



Universidad de Oviedo

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

***“REACCIONES CONSECUTIVAS DE ENINILCARBENOS  
DE FISCHER. FÁCIL ACCESO A ESTRUCTURAS  
CARBONADAS CÍCLICAS Y ANGULARES”***

*Memoria de Investigación. Máster en Química y Desarrollo Sostenible.*

*Tatiana Suárez Rodríguez*



Dña TATIANA SUÁREZ RODRÍGUEZ

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

PRESENTA

La memoria de investigación titulada “*Reacciones consecutivas de eninilcarbenos de Fischer. Fácil acceso a estructuras carbonadas cíclicas y angulares*”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Ángel Luis Suárez Sobrino, quien autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 18 de Julio de 2013.

Fdo. Tatiana Suárez Rodríguez

Fdo. Dr. Ángel Luis Suárez Sobrino

*Director*

VºBº Dr. . Luis Ángel López García

*Tutor*

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	8
<b>Capítulo 1: Introducción. Antecedentes Bibliográficos</b>	10
1.1 Sistemas policíclicos con fusión angular y métodos sintéticos.	12
1.2 Complejos metal-carbeno de Fischer.	16
1.2.1 <i>Características de los complejos metal-carbeno de Fischer.</i>	16
1.2.2 <i>Reactividad del ligando carbeno.</i>	19
1.3 Alquinil carbenos de Fischer y derivados.	23
1.3.1 <i>Reacciones de adición conjugada y de cicloadición en complejos alquinilcarbeno de Fischer.</i>	23
1.3.2 <i>Complejos eninilcarbeno de Fischer. Reacciones consecutivas.</i>	26
1.3.3 <i>Objetivos.</i>	31
<b>Capítulo 2: Discusión de resultados.</b>	32
2.1. Acceso a estructuras carbocíclicas 5/5 y n/5/5 angulares a partir de eninilcarbenos de Fischer.	33
2.2. Fácil acceso a estructuras carbocíclicas n/5/6 angulares mediante reacciones en cascada de eninilcarbenos de Fischer.	39
2.3. Conclusiones.	47

<b>Capítulo 3:</b> Parte experimental.	48
3.1. Métodos Generales.	49
3.2 Parte experimental de la sección 2.1.	52
3.3. Parte experimental de la sección 2.2.	60
<b>Anexo:</b> Datos cristalográficos	66
<b>Bibliografía</b>	69

# **Abreviaturas**

<b>Å</b>	Åströng/s
<b>Ac</b>	Acetilo
<b>AcOEt</b>	Acetato de Etilo
<b>AIBN</b>	Azo(bis)isobutironitrilo
<b>Bu, <i>n</i>-Bu</b>	Butilo
<b><sup>t</sup>Bu</b>	<i>Tert</i> -Butilo
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>CCFs</b>	Complejos carbeno de Fischer
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DIPA</b>	Diisopropilamina
<b>EMAR</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>Equiv.</b>	Equivalente/s
<b>Et</b>	Etilo
<b>h</b>	Hora/s
<b>Hz</b>	Hertzio/s
<b><sup>i</sup>Pr</b>	Isopropilo
<b>LDA</b>	Diisopropilamiduro de litio
<b>M</b>	Molar
<b>Me</b>	Metilo
<b>mg</b>	Miligramo
<b>MHz</b>	Mega hertzios
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MOM</b>	Metoximetil éter



<b>N</b>	Normal
<b>Tf</b>	Trifluorometilsulfonilo (triflilo)
<b>PET</b>	Transferencia electrónica fotoquímicamente inducida (photochemically induced electron transfer)
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>PKR</b>	Reacción de Pauson-Khand
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RCM</b>	Metátesis con cierre de anillo
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>T</b>	Temperatura
<b>t</b>	Tiempo
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	Thin-Layer Chromatography
<b>TMS</b>	Trimetilsililo

# **Capítulo 1: Introducción. Antecedentes**

**Bibliográficos.**

## **1. INTRODUCCIÓN**

Esta memoria se enmarca dentro de la Química Orgánica Sintética con el principal objetivo de la búsqueda de nuevos métodos sencillos de síntesis de estructuras carbocíclicas complejas. En este aspecto, gran número de moléculas presentes en la naturaleza contienen un esqueleto carbonado consistente en varios anillos de diferente tamaño fusionados. Entre este tipo de moléculas, destacan los productos terpénicos, en los que se puede encontrar una gran variedad de esqueletos carbonados de mayor o menor complejidad.<sup>1</sup>

Uno de los retos más importantes de la Química Orgánica Sintética es la búsqueda de métodos de síntesis que permitan acceder a sistemas complejos a partir de productos de partida sencillos mediante transformaciones simples. Durante las últimas décadas en nuestro laboratorio, se han puesto a punto metodologías sintéticas utilizando como productos de partida complejos metal-carbeno de Fischer (CCFs), lo que ha permitido poner de manifiesto la versatilidad de estos compuestos para acceder de manera sencilla a productos estructuralmente complejos.<sup>2</sup>

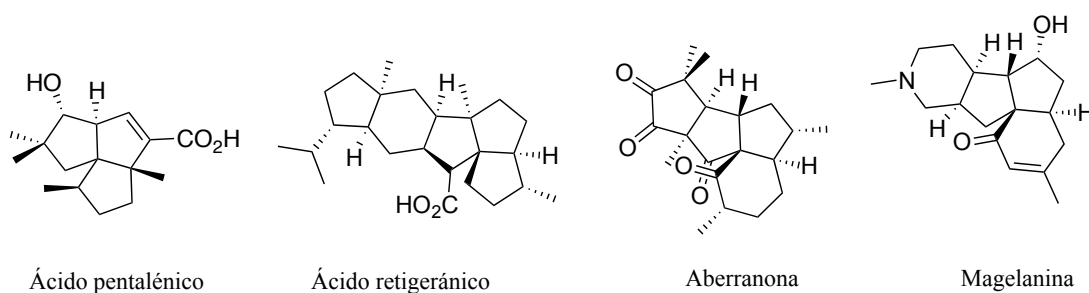
Dentro de este contexto, en este trabajo se desarrollarán métodos de síntesis de sistemas carbonados policíclicos angulares utilizando complejos enilcarbeno de Fischer como materiales de partida.

### 1.1 Sistemas policíclicos con fusión angular y métodos sintéticos.

Como se ha señalado anteriormente, las estructuras carbocíclicas fusionadas se encuentran de forma abundante en la naturaleza. Dentro de este tipo de estructuras, aquellas que presentan anillos fusionados angularmente suponen un importante reto desde el punto de vista sintético.<sup>3</sup>

Como ejemplo más representativo dentro de este tipo de esqueletos se encuentran los triquinanos angulares o estructuras del tipo 5/5/5 con fusión angular (Ácido pentalénico, Figura 1.1). Esta combinación aparece además como parte del esqueleto de terpenos más complejos (Ácido retigeránico, Figura 1.1).

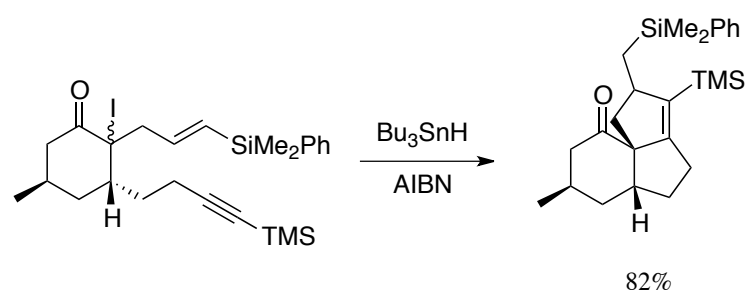
El sistema 5/5/6 angular es otra combinación abundante en la naturaleza, no solo en terpenos, como la Aberranona, sino también en alcaloides pertenecientes a la familia lycopodium como, por ejemplo, la Magelanina (Figura 1.1). Cabe destacar que muchos de estos productos naturales han demostrado poseer una interesante actividad biológica.



**Figura 1.1.** Productos naturales que presentan estructuras fusionadas 5/5/5 y 5/5/6.

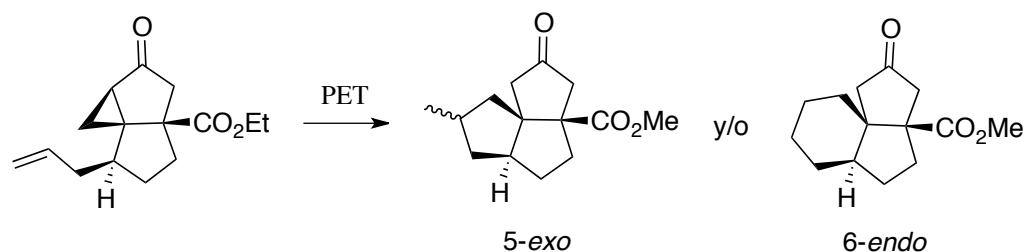
Desde el punto de vista de la síntesis de este tipo de estructuras, la presencia de un carbono cuaternario tensionado como centro de la fusión de los tres anillos supone una dificultad añadida.

Las primeras estrategias para acceder a estos sistemas datan de la década de los años 70 y consisten en procesos radicalarios en cascada<sup>4,5</sup> sobre sistemas poliinsaturados, empleando para ello reactivos iniciadores de radicales como, por ejemplo, derivados de estaño (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1.** Doble ciclación en cascada mediante un proceso radicalario para la formación de un precursor de la (+)-paniculatina.

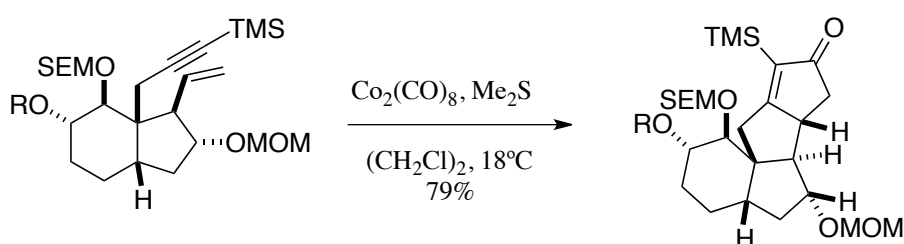
Más adelante, como alternativa al uso de este tipo de reactivos iniciadores, algunos con toxicidad relevante, se utilizaron métodos de transferencia electrónica fotoinducida<sup>6,7</sup> (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2.** Proceso de cierre de anillo tipo PET para dar lugar a los productos de ciclación 5-exo y 6-endo.

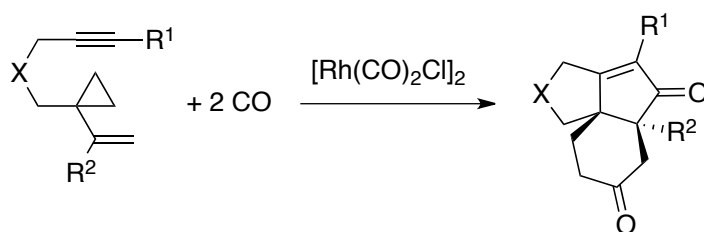
Cabe resaltar que además de los inconvenientes en cuanto a la selectividad de las reacciones radicalarias, todos estos métodos requieren el uso de materiales de partida estructuralmente complejos.

Más recientemente, con la aparición de nuevos métodos sintéticos basados en el uso de metales de transición, se han desarrollado varios ejemplos de preparación de estos sistemas fusionados. En este sentido, la reacción Pauson-Khand intramolecular<sup>8</sup> ha sido probablemente la estrategia más utilizada para la construcción de estructuras de este tipo (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3.** Obtención de estructuras cíclicas angulares utilizando una reacción de Pauson-Khand intramolecular.

A pesar de los avances en el uso de química organometálica en síntesis, aún existen muy pocos ejemplos que permitan obtener triciclos angulares partiendo de sistemas simples y en pocos pasos de síntesis. Recientemente se ha descrito la síntesis de compuestos tricíclicos 5/5/6 en un solo paso utilizando como producto de partida vinilciclopropanos sustituidos en presencia de complejos de Rh(I)<sup>9</sup> como catalizadores (Esquema 1.4).



**Esquema 1.4.** Construcción de estructuras tricíclicas angulares 5/5/6 en un paso mediante catálisis con Rh(I).

De acuerdo con nuestra experiencia, los CCFs  $\alpha,\beta$ -insaturados son unos compuestos de partida muy versátiles para la obtención de estructuras complejas tanto carbono como heterocíclicas, debido principalmente a su capacidad para intervenir en procesos en los que están involucrados dos o más reacciones consecutivas.

Esta capacidad será útil para acceder a sistemas angulares tricíclicos en pocos pasos a partir de sustancias de partida simples, como se pondrá de manifiesto en esta memoria.

## 1.2 Complejos metal-carbeno de Fischer.

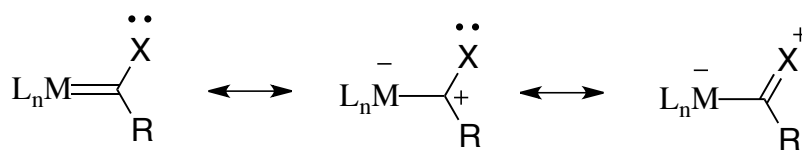
### 1.2.1 Características de los complejos metal-carbeno de Fischer.

Los complejos metal-carbeno de Fischer son especies organometálicas en las que el ligando carbeno se encuentra estabilizado por un metal perteneciente al grupo 6, 7 u 8, siendo los del grupo 6 los más estudiados. Los ligandos que completan la esfera de coordinación del metal, en la mayoría de los casos CO, suelen tener fuerte carácter  $\pi$ -aceptor. Estos ligandos confieren al fragmento metálico gran capacidad electrón-aceptora, puesta de manifiesto en una polarización del enlace metal-carbono carbénico, en la que dicho carbono presenta deficiencia electrónica.

Este hecho determina que los carbenos de Fischer se comporten como electrófilos, además su reactividad puede ser modificada según los sustituyentes unidos al carbono carbénico. En este sentido se podría hacer una clasificación en complejos carbeno de Fischer no estabilizados o estabilizados por heteroátomo. En los complejos carbeno no estabilizados<sup>10</sup>, los sustituyentes del carbono carbénico son hidrógeno o restos carbonados. Estos complejos muestran una elevada reactividad.

En cuanto a los carbenos estabilizados, la presencia de un heteroátomo con pares de electrones libres unido al carbono carbénico dota al complejo de mayor estabilidad. En este caso, el enlace metal-carbeno puede ser considerado como la suma de tres posibles estructuras resonantes, que permiten explicar la estabilización del complejo por deslocalización electrónica (Figura 1.2).





**Figura 1.2.** Estructuras resonantes en complejos carbeno de Fischer estabilizados

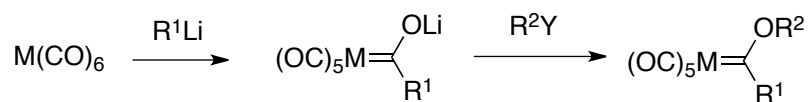
Teniendo en cuenta este hecho, la estabilidad de los CCFs aumenta a medida que se incrementa la capacidad dadora del heteroátomo unido al carbono carbénico.

A pesar de esta estabilización parcial, estos complejos mantienen un elevado carácter electrófilo, hecho que se pone de manifiesto en el alto desapantallamiento del carbono carbénico en resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  así como en la acidez de los hidrógenos situados en posición  $\alpha$  con respecto al carbono carbénico<sup>11</sup>. Como se muestra en la Figura 1.3, el desplazamiento químico en  $^{13}\text{C}$ -RMN del carbono carbénico es 200 ppm superior al del carbono carbonílico. Por otro lado, la diferencia en la acidez entre los hidrógenos en posición  $\alpha$  al carbono carbonílico de un éster es de unas 12 unidades de  $\text{p}K_a$ . Estos dos hechos son consecuencia de la gran deficiencia electrónica del carbono carbénico.

	$(\text{OC})_5\text{Cr}=\text{C}(\text{OMe})\text{R}$	$\text{O}=\text{C}(\text{OMe})\text{R}$
$\delta \text{ }^{13}\text{C}\text{-RMN}$	360 ppm	171 ppm
$\text{p}K_a(\text{H}_2\text{O})$	12.3	25

**Figura 1.3.** Datos comparativos entre complejos carbeno de Fischer y ésteres.

La metodología habitual en la síntesis de los CCFs sigue siendo la descrita por sus descubridores, Fischer y Maasböl, en 1964<sup>12</sup>. Dicho método consiste en la adición de un compuesto organolítico a un complejo metal hexacarbonilo del grupo 6, dando lugar a un acilmetalato de litio que posteriormente puede ser alquilado mediante el uso de un agente alquilante fuerte como trialquiltetrafluoroboratos, triflatos de alquilo, etc (Esquema 1.5).



**M** = Cr, Mo, W

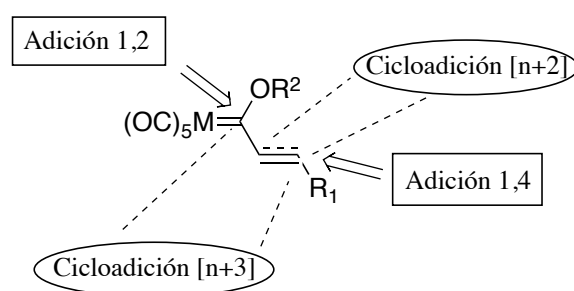
**R<sup>1</sup>** = alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo

**R<sup>2</sup>Y** = R<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, MeOTf, MeOSO<sub>2</sub>F

*Esquema 1.5. Síntesis general de complejos carbeno de Fischer.*

### 1.2.2 Reactividad del ligando carbeno.

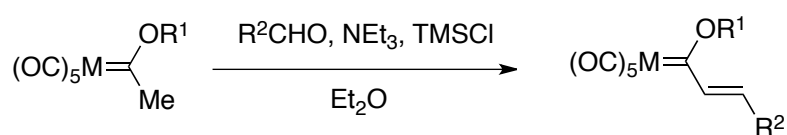
Los carbenos de Fischer son reactivos organometálicos muy versátiles en síntesis orgánica<sup>13</sup> debido a su elevada y variada reactividad, condicionada fundamentalmente por la electrofilia que confiere el fragmento metálico sobre el ligando carbeno (Figura 1.4).



