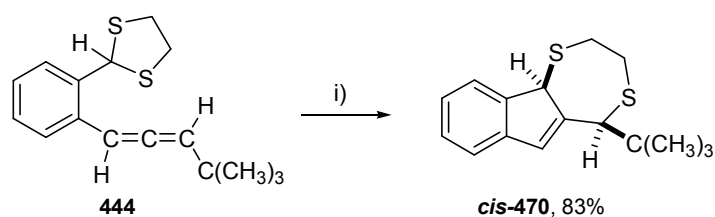
Para nuestra sorpresa, cuando se hizo reaccionar el 1,3-ditiolano-aleno **444** con AgSbF_6 y con AuCl , en disolución de diclorometano anhidro durante varias horas, éste se recuperó inalterado. Cabe destacar que en el análisis del crudo de reacción mediante RMN de ^1H no se detectaron trazas del indeno-1,4-ditíepano **470** esperado de un proceso de ciclación.



Esquema 4.50. Tratamiento ácido del aleno **444**. Condiciones y reactivos: i) AgSbF_6 (0.1 eq), diclorometano anhidro, t.a., 10 h; ii) AuCl (0.1 eq), diclorometano anhidro, t.a., 10 h.

La teoría ácido-base duro-blando (HSAB, Hard and Soft Acids and Bases), que se basa en el concepto ácido-base descrito por Pearson,⁴⁶ engloba a los ácidos Lewis Ag^+ y Au^+ dentro de la clase de ácidos blandos, pues estas especies interactúan fuertemente con bases blandas como son aquellas que contienen un átomo de azufre. Por otra parte, se han aislado complejos de Au^+ con un ligando tioéter, e incluso, se conoce que tioéteres bidentados interactúan con cationes Ag^+ formando complejos quelato 1:2 estables.⁴⁷ Así, que el 1,3-ditioalano-aleno **444** no evolucione al tratarlo con AgSbF_6 o AuCl se podría argumentar por la fuerte coordinación de estos ácidos Lewis con los dos átomos de azufre del anillo 1,3-ditioalano, restringiendo de este modo la disponibilidad electrónica de dichos heteroátomos para participar en procesos químicos alternativos, como podría ser un ataque nucleófilo a la función aleno.

Por otra parte nos preguntamos si el uso de ácido trifluoroacético como catalizador promovería la evolución del aleno **444** al indeno-1,4-ditiepano **470**. Efectivamente, el tratamiento del aleno **444** con un equivalente de ácido trifluoroacético en diclorometano anhidro proporcionó el indeno *cis*-**470** en buen rendimiento.



Esquema 4.51. Preparación del indeno-1,4-ditiepano *cis*-**470**. i) Ácido trifluoroacético, diclorometano anhidro, t.a., 15 min.

⁴⁶ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.

⁴⁷ Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365.

En la tabla 4.8 se recogen algunos datos espectroscópicos relevantes de los indenos fusionados *cis-469* y *cis-470*.

Tabla 4.8. Datos espectroscópicos relevantes de los indenos *cis-469* y *cis-470*.

Compuesto	$\delta^1\text{H}_{(\text{H-C1})}$	$\delta^1\text{H}_{(\text{H-C3})}$	$\delta^1\text{H}_{(\text{H-C10})}$	$\delta^{13}\text{C}_{(\text{C1})}$	$\delta^{13}\text{C}_{(\text{C10})}$
<i>cis-469</i>	4.91 (s)	6.79 (s)	3.69 (s)	53.4	86.1
<i>cis-470</i>	4.29 (s)	6.91 (s)	3.97 (s)	52.8	54.5

La disposición relativa *cis* entre los protones H-C1 y H-C10 en *cis-469* y *cis-470* se determinó gracias a experimentos de NOE diferencia. Así, se observó un incremento de la absorción de la señal correspondiente a H-C1 cuando se irradió a la frecuencia en la que aparece la señal asociada a H-C10, y viceversa, lo que indica la existencia de NOE entre ambos protones.

La propuesta de conectividad atómica en la estructura *cis-469*, en lugar de la del regioisómero que resultaría de intercambiar las posiciones de los átomos de azufre y oxígeno, se realizó en base a dos argumentos:

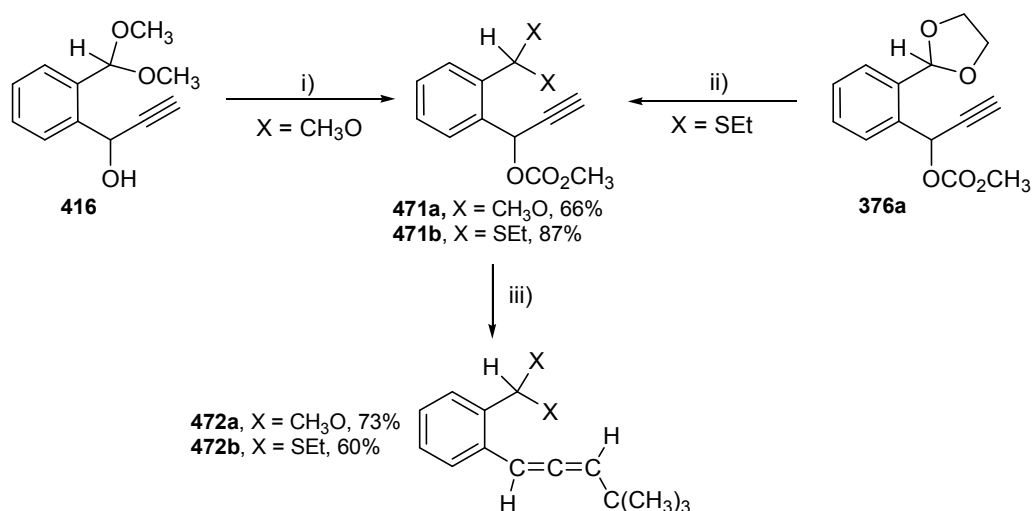
- El desplazamiento químico al que aparece el átomo de carbono C10 en *cis-469* $\delta = 86.1$ ppm está más cercano al del carbono C10 $\delta = 86.7$ ppm que al del C1 $\delta = 82.7$ ppm en el indeno-1,4-dioxepano *cis-457a*.
- El resultado obtenido al tratar el 1,3-ditiolano-aleno **444** con los catalizadores de plata y oro (ver Esquema 4.50) indica que no es posible la ruptura del enlace C-S en el anillo de 1,3-ditiolano bajo las condiciones de reacción usadas, por lo que parece razonable pensar que dicha ruptura tampoco ocurriría en el anillo de oxatiolano, sino más bien que fuera el enlace C-O el que se fragmente y que, por tanto, en la última etapa se forme un enlace carbono-oxígeno C10-O.

Que se obtenga únicamente el diastereoisómero *cis* en los casos en donde la unidad acetálica posee uno o dos átomos de azufre puede atribuirse a que estas transformaciones ocurren bajo control cinético, al contrario que en los alenos que poseen un anillo de 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, que ocurrirían bajo control termodinámico. Las transformaciones de los alenos **468** y **444** en los correspondientes indenos *cis-469* y *cis-470* se pueden racionalizar siguiendo el mismo curso mecanístico que el descrito en los esquemas 4.47 y 4.48.

2.9 Estudio de la ciclación catalizada por ácidos de alenos que contienen una unidad acetal no cíclica.

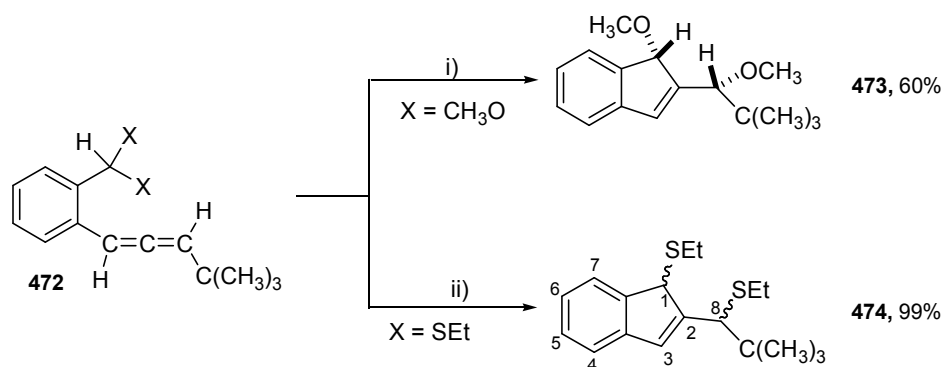
A continuación nos planteamos estudiar si acetal-alenos monosustituídos por un grupo *tert*-butilo en el átomo de carbono terminal de la agrupación C=C=C, y portadores de funciones acetálicas no cíclicas, experimentan el proceso de ciclación intramolecular mediante catálisis ácida.

Para ello, inicialmente, preparamos el dimetoximetil-aleno **472a** y el bis(etiltio)metil-aleno **472b** como se muestra en el esquema 4.52. Así, a partir del alcohol propargílico **416** se preparó el carbonato **471a** (X = CH₃O) por reacción con cloroformiato de metilo en presencia de piridina. En una etapa posterior el carbonato **471a** se hizo reaccionar con cuprato de *tert*-butilmagnesio para rendir el aleno **472a**. Por otra parte, fue necesaria una reacción de transacetalización de **376a** con etanotiol para conseguir el carbonato propargílico **471b** (X = SEt) que, al igual que anteriormente, se trató con cuprato de *tert*-butilmagnesio para obtener el ditioacetal-aleno **472b**.



Esquema 4.52. Preparación de los alenos **472**. *Condiciones y reactivos:* i) ClCO₂CH₃, piridina, diclorometano anhidro, 0 °C, 1 h; ii) etanotiol, Me₂SBr₂, t.a., 10 min; iii) (CH₃)₃CMgBr, CuI, LiBr, tetrahidrofurano anhidro, 0 °C, 40 min.

La reacción de ciclación del aleno **472a** (X = CH₃O) con una cantidad catalítica de AgSbF₆ condujo al 1-metoxi-1*H*-indeno **473**, mientras que el tratamiento de una disolución del tioanálogo **472b** (X = SEt) en diclorometano anhidro con ácido trifluoroacético proporcionó el 1-etiltio-1*H*-indeno **474** en rendimiento casi cuantitativo.



Esquema 4.53. Preparación de los 1*H*-indenos **473** y **474**. Condiciones y reactivos: i) AgSbF_6 (0.1 eq), diclorometano anhidro, t.a., 15 min; ii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, diclorometano anhidro, t.a., 15 min.

La elucidación inequívoca de la estructura de **473** fue posible gracias al estudio cristalográfico de un monocristal óptimo de este compuesto. De su estudio de difracción de rayos-X se obtuvo la estructura que se representa en la figura 4.13, que se caracteriza porque los dos grupos metoxilo se sitúan al mismo lado del plano que contiene a los átomos C1-C2-C8 (ambos grupos metoxilo están enlazados a los carbonos numerados como C2 y C10, en la representación ORTEP).

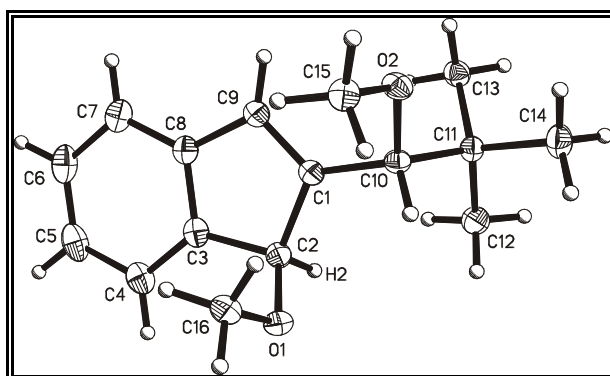


Figura 4.13. Representación ORTEP de la estructura molecular de 2-(*tert*-butilmetoximetil)-1-metoxi-1*H*-indeno **473**, obtenida mediante difracción de rayos X (mostrando la numeración utilizada en el estudio cristalográfico)

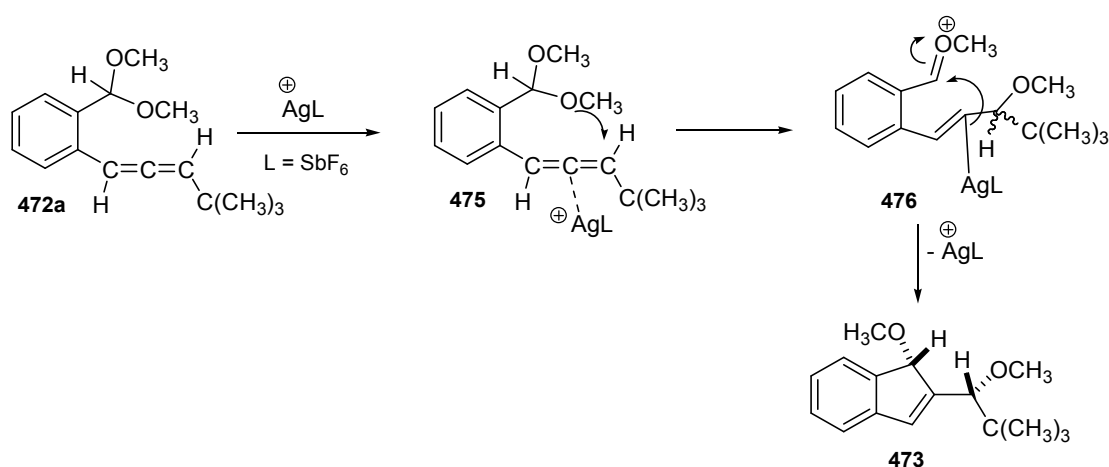
En la tabla 4.9 se muestran algunos datos de RMN tanto de **473** como de **474**.

Tabla 4.9. Datos de RMN relevantes de los indenos **473** y **474**.

Compuesto	$\delta^1\text{H}$ (H-C1)	$\delta^1\text{H}$ (H-C3)	$\delta^1\text{H}$ (H-C8)	$\delta^{13}\text{C}$ (C1)	$\delta^{13}\text{C}$ (C8)
473	5.09 (s)	6.67 (s)	3.64 (s)	85.4	88.6
474	4.53 (s)	6.72 (s)	3.75 (s)	53.7	54.9

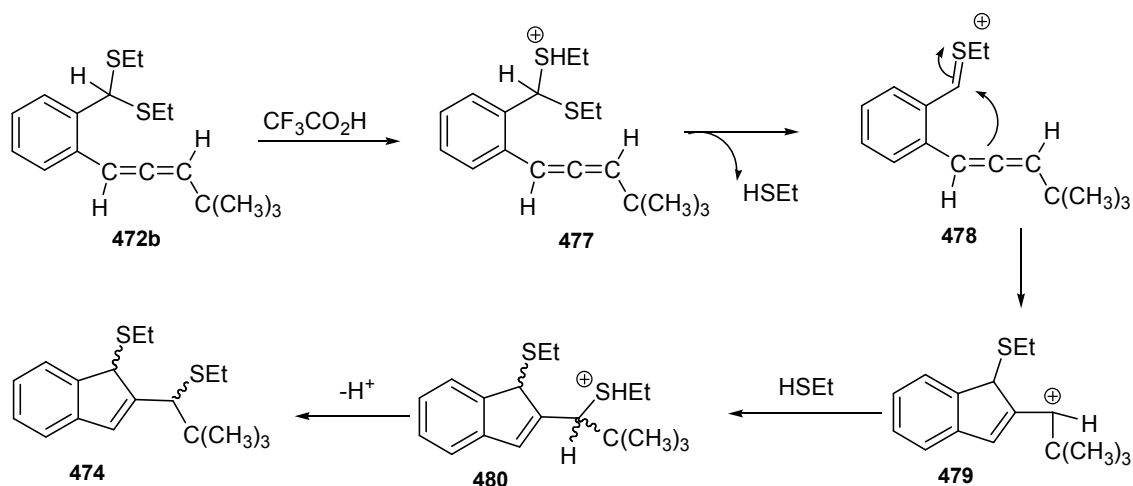
No ha sido posible la asignación configuracional relativa de los dos centros estereogénicos en **474**, posiciones C1 y C8, mediante experimentos de resonancia magnética nuclear. Tampoco fue posible la obtención de un monocristal para su estudio cristalográfico ya que el compuesto se obtiene como un aceite incoloro.

Como se muestra en el esquema 4.54, la conversión **472a** → **473** debe suponer una etapa inicial de coordinación del complejo de plata al aleno para generar la especie **475** que por ataque nucleófilo de una función éter al carbono terminal de la función aleno rinde el catión oxonio **476**. El posterior ataque nucleofílico intramolecular del átomo de carbono central de la unidad aleno al fragmento oxonio en **476** generaría el 1*H*-indeno **473**.



Esquema 4.54. Mecanismo postulado para la conversión de **472a** en **473** catalizada por AgSbF₆.

Por otra parte, el proceso de ciclación de **472b** catalizado por el ácido Brønsted debería ocurrir a través de una primera etapa de protonación en uno de los fragmentos etilto éter, lo que rendiría la especie catiónica **478** y una molécula de etanotiol. Después, un proceso de carbociclación en **478**, que implicaría la generación del ciclo de cinco eslabones indénico, rendiría el carbocatión alílico **479**. La adición intermolecular de etanotiol a **479** y la posterior desprotonación de **480** conduciría finalmente al 1-etiltio-indeno **474**.



Esquema 4.55. Mecanismo postulado para la conversión de **472b** en **474** catalizada por CF₃CO₂H.

En resumen, los acetal-alenos aquí estudiados pueden participar tanto en reacciones tándem de transferencia [1,5] de hidruro/cierre electrocíclico de anillo como en reacciones en cadena catalizadas por ácidos Lewis o ácido trifluoroacético, estas últimas involucrando un ataque nucleofílico de la unidad aleno al carbono acetálico. Es decir, en virtud del método usado para la activación del proceso, la unidad cumulénica de sustratos *orto*-acetal-alenos puede participar como electrófilo o como nucleófilo en procesos tándem de ciclación.

3. EXPERIMENTAL.

Materiales: 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a**,⁴⁸ 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b**,⁴⁹ 2-bromobenzaldehído-*formil-d* **387**,⁵⁰ 2-(2-etinilfenil)-1,3-dioxolano **405a**,⁵¹ 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a**,⁵² 1-(dimetoximetil)-2-etinilbenceno **420**,⁵³ 2-(metoximetil)benzaldehído **429**,⁵⁴ y 2-(1,3-dioxan-2-il)benzaldehído **244d**⁵⁵ se prepararon siguiendo procedimientos experimentales descritos en la bibliografía.

⁴⁸ Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423.

⁴⁹ Remy, D. C.; King, S. W.; Cochran, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4120.

⁵⁰ Ver parte experimental del Capítulo 3.

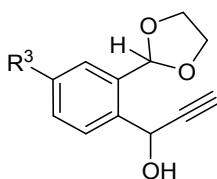
⁵¹ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2470.

⁵² Meegalla, S. K.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1882.

⁵³ Nakamura, I.; Bajracharya, G. B.; Wu, H.; Oishi, K.; Mizushima, Y.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15423.

⁵⁴ Kirmse, W.; Kund, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1465.

⁵⁵ Moody, C. J.; Warrelow, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2929.

Procedimiento general para la preparación de los alcoholes propargílicos 375.

A una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** (0.53 g, 3 mmol) ó 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b** (0.62 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 minutos. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice.

1-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol 375a (R³ = H).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 99%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₂H₁₂NaO₃ [M + Na]⁺.

Calculado: 227.0679.

Encontrado: 227.0679.

IR (Neto) v: 3417 (vs), 3288 (vs), 1456 (s), 1405 (s), 1220 (s), 1112 (s), 1076 (s), 1022 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.79 (s ancho, 1 H), 3.98-4.07 (m, 2 H), 4.08-4.17 (m, 2 H), 5.81 (s, 1 H), 6.14 (s ancho, 1 H), 7.32-7.44 (m, 2 H), 7.56 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 61.7 (CH), 65.0 (CH₂), 65.1 (CH₂), 74.8 (CH), 82.8 (s), 102.3 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.7 (CH), 134.2 (s), 138.7 (s) ppm.

1-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxifenil]-2-propin-1-ol 375b (R³ = CH₃O).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (3:2, v/v).

Rendimiento: 87%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₃H₁₄NaO₄ [M + Na]⁺.

Calculado: 257.0784.

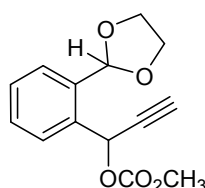
Encontrado: 257.0787.

IR (Neto) ν : 3439 (s), 3285 (vs), 1611 (vs), 1500 (vs), 1396 (vs), 1289 (vs), 1241 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 2.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.03-4.13 (m, 4 H), 5.70 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 7.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 55.9 (CH_3), 61.7 (CH), 65.6 (CH_2), 65.7 (CH_2), 74.7 (CH), 83.7 (s), 102.4 (CH), 113.3 (CH), 114.7 (CH), 130.4 (CH), 131.6 (s), 136.7 (s), 160.2 (s) ppm.

Preparación de carbonato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo 376a.



A una disolución de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol **375a** (0.61 g, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna de cromatografía de gel de sílice, usando una mezcla de éter etílico y hexanos (4:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 88%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

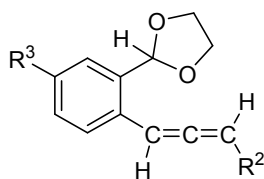
Calculado: 285.0733.

Encontrado: 285.0727.

IR (Neto) ν : 3284 (vs), 2124 (w), 1747 (vs), 1441 (vs), 1407 (s), 1315 (vs), 1113 (vs), 1079 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.00-4.19 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 6.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.36-7.47 (m, 2 H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 55.2 (CH_3), 65.2 (CH), 65.3 (CH_2), 65.8 (CH_2), 76.2 (CH), 80.0 (s), 102.0 (CH), 127.2 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 134.6 (s), 135.0 (s), 154.8 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los alenos 374.**Preparación de los alenos 374a,b.**

A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de *terc*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) o una disolución 1.0 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0 °C. Seguidamente, se añade, gota a gota, una disolución de carbonato 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo **376a** (1.31 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), y la agitación se continúa a 0 °C durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice.

Aleno 374a [R² = C(CH₃)₃, R³ = H].

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 88%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₄H₁₅ [M+H-C₂H₆O₂]⁺.

Calculado: 183.1168.

Encontrado: 183.1172.

IR (Neto) v: 1946 (vs), 1602 (w), 1454 (m), 1223 (m), 1114 (s), 1092 (s), 1067 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 1.12 (s, 9 H), 3.99-4.13 (m, 4 H), 5.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 6.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.18 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ 30.5 (3 x CH₃), 33.1 (s), 65.8 (2 x CH₂), 92.9 (CH), 102.2 (CH), 106.8 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 134.2 (s), 134.3 (s), 203.7 (s) ppm.

Aleno 374b (R² = CH₃, R³ = H).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 47%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{11}H_9 [M + H - C_2H_6O_2]^+$.

Calculado: 141.0699.

Encontrado: 141.0701.

IR (Neto) v: 1946 (vs), 1488 (m), 1453 (s), 1388 (s), 1221 (s), 1109 (vs), 1072 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.77 (dd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 3 H), 3.98-4.12 (m, 4 H), 5.49-5.56 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.46-6.50 (m, 1 H), 6.50-7.26 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.52-7.55 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 65.7 (2 x CH_2), 89.5 (CH), 90.7 (CH), 102.2 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 134.1 (s), 134.3 (s), 207.1 (s) ppm.

Preparación de los alenos 374c-h.

A una disolución de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol **375a** (0.39 g, 1.9 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se añade el correspondiente ácido arilborónico (3.8 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 g, 0.095 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C y se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Aleno 374c ($R^2 = C_6H_5$, $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 48%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{17}O_2 [M + H]^+$.

Calculado: 265.1228.

Encontrado: 265.1223.

IR (Neto) v: 1935 (m), 1596 (m), 1490 (s), 1453 (m), 1389 (m), 1221 (m), 1111 (s), 1071 (vs), 944 (s) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 3.96-4.16 (m, 4 H), 6.01 (s, 1 H), 6.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.18-7.36 (m, 7 H), 7.46 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 65.8 (2 x CH_2), 95.4 (CH), 98.2 (CH), 102.3 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (2 x CH), 129.7 (CH), 132.7 (s), 134.1 (s), 134.7 (s), 208.8 (s) ppm.

Aleno 374d ($R^2 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 30%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1383.

IR (Neto) v: 1934 (m), 1600 (m), 1488 (s), 1460 (m), 1382 (m), 1221 (m), 1112 (vs), 1079 (vs), 1043 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.41 (s, 3 H), 4.03-4.20 (m, 4 H), 6.01 (s, 1 H), 6.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 4 H), 7.22-7.33 (m, 1 H), 7.41-7.44 (m, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.6 (CH_3), 64.8 (CH_2), 64.9 (CH_2), 93.7 (CH), 94.9 (CH), 101.5 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 131.4 (s), 132.0 (s), 133.4 (s), 134.8 (s), 208.7 (s) ppm.

Aleno 374e ($R^2 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 41%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1392.

IR (Neto) v: 1936 (s), 1602 (s), 1488 (s), 1453 (s), 1222 (m), 1111 (vs), 1078 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 2.33 (s, 3 H), 3.98-4.17 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 6.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.02-7.07 (m, 2 H), 7.14-7.33 (m, 5 H), 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 21.6 (CH_3), 65.8 (2 x CH_2), 95.3 (CH), 98.3 (CH), 102.4 (CH), 124.6 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 132.8 (s), 133.9 (s), 134.7 (s), 139.1 (s), 208.9 (s) ppm.

Aleno 374f ($R^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 31%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1389.

IR (Neto) ν : 1936 (s), 1602 (s), 1488 (s), 1453 (s), 1222 (m), 1111 (vs), 1078 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 2.31 (s, 3 H), 3.98-4.15 (m, 4 H), 6.01 (s, 1 H), 6.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.22-7.29 (m, 4 H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 21.5 (CH_3), 65.8 (CH_2), 65.9 (CH_2), 95.3 (CH), 98.1 (CH), 102.4 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (2 x CH), 131.0 (CH), 132.9 (s), 134.7 (s), 137.8 (s), 208.7 (s) ppm.

Aleno 374g ($\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 44%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 295.1329.

Encontrado: 295.1330.

IR (Neto) ν : 1934 (m), 1605 (vs), 1579 (m), 1391 (s), 1302 (vs), 1246 (vs), 1173 (vs), 1112 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 3.78 (s, 3 H), 4.06-4.17 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 6.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.85-6.88 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.24-7.31 (m, 4 H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 55.8 (CH_3), 65.8 (2 x CH_2), 95.4 (CH), 97.7 (CH), 102.4 (CH), 114.8 (2 x CH), 126.2 (s), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.7 (CH), 133.1 (s), 134.7 (s), 159.7 (s), 208.4 (s) ppm.

Preparación de los alenos 374h-k.

A una disolución del correspondiente alcohol propargílico **375a,b** (5 mmol) y piridina anhidra (0.48 ml, 6 mmol) en éter etílico anhidro (10 ml) enfriada a 0 °C se adiciona, gota a gota, una disolución del cloruro de fosfina adecuado (5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, la disolución se vierte sobre una mezcla de agua y hielo (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

Aleno 374h [$R^2 = (O)P(C_6H_5)_2$, $R^3 = H$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 68%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{24}H_{22}O_3P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 389.1301.

Encontrado: 389.1300.

IR (Neto) v: 1936 (vs), 1593 (s), 1452 (vs), 1276 (s), 1177 (vs), 1138 (vs), 1082 (vs) cm^{-1} .**RMN ¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95-4.09 (m, 4 H), 5.73 (s, 1 H), 6.27 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.39-7.52 (m, 8 H), 7.73-7.77 (m, 4 H) ppm.**RMN ¹³C** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 65.1 (CH_2), 65.2 (CH_2), 88.6 (d, $J_{PC} = 102.7$ Hz) (CH), 93.1 (d, $J_{PC} = 13.4$ Hz) (CH), 101.6 (CH), 126.5 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (d, $J_{PC} = 3.0$ Hz) (CH), 128.5 (d, $J_{PC} = 12.3$ Hz) (4 x CH), 129.3 (CH), 130.0 (d, $J_{PC} = 6.7$ Hz) (s), 131.4 (d, $J_{PC} = 8.9$ Hz) (2 x CH), 131.5 (d, $J_{PC} = 9.1$ Hz) (2 x CH), 132.0 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz) (2 x CH), 132.1 (d, $J_{PC} = 109$ Hz) (s), 132.2 (d, $J_{PC} = 106.4$ Hz) (s), 134.1 (d, $J_{PC} = 2.12$ Hz) (s), 213.2 (s) ppm.**RMN ³¹P** ($CDCl_3$, 161.9 MHz, H_3PO_4) δ 24.34 ppm.**Aleno 374i** [$R^2 = (O)P(C_6H_5)_2$, $R^3 = CH_3O$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 43%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{25}H_{24}O_4P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 419.1407.

Encontrado: 419.1413.

IR (Neto) v: 1935 (s), 1608 (s), 1499 (s), 1437 (vs), 1215 (s), 1254 (s), 1198 (vs), 1120 (vs) cm^{-1} .**RMN ¹H** (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 3.77 (s, 3 H), 3.91-4.10 (m, 4 H), 6.23 (dd, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J = 11.1, 6.9$ Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.39-7.54 (m, 7 H), 7.69-7.77 (m, 3 H) ppm.**RMN ¹³C** (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 55.8 (CH_3), 65.7 (2 x CH_2), 89.3 (d, $J_{PC} = 101.7$ Hz) (CH), 93.0 (d, $J_{PC} = 13.3$ Hz) (CH), 101.8 (CH), 112.2 (CH), 115.6 (CH), 122.5 (d, $J_{PC} = 6.9$ Hz) (CH), 129.0 (d, $J_{PC} = 12.1$ Hz) (4 x CH), 130.0 (d, $J_{PC} = 2.0$ Hz) (CH), 130.2 (d, $J_{PC} = 124.8$ Hz) (s), 130.3 (d, $J_{PC} = 123.5$ Hz) (s), 131.7 (d, $J_{PC} = 9.6$ Hz) (2 x CH), 131.8 (d, $J_{PC} = 9.7$ Hz) (2 x CH), 132.4 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz) (2 x CH), 134.2 (s), 136.4 (s), 159.4 (s), 213.6 (s) ppm.**RMN ³¹P** (CD_2Cl_2 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 22.47 ppm.

Aleno 374j [$R^2 = (O)P(2-CH_3-C_6H_4)_2$, $R^3 = H$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo

Rendimiento: 25%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{26}H_{26}O_3P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 417.1614.

Encontrado: 417.1620.

IR (Neto) ν : 1937 (vs), 1592 (s), 1452 (vs), 1276 (s), 1177 (vs), 1138 (vs), 1022 (vs) cm^{-1} .**RMN 1H** (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 2.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 6 H), 3.90-4.11 (m, 4 H), 5.70 (s, 1 H), 6.35 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, 1 H), 7.17-7.27 (m, 7 H), 7.37-7.50 (m, 3 H), 7.63-7.72 (m, 2 H) ppm.**RMN ^{13}C** (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 21.7 (d, $J_{PC} = 2.0$ Hz) (2 x CH_3), 65.6 (CH_2), 65.7 (CH_2), 88.6 (d, $J_{PC} = 99.7$ Hz) (CH), 93.1 (d, $J_{PC} = 13.0$ Hz) (CH), 102.1 (CH), 126.0 (d, $J_{PC} = 12.6$ Hz) (CH), 126.1 (d, $J_{PC} = 12.6$ Hz) (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (d, $J_{PC} = 1.8$ Hz) (CH), 129.6 (CH), 130.9 (d, $J_{PC} = 6.7$ Hz) (s), 132.2 (d, $J_{PC} = 10.8$ Hz) (2 x CH), 132.5 (d, $J_{PC} = 1.5$ Hz) (2 x CH), 132.7 (d, $J_{PC} = 8.2$ Hz), 132.8 (d, $J_{PC} = 8.1$ Hz), 134.8 (d, $J_{PC} = 1.8$ Hz) (s), 142.6 (d, $J_{PC} = 5.1$ Hz) (s), 142.7 (d, $J_{PC} = 5.1$ Hz) (s), 212.9 (d, $J_{PC} = 1.2$ Hz) (s) ppm. No se observan las señales de dos carbonos cuaternarios.**RMN ^{31}P** (CD_2Cl_2 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 26.82 ppm.**Aleno 374k** [$R^2 = (O)P(OEt)_2$, $R^3 = H$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 81%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{22}O_5P$ [$M + H$]⁺.

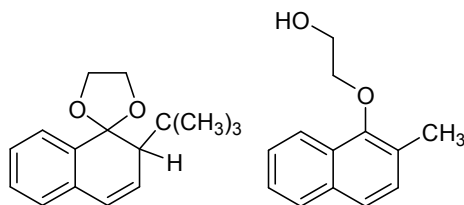
Calculado: 325.1199.

Encontrado: 325.1205.

IR (Neto) ν : 1943 (vs), 1477 (m), 1452 (m), 1392 (s), 1253 (vs), 1110 (s), 1023 (vs), 969 (vs) cm^{-1} .**RMN 1H** (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.25-1.33 (m, 6 H), 3.99-4.13 (m, 8 H), 5.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 6.89 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.**RMN ^{13}C** (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 16.6 (d, $J_{PC} = 6.4$ Hz) (2 x CH_3), 63.0 (d, $J_{PC} = 2.8$ Hz) (CH_2), 63.1 (d, $J_{PC} = 2.8$ Hz) (CH_2), 65.7 (CH_2), 65.8 (CH_2), 84.2 (d, $J_{PC} = 193.1$ Hz) (CH), 92.5 (d, $J_{PC} = 16.2$ Hz) (CH), 102.4 (CH), 127.4 (d, $J_{PC} = 1.2$ Hz) (CH), 128.2 (d, $J_{PC} = 1.2$ Hz) (CH), 128.6 (d, $J_{PC} = 2.7$ Hz) (CH), 129.8 (d, $J_{PC} = 1.2$ Hz) (CH), 130.7 (d, $J_{PC} = 8.3$ Hz) (s), 134.9 (d, $J_{PC} = 1.2$ Hz) (s), 213.7 (s) ppm.

RMN ^{31}P (CD_2Cl_2 , 161.9 MHz, H_3PO_4) δ 13.33 ppm.

Preparación del espiro-naftaleno 378a y del naftaleno 379b.



Una disolución del aleno **374a** (0.14 g, 1 mmol) o del aleno **374b** (0.18 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta en tubo cerrado a 150-160 °C durante 30-72 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

2'-*tert*-Butil-espiro[1,3-dioxolano-2,1'-(2'*H*)naftaleno] 378a.

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v)

Rendimiento: 50%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 245.1530.

Encontrado: 245.1530.

IR (Neto) v: 1170 (s), 1111 (m), 1064 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 0.88 (s, 9 H), 2.37 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.90-3.96 (m, 1 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 4.21-4.24 (m, 1 H), 6.05 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.17-7.25 (m, 2 H), 7.39-7.43 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 29.2 (3 x CH_3), 35.8 (s), 52.9 (CH), 63.2 (CH_2), 67.1 (CH_2), 110.6 (s), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 131.8 (CH), 134.8 (s), 137.8 (s) ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-metilnaftaleno 379b.

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (7:3, v/v)

Rendimiento: 30%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 203.1067.

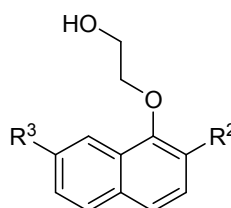
Encontrado: 203.1069.

IR (Neto) ν : 3243 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.99 (s, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 4.05-4.11 (m, 4 H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.40-7.51 (m, 2 H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 16.2 (CH_3), 62.5 (CH_2), 74.5 (CH_2), 121.6 (CH), 124.1 (CH), 125.4 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (s), 128.0 (CH), 128.2 (s), 129.4 (CH), 133.7 (s), 151.8 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los naftalenos 379c-k.



Una disolución del aleno adecuado **374c-k** (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 3-8 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-Fenil-1-(2-hidroxi)etoxinaftaleno 379c ($\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 265.1223.

Encontrado: 265.1225.

IR (Neto) ν : 3415 (vs), 1596 (s), 1494 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.86 (s, 1 H), 3.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 5 H), 7.62-7.65 (m, 3 H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 62.0 (CH_2), 75.4 (CH_2), 122.4 (CH), 124.3 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (s), 128.5 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 130.3 (s), 134.4 (s), 138.6 (s), 151.4 (s) ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-(2-metilfenil)naftaleno 379d ($\text{R}^2 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 78%.

Punto de fusión: 115-117 °C. Prismas incoloros (pentano).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₉H₁₉O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1384.

IR (Nujol) v: 3416 (vs), 1483 (s), 1460 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.57 (s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 3.58 (s ancho, 2 H), 3.79-3.86 (m, 2 H), 7.28-7.36 (m, 5 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 20.3 (CH₃), 62.1 (CH₂), 75.5 (CH₂), 122.4 (CH), 123.9 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (s), 128.9 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (s), 130.4 (CH), 134.5 (s), 136.8 (s), 138.4 (s), 151.5 (s) ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-(3-metilfenil)naftaleno 379e (R² = 3-CH₃-C₆H₄, R³ = H).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₉H₁₉O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1385.

IR (Neto) v: 3416 (vs), 1605 (vs), 1565 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.56 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 3.84 (t, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.44-7.55 (m, 5 H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.6 (CH₃), 62.2 (CH₂), 75.5 (CH₂), 122.4 (CH), 124.3 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 130.3 (CH), 130.6 (s), 134.4 (s), 138.3 (s), 138.6 (s), 151.4 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-(4-metilfenil)naftaleno 379f (R² = 4-CH₃-C₆H₄, R³ = H).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 58%.

Punto de fusión: 113-115 °C. Prismas incoloros (pentano).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₉H₁₉O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 279.1380.

Encontrado: 279.1386.

IR (Nujol) v: 3541 (vs), 1498 (m), 1340 (s) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.64 (s, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.66 (t, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 3.87 (t, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.47-7.59 (m, 5 H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.87 (dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.2 (CH_3), 62.0 (CH_2), 75.2 (CH_2), 122.2 (CH), 124.2 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 130.2 (s), 134.2 (s), 135.5 (s), 137.2 (s), 151.2 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-(4-metoxifenil)naftaleno 379g ($\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 133-135 °C. Prismas incoloros (pentano).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 295.1329.

Encontrado: 295.1335.

IR (Nujol) v: 3417 (vs), 1609 (s), 1511 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.62 (s, 1 H), 3.66 (t, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 3.84-3.87 (m, 5 H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.46-7.57 (m, 3 H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 55.4 (CH_3), 62.2 (CH_2), 75.2 (CH_2), 114.0 (2 x CH), 122.3 (CH), 124.3 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 130.0 (s), 130.7 (2 x CH), 130.8 (s), 134.2 (s), 151.2 (s), 159.0 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

2-Difenilfosforil-1-(2-hidroxi)etoxinaftaleno 379h [$\text{R}^2 = (\text{O})\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $\text{R}^3 = \text{H}$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 80%.

Punto de fusión: 215-217 °C. Prismas incoloros (éter etílico)

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 389.1301.

Encontrado: 389.1312.

IR (Nujol) v: 3324 (s), 1557 (m), 1499 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.85 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 4.49 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 6.91 (dd, $J = 12.0$, 8.4 Hz, 1 H), 7.44-7.60 (m, 9 H), 7.62-7.72 (m, 4 H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 62.1 (CH_2), 79.6 (CH_2), 119.9 (d, $J_{\text{PC}} = 104.2$ Hz) (s), 123.6 (d, $J_{\text{PC}} = 10.3$ Hz) (CH), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (d, $J_{\text{PC}} = 7.3$ Hz) (s), 128.2 (d, $J_{\text{PC}} = 10.9$ Hz) (CH), 128.5 (CH), 128.6 (d, $J_{\text{PC}} = 12.5$ Hz) (4 x CH), 131.7 (d, $J_{\text{PC}} = 9.8$ Hz) (4 x CH), 131.9 (d, $J_{\text{PC}} = 2.5$

Hz) (2 x CH), 133.1 (s), 137.6 (s), 161.7 (s) ppm. No se observan la señales de un carbono catenario y de un carbono metino.

RMN ³¹P (CDCl₃, 121.4 MHz, H₃PO₄) δ 31.01 ppm.

2-Difenilfosforil-1-(2-hidroxi)etoxi-7-metoxinaftaleno 379i [R² = (O)P(C₆H₅)₂, R³ = OCH₃].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 89%.

Punto de fusión: 171-173 °C. Prismas incoloros (hexano).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₅H₂₃O₄P [M + H]⁺.

Calculado: 419.1407.

Encontrado: 419.1413.

IR (Nujol) v: 3284 (vs), 1625 (s), 1589 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.86 (t, *J* = 3.9 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.14 (s, 1 H), 4.46 (t, *J* = 3.9 Hz, 2 H), 6.77 (dd, *J* = 12.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.44-7.58 (m, 6 H), 7.64-7.71 (m, 4 H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 55.5 (CH₃), 62.0 (CH₂), 78.5 (CH₂), 101.4 (CH), 120.6 (d, *J*_{PC} = 103.9 Hz) (s), 121.6 (CH), 123.4 (d, *J*_{PC} = 11.3 Hz) (CH), 126.1 (d, *J*_{PC} = 10.8 Hz) (CH), 128.6 (d, *J*_{PC} = 12.3 Hz) (4 x CH), 130.0 (CH), 131.7 (d, *J*_{PC} = 9.8 Hz) (4 x CH), 131.9 (d, *J*_{PC} = 2.4 Hz) (2 x CH), 133.1 (d, *J*_{PC} = 2.4 Hz) (s), 158.1 (s), 160.1 (s) ppm. No se observan la señales de dos carbono catenarios y de un carbono metino.

RMN ³¹P (CDCl₃, 121.4 MHz, H₃PO₄) δ 31.15 ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-bis(2-metilfenil)fosforilnaftaleno 379j [R² = (O)P(2-CH₃-C₆H₄)₂, R³ = H].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 205-207 °C. Prismas incoloros (pentano).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₆H₂₆O₃P [M + H]⁺.

Calculado: 417.1614.

Encontrado: 417.1618.

IR (Nujol) v: 3273 (vs), 1589 (m), 1558 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.50 (s, 6 H), 3.89 (t, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 4.38 (s, 1 H), 4.52 (t, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 6.86 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.09-7.18 (m, 4 H), 7.31-7.35 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.51-7.63 (m, 3 H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.1 (CH₃), 22.2 (CH₃), 62.0 (CH₂), 79.0 (CH₂), 119.5 (d, *J*_{PC} = 101.9 Hz) (s), 123.7 (CH), 124.0 (d, *J*_{PC} = 12.5 Hz) (CH), 125.7 (d, *J*_{PC} = 12.9 Hz) (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (s), 128.5 (d, *J*_{PC} = 4.4 Hz) (CH), 130.2 (s), 129.2 (s), 132.1

(d, $J_{PC} = 10.7$ Hz) (2 x CH), 132.2 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz) (2 x CH), 133.0 (d, $J_{PC} = 12.7$ Hz) (4 x CH), 137.5 (d, $J_{PC} = 1.8$ Hz) (s), 143.3 (d, $J_{PC} = 8.0$ Hz) (s), 161.7 (s) ppm. No se observan las señales de un carbono cuaternario y de un carbono metino.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 161.9 MHz, H_3PO_4) δ 37.39 ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-naftilfosfonato de dietilo 379k [$\text{R}^2 = (\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$, $\text{R}^3 = \text{H}$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 93%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Calculado: 325.1199.

Encontrado: 325.1205.

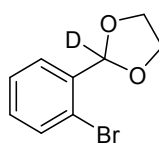
IR (Nujol) ν : 3452 (s), 1639 (m), 1485 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.97-3.99 (m, 2 H), 4.19-4.34 (m, 5 H), 4.46-4.49 (m, 2 H), 7.52-7.69 (m, 4 H), 7.85-7.89 (m, 1 H), 8.14-8.17 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 16.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 61.9 (CH_2), 62.6 (CH_2), 62.7 (CH_2), 78.8 (CH_2), 116.7 (d, $J_{PC} = 188$ Hz) (s), 123.5 (CH), 124.1 (d, $J_{PC} = 13.6$ Hz) (CH), 126.5 (CH), 127.5 (d, $J_{PC} = 11.6$ Hz) (s), 127.6 (d, $J_{PC} = 6.1$ Hz) (CH), 128.4 (CH), 137.4 (d, $J_{PC} = 1.6$ Hz) (s), 160.0 (d, $J_{PC} = 3.22$ Hz) (s) ppm.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 17.77 ppm.

Preparación de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano-2-d 388.



A una disolución de 2-bromobenzaldehído-*formil-d* **387** (8.0 g, 43.2 mmol) en benceno (50 ml) se adiciona etilen glicol (2.7 ml, 48 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (5.29 mg, 0.028 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo, durante 4 h, con eliminación azeotrópica de agua usando un aparato Dean-Stark. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lava con agua (2 x 30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 80%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_9H_9DBrO_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 229.9927.

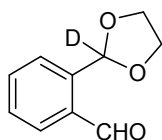
Encontrado: 229.9928.

IR (Neto) v: 1592 (m), 1569 (m), 1470 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.06-4.17 (m, 4 H), 7.22 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.34 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 65.5 (2 x CH_2), 102.0 (t, $J_{CD} = 25.5$ Hz) (CD), 123.0 (s), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 130.7 (CH), 133.0 (CH), 136.6 (s) ppm.

Preparación de 2-(1,3-dioxolan-2-il-2-d)benzaldehído 389.



A una disolución de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano-2-*d* **388** (2.8 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona, gota a gota, una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (4.7 ml, 12.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añade una disolución de *N*-formilpiperidina (1.4 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla se agita a -78 °C durante 15 minutos más, se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Después, se adiciona agua (25 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{10}H_{10}DO_3$ $[M + H]^+$.

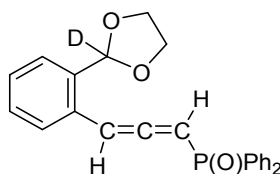
Calculado: 180.0771.

Encontrado: 180.0765.

IR (Neto) v: 1692 (vs), 1599 (vs), 1263 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.05-4.15 (m, 4 H), 7.51 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.59 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.91 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 66.2 (2 x CH_2), 101.6 (t, $J_{CD} = 25.8$ Hz) (CD), 127.9 (CH), 130.3 (CH), 131.1 (CH), 134.5 (CH), 135.3 (s), 139.9 (s), 192.6 (CH) ppm.

Preparación del aleno 381.

A una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il-2-*d*)benzaldehído **388** (0.53 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 40 min. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando, una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1, v/v) como eluyente, para dar 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il-2-*d*)fenil]-2-propin-1-ol **390** en un 93% de rendimiento.

A una mezcla del alcohol **390** (0.7 g, 2.5 mmol) y piridina anhidra (0.24 ml, 3 mmol) en éter etílico anhidro (10 ml), enfriada a 0 °C, se adiciona, gota a gota, una disolución de cloruro de difenilfosfina (0.55 g, 2.5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, la disolución se vierte sobre una mezcla de agua y hielo (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, usando acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₄H₂₁DO₃P [M + H]⁺.

Calculado: 390.1379.

Encontrado: 390.1373.

IR (Neto) v: 1946 (vs), 1437 (vs) cm⁻¹.

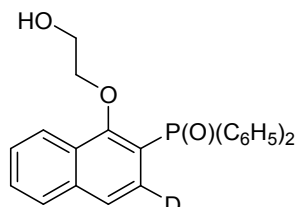
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.95-4.09 (m, 4 H), 6.27 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.39-7.52 (m, 8 H), 7.73-7.77 (m, 4 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 65.1 (CH₂), 65.2 (CH₂), 88.6 (d, *J*_{PC} = 102.7 Hz) (CH), 93.1 (d, *J*_{PC} = 13.4 Hz) (CH), 101.6 (t, *J*_{DC} = 25.2 Hz) (CD), 126.5 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (d, *J*_{PC} = 3.0 Hz) (CH), 128.5 (d, *J*_{PC} = 12.3 Hz) (4 x CH), 129.3 (CH), 130.0 (d, *J*_{PC} = 6.7 Hz) (s), 131.4 (d, *J*_{PC} = 8.9

Hz) (2 x CH), 131.5 (d, $J_{PC} = 9.1$ Hz) (2 x CH), 132.0 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz) (2 x CH), 132.1 (d, $J_{PC} = 109$ Hz) (s), 132.2 (d, $J_{PC} = 106.4$ Hz) (s), 134.1 (d, $J_{PC} = 2.12$ Hz) (s), 213.2 (s) ppm.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 24.20 ppm.

Preparación de 2-difenilfosforil-1-(2-hidroxi)etoxinaftaleno-3-d 384.



Una disolución del aleno **381** (0.39 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice, usando acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 213-215 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{DO}_3\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 390.1379.

Encontrado: 390.1382.

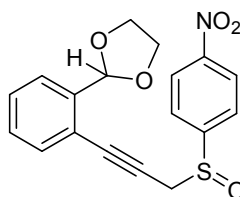
IR (Nujol) ν : 3227 (vs), 1492 (s), 1437 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.85 (s ancho, 2 H), 4.49 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 5.64 (s ancho, 1 H), 7.44-7.60 (m, 9 H), 7.62-7.72 (m, 4 H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 62.0 (CH_2), 79.5 (CH_2), 119.9 (d, $J_{PC} = 104.8$ Hz) (s), 123.5 (d, $J_{PC} = 10.3$ Hz) (CH), 123.6 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (d, $J_{PC} = 7.4$ Hz) (s), 128.5 (CH), 128.7 (d, $J_{PC} = 12.5$ Hz) (4 x CH), 131.7 (d, $J_{PC} = 9.8$ Hz) (4 x CH), 131.9 (d, $J_{PC} = 2.5$ Hz) (2 x CH), 133.1 (s), 137.6 (s), 161.6 (s) ppm. No se observan la señales de un carbono cuaternario y un carbono metínico.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 30.51 ppm.

Preparación de 2-{2-[3-(4-nitrofenilsulfinil)-1-propinil]fenil}-1,3-dioxolano 394.



A una disolución del alcohol propargílico **375a** (0.7 g, 3.5 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adiciona cloruro de 4-nitrobenzenosulfenilo (0.55 g, 3.8 mmol). La reacción se agita a dicha temperatura durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y, se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice, usando acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 99%.

Punto de fusión: $103\text{-}105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 358.0744.

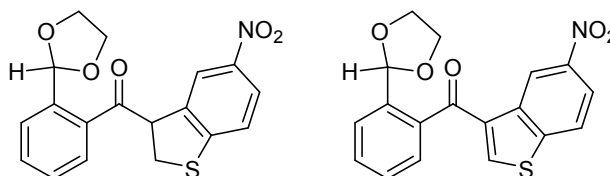
Encontrado: 358.075.

IR (Nujol) ν : 1603 (s), 1525 (vs), 1344 (vs), 1317 (m), 1198 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.93-4.05 (m, 4 H), 4.08-4.18 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.96-8.01 (m, 2 H), 8.36-8.40 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 49.1 (CH_2), 65.6 (2 x CH_2), 81.4 (s), 86.5 (s), 101.6 (CH), 120.8 (s), 124.1 (2 x CH), 125.9 (2 x CH), 126.3 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 132.9 (CH), 139.6 (s), 150.0 (s), 150.5 (s) ppm.

Procedimiento para la preparación de los 1-benzotiofenos 395 y 396.



A una disolución del sulfóxido propargílico **394** (0.35 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se añade trietilamina (0.1 mmol). La mezcla de reacción calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en

columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (7:3, v/v) como eluyente.

2,3-Dihidro-5-nitro[1]benzo-3-tienil [2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil] cetona 395.

Rendimiento: 41%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{16}NO_5S [M + H]^+$.

Calculado: 358.0744.

Encontrado: 358.0743.

IR (Neto) v: 1698 (s), 1578 (s), 1513 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.74 (dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 1 H), 3.88-3.98 (m, 4 H), 5.05 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.45 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.53 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1 H), 8.03 (ddd, $J = 8.8, 2.4, 0.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 35.7 (CH_2), 58.1 (CH), 65.0 (CH_2), 65.2 (CH_2), 101.3 (CH), 121.4 (CH), 121.9 (CH), 124.2 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.9 (CH), 131.2 (CH), 137.2 (s), 137.5 (s), 138.7 (s), 145.1 (s), 152.4 (s), 201.4 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil (5-nitro[1]benzo-3-tienil) cetona 396.

Rendimiento: 13%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{14}NO_5S [M + H]^+$.

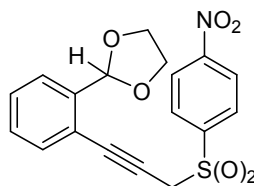
Calculado: 356.0587.

Encontrado: 356.0592.

IR (Neto) v: 1653 (m), 1517 (vs), 1342 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.89-3.93 (m, 4 H), 6.06 (s, 1 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 7.58 (td, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.99-8.02 (m, 2 H), 8.32 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 9.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 65.3 (2 x CH_2), 101.4 (CH), 120.1 (CH), 121.6 (CH), 122.9 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 130.6 (CH), 136.5 (s), 136.8 (s), 136.9 (s), 138.7 (s), 142.8 (CH), 144.5 (s), 146.8 (s), 191.2 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de la sulfona 403.

A una disolución de 2-{2-[3-(4-nitrofenilsulfinil)-1-propinil]fenil}-1,3-dioxolano **394** (0.5 g, 1.4 mmol) en una mezcla bifásica de diclorometano (20 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml), enfriada a 0 °C, se adiciona ácido *meta*-cloroperbenzoico (0.36 g, 2.1 mmol). La reacción se agita durante 1 hora y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 78%.

Punto de fusión: 112-114 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₁₆NO₆S [M + H]⁺.

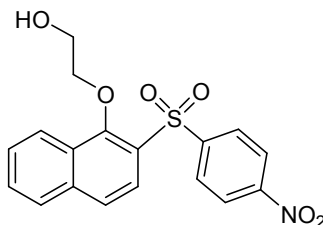
Calculado: 374.0693.

Encontrado: 374.0697.

IR (Nujol) ν: 1606 (m), 1533 (vs), 1400 (s), 1369 (s), 1350 (s), 1309 (s), 1174 (m), 1138 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.98-4.18 (m, 4 H), 4.29 (s, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.31-7.43 (m, 3 H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.24-8.29 (m, 2 H), 8.37-8.41 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 49.6 (CH₂), 65.6 (2 x CH₂), 80.4 (s), 85.8 (s), 101.6 (CH), 120.4 (s), 124.3 (2 x CH), 126.4 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (2 x CH), 132.8 (CH), 139.8 (s), 143.2 (s), 151.1 (s) ppm.

Preparación de 1-(2-hidroxi)etoxi-2-(4-nitrofenilsulfonyl)naftaleno 379m.

A una disolución de la sulfona **403** (0.9 g, 2.5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona trietilamina (0.03 ml, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 4-5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión

reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (95:5, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 99%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{16}NO_6S$ $[M + H]^+$.

Calculado: 374.0693.

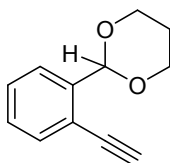
Encontrado: 374.0688.

IR (Nujol) ν : 3387 (s), 1529 (vs), 1450 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.41 (s, 1 H), 4.13 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 4.52 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 7.57 (td, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.65 (td, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.20-8.24 (m, 2 H), 8.29-8.32 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 62.2 (CH_2), 79.2 (CH_2), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 124.2 (2 x CH), 125.3 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (s), 128.4 (s), 128.7 (CH), 129.2 (2 x CH), 129.8 (CH), 138.2 (s), 147.6 (s), 150.4 (s), 155.7 (s) ppm.

Preparación de 2-(2-etinilfenil)-1,3-dioxano 405b.



A una disolución de 2-etinilbenzaldehído **404** (6.0 g, 46 mmol) en benceno (100 ml) se adiciona 1,3-propanodiol (3.8 g, 50 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (0.2 g). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas, con eliminación azeotrópica de agua usando un aparato Dean-Stark. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y se adiciona éter etílico (50 ml). Después, la mezcla se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 80%.

Aceite amarillo

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{12}H_{13}O_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 189.091.

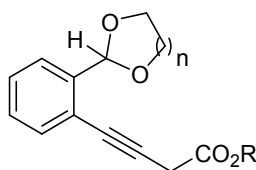
Encontrado: 189.092.

IR (Neto) ν : 3282 (m), 1378 (s), 1276 (s), 1237 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.35-1.40 (m, 1 H), 2.12-2.28 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.92-4.01 (m, 2 H), 4.20-4.25 (m, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 7.25 (t, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.35 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 25.6 (CH_2), 67.5 (2 x CH_2), 80.8 (s), 81.4 (CH), 99.8 (CH), 120.3 (s), 125.9 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 132.6 (CH), 140.4 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de los 3-alquinoatos 406.



A una disolución de 2-(2-etinilfenil)-1,3-dioxolano **405a** (0.52 g, 3 mmol) ó 2-(2-etinilfenil)-1,3-dioxano **405b** (0.57 g, 3 mmol) y CuI (0.03 g, 0.15 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) se adiciona diazoacetato de etilo (0.34 g, 3 mmol) o diazoacetato de *terc*-butilo (0.42 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas y se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice, usando éter etílico como eluyente. Seguidamente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-butinoato de etilo 406a (n = 1, R = CH_3CH_2).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 66%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 261.1121.

Encontrado: 261.1126.

IR (Neto) ν : 1735 (vs), 1449 (vs), 1395 (vs), 1369 (vs), 1260 (vs), 1180 (vs), 1076 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 4.03-4.26 (m, 6 H), 6.23 (s, 1 H), 7.27-7.35 (m, 2 H), 7.47 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.1 (CH_3), 27.0 (CH_2), 61.6 (CH_2), 65.5 (2 x CH_2), 80.7 (s), 85.9 (s), 101.8 (CH), 122.3 (s), 126.0 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 132.6 (CH), 139.1 (s), 168.1 (s) ppm.

4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-butinoato de *terc*-butilo 406b [n = 1, R = $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{13}H_{13}O_4$ $[M+H-C_4H_8]^+$.

Calculado: 233.0808.

Encontrado: 233.0812.

IR (Neto) v: 1738 (vs), 1481 (m), 1450 (m), 1393 (s), 1279 (s), 1150 (vs), 1076 (vs), 945 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.49 (s, 9 H), 3.45 (s, 2 H), 3.99-4.21 (m, 4 H), 6.23 (s, 1 H), 7.26-7.36 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 27.9 (3 x CH_3), 28.2 (CH_2), 65.5 (2 x CH_2), 80.5 (s), 81.9 (s), 86.6 (s), 101.8 (CH), 122.5 (s), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 132.6 (CH), 139.1 (s), 167.1 (s) ppm.

4-[2-(1,3-Dioxan-2-il)fenil]-3-butinoato de etilo 406c (n = 2, R = CH_3CH_2).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 85%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{19}O_4$ $[M + H]^+$.

Calculado: 275.1278.

Encontrado: 275.1280.

IR (Neto) v: 1740 (vs), 1393 (m), 1370 (m), 1276 (s), 1181 (s), 1152 (s), 1111 (s), 1094 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.44-1.48 (m, 1 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 4.03-4.09 (m, 2 H), 4.22-4.29 (m, 4 H), 5.96 (s, 1 H), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.35 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 25.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 61.7 (CH_2), 67.6 (2 x CH_2), 80.9 (s), 85.5 (s), 100.0 (CH), 121.3 (s), 125.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 132.1 (CH), 140.1 (s), 168.2 (s) ppm.

4-[2-(1,3-Dioxan-2-il)fenil]-3-butinoato de *terc*-butilo 406d [n = 2, R = $C(CH_3)_3$].

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 65%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{22}NaO_4$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 325.1410.

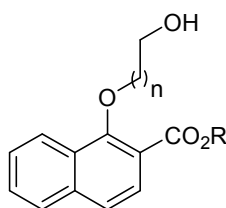
Encontrado: 325.1403.

IR (Neto) v: 1736 (vs), 1393 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1150 (vs), 1111 (s), 1095 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48-1.50 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 2.13-2.32 (m, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 4.03-4.10 (m, 2 H), 4.24-4.28 (m, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.26 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.35 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.9 (3 x CH_3), 28.1 (CH_2), 28.2 (CH_2), 67.6 (2 x CH_2), 80.7 (s), 81.9 (s), 86.3 (s), 100.1 (CH), 121.5 (s), 125.9 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 132.1 (CH), 140.1 (s), 167.3 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los naftalenos 379n,ñ y 408a,b.



A una disolución del 3-alquinoato **406** (5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona trietilamina (0.07 ml, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-naftoato de etilo 379n (n = 1, R = CH_3CH_2).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 90%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 261.1121.

Encontrado: 261.1126.

IR (Neto) v: 3466 (m), 1707 (vs), 1624 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 3.49 (s, 1 H), 4.02 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 4.32 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 4.42 (c, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.54-7.63 (m, 3 H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 61.4 (CH_2), 62.0 (CH_2), 77.9 (CH_2), 119.3 (s), 123.7 (CH), 123.9 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 136.9 (2 x s), 157.4 (s), 166.2 (s) ppm.

1-(2-Hidroxi)etoxi-2-naftoato de *terc*-butilo 379ñ [n = 1, R = $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 90%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{17}H_{20}NaO_4$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 311.1254.

Encontrado: 311.1255.

IR (Neto) v: 3473 (s), 1704 (vs), 1624 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.64 (s, 9 H), 3.85-3.89 (m, 1 H), 3.91-4.03 (m, 2 H), 4.32 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 7.54-7.61 (m, 3 H), 7.80-7.86 (m, 2 H), 8.24-8.27 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 28.3 (3 x CH_3), 62.0 (CH_2), 77.8 (CH_2), 82.1 (s), 120.9 (s), 123.6 (CH), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (s), 136.7 (s), 156.9 (s), 165.7 (s) ppm.

1-(3-Hidroxi)propoxi-2-naftoato de etilo 408a (n = 2, R = CH_3CH_2).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{19}O_4$ $[M + H]^+$.

Calculado: 275.1278.

Encontrado: 275.1282.

IR (Neto) v: 3458 (m), 1707 (vs), 1624 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 3.47 (s, 1 H), 4.07 (s ancho, 2 H), 4.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 4.42 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.51-7.61 (m, 3 H), 7.81-7.90 (m, 2 H), 8.22-8.25 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.3 (CH_3), 32.8 (CH_2), 59.7 (CH_2), 61.2 (CH_2), 73.2 (CH_2), 119.3 (s), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (s), 136.8 (s), 157.4 (s), 166.0 (s) ppm.

1-(3-Hidroxi)propoxi-2-naftoato de *tert*-butilo 408b [n = 2, R = $C(CH_3)_3$].

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 77%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{22}NaO_4$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 325.1410.

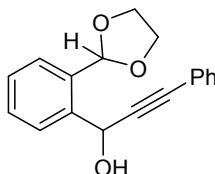
Encontrado: 325.1411.

IR (Neto) v: 3434 (w), 1701 (vs), 1625 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.64 (s, 9 H), 2.10-2.18 (m, 2 H), 3.51 (s, 1 H), 4.02-4.04 (m, 2 H), 4.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.52-7.60 (m, 3 H), 7.77-7.85 (m, 2 H), 8.20-8.25 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 28.3 (3 x CH_3), 32.9 (CH_2), 59.6 (CH_2), 72.9 (CH_2), 81.9 (s), 121.1 (s), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (s), 136.6 (s), 156.8 (s), 165.6 (s) ppm.

Preparación de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-fenil-2-propin-1-ol 409.



A una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** (0.53 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de feniletinilmagnesio en tetrahidrofurano (3 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 min. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de éter etílico y hexanos (3:2, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

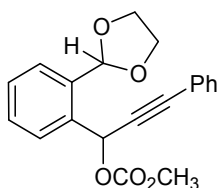
Calculado: 281.1172.

Encontrado: 281.1176.

IR (Neto) ν : 3439 (s), 1489 (s), 1454 (m), 1406 (s), 1265 (vs), 1112 (vs), 1076 (vs), 1031 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 4.05-4.19 (m, 5 H), 6.02 (s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 7.32-7.52 (m, 7 H), 7.58-7.61 (m, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 62.8 (CH), 65.6 (CH_2), 65.7 (CH_2), 86.7 (s), 88.9 (s), 102.9 (CH), 123.1 (s), 127.8 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 132.1 (2 x CH), 135.1 (s), 140.1 (s) ppm.

Preparación de carbonato 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-fenil-2-propinilo y de metilo 410.

A una disolución de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-fenil-2-propin-1-ol **409** (0.84 g, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 60%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{20}H_{18}NaO_5$ $[M + Na]^+$.

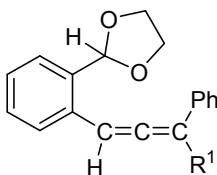
Calculado: 361.1046.

Encontrado: 361.1043.

IR (Neto) ν : 1750 (vs), 1441 (m), 1263 (vs), 1113 (m), 1077 (m), 946 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.82 (s, 3 H), 4.22-4.30 (m, 4 H), 6.13 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.38-7.48 (m, 4 H), 7.60 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 54.9 (CH_3), 65.2 (2 x CH_2), 66.6 (CH), 85.1 (s), 87.8 (s), 101.7 (CH), 122.0 (s), 126.9 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 131.8 (2 x CH), 134.9 (s), 135.0 (s), 154.7 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los alenos 374q-s.

Alenos 374q,r [R¹ = (O)P(C₆H₅)₂, R¹ = (O)P(OEt)₂]

A una mezcla de reacción del correspondiente alcohol propargílico **409** (1.4 g, 5 mmol) y piridina anhidra (0.48 ml, 6 mmol) en éter etílico anhidro (10 ml), enfriada a 0 °C, se adiciona, gota a gota, una disolución del cloruro de fosfina adecuado (5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, la disolución se vierte sobre una mezcla de agua y hielo (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice.

Aleno 374q [R¹ = (O)P(C₆H₅)₂].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 70%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₃₀H₂₆O₃P [M + H]⁺.

Calculado: 465.1614.

Encontrado: 465.1616.

IR (Neto) v: 1925 (s), 1437 (vs), 1193 (vs), 1100 (s), 1060 (vs), 973 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.92-4.06 (m, 4 H), 5.55 (s, 1 H), 6.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 4 H), 7.34-7.40 (m, 4 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 7.68-7.78 (m, 6 H), 7.90-7.93 (m, 2 H) ppm.

RMN ³¹P (CDCl₃, 161.9 MHz, H₃PO₄) δ 29.76 ppm.

Aleno 374r [R¹ = (O)P(OEt)₂].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 20%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₂₂H₂₆O₅P [M + H]⁺.

Calculado: 401.1512.

Encontrado: 401.1514.

IR (Neto) v: 1930 (m), 1492 (m), 1448 (m), 1392 (s), 1252 (vs), 1106 (s), 1024 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (td, *J* = 7.2, 0.4 Hz, 3 H), 1.27 (td, *J* = 7.2, 0.4 Hz, 3 H), 4.00-4.16 (m, 8 H), 5.97 (s, 1 H), 7.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 7.27-7.36 (m, 5 H), 7.45-7.46 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 3 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.6 (d, *J*_{PC} = 2.8 Hz) (CH₃), 16.7 (d, *J*_{PC} = 2.8 Hz) (CH₃), 63.4 (d, *J*_{PC} = 5.6 Hz) (CH₂), 63.5 (d, *J*_{PC} = 4.8 Hz) (CH₂), 65.8 (CH₂), 65.9 (CH₂), 95.0 (d, *J*_{PC} = 14.8 Hz) (CH), 102.4 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (d, *J*_{PC} = 6.1 Hz) (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (d, *J*_{PC}

= 2.6 Hz) (CH), 129.2 (2 x CH), 130.0 (CH), 131.0 (d, $J_{PC} = 7.7$ Hz) (s), 132.1 (d, $J_{PC} = 7.8$ Hz) (s), 135.0 (d, $J_{PC} = 0.6$ Hz) (s), 213.2 (d, $J_{PC} = 2.8$ Hz) (s) ppm. No se observan las señales de dos carbonos metínicos.

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 161.9 MHz, H_3PO_4) δ 13.90 ppm.

***Aleno 374s* [$\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$].**

A una disolución enfriada a 0 °C de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de *terc*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se añade gota a gota una disolución de carbonato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-fenil-2-propinilo y metilo **410** (1.69 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación se continúa a 0 °C durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 75%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}$ [$\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$] $^+$.

Calculado: 259.1485.

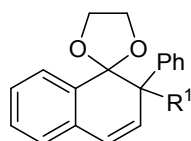
Encontrado: 259.1481.

IR (Neto) ν : 1942 (m), 1598 (m), 1577 (m), 1489 (s), 1475 (m), 1391 (m), 1361 (m), 1220 (s), 1107 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.20 (s, 9 H), 3.93-4.11 (m, 4 H), 5.59 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.15-7.32 (m, 7 H), 7.55-7.59 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 29.9 (3 x CH_3), 35.1 (s), 65.1 (CH_2), 65.2 (CH_2), 91.3 (CH), 101.5 (CH), 119.0 (s), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 129.0 (CH), 129.3 (2 x CH), 133.5 (s), 133.7 (s), 137.0 (s), 203.7 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los espiroaftalenos 411.



Una disolución del aleno adecuado **374q-s** (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Espironaftaleno 411a [$R^1 = (O)P(C_6H_5)_2$].

Cromatografía en columna: acetato de etilo.

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 236-238 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{30}H_{26}O_3P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 465.1614.

Encontrado: 465.1619.

IR (Nujol) ν : 1437 (vs), 1235 (s), 1181 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.72-3.77 (m, 2 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 6.54 (dd, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1 H), 6.68-6.74 (m, 2 H), 7.06 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.12-7.30 (m, 11 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.93-7.94 (m, 2 H) ppm.

RMN ³¹P (CD_2Cl_2 , 161.9 MHz, H_3PO_4) δ 32.16 ppm.

Espironaftaleno 411b [$R^1 = (O)P(OEt)_2$].

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (7:3, v/v).

Rendimiento: 65%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{22}H_{26}O_3P$ [$M + H$]⁺.

Calculado: 401.1512.

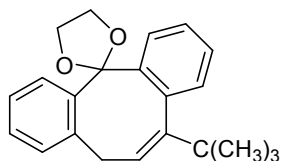
Encontrado: 401.1518.

IR (Nujol) ν : 1494 (m), 1061 (vs), 1024 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 0.97 (td, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 6 H), 3.37 (c, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.56-4.01 (m, 7 H), 6.24 (dd, $J = 9.9, 6.9$ Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J = 9.9, 3.9$ Hz, 1 H), 7.15-7.31 (m, 7 H), 7.87-7.90 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 16.4 (d, $J_{PC} = 3.8$ Hz) (CH_3), 16.5 (d, $J_{PC} = 4.1$ Hz) (CH_3), 57.4 (d, $J_{PC} = 135$ Hz) (s), 62.7 (d, $J_{PC} = 6.9$ Hz) (CH_2), 63.1 (d, $J_{PC} = 6.7$ Hz) (CH_2), 65.4 (CH_2), 67.0 (CH_2), 110.0 (d, $J_{PC} = 1.9$ Hz) (s), 124.0 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (2 x CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (d, $J_{PC} = 11.5$ Hz) (CH), 131.1 (d, $J_{PC} = 7.0$ Hz) (CH), 134.1 (d, $J_{PC} = 3.0$ Hz) (s), 135.5 (d, $J_{PC} = 4.8$ Hz) (s), 136.5 (d, $J_{PC} = 5.0$ Hz) (s) ppm. No se observan las señales de dos carbonos metínicos.

RMN ³¹P (CD_2Cl_2 , 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 23.44 ppm.

Preparación del dibenzocicloocteno 413.

Una disolución del aleno **374s** (0.26 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta en tubo cerrado a 150-160 °C durante 48 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (95:5, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 10%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{20}H_{19}$ $[M + H - C_2H_6O_2]^+$.

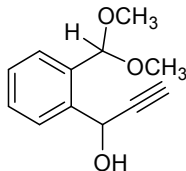
Calculado: 259.1481.

Encontrado: 259.1484.

IR (Neto) v: 1479 (s), 1443 (m), 1268 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24 (s, 9 H), 2.72 (dd, $J = 14.0, 9.2$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1 H), 3.77-3.88 (m, 3 H), 4.21-4.23 (m, 1 H), 5.75 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.17-7.31 (m, 5 H), 7.64 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.98 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 32.0 (3 x CH_3), 35.2 (s), 36.4 (CH_2), 64.6 (CH_2), 64.8 (CH_2), 109.6 (s), 122.0 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 131.6 (CH), 139.8 (s), 140.1 (s), 140.4 (s), 140.9 (s), 152.2 (s) ppm.

