



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN MEDIANTE
CATÁLISIS POR FOSFINAS A PARTIR DE ALENOS Y
DERIVADOS DE TROPONA**

Autora: Nerea Medrano

Tutor: Rubén Manzano

2023

CONTENIDO

Resumen-Abstract.....	3
Abreviaturas y acrónimos	4
1. Introducción	5
1.1. Síntesis de alenos	7
1.1.1. El esqueleto carbonado alénico está presente en el sustrato	7
1.1.2. El esqueleto carbonado alénico se forma a partir de un nuevo enlace C-C ..	10
1.2. Reactividad de alenos.....	11
2. Objetivos y plan de trabajo	14
3. Resultados y discusión.....	15
3.1. Síntesis ésteres alénicos de alenos.....	15
3.2. Síntesis de cetona alénica.....	18
3.3. Síntesis de amidas alénicas.....	19
3.4. Preparación del catalizador de tipo fosfina.....	21
3.5. Reacciones de cicloadición [8+2].....	21
3.5.1. Cicloadición con la cetona 9	21
3.5.1. Cicloadiciones con los ésteres alénicos 5a-d	22
3.5.2. Cicloadición con el éster alénico 6b	23
4. Conclusiones.....	24
5. Procedimiento experimental.....	25
5.1. Síntesis de ésteres alénicos.....	25
5.2. Síntesis de cetona alénica.....	30
5.3. Síntesis de amidas alénicas.....	31
5.4. Preparación del catalizador tipo fosfina	33
5.5. Reacciones de cicloadición [8+2].....	34
6. Bibliografía	39
Índice de esquemas, figuras y tablas	42
Anexos.....	44

RESUMEN-ABSTRACT

Los alenos son compuestos orgánicos con dos dobles enlaces acumulados que se encuentran presentes en las estructuras de diferentes productos naturales y que resultan de gran importancia en química orgánica por su reactividad siendo muy interesante su utilización en reacciones de cicloadición mediante catálisis por fosfinas.

En la primera parte de este trabajo se ha sintetizado una familia de ésteres, cetonas y amidas alénicas con diferentes sustituyentes alquílicos en posición α mediante una reacción de tipo Wittig. La segunda parte se centra en el estudio de la reactividad de ésteres y cetonas alénicas en cicloadiciones de alto orden catalizadas por fosfina, a través de un intermedio zwitteriónico, para la formación de bicíclonitrogenados con anillos de 5 y de 7 eslabones fusionados.

Palabras clave: alenos, cicloadiciones de alto orden, fosfinas, heterociclos nitrogenados

Allenes are organic compounds with two accumulated double bonds, which are present in the structures of many natural products and have great importance in organic chemistry due to their reactivity. Their use in phosphine-catalyzed cycloadditions is of particular interest.

In the first part of this degree thesis, a family of allenic ésters, ketones and amides with different alkyl substituents at the α position has been synthesized through a Wittig-type reaction. The second part is focused on the study of the reactivity of allenic ésters and ketones in phosphine-catalyzed higher-order cycloadditions, via a zwitterionic intermediate, for the formation of nitrogen bicyclic compounds with fused 5- and 7-membered rings.

Keywords: allenes, higher-order cycloadditions, phosphines, nitrogen heterocycles

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

3 Å MS	Tamiz molecular de 3 Å
ATP	Reflectancia Total Atenuada
Bn	Bencilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris[dimetilamino]fosfonio
COSY	Espectroscopía de correlación
Cy	Ciclohexilo
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
EDG	Grupo donador de carga
ee	Exceso enantiómero
equiv	Equivalente/ equivalentes
Et	Etilo
EWG	Grupo extractor de carga
HSQC	Espectroscopía de coherencia cuántica simple heteronuclear
i-Pr	Isopropilo
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Me	Metilo
Met	Metal
n-Pr	Propilo
Nu	Nucleófilo
OTBDPS	t-butildifenilsililo
Ph	Fenilo
PMBO	p-metoxibenciloximetil
RMN	Resonancia magnética nuclear
SN ₂	Sustitución nucleófila bimolecular
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Tosilo

1. INTRODUCCIÓN

La IUPAC define a los alenos como hidrocarburos que poseen dos dobles enlaces que parten desde un mismo átomo de carbono. Este término se aplica también a todos los posibles derivados sustituidos. Comúnmente se conocen a los alenos como un tipo de cumulenos aunque la IUPAC define a estos últimos como hidrocarburos que poseen al menos tres enlaces acumulados¹. La idea de que pudieran existir estos compuestos data de 1875, cuando Van' t Hoff publicó *La Chimie dans L'Espace*², en esta publicación predijo las estructuras de los alenos y cumulenos de manera exacta, aunque la mayoría de los químicos de la época dudaban de sus predicciones ya que se pensaba que estas estructuras, de ser viables, serían demasiado inestables. Casi diez años después en 1887, Burton y von Pechmann documentaron la primera síntesis de un compuesto alénico^{3,4}, el ácido penta-2,3-dienoico aunque creían que era un compuesto acetilénico. En ese momento no existían técnicas analíticas lo suficientemente avanzadas como para distinguir entre los alenos y sus alquinos equivalentes. Posteriormente cuando se empezó a usar la espectroscopía vibracional de IR y Raman para la determinación estructural, se demostró que Burton y von Pechmann habían sintetizado un compuesto alénico, principalmente gracias a una banda de vibración C=C aproximadamente a 1950 cm^{-1} ⁵.

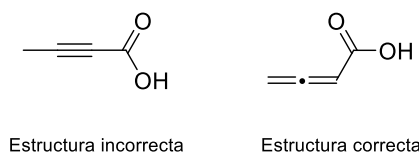


Figura 1: estructura correcta e incorrecta del ácido penta-2-3-dienoico ⁴.

La estructura de los alenos se caracteriza por la hibridación de los átomos de carbono que participan en los enlaces acumulados. El carbono central posee una hibridación sp y forma dos enlaces de tipo σ con los dos átomos de carbono adyacentes. Para formar los enlaces π se solapan por separado los dos orbitales p restantes del carbono central con los dos orbitales p correspondientes de los carbonos laterales. Puesto que los dos orbitales p del átomo central que no participan en la hibridación son perpendiculares, los sustituyentes de los carbonos α y γ de la estructura alénica también se encuentran en planos perpendiculares entre sí (Figura 2)⁶.

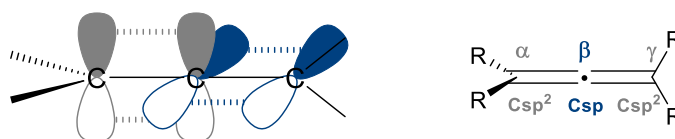


Figura 2: representación de la estructura de los alenos⁶.

Debido a que los posibles sustituyentes del grupo alénico se encuentran en planos distintos, los alenos sustituidos pueden presentar actividad óptica. Esta quiralidad se debe a la rigidez del esqueleto carbonado ya que no existe el libre giro alrededor de los enlaces dobles. Este tipo de actividad óptica se denomina quiralidad axial y es totalmente distinta a la producida por los carbonos tetraédricos que poseen cuatro sustituyentes diferentes⁷. Los cumulenos también presentan este tipo de actividad óptica siempre y cuando el número de átomos que participan en los enlaces dobles acumulados sea impar, de lo contrario solo pueden presentar isomería cis-trans⁸.

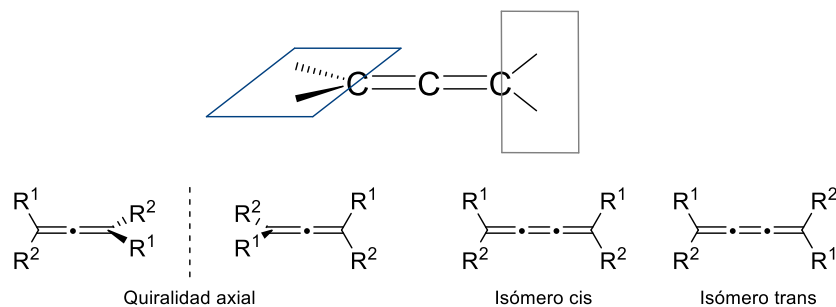


Figura 3: representación de la isomería de alenos y cumulenos^{6,8}.

Actualmente se conocen alrededor de 150 productos naturales que poseen estructuras alénicas o cumulénicas, la mayoría se pueden clasificar en tres grupos principales: alenos lineales, carotenoides alénicos y terpenoides, y bromoalenos (**Figura 4**)⁵. Se han encontrado **alenos lineales** tanto en microorganismos, como en plantas, hongos e insectos. Algunos ejemplos son la micomicina (**1**), un metabolito fúngico con propiedades antibióticas, un aminoácido alénico (**2**) encontrado en hongos de la familia *Amanita*. Del aceite procedente de algunas semillas, se han conseguido aislar ácidos con estructuras alénicas como ácido lamenalénico (**3**) de la planta *Lamium purpureum*. El grupo de los **carotenoides y terpenoides alénicos**, es la familia más numerosa y se conocen alrededor de 40 compuestos, la gran mayoría se conocen desde hace un largo periodo de tiempo aunque no se sabía que poseían este tipo de estructuras hasta que no se implementaron los métodos espectroscópicos a la determinación estructural. Ejemplos de esta familia son la fucoxantina (**4**)⁵ y la llamada "cetona de saltamontes" (**5**), que es una secreción anti-hormigas producida por el saltamontes *Romalea microptera*, como metabolito dietético debido al consumo carotenoides alénicos⁹. Los **bromoalenos** son el último grupo de los productos naturales alénicos descubierto, se han logrado aislar en algas y moluscos, un ejemplo de esta familia es el aleno kumausaleno (**6**) que se obtiene del alga roja *Laurencia nipponica*⁵.

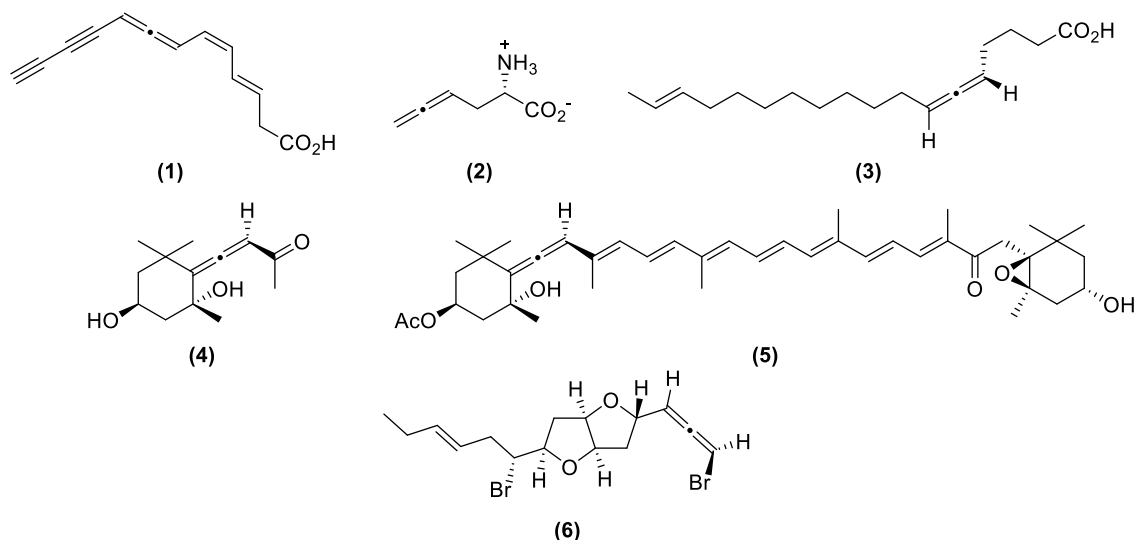


Figura 4: estructura de algunos productos naturales con grupos aleno⁵.

El uso de alenos como fármacos aun requiere mucho estudio ya que las investigaciones en este campo son escasas. A pesar de que todavía no se conocen las rutas biosintéticas para la síntesis de alenos, las pocas investigaciones existentes del empleo de fármacos con estructuras alénicas se dirigen hacia la inhibición de enzimas mediante el uso de esteroides alénicos, prostaglandinas, aminoácidos, nucleósidos y similares¹⁰. Aun así, debido a la versatilidad que les proporciona su reactividad y su actividad óptica, los alenos son muy interesantes para resolver problemas de quimio, regio y diastereoselectividad en la síntesis de productos farmacéuticos¹¹.

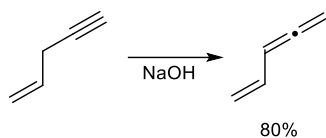
1.1. Síntesis de alenos

Los métodos de síntesis de alenos son muy variados y pueden clasificarse en dos amplios grupos dependiendo de si el esqueleto alénico está presente en el sustrato o si se forma mediante nuevos enlaces C-C.

1.1.1. El esqueleto carbonado alénico está presente en el sustrato

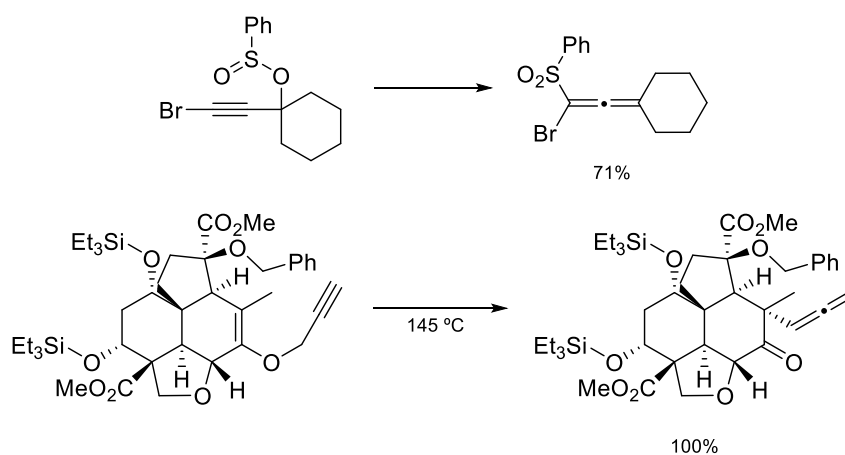
En esta categoría se incluyen las reacciones a partir de sustratos que ya poseen los tres átomos de carbono, α , β y γ del futuro sistema alénico ya enlazados. Como casi cualquier grupo funcional, se pueden sintetizar estructuras alénicas mediante reacciones de isomerización, adición, sustitución o eliminación.

1. La **isomerización** es uno de los métodos más importantes para la síntesis de alenos. En el **esquema 1** se muestra un ejemplo en el cual la migración de un protón de un alquino conduce a la formación de un aleno.



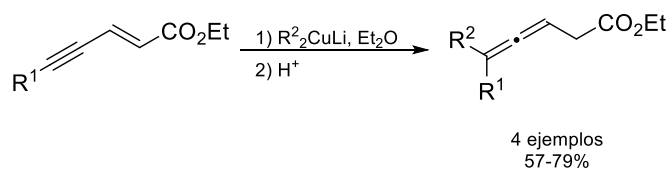
Esquema 1: método síntesis de alenos por isomerización¹².

Las transposiciones sigmatrópicas son un tipo de reacciones de isomerización que se definen como un reordenamiento intramolecular en los que se produce la creación de un nuevo enlace de tipo σ entre átomos que no están unidos directamente, tras la ruptura de otro enlace de tipo σ . Normalmente también se produce una reubicación de los enlaces π , aunque no varía el número total de enlaces σ y π ¹². En el **esquema 2** se muestran dos ejemplos de transposiciones sigmatrópicas para la preparación de alenos. En la reacción de arriba está implicado un átomo de azufre, debajo una transposición sigmatrópica [3,3], también conocida como trasposición de Claisen¹³.

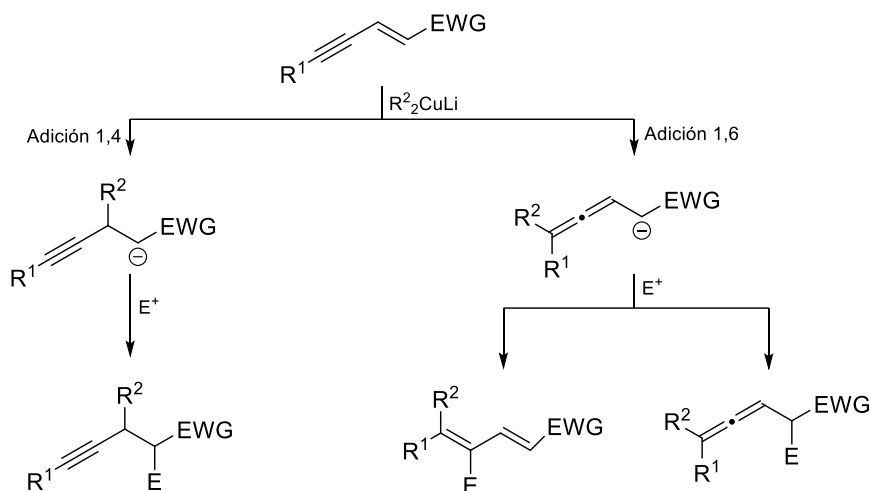


Esquema 2: trasposiciones sigmatrópicas en síntesis de alenos¹³

2. Las reacciones de **adición 1,6** a eninos conjugados con un sustituyente aceptor, mediante el uso de organocupratos permite sintetizar estructuras alénicas (**Esquema 3**). Sin embargo hay que tener en cuenta que la regio y estereoselectividad depende tanto de la elección del organocúprico como del electrófilo (**Esquema 4**).¹⁴

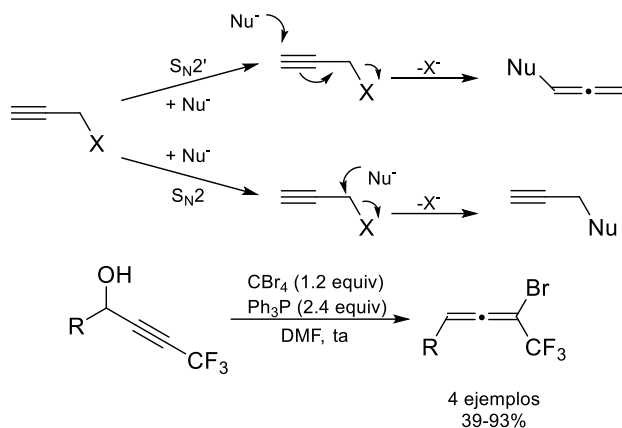


Esquema 3: adición 1,6 a eninos conjugados en síntesis de alenos¹⁴.



