

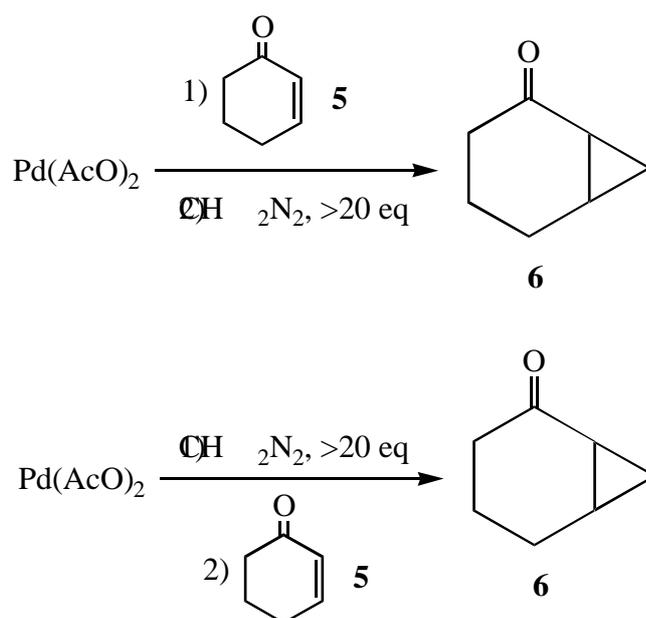
3.4 Estudio de la adición de CH_2N_2 a ciclohexenona con catálisis de complejos de paladio.

Una vez estudiado de forma teórica el mecanismo de ciclopropanación de etileno, acroleína y ciclohexenona, así como el de metilación del carbonilo en dichos compuestos, con catálisis de diformiato de paladio, el siguiente objetivo de esta Tesis Doctoral fue obtener datos experimentales acerca del mecanismo, estudiando los factores que influyen en el proceso así como el estado de oxidación del paladio que actúa como catalizador. Como sustrato para realizar este estudio se eligió ciclohexenona. Se ha de destacar que en los estudios preliminares realizados por Javier Ibarzo, ciclohexenona reaccionó con CH_2N_2 bajo catálisis de Pd(II) para dar el producto de ciclopropanación de manera exclusiva, de acuerdo a la quimioselectividad predicha por los resultados de los cálculos teóricos (ver apartado 3.3).

3.4.1 Estudio del orden de adición de las especies que reaccionan.

El primer experimento consistió en el estudio del orden de adición de los reactivos, concretamente en ver si tiene lugar alguna reacción si se añade la ciclohexenona al catalizador y después se destila el diazometano, o bien si primero destilamos el diazocompuesto y, pasado un corto período de tiempo, se añade la ciclohexenona, tal y como se muestra en el Esquema 27.

La forma de obtener diazometano consiste en la descomposición de un producto comercial, el Diazald, en presencia de una base, con una posterior destilación del gas en solución sobre la especie a ciclopropanar y el catalizador. Como solventes se han utilizado éter etílico y cloruro de metileno.



Esquema 27. Estudio del orden de reacción de los reactivos.

En el primer experimento, se introdujeron la ciclohexenona y el acetato de paladio(II) en un balón sin esmerilar. A continuación, se añadió el solvente (éter etílico) y se destiló el diazometano. Una estimación de la concentración de la solución etérea de diazometano destilada mostró que ésta se hallaba en gran exceso, más de 20 eq, respecto a la ciclohexenona. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche y al día siguiente un control por RMN de protón ($^1\text{H-RMN}$) nos indicó la formación casi cuantitativa de ciclohexenona ciclopropanada **6**. Un análisis por cromatografía de gases (CG) nos indicó una proporción **6/5** de 20:1.

En el segundo experimento, se introdujo primero el acetato de paladio(II) en éter y, a continuación, se destiló el diazometano. En este punto, la solución, que tenía un color anaranjado pardo, pasó a ser negra, produciéndose un precipitado del mismo color que correspondía a Pd(s) ⁴⁶. Se dejó la mezcla en agitación durante cinco minutos y a continuación se añadió la ciclohexenona. Cabe destacar que en ambos experimentos la relación molar entre la ciclohexenona y el acetato de paladio(II) fue 1:1. Después de la agitación, el análisis por $^1\text{H-RMN}$ y CG nos mostró que la ciclohexenona no se había

⁴⁶ Tomilov, Y.V.; Dockichev, V.A.; Dzhemilev, U.M.; Nefedov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 799.

ciclopropanado. El experimento se repitió con cloruro de metileno como solvente y los resultados fueron similares.

Por otra parte, se realizó la destilación de diazometano sobre acetato de paladio(II) y, sin añadir ciclohexenona, se intentó determinar la existencia de alguna de las especies postuladas en el estudio teórico, utilizando las técnicas de RMN y de IR líquido, pero con ninguna de ellas se observaron señales que pudieran ser asignadas a alguna de las especies postuladas teóricamente. Lo único que se puede afirmar es que al final de la destilación no quedó acetato de paladio(II) en el medio de reacción, y que se constató la presencia de paladio metálico, lo cual está de acuerdo con la reducción de Pd(II) a Pd(0) inducida por diazometano⁴⁶.

A la vista de los resultados, no cabe la menor duda de que el orden de adición de los reactivos influye en la formación del producto **6**.

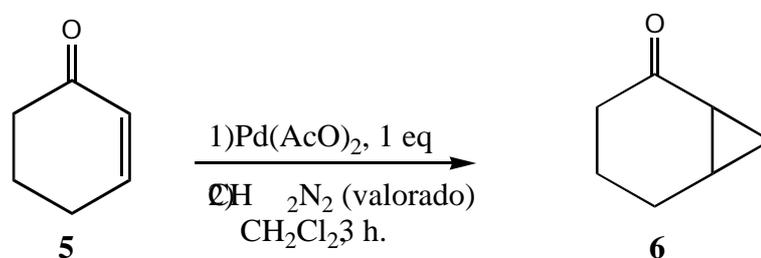
A continuación, se decidió utilizar una solución de diazometano valorada previamente para controlar la estequiometría, tal como se verá en el siguiente apartado. Cabe destacar que en los experimentos siguientes se empleó cloruro de metileno, en lugar de éter etílico, como solvente debido a que puede ser utilizado a la hora de realizar los espectros de ¹H-RMN sin necesidad de ser eliminado totalmente, ya que la señal que provoca, a 5.2 ppm, no interfiere, a diferencia del éter etílico, con las señales de la ciclohexenona o de **6**.

3.4.2 Utilización de diazometano valorado en solución de cloruro de metileno.

Para valorar el diazometano, se destila previamente una gran cantidad sobre 200 ml de cloruro de metileno, que se encuentra a -40 °C. A continuación, se toma una alícuota y se añade una cantidad conocida de ácido benzoico. El diazometano reacciona cuantitativamente con el ácido para dar el éster metílico, con lo que puede valorarse el ácido benzoico en exceso con solución estandarizada de NaOH. La solución de CH₂N₂ suele ser 0.2-0.3 M, lo que nos permite trabajar de una forma más precisa y controlada

en los experimentos siguientes, facilitando la observación y el estudio de lo que ocurre en el medio de reacción. El método de estandarización del diazometano se encuentra descrito de una forma más detallada en la parte experimental de esta Tesis Doctoral.

Para estudiar la influencia del número de equivalentes de diazometano utilizados, se realizaron una serie de experimentos empleando 2, 5, 10 y 20 equivalentes respectivamente. En cada caso, se determinó la proporción entre producto de partida y producto final ciclopropanado por CG. Los resultados de dichos experimentos se muestran en la **Tabla 11**.



Esquema 28. Reacción entre ciclohexenona y diazometano valorado con catálisis de acetato de paladio(II).

Tabla 11. Resultados de adición de diferentes cantidades de diazometano sobre la ciclohexenona con catálisis de acetato de paladio, determinado por CG.

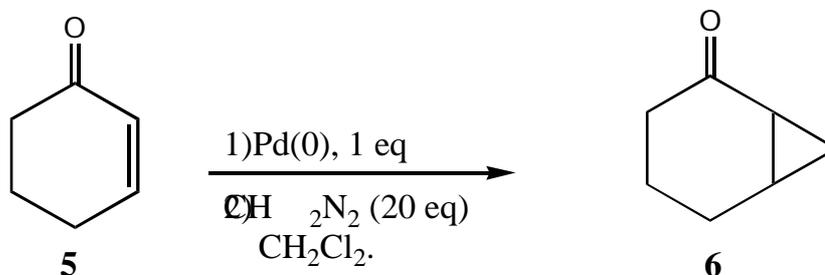
Eq CH_2N_2	Eq 5	Eq 6
2	1.5	1
5	1	1.25
10	1	6.5
20	1	22

Se puede observar que es necesario un exceso de diazometano para conseguir una conversión mayor del 50 %. Podemos considerar que se necesitan, como mínimo, 20 eq de diazometano para que la proporción de producto deseado pueda ser considerada como buena. Ello puede ser debido a que parte del diazometano se destruye reduciendo el Pd(II) a Pd(0). La presencia de un precipitado negro, que fue apareciendo

al añadir el diazometano y que se depositó en el fondo del balón, nos confirma dicha hipótesis. Además, se observó una fuerte efervescencia al añadir el diazometano, debido a que su descomposición dió lugar al desprendimiento de gases. Según esto, la reacción de ciclopropanación debería ser competitiva con la reducción y, además, tendría que ser muy rápida. Es por ello que se decidió repetir el experimento con 20 equivalentes de diazometano, pero únicamente durante 5 minutos. El resultado fue la obtención del producto **6** en una proporción 8:1 frente al producto de partida. Por otra parte, para conocer la competencia del paladio(II) respecto al paladio(0), se repitieron algunos de los anteriores experimentos con paladio metálico como catalizador.

3.4.3 El paladio metálico como catalizador.

Como se ha visto en anteriores apartados, el paladio metálico, Pd(s), también podría actuar como catalizador en la reacción de ciclopropanación. A fin de comprobarlo, se decidió realizar dicha reacción con paladio metálico comercial finamente dividido y con un exceso de 20 equivalentes de diazometano, como se muestra en el Esquema 29. Los resultados se pueden observar en la Tabla 12.



Esquema 29. Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con catálisis de paladio(0) metálico y diazometano.

Tabla 12. Resultados de la ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano y Pd metálico como catalizador, determinado por CG.

Eq CH ₂ N ₂	Tiempo agitación	Eq 5	Eq 6
> 20	3 h	1	2
20	3 h	1	1.5
20	10 min	1	1
20	5 min	1	1

Una primera impresión al observar los resultados y compararlos con los obtenidos en la ciclopropanación con acetato de paladio(II) (Tabla 11), es que la efectividad del paladio metálico como agente catalizador es inferior a la del acetato de paladio(II). En las mismas condiciones (exceso de diazometano y tres horas de reacción), en el caso de la utilización de Pd(s) la conversión de **5** en **6** baja drásticamente, obteniéndose el producto ciclopropanado en una proporción 2:1 frente a la ciclohexenona. En cambio, cuando se utiliza Pd(II) esta conversión es casi cuantitativa. Por otra parte, si se utilizan menos de 20 equivalentes de diazometano y Pd(0), se llega a proporciones peores de **6** frente a **5**. Estos resultados se podrían explicar por la existencia de dos procesos catalíticos diferentes: por una parte, el del paladio(II) y por la otra la del paladio(0), menos eficiente que el primero. Además, el paladio(0) parece descomponer el diazometano más lentamente, ya que al ser añadido se produce un burbujeo menos violento que cuando se utilizaba acetato de paladio(II).

La ciclopropanación, cuando se utiliza Pd metálico, ocurre en fase heterogénea. A fin de comprobar si en fase homogénea también se produce la ciclopropanación con Pd(0) y comprobar su efectividad, se decidió utilizar un catalizador soluble, el Pd(dba)₂.

3.4.4 El Pd(dba)₂ como catalizador en la ciclopropanación.

Bis(dibencilidenacetona)paladio(0), o Pd(dba)₂, es un complejo de paladio(0) muy soluble en solventes orgánicos⁴⁷. Fue descubierto por Takahashi *et al.* en 1970⁴⁸ y, aún hoy en día, su estructura en solución está sujeta a controversia. La estructura cristalina⁴⁹ depende del solvente de cristalización, pero consiste principalmente en dos átomos de paladio coordinados a tres moléculas de dba, con una conformación *s-cis,trans*, en forma de puente, por lo que la fórmula molecular del complejo será Pd₂(dba)₃. La coordinación alrededor del átomo de Pd se realiza con los dobles enlaces

⁴⁷ Denmark, S.E.; Stavenger, R.A.; Faucher, A.M.; Edwards, J.P.; *J. Org. Chem.*; **1997**, *62*, 3375.

⁴⁸ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y; *Chem. Comm.*, **1970**, 1065.

⁴⁹ Bonnet, J.J.; Ibers, J.A.; Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y.; *J. Organom. Chem.*; **1974**, *65*, 253.

olefínicos de los ligandos. Se han encontrado otras estructuras cristalinas, como por ejemplo la de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ ⁵⁰. En este caso, tan solo uno de los enlaces C=C de la dba está coordinado al Pd. Los autores de este mismo estudio afirman que existe un equilibrio entre las estructuras de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, **11**, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, **12** y $\text{Pd}(\text{dba})_3$, **13**. Todas estas estructuras se pueden observar en la Figura 28.

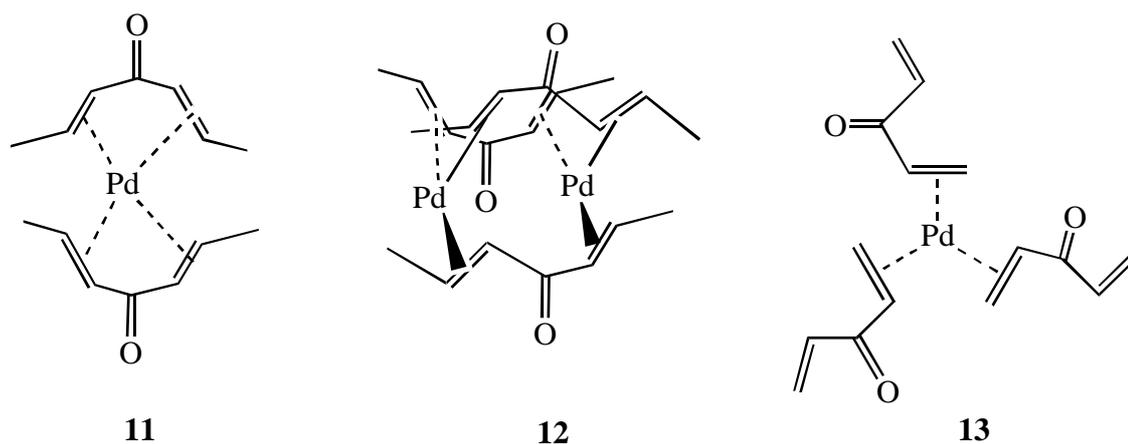
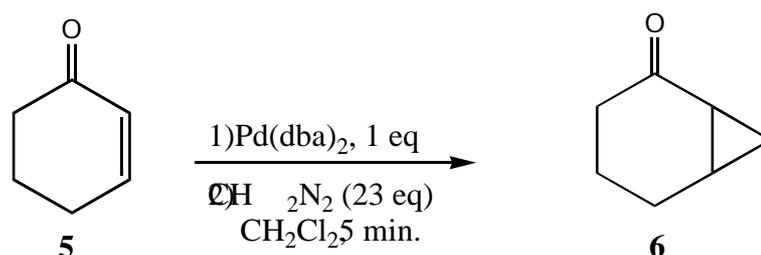


Figura 28. Diferentes estructuras de $\text{Pd}_x(\text{dba})_y$. Para visualizar mejor las especies no se han tenido en cuenta los fenilos.

La síntesis de este complejo es muy sencilla, ya que consiste en la mezcla de dba con Na_2PdCl_4 en el seno de metanol a 60 °C, con posterior filtración y lavado del precipitado. Su estabilidad es muy elevada, por lo que puede ser almacenado durante un gran período de tiempo.

Una vez sintetizado el $\text{Pd}(\text{dba})_2$, se repitió la reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con 23 equivalentes de diazometano, dejándose agitar durante 5 minutos, tal y como se muestra en el Esquema 30.

⁵⁰ Pierpont, G.; Mazza, M.C.; *Inorg. Chem.*, **1973**, *12*, 2955



Esquema 30. Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano y Pd(dba)₂ como catalizador.

En este caso, la proporción de **6** respecto a **5** fue de 2:1, muy inferior a la conversión en el caso de la utilización de Pd(II) y del mismo orden que cuando se empleó Pd(s) como catalizador. Además, aparece un precipitado negro en el fondo del balón que correspondería a la formación de Pd(0) metálico y se ciclopropana la dba (como se comprobará en el siguiente apartado). Con los datos de que disponemos, no podemos afirmar que el mecanismo de reacción sea en fase heterogénea, como en el caso de la utilización de Pd(s) o mediante un nuevo mecanismo en fase homogénea donde la especie activa sea Pd(0). Un experimento consistente en la utilización de ligandos libres en el medio que puedan complejar con el paladio(0), podría proveer información valiosa para esclarecer la marcha del proceso.

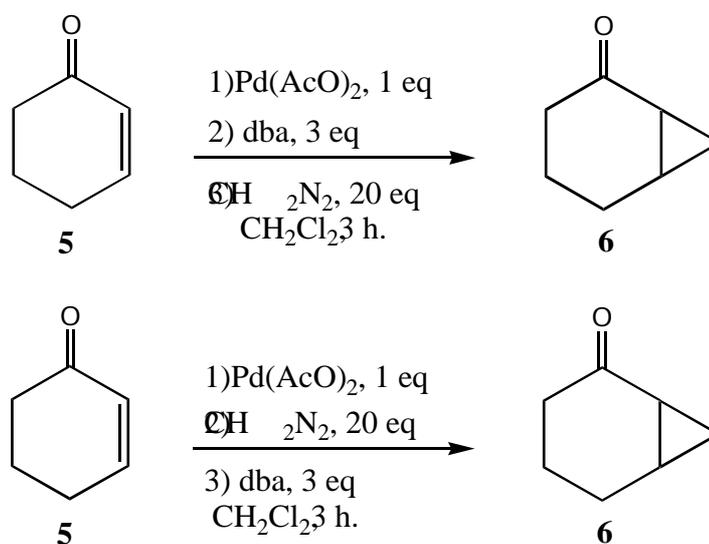
3.4.5 Utilización de ligandos libres en el medio de reacción.

Una de las opciones para estudiar experimentalmente la ciclopropanación de la ciclohexenona con catálisis de paladio, es la utilización de ligandos libres en el medio de reacción que estabilicen el Pd(0) formado tras la reducción del Pd(II) por el diazometano. Hemos utilizados dos ligandos, la trifenilfosfina y la dba, pues conocemos la capacidad de ambos ligandos para complejarse con especies de paladio(0).

3.4.5.1 Dibencilidenacetona (dba)

Un buen agente para estudiar la influencia de ligandos libres en el medio de reacción que puedan complejarse con el Pd(0) producido es la dba. De esta forma se

podría comprobar la hipótesis de Tomilov según la cual el Pd(0), complejo a ligandos olefínicos, sería el causante de la ciclopropanación de olefinas⁵¹. Se realizaron dos experimentos variándose el orden de adición del ligando. En el primero, se introducían un equivalente de ciclohexenona y de acetato de paladio(II) y tres de dba, en el seno de cloruro de metileno y, finalmente, 20 eq de diazometano. En el segundo experimento se utilizaron las mismas cantidades de reactivos, pero se añadió el diazometano antes que la dba, tal y como se muestra en el Esquema 31.



Esquema 31. Reacciones de ciclopropanación de la ciclohexenona en presencia de dba en el medio.

En el primer caso, el producto mayoritario fue la ciclohexenona de partida en una proporción **5/6** de 3:1 a las tres horas de reacción. En el segundo caso la proporción del producto ciclopropanado **6** ya fue mayor, con una proporción 1:3 (CG). Un análisis más detallado por ¹H-RMN nos indica que no se ha formado Pd(dba)₂, puesto que no se detecta señal alguna de su presencia. Para explicar por qué varía la proporción del producto final si se añade el diazometano antes o después que la dba, se realizó un blanco de la segunda reacción, es decir, sin la presencia de ciclohexenona en el medio. En este caso, se encontraron señales de ¹H-RMN correspondientes a protones ciclopropanicos. Un posterior análisis por CG-MS nos confirmó que lo que había ocurrido es que se habían ciclopropanado los dobles enlaces C=C de la dba.

⁵¹ Tomilov, Y.V.; Dockichev, V.A.; Dzhemilev, U.M.; Nefedov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 799.

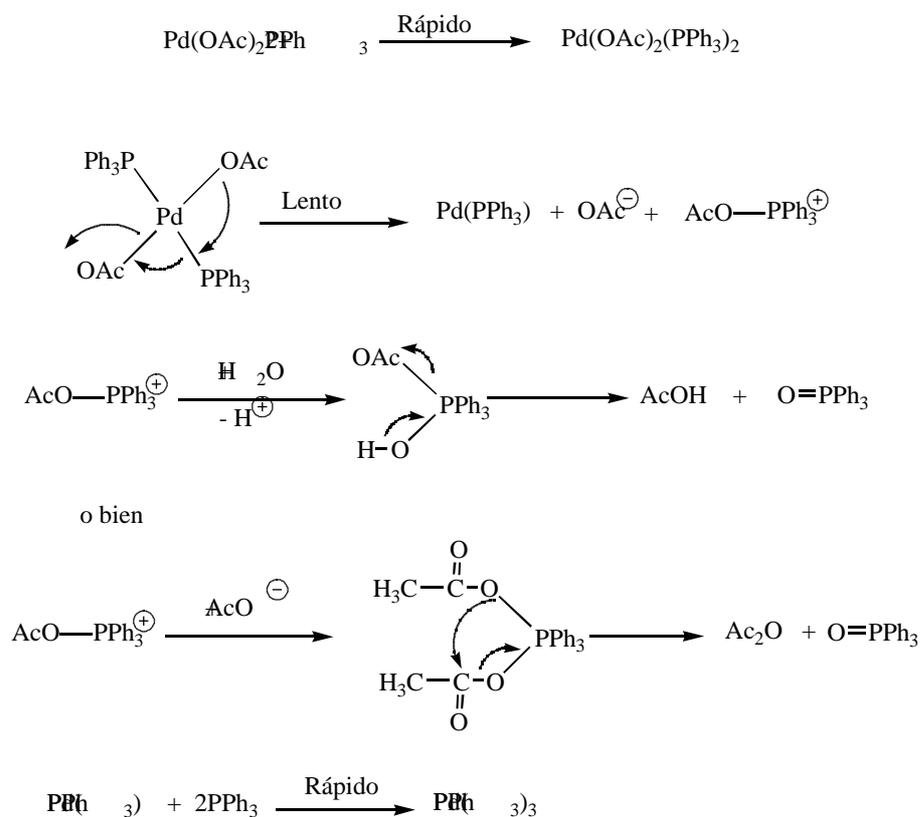
Concretamente, se hallaron picos moleculares correspondientes a la mono y diciticlopropanación de dichos enlaces. Esto explicaría que las proporciones de los productos finales sean inferiores que cuando no había dba en el medio. También podría explicar que no se encontrara Pd(dba)₂ tras la reacción, ya que los ligandos de dichos complejos podrían ser ciclopropanados. Finalmente, también justificaría por qué el rendimiento de la reacción de ciclopropanación con Pd(dba)₂, estudiada en el apartado anterior, era también inferior respecto a la reacción catalizada por acetato de paladio(II), ya que el catalizador sería modificado y quedaría Pd(0) metálico en el medio correspondiente al precipitado negro que se forma siempre que se trabaja con Pd(dba).

3.4.5.2 Trifenilfosfina.

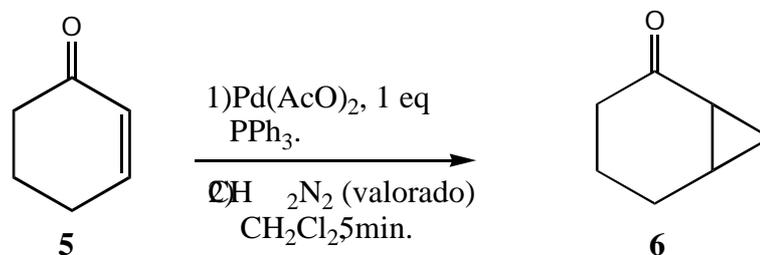
Existen varios trabajos en la bibliografía donde se estudian los complejos de Pd(PPh₃)₄. Uno de los más interesantes es el de Jutand *et al.*⁵², donde se estudia electroquímicamente la reducción del paladio(II), proveniente del acetato de paladio, con trifenilfosfina como agente reductor. Concretamente, veían como se formaban complejos mixtos de paladio(0) con iones acetato y con trifenilfosfina al adicionar esta última al medio de reacción, como se puede observar en el Esquema 32.

Nuestra intención fue comprobar si se formaban dichos complejos en el medio de reacción y ver como era afectada la formación del derivado ciclopropánico. Concretamente, se introdujo en un matraz un equivalente de ciclohexenona y otro de acetato de paladio(II), junto con cantidades variables de PPh₃, tal y como se muestra en el Esquema 33. Después de agitar cinco minutos, se realizaron controles por CG cuyos resultados se muestran en la Tabla 13.