Preparación de 1-[2-(dimetoximetil)fenil]-2-propin-1-ol 416.

A una disolución de 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a** (0.54 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 minutos. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase

orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 54%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{12}H_{14}NaO_3 [M + Na]^+$.

Calculado: 229.0835.

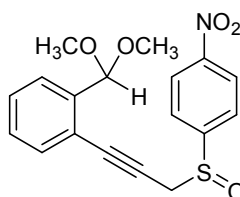
Encontrado: 229.0830.

IR (Neto) v: 3403 (vs), 2937 (vs), 2115 (m), 1454 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 2.70 (s, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.68 (s, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.53-7.55 (m, 1 H), 7.77-7.79 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 54.3 (CH_3), 54.4 (CH_3), 62.2 (CH), 74.8 (CH), 84.1 (s), 103.9 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 135.8 (s), 139.1 (s) ppm.

Preparación de 1-(dimetoximetil)-2-[3-(4-nitrofenilsulfinil)-1-propinil]benceno 417.



A una disolución del alcohol propargílico **416** (0.72 g, 3.5 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se adiciona cloruro de 4-nitrobenzenosulfenilo (0.55 g, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 1 hora. Entonces, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (4:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: $105\text{-}107\text{ }^\circ\text{C}$. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{17}NNaO_5S [M + Na]^+$.

Calculado: 382.0720.

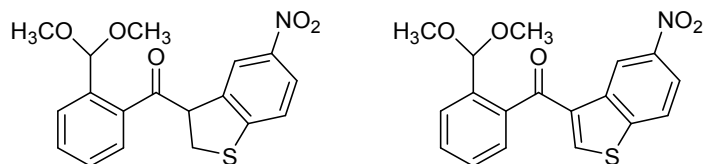
Encontrado: 382.0726.

IR (Nujol) v: 1600 (s), 1519 (vs), 1400 (s), 1339 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 3.27 (s, 6 H), 4.01 (s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 7.24-7.37 (m, 3 H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.94-7.97 (m, 2 H), 8.32-8.36 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ 49.4 (CH₂), 53.7 (CH₃), 53.8 (CH₃), 82.3 (s), 86.7 (s), 102.0 (CH), 121.0 (s), 124.5 (2 x CH), 126.3 (2 x CH), 127.0 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 133.2 (CH), 140.5 (s), 150.4 (s), 151.4 (s) ppm.

Preparación de los 1-benzotienos 418 y 419.



A una disolución del sulfóxido propargílico **417** (0.35 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se añade trietilamina (0.1 mmol). La mezcla de reacción calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (7:3, v/v) como eluyente.

2,3-Dihidro-5-nitro[1]benzotien-3-il [2-(dimetoximetil)fenil] cetona **418**.

Rendimiento: 43%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₁₇NaNO₅S [M + Na]⁺.

Calculado: 382.0720.

Encontrado: 382.0720.

IR (Neto) v: 1697 (s), 1597 (m), 1577 (m), 1514 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.26 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.73 (dd, *J* = 11.6, 8.8 Hz, 1 H), 3.92 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.42 (td, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.51 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 0.4 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 35.4 (CH₂), 54.0 (CH), 54.3 (CH₃), 58.2 (CH₃), 102.4 (CH), 121.4 (CH), 121.8 (CH), 124.1 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 130.8 (CH), 136.7 (s), 137.5 (s), 138.7 (s), 145.0 (s), 152.4 (s), 201.7 (s) ppm.

2-(Dimetoximetil)fenil (5-nitro[1]benzotien-3-il) cetona **419**.

Rendimiento: 13%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{15}NaNO_5S$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 380.0563.

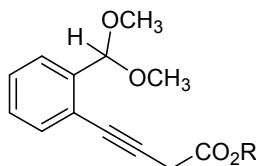
Encontrado: 380.0564.

IR (Neto) ν : 1740 (vs), 1521 (w), 1373 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.23 (s, 6 H), 5.63 (s, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H), 7.55 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 9.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 53.6 (2 x CH_3), 101.1 (CH), 120.2 (CH), 121.6 (CH), 123.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 130.3 (CH), 136.5 (s), 136.9 (s), 137.1 (s), 138.7 (s), 142.1 (CH), 145.6 (s), 146.9 (s), 191.6 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de los 3-alkinoatos 421.



A una disolución de 1-(dimetoximetil)-2-etinilbenceno **420** (0.53 g, 3 mmol) y CuI (0.03 g, 0.15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se adiciona diazoacetato de etilo (0.34 g, 3 mmol) o diazoacetato de *terc*-butilo (0.42 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas y posteriormente se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice, usando éter etílico como eluyente. Seguidamente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna sobre gel de sílice.

4-[2-(Dimetoximetil)fenil]-3-butinoato de etilo 421a (R = CH_3CH_2).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{18}NaO_4$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 285.1097.

Encontrado: 285.1096.

IR (Neto) ν : 1742 (vs), 1448 (m), 1368 (m), 1259 (s), 1182 (vs), 1091 (s), 1072 (s) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.34 (s, 6 H), 3.53 (s, 2 H), 4.19 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.65 (s, 1 H), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 14.5 (CH_3), 27.3 (CH_2), 54.5 (2 x CH_3), 62.1 (CH_2), 81.2 (s), 86.7 (s), 102.9 (CH), 122.4 (s), 126.6 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 132.7 (CH), 140.6 (s), 168.5 (s) ppm.

4-[2-(Dimetoximetil)fenil]-3-butinoato de *terc*-butilo 421b [R = C(CH₃)₃].

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 53%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3$ [M + H - CH_4O]⁺.

Calculado: 259.1329.

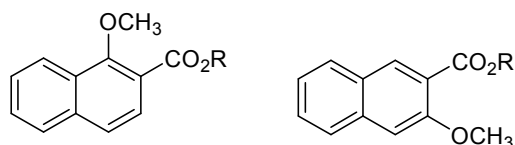
Encontrado: 259.1332.

IR (Neto) v: 1738 (vs), 1368 (m), 1257 (m), 1149 (vs), 1090 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.50 (s, 9 H), 3.40 (s, 6 H), 3.46 (s, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 7.24-7.35 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 28.1 (3 x CH_3), 28.2 (CH_2), 54.2 (2 x CH_3), 80.9 (s), 82.0 (s), 86.6 (s), 102.4 (CH), 122.2 (s), 126.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 132.6 (CH), 139.7 (s), 167.3 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de los naftalenos 422 y 423.



A una disolución del 3-alquinoato **421** (5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona trietilamina (0.07 ml, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

1-Metoxi-2-naftoato de etilo 422a (R = CH_3CH_2).

Rendimiento: 72%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$ [M + H]⁺.

Calculado: 231.1010.

Encontrado: 231.1020.

IR (Neto) ν : 1723 (vs), 1624 (m), 1570 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 4.45 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.53-7.63 (m, 3 H), 7.83-7.89 (m, 2 H), 8.25-8.30 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.4 (CH_3), 61.2 (CH_2), 63.4 (CH_3), 119.6 (s), 123.6 (2 x CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (s), 136.7 (s), 158.1 (s), 166.4 (s) ppm.

1-Metoxi-2-naftoato de *terc*-butilo 422b [R = C(CH₃)₃].

Rendimiento: 58%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 281.1146.

Encontrado: 281.1146.

IR (Neto) ν : 1718 (vs), 1625 (m), 1465 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.67 (s, 9 H), 4.06 (s, 3 H), 7.53-7.61 (m, 3 H), 7.79-7.85 (m, 2 H), 8.25-8.29 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.3 (3 x CH_3), 63.3 (CH_3), 81.5 (s), 121.3 (s), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (s), 136.5 (s), 157.5 (s), 165.8 (s) ppm.

3-Metoxi-2-naftoato de etilo 423a (R = CH₃CH₂).

Rendimiento: 20%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 231.1016.

Encontrado: 231.1022.

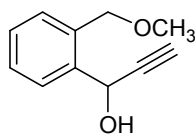
IR (Neto) ν : 1727 (vs), 1631 (vs), 1504 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.42 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.3 (CH_3), 56.0 (CH_3), 61.1 (CH_2), 106.8 (CH), 122.2 (s), 124.3 (CH), 126.4 (CH), 127.5 (s), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 132.5 (CH), 136.0 (s), 155.7 (s), 166.2 (s) ppm.

3-Metoxi-2-naftoato de *terc*-butilo 423b [R = C(CH₃)₃].²⁹

Rendimiento: 13%.

Preparación de 1-[2-(1-metoximetil)fenil]-2-propin-1-ol 430.

A una disolución de 2-(metoximetil)benzaldehído **429** (0.45 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 minutos. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Por último, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 51%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{11}H_{12}NaO_2 [M + Na]^+$.

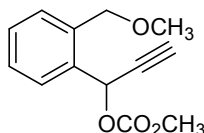
Calculado: 199.073.

Encontrado: 199.0728.

IR (Neto) v: 3383 (vs), 3289 (vs), 2113 (w), 1453 (vs), 1384 (s), 1192 (s), 1084 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 2.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 4.11 (s ancho, 1 H), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 4.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 5.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 3 H), 7.61-7.63 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 58.5 (CH_3), 63.6 (CH), 74.0 (CH_2), 74.5 (CH), 83.8 (s), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 131.0 (CH), 135.9 (s), 140.3 (s) ppm.

Preparación de carbonato de 1-[2-(metoximetil)fenil]-2-propinilo y metilo 431.

A una disolución de 1-[2-(metoximetil)fenil]-2-propin-1-ol **430** (0.6 g, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml)

y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica en columna de cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de éter etílico y hexanos (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 83%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{13}H_{15}O_4 [M + H]^+$.

Calculado: 235.0965.

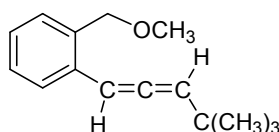
Encontrado: 235.0966.

IR (Neto) v: 3286 (m), 1752 (vs), 1442 (s), 1313 (s), 1259 (vs), 1092 (s), 926 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.35-7.37 (m, 3 H), 7.38-7.70 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 55.1 (CH_3), 58.2 (CH_3), 66.4 (CH), 72.2 (CH_2), 76.3 (CH), 79.6 (s), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 134.6 (s), 135.9 (s), 154.7 (s) ppm.

Preparación del aleno 432.



A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), enfriada a 0 °C, se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de *terc*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se añade, gota a gota, una disolución de carbonato de 1-[2-(metoximetil)fenil]-2-propinilo y metilo **431** (1.17 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación se continúa a 0 °C durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{24}NO [M + NH_4]^+$.

Calculado: 234.1857.

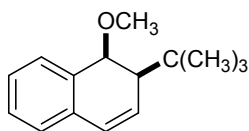
Encontrado: 234.1852.

IR (Neto) ν : 1946 (s), 1491 (s), 1474 (s), 1458 (vs), 1381 (s), 1362 (vs), 1250 (m), 1189 (vs), 1114 (vs), 1095 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.13 (s, 9 H), 3.36 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 5.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 30.5 (3 x CH_3), 33.1 (s), 58.5 (CH_3), 73.3 (CH_2), 93.2 (CH), 106.6 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.8 (CH), 134.4 (s), 135.1 (s), 203.7 (s) ppm.

Preparación del 1,2-dihidronaftaleno 434.



Una disolución del aleno **432** (0.23 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se calienta en tubo cerrado a 150 °C durante 50 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 40%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 216.1515.

Encontrado: 216.1588.

IR (Neto) ν : 1487 (m), 1105 (vs), 1074 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 1.14 (s, 9 H), 2.22-2.25 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 4.16 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1 H), 6.07-6.11 (m, 1 H), 6.61 (dd, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1 H), 7.14-7.18 (m, 3 H), 7.21-7.32 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 28.8 (3 x CH_3), 32.4 (s), 49.7 (CH), 55.4 (CH_3), 78.9 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 128.6 (CH), 129.8 (2 x CH), 133.8 (s), 132.9 (s) ppm.

Procedimiento experimental para la preparación de los compuestos 435 y 436.



A una disolución del naftaleno **379k** (0.32 g, 1 mmol) o del naftaleno **379n** (0.26 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite; 0.25 g, 6.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 5 horas. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se extrae con éter etílico (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente, el crudo se purifica en columna de cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente.

Fosfonato **435**.

Rendimiento: 94%.

Punto de fusión: 89-91 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{16}O_4P$ $[M + H]^+$.

Calculado: 279.0781.

Encontrado: 279.0788.

IR (Nujol) ν : 1354 (vs), 1327 (vs), 1297 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.02-4.22 (m, 2 H), 4.36-4.68 (m, 4 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 7.76-7.86 (m, 2 H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) ppm.

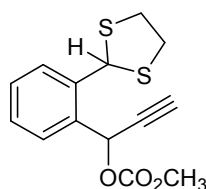
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 16.3 (d, $J_{PC} = 6.37$ Hz) (CH_3), 62.7 (d, $J_{PC} = 7.8$ Hz) (CH_2), 67.9 (d, $J_{PC} = 7.9$ Hz) (CH_2), 72.8 (CH_2), 114.9 (d, $J_{PC} = 176.0$ Hz) (CH), 123.0 (CH), 123.5 (d, $J_{PC} = 13.5$ Hz) (CH), 126.7 (CH), 127.0 (d, $J_{PC} = 12.1$ Hz) (s), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 136.7 (d, $J_{PC} = 1.8$ Hz) (s), 158.5 (d, $J_{PC} = 3.8$ Hz) (s) ppm.

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 121.4 MHz, H_3PO_4) δ 18.68 ppm.

Éster **436**.³¹

Rendimiento: 67%.

*Preparación de carbonato de 1-[2-(1,3-ditiolan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo **443**.*



Una cantidad catalítica de bromuro de bromodimetilsulfonio (0.023 g) se adiciona a una mezcla de carbonato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propinilo y de metilo **376a** (1 mmol) y 1,2-etanoditiol (0.1 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15

minutos. Tras completarse la reacción, se adicionan dos gotas de una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio. Finalmente, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 83%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{14}NaO_3S_2$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 317.0277.

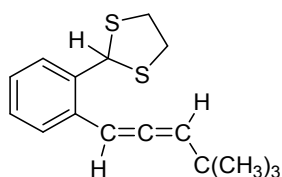
Encontrado: 317.0274.

IR (Neto) v: 3284 (s), 1750 (vs), 1440 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.35-3.43 (m, 2 H), 3.51-3.59 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.12 (s, 1 H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.30 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.39 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 40.5 (2 x CH_2), 52.0 (CH), 55.3 (CH_3), 67.0 (CH), 77.2 (CH), 79.6 (s), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (2 x CH), 133.9 (s), 138.7 (s), 154.6 (s) ppm.

Preparación del aleno 444.



A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y $LiBr$ (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), a 0 °C, se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de *terc*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol), y la mezcla se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se añade gota a gota una disolución de 1-[2-(1,3-ditiolan-2-il)fenil]-2-propinil-1-carbonato de metilo **443** (1.47 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación se continúa a 0°C durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando, una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 87%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{21}S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 277.1079.

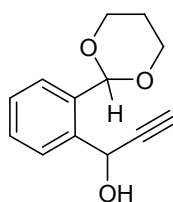
Encontrado: 277.1080.

IR (Neto) ν : 1946 (m), 1474 (s), 1448 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.12 (s, 9 H), 3.50-3.51 (m, 4 H), 5.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 30.4 (3 x CH_3), 33.1 (s), 40.4 (CH_2), 40.5 (CH_2), 53.1 (CH), 93.3 (CH), 106.6 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 133.6 (s), 137.0 (s), 203.9 (s) ppm.

Preparación del 1-[2-(1,3-dioxan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol 458.



A una disolución de 2-(1,3-dioxan-2-il)benzaldehído **244c** (0.65 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 minutos. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 62%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

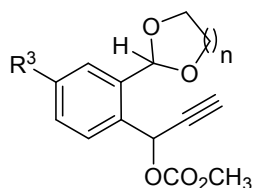
Calculado: 241.0835.

Encontrado: 241.0835.

IR (Neto) ν : 3418 (s), 3288 (s), 1458 (m), 1401 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.39-1.47 (m, 1 H), 2.14-2.26 (m, 1 H), 2.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.93-4.02 (m, 2 H), 4.19-4.27 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 5.95-5.97 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.48 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 26.1 (CH_2), 62.2 (CH), 68.1 (CH_2), 68.2 (CH_2), 74.9 (CH), 83.6 (s), 102.2 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (s), 139.0 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los carbonatos propargílicos 376b y 459.

A una disolución del alcohol propargílico adecuado **375b** o **458** (3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

Carbonato de 1-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxifenil]-2-propinilo y metilo 376b (n = 1, R³ = CH₃O).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₆NaO₆ [M + Na]⁺.

Calculado: 315.0839.

Encontrado: 315.0841.

IR (Neto) v: 3303 (m), 1750 (vs), 1611 (m), 1052 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.68 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.06-4.18 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 55.1 (CH₃), 55.4 (CH₃), 65.3 (2 x CH₂), 65.6 (CH), 76.0 (CH), 80.2 (s), 101.6 (CH), 112.5 (CH), 114.9 (CH), 126.5 (s), 130.7 (CH), 136.8 (s), 154.8 (s), 160.3 (s) ppm.

Carbonato de 1-[2-(1,3-Dioxan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo 459 (n = 2, R³ = H).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 74%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₆NaO₅ [M + Na]⁺.

Calculado: 299.0895.

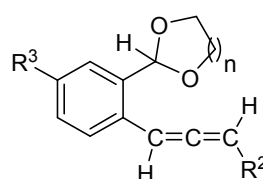
Encontrado: 299.0890.

IR (Neto) ν : 3284 (m), 1750 (vs), 1441 (vs), 1401 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.40-1.45 (m, 1 H), 2.24-2.34 (m, 1 H), 2.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95-4.01 (m, 2 H), 4.19-4.28 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 6.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.53-7.55 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.4 (CH_2), 55.0 (CH_3), 65.9 (CH), 67.5 (2 x CH_2), 76.0 (CH), 80.2 (s), 100.7 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 133.6 (s), 136.0 (s), 154.7 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los alenos 374t-v.



A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), a 0°C , se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) o una disolución 1.0 M de bromuro de *tert*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) y la mezcla se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se añade gota a gota una disolución del carbonato propargílico **376b** o **459** (5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación a 0°C se continúa durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo obtenido se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice.

Aleno 374t ($n = 1$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{O}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 233.1171.

Encontrado: 233.1172.

IR (Neto) ν : 1941 (m), 1609 (vs), 1499 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.75 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H); 3.97-4.12 (m, 4 H), 5.49 (c, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 6.38 (s ancho, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 14.4 (CH_3), 55.8 (CH_3), 65.8 (2 x CH_2), 89.4 (CH), 90.3 (CH), 101.8 (CH), 111.5 (CH), 115.6 (CH), 126.1 (s), 129.4 (CH), 135.7 (s), 159.0 (s), 206.5 (s) ppm.

Aleno 374u [$n = 2$, $\text{R}^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$].

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 62%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}$ [$\text{M} + \text{H} - \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$] $^+$.

Calculado: 183.1168

Encontrado: 183.1171.

IR (Neto) v: 1946 (m), 1458 (m), 1376 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 1.12 (s, 9 H), 1.40-1.44 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 1 H), 3.92-3.99 (m, 2 H), 4.19-4.22 (m, 2 H), 5.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.15 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.24 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 26.3 (CH_2), 30.5 (3 x CH_3), 33.1 (s), 68.0 (2 x CH_2), 93.2 (CH), 100.9 (CH), 106.7 (CH), 126.9 (2 x CH), 127.1 (CH), 129.1 (CH), 133.4 (s), 135.4 (s), 203.5 (s) ppm.

Aleno 374v ($n = 2$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 50%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C_{11}H_9 [$\text{M} + \text{H} - \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$] $^+$.

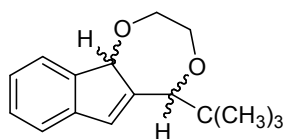
Calculado: 141.0699.

Encontrado: 141.0703.

IR (Neto) v: 1943 (m), 1456 (s), 1375 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 1.39-1.45 (m, 1 H), 1.78 (dd, $J = 7.2, 3.3$ Hz, 3 H), 2.10-2.27 (m, 1 H), 3.91-4.00 (m, 2 H), 4.19-4.24 (m, 2 H), 5.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.51-6.56 (m, 1 H), 7.14-7.31 (m, 2 H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 14.0 (CH_3), 26.3 (CH_2), 68.0 (2 x CH_2), 89.7 (CH), 91.2 (CH), 100.9 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 133.2 (s), 135.6 (s), 207.0 (s) ppm.

Preparación de *cis/trans*-indeno-1,4-dioxepano 457a.

Método A: A una disolución del aleno **374a** (0.25 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml), a temperatura ambiente, se adiciona hexafluoroantimoniato de plata (34 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Luego, el crudo se filtra a través de Celita® y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente, obteniendo el isómero *trans* en un 62% de rendimiento.

Método B: A una disolución del aleno **374a** (0.25 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml), a temperatura ambiente, se adiciona cloruro de oro (I) (23 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 10 minutos. Luego, el crudo se filtra a través de Celita® y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente, obteniendo una mezcla de los diastereoisómeros *trans/cis* en una relación de concentraciones de 1:1, respectivamente, en un 90% de rendimiento.

Método C: A una disolución del aleno **374a** (0.25 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona ácido trifluoroacético (0.11 g, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Después, se adiciona una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y la suspensión se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente, obteniendo una mezcla de los diastereoisómeros *trans/cis* en una relación de concentraciones de 1:2, respectivamente, en un 92% de rendimiento.

***trans*-Indeno-1,4-dioxepano 457a [n = 1, R² = C(CH₃)₃, R³ = H].**

Punto de fusión: 108-110 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₄H₁₅ [M + H - C₂H₆O₂]⁺.

Calculado: 183.1168.

Encontrado: 183.1171.

IR (Nujol) ν : 1610 (m), 1358 (s), 1283 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.96 (s, 9 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.96-4.06 (m, 3 H), 4.19 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.41-7.43 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.5 (3 x CH_3), 36.8 (s), 72.3 (CH_2), 72.7 (CH_2), 85.0 (CH), 87.6 (CH), 120.7 (CH), 124.1 (CH), 125.9 (CH), 128.8 (CH), 130.3 (CH), 142.5 (s), 143.2 (s), 151.9 (s) ppm.

***cis*-Indeno-1,4-dioxepano 457a** [$n = 1$, $\text{R}^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$].

Punto de fusión: 106-108 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e : para $\text{C}_{14}\text{H}_{15} [\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2]^+$.

Calculado: 183.1168.

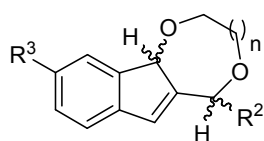
Encontrado: 183.1172.

IR (Nujol) ν : 1479 (m), 1438 (s), 1292 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.14 (s, 9 H), 3.11 (dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz, 1 H), 3.51 (dd, $J = 13.6, 0.8$ Hz, 1 H), 3.62-3.68 (dt, $J = 10, 0.8$ Hz, 1 H), 3.82-3.86 (m, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.19-7.31 (m, 3 H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.1 (3 x CH_3), 34.9 (s), 67.6 (CH_2), 72.0 (CH_2), 82.7 (CH), 86.7 (CH), 121.4 (CH), 123.6 (CH), 125.8 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 142.9 (s), 143.9 (s), 149.3 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los indeno-1,4-dioxepanos 457b,c y los 1,5-indeno-dioxocanos 457d,c.



A una disolución del aleno apropiado **374c,t-v** (1 mmol) en diclorometano (10 ml), a temperatura ambiente, se adiciona hexafluoroantimoniato de plata (34 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Luego, el crudo se filtra a través de Celita[®] y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

***trans*-Indeno-1,4-dioxepano 457b** ($n = 1$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 27%.

Punto de fusión: 116-118 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{17}O_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 265.1223.

Encontrado: 265.1232.

IR (Nujol) v: 1494 (s), 1290 (vs), 1164 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.87-3.95 (m, 1 H), 4.12-4.15 (m, 2 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 6.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.27-7.40 (m, 5 H), 7.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 73.8 (CH_2), 74.9 (CH_2), 83.5 (CH), 85.8 (CH), 120.9 (CH), 123.8 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (2 x CH), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 142.3 (s), 142.6 (s), 155.4 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

***cis/trans*-Indeno-1,4-dioxepano 457c** ($n = 1$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3O$).

Proporción *cis/trans* 1:3 en la mezcla de diastereoisómeros.

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{17}O_3$ $[M + H]^+$.

Calculado: 233.1172.

Encontrado: 233.1169.

IR (Neto) v: 1728 (m), 1480 (s), 1286 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)_{mayoritario}, 1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)_{minoritario}, 3.46 (dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 3.67-3.90 (m, 10 H)_{mayoritario + minoritario}, 3.95-4.13 (m, 3 H)_{mayoritario}, 4.52 (c, $J = 6.3$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 4.64 (c, $J = 6.3$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 5.08 (s, 1 H)_{mayoritario}, 5.11 (s, 1 H)_{minoritario}, 6.33 (s, 1 H)_{mayoritario}, 6.61 (s, 1 H)_{minoritario}, 6.69 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 6.79 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 7.03-7.13 (m, 4 H)_{mayoritario + minoritario} ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 19.0 (CH_3), 23.5 (CH_3), 55.6 (2 x CH_3), 69.6 (CH_2), 70.8 (CH_2), 71.5 (CH), 73.6 (CH_2), 74.2 (CH_2), 76.8 (CH), 84.8 (CH), 85.0 (CH), 110.5 (CH), 110.7 (CH), 113.7 (CH), 113.8 (CH), 121.1 (CH), 121.7 (CH), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 135.3 (s), 144.5 (s), 145.8 (s), 150.5 (s), 155.1 (s), 158.5 (s), 158.8 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

***trans*-Indeno-1,5-Dioxocano 457d** [$n = 2$, $R^2 = C(CH_3)_3$, $R^3 = H$].

Cromatografía en columna: hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 45%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{15}$ $[M + H - C_3H_8O_2]^+$.

Calculado: 183.1168.

Encontrado: 183.1172.

IR (Neto) v: 1462 (vs), 1389 (m), 1292 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.99 (s, 9 H), 1.31-1.41 (m, 1 H), 1.93-2.07 (m, 1 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.47 (dt, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.17-7.30 (m, 3 H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 27.1 (3 x CH_3), 32.2 (CH_2), 35.5 (s), 66.2 (CH_2), 68.0 (CH_2), 83.9 (CH), 88.8 (CH), 120.6 (CH), 123.8 (CH), 125.8 (CH), 128.4 (CH), 134.4 (CH), 141.7 (s), 145.0 (s), 149.8 (s) ppm.

***cis/trans*-Indeno-1,5-dioxocano 457e** ($n = 2$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Proporción *cis/trans* 1:3 en la mezcla de diastereoisómeros.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 58%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

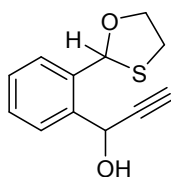
Calculado: 217.1223.

Encontrado: 217.1233.

IR (Neto) v: 1724 (m), 1600 (m), 1339 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.29-1.34 (m, 2 H)_{mayoritario + minoritario}, 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)_{mayoritario}, 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)_{minoritario}, 1.78-1.89 (m, 1 H)_{minoritario}, 1.96-2.11 (m, 1 H)_{mayoritario}, 3.02-3.11 (m, 2 H)_{mayoritario + minoritario}, 3.54 (dt, $J = 12.0, 1.8$ Hz, 3 H)_{mayoritario}, 3.62-3.72 (m, 3 H)_{minoritario}, 3.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 3.96-4.02 (m, 1 H)_{mayoritario}, 4.56 (c, $J = 6.6$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 4.61 (c, $J = 6.6$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 5.08 (s, 1 H)_{minoritario}, 5.20 (s, 1 H)_{mayoritario}, 6.68 (s, 1 H)_{mayoritario}, 6.73 (s, 1 H)_{minoritario}, 7.18-7.30 (m, 6 H)_{mayoritario + minoritario}, 7.48-7.53 (m, 2 H)_{mayoritario + minoritario} ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 31.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 63.8 (CH_2), 65.6 (CH_2), 65.8 (CH_2), 67.6 (CH_2), 73.0 (CH), 75.3 (CH), 80.4 (CH), 84.8 (CH), 120.8 (CH), 121.2 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 126.0 (CH), 128.5 (CH), 130.5 (CH), 131.8 (CH), 141.8 (s), 144.0 (s), 144.4 (s), 151.5 (s), 152.3 (s) ppm.

Preparación del 1-[2-(1,3-oxatiolan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol 466.

A una disolución de 2-(1,3-oxatiolan-2-il)benzaldehído **270c** (0.57 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona una disolución 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 40 min. Seguidamente, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Proporción 31:19 en la mezcla de diastereoisómeros.

Rendimiento: 72%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{12}H_{12}NaO_2S$ $[M + Na]^+$.

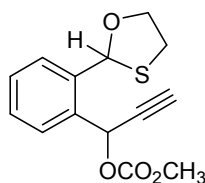
Calculado: 243.045.

Encontrado: 243.0446.

IR (Neto) ν : 3405 (vs), 3285 (vs), 2116 (m), 1375 (s) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 2.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 2.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 2.91-2.92 (m, 1 H)_{minoritario}, 3.03-3.06 (m, 1 H)_{mayoritario}, 3.20-3.30 (m, 4 H)_{mayoritario + minoritario}, 3.87-3.94 (m, 2 H)_{mayoritario}, 4.55-4.60 (m, 2 H)_{minoritario}, 5.86 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 5.89 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 6.32 (s, 1 H)_{mayoritario}, 6.37 (s, 1 H)_{minoritario}, 7.35-7.38 (m, 4 H)_{mayoritario + minoritario}, 7.54-7.58 (m, 2 H)_{mayoritario + minoritario}, 7.74-7.76 (m, 2 H)_{mayoritario + minoritario} ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 100 MHz) δ 34.4 (CH_2), 34.5 (CH_2), 61.8 (CH), 61.9 (CH), 72.5 (CH_2), 72.6 (CH_2), 75.3 (CH), 75.7 (CH), 83.4 (s), 83.7 (s), 85.1 (CH), 85.6 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 136.5 (s), 137.0 (s), 138.6 (s), 138.8 (s) ppm.

Preparación de carbonato de 1-[2-(1,3-oxatiolan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo 467.

A una disolución del 1-[2-(1,3-oxatiolan-2-il)fenil]-2-propin-1-ol **466** (0.66 g, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna de cromatografía de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Proporción 2:1 en la mezcla de diastereoisómeros.

Rendimiento: 85%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{14}NaO_4S [M + Na]^+$.

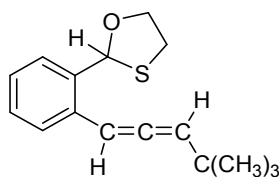
Calculado: 301.0505.

Encontrado: 301.0504.

IR (Neto) v: 1750 (vs), 1441 (vs), 1314 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 2.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 3.18-3.26 (m, 2 H)_{mayoritario o minoritario}, 3.28-3.38 (m, 2 H)_{mayoritario o minoritario}, 3.80 (s, 3 H)_{minoritario}, 3.82 (s, 3 H)_{mayoritario}, 3.86-3.97 (m, 2 H)_{mayoritario}, 4.54-4.66 (m, 2 H)_{minoritario}, 6.25 (s, 1 H)_{mayoritario}, 6.40 (s, 1 H)_{minoritario}, 6.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 6.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 7.36-7.42 (m, 4 H)_{mayoritario + minoritario}, 7.60-7.66 (m, 2 H)_{mayoritario}, 7.73-7.76 (m, 1 H)_{minoritario} ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 34.0 (CH_2), 34.2 (CH_2), 55.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 66.0 (CH), 66.1 (CH), 72.1 (CH_2), 76.3 (CH), 76.9 (CH), 79.7 (s), 79.9 (s), 84.1 (CH), 84.7 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 133.5 (s), 133.7 (s), 136.7 (s), 136.8 (s), 154.6 (s), 154.7 (s) ppm.

Preparación del aleno 468.

A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), enfriada a 0 °C, se adiciona una disolución 1.0 M de bromuro de *terc*-butilmagnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) y la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, se añade gota a gota una disolución de carbonato de 1-[2-(1,3-oxatilan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo **467** (1.4 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación se continúa a 0 °C durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₂₁OS [M + H]⁺.

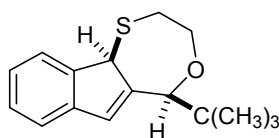
Calculado: 261.1308.

Encontrado: 261.1310.

IR (Neto) v: 1946 (m), 1474 (s), 1448 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 1.12 (s, 9 H), 3.21-3.28 (m, 2 H), 3.89-3.97 (m, 1 H), 4.55-4.60 (m, 1 H), 5.57-5.60 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.17-7.26 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.55-7.58 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 30.5 (3 x CH₃), 33.2 (s), 34.5 (CH₂), 34.6 (CH₂), 72.5 (2 x CH₂), 84.8 (CH), 84.9 (CH), 92.8 (CH), 93.0 (CH), 106.7 (CH), 106.9 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 133.0 (s), 136.1 (s), 136.3 (s), 203.9 (s) ppm.

Preparación del *cis*-indeno-1,4-oxatieno *cis*-469.

A una disolución del aleno **468** (0.26 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona hexafluoroantimoniato de plata (34 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Luego, el crudo se filtra a través de Celita® y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (95:5, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{21}OS$ $[M + H]^+$.

Calculado: 261.1308.

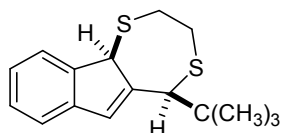
Encontrado: 261.1315.

IR (Neto) v: 1608 (m), 1458 (s), 1396 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.40 (s, 9 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 2.91-3.03 (m, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 6.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 28.7 (3 x CH_3), 33.2 (CH_2), 35.0 (s), 53.4 (CH), 67.4 (CH_2), 86.1 (CH), 120.9 (CH), 123.5 (CH), 125.4 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 141.1 (s), 144.2 (s), 152.7 (s) ppm.

Preparación del cis-indeno-1,4-ditiepiano cis-470.



A una disolución del aleno **444** (0.27 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona ácido trifluoroacético (0.11 g, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Después, se adiciona una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y la suspensión se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 83%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{21}S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 277.1079.

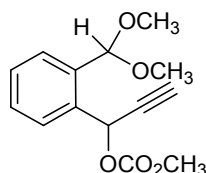
Encontrado: 277.1078.

IR (Neto) ν : 1478 (vs), 1390 (m), 1361 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.18 (s, 9 H), 2.12 (ddd, $J = 15.6, 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 2.66 (ddd, $J = 15.6, 6.0, 2.0$ Hz, 1 H), 2.87-2.99 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.16-7.26 (m, 3 H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.4 (3 x CH_3), 30.3 (CH_2), 34.7 (CH_2), 35.5 (s), 52.8 (CH), 54.5 (CH), 120.9 (CH), 124.0 (CH), 125.3 (CH), 127.6 (CH), 129.4 (CH), 143.7 (s), 145.6 (s), 153.3 (s) ppm.

Preparación de carbonato de 1-[2-(dimetoximetil)fenil]-2-propinilo y metilo 471a.



A una disolución del alcohol propargílico **416** (0.62 g, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona piridina anhidra (0.72 ml, 9 mmol) y cloroformiato de metilo (0.69 ml, 9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Luego, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 66%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H} - \text{CH}_4\text{O}]^+$.

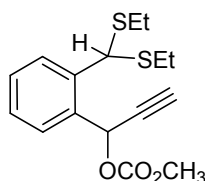
Calculado: 233.0808.

Encontrado: 233.0812.

IR (Neto) ν : 3286 (m), 1754 (vs), 1442 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.60 (s, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.35-7.43 (m, 2 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.73-7.76 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 52.8 (CH_3), 53.9 (CH_3), 55.1 (CH_3), 65.8 (CH), 75.9 (CH), 80.1 (s), 101.6 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 134.3 (s), 135.6 (s), 154.7 (s) ppm.

Preparación de carbonato de 1-{2-[bis(etiltiometil)]fenil}-2-propinilo y metilo 471b.

Una cantidad catalítica de bromuro de bromodimetilsulfonio (0.023 g) se adiciona a una mezcla de carbonato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-propinilo y metilo **376a** (0.26 g, 1 mmol) y etanotiol (0.10 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Tras completarse la reacción, se adicionan dos gotas de una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio. Finalmente, el crudo de reacción se purifica en cromatografía en columna con gel de sílice, usando éter etílico/hexanos (1:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 87%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{20}NaO_3S_2$ $[M + Na]^+$.

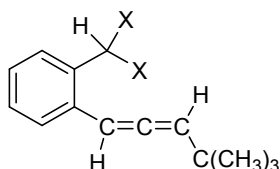
Calculado: 347.0746.

Encontrado: 347.0741.

IR (Neto) v: 3285 (m), 1751 (vs), 1441 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.51-2.71 (m, 4 H), 2.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 5.37 (s, 1 H), 6.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.31 (dt, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 (dt, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (CH_3), 14.4 (CH_3), 26.5 (CH_2), 26.6 (CH_2), 48.3 (CH), 55.3 (CH_3), 66.4 (CH), 76.7 (CH), 79.6 (s), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 133.0 (s), 138.3 (s), 154.7 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los alenos 472.

A una disolución de CuI (9.6 g, 50 mmol) y LiBr (4.34 g, 50 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (40 ml), a 0 °C, se adiciona una disolución de bromuro de *tert*-butilmagnesio en tetrahydrofurano (50 ml, 50 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Seguidamente, se

añade, gota a gota, una disolución del carbonato de metilo adecuado **471** (5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la agitación a 0 °C se continúa durante 40 minutos. Tras este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la suspensión se extrae con éter etílico (2 x 40 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo obtenido se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Aleno 472a (X = CH₃O).

Rendimiento: 73%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₄H₁₅ [M + H - C₂H₈O₂]⁺.

Calculado: 183.1168.

Encontrado: 183.1172.

IR (Neto) v: 1947 (m), 1453 (m), 1361 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 1.10 (s, 9 H), 3.29 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 5.47 (s, 1 H), 5.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.46-7.48 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 30.5 (3 x CH₃), 33.1 (s), 53.6 (2 x CH₃), 93.1 (CH), 102.6 (CH), 106.6 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 129.0 (CH), 133.9 (s), 134.6 (s), 203.6 (s) ppm.

Aleno 472b (X = SEt).

Rendimiento: 60%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₂₁S [M+H-C₂H₆S]⁺.

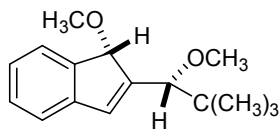
Calculado: 245.1358.

Encontrado: 245.1360.

IR (Neto) v: 1946 (s), 1474 (s), 1447 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 1.11 (s, 9 H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.24-2.64 (m, 4 H), 5.29 (s, 1 H), 5.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.59-7.61 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 100 MHz) δ 14.7 (CH₃), 14.8 (CH₃), 26.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 30.4 (3 x CH₃), 33.1 (s), 49.3 (CH), 92.9 (CH), 106.6 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 133.3 (s), 137.0 (s), 203.9 (s) ppm.

Preparación del 1-metoxi-1H-indeno 473.

A una disolución del aleno **472a** (0.18 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona hexafluoroantimoniato de plata (34 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Luego, el crudo se filtra a través de Celita® y el disolvente se elimina a presión reducida. Por último, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{15} [M + H - C_2H_8O_2]^+$.

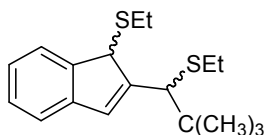
Calculado: 183.1168

Encontrado: 183.1171.

IR (Neto) v: 1465 (m), 1364 (m), 1179 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.03 (s, 9 H), 3.27 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.64 (s, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.17-7.29 (m, 3 H), 7.46-7.48 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.8 (3 x CH₃), 35.7 (s), 55.0 (CH₃), 58.2 (CH₃), 85.4 (CH), 88.6 (CH), 121.2 (CH), 123.7 (CH), 125.7 (CH), 128.4 (CH), 133.5 (CH), 141.9 (s), 143.4 (s), 147.0 (s) ppm.

Preparación del 1-(etiltio)-1H-indeno 474.

A una disolución del aleno **472b** (0.24 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona ácido trifluoroacético (0.11 g, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Entonces, se adiciona una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y la suspensión se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante columna

cromatográfica de gel de sílice, usando una mezcla de hexanos y acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 99%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{21}S$ $[M + H - C_2H_6S]^+$.

Calculado: 245.1358.

Encontrado: 245.1362.

IR (Neto) v: 1607 (m), 1461 (vs), 1392 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.81-1.89 (m, 1 H), 1.96-2.04 (m, 1 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.57-2.65 (m, 1 H), 3.75 (s, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.16-7.25 (m, 3 H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.9 (CH_3), 14.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 28.0 (CH_2), 28.8 (3 x CH_3), 36.3 (s), 53.7 (CH), 54.9 (CH), 120.8 (CH), 123.9 (CH), 125.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 143.4 (s), 143.9 (s), 149.5 (s) ppm.

CAPÍTULO 5

***ESTUDIO DE MIGRACIONES 1,4-H EN
BENCILIDEN MALONATOS***

1. INTRODUCCIÓN.

A continuación, decidimos explorar si funciones acetálicas podrían participar en procesos de transferencia de hidrógeno de carácter no clásico, es decir, en aquellos en los que la transposición del átomo de hidrógeno no ocurre hacia el extremo de un polieno conjugado en un proceso no catalizado, como sucede en los reagrupamientos sigmatrópicos habituales [1,3], [1,5], [1,7], etc.

A diferencia de los estudios presentados en los capítulos anteriores de esta Memoria, en los que el átomo término en los procesos de transferencia de hidrógeno descritos es el carbono central de una agrupación (hetero)cumuleno, en este capítulo se discute el trabajo realizado sobre transferencias de hidrógeno desde una función acetálica hacia un átomo de carbono sp^2 perteneciente a un doble enlace carbono-carbono activado por grupos fuertemente retiradores de electrones, más concretamente dobles enlaces C-C que forman parte de una unidad benciliden malonato. Por este motivo, en este apartado se hace una breve descripción de los aspectos estructurales y reactivos de las unidades alquiliden malonato, y de su potencial participación en procesos de transferencia de hidrógeno.

1.1 Alquiliden malonatos: estructura y reactividad.

Los fragmentos alquiliden malonato se caracterizan por poseer dos grupos éster en los que sendos carbonos carbonílicos están conectados a un mismo átomo de carbono con hibridación sp^2 , como se muestra en la figura 5.1. En estas moléculas el sistema π abarca a los dos grupos carbonilo y al fragmento alqueno, siendo el solapamiento de los orbitales p máximo, y por consiguiente la estabilidad del sistema, cuando los dobles enlaces carbonílicos y el doble enlace carbono-carbono son coplanares.

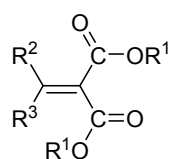
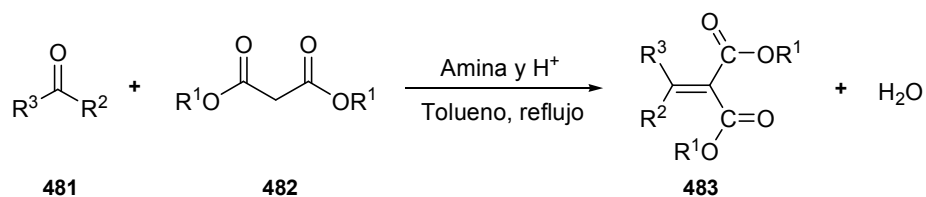


Figura 5.1. Representación general de una agrupación alquiliden malonato.

Los alquiliden malonatos **483** se pueden preparar fácilmente mediante una reacción de condensación aldólica intermolecular de un compuesto carbonílico **481**, aldehído o cetona, y el correspondiente éster malónico **482**, bajo las condiciones de la conocida reacción de Knoevenagel: cantidad catalítica de amina y ácido prótico en disolución de tolueno a temperatura de reflujo.¹

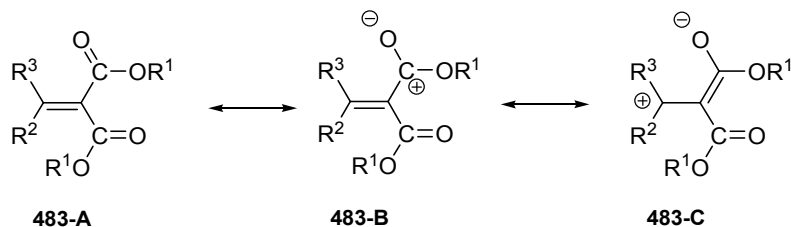
¹ Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2585.



Esquema 5.1. Preparación general de alquiliden malonatos **483** bajo condiciones de Knoevenagel.

En virtud de la conjugación existente, estos diésteres α,β -insaturados **483** poseen dos centros deficitarios en densidad electrónica susceptibles de ser atacados por reactivos nucleófilos: el átomo de carbono carbonílico y el C_β del doble enlace $C=C$. La preferencia del nucleófilo por unirse a uno u otro de estos centros depende básicamente de su naturaleza. Por norma general, los nucleófilos organometálicos, como los reactivos de alquil litio y de Grignard, se adicionan al carbono carbonílico, mientras que aquellos más débiles y que poseen la carga negativa deslocalizada, como los aniones enolato, se unen preferentemente al carbono β en procesos de adición conjugada.

Como se observa en el siguiente esquema, en la medida en que la forma resonante **483-C** contribuye más al híbrido, el ataque de un agente nucleófilo al C_β se hace más favorable frente a su unión al carbono carbonílico.²



Esquema 5.2. Deslocalización electrónica en los alquiliden malonatos **483**.

Por otra parte, se conoce que los átomos de oxígeno carbonílicos de agrupaciones β -dicarboxilato son sitios potenciales para la coordinación de especies metálicas.³ Los complejos que se pueden obtener presentan diferente naturaleza en virtud del enlace coordinativo que se forme.

² Obsérvese que las estructuras **483-B** y **483-C** poseen una forma resonante equivalente extra si se involucra al otro grupo ester en la deslocalización de las cargas.

³ (a) Banfic, J.; Adib-Razavi, M. S.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, 639, 1613. (b) Shoukry, A. A.; Al-Ahmary, K. M. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 1117. (c) Al-Allaf, T. A. K.; Rashaan, L. J.; Ketler, G.; Fiebig, H.-H.; Al-Dujaili, A. H. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, 23, 173. (d) Baier, J.; Thewalt, U. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, 628, 315. (e) Gianasi, E.; Buckley, R. G.; Latigo, J.; Wasil, M.; Duncan, R. *J. Drug Targeting* **2002**, 10, 549. (f) Luo, Y.-H.; Yue, F.-X.; Yu, X.-Y.; Chen, X.; Zhang, H. *Cryst. Eng. Comm.* **2013**, 15, 6340.

Así, si el enlace de coordinación metal-oxígeno involucra a un único grupo carbonilo los nuevos complejos presentarán una estructura tipo **484**, mientras que se formará un quelato metálico de seis miembros **485** si ambos oxígenos carbonílicos se coordinan al metal. La consecuencia inmediata de estos modos de conectividad es el aumento del carácter electrofílico del átomo de carbono β .

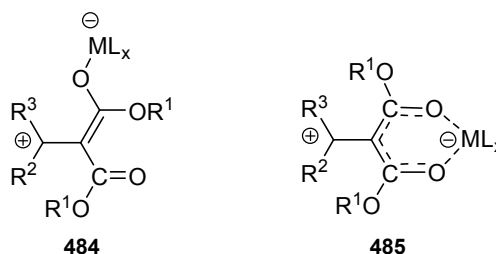


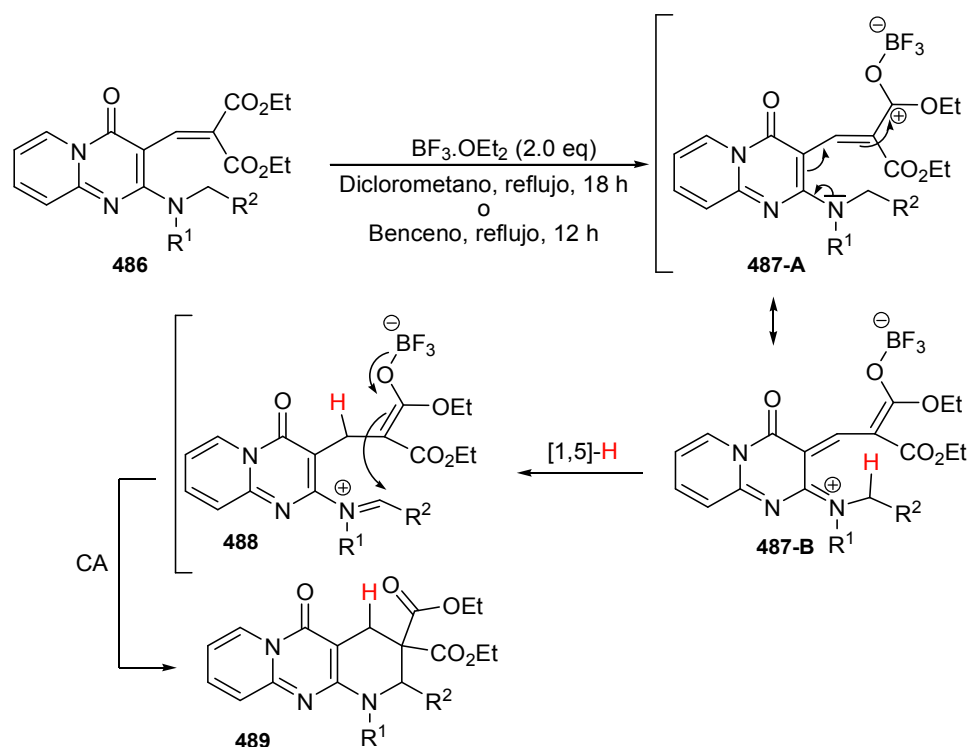
Figura 5.2. Complejos metálicos **484** y **485**.

1.2 Transferencias de hidruro en alquiliden malonatos activados por ácidos Lewis.

Como ya se dijo en el capítulo de Introducción de esta Memoria, la funcionalización de un enlace Csp^3-H mediante *procesos internos redox* ha despertado gran interés en la comunidad química, en especial en los químicos orgánicos sintéticos, debido a sus características únicas y a su utilidad para preparar sistemas cíclicos complejos con relativa facilidad. La mayoría de ejemplos de reacciones tándem iniciadas por una transferencia de hidrógeno, y seguidas por una ciclación posterior se basan en la activación que un átomo de nitrógeno amínico o un oxígeno de éter o un grupo arilo ejerce sobre el enlace C-H cuyo átomo de hidrógeno se transfiere.

Los dicarboxilatos α,β -insaturados pueden experimentar *procesos internos redox*, involucrando una etapa de transferencia de hidrógeno hasta el C_β y posterior ciclación a través del C_α del fragmento alquiliden malonato, como se ha descrito en algunos ejemplos recogidos en la bibliografía y que se resumen a continuación.

A finales de la década de los 90, Noguchi y colaboradores postularon que el proceso de ciclación de las pirido[1,2-*a*]pirimidin-4(4*H*)-onas **486**, que poseen una unidad dialquil amino y un fragmento alquiliden malonato, al sistema tricíclico fusionado **489** ocurre de manera regioselectiva bajo tratamiento térmico en disolución de diclorometano o benceno y en presencia de un exceso del ácido Lewis $BF_3 \cdot Et_2O$.



Esquema 5.3. Proceso tándem migración [1,5]-H/cierre de anillo (CA) en los benciliden malonatos **486** activados por un ácido Lewis.

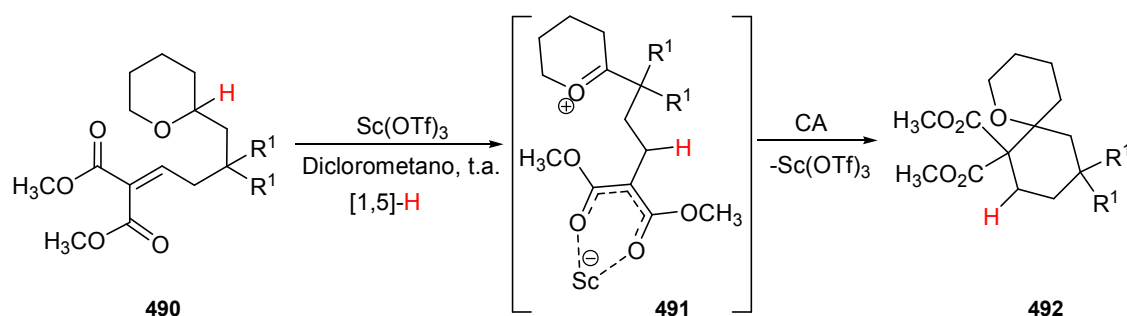
La conversión anterior **486** → **489** involucra una etapa de transferencia [1,5]-H hacia el C β del doble enlace α,β -insaturado del fragmento alquiliden malonato en el intermedio imínico **487** para generar la betaína **488**. Esta etapa de migración de hidruro está favorecida por la coordinación inicial de un oxígeno carbonílico de una de las dos funciones éster al átomo de boro. Por último, la ciclación intramolecular de la betaína **488**, con la formación de un nuevo enlace C-C, da lugar al producto final **489**. Esta metodología se ha extendido a la utilización de diversos sistemas heterocíclicos tales como benzopironas o 2,4-pirimidinonas,⁴ como soportes de las funciones amina terciaria y alquiliden malonato.

Sames y colaboradores han observado que la interacción de los malonatos α,β -insaturados **490** con triflato de escandio (III), a temperatura ambiente, desencadena un proceso de transferencia [1,5] de hidruro seguido de una etapa de ciclación de los intermedios **491** para dar los espirociclos **492**. Según los autores, esta transformación no ocurrió cuando el catalizador utilizado fue BF₃·Et₂O.⁵ Como se representa en el esquema **5.4**, parece necesaria la coordinación simultánea de

⁴ Noguchi, M.; Yamada, H.; Sunagawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3327.

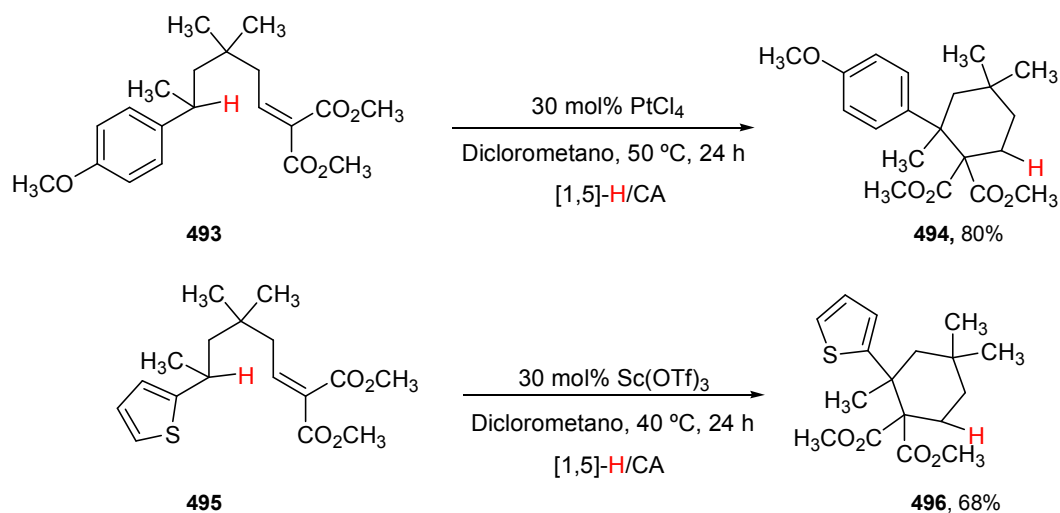
⁵ McQuaid, K. M.; Long, J. Z.; Sames, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2972.

los dos oxígenos carbonílicos al metal para que los alquiliden malonatos **490** evolucionen al producto final **492**.



Esquema 5.4. Proceso tándem migración [1,5]-H/CA en los alquiliden malonatos **490** activados por Sc(OTf)₃.

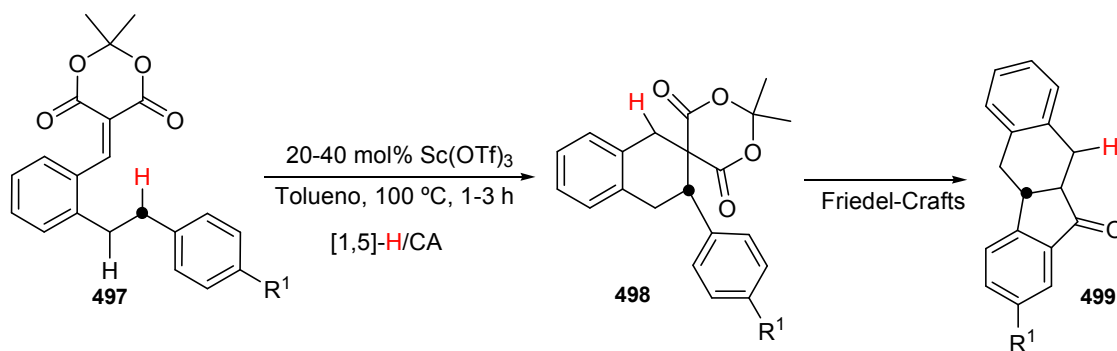
En este mismo artículo sus autores indican que procesos tándem similares a los anteriores ocurren también en aquellos alquiliden malonatos en los que es un grupo arilo el que activa el enlace C-H para la etapa de transferencia de hidruro. Así, los malonatos **493** y **495** evolucionan a los ciclohexanos hexasustituidos **494** y **496** al ser tratados con una cantidad catalítica de PtCl₄ y de Sc(OTf)₃, respectivamente. Estos procesos ocurren a temperaturas moderadas, entre 40 y 50 °C.



Esquema 5.5. Proceso tándem [1,5]-H/CA en los alquiliden malonatos **493** y **495**.

Por otra parte, se ha observado que en aquellos sistemas en los que hay dos átomos de hidrógeno susceptibles de transferirse hasta el átomo de carbono β de la agrupación alquiliden malonato, la migración de hidrógeno de orden [1,5] está favorecida frente a la de orden 1,4. Mahoney y su grupo publicaron que del calentamiento de los derivados del ácido de Meldrum **497**,

en disolución de tolueno y en presencia de un 20-40% de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, se obtienen las tetrahidrobenzo[*b*]fluoren-11-onas **499**. La conversión **497** \rightarrow **499** ocurre a través de los intermedios **498** que son el resultado de una transferencia [1,5] de hidruro desde la posición bencílica señalada al C_β del doble enlace α,β -insaturado, seguida de un proceso de ciclación 1,5. Finalmente, una reacción de acilación de Friedel-Crafts en **498** conduce a la formación de los sistemas fusionados **499**.⁶



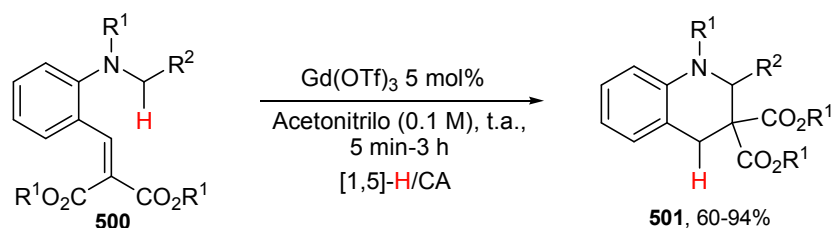
Esquema 5.6. Proceso tándem migración [1,5]-H/CA/Friedel-Crafts en los benciliden malonatos **497**.

La transformación de los derivados del ácido de Meldrum **497** en las cetonas **499** ocurre igualmente a temperatura ambiente, aunque los tiempos de reacción se incrementan considerablemente respecto a cuando la transformación se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 100 °C. Además, se ha observado que si el grupo R^1 en el anillo aromático es un grupo dador electrónico los productos **499** se forman en mayor rendimiento que si es un grupo retirador de densidad electrónica o el anillo no está sustituido. A nuestro entender, estas diferencias se deben a que la naturaleza electrónica de los grupos R^1 repercute directamente en la estabilización del intermedio resultante de la etapa de transferencia de hidruro.

Por otra parte, se ha documentado que metales diferentes a boro y escandio poseen también capacidad para activar la posición β de sustratos alquiliden malonato como potencial receptora del átomo de hidrógeno en un proceso de transferencia de hidruro intramolecular. Recientemente, Daniel Seidel y colaboradores evaluaron la capacidad aceptora de hidruro de fragmentos dicarboxilato α,β -insaturados activados por un complejo de gadolinio. Así, los benciliden malonatos **500** evolucionan en presencia de una cantidad catalítica de triflato de gadolinio, y tras periodos de reacción relativamente cortos, a las tetrahidroquinoleínas **501** en buenos rendimientos.

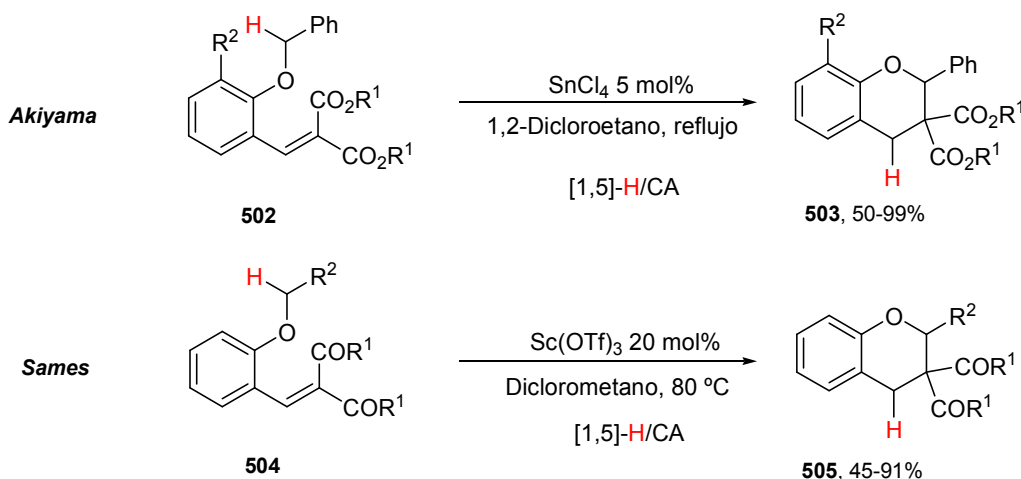
⁶ Mahoney, S. J.; Moon, D. T.; Hollinger, J.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4706.

La conversión **500** → **501** sucede por un proceso interno redox *vía* migración [1,5]-H y posterior cierre de anillo.⁷



Esquema 5.7. Proceso tándem migración [1,5]-H/CA en las anilinas terciarias **500**.

Para concluir este apartado cabe destacar los trabajos publicados con unos meses de diferencia por los grupos de Sames y Akiyama. Ambos describen un método interesante y efectivo para la síntesis del esqueleto de benzopirano, haciendo uso, por un lado, de la capacidad dadora de hidruro de una función éter, y por otro, de la susceptibilidad de la agrupación benciliden malonato de participar en reacciones redox. Mientras que Akiyama publicó que cuando los éteres bencilícos **502** se tratan con tetracloruro de estaño, en disolución de 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo, estos evolucionan a los benzopiranos **503** en excelentes rendimientos,⁸ Sames describió una transformación similar, **504** → **505**, catalizada por Sc(OTf)₃ en diclorometano a 80 °C en tubo cerrado.⁹ Adicionalmente, Sames también aplicó esta metodología en diferentes vinil y alquil éteres, así como en sustratos en los que los grupos carbonilo no forman parte necesariamente de una función éster.



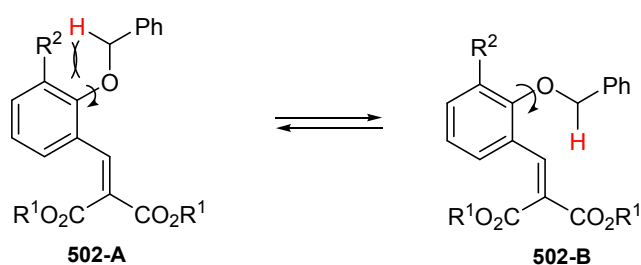
Esquema 5.8. Proceso tándem migración [1,5]-H/CA en los éteres **502** y **504**.

⁷ Murarka, S.; Zhang, C.; Konieczynska, M. D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129.

⁸ Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732.

⁹ McQuaid, K. M.; Long, J. Z.; Sames, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2972.

Comentando la conversión **502** → **503** resulta interesante la discusión que realiza Akiyama sobre la influencia del volumen estérico del grupo R^2 situado en *orto* a la función éter. Este autor postula que grupos voluminosos R^2 restringen la libre rotación a lo largo del enlace entre el átomo de oxígeno y el grupo fenilo con el fin de disminuir la congestión estérica en su entorno. Así, el equilibrio entre los rotámeros **502-A** y **502-B** está más desplazado hacia el conformero **502-B** en los compuestos **502** en los que R^2 es un grupo isopropilo, *tert*-butilo o una función trialkilsilano, que en aquellos sustratos en los que R^2 es un grupo de menor tamaño como metoxilo, triflato o fenilo.



Esquema 5.9. Rotámeros **502-A** y **502-B**.

La repercusión inmediata de esta limitación rotacional es que en el rotámero **502-B** los hidrógenos bencílicos se sitúan más cerca del carbono C_β receptor del átomo de hidrógeno, lo que disminuye notablemente el coste energético requerido para el proceso de transferencia. De este modo, la transformación de los éteres bencílicos **502** a los benzopiranos **503** ocurre en tiempos más cortos de reacción y mejores rendimientos cuanto mayor sea el tamaño del grupo R^2 .

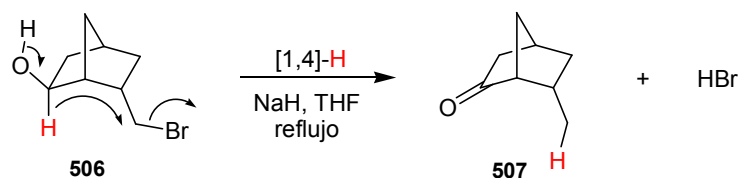
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1 Estudio de migraciones 1,4-H en 1,3-dioxolano-benciliden malonatos.

Aunque la mayoría de procesos de transferencia de hidruro descritos en la bibliografía son de tipo [1,5]-H también se han descrito algunos ejemplos de transferencias intramoleculares no clásicas como la 1,4-H.¹⁰ A finales de los sesenta, Gwynn y colaboradores publicaron que el tratamiento básico con hidruro de sodio de *endo*-6-bromometilnorbornan-*exo*-2-ol **506** proporciona la cetona **507** y una molécula de HBr. Esta conversión ocurre a través de una migración 1,4-H intramolecular del átomo de hidrógeno enlazado al carbono adyacente al grupo OH hasta el

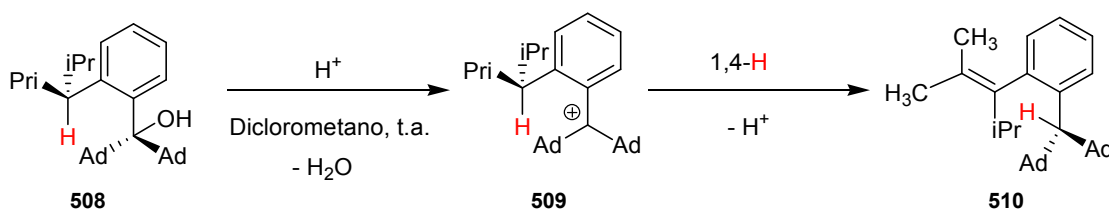
¹⁰ Mori, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3729.

carbono que soporta el átomo de bromo, desplazándolo como anión bromuro.¹¹ Ese mismo año Rome y Johnson ampliaron el estudio realizado por Gwynn.¹²



Esquema 5.10. Migración 1,4-H en el norbornanol **506**.

Similarmente, se han publicado procesos intramoleculares de migración 1,4-H en los que el átomo término del reagrupamiento es un átomo de carbono carbonílico,¹³ o bien un centro carbocatiónico terciario¹⁴ como el descrito por Lomas y Vaisserman. Estos investigadores observaron que el tratamiento ácido de alcohol 2-(diisopropil)metil- α,α -diadamantil bencílico **508** rinde el estireno **510**, postulando que esta conversión implica una transferencia 1,4 de hidrógeno desde la posición bencílica hasta el carbono carbocatiónico en el intermedio **509**, el cual resulta del tratamiento ácido del alcohol **508**.¹⁵



Esquema 5.11. Migración 1,4-H en el carbocatión **509**.

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, junto con los descritos en el apartado de Introducción, razonamos que el átomo de carbono β de un fragmento benciliden malonato podría actuar como receptor del átomo de hidrógeno enlazado originalmente al carbono acetálico de una unidad 1,3-dioxolano, en un proceso de migración intramolecular 1,4-H.

En el esquema **5.12** se muestra la posible funcionalización del enlace $C(sp^3)$ -H de la agrupación acetálica de los benciliden malonatos **511** tras una etapa inicial de transferencia 1,4-H

¹¹ Gwynn, D. E.; Skillern, L. *Chem. Commun.* **1968**, 490.

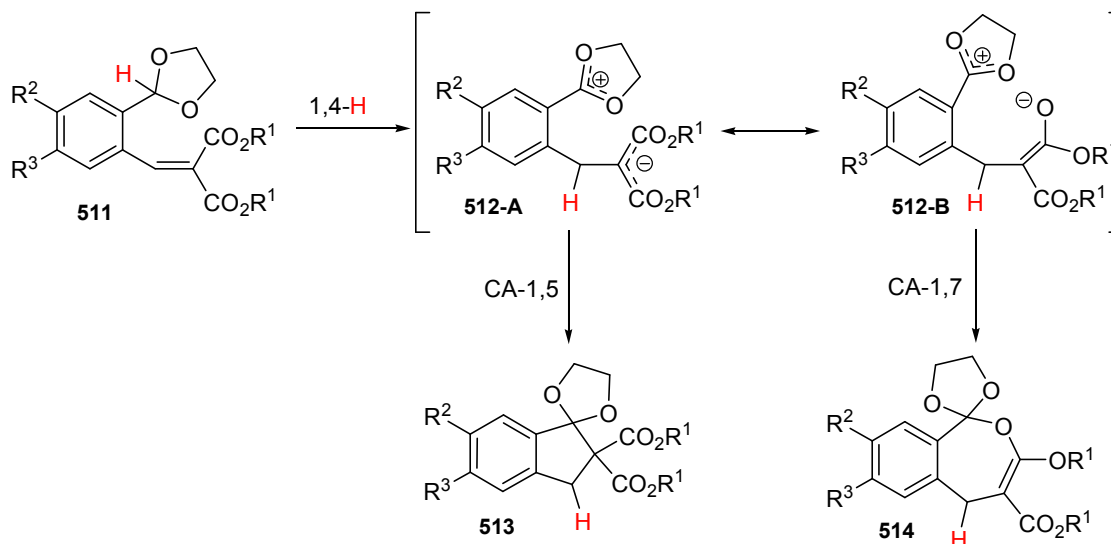
¹² Rome, D. W.; Johnson, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6053.

¹³ (a) Craze, G. A.; Watt, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 147. (b) Cernik, R.; Craze, G. A.; Mills, O. S.; Watt, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 361.

¹⁴ Chou, D. T. H.; Huang, X.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Bennet, A. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 575.

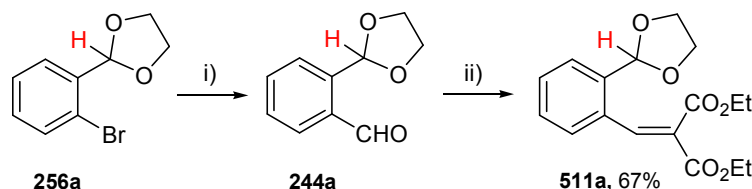
¹⁵ Lomas, J. S.; Vaissermann, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1831.

hacia el fragmento estirilo. Esta migración 1,4-H conduciría al zwitterión **512-A**, en resonancia con el enolato **512-B**. La siguiente etapa de ciclación podría ocurrir hacia el espirociclo **513**, mediante la formación de un nuevo enlace σ entre dos átomos de carbono cuaternarios, o a través de un proceso de ciclación 1,7-*O,C* con la consiguiente formación de un nuevo anillo heterociclo de siete miembros en **514**.