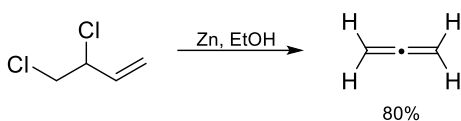
Esquema 4: regioselectividad en la adición conjugada de eninos¹⁴.

3. Las reacciones de **sustitución** son un método muy empleado para la síntesis de alenos, especialmente a partir de compuestos propargílicos con un buen grupo saliente. Para obtener el aleno tiene que producirse una reacción de tipo S_N2' que se diferencia de la reacción S_N2 clásica en que el nucleófilo ataca a un carbono distinto al que posee el grupo saliente (**Esquema 5**). Un ejemplo es la sustitución del grupo hidroxilo de alcoholes propargílicos mediante una reacción de tipo Appel para dar bromoalenos¹⁵.

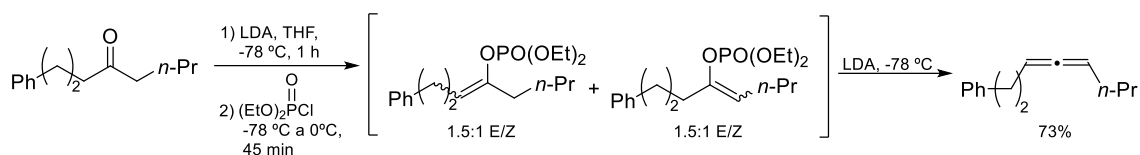


Esquema 5: regioselectividad de reacciones de sustitución de sustratos propargílicos^{15,16}.

4. Mediante reacciones de **eliminación** como la deshalogenación de dihaloalquenos¹⁷ (**Esquema 6**) o la β -eliminación de fosfatos de enoílo¹⁸ también pueden sintetizarse estructuras alénicas (**Esquema 7**).



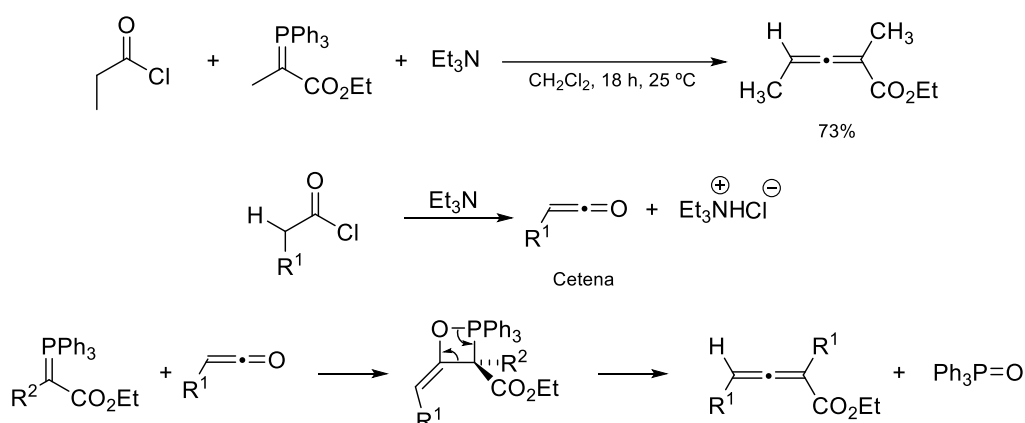
Esquema 6: deshalogenación de dihaloalquenos para la síntesis de alenos¹⁷.



Esquema 7: β -eliminación de fosfatos de enoílo para la síntesis de alenos ¹⁸.

1.1.2. El esqueleto carbonado alénico se forma a partir de un nuevo enlace C-C

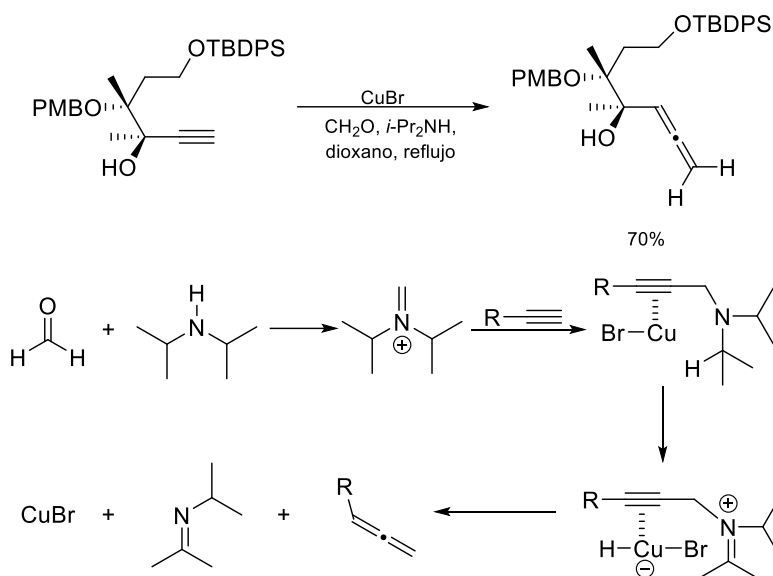
Otro grupo de reacciones para la preparación de alenos son las que implican la formación de un nuevo enlace C-C para la formación de la estructura alénica. Una de estas reacciones es la reacción de Wittig, muy importante en la síntesis de alquenos que se empleó en las primeras síntesis de alenos. Para formar la estructura alénica, se hace reaccionar el iluro de fósforo correspondiente con una cetena, que es un compuesto con una estructura similar a la de los alenos, que poseen un carbono lateral, un carbono central y un átomo de oxígeno unidos mediante dobles enlaces acumulados. Esta especie es muy reactiva, por lo que se suele generar *in situ* tratando un cloruro de ácido con una base como la trietilamina¹⁵ (Esquema 8).



Esquema 8: aplicación de la reacción de Wittig a la síntesis de alenos¹⁹.

Otra reacción muy útil para la formación de alenos monosustituídos es la reacción de Crabbé que permite transformar alquinos terminales en alenos con un átomo de carbono más por tratamiento con un aldehído y una amina secundaria, como catalizador, se usa un ácido de Lewis como por ejemplo una sal de cobre (I). En esta reacción primero se produce la formación *in situ* del ion iminio, que sufre la adición del alquino activado por el átomo de cobre, seguida de la transposición de un hidrógeno desde la amina al átomo de cobre. Finalmente se produce una reacción de tipo S_N2' para formar el aleno deseado. Esta reacción

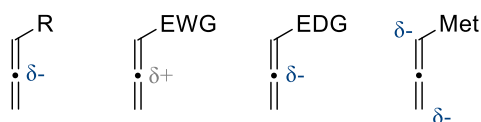
permite preparar una amplia gama de alenos monosustituídos con grupos funcionales como alcoholes, amidas, carbamatos y lactamas¹⁸ (**Esquema 9**).



Esquema 9: reacción de Crabbé para la síntesis de alenos monosustituídos¹⁸.

1.2. Reactividad de alenos

Los alenos pueden comportarse como nucleófilos o electrófilos a través de su carbono β dependiendo de la naturaleza de sus sustituyentes, y por lo tanto su reactividad puede ser muy variada.



R= alquilo, alqueno, arilo, alquino...

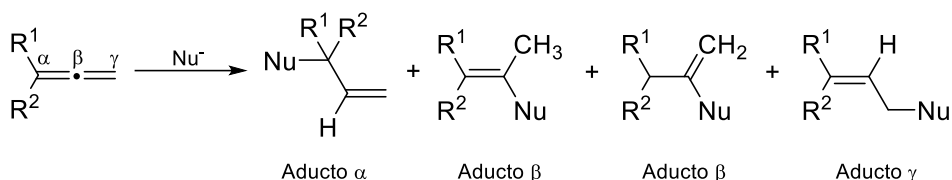
EWG= CO_2R , CN, SO_2R ...

EDG= OR, SR, NR_2 , halógenos...

Met= Li, Mg, B, Si, Zn, In, Ti, Cu...

Figura 5: reactividad de los alenos dependiendo de los sustituyentes.

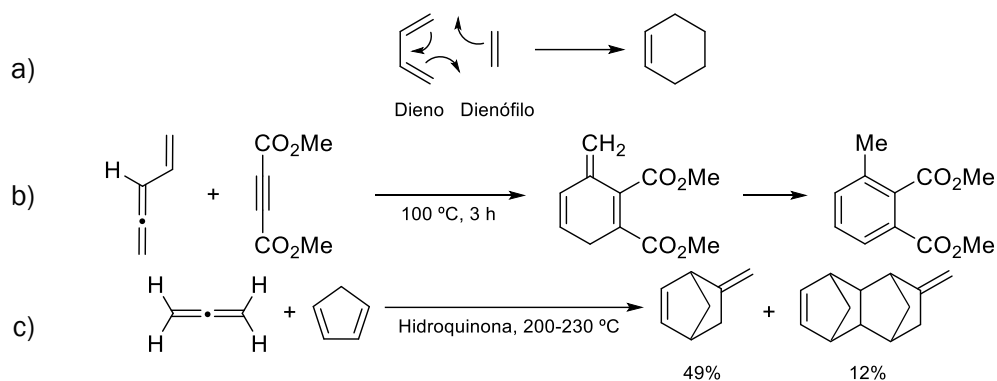
La reactividad de los alenos tiene características comunes con las olefinas y los alquinos, por lo que pueden usarse tanto en reacciones de adición electrofílica como nucleófila. Mientras que la adición electrofílica es similar a la de las olefinas, la adición nucleófila presenta más posibilidades de reacción, ya que el nucleófilo puede atacar a cualquiera de los tres átomos que conforman el esqueleto alénico, en función de la densidad parcial de carga de estos carbonos (**Esquema 10**)²⁰.



Esquema 10: posibles productos de la adición nucleofílica a alenos ²⁰.

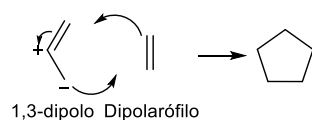
A pesar de la variedad de reactividad que pueden presentar los alenos frente a nucleófilos o electrófilos, son más interesantes las reacciones de cicloadición en las que pueden intervenir, dado que pueden emplearse para preparar ciclos complejos ¹⁷.

Un ejemplo de cicloadición donde puede participar el grupo aleno es en la reacción de Diels-Alder. Típicamente en esta reacción se hace reaccionar una especie que posee al menos dos enlaces π conjugados denominado dieno con otra especie que posee por lo menos un enlace π llamado dienófilo (**Esquema 11a**). A este tipo de reacción también se le denomina cicloadición [4+2] ya que participan 4 electrones π de una especie y 2 de la otra. Los alenos pueden actuar tanto como dienos, si alguno de sus sustituyentes posee un doble enlace (**Esquema 11b**), o como dienófilos si poseen sustituyentes atractores (**Esquema 11c**) ¹⁷.



Esquema 11: reacciones de Diels-Alder con alenos ¹⁷.

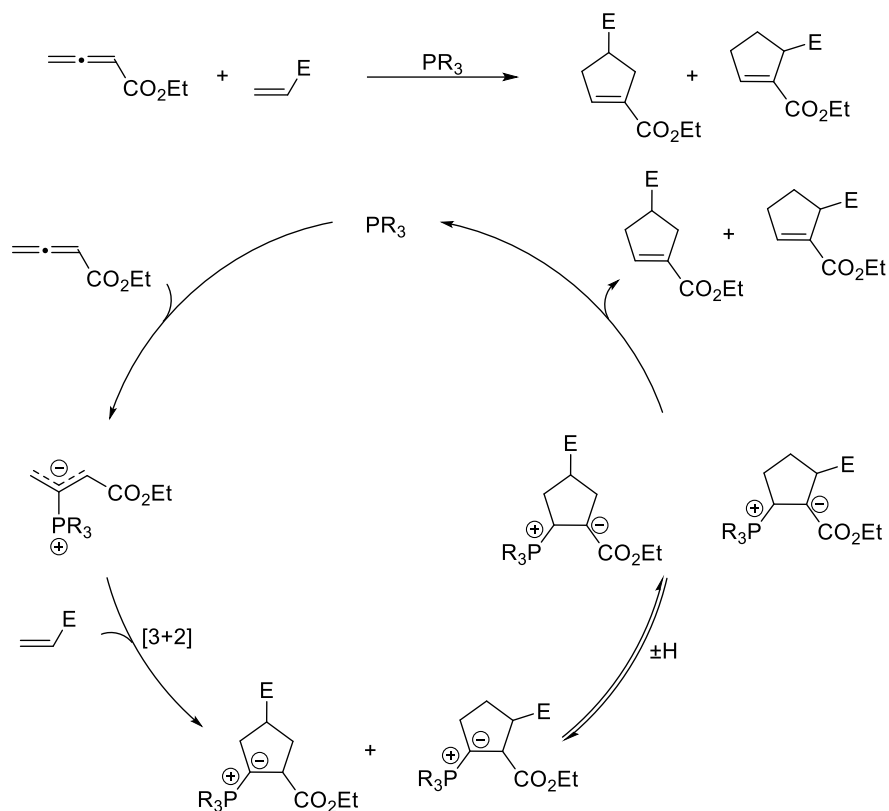
Otro tipo de cicloadiciones similares son las llamadas cicloadiciones 1,3-dipolares, en las que también participan dos reactivos, el 1,3-dipolo y un dipolarófilo, para generar ciclos de 5 eslabones (**Esquema 12**)²¹.



Esquema 12: mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar ²¹.

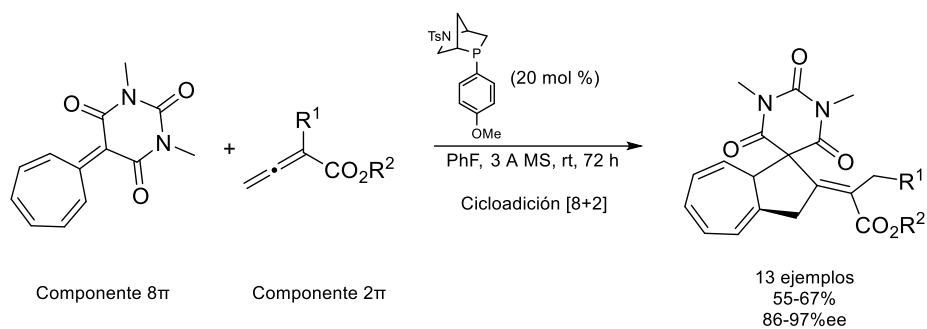
La reacción de Lu es un tipo de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por fosfinas donde reacciona un aleno con un electrófilo como un alqueno, un alquino o una imina. El mecanismo propuesto se indica en el **esquema 13**, donde primero se produce la adición de

la fosfina al aleno para formar un intermedio zwitteriónico, y después se produce la propia cicloadición [3+2] con el alqueno, alquino o imina correspondiente, para dar un iluro de fósforo que sufre una transposición intermolecular de un protón seguida de la eliminación del catalizador para llegar a los cicloaductos finales. Se pueden obtener dos cicloaductos dependiendo de la orientación de los reactivos.²²

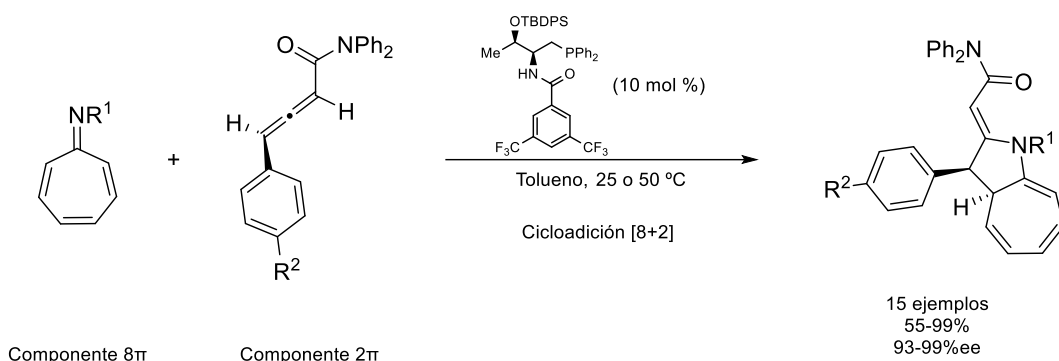


Esquema 13: reacción de Lu²².