⁵² Amatore, C.; Jutand, A.; Amine, M.; *Organometallics*, **1992**, *11*, 3009.



Esquema 32. Mecanismo de reducción del Pd(II) con PPh₃ postulado por Jutand



Esquema 33. Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano, con catalisis de acetato de paladio(II) en presencia de trifenilfosfina en el medio de reacción.

Tabla 13. Resultados de ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano y Pd(AcO)₂ en presencia de PPh₃.

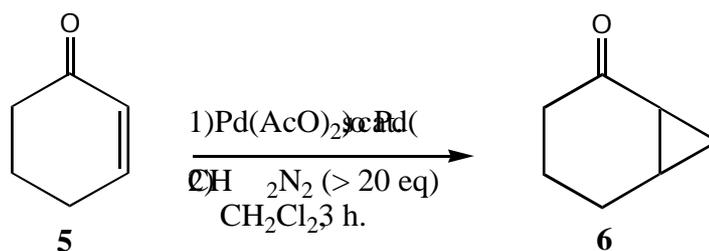
Eq PPh ₃	Eq CH ₂ N ₂	Eq 5	Eq 6
1	10	1	1
1	23	1	3
4	23	100 %	-

Los resultados nos muestran que la trifenilfosfina inhibe la ciclopropanación de la ciclohexenona, llegando al extremo de impedir la si se utilizan cuatro equivalentes de PPh_3 . Un estudio detallado de los experimentos realizados, concretamente de la resonancia magnética de fósforo (^{31}P -RMN), nos permite afirmar que no se encuentran señales de complejos mixtos de paladio(0) con acetato y trifenilfosfina ($\text{Pd}(\text{AcO})_4 \cdot x(\text{PPh}_3)_x$) tal y como había descrito Jutand, mientras que sí se encuentra la señal del óxido de trifenilfosfina (24.8 ppm *vs.* ácido fosfórico), la señal de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 22 ppm y otras a 28 y 32 ppm que no eran descritas por Jutand y que podrían corresponder a productos de la reacción entre el diazometano y la PPh_3 . Una explicación del por qué no se ha producido la ciclopropanación sería que el nuevo complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ que se ha formado no es un buen catalizador para la ciclopropanación de olefinas. Además, el diazometano se consume rápidamente bien como agente reductor del $\text{Pd}(\text{II})$ a $\text{Pd}(0)$ o bien para reaccionar con la trifenilfosfina.

3.4.6 Estudio de la estequiometría substrato-catalizador.

El último estudio realizado en esta Tesis Doctoral respecto a la ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano y catálisis de paladio versó sobre la cantidad de catalizador utilizada. Javier Ibarzo, en su Tesis Doctoral, descubrió que las cantidades necesarias de acetato de paladio(II) debían ser cercanas a la equimolaridad respecto a la sustancia a ciclopropanar para tener resultados reproducibles, lo cual ponía en duda la capacidad del acetato de paladio(II) como agente catalítico.

Es por ello que se decidió realizar la reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano y con $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y $\text{Pd}(s)$, respectivamente, como catalizadores en cantidades no equimolares. En este caso, el diazometano se añadió por destilación, por lo que había gran exceso. Dicha reacción se muestra en el Esquema 34, y los resultados se muestran en la Tabla 14.



Esquema 34. Reacción de ciclopropanación de ciclohexenona con cantidades catalíticas de paladio.

Tabla 14. Resultado de la utilización de cantidades inferiores a las estequiométricas de Pd(AcO)₂ o Pd(s) en la ciclopropanación de ciclohexenona con exceso de CH₂N₂.

Catalizador	Eq	5	6
Pd(AcO) ₂	0.02	100 %	-
Pd(AcO) ₂	0.1	1 eq	1 eq
Pd(s)	0.02	100 %	-
Pd(s)	0.1	2 eq	1 eq

Como se puede observar en la Tabla 14, la utilización de 0.02 equivalentes, tanto de acetato de paladio(II) como de Pd(s), no es suficiente para producir la ciclopropanación de la ciclohexenona si la cantidad de CH₂N₂ es muy grande. Al aumentar la cantidad de catalizador, comienza a producirse ciclopropanación en proporciones que prueban que tanto el Pd(AcO)₂ como el Pd(s) actúan como catalizadores, aunque la conversión es baja. Esto se podría explicar afirmando que el paladio(II) se reduce a paladio(0), como hemos visto en anteriores apartados, disminuyendo su efectividad como catalizador de la ciclopropanación, por lo que se necesita una mayor cantidad, próxima a la equimolar, para asegurar una concentración de Pd(II) adecuada en el medio de reacción.

Sin embargo, si en el caso de Pd(II) se repiten los experimentos utilizando cantidades menores de CH₂N₂, los resultados son radicalmente diferentes. De esta forma, tanto si se utilizan 0.01 eq., como 0.1 eq. de catalizador y 20 eq de diazometano, se forma ciclohexenona ciclopropanada de forma casi cuantitativa, lo que nos demuestra la importancia de la cantidad de diazometano utilizada. Finalmente, si se disminuye la

cantidad de CH_2N_2 (5 eq) se obtiene ciclopropano en una proporción 1:2 respecto a ciclohexenona.

Tabla 15. Resultado de la utilización de cantidades inferiores a las estequiométricas de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ en la ciclopropanación de ciclohexenona y 20 eq. de CH_2N_2 valorado.

Catalizador	Eq Catalizador	Eq CH_2N_2	Eq 5	Eq 6
$\text{Pd}(\text{AcO})_2$	0.1	20	1	20
$\text{Pd}(\text{AcO})_2$	0.01	20	1	15
$\text{Pd}(\text{AcO})_2$	0.01	5	1	2

3.4.7 Resumen y conclusiones del estudio de la ciclopropanación de la ciclohexenona.

En la Tabla 16 se muestran los resultados obtenidos en apartados anteriores. A la vista de los resultados, podemos concluir que el Pd(II) es el catalizador más efectivo en la ciclopropanación de la ciclohexenona con diazometano. El Pd(s) también cataliza dicha reacción, pero su eficacia es netamente inferior, tal y como se puede observar en los experimentos 14, 15 y 16. Debido a la insolubilidad del paladio metálico, el proceso de ciclopropanación en estos casos ocurre en heterofase.

En todas las reacciones con Pd(II) aparece un precipitado negro insoluble que debe corresponder a Pd(0) metálico, proveniente de la reducción de Pd(II). El agente reductor no es otro que el diazometano, lo que supone una serie de condicionantes de la reacción. El primero de todos es que la reacción de ciclopropanación no tiene lugar cuando se efectúa la adición inversa de los reactivos, es decir, la adición de ciclohexenona sobre diazometano y catalizador, como se puede observar en los experimentos 2, 4 y 23. Esto es debido a que una parte del diazometano se consume reduciendo el Pd(II), mientras que el diazometano restante se descompone en presencia de metal en nitrógeno, etileno y otras moléculas polimetilénicas⁵³.

⁵³ Tomilov, Y.V.; Dockichev, V.A.; Dzhemilev, U.M.; Nefedov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.*; **1993**, 62, 799.

Tabla 16. Resumen de los resultados de los experimentos de adición de diazometano a ciclohexenona con catálisis de Pd(II) o Pd(0).

Exp.	Eq. CH ₂ N ₂	Catal.	Eq. Catal.	Ligando	Dte.	Tiempo	5/6	Orden adición
1	>20	Pd(AcO) ₂	1	-	éter	20 h	<1/20	Normal
2	>20	Pd(AcO) ₂	1	-	éter	20 h	>20/1	Inverso
3	20	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/20	Normal
4	20	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	Sólo 5	Inverso
5	10	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/6	Normal
6	5	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/1	Normal
7	2	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1.5/1	Normal
8	20	Pd(AcO) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	5 min	1/8	Normal
9	>20	Pd(AcO) ₂	0.1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/1	Normal
10	>20	Pd(AcO) ₂	0.02	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	Sólo 5	Normal
11	20	Pd(AcO) ₂	0.1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/20	Normal
12	20	Pd(AcO) ₂	0.01	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/15	Normal
13	5	Pd(AcO) ₂	0.01	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	—	Normal
14	>20	Pd(s)	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	—	Normal
15	20	Pd(s)	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	1/1.5	Normal
16	20	Pd(s)	1	-	CH ₂ Cl ₂	5 min	1/1	Normal
17	>20	Pd(s)	0.1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	2/1	Normal
18	>20	Pd(s)	0.02	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	Sólo 5	Normal
19	10	Pd(AcO) ₂	1	PPh ₃ 1eq	CH ₂ Cl ₂	5 min	1/1	Normal
20	20	Pd(AcO) ₂	1	PPh ₃ 1eq	CH ₂ Cl ₂	5 min	1/3	Normal
21	20	Pd(AcO) ₂	1	PPh ₃ 4eq	CH ₂ Cl ₂	5 min	Sólo 5	Normal
22	20	Pd(dba) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	5 min	1/2	Normal
23	20	Pd(dba) ₂	1	-	CH ₂ Cl ₂	3 h	Sólo 5	Inverso
24	20	Pd(AcO) ₂	1	Dbp 3eq	CH ₂ Cl ₂	5 min	1.5/1	Normal
25	20	Pd(AcO) ₂	1	Dbp 3eq	CH ₂ Cl ₂	3 h	1.3/1	Normal

La segunda consecuencia sería la conveniencia de utilizar una cantidad estequiométrica de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ cuando se trabaja con una concentración grande de CH_2N_2 . A pesar de que con cantidades catalíticas la reacción tiene lugar (ver experimento 9), su efectividad no es tan grande como con cantidades estequiométricas. Esto sería debido a que la gran mayoría de $\text{Pd}(\text{II})$ se reduce a $\text{Pd}(0)$, por lo que pierde efectividad como catalizador de ciclopropanación. En caso de que el CH_2N_2 se utilice en menor cantidad (20 eq), la cantidad necesaria de catalizador puede ser inferior a la estequiométrica (ver experimentos 11, 12 y 13).

Finalmente, la observación de que un exceso de diazometano es necesario para la efectividad de la reacción está de acuerdo con los resultados de los cálculos teóricos, ya que la especie catalítica determinada por cálculos requiere de 3 moléculas de CH_2N_2 (2 metilenos insertados + 1 carbeno) para que se produzca la ciclopropanación deseada.

Respecto a los intentos de solubilizar el $\text{Pd}(0)$ con trifenilfosfina o dba, se observa que la eficiencia de la ciclopropanación disminuye. En el caso de la utilización de trifenilfosfina, es el único ligando utilizado que ha conseguido solubilizar el $\text{Pd}(0)$ proveniente de la reducción de $\text{Pd}(\text{II})$, pero a costa de formar especies que no poseen actividad catalítica para la ciclopropanación. En el caso de la dba, dicho ligando se ciclopropana en condiciones de reacción, lo que impide que actúe como agente complejante. Finalmente, si se utiliza un catalizador de $\text{Pd}(0)$ soluble como el $\text{Pd}(\text{dba})_2$, su efectividad baja ya que el diazometano se consume ciclopropanando el ligando y, además, se forma $\text{Pd}(0)$ insoluble en el medio de reacción.

3.5 Estudios experimentales de la adición de CH_2N_2 sobre derivados ciclohexénicos con catálisis de paladio(II).

En esta Tesis Doctoral se han sintetizado una serie de ciclohexenonas polifuncionalizadas que se han hecho reaccionar con diazometano y acetato de paladio(II) con el fin de observar la quimioselectividad de la metilación del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ o del carbonilo. Según los cálculos teóricos (ver apartado 3.3), el proceso más favorable es la adición de metileno al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ para dar lugar a ciclopropano. Ello se ha confirmado en el caso de la ciclohexenona. Sin embargo, dados los precedentes de la metilación quimioselectiva del carbonilo en la cetona **1**, se decidió comprobar si este proceso era generalizable a otros substratos, estudiando la influencia de los sustituyentes en cuanto a su naturaleza y a su posición relativa en la molécula de ciclohexenona.

Las ciclohexenonas que se preveían estudiar se muestran en la Figura 29.

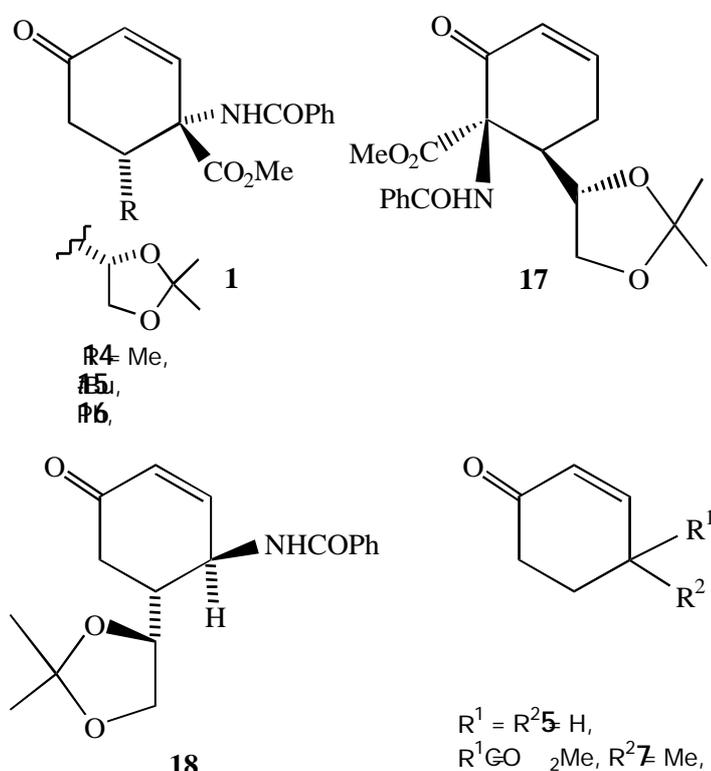


Figura 29. Ciclohexenonas a considerar en esta Tesis Doctoral.

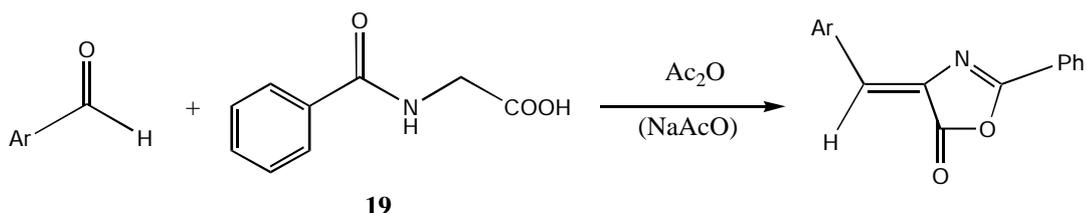
Las ciclohexenonas **14**, **15**, **16** y **1**, tienen las funciones éster y benzamida en el carbono *C-4*, pero difieren en el sustituyente en la posición *C-5*, que va aumentando de tamaño de **14** a **16**, y **1**. La ciclohexenona **17** muestra los mismos sustituyentes que **1** pero tan solo el anillo dioxolánico está en la misma posición relativa. Los compuestos **18** y **7** deberían de ser los adecuados para discernir si la presencia de la amida, el éster o ambos es requerida para la metilación quimioselectiva del carbonilo. Finalmente, los resultados obtenidos fueron contrastados con la reacción entre ciclohexenona, **5**, y diazometano. La síntesis de todas estas ciclohexenonas, excepto **5** y **7**, fue llevada a cabo mediante reacciones de cicloadición de Diels-Alder entre dienos heterosustituidos y dienófilos adecuados. Cabe destacar que los compuestos **14**, **15** y **17** no eran conocidos, por lo que fueron caracterizados y descritos, y su síntesis fue puesta a punto y optimizada. Respecto a la síntesis de estos compuestos, la diastereoselectividad *endo/exo* de las cicloadiciones no es relevante debido a que el correspondiente centro estereogénico es destruido al formarse el enlace C=C. Sin embargo, se investigó la estereoselectividad de estas adiciones ya que los éteres o alcoholes, precursores de las enonas, presentan un gran interés sintético debido a la alta funcionalización de dichos derivados ciclohexénicos, lo cuales soportan tres centros quirales con configuraciones relativas determinadas. Además, la diastereoselección facial en las cicloadiciones de los dienófilos quirales que habrían de conducir a las cetonas ópticamente puras, **17** y **18**, fue establecida mediante análisis estructural por difracción de rayos X de los aductos.

3.5.1 Síntesis de las 5(*4H*)-oxazolonas (o azlactonas) y de la nitroolefina utilizadas como dienófilos.

Las 5(*4H*)-oxazolonas (también conocidas como azlactonas, y que así serán nombradas a partir de este momento) son un tipo de moléculas ampliamente conocidas en Química Orgánica. Su descubrimiento data de finales del siglo pasado,

concretamente de 1883, a cargo de J. Plöchl⁵⁴, aunque las primeras síntesis se realizaron diez años después por Erlenmeyer⁵⁵.

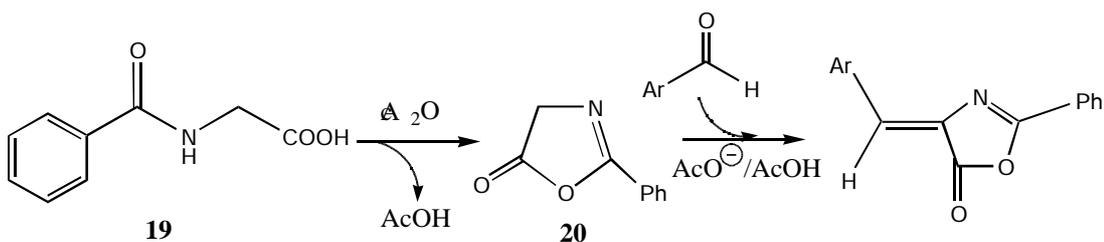
La ruta sintética que aplicó Erlenmeyer consistía en la condensación entre un aldehído aromático y el ácido hipúrico, **19**, en presencia de anhídrido acético y, esporádicamente, de acetato sódico.



Esquema 35. Síntesis de Erlenmeyer- Plöchl.

La reacción es estereoselectiva y se produce únicamente el isómero Z.

Estudios posteriores a cargo de Baltazzi y Havinga⁵⁶ sugirieron que el ácido hipúrico, previa transformación en un anhídrido mixto por reacción con anhídrido acético, se convertía primeramente en 2-feniloxazol-5-ona, **20**, condensando posteriormente con el aldehído para dar la azlactona conjugada, como se muestra en el Esquema 36.



Esquema 36. Mecanismo de la síntesis de Erlenmeyer-Plöchl.

El intermedio **20** es altamente reactivo y fue aislado por primera vez en 1949 por Shemyakin *et al.*⁵⁷.

⁵⁴ Plöchl, J.; *J. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; **1883**, *16*, 2815.

⁵⁵ Erlenmeyer, E.; *Annalen.*; **1893**, *1*, 275.

⁵⁶ (a) Baltazzi, E.; *Quart. Rev.*; **1955**, *9*, 151. (b) Havinga, E; Spitzer, L.; *Rec. Trav. Chim.*; **1957**, *76*, 173.

⁵⁷ Shemyakin, M.M.; Lure, S.I.; Rodionovskaya, E.T; *Zhur. Obshchei. Khim.*; **1949**, *19*, 769.

El rendimiento de los productos resultantes suele ser bastante bueno, y en algunos casos puede llegar a ser cuantitativo, como por ejemplo si se utiliza benzaldehído.

Pero esta síntesis plantea problemas cuando, en lugar de utilizar aldehídos aromáticos, se utilizan aldehídos alifáticos. Estudios posteriores aportaron modificaciones al método de Erlenmeyer-Plöchl a fin de poder sintetizar azlactonas con sustituyentes alifáticos. Consisten en sustituir acetato de sodio por acetato de plomo(II) y en usar anhídrido acético exclusivamente. A pesar de todo, en algunos casos los rendimientos pueden seguir siendo bajos sin ninguna explicación aparente⁵⁸.

El último método de síntesis de azlactonas es la utilización de aminoácidos como precursores. Este método se presenta con más detalle en el siguiente apartado.

3.5.1.1 Síntesis de la azlactona **23**.

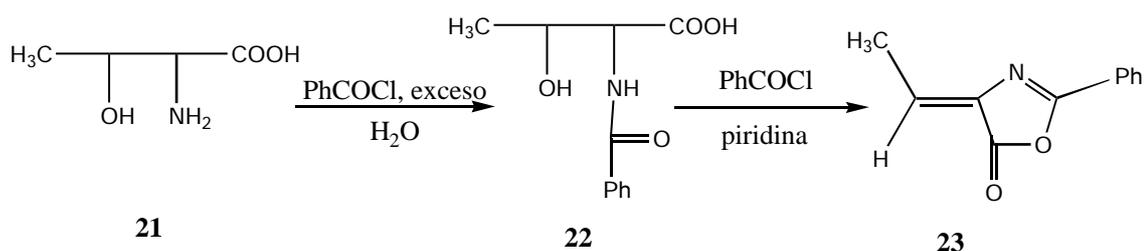
La treonina es un aminoácido de tipo polar debido a su grupo hidroxilo. En la naturaleza, este aminoácido se encuentra en forma del enantiómero *L*-treonina, mientras que la *D*-treonina se tiene que sintetizar en el laboratorio. Para la síntesis de la azlactona **23** (ver Esquema 37) se partió de la mezcla racémica de la treonina, es decir, la *DL*-treonina, **21**⁵⁹.

El primer paso es la benzoilación de la amina. El método clásico consiste en la utilización de cloruro de benzoilo en el seno de piridina, pero la *DL*-treonina tiene el problema de ser insoluble en ese disolvente orgánico, así que se decidió realizar la benzoilación en el seno de agua, utilizando un exceso de cloruro de benzoilo, tal y como se muestra en el Esquema 37⁶⁰.

⁵⁸ Crawford, M.; Little, W.T.; *J. Chem. Soc.*; **1959**, 729.

⁵⁹ Carter, H.E., Hendler, P.; Melville, D.B.; *J Biol. Chem.*; **1939**, 129, 359.

⁶⁰ West, H.D.; Carter, H.E.; *J. Biol. Chem.*; **1937**, 119, 109.



Esquema 37. Síntesis de la azlactona **23**.

La reacción se realiza a 0 °C y con agitación energética, debido a que el cloruro de benzoilo y el agua son inmiscibles. Posteriormente, se debe eliminar el ácido benzoico resultante de la hidrólisis del cloruro. Para minimizar este subproducto, se debe añadir el cloruro de benzoilo muy lentamente. El rendimiento global es del 70%. Cabe destacar la quimioselectividad de la reacción, ya que se benzoila exclusivamente el grupo amino de la *DL*-treonina.

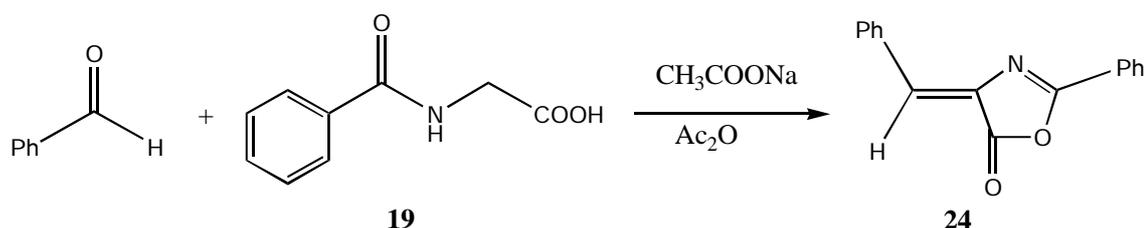
El siguiente paso es el cierre del anillo de la azlactona utilizando nuevamente cloruro de benzoilo. En esta ocasión debe utilizarse la benzoilación clásica en piridina, tal y como se muestra en el Esquema 37, ya que **22** es insoluble en agua.

En el segundo paso, al realizar la reacción en piridina, la formación de ácido benzoico es inferior a si se hubiera realizado en agua, siendo innecesario utilizar un gran exceso de cloruro de benzoilo, a diferencia de la benzoilación de la amina. Además, el rendimiento es superior, alcanzando un 87%. También cabe destacar que esta última reacción es estereoselectiva, ya que se obtiene únicamente el isómero *Z* de **23**.

3.5.1.2 Síntesis de la azlactona **24**.

Para la síntesis de esta azlactona, se utilizó el método de Erlenmeyer-Plöchl que ha sido descrito con anterioridad. La síntesis de este producto fue realizada por primera vez en 1883 por Plöchl aunque fue incapaz de confirmar su estructura debido a los escasos medios disponibles en aquella época. No fue hasta 1893 en que Erlenmeyer dio la auténtica estructura. Pese a todo, el análisis elemental que realizó Plöchl fue correcto y hoy en día se sigue utilizando el mismo método sintético.

La síntesis de la azlactona **24** consiste en la reacción de benzaldehído con ácido hipúrico en el seno de anhídrido acético y con una cantidad catalítica de acetato sódico. Tras calentar a reflujo durante 30 minutos, se obtiene un sólido amarillo que corresponde al producto deseado de manera cuantitativa. El buen rendimiento se debe a la gran reactividad del aldehído, lo que facilita la reacción. Nuevamente, el proceso es estereoselectivo, obteniéndose únicamente el isómero Z.