Esquema 5.12. Procesos tándem para la transformación del acetal-malonato **511** en los espirociclos **513** y **514**.

El estudio experimental de tales procesos se inició con la síntesis de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benciliden malonato de dietilo **511a** ($R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R^2, R^3 = \text{H}$). La preparación de este malonato se llevó a cabo en dos sencillos pasos de reacción: primero el intercambio de bromo por formilo por tratamiento secuencial de **256a** con *n*-BuLi y *N*-formilpiperidina para dar el aldehído **244a**, y segundo, una etapa de condensación de Knoevenagel de **244a** con malonato de dietilo para dar el benciliden derivado **511a** en buen rendimiento (67%).



Esquema 5.13. Preparación del acetal-malonato **511a**. *Condiciones y reactivos:* i) *n*-BuLi, tetrahidrofurano anhidro, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, después *N*-formilpiperidina, tetrahidrofurano anhidro, t.a., 3 h; ii) malonato de dietilo, piperidina, ácido acético, benceno, reflujo, 2 h.

A continuación, se investigó la reactividad del benciliden malonato **511a** cuando se sometió a tratamiento térmico bajo diferentes condiciones de reacción. Para ello, se varió tanto la naturaleza del disolvente como la temperatura y tiempo de reacción.

Tabla 5.1. Condiciones de reacción utilizadas inicialmente en el tratamiento térmico de **511a**.

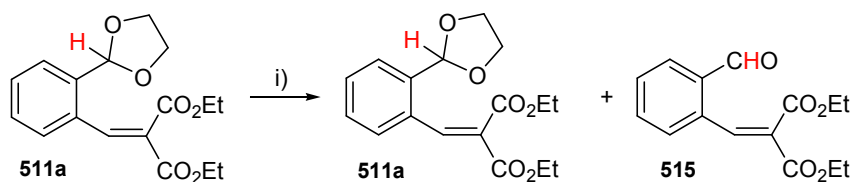
Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (días)
1	Benceno	80	7
2	Tolueno	110	7
3	Tolueno	180	7
4	Acetonitrilo	82	4
5	Nitrobenceno	211	4
6	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	110	7

Desafortunadamente, cuando se calentaron disoluciones del benciliden malonato **511a** en disolventes hidrocarbonados, como benceno y tolueno, a temperatura de reflujo (entradas 1 y 2) o en tubo cerrado a 180 °C (entrada 3), se recuperó inalterado el material de partida. El mismo resultado se obtuvo al usar disolventes con un grado de polaridad mayor a los anteriores, como acetonitrilo, nitrobenceno o *N,N*-dimetilformamida (entradas 4, 5 y 6). Conviene indicar que en el caso de usar nitrobenceno como disolvente, junto al diéster inicial **511a** recuperado se aisló una pequeña cantidad del producto **515**, resultado de la hidrólisis del anillo de 1,3-dioxolano (ver Esquema **5.14**).

Estos resultados negativos sugieren que, bajo condiciones térmicas, el átomo de carbono β del fragmento benciliden malonato en **511a** es aparentemente menos electrófilo que el carbono central de agrupaciones cetenimina, carbodiimida o aleno de sustratos acetálicos similares estructuralmente (ver capítulos anteriores).

No obstante, considerando la posible etapa de transferencia 1,4-H en los acetal-malonatos **511** como una interacción entre un nucleófilo, el anión hidruro, y un centro electrófilo, el átomo de carbono β de la unidad α,β -insaturada, razonamos que el uso de catalizadores metálicos capaces de coordinarse a los átomos de oxígeno de las agrupaciones carbonilo de los sustituyentes etoxicarbonilo activaría la posición receptora de hidruro. Así, se realizó una selección de ácidos Lewis de naturaleza oxofílica que se coordinan de forma efectiva con átomos de oxígeno carbonílicos, como son el tricloruro de aluminio (AlCl_3), el trifluoruro de boro dietil eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), y el triflato de escandio (III) [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$].

En el esquema 5.14 se muestra como al tratar una disolución 0.031 M del malonato **511a** en diclorometano anhidro con una cantidad catalítica de AlCl_3 y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a las temperaturas y durante los tiempos mostrados en las entradas 1, 2 y 3 de la tabla 5.2, se obtuvo una mezcla del material de partida **511a** y del aldehído **515**. La formación de este último compuesto se atribuyó a una reacción de hidrólisis de la función acetal en el malonato de partida **511a**. Igual resultado se obtuvo en el tratamiento del acetal-malonato **511a** con cantidades catalíticas de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ a temperaturas que van desde 25 °C hasta 60 °C (entradas de la 4 a la 6).



Esquema 5.14. Tratamiento del malonato **511a**. Condiciones y reactivos: i) entradas 1-6 en la tabla 5.2.

Sin embargo, cuando se calentaron disoluciones en diclorometano anhidro del malonato **511a**, en tubo cerrado a 80 °C, en presencia de diferentes cantidades catalíticas (de 0.1 a 0.3 equivalentes molares) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (entradas 7-9) se obtuvo la indanona 2,2-disustituída **516a** en rendimiento moderado (Esquema 5.15, entradas 7-9 Tabla 5.2). La determinación estructural de la indanona **516a** se llevo a cabo por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados previamente por el grupo de Negishi.¹⁶

Tabla 5.2. Tratamiento térmico catalítico de disoluciones del malonato **511a** en diclorometano anhidro.

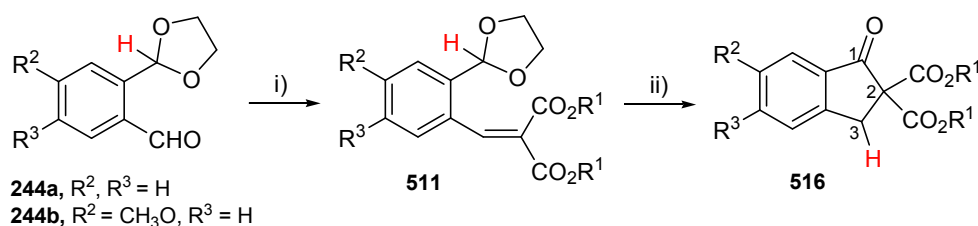
Entrada	Catalizador (equivalentes)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rdto. 516a (%)
1	AlCl_3 (0.1)	25	12	-
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2)	25	12	-
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2)	80	3	-
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1)	25	12	-
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1)	50	12	-
6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1)	60	12	-
7	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1)	80	12	30
8	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2)	80	7	58
9	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.3)	80	2.5	55

^a Todas las pruebas catalíticas se llevaron a cabo en una concentración de 0.031M del malonato **511a** en diclorometano anhidro.

¹⁶ (a) Negishi, E.; Zhang, Y.; Shimoyama, I.; Wu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8018. (b) Negishi, E.; Makabe, H.; Shimoyama, I.; Wu, G.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095.

Ya que el mejor rendimiento en la indanona **516a** se obtuvo con las condiciones de la entrada 8 de la tabla **5.2**, decidimos extender su uso a otros *orto*-1,3-dioxolano-benciliden malonatos **511b-d**.

El tratamiento térmico de disoluciones 0.031 M en diclorometano anhidro de los benciliden malonatos **511b-d**, preparados mediante reacción de los correspondientes aldehídos **244** con malonato de dietilo o de dimetilo, en presencia de 0.2 equivalentes de Sc(OTf)₃, en tubo cerrado a 80 °C durante 7 horas, proporcionó las nuevas indanonas **516b-d** en rendimientos moderados (Esquema **5.15**, Tabla **5.3**).



Esquema 5.15. Preparación de las indanonas **516**. *Condiciones y reactivos:* i) malonato de dietilo o dimetilo, piperidina, ácido acético, benceno, reflujo, 2 h; ii) Sc(OTf)₃ (0.2 eq), diclorometano anhidro, tubo cerrado, 80 °C, 7 h.

Tabla 5.3. Preparación de los malonatos **511** y de las indanonas **516**.

Compuestos	R ¹	R ²	R ³	Rdto. 511 (%)	Tiempo 511 → 516 (h)	Rdto. 516 (%)
511b, 516b	CH ₃	H	H	53	7	54
511c, 516c	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	H	78	7	41
511d, 516d	CH ₃	CH ₃ O	H	60	7	35

Las indanonas **516** se caracterizaron a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos; en la siguiente tabla se recogen algunos de los más significativos.

Tabla 5.4. Datos espectroscópicos relevantes de las indanonas **516**.

Compuesto	$\nu_{(C=O)}$	$\delta^1H_{(H-C3)}$	$\delta^{13}C_{(C1)}$	$\delta^{13}C_{(C2)}$	$\delta^{13}C_{(C3)}$
516b	1734	3.82 (s)	194.5	67.2	36.3
516c	1729	3.68 (s)	194.5	68.0	35.5
516d	1733	3.73 (s)	194.4	67.9	35.7

A la luz de estos resultados se pueden extraer varias conclusiones:

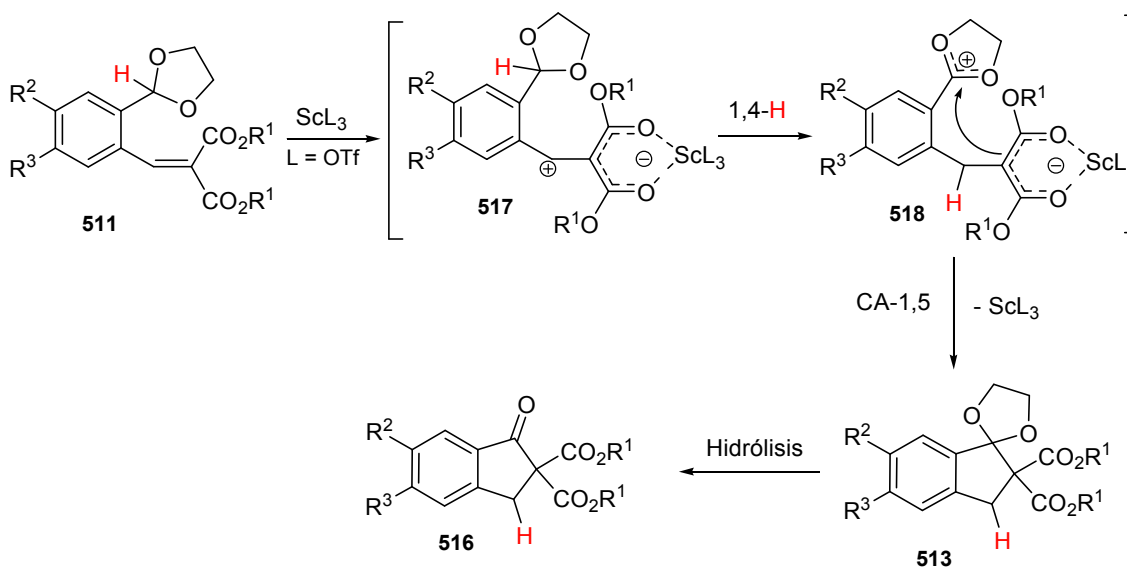
a) La presencia de cantidades catalíticas de triflato de escandio (III) en el medio de reacción favorece la transformación de los acetal-benciliden malonatos **511** en las correspondientes indanonas **516**.

b) Estas transformaciones **511** → **516** se iniciarían por la coordinación del metal a los grupos carbonilo del sustrato generando los quelatos **517** y posterior migración 1,4 de hidruro desde su carbono acetálico hasta el átomo del carbono α del fragmento bencilideno para generar las especies dipolares **518** (Esquema **5.16**).

c) La formación del anillo de cinco eslabones en los productos finales **516** indica que la etapa de ciclación de los intermedio dipolares **518** ocurre con la formación de un nuevo enlace carbono-carbono (ver Esquema **5.16**).

d) La formación del grupo carbonilo en el anillo de indano se justifica mediante un proceso de hidrólisis de la función acetal de los espiroindanos **513** asistido por el ácido Lewis de naturaleza oxofílica. Se ha de comentar que los compuestos hidrolizados **516** ya se detectaron en los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción, antes de su purificación cromatográfica.

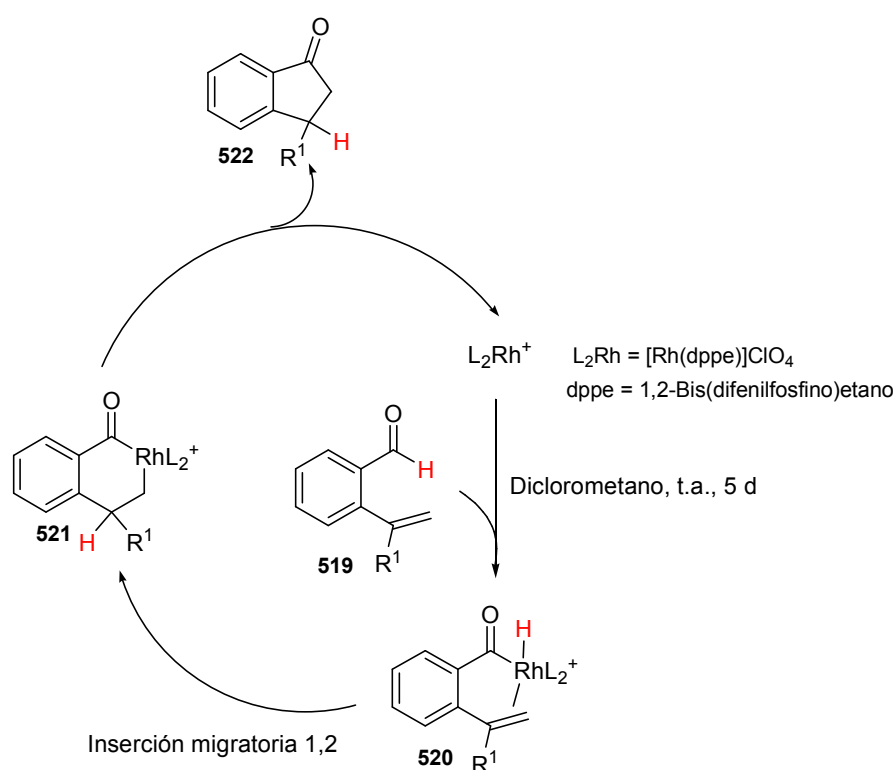
e) El menor rendimiento con el que ocurren las conversiones **511c,d** → **516c,d** se debe probablemente al efecto inductivo (+ I) del grupo metoxilo en posición relativa *para* al doble enlace de la agrupación bencilideno, unidad aceptora de hidruro, lo que repercute en una disminución de su carácter electrofílico.



Esquema 5.16. Mecanismo postulado para la formación de las indanonas **516**.

Por otra parte, haciendo una búsqueda en la bibliografía sobre la preparación de indanonas encontramos que se puede acceder a este tipo de compuestos mediante reacciones de hidroacilación

en benzaldehídos que soportan grupos vinilo β -sustituidos en posición *orto* al resto formilo.¹⁷ De especial relevancia es el trabajo publicado por Morehead y colaboradores en 2005, en el que se describe como los 2-formilestirenos **519** experimentan fácilmente, a temperatura ambiente, un proceso de hidroacilación catalizado por un complejo de rodio (I). Como se muestra en el esquema **5.17**, la reacción inicial de adición oxidativa por interacción del aldehído **519** con el complejo de rodio $[\text{Rh}(\text{dppe})]\text{ClO}_4$ genera el hidruro metálico **520**, que sufre una etapa de inserción migratoria 1,2 para dar el metalaciclo **521**. Finalmente, la eliminación reductiva del catalizador en **521** conduce a la formación de la indanona **522**.¹⁸ Este ejemplo demuestra que un metal puede asistir la migración de hidrógeno desde un grupo formilo hasta un fragmento alqueno bajo condiciones suaves de reacción.



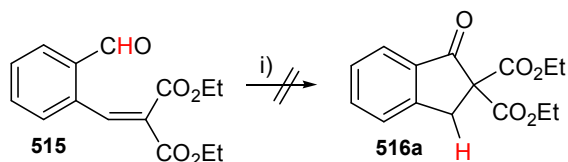
Esquema 5.17. Mecanismo postulado para la formación de las indanonas **522**.

Para comprobar si efectivamente, los espirociclos **513** son intermedios de reacción en la conversión de los benciliden malonatos **511** en las indanonas **516**, y que el $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ no cataliza

¹⁷ (a) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369. (b) Tanaka, M.; Imai, M.; Fujio, M.; Sakamoto, E.; Takahashi, M.; Eto-Kato, Y.; Wu, X. M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5806. (c) Tanaka, M.; Takahashi, M.; Sakamoto, E.; Imai, M.; Matsui, A.; Fujio, M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1197. (d) Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.

¹⁸ Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16042.

una hidroacilación intramolecular, se sometió al aldehído **515** a las mismas condiciones de reacción usadas en el tratamiento catalítico del malonato **511a** [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2 eq), diclorometano anhidro, 80 °C]. La evolución de la reacción pudo seguirse por espectroscopia de RMN de ^1H , no observándose en ningún espectro registrado del crudo de reacción señales que pudieran asociarse a la indanona **516a**. Esta reacción rindió finalmente una mezcla compleja de productos cuya naturaleza estructural no se investigó en detalle.



Esquema 5.18. Tratamiento catalítico del aldehído **515**. *Condiciones y reactivos:* i) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.2 eq), diclorometano anhidro, tubo cerrado, 80 °C, 12 h.

Este resultado indica que los espirociclos **513** deben ser intermedios en la conversión de los 1,3-dioxolano-benciliden malonatos **511** en las indanonas **516**.

2.2 Estudio de migraciones 1,4-H en ditioacetal-benciliden derivados.

Debido a que las transformaciones de los 1,3-dioxolano-malonatos **511** en las indanonas **516** ocurren en un rendimiento de bajo a moderado, presumiblemente debido a la inoportuna hidrólisis inicial de la función acetálica, y con el objetivo de aumentar la eficiencia del proceso diseñado migración 1,4-H/CA, se decidió realizar una modificación estratégica en los materiales de partida consistente en el intercambio de la unidad 1,3-dioxolano por una función ditioacetálica como fuente dadora de aniones hidruro.

Se consideró que el proceso tándem planeado inicialmente migración 1,4-H/cierre de anillo podría ocurrir igualmente si en vez de un grupo 1,3-dioxolano como unidad dadora de hidruro hubiese una unidad 1,3-ditiolano o 1,3-ditiano, aunque probablemente requeriría condiciones de reacción ligeramente más severas, ya que estas funciones poseen una menor capacidad dadora de hidruro que los anillos 1,3-dioxolano.

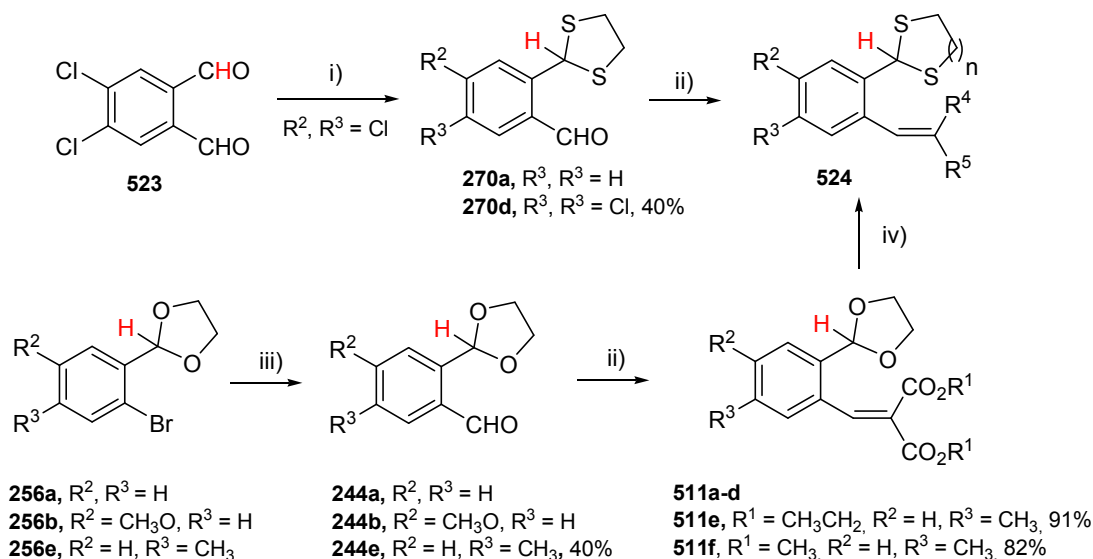
Se conoce que en moléculas que poseen varios centros potenciales de coordinación de escandio,¹⁹ como pueden ser átomos de oxígeno y de azufre, el enlace de coordinación Sc-O es más fuerte que el enlace alternativo Sc-S, debido a la naturaleza oxofílica del metal. Por tanto, las funciones ditioacetálicas previsiblemente no interferirían con la coordinación del Sc a los dos

¹⁹ Para revisiones sobre la química del escandio, ver: (a) Mountford, P.; Ward, B. D. *Chem. Commun.* **2003**, 1797. (b) Cotton, S. A. *Polyhedron* **1999**, *18*, 1691. (c) Singh, A. *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* **1994**, *106*, 703. (d) Mehrotra, R. C.; Singh, A.; Tripathi, U. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1287. (e) Melson, G. A.; Stotz, R. W. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 133.

oxígenos de los grupos carbonilo del fragmento malonato, necesaria para que ocurra el proceso 1,4-H.

Además, se supuso que esta modificación estructural suprimiría la etapa de hidrólisis de la función acetálica que tiene lugar durante la evolución de los 1,3-dioxolano-benciliden malonatos **511** a las indanonas **516**.

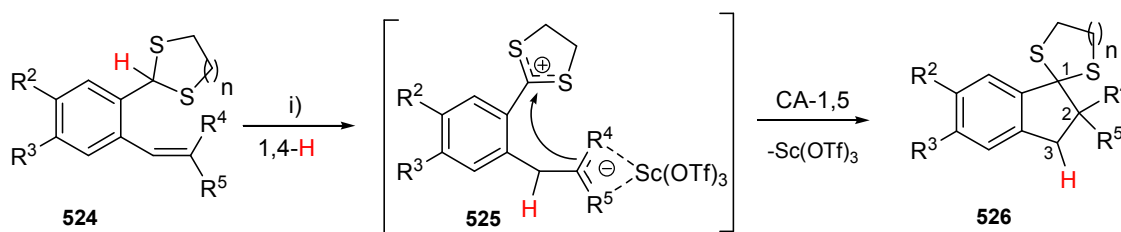
Por todo ello, preparamos a continuación una serie de benciliden derivados **524** *orto* sustituidos por funciones 1,3-ditioalano y 1,3-ditiano siguiendo diferentes metodologías sintéticas. Así, las especies **524a** y **524b** (ver Tabla 5.5) se prepararon mediante una condensación de Knoevenagel de 2-(1,3-ditioalan-2-il)benzaldehído **270a** y de 4,5-dicloro-2-(1,3-ditioalan-2-il)benzaldehído **270d** (preparado a partir de 4,5-dicloroftaldialdehído **523**) con acetoacetato de metilo y con malonato de dietilo, respectivamente. No obstante, la mejor ruta sintética para la preparación del resto de compuestos **524c-j** fue a través de una reacción de transtioacetilación de los 1,3-dioxolano-malonatos **511a-f** (preparados mediante la metodología habitual a partir de los 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolanos **256**). De este modo, la reacción de los acetal-malonatos **511** con 1,2-etanoditiol y 1,3-propanoditiol, en presencia de bromuro de bromodimetilsulfonio,²⁰ condujo a los pocos minutos a los ditioacetal-benciliden malonatos **524c-j**, en rendimientos que oscilan de moderados a buenos, recogidos en la tabla 5.5.



Esquema 5.19. Preparación de los ditioacetal-derivados **524**. *Condiciones y reactivos:* i) 1,2-etanoditiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, diclorometano anhidro, t.a., 4 h; ii) malonato de dietilo o malonato de dimetilo o acetoacetato de metilo, piperidina, ácido acético, benceno, reflujo, 2 h; iii) *n*-BuLi, *N*-formilpiperidina, tetrahydrofurano anhidro, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 4 h; iv) 1,2-etanoditiol o 1,3-propanoditiol, Me_2SBr_2 , t.a., 10 min.

²⁰ Khan, A. T.; Mondal, E.; Ghosh, S.; Islam, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2002.

Afortunadamente, el calentamiento de disoluciones 0.031M de los ditioacetal-malonatos **524** en diclorometano anhidro, en tubo cerrado a 80 °C, y en presencia de 0.2 equivalentes de Sc(OTf)₃ proporcionó las indanonas protegidas **526**, en rendimientos que van de moderados a buenos (Tabla 5.5).



Esquema 5.20. Preparación de los espirociclos **526**. *Condiciones y reactivos:* i) tubo cerrado, Sc(OTf)₃ (0.2 eq), diclorometano anhidro, 80 °C, 30-80 h

Tabla 5.5. Preparación de los ditioacetal-derivados **524** y de las indanonas protegidas **526**.

Entrada	Compuestos	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rdto. 524 (%)	Tiempo 524 → 526 (h)	Rdto. 526 (%)
1	524a , 526a	1	H	H	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	72	40	46
2	524b , 526b	1	Cl	Cl	CO ₂ Et	CO ₂ Et	46	40	81
3	524c , 526c	1	H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	57	40	73
4	524d , 526d	1	H	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	62	40	75
5	524e , 526e	1	CH ₃ O	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	57	45	57
6	524f , 526f	1	CH ₃ O	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	60	45	62
7	524g , 526g	1	H	CH ₃	CO ₂ Et	CO ₂ Et	73	30	89
8	524h , 526h	1	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	91	30	92
9	523i , 526i	2	H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	51	80	57
10	524j , 526j	2	H	H	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	66	80	63

Los datos más relevantes para la determinación estructural de los espirociclos **526** son los extraídos de sus espectros de RMN de protón y de carbono-13. En los espectros de RMN de ¹H los protones metilénicos del ciclopentano aparecen a un desplazamiento químico δ = 3.47-3.60 ppm como singlete. Destacan también los valores de δ de las señales de los átomos de carbono cuaternario C1 y C2 en sus espectros de carbono-13, apareciendo C1 a un desplazamiento químico cercano a δ ≈ 77 ppm y C2 a un desplazamiento menor, δ ≈ 72-74 ppm.

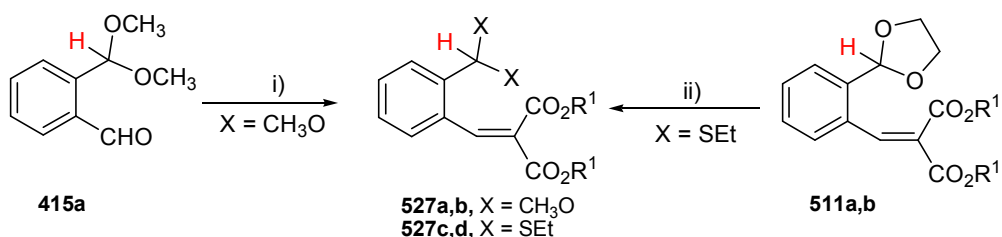
De los resultados obtenidos para las conversiones **524** → **526** estudiadas cabe destacar que: a) los tiempos de reacción requeridos son más largos que para las transformaciones anteriores de los acetal-malonatos **511a-d** en las indanonas **516a-d**. Este resultado concuerda con el hecho de

que, bajo las mismas condiciones de reacción, los grupos 1,3-ditolano, y en mayor extensión los 1,3-ditiano, sean peores dadores de hidruro que las unidades 1,3-dioxolano; b) al igual que en los acetal-malonatos **511c,d**, la presencia de un grupo metoxilo en posición *para* al fragmento benciliden malonato repercute en un aumento del tiempo de reacción y una disminución del rendimiento de los espiroindanos finales **526e** y **526f** (entradas 5 y 6); c) esta metodología sintética es aplicable a estructuras que poseen una unidad benciliden acetilacetato como fragmento receptor de anión hidruro (entrada 3); d) la formación de las indanonas protegidas **526** se puede postular como una secuencia dominó iniciada por una transferencia 1,4-H y posterior ciclación 1,5 (ver Esquema 5.20).

2.3 Estudio de migraciones 1,4-H en benciliden malonatos portadores de unidades acetálicas no cíclicas.

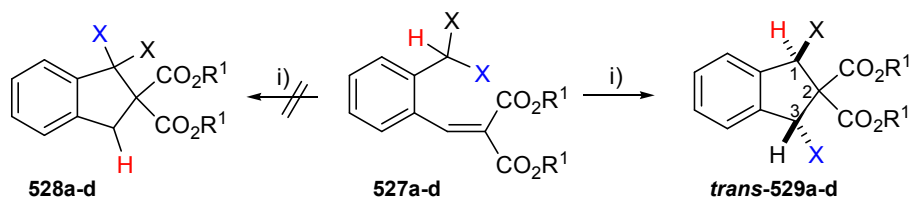
Por último, decidimos explorar si un acetal acíclico sería capaz de promover una transferencia no sigmatrópica 1,4 de hidruro. Para ello preparamos los benciliden malonatos **527** que contienen en su estructura una función acetálica no cíclica ($X = \text{CH}_3\text{O}$, SEt). Como ya se ha comentado en varias ocasiones a lo largo de esta Memoria, en este tipo de funciones, además del anión hidruro, los grupos (tio)alcoxilo también podrían experimentar un proceso de migración. El estudio de la posible selectividad en la transferencia de un anión hidruro frente a un grupo (tio)alcoxilo hacia el fragmento benciliden malonato incrementa en gran medida el interés de este trabajo experimental.

Los malonatos **527a,b** ($X = \text{CH}_3\text{O}$) se prepararon por condensación de 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a**, previamente descrito en la bibliografía (ver parte experimental), con malonato de dietilo y dimetilo, en presencia de piperidina y ácido acético. Sus tioanálogos **527c,d** ($X = \text{SEt}$) se obtuvieron por una reacción de transtioacetilización de 2-(1,3-dioxolan-2-il)bencilidenmalonato de dietilo **511a** y dimetilo **511b** con 2.2 equivalentes de etanotiol (Tabla 5.6).



Esquema 5.21. Preparación de los benciliden malonatos **527a-d**. *Condiciones y reactivos:* i) malonato de dietilo o malonato de dimetilo, piperidina, ácido acético, benceno, reflujo, 2 h; ii) etanotiol, Me₂SBr₂, t.a., 10 min.

Cuando se calentaron disoluciones 0.031 M de los derivados malónicos **527** en diclorometano anhidro, a 80 °C en tubo cerrado, junto con una cantidad catalítica de Sc(OTf)₃ no se obtuvieron los espirociclos **528** que resultarían de una ciclación intramolecular iniciada por una transferencia de hidruro, sino que se aislaron los indanos *trans*-**529a-d** como únicos productos de reacción.



Esquema 5.22. Preparación de los indanos *trans*-**529**. Condiciones y reactivos: i) Sc(OTf)₃ (0.2 eq), diclorometano anhidro, tubo cerrado, 80 °C, 4-15 h.

Tabla 5.6. Preparación de los malonatos **527** y de los indanos *trans*-**529**.

Entrada	Compuestos	R ¹	Y	Rdto. 527 (%)	Tiempo 527 → 529 (h)	Rdto. <i>trans</i> - 529 (%)
1	527a , <i>trans</i> - 529a	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	60	4	53
2	527b , <i>trans</i> - 529b	CH ₃	CH ₃ O	63	6	45
3	527c , <i>trans</i> - 529c	CH ₃ CH ₂	SEt	70	15	75
4	527d , <i>trans</i> - 529d	CH ₃	SEt	70	15	68

La determinación estructural de los indanos *trans*-**529** se realizó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos. Una selección de ellos se recoge en la siguiente tabla.

Tabla 5.7. Datos espectroscópicos relevantes de los indanos *trans*-**529**.

Compuesto	δ ¹ H (H-C1+H-C3)	δ ¹³ C (C1+C3)	δ ¹³ C (C2)	δ ¹³ C (C=O)
<i>trans</i> - 529a	5.37 (s)	58.3	71.8	168.4
<i>trans</i> - 529b	5.39 (s)	58.4	72.0	168.9
<i>trans</i> - 529c	5.03 (s)	53.6	73.7	169.5
<i>trans</i> - 529d	5.04 (s)	53.8	74.1	169.9

La asignación tentativa de la disposición relativa *trans* en el anillo de indano entre los grupos X enlazados a C1 y C3, respectivamente, se realizó teniendo en cuenta lo siguiente:

- En los espectros de RMN de ¹³C de los compuestos **529** sólo se distingue una señal en la zona de los carbonos carbonílicos de funciones éster, a un valor de desplazamiento químico de 168.4-168.9 ppm. Esto se atribuye a que los dos átomos de carbono carbonílicos de las dos funciones éster en los compuestos **529** son equivalentes. Obsérvese que la rotación a lo

largo del eje de simetría C_2 que contienen los isómeros *trans* interconvierte entre sí los átomos carbonílicos, como se muestra en la figura 5.3.²¹

- Los isómeros *cis* de los compuestos **529**, de simetría C_s ,²² no poseen elemento de simetría alguno que haga a tales carbonos carbonílicos equivalentes.

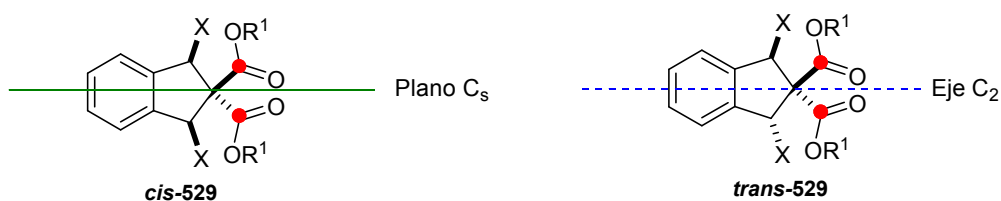
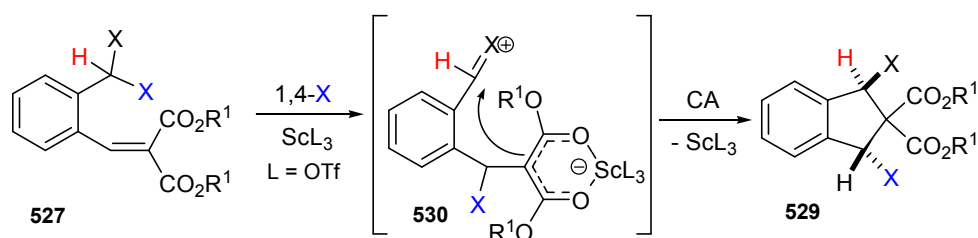


Figura 5.3. Indanos *cis-529* y *trans-529* indicando el elemento de simetría que contienen.

Dado que los productos finales no presentan ningún carbono metilénico y que los grupos (tio)alcoxilo X, fragmentos originales de la función acetálica, aparecen unidos a carbonos diferentes en los nuevos compuestos, parece razonable interpretar las conversiones de los malonatos **527** en los indanos **529** como el proceso tándem mostrado en el esquema 5.23. Este mecanismo implicaría como etapa inicial una transferencia 1,4-X hasta el C_β del fragmento α,β-insaturado en los malonatos **527** para rendir las betaínas **530**, que evolucionarían a los indanos 1,2,2,3-tetrasustituidos **529** con la formación de un nuevo enlace Csp^3-Csp^3 .



Esquema 5.23. Mecanismo postulado para la transformación **527** → **529**.

La disposición final de los grupos (tio)alcoxilo X (CH₃O, SEt) parece indicar que su migración está favorecida frente a la posible transferencia de hidruro en los benciliden malonatos **527**. Este resultado no debe sorprender si se tiene en cuenta que se trata de un reagrupamiento

²¹ Para los espectros de RMN de ¹³C de un caso similar, *cis*- y *trans*-1,1-dicarbometoxi-3,4-dimetilciclopentano, ver: (a) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051. (b) Perch, N. S.; Kisanga, P.; Widenhoefer, R. A.; *Organometallics* **2000**, *19*, 2541.

²² Simetría C_s : existe un único plano de simetría, por lo que las únicas operaciones posibles de simetría en la molécula son de identidad y reflexión.

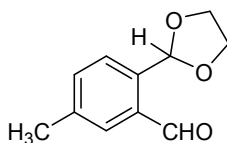
anionotrópico y como tal, el átomo o grupo de mayor carácter nucleofílico en el carbono bencilico, en este caso el grupo metoxilo o etilteo, presenta una capacidad migratoria mayor.²³

Para concluir este apartado, se ha de remarcar que las funciones acetálicas presentes en los acetal-benciliden malonatos preparados son capaces de activar su enlace C-H bencilico para participar en reacciones de transferencia no sigmatrópicas 1,4 de hidrógeno, siempre y cuando estén asistidas por el ácido Lewis $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Grupos alcoxi y alquiltio de funciones acetálicas no cíclicas también participan en este tipo de procesos.

3. EXPERIMENTAL.

Materiales: 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a**,²⁴ 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b**,²⁵ 2-(1,3-ditiolan-2-il)benzaldehído **270a**,²⁶ 4,5-dicloroftaldialdehído **523**,²⁷ y 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a**²⁸ se prepararon siguiendo procedimientos experimentales descritos en la bibliografía.

Preparación de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-5-metilbenzaldehído 244e.



A una disolución de 2-bromo-4-metilbenzaldehído (6.0 g, 30 mmol) en benceno (100 ml) se adiciona etilen glicol (2.24 g, 36 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico (0.2 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 3 horas con eliminación azeotrópica de agua usando un aparato Dean-Stark. Tras enfriar a temperatura ambiente, se adicionan éter etílico (50 ml) y la mezcla resultante se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 x 50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de éter etílico y hexanos (2:3, v/v) como eluyente, para dar 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-dioxolano **256e** (90%).

²³ Meier, H.; Zeller, K.-P. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 52; *Angew. Chem., Int. Engl.* **1975**, *14*, 32.

²⁴ Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423.

²⁵ Remy, D. C.; King, S. W.; Cochran, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4120.

²⁶ Benda, K.; Regenhardt, W.; Schaumann, E.; Adiwidjaja, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1016.

²⁷ Farooq, O. *Synthesis* **1994**, 1035.

²⁸ Meegalla, S. K.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1882.

A una disolución de 2-(2-bromo-4-metilfenil)-1,3-dioxolano **256e** (3 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona, gota a gota, una disolución 2.5 M de *n*-Buli en hexano (4.7 ml, 12.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 30 minutos y entonces, se añade una disolución de *N*-formilpiperidina (1.4 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos más, se deja alcanzar la temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 3 horas. Después, se adiciona agua (25 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de éter etílico y hexanos (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 40%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 193.0859.

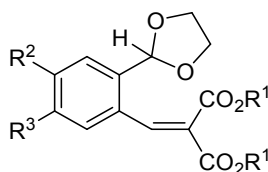
Encontrado: 193.0849.

IR (Neto) ν : 1685 (vs), 1599 (vs), 1496 (s), 1462 (s), 1390 (s), 1284 (vs), 1243 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.88 (s, 3 H), 4.05-4.14 (m, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 6.97 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 10.22 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 55.5 (CH_3), 65.3 (2 x CH_2), 100.3 (CH), 112.2 (CH), 114.2 (CH), 127.6 (s), 133.2 (CH), 141.6 (s), 163.8 (s), 190.3 (CH) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los benciliden malonatos 511.



A una disolución del aldehído adecuado **244a,b,e** (5 mmol) en benceno (60 ml) se adiciona sucesivamente malonato de dietilo o de dimetilo (5 mmol), piperidina (0.31 ml, 3 mmol) y ácido acético (0.42 ml, 3 mmol). Un aparato Dean-Stark se fija en el matraz y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el benceno se elimina a presión reducida y el residuo se extrae con éter (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separa, se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)bencilidenmalonato de dietilo 511a ($R^1 = CH_3CH_2$, R^2 , $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (4:1, v/v).

Rendimiento: 67%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{17}H_{20}NaO_6$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 343.1152.

Encontrado: 343.1161.

IR (Neto) v: 1727 (vs), 1632 (m), 1476 (m), 1376 (vs), 1256 (vs), 1216 (vs), 1067 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.01-4.06 (m, 2 H), 4.10-4.20 (m, 4 H), 4.30 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 7.29-7.39 (m, 3 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 61.5 (CH_2), 61.7 (CH_2), 65.4 (2 x CH_2), 102.4 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (s), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 132.9 (s), 136.2 (s), 141.9 (CH), 164.0 (s), 166.1 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)bencilidenmalonato de dimetilo 511b ($R^1 = CH_3$, R^2 , $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 53%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{16}NaO_6$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 315.0839.

Encontrado: 315.0843.

IR (Neto) v: 1720 (vs), 1630 (vs), 1574 (m), 1439 (s), 1245 (vs), 1070 (vs), 1027 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.67 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.02-4.10 (m, 2 H), 4.11-4.17 (m, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 7.33-7.34 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 52.5 (CH_3), 52.7 (CH_3), 65.4 (2 x CH_2), 102.4 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (s), 128.2 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 132.8 (s), 136.3 (s), 142.6 (CH), 164.4 (s), 166.6 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxibencilidenmalonato de dietilo 511c ($R^1 = CH_3CH_2$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (7:3, v/v).

Rendimiento: 78%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{22}NaO_7$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 373.1258.

Encontrado: 373.1260.

IR (Neto) ν : 1720 (vs), 1604 (vs), 1500 (vs), 1465 (s), 1377 (s), 1246 (vs), 1172 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.04-4.17 (m, 4 H), 4.21 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.28 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.9 (CH_3), 14.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 61.4 (CH_2), 61.5 (CH_2), 65.4 (2 x CH_2), 101.9 (CH), 112.5 (CH), 114.5 (CH), 124.9 (s), 126.2 (s), 130.2 (CH), 138.6 (s), 140.7 (CH), 161.0 (s), 164.3 (s), 166.7 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-metoxibencilidenmalonato de dimetilo 511d ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_7$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 345.0945.

Encontrado: 345.0953.

IR (Neto) ν : 1731 (vs), 1605 (s), 1437 (m), 1221 (vs), 1119 (m), 1074 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.73 (s, 3 H), 3.84 (s, 6 H), 4.02-4.10 (m, 2 H), 4.11-4.18 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 52.5 (CH_3), 52.6 (CH_3), 55.5 (CH_3), 65.5 (2 x CH_2), 101.8 (CH), 112.5 (CH), 114.6 (CH), 124.7 (s), 125.3 (s), 130.0 (CH), 138.7 (s), 141.5 (CH), 161.1 (s), 164.7 (s), 167.3 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)-5-metilbencilidenmalonato de dietilo 511e ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 335.1489.

Encontrado: 335.1488.

IR (Neto) ν : 1728 (vs), 1631 (m), 1376 (m), 1259 (vs), 1226 (vs), 1121 (m), 1072 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 3.98-4.14 (m, 4 H), 4.17 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.31 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.17-7.18 (m, 2 H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 21.3 (CH_3), 61.3 (CH_2), 61.6 (CH_2), 65.3 (2 x CH_2), 102.5 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (s), 128.9 (CH), 130.3 (CH), 132.7 (s), 133.3 (s), 139.0 (s), 141.9 (CH), 164.0 (s), 166.1 (s) ppm.

2-(1,3-Dioxolan-2-il)-5-metilbencilidenmalonato de dimetilo 511f ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 82%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 307.1176.

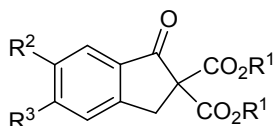
Encontrado: 307.1170.

IR (Neto) v: 1732 (vs), 1436 (s), 1263 (vs), 1228 (vs), 1072 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.00-4.17 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.2 (CH_3), 52.4 (CH_3), 52.6 (CH_3), 65.4 (2 x CH_2), 102.5 (CH), 127.0 (s), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (CH), 132.6 (s), 133.4 (s), 139.2 (s), 142.6 (CH), 164.4 (s), 166.7 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de las indanonas 516.



Una disolución del benciliden malonato **511a-d** (0.6 mmol) y triflato de escandio (III) (52 mg, 0.12 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en un tubo cerrado se sumerge en un baño de aceite calentado a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 3-12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona una disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio (20 ml) y se agita de forma vigorosa. Seguidamente, la fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Posteriormente, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

Indan-1-ona-2,2-dicarboxilato de dietilo 516a ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$).¹⁵

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 58%.

Indan-1-ona-2,2-dicarboxilato de dimetilo 516b ($R^1 = CH_3$, R^2 , $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 54%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{13}H_{12}NaO_5$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 271.0577.

Encontrado: 271.0577.

IR (Neto) v: 1734 (vs), 1212 (m), 1197 (m), 1172 (m), 1066 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.79 (s, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 7.41 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 36.3 (CH_2), 53.6 (2 x CH_3), 67.2 (s), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 128.2 (CH), 134.2 (s), 135.9 (CH), 151.9 (s), 167.4 (2 x s), 194.5 (s) ppm.

6-Metoxiindan-1-ona-2,2-dicarboxilato de dietilo 516c ($R^1 = CH_3CH_2$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (7:3, v/v).

Rendimiento: 41%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{18}NaO_6$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 329.0996.

Encontrado: 329.1001.

IR (Neto) v: 1729 (vs), 1493 (vs), 1465 (m), 1367 (m), 1300 (vs), 1181 (vs), 1062 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.68 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.19-4.26 (m, 4 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.32-7.34 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 13.9 (2 x CH_3), 35.5 (CH_2), 55.6 (CH_3), 62.5 (2 x CH_2), 68.0 (s), 106.1 (CH), 125.3 (CH), 127.0 (CH), 135.5 (s), 144.9 (s), 159.9 (s), 166.9 (2 x s), 194.5 (s) ppm.

6-Metoxiindan-1-ona-2,2-dicarboxilato de dimetilo 516d ($R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = H$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 35%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{14}NaO_6$ $[M + Na]^+$.

Calculado: 301.0683.

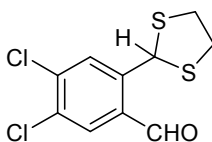
Encontrado: 301.0694.

IR (Neto) v: 1733 (vs), 1494 (s), 1434 (s), 1197 (m), 1171 (m), 1066 (w) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.73 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H) ppm.

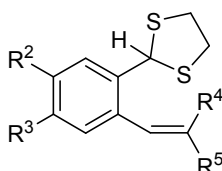
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 35.7 (CH_2), 53.6 (2 x CH_3), 55.7 (CH_3), 67.9 (s), 106.2 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 135.4 (s), 144.9 (s), 160.0 (s), 167.4 (2 x s), 194.4 (s) ppm.

Preparación de 4,5-dicloro-2-(1,3-ditiolan-2-il)benzaldehído 270d.



A una disolución de 4,5-dicloroftaldialdehído **523** (1 g, 4.92 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona consecutivamente trifluoruro de boro dietil eterato (0.15 ml) y 1,2-etanoditiol (0.337 g, 3.58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces, se añade una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (25 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica en columna de cromatografía de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de diclorometano/hexanos (3:2, v/v) para dar 4,5-dicloro-2-(1,3-ditiolan-2-il)benzaldehído **270d** (40%) y una pequeña cantidad (<7%) de 2,2'-(4,5-dicloro-1,2-fenilén)bis(1,3-ditiolano). Esta mezcla se usa en la siguiente etapa de reacción.

Preparación de los benciliden derivados 5243a,b.



A una disolución del aldehído **270a** ó **270d** (5 mmol) en benceno (60 ml) se adiciona sucesivamente acetoacetato de metilo (0.58 mg, 5 mmol) o malonato de dietilo (0.8 g, 5 mmol) piperidina (0.31 ml, 3 mmol) y ácido acético (0.42 ml, 3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua mediante un aparato Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, el benceno se elimina a presión reducida y el material resultante se extrae con éter etílico (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separa, se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente, el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

2-Acetil-3-[2-(1,3-ditiolan-2-il)fenil]propenoato de etilo 524a (R^2 , $R^3 = H$, $R^4 = COCH_3$, $R^5 = CO_2CH_3$).

Mezcla de diastereoisómeros en proporción *Z/E* 1:1.

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (3:7, v/v).

Rendimiento: 72%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{17}O_3S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 309.0614.

Encontrado: 309.0619.

IR (Neto) v: 1721 (vs), 1620 (w), 1434 (s), 1359 (m), 1258 (vs), 1234 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.13 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.34-3.40 (m, 4 H), 3.45-3.57 (m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.78 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 7.14-7.40 (m, 6 H), 7.77-7.81 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 27.2 (CH_3), 31.2 (CH_3), 40.2 (2 x CH_2), 40.3 (2 x CH_2), 52.4 (CH_3), 52.6 (CH_3), 53.6 (CH), 53.9 (CH), 122.5 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 132.5 (s), 133.0 (s), 136.0 (s), 136.3 (s), 138.2 (s), 138.4 (s), 140.0 (CH), 141.0 (CH), 164.6 (s), 167.5 (s), 194.4 (s), 202.1 (s) ppm.

4,5-Dicloro-2-(1,3-ditiolan-2-il)bencilidenmalonato de dietilo 524b (R^2 , $R^3 = Cl$, R^4 , $R^5 = CO_2Et$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 46%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{17}H_{19}Cl_2O_4S_2$ $[M + H]^+$.

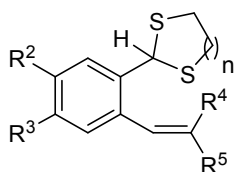
Calculado: 421.0096.

Encontrado: 421.0016.

IR (Neto) v: 1728 (vs), 1463 (m), 1261 (vs), 1214 (vs), 1067 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.33-3.42 (m, 2 H), 3.46-3.55 (m, 2 H), 4.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.33 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 13.9 (CH_3), 14.2 (CH_3), 40.5 (2 x CH_2), 52.3 (CH), 61.9 (CH_2), 62.1 (CH_2), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (s), 132.0 (s), 132.5 (s), 134.0 (s), 138.8 (CH), 139.3 (s), 163.3 (s), 165.0 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los benciliden malonatos 524c-j.

Una cantidad catalítica de bromuro de bromodimetilsulfonio (0.023 g) se adiciona a una mezcla del correspondiente 2-(1,3-dioxolan-2-il)bencilidenmalonato **511** (1 mmol) y 1,2-etanoditiol (0.1 g, 1.1 mmol) o 1,3-propanoditiol (0.1 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla se neutraliza con dos gotas de una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio. Finalmente, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)bencilidenmalonato de dietilo 524c (n = 1, R², R³ = H, R⁴, R⁵ = CO₂Et).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₂₁O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 353.0876.

Encontrado: 353.0878.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1629 (s), 1474 (s), 1445 (s), 1374 (vs), 1261 (vs), 1065 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.34-3.40 (m, 2 H), 3.49-3.55 (m, 2 H), 4.14 (c, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.32 (c, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.8 (CH₃), 14.2 (CH₃), 40.3 (2 x CH₂), 53.6 (CH), 61.5 (CH₂), 61.8 (CH₂), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (s), 130.0 (CH), 133.1 (s), 138.3 (s), 141.9 (CH), 163.7 (s), 165.7 (s) ppm.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)bencilidenmalonato de dimetilo 524d (n = 1, R², R³ = H, R⁴, R⁵ = CO₂CH₃).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 62%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₇O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 325.0630.

Encontrado: 325.0552.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1627 (vs), 1435 (vs), 1365 (vs), 1067 (vs) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.32-3.41 (m, 2 H), 3.47-3.56 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.78 (s, 1 H), 7.23-7.24 (m, 2 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 40.3 (2 x CH_2), 52.5 (CH_3), 52.7 (CH_3), 53.6 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.3 (s), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 132.7 (s), 138.4 (s), 142.3 (CH), 164.1 (s), 166.3 (s) ppm.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)-4-metoxibencilidenmalonato de dietilo 524e ($n = 1$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{CO}_2\text{Et}$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Calculado: 383.0981.

Encontrado: 383.0982.

IR (Neto) v: 1724 (vs), 1602 (vs), 1496 (s), 1260 (vs), 1213 (vs), 1096 (vs), 1064 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.32-3.40 (m, 2 H), 3.46-3.54 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 4.20 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.30 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.1 (CH_3), 40.1 (2 x CH_2), 53.4 (CH), 55.3 (CH_3), 61.3 (CH_2), 61.5 (CH_2), 113.4 (CH), 114.0 (CH), 124.9 (s), 127.2 (s), 130.0 (CH), 140.5 (CH), 160.9 (s), 163.9 (s), 166.2 (s) ppm.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)-4-metoxibencilidenmalonato de dimetilo 524f ($n = 1$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{CO}_2\text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Calculado: 355.0668.

Encontrado: 355.0670.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1602 (s), 1266 (vs), 1221 (vs), 1085 (m), 1096 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.49-3.57 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.81 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 39.8 (2 x CH_2), 52.1 (CH_3), 52.2 (CH_3), 53.1 (CH), 55.0 (CH_3), 113.2 (CH), 113.8 (CH), 124.4 (s), 125.8 (s), 129.5 (CH), 140.0 (s), 140.9 (CH), 160.8 (s), 164.0 (s), 166.5 (s) ppm.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)-5-metilbencilidenmalonato de dietilo 524g (n = 1, R² = H, R³ = CH₃, R⁴, R⁵ = CO₂Et).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 73%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₂₃O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 367.1032.

Encontrado: 367.1022.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1628 (w), 1268 (vs), 1221 (vs), 1066 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.31-3.40 (m, 2 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 4.16 (c, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.31 (c, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.8 (CH₃), 14.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 40.3 (2 x CH₂), 53.5 (CH), 61.4 (CH₂), 61.7 (CH₂), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (s), 130.8 (CH), 132.8 (s), 135.2 (s), 137.9 (s), 142.0 (CH), 163.8 (s), 165.8 (s) ppm.

2-(1,3-Ditiolan-2-il)-5-metilbencilidenmalonato de dimetilo 524h (n = 1, R² = H, R³ = CH₃, R⁴, R⁵ = CO₂CH₃).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₉O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 339.0719.

Encontrado: 339.0698.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1627 (m), 1435 (vs), 1271 (vs), 1224 (vs), 1069 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.29 (s, 3 H), 3.32-3.40 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.78 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.1 (CH₃), 40.4 (2 x CH₂), 52.4 (CH₃), 52.7 (CH₃), 53.5 (CH), 127.9 (s), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 131.0 (CH), 132.5 (s), 135.3 (s), 138.1 (s), 142.4 (CH), 164.3 (s), 166.4 (s) ppm.

2-(1,3-Ditian-2-il)bencilidenmalonato de dietilo 524i (n = 2, R², R³ = H, R⁴, R⁵ = CO₂Et).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 51%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₂₃O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 367.1030.

Encontrado: 367.1031.

IR (Neto) ν : 1731 (vs), 1629 (m), 1479 (m), 1374 (s), 1258 (vs), 1212 (vs), 1089 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.85-2.01 (m, 1 H), 2.13-2.22 (m, 1 H), 2.90 (dt, $J = 14.4, 3.3$ Hz, 2 H), 3.04-3.14 (m, 2 H), 4.15 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.33 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.37 (td, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 25.1 (CH_2), 32.3 (2 x CH_2), 48.6 (CH), 61.5 (CH_2), 61.8 (CH_2), 128.4 (2 x CH), 128.5 (CH), 129.7 (s), 130.3 (CH), 132.2 (s), 137.7 (s), 141.3 (CH), 163.8 (s), 165.7 (s) ppm.

2-(1,3-Ditian-2-il)bencilidenmalonato de dimetilo 524j ($n = 2$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{CO}_2\text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 66%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 339.0719.

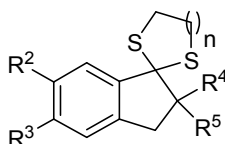
Encontrado: 339.0724.

IR (Neto) ν : 1731 (vs), 1628 (w), 1435 (s), 1264 (vs), 1216 (vs), 1088 (m), 1068 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.88-2.02 (m, 1 H), 2.16-2.22 (m, 1 H), 2.29 (dt, $J = 14.4, 3.3$ Hz, 2 H), 3.05-3.15 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.27 (s, 1 H), 7.27-7.29 (m, 2 H), 7.37-7.42 (m, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 25.1 (CH_2), 32.3 (2 x CH_2), 48.6 (CH), 52.6 (CH_3), 52.8 (CH_3), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (s), 130.6 (CH), 131.9 (s), 137.8 (s), 141.8 (CH), 164.3 (s), 166.3 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los espiroindanos 526.



Una disolución del benciliden malonato **524** (0.6 mmol) y triflato de escandio (III) (52 mg, 0.12 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se introduce en un tubo cerrado y se calienta a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se calienta a esta temperatura durante 30-80 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adiciona una disolución acuosa saturada de

hidrogeno carbonato de sodio (20 ml) y se agita de forma vigorosa. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

2'-Acetil-espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-2'-carboxilato de metilo 526a ($n = 1$, R^2 , $R^3 = H$, $R^4 = COCH_3$, $R^5 = CO_2CH_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 46%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{17}O_3S_2 [M + H]^+$.

Calculado: 309.0614.

Encontrado: 309.0604.

IR (Neto) v: 1739 (s), 1711 (vs), 1433 (w), 1264 (s), 1243 (s), 1153 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.28 (s, 3 H), 3.28-3.56 (m, 6 H), 3.78 (s, 3 H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.19 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1 H), 7.27 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 27.8 (CH_3), 38.5 (CH_2), 40.5 (CH_2), 40.7 (CH_2), 52.6 (CH_3), 75.6 (s), 77.8 (s), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 135.9 (s), 147.7 (s), 170.5 (s), 200.8 (s) ppm.

4',5'-Dicloro-espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-2',2'-dicarboxilato de dietilo 526b ($n = 1$, R^2 , $R^3 = Cl$, R^4 , $R^5 = CO_2Et$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 81%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{17}H_{19}Cl_2O_4S_2 [M + H]^+$.

Calculado: 421.0096.

Encontrado: 421.0102.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1456 (s), 1367 (m), 1283 (vs), 1255 (vs), 1175 (vs), 1083 (s) cm^{-1} .

RMN 1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.35-3.51 (m, 6 H), 4.13-4.25 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ 14.3 (2 x CH_3), 39.6 (CH_2), 41.8 (2 x CH_2), 62.4 (2 x CH_2), 73.4 (s), 76.2 (s), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 132.0 (s), 132.1 (s), 137.3 (s), 148.8 (s), 169.2 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-2',2'-dicarboxilato de dietilo 526c ($n = 1$, R^2 , $R^3 = H$, R^4 , $R^5 = CO_2Et$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:4, v/v).

Rendimiento: 73%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{17}H_{21}O_4S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 353.0876.

Encontrado: 353.0880.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1460 (m), 1366 (s), 1256 (vs), 1115 (vs), 1081 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.40-3.52 (m, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 4.18-4.26 (m, 4 H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.19 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 7.24- 7.28 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.1 (2 x CH_3), 39.9 (CH_2), 41.2 (2 x CH_2), 61.7 (2 x CH_2), 60.5 (s), 72.9 (s), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 136.5 (s), 147.1 (s), 169.3 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-2',2'-dicarboxilato de dimetilo 526d (n = 1, $R^2, R^3 = H, R^4, R^5 = CO_2CH_3$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 75%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{17}O_4S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 325.0563.

Encontrado: 325.0563.

IR (Neto) v: 1733 (vs), 1431 (m), 1256 (s), 1157 (m), 1084 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.37-3.53 (m, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.76 (s, 6 H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 39.8 (CH_2), 41.3 (2 x CH_2), 52.7 (2 x CH_3), 59.9 (s), 72.9 (s), 123.7 (CH), 124.1 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 136.4 (s), 146.7 (s), 169.7 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-6'-metoxi-2',2'-dicarboxilato de dietilo 526e (n = 1, $R^2 = CH_3O, R^3 = H, R^4, R^5 = CO_2Et$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (7:3, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{18}H_{23}O_5S_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 383.0981.

Encontrado: 383.0979.

IR (Neto) v: 1728 (vs), 1493 (vs), 1258 (vs), 1226 (s), 1155 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 3.33-3.50 (m, 4 H), 3.47 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.13-4.24 (m, 4 H), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.00-7.03 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 14.3 (2 x CH₃), 39.5 (CH₂), 41.5 (2 x CH₂), 55.9 (CH₃), 62.1 (2 x CH₂), 73.7 (s), 77.2 (s), 108.8 (CH), 114.9 (CH), 125.3 (CH), 128.9 (s), 149.5 (s), 160.4 (s), 169.7 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-6'-metoxi-2',2'-dicarboxilato de dimetilo 526f (*n* = 1, **R² = CH₃O**, **R³ = H**, **R⁴, R⁵ = CO₂CH₃**).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 62%.

Punto de fusión: 130-132 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₉O₅S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 355.0668.

Encontrado: 355.0665.

IR (Nujol) v: 1729 (vs), 1617 (w), 1492 (m), 1458 (s), 1270 (vs), 1268 (m), 1161 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 3.22-3.47 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 3.71 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 6.75 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.00-7.03 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 39.5 (CH₂), 41.7 (2 x CH₂), 53.0 (CH₃), 56.0 (2 x CH₃), 73.8 (s), 77.3 (s), 108.9 (CH), 115.1 (CH), 125.3 (CH), 128.8 (s), 149.1 (s), 160.4 (s), 170.2 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-5'-metil-2',2'-dicarboxilato de dietilo 526g (*n* = 1, **R² = H**, **R³ = CH₃**, **R⁴, R⁵ = CO₂Et**).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (7:3, v/v).

Rendimiento: 89%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₂₃O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 367.1032.

Encontrado: 367.1032.

IR (Neto) v: 1730 (vs), 1444 (m), 1255 (vs), 1230 (s), 1157 (s), 1079 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 3.32-3.47 (m, 4 H), 3.51 (s, 2 H), 4.13-4.24 (m, 4 H), 6.93 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 14.3 (2 x CH₃), 21.6 (CH₃), 40.2 (CH₂), 41.6 (2 x CH₂), 62.1 (2 x CH₂), 73.4 (s), 76.9 (s), 123.7 (CH), 125.1 (CH), 129.2 (CH), 137.1 (s), 138.7 (s), 145.1 (s), 169.7 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditolano-2,1'-indano]-5'-metil-2',2'-dicarboxilato de dimetilo 526h (n = 1, R² = H, R³ = CH₃, R⁴, R⁵ = CO₂CH₃).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (7:3, v/v).

Rendimiento: 92%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₉O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 339.0719.

Encontrado: 339.0719.

IR (Neto) v: 1732 (vs), 1434 (m), 1259 (s), 1233 (s), 1161 (s), 1083 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 2.32 (s, 3 H), 3.21-3.51 (m, 4 H), 3.53 (s, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 6.93 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 21.6 (CH₃), 40.2 (CH₂), 41.8 (2 x CH₂), 53.0 (2 x CH₃), 73.5 (s), 77.1 (s), 123.9 (CH), 125.1 (CH), 129.3 (CH), 137.1 (s), 138.9 (s), 144.6 (s), 170.2 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditiano-2,1'-indano]-2',2'-dicarboxilato de dietilo 526i (n = 2, R², R³ = H, R⁴, R⁵ = CO₂Et).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₈H₂₃O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 367.1032.

Encontrado: 367.1034.

IR (Neto) v: 1732 (vs), 1300 (s), 1247 (vs), 1180 (vs), 1083 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.18-2.02 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.62 (dt, J = 13.3, 4.5 Hz, 2 H), 3.39-3.49 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 4.17 (c, J = 7.2 Hz, 4 H), 7.16-7.26 (m, 3 H), 7.55-7.58 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 14.3 (2 x CH₃), 23.9 (CH₂), 28.2 (2 x CH₂), 39.3 (CH₂), 60.5 (s), 62.0 (2 x CH₂), 74.9 (s), 124.5 (CH), 125.0 (CH), 127.6 (CH), 129.1 (CH), 139.7 (s), 146.1 (s), 169.6 (2 x s) ppm.

Espiro[1,3-ditiano-2,1'-indano]-2',2'-dicarboxilato de dimetilo 526j (n = 2, R², R³ = H, R⁴, R⁵ = CO₂CH₃).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 63%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₉O₄S₂ [M + H]⁺.

Calculado: 339.0686.

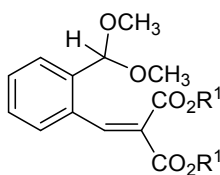
Encontrado: 339.0719.

IR (Neto) ν : 1736 (vs), 1432 (m), 1278 (s), 1251 (s), 1170 (m), 1085 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.19-2.09 (m, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.62 (dt, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 2 H), 3.41-3.51 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 7.15-7.18 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.59-7.62 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 23.4 (CH_2), 27.8 (2 x CH_2), 38.7 (CH_2), 52.6 (2 x CH_3), 59.9 (s), 74.6 (s), 124.0 (CH), 124.8 (CH), 127.4 (CH), 129.0 (CH), 139.0 (s), 145.0 (s), 169.7 (2 x s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los benciliden malonatos 527a,b.



A una disolución de 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a** (0.9 g, 5 mmol) en benceno (60 ml) se adiciona sucesivamente malonato de dietilo o de metilo (5 mmol), piperidina (0.31 ml, 3 mmol) y ácido acético (0.42 ml, 3 mmol). Un aparato Dean-Stark se fija en el matraz y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el benceno se elimina a presión reducida y el crudo resultante se extrae con éter etílico (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separa, se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(Dimetoximetil)bencilidenmalonato de dietilo 527a ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 60%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 345.1309.

Encontrado: 345.1300.

IR (Neto) ν : 1728 (vs), 1631 (m), 1465 (m), 1375 (s), 1255 (vs), 1213 (vs), 1115 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.31 (s, 6 H), 4.15 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.31 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.49 (s, 1 H), 7.27-7.40 (m, 3 H), 7.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 52.8 (2 x CH_3), 61.3 (CH_2), 61.6 (CH_2), 101.2 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (s), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 132.6 (s), 136.7 (s), 142.3 (CH), 163.9 (s), 166.1 (s) ppm.

2-(Dimetoximetil)bencilidenmalonato de dimetilo 527b ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (3:2, v/v).

Rendimiento: 63%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 317.0996.

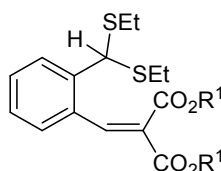
Encontrado: 317.1009.

IR (Neto) v: 1732 (vs), 1630 (s), 1437 (vs), 1362 (vs), 1260 (vs), 1287 (vs), 1069 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.30 (s, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.48 (s, 1 H), 7.29-7.32 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 52.4 (CH_3), 52.7 (2 x CH_3), 52.9 (CH_3), 101.3 (CH), 127.2 (s), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 132.4 (s), 136.9 (s), 142.9 (CH), 164.3 (s), 166.6 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los benciliden malonatos 527c,d.



Una cantidad catalítica de bromuro de bromodimetilsulfonio (0.023 g) se adiciona a una mezcla del correspondiente 2-(1,3-dioxolan-2-il)bencilidenmalonato **511a,b** (1 mmol) y etanotiol (0.1 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego, se adicionan dos gotas de una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio. Finalmente, el crudo de reacción se cromatografía en columna de gel de sílice.

2-[Bis(etilto)metil]bencilidenmalonato de dietilo 527c ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 383.1345.

Encontrado: 383.1554.

IR (Neto) ν : 1728 (vs), 1447 (s), 1375 (s), 1259 (vs), 1212 (vs), 1065 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.48-2.63 (m, 4 H), 4.14 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.33 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.06 (s, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.4 (2 x CH_3), 26.5 (2 x CH_2), 49.1 (CH), 61.5 (CH_2), 61.8 (CH_2), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (s), 130.0 (CH), 132.5 (s), 138.7 (s), 141.6 (CH), 163.7 (s), 165.7 (s) ppm.

2-[Bis(etilitio)metil]bencilidenmalonato de dimetilo 527d ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 355.1037.

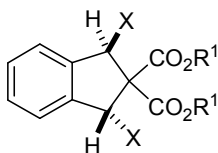
Encontrado: 355.1038.

IR (Neto) ν : 1735 (vs), 1629 (m), 1435 (vs), 1363 (s), 1263 (vs), 1220 (vs), 1068 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 2.45-2.67 (m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.06 (s, 1 H), 7.23-7.24 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.4 (2 x CH_3), 26.5 (2 x CH_2), 49.3 (CH), 52.4 (CH_3), 52.8 (CH_3), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 132.3 (s), 138.8 (s), 142.3 (CH), 164.1 (s), 166.2 (s) ppm. No se observa la señal de un carbono cuaternario.

Procedimiento general para la preparación de los indanos trans-529.



Una disolución del benciliden malonato **527** (0.6 mmol) y triflato de escandio (III) (52 mg, 0.12 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se calienta a 80 °C en un tubo cerrado sumergido en un baño de aceite. La mezcla de reacción se calienta a esta temperatura entre 4 y 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adiciona una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (20 ml) y se agita de forma vigorosa. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se unen y secan sobre sulfato de

magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

1,3-Dimetoxiindano-2,2-dicarboxilato de dietilo *trans*-529a (X = CH₃O, R¹ = CH₃CH₂).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (2:3, v/v).

Rendimiento: 53%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₂₂NaO₆ [M + Na]⁺.

Calculado: 345.1309.

Encontrado: 345.1309.

IR (Neto) v: 1731 (vs), 1462 (s), 1446 (s), 1367 (m), 1132 (m), 1219 (vs), 1200 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 3.49 (s, 6 H), 4.21 (c, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 5.37 (s, 2 H), 7.31-7.39 (m, 4 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.0 (2 x CH₃), 58.3 (2 x CH₃), 61.3 (2 x CH₂), 71.8 (s), 86.0 (2 x CH), 124.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 140.4 (2 x s), 168.4 (2 x s) ppm.

1,3-Dimetoxiindano-2,2-dicarboxilato de dimetilo *trans*-529b (X = CH₃O, R¹ = CH₃).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (4:1, v/v).

Rendimiento: 45%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₉O₆ [M + H]⁺.

Calculado: 317.0996.

Encontrado: 317.1003.

IR (Neto) v: 1735 (vs), 1263 (vs), 1222 (s), 1120 (m), 1086 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.50 (s, 6 H), 3.75 (s, 6 H), 5.39 (s, 2 H), 7.34-7.40 (m, 4 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 52.5 (2 x CH₃), 58.4 (2 x CH₃), 72.0 (s), 86.1 (2 x CH), 125.0 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 140.3 (2 x s), 168.9 (2 x s) ppm.

1,3-Bis(etiltio)indano-2,2-dicarboxilato de dietilo *trans*-529c (X = SEt, R¹ = CH₃CH₂).

Cromatografía en columna: hexanos/diclorometano (3:2, v/v).

Rendimiento: 75%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₉H₂₆NaO₄S₂ [M + Na]⁺.

Calculado: 405.1165.

Encontrado: 405.1168.

IR (Neto) v: 1727 (vs), 1456 (s), 1366 (s), 1270 (vs), 1191 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 2.40 (dc, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 2 H), 2.64 (dc, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 2 H), 4.17 (dc, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 2 H), 4.29 (dc, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 7.25-7.27 (m, 2 H), 7.34-7.36 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.1 (2 x CH₃), 14.4 (2 x CH₃), 25.8 (2 x CH₂), 53.6 (2 x CH), 61.5 (2 x CH₂), 73.7 (s), 124.7 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 140.5 (2 x s), 169.5 (2 x s) ppm.

1,3-Bis(etiltio)indano-2,2-dicarboxilato de dimetilo *trans*-529d (X = SEt, R¹ = CH₃).

Cromatografía en columna: éter etílico/hexanos (1:1, v/v).

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₂₂NaO₄S₂ [M + Na]⁺.

Calculado: 377.0852.

Encontrado: 377.0852.

IR (Neto) v: 1732 (vs), 1457 (m), 1433 (s), 1275 (vs), 1200 (vs), 1080 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 2.38 (dc, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 2 H), 2.62 (dc, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 5.04 (s, 2 H), 7.27-7.29 (m, 2 H), 7.34-7.37 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.4 (2 x CH₃), 25.8 (2 x CH₂), 52.4 (2 x CH), 53.8 (2 x CH₃), 74.1 (s), 124.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 140.4 (2 x s), 169.9 (2 x s) ppm.