En 1965 Hoffmann predijo que, por simetría, podrían ser posibles las cicloadiciones que implicasen un número de electrones π superior a 6 aunque no se hubieran observado, que posteriormente se conocerían como cicloadiciones de alto orden. Rápidamente se confirmó que estas transformaciones eran viables y además, gracias a la organocatálisis, también se comprobó que eran posibles las cicloadiciones de orden mayor a las que había predicho Hoffmann. Aunque este descubrimiento abrió una nueva vía de investigación, es muy difícil predecir los productos de reacción al participar tal cantidad de electrones, y el control de la periselectividad y la enantioselectividad sigue siendo un problema²³. En este sentido, la organocatálisis enantioselectiva (**Esquema 14 y 15**) ha permitido desarrollar algunas cicloadiciones de alto orden [8+2] catalizadas por fosfinas y empleando alenos como componentes 2π sistemas poliénicos como componentes 8π .



Esquema 14: ejemplo de cicloadición de alto orden con alenos ²⁴.

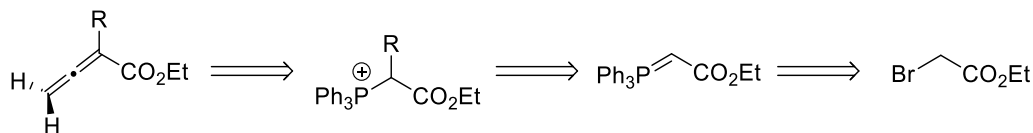


Esquema 15: ejemplo de cicloadición de alto orden con alenos ²⁵.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

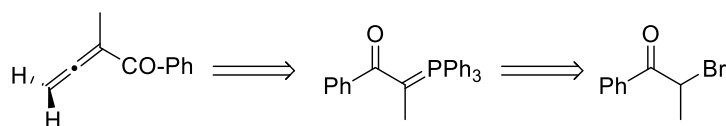
Partiendo de los antecedentes descritos en la bibliografía para cicloadiciones de alto orden catalizadas por fosfinas y debido al interés que presentan los productos de este tipo de reacciones, se plantea el estudio de alenos con un sustituyente atractor en posición α para la formación de nuevos cicloaductos bicíclicos. Para ello se plantean los siguientes objetivos:

1. Preparación de ésteres alénicos con distintos sustituyentes alquílicos en posición α : la síntesis de estos sustratos se plantea a partir de reactivos comerciales, según se muestra en el análisis retrosintético del **esquema 16**.



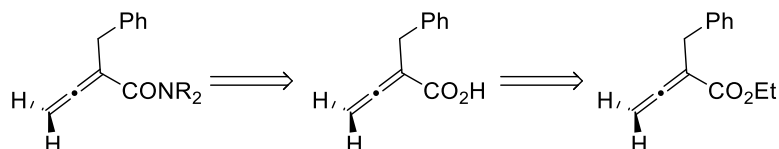
Esquema 16: análisis retrosintético de ésteres alénicos.

2. Preparación de cetonas alénicas con sustituyente alquílico en posición α : de forma análoga, se plantea con fines comparativos la síntesis de una cetona según el **esquema 17**.



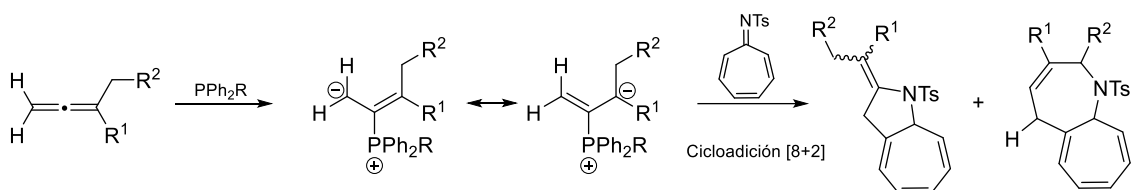
Esquema 17: análisis retrosintético de una cetona alénica.

3. Preparación de amidas alénicas a partir los ésteres alénicos: con fines comparativos, se propone la preparación de distintas amidas alénicas a partir de los ésteres a través del correspondiente ácido carboxílico, según se indica en el **esquema 18**.



Esquema 18: análisis retrosintético de amidas alénicas.

4. Estudio de las reacciones de cicloadición de alto orden de los alenos deficientes en electrones con sustituyente en posición α . Se ensayarán con algunos de los sustratos sintetizados las cicloadiciones de alto orden con azaheptafulveno mediante catálisis por fosfinas. A partir de los antecedentes descritos en la bibliografía²⁵, se espera la formación de cicloaductos bicíclicos 5,7 a través de un intermedio zwitteriónico, aunque es posible la formación de otros cicloaductos 7,7, desconocidos y con mayor interés (**Esquema 19**).

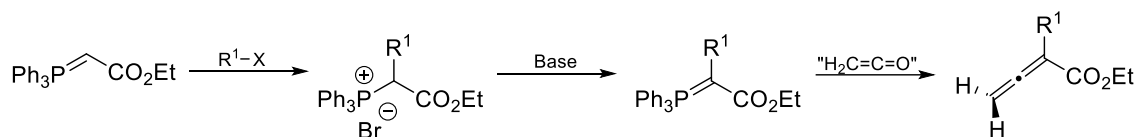


Esquema 19: resumen de la cicloadición [8+2].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

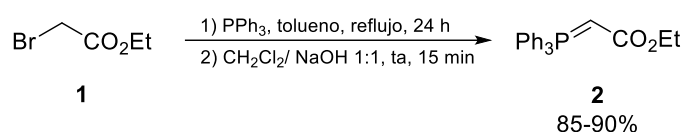
3.1. Síntesis ésteres alénicos de alenos

Para preparar los ésteres alénicos con un sustituyente extractor de carga en posición α , se siguió el **esquema 20**. La alquilación del iluro de fósforo **2** conduce a las sales de fosfonio **4**, que por tratamiento con una base generan los iluros de fósforo correspondientes. Mediante la reacción de Wittig entre estos iluros y la cetona generada *in situ*, se pueden obtener los ésteres alénicos deseados.



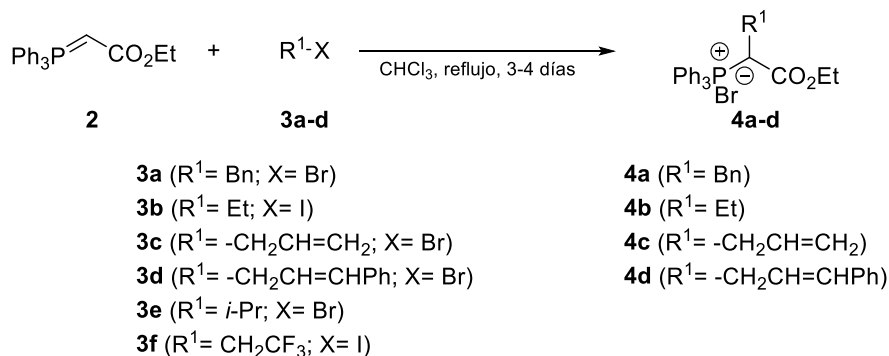
Esquema 20: procedimiento general para la síntesis de ésteres alénicos.

Como todos los ésteres alénicos que se tenía intención de preparar poseen un éster etílico, se preparó el iluro de fósforo de partida **2**, haciendo reaccionar bromoacetato de etilo con trifenilfosfina en tolueno a reflujo. Después se desprotonó la sal de fosfonio resultante con hidróxido sódico obteniéndose así el iluro de fósforo de partida **2** con buen rendimiento acorde con lo descrito en la bibliografía ^{26,27}.



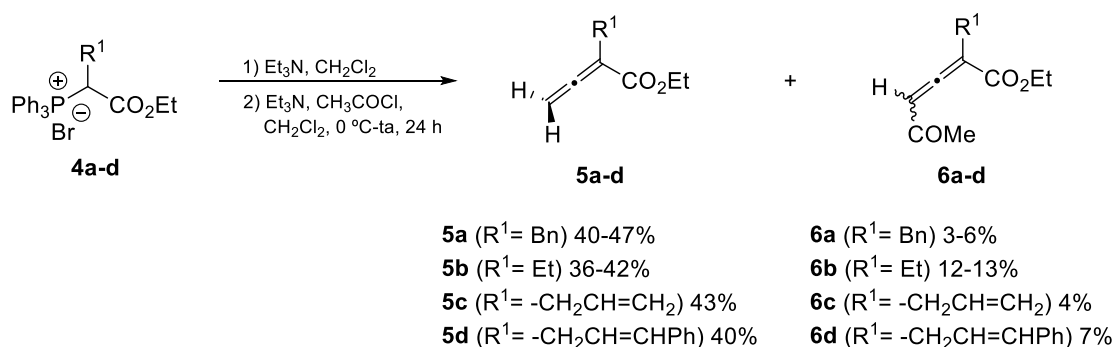
Esquema 21: síntesis del iluro de fósforo de partida **2**.

La reacción de alquilación del iluro de fósforo **2** con distintos haluros de alquilo permitió sintetizar las sales de fosfonio **4** en cloroformo a reflujo durante varios días. Las reacciones se siguieron mediante TLC revisando la desaparición del iluro de fósforo **2**. Se consiguieron aislar las de fosfonio **4a-d** a partir de bromuro de bencilo, yodoetano, bromuro de alilo y bromuro de cinamilo, esto se confirmó mediante ¹H RMN. Por el contrario, no se observó la formación de ningún producto con 2-bromopropano ni con 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano por TLC o ¹H RMN. Los productos **4a-d** que se obtuvieron no necesitaron purificación. Las sales de fosfonio obtenidas son sólidas una vez secas pero la eliminación del disolvente resultó problemática ya que se queda retenido formando una espuma viscosa muy voluminosa. Sin embargo, a lo largo de este estudio se comprobó que añadiendo hexano después de eliminar la mayor parte del disolvente, justo antes de que empiece a formarse la espuma es posible eliminar rápidamente los volátiles para conseguir solidificar completamente la espuma.



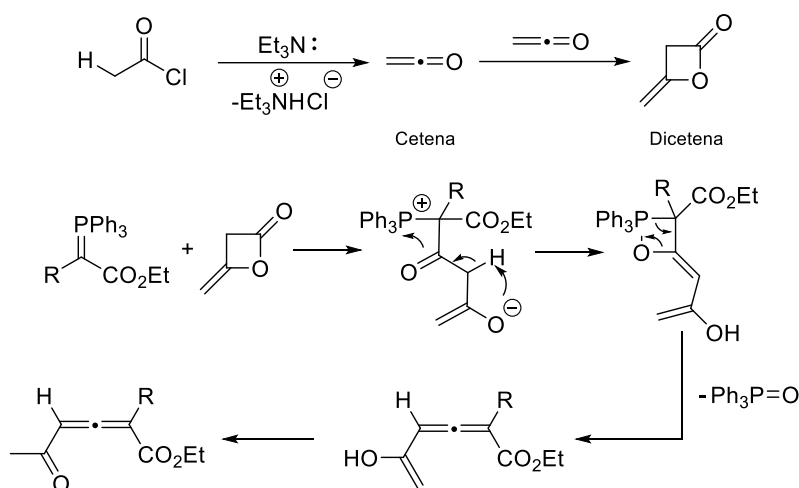
Esquema 22: síntesis de las sales de fosfonio **4a-d**.

Para la síntesis de los ésteres alénicos **5** usando la reacción de Wittig se requiere una etapa de deprotonación para formar el iluro de fósforo que después reaccionara con la cetena generada *in situ* usando cloruro de acetilo y trietilamina (**Esquema 23**). Para ello se trataron las sales de fosfonio **4a-d** con dos equivalentes de trietilamina, que sirvió tanto para desprotonar la sal de fosfonio como para formar el iluro de fósforo reaccionando posteriormente con el cloruro de ácido para formar la cetena según el mecanismo visto en el **esquema 8** visto en la introducción. Seguidamente la cetena reacciona con el iluro de fósforo para formar el aleno **5**, dando como subproducto óxido de trifenilfosfina. Los alenos **5a-d** obtenidos se purificaron mediante columna cromatográfica, se obtuvieron rendimientos moderados en todos los casos, al igual que en la bibliografía para compuestos similares ²⁸. Se comprobó la formación de estos alenos **4** mediante el estudio de los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN. Son características de los alenos las constantes de acoplamiento H-H hasta cinco enlaces a través del esqueleto acumulado (⁵J_{H-H}=2,6-3,4 Hz), la señal del carbono central β en ¹³C RMN que aparece alrededor de 210-215 ppm y de banda de vibración en torno a 1950 cm⁻¹ en IR.



Esquema 23: síntesis de los ésteres alénicos **5a-d** mediante la reacción de Wittig.

Durante la purificación de los alenos **5** se observó la aparición de una impureza que se identificó como el aleno **6**. Mediante experimentos de RMN de ¹H se comprobó la aparición dos señales más en comparación con los alenos **5**, una señal triplete en torno a 6,1-5,8 ppm junto con una señal singlete de 3H a 2,1-2,2 ppm. La estructura del aleno **6** se terminó de asignar tras observarse en ¹³C RMN un carbono carbonílico correspondiente a una cetona además del carbono alénico β. Para explicar la formación del subproducto **6**, se propone que la cetena se dimerice para formar la dicetena correspondiente, que a su vez también puede reaccionar con el iluro de fósforo para formar estructuras alénicas como se indica en el **esquema 24**. En la bibliografía se describe la formación de este tipo de cetonas alénicas con compuestos equivalentes a las cetenas pero más estables ²⁹.

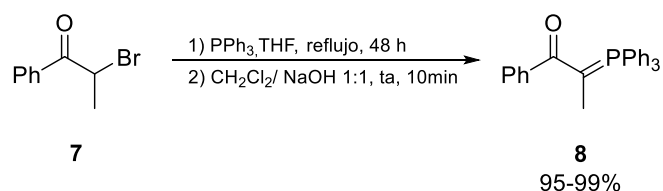


Esquema 24: mecanismo propuesto para la síntesis del aleno **6**.

3.2. Síntesis de cetona alénica

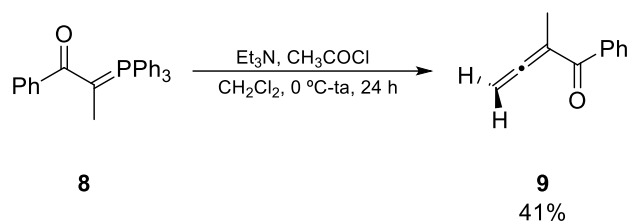
Se preparó una cetona alénica con un sustituyente metílico en posición α mediante un procedimiento encontrado en la bibliografía³⁰, análogo al utilizado para la preparación de los ésteres alénicos (**Esquema 20**).

El iluro de fósforo **8** se preparó haciendo reaccionar 2-bromopropiofenona con trifenilfosfina en THF, después se desprotonó la sal de fosfonio resultante con hidróxido de sodio. El rendimiento de esta reacción fue casi cuantitativo, acorde con la bibliografía³⁰. Se comprobó la formación del iluro **8** comparando los espectros de ^1H RMN y ^{31}P RMN obtenidos con los que se encuentran en la literatura³⁰.



Esquema 25: síntesis del iluro de fósforo **8**.

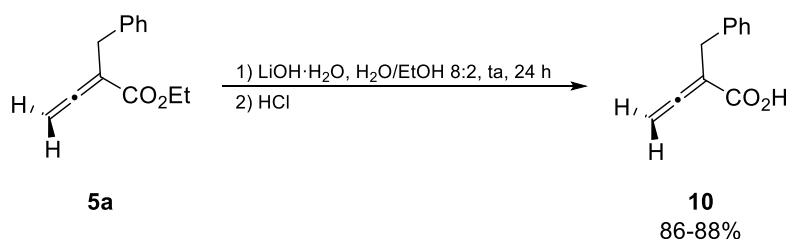
A continuación se preparó la cetona alénica **9** usando la reacción de Wittig el iluro de fósforo **8** y con cetena preparada *in situ* a partir de cloruro de acetilo y trietilamina. El rendimiento del aleno aislado fue moderado, al igual que en las síntesis de los ésteres alénicos **5a-d**. Cabe destacar que en este caso no se ha observado la formación del subproducto de reacción **6**.



Esquema 26: síntesis de la cetona alénica **9**.

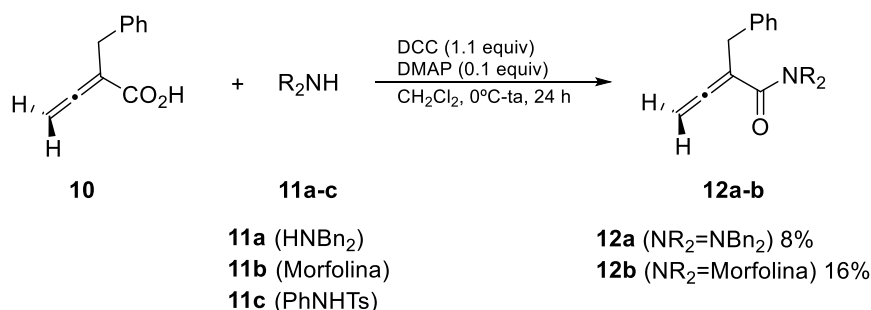
3.3. Síntesis de amidas alénicas

Para la preparación de las diversas amidas alénicas **12**, se sintetizó el ácido carboxílico **10** a partir del aleno **5a** como intermedio común de todas ellas (**Esquema 27**). Mediante un lavado con disolvente orgánico de la mezcla de la reacción en medio básico se consiguió aislar el ácido **10** con una pureza elevada y buen rendimiento.