Esquema 38. Síntesis de Erlenmeyer-Plöchl para la azlactona **24**.

3.5.1.3 Síntesis de la azlactona **25**.

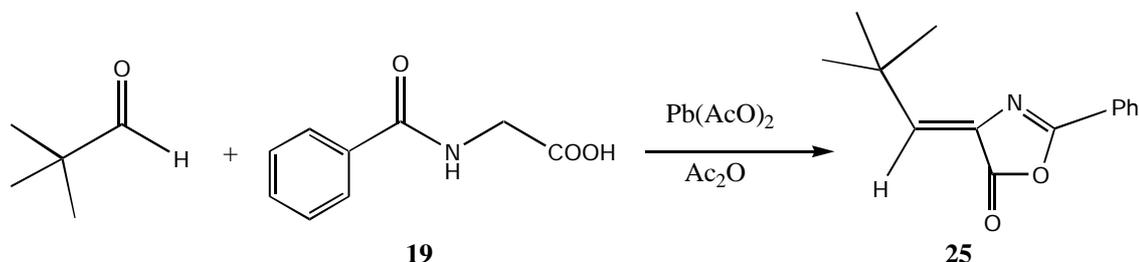
Para la síntesis de esta nueva azlactona no se encontró ningún precedente bibliográfico, así que se tuvo que poner a punto el método de preparación.

Debido a las características químicas del pivaldehído (un aldehído alifático, pero sin protones en posición alfa) se decidió probar los dos métodos, es decir, el de Erlenmeyer-Plöchl y su modificación. Únicamente ésta dio buen resultado, aunque después de repetir el procedimiento muchas veces, no se superó el 26 % de rendimiento.

La síntesis de esta azlactona ha planteado muchos problemas, no tan solo por el bajo rendimiento que dio, sino también por la purificación de **25**, ya que, para obtener el producto completamente puro, se tuvieron que realizar dos cromatografías sucesivas seguidas de cristalización.

Como se ha dicho anteriormente, no había ningún precedente bibliográfico, así que se tuvo que optimizar el método. El resultado de este proceso se muestra en el

Esquema 39 y en la Tabla 17. Las mejores condiciones corresponden a la utilización de 1.5 moles de aldehído por mol de ácido hipúrico, en presencia de 0.5 moles de acetato de plomo, en anhídrido acético a 140 °C durante 72 horas.



Esquema 39. Síntesis de la azlactona **25**.

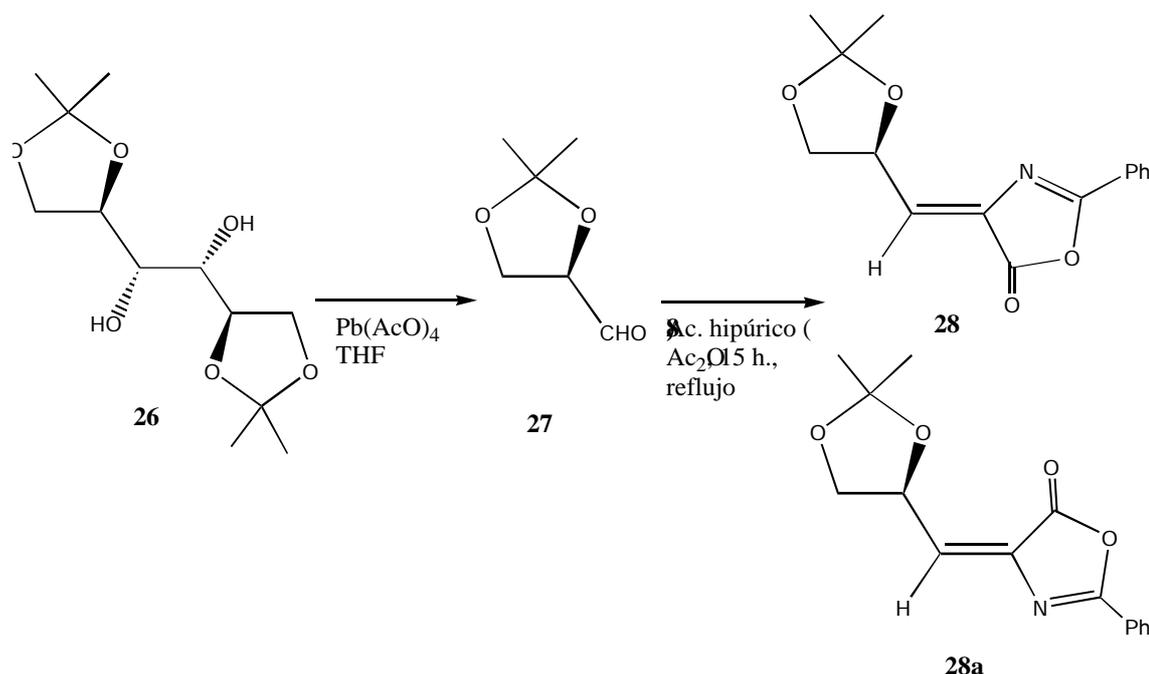
Tabla 17. Estudio de la síntesis de la azlactona **25**. En sombreado se dan las condiciones óptimas.

Aldehído	Ac.Hipúrico	Pb(AcO) ₂	NaOAc	Disolv.	T (°C)	t (h)	Rdto 25
eq	eq	eq	eq.				
1	1	-	Exceso	Ac ₂ O	130	2	2 %
1	1	-	-	Ac ₂ O/THF	90	17	-
1	1	-	1	Ac ₂ O	140	72	-
1	1	0.1	No	Ac ₂ O	140	72	-
1	1	0.2	No	Ac ₂ O	90	72	-
1	1	0.5	No	Ac ₂ O	90	90	7 %
1.25	1	0.5	No	Ac ₂ O	140	72	10 %
1.5	1	0.5	No	Ac ₂ O	140	72	26 %
1.5	1	0.5	No	Ac ₂ O	140	90	26 %

3.5.1.4 Síntesis de la azlactona **28**.

La azlactona **28** será utilizada como dienófilo en la reacción de Diels-Alder, junto al dieno de Danishefsky, para sintetizar la ciclohexenona **17**. La síntesis de **28** fue realizada por Armstrong *et al.*⁶¹, y se muestra en el Esquema 40.

⁶¹ Combs, A.P.; Armstrong, R.W.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**, 33, 6419.



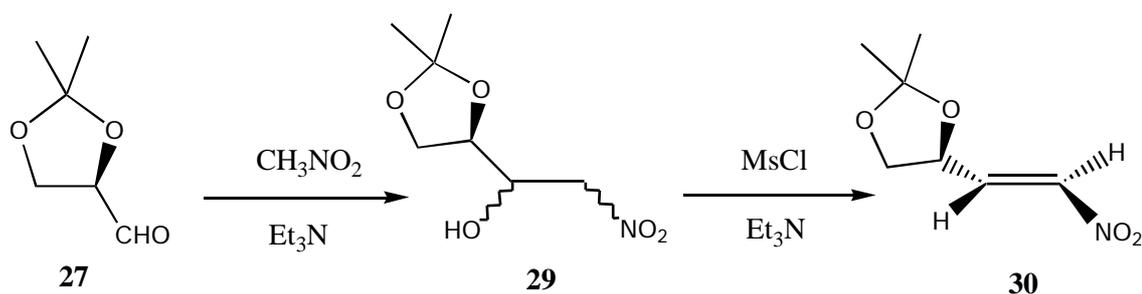
Esquema 40. Secuencia sintética para la preparación del dienófilo **28**.

La preparación de la azlactona, **28**, se llevó a cabo sin aislar intermedios. Inicialmente, el producto comercial 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-manitol, **26**, se trata con tetraacetato de plomo en el seno de THF para dar 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehído, **27**. A continuación, sobre el crudo de reacción se añade ácido hipúrico, **19**, y anhídrido acético. La mezcla se refluje durante 20 horas, aislándose una mezcla de las azlactonas **28** y **28a** en proporción 5:1 y con un 70 % de rendimiento. El isómero mayoritario *Z* se aisló por cromatografía en columna.

3.5.1.5 Síntesis de la nitroolefina **30**.

La nitroolefina **30** fue sintetizada por primera vez por Cossío *et al.*⁶² mediante la reacción de gliceraldehído, **27**, con nitrometano y trietilamina. De esta forma se obtiene el producto de adición **29**, el cual, por medio de mesilación del alcohol y posterior eliminación de ácido metanosulfónico, en presencia de trietilamina, evoluciona a la nitroolefina **30** (ver Esquema 41)

⁶² Ayerbe, M.; Cossío, F.P.; *Tetrahedron Lett.*; **1995**, 36, 4447.



Esquema 41. Síntesis de la nitroolefina **30**.

El isómero *trans* de **30** se obtuvo contaminado con el isómero *cis* (5:1), pudiéndose purificar por cromatografía en columna.

3.5.2 Síntesis de las ciclohexenonas.

El siguiente paso de la Tesis Doctoral fue la reacción de Diels-Alder entre las azlactonas sintetizadas y el dieno de Danishefsky⁶³ llevadas a cabo en tolueno a reflujo. A partir de los aductos, la hidrólisis del éter de enol sililado se efectuó con ácido clorhídrico diluido y, finalmente, la eliminación de metanol se realizó con una base diferente en cada caso, como se podrá ver a continuación.

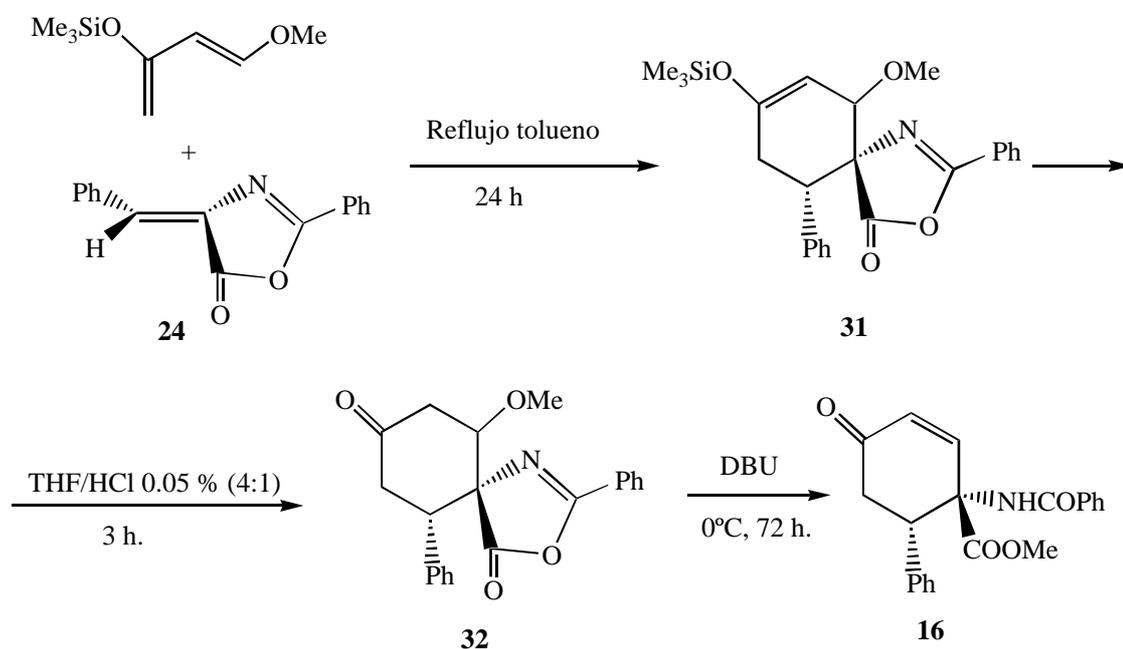
3.5.2.1 Síntesis de la ciclohexenona **16**.

La primera ciclohexenona que fue sintetizada corresponde a la que tiene un grupo fenilo en posición C-5, la cual se muestra en el Esquema 42. Esta ciclohexenona fue sintetizada por primera vez por el grupo de Cativiela⁶⁴, aunque se decidió optimizar nuevamente el proceso y caracterizar algunos de los productos ya que no coincidían algunos datos descritos en su artículo con los resultados obtenidos.

⁶³ Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C.F.; Morris, J.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**, *101*, 6996.

⁶⁴ Avenoza, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989.

El primer paso fue refluir la azlactona **24** y el dieno de Danishefsky en el seno de tolueno anhidro durante 24 horas para dar el aducto **31** como mezcla de diastereoisómeros *endo/exo*. En este punto comienzan las diferencias con el trabajo realizado previamente por Cativiela *et al.*⁶⁴, ya que estos autores agitaban la solución a reflujo durante 48 horas. El siguiente paso fue hidrolizar el éter sililado, lo que se realizó con una solución 4 : 1 de THF y ácido clorhídrico al 0.05 % para dar **32** (ver Esquema 42). Siguiendo lo expuesto por Cativiela (HCl 0.005 N en lugar de HCl 0.05 %), la reacción de hidrólisis no ocurrió.



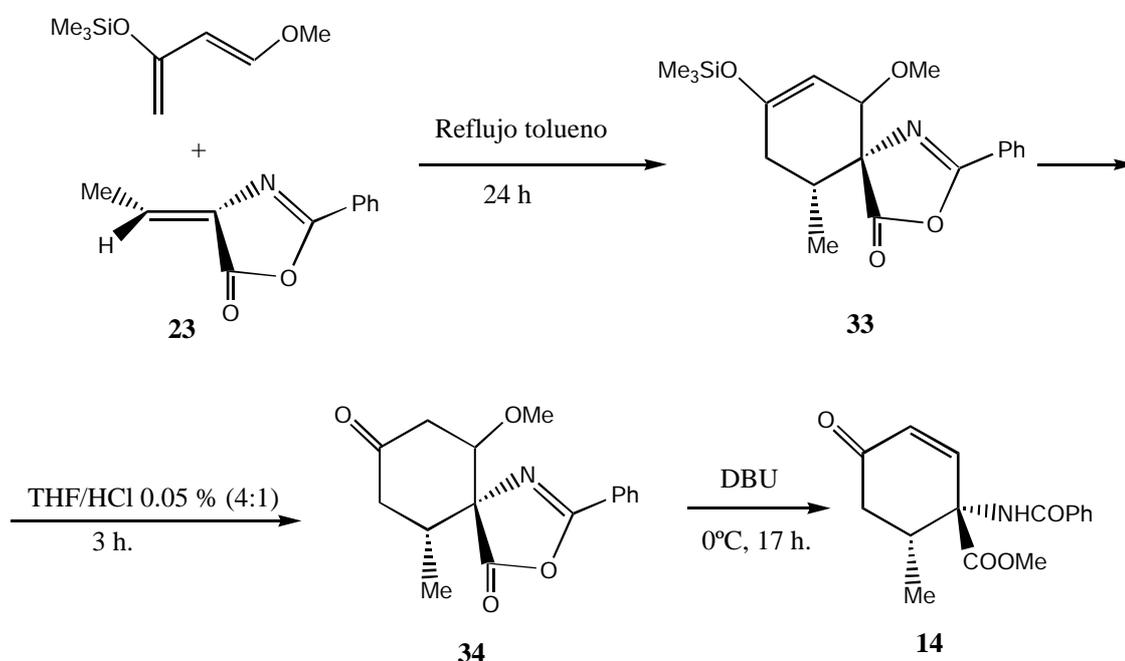
Esquema 42. Síntesis de la ciclohexanona **16**.

El último paso para llegar a la ciclohexenona deseada consistió en añadir una base no nucleófila, como la DBU, a fin de eliminar metanol. El anillo de la azlactona se abre en las condiciones de reacción, en el seno de metanol, y agitación a 0 °C durante 72 horas. Cabe destacar que el método utilizado en esta etapa es el mismo que en el trabajo de Cativiela *et al.*⁶⁴ sin realizar ninguna modificación.

3.5.2.2 Síntesis de la ciclohexenona **14**.

Para la síntesis de las siguientes ciclohexenonas **14** y **15** no había ningún precedente bibliográfico, por lo que se debió poner a punto todo el proceso. Como base, se decidió utilizar la ruta sintética descrita para **16**, buscando las condiciones óptimas en cada caso.

La siguiente síntesis será la de la ciclohexenona **14**, que posee un metilo en posición *C*-5, tal y como se muestra en el **Esquema 43**.



Esquema 43. Síntesis de la ciclohexenona **14**.

El primer paso fue una reacción de Diels-Alder entre el dieno de Danishefsky y la azlactona **23** en el seno de tolueno y calentando la mezcla durante 24 horas a reflujo. El aducto resultante, **33**, no se aisló puesto que es muy reactivo y descompone con facilidad, así que se hidrolizó el éter de enol sililado con una mezcla 4 : 1 de THF/HCl 0.05 % y agitación durante 3 horas. La posterior cromatografía en columna da un sólido blanco que corresponde a la ciclohexanona **34** como mezcla diastereoisomérica. El rendimiento global de las dos reacciones fue del 67%.

En esta ocasión fue posible separar uno de los dos diastereoisómeros con la suficiente pureza como para caracterizarlo. Se decidió realizar un experimento de resonancia magnética nuclear de tipo n.O.e para tratar de dilucidar entre las especies *exo* y *endo*. El resultado se muestra en la Figura 30.

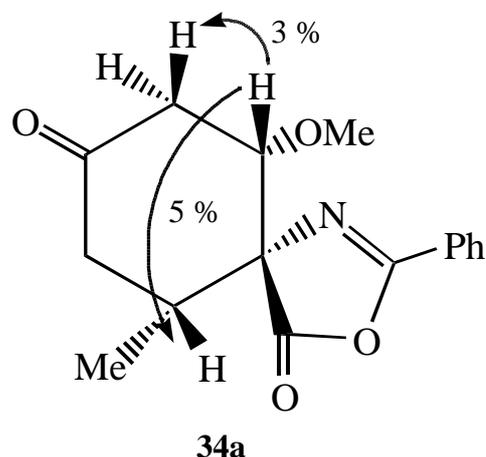


Figura 30. Experimento n.O.e realizado sobre uno de los diastereoisómeros de la ciclohexanona **34**.

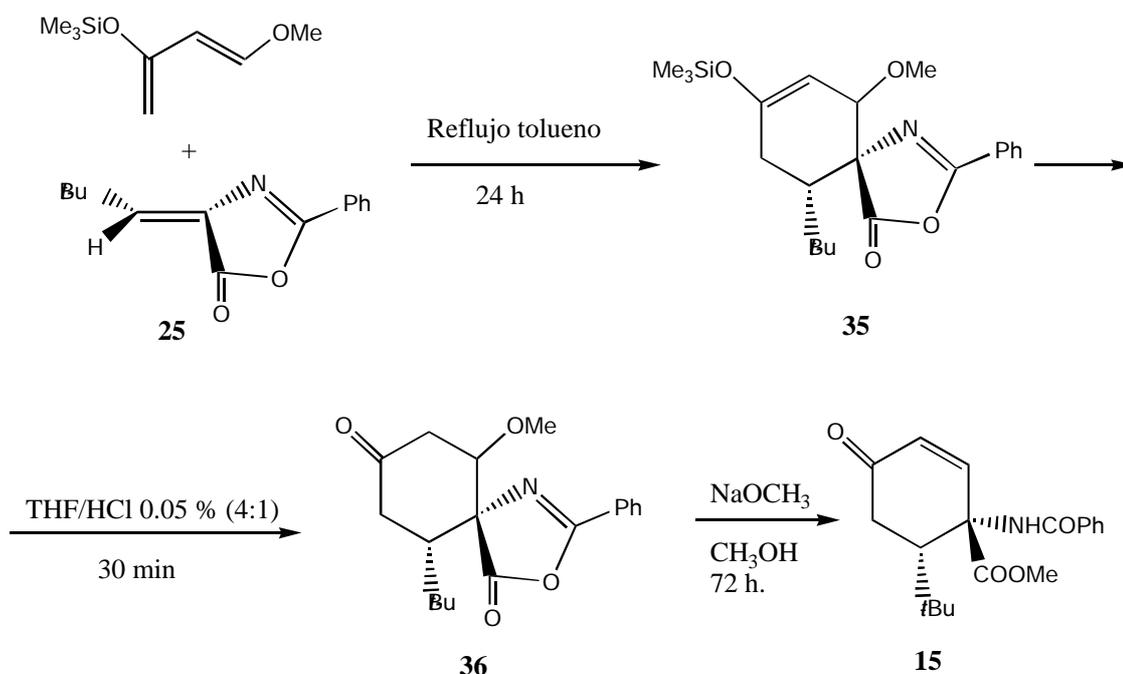
El experimento n.O.e realizado nos muestra que la especie en cuestión, un sólido blanco con un punto de fusión de 118 °C, corresponde al aducto *exo*, puesto que hay una interacción del orden del 5% entre los hidrógenos de las posiciones C-2 y C-5, ya que ambos se encuentran en una disposición axial respecto al anillo de ciclohexanona, habiendo una distancia muy próxima entre ambos. Por otra parte, cabe destacar que la proporción de ambos aductos es de 2 : 1, siendo mayoritario el diastereoisómero que se ha podido aislar, es decir, el *exo*.

En el último paso de la síntesis se efectuó la eliminación de metanol a fin de obtener la ciclohexenona **14**. Al igual que en el caso de la ciclohexenona **16**, se utilizó DBU como base, aunque el tiempo de reacción fue de 17 horas, en lugar de las 72 anteriormente necesarias, y se realizó a 0 °C. Como resultado se obtuvo **14** como sólido blanco de punto de fusión de 125 °C, con un rendimiento de 81%.

3.5.2.3 Síntesis de la ciclohexenona **15**.

El siguiente objetivo dentro de la síntesis de ciclohexenonas corresponde a aquélla que tiene un grupo *terc*-butilo en posición *C*-5, **15** (ver Esquema 44).

El primer paso de la síntesis fue similar al realizado en los casos anteriores, es decir, reacción de Diels-Alder de la azlactona **25** con el dieno de Danishefsky en el seno de tolueno, durante 24 horas, y posterior hidrólisis del éter sililado **35** con una mezcla 4 : 1 de THF/HCl 0.05 %. De esta manera se obtuvo la ciclohexanona **36** con un rendimiento del 69 %.



Esquema 44. Síntesis de la ciclohexanona **15**.

El siguiente paso consistió en intentar separar los dos diastereoisómeros detectados tanto por cromatografía de gases como por resonancia magnética nuclear. La separación se realizó por cromatografía en columna. En esta ocasión se pudieron aislar los dos diastereoisómeros *endo* y *exo*.

Para distinguir entre ellos se realizó un experimento n.O.e. Los resultados fueron los especificados en la Figura 31.

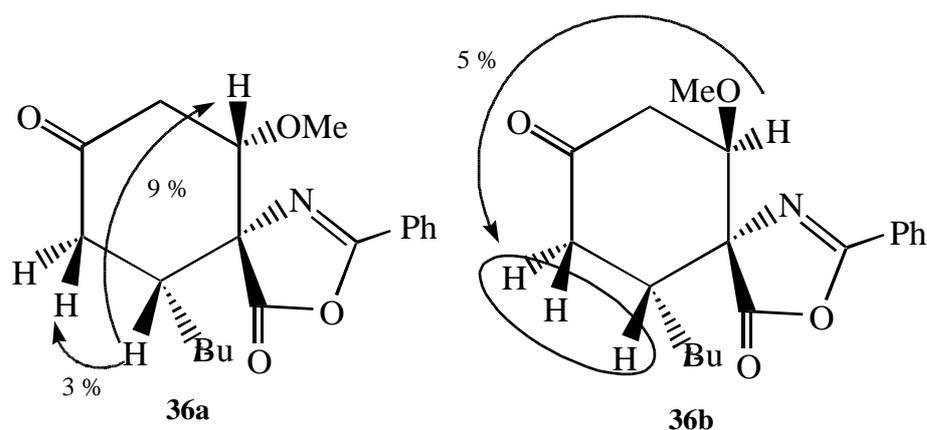


Figura 31. Experimento n.O.e con los aductos *exo* (**36a**) y *endo* (**36b**).

Al realizar el experimento n.O.e con el aducto *endo* se tuvieron problemas para separar cuantitativamente las integrales de las señales, así que se decidió tomar la suma de las integrales de las señales de los hidrógenos H_{5ax} , H_{5eq} y H_6 y se compararon con las integrales del otro diastereoisómero.

Del aducto **36b** fue posible la obtención de cristales, a partir de los cuales se pudo elucidar la estructura de la molécula por difracción de rayos X. Con ellos se confirmó la estereoquímica *endo* para **36b**, y, por extensión, la *exo* para **36a**.