CAPÍTULO 6

***ESTUDIO DE MIGRACIONES [1,j]-H EN
FULVENOS***

1. INTRODUCCIÓN.

Continuando con nuestro interés en el estudio de la capacidad de funciones acetálicas para participar en procesos de transferencia de hidrógeno no clásicos, pensamos que fulvenos portadores de grupos acetálicos podrían sufrir tales procesos ya que rendirían aniones ciclopentadienilo relativamente estables al experimentar una transferencia de hidruro desde la función acetálica hasta su átomo de carbono exocíclico. En este capítulo se presenta el estudio realizado sobre ciclaciones intramoleculares en acetal-fulvenos iniciadas por una etapa de transferencia de hidrógeno desde la función acetálica al sistema conjugado fulvénico. Por ello, a modo de introducción, se describen los aspectos estructurales y reactivos más generales de los fulvenos.

1.1 Fulvenos: estructura y reactividad.

Los fulvenos son una clase de olefinas derivadas del ciclopentadieno cuya estructura general se ajusta a la representada en la figura siguiente.¹ Al sistema básico de fórmula molecular C_6H_6 ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H$) se le conoce con el nombre común de “fulveno” y es un isómero del anillo de benceno. A diferencia de este último, según estudios computacionales recientes basados en criterios magnéticos, el fulveno es no aromático.²

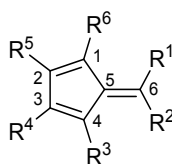


Figura 6.1. Estructura y numeración de los fulvenos.

Su sistema conjugado dota a este tipo de estructuras de la capacidad de presentar color, siendo de hecho los fulvenos los primeros hidrocarburos coloreados conocidos. Es llamativo como su coloración y tonalidad varía en función de sus sustituyentes. Así, mientras que el propio fulveno es amarillo, el 6,6-difenilfulveno es de color rojo intenso.

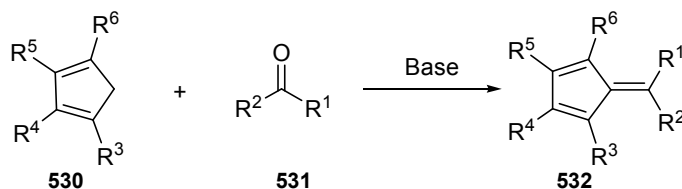
Descubiertos y nombrados por primera vez en 1900 por Thiele,³ los fulvenos **532** son bastante accesibles desde un punto de vista sintético. Aunque a posteriori se han desarrollado otras

¹ Hafner, K.; Haefner, K. H.; Koenig, C.; Kreuder, M.; Ploss, G.; Schulz, G.; Sturm, E.; Voepel, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 75, 35.

² (a) Najafian, K.; Schleyer, P. R.; Tidwell, T. T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3410. (b) Kleinpeter, E.; Fettke, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2776. (c) Connors, R. E. Lacroix, M.; Chen. C. *J. Mol. Struct.* **2009**, 935, 13.

³ Thiele, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 666.

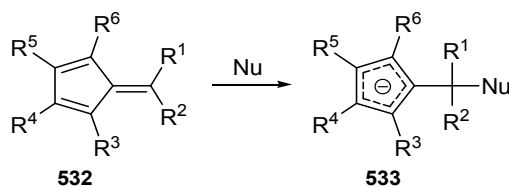
rutas alternativas para su preparación,⁴ la metodología que usó Thiele originalmente es la más extendida. Su síntesis consiste en una reacción de condensación intermolecular entre una cetona o un aldehído **531** y una molécula de ciclopentadieno **530**, en presencia de una cantidad catalítica de base.



Esquema 6.1. Preparación de los fulvenos **532** debida a Thiele.

El interés que han despertado los fulvenos en la comunidad química ha ido paulatinamente en aumento, y sus características reactivas se han resumido en una serie de revisiones y monografías.⁵

De gran interés para nosotros son las reacciones en las que la agrupación fulveno participa haciendo valer la naturaleza polar de su doble enlace exocíclico.⁶ Como se observa en el esquema **6.2**, el átomo de carbono exocíclico C6 se considera un centro electrofílico, ya que al unirse a él un reactivo nucleófilo el par de electrones π se desplaza hacia el ciclo, lo que proporciona un anión ciclopentadienilo aromático relativamente estable.



Esquema 6.2. Ataque de un nucleófilo al átomo de carbono C6 del fulveno **532**.

Desde un punto de vista reactivo los fulvenos se comportan de forma comparable a las cetonas. El anillo de cinco miembros actúa como el equivalente al átomo de oxígeno en el grupo

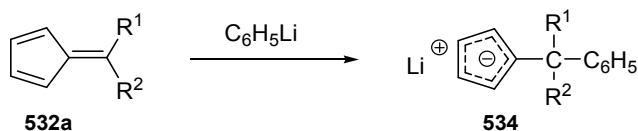
⁴ (a) Bergmann, E. D. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 41. (b) Hafner, K. *Pure. Appl. Chem.* **1990**, *62*, 531. (c) Ma, Z. H.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1707.

⁵ (a) Day, J. H. *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 167. (b) Coskun, N.; Ma, J.; Azimi, S.; Gartner, C.; Erden, I. *Org Lett* **2011**, *13*, 5952. (c) Yates, P. *Adv. Alicyclic Chem.* **1968**, *2*, 59. (d) Neuenschwander M. *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups* Wiley, Chichester, **1989**, 1131. (e) Ito, S.; Morita, N. *Sci. Synth.* **2009**, *45a*, 429.

⁶ Connors, R. E.; Lacroix, M.; Chen, B. *J. Mol. Struct.* **2009**, *935*, 13.

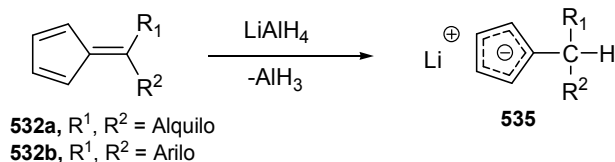
carbonilo, debido a su facilidad para acomodar una carga negativa, mientras que el átomo de carbono C6 del enlace exocíclico se asemeja al carbono carbonílico.

En 1934 Ziegler y Schafer describieron la adición de fenillitio al doble enlace C5-C6 de los alquilfulvenos **532a** ($R^1, R^2 =$ alquilo, $R^3, R^4, R^5, R^6 = H$) para generar los aniones ciclopentadienilo **534** totalmente sustituidos en el átomo de carbono exocíclico.⁷



Esquema 6.3. Adición de fenillitio a los alquilfulvenos **532a**.

Años más tarde se documentó la primera transferencia intermolecular de un anión hidruro a un fulveno. Ziegler y colaboradores observaron que el tratamiento de alquil y arilfulvenos **532a** y **532b**, respectivamente, con hidruro de aluminio y litio provoca la generación de la sal litiada del anión ciclopentadienilo **535** en rendimiento cuantitativo. Esta conversión **532a,b** \rightarrow **535** ocurre por adición del hidruro al átomo de carbono C6.⁸



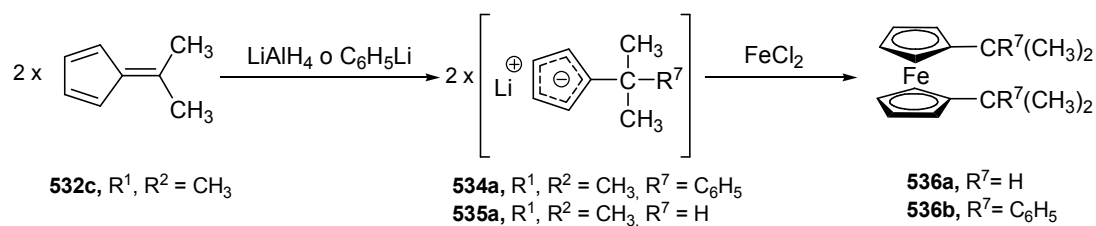
Esquema 6.4. Tratamiento de los fulvenos **532a,b** con hidruro de aluminio y litio.

De hecho, la reacción de fulvenos con hidruros metálicos es un método común para sintetizar aniones ciclopentadienilo y, por ende, metallocenos tras sus reacciones con haluros metálicos. Así, la reducción del doble enlace exocíclico del dimetilfulveno **532c** con $LiAlH_4$ proporciona el anión **535a** ($R^7 = H$), que por tratamiento con $FeCl_2$ en disolución de éter etílico rinde el ferroceno disustituido **536a**.⁹ También se ha descrito la preparación del ferroceno análogo **536b** en el que R^7 es un grupo fenilo mediante tratamiento del fulveno inicial **532c** con fenillitio.

⁷ Ziegler, K.; Schafer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 511, 101.

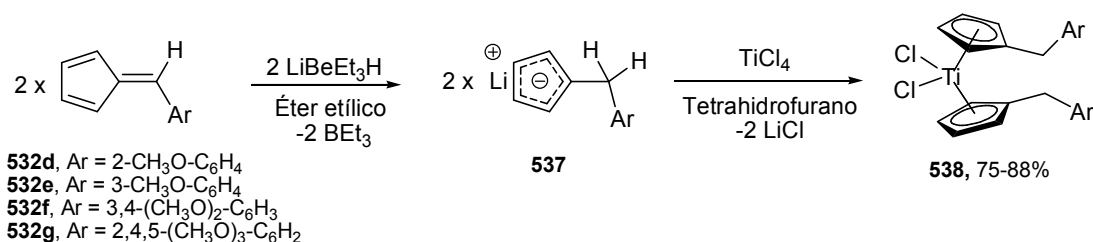
⁸ Ziegler, K.; Gellert, H. G.; Martin, H.; Nagel, K.; Schneider, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 589, 91.

⁹ Little, W. F.; Koestler, R. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3247.



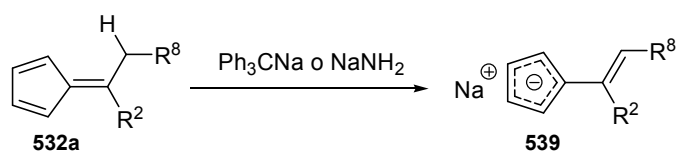
Esquema 6.5. Preparación de los ferrocenos **536** vía anión ciclopentadienilo.

Más recientemente, Claffey y colaboradores describieron la transformación de los 6-arilfulvenos **532d-g** en los titanocenos **538**. Los autores postulan que los cuatro metalocenos finales **538** son resultado de la adición nucleofílica de un anión hidruro al doble enlace exocíclico de los fulvenos **532d-g** formando los ciclopentadienuros de litio **537**, que pudieron aislarse del medio de reacción. Posteriormente, una reacción de transmetalación en los aniones **537** con tetracloruro de titanio rinde los titanocenos **538** en buenos rendimientos.¹⁰



Esquema 6.6. Preparación de los metalocenos **538**.

Existen otros caminos para preparar aniones ciclopentadienilo a partir de fulvenos. Uno de ellos es mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno de un carbono unido a C6. Por ejemplo, Schlenk y Bergmann describieron que cuando los alquifulvenos **532a** se tratan con bases fuertes, como la sal sódica del trifenilmetano o amiduro de sodio, se generan los aniones ciclopentadienilo **539**.¹¹

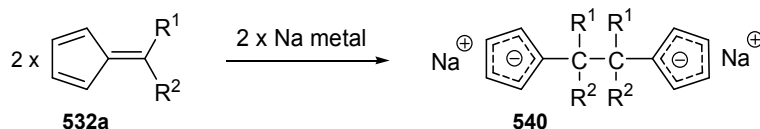


Esquema 6.7. Tratamiento del fulveno **532a** con una base fuerte.

¹⁰ Claffey, J.; Hogan, M.; Müller-Bunz, H.; Pampillón, C.; Tacke, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 526.

¹¹ Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, 479, 58.

Otra alternativa para obtener estos interesantes aniones es la interacción de fulvenos con metales en estado de oxidación fundamental. Los fulvenos **532a** al tratarse con sodio metal sufren una reacción de acoplamiento reductivo que concluye en la formación de la especie dianiónica **540**. La transformación del fulveno **532a** en el dianión **540** ocurre con generación de un nuevo enlace sencillo carbono-carbono entre las dos posiciones C6 exocíclicas de sendas agrupaciones fulveno.¹²



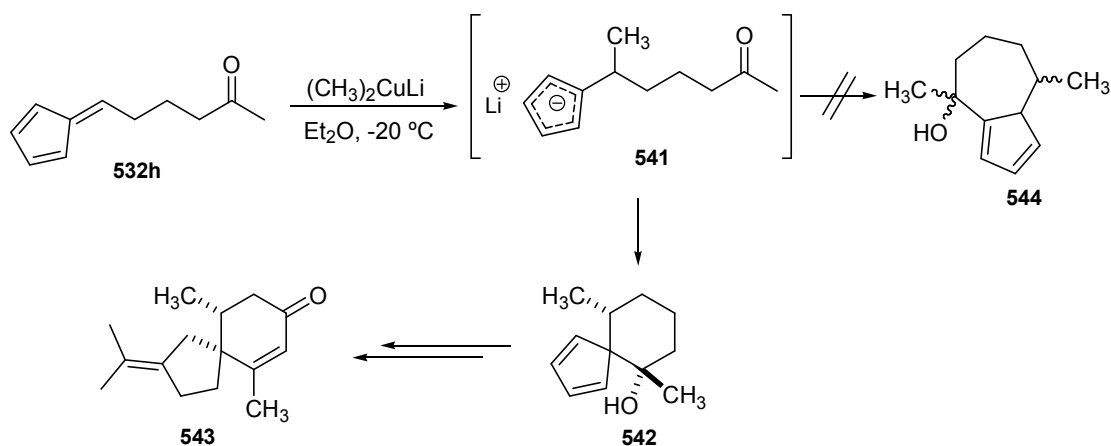
Esquema 6.8. Generación del dianión **540** por reacción de los fulvenos **532a** con Na metal.

Obviamente, los aniones ciclopentadienilo resultantes del proceso de hidro o alquilmetalación de fulvenos son susceptibles de experimentar reacciones de alquilación posteriores. Las más interesantes son las que ocurren de manera intramolecular rindiendo compuestos bicíclicos.

Büchi y colaboradores describieron una metodología sintética para la preparación de la β -vetivona **543**, derivado sesquiterpénico y componente del aceite vetiver, basada en una ciclación intramolecular de un anión ciclopentadienilo. Mediante la adición de dimetilcuprato de litio al fulveno de partida **532h** [$\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$], en éter etílico a -20°C , se obtuvo el anión ciclopentadienilo **541**. La transformación de dicho anión **541** en la β -vetivona **543** involucra un ataque nucleofílico intramolecular del átomo de carbono C5 al grupo carbonilo para formar el ciclohexanol **542**, que se obtuvo con un alto grado de diastereoselectividad. Estos autores, indican también que la formación del ciclo de seis miembros ocurre de manera selectiva no observándose la generación del cicloheptanol **544**, producto que resultaría de un modo de ciclación alternativo que involucraría el ataque nucleofílico de uno de los átomos de carbono equivalentes del anillo pentagonal, C1 o C4, a la función cetona del anión **541**.¹³

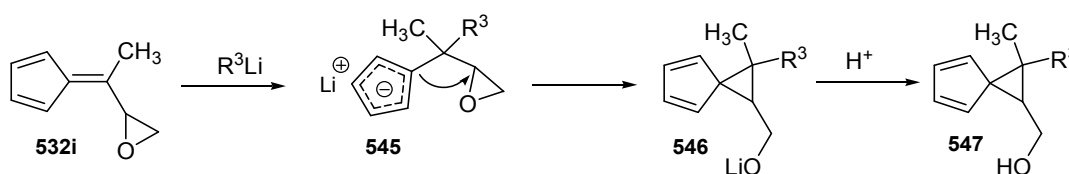
¹² Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, 479, 42.

¹³ Büchi, G.; Berthet, D.; Decorzant, R.; Grieder, A.; Hauser, A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3208.



Esquema 6.9. Ciclación intramolecular en el anión ciclopentadienilo **541**.

Posteriormente, Fallis y colaboradores publicaron la síntesis de los espiro[2.4]hepta-4,6-dienos sustituidos **547** involucrando a los aniones ciclopentadienilo intermedios **545**, que se obtuvieron a partir del epoxi fulveno **532i** ($R^1 = \text{oxirani}$, $R^2 = \text{CH}_3$). El mecanismo más probable implicaría la apertura del anillo de oxirano mediante la ruptura de su enlace carbono-oxígeno y posterior protonación de las especies **546** para rendir los alcoholes **547**.¹⁴



Esquema 6.10. Propuesta mecanística para la formación de los alcoholes **547**.

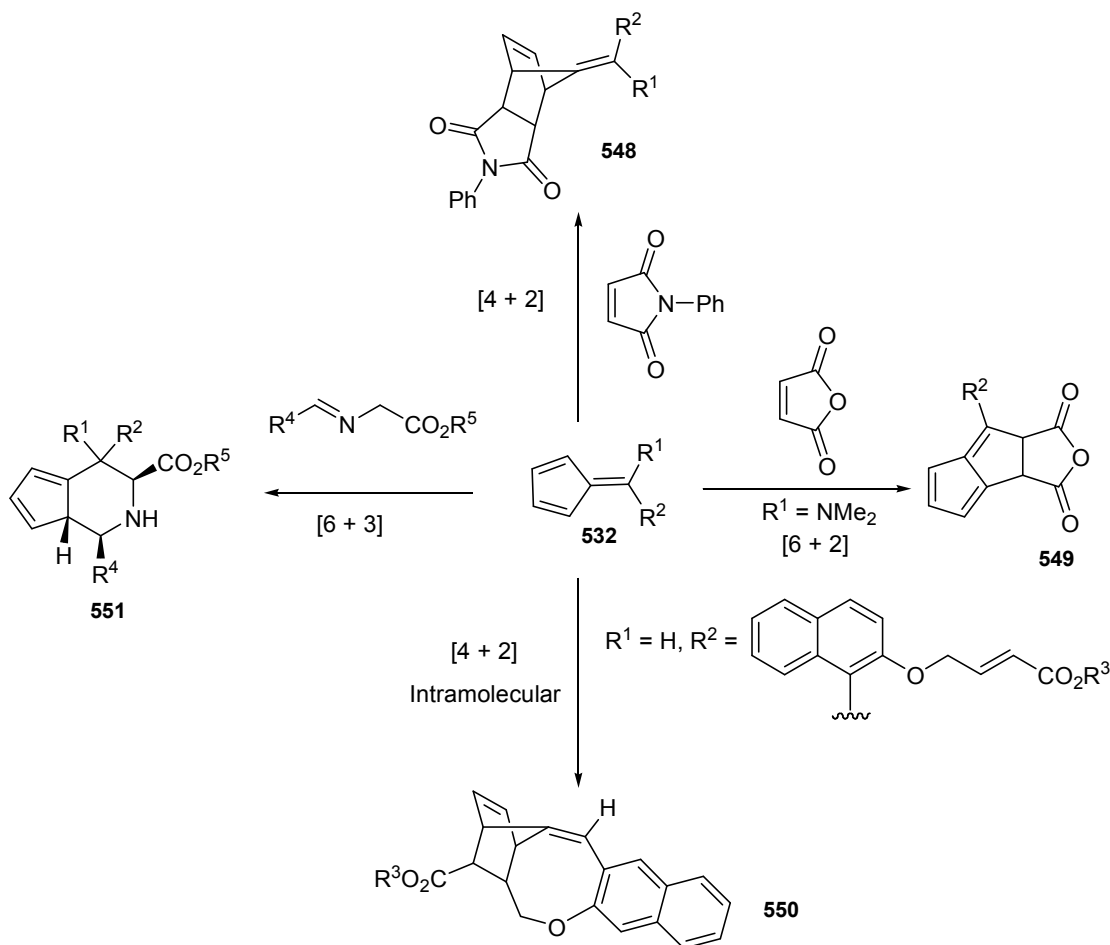
Se ha de hacer constar que no hemos encontrado en la literatura ejemplos de transferencias intramoleculares de aniones hidruro en fulvenos, lo que confiere interés al trabajo que se resume en este capítulo de la Memoria.

Finalmente, es bien conocido que los fulvenos **532** participan en reacciones de cicloadición inter o intramoleculares. En el siguiente esquema se presentan algunos ejemplos de tales reacciones descritas en la bibliografía. Así, se conoce que los fulvenos pueden actuar como componentes 2π o 4π en procesos $[4 + 2]$, $[4 + 3]$ y $[2 + 2]$,¹⁵ (conversiones **532** \rightarrow **548**^{15c} y **532** \rightarrow **550**^{15a}) o bien

¹⁴ Antczak, K.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2451.

¹⁵ Para procesos en los que el fulveno actúa como componente 2π o 4π , ver: (a) Manikandan, S.; Shanmugasundaram, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 597. (b) Nair, V.; Mathew, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6919. (c) Gugelchuk, M. M.; Chan, P. C.-M.; Sprules, T. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7723. (d) Rawson, D. I.; Carpenter, B. K.;

como componentes 6π en procesos de mayor interés, como por ejemplo reacciones de cicloadición $[6 + 2]$, $[6 + 3]$ y $[6 + 4]$ (conversiones $532 \rightarrow 551$ ^{16c} y $532 \rightarrow 549$ ^{16b}).¹⁶



Esquema 6.11. Ejemplos de reacciones de cicloadición de fulvenos.

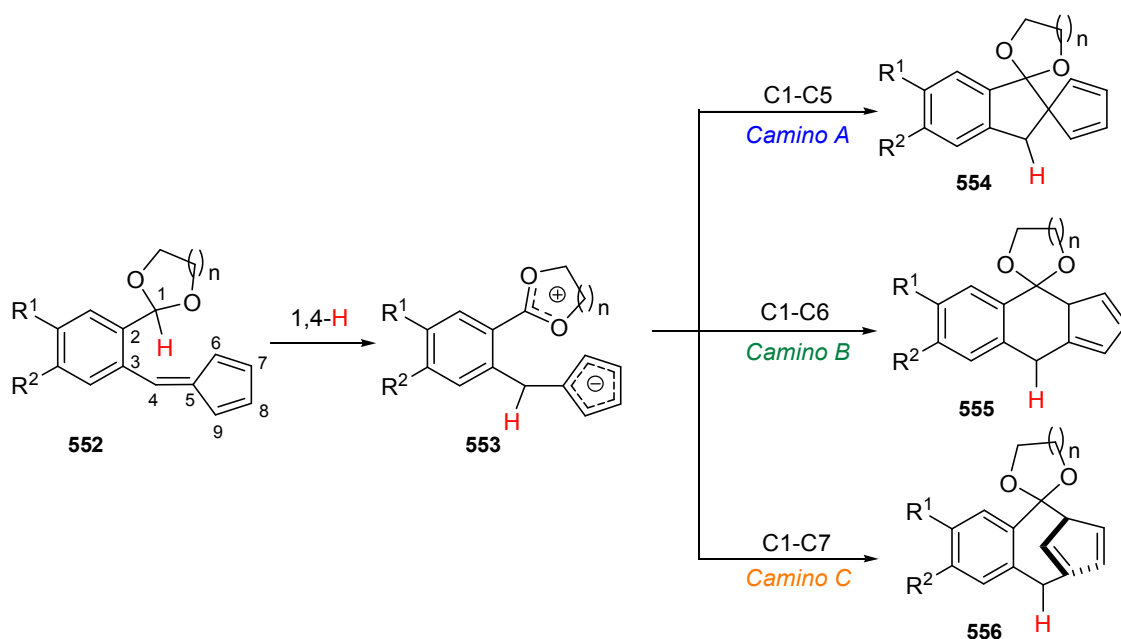
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tal y como se ha comentado en la introducción de este capítulo, uno de los principales modos de reacción de las agrupaciones fulveno radica en que el átomo de carbono exocíclico puede

Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1786. (e) Imafuku, K.; Arai, K. *Synthesis* **1989**, 501. (f) Nair, V.; Nair, A. G.; Radhakrishnan, K. V.; Nadakumar, M. V.; Rath, N. P. *Synlett* **1997**, 767.

¹⁶ Para procesos en los que el fulveno actúa como componente 6π , ver: (a) Hong, B.-C.; Gupta, A. K.; Wu, M.-F.; Liao, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1663. (b) Hong, B.-C.; Shr, Y.-J.; Wu, J.-L.; Gupta, A. K.; Lin, K.-J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2249. (c) Hong, B.-C.; Gupta, A. K.; Wu, M.-F.; Liao, J.-H.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1689. (d) Gupta, Y. N.; Doa, M. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7336. (e) Wu, T. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5308. (f) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchimar, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175. (g) Potowski, M.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7800. (h) Krishnan, K. S.; Sajisha, V. S.; Anas, S.; Suresh, C. H.; Bhadbhade, M. M.; Bhosekar, G. V.; Radhakrishnan, K. V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5952. (i) Radhakrishnan, K. V.; Krishnan, K. S.; Bhadbhade, M. M.; Bhosekar, G. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4785. (j) Coşkun, N.; Ma, J.; Azimi, S.; Gärtner, C.; Erden, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5952. (k) Nair, V.; Nandakumar, M. V.; Maliakal, D.; Mathen, J. S.; Rath, N. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8001.

ser atacado por nucleófilos, con la consiguiente formación de un anión ciclopentadienilo estable. En base a esto, quisimos estudiar la capacidad reactiva de los sistemas acetal-fulveno **552** para experimentar procesos tándem iniciados por una transferencia intramolecular 1,4 de hidruro desde el carbono acetálico al carbono exocíclico C4 del fragmento fulvénico (ver Esquema 6.12). Esta etapa inicial rendiría los aniones ciclopentadienilo **553**, que podrían evolucionar a productos de diferente naturaleza a través de tres modos de ciclación intramoleculares, dependiendo de qué átomo de carbono del anillo ciclopentadienilo forme finalmente un nuevo enlace con el carbono acetálico. Así, las especies **553** podrían evolucionar a los compuestos **554**, *Camino A*, si la ciclación ocurriese formando un nuevo ciclo de cinco miembros, y dos centros espiro, mediante la generación del enlace C1-C5. Si, por el contrario, las especies **553** siguiesen el *Camino B*, que supone la formación de un enlace C1-C6, estas rendirían los tetrahidrobenzoindenos **555**, involucrando la formación de un nuevo ciclo de seis eslabones. Por último, el tamaño del anillo formado podría ser de siete miembros si el proceso de ciclación tiene lugar mediante el ataque nucleófilo del átomo de carbono C7 a la posición C1 en las especies **553** para dar finalmente los compuestos **556** (*Camino C*).



Esquema 6.12. Posibles procesos tándem 1,4-H/CA en los fulvenos **552**.

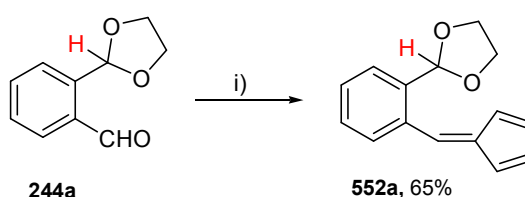
Por otro lado, no se puede descartar el hecho de que el átomo de carbono C5 de los fulvenos **552** pueda actuar como término de una transferencia sigmatrópica [1,5] de hidrógeno, al igual que la posición C7 endocíclica en un proceso de migración [1,7]-H. Incluso, las posiciones equivalentes intracíclicas C6 y C9 podrían ser receptoras del átomo de hidrógeno en un reagrupamiento [1,9]-H de los fulvenos **552**. Dado el elevado número de transformaciones que

pueden experimentar los acetal-fulvenos **552** la exploración de su comportamiento reactivo resulta, a priori, atractiva aunque no exenta del riesgo de que sus reacciones den lugar a mezclas complejas.

2.1 Estudio de migraciones [1,j]-H en acetal-fulvenos.

Este estudio experimental dio comienzo con la síntesis y posterior activación térmica del acetal-fulveno **552a**. El compuesto **552a** se preparó siguiendo la metodología habitual descrita por Thiele para la síntesis de fulvenos.³

La reacción de condensación de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a** y ciclopentadieno,¹⁷ en metanol seco a temperatura ambiente y en presencia de pirrolidina, rindió 2-[2-ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano **552a** en buen rendimiento.



Esquema 6.13. Preparación de 2-[2-ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano **552a**. *Condiciones y reactivos:* i) ciclopentadieno, pirrolidina, metanol seco, t.a., 10 h.

Con el acetal-fulveno **552a** ya en nuestras manos lo primero que evaluamos fue su reactividad cuando se sometió a calentamiento en disolución en las condiciones reflejadas en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Condiciones de reacción ensayadas en el acetal-fulveno **552a**.

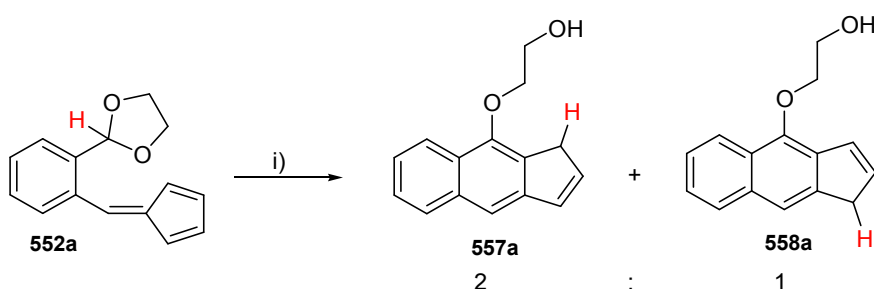
Entrada	Disolvente	Temperatura (° C)	Tiempo (h)
1	Benceno	80	48
2	Tolueno	120	48
3	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	120	7
4	Agua	100	72
5	-	120	4

Cuando el acetal-fulveno **552a** se calentó en disolventes apolares como tolueno y benceno, durante largos tiempos de reacción (entradas 1 y 2), éste se recuperó inalterado. Teniendo en cuenta que la evolución del fulveno de partida podría involucrar a una especie dipolar se decidió llevar a cabo la reacción en disolventes más polares que pudiesen ayudar a su estabilización, como la dimetilformamida e incluso agua (entradas 3 y 4, respectivamente). Desafortunadamente, esta

¹⁷ El ciclopentadieno usado en este experimento se obtuvo por destilación fraccionada de dicitlopentadieno.

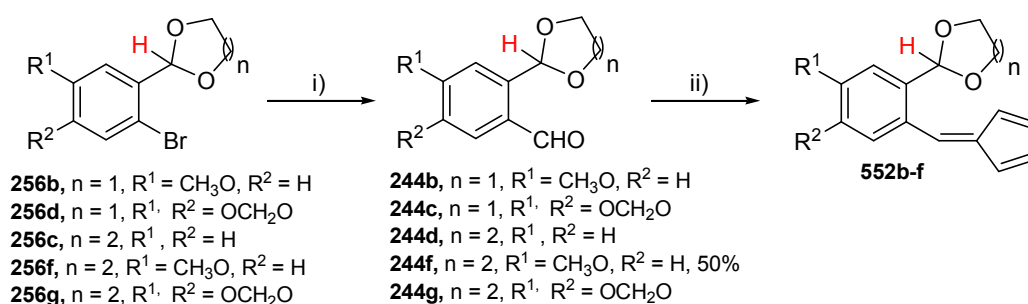
variación en las condiciones de reacción no surtió efecto ya que se recuperó de nuevo el acetal-fulveno **552a**. Este compuesto tampoco sufrió transformación alguna cuando se calentó a 120 °C en ausencia de disolvente (entrada 5).

Tan sólo cuando el acetal-fulveno **552a** se calentó en disolución de dimetilsulfóxido a 120 °C evolucionó a una mezcla bastante compleja de productos de la que se pudieron aislar puros los benzo[*f*]indenos **557a** y **558a** en bajo rendimiento global (34%), encontrando estos productos, respectivamente, en una relación relativa de concentraciones de 2 a 1. Afortunadamente, la mezcla de estos dos isómeros se pudo resolver por cromatografía en columna de gel de sílice, lo que permitió caracterizar por separado a cada uno de ellos (la determinación estructural de los compuestos **557a** y **558a** se discutirá más adelante).



Esquema 6.14. Preparación de los benzo[*f*]indenos **557a** y **558a**. *Condiciones y reactivos:* i) dimetilsulfóxido, 120 °C, 5 h.

A la luz del interés sintético y mecanístico que ofrecía la conversión del fulveno **552a** en los benzo[*f*]indenos **557a** y **558a** se decidió aplicar esta metodología a otros compuestos de estructura similar. Para ello preparamos los acetal-fulvenos **552b-f** a partir de los acetales **256**, usando la metodología descrita en el esquema **6.15**. En la tabla **6.2** se muestran los rendimientos en los que se obtuvieron los nuevos fulvenos **552b-f**.

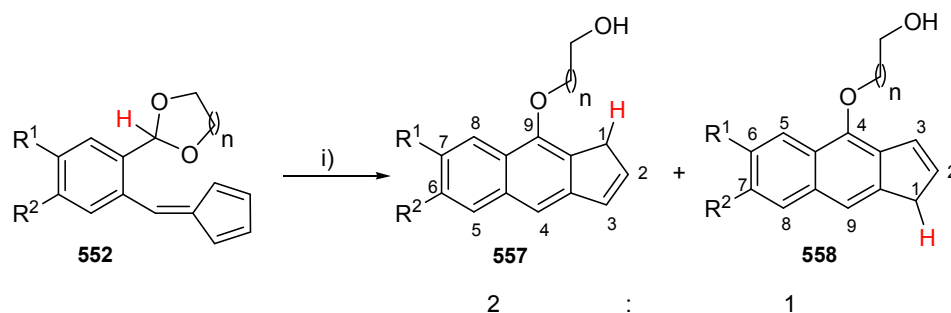


Esquema 6.15. Preparación de los acetal-fulvenos **552b-f**. *Condiciones y reactivos:* i) *n*-BuLi, tetrahydrofurano anhidro, -78 °C, 30 min, después *N*-formilpiperidina o *N,N*-dimetilformamida, tetrahydrofurano anhidro, t.a., 3 h; ii) ciclopentadieno, pirrolidina, metanol seco, t.a., 10 h.

Tabla 6.2. Acetal-fulvenos **552b-f**.

Compuesto	n	R ¹	R ²	Rdto. (%)
552b	1	CH ₃ O	H	75
552c	1		OCH ₂ O	65
552d	2	H	H	56
552e	2	CH ₃ O	H	84
552f	2		OCH ₂ O	74

Posteriormente, se ensayó la ciclación de los acetal-fulvenos **552** mediante inducción térmica con microondas,¹⁸ con la esperanza de que de este modo se pudiera reducir el tiempo de reacción y con ello las reacciones secundarias no deseadas que parecen suceder en el tratamiento térmico del compuesto **552a** a la luz del bajo rendimiento en el que se obtiene la mezcla de los benzo[*f*]indenos **557a** y **558a**. Tras hacer varias pruebas de condiciones de temperatura y potencia, se optó por fijar la temperatura de reacción a 120 °C y que la potencia proporcionada por el horno microondas fuera variable, no superando en ningún instante el límite de 120 W. La evolución de las reacciones se pudo seguir por cromatografía en capa fina gracias a la diferente movilidad que presentan los productos respecto a los materiales de partida en el soporte de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexanos y éter etílico. La etapa de purificación posterior de los crudos de reacción proporcionó las mezclas de benzo[*f*]indenos **557** y **558** en una relación aproximada 2 a 1, respectivamente, en todos los casos estudiados, y en rendimientos que oscilan de bajos a moderados. Se debe mencionar que, salvo en el caso de los compuestos **557e** y **558e**, las mezclas de isómeros resultantes se resolvieron cromatográficamente, lo que permitió realizar la completa caracterización estructural de cada uno de sus componentes.



Esquema 6.16. Preparación de los benzo[*f*]indenos **557** y **558**. Condiciones y reactivos: i) dimetilsulfóxido, microondas, 120 °C, 120 W, 20-40 min.

¹⁸ Para una discusión sobre la inducción térmica por microondas, ver: Kappe, C. O. *Acc. Chem.Res.* **2013**, *46*, 1579, y las referencias citadas en este artículo.

Como se esperaba, el resultado obtenido en horno microondas para la conversión del acetal-fulveno **552a** en los compuestos **557a** y **558a** revela que, aunque el rendimiento de la reacción continuó siendo bajo, el tiempo de reacción disminuyó de forma notable en comparación con el tratamiento térmico convencional, de 5 horas a 25 minutos (comparar Esquema **6.14** con la entrada 1 de la Tabla **6.3**). Además, se simplificó la etapa de purificación ya que también disminuyó el número de subproductos de reacción formados.

La estructura de cada uno de los benzo[*f*]indenos finales **557** y **558** se pudo determinar gracias a sus datos espectroscópicos y analíticos. La diferencia estructural que distingue a unos isómeros de otros es la posición del anillo de benceno central a la cual se une el resto hidroxialcoxilo. Así, en los productos que se obtienen en mayor proporción, los isómeros **557**, el átomo de carbono sustituido por el resto hidroxialcoxilo es C9, mientras que en los isómeros minoritarios **558** es el carbono C4.

Tabla 6.3. Benzo[*f*]indenos **557** y **558**.

Compuestos	n	R ¹	R ²	Tiempo (min)	Rdto. 557 + 558 (%)
557a, 558a	1	H	H	25	34
557b, 558b	1	CH ₃ O	H	40	30
557c, 558c	1	OCH ₂ O		25	45
557d, 558d	2	H	H	25	57
557e, 558e	2	CH ₃ O	H	40	46
557f, 558f	2	OCH ₂ O		20	53

Los productos **557** y **558** muestran en sus espectros de IR una banda ancha e intensa de absorción cercana a 3500 cm⁻¹ asociada a la vibración del enlace O-H del grupo hidroxilo.

En sus espectros de RMN de ¹H los desplazamientos químicos de los hidrógenos del anillo pentagonal del sistema indénico son de especial relevancia. En los isómeros mayoritarios **557** los hidrógenos metilénicos aparecen a un desplazamiento de $\delta = 3.56\text{-}3.63$ ppm como triplete con una constante de acoplamiento $J = 2.0$ Hz. La multiplicidad que muestran las señales de estos protones indica que se acoplan con igual constante tanto con el átomo de hidrógeno sobre C2 como con el hidrógeno situado en C3. Los protones pertenecientes al doble enlace de este anillo resuenan a un desplazamiento químico mayor: el hidrógeno sobre el átomo de carbono C2 aparece en un rango de $\delta = 6.53\text{-}6.61$ ppm, mientras que el situado sobre el átomo de carbono C3 aparece a $\delta = 6.88\text{-}6.95$ ppm. Ambos protones resuenan como doblete de triplete con constantes de acoplamiento de $J = 5.5$ y 2.0 Hz aproximadamente. Conviene también destacar el singlete que aparece en el rango de $\delta = 7.43\text{-}7.60$ ppm asignado a H-C4. En sus espectros de RMN de ¹³C el carbono metilénico del ciclo aparece a un desplazamiento químico próximo a $\delta = 36.5$ ppm.

En los espectros de RMN de protón de los isómeros minoritarios **558**, los hidrógenos metilénicos endocíclicos resuenan aproximadamente a $\delta = 3.50\text{-}3.57$ ppm como multiplete. La señal del hidrógeno situado sobre el átomo de carbono C2 aparece al mismo desplazamiento químico que en el isómero mayoritario **557**, alrededor de $\delta = 6.55$ ppm, como doblete de triplete con un valor para las constantes de acoplamiento de $J = 5.5$ y 2.0 Hz aproximadamente. La constante de mayor valor se asocia al acoplamiento con H-C3 y la de menor al acoplamiento con los protones metilénicos. El hidrógeno H-C3 resuena en un rango de $\delta = 7.11\text{-}7.20$ ppm como multiplete, y el protón unido al carbono C9 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 7.48\text{-}7.69$ ppm como singlete. Sus espectros de RMN de ^{13}C muestran la señal del carbono metilénico a un valor de desplazamiento químico cercano a $\delta = 36.5$ ppm.

Para confirmar de forma inequívoca la conectividad estructural propuesta para los benzo[*f*]indenos **557** y **558** se realizaron experimentos de NOE diferencia. Tales experimentos se llevaron a cabo irradiando muestras de los isómeros **557** y **558** a la frecuencia a la que resuenan los protones metilénicos del ciclo. El uso de esta técnica permitió conocer cuáles son los hidrógenos próximos espacialmente a dichos protones. En la figura **6.2** se muestran los NOEs observados en los benzo[*f*]indenos **557** y **558**, destacando:

- En los isómeros mayoritarios **557**, se observa NOE de los protones metilénicos con el hidrógeno unido al átomo de carbono C2 y con los hidrógenos metilénicos enlazados al carbono contiguo al átomo de oxígeno de la función éter.

- En cambio, en los isómeros minoritarios **558** se observa NOE de los protones H-C1 con el protón H-C2 y con el protón unido al carbono C9.

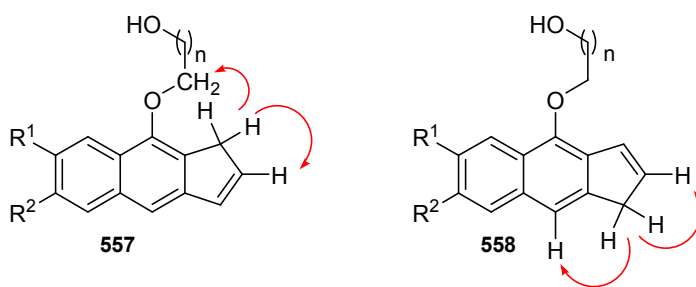


Figura 6.2. NOEs observados de los benzo[*f*]indenos **557** y **558**.

Teniendo en cuenta que el átomo de carbono acetálico en el fulveno de partida **552** ya no está unido a un átomo de hidrógeno en los productos finales **557** y **558**, parece razonable pensar que las transformaciones de los fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** y **558** involucrarían una transferencia intramolecular del hidrógeno acetálico. Como se ha comentado al principio de este apartado existen cuatro términos potenciales de dicha transferencia en la agrupación fulveno: el

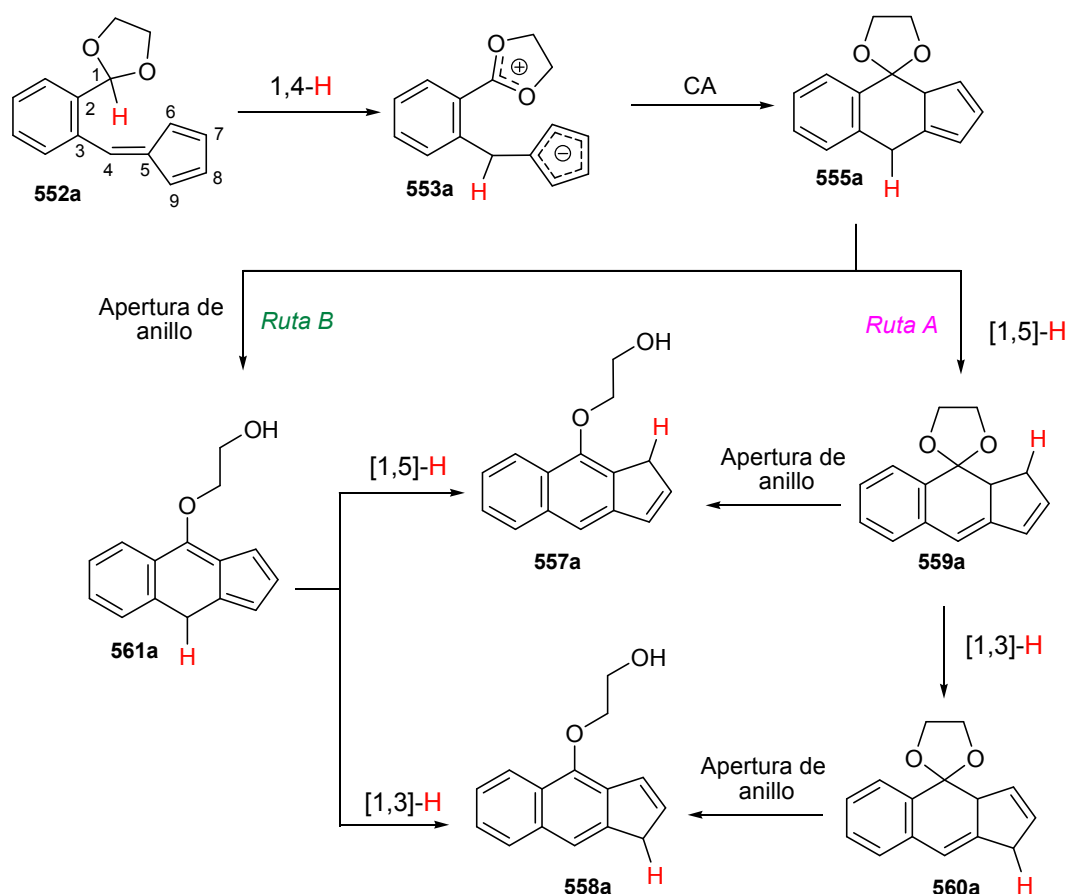
átomo de carbono exocíclico C4, el átomo de carbono cuaternario C5, y los carbonos endocíclicos C7 y C9 (ver numeración en Esquema 6.17).¹⁹ Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, se pueden postular varias *vías* mecanísticas diferentes que involucrarían una etapa inicial de transferencia de hidrógeno desde el carbono acetálico a una de las cuatro posibles posicionesceptoras. A continuación, se detallan estas secuencias tomando como modelo el acetal-fulveno **552a**.

Si el átomo término de la migración de hidrógeno es el carbono C4, la transformación del fulveno **552a** en los benzo[*f*]indenos **557a** y **558a** se podría racionalizar como sigue: el acetal-fulveno **552a** sufriría una etapa de transferencia 1,4 de hidruro desde el carbono acetálico al átomo de carbono exocíclico C4 del fulveno para dar el intermedio dipolar **553a**, que sufriría una posterior ciclación generando el espirocompuesto **555a**. Este intermedio **555a** podría evolucionar a través de dos canales alternativos, *Ruta A* y *Ruta B*, que le conducirían a los productos finales:

Ruta A: el hidrógeno unido al átomo de carbono C4 inicial migraría de nuevo para generar la especie dihidrobenzoindénica **559a**, que bien sufriría directamente un proceso de β -eliminación formal, con la consiguiente ganancia de aromaticidad en el sistema cíclico, mediante apertura del anillo de 1,3-dioxolano para proporcionar el isómero mayoritario **557a**, o bien experimentaría un reagrupamiento sigmatrópico de hidrógeno [1,3]-H en el anillo de cinco eslabones para rendir el espirobenzoindeno **560a** que, por posterior apertura del anillo acetálico mediante un proceso de β -eliminación formal, proporcionaría el isómero **558a**.

Ruta B: sufriría una apertura del anillo 1,3-dioxolano rindiendo el intermedio **561a**, que por un proceso de migración [1,5] o [1,3] de uno de los hidrógenos metilénicos del anillo central proporcionaría los isómeros **557a** y **558a**, respectivamente.

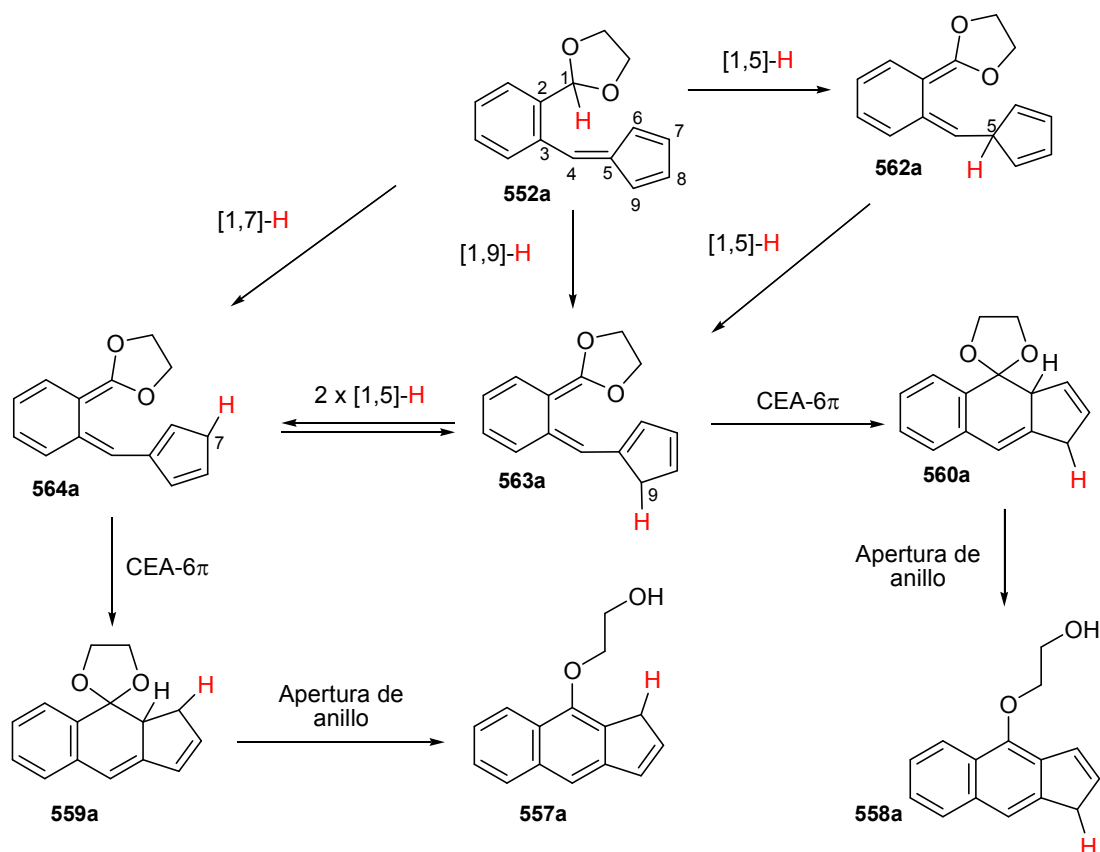
¹⁹ A lo largo de este apartado nos referiremos únicamente a la posición C9, obviando la posición equivalente C6, como centro término del proceso de migración de hidrógeno, ya que un transferencia sigmatrópica de hidrógeno a la posición C9 implica la participación completa del sistema poliénico conjugado C1-C2-C3-C4-C5-C6-C7-C8-C9 en el fulveno.



Esquema 6.17. Mecanismo postulado para la conversión de **552a** \rightarrow **557a** + **558a**, iniciado por una etapa 1,4-H.

Otra ruta alternativa es aquella en la que la posición terminal de la migración es C5, en cuyo caso la reacción podría suceder a través de la siguiente secuencia mecanística: una transferencia inicial $[1,5]\text{-H}$ desde el carbono acetálico al carbono cuaternario de la función fulveno rendiría la especie **562a**, que se convertiría en otros dos intermedios tipo *orto*-quinodimetano diferentes **563a** y **564a** involucrando múltiples migraciones $[1,5]$ de hidrógeno en el anillo de ciclopentadieno. Estos intermedios **563a** y **564a** evolucionarían, respectivamente, a ambos productos de reacción **557a** y **558a** a través de una secuencia tándem de electrociclación 6π y posterior apertura del anillo 1,3-dioxolano, mediante un proceso de β -eliminación formal.

Nótese, primero, que los intermedios **563a** y **564a** son, respectivamente, productos resultado de una transferencia $[1,9]$ y $[1,7]$ de hidrógeno en el acetal-fulveno inicial **553a**, y segundo, que ambos compuestos **563a** y **564a** se interconvierten entre sí a través de un proceso de doble migración $[1,5]\text{-H}$ en el anillo de ciclopentadieno (Esquema **6.18**). Ello pone de manifiesto que se pueden postular tres canales de reacción que comparten varias etapas mecanísticas, siendo la etapa distintiva la primera transferencia de hidrógeno: $[1,5]$, $[1,7]$ o $[1,9]\text{-H}$.



Esquema 6.18. Mecanismo postulado para la conversión de **552a** → **557a** + **558a**, iniciado por una etapa de migración [1,5]-H, [1,7]-H o [1,9]-H.

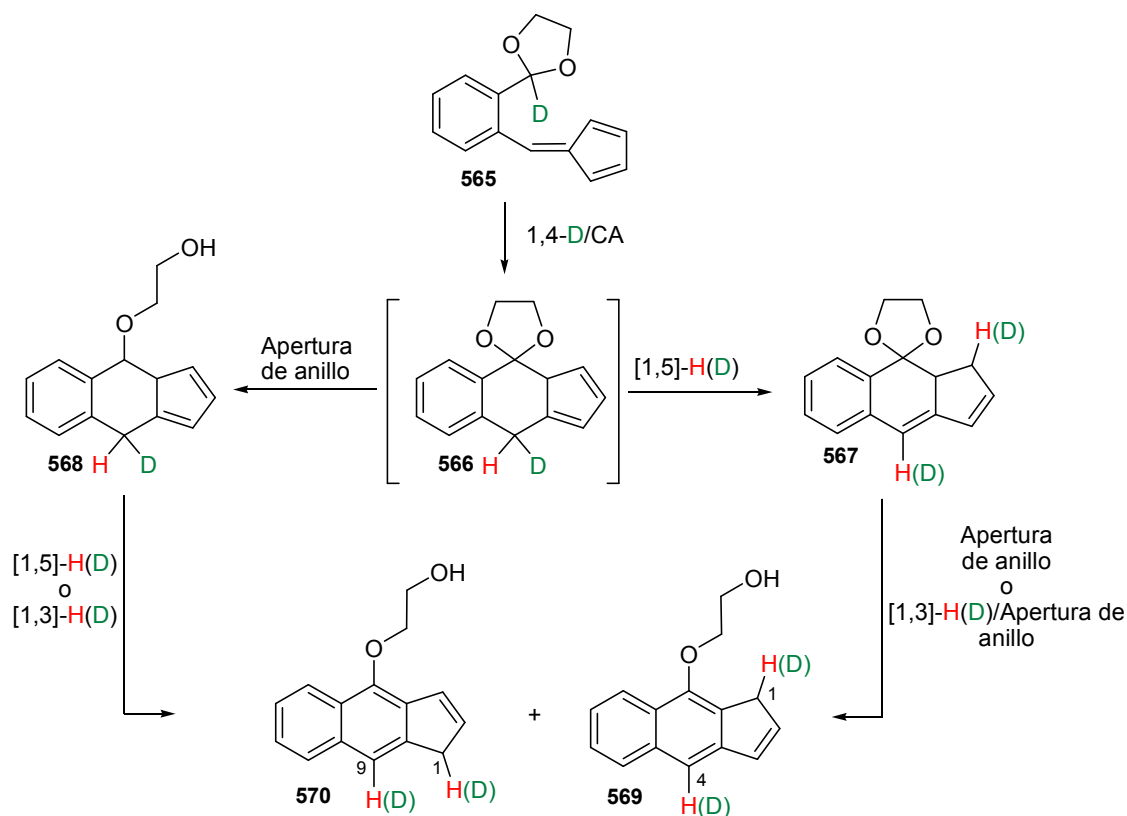
Debido a la diversidad de caminos de reacción potenciales, a continuación, se diseñaron experimentos de marcaje isotópico con deuterio que pudieran contribuir a clarificar el mecanismo por el que los acetal-fulvenos **552** evolucionan a los benzo[*f*]indenos **557** y **558**.

2.2 Estudio de marcaje isotópico en 1,3-dioxolano-fulvenos.

Una forma de discriminar entre el mecanismo iniciado por una migración 1,4-H de las otras rutas propuestas, iniciadas por una transferencia [1,5]-H, [1,7]-H o [1,9]-H, es a través de experimentos de marcaje isotópico en el protón acetálico.

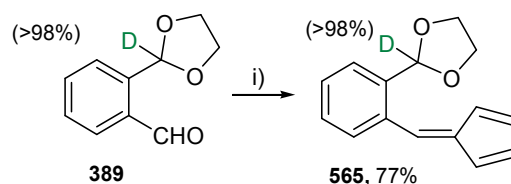
Si la transformación del acetal-fulveno **565** deuterado en la posición acetálica se iniciase por una transferencia 1,4-D, la conversión de la especie dihidrobenzoindénica **566**, formada en primera instancia, en el espirobenzo[*f*]indeno **567** o en el compuesto **568** implicaría que tendríamos que encontrar deuterio en el carbono no sustituido del anillo central del sistema tricíclico final (C4

en los productos mayoritarios y C9 en los minoritarios) y potencialmente en los carbonos C1 de ambos isómeros.²⁰



Esquema 6.19. Posible conversión de **566** → **569** + **570**, iniciado por una etapa 1,4-D.

Así, se preparó el 2-[2-(ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano-2-*d* **565** mediante la reacción de condensación de 2-(1,3-dioxolan-2-il-2-*d*)benzaldehído **389**²¹ y ciclopentadieno en presencia de pirrolidina. El fulveno **565** se obtuvo con un grado de deuteración en el carbono acetálico cercano al 100%.

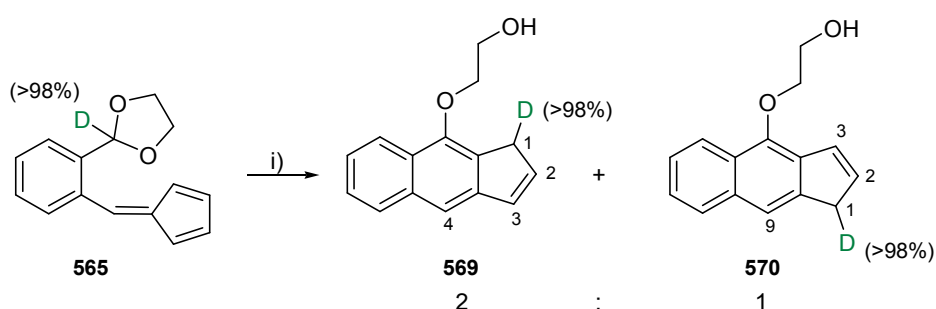


Esquema 6.20. Preparación de 2-[2-(ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano-2-*d* **565**. *Condiciones y reactivos:* i) ciclopentadieno, pirrolidina, metanol seco, t.a., 10 h.

²⁰ Téngase en cuenta que el átomo de hidrógeno tiene mayor aptitud migratoria que el átomo de deuterio (a) Roth, W. R.; König, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 699, 24. (b) Doering, W. von E.; Keliher, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2488. (c) Baldwin, J. E.; Reddy, V. P.; Hess, B. A.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8554. (d) Okamura, W. H.; Elnagar, H. Y.; Ruther, M.; Dobreff, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 600. (e) Hess, B. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5897.

²¹ Para la preparación del aldehído **389** véase el esquema 4.13 del Capítulo 4.

Como se observa en el esquema 6.21, la posterior activación térmica en horno microondas del fulveno **565**, en dimetilsulfóxido a 120 °C y 120 W durante 40 minutos proporcionó la mezcla de benzo[*f*]indenos **569** y **570** en bajo rendimiento (23%). A través de la integración relativa de las señales asociadas a los protones H-C3 y H-C1 de los productos **569** y **570** en el espectro de protón de la mezcla resultante de reacción, se determinó que: a) los benzo[*f*]indenos deuterados se obtienen en una proporción relativa de 2 a 1 a favor del isómero **569**, manteniéndose de esta forma la tendencia encontrada en las conversiones de los acetal-fulvenos no deuterados **552** (integración de H-C3), y b) que el porcentaje de incorporación de deuterio a la posición C1 es, en ambos isómeros, cercano al 100%, es decir, el átomo de carbono C1 está sustituido por un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio en proporción relativa 1:1 (integración de H-C1).



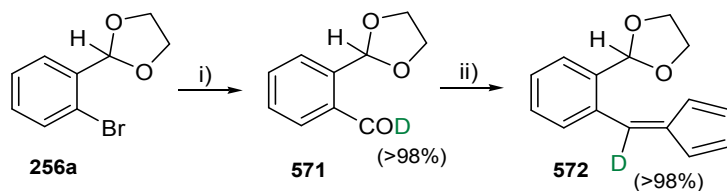
Esquema 6.21. Preparación de los benzo[*f*]indenos-1-*d* **569** y **570**. Condiciones y reactivos: i) dimetilsulfóxido, microondas, 120 °C, 120 W, 40 min.

La determinación estructural de éstos compuestos se llevó a cabo en base a sus datos espectroscópicos y analíticos, y por comparación de estos con los observados en las estructuras análogas no deuteradas **557a** y **558a**. El espectro de IR de ambos isómeros muestra una banda de absorción ancha a 3384 cm⁻¹ asociada a la vibración del enlace O-H del grupo hidroxilo. En el espectro de RMN de ¹H se observa que el protón metilénico del ciclo de pentadieno resuena en **569** a un desplazamiento químico de $\delta = 3.50\text{-}3.57$ ppm como multiplete, y a $\delta = 3.59\text{-}3.61$ ppm también como multiplete en el isómero **570**. En ambos compuestos el átomo de hidrógeno H-C2 aparece a un desplazamiento químico de $\delta = 6.60$ ppm como doblete de doblete con valores para las constantes de acoplamiento de $J = 5.6$ y 2.0 Hz, mientras que el protón H-C3 resuena en el isómero mayoritario **569** a $\delta = 6.96$ ppm y en el regioisómero **570** aparece a un desplazamiento químico mayor $\delta = 7.18$ ppm, ambos como doblete de doblete ($J = 5.6$ y 2.0 Hz). De especial relevancia es que el átomo de hidrógeno en posición C4 en el isómero mayoritario **569** aparece a $\delta = 7.59$ ppm como singlete con una integración relativa de 1, y que el protón en posición C9 en el producto **570** resuena a $\delta = 7.68$ ppm como singlete, también con una integración relativa de 1.

De sus espectros de RMN de ^{13}C destaca la señal asociada al carbono metilénico del ciclopentadieno, a $\delta = 36.2$ ppm en el regiosómero **569** y a $\delta = 38.4$ ppm en **570**, como triplete con una constante de acoplamiento carbono deuterio $J_{\text{CD}} = 19.7$ Hz. Los datos asociados al resto de carbonos en los productos finales **569** y **570** concuerdan con los observados en los análogos no deuterados **557a** y **558a**, respectivamente.

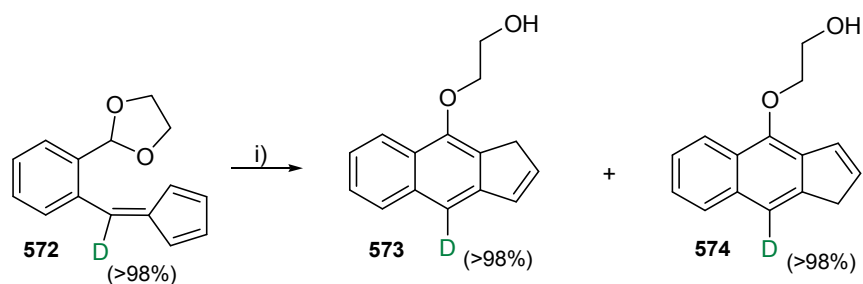
En virtud de este resultado se puede excluir al mecanismo iniciado por una transferencia 1,4 de hidrógeno como posible ruta mecanística para la transformación de los fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** y **558**, ya que los productos finales **569** y **570** incorporan únicamente el átomo de deuterio en el carbono metilénico del ciclopentadieno, no observando grado alguno de deuteración en las posiciones C4 y C9 de los compuestos regiosoméricos **569** y **570**, respectivamente.

Adicionalmente se realizó un segundo experimento de marcaje isotópico cuyo resultado fue concordante con el anterior. Se preparó el acetal-fulveno **572**, en el que el átomo de carbono exocíclico C4 está unido a un átomo de deuterio, en dos etapas a partir de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano **256a**. La primera etapa consistió en el tratamiento del etilen acetal **256a** con *n*-Buli y *N,N*-dimetilformamida-formil-*d* para dar el benzaldehído **571** deuterado en el grupo formilo (grado de deuteración cercano al 100%). La posterior condensación de **571** con ciclopentadieno, en presencia de pirrolidina, proporcionó el fulveno **572**.



Esquema 6.22. Preparación de 2-[2-(ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil-1'-*d*]-1,3-dioxolano **572**.
Condiciones y reactivos: i) *n*-BuLi, *N,N*-dimetilformamida-formil-*d*, tetrahidrofurano anhidro, -78 °C \rightarrow t.a., 3 h; ii) pirrolidina, metanol seco, t.a., 10 h.

El tratamiento térmico de una disolución en dimetilsulfóxido del fulveno deuterado **572** en horno microondas, a 120 °C y 120 W de potencia durante 35 minutos, condujo a la mezcla de benzo[*f*]indenos **573** y **574** en una proporción relativa 2 a 1, respectivamente, y en bajo rendimiento (32%).



Esquema 6.23. Preparación del benzo[*f*]indeno-4-*d* **573** y del benzo[*f*]indeno-9-*d* **574**. *Condiciones y reactivos:* i) dimetilsulfóxido, microondas, 120 °C, 120 W, 35 min.

De nuevo, la determinación estructural de los regiosímeros **573** y **574** se realizó por comparación de sus datos analíticos y espectroscópicos con los observados en los benzo[*f*]indenos no deuterados **557a** y **558a**, cabiendo destacar lo siguiente:

- En los espectros de IR de los isómeros deuterados **573** y **574** aparece una banda de absorción a 3384 cm^{-1} , propia del modo vibracional del enlace O-H de una función alcohol.
- En los espectros de RMN de ^1H de ambos isómeros, el desplazamiento químico y la multiplicidad de las señales asociadas a todos los protones del anillo de cinco eslabones concuerdan con las observadas en los compuestos no deuterados **557a** y **558a**.
- No se observa la posible señal asociada a H-C4 en el isómero **573** ni tampoco la señal de H-C9 en **574**, lo que indica claramente que el grado de deuteración en esta posición es cercano al cien por cien.
- El espectro de RMN de ^{13}C del isómero **573** muestra un triplete a $\delta = 114.8\text{ ppm}$ asociado a la resonancia del carbono C4, con una constante de acoplamiento carbono-deuterio de $J_{\text{CD}} = 24.2\text{ Hz}$. Igualmente, en el espectro de carbono-trece del isómero **574** el carbono C9 aparece a $\delta = 118.2\text{ ppm}$ como triplete ($J_{\text{CD}} = 24.1\text{ Hz}$).

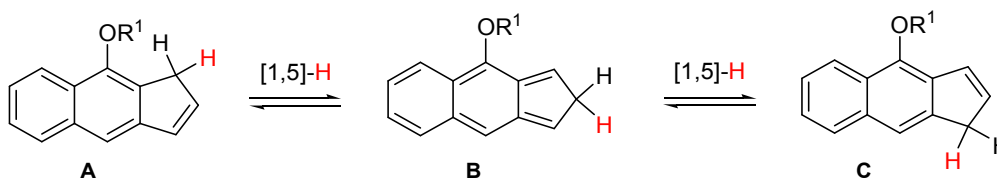
Este resultado demuestra que el deuterio incorporado en C4 del fulveno de partida se conserva íntegramente unido al mismo átomo a lo largo del proceso tándem, apareciendo solamente en C4/C9 de los benzo[*f*]indenos **573** y **574**, isómeros finales. Y, en consecuencia, descarta que la migración inicial de deuterio en la experiencia precedente utilizando **565** pudiese ser 1,4 ya que, en tal caso, habríamos debido encontrar deuterio en C4/C9 de los productos finales.

Por ello descartamos el mecanismo iniciado por un proceso de migración 1,4-H (Esquema **6.17**) y consideramos más probables los canales de reacción descritos en el esquema **6.18**, iniciados por migraciones [1,5], [1,7] o [1,9]-H. No obstante, los experimentos de deuteración llevados a cabo no distinguen entre estos últimos procesos de transferencia de hidrógeno, por lo que se realizó un estudio computacional con el fin de averiguar el canal mecanístico más favorable para las

transformaciones de los acetal-fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** y **558**, como se verá más adelante.

2.3 Estudio de un proceso de equilibración en los productos benzo[*f*]indenos.

A lo largo de este apartado se ha apuntado varias veces que los compuestos regioisoméricos finales **557** y **558** se obtuvieron en una proporción relativa de 2 a 1, respectivamente. Puesto que se conoce que los sistemas *1H*-indeno experimentan transferencias [1,5] de hidrógeno en el anillo de cinco eslabones,²² lo primero que se postuló para explicar la relación 2:1 con la que se obtienen los benzo[*f*]indenos de estructura general **A** y **C** en este estudio experimental es que dichos compuestos estuvieran en equilibrio termodinámico a través del intermedio isoindeno **B**.



Esquema 6.24. Equilibrio del benzo[*f*]indeno **A** con su regioisómero **C** a través del isoindeno **B**.

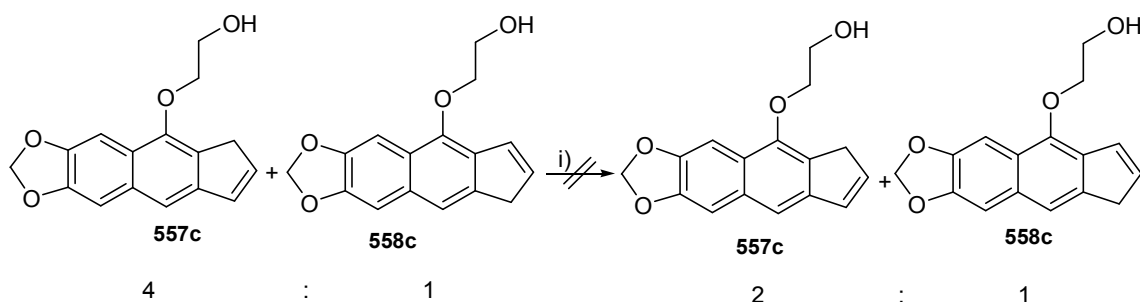
Ciertamente, si ambos isómeros **A** y **C** fueran fruto de un proceso de equilibración de esa naturaleza, al tratar térmicamente una mezcla de ellos en una proporción relativa diferente a la que se obtienen experimentalmente, durante al menos el tiempo de reacción necesario para que la transformación de los acetal-fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** y **558** se complete, dicha proporción debería evolucionar finalmente a un valor de 2 a 1 a favor del isómero **557**.

Cuando una mezcla de los isómeros **557c** y **558c**, en proporción relativa 4 a 1, se sometió a tratamiento térmico convencional (disolución de dimetilsulfóxido deuterado a 120 °C durante 24 horas²³) se encontró que la proporción relativa de los benzo[*f*]indenos en la mezcla había

²² Para reacciones de isomerización térmica en derivados indénicos, ver: (a) Roth, W. R. *Tetrahedron Letters* **1964**, *5*, 1009. (b) Koelsch, C. F.; Johnson, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 567. (c) Miller, L. L.; Greisinger, R.; Boyer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1578. (d) Rakita, P. E.; Taylor, G. A. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2136. (e) Almy, J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4316. (f) Rakita, P. E.; Taylor, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, 71. (g) Jones, D. W.; Marmon, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 681. (h) Rupert, K. C.; Liu, C. C.; Nguyen, T. T.; Whitener, M. A.; Sowa, J. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 144.

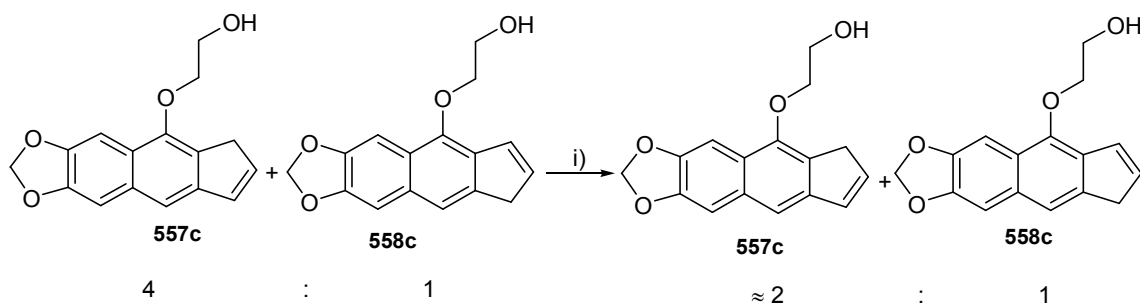
²³ Nótese que la duración de este experimento es superior al requerido para la transformación del fulveno análogo **553a** en la mezcla de isómeros **558a** y **559a** inducida mediante calentamiento convencional (Esquema 6.14). Se decidió aumentar el tiempo del experimento para asegurar que los isómeros **558c** y **559c** pudieran alcanzar el posible equilibrio termodinámico.

permanecido inalterada, lo que se pudo determinar en el espectro de protón de una alícuota de la reacción.



Esquema 6.25. Tratamiento térmico de una mezcla 4:1 de los benzo[*f*]indenos **557c** y **558c**. *Condiciones y reactivos:* i) DMSO- d_6 , 120 °C, 24 h.