Esquema 27: síntesis del ácido **10**.

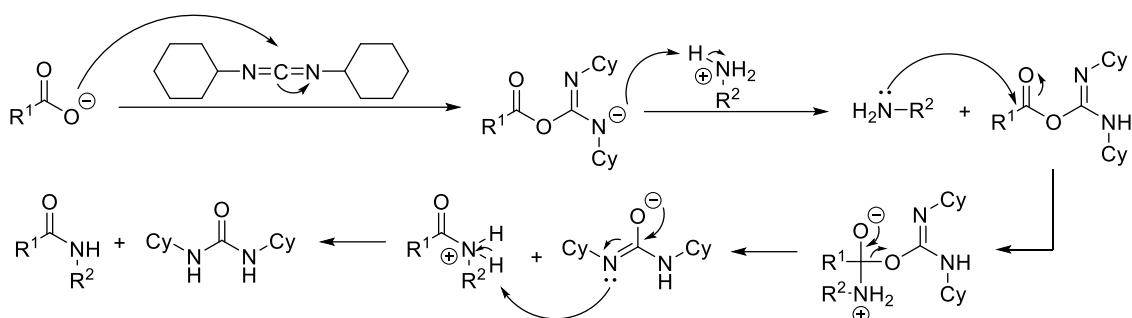
Para preparar las amidas **12** se usó un método habitual de síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos, haciéndolos reaccionar con la amina correspondiente, DCC y DMAP. Usando este procedimiento se lograron aislar las amidas alénicas **12a-b** derivadas de dibencilamina y morfolina respectivamente, aunque con rendimientos muy bajos. Además la amida derivada de la tosilamina se obtuvo con un rendimiento aún más bajo pero no pudo purificarse completamente. En estas reacciones se formaron numerosos subproductos de reacción sin identificar.



Esquema 28: síntesis de las amidas alénicas **12a-c**.

Como los ácidos carboxílicos no son lo suficientemente electrófilos, se necesita usar un grupo activante de ácidos carboxílicos, en este caso DCC, este método también se usa en la

síntesis de péptidos a partir de aminoácidos en fase sólida. En el **esquema 29** se muestra el mecanismo de esta reacción:

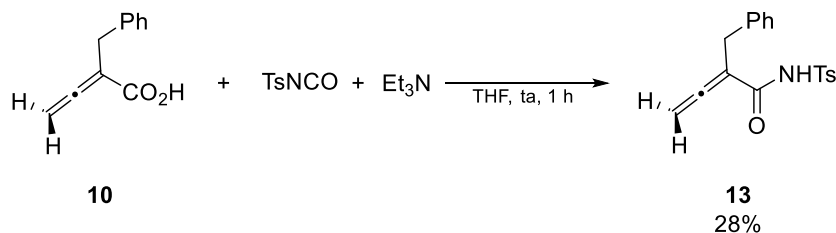


Esquema 29: mecanismo de formación de amidas a través de la activación del grupo carboxílico con DCC³¹.

En estas reacciones no se han obtenidos buenos resultados, además se han necesitado realizar varias purificaciones para conseguir aislar las aminas alénicas. Es posible que los bajos rendimientos se deban a la alta reactividad de los alenos ya que el carbono central de la estructura alénica es una posición muy electrófila y también es susceptible a ataques nucleofílicos. Sería conveniente probar con otros agentes acoplantes o directamente cambiar el método de síntesis.

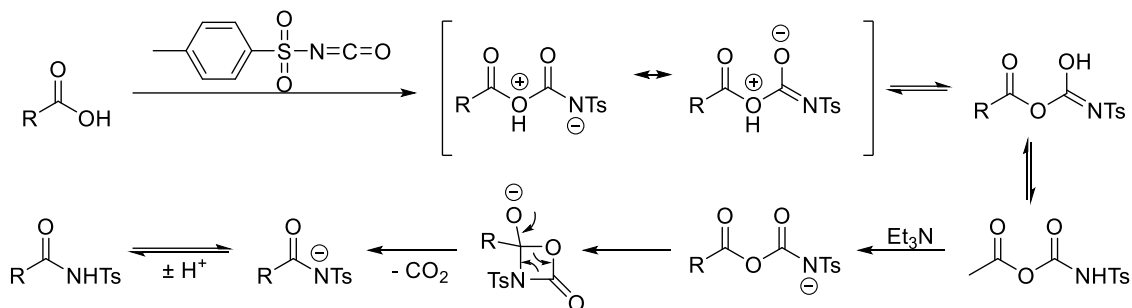
La formación de las amidas alénicas se comprobó mediante el estudio de los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN, ya que se mantienen las señales características de los alenos, las constantes de acoplamiento H-H hasta cinco enlaces a través del esqueleto de dobles enlaces acumulados (⁵J_{H-H}=2,6-3,4 Hz), la señal del carbono central β que aparece alrededor de 210-215 ppm. También se conserva banda de vibración C=C en torno a 1950 cm⁻¹.

Para la preparación de la amida alénica **13** también se partió del ácido carboxílico **10** siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía para la formación de amidas primarias n-tosiladas³². El tratamiento del ácido **10** con tosilisocianato y trietilamina permitió la obtención de la amida **13** con la liberación de una molécula de CO₂. En este caso, el rendimiento fue bajo pero superior al de las amidas **12a-c**.



Esquema 30: síntesis de la amida alénica **13**.

El mecanismo propuesto para esta reacción implica la reacción de ácido y el isocianato para formar una especie intermedia que puede perder un protón por acción de la trietilamina para formar un ciclo de cuatro eslabones que rápidamente se rompe liberando CO₂ (**Esquema 31**).

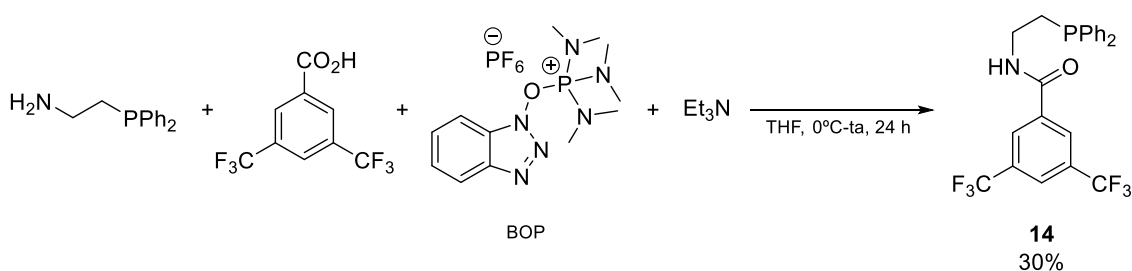


Esquema 31: mecanismo propuesto para la formación de la amida **13**.

La comprobación de la formación de la amida se llevó a cabo por comparación de los datos espectroscópicos obtenidos con los de la bibliografía para compuestos con estructura similar³².

3.4. Preparación del catalizador de tipo fosfina

Para las reacciones de cicloadición con alenos se usó una fosfina como catalizador ya que había dado buenos resultados en estudios previos^{25,33}. Esta fosfina presenta varias aminas capaces de formar enlaces de hidrogeno con los sustratos durante la cicloadición. Esta fosfina se preparó a partir de una aminofosfina comercial, el ácido benzoico correspondiente y un agente activante del ácido carboxílico, en este caso se usó BOP como agente activante en lugar de DCC.



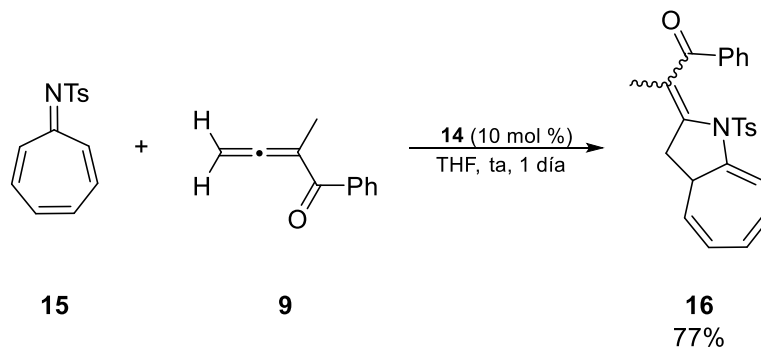
Esquema 32: síntesis del catalizador de fosfina **14**.

3.5. Reacciones de cicloadición [8+2]

3.5.1. Cicloadición con la cetona **9**

Tras sintetizar los alenos se comenzó con el estudio de la reacción de cicloadición [8+2], tomando como referencia estudios previos de reacciones de este tipo²⁵. En primer lugar se

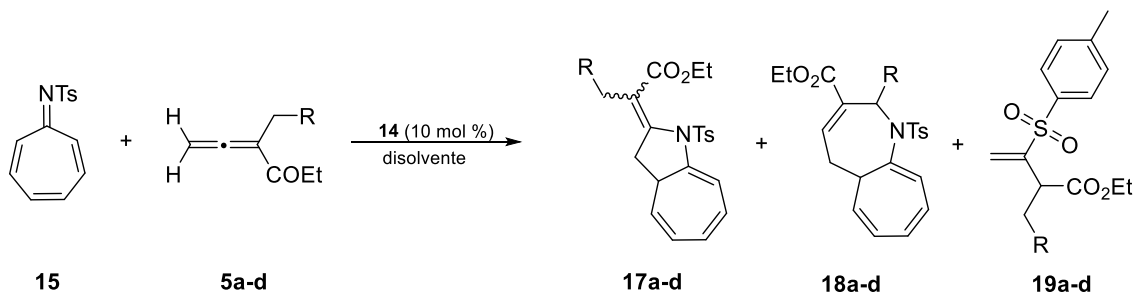
hizo reaccionar la cetona alénica **9** con el azaheptafulveno **15** con la fosfina **14** en cantidades catalíticas en THF a temperatura ambiente durante 24 h. Se comprobó la formación de un solo producto y la desaparición del aleno de partida mediante TLC. Tras el estudio del producto formado por RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC) y por comparación con la bibliografía ²⁵, se concluyó que el producto formado es el cicloaducto **16** que posee un anillo de cinco miembros fusionado con el anillo de 7 proveniente del azaheptafulveno **15**.



Esquema 33: cicloadición [8+2] con la cetona alénica **9**.

3.5.1 Cicloadiciones con los ésteres alénicos **5a-d**

A continuación se hicieron reaccionar los ésteres alénicos **5a-d** con el azaheptafulveno **15** en presencia de la fosfina **14** en cantidades catalíticas empleando distintas condiciones, tanto de disolventes como temperaturas (**Esquema 34**). Algunos de los resultados obtenidos se recogen en la **tabla 1**.



Esquema 34: cicloadiciones [8+2] con los alenos **5a-d**.

Tabla 1: listado de condiciones y resultados de cicloadiciones [8+2] con los alenos **5a-d**.

Entrada	Aleno	R	Disolvente	T ^a	t	Rendimiento		
						17	18	19
1	5a	Ph	CHCl ₃	ta	4 días	n.r.	n.r.	n.r.
2	5a	Ph	Tolueno	120 °C	4 días	-	22%	35%
3	5b	Me	CHCl ₃	ta	2 días	<2%	9%	-
4	5b	Me	Tolueno	120 °C	2 días	-	3%	15%
5	5c	-CH=CH ₂	THF	ta	3 días	n.r.	n.r.	n.r.
6	5c	-CH=CH ₂	Tolueno	60 °C	2 días	n.r.	n.r.	n.r.
7	5d	-CH=CH ₂ Ph	Tolueno	60 °C	3 días	n.r.	n.r.	n.r.

Primero se hizo reaccionar el aleno **5a** a temperatura ambiente (**Entrada 1**) y no se observó la formación de ningún producto nuevo por TLC. Sin embargo cuando se probó la reacción en tolueno a 120 °C durante 4 días (**Entrada 2**) se observó la formación de varios productos y la desaparición del aleno mediante TLC. Tras la purificación de la masa de reacción se obtuvieron 2 productos, **18a** y **19a** con un rendimiento del 22% y 35% respectivamente. El producto **18a** resultó ser el cicloadducto dos anillos de siete miembros fusionados, uno producto de la cicloadición y otro proveniente del azaheptafulveno **15**. Su estructura se corroboró mediante el estudio de los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN además de por comparación con el biciclo 5,7 obtenido con otros alenos. También se logró aislar el producto **19a**, su estructura se dedujo a partir de experimentos de RMM (¹H, ¹³C, COSY, HSQC) ya que presenta un grupo éster etílico, un alqueno terminal y un grupo tosilo, aunque para determinar su estructura de manera inequívoca harían falta más estudios como espectrometría de masas. Los rendimientos obtenidos son mejorables, pero podrían resultar prometedores.

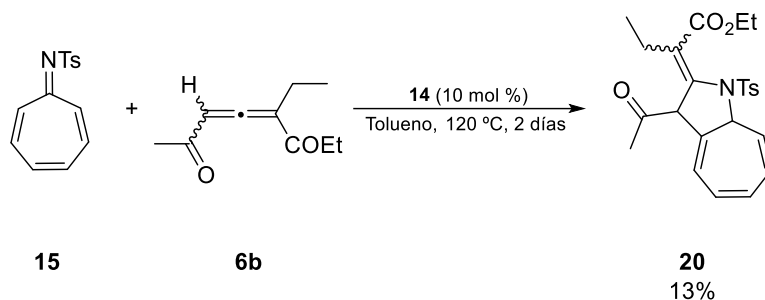
La reacción del aleno **5b** a temperatura ambiente (**Entrada 3**), permitió la obtención tras la purificación de dos cicloadductos, aunque con rendimientos bastante bajos que se identificaron como **17b** y **18b**. La estructura de estos productos se corroboró mediante la comparación de los espectros de RMN de compuestos similares de la bibliografía y de los obtenidos previamente en otras cicloadiciones. En un intento de favorecer la formación del biciclo 7,7 se llevó a cabo la reacción a 120 °C en tolueno (**Entrada 4**). En este caso se lograron aislar tras la purificación los productos **18b** y **19b**. Los rendimientos obtenidos son muy bajos, <2% para el cicloadducto **18b** y del 9% para el subproducto **19b**, su estructura al igual que en el resto de cicloadiciones se corroboró mediante la comparación de los espectros de RMN de los productos obtenidos con compuestos similares descritos en la bibliografía y de los obtenidos previamente en otras cicloadiciones. Además al igual que en caso anterior, al subir la temperatura se favorece la formación del subproducto **19**.

También se llevaron a cabo las cicloadiciones [8+2] con los alenos **5c-d** en distintas condiciones, pero no se observó la formación de ningún cicloadducto **17**, **18** ni del subproducto **19** (**Entradas 5, 6, 7**)

3.5.2 Cicloadición con el éster alénico **6b**

Finalmente, aprovechando que se había conseguido aislar e identificar el aleno **6b** que posee dos sustituyentes atractores, se decidió estudiar la reacción de cicloadición de este aleno con el azaheptafulveno **15** en presencia de cantidades catalíticas de la fosfina **14**, primero se dejó reaccionar a temperatura ambiente, al cabo de 24h no se observó la formación de

ningún producto por TLC y se decidió aumentar la temperatura a 120°C. En este caso además de varios productos sin identificar se consiguió aislar e identificar el cicloaducto **20**, tras el estudio de los espectros de RMM (¹H, ¹³C, COSY, HSQC) y la comparación con los espectros de los cicloaductos identificados anteriormente se concluyó que el cicloaducto **20** corresponde con un biciclo 5,7. El rendimiento obtenido es bajo como en el resto de cicloadiciones con ésteres alénicos.



Esquema 35: cicloadición [8+2] con el aleno **6b**.

4. CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados al principio de este Trabajo Fin de Grado, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se han preparado con éxito diferentes ésteres alénicos con sustituyentes alquílicos en posición α usando la reacción de Wittig. Los rendimientos han sido moderados, en correspondiéndose con descritos en bibliografía para compuestos similares. Además, se ha aislado y caracterizado un subproducto con estructura alénica que presenta un grupo éster y un resto alquílico en el carbono α y una cetona en el carbono γ .
2. Se ha sintetizado una cetona alénica mediante la reacción de Wittig, obteniéndose un rendimiento similar a los alcanzados en la preparación de los ésteres alénicos.
3. Se han sintetizado varias amidas alénicas a partir de un éster a través del correspondiente ácido carboxílico. Los rendimientos han sido bajos debido a la formación de numerosos subproductos y a la dificultad asociada a su purificación.
4. Se ha estudiado la reacción de cicloadición [8+2] con un azaheptafulveno y varios alenos mediante catálisis con una fosfina en diferentes condiciones. Se han identificado y caracterizado dos cicloaductos bicíclicos con anillos de 5 y de 7 eslabones fusionados.

con otro de 7 respectivamente procedente del azaheptafulveno. También se ha aislado un subproducto no cíclico que se forma a altas temperaturas.