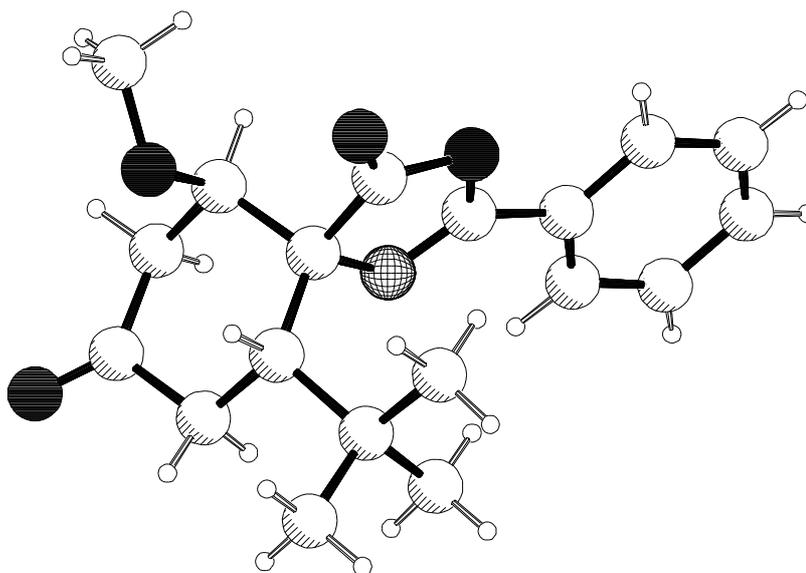


Figura 32. Estructura del aducto **36b** determinada por difracción de rayos X.

También cabe destacar que las proporciones de los diastereoisómeros es de 1.5 : 1, siendo el aducto *exo* el mayoritario, al igual que ocurría en el caso de anteriores ciclohexanonas.

El último paso para llegar a la ciclohexenona **5** era la eliminación del metanol y posterior abertura del anillo de azlactona (ver Esquema 44). A priori, parecía que el mejor método para la eliminación era el anteriormente descrito, es decir, la utilización de la base DBU. Pero los experimentos realizados demostraron que esto no era posible ya que en ningún caso se produjo eliminación.

Otra alternativa fue la utilización de otra base más fuerte como es el metóxido sódico. En esta ocasión, tan solo uno de los dos aductos, el *endo*, **36b**, eliminaba el metanol, mientras que el otro no. Además, el rendimiento de la eliminación era muy bajo (33 %).

La razón de que tan solo uno de los dos diastereoisómeros dé lugar a la eliminación es debido a que el metoxilo debe estar en posición antiperiplanar respecto al hidrógeno de la posición vecina, o, dicho de otra manera, el metoxilo tiene que colocarse en posición axial y tener un hidrógeno también en posición axial unido al carbono contiguo, de acuerdo con los requerimientos estéricos de la E₂. Esto tan solo ocurre con el aducto *endo*, **36b**, tal y como se muestra en la Figura 33, ya que una conformación similar en **36a** requeriría la disposición axial del grupo *terc*-butilo.

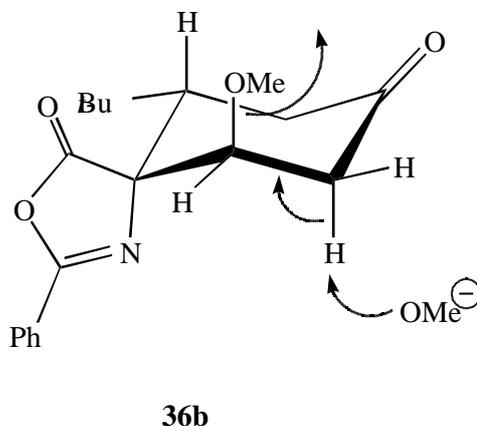


Figura 33. Mecanismo de eliminación del tipo E₂ que se produce en el aducto **36b**.

Finalmente pues, se pudo obtener la ciclohexenona **15**, aunque con un rendimiento bajo.

3.5.2.4 Síntesis de la ciclohexenona **17**.

El siguiente paso en esta Tesis Doctoral será sintetizar una ciclohexenona con la misma sustitución que la obtenida por Javier Ibarzo, pero con los grupos amido y éster en diferente posición relativa respecto al carbonilo y al doble enlace (ver Figura 34).

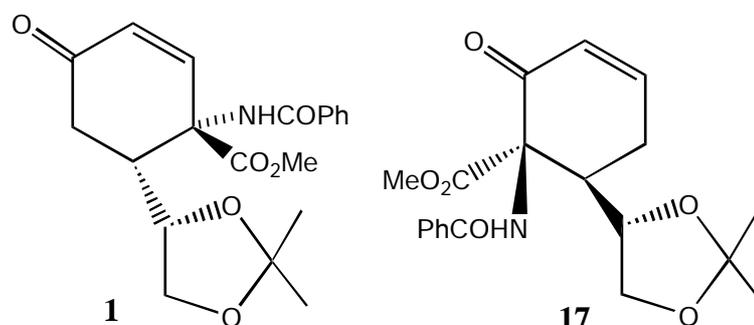


Figura 34. Comparación entre las ciclohexenonas **1** y **17**.

Ello nos puede permitir estudiar la importancia de dichos grupos funcionales a la hora de producirse la metilación en **1** en lugar de la ciclopropanación.

A pesar de que el producto **17** no había sido descrito previamente en la bibliografía, en esta Tesis Doctoral se utilizó como precursor una molécula, **38**, sintetizada por Javier Ibarzo y con la que estudiaba cicloadiciones de Diels-Alder a alta presión⁶⁵.

⁶⁵ Ortuño, R.M.; Ibarzo, J.; d'Angelo, J.; Dumas, F.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **1996**, 7, 127.

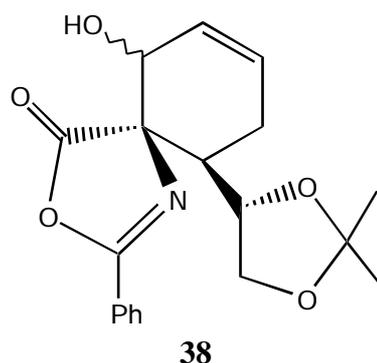


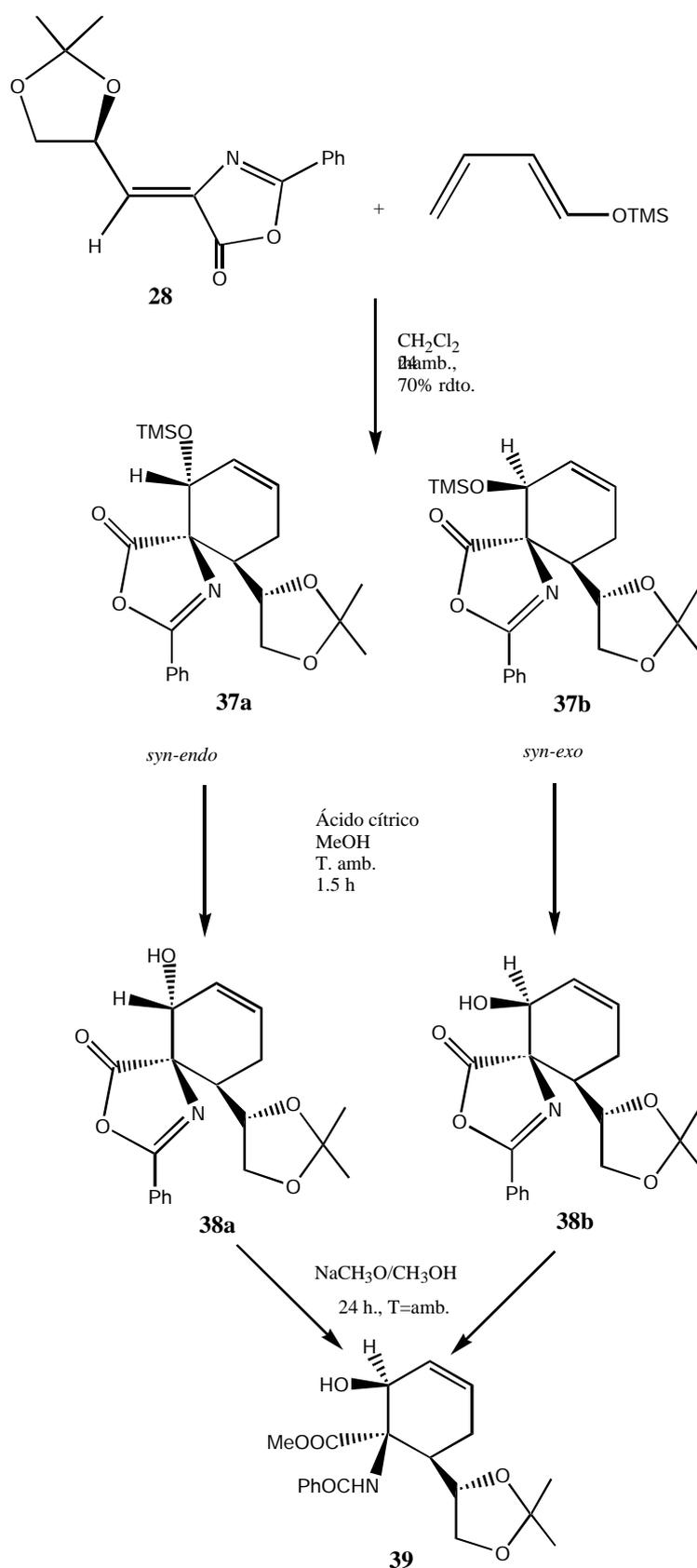
Figura 35. Precursor de la ciclohexenona **17**.

La primera reacción consistió en la cicloadición [4+2] entre el dienófilo **28** y trimetilsililoxi-1,3-butadieno (ver Esquema 45).

A priori, la cicloadición de Diels-Alder entre 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y **28** puede dar lugar a cuatro productos diastereoisoméricos entre sí provenientes del ataque del dieno sobre el dienófilo por la cara *anti* o *syn* respecto al oxígeno dioxolánico unido directamente a la posición alílica del éster, -insaturado, así como de la orientación *endo* y *exo*.

En nuestro caso, los únicos aductos que se encontraron fueron los correspondientes al ataque por la cara *syn*: el *syn-endo*, **37a**, y el *syn-exo*, **37b**. La cicloadición de Diels-Alder se realizó a temperatura ambiente durante 24 horas, en el seno de diclorometano y utilizando cinco equivalentes de dieno, obteniéndose una mezcla de los aductos **37a** y **37b**, en proporción 1:2 con un 70 % de rendimiento.

Los dos aductos habían sido separados por cromatografía en columna y su estereoquímica había sido asignada por Javier Ibarzo mediante estudios de n.O.e. En nuestro caso, trabajamos con la mezcla ya que el producto a sintetizar, **17**, ha perdido el centro quiral debido a la estereoquímica *endo/exo*.

Esquema 45. Síntesis del ciclohexenol **39**.

El tratamiento de **37a** y **37b** con ácido cítrico, en el seno de metanol absoluto, a temperatura ambiente y durante hora y media, condujo a los alcoholes **38a** y **38b**, con rendimientos de 85-90% (ver Esquema 45)

La abertura del anillo de oxazolina en la mecla **38a/38b** se produjo mediante reacción con una cantidad catalítica de metóxido sódico (10 %) y agitando durante 24 horas, obteniéndose el alcohol ciclohexénico **39** como único diastereoisómero, con un rendimiento de 67%. Ello se verificó mediante un experimento n.O.e, que nos permitió verificar que este diastereoisómero era el *syn-exo* (ver Figura 36).

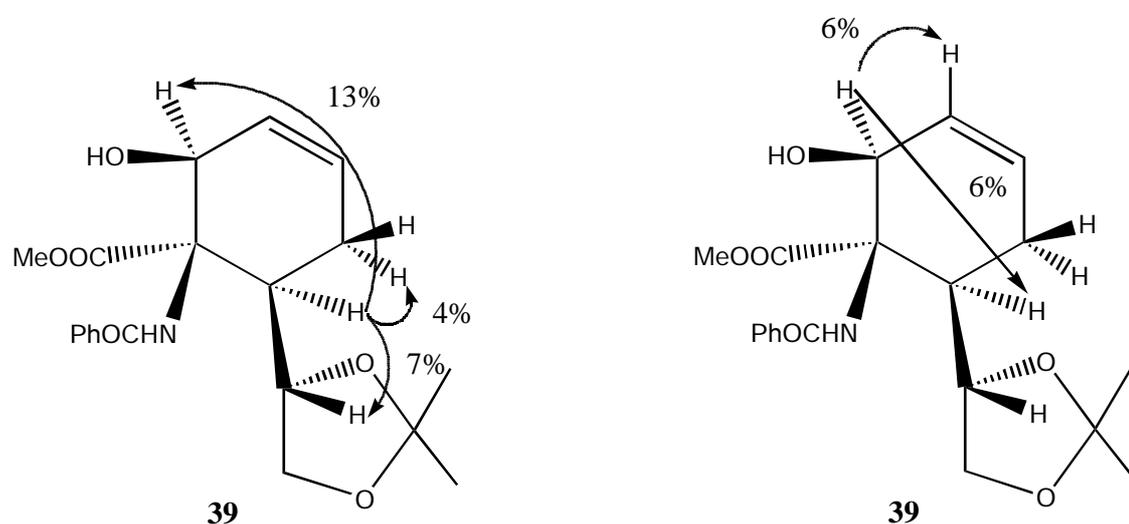
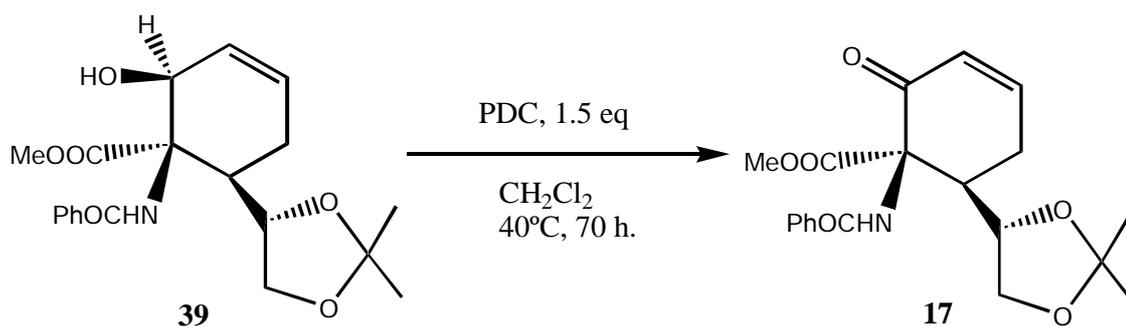


Figura 36. Experimento n.O.e con la molécula **39**.

Una posible explicación a la obtención exclusiva de **39** sería la formación del isómero termodinámicamente más estable, favorecida por la epimerización del centro estereogénico alílico en medio básico.

El último paso de la síntesis consistió en la oxidación del alcohol **39** con PDC en el seno de diclorometano, a 40°C durante 70 horas. De esta manera se obtuvo la ciclohexenona **17** cuantitativamente (ver Esquema 46).

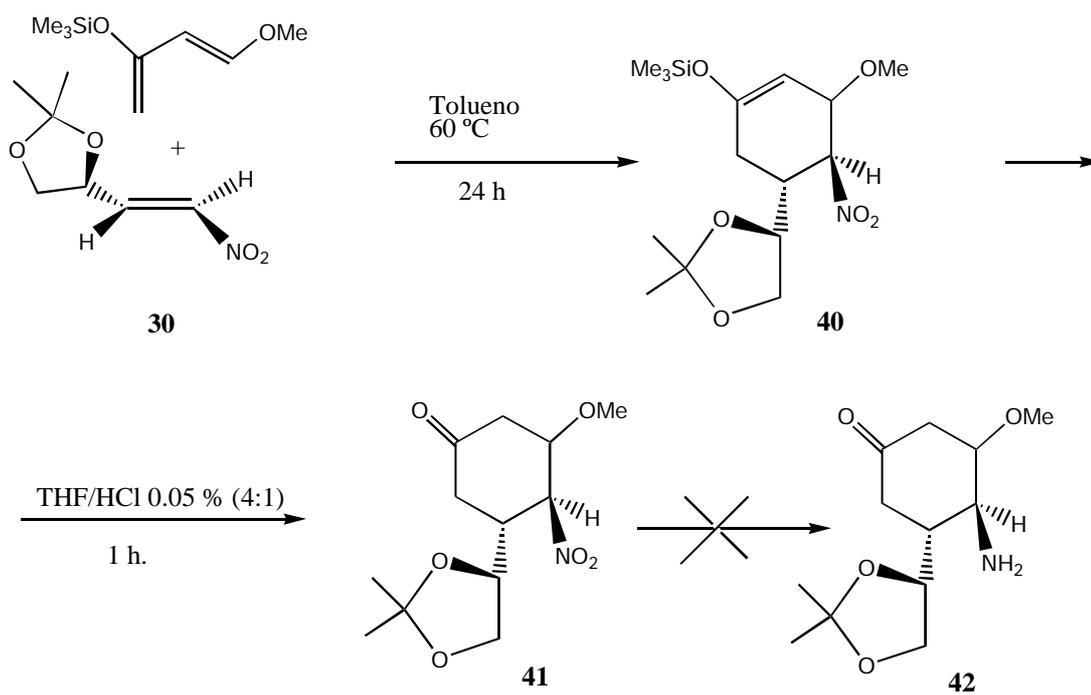


Esquema 46. Oxidación de **39** para obtener **17**.

3.5.2.5 Síntesis de la ciclohexenona **18**.

En la introducción se ha hablado de la gran importancia que parece tener el grupo amida para que se produzca la oxirenación del C=O de **1**. Es por ello que se pensó sintetizar la molécula **18** (ver Figura 29), que tuviese un hidrógeno en lugar del grupo éster, para comprobar que éste no ejercía ninguna influencia en la quimioselectividad.

La ruta sintética prevista para la ciclohexenona **18** era muy similar a la de las anteriores ciclohexenonas. Se utilizó la reacción de Diels-Alder entre la nitroolefina **30** y el dieno de Danishefsky (ver Esquema 47). La cicloadición se llevó a cabo en seno de tolueno a 60°C durante 24 horas. Pasado este tiempo, se obtuvo un solo aducto, **40**, que no fue caracterizado y se utilizó directamente en el siguiente paso, consistente en la hidrólisis del éter sililado con una mezcla 4:1 de THF y HCl al 0.05%. De esta manera se obtuvo la nitrociclohexanona **41** con un rendimiento global del 35%. La estereoquímica de este aducto se asignó mediante difracción de rayos-X (ver Figura 37) y corresponde al isómero *syn-endo*.



Esquema 47. Obtención de **41** a partir de la reacción de Diels-Alder entre **30** y el dieno de Danishefsky.

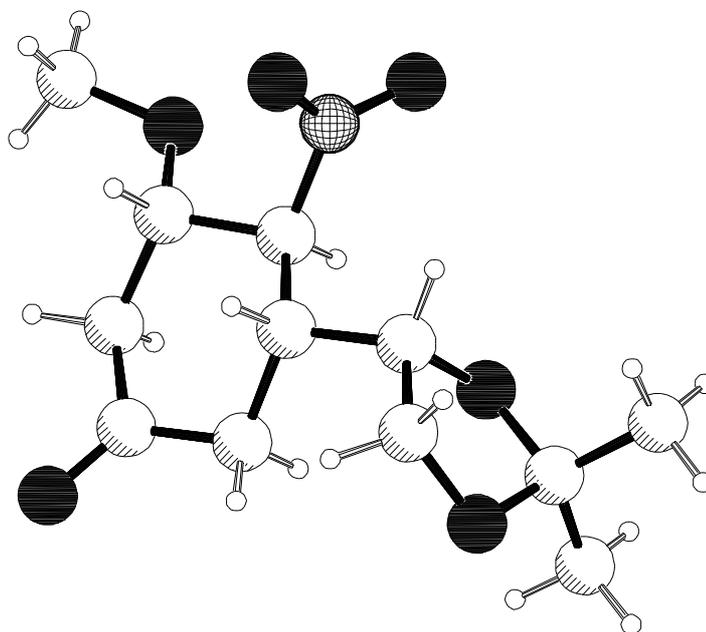


Figura 37. Estructura cristalina de **41** determinada por difracción de rayos X.

Una vez caracterizado el producto, se procedió a intentar la reducción del grupo nitro a amino. Sin embargo, tras probar diferentes tipos de agentes reductores, como por ejemplo hidrogenaciones en presencia de Pd(OH)₂, o la utilización de formiato de amonio⁶⁶ o ciclohexenona⁶⁷ como fuente de hidrógeno, no se obtuvieron resultados satisfactorios. Estos hechos, junto con el bajo rendimiento de la cicloadición e hidrólisis, hizo abandonar la síntesis de la ciclohexenona **18**.

En la Tabla 18 se muestran los experimentos de hidrogenación realizados para reducir el grupo nitro a amina, mientras que en la Tabla 19 se muestran los experimentos realizados con otros tipos de agentes reductores que generan el hidrógeno *in situ*.

Tabla 18. Experimentos de reducción el grupo nitro de **41** para obtener **42** con H₂ y catalizadores de paladio. El tiempo de reacción fue de 16 h.

Catalizador	P _{H₂} (atm)
Pd/C	2
Pd/C	4
Pd/C	5.1
Pd(OH) ₂ /C	5
Pd(OH) ₂ /C	10

Tabla 19. Experimentos de reducción el grupo nitro de **41** para obtener **42** con generadores *in situ* de H₂.

Catalizador	Generador de H ₂	T (°C)
Pd/C	HCOONH ₄ (4 eq)	25
Pd/C	HCOONH ₄ (8 eq)	Reflujo
Pd/C	HCOONH ₄ (10 eq)	“
Pd(OH) ₂	Ciclohexeno (exceso)	“

⁶⁶ Ram, S.; Ehrenkayler, R.E.; *Tetrahedron*, **1984**, 25, 3415.

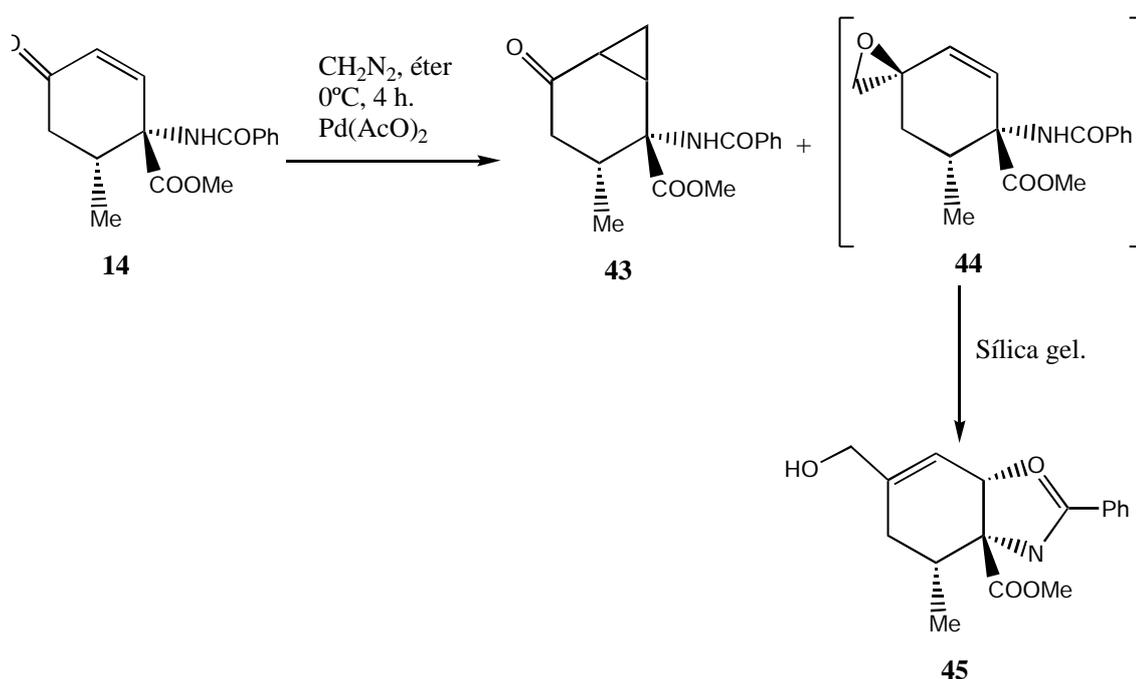
⁶⁷ Hanessian, S.; Liak, T.S; Vanesse, B.; *Synthesis*, **1981**, 396.

3.5.3 Reacción de las ciclohexenonas **14**, **15**, **16** y **17** con diazometano y acetato de paladio(II).

Una vez sintetizadas las ciclohexenonas deseadas, el siguiente paso era hacerlas reaccionar con diazometano y acetato de paladio(II) a fin de comprobar si el proceso de metilación de carbonilos era general. Los resultados se describen en los siguientes apartados.

3.5.3.1 Reacción de la ciclohexenona **14** con diazometano.

La reacción de **14** con diazometano en éter etílico en presencia de cantidad equimolar de acetato de paladio(II) seguida de cromatografía del crudo, dio los productos **43** y **45** (ver Esquema 48).



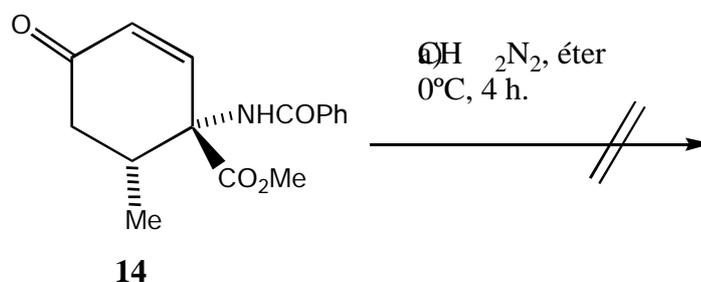
Esquema 48. Síntesis de los productos **43** y **45**.