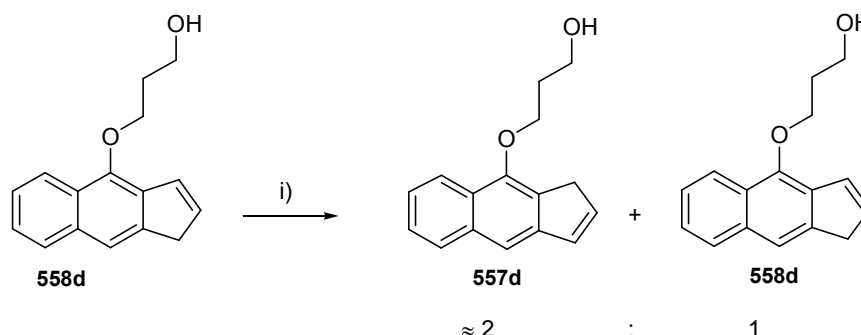
No obstante, ya que los 1*H*-indenos experimentan con mayor facilidad reagrupamientos de hidrógeno [1,5]-H cuando estos procesos están catalizados por una base, se decidió explorar si efectivamente la concentración de los isómeros **557c** y **558c** en la mezcla usada en el experimento anterior variaba en presencia de trietilamina.²⁴ Así, como se muestra en el esquema **6.26**, una disolución de la mezcla de isómeros **557c** y **558c**, en proporción relativa 4 a 1, se trató con una cantidad catalítica de trietilamina a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se registró el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la mezcla de reacción observándose que la concentración de isómeros **557c** y **558c** había variado hacia una proporción relativa aproximada de 2 a 1 a favor de **557c**.



Esquema 6.26. Tratamiento básico de una mezcla 4:1 de **557c** y **558c**. *Condiciones y reactivos:* i) trietilamina (10%), DMSO- d_6 , t.a., 2 h.

²⁴ Para reacciones de isomerización en derivados indénicos catalizadas por bases, ver: (a) Ohlsson, L.; Wallmark, I.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 750. (b) Weidler, A. M.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1487. (c) Friedrich, E. C.; Taggart, D. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 720. (d) Bergson, G.; Weidler, A. M. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 862. (e) Bergson, G.; Weidler, A. M. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1798. (f) Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 2691.

Además, el tratamiento básico con trietilamina del isómero puro **558d**, en disolución de dimetilsulfóxido deuterado a temperatura ambiente, condujo a una mezcla de los benzo[*f*]indenos **557d** y **558d** en una proporción relativa cercana a 2:1, respectivamente



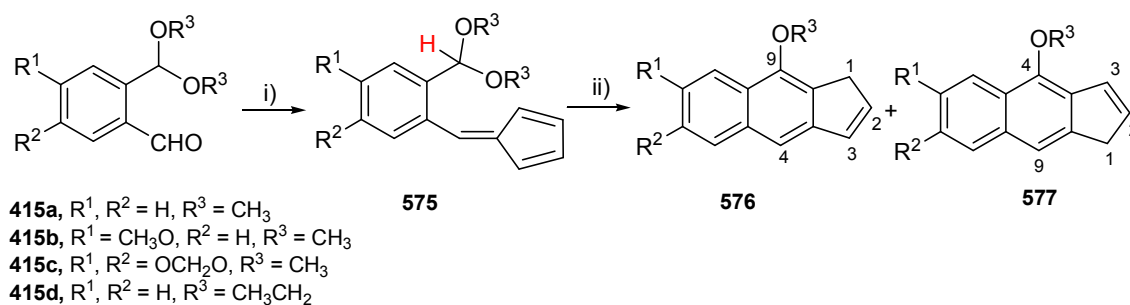
Esquema 6.27. Tratamiento básico del benzo[*f*]indeno **558d**. *Condiciones y reactivos:* i) trietilamina (10%), DMSO- d_6 , t.a., 2 h.

Estos últimos resultados sugieren que la obtención de los productos **557** y **558** en proporción relativa 2 a 1, a partir del tratamiento térmico de los acetal-fulvenos **552**, pudiera deberse a la presencia de algún agente básico en el disolvente usado en los experimentos que facilitase el proceso de prototropía en el anillo indénico.

2.4 Estudio de migraciones [1,*j*]-H en dialcoximetil-fulvenos.

Por otro lado, quisimos evaluar si estructuras dialcoximetil-fulvenos **575**, que poseen una unidad acetal no cíclica como fragmento dador de hidruro, serían capaces de experimentar transformaciones similares a las anteriormente descritas en los acetal-fulvenos **552** (ver Esquema 6.16). Se debe tener presente, como ya se ha comentado a lo largo de esta Memoria, que el grupo alcoxilo posee igualmente aptitud migratoria, por lo que podría darse una competencia entre transferencia de hidruro *versus* transferencia de grupo alcoxilo. Con esta idea preparamos los dialcoximetil-fulvenos **575**, siguiendo el procedimiento sintético habitual: condensación de los correspondientes aldehídos **415** con ciclopentadieno en presencia de pirrolidina, en metanol seco a temperatura ambiente durante 10 horas.

Seguidamente, se trataron térmicamente en horno microondas disoluciones en dimetilsulfóxido de los fulvenos **575**, a 120 °C y 120 W de potencia, lo que condujo a mezclas de los benzo[*f*]indenos **576** y **577** en rendimientos moderados, y encontrando estos regioisómeros en una proporción relativa 2 a 1, respectivamente.



Esquema 6.28. Preparación de los benzo[*f*]indenos **576** y **577**. Condiciones y reactivos: i) ciclopentadieno, pirrolidina, metanol seco, t.a., 10 h; ii) dimetilsulfóxido, microondas, 120 °C, 120 W, 10-15 minutos.

Tabla 6.4. Fulvenos **575** y benzo[*f*]indenos **576** y **577**.

Compuestos	R ¹	R ²	R ³	Rdto. 575 (%)	Tiempo (min)	Rdto. 576 + 577 (%)
575a , 576a , 577a	H	H	CH ₃	68	10	54
575b , 576b , 577b	CH ₃ O	H	CH ₃	71	15	42
575c , 576c , 577c	OCH ₂ O		CH ₃	81	15	47
575d , 576d , 577d	H	H	CH ₃ CH ₂	74	15	60

La determinación estructural de los isómeros **576** y **577** se llevó a cabo gracias a sus datos espectroscópicos y analíticos. Al igual que en los benzo[*f*]indenos **557** y **558** la conectividad propuesta para los nuevos compuestos **576** y **577** se corroboró mediante experimentos de NOE diferencia, observando en los espectros de los isómeros obtenidos en mayor proporción **576** un incremento de la intensidad de la señal asociada a H-C2 al irradiar a la frecuencia a la que resuenan los protones metilénicos H-C1, y viceversa. En los isómeros minoritarios **577** se observa NOE de los protones metilénicos del ciclo con los hidrógenos H-C9 y H-C2. En la tabla **6.5** se recogen los datos espectroscópicos más relevantes en los compuestos **576** y **577**.

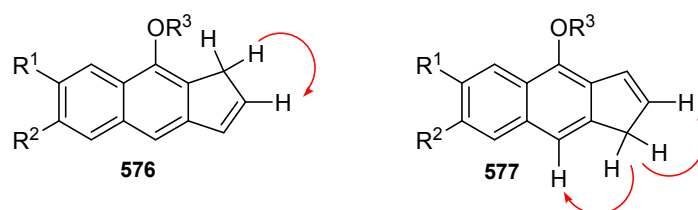
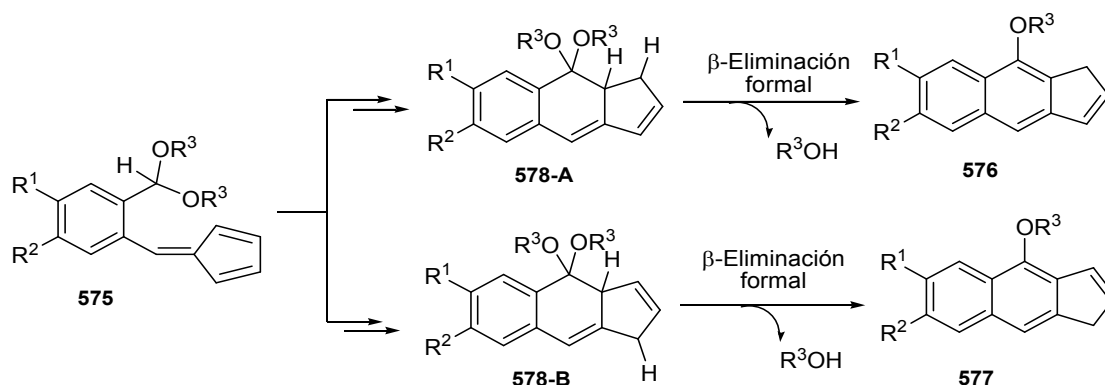


Figura 6.3. NOEs observados de los benzo[*f*]indenos **576** y **577**.

Tabla 6.5. Datos espectroscópicos relevantes de los benzo[*f*]indenos **576** y **577**.

Compuesto	$\delta^1\text{H}$ (H-C1)	$\delta^1\text{H}$ (H-C2)	$\delta^1\text{H}$ (H-C3)	$\delta^1\text{H}$ (H-C9)	$\delta^1\text{H}$ (H-C4)	$\delta^{13}\text{C}$ (C1)
576a	3.57-3.59 (m)	6.60 (dt)	7.22-7.25 (dt)	7.69 (s)	-	38.5
577a	3.64 (t)	6.62 (dt)	6.95 (dt)	-	7.57 (s)	36.6
576b	3.52-3.54 (m)	6.58 (dt)	7.17-7.20 (m)	7.60 (s)	-	38.5
577b	3.64 (t)	6.54-6.57 (m)	6.92-6.94 (m)	-	7.51 (s)	36.5
576c	3.50-3.51 (m)	6.51 (dt)	7.11-7.14 (m)	7.50 (s)	-	38.6
577c	3.60 (t)	6.55 (dt)	6.90 (dt)	-	7.50 (s)	36.5
576d	3.58 (m)	6.56-6.60 (m)	7.11-7.20 (m)	7.68 (s)	-	38.6
577d	3.64 (t)	6.61-6.65 (m)	6.97 (dt)	-	7.59 (s)	36.7

Las transformaciones de los fulvenos **575** en los benzo[*f*]indenos **576** y **577** podrían racionalizarse de manera similar que para los acetal-fulvenos **552** que portan una función acetal cíclica, con la única diferencia de que la última etapa (conversiones **578-A** \rightarrow **576** y **578-B** \rightarrow **577**), que implica un proceso de β -eliminación formal, ocurriría con pérdida de una molécula de metanol para los casos **575a-c** \rightarrow **576a-c** + **577a-c** o de etanol para el caso **575d** \rightarrow **576d** + **577d**. En el esquema **6.29** se muestra la última etapa postulada para las conversiones **575** \rightarrow **576** + **577**.

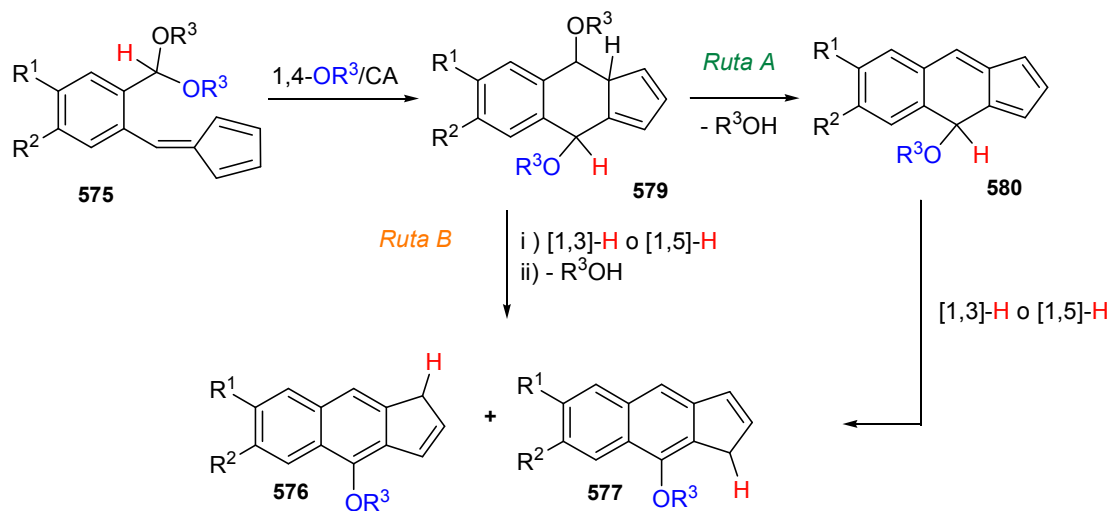


Esquema 6.29. Etapa de β -eliminación formal en el mecanismo postulado para la conversión de **575** \rightarrow **576** + **577**.

El hecho de que el anillo central esté monosustituido por un grupo alcoxi en los productos finales revela que no ha habido, al parecer, una migración inicial [1,5], [1,7] o [1,9] de dicho grupo, puesto que, como se puede observar en los mecanismos análogos propuestos en el esquema **6.18**, el grupo que migre inicialmente se ha encontrado en el anillo de ciclopentadieno en los productos finales.

No obstante, las conversiones **575** \rightarrow **576** + **577** también podrían explicarse atendiendo a un mecanismo iniciado por una migración 1,4-OR³, tal y como se muestra en el siguiente esquema. El intermedio **579**, resultado de un proceso tándem migración 1,4-OR³/CA en el fulveno **575**,

podría evolucionar a los productos finales **576** y **577** bien siguiendo una secuencia tándem pérdida de una molécula de alcohol y migración [1,3]-H o [1,5]-H (*Ruta A*), o bien, en orden inverso, es decir, primero un proceso de migración [1,3]-H o [1,5]-H y posteriormente la pérdida de alcohol (*Ruta B*).



Esquema 6.30. Posible mecanismo para la conversión de **575** → **576** + **577** iniciado por una transferencia 1,4-OR³.

Aún a falta de pruebas experimentales que descarten este último mecanismo, lo estimamos menos probable que los que se inician mediante etapas [1,5], [1,7] o [1,9]-H en base a los resultados de los experimentos de deuteración descritos antes.

2.5 Estudio computacional de los procesos de migración [1,*j*]-H en un 1,3-dioxolano-fulveno.

Tras haber demostrado experimentalmente que la transformación de los acetal-fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** + **558** no ocurre a través de un mecanismo iniciado por una transferencia 1,4-H, se realizó un estudio computacional de los tres caminos propuestos de reacción alternativos para dichas transformaciones (Esquema **6.18**), usando el método DFT al nivel de teoría B3LYP/6-31+G**. Como se comentó anteriormente, estos mecanismos iniciados por un proceso de migración [1,5], [1,7] o [1,9]-H comparten varias etapas de reacción e incluso algunos compuestos intermedios. Claramente, la etapa que diferencia a un camino de reacción de los otros dos es el proceso inicial de transferencia de hidrógeno.

En base a las reglas de conservación de la simetría orbitalica dictadas por Woodward y Hoffmann,²⁵ tanto el proceso de migración [1,5]-H como el [1,9]-H deben ser de carácter suprafacial, mientras que la migración [1,7]-H debe presentar naturaleza antarafacial. Aparentemente, este último proceso de transferencia [1,7]-H cabría pensar que fuese más costoso energéticamente que los procesos análogos de migración [1,5]-H y [1,9]-H debido a la mayor lejanía entre el centro dador de hidrógeno, el carbono acetálico, y el centro receptor de dicho átomo, el carbono C7 endocíclico de la agrupación fulveno. A diferencia de un heptatrieno conjugado no cíclico, los acetal-fulvenos **552** no pueden adoptar una disposición relativa *s-cis* en todos los enlaces σ del polieno conjugado involucrados en el proceso de reagrupamiento, conformación óptima para una migración [1,7]-H antarafacial, debido a que el carbono C7 forma parte del anillo de ciclopentadieno.

Con el fin de justificar teóricamente porqué la transformación de los acetal-fulvenos **552** en los benzo[*f*]indenos **557** y **558** no ocurría experimentalmente *vía* una transferencia inicial 1,4-H se intentó computar este canal de reacción, aunque, desafortunadamente, no fue posible localizar el estado de transición asociado a la etapa de migración que conectase el acetal-fulveno inicial **552** con la especie zwitteriónica **554** (ver Esquema **6.17**). Ello puede entenderse como una indicación adicional de la poca probabilidad de que, en la práctica, ocurra tal etapa.

A continuación se presentan por separado los caminos de reacción que se pudieron analizar computacionalmente para la conversión del 1,3-dioxolano-fulveno modelo **581**, que posee la estructura real de uno de los ejemplos estudiados en el trabajo experimental (**552a**), en los benzoindenos **589** y **596**. Se ha de comentar que, para una mayor facilidad en la discusión del estudio computacional, las estructuras computadas se han numerado de forma diferente a como aparecen a lo largo de este capítulo. Además, en este estudio computacional, se denotará a la migración [1,9]-H como su equivalente 1,6-H (recuérdese que el proceso de migración 1,6-H se podría considerar electrónicamente como una migración [1,9]-H).

En la figura **6.4** se muestra el perfil de reacción computado para la formación del isómero **589** obtenido en menor proporción experimentalmente durante el tratamiento térmico del 1,3-dioxolano-fulveno **581**. Igualmente, se hacen constar los valores relativos de las energías electrónicas de cada punto estacionario encontrado y las barreras de energía electrónica de cada etapa de reacción computada (para la numeración atómica de las estructuras computadas ver Esquema **6.31**).

²⁵ (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry* Wiley VCH, Weinheim, **1970**. (c) Houk, K. N.; Li, Y.; Evansck, J. D. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682.

- Inicialmente, el 1,3-dioxolano-fulveno **581** puede bien experimentar una migración [1,5]-H a través del estado de transición **ET**_{1,5} para dar el intermedio **582** con una barrera energética asociada de $\Delta E_{1,5} = 47.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, o bien puede evolucionar al intermedio *s-trans*-**583** a través de la especie **ET**_{1,6} *vía* un proceso de transferencia 1,6-H. Esta etapa posee una barrera energética de $\Delta E_{1,6} = 41.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Los cálculos teóricos muestran una topología suprafacial para ambos estados de transición **ET**_{1,5} y **ET**_{1,6}.

- Tanto el intermedio **582** como el producto hexatriénico *s-trans*-**583** están conectados con *s-cis*-**585**, que posee la conformación *cis* en todos los dobles enlaces conjugados que participan en la siguiente etapa de CEA-6 π , mediante los estados de transición **ET**₅₈₄ y **ET**_{rot}, respectivamente. El intermedio **582** se convierte en *s-cis*-**585** mediante una segunda migración [1,5]-H, desde el carbono C5 al carbono C9 endocíclico del anillo de ciclopentadieno implicando un coste energético de $\Delta E_3 = 19.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Por su parte, los compuestos *s-trans*-**583** y *s-cis*-**585** son rotámeros, siendo la barrera energética asociada al proceso de rotación del enlace C4-C5 de $\Delta E_4 = 7.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

- El intermedio *s-cis*-**585** puede electrociclar (mediante un proceso de CEA-6 π) a través de dos modos de rotación, conrotatorio y disrotatorio. Ambas rutas se han estudiado teóricamente, encontrando que la barrera energética asociada al cierre disrotatorio a través de **ET**_{586 dis} ($\Delta E_{7dis} = 17.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$), es menor que la del modo conrotatorio involucrando a **ET**_{586 con} ($\Delta E_{7con} = 24.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$), como cabría esperar en base a las reglas de selección de estos procesos pericíclicos.

- Los cálculos muestran que el espirociclo **587** podría evolucionar al isómero minoritario **589** mediante una β -eliminación concertada a través del estado de transición **ET**₅₈₈ debiendo superar para ello una barrera energética de $\Delta E_9 = 40.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

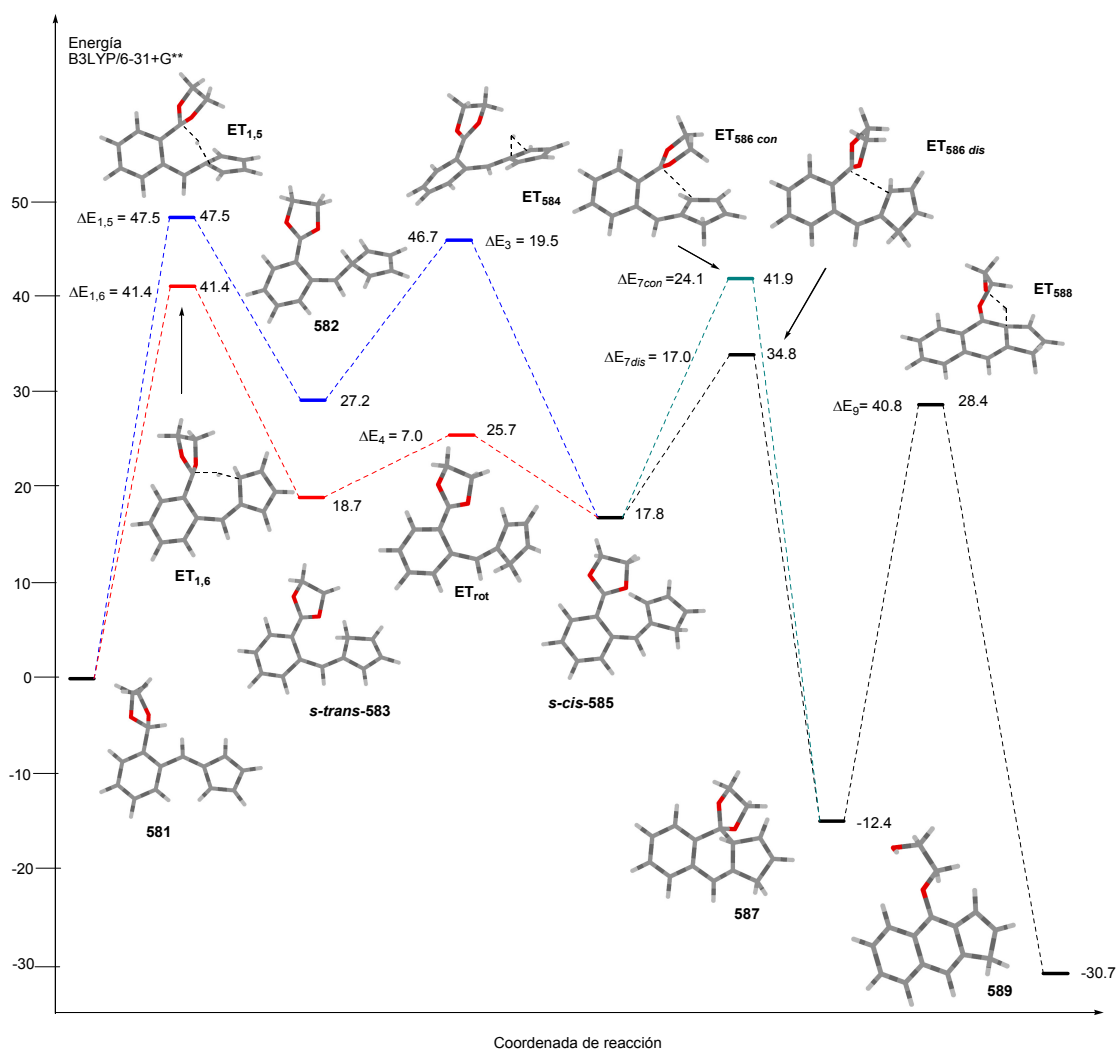


Figura 6.4. Perfil de reacción para la transformación de **581** → **589** computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

En la figura **6.5** se muestra el perfil de reacción dibujado y las energías electrónicas relativas de los puntos estacionarios encontrados al modelizar la transformación del acetal-fulveno **581** en el benzo[*f*]indeno **596**, que se obtiene en mayor proporción experimentalmente. Nótese que los caminos computados para llegar a los intermedios **582** y *s-trans*-**583** son similares a los comentados anteriormente en la conversión del acetal-fulveno **581** en el isómero **589**, migración 1,6-H y [1,5]-H respectivamente.

- El intermedio **582** se convierte en *s-trans*-**583** a través de un proceso de migración [1,5]-H desde C5 hasta C6, salvando una barrera energética de $\Delta E_2 = 19.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Una segunda migración [1,5]-H en el anillo de ciclopentadieno en *s-trans*-**583** genera el intermedio **592** a través del estado de transición **ET**₅₉₁. Este último proceso ocurre sobrepasando una barrera $\Delta E_5 = 27.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

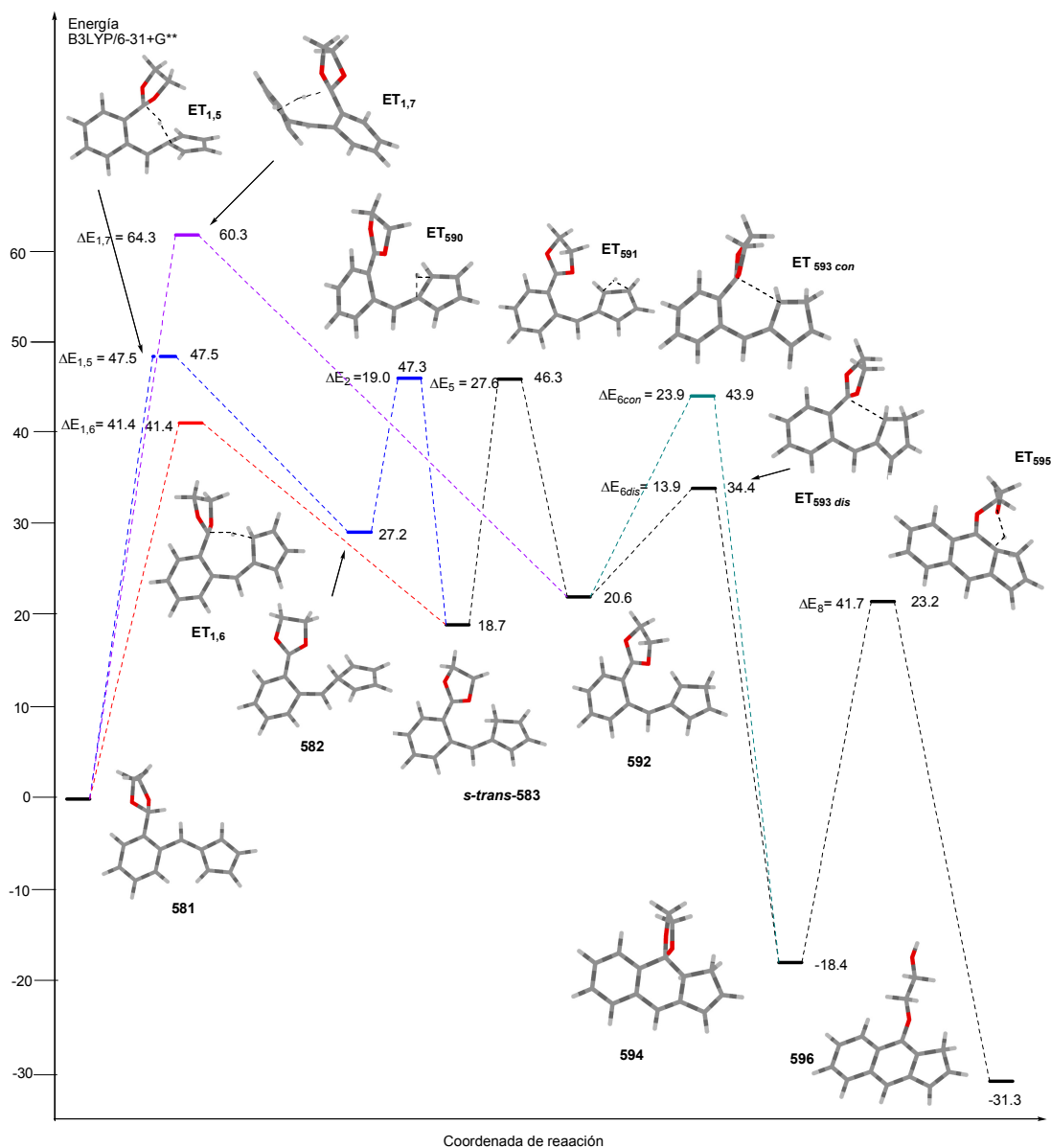


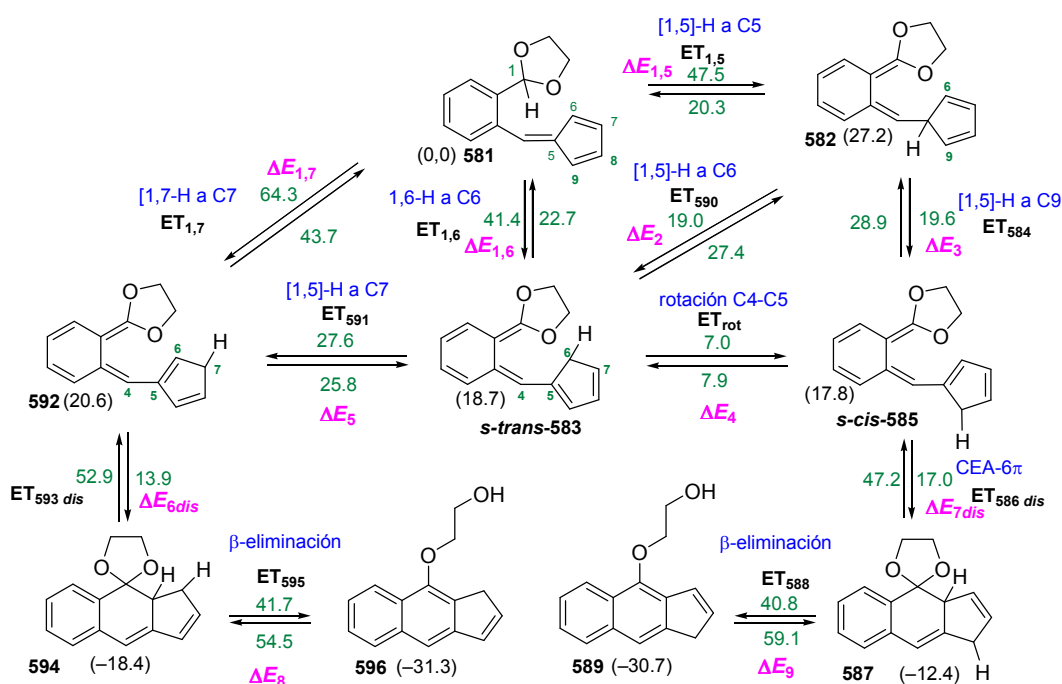
Figura 6.5. Perfil de reacción para la transformación de **581** → **596** computado al nivel B3LYP/6-31+G**.

- Como se muestra en la figura 6.5, el acetal-fulveno inicial **581** está conectado directamente con el intermedio **592** a través del estado de transición **ET_{1,7}**. El análisis computacional del proceso revela que el valor de la barrera de energía asociada al proceso de transferencia [1,7]-H, $\Delta E_{1,7}$, es de 64.3 kcal.mol⁻¹.

- La electrociclación de **592** se lleva a cabo superando una barrera energética de $\Delta E_{6dis} = 13.9$ kcal.mol⁻¹ asociada al modo de rotación disrotatorio a través de **ET_{593 dis}**. El modo de electrociclación conrotatorio es desfavorable frente al disrotatorio, con una barrera energética, ΔE_{6con} , de 23.9 kcal.mol⁻¹.

- La barrera energética asociada a la siguiente etapa de β -eliminación concertada para rendir el isómero mayoritario **596**, desde el espirociclo **594**, es de $\Delta E_8 = 41.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

En el esquema **6.31** se muestran de forma resumida todas las etapas de reacción computadas, así como las barreras energéticas asociadas a los modos directos e inversos de cada conversión involucrada en el proceso, y las energías electrónicas relativas de los puntos estacionarios computados. Nótese que se han obviado las etapas de cierre electrocíclico de anillo 6π por modos conrotatorios con el fin de hacer más sencillo el esquema.



Esquema 6.31. Rutas mecánicas computadas para la conversión del 1,3-dioxolano-fulveno **581** en los benzo[*f*]indenos **589** y **596**.

Del examen de las barreras de energía electrónica mostradas tanto en los perfiles de reacción (Figuras **6.4** y **6.5**) como en el esquema **6.31** y de los valores asociados a las energías electrónicas de las estructuras calculadas se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- 1.- La primera etapa de reacción, tanto si es una migración [1,5]-H como [1,7]-H, es la limitante de la velocidad de reacción. Para el caso en el que la reacción estuviera iniciada por una transferencia 1,6-H la etapa limitante de la velocidad sería la asociada al proceso de β -eliminación formal, con un valor de $\Delta E_8 = 41.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Los procesos de migración de hidrógeno iniciales son endérgicos, en el orden que sigue [1,5]-H > [1,7]-H > 1,6-H, $\Delta E_{r582} = 27.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $\Delta E_{r592} = 20.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta E_{r5-trans-583} = 18.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente.

2.- La transferencia inicial 1,6-H precisa salvar una barrera energética de $\Delta E_{1,6} = 41.4$ kcal.mol⁻¹, menor que las transferencias [1,5]-H y [1,7]-H, $\Delta E_{1,5} = 47.5$ kcal.mol⁻¹ y $\Delta E_{1,7} = 64.3$ kcal.mol⁻¹, respectivamente. Estas diferencias deben tener su origen tanto en factores estructurales de los estados de transición respectivos como en el hecho de que **ET**_{1,6} conduzca al compuesto *s-trans*-**583** que presenta una conjugación electrónica completa, a diferencia de los intermedios **582** y **592**, resultado de las migraciones [1,5] y [1,7]-H, respectivamente. La figura 6.6 muestra los estados de transición minimizados para los tres procesos de migración, con la numeración usada en el estudio DFT, así como los valores de longitud de enlace en amstrong para algunos enlaces seleccionados.

Lo primero a destacar de los estados de transición computados **ET**_{1,5}, **ET**_{1,7} y **ET**_{1,6} es la distancia que separa al carbono origen del reagrupamiento C1 de los átomos receptores C5, C7 y C6, respectivamente. Mientras que las distancias $d(\text{C1-C5}) = 2.67 \text{ \AA}$ en **ET**_{1,5} y $d(\text{C1-C6}) = 2.63 \text{ \AA}$ en **ET**_{1,6} son similares, el carbono C7 está considerablemente más alejado del carbono C1 en **ET**_{1,7}, $d(\text{C1-C7}) = 2.88 \text{ \AA}$.

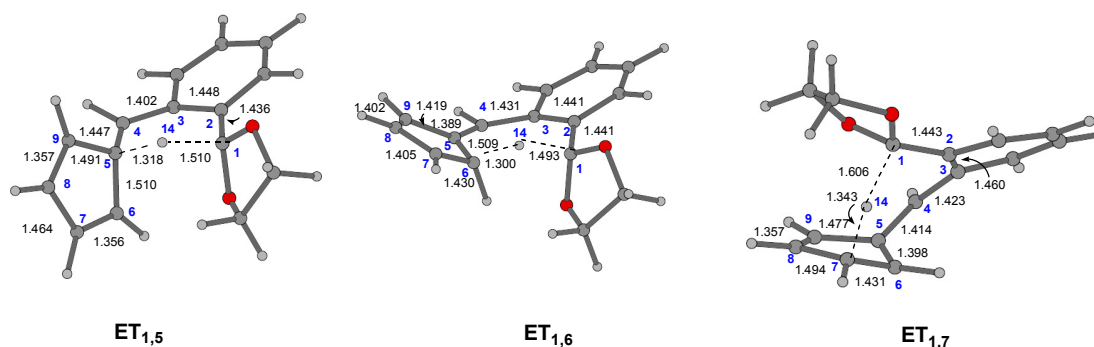


Figura 6.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G** de los estados estacionarios **ET**_{1,5}, **ET**_{1,7} y **ET**_{1,6}, mostrando los valores de las distancias de enlace en Å.

- En **ET**_{1,5}: a) el sistema cíclico formado por los seis átomos involucrados en el proceso de reagrupamiento, H14-C1-C2-C3-C4-C5, presenta una conformación cercana a la planaridad, $\theta_1 = 5.94^\circ$ ($\theta_1 = \theta_{\text{C5-C4-C2-C1}}$); b) el átomo de hidrógeno que migra H14 se desplaza más cercano al plano que forma el sistema triatómico C3-C4-C5 que al plano que contiene a los átomos C1-C2-C3, $\theta_2 = 18.84^\circ$ y $\theta_3 = -27.17^\circ$, respectivamente ($\theta_2 = \theta_{\text{H14-C5-C4-C3}}$; $\theta_3 = \theta_{\text{H14-C1-C2-C3}}$); c) el ángulo de enlace computado para el sistema triatómico C1-H14-C5 posee un valor de $\varepsilon_1 = 141.70^\circ$; d) el anillo de ciclopentadieno se encuentra en un plano casi perpendicular al plano que contiene el fragmento de benceno $\theta_3 = -84.87^\circ$ ($\theta_3 = \theta_{\text{C2-C3-C5-C6}}$).

- En **ET_{1,6}**: a) los átomos del polieno involucrados en el proceso de migración de hidrógeno H14-C1-C2-C3-C4-C5-C6 conforman un ciclo de siete miembros casi plano siendo el ángulo diedro entre los planos que contienen los extremos del polieno de $\theta_3 = 7.55^\circ$ ($\theta_3 = \theta_{C_6-C_5-C_2-C_1}$); b) el átomo de hidrógeno que migra H14 se desplaza más próximo al plano que contiene al anillo de ciclopentadieno que al que forma el sistema triatómico C1-C2-C3, $\theta_4 = 33.38^\circ$ y $\theta_5 = -43.86^\circ$, respectivamente ($\theta_4 = \theta_{H14-C_6-C_5-C_4}$; $\theta_5 = \theta_{H14-C_1-C_2-C_3}$); c) el ángulo de enlace calculado para el sistema C1-H14-C6 es $\varepsilon_2 = 140.8^\circ$; d) el ángulo diedro que forman los planos que contienen a los anillos de ciclopentadieno y de benceno, respectivamente, es de $\theta_3 = -15.07^\circ$ ($\theta_3 = \theta_{C_2-C_3-C_5-C_6}$), lo que se traduce en que el grado global de planaridad en la estructura computada para **ET_{1,6}** es mayor que la computada para **ET_{1,5}**.

- En **ET_{1,7}**: a) el radical poliénico involucrado en el proceso de migración de hidrógeno posee una geometría helicoidal, $\theta_6 = -49.20^\circ$ y $\theta_7 = -48.31^\circ$ ($\theta_6 = \theta_{C_5-C_4-C_2-C_1}$; $\theta_7 = \theta_{C_6-C_5-C_3-C_2}$); b) el ángulo de enlace que forman los átomos C1-H14-C7 es de $\varepsilon_3 = 154.70^\circ$; c) el ángulo diedro $\theta_8 = \theta_{C_7-C_6-C_5-C_4}$ presenta un valor de $\theta_8 = 131.42^\circ$, es decir, el enlace C5-C6 posee una conformación *s-trans*.

Los factores estructurales comentados, junto a que **ET_{1,6}** presenta una mayor deslocalización de la nube electrónica π que la que muestran los estados de transición **ET_{1,5}** y **ET_{1,7}**, parecen ser los responsables de que **ET_{1,6}** posea una energía electrónica relativa menor que **ET_{1,5}** y **ET_{1,7}**, y en consecuencia que la barrera energética para la etapa de transferencia 1,6-H sea más accesible que para un proceso de migración [1,5]-H o [1,7]-H en $6.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y en $22.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente ($\Delta E_{ET_{1,5}-ET_{1,6}} = 6.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$; $\Delta E_{ET_{1,7}-ET_{1,6}} = 22.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

3.- En relación a las etapas de electrociclación de los intermedios *s-cis*-**585** y **592**, ambos conectados a través del rotámero *s-trans*-**583** vía un proceso de rotación y migración [1,5]-H, respectivamente, los cálculos predicen que es más favorable que ocurran a través de un cierre disrotatorio que conrotatorio, lo que está de acuerdo con las reglas de selección para cierres electrocíclicos de anillo en sistemas 6π . Ambas ciclaciones son procesos exergónicos con un valor energético de $30.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la conversión *s-cis*-**585** \rightarrow **587** y de $39.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para la análoga **592** \rightarrow **594**. Por otra parte, si se comparan los dos caminos de reacción involucrados en las transformaciones desde el intermedio común *s-trans*-**583** para dar los espiro compuestos **587** y **594**, el intermedio **594** debe ser el producto de control termodinámico ($\Delta E_{rs-trans-583 \rightarrow 587} = -31.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta E_{rs-trans-583 \rightarrow 594} = -37.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

4.- La transformación de los espiro compuestos **587** y **594** en los productos finales **589** y **596**, respectivamente, involucra la apertura del anillo acetálico mediante un proceso de β -eliminación formal con la consecuente ganancia de aromaticidad en el anillo central. Las barreras

energéticas asociadas a estas transformaciones son relativamente altas, $\Delta E_9 = 40.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta E_8 = 41.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respectivamente, aunque es posible que el proceso de apertura de anillo pudiese estar, en la práctica, catalizado por la cooperación de una molécula externa, como por ejemplo una molécula de agua, disminuyendo de esta forma su barrera energética real.²⁶

5.- La diferencia energética computada entre ambos productos finales **589** y **596** es relativamente pequeña $E_{596}-E_{589} = -0.59 \text{ kcal.mol}^{-1}$. En cuanto a la magnitud relativa de las energías de reacción, los cálculos muestran que el producto termodinámicamente más estable es el isómero **596**, lo que concuerda con los resultados obtenidos experimentalmente ($\Delta E_{r589} = -30.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $\Delta E_{r596} = -31.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$). En una situación de equilibrio termodinámico entre los isómeros se puede predecir la proporción de dichos isómeros en la mezcla en equilibrio atendiendo a la ecuación que se muestra a continuación, que relaciona la variación de energía libre de Gibbs con la constante del equilibrio.

$$\Delta G = -RT \ln K_{eq}$$

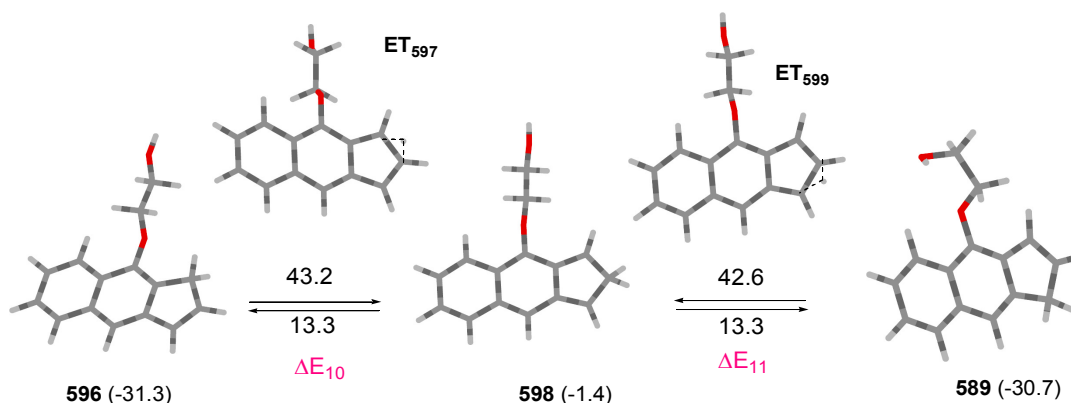
En base a la variación de energía libre de los benzo[*f*]indenos **589** y **596** calculada computacionalmente $\Delta G = [E_{596}-E_{589}] = -0.59 \text{ kcal.mol}^{-1} = -2.47 \text{ kJ.mol}^{-1}$ y tomando las variables temperatura y constante de los gases valores como $T = 393 \text{ K}$ ($120 \text{ }^\circ\text{C}$, temperatura usada en el trabajo experimental), y $R = 0.00836 \text{ kJ.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, respectivamente, la constante de equilibrio toma un valor de $K_{eq} = [\mathbf{596}]/[\mathbf{589}] = 2.12$. Este valor de K_{eq} corresponde a una proporción 68:32, aproximadamente 2:1, de la mezcla de benzo[*f*]indenos **589** + **596** en el equilibrio a favor del isómero más estable energéticamente **596**.

6.- Finalmente nos preguntamos ¿por qué no se transforma un isómero en otro bajo las condiciones de reacción usadas experimentalmente? Con este propósito, estudiamos computacionalmente el proceso de isomerización de **589** en **596** a través del intermedio isoindénico **598** mediante dos procesos consecutivos de migración [1,5]-H. Del examen de la superficie de energía potencial se extrae que los valores de las barreras de energía para la conversión del isómero **596** mayoritario en el benzoisoindeno **598** es de $\Delta E_{10} = 43.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, y la transformación análoga del isómero minoritario **589** al intermedio isoindeno **598** es de $\Delta E_{11} = 42.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Lógicamente las etapas inversas, es decir, desde el benzoisoindeno **598** hasta los productos **596** y **589**, ocurren con un coste energético considerablemente menor, de $13.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para

²⁶ Para reacciones en las que se pone de manifiesto el efecto cooperativo de una o más moléculas de agua, ver: (a) Tavakol, H. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2009**, *916*, 172. (b) Alagona, G.; Ghio, C.; Nagy, P. I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 10173. (c) Chahkandi, B.; Tayyari, S. F.; Bakhshaei, M.; Chahkandi, M. *J. Mol. Graphics Modell.* **2013**, *44*, 120. (d) Frapper, G.; Bachmann, C.; Gu, Y.; Rodolphe, C. S.; Jerome, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 628.

ambos procesos. Estas barreras energéticas, ΔE_{10} y ΔE_{11} , son sólo ligeramente más altas que las encontradas para la etapa de transferencia 1,6-H y que las asociadas al proceso de apertura de anillo en la última etapa de reacción.



Esquema 6.31. Estructuras optimizadas del proceso de equilibrio de los benzoindenos **589** y **596**, involucrando al intermedio **598**, a nivel B3LYP/6-31+G**.

Se ha de hacer notar que la interconversión de ambos isómeros **589** y **596** a través del intermedio *s-trans*-**583**, componente común en todos los caminos postulados de reacción, no parece muy viable pues las barreras energéticas asociadas a los caminos inversos de las últimas etapas (apertura de anillo y CEA- 6π) son mucho más costosas energéticamente que las computadas para los procesos de migración [1,5]-H involucrados en la conversión a través del benzoisoideno **598**. De hecho, estas barreras son superiores a $50.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ver Esquema **6.31**).

Por último, con el objetivo de simular un estudio computacional más cercano a las condiciones de reacción usadas experimentalmente, se decidió explorar las conversiones descritas anteriormente considerando el efecto del disolvente usado en los experimentos, dimetilsulfóxido. En la tabla **6.6** se muestran las energías relativas de cada estructura computada así como las barreras energéticas asociadas a cada etapa estudiada. Para poder compararlo en esta tabla también se incluyen los datos obtenidos anteriormente de los cálculos en fase gas.

Tabla 6.6. Energías electrónicas relativas (E) y barreras electrónicas [directa ΔE e inversa $\Delta E(\text{inv})$] en kcal.mol⁻¹ para las conversiones del 1,3-dioxolano-fulveno **581** en los benzo[*f*]indenos **589** y **596**, en fase gas y en DMSO, computadas al nivel de teoría B3LYP/6-31+G** + $\Delta ZPVE$.

Entrada	581 → 589 + 596	E	E _(DMSO)	ΔE	ΔE	$\Delta E(\text{inv})$	$\Delta E_{(\text{DMSO})}$	$\Delta E_{(\text{inv})(\text{DMSO})}$
1	581	0	0					
2	ET _{1,5}	47,5	47,3	$\Delta E_{1,5}$	47,5	20,3	47,3	21,3
3	582	27,2	26,0					
4	ET ₅₉₀	46,2	43,7	ΔE_2	19,0	27,4	17,6	26,8
5	<i>s-trans</i> - 583	18,7	16,9					
6	ET ₅₈₄	46,7	45,1	ΔE_3	19,6	28,9	19,0	28,9
7	ET _{1,6}	41,4	39,9	$\Delta E_{1,6}$	41,4	22,7	39,9	23,0
8	<i>s-cis</i> - 585	17,8	16,2					
9	ET _{rot}	25,7	23,8	ΔE_4	7,0	7,9	6,9	7,6
10	ET ₅₉₁	46,3	43,5	ΔE_5	27,6	25,8	26,6	25,0
11	ET _{1,7}	64,3	63,6	$\Delta E_{1,7}$	64,3	43,7	63,6	45,0
12	592	20,6	18,5					
13	ET _{593 dis}	34,4	32,9	ΔE_{6dis}	13,9	52,9	14,4	51,4
14	594	-18,4	-18,5					
15	ET _{586 dis}	34,8	33,7	ΔE_{7dis}	17,0	47,2	17,5	46,5
16	587	-12,4	-12,8					
17	ET ₅₉₅	23,2	18,3	ΔE_8	41,7	54,5	36,8	50,1
18	596	-31,3	-31,8					
19	ET ₅₈₈	28,4	24,5	ΔE_9	40,8	59,1	37,3	55,4
20	589	-30,7	-30,9					
21	ET ₅₉₇	11,9	10,5	ΔE_{10}	43,2	13,3	42,3	12,3
22	ET ₅₉₉	11,9	10,2	ΔE_{11}	42,6	13,3	41,1	12,0
23	598	-1,4	-1,8					

En general, los valores de las barreras energéticas en DMSO no varían notablemente cuando se comparan con los correspondientes en fase gas. Tan sólo las barreras asociadas a los procesos de β -eliminación formal (conversión **587** → **589** y **594** → **596**) son más favorables energéticamente en dimetilsulfóxido que en fase gas en 4.9 y 3.5 kcal.mol⁻¹, respectivamente (ver entradas 17 y 19). Los procesos de transferencia [1,5]-H, [1,7]-H y 1,6-H son ligeramente menos costosos en dimetilsulfóxido que en fase gas por 0.2 kcal.mol⁻¹, 0.7 kcal.mol⁻¹ y 1.5 kcal.mol⁻¹, respectivamente (ver entradas 2, 11 y 7). Al igual que en fase gas, el isómero **596** es el producto de control termodinámico en dimetilsulfóxido (comparar entradas 18 y 20).

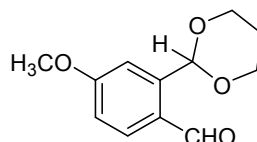
Para concluir este apartado se puede argumentar que, a la luz del estudio computacional, la transformación del acetal-fulveno **581** en los benzo[*f*]indenos **589** y **596** parece más probable que se inicie por un reagrupamiento 1,6-H en el fulveno **581** que por las alternativas [1,5] y [1,7]-H. Luego, las posteriores etapas exergónicas involucradas en los mecanismos de reacción conducirían a los productos **589** y **596**, siendo **596** el producto de control termodinámico y **589** el de control cinético. Por otra parte, parece razonable pensar que la proporción 2 a 1 de ambos isómeros en la mezcla obtenida experimentalmente podría estar asociada al equilibrio termodinámico entre ambos,

bien promovido quizás por la presencia de un agente básico presente en el medio de reacción o bien a través de dos procesos consecutivos [1,5]-H *via* un intermedio transitorio benzoisindeno.

3. EXPERIMENTAL.

Materiales: 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído **244a**,²⁷ 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxibenzaldehído **244b**,²⁸ 6-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído **244c**,²⁹ 2-(1,3-dioxan-2-il)benzaldehído **244d**,³⁰ 6-(1,3-dioxan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído **244g**,³⁰ 2-(dimetoximetil)benzaldehído **415a**,³¹ 2-(dimetoximetil)-4-metoxibenzaldehído **415b**,³² 6-(dimetoximetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído **415c**,³³ y 2-(dietoximetil)benzaldehído **415d** se prepararon según los procedimientos descritos en la bibliografía.

Preparación de 2-(1,3-dioxan-2-il)-4-metoxibenzaldehído 244f.



A una disolución de 2-(2-bromo-4-metoxi)fenil-1,3-dioxano **256f** (3.4 g, 12.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona, gota a gota, una disolución 2.6 M de *n*-BuLi en hexano (5.8 ml, 14.4 mmol). Acabada la adición la mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añade poco a poco una disolución de *N,N*-dimetilformamida (1.12 ml, 14.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla se agita a -78 °C durante 15 minutos, se deja llegar hasta temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 3 horas más. Después, se adiciona agua (25 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca posteriormente sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 105-107 °C. Prismas incoloros (éter etílico).

²⁷ Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423.

²⁸ Remy, D. C.; King, S. W.; Cochran, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4120.

²⁹ Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3741.

³⁰ Moody, C. J.; Warrelow, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2929.

³¹ Meegalla, S. K.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1882.

³² Friedrichsen, W.; Koenig, B. M.; Hildebrandt, K. *Heterocycles* **1986**, *24*, 297.

³³ Rodrigo, R.; Knabe, S. M.; Taylor, N. J.; Rajapaksa, D.; Chernishenko, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3973.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₂H₁₅O₄ [M + H]⁺.

Calculado: 223.0965.

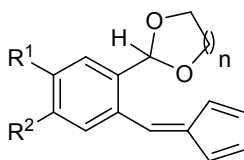
Encontrado: 223.0963.

IR (Neto) v: 1684 (vs), 1601 (vs), 1089 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44–1.49 (m, 1 H), 2.19–2.28 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.00–4.07 (m, 2 H), 4.24–4.28 (m, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 10.3 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.7 (CH₂), 55.6 (CH₃), 67.6 (2 x CH₂), 99.1 (CH), 112.1 (CH), 114.6 (CH), 126.8 (s), 133.0 (CH), 142.1 (s), 163.9 (s), 190.8 (CH) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los acetal-fulvenos 552.



A una disolución del acetal-benzaldehído adecuado **244** (3 mmol) en metanol seco (15 ml) se adiciona consecutivamente ciclopentadieno (0.4 g, 6 mmol) y pirrolidina (0.43 g, 6 mmol), y se agita durante 10 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se acidifica con ácido acético (1 ml) y se diluye con agua (40 ml). La mezcla resultante se extrae con éter etílico (3 x 20 ml) y la fase orgánica después de lavar con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml) se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Por último, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

2-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano 552a (n = 1, R¹, R² = H).

Rendimiento: 65%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₅O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 227.1067.

Encontrado: 227.1067.

IR (Neto) v: 1626 (vs), 1600 (s), 1572 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 100 °C, 300 MHz) δ 3.95–4.09 (m, 4 H), 5.99 (s, 1 H), 6.37–6.43 (m, 2 H), 6.50–6.53 (m, 1 H), 6.61–6.64 (m, 1 H), 7.39–7.49 (m, 3 H), 7.58–7.61 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 °C, 75 MHz) δ 64.2 (2 x CH_2), 100.8 (CH), 119.9 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 130.2 (CH), 130.7 (CH), 134.2 (CH), 134.6 (s), 135.0 (CH), 136.4 (s), 145.3 (s) ppm.

2-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-5-metoxifenil]-1,3-dioxolano 552b ($n = 1$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$).

Rendimiento: 75%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 257.1172.

Encontrado: 257.1182.

IR (Neto) v: 1601 (vs), 1496 (s), 1287 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.87 (s, 3 H), 4.04-4.17 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 6.36-6.37 (m, 1 H), 6.53-6.55 (m, 2 H), 6.64-6.65 (m, 1 H), 6.95 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 55.4 (CH_3), 65.4 (2 x CH_2), 101.5 (CH), 111.6 (CH), 114.6 (CH), 120.9 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (s), 130.8 (CH), 133.9 (CH), 134.7 (CH), 135.6 (CH), 138.4 (s), 145.2 (s), 160.3 (s) ppm.

5-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)]-6-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-benzodioxol 552c ($n = 1$, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$)

Rendimiento: 65%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 271.0965.

Encontrado: 271.0976.

IR (Neto) v: 1602 (m), 1502 (vs), 1484 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.01-4.16 (m, 4 H), 5.97 (s, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 6.32-6.35 (m, 1 H), 6.52-6.53 (m, 2 H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 65.4 (2 x CH_2), 101.1 (CH), 101.6 (CH_2), 106.7 (CH), 111.8 (CH), 120.6 (CH), 126.6 (CH), 129.9 (s), 131.1 (CH), 131.6 (s), 135.1 (2 x CH), 145.7 (s), 148.1 (s), 148.3 (s) ppm.

2-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxano 552d ($n = 2$, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$).

Rendimiento: 56%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₇O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 241.1223.

Encontrado: 241.1217.

IR (Neto) v: 1602 (w), 1466 (m), 1376 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44-1.47 (m, 1 H), 2.20-2.32 (m, 1 H), 3.98 (td, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2 H), 4.28 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 6.38 (dt, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1 H), 6.47-6.49 (m, 1 H), 6.56-6.58 (m, 1 H), 6.62-6.65 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 2 H), 7.46-7.48 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.67-7.69 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.8 (CH₂), 67.6 (2 x CH₂), 100.2 (CH), 121.4 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 131.6 (CH), 132.0 (CH), 134.8 (CH), 134.9 (s), 136.2 (CH), 137.4 (s), 146.5 (s) ppm.

2-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-5-metoxifenil]-1,3-dioxano 552e (n = 2, R¹ = CH₃O, R² = H).

Rendimiento: 84%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₁₉O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 271.1329.

Encontrado: 271.1339.

IR (Neto) v: 1602 (vs), 1498 (s), 1466 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.44-1.49 (m, 1 H), 2.20-2.33 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.99 (td, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 2 H), 4.28 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 6.38 (dt, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 6.52-6.56 (m, 2 H), 6.62-6.66 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 25.7 (CH₂), 55.5 (CH₃), 67.6 (2 x CH₂), 99.7 (CH), 111.3 (CH), 114.9 (CH), 121.1 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (s), 130.8 (CH), 133.7 (CH), 134.5 (CH), 136.0 (CH), 139.1 (s), 145.1 (s), 160.4 (s) ppm.

5-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-6-(1,3-dioxan-2-il)-1,3-benzodioxol 552f (n = 1, R¹, R² = OCH₂O).

Rendimiento: 74%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₇H₁₇O₄ [M + H]⁺.

Calculado: 285.1121.

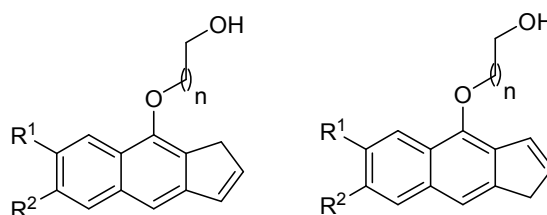
Encontrado: 285.1131.

IR (Neto) v: 1602 (vs), 1503 (vs), 1486 (vs) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40-1.45 (m, 1 H), 2.14-2.30 (m, 1 H), 3.96 (td, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 2 H), 4.25 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 2 H), 5.63 (s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 6.55-6.57 (m, 2 H), 6.66-6.68 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 25.5 (CH_2), 67.3 (2 x CH_2), 99.2 (CH), 101.4 (CH_2), 106.9 (CH), 111.3 (CH), 120.6 (CH), 126.4 (CH), 128.6 (s), 130.9 (CH), 132.7 (s), 134.8 (CH), 135.4 (CH), 145.4 (s), 147.6 (s), 148.2 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los benzo[f]indenos 9 sustituidos 557 y benzo[f]indenos 4 sustituidos 558.



Una disolución del fulveno **552** (1 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calienta mediante microondas a una temperatura de 120 °C, fijando una potencia máxima de 120 W durante 20-40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice.

9-(2-Hidroxi)etoxibenzo[f]indeno 557a y 4-(2-hidroxi)etoxibenzo[f]indeno 558a ($n = 1, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 34%.

9-(2-Hidroxi)etoxibenzo[f]indeno 557a.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 227.1067.

Encontrado: 227.1067.

IR (Neto) v: 3384 (s), 1683 (m), 1579 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (s ancho, 1 H), 3.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.05 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 4.33 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.61 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 6.95 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 36.5 (CH₂), 62.5 (CH₂), 73.8 (CH₂), 115.1 (CH), 121.8 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (s), 128.1 (CH), 128.7 (s), 132.2 (CH), 134.9 (s), 135.3 (CH), 145.2 (s), 149.4 (s) ppm.

4-(2-Hidroxi)etoxibenzo[*f*]indeno 558a.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₅O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 227.1067.

Encontrado: 227.1068.

IR (Neto) v: 3384 (m), 1579 (m), 1398 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.09 (s ancho, 1 H), 3.56-3.57 (m, 2 H), 4.05 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 6.59 (dt, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 7.41-7.50 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 38.7 (CH₂), 62.5 (CH₂), 75.8 (CH₂), 118.6 (CH), 121.8 (CH), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 127.1 (s), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 133.3 (s), 133.4 (s), 135.0 (CH), 143.0 (s), 146.6 (s) ppm.

9-(2-Hidroxi)etoxi-7-metoxibenzo[*f*]indeno 557b y 4-(2-hidroxi)etoxi-6-metoxibenzo[*f*]indeno 558b (n = 1, R¹ = CH₃O, R² = H).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 30%.

9-(2-Hidroxi)etoxi-7-metoxibenzo[*f*]indeno 557b.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₆H₁₇O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 257.1172.

Encontrado: 257.1179.

IR (Neto) v: 3454 (m), 1618 (vs), 1500 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.00 (s ancho, 1 H), 3.59 (t, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.05 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 6.53-6.56 (m, 1 H), 6.91-6.94 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 36.4 (CH₂), 55.4 (CH₃), 62.6 (CH₂), 73.6 (CH₂), 100.6 (CH), 115.1 (CH), 118.1 (CH), 127.3 (s), 129.6 (CH), 129.9 (s), 130.3 (s), 132.2 (CH), 134.0 (CH), 143.1 (s), 148.7 (s), 157.4 (s) ppm.

4-(2-Hidroxi)etoxi-6-metoxibenzo[f]indeno 558b.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{17}O_3$ $[M + H]^+$.

Calculado: 257.1172.

Encontrado: 257.1182.

IR (Neto) v: 3423 (s), 1617 (vs), 1501 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.86 (s ancho, 1 H), 3.53-3.54 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.05 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 6.58-6.61 (m, 1 H), 7.11 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 7.15-7.17 (m, 1 H), 7.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 38.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 62.6 (CH_2), 75.5 (CH_2), 100.2 (CH), 117.8 (CH), 118.4 (CH), 128.1 (s), 128.4 (CH), 128.9 (s), 129.5 (CH), 134.0 (s), 135.2 (CH), 140.5 (s), 145.9 (s), 157.5 (s) ppm.

9-(2-Hidroxi)etoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 557c y 4-(2-hidroxi)etoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 558c (n = 1, $R^1, R^2 = OCH_2O$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 45%.

9-(2-Hidroxi)etoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 557c.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{15}O_4$ $[M + H]^+$.

Calculado: 271.0965.

Encontrado: 271.0973.

IR (Neto) v: 3317 (m), 1498 (s), 1298 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.11 (s ancho, 1 H), 3.56 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.04 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.29 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.55 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 6.89 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 36.4 (CH_2), 62.5 (CH_2), 73.6 (CH_2), 98.7 (CH), 101.1 (CH_2), 104.3 (CH), 114.3 (CH), 122.7 (s), 127.9 (s), 131.8 (s), 132.1 (CH), 134.3 (CH), 144.0 (s), 147.2 (s), 147.5 (s), 149.2 (s) ppm.

4-(2-Hidroxi)etoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 558c.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{16}H_{15}O_4$ $[M + H]^+$.

Calculado: 271.0965.

Encontrado: 271.0972.

IR (Neto) ν : 3503 (m), 1498 (m), 1462 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.01 (s ancho, 1 H), 3.50-3.52 (m, 2 H), 4.04 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.52 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1 H), 7.11-7.12 (m, 2 H), 7.51-7.52 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 38.6 (CH_2), 62.5 (CH_2), 75.6 (CH_2), 98.5 (CH), 101.1 (CH_2), 104.2 (CH), 117.9 (CH), 123.6 (s), 128.4 (CH), 130.3 (s), 132.3 (s), 134.0 (CH), 141.8 (s), 146.4 (s), 147.2 (s), 147.4 (s) ppm.

9-(3-Hidroxi)propoxibenzo[*f*]indeno 557d y 4-(3-hidroxi)propoxibenzo[*f*]indeno 558d ($n = 2$, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 57%.

9-(3-Hidroxi)propoxibenzo[*f*]indeno 557d.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 241.1223.

Encontrado: 241.1230.

IR (Neto) ν : 3373 (s), 1692 (m), 1579 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.02 (s ancho, 1 H), 2.17 (q, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.63 (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.61 (dt, $J = 5.5, 2.1$ Hz, 1 H), 6.95 (dt, $J = 5.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.16-8.19 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 61.0 (CH_2), 70.9 (CH_2), 114.9 (CH), 121.9 (CH), 124.8 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (s), 128.0 (CH), 128.3 (s), 132.2 (CH), 134.9 (s), 135.3 (CH), 145.3 (s), 149.7 (s) ppm.

4-(3-Hidroxi)propoxibenzo[*f*]indeno 558d.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 241.1223.

Encontrado: 241.1231.

IR (Neto) ν : 3386 (m), 1581 (m), 1363 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.18 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.30 (s ancho, 1 H), 3.55 (s ancho, 2 H), 4.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.58 (dt, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.42-7.51 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1 (CH_2), 38.6 (CH_2), 61.0 (CH_2), 73.0 (CH_2), 118.3 (CH), 121.9 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (CH), 127.0 (s), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 133.0 (s), 133.3 (s), 134.7 (CH), 142.9 (s), 146.9 (s) ppm.

9-(3-Hidroxi)propoxi-7-metoxibenzo[f]indeno 557e y 4-(3-hidroxi)propoxi-6-metoxibenzo[f]indeno 558e ($n = 2$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$).

Proporción 9-(3-hidroxi)propoxi/4-(3-hidroxi)propoxi 2:1 en la mezcla de regioisómeros.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 46%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Calculado: 293.1154

Encontrado: 293.1153.

IR (Neto) ν : 3417 (m), 1617 (vs), 1500 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.10-2.21 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 2.49 (s ancho, 2 H)_{minoritario+mayoritario}, 3.50-3.51 (m, 2 H)_{minoritario+mayoritario}, 3.57 (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H)_{mayoritario}, 3.94 (s, 3 H)_{mayoritario}, 3.95 (s, 3 H)_{minoritario}, 4.00-4.03 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 4.28-4.35 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 6.51-6.58 (m, 2 H)_{minoritario+mayoritario}, 6.91 (dt, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1 H)_{mayoritario}, 7.10-7.16 (m, 2 H)_{minoritario+mayoritario}, 7.49-7.51 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 7.57 (s, 1 H)_{minoritario}, 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H)_{minoritario}, 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H)_{mayoritario} ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1 (2 x CH_2), 36.4 (CH_2), 38.5 (CH_2), 55.3 (2 x CH_3), 60.7 (CH_2), 60.8 (CH_2), 70.3 (CH_2), 72.5 (CH_2), 100.3 (CH), 100.5 (CH), 114.7 (CH), 117.6 (CH), 117.8 (CH), 118.1 (CH), 127.1 (s), 127.9 (s), 128.5 (CH), 128.8 (s), 129.2 (s), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (s), 132.1 (CH), 133.6 (s), 133.9 (CH), 134.9 (CH), 140.4 (s), 143.1 (s), 146.0 (s), 148.8 (s), 157.1 (s), 157.3 (s) ppm.

9-(3-Hidroxi)propoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 557f y 4-(3-hidroxi)propoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 558f ($n = 2$, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 53%.

9-(3-Hidroxi)propoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[f]indeno 557f

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 307.0946.

Encontrado: 307.0950.

IR (Neto) ν : 3382 (m), 1617 (m), 1497 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.09-2.18 (m, 3 H), 3.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.53 (dt, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1 H), 6.88 (dt, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1 H), 7.12 (s ancho, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 60.9 (CH_2), 70.6 (CH_2), 98.8 (CH), 101.0 (CH_2), 104.2 (CH), 114.4 (CH), 122.7 (s), 127.6 (s), 131.8 (s), 132.1 (CH), 134.3 (CH), 144.1 (s), 147.0 (s), 147.4 (s), 149.5 (s) ppm.

4-(3-Hidroxi)propoxi-6,7-(metilendioxi)benzo[*f*]indeno 558f.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Calculado: 307.0946.

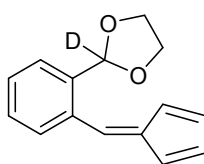
Encontrado: 307.0947.

IR (Neto) ν : 3384 (m), 1498 (s), 1460 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.86 (s ancho, 1 H), 2.16 (q, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.49-3.51 (m, 2 H), 4.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 4.28 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.51 (dt, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.10-7.12 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 33.1 (CH_2), 38.6 (CH_2), 61.1 (CH_2), 72.9 (CH_2), 98.7 (CH), 101.1 (CH_2), 104.1 (CH), 117.8 (CH), 123.6 (s), 128.5 (CH), 130.3 (s), 132.2 (s), 133.8 (CH), 141.8 (s), 146.7 (s), 147.2 (s), 147.3 (s) ppm.

Preparación de 2-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil]-1,3-dioxolano-2-d 565.



A una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il-2-*d*)benzaldehído **389** (0.5 g, 3 mmol) en metanol seco (15 ml) se adiciona consecutivamente ciclopentadieno (0.4 g, 6 mmol) y pirrolidina (0.43 g, 6 mmol), y se agita durante 10 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se acidifica con ácido acético (1 ml) y se diluye con agua (40 ml). La mezcla se extrae con éter etílico (3 x 20 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml). Entonces, esta fase se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el crudo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 77%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{14}DO_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 228.1135.

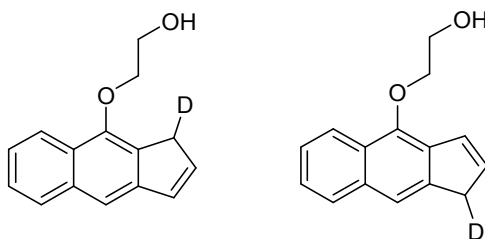
Encontrado: 228.1136.

IR (Neto) v: 1626 (w), 1482 (m), 1229 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.03-4.17 (m, 4 H), 6.37 (td, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1 H), 6.48-6.50 (m, 1 H), 6.55-6.57 (m, 1 H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.63-7.65 (m, 2 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 65.5 (2 x CH_2), 101.6 (t, $J_{CD} = 25.5$ Hz) (CH), 121.2 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 131.7 (CH), 132.2 (CH), 135.1 (CH), 135.7 (s), 135.8 (CH), 136.4 (s), 146.6 (s) ppm.

Preparación de 9-(2-Hidroxi)etoxibenzo[f]indeno-1-d 569 y de 4-(2-hidroxi)etoxibenzo[f]indeno-1-d 570.



Una disolución del fulveno **565** (0.2 g, 1 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calienta mediante microondas a una temperatura de 120 °C, fijando una potencia máxima de 120 W, durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 43%.

9-(2-Hidroxi)etoxibenzo[f]indeno-1-d 569.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{14}DO_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 228.1135.

Encontrado: 228.1137.

IR (Neto) v: 3384 (vs), 1578 (m), 1418 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.43 (s ancho, 1 H), 3.59-3.61 (m, 1 H), 4.06 (t, *J* = 4.1 Hz, 2 H), 4.34 (t, *J* = 4.1 Hz, 2 H), 6.61 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.2 (t, *J_{CD}* = 19.7 Hz) (CHD), 62.5 (CH₂), 73.9 (CH₂), 115.1 (CH), 121.8 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 126.2 (s), 128.1 (CH), 128.6 (s), 132.3 (CH), 134.9 (s), 135.3 (CH), 145.3 (s), 149.5 (s) ppm.

4-(2-Hidroxi)etoxibenzo[*f*]indeno-1-*d* 570.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₄DO₂ [M + H]⁺.

Calculado: 228.1135.

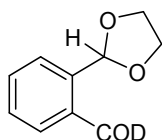
Encontrado: 228.1140.

IR (Neto) v: 3384 (vs), 1580 (m), 1345 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36-2.38 (m, 1 H), 3.50-3.57 (m, 1 H), 4.04-4.08 (m, 2 H), 4.29-4.31 (m, 2 H), 6.59 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.83-7.85 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 38.4 (t, *J_{CD}* = 19.6 Hz) (CHD), 62.6 (CH₂), 75.8 (CH₂), 118.6 (CH), 121.9 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (s), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 133.3 (s), 133.4 (s), 135.0 (CH), 143.0 (s), 146.6 (s) ppm.

Preparación de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído-1'-*d* 571.