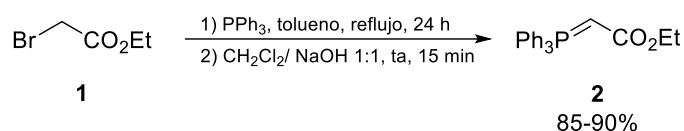
5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Información general:

Los espectros ^1H RMN (500 MHz o 400 MHz) y ^{13}C RMN (126 MHz o 101 MHz) se registraron en CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos para protón se indican en ppm desde TMS tomando la resonancia de CHCl_3 residual como referencia. Los desplazamientos químicos para carbono se indican en ppm desde TMS y se referencian con la resonancia de carbono del disolvente. Los datos se presentan como se indica: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete), constantes de acoplamiento en Hz, e integración. Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer One FT-IR y se indican en frecuencias de absorción. Solo se indican los picos estructuralmente más importantes. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando gel de sílice (230-400 mesh). Los rendimientos químicos se refieren a las sustancias aisladas puras. El análisis por TLC se llevó a cabo mediante placas de aluminio recubiertas de gel de sílice 60 y un indicador F254, y se visualizaron por irradiación UV o mediante revelado con yodo, disolución de ácido fosfomolibdico o disolución de permanganato de potasio.

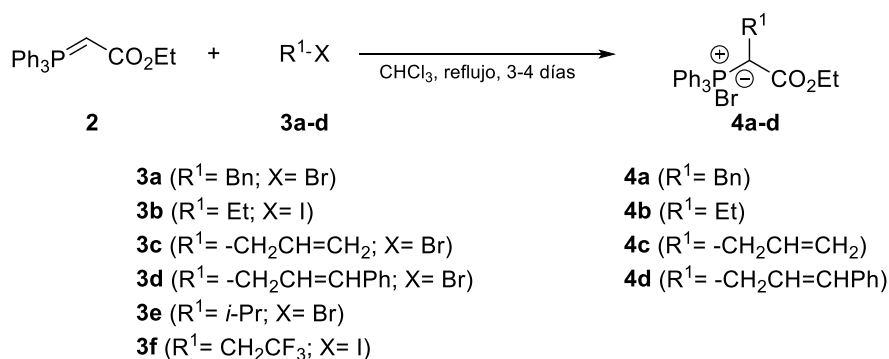
5.1. Síntesis de ésteres alénicos

Procedimiento general A



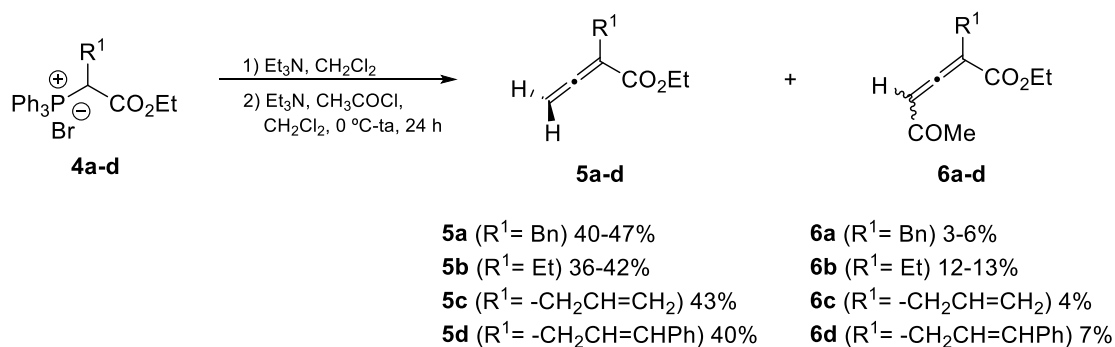
Se añadió 2-bromoacetato de etilo (16,6 ml, 150 mmol) a una disolución en agitación de PPh_3 (39,34 g, 150 mmol) en tolueno (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Pasado ese tiempo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y se dejó secar al aire. La sal de fosfonio obtenida se trató con CH_2Cl_2 (600 ml) y NaOH (2 M, 600 ml), y se dejó reaccionar con agitación vigorosa durante 15 min. A continuación, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO_4 . Después se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para aislar el iluro de fósforo **2**.

Procedimiento general B



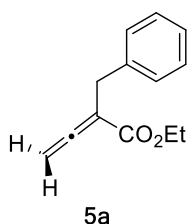
Sobre una disolución del iluro de fósforo **2** (5,2 g, 15 mmol) en CHCl₃ (33 ml) se añadió el halogenuro de alquilo correspondiente **3a-d** (1,2 ml, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3-4 días. La reacción se siguió por TLC. Pasado ese tiempo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó la mayor parte de disolvente a presión reducida. Se añadió hexano y se eliminó el disolvente hasta sequedad para aislar las sales de fosfonio **4a-d**.

Procedimiento general C



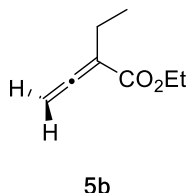
A una disolución de la sal de fosfonio correspondiente **4a-d** (1 equiv) en CH₂Cl₂ seco (2,2 ml/mmol) se le añadió en atmosfera inerte Et₃N (2,2 equiv) y se dejó agitar durante 1h a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió CH₃COCl (1,1 equiv) previamente destilado gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó reaccionar 24 h. Al día siguiente se añadió Et₃N (0,6 equiv) y CH₃COCl (0,6 equiv) a 0 °C y se dejó reaccionar 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y sobre la mezcla resultante se añadió sílice (10 g/mmol) y Et₂O (30 ml/mmol). Los sólidos se filtraron a través de celita y se eliminó el disolvente a baja presión. El crudo de reacción resultante se purificó mediante columna cromatográfica.

2-bencilbuta-2,3-dienoato de etilo (5a)



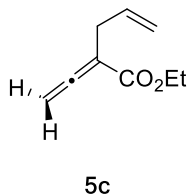
Siguiendo el *procedimiento general C*, se aisló **5a** (1,221 g, 40%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción menos polar) a partir de **4a** (7,79 g, 15 mmol), Et₃N (4,6 ml, 33 mmol) y AcCl (1,20 ml, 16,5 mmol). Aceite amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.18 (m, 5H), 5.11 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 214.4, 166.8, 139.1, 128.9, 128.2, 126.3, 100.3, 79.2, 61.1, 34.9, 14.2. IR (ATR) cm⁻¹: 1970, 1938, 1706, 700.

2-etilbuta-2,3-dienoato de etilo (5b)



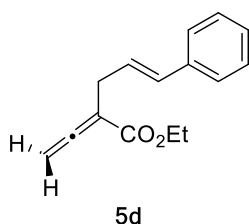
Siguiendo el *procedimiento general C*, se aisló **5b** (0,288 g, 42%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 97:3, fracción menos polar) a partir de **4b** (2,52 g, 5 mmol), Et₃N (1,5 ml, 11 mmol) y AcCl (0,4 ml, 5,5 mmol). Aceite amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 213.4, 167.2, 102.0, 79.3, 60.9, 21.2, 14.2, 12.3. IR (ATR) cm⁻¹: 1970, 1941, 1711, 1249.

2-alilbuta-2,3-dienoato de etilo (5c)



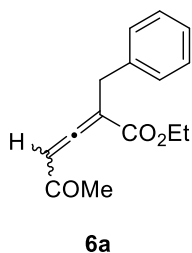
Siguiendo el *procedimiento general C*, se aisló **5c** (0,662 g, 44%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción menos polar) a partir de **4c** (4,69 g, 5 mmol), Et₃N (3 ml, 22 mmol) y AcCl (0,8 ml, 11 mmol). Aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 – 5.69 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 2H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 213.9, 166.8, 134.8, 116.3, 98.9, 79.2, 61.7, 32.6, 14.2. IR (ATR) cm⁻¹: 1970, 1938, 1705, 1252, 7.

2-cinamilbuta-2,3-dienoato de etilo (5d)



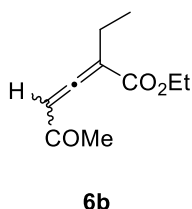
Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **5d** (1,187 g, 40%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción menos polar) a partir de **4d** (5,45 g, 5 mmol), Et₃N (3 ml, 22 mmol) y AcCl (0,8 ml, 11 mmol). Aceite naranja. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.25 (dt, J = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 214.0, 166.8, 137.4, 131.6, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2, 99.2, 61.1, 32.0, 14.3. IR (ATR) cm⁻¹: 1970, 1938, 1708, 1253.

2-bencil-5-oxohexa-2,3-dienoato de etilo (6a)



Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **6a** (0,159 g, 7%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción más polar) a partir de **4a** (7,79 g, 15 mmol), Et₃N (4,6 ml, 33 mmol) y AcCl (1,20 ml, 16,5 mmol). Aceite amarillo pálido ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.19 (m, 5H), 5.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (m, J = m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

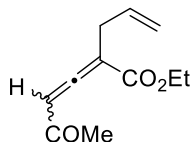
2-etil-5-oxohexa-2,3-dienoato de etilo (6b)



Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **6b** (0,123 g, 42%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 97:3, fracción más polar) a partir de **4b** (2,52 g, 5 mmol), Et₃N (1,5 ml, 11 mmol) y AcCl (0,4 ml, 5,5 mmol). Aceite amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (t,

J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 219.6, 196.5, 164.8, 106.5, 101.0, 61.6, 21.8, 14.2, 12.3, 12.2. IR (ATR) cm^{-1} : 1941, 1722, 1690, 1216.

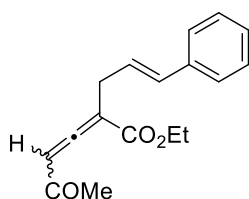
2-allyl-5-oxohexa-2,3-dienoato de etilo (6c)



6c

Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **6c** (0,069 g, 4%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción más polar) a partir de **4c** (4,69 g, 5 mmol), Et_3N (3 ml, 22 mmol) y AcCl (0,8 ml, 11 mmol). Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 4.24 (qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 220.0, 196.3, 164.4, 133.3, 117.7, 100.7, 77.3, 77.0, 76.8, 61.7, 32.8, 27.4, 14.2. IR (ATR) cm^{-1} : 1941, 1719, 1683, 1209.

2-cinamil-5-oxohexa-2,3-dienoato de etilo (6d)

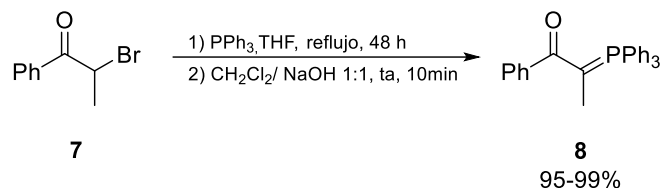


6d

Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **6d** (0,217g, 7%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción más polar) a partir de **4d** (5,45 g, 5 mmol), Et_3N (3 ml, 22 mmol) y AcCl (0,8 ml, 11 mmol). Aceite naranja. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 2.25 (d, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 220.1, 196.2, 164.5, 136.8, 133.0, 128.6, 128.0, 126.2, 103.7, 100.8, 100.8, 61.8, 32.2, 27,4, 14.2. IR (ATR) cm^{-1} : 1949, 1719, 1687, 733.

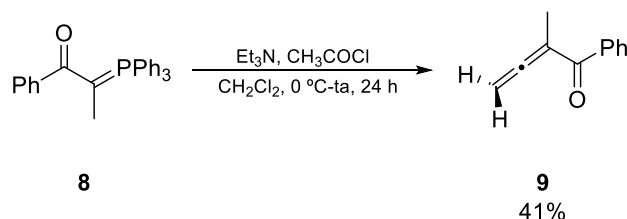
5.2. Síntesis de cetona alénica

Procedimiento general D



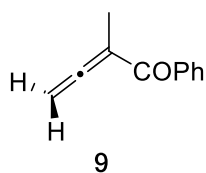
A una disolución de PPh₃ (6,88 g, 26.5 mmol) en THF seco (50ml) en atmósfera inerte, se añadió 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona (3,8 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. Pasado ese tiempo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró y se lavó con THF (3x78 ml). La sal de fosfonio seca se trató con CH₂Cl₂ (96 ml) y NaOH (20%, 96 ml) con agitación vigorosa durante 10 min. Después se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x38 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO₄. Después se filtró y se eliminó el disolvente a presión para reducida aislar el iluro de fósforo **8**.

Procedimiento general E



A una disolución del iluro de fósforo **8** (9,88 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml), se le añadió en atmosfera inerte Et₃N (3,5 ml, 25 mmol) y gota a gota CH₃COCl (1,8 ml, 25 mmol) previamente destilado con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó reaccionar 48 h. Se eliminó la mitad del disolvente a presión reducida y sobre la mezcla resultante se añadió Et₂O (50 ml). Los sólidos se filtraron a través de celita. Se eliminó el disolvente a baja presión. El crudo de reacción resultante se purifica mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt 20:1).

2-metil-1-fenilbuta-2,3-dien-1-ona (9)

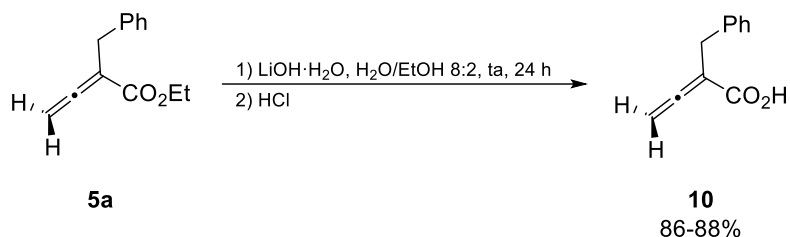


Siguiendo el *procedimiento general E*, se aisló **9** (1,60 g, 41%). Aceite amarillo.¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.03 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 2.02

(t, J = 2.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 217.5, 195.1, 138.1, 131.9, 129.0, 127.8, 102.0, 76.8, 14.7. IR (ATR) cm^{-1} : 1956, 1930, 1643, 693.

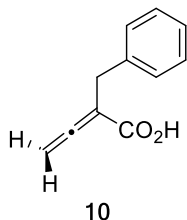
5.3. Síntesis de amidas alénicas

Procedimiento general F



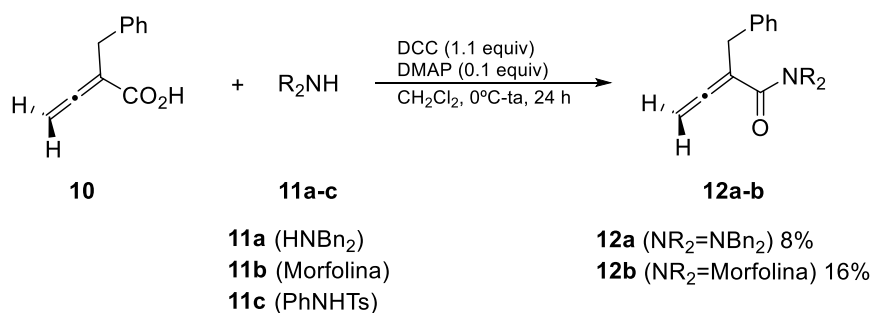
Sobre una disolución de aleno **5a** (0,752 g, 3,72 mmol) en EtOH (2,64 ml) se añadió H_2O (10,41 ml) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,12 g, 74,36 mmol). Tras 24 h en agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3x15 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl hasta pH ácido, después se extrajo con Et_2O (3x15 ml). Las fases orgánicas tras acidificar se reunieron y se secaron con MgSO_4 . Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para aislar el ácido **10**.

Ácido 2-bencilbuta-2,3-dienoico (**10**)



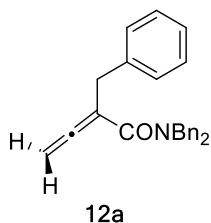
Siguiendo el *procedimiento general F*, se aisló **7** (0,921 g, 88%). Sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.08 (s, 1H).

Procedimiento general G



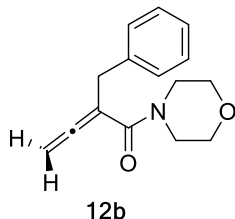
Sobre una disolución del aleno **10** (1 equiv) en CH₂Cl₂ seco (5 ml/mmol) se añadió DCC (1,1 equiv) bajo atmosfera inerte y se dejó reaccionar con agitación durante 15min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió la amina **11a-c** correspondiente (1 equiv) y DMAP (0,1 equiv). Tras 24 h se filtró el sólido resultante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica.

N,N,2-tribencilbuta-2,3-dienamida (**12a**)



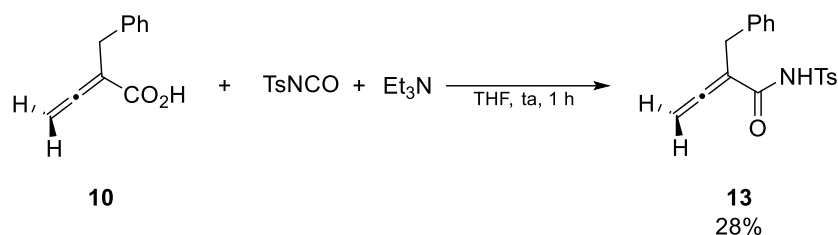
Siguiendo el *procedimiento general G*, se aisló **12a** (0,044 g, 8%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 90:10) a partir de **10** (0,26 g, 1,5 mmol), DDC (0,34 g, 1,65 mmol), amina **11a** (0,28 g, 1,5 mmol) y DMAP (0,019 g, 0,15 mmol). Sólido en forma de agujas. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.19 (m, 11H), 6.94 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.75 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.5, 167.8, 138.5, 129.2, 128.5, 128.5, 126.6, 99.8, 78.4, 37.9. IR (ATR) cm⁻¹ : 3375, 1970, 1945, 1619.