Por una parte, y de manera similar a la Tesis de Javier Ibarzo, se obtuvo la 2-oxazolona **45** con un 38 % de rendimiento y el ciclopropano **43** con un 8 % de rendimiento.

La reacción se repitió posteriormente a fin de intentar aislar el intermedio **44**, producto de la adición del carbeno al carbonilo anterior a la evolución a 2-oxazolina. El producto se detectó en el crudo de la reacción por ^1H -RMN, aunque al intentar aislarlo mediante cromatografía en columna de sílica gel básica (Florisil), el producto descompuso, siendo imposible su caracterización.

La caracterización de **43** y **45**, tanto por cromatografía convencional como por HPLC, ha sido dificultosa, ya que se obtienen fracciones enriquecidas en cada uno de estos productos pero contaminadas por material de partida sin reaccionar. No obstante, los espectros de masas, RMN de protón y carbono, e IR realizados sobre dichas fracciones permitieron la identificación inequívoca del ciclopropano **43** y de la oxazolina **45**.

Finalmente, cabe destacar que el tratamiento de **14** con diazometano en ausencia de catalizador no condujo a la formación de ningún producto, recuperándose el material de partida.

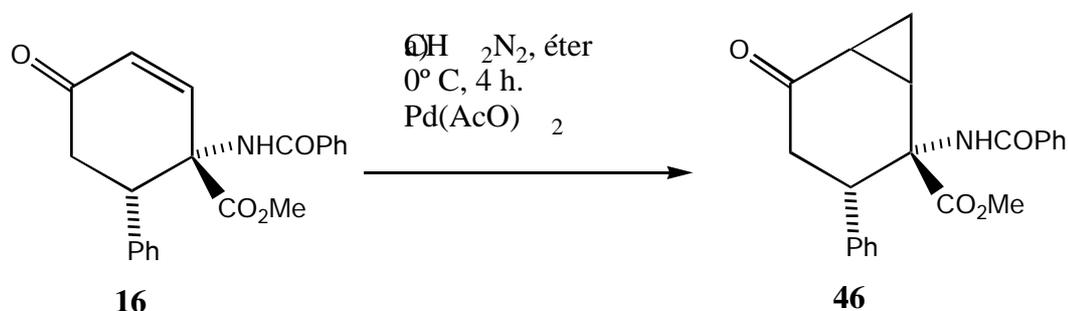


Esquema 49. El producto **14** no reacciona con diazometano si no hay acetato de paladio(II)

En ningún caso se encontró ninguna traza de pirazolina que posteriormente pudiera haber descompuesto a ciclopropano mediante termólisis.

3.5.3.2 Reacción de las ciclohexenonas **15** y **16** con diazometano.

Para **16**, las condiciones de reacción fueron las mismas que en el caso anterior, es decir, destilación de diazometano sobre la mezcla que contiene el sustrato y el catalizador en el seno de éter etílico, fuerte agitación y utilización de acetato de paladio(II) en cantidades estequiométricas. El resultado fue que se recuperó el sustrato de partida, aunque no íntegramente, ya que por medio de $^1\text{H-RMN}$ se detectaron trazas de lo que podría ser la molécula proveniente de la reacción del diazometano con el doble enlace $\text{C}=\text{C}$. Pero la cantidad aislada era tan poca (unos 4 mg) e impura, que resulta imposible afirmar con certeza que se tratara realmente del ciclopropano.



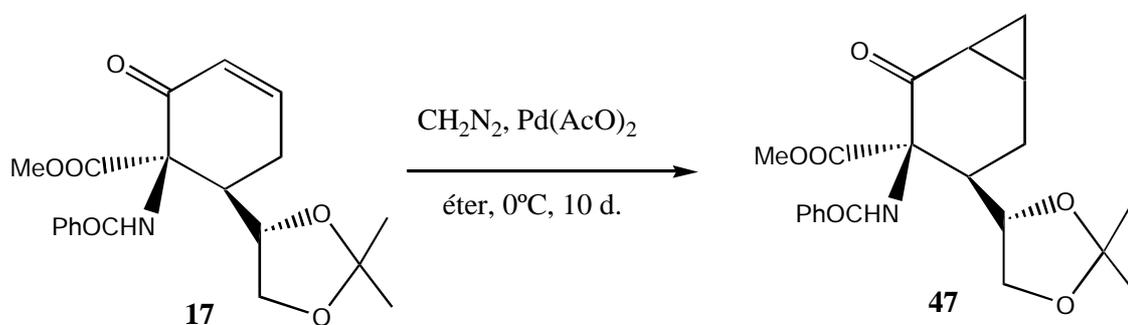
Esquema 50. Reacción entre **16** y diazometano catalizada por acetato de paladio(II).

Cabe destacar que se cambiaron condiciones de reacción, como la temperatura, las cantidades de catalizador, el tiempo de agitación e incluso en ausencia de catalizador, y en ningún caso se detectaron los productos de reacción. Por el momento, no se dispone de ninguna explicación para la falta de reactividad de la ciclohexenona **16**.

En el caso de la reacción de **15** con diazometano y acetato de paladio(II), y a pesar de haber variado las condiciones de reacción como la temperatura, el tiempo de agitación, etc., no se ha obtenido producto de ciclopropanación ni de oxirenación al hacer reaccionar la ciclohexenona **15** con diazometano y catálisis de acetato de paladio(II). En todos los casos, se recuperó íntegramente el reactivo de partida. Al igual que en el caso de la ciclohexenona **16**, tampoco se dispone de ninguna explicación para la falta de reactividad de esta ciclohexenona.

3.5.3.3 Reacción de **17** con diazometano.

La metodología fue muy similar a la utilizada en los apartados anteriores: destilación de CH_2N_2 sobre la ciclohexenona **17** y utilización de una cantidad estequiométrica de acetato de paladio(II) en el seno de éter etílico. El producto de dicha reacción fue el aducto proveniente de la ciclopropanación del doble enlace C=C, **47**, aunque con un rendimiento muy pobre. Debido a que la conversión, según la cromatografía de gases, era muy baja, se decidió volver a destilar diazometano y dejar agitando repetidamente, con una duración de agitación total de 10 días. El rendimiento global de la reacción fue de un 50 %.



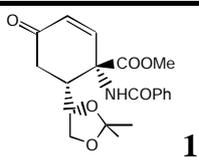
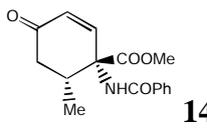
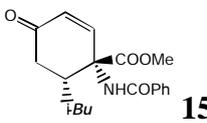
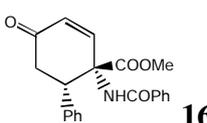
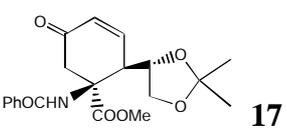
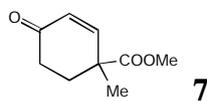
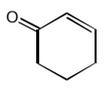
Esquema 51. Reacción entre **17** y diazometano para obtener **47**.

La formación del aducto ciclopropanico, y no del epóxido, demuestra la gran importancia que tiene la posición relativa en que se encuentran los grupos éster y amida. A pesar de que **17** tiene los mismos grupos funcionales que **1**, en esta ocasión se ha producido la ciclopropanación y no la metilación del carbonilo.

3.5.4 Recapitulación de los resultados experimentales.

En la Tabla 20 se muestran resumidos los resultados provenientes de la reacción entre las ciclohexenonas, estudiadas en esta Tesis Doctoral y por Javier Ibarzo, con diazometano y acetato de paladio(II)

Tabla 20. Resumen de los resultados obtenidos.

Substratos	Ciclopropano (Rdto %)	Oxirano/ 2-oxazolina (Rdto %)
 1	-	70
 14	8	38
 15	-	-
 16	-	-
 17	50	-
 7	10	-
 5	90	-

Los resultados muestran como la formación de la 2-oxazolina sólo se produce a partir de las ciclohexenonas **1** y **14**, las cuales poseen un grupo dioxolánico o metilo, respectivamente, como sustituyente en posición C-5. En este último caso se forma también producto ciclopropanado como isómero minoritario. En el caso de las ciclohexenonas **15** y **16**, con grupos *tert*-butilo o fenilo en la misma posición, la reacción no tiene lugar. Si se cambian de posición distintos sustituyentes, como en **17**, se obtiene únicamente el producto ciclopropanado. Finalmente, en el caso de la ciclohexenona con grupos éster y metilo, **7**, se obtiene producto ciclopropanado, al igual que con la ciclohexenona, **5**, aunque con un rendimiento mucho mejor en el último caso. Ello es debido, principalmente, al impedimento estérico que ofrece el grupo metilo en **7**.

Asimismo, se comprueba que el grupo metoxicarbonilo no orienta el ataque del diazometano hacia el carbonilo cetónico.

4 Conclusiones

Con los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral y de acuerdo con los objetivos planteados, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La reacción del trímero de formiato de paladio(II) con diazometano produce inserción de metileno en uno de los enlaces Pd-O. La fragmentación del complejo resultante es favorable termodinámicamente.
- La reacción de formiato de paladio(II) con diazometano es más favorable que la reacción con etileno, tanto desde el punto de vista cinético como termodinámico.
- La reacción entre un carboxilato de paladio y diazometano puede dar lugar a la formación de un complejo Pd-carbeno o bien a la inserción del metileno en un enlace Pd-O. Este último proceso es más favorable para complejos con ningún o un enlace Pd-C. En cambio, si ya se han insertado dos metilenos, la formación del complejo Pd-carbeno es el proceso más favorable.
- Las reacciones de metilénación más favorables cinéticamente transcurren a través de un intermedio Pd-carbeno. Por tanto, la forma activa del catalizador es un complejo de paladio con dos metilenos insertados.
- La formación de paladaciclobutanos puede ser energéticamente favorable, pero termodinámicamente es más favorable la formación directa de ciclopropano.
- En compuestos carbonílicos α,β -insaturados la metilénación del doble enlace C=C es, en general, más favorable que la metilénación del carbonilo. Sin embargo, en algunos casos el efecto anquimérico de los sustituyentes puede modificar la quimioselectividad de la reacción.

- En la reacción entre diazometano y dobles enlaces C=C y C=O con catálisis de acetato de paladio(II), coexisten diferentes procesos. Además de la metilación, también tiene lugar la reducción del Pd(II) a Pd(0) producida por diazometano. Para la ciclohexenona, se ha comprobado que la ciclopropanación es catalizada más eficientemente por Pd(II) que por Pd(0).

5 Experimental

5.1 Observaciones generales.

Espectroscopía y espectrometría.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido registrados en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de esta Universidad. Se han utilizado dos aparatos Brucker, modelo AC250 y Avance 250 respectivamente, para registrar los espectros de ^1H de 250 MHz y de ^{13}C de 62.5 MHz y un aparato Brucker, modelo AM400WB, para los de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, utilizando el TMS o el propio disolvente como referencia interna.

Cloroformo ($\delta = 7.24$ y 77 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente).

Acetona ($\delta = 2.04$ y 29.80 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente).

Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad de las señales han sido:

s	singlete
d	doblete
dd	doble doblete
dq	doble cuadruplete
t	triplete
ddd	doble doble doblete
m	multiplete
a.c	absorción compleja
s.a	singlete ancho

Los espectros de infrarrojo (IR), tanto en KBr como en film, han sido registrados con un espectrofotómetro IR, modelo NICOLET 5ZDX, con transformada de Fourier.

Los espectros de masas (EM) han sido registrados en el *Servei d'Anàlisi Química* de esta Universidad. Se han efectuado con la técnica de inyección directa en sonda (DIP) y fragmentación por impacto electrónico directo a 70 e.V.

Los análisis de difracción de rayos x han sido realizados en el *Servei de Difracció de Raigs X* de esta Universidad. Se ha utilizado un difractor del modelo Enraf Nonius CAD4 con una radiación MoK ($\lambda = 0.71069$).

Cromatografía.

Las cromatografías de capa fina (CCF) se han realizado sobre cromatofolios Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de grosor. Los reveladores utilizados han sido:

- irradiación con una lámpara de U.V. con una longitud de onda de 254 nm.
- espolvoreando el cromatofolio con una solución de KMnO_4 , KOH y H_2O

Las cromatografías de columna a presión se han realizado utilizando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria, utilizando nitrógeno como gas impelente y con el disolvente o mezcla de disolventes indicados en cada caso.

Análisis elementales.

Los análisis elementales han estado efectuados en el *Institut de Química Bio-orgànica* de Barcelona del *C.S.I.C* y en el *Servei d'Anàlisi Química* de la UAB.

Utillaje general de laboratorio.

Las rotaciones ópticas específicas $[\alpha]_D$ se han determinado en un polarímetro Propol Automates, modelo Dr. Kermchen, utilizando una cubeta de 0.5 cm de longitud para realizar las medidas.

Los puntos de fusión han sido determinados en un bloque Kofler de la marca Reicher y no han sido corregidos.

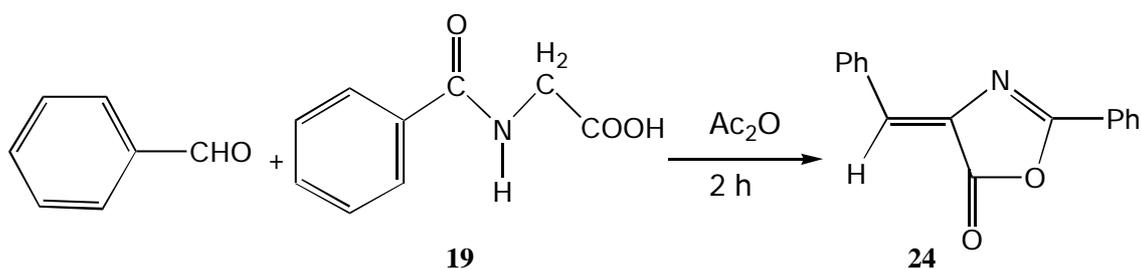
Las microdestilaciones han sido realizadas en un microdestilador de bolas giratorias Buchi, modelo KRV65/30.

Las hidrogenaciones a escala miligramo se han realizado con un hidrogenador de la casa Trallero and Schlee modelo Chemipress 80, con toma de muestras.

Las balanzas empleadas fueron: balanza de precisión (hasta diezmilésimas de gramo) de la marca Mettler modelo Toledo AB54, y balanza granatario (hasta la centésima de gramo) de la marca Chyo, modelo MK200B.

Los disolventes han sido utilizados directamente o bien se han purificado por metodologías estándar, descritas en: *Vogel's, Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific & Technical, Reino Unido, **1989**.

5.2 Obtención de (*Z*)-2-fenil-4-benciliden-5-(4*H*)-oxazolona, **24**



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y refrigerante de reflujo se añaden, a 25 °C, 2.3 g (21.8 mmol, 1.5 eq.) de benzaldehído, 3.4 g (14.5 mmol, 1.0 eq.) de ácido hipúrico, **19**, 0.8 g (10.2 mmol, 0.7 eq.) de acetato sódico y 4.3 g (31.9 mmol, 2.2 eq.) de anhídrido acético. Se agita la

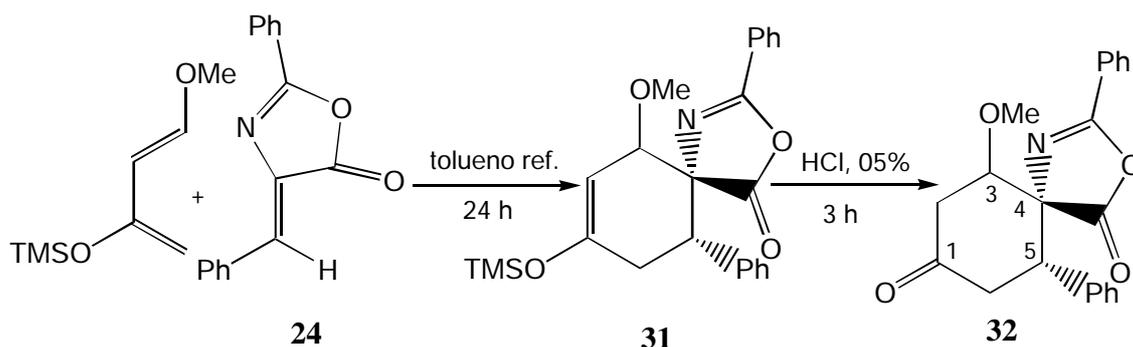
mezcla durante 30 minutos y a continuación se calienta a 110 °C durante 1h y 30 min. Se forma un precipitado de color amarillo que será recristalizado en etanol^{68,69}.

Se filtra en un embudo Buckner y se lava el sólido, primero con dos porciones de 5 ml de etanol frío y después con dos porciones de 5 ml de agua caliente. De esta manera se obtienen 3.6 g (14.4 mmol, Rdt. 99%) de un sólido de color amarillo que se identifica por sus datos espectroscópicos como (*Z*)-2-fenil-benciliden-5(4*H*)-oxazolona, **24**.

Datos espectroscópicos de **24**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.19 (s, 1 H_{olefínico}), 7.4-8.2 (m, 10 H, aromáticos).

5.3 Obtención de (*3RS,4SR,5RS*)-5-fenil-4-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona y (*3RS,4RS,5SR*)-5-fenil-4-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **32**.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y refrigerante de reflujo se introducen 1.0 g (4.0 mmol, 1 eq.) de **24**, 0.7 g (4.0 mmol, 1 eq.) de dieno de Danishefsky y 50 ml de tolueno anhidro. Se deja la mezcla refluir

⁶⁸ Plöchl, J.; *J. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; **1883**, *16*, 2815.

⁶⁹ Erlenmeyer, E.; *Annalen.*; **1893**, *1*, 275.

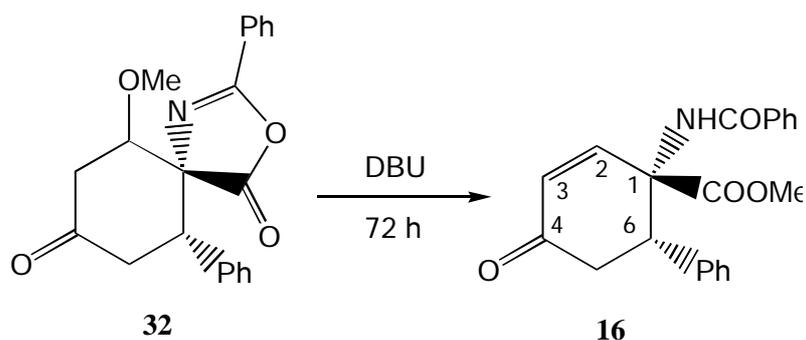
durante 24 horas y a continuación se evapora el solvente. Se añaden 20 ml de una solución de HCl 0.05% / THF en proporción 1 : 4 y se agita durante 3 h.

Seguidamente, se elimina el solvente y se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la solución primeramente con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml) y posteriormente con otra disolución saturada de NaHCO₃. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el solvente, obteniéndose 93 mg (2.65 mmol, Rdto. 67%) de **32**⁷⁰.

Datos espectroscópicos de 32.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 2.52 – 2.68 (m, 2H); 2.82-2.90 (ddd, 1H, J= 15.0 , J= 3.3, J= 1.8); 2.98 - 3.02 (m, 2H); 3.10-3.18 (dd, 1H, J=13.8, J=3.0); 3.20 – 3.42 (m, 6H); 3.47 (s, 3H); 3.74 – 3.78 (m, 1H); 4.00-4.11 (m, 2H); 7.10 – 8.00 (m, 20 H).

5.4 Obtención de (1*RS*,6*RS*)-1-benzoilamino-6-fenil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, **16**.



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética, se introducen 0.7 g (2.0 mmol, 1 eq) de **32**, 0.3 g (2.0 mmol, 1eq.) de DBU , 45 ml de MeOH y se agita durante 72 horas a 0 °C.

⁷⁰ Avenzoa, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989.

A continuación se elimina el solvente y se cromatografía con gel de sílica, utilizando una mezcla 3:1 de hexano / acetato de etilo. Se recristaliza en AcOEt/Pentano y se obtiene 57 mg (1.6 mmol, Rdt. 79%) de un sólido blanco que corresponde a **16**⁷⁰.

Datos espectroscópicos y físicos de 16.

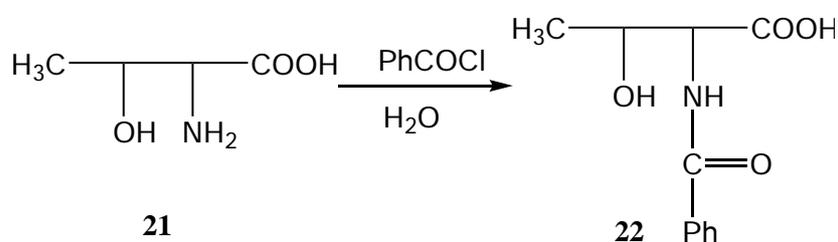
Punto de fusión: 155 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 2.78 (dd, 1 H, J_{5e-5a} = 16.8, J_{5e-6a} = 4.8, H_{5e}); 3.22 (dd, 1H, J_{5a-5e} = 16.8, J_{5a-6a} = 10.8, H_{5a}); 3.78 (s, 3 H, COOMe); 4.02 (dd, 1 H, J_{6a-5a} = 10.8, J_{6a-5e} = 4.8, H_{6a}); 6.29 (d, 1 H, J₂₋₃ = 10.2, H₂); 6.57 (sa, 1 H, NH), 7.10 – 7.60 (m, 11 H, H₃ + arom),

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 39.4 (C₅), 47.2 (C₆), 53.3 (OMe), 61.6 (C₁), 126.9, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3, 129.8, 132.1, 137.1 (arom, C₂), 145.7 (C₃), 167.7 (CONH), 171.5 (COOMe), 197.4 (CO).

IR (KBr): 3404, 3062, 3008, 2955, 2358, 1761, 1687, 1660, 1506, 1480, 1506, 1257, 1217, 1063, 795, 709 cm⁻¹.

5.5 Obtención de (*M*)-benzoil-*dl*-treonina, **22**.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética introducimos 4.0 g (33.5 mmol, 1 eq.) de *dl*-treonina, **21**, 3.0 g (75.2 mmol, 2.2 eq) de hidróxido sódico, 14.1 g

(100.5 mmol, 3 eq) de cloruro de benzoilo y 25 ml de agua. Agitamos durante 1h. y 15 min. a una temperatura de 0 °C.

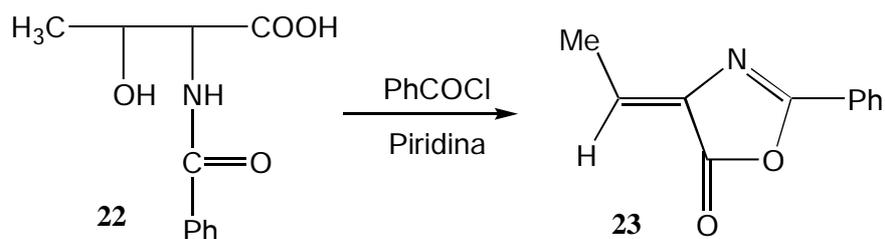
Se elimina el ácido benzoico que se forma mediante filtración con Buckner y se reconcentran las aguas madres. Se deja a 4 °C toda una noche y al día siguiente se filtra el precipitado blanco que se forma. Se lava con unas porciones de hexano (2 x 20 ml) y se seca, obteniéndose 5.3 g (23.5 mmol, 70%) de **22**^{71,72}.

Datos espectroscópicos de 22.

¹H-RMN (d₆-acetona, 250 MHz): 1.25 (d, 3 H, J₄₋₃ = 6.58, H₄); 4.45 (dq, 1H, J₃₋₄ = 6.6, J₃₋₂ = 3.0, H₃); 4.70 (dd, 1 H, J₂₋₃ = 3.0, J_{2-NH} = 8.8, H₂), 7.4 – 7.9 (m, 6 H, arom. + NH).

¹³C-RMN (d₆-acetona, 62.5 MHz): 20.7 (C₄); 58.8 (C₃); 68.1(C₂);128.1, 129.2, 133.3, 135.2 (arom); 167.8 (COOH), 172.3 (CONH).

5.6 Obtención de (*Z*)-2-fenil-4-metiliden-5(4*H*)-oxazolona, 23.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno introducimos 4.3 g (19.0 mmol, 1 eq) de **22**, 5.0 g (35.6 mmol, 1.8 eq) y 50 ml de piridina. Agitamos la solución a 0 °C durante 15 min y a continuación añadimos 5.0 g

⁷¹ Carter, H.E., Hendler, P.; Melville, D.B.; *J Biol. Chem.*; **1939**, *129*, 359.

⁷² West, H.D.; Carter, H.E.; *J. Biol. Chem.*; **1937**, *119*, 109.

(35.6 mmol., 1.8 eq) de cloruro de benzoilo lentamente, en un período de 5 minutos sin dejar de agitar.

Dejamos la mezcla agitar durante otros 15 minutos y a continuación la vertemos lentamente sobre 100 ml de HCl 0.05%. El precipitado se extrae mediante filtración y se recristaliza en etanol, obteniéndose 3.1 g (13.7 mmol, Rdt. 87%) de un sólido blanco identificado como **23**^{73,74}.