**Figura 1.4.** Reactividad observada sobre el ligando carbeno.

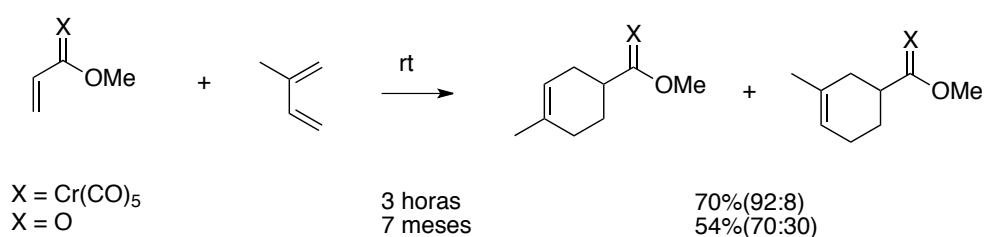
Debido al efecto atractor de electrones del fragmento metalpentacarbonilo los hidrógenos situados en  $\alpha$  al carbono carbénico son considerablemente ácidos<sup>14</sup> como se ha señalado previamente, de modo que su base conjugada es relativamente estable y resulta eficaz su alquilación con electrófilos fuertes.

Un ejemplo particularmente interesante desde el punto de vista sintético es la condensación aldólica de este tipo de aniones con aldehídos, obteniéndose así carbenos  $\alpha,\beta$ -insaturados de manera muy sencilla<sup>15</sup> (Esquema 1.6). Este método es el empleado generalmente en la síntesis de alquenilcarbenos, en lugar del procedimiento habitual de Fischer.



**Esquema 1.6.** Reacciones de alquilación experimentadas por los CCFs.

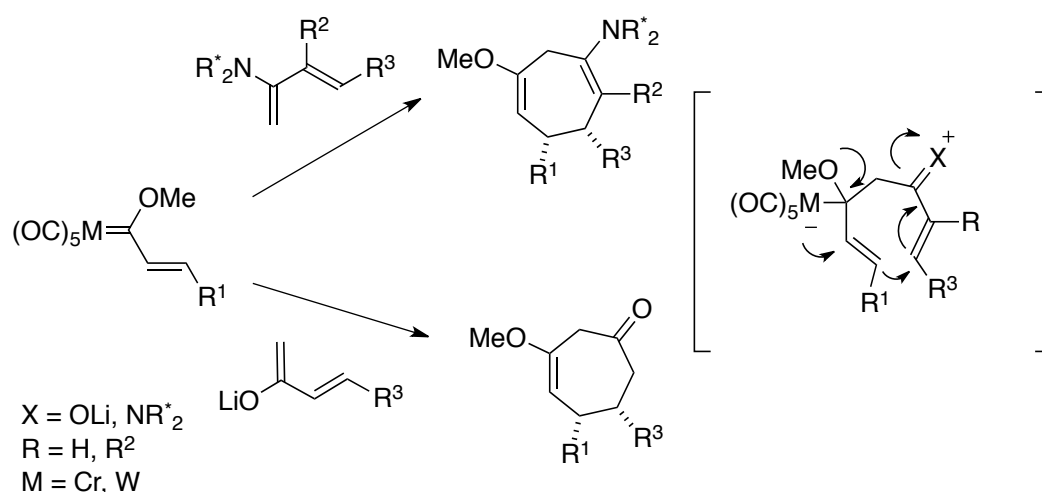
Por otro lado, los complejos carbeno de Fischer  $\alpha,\beta$ -insaturados son capaces de reaccionar como dienófilos en reacciones de cicloadición con demanda electrónica normal. Este tipo de carbenos son componentes interesantes en reacciones de cicloadición debido a dos razones fundamentales: i) la presencia del fragmento metálico, con su fuerte carácter atractor de electrones, conlleva un descenso de la energía del LUMO, lo que se traduce en un aumento de la velocidad de la reacción y ii) la presencia de la función carbeno en los cicloaductos generados permite su posterior manipulación y elaboración de moléculas más complejas (Esquema 1.7). Estas reacciones tienen lugar en condiciones más suaves y con mayor selectividad que los correspondientes ésteres.



**Esquema 1.7.** Comparación entre reacciones de cicloadición Diels-Alder de complejos carbeno de Fischer y sistemas dienófilos análogos.

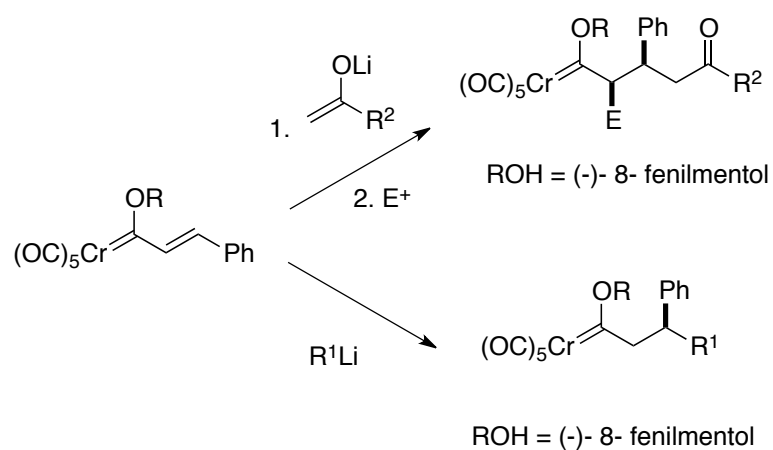
Otra característica particular es la capacidad de estos carbenos para actuar como componentes de 3 miembros frente a diversos sistemas insaturados nucleófilos dando

lugar a una gran variedad de ciclaciones formales  $[n+3]$ ,  $n = 2, 3, 4, 6, 8...$  En estos casos, el carbono carbénico también interviene en la reacción junto a los carbonos de la insaturación (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8.** Reacciones de carbociclación  $[4+3]$  entre complejos alquenilcarbeno de Fischer y enaminas o enolatos.

Como se ha comentado anteriormente, la alta electrofilia del carbono carbénico lo hace susceptible de experimentar adiciones nucleófilas. En el caso de los CCFs  $\alpha,\beta$  insaturados existe una competencia entre el ataque al carbono carbénico (adición 1,2) y el ataque a la posición  $\beta$  (adición 1,4). La regioquímica del proceso viene determinada por la naturaleza electrónica y el volumen del fragmento metálico del ligando carbeno, el nucleófilo y las condiciones de reacción. En general, los reactivos organolíticos generan mezclas de productos de adición 1,2 y 1,4<sup>16</sup> pero también es posible obtener adiciones 1,4 totalmente regio- y diastereoselectivas<sup>17</sup> (Esquema 1.9).



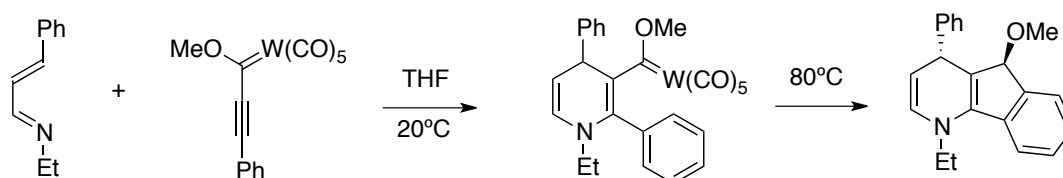
*Esquema 1.9. Adiciones de tipo Michael diastereoselectivas sobre complejos alquencilcarbeno de Fischer.*



Con respecto a la adición de nucleófilos carbonados, cabe destacar la reacción de adición conjugada de reactivos aril-litio sobre complejos alqunilcarbeno de Fischer<sup>22</sup> y la adición 1,4 de enolatos a complejos alqunilcarbeno.<sup>23</sup>

Los complejos alqunilcarbeno de Fischer también son susceptibles de actuar en diversas reacciones de cicloadición como sintones de dos o tres miembros.<sup>24, 25</sup>

En nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo estudios sobre la ciclación [4+2] diastereoselectiva y enantioselectiva de alqunilcarbenuos con diferentes sistemas diénicos y heterodiénicos. Un ejemplo se muestra en el Esquema 1.11, en el cual el alqunilcarbeno reacciona con un 1-azadieno y origina el correspondiente aducto [4+2].<sup>24</sup> Seguidamente, el calentamiento del nuevo carbeno originado permite obtener la 1*H*-indenopiridina, que resulta de un cierre electrocíclico y posterior eliminación reductora del fragmento metálico.

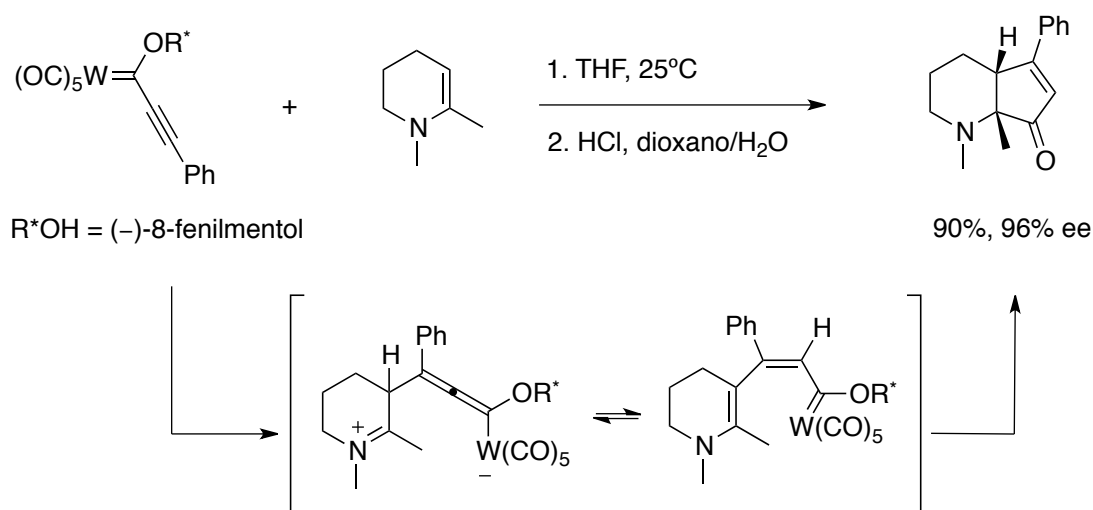


**Esquema 1.11.** *Ciclación [4+2] de alqunilcarbenuos con 1-azadienos.*

En cuanto a reacciones en las que el alqunilcarbeno actúa como sintón de 3 miembros, se ha desarrollado la reacción entre complejos alqunilcarbeno de Fischer y enaminas.<sup>25a</sup> Las enaminas, derivadas de cetonas cíclicas, reaccionan a temperatura ambiente con el complejo alqunilcarbeno generando derivados de ciclopentadieno con buenos rendimientos y de forma regioselectiva. La versión enantioselectiva de esta reacción se ha descrito recientemente en nuestro grupo de investigación

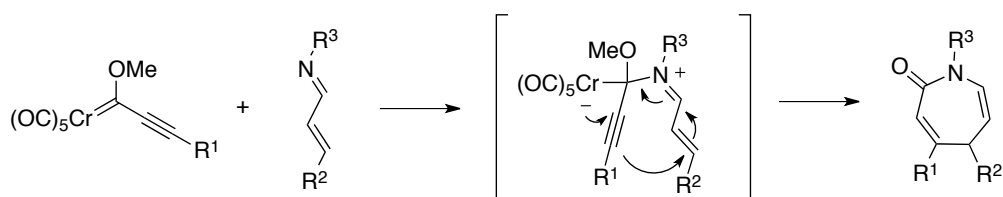


empleando complejos alquini-carbeno de Fischer derivados del (-)-8-fenilmentol.<sup>26</sup> En el mecanismo de formación de estos aductos [2+3] se propone una adición conjugada de la enamina al complejo alquini-carbeno seguida de una ciclación del metala-hexatrieno generado. La hidrólisis de estos aductos conduce a las ciclo-penta[*b*]pirind-7-onas finales con buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** Adición de enaminas a alquini-carbenos enantioméricamente puros.

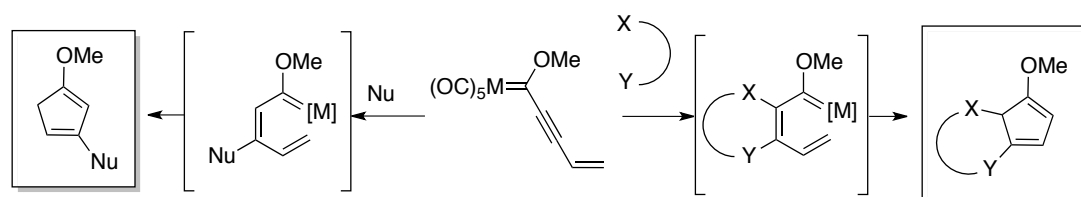
Asimismo, los complejos carbenos de Fischer actúan como sintones C3 en procesos de ciclación [4+3]<sup>25b</sup>. Este proceso ha sido estudiado exhaustivamente en nuestro grupo de investigación y ha permitido preparar de manera eficiente y selectiva una gran variedad de carbo- y heterociclos de 7 eslabones. Por ejemplo, la reacción de alquini-carbenos y 1-azadienos (Esquema 1.13).



**Esquema 1.13.** Reacciones [4+3] entre complejos alquini-carbena de Fischer y 1-azadienos.

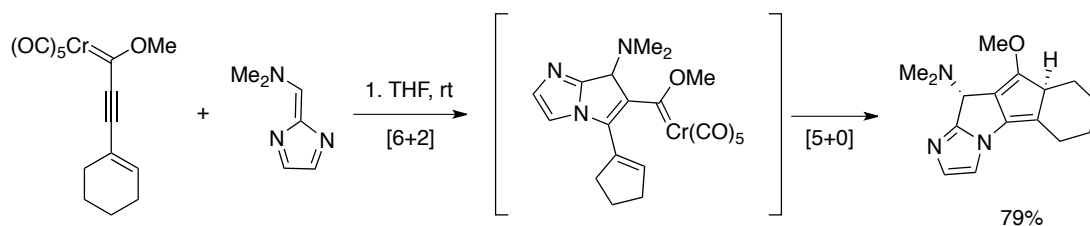
### 1.3.2 Complejos enil-carbena de Fischer. Reacciones consecutivas.

La presencia de un doble enlace conjugado con el triple enlace confiere a los enil-carbenos una característica particular en cuanto a su reactividad. En estos sistemas, tanto la cicloadición como la adición conjugada de nucleófilos sobre el triple enlace conducen a la formación de un sistema metalatrieno, susceptible de sufrir una reacción de ciclación espontánea con salida del fragmento metálico y formación de un ciclopentadieno.



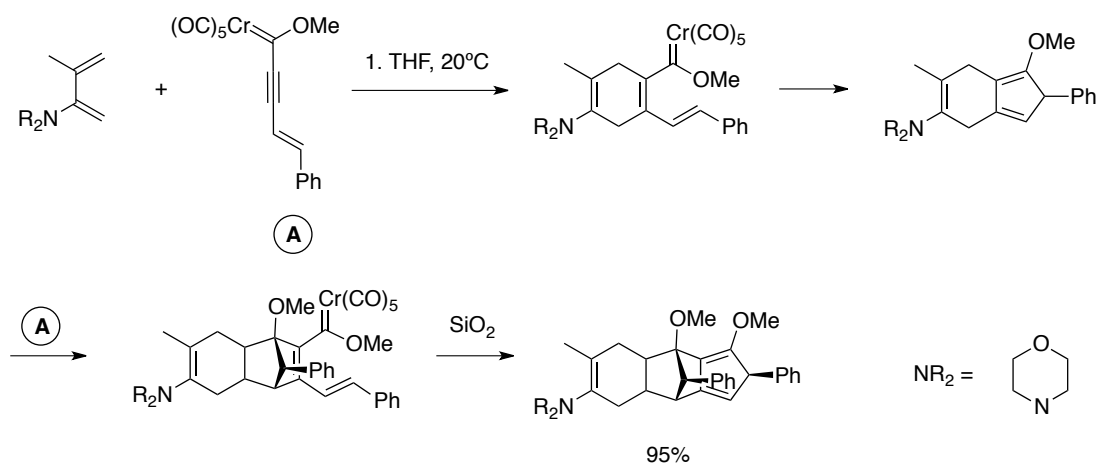
**Esquema 1.14.** Reacciones de adición y cicloadición sobre enil-carbenos.

Por este motivo, las reacciones de cicloadición con enil-carbenos suelen implicar procesos consecutivos o en cascada,<sup>27,28</sup> por ejemplo la secuencia one-pot de enil-carbenos y 1,4-diazafulvenos, en los que se accede a compuestos heteropolicíclicos con excelentes rendimientos (Esquema 1.15).<sup>29</sup>



**Esquema 1.15.** Procesos en cascada de 1,4.diazafulvenos y eninilcarbenos.

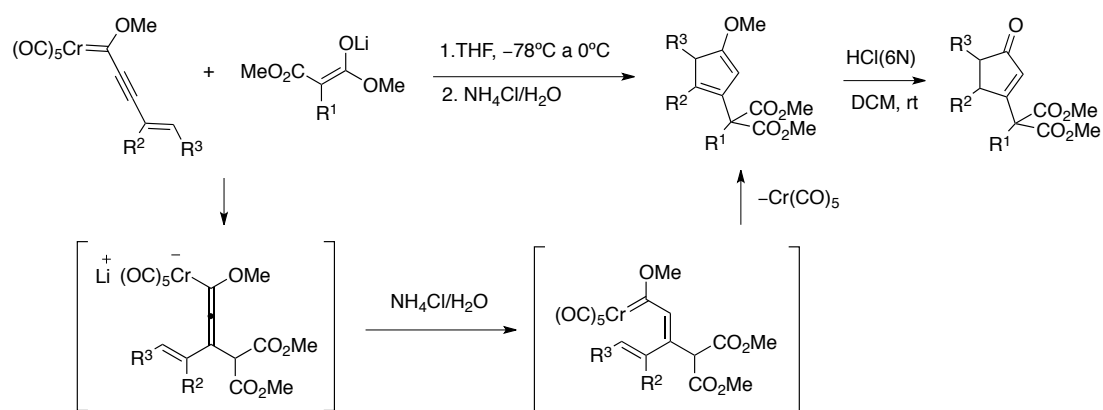
También está descrita la reacción en cascada entre un complejo eninilcarbeno de Fischer y un 2-amino-1,3-butadieno,<sup>30</sup> en esta reacción el aducto inicial [4+2] evoluciona mediante una ciclopentanulación originando un nuevo dieno, que a su vez reacciona a través de una secuencia de cicloadición [4+2]/ciclopentanulación con otro equivalente del eninilcarbeno de partida generando un tetracyclo altamente funcionalizado (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16.** Proceso en cascada de 2-amino-1,3-butadieno y eninilcarbenos de Fischer.