2-bencil-1-morfolinobuta-2,3-dien-1-ona (**12b**)



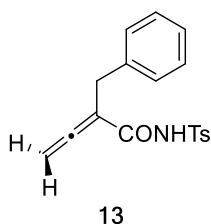
Siguiendo el *procedimiento general G*, se aisló **12b** (0,106 g, 16%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 70:30) a partir de **10** (0,44 g, 2,5 mmol), DDC (0,57 g, 3,75 mmol), amina **11b** (0,32 g, 2,75 mmol) y DMAP (0,031 g, 0,25 mmol). Sólido en forma de agujas. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.35 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 205.7, 166.2, 138.3, 128.9, 128.4, 126.6, 99.1, 77.9, 77.9, 76.9, 66.6, 37.3. IR (ATR) cm⁻¹ : 3322, 1956, 1629, 1113.

Procedimiento general H



Sobre una disolución del ácido **10** (0,17g ml, 1 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió TsNCO (0,15 ml, 1 mmol) bajo atmósfera inerte. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, abrió el matraz al aire y se añadió Et₃N (0,15 mL, 1mmol) . Tras 1 h de agitación se diluyó la masa de reacción con AcOEt (10ml) y se lavó con HCl (3M, 30ml) y con NaCl (saturado, 30ml). Se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante columna cromatográfica (Hex/CH₂Cl₂, 90:10).

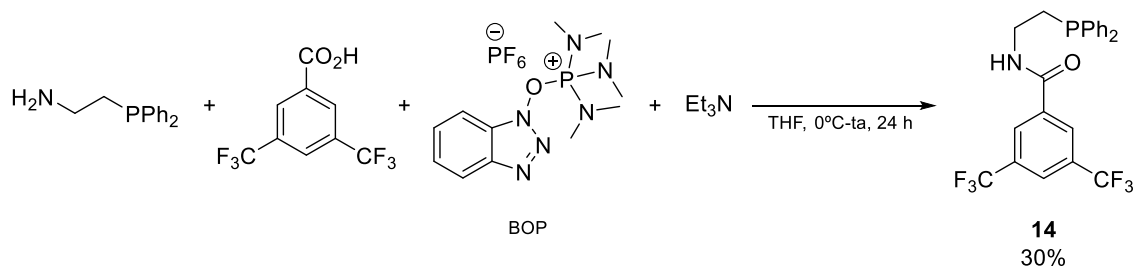
2-bencil-N-tosilbuta-2,3-dienamida (13)



Siguiendo el *procedimiento general H*, se aisló **13** (0,098 g, 28%). Sólido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.27 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.7, 163.0, 145.0, 138.0, 135.6, 129.58, 128.9, 128.5, 128.4, 126.6, 102.4, 83.8, 83.8, 33.0, 21.7. IR (ATR) cm⁻¹ : 3265, 1963, 1931, 732.

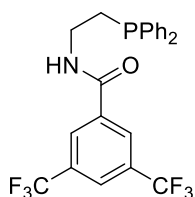
5.4. Preparación del catalizador tipo fosfina

Procedimiento general I



Sobre una disolución del ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (0,26 g, 1 mmol) y Et₃N (0,28 ml, 2mmol) en THF seco (25 ml) previamente desgasificado en atmosfera inerte a 0 °C. Se añadió una disolución de la aminofosfina (0,23 g, 1mmol) en THF previamente desgasificado. A continuación se añadió BOP (0,57 g, 1,3 mmol) y se dejó reaccionar con agitación 24 h. La masa de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20ml) y Na₂CO₃ (22 ml) desgasificados. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ desgasificado (3x20 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO₄, después se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt 90:10).

N-(2-(difenilfosfaneil)etil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (**14**)

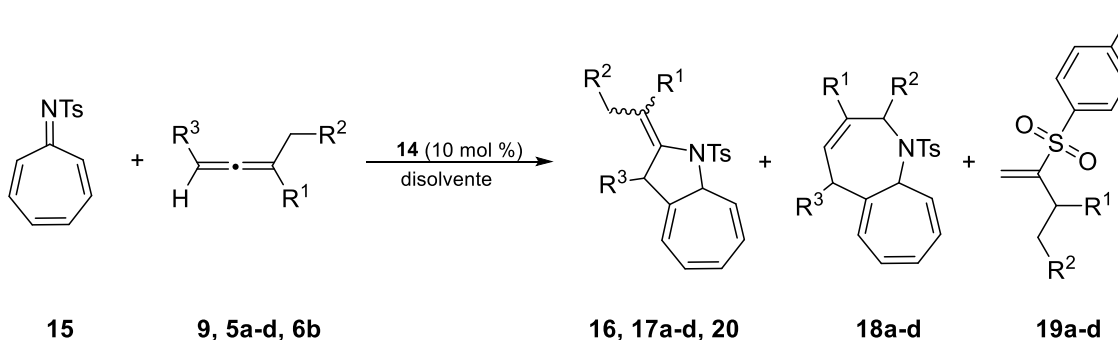


14

Siguiendo el *procedimiento general I*, se aisló **14** (0,180 g, 30%). Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 6.42 (s, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -20.35.

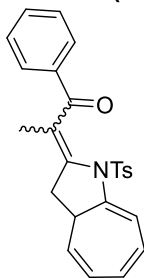
5.5. Reacciones de cicloadición [8+2]

Procedimiento general J



En un tubo de reacción se añadió el aleno correspondiente (2 equiv) junto con el azaheptafulveno **15** (1 equiv) y el disolvente correspondiente (0,2 ml/mmol) bajo atmosfera inerte. A continuación se añadió el catalizador **14** (0,1 equiv). Se dejó reaccionar con agitación según las condiciones experimentales y el tiempo correspondiente. El crudo de reacción resultante se purificó mediante columna cromatográfica.

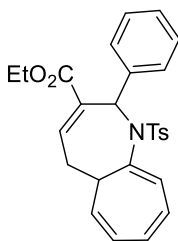
1-fenil-2-(1-tosil-3,3a-dihidrociclohepta[b]pirrol-2(1H)-ilideno)propan-1-ona (16)



16

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **16** (0,064 g, 77%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 80:20) a partir de azaheptafulveno **15** (0,052 g, 0,2 mmol), **9** (0,062g, 0,4 mmol) y **14** (0,0094 g, 0,02 mmol) en THF seco (1 ml), temperatura ambiente y 1 día de reacción. Aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 11.1$, 6.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 11.0$, 5.7 Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.88 – 5.82 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 9.2$, 4.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 16.1$, 9.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.99 – 1.91 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 196.5, 144.3, 142.0, 137.9, 133.2, 131.8, 130.5, 129.5, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 127.8, 126.1, 124.5, 124.2, 111.9, 37.7, 34.2, 21.5, 17.3.

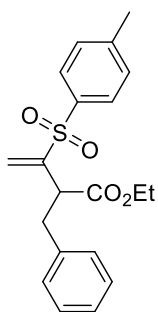
2-fenil-1-tosil-1,2,5,5a-tetrahidrociclohepta[b]azepina-3-carboxilato de etilo (18a)



18a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 12H), 7.13 – 7.00 (m, 4H), 6.71 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 11.0$, 5.6 Hz, 1H), 6.12 – 6.07 (m, 1H), 6.03 (dd, $J = 11.1$, 6.4 Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.4$, 5.1 Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 143.3, 139.9, 139.1, 137.6, 132.9, 131.4, 129.8, 129.2, 128.5, 127.9, 127.8, 127.8, 127.0, 126.5, 126.4, 124.5, 63.5, 60.7, 43.2, 29.7, 28.6, 21.5, 13.7, 1.0.

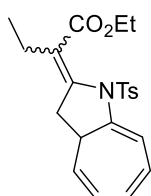
2-bencil-3-tosilbut-3-enoato de etilo (19a)



19a

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **19a** (0,025 g, 35%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 90:10, fracción más polar) a partir de azaheptafulveno (0,052 g, 0,2 mmol), **5a** (0,081 g, 0,4 mmol) y **14** (0,0094 g, 0,02 mmol) en tolueno seco (1 ml), 120 °C y 4 días de reacción. Aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 13.6, 9.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 148.0, 144.6, 137.5, 135.4, 129.8, 128.8, 128.5, 128.4, 126.7, 126.0, 61.2, 46.7, 39.2, 21.6, 13.7.

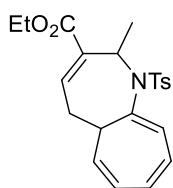
2-(1-tosil-3,3a-dihidrociclohepta[b]pirrol-2(1H)-ilideno)butanoato de etilo (17b)



17b

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **17b** (0,0005 g, 0,6%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción más polar) a partir de azaheptafulveno (0,052 g, 0,2 mmol), **5b** (0,056 g, 0,4 mmol) y **14** (0,0094 g, 0,02 mmol) en THF seco (1 ml), temperatura ambiente y 2 días de reacción. Aceite. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.64 – 6.57 (m, 2H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 15.8, 8.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

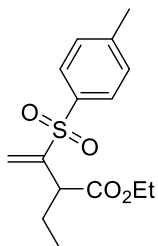
2-metil-1-tosil-1,2,5,5a-tetrahidrociclohepta[b]azepina-3-carboxilato de etilo (18b)



18b

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **18b** (0,0075 g, 9%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 95:5, fracción menos polar) a partir de azaheptafulveno (0,052 g, 0,2 mmol), **5b** (0,056 g, 0,4 mmol) y **14** (0,0094 g, 0,02 mmol) en THF seco (1 ml), temperatura ambiente y 2 días de reacción. Aceite. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.96 (ddd, $J = 9.6, 3.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 11.1, 5.6$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 11.1, 6.4$ Hz, 1H), 6.21 – 6.16 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.86 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

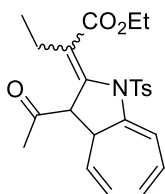
2-etil-3-tosilbut-3-enoato de etilo (19b)



19b

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **19b** (0,012 g, 15%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 90:10, fracción menos polar) a partir de azaheptafulveno (0,052 g, 0,2 mmol), **5b** (0,056 g, 0,4 mmol) y **14** (0,0094 g, 0,02 mmol) en tolueno seco (1 ml), 120 °C y 2 días de reacción. Aceite. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.07 – 6.03 (m, 1H), 4.02 – 3.81 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.11 – 1.04 (m, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 148.6, 144.6, 129.7, 128.6, 125.5, 61.1, 46.4, 26.7, 21.6, 13.9, 11.8.

2-(3-acetil-1-tosil-3,3a-dihidrociclohepta[b]pirrol-2(1H)-ilideno)butanoato de etilo (20)



20

Siguiendo el *procedimiento general J*, se aisló **20** (0,011 g, 13%) mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 90:10) a partir de azaheptafulveno (0,052 g, 0,2 mmol), **4b** (0,056 g, 0,4 mmol) y **9** (0,0094 g, 0,02 mmol) en tolueno seco (1 ml), 120 °C y 2 días de reacción. Aceite. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.51 (dt, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.42 (dt, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 4.36 – 4.02 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 145.1, 136.0, 134.1, 129.5, 127.1, 121.4, 120.6, 119.6, 119.4, 60.8, 44.4, 31.8, 26.6, 25.4, 21.6, 14.1, 12.3, 10.5.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry* **1995**, 67 (8–9), 1307–1375. <https://doi.org/10.1351/PAC199567081307>.
- (2) J. H. Van't Hoff. *La Chimie Dans L'Espace*; Bazendijk Rotterdam, 1875.
- (3) Landolt, H. Ueber Die Zeitdauer Der Reaction Zwischen Jodsäure Und Schwefliger Säure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1886**, 19 (1), 1317–1365. <https://doi.org/10.1002/CBER.188601901293>.
- (4) Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. Researches on Acetylenic Compounds. Part XLVII. The Prototropic Rearrangements of Some Acetylenic Dicarboxylic Acids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1954**, No. 0, 3208–3212. <https://doi.org/10.1039/JR9540003208>.
- (5) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Synthesis and Properties of Allenic Natural Products and Pharmaceuticals. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (10), 1196–1216. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200300628>.
- (6) Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry. *March's Advanced Organic Chemistry* **2006**. <https://doi.org/10.1002/0470084960>.
- (7) Roberts, J. D.; Caserio, M. C. Basic Principles of Organic Chemistry, Second Edition. *Basic Principles of Organic Chemistry* **1977**, 1419–1459.
- (8) Naturwissenschaftlichen, D.; Januszewski, J. A. Cumulenes. **2014**.
- (9) Patai, S. The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds: Part 1. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds: Part 1* **2010**, 1, 1–485. <https://doi.org/10.1002/9780470771600>.
- (10) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. Allenic Natural Products and Pharmaceuticals. *Modern Allene Chemistry* **2008**, 997–1040. <https://doi.org/10.1002/9783527619573.CH18>.
- (11) Alcaide, B.; Almendros, P. Progress in Allene Chemistry. *Chem Soc Rev* **2014**, 43 (9), 2886–2887. <https://doi.org/10.1039/C4CS90020K>.
- (12) Muller, P. Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry: (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry* **1994**, 66 (5), 1077–1184. <https://doi.org/10.1351/PAC199466051077>.
- (13) Hashmi, A. S. K. Synthesis of Allenes by Isomerization Reactions. *Modern Allene Chemistry* **2008**, 2–50. <https://doi.org/10.1002/9783527619573.CH1>.

- (14) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Metal-Mediated Synthesis of Allenes. *Modern Allene Chemistry* **2008**, 51–92.
<https://doi.org/10.1002/9783527619573.CH2>.
- (15) Yu, S.; Ma, S. How Easy Are the Syntheses of Allenes? *Chemical Communications* **2011**, 47 (19), 5384–5418.
<https://doi.org/10.1039/C0CC05640E>.
- (16) Ogasawara, M.; Hayashi, T. Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Allenes. *Modern Allene Chemistry* **2008**, 93–140.
<https://doi.org/10.1002/9783527619573.CH3>.
- (17) Taylor, D. R. The Chemistry of Allenes. *Chem Rev* **1967**, 67 (3), 317–359.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cr60247a004>.
- (18) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. Synthesizing Allenes Today (1982-2006). *Synthesis (Stuttg)* **2007**, 2007 (06), 795–818. <https://doi.org/10.1055/S-2007-965963>.
- (19) Lang, R. W.; Hansen, H.-J. α -Allenic Esters from α -Phosphoranylidene Esters and Acid Chlorides: Ethyl 2,3-Pentadienoate. *Organic Syntheses* **2003**, 202–202. <https://doi.org/10.1002/0471264180.OS062.27>.
- (20) Hassan, H. Recent Progress in the Chemistry of Allenes. *Curr Org Synth* **2007**, 4 (4), 413–439. <https://doi.org/10.2174/157017907782408798>.
- (21) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Concerted Pericyclic Reactions. *Advanced Organic Chemistry* **2007**, 833–964. https://doi.org/10.1007/978-0-387-44899-2_10.
- (22) Wei, Y.; Shi, M. Lu's [3 + 2] Cycloaddition of Allenes with Electrophiles: Discovery, Development and Synthetic Application. *Organic Chemistry Frontiers* **2017**, 4 (9), 1876–1890. <https://doi.org/10.1039/C7Q000285H>.
- (23) Mcleod, D.; Thøgersen, M. K.; Jessen, N. I.; Jørgensen, K. A.; Jamieson, C. S.; Xue, X. S.; Houk, K. N.; Liu, F.; Hoffmann, R. Expanding the Frontiers of Higher-Order Cycloadditions. *Acc Chem Res* **2019**, 52 (12), 3488–3501.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00498>.
- (24) Gao, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Yuan, C.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [8 + 2]-Annulation of Heptafulvenes with Allenates and Its Asymmetric Variant: Construction of Bicyclo[5.3.0]Decane Scaffold. *Org Lett* **2018**, 20 (14), 4302–4305. <https://doi.org/https://doi.org.ponton.uva.es/10.1021/acs.orglett.8b01734>.
- (25) Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. γ -Substituted Allenic Amides in the Phosphine-Catalyzed Enantioselective Higher Order Cycloaddition with Azaheptafulvenes. *Org Lett*

- 2020, 22 (12), 4721–4725.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01523>.
- (26) Xu, S.; Li, C.; Jia, X.; Li, J. AlCl₃-Promoted Selective Michael Addition with Allenolate and Methyleneindolinone: Synthesis of Spirocyclic Oxindole by Using Allenolate as a Four-Carbon Component Building Block. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79 (22), 11161–11169.
<https://doi.org/https://doi-org.ponton.uva.es/10.1021/jo502209f>.
- (27) Craig, R.; Sorrentino, E.; Cannon, S. J. Enantioselective Alkylation of 2-Oxindoles Catalyzed by a Bifunctional Phase-Transfer Catalyst: Synthesis of (–)-Debromoflustramine B. *Chemistry – A European Journal* **2018**, 24 (18), 4528–4531. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201800313>.
- (28) Zhu, X. F.; Lan, J.; Kwon, O. An Expedient Phosphine-Catalyzed [4 + 2] Annulation: Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyridines. *J Am Chem Soc* **2003**, 125 (16), 4716–4717.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ja0344009>.
- (29) Product Class 1: Ketene. *Category 3, Compounds with Four and Three Carbon Heteroatom Bonds* **2006**. <https://doi.org/10.1055/SOS-SD-023-00002>.
- (30) Teske, J.; Plietker, B. Fe-Catalyzed Cycloisomerization of Aryl Allenyl Ketones: Access to 3-Arylidene-Indan-1-Ones. *Org Lett* **2018**, 20 (8), 2257–2260.
<https://doi.org/https://doi-org.ponton.uva.es/10.1021/acs.orglett.8b00612>.
- (31) Wade, L. G. *Química Orgánica : Volumen 2*, 7a.ed.; Pearson Educación, 2012.
- (32) Miao, B.; Li, G.; Ma, S. The Renaissance of an Old Problem: Highly Regioselective Carboxylation of 2-Alkynyl Bromides with Carbon Dioxide. *Chemistry – A European Journal* **2015**, 21 (48), 17224–17228.
<https://doi.org/10.1002/CHEM.201503494>.
- (33) Xiao, H.; Chai, Z.; Zheng, C. W.; Yang, Y. Q.; Liu, W.; Zhang, J. K.; Zhao, G. Asymmetric [3+2] Cycloadditions of Allenolates and Dual Activated Olefins Catalyzed by Simple Bifunctional N-Acyl Aminophosphines. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49 (26), 4467–4470.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.201000446>.

ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

Introducción

Figura 1: estructura correcta e incorrecta del ácido penta-2-3-dienoico ⁴ .

Figura 2: representación de la estructura de los alenos⁶ .

Figura 3: representación de la isomería óptica de alenos y cumulenos^{6,8}.

Figura 4: estructura de algunos productos naturales con grupos aleno⁵.

Síntesis de alenos

Esquema 1: método síntesis de alenos por isomerización ¹².

Esquema 2: trasposiciones sigmatrópicas en síntesis de alenos¹³

Esquema 3: adición 1,6 a eninos conjugados en síntesis de alenos ¹⁴.

Esquema 4: regioselectividad en la adición conjugada de eninos ¹⁴

Esquema 5: regioselectividad de reacciones de sustitución de sustratos propangilicos^{15,16}.

Esquema 6: deshalogenación de dihaloalquenos para la síntesis de alenos ¹⁷.

Esquema 7: β-eliminación de fosfatos de enoílo para la síntesis de alenos¹⁸

Esquema 8: aplicación de la reacion de Wittig a la síntesis de alenos¹⁹.

Esquema 9: reacción de Crabbé para la síntesis de alenos monosustituidos ¹⁸.

Reactividad de alenos

Figura 5: reactividad de los alenos dependiendo de los sustituyentes.

Esquema 10: posibles productos de la adición nucleofílica a alenos ²⁰.

Esquema 11: reacciones de Diels-Alder con alenos ¹⁷.

Esquema 12: mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar ²¹.

Esquema 13: reacción de Lu ²².

Esquema 14: ejemplo de cicloadición de alto orden con alenos ²⁴.

Esquema 15: ejemplo de cicloadición de alto orden con alenos ²⁵.

Objetivos y plan de trabajo

Esquema 16: análisis retrosintético de ésteres alénicos.

Esquema 17: análisis retrosintético de una cetona alénica.

Esquema 18: análisis retrosintético de amidas alénicas.

Esquema 19: resumen de la cicloadición [8+2].

Resultados y discusión.

Esquema 20: procedimiento general para la síntesis de ésteres alénicos.

Esquema 21: síntesis del iluro de fósforo de partida **2**.

Esquema 22: síntesis de las sales de fosfonio **3a-d**.

Esquema 23: síntesis de los ésteres alénicos **4a-d** mediante la reacción de Wittig.

Esquema 24: mecanismo propuesto para la síntesis del aleno **6**.

Esquema 25: síntesis del iluro de fósforo **8**.

Esquema 26: síntesis de la cetona alénica **9**.

Esquema 27: síntesis del ácido **10**.

Esquema 28: síntesis de las amidas alénicas **12a-c**.

Esquema 29: mecanismo de formación de amidas a través de la activación del grupo carboxílico con DCC³¹.

Esquema 30: síntesis de la amida alénica **13**.

Esquema 31: mecanismo propuesto para la formación de la amida **13**.

Esquema 32: síntesis del catalizador de fosfina.

Tabla 1: listado de condiciones y resultados de cicloadiciones [8+2] con alenos **5a-d**.

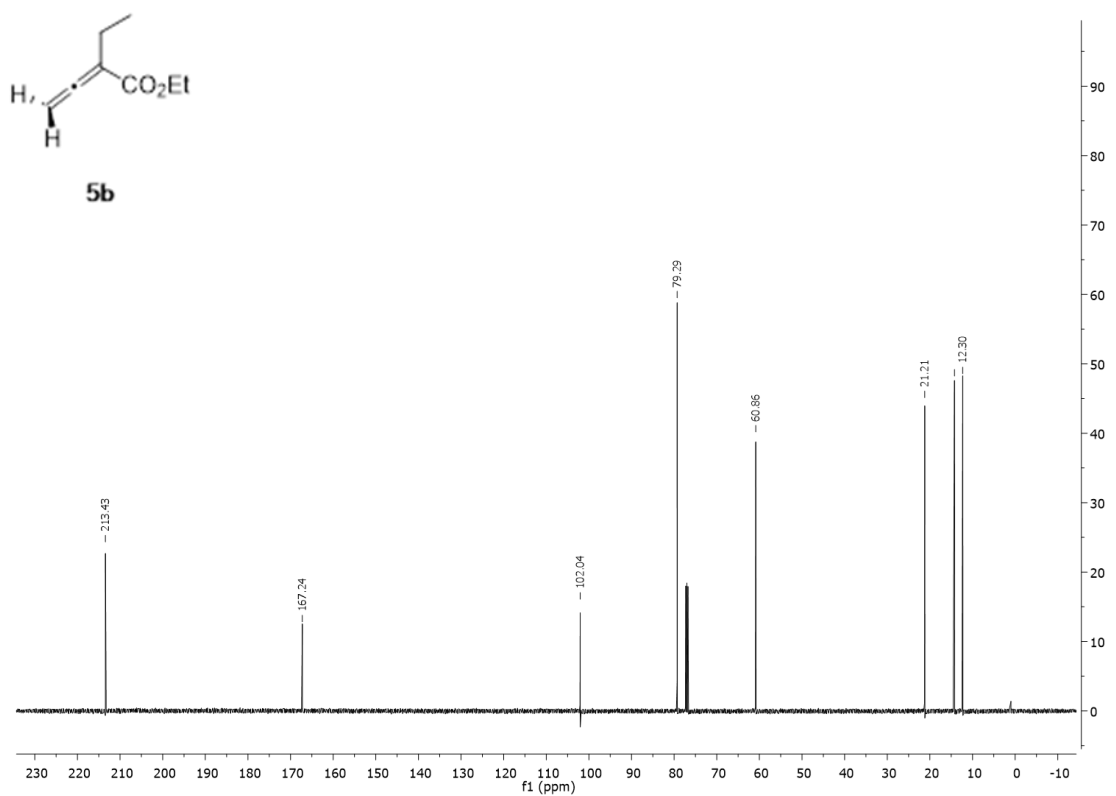
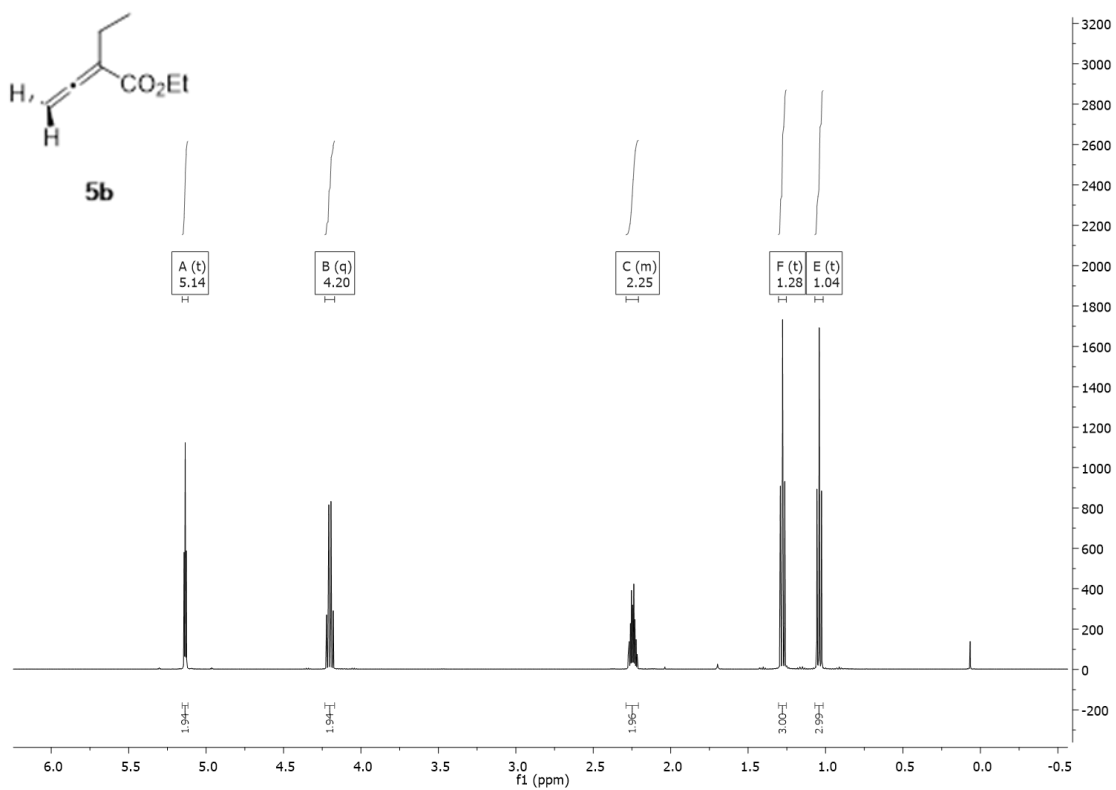
Esquema 33: cicloadición [8+2] con la cetona alénica **9**.

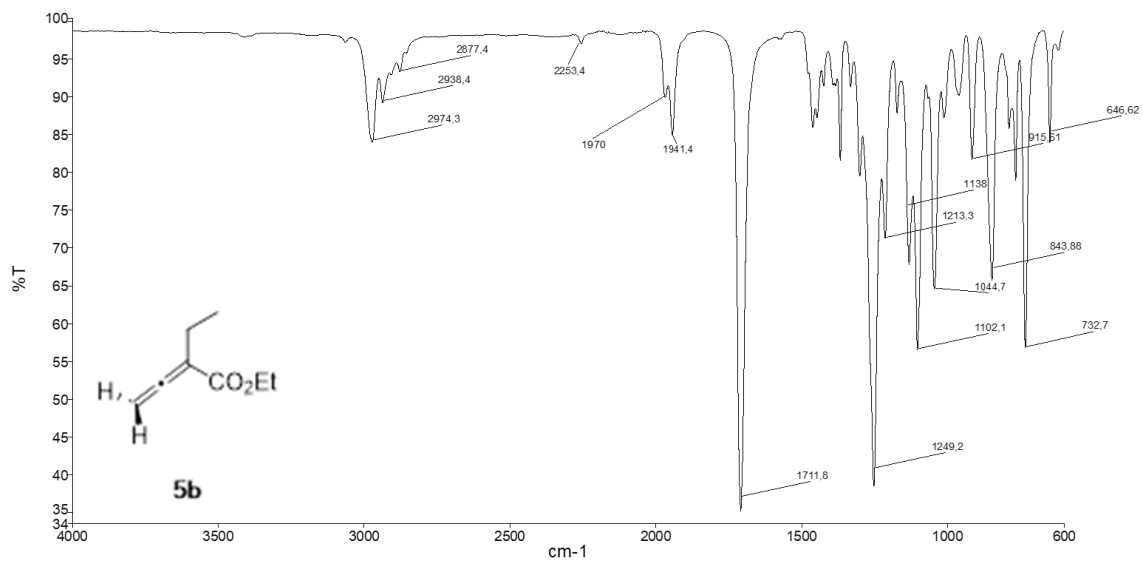
Esquema 34: cicloadiciones [8+2] con los alenos **5a-d**.

Esquema 35: cicloadición [8+2] con el aleno **6b**.