Datos físicos y espectroscópicos de 23.

Punto de fusión: 89 ± 1 °C (AcOEt/Pentano)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 2.23 (d, 3H, J= 8.0); 6.72 (q, 1H, J=8.0, Me); 7.4 – 8.1 (m, 5 H, arom).

Análisis elemental

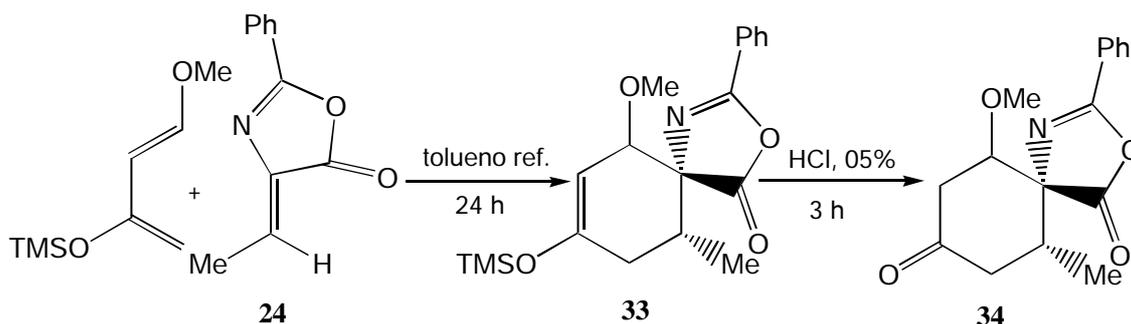
Calculado: C : 70.58% H : 4.85% N : 7.48 %

Experimental: C : 70.24 % H : 4.91 % N : 7.24 %

⁷³ Carter, H.E., Hendler, P.; Melville, D.B.; *J Biol. Chem.*; **1939**, 129, 359.

⁷⁴ West, H.D.; Carter, H.E.; *J. Biol. Chem.*; **1937**, 119, 109.

5.7 Obtención de la mezcla de diastereoisómeros (*3RS,4SR,5SR*)-5-metilo-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona y (*3RS,4RS,5RS*)-5-metilo-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **34**.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, reflujo y atmósfera inerte se introducen 0.5g (2.7 mmol, 1.0eq.) de **24**, 0.5 g (2.9 mmol, 1.1 eq.) de dieno de Danishefsky y 30 ml de tolueno anhidro y se deja la mezcla a reflujo durante 24 h.

Se evapora el solvente y se introducen 20 ml de una disolución de HCl 0.05% / THF 4:1, dejándose agitar la mezcla durante 4 h. Seguidamente, se elimina el solvente y se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la solución primeramente con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml) y posteriormente con otra disolución saturada de NaHCO₃. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el solvente, obteniéndose 51 mg (1.78 mmol, Rdt. 67 %) de **34** como mezcla de isómeros.

Datos espectroscópicos de 34.

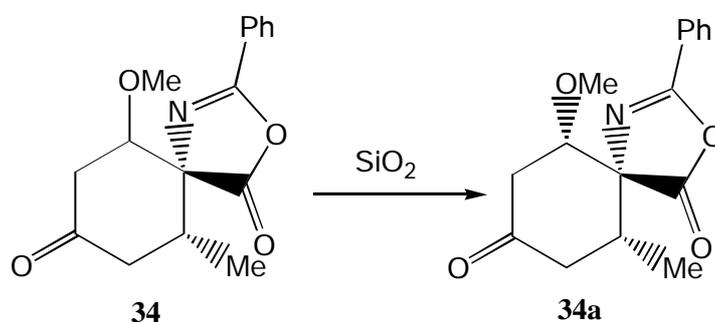
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 0.82 (d, 3 H); 0.90 (d, 3 H); 2.13 – 2.95 (m, 10 H, a.c), 3.24 (s, 3 H); 3.34 (s, 3 H); 3.70 (t, 1H); 3.79 (dd, 1 H); 7.4 – 8.1 (m, 10 H).

Análisis elemental.

Calculado : C : 66.89 % H : 5.96 % N : 4.89 %

Experimental : C : 66.74 % H : 6.13 % N : 4.75 %

5.8 Separación y caracterización del diastereoisómero (3*R*,4*S*,5*S*)-5-metil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 34a.



A fin de intentar separar los dos diastereoisómeros, se columna el producto **34** con gel de sílica y hexano / acetato de etilo en proporción 4: 1 como eluyente. Seguidamente se aumenta la polaridad del eluyente hasta la separación completa de uno de los dos diastereoisómeros. Se evapora y se realiza un experimento n.O.e a fin de dilucidar la estructura del compuesto **34a**.

Datos físicos y espectroscópicos de 34a.**Punto de fusión:** 118 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.82 (d, 3 H, J_{Me-5} = 4.1, Me); 2.30 (m, 2 H, H₅ + H_{6ax}); 2.60 (t, 1 H, J_{6eq-6ax} = J_{6eq-5} = 14.7, H_{6eq}); 2.81 (m, 2 H, H_{2ax} + H_{2eq}); 3.24 (s, 3 H, OMe); 3.79 (dd, 1 H, J_{3-2eq} = 11.5, J_{3-2ax} = 5.7, H₃); 7.3 –8.1 (m, 5 H, arom).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 17.2 (Me); 36.3 (C_5); 44.6, 46.7 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$); 59.4 (OMe); 82.8 (C_4); 127.4, 130.2, 130.7, 134.9 (arom); 163.7 (NC(Ph)O); 180.8 (COO); 207.9 (CO).

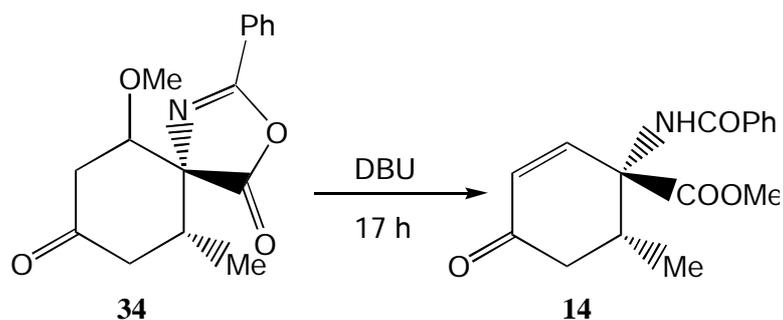
IR (KBr) : 2971, 2953, 2909, 2849, 1845, 1812, 1727, 1450, 1374, 1316, 1271, 1230, 1154, 1160, 1082, 1022, 986, 942, 901, 724, 689.

E.M-CG: m/e (%) del producto **34a**: 287.05 (M^+ , 1); 51.05 (6); 77.05 (32); 100 (18); 105 (100); 159.05 (3); 187 (45); 188 (13); 229 (7).

Análisis Elemental:

Calculado :	C : 66.89 %	H : 5.96 %	N : 4.88 %
Experimental:	C : 66.84 %	H : 6.03 %	N : 4.67 %

5.9 Obtención de (1*RS*,6*RS*)-1-benzoilamino-6-metil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, **14**.



En un balón provisto de agitación magnética, se introducen 0.5 g (1.78 mmol, 1.0 eq) de **34**, 0.3 g (1.78 mmol, 1.0 eq) de DBU y 36 ml de metanol.

Se deja la mezcla agitando durante 17 h a 0 °C y a continuación se elimina el solvente. Se cromatografía la muestra con sílica gel y hexano / acetato de etilo 1:1 como

eluyente y se evapora, obteniendo un sólido blanco identificado como producto **14** con un rendimiento del 81%.

Datos físicos y espectroscópicos de 14.

Punto de fusión : 125 ±1°C (AcOEt/Pentano).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.06 (d, 3 H, J_{Me-6} = 6.58, Me); 2.52 (m, 2 H, H_{5ax} + H_{5eq}); 2.75 (m, 1 H, H₆); 3.74 (s, 3 H, OMe); 6.03 (d, 1 H, J₂₋₃ = 10.25, H₃); 7.05 (sa, 1 H, NH); 7.13 (d, 1 H, J₃₋₂ = 10.25, H₂); 7.3 – 7.9 (m, 5 H, arom).

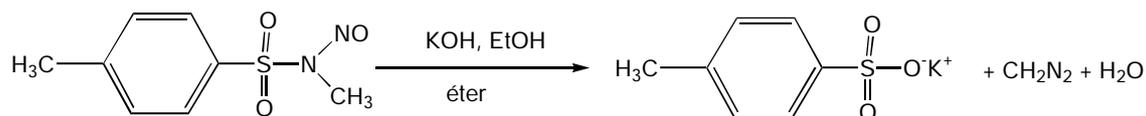
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 15.8 (Me); 35.8 (C₆); 41.7 (C₅); 53.2 (OMe); 61.2 (C₁); 127.1, 128.6, 129.5, 132.0, 133.4 (arom + C₂); 145.8 (C₃); 167.7 (CONH), 171.5 (COO); 197.8 (CO).

IR (KBr): 3334 (sa), 3066, 2988, 2956, 2922, 1740, 1694, 1635, 1607, 1579, 1531, 1490, 1385, 1318, 1264, 1155, 1080, 1055, 1028, 857, 801, 710, 688.

Análisis Elemental:

Calculado :	C : 66.89 %	H : 5.96 %	N : 4.88 %
Experimental:	C : 66.78 %	H : 5.97 %	N : 4.88 %

5.10 Preparación de diazometano.

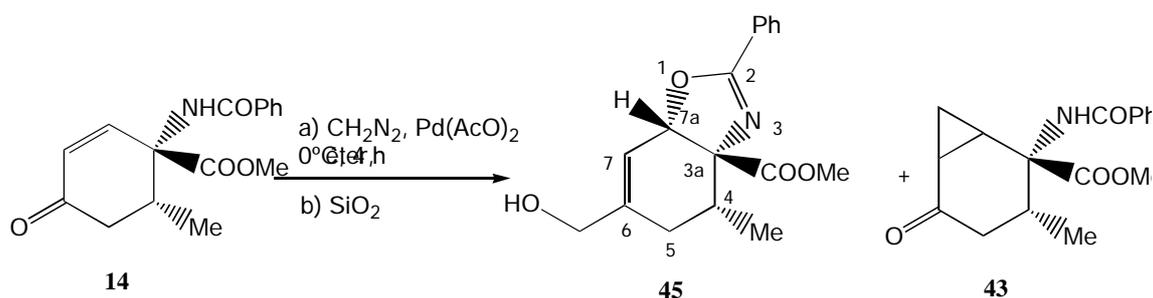


En un erlenmeyer de 100 ml de capacidad se disuelven 2.1 g (10.0 mmol) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida en 30 ml de éter etílico. Se enfría hasta 0°C y se añaden 0.4 g (7.1 mmol) de KOH disueltos en 10 ml de etanol 96%. Se deja reposar el

sistema durante 5-10 minutos a 0°C y seguidamente se destila la solución etérea de diazometano en un baño de agua a 60°C sobre la muestra a ciclopropanar, en ausencia de esmerilados y de superficies rugosas para evitar la descomposición del diazometano. La preparación en cloruro de metileno sería igual que la descrita pero substituyendo el éter etílico por dicho disolvente.

La preparación de una solución saturada de diazometano en cloruro de metileno implica la destilación de dicho diazoalcano sobre 200 ml de cloruro de metileno. Para valorar la concentración en diazometano de la solución resultante, se disuelven 0.5 g de ácido benzoico en 10 ml de acetona anhidra y se añade 4 ml de la solución preparada de diazometano. La mezcla resultante queda totalmente incolora, hecho que significa que se ha destruido todo el diazometano. A continuación, se valora el exceso de ácido benzoico con NaOH 0.1 M y un pH-metro.

5.11 Obtención de (*3aRS,4RS,7aSR*)-4-metil-3a-metoxicarbonil-2-fenil-6-hidroximetil-3a,4,5,7a-tetrahydrobenzoxazol, **45**, y caracterización (*1R*,2RS,3RS,6S**)-2-benzoilamino-3-metil-2-metoxicarbonilbicyclo[4.1.0]heptan-5-ona, **43**.



En un balón sin esmerilar de 100 ml de capacidad y provisto de agitación magnética, se introducen 0.1 g (0.38 mmol, 1.0 eq) de **14**, 90 mg (0.38 mmol, 1.0 eq) de acetato de paladio (II) y 10 ml de éter etílico.

Seguidamente se destila, a 0 ° C, una solución etérea de diazometano preparada a partir de 3.0 g de N-metil-N-nitroso-*p*-toluensulfonamida. Se deja la mezcla en agitación durante 4 h a una temperatura de 0 °C y protegida de la luz.

Transcurrido este tiempo, se elimina el exceso de diazometano y se evapora el disolvente. En una columna cromatográfica de SiO₂ se introduce el crudo de la anterior reacción y se cromatografía utilizando hexano / acetato de etilo 2:1 como eluyente. Evaporamos el solvente y obtenemos, por una parte 43 mg (0.14 mmol, Rdto. 38%) de **45**, y por otra 10 mg (0.03 mmol, Rdto. 8%) de **43**.

Datos espectroscópicos del producto 43.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 0.95 (d, 3 H, Me); 1.26 (a.c., 2 H, -CH₂-), 2.44 (m, 5 H, H₁, H₂, H_{4eq}, H_{4ax}, H₅); 7.3-8.0 (m, 5 H, aromaticos).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 16.1; 30.7; 32.4; 41.6; 44.4; 45.1; 53.44; 70.7; 129.1; 129.3; 129,8; 132.7; 162.2; 175.5; 206.1.

E.M-CG: m/e (%): 301.05 (M⁺, 1); 15 (4 %); 41 (10 %); 69 (7 %); 77 (42 %); 94 (5 %); 105 (100 %); 122 (6 %); 140 (4 %); 183 (9 %); 212 (74 %); 224 (8 %); 286 (6 %).

Datos espectroscópicos del producto 45.

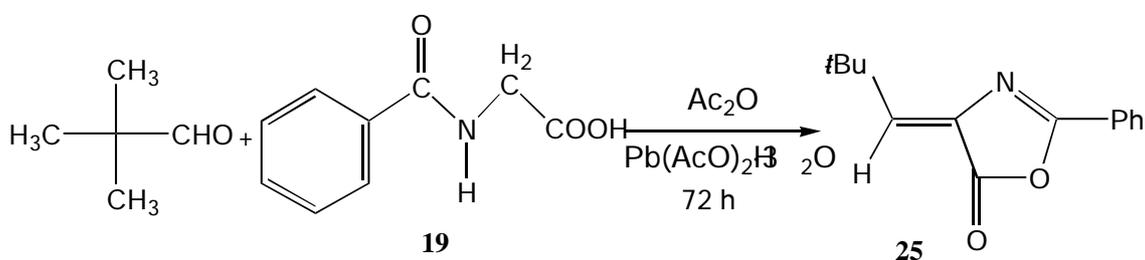
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.17 (s, 3 H, J = 7.3 Hz, Me); 1.61 (m, 2 H, H₅); 2.51 (m, 1 H, H₄); 3.76 (s, 3 H, OMe); 4.02 (sa, 2 H, -CH₂-); 5.28 (d, 1 H, H_{7a}); 5.79 (sa, 1 H, H₇); 7.3-8.0 (m, 5 H, aromáticos)

¹³C-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

IR (film): 3381 (OH); 3055; 2956; 2925; 2854; 1732 (CO); 1644; 1520; 1487; 1449; 1378; 1345; 1250; 1204; 1105; 1063; 1029; 922; 783; 701 cm⁻¹

E.M-CG: m/e (%): 301.05 (M^+ , 1); 15 (4%); 31 (3 %); 41(6%); 51 (11 %); 55 (14 %); 59 (5 %); 77 (77 %); 81 (10%); 91 (13 %); 93 (44 %); 104 (27 %); 105 (100 %); 109 (19 %); 122 (9.8 %); 139 (98 %); 224 (6 %); 242 (83 %); 243 (14 %).

5.12 Obtención de (*Z*)-2-*fenil*-4-*terc*-butiliden-5(*4H*)-oxazolona, **25**.



En un reactor provisto de agitación magnética se introducen 0.6 g (7.4 mmol, 1.5 eq) de pivalaldehído, 0.9 g (4.9 mmol, 1.0 eq) de ácido hipúrico, **19**, 0.9 g (2.5 mmol, 0.5 eq) de acetato de plomo(II) y 2 ml de anhídrido acético.

Se aumenta la temperatura hasta 130 °C y se deja agitándo durante 72 h. A fin de facilitar la eliminación del solvente, se añaden 100 ml de etanol absoluto y se evapora el azeótropo formado. Se columna en una columna cromatográfica de sílica gel con hexano / acetato de etilo 4:1 como eluyentes. Tras evaporar, se obtienen 30 mg (1.2 mmol, Rdto. 26%) de un sólido anaranjado que corresponde al producto **25**.

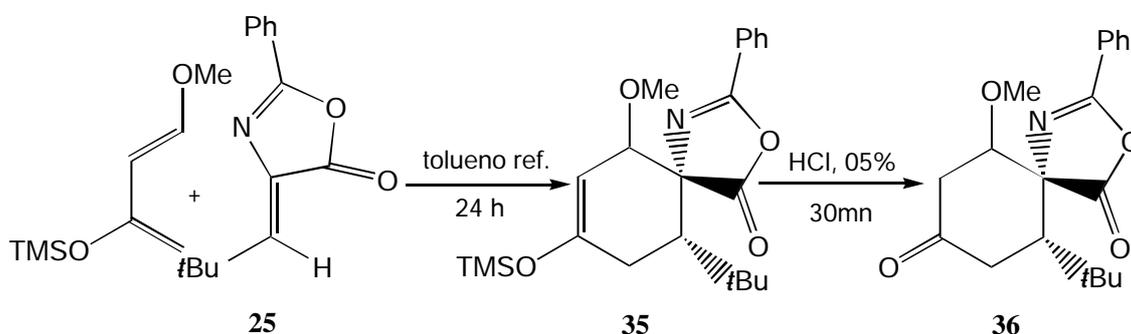
Datos espectroscópicos de 25.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.35 (s, 9 H); 6.65 (s, 1 H), 7.4 – 8.0 (m, 5 H, arom).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz): 29.88 (Me del *t*-Bu); 34.8 (C del *t*-Bu); 125.8, 128.1, 128.8, 133.0, 133.8 (C_2 + arom); 148.2 (C_1), 161.8 ($\text{NH}(\text{CO})\text{Ph}$); 167.6 ($-\text{COO}-$); 203.6 (CO).

IR (KBr) : 2961, 2929, 2868, 1807, 1747, 1720, 1665, 1597, 1567, 1453, 1353, 1323, 1294, 1264, 1226, 1151, 1100, 1071, 1052, 1026, 996, 922, 876, 845, 801, 701.

5.13 Obtención de los diastereoisómeros (*3RS,4RS,5SR*)-5-*terc*-butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **36a**, y (*3RS,4SR,5RS*)-5-*terc*-butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **36b**.

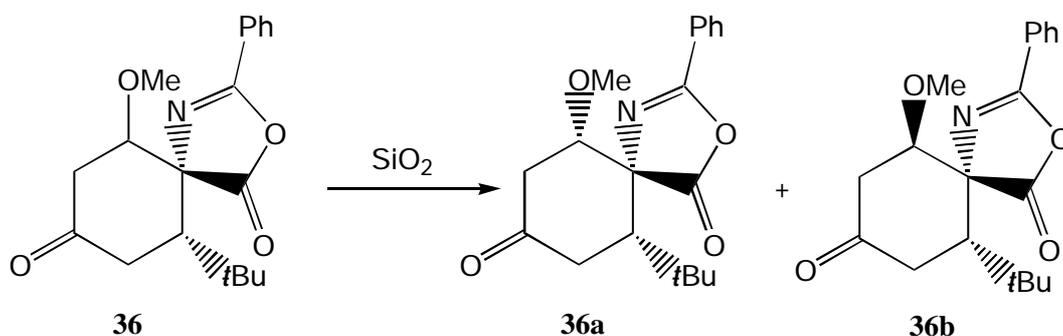


En un balón provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y refrigerante de reflujo, se introducen 0.4 g (1.5 mmol, 1.0 eq) de **25**, 0.3 g (1.5 mmol, 1.0 eq) de dieno de Danishefsky, 20 ml de tolueno anhidro y dejamos refluir la mezcla durante 24 h.

Se evapora el solvente y se introducen 20 ml de una disolución de HCl 0.05% / THF 4:1, dejándose agitar la mezcla durante 30 min. Seguidamente, se elimina el solvente y se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la solución previamente con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml) y posteriormente con otra

disolución saturada de NaHCO_3 . Se seca con sulfato de magnesio anhidro, se evapora y finalmente se obtiene 50 mg (1.51 mmol, Rdto. 69 %) de **36**.

5.14 Separación y caracterización de (*3RS,4RS,5SR*)-5-*terc*-butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **36a**, y (*3RS,4SR,5RS*)-5-*terc*-butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, **36b**.



Se introduce en una columna cromatográfica de SiO_2 0.5 g de **36** y se columna con hexano / acetato de etilo 3:1. Se evapora el solvente y se obtienen dos productos, los cuales fueron identificados mediante un experimento n.O.e como los aductos **36a** y **36b**. Del primero se obtuvieron 17 mg en forma de un aceite, mientras que del segundo se separaron 33 mg de un sólido blanco, el cual se pudo identificar por difracción de rayos X.

Datos espectroscópicos de 36a:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.87 (s, 9 H); 2.14 (dd, 1 H, $J_{5-6_{ax}} = 4.38$, $J_{5-6_{eq}} = 13.25$, H_5); 2.53 (dd, 1 H, $J_{6_{ax}-5} = 4.38$, $J_{6_{ax}-6_{eq}} = 13.8$, $H_{6_{ax}}$); 2.77 (d, 2 H, $J_{2_{ax}-2_{eq}} = J_{2-3} = 8.75$, $H_{2_{ax}} + H_{2_{eq}}$); 2.87 (t, 1 H, $J_{6_{eq}-6_{ax}} = 14.0$, $J_{6_{eq}-5} = 14$, $H_{6_{eq}}$); 3.21 (s, 3 H, OMe), 3.67 (t, 1 H, $J_{3-2_{eq}} = J_{3-2_{ax}} = 8.75$); 7.4 – 8.1 (m, arom).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): 28.8 (Me del *t*-Bu); 34.2 (C del *t*-Bu); 40.2 (C₆); 42.4 (C₂); 47.8 (C₅); 57.8 (OMe); 76.1 (C₄); 83.0 (C₃); 125.8, 128.1, 128.7, 132.7 (arom); 161.0 (NC(Ph)O); 180.1 (COO); 206.8 (CO).

IR (KBr) : 2961, 2927, 2880, 1817, 1723, 1653, 1450, 1369, 1322, 1293, 1108, 1016, 980, 950, 881, 700, 617 cm⁻¹.

E.M-CG: m/e (%): 329 (M⁺,1); 51.05 (2.5); 57 (3.1); 77 (24); ; 105 (100); 106 (8); 111 (4); 122 (5); 142 (1.6); 185 (2.1); 214 (9); 240 (“)

Datos físicos y espectroscópicos de 36b:

Punto de fusión: 138 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

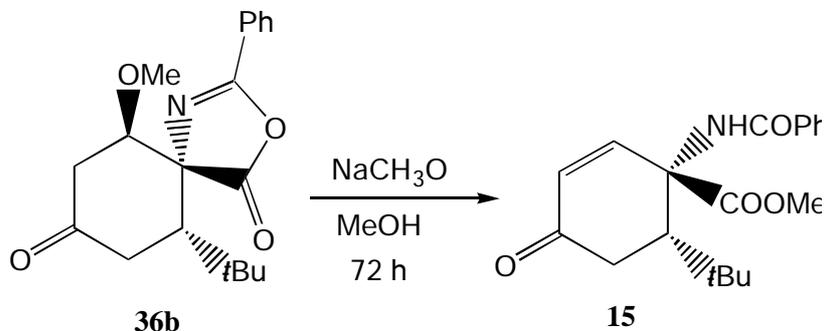
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu); 2.54- 2.90 (ac, 5 H, H_{2ax}, H_{2eq}, H₅, H_{6ax}, H_{6eq}); 3.32 (s, 3 H, OMe); 3.50 (dd, 1 H, J_{3-2eq} = 6.6, J_{3-2ax} = 3.6); 7.4 – 8.0 (m, 5 H, arom).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): 30.5 (Me del *t*-Bu); 36.0 (C del *t*-Bu); 41.5, 41.6 (C₂ + C₆); 49.1 (C₅); 60.3 (OMe); 75.7 (C₄); 84.3 (C₃); 127.7, 130.0, 130.8, 135.0 (arom); 163.1 (NC(Ph)O); 180.1 (COO); 210.2 (CO).

IR (film): 2986, 2962, 2932, 2834, 2362, 1827, 1713, 1618, 1579, 1485, 1420, 1395, 1271, 1255, 1206, 1152, 1102, 1071, 1052, 1011, 989, 967, 922, 878, 765, 740, 701 cm⁻¹.

E.M-CG: m/e (%): 329 (M⁺,1); 51 (3); 57 (3.5); 77 (27); 105 (100); 106 (9); 122 (14); 161 (5); 193 (4); 214 (16); 272 (2).