Este tipo de procesos en cascada también se han podido inducir mediante la adición conjugada con nucleófilos. El ejemplo más representativo es aquel en el que se usan enolatos de litio como nucleófilos.<sup>31</sup> En el esquema 1.17 se representa un ejemplo de síntesis de ciclopentenonas mediante una reacción pseudo Pauson-Khand intermolecular por reacción de eninilcarbenos y los enolatos derivados del malonato de dimetilo.

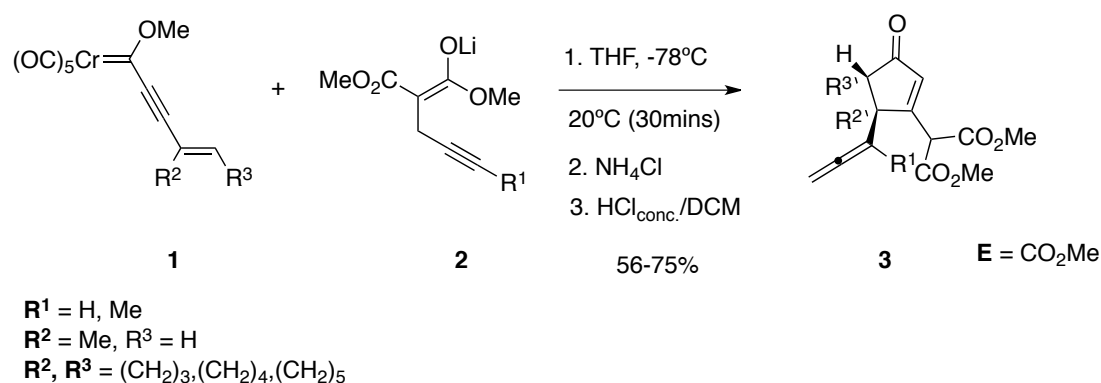
Como se observa en el esquema 1.17, la reacción se lleva a cabo a través de un intermedio alenilmetalato que evoluciona, tras la protonación con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.), a otro intermedio metalatrieno que sufre una ciclopentanulación dando lugar al producto final. Puesto que los productos obtenidos en esta síntesis son susceptibles de hidrólisis, si se lleva a cabo el tratamiento ácido con una disolución de  $\text{HCl}$  (6N) se pueden obtener la correspondientes ciclopentenonas.



**Esquema 1.17.** Ciclopentanulación de eninilcarbenos de Fischer tras la adición conjugada 1,4 de malonatos de litio.

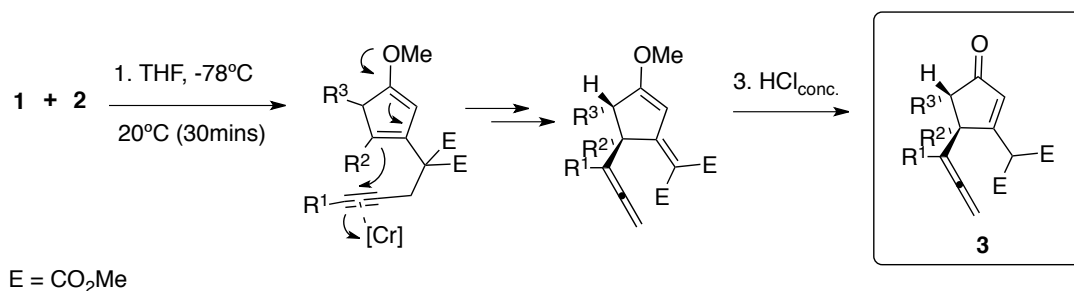
Estos procesos consecutivos de adición/ciclopentanulación han podido ser extendidos si se emplean malonatos conteniendo restos propargilo en el carbono  $\alpha$ . En este caso,

además de la formación del correspondiente ciclopentadieno se produce un reagrupamiento formal del resto propargilo a un resto aleno para dar los  $\gamma$ -alenilmalonatos representados en el esquema 1.18.



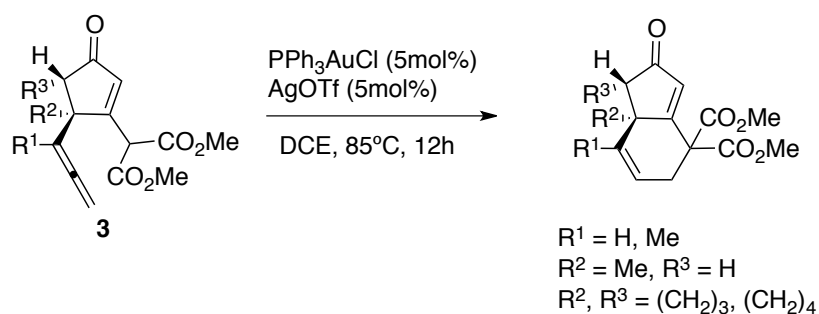
**Esquema 1.18.** Reacción de los aniones enolato **2** frente a complejos enilcarbeno de Fischer **1**.

Lo más probable es que el reagrupamiento final tenga lugar gracias a la coordinación del fragmento metálico al triple enlace seguido del ataque del enoléter mediante una adición 6-*endo*. El nuevo ciclo formado sufriría una apertura para regenerar la función enoléter.<sup>32</sup> Una posterior hidrólisis con  $HCl_{(conc.)}$  de este intermedio generaría los  $\gamma$ -alenilmalonatos finales (Esquema 1.19).



**Esquema 1.19.** Mecanismo propuesto para la formación de los compuestos **3**.

El proceso descrito anteriormente resulta muy interesante desde un punto de vista sintético puesto que se obtienen ciclopentenonas que tienen presente en su estructura un resto alenil unido a un carbono cuaternario y un carbono activado tipo malonato. Estos productos son susceptibles de sufrir una ciclación sobre el resto aleno dando lugar bien a sistemas tricíclicos angulares o a sistemas bicíclicos fusionados con carbonos cuaternarios puente. En vista a los antecedentes existentes,<sup>33</sup> en nuestro grupo de investigación se ha descrito la ciclación 6-*endo* de las 4-alenil-2-ciclopentenonas obtenidas en presencia de un catalizador de Au(I) dando lugar a este tipo de sistemas fusionados con rendimientos excelentes y de forma diastereoselectiva<sup>34</sup> (Esquema 1.20).



**Esquema 1.20.** Carbociclación 6-*endo* de los sustratos **3** catalizada por complejos de Au(I).

### *1.3.3 Objetivos*

En esta memoria se exponen los resultados obtenidos al aplicar la reactividad de los complejos enilcarbeno de Fischer frente a alquilmalonatos para la obtención de estructuras carbocíclicas angulares.

En el apartado 2.1 de la discusión de resultados se recoge una ruta sintética hacia estructuras  $n/5/5$  angulares por medio de una ciclación *5-exo* sobre  $\gamma$ -alenilciclopentanonas bicíclicas intermedias.

En el apartado 2.2 de la discusión de resultados se propone un proceso consecutivo de adición nucleófila/doble ciclación que da lugar, en un paso de reacción, a estructuras angulares  $n/5/6$  partiendo de enil CCFs.

## **Capítulo 2: Discusión de Resultados**



## 2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

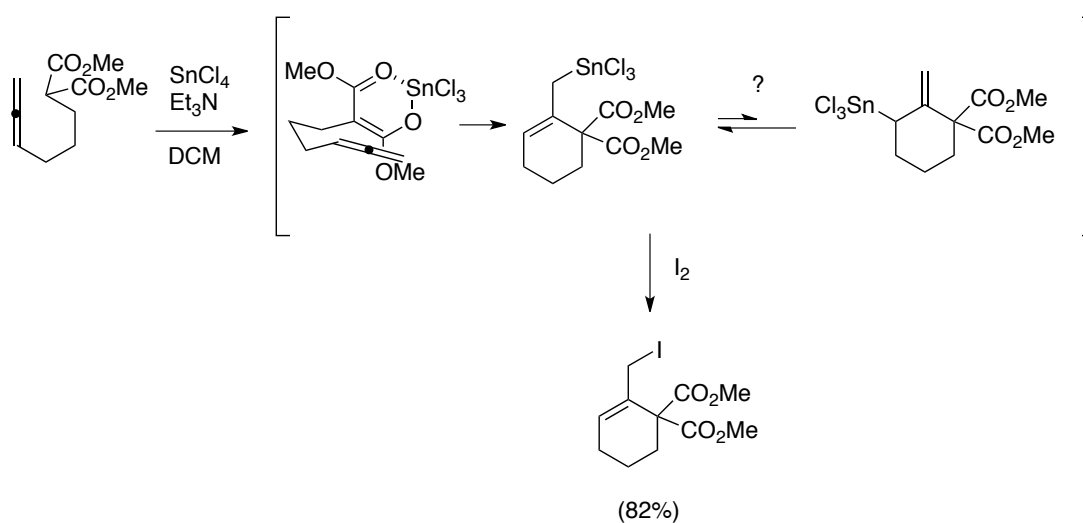
### 2.1. Acceso a estructuras carbocíclicas 5/5 y n/5/5 angulares a partir de eninilcarbenos de Fischer.

Como se ha adelantado en la introducción de esta memoria, resulta interesante el desarrollo de una ruta sintética sencilla para el acceso a estructuras angulares del tipo n/5/5 usando complejos eninilcarbeno de Fischer como productos de partida.

En los antecedentes se ha descrito que el ataque del carbono  $\alpha$  del malonato sobre el aleno activado por un metal como el Au, se produce sobre el carbono terminal según una ciclación endo, transcurriendo posiblemente la reacción a través de la formación de un complejo  $\pi$ -catiónico de Au(I).<sup>35</sup>

Sin embargo, las adiciones sobre alenos no activados se producen preferentemente en el carbono central del aleno,<sup>36</sup> lo que daría en nuestro caso la adición 5-*exo* deseada.

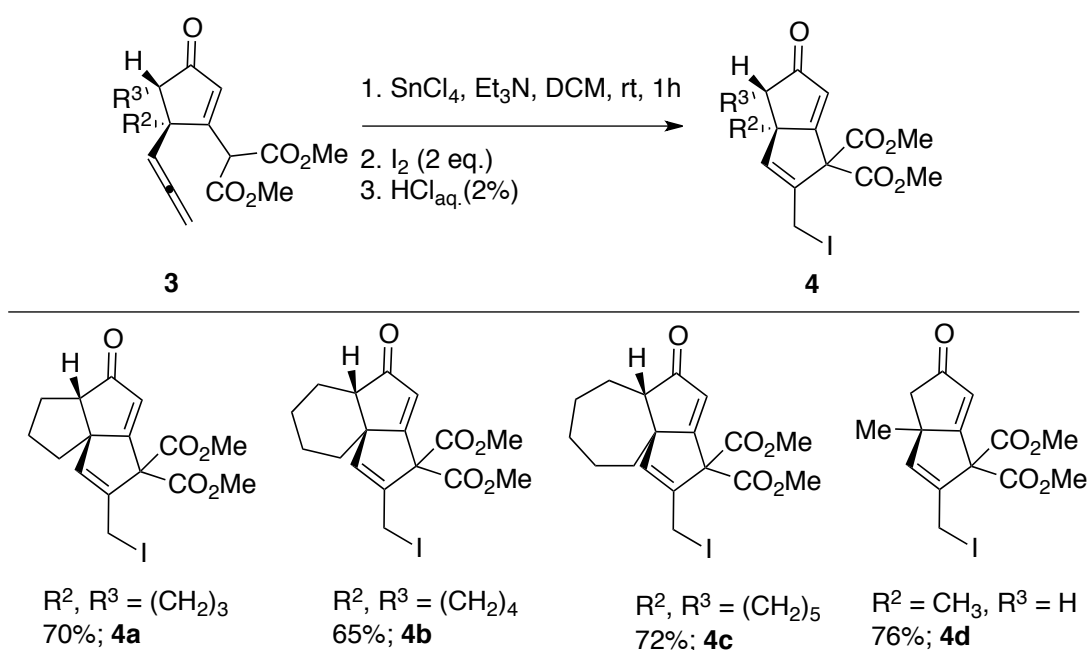
Una de las condiciones más suaves y versátiles que aparecen en la literatura para estas reacciones consiste en la intervención de un enolato de estaño, formado por el tratamiento del correspondiente malonato con SnCl<sub>4</sub> y Et<sub>3</sub>N. En los ejemplos descritos por Taguchi y colaboradores se producen las ciclaciones 5 y 6 *exo* mediante el ataque del enolato de Sn sobre el carbono central del aleno con total regioselectividad. El intermedio alilestannano producido se atrapa en presencia de un electrófilo como, por ejemplo, yodo molecular o electrófilos carbonados (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1.** Mecanismo propuesto para la carboestannación intramolecular 6-exo de compuestos alénicos con un resto metileno activado.

Previamente a nuestro estudio, se sintetizaron las alenilciclopentenonas **3** partiendo de los correspondientes enilcarbenos según la metodología descrita con anterioridad en nuestro laboratorio y que aparece reflejada en la introducción de esta memoria (sección 1.3.2, esquema 1.18).

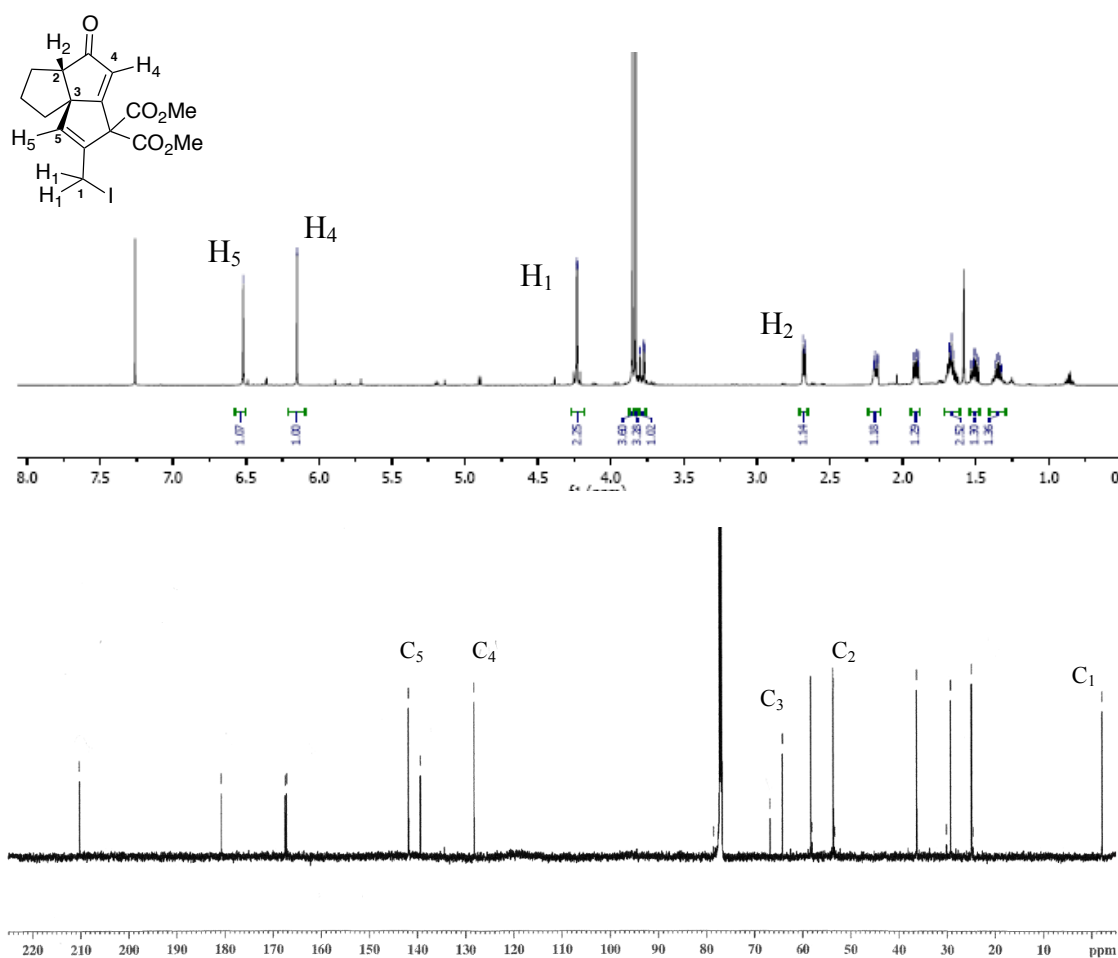
Seguidamente, los productos **3** sintetizados se disolvieron en diclorometano y se adicionó de forma secuencial y a temperatura ambiente  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 equivalente),  $\text{SnCl}_4$  (1 equivalente) manteniéndose la agitación durante una hora. A continuación se añadieron 2 equivalentes de  $\text{I}_2$  y se hidrolizó la mezcla de reacción con una disolución de  $\text{HCl}$  (2%). La extracción con dietiléter y purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna condujo a los compuestos **4** con buenos rendimientos (65-76%) con total regio- y diastereoselectividad (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Ciclación 5-*exo* de los sustratos **3**.