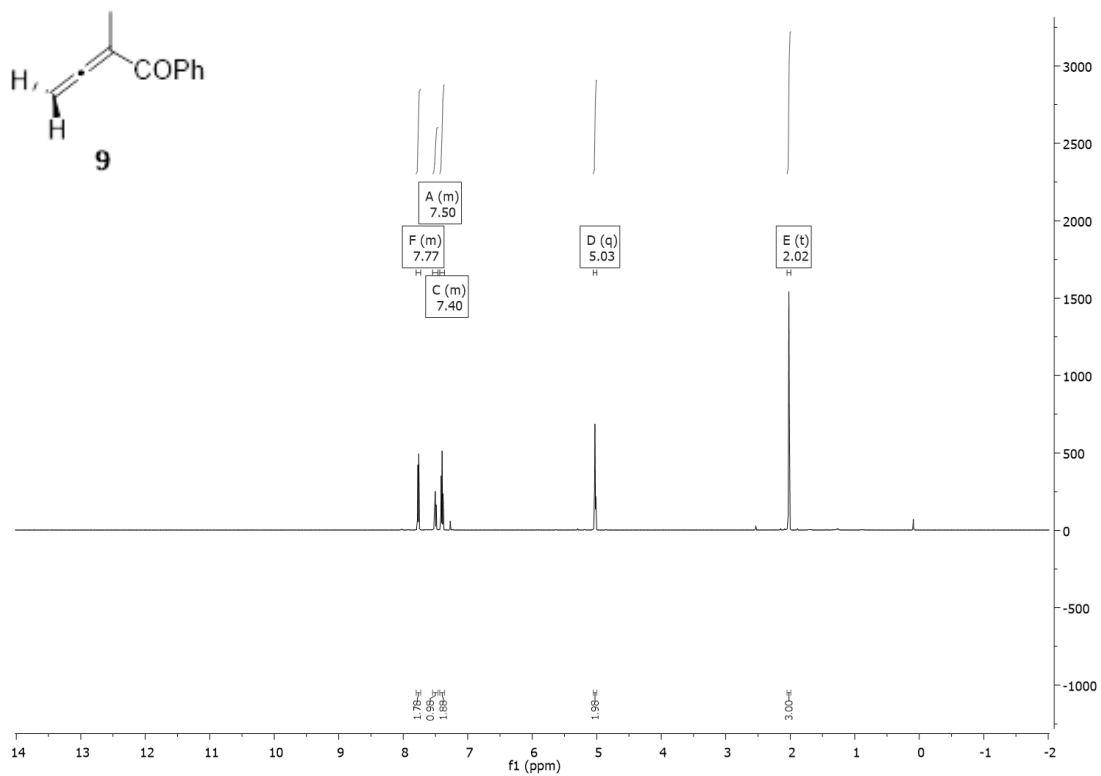
ANEXOS

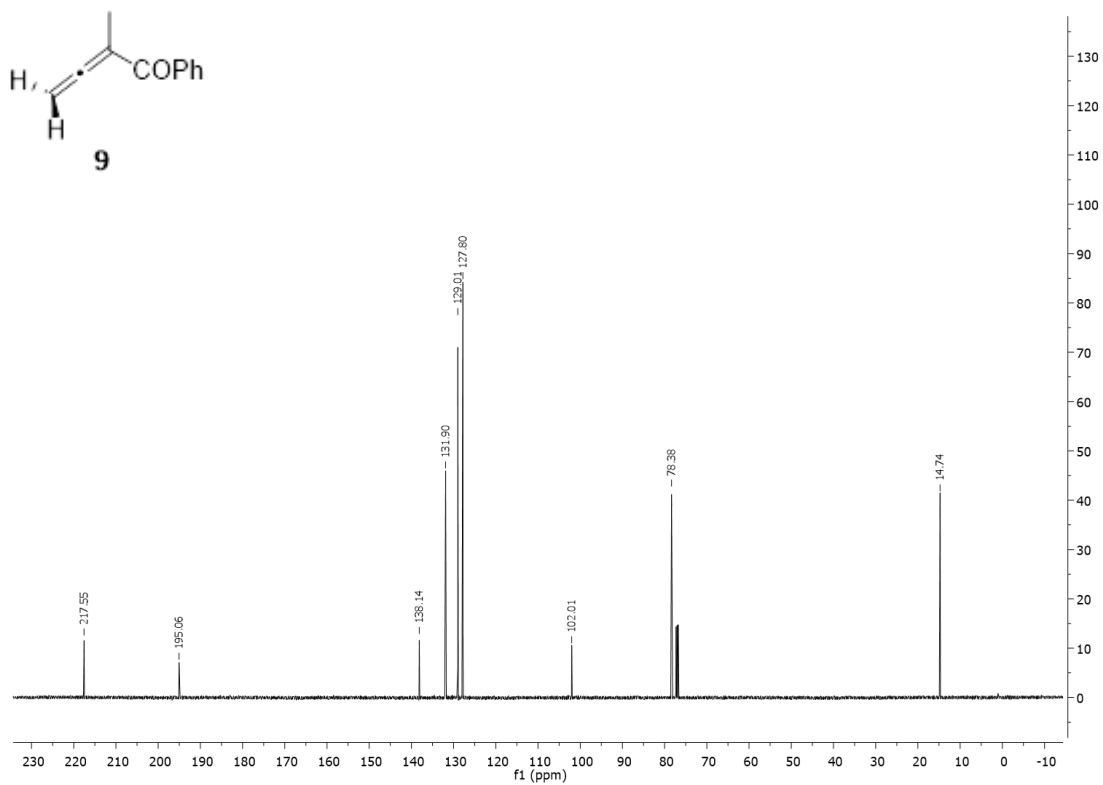
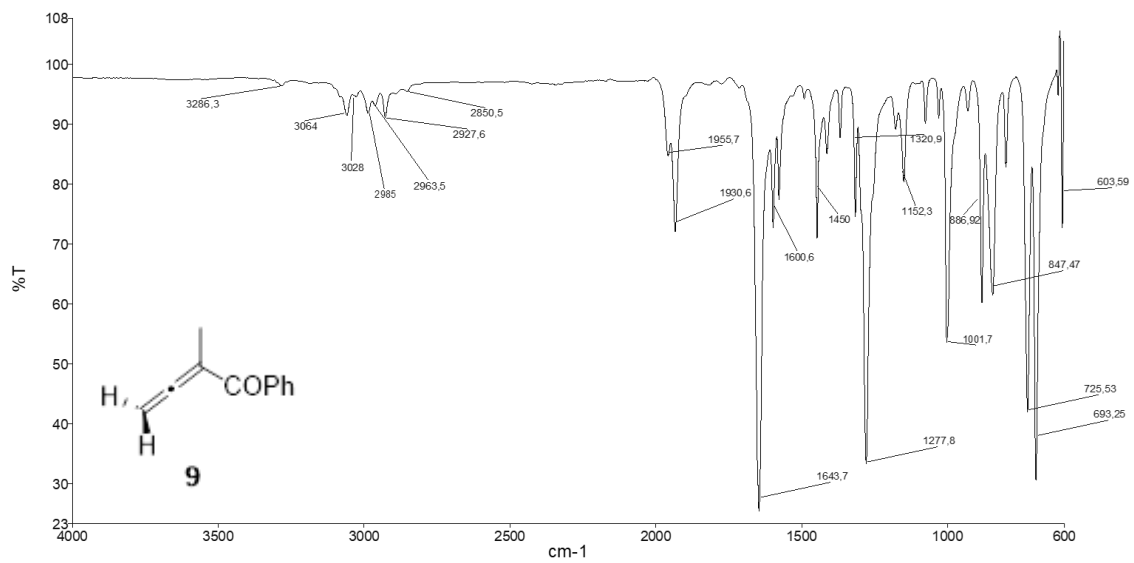
Éster alénico **5b**



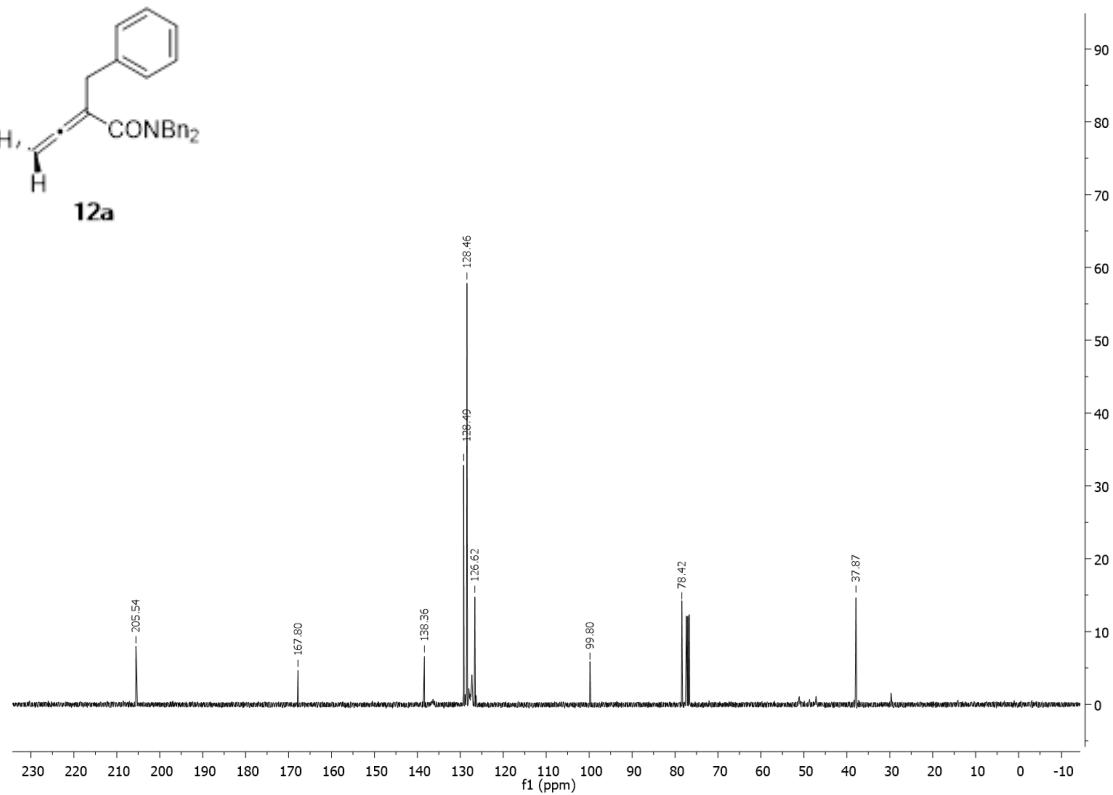
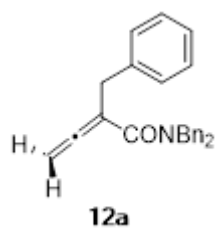
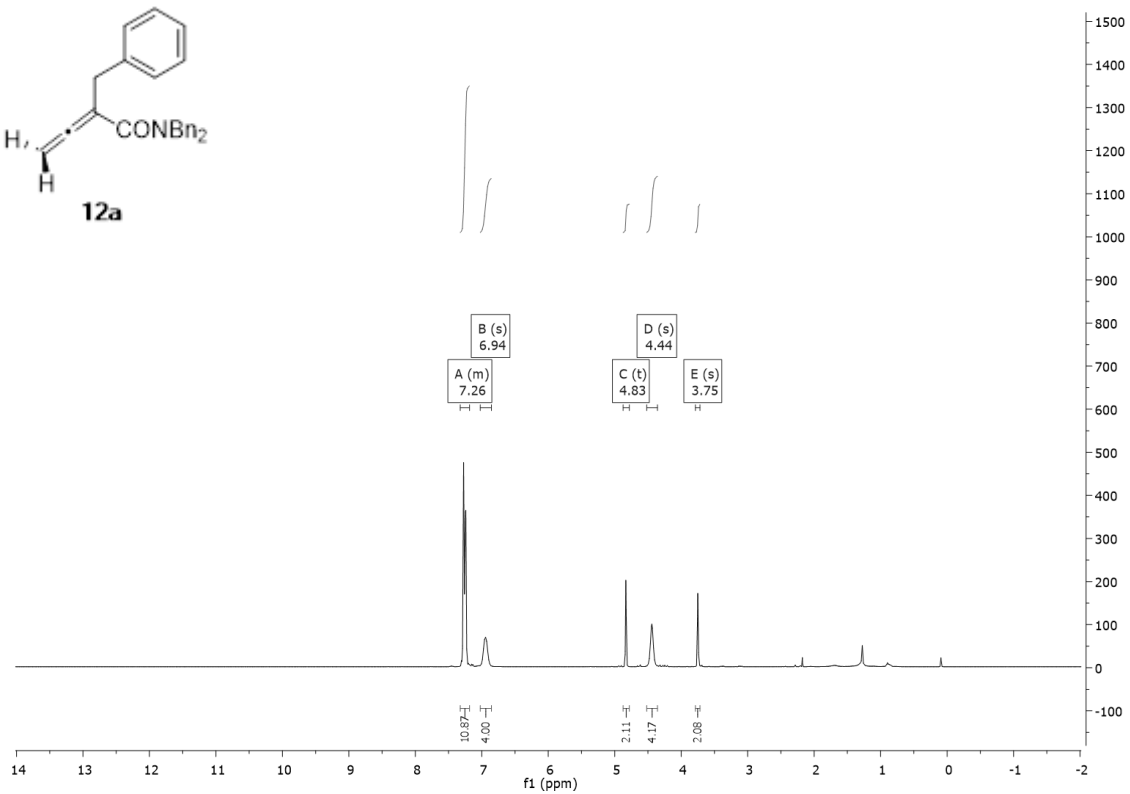
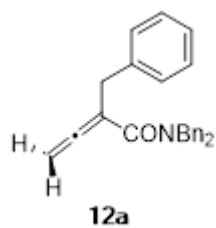


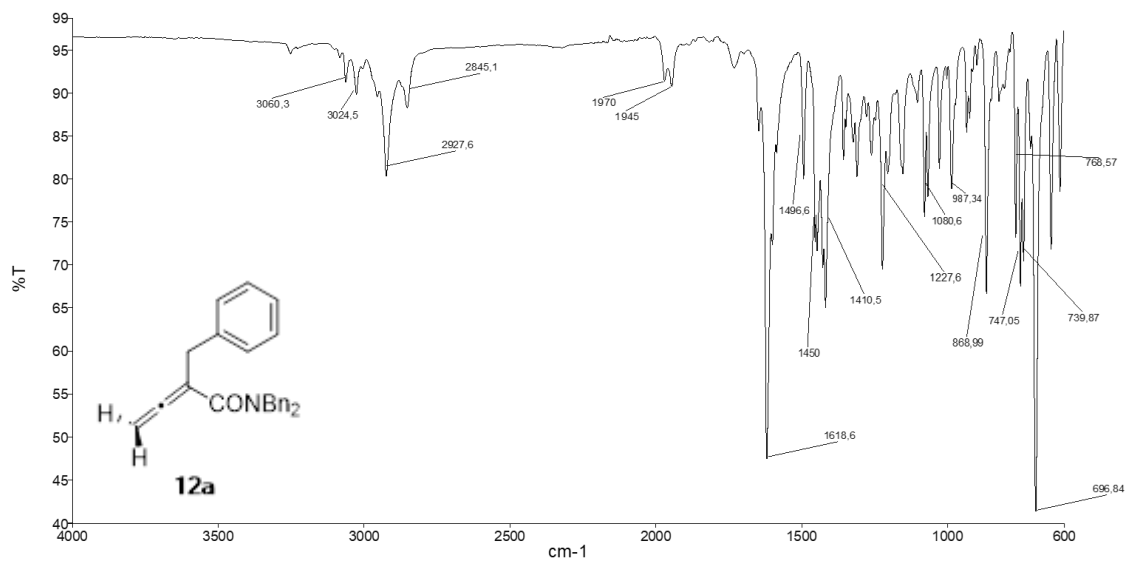
Cetona alénica 9



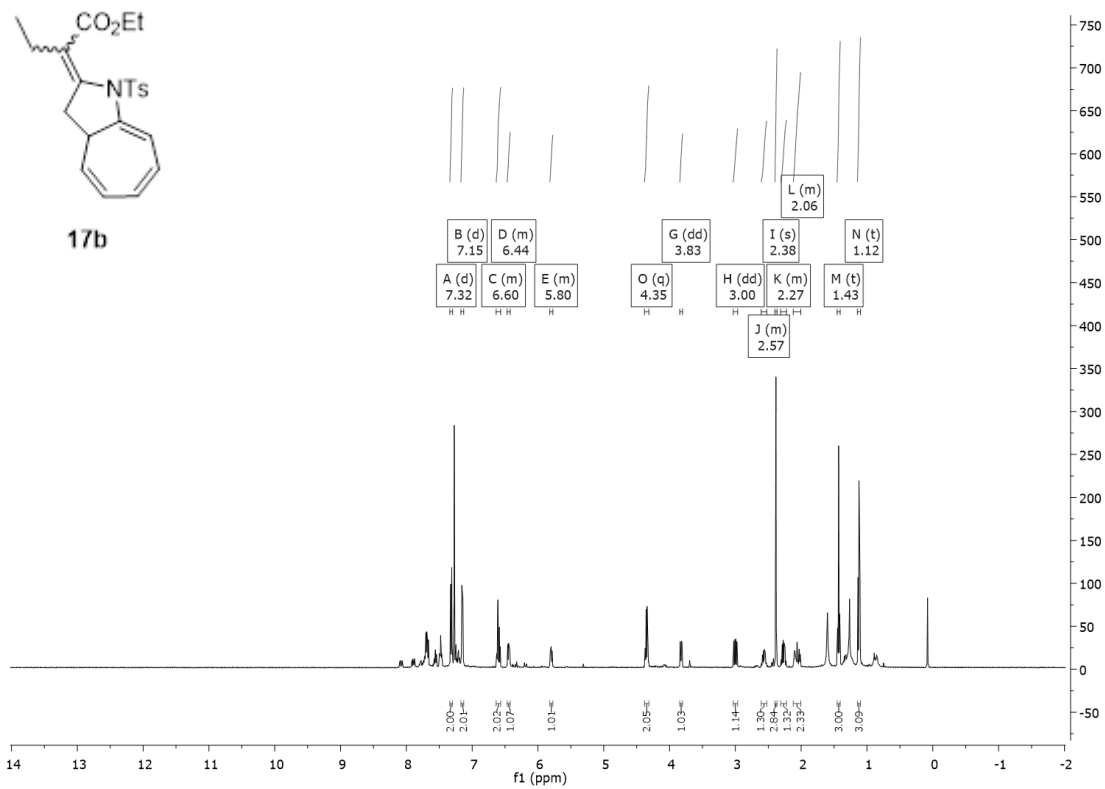


Amida alénica 12a

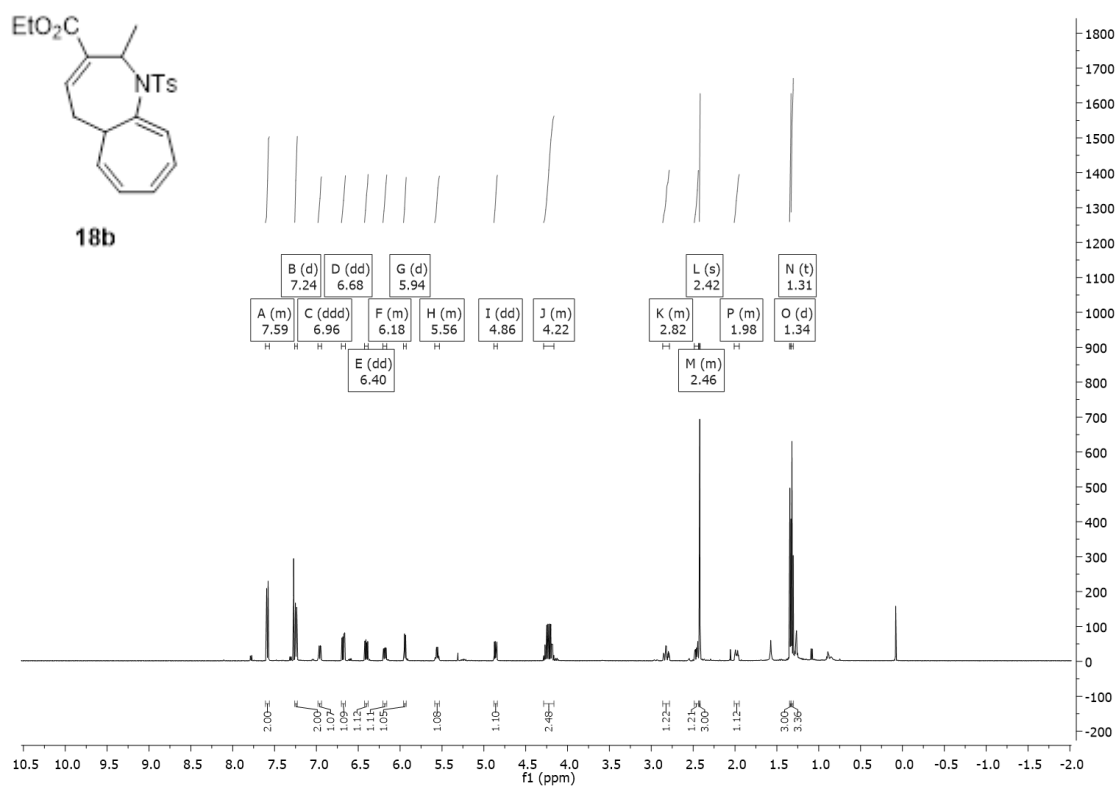




Cicloducto 17b



Cicloducto **18b**



Subproducto **19b**