5.15 Obtención de (1*RS*,6*RS*)-1-benzoilamino-6-*terc*-butil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, 15.



En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se introducen 0.31 g (1.0 mmol, 1 eq) de **36b**, 0.1 g (2.0 mmol, 1 eq) de CH₃ONa y 40 ml de metanol anhidro y se agita la mezcla durante 72 horas a 0 °C.

Pasado este tiempo, se añaden gotas de HCl al 0.1 % hasta un pH neutro. A continuación se evapora el solvente y se le añaden 50 ml de CH₂Cl₂. Se seca el producto con MgSO₄ y se filtra para eliminar las impurezas. Se evapora nuevamente el disolvente y se columna el producto con sílica gel y hexano / acetato de etilo 4 : 1 como eluyente, aumentando la polaridad de esta mezcla hasta 2 : 1. Se obtiene un producto blanco que se identifica como la ciclohexenona **15**.

Datos físicos y espectroscópicos de 15:

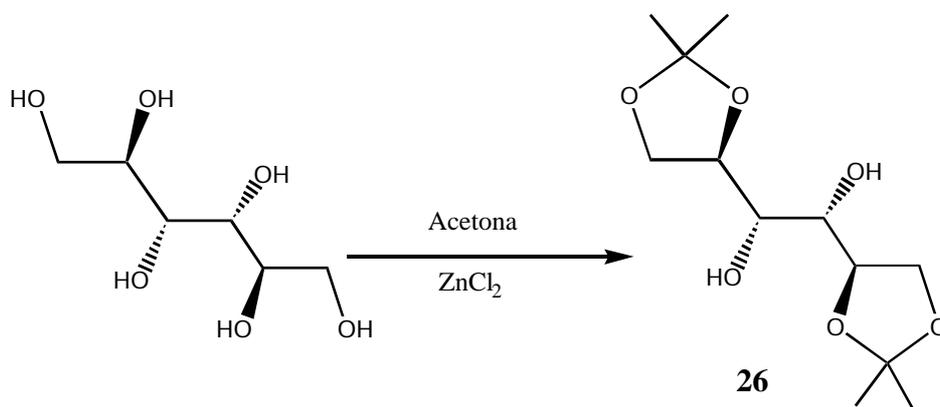
Punto de fusión: 124 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 0.93 (s, 3 H, *t*-Bu); 2.63 (dd, 1 H, J_{6-5eq} = 17.5 Hz, J_{6-5ax} = 5.1 Hz, H₆); 2.76 (a.c., 1 H, H_{5eq}); 3.43 (dd, 1 H, J_{5ax-5eq} = 13.8, J_{5ax-6} = 5.1, H_{ax}); 3.81 (s, 3 H, OMe); 6.17 (d, 1 H, H₂), 6.60 (d, 1 H, H₃); 7.3-7.9 (m, 5 H, aromáticos).

¹³C-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 28.65 (CH₃ del *t*-Bu); 34.2 (c del *t*-Bu); 37 (C₅); 47.4 (C₆); 53.6 (OMe); 63.2 (C₁), 126.8, 128.6, 129.7, 131.9, 133.8 (aromáticos + C₃); 150.9 (C₂); 165.14 (-CONH-); 171.3 (-COO-); 198.9 (CO).

IR (KBr): 3426, 2958, 2925, 1732, 1675, 1581, 1514, 1481, 1441, 1382, 1347, 1284, 1242, 1204, 1155, 1107, 1087 cm^{-1} .

5.16 Obtención de 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-D-manitol, **26**.



En un balón de 1 litro provisto de agitación mecánica, se depositan 200 ml de acetona. Seguidamente se añaden 45.5 g (0.3 mols, 2.7 eq) de ZnCl_2 y se deja agitar durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden 22.7 g (0.1 mols, 1 eq) de D-manitol y se deja el sistema bajo agitación a temperatura ambiente durante 14 horas.

Transcurrido este tiempo se añaden, poco a poco, 115 g de K_2CO_3 y se deja agitar el sistema durante 1 hora. Posteriormente se adicionan 22 ml de agua en dos porciones separadas por 15 minutos y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora más.

Finalmente, se filtra el sólido que se ha formado y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco que se recristaliza en MeOH / Tolueno. Así, se obtiene 24.3 g (92.6 mmol, Rdto. 74 %) de un sólido blanco que se identifica por sus datos espectroscópicos como 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-D-manitol, **26**.

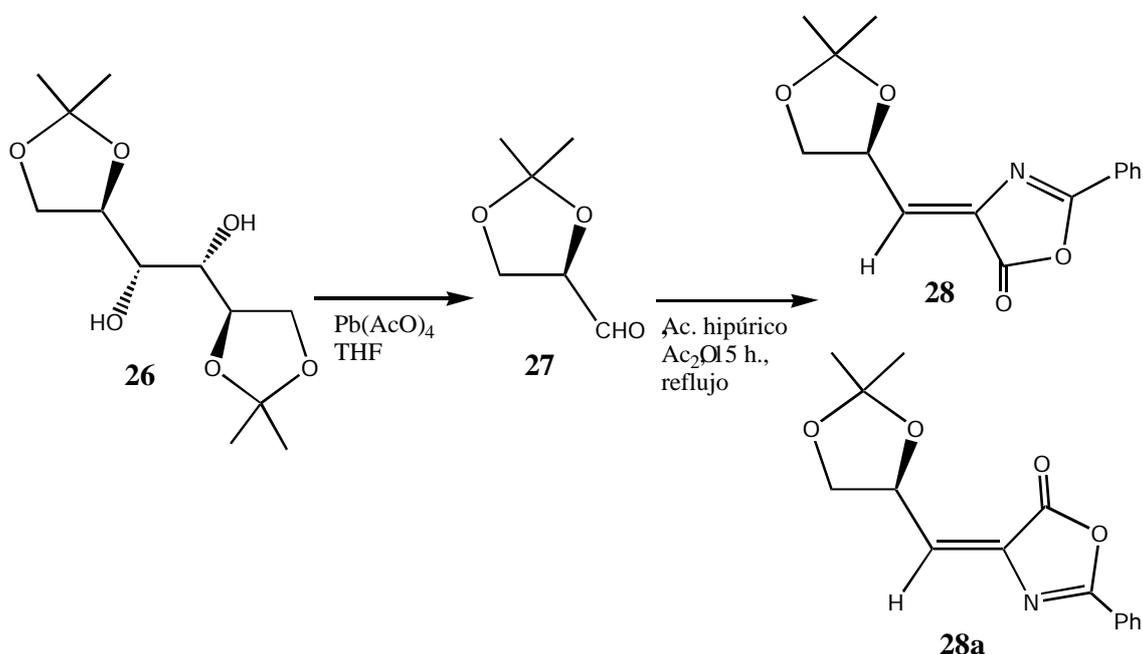
Datos físicos y espectroscópicos de 26:

$[\alpha]_D = +2.2^\circ$ (c=2.0, en CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.81 (s, 3 H, CH₃), 1.84 (s, 3 H, CH₃), 2.55 (dd, J=13.9 Hz, J'=7.3 Hz, 2 x H_{1a}, 1 H), 2.66 (dd, J=7.2 Hz, J'=4.5 Hz, 2 x H_{1b}, 2 H), 3.08 (m, 2 x H₂), 3.19 (s.a., 2 x OH), 5.24 (d, 2 x H₃, J₃₋₂ = 9.5 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 25.5, 26.9, 66.6, 70.2, 74.8, 108.1.

5.17 Obtención de Z-2-fenil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5(4H)-oxazolona, 28.



En un balón de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, corriente de argón y refrigerante a reflujo se adicionan, a 0°C, 3.3 g (7.56 mmol, 1.1 eq) de acetato de plomo(IV) sobre una disolución de D-manitol-bis-acetonido, **26**, (1.8 g, 6.87 mmol, 1.0 eq) en 60 ml de THF anhidro. Tras dejar agitar durante 10 minutos a 0°C, se añaden 1.6

g (8.94 mmol, 1.3 eq) de ácido hipúrico y 2.8 g (29.5 mmol, gran exceso) de anhídrido acético. Se eleva la temperatura del baño hasta 85°C, agitándose la mezcla resultante durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad extrayéndose el residuo resultante con cloroformo. Se añade solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, filtrándose el sólido formado a través de un embudo de tipo Buchner. Se separan, entonces, las fases, lavándose la orgánica con agua. Tras secar con sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente a presión reducida permite obtener una mezcla de los productos **28** y **28a** en proporción 5:1 (1.3 g totales, Rdto. 70%). La cromatografía a presión a través de sílica gel, eluyendo con hexano/acetato de etilo 85/15, permite aislar 1.2 g de **28** puro junto a mezclas de **28** y **28a**⁷⁵.

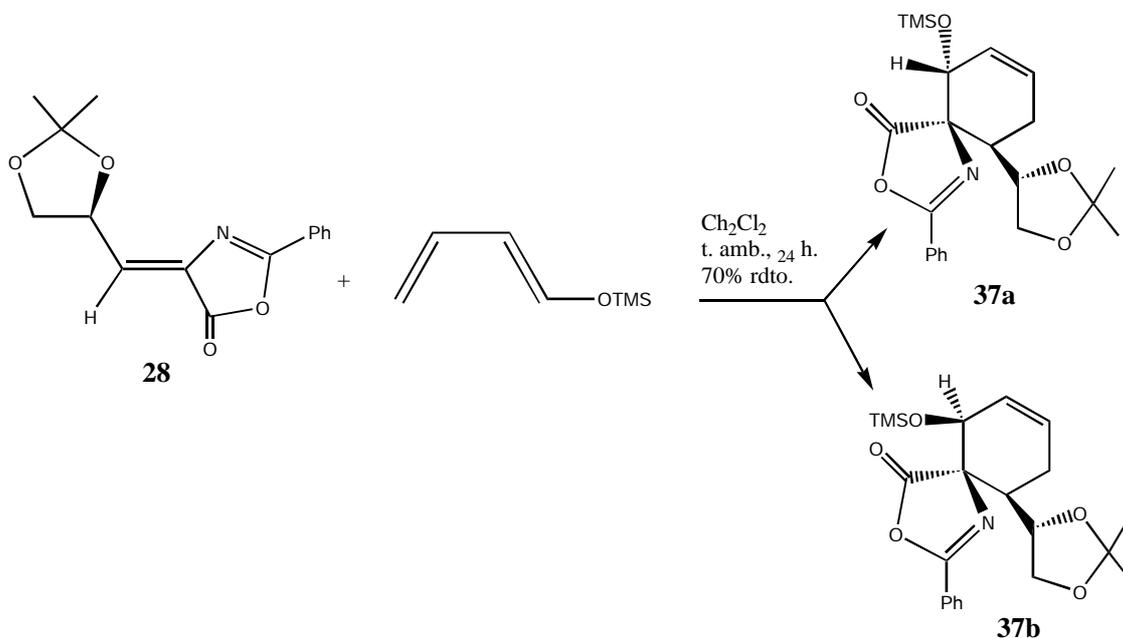
Datos espectroscópicos de 28:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.42 (s, 3 H,CH₃), 1.46 (s, 3 H,CH₃), 3.80 (dd, J=8.3 Hz, J'=6.7 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J=8.3 Hz, J'=6.7 Hz, 1 H), 5.36 (ddd, J=7.5 Hz, J'=6.7, J''=6.7 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.42-8.08 (abs.compl., 5 H, arom).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 25.5, 26.5, 68.9, 72.2, 110.3, 125.0, 128.4, 128.9, 133.6, 133.9, 136.9, 163.9, 165.4

⁷⁵ Combs, A.P.; Armstrong, R.W.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**, 33, 6419.

5.18 Reacción de Diels-Alder entre *Z*-2-fenil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5(4*H*)-oxazolona, **28**, y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y tubo de cloruro cálcico se disuelven 0.7 g (2.6 mmol, 1.0 eq) de **28** en 25 ml de diclorometano anhidro. Se añaden sobre dicha disolución 2.2 ml (12.8 mmol, 5.0 eq) de 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, dejándose agitar el sistema durante 24 horas a temperatura ambiente hasta observar la desaparición total del producto de partida **28** mediante CG. El crudo resultante se evapora a sequedad obteniéndose un denso aceite que se cromatografía a presión a través de sílica gel, eluyendo con hexano/acetato de etilo 85/15, obteniéndose 254 mg (0.6 mmol, Rdto. 24%) del aducto de estequiometría *syn-endo* (*1R,2R,3R*)-3-[(*4S*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'*H*)-oxazolona]}-1-trimetilsilil-oxi-5-ciclohexeno **37a** y 465 mg (1.1 mmol, Rdto. 45%) del aducto de estequiometría *syn-exo* (*1R,2S,3S*)-3-[(*4S*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'*H*)-oxazolona]}-1-trimetilsilil-oxi-5-ciclohexeno **37b**^{76,77}.

⁷⁶ Ortuño, R.M.; Ibarzo, J.; d'Angelo, J.; Dumas, F.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **1996**, 7, 127

Datos físicos y espectroscópicos de 37a:

Punto de fusión: 96 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

$[\alpha]_D = +153^\circ$ (c=1.63, en CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.14 (s, 3 H, CH₃), 1.23 (s, 3 H, CH₃), 2.30-2.36 (abs.compl., 2 H, H_c-H_{c'}), 2.61 (m, 1 H, H_b), 3.73-3.85 (abs.compl., 2 H, H_g-H_{g'}), 3.95 (dd, J_{f-g}= 14.1 Hz, J_{f-b}= 6.2 Hz, 1 H, H_f), 4.70 (s.a., 1 H, H_a), 5.57 (dd, J_{e-d} = 10.0 Hz, J_{e-a}= 1.7 Hz, 1H, H_e), 5.88 (m, 1 H, H_d), 7.56-7.41 (abs.compl., 3 H, arom), 8.02-7.98 (abs.compl., 3 H, arom.)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 24.7, 25.6 (2 C), 40.9, 66.9, 72.9, 74.6, 75.5, 108.6, 125.9, 127.1 (2 C), 127.9 (2 C), 128.1, 128.4, 132.3, 161.0, 180.2

IR (KBr): 3036, 2987, 2952, 2889, 1820 (C=O), 1658, 1250, 1103, 885, 850 (cm⁻¹)

E.M-CG: m/e (%): 415.2 (M,1), 400 (1), 314 (4), 143 (13), 142 (100), 105 (54), 77 (20), 73 (32), 43 (13).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₂ H ₂₉ O ₅ NSi	C=63.67%	H=7.04%	N=3.38%
Experimental	C=63.60%	H=7.14%	N=3.14%

Datos físicos y espectroscópicos de 37b:

⁷⁷Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1025.

Punto de fusión: 98 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).

$[\alpha]_D = -120^\circ$ (c=0.68, en CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.23 (s, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 3 H, CH₃), 2.09 (m, 1 H, H_c/H_{c'}), 2.71 (dd, J_{c-c'} = 5.5 Hz, J_{c-b} = 2.9 Hz, 1 H, H_c/H_{c'}), 2.79 (dd, J_{b-f} = 5.5 Hz, J_{b-c} = 2.6 Hz, 1 H, H_b), 3.66 (1H, H_f), 4.24-4.38 (abs.compl., 2 H, H_g, H_{g'}), 4.46 (s.a., 1 H, H_a), 5.51 (m, 1 H, H_e), 5.90 (m, 1 H, H_d), 7.42-7.97 (abs. compl., 5 H, arom.)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 23.3, 25.8, 26.5, 42.7, 69.2, 69.9, 74.1, 75.1, 107.9, 125.6, 125.9, 127.8 (2 C), 133.6, 160.7, 175.6

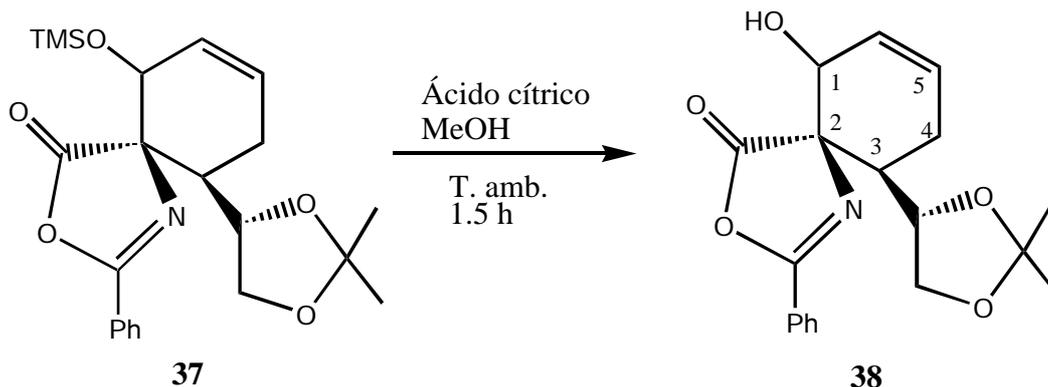
IR (KBr) 3043, 2987, 2925, 2938, 2889, 1820 (C=O), 1658, 1250, 1103, 1054, 835 (cm⁻¹)

E.M-CG: m/e (%): 415 (M,1), 400 (1), 314 (4), 143 (13), 142 (100), 105 (66), 77 (23), 73, (39), 43 (16)

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₂ H ₂₉ O ₅ NSi	C=63.67%	H=7.04%	N=3.38%
Experimental	C=63.54%	H=7.18%	N=3.41%

5.19 Obtención de los diastereoisómeros (1*R*, 2*R*, 3*R*)-3-[(4*S*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'H)-oxazolona]}-5-ciclohexen-1-ol, 38a, (1*R*,2*S*,3*S*)-3-[(4*S*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'H)-oxazolona]}-5-ciclohexen-1-ol, 38b.



En un balón de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética y tubo de cloruro cálcico se disuelven 0.2 g (0.48 mmol, 1.0 eq) de **37a** en 12 ml de metanol. Sobre esta disolución se añaden 0.18 g (0.96 mmol, 2.0 eq) de ácido cítrico disueltos en 10 ml de metanol. La disolución resultante se mantiene bajo agitación durante 30 minutos hasta observarse la desaparición total del producto de partida **37a**. El crudo de la reacción se diluye inicialmente con diclorometano lavándose posteriormente con agua saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, evaporándose el disolvente a sequedad con la ayuda de un rotavapor. Se obtiene de esta forma un denso aceite que se cromatografía a presión a través de sílica gel, eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo, aislándose de esta forma 140 mg (0.41 mmol, Rdto. 85%) de un producto identificado como **38a**. La aplicación de la misma metodología para el substrato **37b** (100 mg, 0.24 mmol) permite aislar 74 mg (Rdto. 90%) de **38b**^{78,79}.

⁷⁸ Ortuño, R.M.; Ibarzo, J.; d'Angelo, J.; Dumas, F.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 127

⁷⁹ Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1025.

Datos físicos y espectroscópicos de 38a:

$[\alpha]_D = +194.8^\circ$ (c=2.32, en CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.17 (s, 3 H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 2.08 (d ancho, $J_{\text{OH-a}} = 10.9$ Hz, OH), 2.22-2.29 (abs.compl., 2 H, $\text{H}_c\text{-H}_c'$), 2.57 (m, 1 H, H_b), 3.69-3.83 (abs.compl., 2 H, $\text{H}_f\text{-H}_g$), 3.94 (dd, $J_{g'-g} = 13.9$ Hz, $J_{g'-f} = 6.2$ Hz, 1 H, H_g'), 4.55 (m, 1 H, H_a), 5.61 (dd, $J_{e-d} = 10.2$ Hz, $J_{e-a} = 2.2$ Hz, 1 H, H_e), 5.86 (m, 1 H, H_d), 7.40-8.00 (abs.compl., 5 H, arom).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): 24.6, 25.1, 41.1, 66.7, 72.1, 74.1, 75.2, 108.7, 125.6, 127.6, 128.0 (2 C), 132.8, 162.4, 179.6

IR (film): 3557-3240 (OH), 3037, 2980, 1813 (C=O), 1651, 1377, 1300, 1215, 1152, 1061, 969 (cm^{-1})

E.M-CG: m/e (%): 299.1 (M-44,1), 241 (1), 199 (16), 118 (16), 105 (98), 101 (16), 77 (100), 73 (13), 59 (11), 51 (32), 43 (91), 41 (18).

Datos espectroscópicos de 38b:

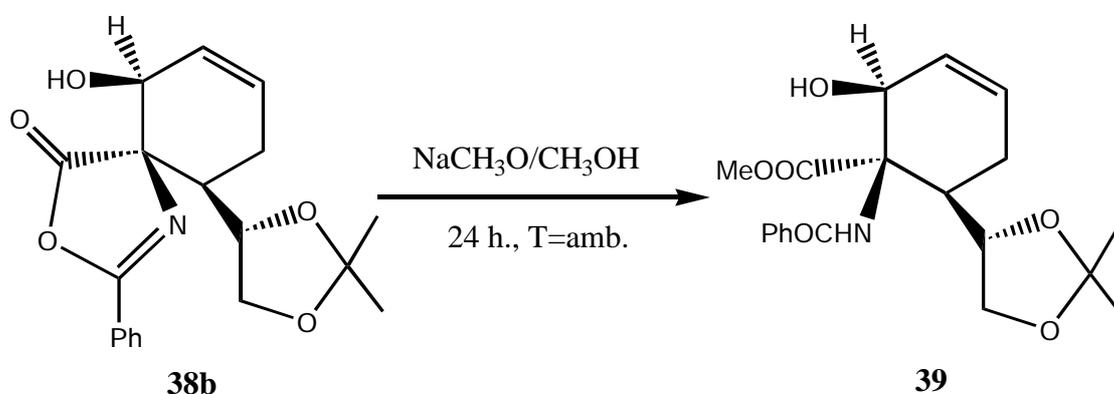
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.28 (s, 3 H, CH_3), 1.30 (s, 3 H, CH_3), 2.39 (m, 1 H, H_c), 2.48 (m, 1 H, H_c'), 2.57 (m, 1 H, H_b), 2.65 (d ancho, $J = 5.1$ Hz, 1 H, OH), 3.70 (ft, $J_{f-b} = J_{f-g} = 7.7$ Hz, 1 H, H_f), 4.11-4.33 (abs. compl., 3 H, $\text{H}_a\text{-H}_g\text{-H}_g'$), 5.77 (dd, $J_{e-d} = 10.2$ Hz, $J_{e-a} = 2.9$ Hz, 1 H, H_e), 6.03 (m, 1 H, H_d), 7.42-7.97 (abs. compl., 2 H, arom.)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): 23.9, 25.2, 26.1, 40.6, 68.5, 73.6, 75.0, 108.5, 124.3, 125.5, 127.8, 127.9, 128.7 (2 C), 129.8, 132.8, 161.3, 177.2

IR (film): 3592-3198 (OH), 3036, 2987, 2931, 1813 (C=O), 1651, 1447, 1377, 1215, 1152, 1054 (cm^{-1})

E.M-CG: m/e (%): 299.1 (M-44,2), 241 (1), 199 (19), 118 (16), 105 (100), 101 (14), 77 (79), 51 (21), 43 (60), 41 (12)

5.20 Obtención de **(1R,2S,6R)-1-benzoilamino-2-hidroxi-6-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]ciclohex-3-en-1-carboxilato de metilo, 39.**



En un balón de 50 ml de capacidad introducimos 0.1 g (0.3 mmol) de la azlactona **38b** y 10 mg de NaOMe en metanol (15 ml). Agitamos a temperatura ambiente durante 24 horas y, pasado este tiempo, eliminamos el solvente y cromatografiamos el residuo en una mezcla 1:7 de acetato de etilo/hexano, obteniéndose 70 mg (Rdto 67%) de un sólido blanco que corresponde a **39**^{78,79}.

Datos físicos y espectroscópicos de 39:

Punto de fusión: 154 ± 1 °C (AcOEt/Pentano)

$[\alpha]_{\text{D}} = -68.0^\circ$ (c=1.79, en CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 2.29-2.33 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{H}_{\text{eq}}$), 2.70 (dd, $J_{6-5\text{eq}}=J_{6-2\text{ax}}= 1.5$ Hz, 1 H, H_6), 3.76 (dd, $J_{5'a-5'b}= 6.6$ Hz, $J_{5'a-4'}= 3.7$ Hz, 1 H, $\text{H}_{5'a}$), 3.80 (s, OCH_3), 4.05 (dd, $J_{5'b-5'a}= 7.3$ Hz, $J_{5'b-4'}= 7.1$ Hz, 1 H,

H_{5'b}), 4.28 (t, J_{4'.5'a}=J_{4'.5'b}= 6.6 Hz, 1 H, H_{4'}), 4.72 (m, 1 h, H₂), 5.69 (abs.compl., 2 H, H₃, H₄), 6.98 (sa, 1 H, -NH-), 7.38-7.83 (abs.compl., 5 H, arom)

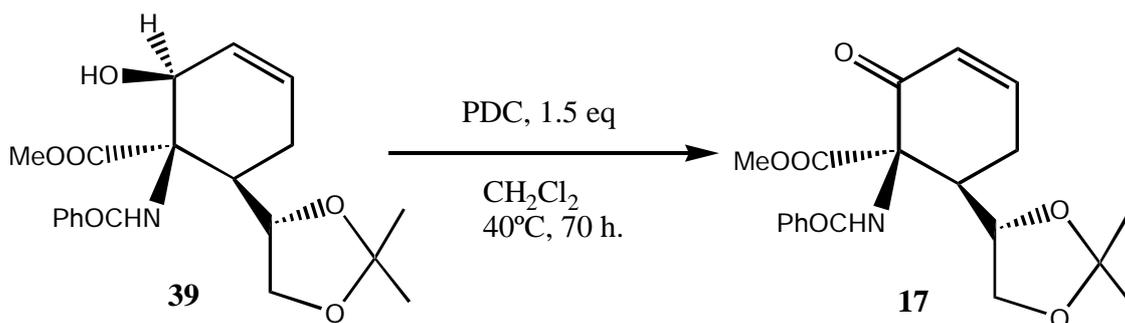
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 21.9, 24.9, 27.0, 29.6, 40.3, 53.0, 66.8, 68.9, 71.8, 75.3, 110.3, 125.6, 127.9, 128.5, 129.7, 131.9, 124.3, 168.4, 171.8

IR (KBr): 3374, 3253, 1746, 1736, 1661, 1602 (cm⁻¹)

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₀ H ₂₅ NO ₆	C=63.99%	H=6.71%	N=3.73%
Experimental	C=64.00%	H=6.61%	N=3.72%

5.21 Obtención de (1*R*, 6*R*)-1-benzoilamino-6-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-2-oxociclohex-3-en-1-carboxilato de metilo, **17**.