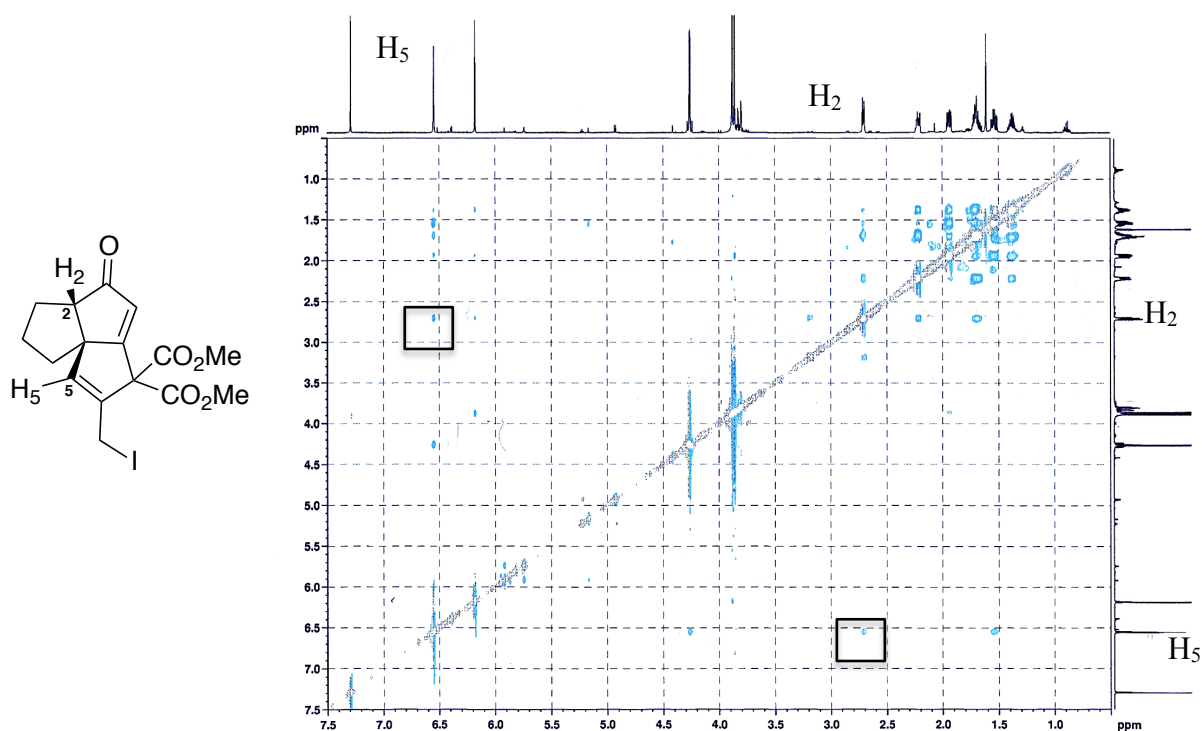
La estructura de los productos de ciclación 5-*exo* fue confirmada en base a experimentos de RMN mono y bidimensionales. Así, para el compuesto **4a** se observa en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN la señal correspondiente al  $\text{Csp}^3\text{-H}$  puente en  $\alpha$  a la cetona a 2.76 ppm, la señal característica de los H del metileno  $\text{C}_1$  a 4.25 ppm, mientras que en la zona de 6.1-6.7 ppm aparecen el nuevo  $\text{Csp}^2\text{-H}$   $\text{H}_5$  formado tras la adición 5-*exo* y el  $\text{Csp}^2\text{-H}$   $\text{H}_4$  situado en  $\alpha$  a la cetona. En cuanto al espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN las señales más características aparecen a -2.2 ppm para el carbono unido a yodo  $\text{C}_1$ , a 56 ppm para el carbono puente  $\text{C}_2$ , 64 ppm para el carbono cuaternario puente  $\text{C}_3$  y entre 125-143 ppm para los  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  (Figura 2.1).

**Nota:** en todos los productos representados en la discusión de resultados se ha dado la estereoquímica relativa, las estructuras se obtienen como mezcla racémica.



**Figura 2.1.** Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para el compuesto **4a**.

Respecto a la estereoquímica relativa de los dos carbonos estereogénicos, se ha confirmado que se mantiene la misma que la de los productos de partida por medio de un experimento bidimensional de NOESY (Figura 2.2) para el compuesto **4a** donde se observa la relación n.O.e. entre el H<sub>2</sub> del carbono puente C<sub>2</sub> y el H<sub>5</sub> unido al Csp<sup>2</sup> del nuevo ciclo formado C<sub>5</sub>.



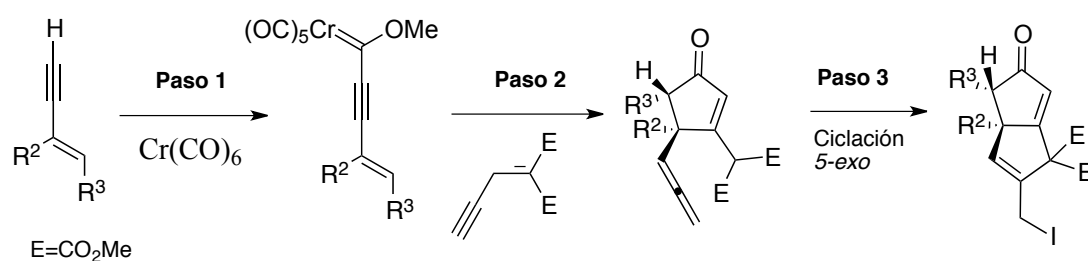
**Figura 2.2.** Espectro bidimensional NOESY del compuesto **4a**.

Como se puede comprobar en el esquema 2.2, con esta metodología se ha podido acceder a estructuras tricíclicas angulares funcionalizadas del tipo 5/5/5, 6/5/5 y 7/5/5, **4a**, **4b** y **4c** destacando entre ellas la de tipo triquinano angular debido al alto potencial sintético, ya que este tipo de esqueletos forman parte de la estructura de muchos productos naturales, algunos biológicamente activos.

Por otro lado, se pueden obtener compuestos bicíclicos con una estructura de pentaleno altamente funcionalizada, **4d**, que posee además un metilo angular en el carbono cuaternario puente, cuestión relevante desde el punto de vista sintético por ser este tipo de estructuras muy comunes en la naturaleza.<sup>37</sup>

El esquema 2.3 resume todo el proceso general de síntesis que completa la reacción aquí descrita. De esta manera, se han obtenido compuestos con estructura bicíclica o tricíclica angular en tres pasos partiendo de productos de partida fácilmente accesibles

como eninos,  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  y propargil malonatos. El primer paso consiste en la síntesis del carbeno de Fischer a partir del enino y  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ , a continuación tendría lugar el ataque del nucleófilo del malonato propargílico dando lugar a las alenilciclopentenonas y tras el proceso en cascada adición 1,4/ciclopentanulación tendría lugar la ciclación 5-*exo* intramolecular descrita en esta memoria que completaría la síntesis.



**Esquema 2.3.** Nueva metodología para el acceso a esqueletos fusionados  $n/5/5$ .

Teniendo en cuenta las posibilidades sintéticas que ofrecen este tipo de reacciones, se decidió abrir nuevas vías de investigación utilizando otros nucleófilos. De esta manera se plantea el uso de malonatos con restos alquínico de cadena más larga como puede ser un sustituyente homopropargílico. Los resultados se describen en la parte 2.2 de esta discusión de resultados.

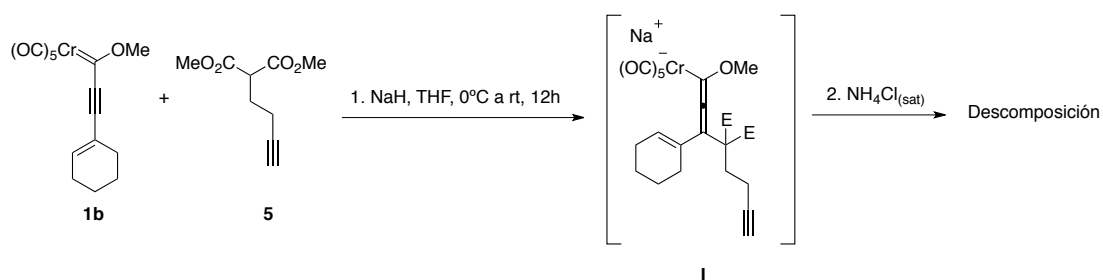
## **2.2. Fácil acceso a estructuras carbocíclicas n/5/6 angulares mediante reacciones en cascada de enilcarbenos de Fischer.**

Con el propósito de ampliar el potencial sintético de las transformaciones descritas con anterioridad e introducir una nueva ruta hacia la formación de estructuras fusionadas n/5/6, se decidió explorar la reactividad de los enilcarbenos de Fischer frente a enolatos derivados de malonatos homopropargílicos.

Para ello, se prepararon los correspondientes malonatos homopropargílicos partiendo de reactivos comerciales según los procedimientos descritos en la literatura<sup>38</sup> y los enilcarbenos de Fischer según la metodología habitual.

Como punto de partida a nuestro estudio, se decidió realizar la reacción a 0°C y emplear hidruro de sodio como base para generar el enolato. Estas condiciones no resultan útiles cuando el nucleófilo es derivado de un malonato propargílico ya que se obtienen mezclas de productos,<sup>39</sup> sin embargo, en el caso que va a tratarse en este apartado no existe este problema.

Una vez generado el enolato por adición del malonato homopropargílico sobre una suspensión de NaH (1.2 equivalentes) en THF y a 0°C, se adiciona el carbeno **1b** (1 equivalente) observándose su desaparición prácticamente de forma instantánea. Una vez el carbeno ha reaccionado completamente (confirmado por TLC), la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente 12 horas. Posteriormente, se hidroliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el crudo de reacción se aísla mediante una extracción convencional, observándose tras una purificación por cromatografía en columna productos de descomposición (Esquema 2.4).



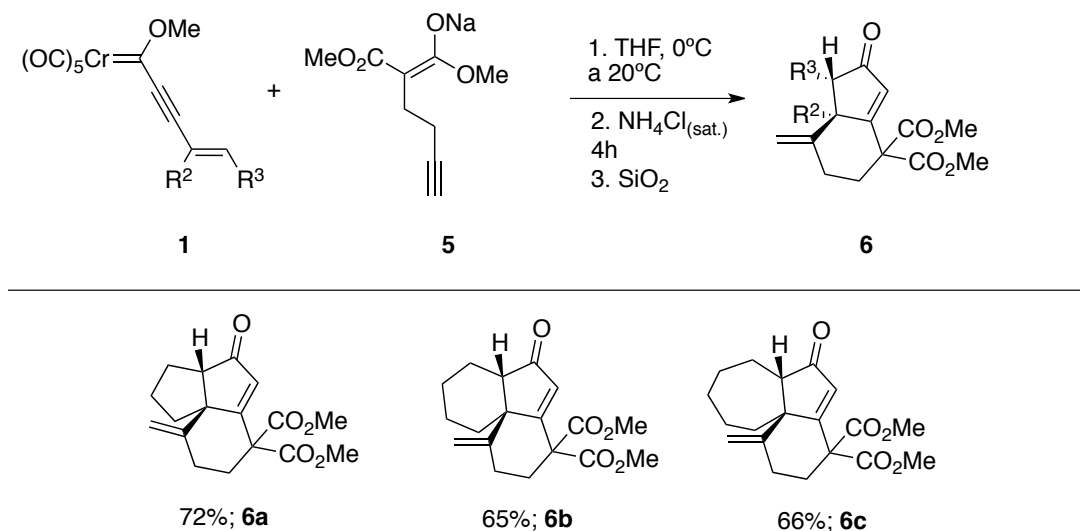
**Esquema 2.4.** Condiciones iniciales de reacción entre el eninilcarbeno **1b** y el malonato homopropargílico **5**.

La desaparición instantánea del carbeno tras la adición conduce a la formación del alenilmetalato **I**, que descompone a temperatura ambiente sin la obtención de ningún producto definido a diferencia de cómo ocurre en el caso de utilizar propargil malonatos.<sup>40</sup>

En vista de estos resultados, decidimos atrapar el intermedio **I** de manera instantánea adicionando al medio de reacción NH<sub>4</sub>Cl saturado e impedir la descomposición del alenilmetalato.

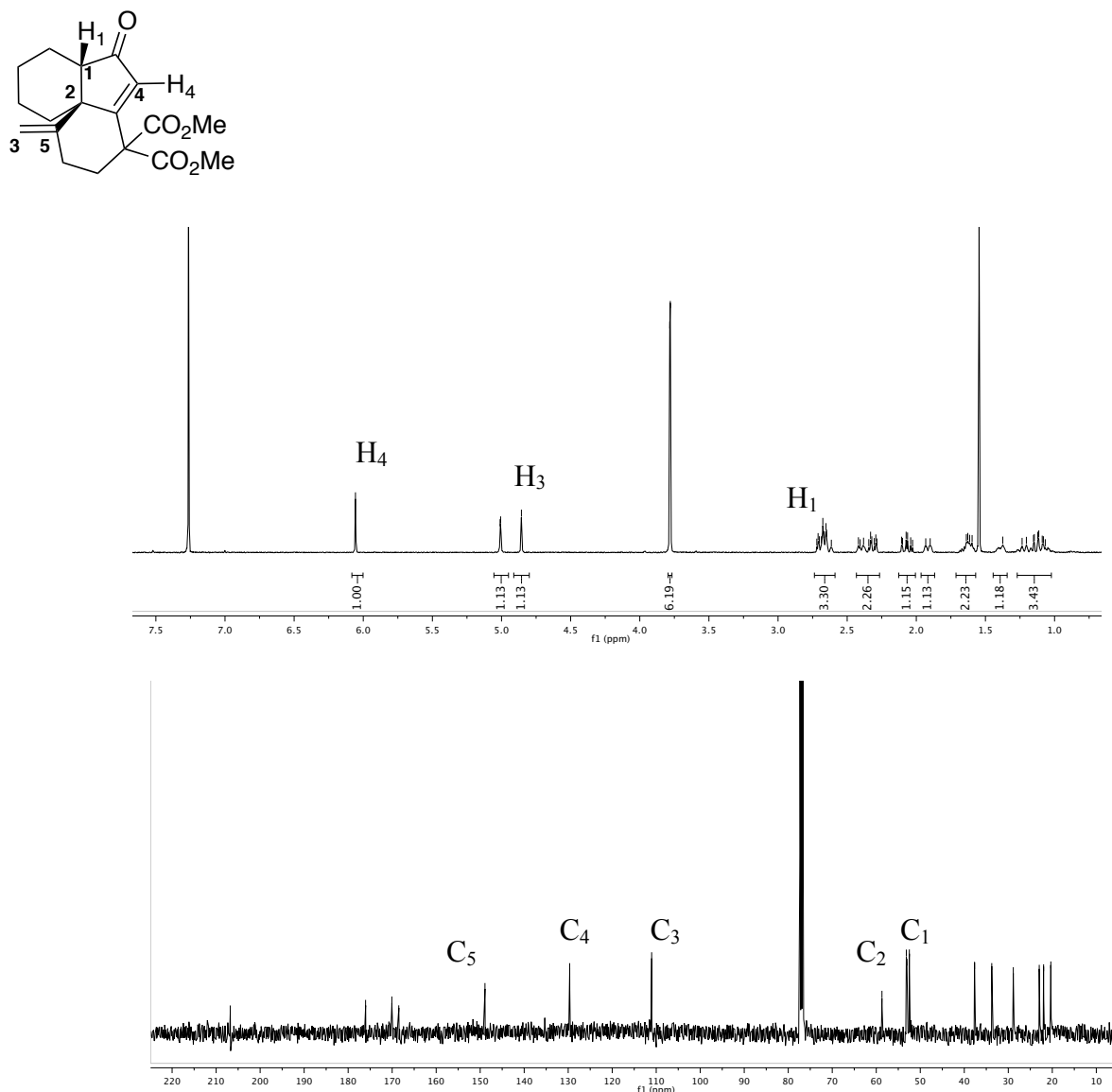
De esta forma, una vez formado el enolato tras la adición de malonato homopropargílico a una suspensión de NaH en THF a 0°C, se adiciona el complejo eninilcarbeno disuelto en THF y a 0°C. Una vez ha desaparecido el complejo carbeno (seguido por TLC), se retira el baño de hielo y se hidroliza la reacción con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Tras 4 horas de reacción a temperatura ambiente, se diluye la reacción con AcOEt y se extrae. El crudo de reacción se desmetala y se purifica por columna, obteniéndose de esta forma los productos **6** con total regio- y diastereoselectividad y con buenos rendimientos (65-72%) (Esquema 2.5).





**Esquema 2.5.** Reacción de ciclación para la obtención de sistemas fusionados  $n/5/6$ .

La estructura de los productos de ciclación **6** fue confirmada en base a experimentos de RMN mono y bidimensionales y a experimentos de difracción de Rayos X. En la figura 2.3, se representan los espectros de  $^1H$  y  $^{13}C$  para **6b**. En el caso del  $^1H$ -RMN se observa la señal correspondiente al  $Csp^3-H$   $H_1$  puente en  $\alpha$  a la cetona a 2.65 ppm, las señales características de los H del metileno  $2xH_3$  a 4.85 y 5.00 ppm y el hidrógeno  $H_4$  situado en  $\alpha$  a la cetona a 6.05 ppm. En cuanto al espectro de  $^{13}C$ -RMN caben destacar las señales que aparecen a 53.03 ppm para el  $C_1$  puente, la señal a 58.71 ppm para el carbono cuaternario puente  $C_2$ , a 111.03 ppm la señal correspondiente al metileno  $C_3$ , a 129.66 ppm el  $C_4$  en  $\alpha$  a la cetona y a 148.91 ppm el  $C_5$  olefínico cuaternario (Figura 2.3).



**Figura 2.3.** Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para el compuesto **6c**.

La estructura tricíclica angular y la estereoquímica relativa se ha confirmado mediante análisis de difracción de Rayos-X del monocristal de los compuestos **6a** y **6c** obtenidos mediante recristalización en hexano/cloroformo (Figura 2.4).