A una disolución de 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano **256a** (3 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a -78 °C, y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota *n*-BuLi [12.3 ml, 2.5 M en hexano]. La mezcla se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añade poco a poco una disolución de *N*-formilpiperidina-*d*₇ (1.4 g, 12.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla se agita a -78 °C durante 15 minutos, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 3 horas. Después, se adiciona agua (25 ml) para detener la reacción. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (3:2, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 72%.

Aceite amarillo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{10}H_{10}DO_3$ $[M + H]^+$.

Calculado: 180.0771.

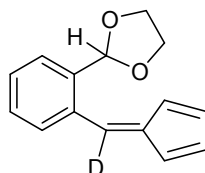
Encontrado: 180.0777.

IR (Neto) v: 1673 (vs), 1599 (vs), 1407 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.07-4.16 (m, 4 H), 6.39 (s, 1 H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 65.4 (2 x CH_2), 101.2 (CH), 127.0 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 133.7 (CH), 134.4 (t, $J_{DC} = 3.5$ Hz) (s), 139.1 (s), 191.5 (t, $J_{DC} = 27.2$ Hz) (CD) ppm.

Preparación de 2-[2-(ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)fenil-1'-d]-1,3-dioxolano 572.



A una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído-1'-d **571** (0.5 g, 3 mmol) en metanol seco (15 ml) se adiciona consecutivamente ciclopentadieno (0.4 g, 6 mmol) y pirrolidina (0.43 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Entonces, la reacción se acidifica con ácido acético (1 ml) y se diluye con agua (40 ml). La mezcla se extrae con éter etílico (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 77%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{14}DO_2$ $[M + H]^+$.

Calculado: 228.1135.

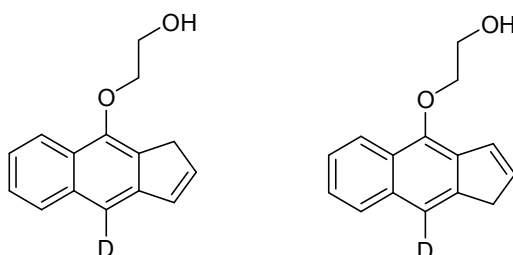
Encontrado: 228.1138.

IR (Neto) v: 1616 (m), 1484 (m), 1361 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.02-4.18 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 6.36-6.38 (m, 1 H), 6.47-6.50 (m, 1 H), 6.54-6.56 (m, 1 H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.49-7.53 (m, 1 H), 7.62-7.65 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 65.4 (2 x CH_2), 102.1 (CH), 121.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 131.6 (CH), 132.2 (CH), 135.1 (CH), 135.7 (s), 136.6 (s), 146.5 (s) ppm. No se observa la señal correspondiente al carbono CD.

Preparación de 9-(2-hidroxi)etoxibenzo[*f*]indeno-4-*d* 573 y de 4-(2-hidroxi)etoxibenzo[*f*]indeno-9-*d* 574.



Una disolución del fulveno **572** (1 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calienta mediante microondas a una temperatura de 120 °C, fijando una potencia de 120 W, durante 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexanos y éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Rendimiento: 43%.

9-(2-Hidroxi)etoxibenzo[*f*]indeno-4-*d* 573.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{DO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 228.1135.

Encontrado: 228.1140.

IR (Neto) v: 3383 (vs), 1579 (s), 1494 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.39 (s ancho, 1 H), 3.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.05 (t, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 4.32 (t, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 6.61 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 6.95 (dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 36.5 (CH_2), 62.5 (CH_2), 75.8 (CH_2), 114.8 (t, $J_{\text{DC}} = 24.2$ Hz) (CD), 121.8 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (s), 128.0 (CH), 128.7 (s), 132.1 (CH), 134.8 (s), 135.3 (CH), 145.1 (s), 149.4 (s) ppm.

4-(2-Hidroxi)etoxibenzo[f]indeno-9-d 574.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{14}DO_2$ $[M + H]^+$.

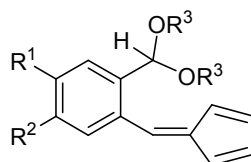
Calculado: 228.1135.

Encontrado: 228.1139.

IR (Neto) v: 3384 (vs), 1579 (m), 1499 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.28 (s ancho, 1 H), 3.57 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.06 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.30 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 6.59 (dt, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dt, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.83-7.85 (m, 1 H), 8.21-8.24 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 38.6 (CH_2), 62.5 (CH_2), 75.8 (CH_2), 118.2 (t, $J_{DC} = 24.1$ Hz) (CD), 121.8 (CH), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 127.0 (s), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 133.2 (s), 133.3 (s), 135.0 (CH), 142.9 (s), 146.6 (s) ppm.

Procedimiento general para la preparación de los acetal-fulvenos 575.

A una disolución del dialcoximetil-benzaldehído adecuado **415** (3 mmol) en metanol seco (15 ml) se adiciona consecutivamente ciclopentadieno (0.4 g, 6 mmol) y pirrolidina (0.43 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, se adiciona ácido acético (1 ml) y se diluye con agua (40 ml). La mezcla se extrae con éter etílico (3 x 20 ml), la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Seguidamente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante columna de cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de hexanos y éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-1-(dimetoximetil)benceno 575a ($R^1, R^2 = H, R^3 = CH_3$).

Rendimiento: 68%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{13}O$ $[M + H - OCH_4]^+$.

Calculado: 197.0966.

Encontrado: 197.0959.

IR (Neto) v: 1626 (vs), 1599 (vs), 1484 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.31 (s, 6 H), 5.52 (s, 1 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 6.46-6.49 (m, 1 H), 6.54-6.56 (m, 1 H), 6.62-6.65 (m, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.48-7.50 (m, 1 H), 7.62-7.63 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 53.0 (2 x CH₃), 101.5 (CH), 121.1 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 128.4 (2 X CH), 131.5 (CH), 132.2 (CH), 135.0 (CH), 135.3 (s), 136.2 (CH), 136.8 (s), 146.3 (s) ppm.

2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-1-(dimetoximetil)-5-metoxibenceno 575b (R¹ = CH₃O, R² = H, R³ = CH₃).

Rendimiento: 71%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₅O₂ [M + H - OCH₄]⁺.

Calculado: 227.1062.

Encontrado: 227.1067.

IR (Neto) v: 1600 (vs), 1493 (vs), 1305 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.33 (s, 6 H), 3.87 (s, 3 H), 5.55 (s, 1 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 6.53-6.54 (m, 2 H), 6.64-6.65 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 53.0 (2 x CH₃), 55.4 (CH₃), 101.2 (CH), 112.6 (CH), 114.0 (CH), 120.8 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (s), 130.7 (CH), 133.8 (CH), 134.6 (CH), 136.0 (CH), 138.7 (s), 145.0 (s), 160.1 (s) ppm.

5-[2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)]-6-(dimetoximetil)-1,3-benzodioxol 575c (R¹, R² = OCH₂O, R³ = CH₃).

Rendimiento: 81%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₃O₃ [M + H - OCH₄]⁺.

Calculado: 241.0865.

Encontrado: 241.0867.

IR (Neto) v: 1601 (m), 1502 (s), 1482 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.30 (s, 6 H), 5.50 (s, 1 H), 6.01 (s, 2 H), 6.34-6.36 (m, 1 H), 6.51-6.53 (m, 2 H), 6.63-6.67 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 52.9 (2 x CH₃), 100.7 (CH), 101.6 (CH₂), 107.6 (CH), 111.8 (CH), 120.6 (CH), 126.8 (CH), 129.3 (s), 131.0 (CH), 132.2 (s), 135.0 (CH), 135.6 (CH), 145.3 (s), 147.5 (s), 148.2 (s) ppm.

2-(Ciclopenta-2,4-dienilidenmetil)-1-(dietoximetil)benzeno 575d ($R^1, R^2 = H, R^3 = CH_3CH_2$).

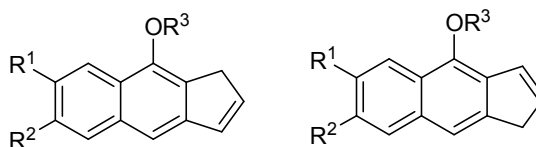
Rendimiento: 74%.

Aceite rojo.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{15}H_{15}O$ $[M + H - OC_2H_6]^+$.

Calculado: 211.1123.

Encontrado: 211.1124.

IR (Neto) ν : 1626 (m), 1481 (m), 1373 (m) cm^{-1} .**RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 3.50-3.63 (m, 4 H), 5.67 (s, 1 H), 6.39-6.40 (m, 1 H), 6.47-6.49 (m, 1 H), 6.55-6.57 (m, 1 H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.48-7.50 (m, 1 H), 7.67-7.69 (m, 2 H) ppm.**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.2 (2 x CH_3), 61.3 (2 x CH_2), 99.7 (CH), 121.2 (CH_2), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 131.4 (CH), 132.1 (CH), 134.9 (CH), 135.2 (s), 136.5 (CH), 137.8 (s), 146.1 (s) ppm.**Procedimiento general para la preparación de los benzo[*f*]indenos 9 sustituidos 576 y benzo[*f*]indenos 4 sustituidos 577.**

Una disolución del fulveno **575** (1 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calienta mediante microondas a una temperatura de 120 °C, fijando una potencia de 120 W durante 20-40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina a presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna de gel de sílice.

9-Metoxibenzo[*f*]indeno 576a y 4-metoxibenzo[*f*]indeno 577a ($R^1, R^2 = H, R^3 = CH_3$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 54%.

9-Metoxibenzo[*f*]indeno 576a.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $C_{14}H_{13}O$ $[M + H]^+$.

Calculado: 197.0966.

Encontrado: 197.0960.

IR (Neto) ν : 1632 (m), 1579 (vs), 1499 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.64 (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 6.62 (dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1 H), 6.95 (dt, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 36.6 (CH_2), 60.2 (CH_3), 114.7 (CH), 122.1 (CH), 124.7 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (s), 127.7 (s), 127.9 (CH), 132.3 (CH), 134.9 (s), 135.3 (CH), 145.4 (s), 150.9 (s) ppm.

4-Metoxibenzo[*f*]indeno 577a.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 197.0966.

Encontrado: 197.0962.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.57-3.59 (s ancho, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 6.60 (dt, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.85-7.89 (m, 1 H), 8.24-8.28 (m, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 38.5 (CH_2), 62.2 (CH_3), 118.1 (CH), 122.0 (CH), 124.9 (CH), 125.3 (CH), 126.9 (s), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 132.4 (s), 133.4 (s), 134.5 (CH), 143.1 (s), 148.1 (s) ppm.

7,9-Dimetoxibenzo[*f*]indeno 576b y 4,6-dimetoxibenzo[*f*]indeno 577b ($\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 42%.

7,9-Dimetoxibenzo[*f*]indeno 576b.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Calculado: 227.1072.

Encontrado: 227.1062.

IR (Neto) ν : 1617 (s), 1501 (m), 1465 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.64 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 6.54-6.57 (m, 1 H), 6.92-6.94 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 36.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 59.9 (CH_3), 100.5 (CH), 114.5 (CH), 118.1 (CH), 127.0 (s), 128.5 (s), 129.4 (CH), 130.2 (s), 132.2 (CH), 134.0 (CH), 143.2 (s), 150.1 (s), 157.2 (s) ppm.

4,6-Dimetoxibenzo[*f*]indeno 577b.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₅O₂ [M + H]⁺.

Calculado: 227.1072.

Encontrado: 227.1068.

IR (Neto) v: 1617 (vs), 1502 (s), 1466 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.52-3.54 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 6.58 (dt, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 38.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 61.9 (CH₃), 100.3 (CH), 117.8 (CH), 117.9 (CH), 127.8 (s), 128.7 (CH), 128.8 (s), 129.3 (CH), 133.1 (s), 134.7 (CH), 140.6 (s), 147.4 (s), 157.4 (s) ppm.

6,7-(Metilendioxi)-9-metoxibenzo[*f*]indeno 576c y 6,7-(metilendioxi)-4-metoxibenzo[*f*]indeno 577c (R¹, R² = OCH₂O, R³ = CH₃).

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 47%.

6,7-(Metilendioxi)-9-metoxibenzo[*f*]indeno 576c.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₃O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 241.0865.

Encontrado: 241.0851.

IR (Neto) v: 1499 (m), 1464 (vs), 1299 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 6.03 (s, 2 H), 6.55 (dt, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (dt, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.5 (CH₂), 60.1 (CH₃), 98.9 (CH), 101.1 (CH₂), 104.1 (CH), 114.2 (CH), 122.6 (s), 127.1 (s), 131.8 (s), 132.1 (CH), 134.3, 144.2 (s), 147.0 (s), 147.5 (s), 150.6 (s) ppm.

6,7-(Metilendioxi)-4-metoxibenzo[*f*]indeno 577c.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₃O₃ [M + H]⁺.

Calculado: 241.0865.

Encontrado: 241.0852.

IR (Neto) v: 1499 (m), 1465 (vs), 1300 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.50-3.51 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 6.03 (s, 2 H), 6.51 (dt, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.11-7.14 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 38.6 (CH₂), 62.1 (CH₃), 98.8 (CH), 101.1 (CH₂), 104.1 (CH), 114.1 (s), 117.6 (CH), 123.5 (s), 128.6 (CH), 130.3 (s), 131.7 (s), 133.6 (CH), 141.9 (s), 147.3 (s), 148.0 (s) ppm.

9-Etoxibenzo[*f*]indeno 576d y 4-etoxibenzo[*f*]indeno 577d (R¹ = H, R² = H, R³ = CH₃CH₂).

Proporción 9-etoxi/4-etoxi 2:1 en la mezcla de regioisómeros.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Aceite incoloro.

Masa exacta (ESI): m/e: para C₁₅H₁₅O [M + H]⁺.

Calculado: 211.1123.

Encontrado: 211.1124.

IR (Neto) v: 1607 (m), 1580 (vs), 1418 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H)_{minoritario+mayoritario}, 3.58 (s ancho, 2 H)_{minoritario}, 3.64 (t, *J* = 2.1 Hz, 2 H)_{mayoritario}, 4.28-4.38 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 6.56-6.60 (m, 1 H)_{minoritario}, 6.61-6.65 (m, 1 H)_{mayoritario}, 6.97 (dt, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 1 H)_{mayoritario}, 7.17-7.20 (m, 1 H)_{minoritario}, 7.45-7.50 (m, 4 H)_{minoritario+mayoritario}, 7.59 (s, 1 H)_{mayoritario}, 7.68 (s, 1 H)_{minoritario}, 7.83-7.88 (m, 2 H)_{minoritario+mayoritario}, 8.21-8.28 (m, 2 H)_{minoritario+mayoritario} ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 16.0 (CH₃), 16.1 (CH₃), 36.7 (CH₂), 38.6 (CH₂), 68.3 (CH₂), 70.5 (CH₂), 114.6 (CH), 118.0 (CH), 122.3 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (CH), 125.2 (CH), 125.5 (CH), 126.6 (s), 127.4 (s), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (s), 129.0 (CH), 132.2 (CH), 133.1 (s), 133.4 (s), 134.2 (CH), 134.9 (s), 135.2 (CH), 143.0 (s), 145.3 (s), 147.2 (s), 150.0 (s) ppm.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES.

1. Se ha estudiado la reactividad térmica de α -diazoceto compuestos portadores de funciones 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano. Estos compuestos experimentan un reagrupamiento de Wolff proporcionando *orto*-acetal-cetenas transitorias que sufren un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π para concluir en la formación de ortoésteres cíclicos. Adicionalmente, se exploró la viabilidad de 1,3-(di)tioacetal-cetenas de experimentar una secuencia similar, aunque tan sólo un ejemplo de los ensayados evolucionó al correspondiente espirobenzopirano.

También se han investigado *C*-alcoxicarbonil *N*-aril ceteniminas en procesos tándem similares. Las 1,3-dioxolano-ceteniminas estudiadas evolucionan a espiro 1-(2*H*)isoquinoleínas a través de la secuencia migración [1,5]-H/CEA-6 π planeada. En los casos en que la función 1,3-dioxolano y la función cetenimina están soportadas en un anillo de 1,3-benzodioxol o tiofeno, los productos de reacción son isoquinolonas, derivados de un proceso de hidrólisis del anillo acetálico en las isoquinoleínas previas. Este estudio se ha extendido a ceteniminas que soportan una función ditioacetálica, aislándose productos de distinta naturaleza en virtud del tamaño del anillo ditioacetálico. Así, las 1,3-ditiolano-ceteniminas proporcionan isoquinoleíntionas siguiendo dos posibles caminos de reacción iniciados ambos por una etapa [1,5]-H seguida bien de una degradación en el anillo 1,3-ditiolano con extrusión de tiirano, o bien de un proceso de cierre electrocíclico 1,7 y cicloneversión [3 + 2] con pérdida de etileno y posterior eliminación de azufre. El tratamiento térmico de 1,3-ditiano-ceteniminas conduce a 4-quinolonas mediante un reagrupamiento [1,3] del grupo EtO de la función éster hasta el carbono central del heterocumuleno y posterior CEA-6 π .

Se ha examinado la capacidad de *N*-(hetero)arilvinil ceteniminas y carbodiimidias, sustituidas en la posición 2 del fragmento (hetero)arilo por una función 1,3-dioxolano, de participar en reagrupamientos sigmatrópicos [1,7]-H. Sin embargo, dichos heterocumulenos, bajo activación térmica, experimentan un proceso tándem CEA-6 π /reacción ene *retro*-quelotrópica con extrusión de 2-carbeno-1,3-dioxolano. Mediante un estudio computacional se ha calculado que la energía de activación del reagrupamiento [1,7]-H es considerablemente mayor que la del observado experimentalmente.

2. Se ha estudiado la capacidad del carbono central de una función aleno de actuar como término de un reagrupamiento [1,5]-H desde una función acetálica. Se ha descrito que alenos portadores de funciones acetal cíclicas, se convierten en espirodihidronaftalenos por un proceso tándem [1,5]-H/CEA-6 π . No obstante, los espirociclos que contienen un átomo de H en su C $_{\beta}$ se transforman *in situ* en α -hidroxialcoxi naftalenos mediante una etapa adicional de β -eliminación formal. En el caso en que el aleno de partida esté doblemente sustituido en uno de sus carbonos terminales por un grupo *terc*-butilo y un resto fenilo, éste se convierte en un dibenzocicloocteno a

través de un CEA- 8π del intermedio resultante de la primera etapa de transferencia de hidruro. El proceso habitual de electrociclación 6π es más difícil debido a la congestión estérica de su estado de transición.

Se ha observado que dimetoximetil-alenos experimentan además de la migración habitual [1,5]-H, la transferencia [1,5] de un grupo metoxilo, siendo los productos mayoritarios los resultantes de la migración inicial de hidrógeno. Cuando el aleno de partida contiene sólo un grupo metoxilo se produce exclusivamente la migración [1,5] de un hidrógeno bencílico hasta la unidad aleno, concluyendo en un *cis*-1,2-dihidronaftaleno.

El estudio teórico realizado de las transformaciones de 1,3-dioxolano-alenos revela que tanto el anillo acetálico como grupos aceptor electrónicos sustituidos en la unidad aleno favorecen la etapa de transferencia [1,5]-H respecto a compuestos estructuralmente similares en los que no estén presentes. Se ha calculado que los *orto*-quinodimetanos intermedios electrociclan siguiendo un modo de rotación disrotario o conrotatorio dependiendo del volumen estérico de los sustituyentes situados en los extremos del polieno involucrado en el proceso.

Así mismo, se ha encontrado que sulfóxidos propargílicos *orto* conectados a una unidad 1,3-dioxolano, o dimetoximetilo, en un anillo de benceno experimentan una ciclación intramolecular para formar 1-benzotiofenos, en vez de la planeada migración de hidruro en la fracción en equilibrio del alenil sulfóxido. Se ha propuesto el nombre de “*ciclación tándem de Thyagarajan-Majumdar*” para denominar este tipo de conversiones, en honor a sus descubridores.

Adicionalmente, se ha comprobado que alenos portadores de funciones 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano y 1,3-oxatiolano sufren un proceso de ciclación intramolecular cuando se tratan con hexafluoroantimoniato de plata y/o ácido trifluoroacético proporcionando indeno-1,4-dioxepanos, -1,5-dioxocanos y -1,4-oxotiepanos, respectivamente. Mediante un estudio por espectroscopia de RMN de ^1H a temperatura y tiempo variable se ha comprobado que los isómeros *trans* son los productos de control termodinámico de tales transformaciones. Se ha observado que la ciclación de un 1,3-ditiolano-aleno sólo ocurre en presencia de ácido trifluoroacético. Un tratamiento catalítico similar en alenos portadores de una función acetal no cíclica, dimetoximetilo o dietiltiometilo, rinde 1-alcoxi-(1*H*)-indenos sustituidos como productos de reacción.

3. Se ha explorado la viabilidad de funciones acetálicas para participar en procesos de transferencia de hidrógeno no clásicos, es decir, no sigmatrópicos. Se ha descrito que, en presencia de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, benciliden malonatos *orto* sustituidos por funciones (ditio)acetálicas se transforman en indan-1-onas protegidas mediante una transferencia inicial 1,4 del hidrógeno acetálico hasta el carbono β del fragmento estirilo, seguida de un cierre de anillo 1,5 con la consiguiente formación de un enlace C-C entre dos carbonos cuaternarios. Las espiroindanonas derivadas de benciliden malonatos de partida que contienen una unidad 1,3-dioxolano sufren un proceso de hidrólisis de tal anillo favorecido por la oxofilia del ácido Lewis, transformándose *in-situ* en indan-1-onas.

En procesos similares, benciliden malonatos portadores de una unidad dimetoximetilo o dietiltio experimentan exclusivamente la migración 1,4 de un grupo (tio)alcoxilo, concluyendo en *trans*-1,3-di(tio)alcoxi-indanos.

4. Se ha investigado la capacidad de que sustratos que contienen una unidad fulveno y una función acetálica en posiciones *orto* de un anillo de benceno experimenten una transferencia no clásica 1,4-H. Se ha observado que dichos acetal-fulvenos, bajo activación térmica, se transforman en benzo[*f*]indenos 4 y 9 sustituidos. El mismo tratamiento térmico aplicado a compuestos fulvénicos portadores de grupos dialcoximetilo, conduce a 4- y 9-alcoxi benzo[*f*]indenos. En todos los casos estudiados los benzo[*f*]indenos 4 y 9 sustituidos se obtienen en proporción relativa 1 a 2, respectivamente, atribuyendo esta relación a un posible equilibrio termodinámico entre ambos isómeros. Tales transformaciones son mecanísticamente explicables implicando una migración inicial 1,4, [1,5], 1,6, o [1,7]-H. Mediante experimentos de marcaje isotópico con deuterio se ha descartado una transferencia inicial 1,4-H.

Se ha estudiado computacionalmente la transformación de un 1,3-dioxolano-fulveno mediante el método DFT. Del análisis de las barreras de energía calculadas para las distintas etapas mecanísticas se extrae que la transferencia inicial de hidruro es la etapa limitante de la reacción. El proceso de migración 1,6-H es más favorable energéticamente que los alternativos [1,5]-H y [1,7]-H, lo que se ha justificado atendiendo a factores estructurales y electrónicos de los estados de transición correspondientes. De este estudio también se desprende que la formación de ambos isómeros benzo[*f*]indénicos es un proceso exergónico, siendo el derivado 9-sustituido el producto de control termodinámico.

APÉNDICES

APÉNDICE 1. Datos Electrónicos.

Tabla A.1. Energías relativas electrónica (E) y libre (G) (en kcal.mol⁻¹) y primera frecuencia (cm⁻¹) de los puntos estacionarios encontrados en las transformaciones **333** → *o*-xileno + CO; **336** → *o*-xileno + 2-carbena-1,3-dioxolano; 2-carbena-1,3-dioxolano → CO₂ + etileno; **337** → **338/339**; **339** → 2-metilpiridina + 2-carbena-1,3-dioxolano; **341** → **342** + 2-carbena-1,3-dioxolano calculados al nivel B3LYP/6-31+G**.

Esquema en el que aparecen los compuestos	Compuesto	E	G	Frecuencia
<i>Esquema 3.61</i>	333	0.00	0.00	39.7
	ETa _{quel}	21.96	22.73	-944.7
	<i>o</i> -xileno (335)			134.3
	CO			2202.3
	<i>o</i> -xileno+CO	-36.00	-45.72	
	336	0.00	0.00	36.1
	ETb _{quel}	32.54	32.25	-130.1
	2-carbena-1,3-dioxolano (324)			85.2
	335+324	-7.44	-20.26	
	ET _{frag}			-530.5
	CO ₂			651.2
	etileno			835.1
	335+CO₂+etileno	-50.89	-72.98	
<i>Esquema 3.62.</i>	337	0.00	0.00	26.0
	ETc _{1,7}	18.81	21.87	-894.9
	338	-10.49	-8.33	60.2
	ETc _{CEA-6π}	16.74	18.64	-518.6
	339	-22.24	-19.42	54.6
	ETc' _{CEA-6π} ^c	21.27	23.85	-509.3
	ETc _{quel}	10.75	13.09	-175.4
	2-metilpiridina (340)			67.5
	340+324	-27.08	-37.26	
340+CO₂+etileno	-70.53	-89.97		
<i>Esquema 3.63</i>	341	0.00	0.00	51.5
	ETd _{quel}	18.22	17.42	-53.1
	342			107.8
	342+324	-20.77	-13.40	
	342+CO₂+etileno	-64.24	-66.11	

^a Incluye la corrección de la energía vibracional en el punto cero. ^b Suma de las energía electrónica y la térmica libre. ^c Estado de transición encontrado para el modo de CEA-6π conrotatorio.

APÉNDICE 2. Abreviaturas.

En esquemas y figuras:

FVT: Flash Vacuum Thermolysis	ΔG : variación de la energía libre
FVP: Flash Vacuum Pyrolysis	ΔG_r : variación de la energía libre de la reacción
CEA: Cierre Electrocíclico de Anillo	ORTEP: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
CA: Cierre de Anillo	$\mu\omega$: microondas
ET: Estado de Transición	Δ : tratamiento térmico
ΔE : variación de la energía electrónica	

En los datos de IR, sobre la intensidad de las bandas

w: débil	s: fuerte
m: media	vs: muy fuerte

En los datos de RMN

- sobre la multiplicidad de las señales en RMN de ^1H :

s: singlete o singulete	dd: doblete de doblete
d: doblete	ddd: doblete de doblete de doblete
t: triplete	dt: doblete de triplete
c: cuadruplete	td: triplete de doblete
q: quintuplete	
m: multiplete	

- sobre la naturaleza de las señales en RMN de ^{13}C :

s: carbono cuaternario	CH_2 : carbono secundario
CH: carbono terciario	CH_3 : carbono primario

En los datos de masas:

- HRMS: High Resolution Mass Spectrometry
- M^+ : ión molecular

Otras abreviaturas:

- Rdto.: rendimiento
- $\text{DMSO-}d_6$: dimetilsulfóxido deuterado
- HOMO: Orbital molecular ocupado de mayor energía
- LUMO: Orbital molecular vacío de menor energía
- NOE: Nuclear Overhauser Effect
- NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
- B3LYP: Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
- 6-31+G**: conjunto base que aproxima cada orbital interior mediante 6 Gaussianas difusas y cada orbital de valencia mediante dos funciones distintas, una de ellas combinación de 3 Gaussianas difusas y la otra descrita por 1 sola, y además incluye la corrección de la polarización sobre átomos pesados y en orbitales *s* del hidrógeno.

APÉNDICE 3. Instrumentación.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Reichert con microscopio de platina y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Nicolet 380 FT-IR.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en espectrómetros Bruker Avance 300 (300 MHz) o Bruker Avance 400 (401 MHz), empleando como referencia $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ ($\delta = 0.00$ ppm) en espectros realizados en CDCl_3 , el pico central del quintuplete del disolvente ($\delta = 2.49$ ppm) en espectros realizados en $\text{DMSO}-d_6$, y la señal del disolvente a $\delta = 5.29$ ppm en espectros en CD_2Cl_2 .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 se registraron en espectrómetros Bruker Avance 300 (75 MHz) o Bruker Avance 400 (100 MHz), empleando como referencia el pico central del disolvente: CDCl_3 : 77.1 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: 39.5 ppm y CD_2Cl_2 : 52.4 ppm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de fósforo-31 se registraron en espectrómetros Bruker Avance 300 (121.4 MHz) o Bruker Avance 400 (161.9 MHz) empleando H_3PO_4 (85%) como patrón externo.

Los espectros de masa exacta se realizaron mediante la técnica Electrospray en un espectrómetro HPLC/MS TOF 6220.

Las estructuras cristalinas de los compuestos ***trans-457a*** y **473** las resolvió el Dr. Raúl Ángel Orenes Martínez, en el Servicio Universitario de Instrumentación Científica de la Universidad de Murcia, en un difractómetro Siemens P4 con radiación Mo-K_α .

Los cálculos computacionales que se han expuesto en los Capítulos 3 y 4 de esta Memoria los realizó la Dra. Pilar Sánchez Andrada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

APÉNDICE 4. Metodología Computacional.

Los cálculos DFT descritos en esta Memoria se han realizado usando el paquete de programas Gaussian 09.¹ Las optimizaciones geométricas se han llevado a cabo a los niveles de teoría B3LYP² con los conjuntos base³ 6-31+G**.

Todas las geometrías de los puntos estacionarios, mínimos (reactivos, intermedios y productos) y estados de transición, se han caracterizado mediante el análisis de frecuencias.

Las energías expuestas en esta Memoria incluyen las correcciones de la energía vibracional del punto cero, y no están escaladas. A través cálculos IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*)⁴ se han verificado los perfiles de energía que conectan cada estado de transición con los correspondientes mínimos locales, mediante el uso del método de integración de segundo orden Gonzalez-Schlegel.⁵

¹ Gaussian 09, Revisión A.02, 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. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, y D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

² (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York, **1989**; 333. (b) Bartolotti, L. J.; Flurchick, K. *Rev. Comput. Chem.* **1996**, *7*, 187. (c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. (d) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.

³ Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.

⁴ (a) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161. (b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.

⁵ (a) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523. (b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.

APÉNDICE 5. Datos Cristalográficos.

COMPUESTO *trans*-457a

Tabla 1. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₀ O ₂	
Peso molecular	244.32	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalinico	Monoclinico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 8.3105(7) Å b = 9.1610(8) Å c = 17.2363(15) Å	α = 90° β = 91.798(2)° γ = 90°
Volumen	1311.6(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.237 Mg/m ³	
Coficiente de absorción	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Tamaño del cristal	0.37 x 0.24 x 0.18 mm ³	
Rango de θ para la colección de datos	2.36 a 28.68°	
Rango de índices	-10 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 22	
Reflexiones recogidas	15574	
Reflexiones independientes	3190 [R(int) = 0.0244]	
Complementos a θ = 26.00°	100.0 %	
Corrección de Absorción	Semi-empírica desde equivalentes	
Transmisión Max. y Min.	0.9858 y 0.8453	
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3190 / 0 / 166	
Bondad del ajuste en F ²	1.065	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1133	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0487, wR2 = 0.1160	
Mayor diferencia pico y cavidad	0.498 y -0.232 e.Å ⁻³	

Tabla 2. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
O(1)-C(12)	1.4301(13)	C(6)-C(7)	1.3912(16)
O(1)-C(1)	1.4331(13)	C(7)-C(8)	1.3960(16)
O(2)-C(2)	1.4254(13)	C(8)-C(9)	1.3911(15)
O(2)-C(3)	1.4340(12)	C(9)-C(10)	1.4715(15)
C(1)-C(2)	1.5148(15)	C(10)-C(11)	1.3433(15)
C(3)-C(4)	1.5125(14)	C(11)-C(12)	1.5083(15)
C(3)-C(11)	1.5340(14)	C(12)-C(13)	1.5565(14)
C(4)-C(5)	1.3807(15)	C(13)-C(16)	1.5327(15)
C(4)-C(9)	1.4023(14)	C(13)-C(14)	1.5331(15)
C(5)-C(6)	1.4040(16)	C(13)-C(15)	1.5340(15)

Tabla 3. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(12)-O(1)-C(1)	115.33(8)	C(4)-C(9)-C(10)	107.81(9)
O(1)-C(1)-C(2)	113.85(8)	C(11)-C(10)-C(9)	110.51(9)
O(2)-C(2)-C(1)	112.42(9)	C(10)-C(11)-C(12)	126.84(9)
O(2)-C(3)-C(4)	114.23(9)	C(10)-C(11)-C(3)	109.60(9)
O(2)-C(3)-C(11)	112.45(8)	C(12)-C(11)-C(3)	123.56(9)
C(4)-C(3)-C(11)	102.28(8)	O(1)-C(12)-C(11)	111.81(8)
C(5)-C(4)-C(9)	121.20(10)	O(1)-C(12)-C(13)	105.85(8)
C(5)-C(4)-C(3)	129.43(9)	C(11)-C(12)-C(13)	114.44(9)
C(9)-C(4)-C(3)	109.23(9)	C(16)-C(13)-C(14)	109.62(9)
C(4)-C(5)-C(6)	118.50(10)	C(16)-C(13)-C(15)	107.90(9)
C(7)-C(6)-C(5)	120.35(10)	C(14)-C(13)-C(15)	109.85(9)
C(6)-C(7)-C(8)	121.08(11)	C(16)-C(13)-C(12)	110.27(9)
C(9)-C(8)-C(7)	118.46(10)	C(14)-C(13)-C(12)	110.33(9)
C(8)-C(9)-C(4)	120.38(10)	C(15)-C(13)-C(12)	108.83(9)
C(8)-C(9)-C(10)	131.80(10)		

COMPUESTO 473

Tabla 4. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos			
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₂ O ₂		
Peso molecular	246.34		
Temperatura	100(2) K		
Longitud de onda	0.71073 Å		
Sistema cristalino	Monoclinico		
Grupo espacial	P 21/c		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.0160(9) Å	α = 90°	
	b = 12.6459(13) Å	β = 96.210(2)°	
	c = 12.1727(12) Å Å	γ = 90°	
Volumen	1379.7(2) Å ³		
Z	4		
Densidad (calculada)	1.186 Mg/m ³		
Coefficiente de absorción	0.076 mm ⁻¹		
F(000)	536		
Tamaño del cristal	0.33 x 0.22 x 0.22 mm ³		
Rango de θ para la colección de datos	2.27 a 28.75°		
Rango de índices	-12 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 16, -15 ≤ l ≤ 16		
Reflexiones recogidas	16611		
Reflexiones independientes	3365 [R(int) = 0.0289]		
Complementos a θ = 26.00°	100.0 %		
Corrección de Absorción	Semi-empírica desde equivalentes		
Transmisión Max. y Min.	0.9834 and 0.9753		
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²		
Datos/restricciones/parámetros	3365 / 0 / 168		
Bondad del ajuste en F ²	1.019		
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0451, wR2 = 0.1184		
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0518, wR2 = 0.1235		
Mayor diferencia pico y cavidad	0.442 y -0.226 e.Å ⁻³		

Tabla 5. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
O(1)-C(2)	1.4217(13)	C(4)-C(5)	1.3978(17)
O(1)-C(16)	1.4229(14)	C(5)-C(6)	1.386(2)
O(2)-C(15)	1.4197(13)	C(6)-C(7)	1.3989(18)
O(2)-C(10)	1.4338(12)	C(7)-C(8)	1.3914(15)
C(1)-C(9)	1.3418(15)	C(8)-C(9)	1.4727(15)
C(1)-C(10)	1.5100(14)	C(10)-C(11)	1.5531(14)
C(1)-C(2)	1.5310(14)	C(11)-C(13)	1.5307(15)
C(2)-C(3)	1.5156(15)	C(11)-C(12)	1.5330(15)
C(3)-C(4)	1.3836(16)	C(11)-C(14)	1.5345(15)
C(3)-C(8)	1.3992(16)		

Tabla 6. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(2)-O(1)-C(16)	113.47(8)	C(8)-C(7)-C(6)	118.35(12)
C(15)-O(2)-C(10)	113.95(8)	C(7)-C(8)-C(3)	120.71(11)
C(9)-C(1)-C(10)	126.65(10)	C(7)-C(8)-C(9)	131.00(11)
C(9)-C(1)-C(2)	110.18(9)	C(3)-C(8)-C(9)	108.30(9)
C(10)-C(1)-C(2)	123.17(9)	C(1)-C(9)-C(8)	110.03(10)
O(1)-C(2)-C(3)	116.14(9)	O(2)-C(10)-C(1)	110.75(8)
O(1)-C(2)-C(1)	116.00(9)	O(2)-C(10)-C(11)	106.18(8)
C(3)-C(2)-C(1)	102.29(8)	C(1)-C(10)-C(11)	114.61(9)
C(4)-C(3)-C(8)	120.83(11)	C(13)-C(11)-C(12)	109.47(9)
C(4)-C(3)-C(2)	130.04(11)	C(13)-C(11)-C(14)	109.61(9)
C(8)-C(3)-C(2)	109.09(9)	C(12)-C(11)-C(14)	109.04(9)
C(3)-C(4)-C(5)	118.44(12)	C(13)-C(11)-C(10)	110.60(8)
C(6)-C(5)-C(4)	121.00(11)	C(12)-C(11)-C(10)	109.87(9)
C(5)-C(6)-C(7)	120.66(11)	C(14)-C(11)-C(10)	108.21(9)

Tabla 7. Puente de hidrógeno intermolecular. Distancias de enlace (Å) y ángulo diedro (°).

	Distancia C(9)-H(9)	Distancia H(9)···O(2)	Distancia C(9)···O(2)	Ángulo C(9)-H(9)-O(2)
C(9)-H(9)···O(2)#1	0.95	2.50	3.4194(13)	164.3

SUMMARY

INDEX

	Page
1. INTRODUCTION	1
1.1 Intramolecular hydride shifts.....	1
1.2 Hydride shifts activated by an acetalic unit.....	1
2. OBJECTIVES	4
3. RESULTS AND DISCUSSION	6
3.1 [1,5]-H shifts in 1,3-acetal-heterocumulenes.....	6
3.2 [1,5]-H shifts in 1,3-dithioacetal-heterocumulenes.....	10
3.3 [1,7]-H shifts in 1,3-dioxolane-heterocumulenes.....	12
3.4 [1,5]-H shifts in 1,3-acetal-allenes	17
3.5 Computational study on transformations of acetal-allenes	25
3.6 Cycloisomerization of acetal-allenes by the action of acids.....	29
3.7 1,4-H shifts in benzylidene malonates bearing acetalic units.....	34
3.8 [1, <i>j</i>]-H shifts in acetal-fulvenes.....	39
3.9 Computational study on the conversion of a 1,3-dioxolane-fulvene into regioisomeric benz[<i>f</i>]indenes.....	46
4. CONCLUSIONS	50

1. INTRODUCTION

New tandem processes initiated by a hydride shift departing from an acetalic function are studied in this Thesis. A brief introduction to intramolecular hydride shifts immediately follows, paying especial attention to those activated by acetalic functions.

1.1 Intramolecular hydride shifts

Reactions in which the hydrogen atom of a C-H bond is transferred in hydride-like form are particularly important for the research described in this Thesis. The most common compounds with C-H bonds showing hydricity (ability for releasing hydride anions) are those able to yield stable carbocations following the hydride release, such as the triarylmethanes and cycloheptatrienes, and those bearing negatively charged heteroatoms directly bonded to the carbon atom of the C-H bond, such as alkoxides and the formate anion, with lone-pair electrons that contribute to “push” the shift of the H atom as hydride. Interestingly, another class of compounds showing C-H bonds with considerable hydricity are those bearing lone-pair electrons at oxygen or nitrogen atoms directly attached to the C atom of the C-H bond (Figure 1.1). The hyperconjugative interaction between the n orbitals with their lone-pair electrons and the antiperiplanar $\sigma^*(\text{C-H})$ weakens the C-H bond and increases the negative charge density at the hydrogen atom.

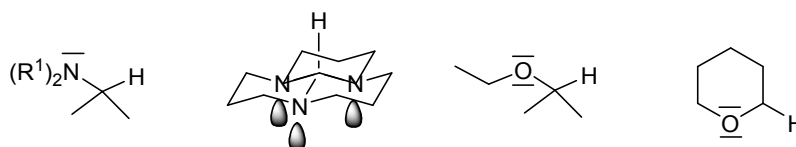


Figure 1.1. Compounds with hydricity of some of its C-H bonds

1.2 Hydride shifts activated by an acetalic unit

Our work group has focused part of its recent research in demonstrating that cyclic acetalic units, such as the 1,3-dioxolane, 1,3-dithiolane, 1,3-oxathiolane, 1,3-dioxane, 1,3-dithiane and 1,3-oxathiane ones, can be added to the functional groups with ability to release its $\text{C}_{(\text{acetalic})}\text{-H}$ hydrogen atom in a hydride-like manner. These units count with lone-pair electrons, at their heteroatoms, which are placed in antiperiplanar disposition to the C-H acetalic bond thus favouring the hydride migration.

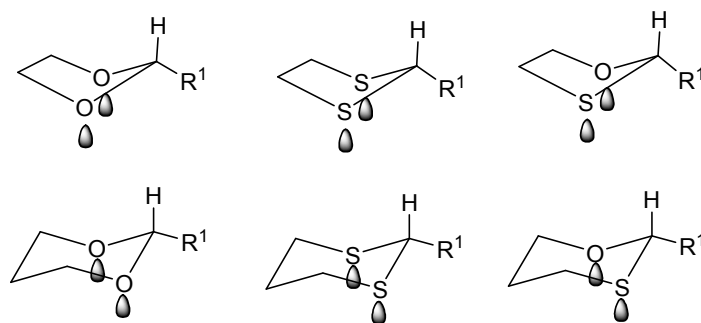
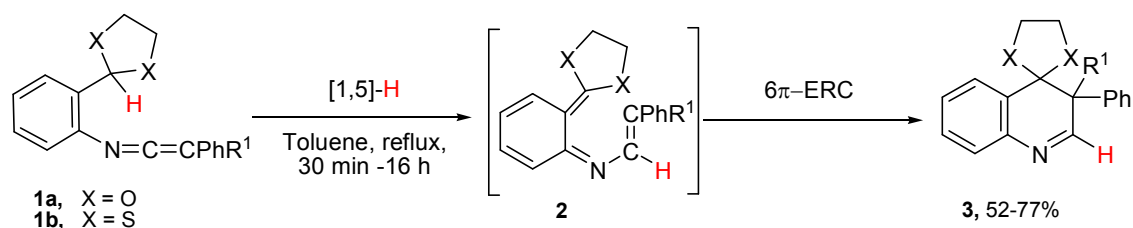


Figure 1.2. Cyclic five and six-membered (dithio)acetalic functions

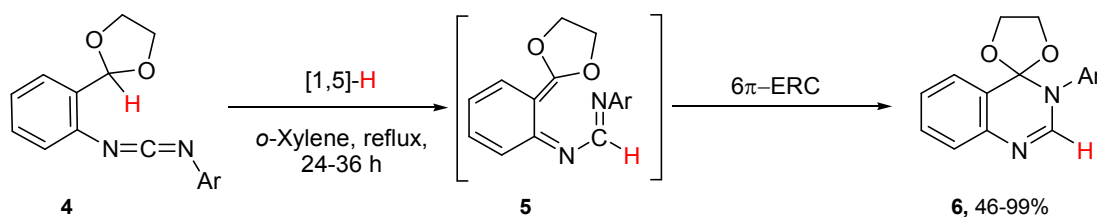
As result of that investigations, *N*-aryl ketenimines *ortho* substituted by a 1,3-dioxolane (X = O) **1a** or 1,3-dithiolane (X = S) **1b** function have been shown to undergo, under thermal induction, a [1,5]-H shift from the acetalic carbon atom to the central electrophilic carbon atom of the heterocumulenic fragment to give transient *ortho*-azaxylylenes **2**. These species immediately experiment a 6π electrocyclic ring closure (6π -ERC) to yield the spiroquinolines **3**.



Scheme 1.1. [1,5]-H/ 6π -ERC tandem process starting from ketenimines **1**

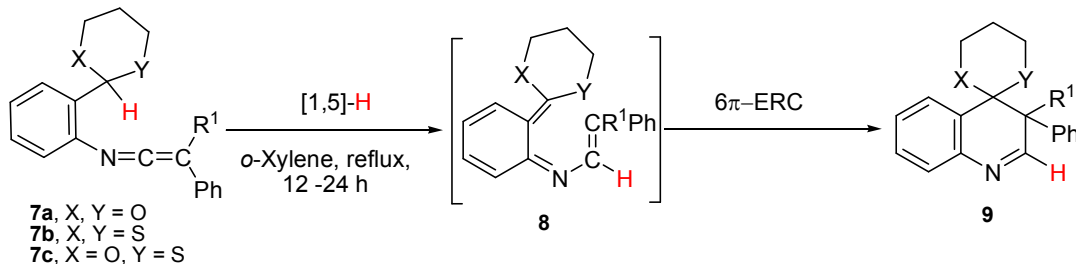
A similar [1,5]-H shift/ 6π -ERC tandem process takes place in analogous structures in which the heterocumulenic unit is a carbodiimide function. It is worth noting that the conversion of carbodiimides **4** into the corresponding spiroquinazolines **6** through intermediates **5** proceeds only when the acetalic function is 1,3-dioxolane and it requires harsher reaction conditions than that of ketenimines **1**.¹

¹ Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.-M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5645.



Scheme 1.2. [1,5]-H shift/6 π -ERC tandem process starting from carbodiimides **4**

Six-membered acetalic functions are also able to promote the hydride shift step, although its hydricity is lower than that of five-membered analogous. The transformations of 1,3-dioxane-ketenimines **7a**, 1,3-dithiane-ketenimines **7b** and 1,3-oxathiolane-ketenimines **7c** into the respective quinolines **9** require harsh thermal reaction conditions (*ortho*-xylene, reflux, 12-24 h).²

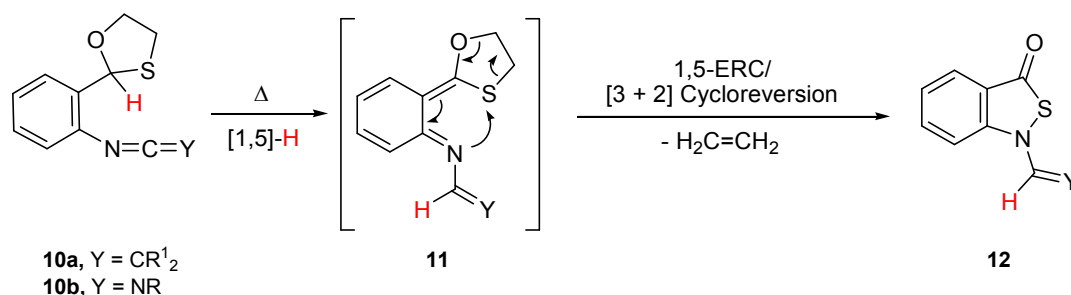


Scheme 1.3. [1,5]-H/6 π -ERC tandem process starting from ketenimines **7**

A different behaviour is found in the thermal activation of 1,3-oxathiolane-ketenimines **10a** and carbodiimides **10b** transforming into the corresponding 2,1-benzisothiazol-3-ones **12** by a tandem process without precedents in the literature. The computational study of these transformations established that the mechanism starts with the habitual [1,5]-H shift in the heterocumulene **10** yielding transient *ortho*-azaxylylene **11**, followed by a rare step in which a 1,5-ERC and a [3 + 2] cycloreversion releasing ethylene take place simultaneously.³

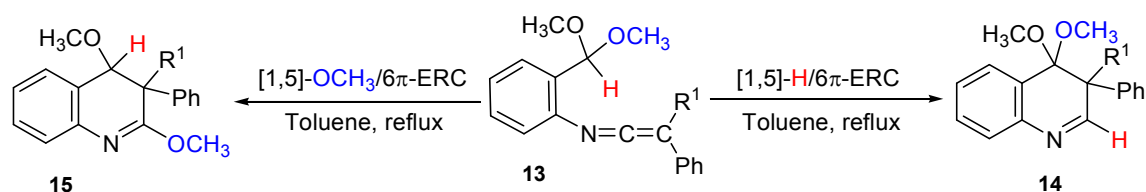
² (a) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.-M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896. (b) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Marin-Luna, M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Orenes, R.-A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4672.

³ Alajarin, M.; Bonillo, B.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3737.



Scheme 1.4. [1,5]-H/1,5-ERC/[3+2] Cycloreversion tandem process starting from heterocumulenes **10**

C-Aryl ketenimines **13** bearing acyclic acetal functions as hydride-donor units also undergo [1,5]-H shift/6 π -ERC tandem processes leading to mixtures of dihydroquinolines **14** and **15**. The formation of the secondary products **15** occurs by the alternative initial [1,5] migration of a methoxy group.⁴



Scheme 1.5. [1,5]-X shift (X = H, OCH₃)/6 π -ERC tandem processes starting from ketenimines **13**

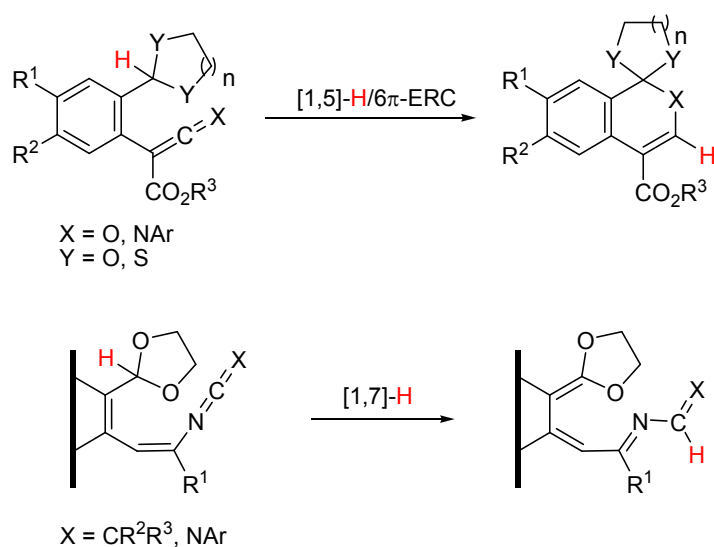
2. OBJECTIVES

Within this frame, the research targets at the beginning of this Thesis were the following:

- To study the ability of C-[*ortho*-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-N-aryl ketenimines, in which the relative N and terminal C atoms of the ketenimine function in compounds **1** shown above are interchanged, for experimenting similar [1,5]-H shift/6 π -ERC tandem sequences.

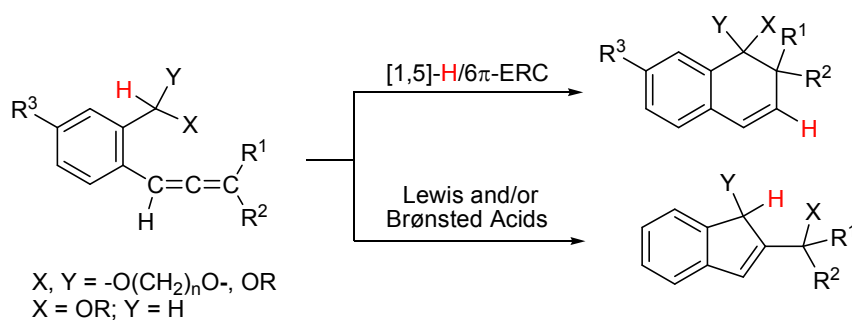
To study the ability of structurally related β -(phenyl)vinyl ketenimines and carbodiimides (that is, compounds **1** modified by intercalation of a C=C bond between the heterocumulenic unit and the moiety bearing the acetalic function) for undergoing analogous tandem processes but initiated by a [1,7]-H sigmatropic shift.

⁴ Alajarin, M.; Bonillo, B.; Orenes, R.-A.; Ortin, M.-M.; Vidal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9523.

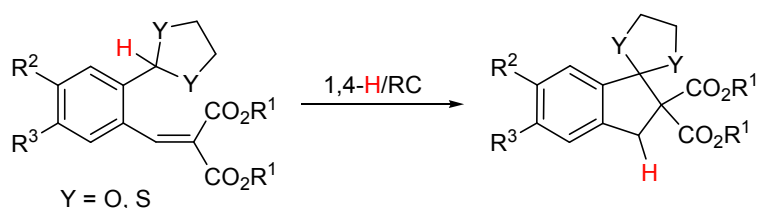


2. To study the ability of an allene fragment for replacing the heterocumulenic function in analogous tandem [1,5]-H shift/6π-ERC processes. If successful, these sequences would be also checked in phenylallenes bearing non-cyclic acetal and ether functions as hydride donor groups.

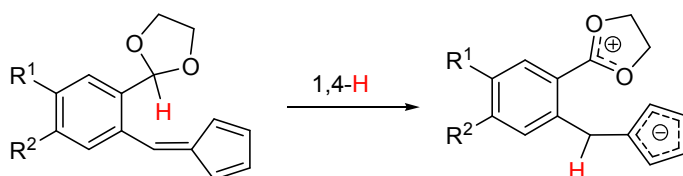
To test additional types of cycloisomerizations of the starting acetal-allenes, *i.e.* catalyzed by Lewis and Brønsted acids. Such processes could provide novel entries to substituted indenenes.



3. To study the ability of (dithio)acetalic hydrogen atoms for participating in non-classic H migrations, *i.e.* 1,4 hydride shifts. To this end, benzylidene malonates bearing acetalic units would be tested as putative molecular scaffolds, in which the terminus of the hydride shift is the β-carbon atom of the styryl moiety. If successful, a ring closure step of the resulting intermediate should follow, forming a new C-C bond between two quaternary carbons.



4. Taking into consideration the well-known reactions of fulvenes with charged nucleophiles for yielding aromatic cyclopentadienide anions, the study of intramolecular hydride migrations in acetal-fulvenes, *i.e.* 1,4 hydride shifts, was planned. The exocyclic carbon atom of the fulvene fragment seems a suitable terminus in such type of hydride migrations, although other classical [1,5], [1,7] or [1,9]-H shifts toward other carbon atoms of that fragment should not be ruled out. The exploration of reaction mechanisms by DFT computational methods is considered as an aid for analyzing the experimental results.



3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 [1,5]-H Shifts in 1,3-acetal-heterocumulenes

Taking into account that under thermal activation the *N*-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl ketenimines **1** undergo a [1,5]-H shift/ 6π -ERC tandem process to yield spiroquinolines (see Scheme 1.1), we reasoned that a similar transformation should occur by starting from the regioisomeric ketenimines of general structure **16**, in which the terminal N and C atoms of the ketenimine function are interchanged when compared with the atom connectivity in the isomeric structures **17** (Figure 3.1).

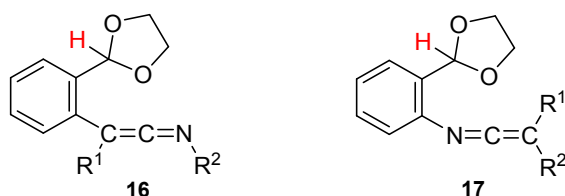
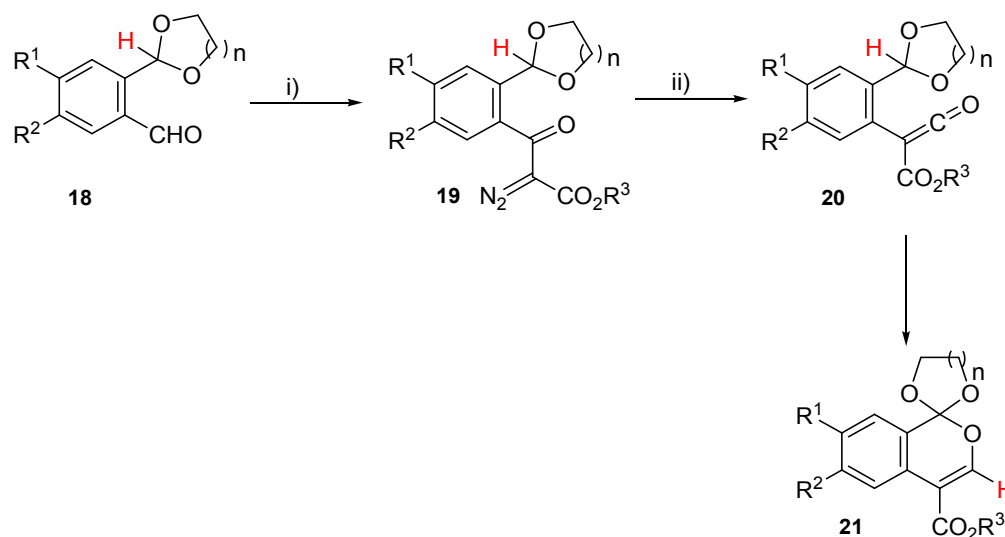


Figure 3.1. Structure of the regioisomeric ketenimines **16** and **17**

In order to experimentally check out this idea we addressed the synthesis and thermal activation of ketenimines type **16**, which should be reasonably accessible from the respective ketenes via the aza-Wittig methodology. We first prepared the new diazoacetoacetate derivatives **19**, bearing a 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane group, starting from the acetalic aldehydes **18** by following the simple and efficient one-pot procedure recently reported by the P. G. Steel's group.⁵ Treatment of dimethylsulfoxide solutions of the 2-(1,3-dioxolan-2-yl)benzaldehydes ($n = 1$) and 2-(1,3-dioxan-2-yl)benzaldehyde ($n = 2$) **18** with ethyl and methyl diazoacetate, in the presence of a catalytic amount of DBU, provided the respective aldol type products, α -diazo- β -hydroxy carbonyl compounds, which were oxidized *in situ* by the action of 2-iodoxybenzoic acid (IBX) to the diazoacetoacetates **19**, isolated in low to moderate yields. Not unexpectedly, the heating at reflux temperature of toluene solutions of diazodicarbonyl compounds **19** afforded the 1*H*-2-benzopyrans **21**, in moderate to good yields (Scheme 3.1, Table 3.1).



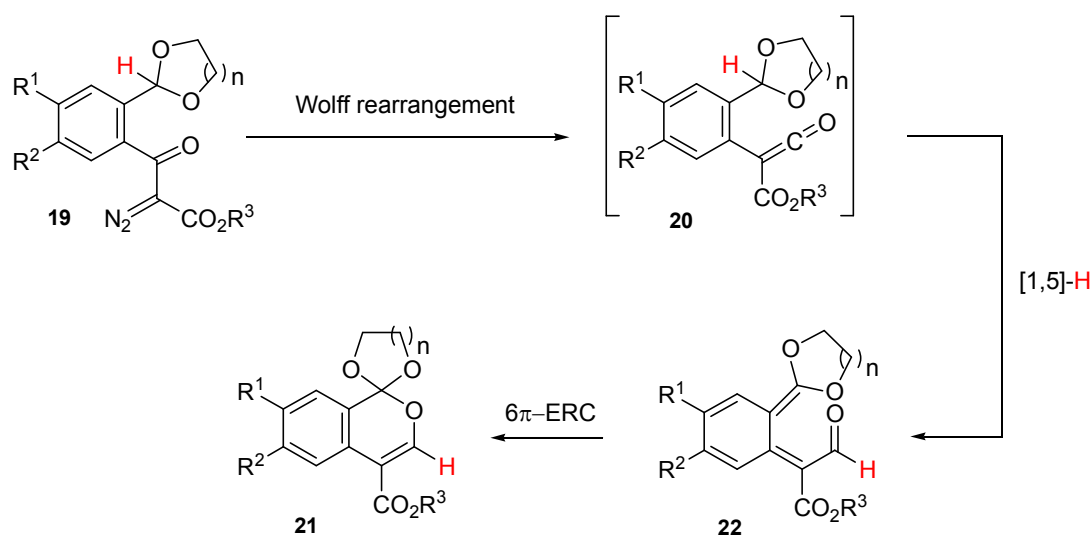
Scheme 3.1. Preparation of the 1*H*-2-benzopyrans **21**. *Reagents and conditions:* i) N₂CHCO₂R³, DBU, IBX, dimethylsulfoxide, r.t., 10 h; ii) anhydrous toluene, reflux, 2-3 h

Table 3.1. Diazoacetoacetates **19** and 1*H*-2-benzopyrans **21**

Compounds	n	R ¹	R ²	R ³	Yield 19 (%)	Yield 21 (%)
19a, 21a	1	H	H	CH ₃ CH ₂	30	55
19b, 21b	1	H	H	CH ₃	43	73
19c, 21c	1	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	45	55
19d, 21d	1	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	45	43
19e, 21e	1	OCH ₂ O		CH ₃	40	50
19f, 21f	2	H	H	CH ₃ CH ₂	33	70

⁵ Erhunmwunse, M. O.; Steel, P. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8675.

It seems reasonable that by heating the diazoacetates **19** should undergo the initially expected Wolff rearrangement leading to ketenes **20**,⁶ which under the thermal reaction conditions experimented the [1,5]-H migration of the acetalic hydrogen atom to the central carbon atom of the ketene fragment resulting into the *ortho*-xylylenes **22**. These reactive intermediates further cyclized *via* a 6π electrocyclic ring closure for yielding the final spirobenzopyrans **21** (Scheme 3.2). The presence of the electron withdrawing alkoxy carbonyl group at the C β carbon atom of the ketene unit should have an activating effect in the [1,5]-H shift step, as this mechanistic step is interpreted as a hydride-like H atom migrating to the electrophilic *sp*-hybridized carbon atom of the ketene, similarly to what we have found with other [1,5]-H shifts occurring in ketenimines and carbodiimides reported previously by our group.¹⁻⁴



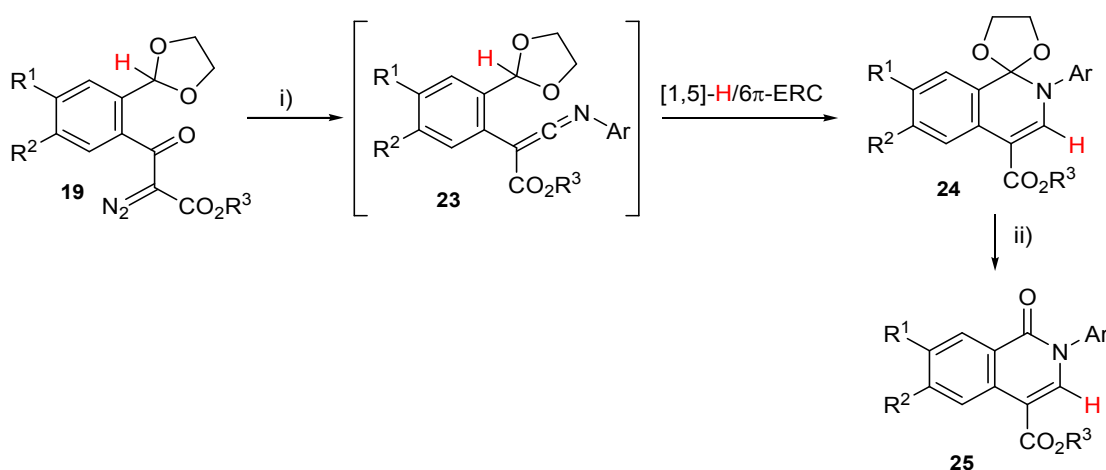
Scheme 3.2. Postulated mechanism for the conversion **19** → **21**

Similar transformations were accomplished when the starting diazo compounds were built on a thiophene scaffold or contain, instead the alkoxy carbonyl substituent, either electron-withdrawing groups such as diphenylphosphoryl or a plain phenyl group, giving rise to the respective thienopyrans or benzopyrans.

Following our experiments with ketenes, we next addressed the exploration of the initially planned chemical transformations of analogous ketenimines. For the synthesis of the new ketenimines (general structure **16** in Figure 3.2) we selected the efficient protocol based on the aza-Wittig reaction between iminophosphoranes and ketenes. To this end, we envisaged to use some of the ketenes taking part as reactive non-isolated intermediates in the sequences

⁶ Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 129.

represented in Schemes 3.1 and 3.2. Obviously, such strategy is based upon the reasonable expectation that the easy aza-Wittig process between the iminophosphorane and the *in situ* generated ketene, for yielding ketenimines, would occur more rapidly than the competitive [1,5]-H shift toward the ketene fragment. Pleasingly, we found that mixtures of the diazo compounds **19** and different *N*-aryl iminophosphoranes heated in toluene solution gave rise to the desired spiroisoquinolines **24** *via* a tandem [1,5]-H/6 π -ERC process in the putative ketenimine intermediates **23**, which were spectroscopically detected (IR $\nu = 2000\text{ cm}^{-1}$) in the reaction medium during the first stages of these reactions. Compounds **24e-g** were identifiable in the ^1H NMR spectrum of the final reaction mixture but could not be isolated as such, undergoing hydrolysis of the acetal group during its chromatographic purification by silica gel column chromatography, finally yielding the isoquinolones **25e-g** (Scheme 3.3, Table 3.2).



Scheme 3.3. Preparation of spiroisoquinolines **24** and isoquinolones **25**. *Reagents and conditions:* i) Ar-N=PPh₃, anhydrous toluene, reflux, 2 h; ii) silica gel

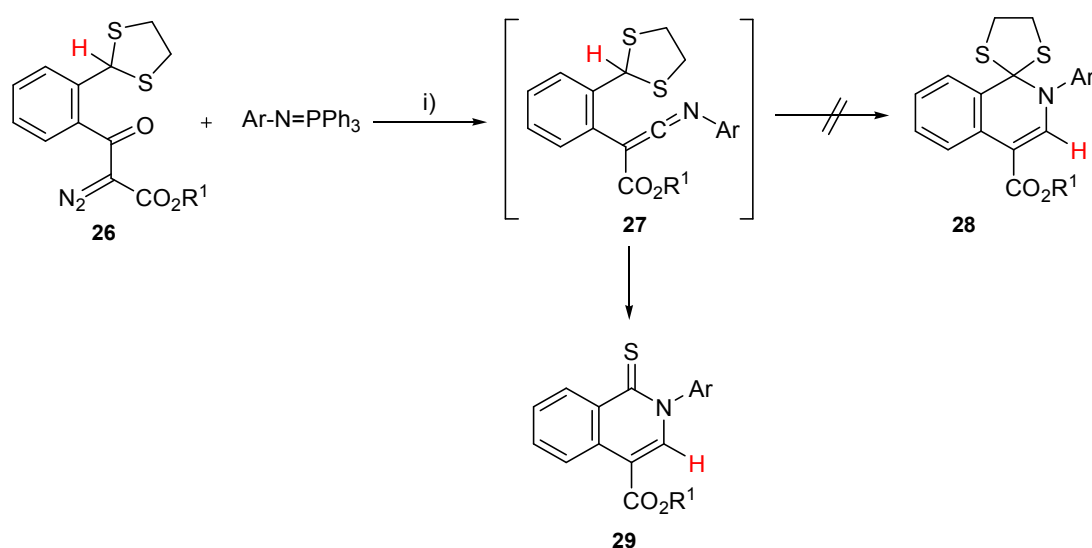
Table 3.2. Isoquinolines **24a-d** and isoquinolones **25e-g**

Compound	Ar	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)
24a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃ CH ₂	99
24b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	70
24c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃ CH ₂	65
24d	1-naphtyl	H	H	CH ₃ CH ₂	90
25e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	60
25f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃	60
25g	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	OCH ₂ O		CH ₃ CH ₂	80

3.2 [1,5]-H shifts in 1,3-dithioacetal-heterocumulenes

Based on the previous results obtained by our research group, we also considered the 1,3-dithiolane ring as the hydride donor fragment in similar sequences.

First we examined the thermal activation of the dithiolane-ketenimines **27**. When heated toluene solutions of the mixtures of diazoacetates **26** and *N*-aryl iminophosphoranes a new tandem process took place. After the purification step, isoquinolinethiones **29** were isolated in good yields, instead of the expected spiroisoquinolines **28** resulting from the planned [1,5]-H shift/ 6π -ERC domino sequence.



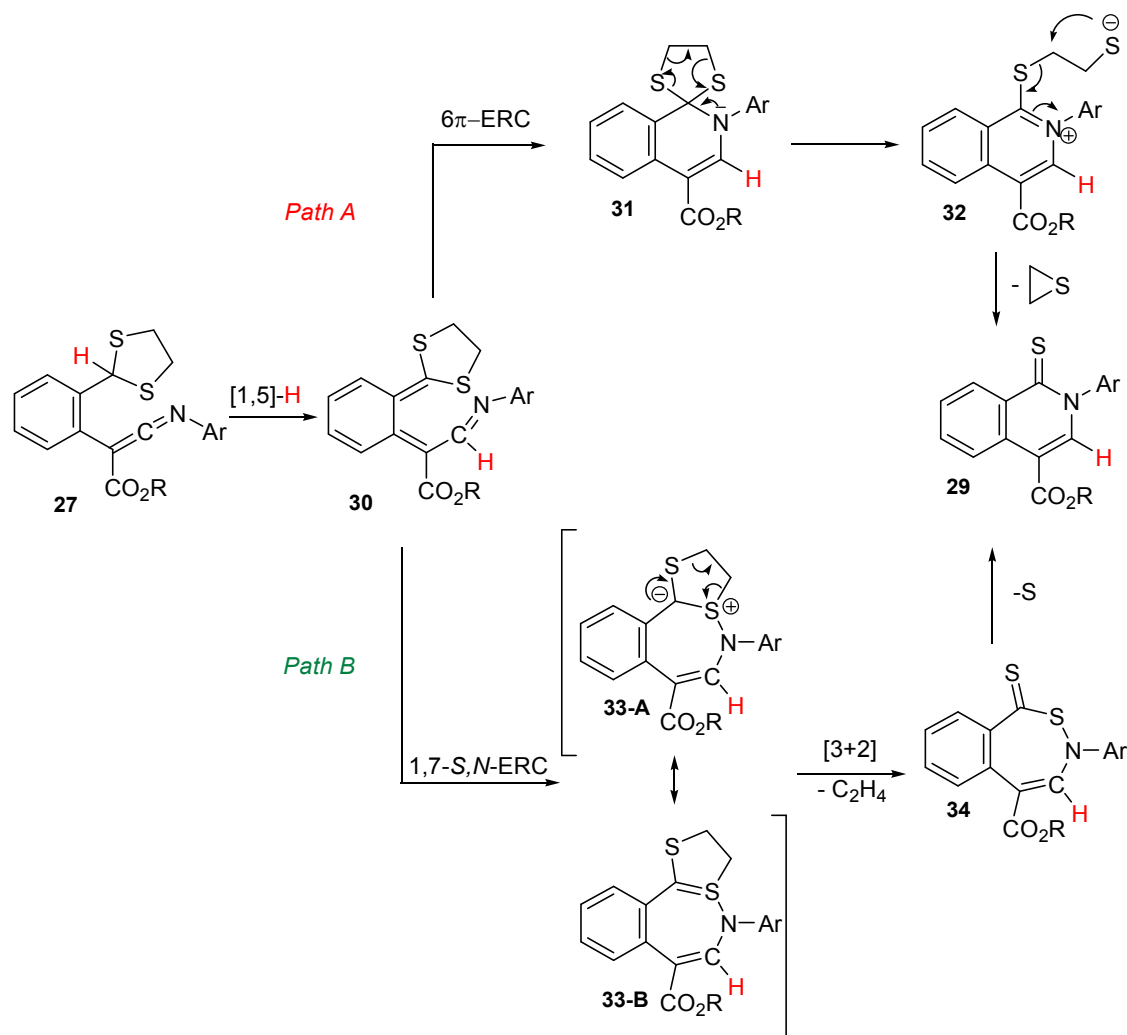
Scheme 3.5. Preparation of isoquinolinethiones **29**. *Reagents and conditions:* i) anhydrous toluene, reflux, 20 h

Table 3.3. Isoquinolinethiones **29**

Compound	Ar	R ¹	Yield 29 (%)
29a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	74
29b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	70
29c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	58
29d	1-naphthyl	CH ₃ CH ₂	60
29e	1-naphthyl	CH ₃	44

Two mechanisms are conceivable for explaining the conversion of ketenimines **27** in isoquinolinethiones **29**. Both reaction paths start by a [1,5]-H shift step to yield the *o*-xylylenes **30** (Scheme 3.6). Transient **30** may then follow either *Path A* or *Path B*. Thus, they could

undergo a subsequent 6π -ERC to yield the spiroisoquinolines **31** and then a ring-opening event at their thioacetalic unit for furnishing the zwitterionic intermediates **32**. The hyperconjugative $n(\text{N}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-S})$ interaction would aid this latter mechanistic step. Finally, the polar species **32** would lead to the final thioamides **29** by extrusion of a molecule of thiirane (*Path A*).⁷



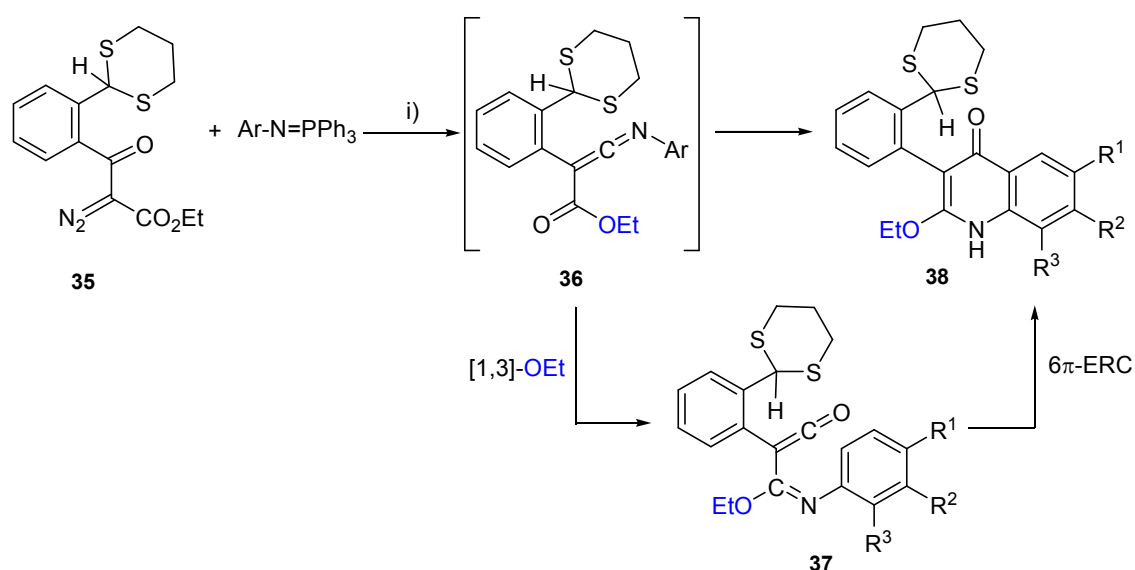
Scheme 3.6. Mechanistic proposals for explaining the formation of isoquinolinethiones **29**

In contrast, if intermediates **30** follow *Path B* they would then experiment a rare 1,7-S,N-ERC step to give the sulphur ylides **33**. Afterward these intermediates **33** would undergo a [3 + 2] cycloreversion at their dithioacetalic rings, with elimination of one ethylene molecule, for yielding species **34**. The extrusion of the sulphur atom connecting the N atom to the C=S function in **34** would finally yield the isoquinolinethiones **29**.³

⁷ (a) Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 711. (b) Barluenga, J.; Fernandez-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E.; Fernandez-Mari, F.; Salinas, A.; Olano, B. *Chem. Eur J.* **2001**, *7*, 3533.