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética se introducen 0.2 g (0.5 mmol) del alcohol **39** y 0.3 g (0.7 mmol) de PDC en 25 ml de diclorometano anhidro y se agita a 40°C durante 70 horas. Pasado este tiempo, se elimina el solvente y se cromatografía el residuo con hexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente, recuperándose 19 mg del producto de partida y 180 mg de **17** (100% sobre el reactivo **39**) en forma de sólido blanco⁷⁹.

Datos físicos y espectroscópicos de 17:**Punto de fusión:** 123 ± 1 °C (AcOEt/Pentano) $[\alpha]_D = -186.3^\circ$ (c=1.1, en CHCl₃)

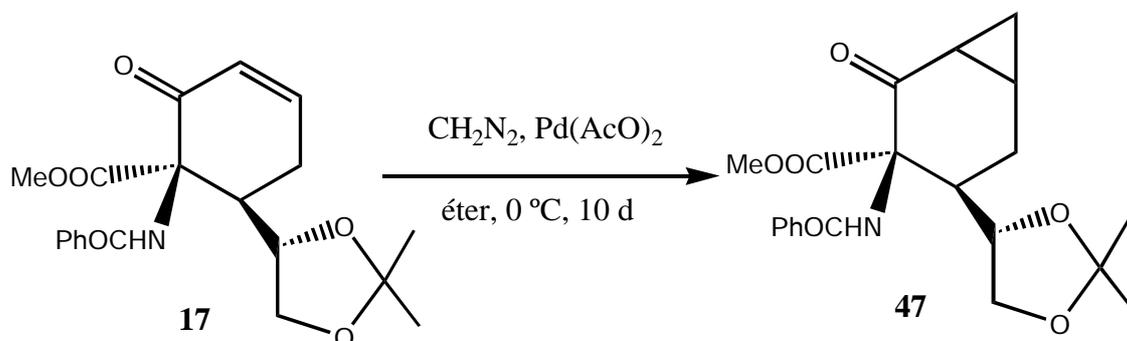
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.19 (s, 3 H, CH₃), 1.29 (s, 3 H, CH₃), 2.69 (m, 1 H, H_{5a}), 3.20 (m, 1 H, H_{5b}), 3.49 (m, 1 H, H₆), 3.66 (dd, $J_{5'a-5'b} = J_{5'a-4'} = 8.9$ Hz, 1 H, H_{5'a}), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.98 (dd, $J_{5'b-5'a} = J_{5'b-4'} = 8.8$ Hz, 1 H, H_{5'b}), 4.23 (m, 1 H, H_{4'}), 6.08 (m, 1 H, H₃), 6.94 (m, H₄), 7.41-7.85 (abs.compl., 5 H, arom), 7.94 (sa, 1 H, -NH-)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 24.3, 25.0, 25.9, 41.1, 53.2, 67.3, 67.9, 73.9, 109.4, 125.3, 127.2, 128.6, 132.1, 133.1, 151.5, 166.9, 167.8, 189.6

IR (KBr): 3385, 1745, 1702, 1674 (cm⁻¹)**Análisis elemental:**

Calculado para C ₂₀ H ₂₅ NO ₆	C=64.33%	H=6.21%	N=3.75%
Experimental	C=64.37%	H=6.11%	N=3.53%

5.22 Obtención de (1*R**,3*R*,4*R*,6*R**)-3-Benzoilamino-4-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1'-3'-dioxolo)-3-metoxicarbonilbicyclo[4.1.0]-heptan-2-ona, **47**.



Una solución etérea con exceso de diazometano fue destilada sobre una mezcla con agitación de 110 mg de **17** (3.2 mmol, 1 eq) y 65 mg de Pd(AcO)₂ (3.2 mmol, 1 eq) en 15 ml de éter por cinco veces en el plazo de 2.5 días. En cada ocasión, la mezcla fue enfriada a 0 °C antes de adicionar el diazometano y, posteriormente, agitada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de *celite*, se eliminó el solvente y el residuo fue cromatografiado (con mezclas de acetato de etilo y hexano) para obtenerse el compuesto **47** como una mezcla diastereoisomérica 4:1 (56 mg, Rdto. 50%). El isómero mayoritario era un aceite que pudo ser identificado por sus datos espectroscópicos.

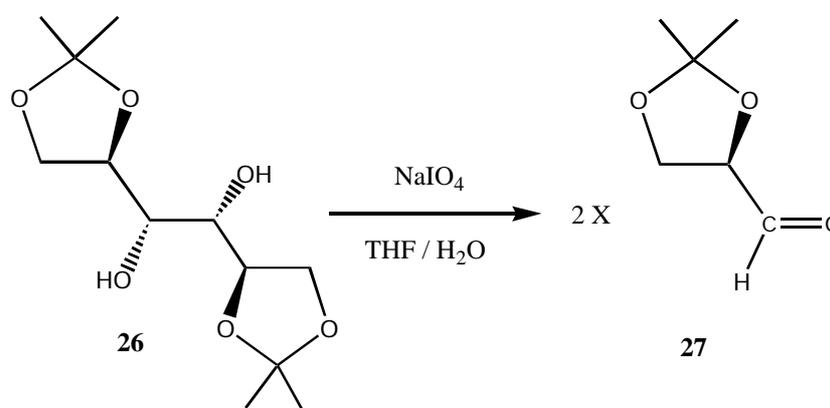
Datos espectroscópicos de 47:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.19 (m, 1 H, H_{7a}), 1.25 (s, 3 H, Me), 1.36 (s, 3 H, Me), 1.50 (m, 1 H, H_{7b}), 1.93 (m, 1 H, H₆), 2.07-2.26 (abs. comp., 2 H, H₅), 2.42 (m, 1 H, H₁), 2.70 (m, 1 H, H₄), 3.24 (m, 1 H, H_{5'a}), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.94 (m, H_{5'b}), 4.08 (m, 1 H, H_{4'}), 7.70 (m, arom.), 8.24 (sa, 1 H, -NH-)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 13.3, 19.0, 20.9, 21.5, 25.6, 25.7, 26.4, 26.9, 27.1, 30.6, 39.2, 42.5, 47.6, 54.0, 54.8, 68.0, 68.1, 68.7, 74.4, 76.4, 109.4, 128.1, 128.2, 129.6, 129.9, 132.9, 133.0, 134.1, 134.3, 167.8, 201.8.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{21}H_{25}NO_6 \cdot x \text{ H}_2O$	C=63.32%	H=6.61%	N=3.53%
Experimental	C=63.09%	H=6.55%	N=3.14%

5.23 Obtención de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído, 27.

En un balón de reacción de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 10 g (38 mmol, 1 eq) de 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-D-manitol, **26**, en 100 ml de THF y se va añadiendo lentamente una emulsión de 13.5 g (40 mmol, 1 eq) de NaIO₄ en 15 ml de agua y 21 ml de THF. Se deja evolucionar la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionan 200 ml de éter etílico y se deja agitando durante 15 minutos más.

Transcurrido este tiempo, se filtra la solución resultante y el disolvente orgánico se evapora a presión reducida. Se hacen extracciones del residuo obtenido con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml), se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida en un rotovapor (con precaución debido a la alta volatilidad del producto resultante) y se obtienen 9.4 g (71 mmol, Rdto. 93 %) de un aceite correspondiente a D-gliceraldehído, **27**.⁸⁰

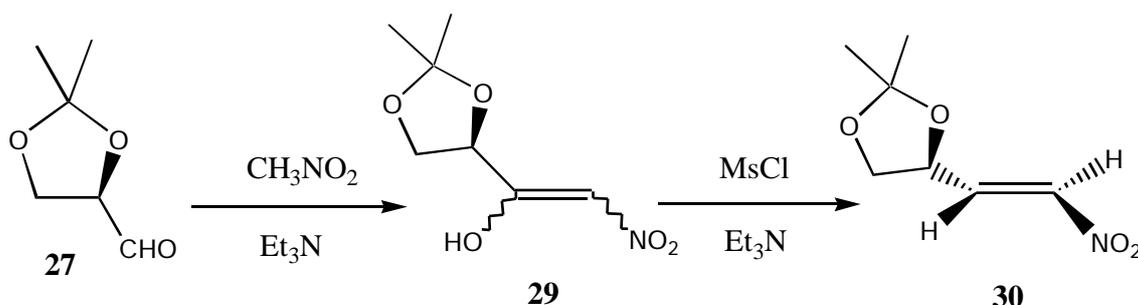
⁸⁰ Morpain, C.; Nasser, B.; Launde, B.; Latruffe, N.; OPPI BRIEFS, **1990**, 22, 540.

Datos espectroscópicos de 27:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.40 y 1.45 (s, 2xMe, 6H), 3.95-4.50 (a.c., H_2 , H_{3a} , H_{3b}), 9.75 (d, H_1 , $J = 1.7$ Hz)

IR (KBr) (cm^{-1}): 2400 (b.a., OH), 1740 (CO).

5.24 Obtención de (3S)-3,4-O-isopropiliden-3,4-dihidroxi-1-nitro-(E)-1-buteno, 30.



En un balón de 10 ml provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se introducen 0.8 g (6.1 mmol, 1eq) de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehído, **27**, y a continuación se añaden 2.2 ml (40.6 mmol, 6.6 eq) de CH_3NO_2 . Finalmente, se adicionan 0.5 ml de trietilamina (3.6 mmol, 0.6 eq) y se deja evolucionar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas.

Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo oleoso amarillo, que se disuelve en 10 ml de AcOEt y se extrae con agua (3 x 5 ml), a fin de eliminar el exceso de trietilamina. A continuación, se juntan las fases acuosas y se realizan extracciones con AcOEt (2 x 20 ml) para recuperar el posible alcohol que haya podido pasar a la fase acuosa. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 anhidro, y se evapora el solvente a presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso que es columnado en sílica gel con una mezcla de

CH₂Cl₂ / Éter (2:1). De esta forma se obtiene un sólido blanco que se recrystaliza en AcOEt /pentano rindiendo 943 mg (5 mmol, Rdto. 80 %) del nitroalcohol **29**.

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética y de corriente de nitrógeno se disuelve 1 g (5.2 mmol, 1 eq) de 1-[2,2-dimetil-(4*R*)-1,3-dioxol-4-il]-2-nitro-1-etano, **29**, en 15 ml de diclorometano previamente anhidrizado. A continuación, se sumerge en un baño de agua y hielo a fin de que la disolución alcance la temperatura de 0°C. Una vez alcanzada, añadimos 1.5 ml (10.5 mmol, 2 eq) de trietilamina y posteriormente, poco a poco, se adicionan 0.5 ml (6.0 mmol, 1.15 eq) de cloruro de mesilo. La reacción es instantánea y, una vez finalizada la adición de los reactivos, se disuelve el crudo de la reacción, de un color anaranjado, en 5 ml más de CH₂Cl₂, lavándose con una solución acuosa saturada de NaCl (2 x 10 ml). Se hacen extracciones de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro y, finalmente, se evapora el solvente a presión reducida obteniéndose un residuo oleoso y amarillento que se columna a presión reducida, eluyendo con una mezcla AcOEt / Hexano 1:2, para obtener 541 mg (3.1 mmol, Rdto. 60 %) de la nitroolefina **30**. Esta reacción de deshidratación da selectivamente un isómero de la olefina, concretamente, la olefina *trans*⁸¹.

Datos físicos y espectroscópicos de 30:

Punto de ebullición: 72-74 °C.

$[\alpha]_D = +35.6^\circ$ (c=1.1, en CHCl₃)

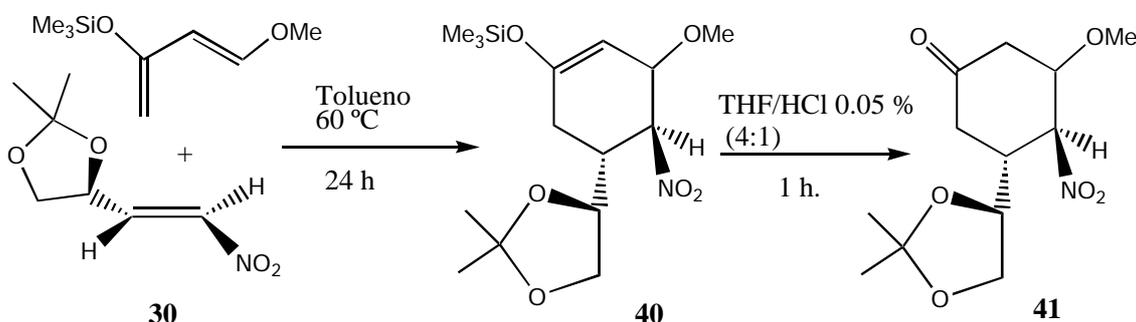
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 1.38 y 1.43 (s, 2xMe, 6H), 3.73 (dd, J_{5'a-5'b} = 8.8 Hz, J_{5'a-4a} = 7.3 Hz, H_{5'a}, 1H), 4.24 (dd, J_{5'b-5'a} = 8.8 Hz, J_{5'b-4'} = 7.3 Hz, H_{5'b}, 1H), 4.76 (t, J = 7.3 Hz, H₄, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, H₁-H₂, 2H).

⁸¹ Ayerbe, M.; Cossío, F.P.; *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 4447.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz): 25.4 y 26.3 (2 x Me), 68.3 ($\text{C}_{5'}$), 72.0 ($\text{C}_{4'}$), 110.5 ($\text{C}_{2'}$), 138.9 y 140.3 ($\text{C}_1=\text{C}_2$).

IR (KBr): 1527, 1353 (NO_2), (cm^{-1})

5.25 (3S,4S)-3-Metoxi-5-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1', 3'-dioxolo)]-4-nitrociclohexan-1-ona, **41**.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética introducimos 170 mg (10.0 mmol) de la nitroolefina **30** y 0.2 g (10.9 mmol) de dieno de Danishefsky en tolueno (40ml) y se agita a 60°C durante 24 horas. Pasado este tiempo, se elimina el solvente y se añade al residuo una solución 1:4 al 0.05% de HCl-THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se elimina el solvente hasta sequedad. El residuo se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo 2:1 como eluyente y se obtienen 65 mg (Rdto. 35%) de un sólido blanco identificado como **41**⁸².

Datos físicos y espectroscópicos de 41:

Punto de fusión: 117 ± 1 °C (AcOEt/Pentano)

⁸² Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1025.

$[\alpha]_D = -25.5^\circ$ (c=1.02, en CHCl_3)

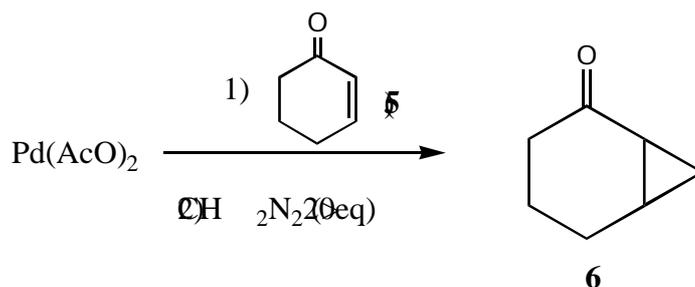
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.28 (s, 3 H, CH_3), 1.39 (s, 3 H, CH_3), 2.37-2.48 (abs. compl., 4 H, H_{2a} , H_3 , H_{6a} , H_{6b}), 2.93 (dd, $J_{2b-2a}=14.8$, $J_{2b-3}=4.9$ Hz, 1 H, H_{2b}), 3.32 (s, 3 H, OMe), 3.60 (dd, $J_{5'a-5'b}=8.3$ Hz, $J_{5'a-4'}=5.1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{5'a}$), 3.89-4.10 (abs.compl., 3 H, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{5'b}$, H_3), 4.78-4.85 (m, 1 H, H_4)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): 24.3 y 25.7 (2 x Me), 37.4 (C_6), 39.1 (C_3), 43.7 (C_2), 57.4 (OMe), 65.9 (C_5), 73.1 (C_4), 78.3 (C_3), 89.8 (C_4), 100.0 (C_2)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	C=52.74%	H=7.01%	N=5.13%
Experimental	C=52.88%	H=6.90%	N=5.14%

5.26 Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH_2N_2 y catálisis de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (orden de adición normal).



En un balón sin esmerilar provisto de agitación magnética se introducen 50 g (5.2 mmol, 1 eq) de ciclohexenona, 112 mg (5.2 mmol, 1 eq) de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y 10 ml de CH_2Cl_2 . A continuación, se destila el CH_2N_2 proveniente de la descomposición de Diazald en medio básico, tal y como se ha explicado en el apartado 5.10. Se deja la reacción agitando durante 3 horas y, pasado este tiempo, se elimina el CH_2N_2 remanente con una corriente de nitrógeno. Se filtra sobre *Celite* (piedra calcárea finamente dividida) y se determina la proporción de los productos mediante una CG. El

ciclopropano se puede purificar cromatografiándolo a presión a través de sílica gel y eluyendo con mezclas de acetato de etilo /hexano, obteniéndose **6** con un rendimiento del 80 %.

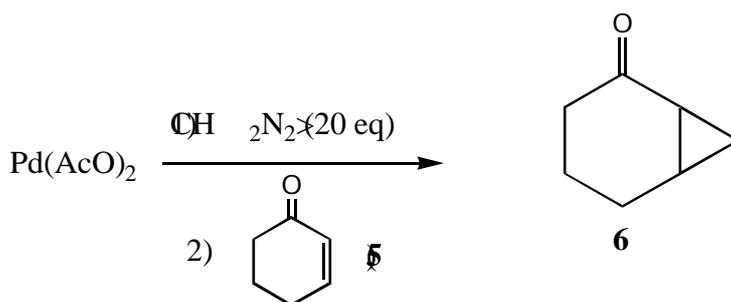
Datos espectroscópicos del producto 6.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 0.98 (m, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 1.49-1.66 (abs. compl., 3 H), 1.78-2.01 (abs. compl., 3 H), 2.14 (t, J=4.4 Hz, 1 H), 2.21 (dd, J=5.1 Hz, J'=4.4 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 10.0, 17.3, 17.6, 21.1, 25.6, 36.6, 209.1.

E/M, m/e (%): 110 (M,61), 82 (43), 81 (37), 68 (34), 67 (72), 55 (71), 54 (100).

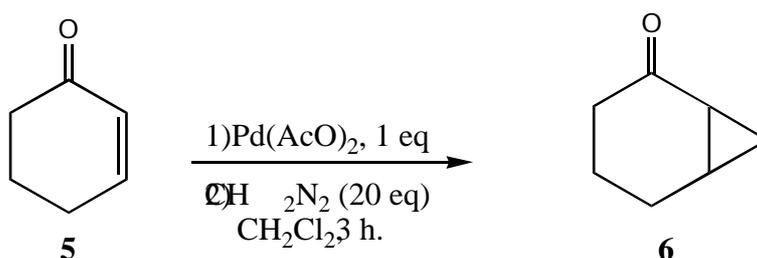
5.27 Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH₂N₂ destilado y catálisis de Pd(AcO)₂ (orden de adición inverso).



En un balón sin esmerilar provisto de agitación magnética se introducen 121 mg (5.4 mmol, 1 eq) de Pd(AcO)₂ y 10 ml de CH₂Cl₂. A continuación, se destila el CH₂N₂ proveniente de la descomposición de *Diazald* en medio básico, tal y como se ha explicado en el apartado 5.10. Se deja la reacción agitando durante 5 minutos y, pasado este tiempo, se adicionan 52 g (5.4 mmol, 1 eq) de ciclohexenona. Se deja la reacción agitando durante 3 horas y, a continuación, se elimina el CH₂N₂ remanente con una

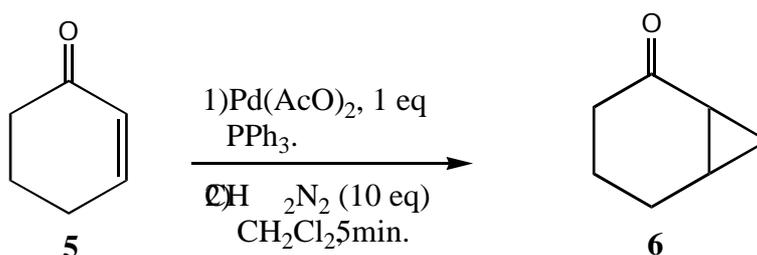
corriente de nitrógeno. Se filtra sobre *Celite* y se determina la proporción de los productos mediante una CG.

5.28 Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH_2N_2 valorado y catálisis de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$.



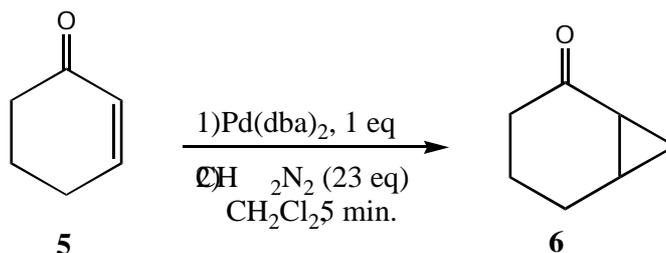
En un balón sin esmerilar provisto de agitación magnética se introducen 25 g (2.6 mmol, 1 eq) de ciclohexenona, 56 mg (2.6 mmol, 1 eq) de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y 10 ml de CH_2Cl_2 . A continuación, se añaden 20 ml (20 eq) de una solución 0.25 M de CH_2N_2 en CH_2Cl_2 como se ha mostrado en el apartado 5.10. Se produce una fuerte efervescencia y, cuando ésta finaliza, se tapa el balón y se agitan los reactivos durante 3 horas. Pasado este tiempo, se elimina el CH_2N_2 remanente con una corriente de nitrógeno. Se filtra sobre *Celite* y se determina la proporción de los productos mediante una CG, obteniéndose el producto **6** en una proporción 8/1 respecto a la ciclohexenona.

5.29 Reacción de ciclopropanación de ciclohexenona con CH_2N_2 , catálisis de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y PPh_3 libre en seno de reacción.



En un balón provisto de agitación magnética se introducen 103 mg (1.07 mmol, 1 eq) de ciclohexenona, 240 mg (1.07 mmol, 1 eq) de Pd(AcO)₂ y 280 mg (1.07 mmol, 1 eq) de PPh₃ en 10 ml de CH₂Cl₂. A continuación, se añade lentamente 35 ml de diazometano en solución 0.3 M (10 eq) y, cuando finaliza la efervescencia, se evapora el solvente con una corriente de nitrógeno y se filtra sobre *Celite*. Un análisis por cromatografía de gases nos muestra la formación del producto ciclopropanado en una proporción 1:1 respecto a la ciclohexenona.

5.30 Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH₂N₂ destilado y catálisis de Pd(dba)₂.



En un balón provisto de agitación magnética se introducen 59 mg (0.61 mmol, 1 eq) de ciclohexenona, 351 mg (0.61 mmol, 1 eq) de Pd(dba)₂ y 10 ml de CH₂Cl₂. A continuación se añaden lentamente 40 ml de diazometano en solución 0.3 M (23 eq) y, cuando finaliza la efervescencia, se evapora el solvente con una corriente de nitrógeno y se filtra sobre *Celite*. Un análisis por cromatografía de gases nos muestra la formación del producto ciclopropanado en una proporción 2:1 respecto a la ciclohexenona.

Datos espectroscópicos de la DBA monociclopropanada:

E.M-CG: m/e (%): 248 (M,18), 229 (1), 202 (1), 171 (6), 157 (25), 131 (100), 114 (35), 103 (58), 91 (21), 77 (33), 51 (10), 39 (7).

Datos espectroscópicos de la DBA diciclopropanada:

E.M-CG: m/e (%):262 (M,12), 244 (1), 218 (1), 205 (2), 180 (3), 171 (61), 157 (22), 151 (23), 145 (80), 127 (80), 115 (100), 103 (8), 91 (70), 77 (12), 51 (9), 39 (14).