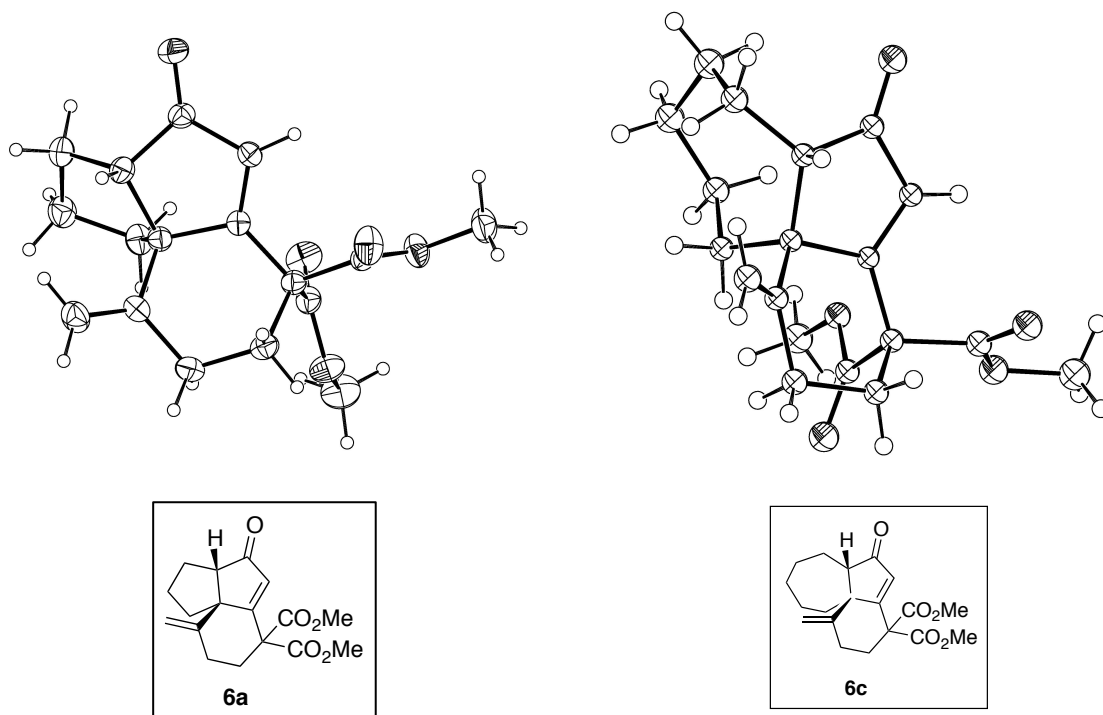
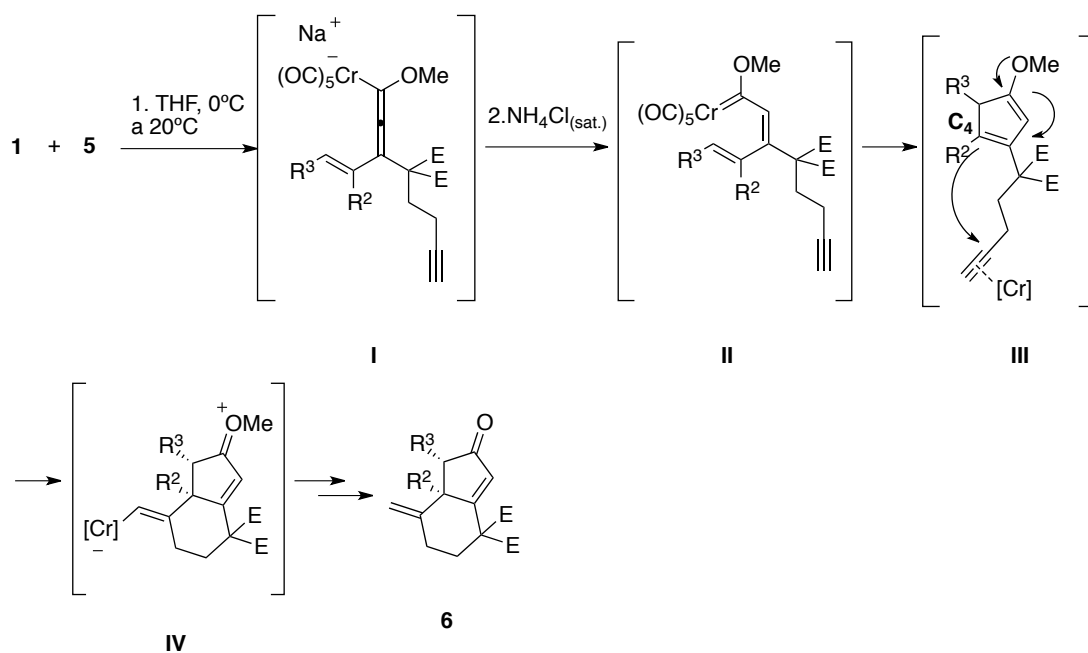


Figura 2.4. Representaciones ORTEP de los compuesto 6a y 6c.

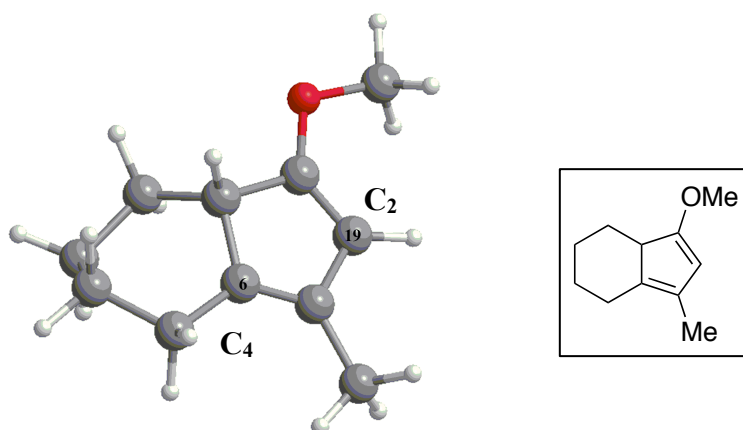
Para explicar la formación de los productos 6 se propone el mecanismo de reacción representado en el esquema 2.6.



Esquema 2.6. Mecanismo propuesto para la formación de los productos 6.

El aducto de adición nucleofílica **I** evolucionaría tras la protonación y ciclopentanulación al intermedio ciclopentadieno **III**. Seguidamente, la coordinación del fragmento metálico saliente al triple enlace permitiría el ataque 6-*exo* intramolecular<sup>41</sup> del C<sub>4</sub> del vinilenol éter **III**. A continuación una protodesmetalación conduciría al producto final. Cabe destacar que, en este caso, tras el ataque 6-*exo* (intermedio **IV**) no está permitido el reordenamiento electrónico y la apertura del anillo formado, como en el caso de la formación de las alenilciclopentenonas **3**<sup>42</sup> (esquema 1.19).

Es importante mencionar la selectividad con la que se producen los cuatro pasos de este proceso en cascada (adición 1,4 , protonación, ciclopentanulación y ciclación 6-*exo*). En el caso de la última ciclación *exo*, se podría pensar que parece más favorable el ataque de la posición C<sub>2</sub> del alcoxidieno al ser menos impedida que el C<sub>4</sub>. Sin embargo, todo parece indicar que esta selectividad se debe a efectos electrónicos como indica la mayor densidad electrónica sobre la posición terminal C<sub>4</sub>. Los cálculos de los coeficientes del HOMO sobre el modelo representado en la figura 2.5 empleando el nivel de cálculo HF/3-21-G indican un coeficiente ligeramente mayor en el C<sub>4</sub>.



Coefficientes del Orbital Molecular Ocupado de mayor energía (HOMO):

C-6  $C(\text{OAp}_2) = 0.49449$   
 C-19  $C(\text{OAp}_2) = -0.43378$

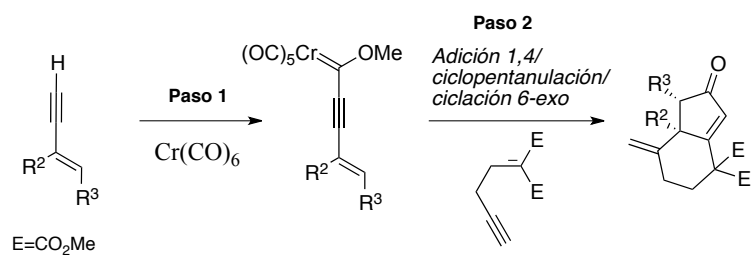
**Figura 2.5.** Valores para los coeficientes del Orbital Molecular Ocupado de mayor energía sobre un modelo para el intermedio **III**.

La reacción aquí descrita permite acceder de manera totalmente regio- y estereoselectiva a estructuras tricíclicas angulares fusionadas del tipo n/5/6 siendo n = 5,6,7. La reacción implica un proceso en cascada de adición tipo Michael y doble ciclación, lo que da acceso a productos de complejidad estructural en un solo paso a partir de eninilcarbenos y homopropargilmalonatos.

Esta reacción mejora la metodología descrita anteriormente en la introducción a través de la formación de las alenilciclopentenonas **3** ya que ahorra el último paso de ciclación catalizada con oro para obtener productos con el mismo esqueleto carbocíclico.

El esquema 2.7 resume el proceso general de síntesis que completa la reacción que se describe en este apartado. De esta manera, se han obtenido compuestos con estructura tricíclica angular en dos pasos partiendo de productos de partida fácilmente accesibles como eninos,  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  y homopropargil malonatos. El primer paso consiste en la

síntesis del carbeno de Fischer a partir del enino y  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ . El segundo paso consistiría en el ataque del nucleófilo del malonato homopropargílico dando lugar, en un único paso de reacción, a los compuestos **6**.



**Esquema 2.7** Nueva metodología para el acceso a esqueletos fusionados n/5/6.

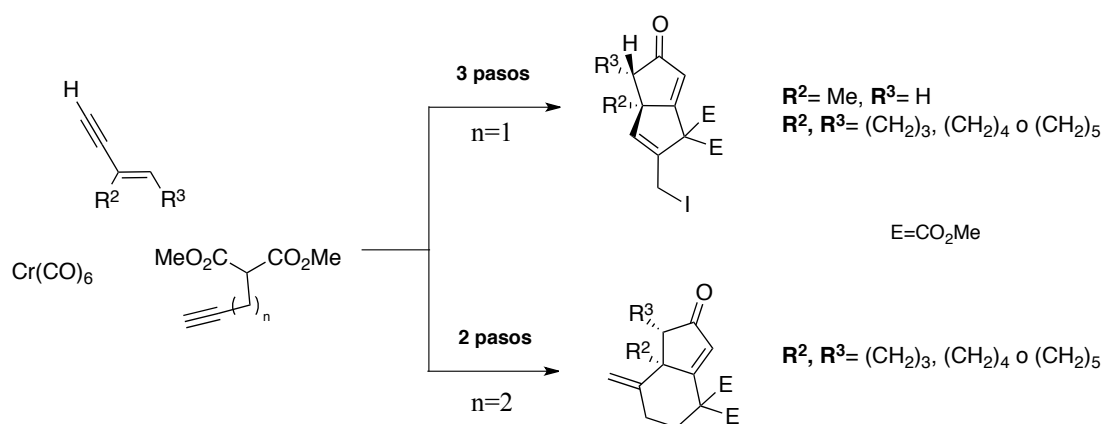
### 2.3. Conclusiones.

En la primera parte de la discusión de resultados ( apartado 2.1) se completa una vía de acceso a estructuras bicíclicas 5/5 o tricíclicas n/5/5, n=5,6,7 en 3 pasos partiendo de Cr(CO)<sub>6</sub>, eninos y propargil malonatos. Tras el primer paso de síntesis del carbeno de Fischer, el segundo consiste en una reacción en cascada adición nucleófila 1,4/ ciclopentanulación. La síntesis se completa mediante una reacción de ciclación intramolecular 5-*exo* de las  $\gamma$ -alenilciclopentenonas intermedias.

En la segunda parte (apartado 2.2) se ha llevado a cabo la síntesis de estructuras tricíclicas angulares n/5/6, n=5,6,7 en 2 pasos partiendo de Cr(CO)<sub>6</sub>, eninos y homopropargil malonatos de dimetilo. Tras el primer paso de síntesis del enilcarbeno de Fischer, la reacción se completa mediante un proceso en cascada consistente en una adición nucleófila 1,4/ciclopentanulación y ciclación 6-*exo*.

Todas estas reacciones se llevan a cabo de manera regio- y diastereoselectiva con buenos rendimientos.

En el esquema 2.8 se recoge un resumen de las reacciones descritas en esta memoria.



**Esquema 2.8.** Resumen de las reacciones descritas en esta memoria y que conducen a la formación de estructuras cíclicas angulares.

## **Capítulo 3: Parte Experimental**



### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Métodos Generales

##### *Condiciones de trabajo*

Todas las reacciones llevadas a cabo en esta memoria se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno (99.999%) o argón (99.999%). El material de vidrio utilizado en las reacciones se secó a 70°C durante 12h en una estufa, se evacuó y se purgó con gas inerte previamente a su utilización. Generalmente, el material de vidrio se limpió secuencialmente con un baño de KOH/<sup>i</sup>PrOH, detergente, agua y acetona.

Las mezclas frigoríficas empleadas para enfriar las reacciones a temperaturas inferiores a -15°C se prepararon con nitrógeno líquido y acetona en vasos DEWAR. Las reacciones realizadas entre -15°C y 0°C se enfriaron utilizando baños con mezclas de agua, hielo y sal. Todas las temperaturas indicadas se refieren a la temperatura del baño externo.

##### *Disolvente y reactivos*

Todos los disolventes utilizados para las reacciones de atmósfera inerte se secaron con agentes deshidratantes adecuados<sup>43</sup> y posteriormente se destilaron y almacenaron en atmósfera de nitrógeno, o bien se secaron con un sistema de secado por columnas de PURE-SOLV<sup>TM</sup>. Los disolventes empleados en cromatografía y en las extracciones se adquirieron comercialmente con buen grado de pureza y se utilizaron sin purificación. Las fracciones orgánicas provenientes de extracciones acuosas se secaron en todos los casos con sulfato sódico anhidro. Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados [*N,N*-diisopropilamina (DIPA), trietilamina, piridina]. Butillitio (1.6M en hexano), NaH (95%) se adquirieron comercialmente.

Los enolatos de litio o sodio empleados se obtuvieron a partir del compuesto carbonílico comercial o se sintetizaron a partir de reactivos comerciales.

### ***Cromatografía***

Las purificaciones por cromatografía en columna se llevaron a cabo, por lo general, sobre un soporte de sílica gel 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60, con indicador F<sub>254</sub>, sobre soporte de aluminio, revelándose las mismas por exposición a la luz ultravioleta de 256 o 354 nm y utilizando una disolución colorante<sup>44</sup> de Ce(IV)/Mo(VI), permanganato potásico o *p*-anisaldehído y posterior calefacción.

### ***Técnicas analíticas***

#### *Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)*

Los espectrómetros utilizados fueron: Bruker AC-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-400, Bruker AV-400. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) están expresados en ppm (partes por millón), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en los espectros de <sup>1</sup>H y referidos a la señal residual del disolvente en los espectros de <sup>13</sup>C. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz). Las abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete; (d) = doblete; (t) = triplete; (c) = cuatriplete; (m) = multiplete; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (ddd) = doble doblete de doblete. Los espectros de RMN: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C con desacoplamiento de banda ancha, DEPT-135, COSY, HMBC, HSQC y NOESY se han realizado a temperatura ambiente.

### ***Espectrometría de masas***

Los espectros de masas se determinaron en los servicios científico-técnicos de la Universidad de Vigo (CACTI) utilizando el espectrómetro Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de alta resolución (EMAR). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa ( $m/z$ ).

### ***Puntos de fusión***

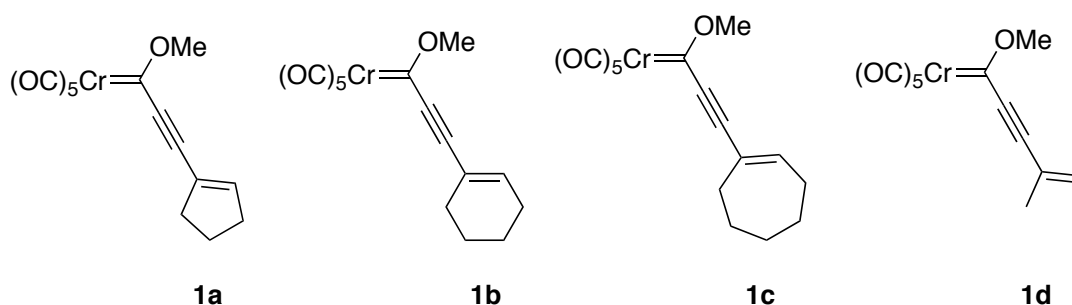
Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi-Tottoli.

### ***Difracción de Rayos X***

Los datos experimentales se obtuvieron con los difractómetros Bruker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu o Mo.

### 3.2 Parte experimental de la sección 2.1.

#### *Preparación de los complejos carbeno 1.*



**Figura 3.1.** Complejos enilcarbeno de Fischer empleados en el apartado 2.1.

Los complejos **1a**, **1b**, **1c** y **1d**<sup>45</sup> fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

#### *Procedimiento general para la preparación de los aniones enolato propargílicos 2.*

El compuesto 2-propargil malonato de dimetilo fue adquirido comercialmente.

Para la síntesis de los aniones enolato se añadió Butillitio (0.715 mmol, 1.6M en hexano, 447  $\mu$ L) sobre una disolución de DIPA (0.715 mmol, 100  $\mu$ L) en THF (1mL) enfriada a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 mins. Después, la disolución de LDA se enfrió a -78°C y se adicionó el 2-propargil malonato de dimetilo (0.65 mmol) manteniéndose la mezcla a dicha temperatura durante 30 minutos, para completar la formación del enolato.

#### *Procedimiento general para la síntesis de 4-alenil-2-ciclopentenonas 3.*

Sobre una disolución del correspondiente enolato de litio **2** (0.65 mmol) preparado por el procedimiento anterior se añadió a -78°C el complejo carbeno **1** disuelto en

THF (5mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura hasta la completa desaparición del carbeno (seguido por TLC). Se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada (20mL) y se extrajo con AcOEt (3x10mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y el residuo se hidrolizó con HCl concentrado (1mL) en DCM (10mL). Se extrajo con DCM, se secaron las fases acuosas con sulfato de sodio anhidro, se eliminaron disolventes a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna (habitualmente hexano/acetato de etilo, 5/1), dando lugar a las 4-alenil-2-ciclopentenonas **3**.