We next envisaged that the replacement of the 1,3-dithiolane function by 1,3-dithiane would probably avoid the extrusion steps in the mechanisms discussed above. This structural modification would perhaps allow the isolation of some of the putative intermediates, such as those analogous to spiroisoquinolines **31** or to compounds **33** in Scheme 3.6.

However, toluene solutions containing a mixture of the diazoacetate compounds **35** and *N*-aryliminophosphoranes provided by heating the quinolones **38**. Formation of these heterocyclic compounds could be justified by attending to the results obtained in the thermal treatment of structurally analogous *C*-alkoxycarbonyl-*N*-aryl ketenimines, as reported by Motoyoshiya and Wentrup.⁸ Thus, conversion **36** → **38** should proceed by a [1,3]-OEt shift from the ester function to the central carbon atom of the ketenimine unit to give the imidoylketene **37** that should then undergo a 6π-ERC to yield the final quinolone **38**.



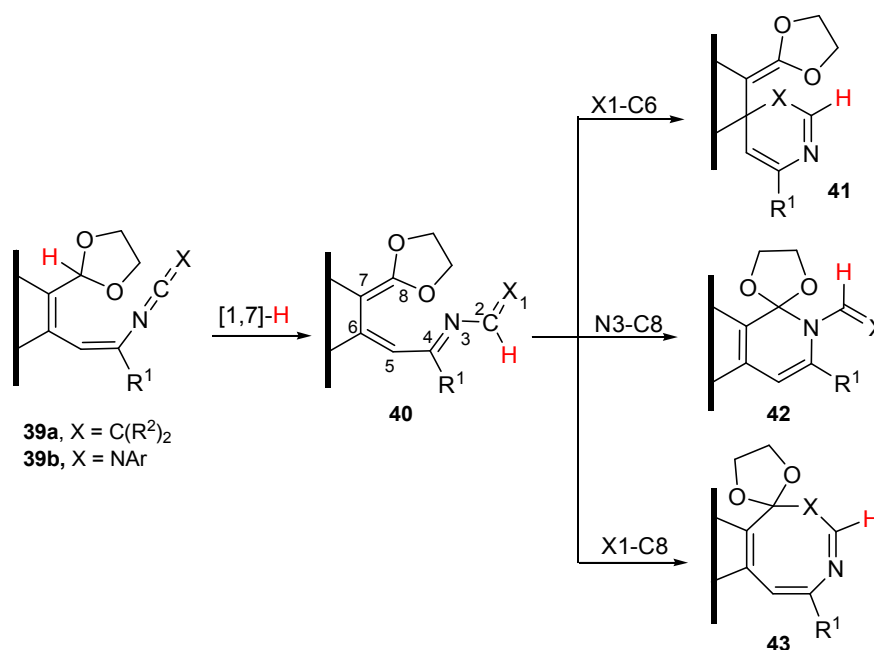
Scheme 3.7. Preparation of the quinolones **38**. *Reagents and conditions:* i) anhydrous toluene, reflux, 20 h

3.3 [1,7]-H shifts in 1,3-dioxolane-heterocumulenes

The preparation of several *N*-styrylketenimines and carbodiimides of general structure **39** (Scheme 3.8) was next attempted. The main variation with respect to the previously shown acetal-heterocumulenes is the insertion of a C=C double bond between the heterocumulenic function and the fragment bearing the dioxolane ring. The main aim of this structural

⁸ (a) Motoyoshiya, J.; Takagi, A.; Hirakawa, K.; Kakurai, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 597. (b) Finnerty, J. J.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1909.

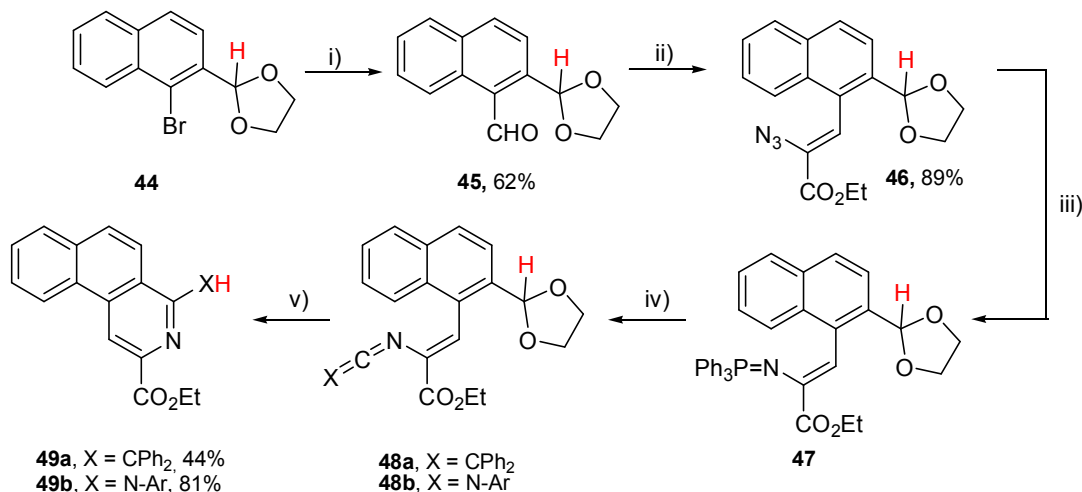
modification was to examine the suitability of heterocumules **39** for experiencing a 1,7 hydride-like transfer from the acetalic carbon atom to the electron deficient central carbon atom of the ketenimine or carbodiimide fragment. The putative 3-aza-1,3,5,7-octatetraenic intermediates **40**, resulting from such H shift, could further cyclize by two alternative 6 π -ERC modes, either by closure of the X1-C2-N3-C4-C5-C6 3-azatriene system *via* X1-C6 bond formation or by cyclization of the N3-C4-C5-C6-C7-C8 1-azatriene fragment through N3-C8 bond formation, to give diverse pyridines **41** and **42**, respectively. An alternative cyclization mode is the 8 π -ERC with X1-C8 bond formation to afford azocines **43**. The potential periselectivity of this cyclization step adds further interest to the study of this type of [1,7]-H shift.



Scheme 3.8. Possible tandem processes with *N*-styrylketenimines and carbodiimides **39**

Bromo-lithium exchange in 2-(1-bromo-2-naphthyl)-1,3-dioxolane **44** using *n*-butyllithium, in diethyl ether at -78 °C, and further reaction with DMF provided 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-naphthaldehyde **45**. Condensation of aldehyde **45** with ethyl azidoacetate in the presence of sodium ethoxide in ethanol at -15 °C led to β -(1-naphthyl)vinyl azide **46**. The imination reaction of triphenylphosphine with the azide **46**, in anhydrous diethyl ether at room temperature, yielded the triphenyliminophosphorane **47**. The aza-Wittig reaction of iminophosphorane **47** with diphenylketene in toluene solution at room temperature led to the ketenimine **48a**. When the toluene solution containing ketenimine **48a** was heated at reflux temperature for 1 h the 4-diphenylmethylbenz[*f*]isoquinoline **49a** was formed and isolated in moderate yield (44%). The reaction of iminophosphorane **47** with 4-methylphenylisocyanate in

toluene at room temperature gave carbodiimide **48b**. Under severe thermal conditions (toluene, 170 °C, sealed tube, 24 h) the carbodiimide converted into the 4-(4-methylphenyl)aminobenz[*f*]isoquinoline **49b** (81% yield).⁹

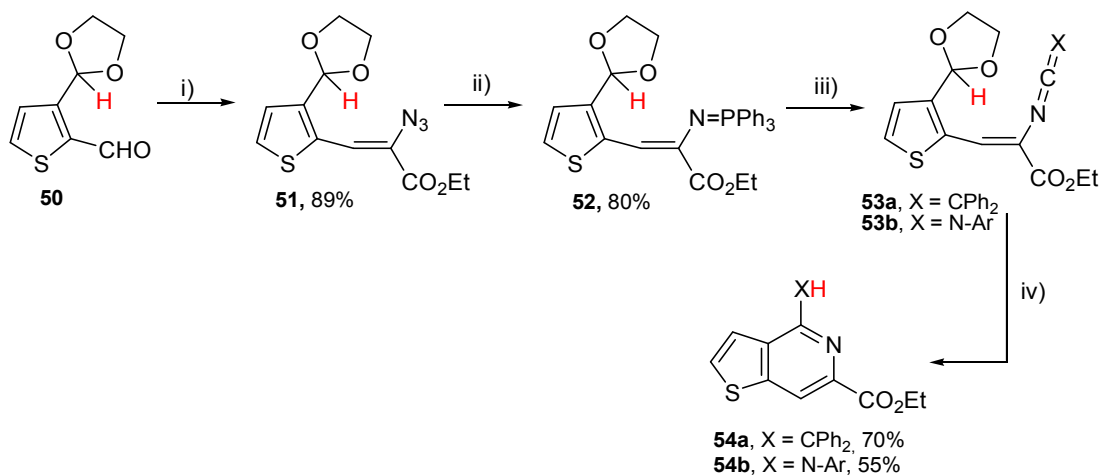


Scheme 3.9. Preparation of the isoquinolines **49**. *Reagents and conditions:* i) *n*-BuLi, DMF, anhydrous diethyl ether, -78 °C \rightarrow r.t., 16 h; ii) N₃CH₂CO₂Et, Na, anhydrous ethanol, -15 °C for 3 h, then 12 h r.t.; iii) PPh₃, anhydrous diethyl ether, r.t., 16 h; iv) For X = CPh₂: Ph₂C=C=O, anhydrous toluene, r.t., 30 min. For X = NAr: 4-CH₃-C₆H₄-N=C=O, anhydrous toluene, r.t., 1 h. v) For X = CPh₂: anhydrous toluene, reflux, 1 h. For X = NAr: anhydrous toluene, 170 °C, sealed tube, 24 h

The outcome of the conversions of heterocumulenes **48** into **49** was striking as the 1,3-dioxolane fragment was absent from the structure of the reaction products. One H atom of such fragment, presumably the most labile acetalic proton, becomes incorporated into **49a** and **49b**, apparently at the exocyclic C and N atoms linked to C(4) of the benz[*f*]isoquinoline ring system. In order to prove that this outcome is not privative of the 1,2-disubstituted naphthalene scaffolding linking the vinylheterocumulene and dioxolane fragments, we next addressed the study of two new similar heterocumulenes built on a 2,3-disubstituted thiophene nucleus.

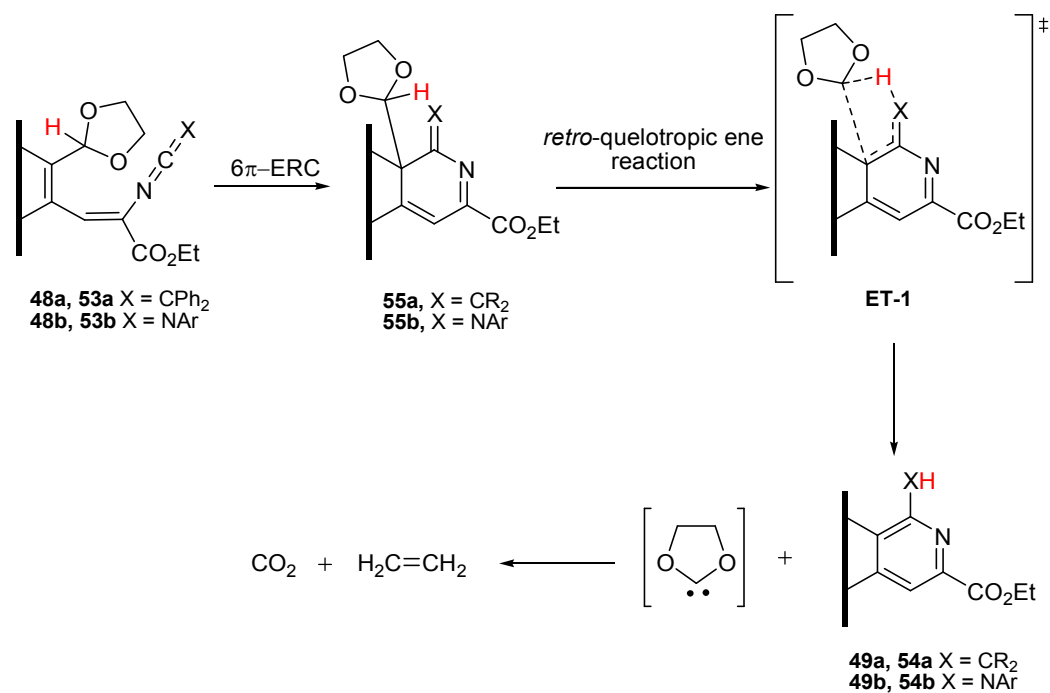
Ketenimine **53a** was generated in toluene solution by reaction of compound **52** with diphenylketene and activated by heating at 80 °C for converting into the 4-diphenylmethylthieno[3,2-*c*]pyridine **54a** (70% yield) (Scheme 3.14). Carbodiimide **53b**, synthesized by reacting **52** with 4-methylphenylisocyanate experienced cyclization to the 4-(4-methylphenyl)aminothiemo[3,2-*c*]pyridine **54b** (55% yield) by thermal treatment in toluene solution at 160 °C in a sealed tube.

⁹ Molina, P.; Fresneda, P. M.; Hurtado, F. *Synthesis* **1987**, 45.



Scheme 3.10. Preparation of thienopyridines **51**. *Reagents and conditions:* i) N₃CH₂CO₂Et, Na, anhydrous ethanol, -15 °C for 3 h, then r.t. for 12 h; ii) PPh₃, anhydrous diethyl ether, r.t., 16 h; iii) For X = CPh₂: Ph₂C=C=O, anhydrous toluene, r.t., 30 min. For X = NAr: 4-CH₃-C₆H₄-N=C=O, anhydrous toluene, r.t., 1 h; iv) For X = CPh₂: anhydrous toluene, 80 °C, 2 h. For X = NAr: anhydrous toluene, 160 °C, sealed tube, 24 h

We envisaged a reasonable mechanism for explaining the conversion of ketenimines **48a** and **53a** and carbodiimides **48b** and **53b** into the corresponding fused pyridines **39** or **54**. It involves a 6π-ERC of the heterocumulenic acetals as the first step to give intermediates **55** (Scheme 3.11). These species would then experience a *retro*-cheletropic ene reaction through **ET-1** with extrusion of 2-carbena-1,3-dioxolane to provide the final fused pyridines, a process that is probably favoured because the newly formed double bond completes an aromatic system (the pyridine ring). As it has been previously disclosed, the generated ethylenedioxy carbene should immediately fragment into carbon dioxide and ethylene.



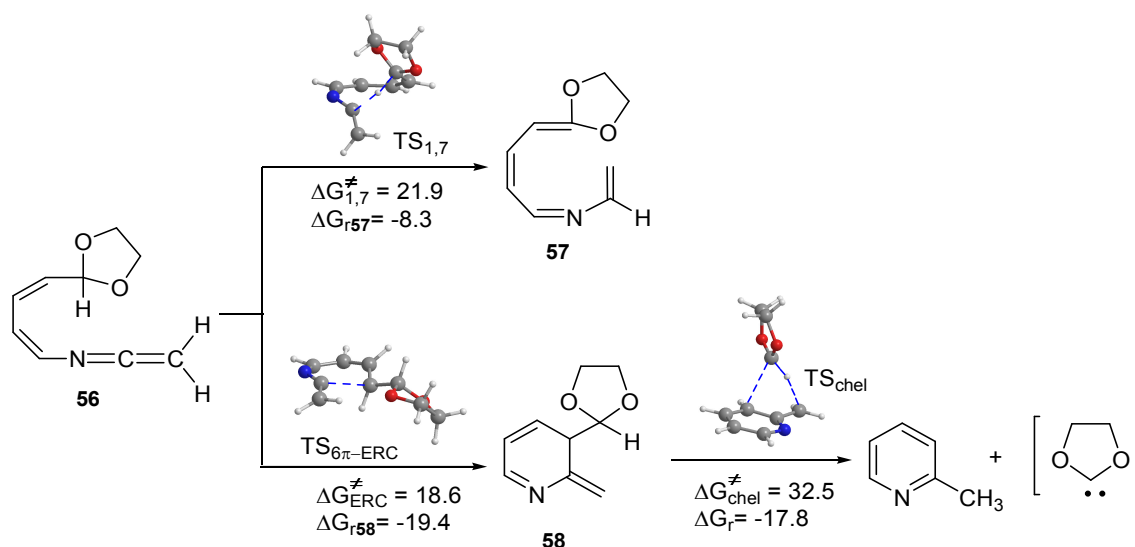
Scheme 3.11. Mechanistic sequence explaining the formation of the fused pyridines **49** and **54**

As far as we are aware, no examples of cheletropic ene reactions are known, whereas only a few fragmentations that can be interpreted as the reversal of these processes have been reported.¹⁰ A differentiating fact of the *retro*-cheletropic ene reactions presumably involved in the above results is the new divalent species acting as the chelefuge, 2-carbena-1,3-dioxolane instead of the habitual carbon monoxide.¹¹ We compared by computational evaluation these two chelefuges, founding that the ability of 2-carbena-1,3-dioxolane as chelefuge is intrinsically comparable, even slightly better, than that of carbon monoxide in this kind of transformations.

We also targeted to investigate by computations the transformations of the heterocumulenes used in the experimental study into the corresponding fused pyridines, trying to discern why these molecules do not experience the initially planned [1,7]-H shift but instead electrocyclicize and further extrude the dialkoxycarbene. We first chose the structurally simplest *N*-[(1*Z*,3*Z*)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)buta-1,3-dienyl] ketenimine **56** as a model of the heterocumulenes used in the experimental work.

¹⁰ (a) Grimme, W.; Härter, M. W.; Sklorz, C. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1959. (b) Gholami, M. R.; Izadyar, M. *THEOCHEM* **2004**, 672, 61; (c) Jung, M. E.; Zimmerman, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7813. (d) Crawford, R. J.; Lutener, S.; Tokunaga, H. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3951.

¹¹ (a) Yamada, S.; Ishikawa, H.; Matsumoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2155. (b) Lemal, D. M.; Gosselink, E. P.; McGregor, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 582.



Scheme 3.12. Computed mechanistic paths for the conversion of ketenimine **56** into the azaoctatetraene **57** and into 2-methylpyridine + 2-carbena-1,3-dioxolane

We located the transition state $\text{TS}_{1,7}$ connecting **56** with the 3-azaoctatetraenic system **57** by [1,7]-H shift of the acetalic proton. The transition state $\text{TS}_{1,7}$ shows a nice helical geometry as expected for this class of sigmatropic rearrangement. The alternative 6π electrocyclic ring closure of **56** leading to 3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydro-2-methylenepyridine **58** takes place via the transition structure $\text{TS}_{6\pi\text{-ERC}}$, slightly below in energy than $\text{TS}_{1,7}$ (18.6 vs 21.9 kcal.mol⁻¹, respectively). In addition, the 2-methylenepyridine **58** is thermodynamically more stable than the azaoctatetraene **57**. The 2-methylenepyridine **58** further fragments into 2-carbena-1,3-dioxolane and 2-methylpyridine via the transition structure TS_{chel} . The calculated energy barrier for this step is 32.5 kcal.mol⁻¹, and the reaction energy -17.8 kcal.mol⁻¹. The overall process, including the fragmentation of 2-carbena-1,3-dioxolane, i.e., the conversion of ketenimine **56** into 2-methylpyridine, CO₂ and ethylene, is highly exergonic (-90.0 kcal.mol⁻¹).

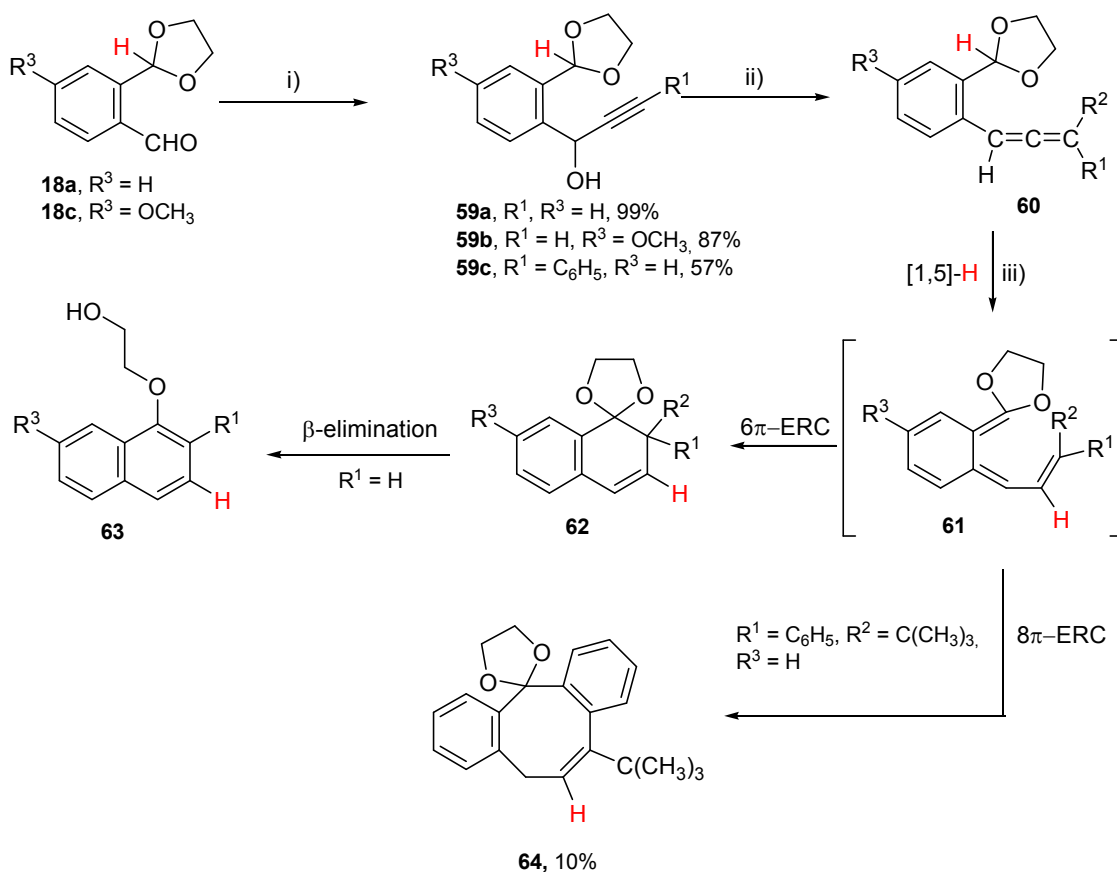
Consequently, on the basis of kinetic and thermodynamic grounds, the [1,7]-H shift via $\text{TS}_{1,7}$ leading to **57** is predicted to be non competitive with the experimentally observed reaction channel, the electrocyclization/extrusion tandem processes of the (het)arene fused analogues of **56**.

3.4 [1,5]-H shifts in 1,3-acetal-allenes

Based on the previous results of the [1,5]-H shift/ 6π -ERC tandem processes in acetal-ketenes and acetal-ketenimines (see Schemes **1.1**, **3.1** and **3.4**), and taking into account that allenes are prone to participate in [1,5]-H shifts, we reasoned that the central carbon atom of an

allene function might also act as the terminus of a [1,5]-H shift having its origin at an adequately placed acetalic carbon atom. Analogous tandem processes in substrates bearing non-cyclic acetalic and ether functions as the hydride donors were also planned.

This strategy was first assayed with allenes of general structure **60**, bearing a 1,3-dioxolane moiety as the potential hydride donor group, whose preparation relies upon propargylic alcohols **59**. Alcohols **59** were prepared in excellent yields by addition of ethynyl and phenylethynyl magnesium bromides to 2-(1,3-dioxolan-2-yl)benzaldehydes **18**. The conversion of alcohols **59a,c** into allenes **60a,b,l** in which R² is an alkyl group was carried out following a two-step sequence consisting of the treatment of compounds **59a,c** with methyl chloroformate, in the presence of pyridine, and subsequent copper-mediated S_N2' substitution reaction of the resulting propargylic carbonates by alkylmagnesium cuprates. The direct coupling of propargylic alcohol **59a** with arylboronic acids, under palladium catalysis, produced the 1,3-disubstituted allenes **60c-g** wherein R¹ is an aryl group. The reaction of alcohols **59a,b** with chloroaryl phosphines and diethyl chlorophosphite, in the presence of pyridine, afforded allenyl diaryl phosphine oxides **60h-j,m** [R⁴ = (O)PAr₂] and allenyl phosphonic acid diethyl esters **60k,n** [R⁴ = (O)P(OEt)₂]. The heating at reflux temperature, or at 150-160 °C in a sealed tube, of toluene solutions of 1,3-dioxolane-allenes **60** afforded the spironaphthalenes **62** or, in most of the studied cases, the 1-(2-hydroxy)ethoxy-2-substituted naphthalenes **63**, isolated in acceptable yields (Scheme 3.13, Table 3.4). Spirocycles **62** in which R¹ = H in situ convert into 1-(2-hydroxy)ethoxynaphthalenes **63** by a formal β-elimination process that results in the opening of the dioxolane ring, energetically favoured by the resultant gain of extra aromatic stability. For some reason, probably related with the bulkiness of the *tert*-butyl group, compound **62a** [R¹ = R³ = H; R² = C(CH₃)₃] did not experience this latter step.



Scheme 3.13. Preparation of the naphthalenes **62** and **63** and dibenzocyclooctene **64**. *Reagents and conditions:* i) R¹C≡CMgBr, THF, 0 °C, 40 min h; ii) For R² = alkyl: a) ClCO₂CH₃, pyridine, dichloromethane, 0 °C, 1 h; b) R¹MgBr, CuI, LiBr, THF, 0 °C, 40 min. For R² = aryl: ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, dioxane, 90 °C, 15 min. For R² = (O)P(R⁴)₂: ClP(R⁴)₂, pyridine, CH₂Cl₂/Et₂O, 0 °C → r.t., 10 h; iii) For **62a**, **63b** and **64**: toluene, 150-160 °C, sealed tube, 30-72 h. For **63c-k,m,n**: toluene, reflux, 3-48 h

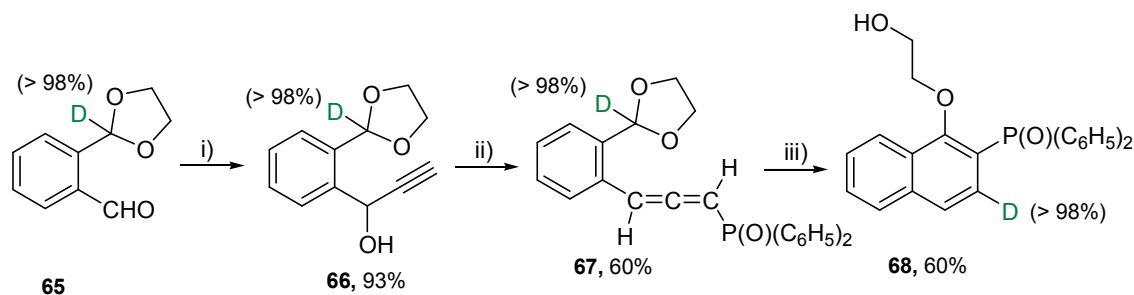
Under the applied thermal conditions (toluene, 160 °C, sealed tube, 48 h) allene **60I** [R¹ = C₆H₅; R² = C(CH₃)₃, R³ = H] provided a very complex reaction mixture, from which we were only able to isolate the 7,12- dihydrodibenzo[*a,d*]cyclooctene **64**, although in very low yield (10 %). The formation of dibenzocyclooctene **64** is reasonably rationalized as resulting from an initial 1,5-hydride shift and cyclization of the resulting reactive intermediate **61** by an 8π electrocyclic ring closure,¹² followed by a prototropic equilibration (Scheme 3.13). The alternative 6π-electrocyclization, that was initially presumed, is apparently prevented by the severe steric congestion caused by the phenyl and *tert*-butyl substituents at one end of the appropriate hexatrienic system.

¹² (a) Ma, S.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4942. (b) Zhu, C.; Zhang, X.; Lian, X.; Ma, S. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7817.

Table 3.4. Allenes **60**, spironaphthalene **62a**, **62m,n**, naphthalenes **63b-k**.

Entry	Substrate, product	R ¹	R ²	R ³	Yield 60a-n (%)	Yield 62a,m,n 63b-k (%)
1	60a , 62a	H	C(CH ₃) ₃	H	88	50
2	60b , 63b	H	CH ₃	H	47	30
3	60c , 63c	H	C ₆ H ₅	H	48	70
4	60d , 63d	H	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	30	78
5	60e , 63e	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	41	57
6	60f , 63f	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	31	58
7	60g , 63g	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	44	65
8	60h , 63h	H	(O)P(C ₆ H ₅) ₂	H	68	80
9	60i , 63i	H	(O)P(C ₆ H ₅) ₂	OCH ₃	43	89
10	60j , 63j	H	(O)P(2-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂	H	25	60
11	60k , 63k	H	(O)P(OCH ₂ CH ₃) ₂	H	81	93
12	60l , 64	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃	H	75	10
13	60m , 63m	C ₆ H ₅	(O)P(C ₆ H ₅) ₂	H	70	79
14	60n , 63n	C ₆ H ₅	(O)P(OCH ₂ CH ₃) ₂	H	20	65

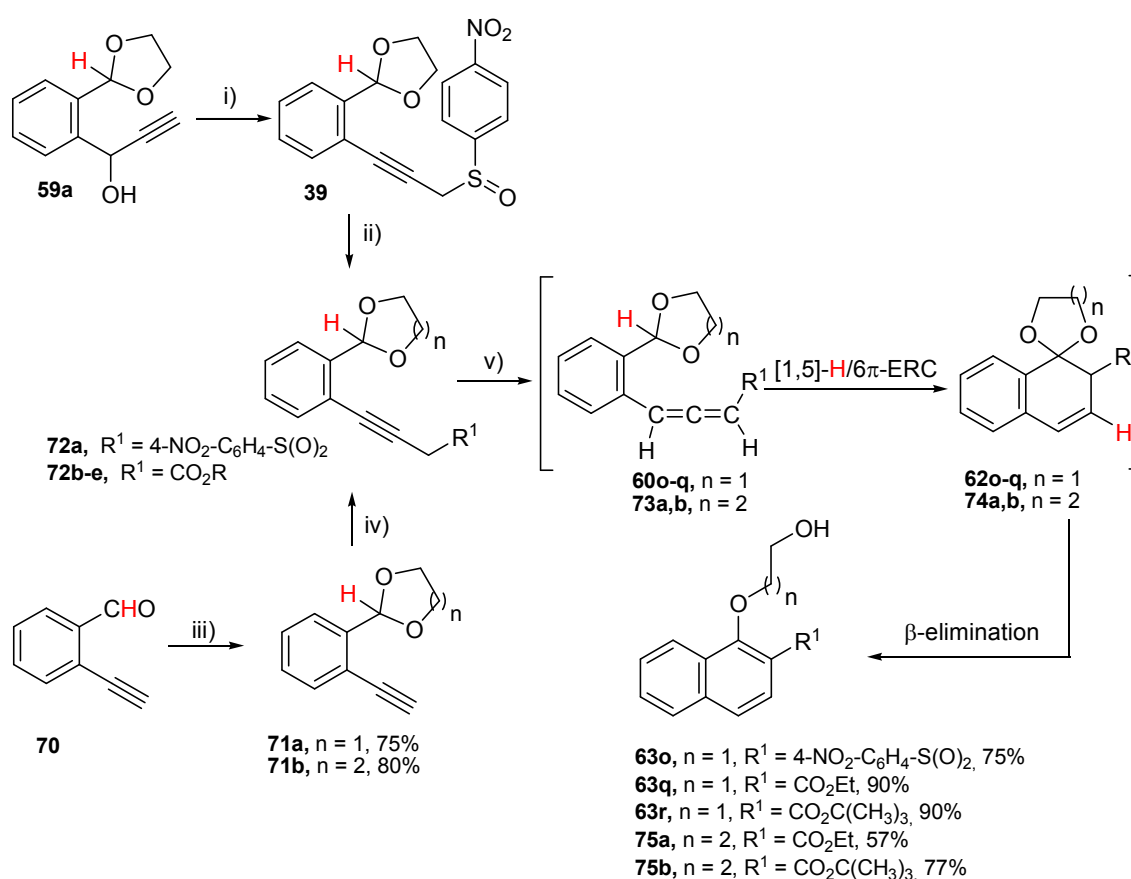
In order to assess our mechanistic interpretation, we next carried out a deuterium labelling experiment. Monodeuterated **67**, easily prepared from 2-bromobenzaldehyde-*formyl-d* **65** by acetalization/formylation, was submitted to the whole reaction sequence converting it into naphthalene **68** (Scheme 3.18). As presumed, the ¹H NMR spectrum of **68**, when compared with that of non-deuterated **63h**, clearly shows the apparently complete disappearance of the doublet doublet integrating one proton and centred at 6.91 ppm, which is attributed to the H-C3 proton of the naphthalene nucleus of **68**, coupled to H-C4 (³J_{HH} = 8.4 Hz) and to the phosphorus atom (³J_{HP} = 12.0 Hz). Additional spectral data of **68** are in accord with its indicated structure.



Scheme 3.14. Preparation of the deuterated naphthalene **68**. Reagents and conditions: i) HC≡CMgBr, THF, 0 °C, 40 min; ii) CIP(C₆H₅)₂, pyridine, CH₂Cl₂/Et₂O, 0° C → r.t., 10 h. iii) toluene, reflux, 4 h

Next we faced with the application of similar tandem processes to related allenenes bearing alternative electron withdrawing substituents at their terminal carbon atom. With this aim, and

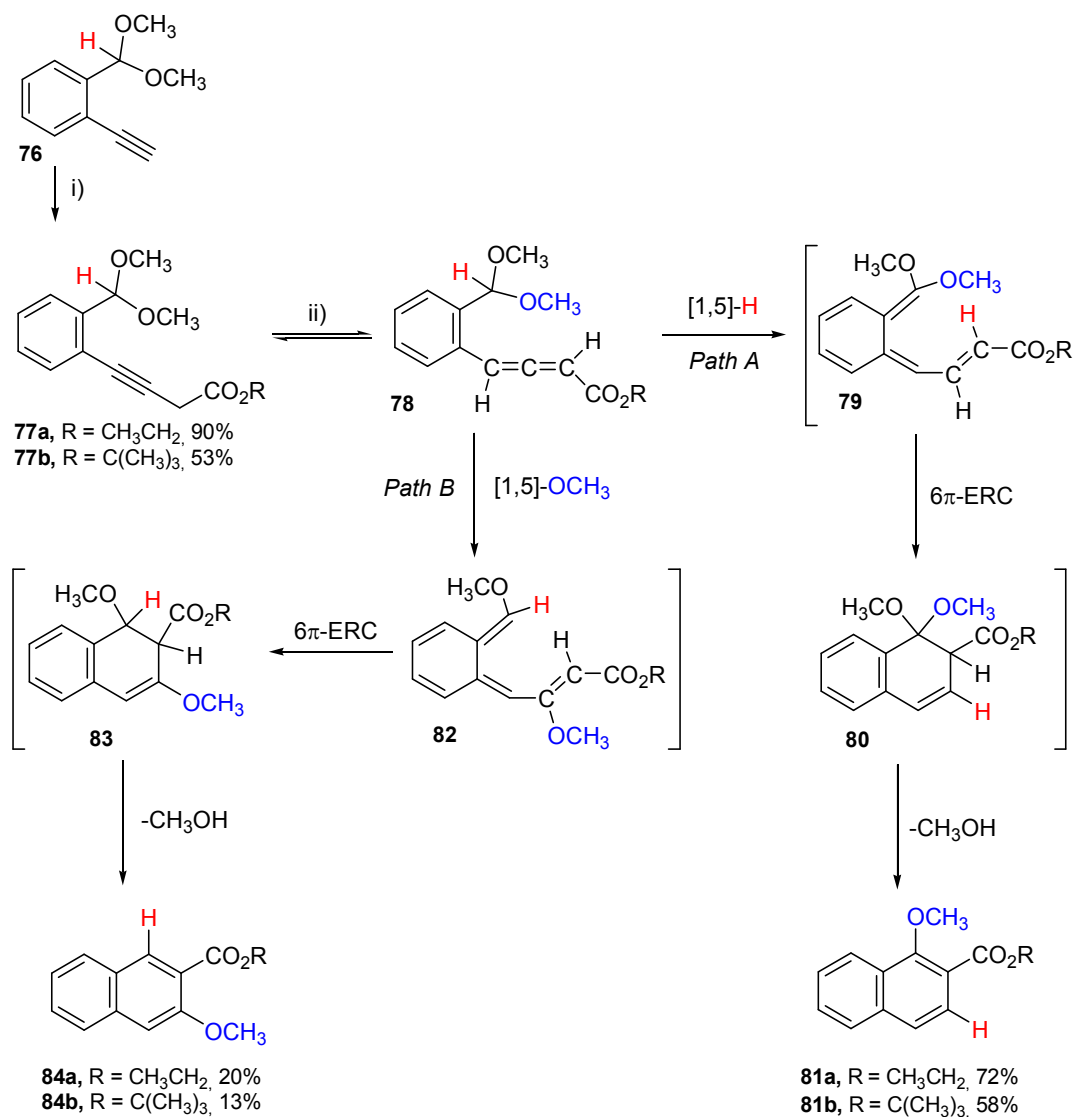
taking into account that allenes can be habitually obtained by base-catalyzed isomerizations of alkynes **72** we prepared the propargylic sulfone **72a** ($n = 1$, $R^1 = \text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$) and the 3-alkynoates **72b-e** ($n = 1,2$, $R^1 = \text{CO}_2\text{R}^5$) as potential precursors of the new allenes to be utilized in our tandem sequences. Reaction of alcohol **59a** with 4-nitrophenylsulfenyl chloride and triethylamine led to the formation of a sulfoxide **69** that was immediately oxidized with *meta*-chloroperbenzoic acid to the propargylic sulfone **72a**. The coupling of phenylacetylenes **71**, prepared by treatment of 2-ethynylbenzaldehyde **70** with 1,2-ethanediol and 1,3-propanediol under *para*-toluenesulfonic acid catalysis, with ethyl and *tert*-butyl diazoacetate in the presence of copper iodide gave the new 3-alkynoates **72b-e**. Exposing compounds **72** to a catalytic amount of triethylamine in refluxing toluene allowed for equilibrium concentration of allenes **60o-q** ($n = 1$) and **73a,b** ($n = 2$) to be formed, which under such reaction conditions undergo the tandem [1,5]-hydride shift/ 6π -electrocyclization/ β -elimination process to furnish medium to good yields of the corresponding substituted naphthalenes **63o-r** and **75** (Scheme 3.15).



Scheme 3.15. Preparation of the naphthalene **63o-s** and **75a,b**. *Reagents and conditions:* i) $\text{ClSC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4}$, Et_3N , THF, -78°C , 1 h; ii) *m*-CPBA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$ (sat.), 0°C , 1 h; iii) $\text{HO(CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, *p*-TsOH (cat), benzene, reflux, 4 h; iv) $\text{N}_2=\text{CHCOOR}$, CuI, CH_3CN , r.t., 10 h; v) toluene, Et_3N (cat), reflux, 4-5 h

Our next development in these tandem processes based on the internal transfer of a hydrogen atom as a hydride onto the central carbon atom of an allene moiety relies on the utilization of substrates bearing non-cyclic acetalic and ether functions at benzylic positions as the potential hydride-releasing fragments. By using this type of substrates we anticipated that the migration of an alkoxy group could effectively compete with that of the hydrogen atom, as suggested by some related results.

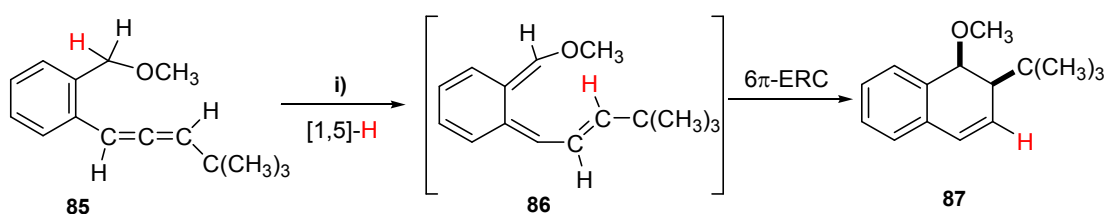
Copper-catalyzed coupling of 1-(dimethoxymethyl)-2-ethynylbenzene **76** with ethyl and *tert*-butyl diazoacetate provided the corresponding 3-alkynoates **77**. The heating of toluene solutions of compounds **77** containing a catalytic amount of triethylamine promoted their conversion into mixtures of the alkyl (1-methoxy) and (3-methoxy)-2-naphthoates **81** and **84** respectively (Scheme 3.16), in all cases the 1,2-disubstituted regioisomers **81** being the major reaction products.



Scheme 3.16. Preparation of the naphthalenes **81** and **84**. *Reagents and conditions:* i) N₂CHCOOR, CuI, CH₃CN, r.t., 10 h; ii) toluene, Et₃N (cat), reflux, 4 h

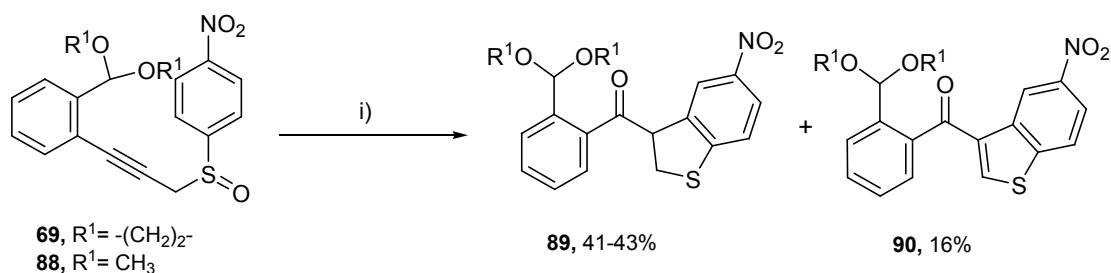
As summarized in Scheme 3.16, the two reaction channels involve the alternative [1,5] shift of either the acetalic H atom or one of the methoxy groups at the benzylic carbon atom, respectively leading to the major or minor regioisomers **81** and **84**, in both cases following the subsequent 6π electrocyclization step and the final aromatization by elimination of methanol. These results show that, as presumed, the replacement of the cyclic acetal function of our acetalic allenes by an acyclic one, as in allenes **78**, makes possible the migration of the alkoxy units of the acyclic acetal. However, as shown, still the hydride shift is the predominant anionotropic rearrangement despite its 1:2 statistical disadvantage.

However when we submitted to harsh thermal induction the allene **85** in which only one methoxy group is attached at the benzylic carbon atom, we exclusively isolated the *cis*-1,2-dihydronaphthalene **87**, resulting from an initial hydrogen shift followed by a subsequent 6π electrocyclization event in the intermediate **86**.



Scheme 3.17. Preparation of the naphthalene **87**. *Reagents and conditions:* i) anhydrous toluene, 150 °C, sealed tube, 50 h

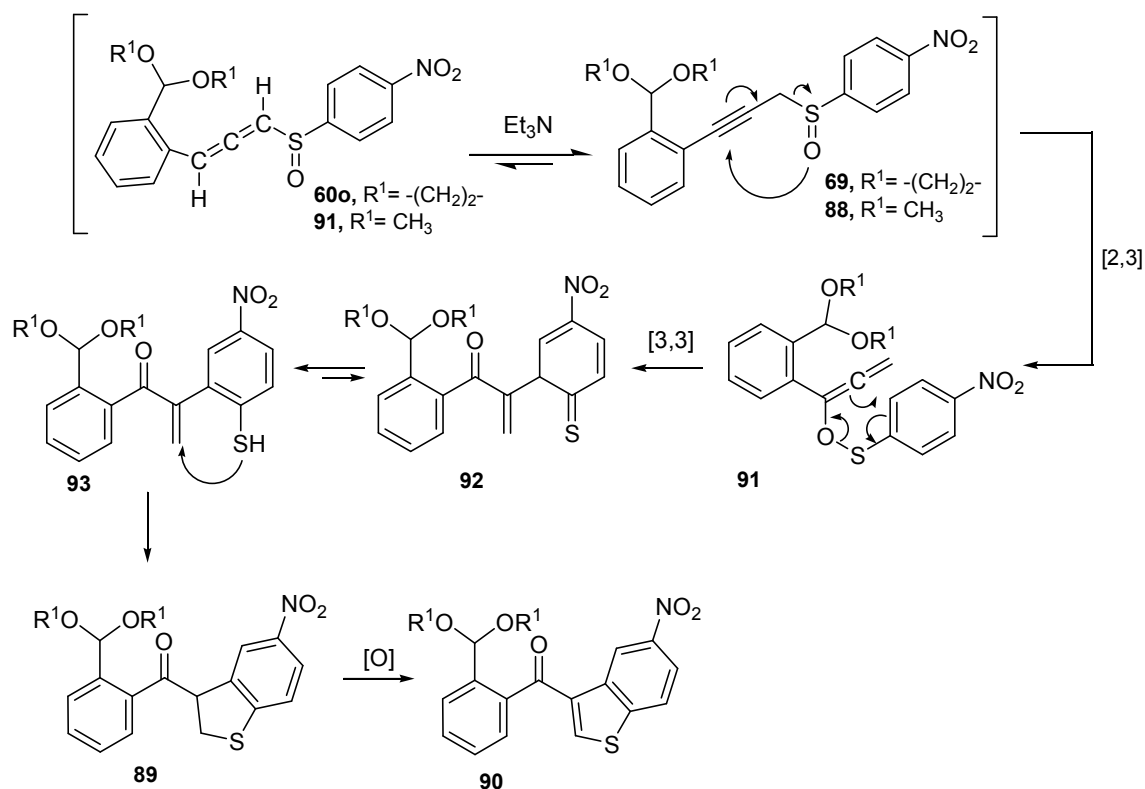
In the course of this study we also tested similar domino sequences in allenes bearing a sulfoxide group at the terminal carbon atom of the allenic fragment. With the aim of promoting the designed hydride shift in a putative equilibrium fraction of acetal-allenes **69** and **88** (**88** was synthesized following the same synthetic route than that used for the conversion **59a** \rightarrow **69**, starting from the adequate propargylic alcohol) we heated toluene solutions of the propargylic sulfoxides **69** and **88** in the presence of a catalytic amount of Et₃N (10%) for 5 h. To our surprise, mixtures of the 3-aryl-2,3-dihydro-1-benzothiophenes **89** and 3-aryl-1-benzothiophenes **90** were isolated from the final toluene solutions. These two compounds differ only in the degree of hydrogenation at the five-membered ring. In these mixtures the dihydro derivatives **89** were always the major components, obtained in 41-43% yield.



Scheme 3.18. Synthesis of 2,3-dihydro-1-benzothiophenes **89** and 1-benzothiophenes **90**. *Reagents and conditions:* i) Et_3N (cat), anhydrous toluene, reflux, 4 h

The formation of the 3-acyl-1-benzothiophene unit present in **89** and **90** only entails the aryl propargyl sulfoxide moiety, and may be rationalized by a mechanism involving as first step a [2,3]-sigmatropic rearrangement of the propargyl sulfoxide function to give the allenyl-sulfenates **60o** and **91** followed by a [3,3]-sigmatropic rearrangement and further tautomerization of the initially formed thione **92** leading to the thiol-enone intermediate **93**. Finally, an internal conjugate nucleophilic addition of the thiol group to the $C=C$ bond of the enone fragment in **93** would account for the formation of the 3-aryl-2,3-dihydro-1-benzothiophenes **89**. Apparently, a fraction of **89** seems to become air-oxidized to the fully aromatic 1-benzothiophenes **90** (Scheme 3.19).

From the results of these experiments, it seems that this type of tandem cyclization in **69** and **88** is globally faster than the desired hydride migration in the acetal-allenes **60o** and **91**, thus precluding the occurrence of this latter transformation, as far as an equilibrium fraction of **60o** and **89** is present in the toluene solution of **69** and **88**.



Scheme 3.19. Postulated mechanism of the conversion of **69** and **88** into 1-benzothiophenes **89** and **90**

Following the experimental study showing these rather unexpected conversions of sulfoxides **69** and **88** into benzothiophenes **89** and **90** we carried out an extensive bibliographic search, finding out a similar transformation previously reported by Thyagarajan and Majumdar, who explained this type of tandem cyclization by the mechanism represented in Scheme 3.19. A recent review on this transformation is available disclosing that it was first reported in 1972 as result of the PhD work of K. C. Majumdar under the supervision of Professor B. S. Thyagarajan.¹³ As summarized in that review, this synthetic strategy has been scarcely utilized, almost exclusively by the research groups of its two discoverers.¹⁴ This is why, we propose this type of one-pot conversion of aryl propargyl sulfoxides into benzo[*b*]thien-3-yl ketones to be named as the “*Thyagarajan-Majumdar tandem cyclization*”.

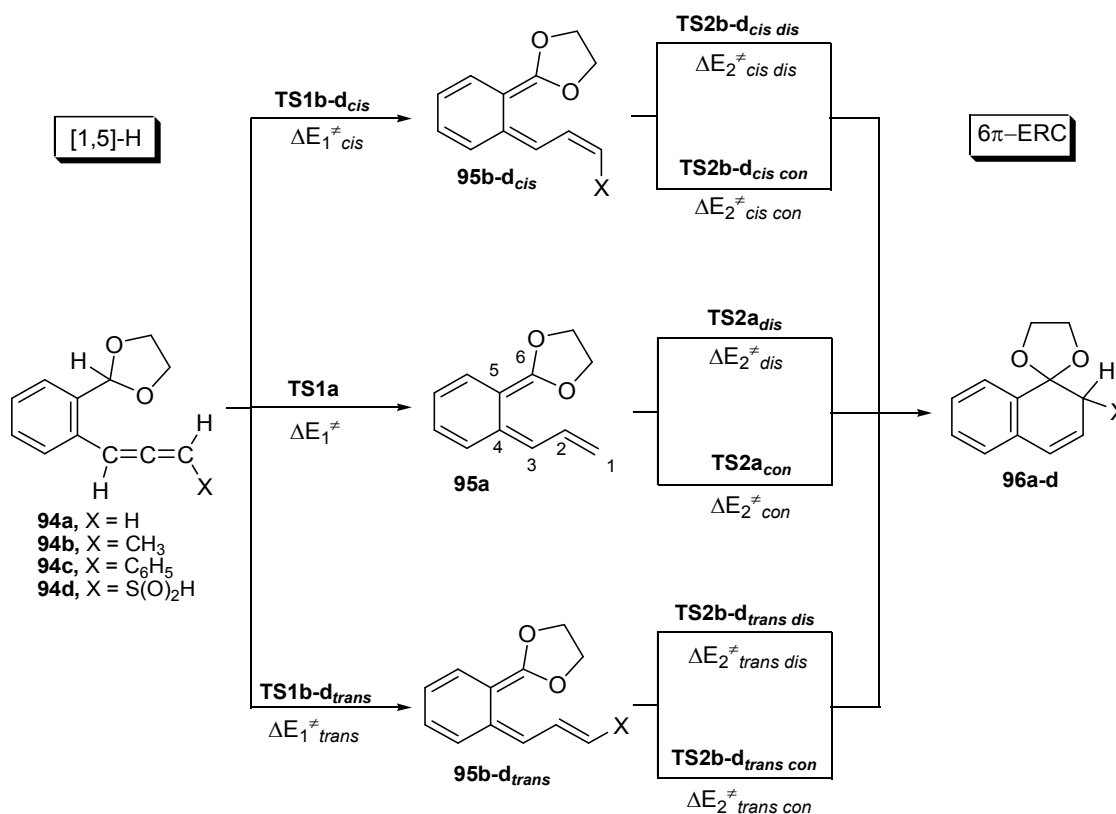
3.5 Computational study on the transformations of acetal-allenes

We have carried out a brief DFT computational study at the B3LYP/6-31+G** level of the tandem [1,5]-H shift/6 π -electrocyclization processes converting the series of allenes **94** into the

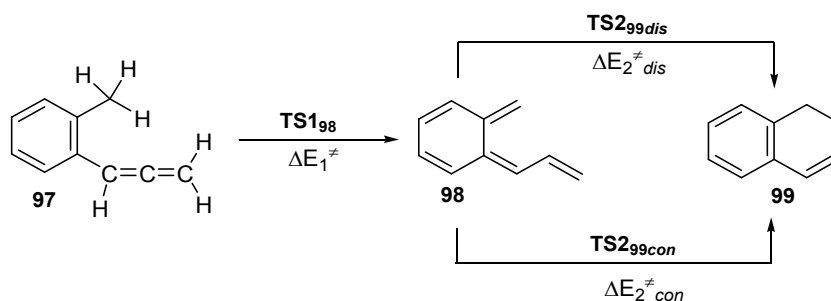
¹³ Majumdar, K. C. *Synlett* **2008**, 2400.

¹⁴ (a) Majumdar, K. C.; Thyagarajan, B. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 83. (b) Majumdar, K. C.; Thyagarajan, B. S. *Int. J. Sulfur Chem., Part A* **1972**, 2, 93. (c) Majumdar, K.; Maji, P.; Pal, A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 134.

spirodihydronaphthalenes **96** (Scheme 3.20). The allenes **94b-d** were chosen as representative models of those utilized in the experimental study, bearing either terminal alkyl, aryl or electron-withdrawing substituents (Me, Ph, S(O)₂H) and also including the unsubstituted case **94a** for the sake of comparison with the rest of allenes scrutinized in order to unravel the effects of the cited substituents. Moreover, we have also computed the conversion of the non-acetalic analogous allene **97** into the dihydronaphthalene **99** (Scheme 3.21) with the aim of assuring the activating effect of the acetalic function placed at the carbon atom origin of the H shift.



Scheme 3.20. Computed pathways for the conversion of 1,3-dioxolane-allenes **94** into spironaphthalenes **96**



Scheme 3.21. Computed pathways for the conversion of 2-tolylallene **97** into 1,2-dihydronaphthalene **99**

The computed energy barriers and reaction energies for the processes depicted in Schemes 3.20 and 3.21 are collected in Table 3.5. As indicated in Scheme 3.20, whereas only one intermediate, **95a**, results from the initial [1,5]-H shift of allene **94a** bearing no substituents at the allene terminus, in the cases of X-substituted allenes (**94b-d**), this first step might lead to the diastereoisomeric *cis* or *trans ortho*-quinodimethanes, **95_{cis}** or **95_{trans}**, via the respective transition structures **TS1** by surpassing the corresponding ΔE_1^\ddagger energy barriers. Each one of these **95** intermediates can electrocyclize into the respective final spirocycle **96** via two alternative transition structures, **TS2_{dis}** and **TS2_{con}**, as result of the two rotatory modes, disrotatory and conrotatory respectively, with the respective $\Delta E_2^\ddagger_{dis}$ and $\Delta E_2^\ddagger_{con}$ energy barriers. In Table 3.5 we have also collected the differences in energy between the starting allenes **94** and the reaction intermediates **95**, denoted as $\Delta E_{95/98}$, and the relative reaction energies of the whole processes, $\Delta E_{r96/99}$.

By comparing the ΔE_1^\ddagger values of entries 1 and 8 of Table 3.5 it looks clear that the 1,3-dioxolane function plays an activating role by decreasing the energy barrier of the first step, the H shift, $\Delta\Delta E_1^\ddagger = 5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, at the same time making this step considerably less endergonic by 8.8 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Table 3.5. Energy barriers and reaction energies (in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) for the conversions of allenes **94a-d** and **97** into the respective naphthalenes **96a-d** and **99**, computed at the B3LYP/6-31+G** + $\Delta ZPVE$ theoretical level

Entry	Conversion	X	ΔE_1^\ddagger	$\Delta\Delta E_1^{\ddagger c}$	$\Delta E_{95/98}$	ΔE_2^\ddagger	$\Delta\Delta E_2^{\ddagger f}$	$\Delta E_{r96/99}$
1	94a → 95a → 96a	H	28.6		4.0	$\Delta E_{2\ dis}^\ddagger$ 18.0	10.4	-31.5
						$\Delta E_{2\ con}^\ddagger$ 28.4		
2	94b → 95b_{cis} → 96b	CH ₃	28.7 ^a		4.4 ^d	$\Delta E_{2\ cis\ dis}^\ddagger$ 30.2	3.2	-28.8
						$\Delta E_{2\ cis\ con}^\ddagger$ 33.2		
3	94b → 95b_{trans} → 96b	CH ₃	28.5 ^b	-0.2	3.3 ^e	$\Delta E_{2\ trans\ dis}^\ddagger$ 18.3	13.6	-28.8
						$\Delta E_{2\ trans\ con}^\ddagger$ 31.9		
4	94c → 95c_{cis} → 96c	C ₆ H ₅	26.0 ^a		6.2 ^d	$\Delta E_{2\ cis\ dis}^\ddagger$ 25.6	1.3	-25.2
						$\Delta E_{2\ cis\ con}^\ddagger$ 26.9		
5	94c → 95c_{trans} → 96c	C ₆ H ₅	24.4 ^b	-1.6	1.2 ^e	$\Delta E_{2\ trans\ dis}^\ddagger$ 17.5	6.7	-25.2
						$\Delta E_{2\ trans\ con}^\ddagger$ 24.2		
6	94d → 95d_{cis} → 96d	S(O) ₂ H	22.2 ^a		0.5 ^d	$\Delta E_{2\ cis\ dis}^\ddagger$ 23.9	-1.6	-31.3
						$\Delta E_{2\ cis\ con}^\ddagger$ 22.3		
7	94d → 95d_{trans} → 96d	S(O) ₂ H	19.3 ^b	-2.9	-5.3 ^e	$\Delta E_{2\ trans\ dis}^\ddagger$ 16.6	-2.9	-31.3
						$\Delta E_{2\ trans\ con}^\ddagger$ 13.7		
8	97 → 98 → 99	H	33.6		12.8	$\Delta E_{2\ dis}^\ddagger$ 15.2	19.4	-27.7
						$\Delta E_{2\ con}^\ddagger$ 34.6		

^a $\Delta E_{1\ cis}^\ddagger$; ^b $\Delta E_{1\ trans}^\ddagger$; ^c $\Delta\Delta E_1^\ddagger = \Delta E_{1\ trans}^\ddagger - \Delta E_{1\ cis}^\ddagger$; ^d ΔE_{119cis} ; ^e $\Delta E_{119trans}$; ^f $\Delta\Delta E_2^\ddagger = \Delta E_{2\ con}^\ddagger - \Delta E_{2\ dis}^\ddagger$

As far as the electronic effects of the X substituents are concerned, a methyl group practically does not change the computed ΔE_1^\ddagger energy barrier of the first step (compare entry 1 with entries 2 and 3). In contrast, both the phenyl and sulfonyl groups (entries 4-7) significantly contributed to decrease the ΔE_1^\ddagger energy barriers, an effect being more significant in the case of the S(O)₂H substituent. Such effect may be attributed to the enhancing of the electrophilicity of the allene fragment, matching with the hydride-like characteristics of the migrating H atom. For X-substituted allenes **94b-d**, the energy barriers of the reaction channels leading to the *trans* intermediates **95_{trans}** are, in all cases, lower than those of the alternative pathways leading to **95_{cis}** (compare $\Delta E_{1\text{ cis}}^\ddagger$ and $\Delta E_{1\text{ trans}}^\ddagger$ in entries 2 vs 3, 4 vs 5 and 6 vs 7). This trend can be interpreted on the basis of the greater steric over-crowding shown by the **TS1_{cis}** transition structures when compared with their diastereoisomeric **TS1_{trans}** partners.

Concerning the second step, the 6π -electrocyclic ring closure of the **95** and **98** intermediates into the final spirocycles **96** and **99**, the data in Table 3.5 show that most of the intermediates can transform by at least one reaction path with a ΔE_2^\ddagger barrier smaller than the respective ΔE_1^\ddagger . We can thus say that, as a general trend, the first step of the tandem process, the hydride shift, is the slowest one. The subsequent electrocyclization is calculated to be a highly exergonic step, most probably as a consequence of the recovery of aromaticity at the benzene ring. We located four transition structures for the electrocyclization of each intermediate **95a-d**. Their geometries are shown in Figure 3.9.

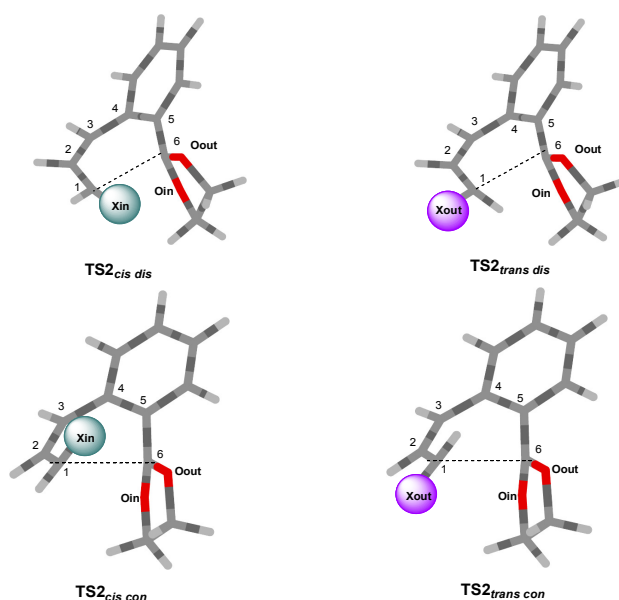


Figure 3.2. Representations of the four types of transition structures TS2 remarking the positions of the X substituent at C1 and the two oxygen atoms at C6

As stated above for entries 6 and 7, the differences in the ΔE_2^\ddagger values of the disrotatory and conrotatory cyclization modes of each **95** are higher for the **95_{cis}** intermediates than for their **95_{trans}** counterparts (compare $\Delta\Delta E_2^\ddagger$ energy differences between entries 4 and 5, as well as between entries 2 and 3). Thus, it seems that the higher steric buttressing of the transition structures **TS2_{cis}** corresponding to the cyclization of *cis* intermediates, when compared with **TS2_{trans}**, provokes a decrease of the energy differences between the two rotatory modes, making less favoured the disrotatory ones on going from **95a** to **95c**, and reaching even an inversion of the habitual preference order in the case of **95d**. A general trend can be extracted by analyzing the ΔE_2^\ddagger values in Table 3.5. Thus, the steric buttressing of the **TS2** structures seems to be a crucial factor governing the energy barriers of the 6π -electrocyclization steps, making closer those of the disrotatory and conrotatory modes on going from less to high sterically congested cases, and even allowing to invert the preferences derived from the selection rules. In this respect, the inclusion of one terminal carbon of the hexatriene fragment, C6, into the 1,3-dioxolane ring should introduce severe constraints not only by steric repulsions with the substituents at the other terminus (C1), but also by making more difficult the required C5-C6 rotation taking place along the electrocyclization.

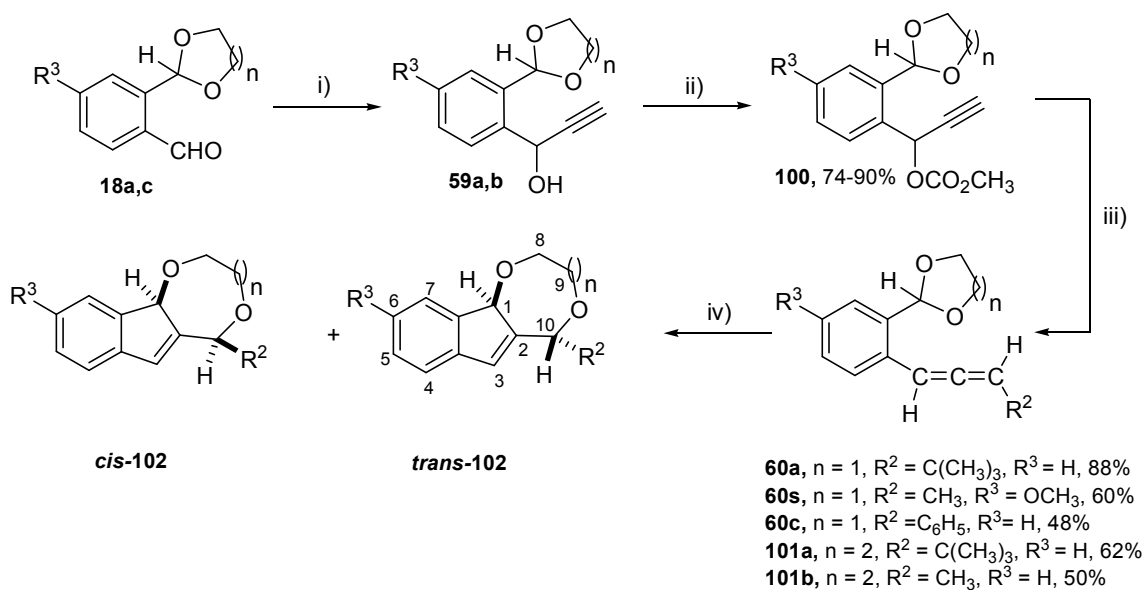
3.6 Cycloisomerizations of acetal-allenes by the action of acids

Next we approached alternative cyclization modes of the previously discussed acetal-allenes by catalysis of Lewis and Brønsted acids. A number of related transformations have been previously disclosed in the chemical literature, some being initiated by interaction of the acid with the cumulene fragment, whereas some others are activated by the ring-opening of a cyclic acetalic fragment caused by the action of the acid species.¹⁵

Treatment of acetal-allene **60a** [$R^2 = C(CH_3)_3$, $R^3 = C(CH_3)_3$; $n = 1$], bearing a 1,3-dioxolane functionality, with either an equimolecular amount of the Brønsted acid CF_3COOH or a catalytic amount of the Lewis acids $AgSbF_6$ or $AuCl$, in dichloromethane solution at room temperature, delivered the indene-1,4-dioxepane **102a** (Scheme 3.22, Table 3.6). However, **60a** was not altered by the action of the soft Lewis acid $LiClO_4$. The best global yields in **102a** were obtained by using CF_3COOH or $AuCl$. Whereas $AgSbF_6$ gave rise exclusively to the *trans* diastereoisomer of the indene-1,4-dioxepane, **trans-102a**, $AuCl$ and CF_3COOH provided mixtures of both diastereoisomers, *cis*- and **trans-102a**, in the respective 1:1 and 1:2 *trans:cis* relative ratios. Taking into account that the best diastereoisomeric ratio in the acid treatment of **60a** was achieved by using $AgSbF_6$ as catalyst, next we examined the cyclization reactions of two additional 1,3-

¹⁵ (a) Iglesias, B.; De Lera, A. R.; Rodríguez-Otero, J.; López, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4021. (b) De Lera, A. R.; Rey, J. G.; Hrovat, D.; Iglesias, B.; Lopez, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7425. (c) Kang, S.-K.; Kim, Y.-M.; Ha, Y.-H.; Yu, C.-M.; Yang, H.; Lim, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9105. (d) Bhunia, S.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488. (e) Ogasawara, M.; Okada, A.; Murakami, H.; Watanabe, S.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4240.

dioxolane-allenes, **60s** ($R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_3$; $n = 1$) and **60c** ($R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$; $n = 1$) by treatment with this reagent. Thus, when treated with AgSbF_6 , allenes **60s,c** provided diastereoisomeric mixtures of the expected indene-1,4-dioxepanes **102b,c** (*trans:cis* ratios = 3:1 and 1:0, see Table 3.6). Moreover, we extended this methodology to phenylallenes **101a,b** bearing as acetalic function a six-membered 1,3-dioxane fragment at the *ortho* position of the phenyl ring. The AgSbF_6 promoted cyclization of compounds **101a** [$R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R^3 = \text{H}$; $n = 2$] and **101b** ($R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $n = 2$) gave the respective indene-1,5-dioxocanes **102d,e** as mixtures of the *trans* and *cis* isomers in 1:0 and 3:1 *trans:cis* relative ratios.



Scheme 3.22. Synthesis of compounds **102**. *Reagents and conditions:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, THF, 0°C , 40 min; ii) ClCO_2CH_3 , pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C , 1h; iii) R^2MgBr , CuI , LiBr , THF, 0°C , 40 min; iv) Acid, CH_2Cl_2 , r.t., 10-20 min

Table 3.6 Indene-1,4-dioxepanes **102a-c** and indene-1,5-dioxocanes **102d-e**

Entry	Compound	R^1	R^2	n	Acid (eq)	<i>trans:cis</i>	Yield. 102 (%)
1	102a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	1	AgSbF_6 (0.1)	1:0	62
2	102a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	1	AuCl (0.2)	1:1	90
3	102a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	1	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.0)	1:2	92
4	102a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	1	LiClO_4 (0.1)	-	-
5	102b	CH_3	CH_3O	1	AgSbF_6 (0.1)	3:1	60
6	102c	C_6H_5	H	1	AgSbF_6 (0.1)	1:0	27
7	102d	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	2	AgSbF_6 (0.1)	1:0	45
8	102e	CH_3	H	2	AgSbF_6 (0.1)	3:1	58

The structural determination of indene-1,4-dioxepanes **102** was carried out following their spectral data: IR, ^1H and ^{13}C NMR and mass spectrometry. The relative *cis/trans* configurations of their diastereoisomers were ascertained by NOE difference and NOESY 2D experiments.

The crystallization of the single stereoisomer of **102a** obtained in the reaction catalysed by AgSbF_6 yielded good quality single crystals suitable for X-ray structure determination. The X-ray structural data showed that this diastereoisomer is *trans*-**102a** (for an ORTEP representation, see Figure 3.3).