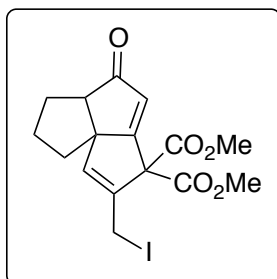
***Procedimiento general para la síntesis de los sistemas bicíclicos y tricíclicos angulares 4.***

Sobre una disolución de las correspondientes 4-alenil-2-ciclopentenonas **3** en diclorometano anhidro (1mL) se adicionó secuencialmente y bajo atmósfera de argón trietilamina (1 equivalente) y  $\text{SnCl}_4$  (1 equivalente, 1M en diclorometano) a temperatura ambiente. Tras una hora se adicionaron 2 equivalentes de yodo molecular y después de un minuto se trató la mezcla de reacción con una disolución de HCl (2%). Se extrajo la materia orgánica de la fase acuosa y se trató con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se eliminaron disolventes a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo, 10/1) dando lugar a los sistemas bicíclicos o tricíclicos **4**.

---

**2-(iodometil)-5-oxo-5a,6,7,8-tetrahidrociclopenta[*c*]pentaleno-3,3(5*H*)  
dicarboxilato de dimetilo (4a)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 70%

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 416

**EMAR(IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 416.0121. Encontrada: 416.0125

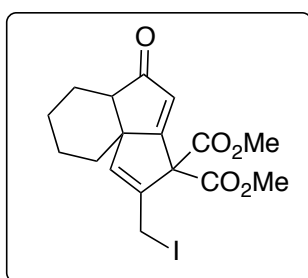
**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31-1.45 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.20-2.97 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.52 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -2.2 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (CH), 58.0 (2xCH<sub>3</sub>), 64.2 (C), 66.8 (C), 128.2 (CH), 139.4 (C), 141.9 (CH), 167.2 (C), 167.5 (C), 180.8 (C), 210.3(C).

---

**2-(iodometil)-5-oxo-5a,6,7,8,9-hexahidro-3*H*-ciclopenta[*c*]indano-3,3-  
dicarboxilato de dimetilo (4b)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 65%

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 430

**EMAR(IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 430.0277. Encontrada: 430.0278

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.09-1.34 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H).

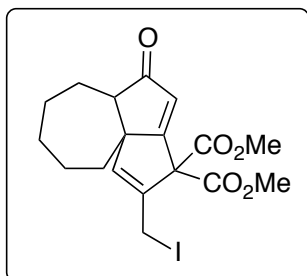
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -2.0 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 55.7 (CH), 58.0 (C), 66.8 (C), 125.9 (CH), 138.9 (C), 141.2 (CH), 162.0 (C), 167.4 (C), 181.9 (C), 207.3 (C).

**Anal calcd:** C, 47.46; H, 4.45; I, 29.50; Encontrado: C, 47.86; H, 4.60; I, 29.79.

---

**2-(iodometil)-5-oxo-5,5a,6,7,8,9-hexahidro-3H-ciclopenta[c]indano-3,3-dicarboxilato de dimetilo (4c)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 72%

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 444

**EMAR(IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 444.0434. Encontrada: 444.0439

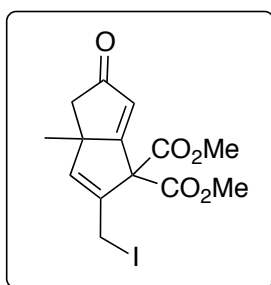
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.45-1.95 (m, 10H), 2.55-2.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.69 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -2.1 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH<sub>3</sub>), 58.4 (CH), 62.5 (C), 66.3 (C), 128.1 (CH), 138.9 (C), 143.1 (CH), 167.3 (C), 167.5 (C), 180.0 (C), 208.5 (C).

---

**2-(iodometil)-3a-methyl-5-oxo-4,5-dihidropentaleno-1,1(3aH)-dicarboxilato de dimetilo (4d)**

---



Aceite incoloro

**Rendimiento:** 76%

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

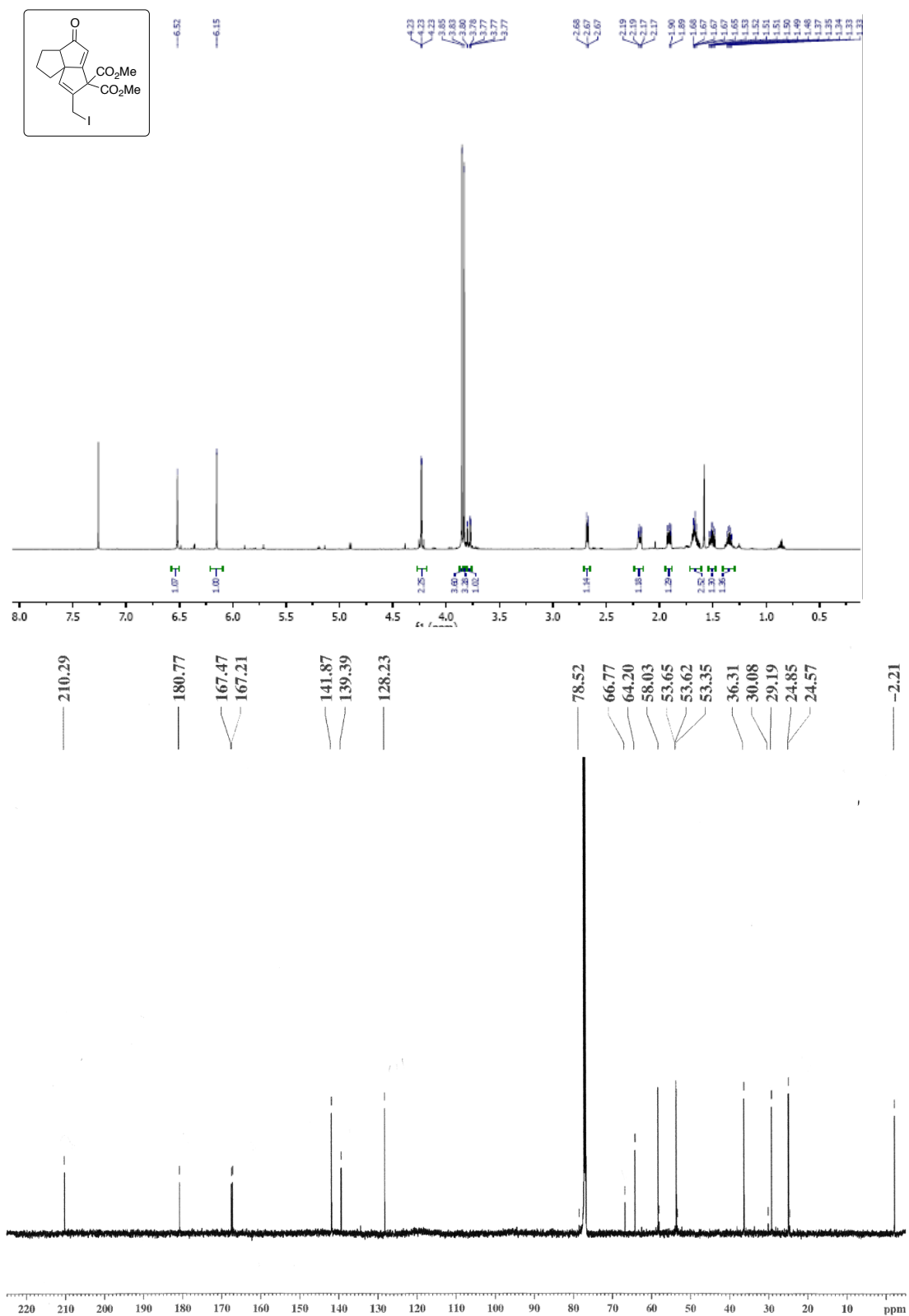
**Fórmula Molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 390

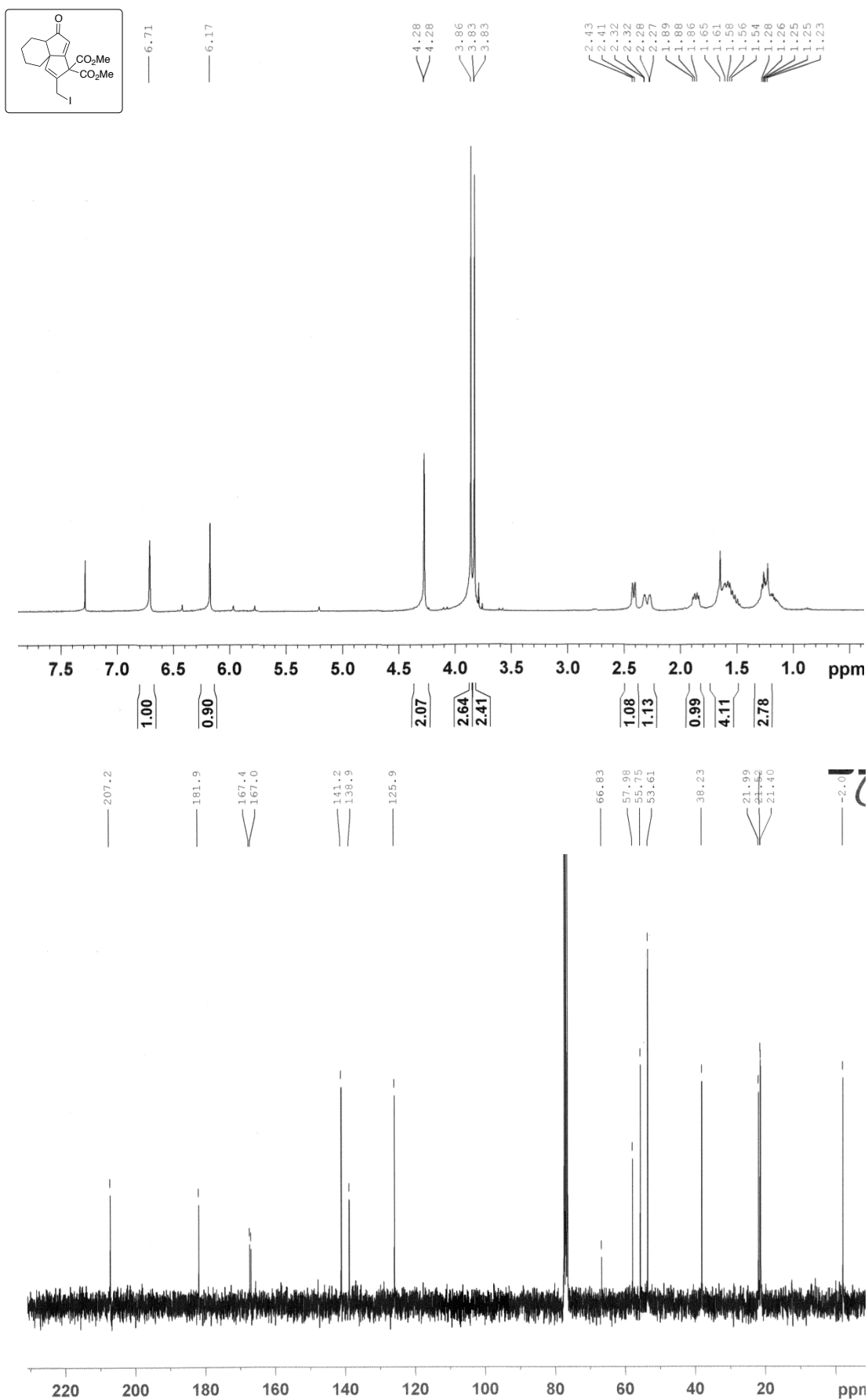
**EMAR(IE):** Calculada para [M]<sup>+</sup>: 389.9964. Encontrada: 389.9967

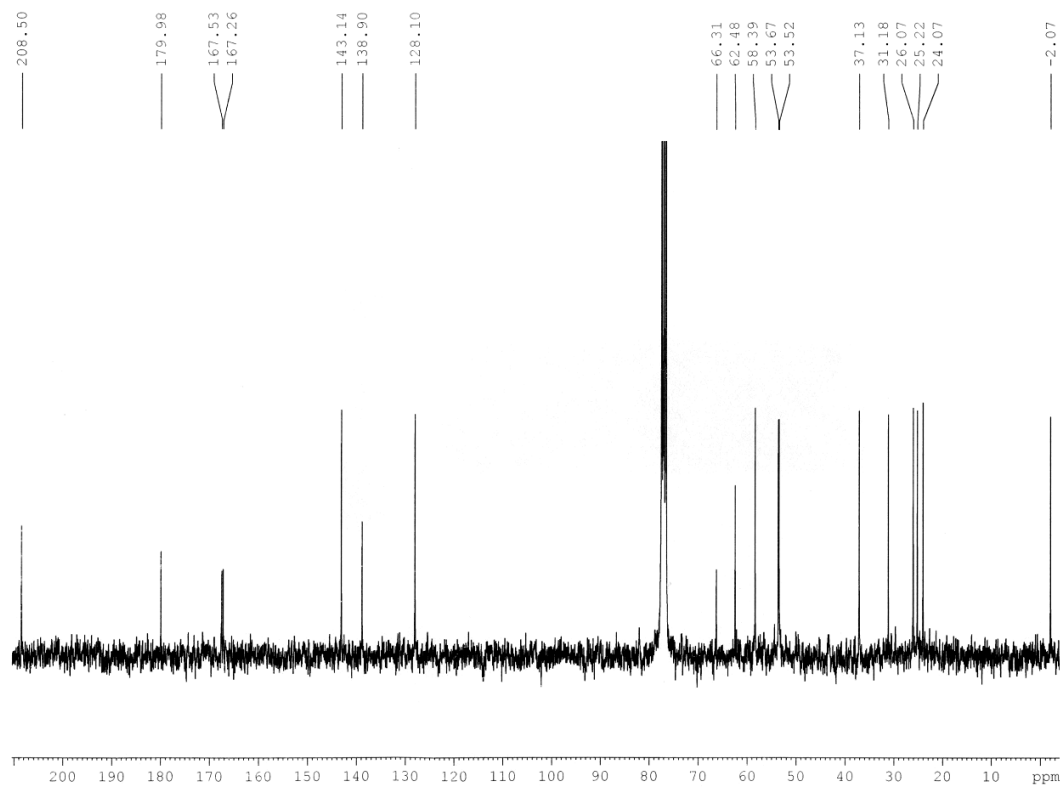
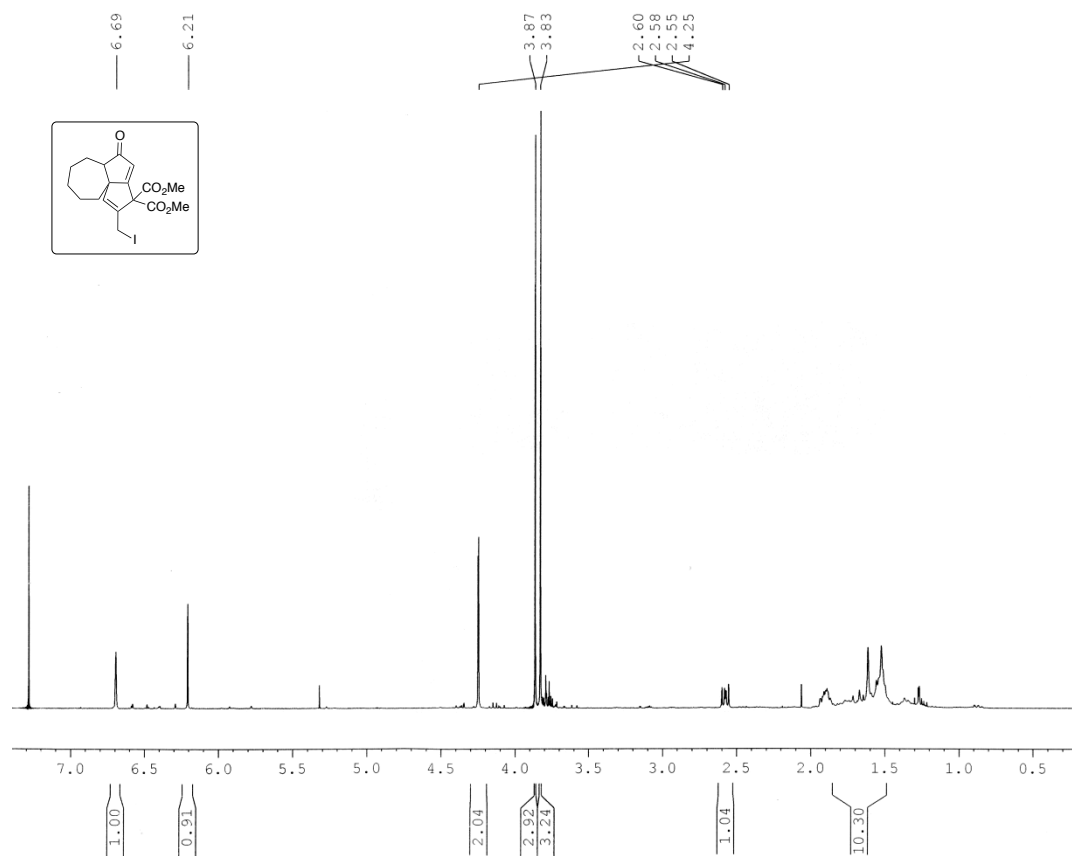
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1.27 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.58 (s, 1H).

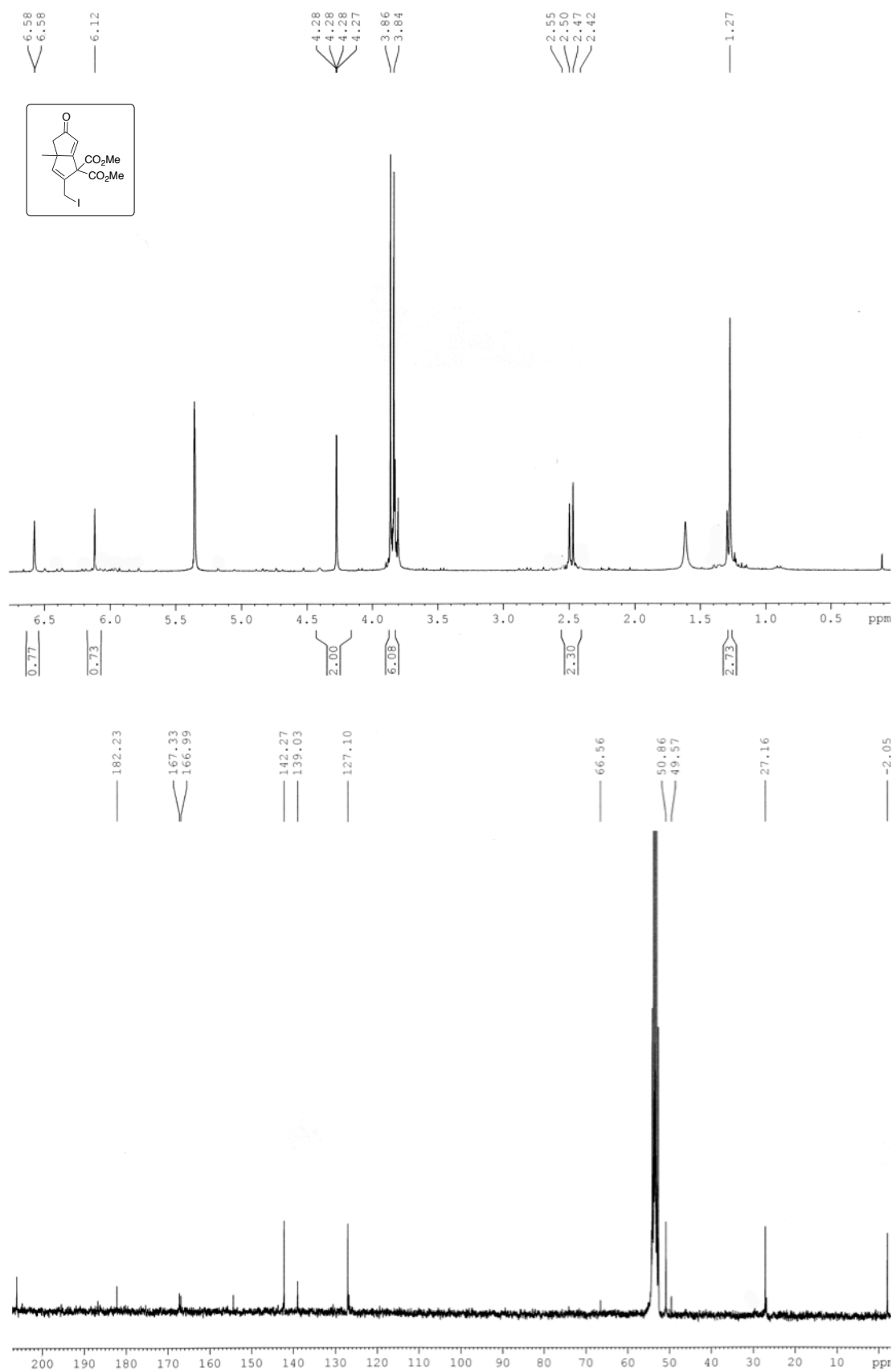
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = -2.1 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (C), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 64.6 (C), 127.1 (CH) 139.0 (C), 142.3 (CH), 167.0 (C) 167.3 (C), 182.2 (C), 207.5 (C).











### 3.3. Parte experimental de la sección 2.2.

#### *Preparación de los complejos carbeno 1.*

Los complejos **1b,1c, 1d**<sup>45</sup> fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.

#### *Procedimiento general para la preparación de los aniones enolato homopropargílicos 5.*

Los sistemas 2-homopropargil malonato de dimetilo se sintetizaron de acuerdo a los métodos descritos en la bibliografía.<sup>46</sup>

Para generar el enolato, sobre una disolución del correspondiente 2-homopropargil malonato de dimetilo (0.65 mmol) en THF (2mL) a 0°C se añadió NaH (0.65mmol, 15.6 mg). Para completar la formación del enolato de sodio se agitó a 0°C durante 30 minutos.

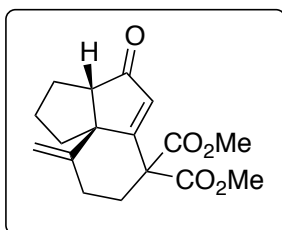
#### *Procedimiento general para la preparación de sistemas n/5/6, compuestos 6.*

Sobre una disolución del correspondiente enolato de sodio **5** (0.65 mmol) preparado por el procedimiento anterior se adicionó a 0°C el complejo carbeno **1** disuelto en THF (5mL). Se mantuvo la agitación a dicha temperatura hasta la completa desaparición del carbeno (seguida por TLC). Se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio (20mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentran a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna dando lugar a los sistemas fusionados **6**.

---

**(3a*S*,9a*R*)-9-metilen-4-oxo-2,3,3a,4,8,9-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]indeno-6,6(7*H*)-dicarboxilato de dimetilo (6a)**

---



Sólido blanco,  $P_f = 119.3-121.5$  (descomposición)

**Rendimiento:** 72%

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 304.34

**EMAR(IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 304.1311. Encontrada: 304.1313

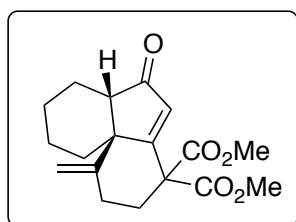
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.49-1.52$  (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 3H), 2.11-2.12 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 1H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.75 (s, 1h), 5.11 (s, 1H), 5.97 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 25.9$  (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH), 59.3 (C), 61.8 (C), 107.0 (CH<sub>2</sub>), 130.9 (CH), 150.2 (C), 168.7 (C), 169.8 (C), 174.4 (C), 209.9 (C).

---

**(6a*S*,10a*R*)-1-metilen-6-oxo-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahidrobenczo[*c*]indeno-4,4(1*H*)-dicarboxilato de dimetilo (6b)**

---



Sólido blanco,  $P_f = 121.3-124.2$  (descompone)

**Rendimiento:** 65%

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

**Fórmula Molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

**Peso Molecular:** 318.15

**EMAR(IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 318.15466. Encontrada: 318.15400

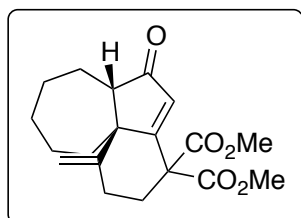
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (m, 3H); 1.36 (m, 1H); 1.62 (m, 2H); 1.90 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (m, 2H); 2.65 (m, 3H); 3.77 (s, 6H); 4.85 (s, 1H); 5.00 (s, 1H);  $\delta = 6.05$  (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.34$  (CH<sub>2</sub>); 21.98 (CH<sub>2</sub>); 22.97 (CH<sub>2</sub>); 28.87 (CH<sub>2</sub>); 33.76 (CH<sub>2</sub>); 37.67 (CH<sub>2</sub>); 52.49 (2 x CH<sub>3</sub>); 53.03 (CH); 53.17 (C); 58.71 (C); 111.03 (CH<sub>2</sub>); 129.66 (CH); 148.91 (C); 168.49 (C); 170.06 (C); 176.03 (C); 206.79 (C).

---

**(6a*S*,11a*R*)-1-metilen-6-oxo-2,3,6a,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-benzo[*c*]azuleno-4,4(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (6c)**

---



Sólido blanco,  $P_f = 129.1-131.4$  (descomponen)

**Rendimiento:** 66%

**R<sub>f</sub>:** 0.15 (hexano: acetato de etilo, 5:1)

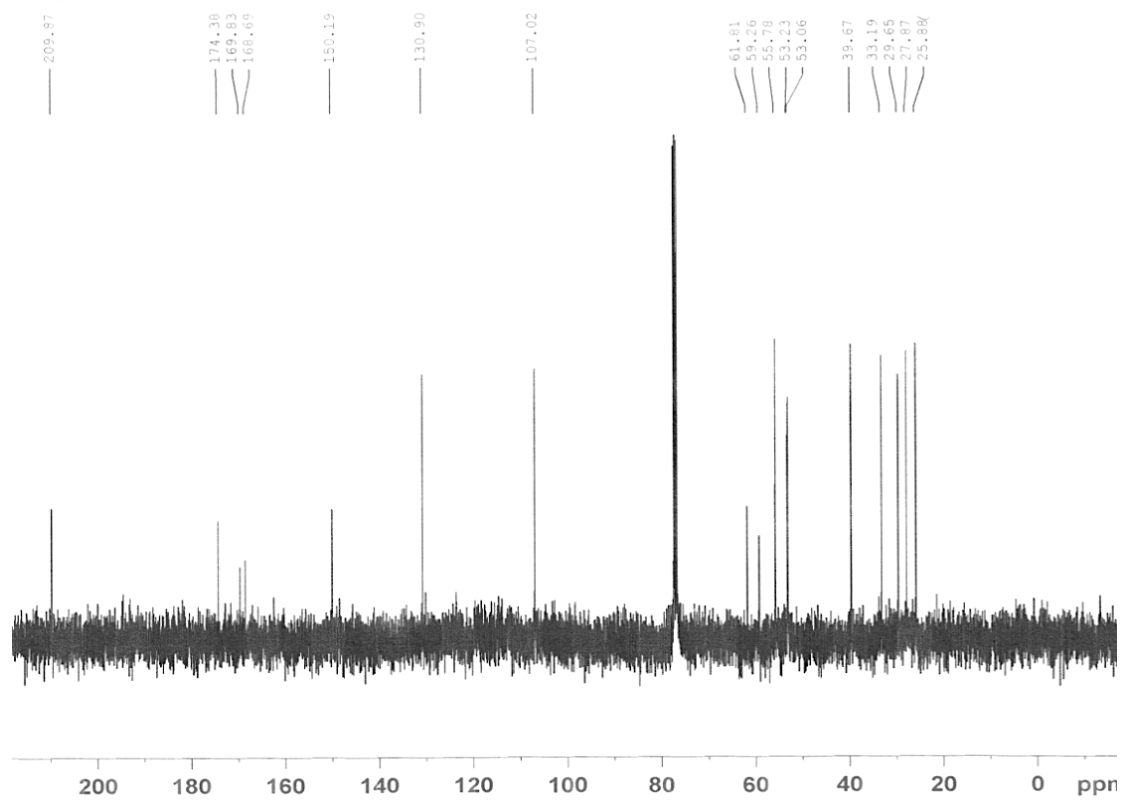
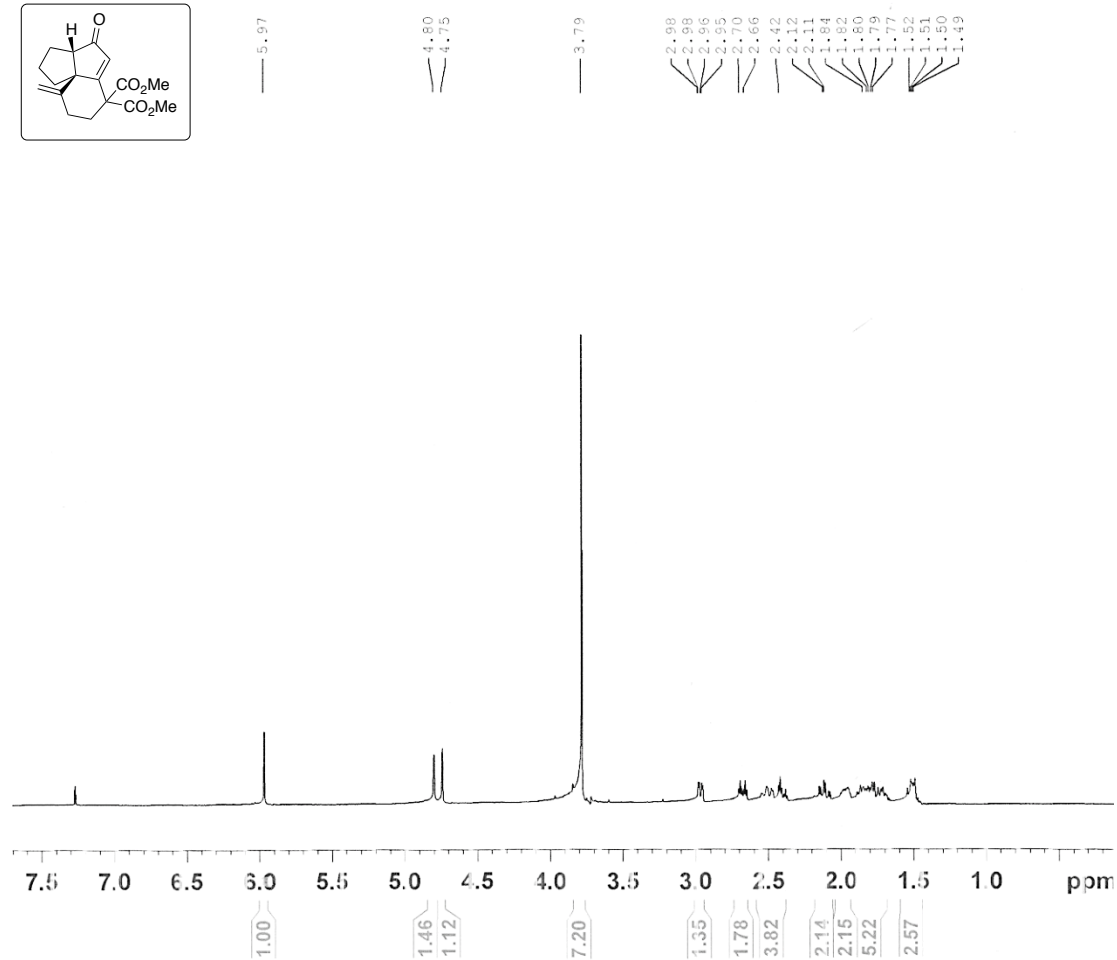
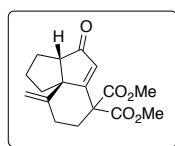
**Fórmula Molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>

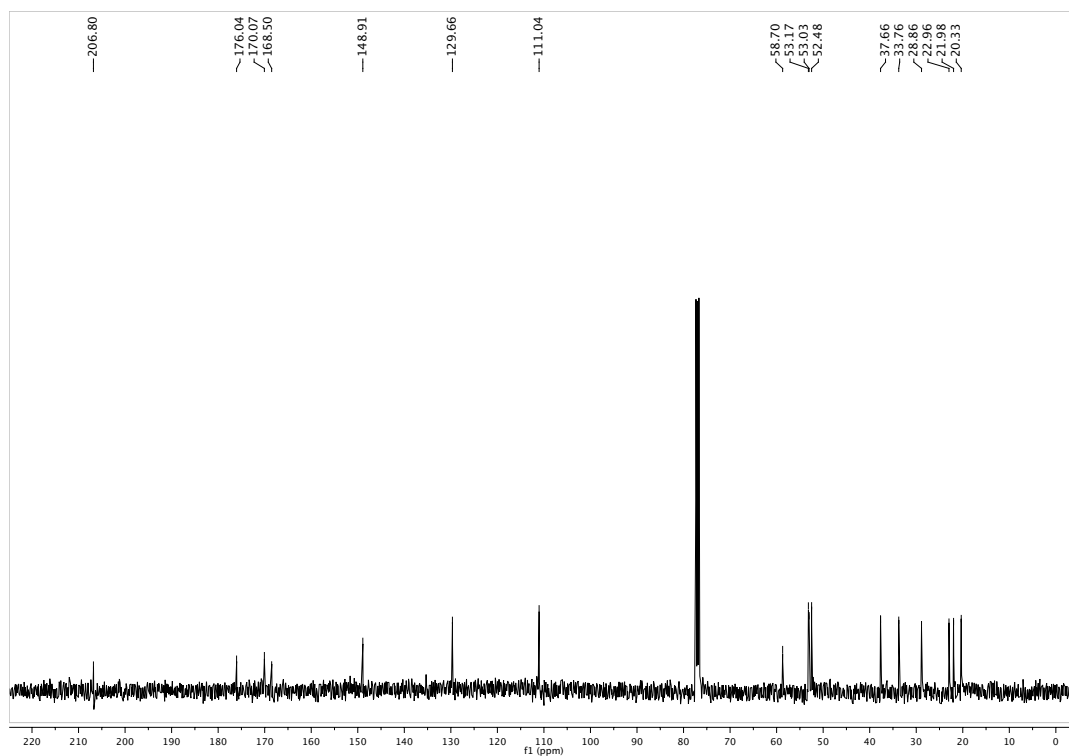
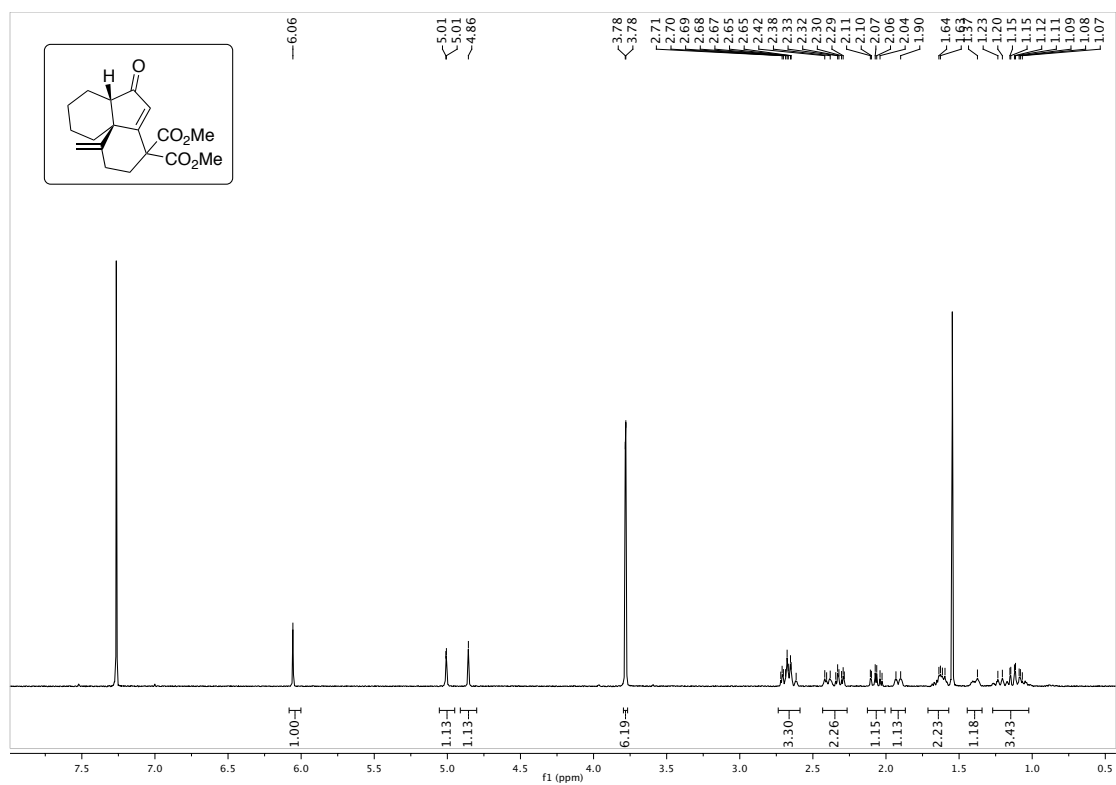
**Peso Molecular:** 332.16