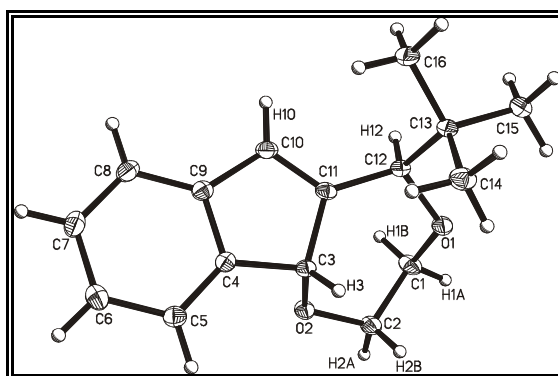
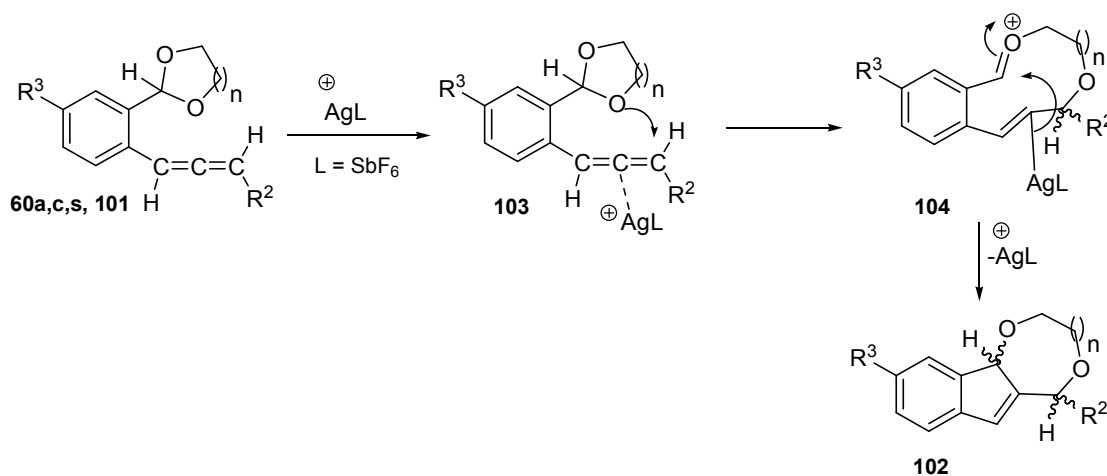


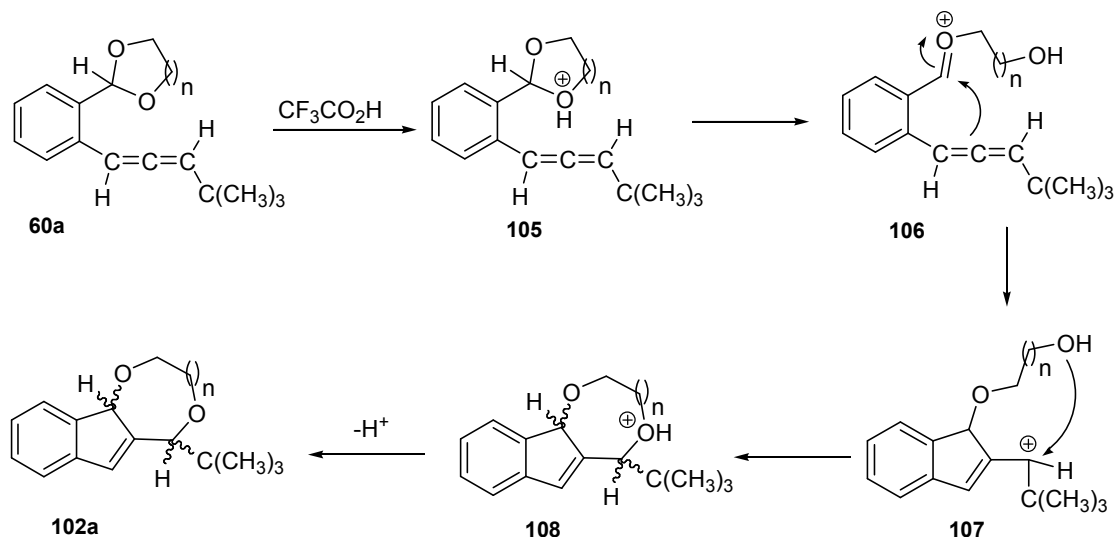
Figure 3.3 ORTEP representation of the structure of *trans*-indene-1,4-dioxepane *trans*-**102**

A tentative mechanism for explaining the AgSbF_6 -catalyzed intramolecular cyclization of acetal-allenes **60a,c,s** and **101a,b** is shown in Scheme 3.23. The coordination of the metal to the cumulene function, via intermediates **103**, should promote the ring opening of the acetalic system and the nucleophilic attack of one of its O atoms to the terminal carbon of the allene function. Finally, the intramolecular cyclization of **104** by linking the central carbon atom of the original allene unit to the electrophilic oxonium carbon, would afford the fused indenenes **102** with the recovering of the Lewis acid. A similar mechanism might explain the action of AuCl as catalyst.



Scheme 3.23. Postulated mechanism for the conversion **60a,c,s**, **101**, **b** \rightarrow **102** catalyzed by AgSbF_6

The $\text{CF}_3\text{-COOH}$ -catalyzed **60a** \rightarrow **102a** process should instead occur via the oxonium intermediates **106**, formed as result of the H^+ -induced ring opening of the acetalic function. Next, carbocyclization of these species should furnish carbocations **107**, which by intramolecular addition of the resident hydroxyl group to the positively charged carbon atom and further deprotonation of **108** should afford the final reaction products **102a**.

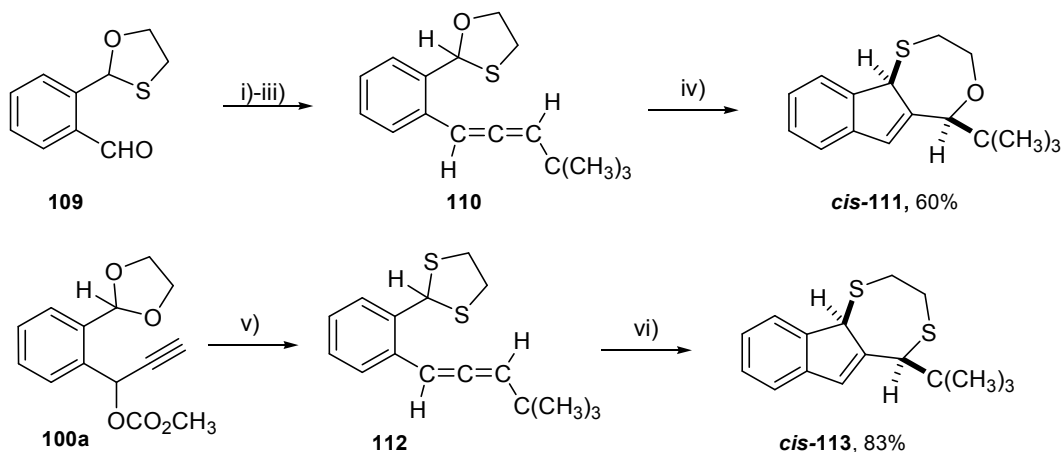


Scheme 3.24. Postulated mechanism for the conversion **60a** \rightarrow **102a** catalyzed by CF_3COOH

We extended this cycloisomerization methodology to other allenes bearing thioacetalic moieties such as 1,3-dithiolane and 1,3-oxathiolane rings. By exposing allene **110**, prepared from the benzaldehyde **109** following the synthetic sequence summarized in scheme **3.25**, to a catalytic amount of AgSbF_6 (10 %) in dichloromethane solution for 15 min, the indene-1,4-oxathiepane *cis*-**111** was obtained as the only isolated reaction product. Its *trans* isomer was neither isolated nor detected in the reaction crude.

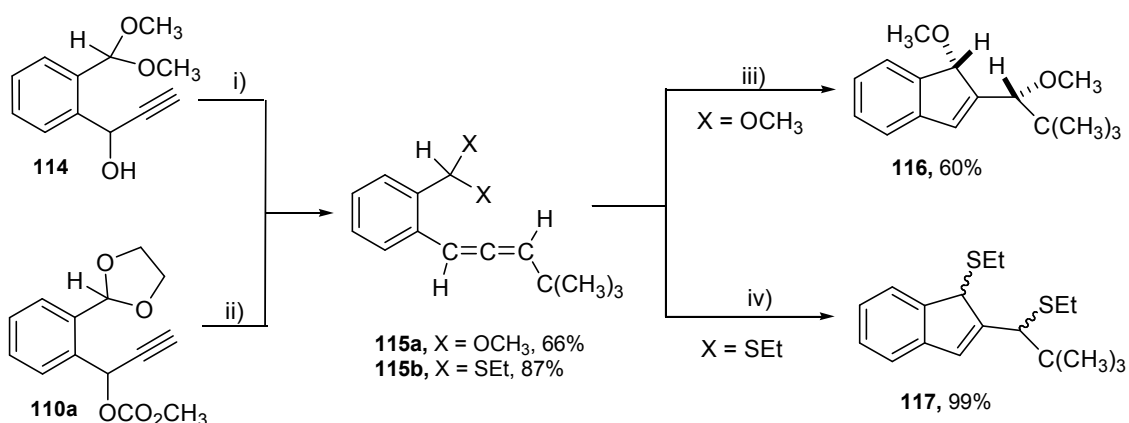
When we attempted a similar cyclization of the 1,3-dithiolane-allene **112** (synthesized from propargyl carbonate **100a** via a transthioacetalization reaction)¹⁶ by using AgSbF_6 or AuCl as catalyst, no reaction occurred and the starting material was recovered unaltered. However, CF_3COOH (1.2 equiv) promoted the cyclization of **112** leading to the formation of the indene-1,4-dithiepane *cis*-**113** (Scheme **3.25**). The *cis* configuration of compounds *cis*-**111** and *cis*-**113** was established by NOE difference experiments.

¹⁶ Khan, A. T.; Mondal, E.; Ghosh, S.; Islam, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2002.



Scheme 3.25. Synthesis of compounds *cis*-**111** and *cis*-**113**. *Reagents and conditions:* i) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, THF, 0 °C, 40 min; ii) ClCO_2CH_3 , pyridine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h; iii) $(\text{CH}_3)_3\text{CMgBr}$, CuI, LiBr, THF, 0 °C, 40 min; iv) AgSbF_6 (0.1 eq), CH_2Cl_2 , r.t., 15 min; v) 1,2-ethanedithiol, Me_2SBr_2 , r.t., 10 min; vi) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , r.t., 15-20 min

On the basis of these results variants of the previous processes the utilization of allenes bearing non-cyclic acetalic functions were next approached. Thus, by means of the usual synthetic protocols, (dimethoxymethyl)-allene **115a** ($\text{X} = \text{OCH}_3$) and the [bis(ethylthio)methyl]-allene **115b** ($\text{X} = \text{SEt}$) were prepared. The catalytic cyclization of **115a** by the action of AgSbF_6 gave rise to the 1-methoxy-(1*H*)-indene **116**, and the CF_3COOH -mediated cyclization of **115b** yielded the 1-(ethylthio)-(1*H*)-indene **117** (Scheme 3.26). The structures of indenenes **116** and **117** were elucidated as habitually on the basis of their spectroscopic data. Moreover, the structure of **116** was confirmed by means of single X-ray structural analysis (Figure 3.4).



Scheme 3.26. Synthesis of **116** and **117**. *Reagents and conditions:* i) ClCO_2CH_3 , pyridine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h; ii) $(\text{CH}_3)_3\text{CMgBr}$, CuI, LiBr, THF, 0 °C, 40 min; iii) AgSbF_6 (0.1 eq), dichloromethane, r.t., 15 min; iv) CF_3COOH , dichloromethane, r.t., 15 min

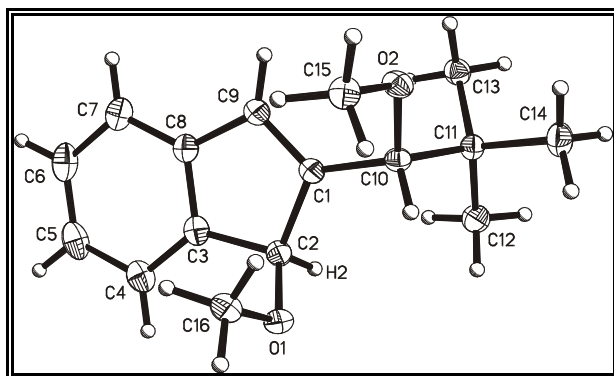
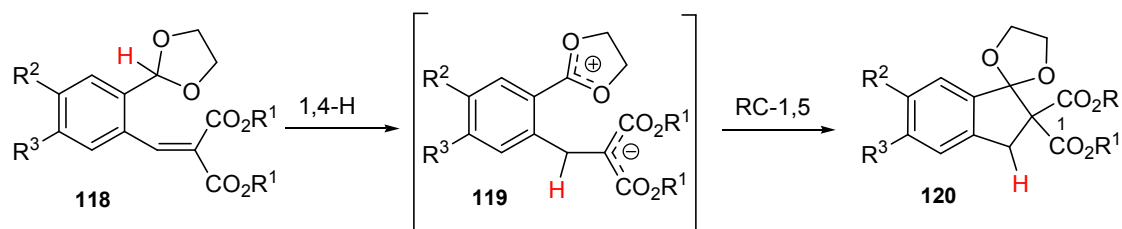


Figure 3.4. ORTEP representation of the structure of indane **116**

In summary, the acetal-allenes here studied were shown to participate in [1,5]-shift/ 6π -ERC tandem processes and in cycloisomerization reactions activated by Lewis and Brønsted acids, giving rise to a variety of new heterocyclic products.

3.7 1,4-H shifts in benzylidene malonates bearing acetalic units

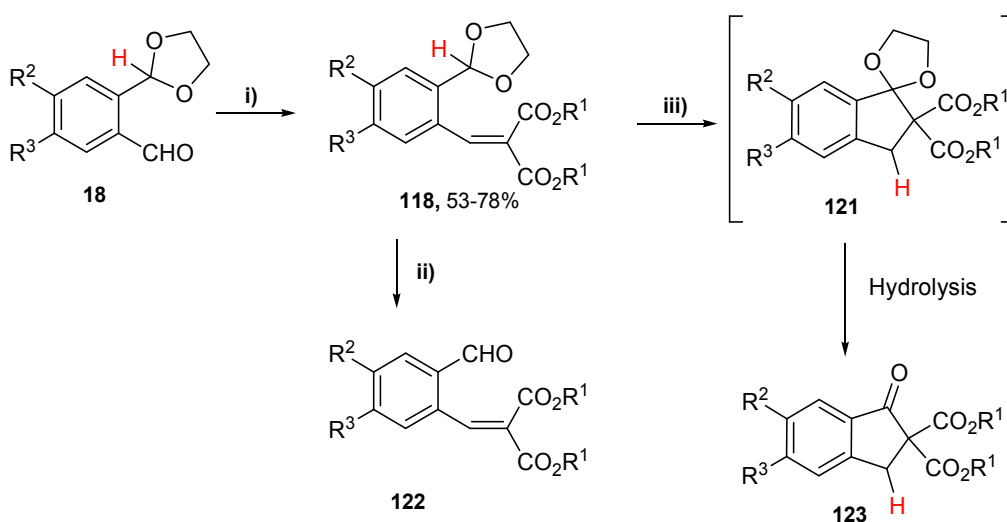
Within the frame of this study on hydride migrations, non-classic sigmatropic rearrangements, *i. e.*, 1,4-H shifts, were also considered as potentially initiated by acetalic functions. To this end, benzylidene malonate fragments were first considered as easily accessible hydride acceptors as result of the well-known electrophilicity of its β -carbon. As potential candidates for experiencing such intramolecular processes we designed structures **118** bearing both complementary functional groups, 1,3-dioxolane as hydride donor and a benzylidene malonate unit as hydride acceptor, built up on an *ortho*-substituted benzene scaffold. If successful, the putative hydride migration would be a rare intramolecular 1,4-H shift and the subsequent cyclization of the dipolar intermediate **119** formed in first instance should lead finally to **120** by the formation of a new sigma C-C bond linking two adjacent quaternary carbon atoms (Scheme 3.27).



Scheme 3.27. Planned 1,4-H shift/cyclization strategy of species **118**

We first selected diethyl *ortho*-(1,3-dioxolan-2-yl)-benzylidenemalonate **118a** for our initial tests. Compound **118a** was readily prepared submitting the known *ortho*-phthalaldehydemoacetal **18a** to a Knoevenagel condensation with diethyl malonate (Scheme 3.28). The heating in solution of **118a** under different reaction conditions (acetonitrile 82 °C, benzene 80 °C, toluene 110 °C, toluene 180 °C sealed tube, nitrobenzene 211 °C, dimethylformamide 110 °C) proved to be inefficient for promoting the desired tandem process, in all cases the starting material was recovered unaltered along with small amounts of the acetal-hydrolyzed product **122a**. Activation of the hydride-acceptor properties of the benzylidenemalonate fragment was next pursued by the use of Lewis acids able to coordinate at the carbonyl oxygen atoms of the ethoxycarbonyl groups. Thus, we next attempted catalytic protocols with a few Lewis acids [AlCl₃, BF₃·E₁₂O, Sc(OTf)₃] in dichloromethane solution under a range of temperature conditions (Table 3.7 and Scheme 3.28).

Most of these attempts yielded mixtures of the starting material **118a** and the aldehyde **122** resulting from the hydrolysis of the acetalic function (entries 1–5). Only the use of Sc(OTf)₃ as catalyst at 80 °C in a sealed tube (entries 7–9) provided some results indicating the viability of the planned synthetic strategy, these latter reactions giving rise to moderate yields of diethyl indan-1-one-2,2-dicarboxylate **123a**. Apparently, the oxophilicity of the catalyst promoted, as desired, the planned tandem process but also contributed to the hydrolysis of the acetalic function in the expected spirocyclic product **121a** (in fact detected in a small proportion by NMR monitoring in the first stages of the reactions) as well that of the starting dioxolane **118a**, this latter event contributing to lowering the global yields in **123a**.



Scheme 3.28. Preparation of indanones **123**. *Reagents and conditions:* i) diethyl or methyl malonate, piperidine, acetic acid, benzene, reflux, 2h; ii) see entries 1-6 of table 3.7; iii) see entries 7-12 of table 3.7

Table 3.7. Indan-1-one 2,2-dicarboxylates **123**^a

Entry	R	R ¹	Cat. (eq)	Temperature (°C)	Time (h)	Yield. 123 (%)
1	CH ₂ CH ₃	H	AlCl ₃ (0.1)	25	12	-
2	CH ₂ CH ₃	H	BF ₃ .Et ₂ O (0.2)	25	12	-
3	CH ₂ CH ₃	H	BF ₃ .Et ₂ O (0.2)	80	3	-
4	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.1)	25	12	-
5	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.1)	50	12	-
6	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.1)	60	12	-
7	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.1)	80	12	30
8	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.2)	80	7	58
9	CH ₂ CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.3)	80	2.5	55
10	CH ₃	H	Sc(OTf) ₃ (0.2)	80	7	54
11	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	Sc(OTf) ₃ (0.2)	80	7	41
12	CH ₃	OCH ₃	Sc(OTf) ₃ (0.2)	80	7	35

^a Reactions were conducted on 0.6 mmol scale of benzylidenemalonate with a catalytic amount of Sc(OTf)₃ (0.12 mmol) in anhydrous dichlorometane (20 mL) at 80 °C in a sealed tube.

The use of 0.2 equivalents of Sc(OTf)₃ gave the best result (entry 8). Three additional reactions were run under such conditions giving access to the new indanones **123b–d** in medium yields. The presence of a methoxy substituent in the *para* position to the alkenylic side-chain lowered the yield of the tandem hydride migration/cyclization/hydrolysis process (entries 11 and 12), a result probably related with the lowering of the electrophilic character of the benzylidene α -carbon atom, the hydride migration terminus, by the electron-donating *para*-MeO group.

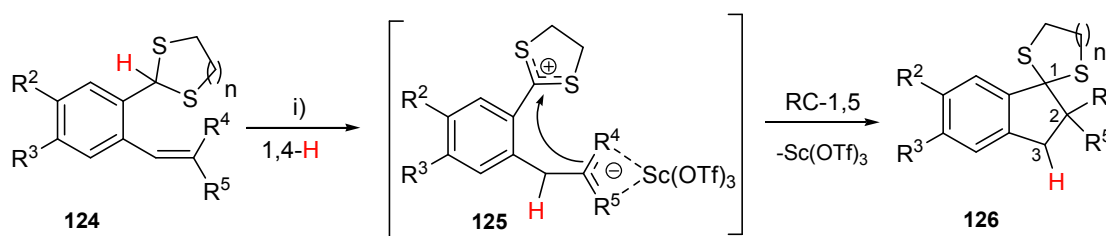
From a synthetic point of view, the conversion of compounds **118** into **123** mimics the intramolecular hydroacylation of 2-vinyl benzaldehyde systems, in the present case by using an acetal-protected aldehyde. The original Rh-catalyzed reaction was reported to proceed in an extremely sluggish way with benzaldehydes bearing β -substituted 2-vinyl groups.¹⁷ With the acetal-hydrolyzed *ortho*-formylbenzylidenemalonate **122a** in our hands as result of our initial attempts, we could prove that **122a** did not convert into the indanone **123a** under the habitual reaction conditions, thus ensuring that compounds **121** are intermediates in the processes leading from **118** to **123**.

In order to improve the efficiency of these or similar processes we made a substantial strategic variation. We reasoned that changing the dioxolane function of compounds **118** by a

¹⁷ (a) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369. (b) Tanaka, M.; Imai, M.; Fujio, M.; Sakamoto, E.; Takahashi, M.; Eto-Kato, Y.; Wu, X. M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5806. (c) Tanaka, M.; Takahashi, M.; Sakamoto, E.; Imai, M.; Matsui, A.; Fujio, M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1197. (d) Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725. (e) Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16042.

dithiolane or dithiane group could still give a chance for the occurrence of the desired tandem 1,4-hydride shift/cyclization sequence, although probably requiring slightly harsher reaction conditions, but this change would hopefully suppress the disturbing hydrolysis of the acetalic function aided by the oxophilic Lewis acid catalyst.

We were pleased to find out that heating dichloromethane solutions of compounds **124** (most of them prepared by transthioacetalization of the easily accessible dioxolane-malonates **118** with 1,2-ethanedithiol and 1,3-propanedithiol in the presence of bromodimethylsulfonium bromide¹⁸) at 80 °C in a sealed tube for 30–80 h and in the presence of Sc(OTf)₃ (0.2 equiv.) cleanly provided the spirocyclic products **126** in medium to good yields (Scheme 3.29 and Table 3.8).



Scheme 3.29. Preparation of protected indanones **126**. *Reagents and conditions:* i) Sc(OTf)₃ (0.2 eq.), anhydrous dichloromethane, sealed tube, 80 °C, 30-80 h

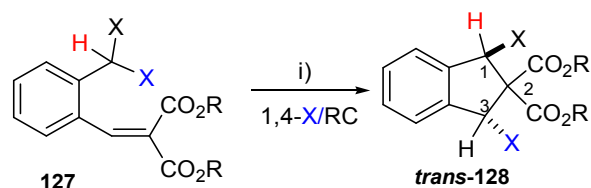
Table 3.8. Benzylidene malonates **124** and spirocyclic 1,3-dithiolanes and 1,3-dithianes **126**

Entry	Compounds	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield 124 (%)	Time 124 → 126 (h)	Yield 126 (%)
1	124a, 126a	1	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	72	40	46
2	124b, 126b	1	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Cl	Cl	46	40	81
3	124c, 126c	1	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	H	57	40	73
4	124d, 126d	1	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	62	40	75
5	124e, 126e	1	CO ₂ Et	CO ₂ Et	OCH ₃	H	57	45	57
6	124f, 126f	1	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	60	45	62
7	124g, 126g	1	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	CH ₃	73	30	89
8	124h, 126h	1	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	91	30	92
9	124i, 126i	2	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	H	51	80	57
10	124j, 126j	2	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	66	80	63

¹⁸ Khan, A. T.; Mondal, E.; Ghosh, S.; Islam, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2002.

These results confirmed the feasibility of the planned synthetic strategy. Although the yields of these reactions are not excellent, the spirocyclic products **126** are totally free of carbonyl-protected impurities **122** and the formation of a bond between two aliphatic quaternary carbon atoms is remarkable from a structural point of view.

When a similar methodology was applied to benzylidene malonates bearing non-cyclic acetalic functions, as the dimethyl acetals **127**, the reaction products resulted to be the *trans*-1,3-dimethoxyindane 2,2-dicarboxylates *trans*-**128** (Scheme 3.30 and Table 3.9).



Scheme 3.30. Reagents and conditions: i) Sc(OTf)₃ (0.2 eq.), anhydrous dichloromethane, sealed tube, 80 °C, 30-80 h

In this case the reaction course is interpreted in terms of a tandem 1,4-(thio)alkoxy shift/cyclization process in which the (thio)alkoxy substituent proved to be a better migrating group than the acetalic hydrogen atom. This order of migrating ability is not especially surprising when considering an anionotropic rearrangement.

Table 3.9. Benzylidene malonates **127** and indane 2,2-dicarboxylates **128**

Entry	Compounds	R	X	Yield 127 (%)	Time	Yield <i>trans</i> - 128 (%)
					127 → 128 (h)	
1	127a , <i>trans</i> - 128a	CH ₃ CH ₂	OCH ₃	60	4	53
2	127b , <i>trans</i> - 128b	CH ₃	OCH ₃	63	6	45
3	127c , <i>trans</i> - 128c	CH ₃ CH ₂	SEt	70	15	75
4	127d , <i>trans</i> - 128d	CH ₃	SEt	70	15	68

The yields in which *trans*-**128a,b** were obtained are rather modest, most probably reflecting the contribution of the Sc(OTf)₃ catalyst to promote the partial hydrolysis of the acetalic function of **127a,b** in the course of the thermal treatment in dichloromethane solution, even when the habitual precautions are taken to ensure dry reaction conditions. As expected, better yields were reached with the dimethyl dithioacetals *trans*-**128c** and **d** although the lower reactivity of these dithioacetals when compared with their oxygenated partners is again apparent, these reactions requiring somewhat longer reaction times.

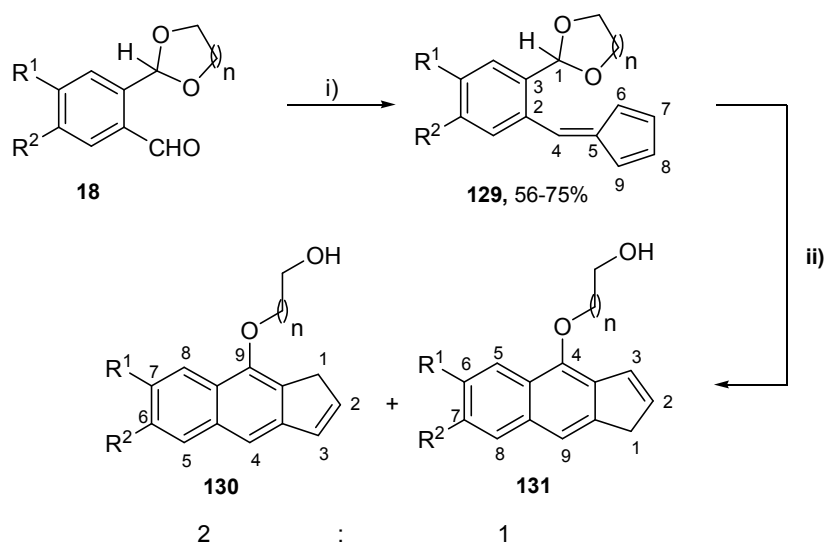
3.8 [1,*j*]-H shifts in acetal-fulvenes

Reactions of fulvenes with charged nucleophiles at its exocyclic carbon atom for yielding aromatic cyclopentadienide anions are very well known. This is the reason why the study of intramolecular hydride migrations in acetal-fulvenes, *i.e.* 1,4 hydride shifts, was initially planned in the context of this Thesis.

We first designed acetal-fulvenes **129** as potential candidates for undergoing a 1,4 hydride shift of the acetalic H atom to the exocyclic C4 carbon atom of the fulvene fragment (for the numbering see Scheme **3.31**). It is worth noting that other possible H migrations, as the classical [1,5], [1,7] or [1,9]-H shifts toward other carbon atoms of that fragment, should not be ruled out. For example, C5 and C7 may be the respective termini of sigmatropic [1,5]-H or [1,7]-H shifts. Even the equivalent endocyclic carbon atoms C6 and C9 might be prone to participate in what can be termed as a [1,9]-H shift process. The variety of potential intramolecular H migrations in these reactive species might well justify its study.

The starting acetal-fulvenes **129** were prepared by the condensation reaction between substituted 2-(1,3-dioxolan-2-yl)benzaldehydes **18** and cyclopentadiene in anhydrous methanol with the aid of a catalytic amount of pyrrolidine. We carried out several unsuccessful attempts for promoting the hydride transfer step with the parent acetal-fulvene **129a** under a variety of thermal conditions (benzene at 110 °C sealed tube; toluene at 120 °C sealed tube; DMF at 120 °C). Only when a DMSO solution of the acetal-fulvene **129a** was heated at 120 °C for 7 h this specie yielded a complex mixture from which we were fortunately able to isolate the benz[*f*]indenes **130a** and **131a** in a global 34% yield and in 2:1 ratio.

We next tested similar conversions in a microwave apparatus. As expected, the heating of DMSO solutions of a series of acetal-fulvenes **129a-f** under 120W microwave irradiation at 120 °C for relatively short reaction times (20-40 min) led to the isolation of the respective benz[*f*]indenes **130** and **131** in a 2:1 ratio, although the global yield of **130a+131a** did not improve significantly with respect to the conventional thermal conditions utilized with **129a** (see Table **3.10**).



Scheme 3.31. Preparation of benz[f]indenes **130** and **131**. *Reagents and conditions:* i) cyclopentadiene, pyrrolidine, anhydrous methanol, r.t., 10 h; ii) DMSO, microwave, 120 °C, 120 W, 20-40 min

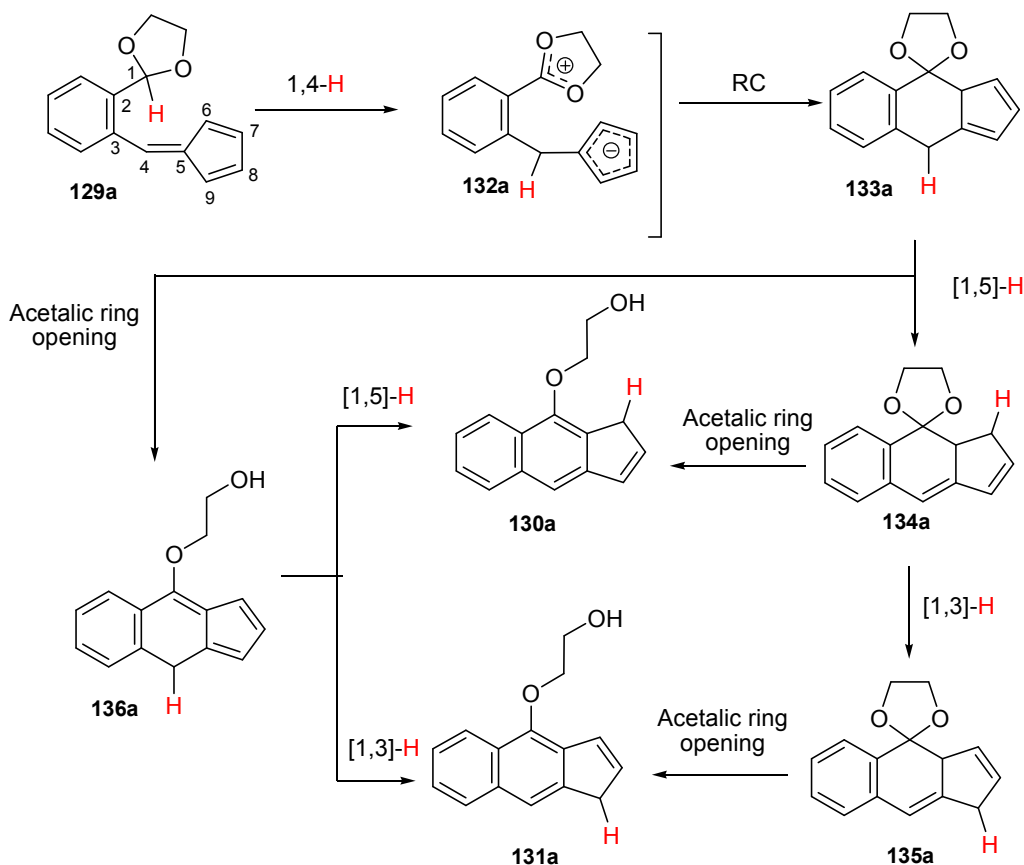
Table 3.10. Benz[f]indenes **130** and **131**

Compounds	n	R ¹	R ²	Time 129 → 130 + 131 (min)	Yield 130 + 131 (%)
130a, 131a	1	H	H	25	34
130b, 131b	1	OCH ₃	H	40	30
130c, 131c	1	OCH ₂ O		25	45
130d, 131d	2	H	H	25	57
130e, 131e	2	OCH ₃	H	40	46
130f, 131f	2	OCH ₂ O		20	53

The structural determination of the reaction products, the regioisomers **130** and **131**, was accomplished as usually by attending to their spectroscopic data, and their regiochemical differentiation is supported by ¹H NMR NOE difference experiments. For the major isomers **130**, when we irradiated at the frequency of the methylenic protons, NOE was observed at the H-C2 proton and also at the CH₂-OAr protons. In contrast, similar irradiation experiments with the minor isomers **131** revealed NOE of the methylenic protons with H-C2 and H-C9.

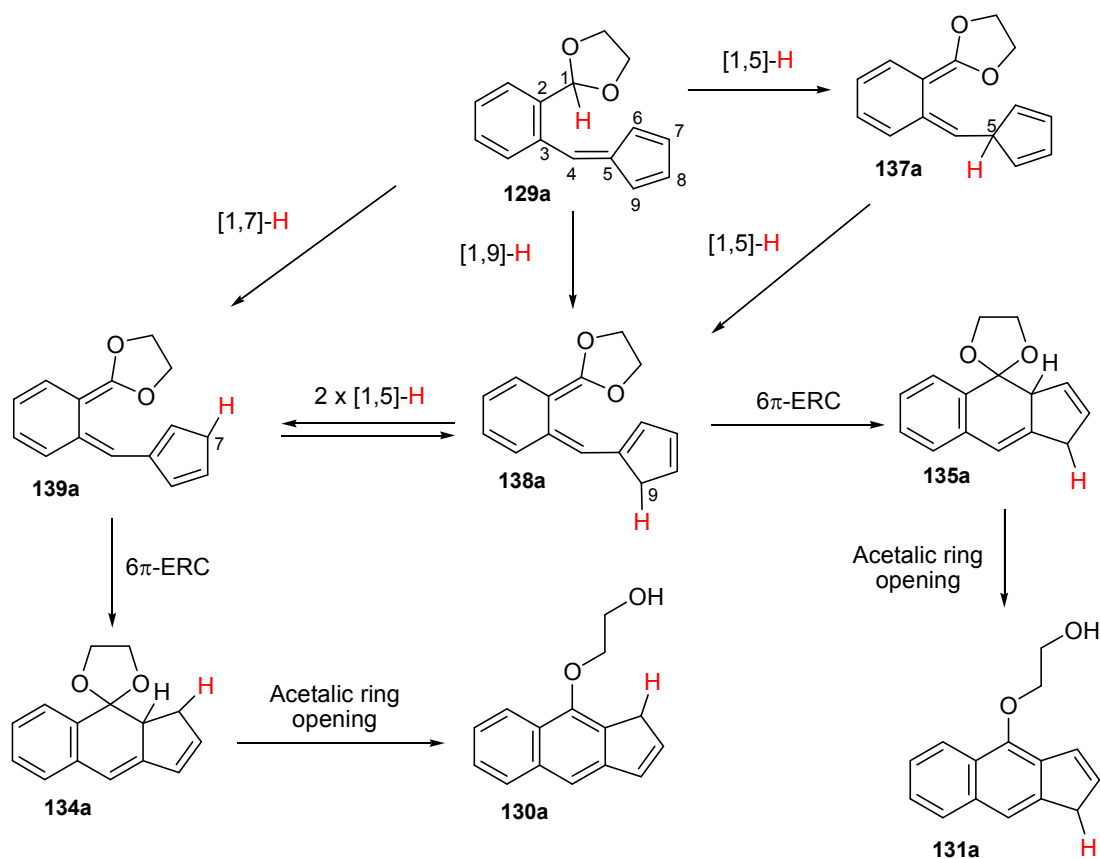
Attending to the absence of a proton, in the reaction products, at the originally acetalic carbon atom, it seems reasonable to hypothesize that the conversions **129** → **130** + **131** are initiated by an H migration of the acetalic proton toward the fulvene substructure. If this migration is a 1,4 hydride shift to the exocyclic C4 carbon atom, as initially planned, this step would give rise to the dipolar intermediate **132a** which would undergo a further cyclization leading to **133a**. This

spirocyclic intermediate **133a** would convert into each one of the final products **130a** or **131a** by several conceivable mechanistic paths involving as individual steps a series of H shifts and formal β -eliminations (acetalic ring openings), as summarized in Scheme 3.32.



Scheme 3.32. Mechanistic paths for the conversion **129a** \rightarrow **130a** + **131a** initiated by 1,4 hydride shift

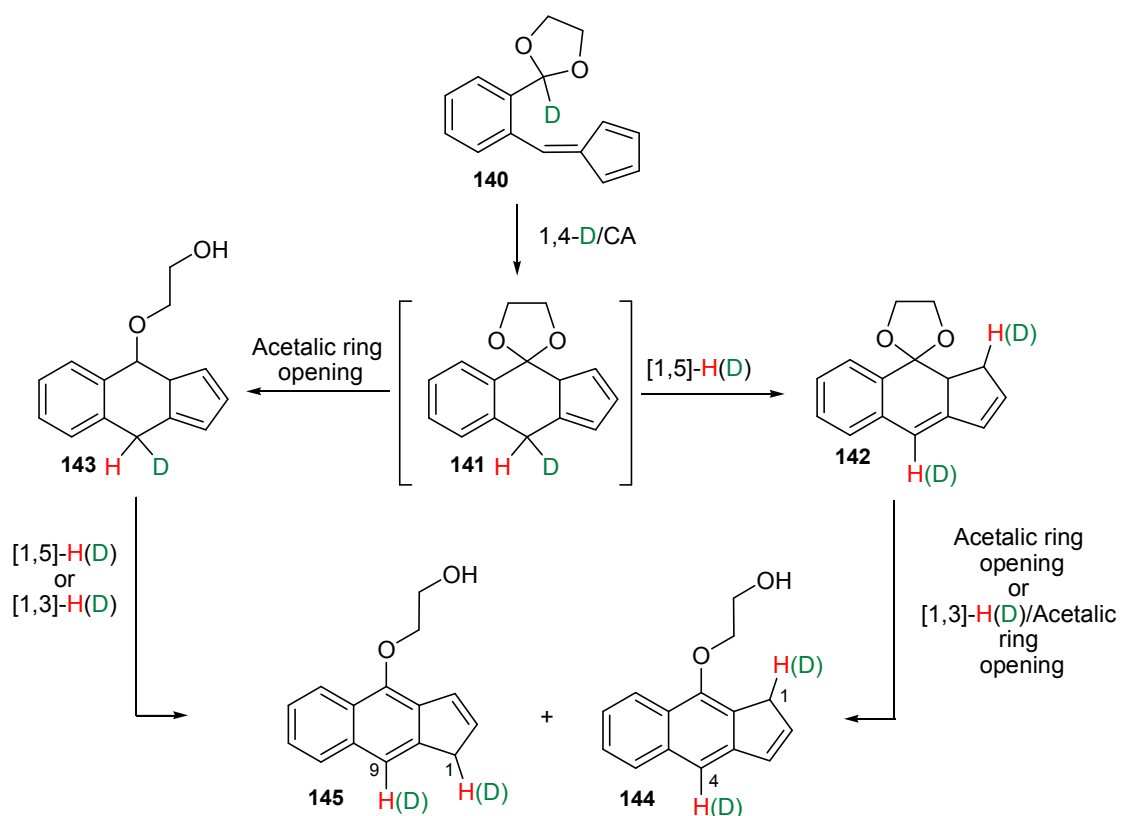
In an alternative mechanism, the conversion would be initiated by a [1,5]-H shift from the acetalic carbon of **129a** to the C5 carbon atom of the cyclopentadiene ring, leading to *o*-quinodimethane **137a**, which may transform in two similar intermediates **138a** and **139a** by a sequence of consecutive [1,5]-H shifts around the pentagonal ring. Next, these intermediates **138a** and **139a** would undergo 6π -ERC processes to give the respective dihydrobenzindenes **135a** and **134a**. Finally, these two species would aromatize through formal β -elimination processes (acetalic ring openings), leading respectively to the isolated reaction products **130a** and **131a** (Scheme 3.33).



Scheme 3.33. Alternative mechanisms for the conversion **129a** → **130a** + **131a** initiated by [1,5]-H, [1,7]-H or [1,9]-H

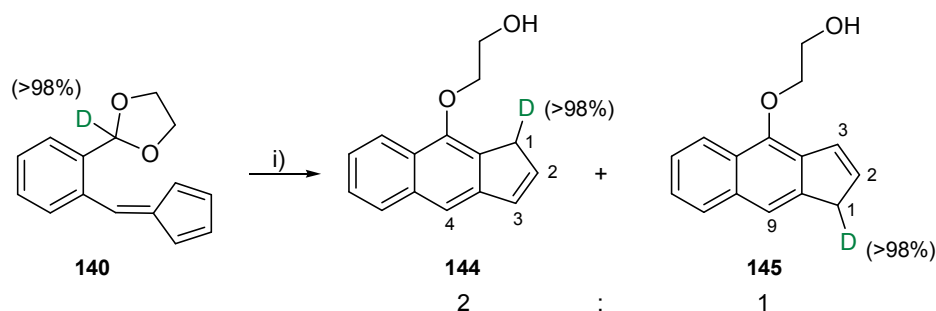
As indicated in this scheme, intermediates **138a** and **139a** could also result from the respective [1,9]-H and [1,7]-H shifts occurring in the starting acetal-fulvene **129a**. Moreover, *o*-quinodimethane intermediate **139a** may be also directly formed from **129a** by a [1,7]-H shift. In summary, the different mechanistic paths represented in scheme **3.33** for explaining the conversion **129a** → **130a** + **131a** share several individual steps and only differ in the first hydrogen shift, [1,5], [1,7] or [1,9]-H.

Next, we reasoned that a mechanism initiated by 1,4 hydride shift could be differentiated from those initiated by [1,5], [1,7] or [1,9]-H by deuterium labelling experiments. Thus, if the conversion of the deuterated acetal-fulvene **140** in which deuterium replaces the proton at the acetalic carbon of **129a**, was effectively initiated by a 1,4 deuteride shift, the transformation of the dihydrobenzo[*f*]indenic specie **141**, which is formed in first instance, would yield the final benz[*f*]indenes with deuterium attached at least at C4 of the major product **144** and at C9 of the minor one **145** and probably at additional positions of the pentagonal ring.



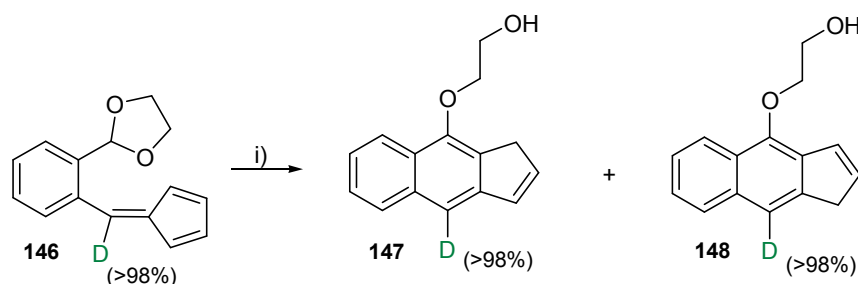
Scheme 3.34. Postulated outcome of the conversion **140** → **144** + **145** initiated by a 1,4-deuteride shift.

With this in mind we prepared the monodeuterated acetal-fulvene **161** and heated its DMSO solution in a microwave oven at 120 °C and 120 W. A mixture of monodeuterated benz[*f*]indenes **142** and **143** was obtained (2:1 ratio). ¹H NMR analyses showed that only protons, not deuteriums, were linked to the C4 atom of **142** and to C9 of **143**. Instead, deuterium is found at the methylene group of each regioisomer.



Scheme 3.35. Preparation of deuterated benz[*f*]indenes **144** and **145**. Reagents and conditions: i) DMSO, microwave, 120 °C, 120 W, 40 min.

Moreover, the result of a second deuterium labelling experiment was in accord with that of the first one. Monodeuterated acetal-fulvene **146**, in which C4 is now the carbon bearing the deuterium atom, was prepared and submitted to the habitual reaction conditions. As summarized in scheme 3.35, the monodeuterated regioisomers **147** and **148**, in 2:1 ratio, were the only species isolated as reaction products. In both compounds, the deuteration percentage at their respective C4 and C9 positions was determined, by ^1H NMR analyses, to be close to 100%.



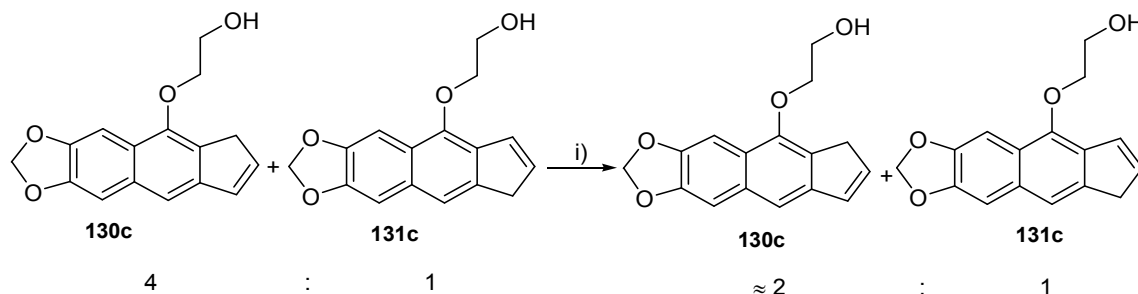
Scheme 3.36. Preparation of deuterated benz[f]indenes **147** and **148**. *Reagents and conditions:* i) DMSO, microwave, 120 °C, 120 W, 35 min.

This latter result demonstrates that the deuterium atom attached at C4 in the original acetal-fulvene does not migrate along the reaction. In consequence, we can discard an initial 1,4 deuteride (or hydride) shift as the first step of the conversions of the acetal-fulvenes into the mixture of regioisomeric benz[f]indenes in the previously discussed experiments, since in such case we should have found deuterium linked to C4/C9 in the reaction products of the first labelling experiment.

Next we tried to understand why the regioisomeric benz[f]indenes were always isolated in a ratio close to 2:1. It is well known that 1*H*-indenes are prone to undergo isomerizations around its cyclopentadiene ring,¹⁹ and this is why we thought in the possibility that such ratio was that corresponding to the thermodynamic equilibrium between both regioisomers, equilibrium that could be established by two consecutive [1,5]-H shifts. With this in mind, we heated a 4:1 ratio mixture of regioisomeric **130c** and **131c** in deuterated DMSO solution, at 120 °C for 24 h. By ^1H

¹⁹ (a) Roth, W. R. *Tetrahedron Letters* **1964**, 5, 1009. (b) Koelsch, C. F.; Johnson, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 567. (c) Miller, L. L.; Greisinger, R.; Boyer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1578. (d) Rakita, P. E.; Taylor, G. A. *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 2136. (e) Almy, J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4316. (f) Rakita, P. E.; Taylor, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, 71. (g) Jones, D. W.; Marmon, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 681. (h) Rupert, K. C.; Liu, C. C.; Nguyen, T. T.; Whitener, M. A.; Sowa, J. R. *Organometallics* **2002**, 21, 144. (i) Ohlsson, L.; Wallmark, I.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 750. (j) Weidler, A. M.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1964**, 18, 1487. (k) Friedrich, E. C.; Taggart, D. B. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 720. (l) Bergson, G.; Weidler, A. M. *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 862. (m) Bergson, G.; Weidler, A. M. *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 1798. (n) Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, 2691.

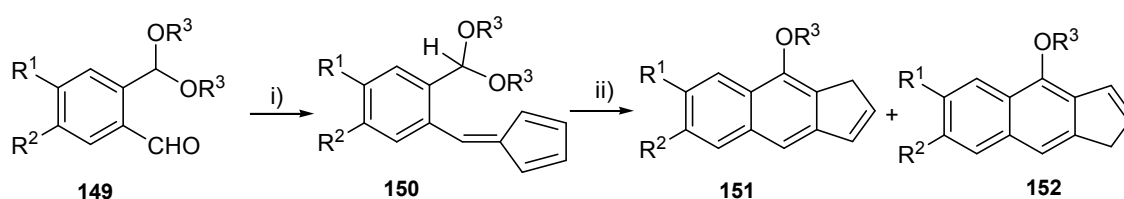
NMR analyses of reaction aliquots we determined that the initial ratio of both isomers did not change along the heating. Interestingly, this ratio changed to 2:1 at the end of a related experiment carried out by stirring a DMSO solution of the same isomeric mixture in the presence of a catalytic amount of triethylamine at room temperature for 2 h.



Scheme 3.37. Reagents and conditions: i) triethylamine (10%), DMSO, microwave, r.t., 2 h.

This latter result seems to indicate that the experimental, recurrent 2:1 proportion between the regioisomers **130** and **131** could be due to the presence of adventitious basic species either in the DMSO solutions of the experiments or during the processing of the reaction crudes and the purification steps.

We also explored the thermally induced transformations of fulvenes bearing non-cyclic acetalic units. Thus fulvenes **150** were synthesized by the usual procedure, its microwave heating (DMSO, 120 °C, 120 W) yielding a mixture of the benz[*f*]indenes **151** and **152** in the habitual 2:1 ratio. The conversions **150** → **151** + **152** most probably occur, in mechanistic terms, similarly to those of the acetal-fulvenes **129** (see Scheme 3.33) although in the present cases with the formal β-elimination of a methanol or ethanol molecule.



Scheme 3.38. Preparation of benz[*f*]indenes **151** and **152**. Reagents and conditions: i) cyclopentadiene, pyrrolidine, anhydrous methanol, r.t., 10 h; ii) DMSO, microwave, 120 °C, 120 W, 10-15 min.

Table 3.11. Acetal-fulvenes **150** y benz[*f*]indenes **151** and **152**.

Substrate, products	R ¹	R ²	R ³	Yield 150 (%)	Time (min)	Yield 151 + 152 (%)
150a, 151a, 152a	H	H	CH ₃	68	10	54
150b, 151b, 152b	OCH ₃	H	CH ₃	71	15	42
150c, 151c, 152c	OCH ₂ O		CH ₃	81	15	47
150d, 151d, 152d	H	H	CH ₃ CH ₂	74	15	50

3.9 Computational study on the conversion of a 1,3-dioxolane-fulvene into regioisomeric benz[*f*]indenes

We have carried out a computational study at the B3LYP/6-31+G** theoretical level with the aim of scrutinizing the putative reaction paths leading from the fulvene **129a** to the isomeric benz[*f*]indenes **130a** and **131a**. Scheme 3.38 shows the variety of computed mechanistic paths. The geometries of the alternative transition structures associated to the first mechanistic step of each path, the H shift, are shown in Figure 3.5.

We anticipated three general reaction channels, paths A-C (see Scheme 3.38).²⁰ In fact, these pathways only differ in the first step. Path A starts by a [1,5]-H shift, path B by a 1,6-H shift, and the third one, path C, by a [1,7]-H shift. The overall mechanistic scheme is complicated by involving numerous individual steps and by the crossed reaction pathways originated by the existence of stationary points common to more than one of these pathways. In the next paragraphs we try to explain the whole mechanistic scheme in a rather simplified way.

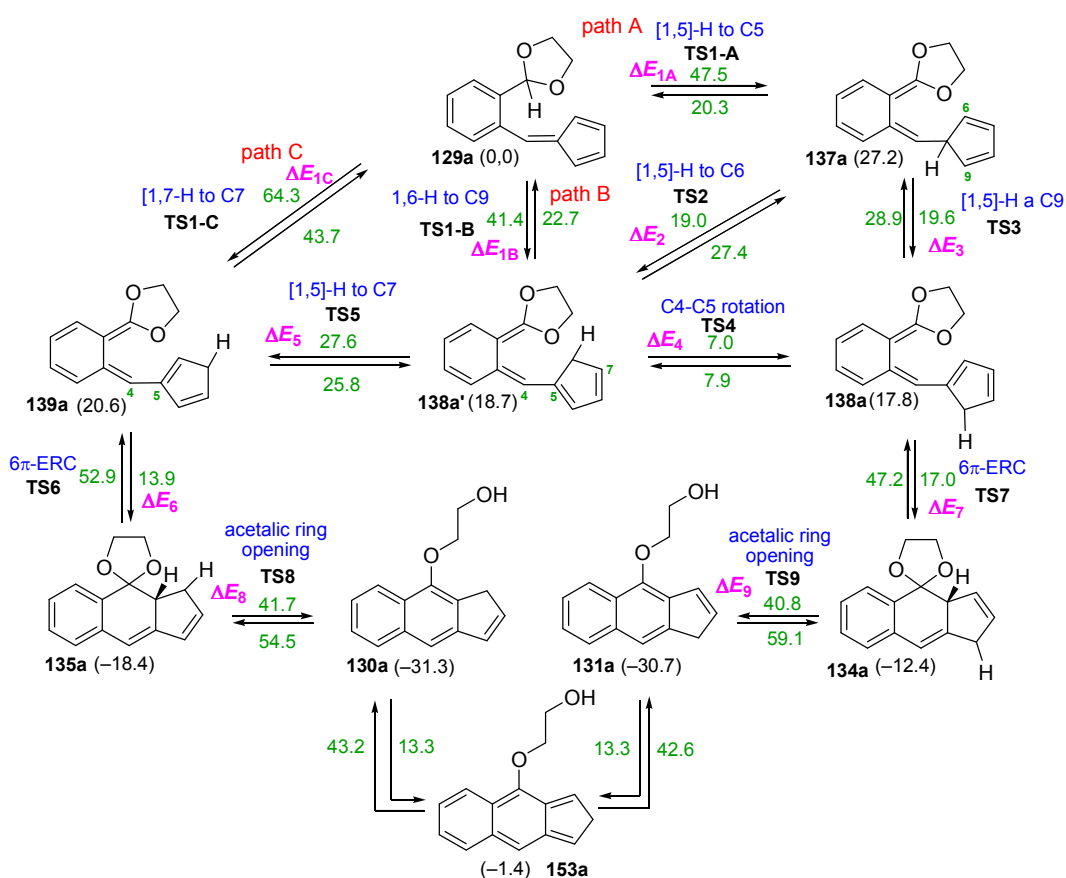
The first step of path A consists of a [1,5]-H shift from the acetalic carbon atom to C-5 (see Scheme 3.46 for atomic numeration). We located the transition structure **TS1-A**, connecting the fulvene **129a** with the *ortho*-xylylene intermediate **137a**. Transition state **TS1-A** shows, as expected, the typical geometry of a suprafacial hydrogen rearrangement (see Figure 3.5), and the computed energy barrier associated to this step is fairly high, 47.5 kcal·mol⁻¹.

Intermediate **137a** could then experiment two alternative [1,5]-H shifts of its hydrogen atom at C-5, one migrating to C-6 and the other one to C-9, its two vicinal carbon atoms at the cyclopentadiene ring. For the former one we optimized a transition structure, **TS2** (see Figure 3.5), 19.0 kcal·mol⁻¹ above in energy than intermediate **138a'**, connecting it with its isomer **138a**. For the [1,5]-H shift to C-9 we located the transition structure **TS3**, 19.6 kcal·mol⁻¹ above in energy than **138a'**, leading to the isomeric structure **138a'** which is in fact a rotamer of **138a**. These two energy barriers are reasonably low and should be easily surmountable under the experimental reaction conditions. Additionally, we were able to locate a transition structure, **TS4**, connecting the rotamers **138a** and **138a'** by rotation around the C4-C5 single bond. The computed barrier for the conversion of **138** into **138a'** via **TS4** is only 7.0 kcal·mol⁻¹, whereas the one for the reverse

²⁰ Obviously we also envisaged a fourth alternative for the first step of the mechanistic route converting **129a** into the benzindenes **130a** and **131a**, a 1,4 hydride shift of the acetalic hydrogen atom to the slightly electrophilic, exocyclic C4 carbon atom of the fulvene unit. Unfortunately, all our efforts aimed to locate the corresponding transition structure at the B3LYP/6-31+G** theoretical level were unsuccessful. Nevertheless, this putative 1,4-H shift was dismissed by the isotopic labelling experiments summarized above.

transformation is $7.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Accordingly, equilibration between **138a** and **138a'** is predicted to occur rapidly by C4-C5 bond rotation rather than by two consecutive [1,5]-H shifts via the isomeric intermediate **137a** (see Scheme 3.46).

Intermediate **138a'** can also convert into a third *ortho*-xylylene isomer **139a**, via the transition structure **TS5**, by another [1,5]-H shift, that from C-6 to its vicinal C-7 carbon atom at the cyclopentadiene ring. The computed barrier for this step is $27.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, significantly higher than those corresponding to the previously cited, similar [1,5]-H shifts via **TS2** and **TS3** (19.0 and $19.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). These lower barriers could be attributed to the more extended conjugation of the latter transition structures in comparison with the partially cross-conjugated **TS5**.



Scheme 3.39. Mechanistic paths for the conversion of the fulvene **129a** into the benz[*f*]indenes **130a** and **131a** showing the energy barriers of each step in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ computed at the B3LYP/6-31+G** theoretical level (between parentheses the relative electronic energy of the minima in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

A series of reaction steps starting from intermediates **138a** and **139a** can lead respectively to the final benzindenes **130a** and **131a**. Thus, intermediate **139a** undergoes a disrotatory 6π electrocyclic ring closure via the transition structure **TS6** to give the tricyclic species **135a**. Via an

analogous electrocyclic ring closure²¹ through the transition structure **TS7**, compound **138a** is converted into the isomeric spirotricyclic **134a**. The computed energy barriers for these processes resulted to be small, 13.9 and 17.0 kcal·mol⁻¹ respectively. Again, the differences in the extent of the electronic conjugation in these electrocyclization transition states can give account of the relative stabilities of **TS6** and **TS7**.

Two transition structures, **TS8** and **TS9** were located for the respective transformations of **135a** and **134a** into the final compounds **130a** and **131a**, involving each one the opening of the acetalic ring with simultaneous transfer of an hydrogen to one of the oxygen atoms (in other words, a concerted β -elimination along a C-C single bond), with the concomitant aromatization of the central ring. For the sake of simplifying, both transformations have been omitted from Figure 3.9 but not from Scheme 3.46. The computed energy barriers for these concerted β -eliminations are relatively high, 41.6 and 40.8 kcal·mol⁻¹ respectively.²²

Concerning the alternative reaction paths B and C, we have located essentially the same stationary points that in path A with the sole difference of the first mechanistic step. Path B starts with a 1,6-H sigmatropic rearrangement²³ through **TS1-B** leading to intermediate **138a'** (see Figure 3.5), which then transforms via the mechanistic paths commented above and outlined in Scheme 1. The geometry of transition structure **TS1-B** (see Figure 3.5) is in accordance with a suprafacial transfer of the H atom between the acetalic carbon and C-6. The calculated energy barrier associated to this step is 41.4 kcal·mol⁻¹, lower in energy by 6.1 kcal·mol⁻¹ than that of the initial [1,5]-H shift of path A. These energy differences could be rationalized attending to the geometries of the respective transition structures **TS1-A** and **TS1-B**, more specifically to the distance between the two carbon atoms termini of the H migration, shorter in **TS1-B** (2.63 Å) than in **TS1-A** (2.67 Å). Therefore, **TS1-B** is earlier than **TS1-A**. The geometry of **TS1-B** also shows that there should be greater conjugation in **TS1-B**, where the spatial positioning of the cyclopentadiene ring allows its orbital overlapping with the rest of the π system, as well as that **TS1-B** is less steric hindered and less distorted than **TS1-A** (see the bond distances and bond angles displayed in Figure 3.5).

²¹ We have also found one additional transition structure for each one of the electrocyclizations **139a**→**135a** and **133a**→**134a**, those corresponding to conrotatory processes. As presumed, they are higher in energy than its disrotatory counterparts. With the aim of simplifying, they have been omitted from this discussion.

²² The assistance of one or more water molecules in a concerted process has been also envisaged but not computationally scrutinized.

²³ This conversion is electronically equivalent to a [1,9]-H shift if considering the involvement of the whole electronic system of the fulvene fragment.

In the first step of path C we have located a transition structure, **TS1-C**, connecting fulvene **129a** with the intermediate **139a** by a [1,7]-H sigmatropic shift (see Scheme 3.38). The computed energy barrier is very high, 64.3 kcal·mol⁻¹. This large value is probably consequence of the heptatrienic fragment not being able of adopting the helical all *s-cis* conformation, optimal for an antarafacial [1,7]-H shift, due to the conformational restrictions imposed by the cyclopentadiene ring (Figure 3.5). As a consequence, the distance between the two carbon atoms termini of the H migration is considerably long (2.88 Å), and this would also account for the high computed energy barrier.

To summarize so far, by comparing the energy barriers associated to the three alternative H shifts, this study predicts that is path B the one involving the lowest energy barrier and, in accordance, the transformations of fulvenes **129a** into the benzindenes **130a** and **131a** is predicted to start by a 1,6-H shift.

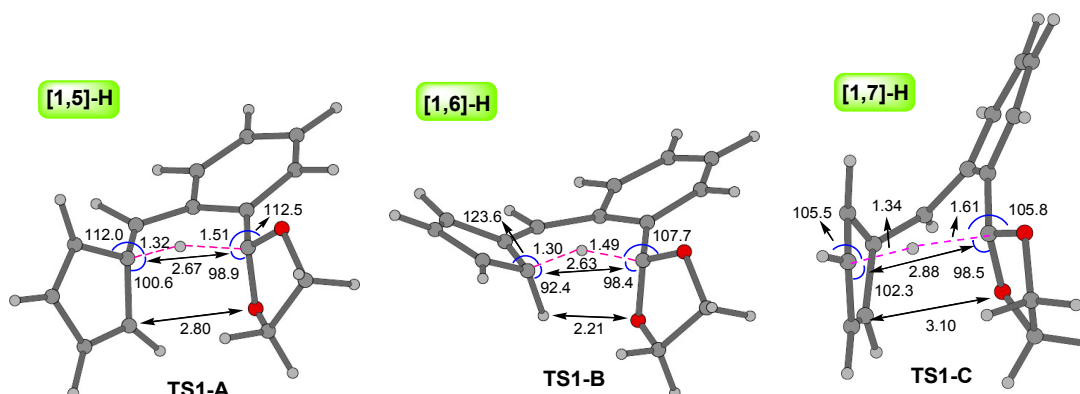


Figure 3.5. Optimized geometry of transition structures **TS1-A**, **T1-B**, and **TS1-C** computed at the B3LYP/6-31+G** theoretical level. Distances in Amstrongs, bond angles in degrees.

By analyzing the overall picture showing the different mechanistic paths connecting **1** with the final benzindenes **130a** and **131a** we can extract the following conclusions:

1) On going from **1** to the two tricyclic intermediates **135a** and **134a**, the rate determining reaction step is predicted to be the first one, i.e. the initial hydrogen migration, and this study predicts that a 1,6-H shift is less costly in terms of energy than a [1,5]-H or [1,7]-H one. The more extended conjugation, the lower steric hindrance and the shorter C-C distance between the two carbon atoms termini of the H migration in **TS1-B**, the transition structure of the 1,6-H shift, can account for its lower energy when compared with those of the alternative two other shifts. Nevertheless, the higher electronic conjugation in **TS1-B**, in comparison with those of **TS1-A** and **TS1-C**, could be also decisive in accounting for the differences in the heights of the corresponding energy barriers.

2) Concerning the two key polyenes **138a** and **139a**, precursors of the tricycles **134a** and **135a** respectively, the computed energy barriers of this study show that i) **135a** will form mainly from **138a** rather than directly from **129**; and ii) **138a** most probably forms by an easy rotational isomerization of **138a'**, instead of the alternative path involving the [1,5]-H shift from **137a**. That is, **138a** and **139a** should form from intermediate **138a'** resulting from the 1,6-H shift, which then transforms into **139a** by a [1,5]-H shift (barrier of 27.6 kcal·mol⁻¹) or equilibrates to its rotamer **138a** (barrier of 7.0 kcal·mol⁻¹).

3) The two 6 π -electrocyclic ring closures converting respectively **139a** and **138a'** into **138a** and **134a** involve low energy barriers, being that corresponding to the conversion of **138a** into **134a** lower than that of **138a'** into **135a** (13.9 and 17.0 kcal·mol⁻¹ respectively).

4) The overall processes **129a**→**130a** and **129a**→**131a** are exothermic by 31.3 and 30.7 kcal·mol⁻¹ respectively. The interconversion between **130a** and **131a** is predicted to take place with lower energetic cost through isoindenic intermediate **153a**, than by the alternative cyclic channel.

In summary, this computational study shows that the conversion of fulvene **129a** into the benzindenes **130a** and **131a** could take place by a variety of alternative paths according to a complicated mechanistic scheme. By analysing in detail the energy barriers computed for each mechanistic step, the energetically preferred path starts with a 1,6-H sigmatropic rearrangement of the acetalic hydrogen atom leading to an *ortho*-xylylene intermediate, which can then transform by two alternative channels to give the isomeric final products. These alternative pathways may involve up to three consecutive processes such as [1,5]-H shifts, 6 π -electrocyclic ring closures, C-C rotations and formal β -eliminations. The interconversion between the isomeric benzindenes **130a** and **131a** could also occur by means of two consecutive [1,5]-H shifts through an unstable benzoindene intermediate.

4. CONCLUSIONS

1. The thermal behaviour in solution of alkyl α -diazoacetoacetates bearing 1,3-dioxolane and 1,3-dioxane fragments has been studied. These species undergo Wolff rearrangements to give transient *ortho*-acetal-ketenes that experiment subsequent [1,5]-H/6 π -ERC tandem processes giving rise to cyclic orthoesters. Analogous species bearing 1,3-(di)thioacetalic rings were also tested in similar processes, but only one particular case occurred with success.

The suitability of analogous *C*-alkoxycarbonyl *N*-aryl ketenimines to undergo similar tandem processes has been also investigated. The 1,3-dioxolane-ketenimines transform into 1-(2*H*)-isoquinolines presumably through the expected [1,5]-H/6 π -ERC sequence. In those cases in which

a 1,3-benzodioxole or a thiophene scaffold is holding the acetal and ketenimine functions, the initially resulting isoquinolines convert into isoquinolones by the hydrolysis reaction of the acetalic fragment. The study has been extended to ketenimines supporting dithioacetalic functions, these cases yielding different products depending on the size of the acetalic ring. Thus, 1,3-dithiolane-ketenimines yield isoquinolinethiones with elimination of a thiirane structural unit. Two alternative mechanisms for explaining these transformations have been postulated. Thermal treatment of 1,3-dithiane-ketenimines leads to 4-quinolones most probably by involving a [1,3]-OEt shift from the ethyl ester function to the central carbon atom of the heterocumulene function, followed by a 6π -ERC step.

The suitability of β -(hetero)arylvinyl ketenimines and carbodiimides containing 1,3-dioxolane rings for experiencing [1,7]-H sigmatropic rearrangements has been tested. Instead, the heterocumulenes undergo a tandem 6π -ERC/*retro*-cheletropic ene reaction with extrusion of 2-carbena-1,3-dioxolane. The activation energy of the [1,7]-H shift has been calculated to be higher than that of the experimentally observed reaction channel by means of a computational study.

2. The ability of the central carbon atom of an allene unit to act as terminus of [1,5]-H shifts from acetalic carbon atoms has been studied. Allenes containing cyclic acetalic units, built in an *ortho*-phenylene scaffold, convert into spirodihydronaphthalenes by tandem [1,5]-H/ 6π -ERC processes. The spirocompounds bearing a hydrogen atom at C_β give rise to α -hydroxyalkoxy naphthalenes by a formal β -elimination. If the starting allene bears a *tert*-butyl and a phenyl group at the terminal C atom of the allene unit, a dibenzocyclooctene is obtained by means of an 8π -ERC process replacing the habitual 6π electrocyclization.

Similar dimethoxymethyl-allenes have been shown to experiment competitive [1,5]-H and [1,5]-OMe shift processes, the hydrogen migration initiating the reaction path leading to the major reaction product. Only [1,5]-H shifts occur in similar allenes bearing exclusively one methoxy group at the benzylic position.

A computational study on these tandem processes reveals that the acetalic functions and electron-withdrawing groups at the allene unit both activate the rate-determining initial [1,5]-H shift. The calculations show also that the *ortho*-quinodimethane intermediates 6π -electrocyclize by disrotatory or conrotatory rotational modes depending on the steric volume of the substituents placed at both ends of the cyclizing conjugated hexatriene fragment.

As a side outcome of this study, propargylic sulfoxides *ortho*-connected to an acetalic function by a benzene ring are shown to undergo intramolecular cyclizations affording 1-

benzothiophenes, instead of the planned H shift in the equilibrium fraction of the corresponding allenyl sulfoxide. This tandem process was previously reported. The proposal of calling this type of sequential conversion as the “*Thyagarajan-Majumdar tandem cyclization*” has been made in honour of its two discoverers.

Moreover, the intramolecular cyclizations of the same allenes as above, bearing 1,3-dioxolane, 1,3-dioxane and 1,3-oxathiolane functions, by the catalytic action of either silver hexafluoroantimonate or trifluoroacetic acid has been examined. Such cycloisomerizations yield the respective indene-1,4-dioxepanes, -1,5-dioxocanes and -1,4-oxathiepanes. In all cases the *trans* isomers are the thermodynamic product of those transformations, as determined by ^1H NMR spectroscopic experiments at variable temperature and time. Cyclization of a 1,3-dithiolane-allene only takes place by treatment with trifluoroacetic acid. A similar catalytic treatment of allenes bearing non cyclic acetal units provides substituted 1-alkoxy-(1*H*)-indenes.

3. The ability of acetalic functions for participating in non-classic hydrogen shift processes has been examined. Benzyldiene malonates bearing cyclic (dithio)acetalic functions transform into protected indanones under $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ catalysis. These conversions take place via the initial 1,4-hydride migration from the acetalic carbon atom to C_β of the styryl moiety followed by a 1,5 ring-closure event of the putative zwitterionic intermediate. Protected indanones containing 1,3-dioxolan functions hydrolyzed *in situ* to indanones assisted by the oxophilicity of the Lewis acid.

Under similar catalytic conditions, benzyldiene malonates bearing a dimethoxymethyl or diethylthio non-cyclic acetalic function undergo similar tandem processes initiated by the selective 1,4 shift of the (thio)alkoxy group and yielding *trans*-1,3-di(thio)alkoxyindanes.

4. The ability of benzofulvenes bearing 1,3-dioxolane or -dioxane units in *ortho* position for undergoing cascade processes initiated by an H shift step has been tested. Such acetal-fulvenes, under thermal activation, transform into mixtures of the corresponding 4 and 9-(hydroxy)alkoxy substituted benz[*f*]indenes in 1:2 ratio. Analogous fulvenes bearing non-cyclic dialkoxymethyl units when submitted to similar thermal conditions also afford 1:2 mixtures of the respective 4 and 9-alkoxybenz[*f*]indenes. Such 1:2 ratio has been interpreted as the thermodynamic equilibrium one between both isomers. Mechanisms initiated by initial 1,4, [1,5], 1,6 or [1,7]-H shift are conceivable for explaining these cascade transformations leading to benz[*f*]indenes. The results of deuterium labelling experiments exclude a 1,4 hydride shift as the initial step.

The reaction of the plain 1,3-dioxolane-fulvene has been computationally studied by the DFT method. This study reveals that the first mechanistic step, the H shift, is the rate-determining

reaction step and that, among the alternative [1,5], 1,6 or [1,7]-H regiochemistries, the energy barrier of the 1,6-H shift is lower than those of the [1,5] and [1,7]-H processes, a fact that is justified on the basis of some structural and electronic factors of the corresponding transition states. The calculations also show that the tandem conversions of the starting fulvenes into benz[*f*]indenes are exergonic, the major 9-substituted regioisomer being the thermodynamically-controlled product.