**EMAR(IE):** Calculada para  $[M]^+$ : 333.16922. Encontrada:333.16965

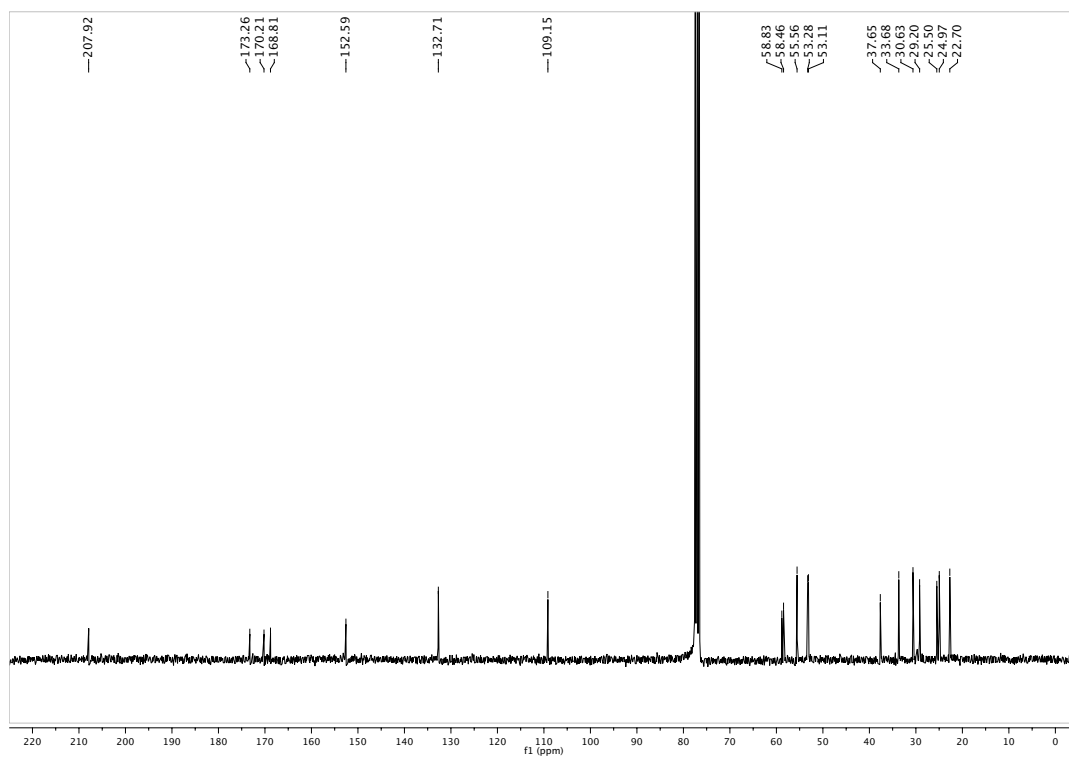
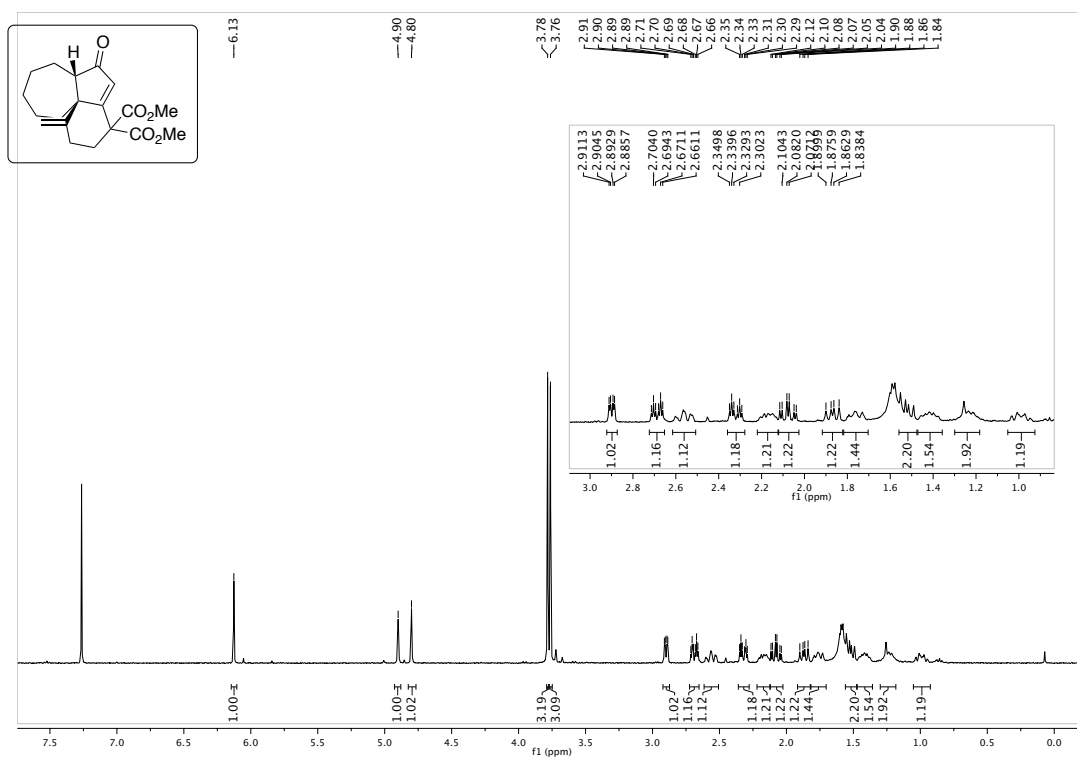
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.93-1.05$  (m,1H); 1.17-1.25 (m, 2H); 1.35-1.46 (m, 1H); 1.47-1.55 (m, 1H); 1.56-1.65 (m, 3H); 1.70-1.86 (m,1H); 1.82-1.91 (d<sub>d</sub>, J=19.8 Hz, 12.72 Hz, 1H); 2.03-2.12 (t<sub>d</sub>, J=17.72Hz, 5.96 Hz,1H); 2.13-2.22 (m,1H); 2.28-2.36 (d<sub>t</sub>, J=19.64 Hz, J= 5.36 Hz, 1H); 2.51-2.61 (m, 1H); 2.65-2.72 (d<sub>t</sub>, J=17.68 Hz, 5.2 Hz, 1H); 2.88-2.92 (d<sub>d</sub>, J=10.08 Hz, 3.8 Hz, 1H); 3.76 (s,3H); 3.78 (s, 3H); 4.80 (s, 1H); 4.90 (s,1H); 6.12 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.70$  (CH<sub>2</sub>); 24.97 (CH<sub>2</sub>); 25.50 (CH<sub>2</sub>); 29.20 (CH<sub>2</sub>); 30.63 (CH<sub>2</sub>); 33.68 (CH<sub>2</sub>); 37.65 (CH<sub>2</sub>); 53.11 (CH<sub>3</sub>); 53.28 (CH<sub>3</sub>); 55.56 (CH); 58.46 (C); 58.83 (C); 109.15 (CH<sub>2</sub>); 132.71 (CH); 152.59 (C); 168.81 (C); 170.21 (C); 173.26 (C); 207.92 (C).



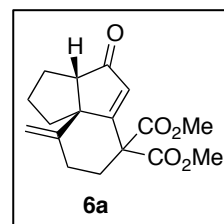
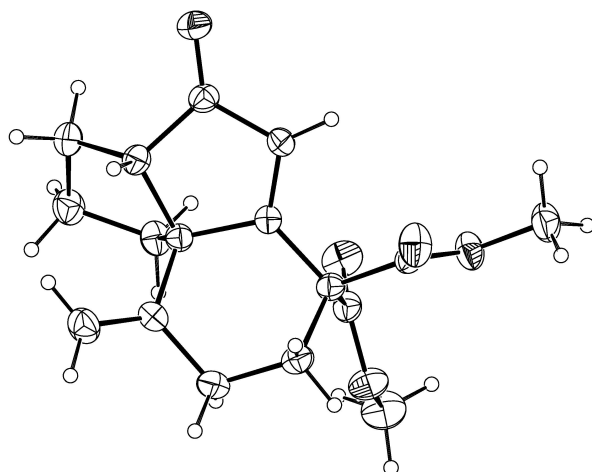






**Anexo:** Datos cristalográficos.

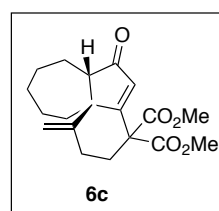
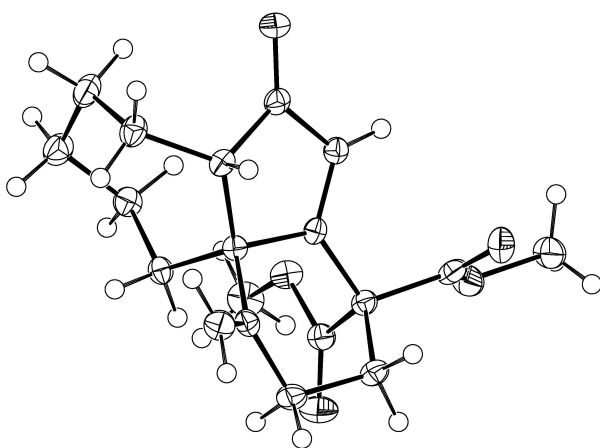
**Datos cristalográficos para el compuesto 6a.**



Fórmula Empírica	$C_{17} H_{20} O_5$	
Peso Molecular	304.33	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	1.54184Å	
Sistema Cristalino	Triclínico	
Grupo Espacial	P -1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 7.5045(4)\text{Å}$	$a=74.734(5)^\circ$ .
	$b = 9.6311(6)\text{Å}$	$b= 83.587(4)^\circ$ .
	$c = 11.2873(6)\text{Å}$	$g =74.360(5)^\circ$ .
Volumen	$757.15(7) \text{ m}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1.335 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de Absorción	$0.809 \text{ mm}^{-1}$	

F(000)	324
Tamaño del cristal	0.1262 x 0.0303 x 0.0185 mm <sup>3</sup>
Rango de Theta	4.06 to 73.98°.
Intervalo de Índices	-7 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 14
Reflexiones medidas	5575
Reflexiones independientes	2899 [R(int) = 0.0255]
Completitud de theta	97.8 %
Corrección de absorción	Semi-empírica
Max. y min. de transmisión	1.0000 y 0.974
Método de refinamiento	Matriz completa, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	5575 / 0 / 201
Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1.064
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0502, wR <sub>2</sub> = 0.1321

**Datos cristalográficos para el compuesto 6c.**



Fórmula Empírica	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>
Peso Molecular	332.38
Temperatura	100(2) K

Longitud de onda	1.54184 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	a = 7.6900(3) Å	a = 69.737(1)°.
	b = 10.0039(5) Å	b = 83.163(1)°.
	c = 11.5864(8) Å	g = 80.305(1)°.
Volumen	822.46(8) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.342 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de Absorción	0.789 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	356	
Tamaño del cristal	0.38 x 0.2 x 0.08 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de theta	4.08 to 66.58°.	
Intervalo de los índices	-9 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 12	
Reflexiones medidas	15061	
Reflexiones independientes	2776 [R(int) = 0.0468]	
Compleitud de theta = 66.58°	95.7 %	
Corrección de absorción	Semi-empírica	
Max. y min. de transmisión	0.9153 y 0.6483	
Método de refinamiento	Matriz complete, mínimos cuadrados en	F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parametros	2776 / 0 / 217	
Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1.079	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0400, wR <sub>2</sub> = 0.1061	
Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0409, wR <sub>2</sub> = 0.1068	

## **Bibliografía**

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Metha, G.; Srikishna, A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671–719.
2. a) M. A. Sierra, I. Fernández, F. P. Cossio, *Chem. Commun.* **2008**, 4671-4682. b) Santamaría, J. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 31. c) K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. d) Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *ACS Catalysis* **2011**, *1*, 1621-1630.
3. a) A. Srikrishna; Ghogke Neetu *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7581-7585. b) T. Kozaka, N. Miyakoshi; C. Mukai *J.Org.Chem.* **2001**, *72*, 10147-10154. c) Chi-Feng Yen; Chun-Chen Liao *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 21.
4. J. McCarroll, A.; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224–2248.
5. Curran, D. P. *Aldrichimica Acta* **2000**, *3*, 104–110.
6. a) Rinderhagen, H.; Mattay, J. *Chem.. Eur. J.* **2004**, *10*, 851–874. b) Tzvetkirov, N. T.; Arndt, T.; Mattay, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10497–10510.
7. Kang, T.; Kim, W.-Y.; Yoon, Y.; Kim, B. G.; Lee, H.-Y. *J. Am.Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18050–18053.
8. a) Schore, N. E.; Knudsen, M. J. *J.Org. Chem.* **1987**, *52*, 569–580. b) Ishizaki, M.; Iwahara, K.; Niimi, Y.; Satoh, H.; Hoshino, O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2729–2738. c) Ishizaki, M.; Niimi, Y.; Hoshino, O.; Hara, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4053–4065. d) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147–10154.
9. Lin, M.; Li, F.; Jiao, L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1690–1693.
10. C.P. Casey, T.J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5833-5834
11. a) C.P. Casey, R. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1230-1231. b) C.F. Bernasconi, W. Sun, *Organometallics* **1997**, *16*, 1926-1932. c) C.F. Bernasconi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 299-307

12. E.O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-581
13. Ref. 2
14. Kreiter, C.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 390.
15. a) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537. b) Wang, H.; Hsung, R.P. Wulff, W.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1849.
16. a) Casey, C.P. Brunsvold, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *77*, 345. b) Casey, C. P. Brunsvold, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 175.
17. a) Barluenga, J.; Montserrat, J.M.; Flórez, J.; García-Granda, S.; Martín, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1392. b) Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Flórez, J.; Gacia-Granda S.; Martín, E. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 236.
18. a) E.O. Fischer, F.R. Kreissl, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, 47-51. b) E.O. Fischer, H.J. Kalder, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *131*, 57-64. c) A. de Meijere; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 61-72.
19. a) F. Camps, A. Llebaria, J.M. MOrató, S. Richart, J.M. Viñas, J. Ros, R. Yáñez, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, C17-C19. b) R. Aumann, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2773-2778. c) A. Segundo, J.M. Moreto, J.M. Vinas, S. Ricart, E. Molins, *Organometallics* **1994**, *13*, 2467-2471. d) R. Aumann, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 725-729.
20. M. Duetsch, F. Stein, R. Lackman, E. Phol, R. Herbst-Irmar, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2051.
21. R. Aumann, B. Jasper, M. Laege, B. Krebs, *Organometallics* **1994**, *13*, 3502-3509.
22. H. Fischer, T. Meisner, J. Hofmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1299-1804.
23. a) S.L.B. Wang, W.D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550-4552. b) K.L. Faron, W.D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6419-6420. c) L. Jordi, J. M.

- Moretó, S. Ricart, J.M. Viñas, E. Molins, C. Miravittles, *J. Organomet. Chem*, **1993**, *444*, C28-C30.
24. Barluenga, J.; Tomás, M.; López-Pelegrián, J. A.; Rubio, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3981.
25. a) R. Aumann, A. G. Meyer, R. Fröhlich, *Organometallics* **1996**, *15*, 5018-5027.  
b) Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Pelegrián, J. A.; García-Granda, S.; Pertierra, P. J.
26. J. Barluenga, E. Tudela, A. Ballesteros, M Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096-2097.
27. a) J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem, Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298. b) J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero, S. Barluenga, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 541-544.
- 28.a) J. Barluenga, J. García-Rodríguez, S. Martínez, Á. L. Suárez- Sobrino, M. Tomás, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 767-775. b) J. Barluenga, J. García-Rodríguez, Á.L. Suárez- Sobrino, M. Tomás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8800-8806.
29. J. Barluenga, J. García- Rodríguez, S. Martínez, Á.L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3201-3210.
30. J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.
31. Barluenga, J.; Álvarez-Fernández, A.; Martínez, S.; Suárez-Sobrino, A. L.; Tomás, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3606-3608.
32. a) K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928-1929. b) N. Iwasawa, T. Miura, K. Kiyota, H. Kusama, K. Lee, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4463-4466. c) N. Iwasawa, K. Maeyama, H. Kusama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3871-3873. d) H. Kusama, H. Yamabe, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2569-2571.



33. X. Jiang, X. Ma, Z. Zheng, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8572-8578.
34. Ana Belén Álvarez Fernández, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo **26/01/2012**.
35. Ref. 34
36. a) Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Fujiwara, H.; Fujita, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4585–4588. b) Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2549–2552. c) Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Fujiwara, H.; Taguchi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6819–6825.
37. Ref. 1
38. a) Adriana Finaru; Aurélie Berthault; Thierry Besson; Gérald Guillaumet; Sabine Berteina-Raboin; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 787–790 b) Virtudes Pardo-Rodríguez; Juan Marco-Martínez; Elena Buñuel; Diego J. Cárdenas; *Organic Letters*, **2009**, *11*, 4548-4551.
- 39 y 40. Ref. 34
41. F. Dénès. A. Pérez-Luna, F. Chemla, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366-2447.
42. Kusama, H.; Yamabe, H.; Iwasawa, N., *Organic Letters* **2002**, *4*, 2569-2571.
43. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
44. J. Sherman and B. Fried, Eds., Marcel Dekker, *Handbook of Thin-Layer Chromatography*, New York, NY, **1991**.
45. J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.
46. ref. 38

