



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**SÍNTESIS DE AMIDAS Y ÉSTERES ALÉNICOS PARA SU
ESTUDIO EN CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN
CATALIZADAS POR FOSFINAS**

Autor: Kevin Benjamín Marcel

Tutor: Rubén Manzano

2024

CONTENIDO

RESUMEN Y ABSTRACT	3
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Síntesis de alenos.....	6
2.2 Reacciones con alenos.....	10
2.2.1 Adición electrófila sobre alenos	11
2.2.2 Adición nucleófila sobre alenos.....	11
2.2.3 Reacciones de cicloadición.....	12
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	14
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
3.1. Síntesis de amidas alénicas.....	16
3.2. Síntesis de ésteres alénicos	21
3.3. Síntesis de la γ -butirolactona alénica	22
3.4. Preparación del azaheptafulveno.....	23
3.5. Preparación del catalizador de tipo fosfina	23
3.6. Reacciones de cicloadición de alto orden	24
4. CONCLUSIONES.....	25
5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	26
5.1. Síntesis de amidas alénicas.....	26
5.2. Síntesis de ésteres alénicos	32
5.3. Síntesis de la γ -butirolactona alénica	34
4.4. Preparación del catalizador de tipo fosfina	34
5.5. Preparación del azaheptafulveno.....	35
5.6. Reacción de cicloadición de alto orden.....	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	38
ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS	40
ANEXOS	42

RESUMEN Y ABSTRACT

Los compuestos orgánicos con dobles enlaces acumulados son importantes en síntesis debido a la variada reactividad que pueden presentar. En concreto, los alenos resultan sustratos de interés en reacciones de cicloadición catalizadas por fosfinas. En este trabajo se han preparado varios ésteres y amidas alénicas con sustituyentes en las posiciones α y γ mediante reacciones de tipo Wittig a partir de iluros de fósforo y cetenas generadas *in situ* a partir de cloruros de ácido. Además, se ha estudiado la reactividad de los sustratos preparados en cicloadiciones de alto orden con un azaheptafulveno como componente 8π y una fosfina como catalizador. Se ha logrado aislar y caracterizar un cicloaducto tricíclico con un anillo de 5 y dos de 7 eslabones fusionados.

Palabras clave: alenos; iluros de fósforo; cetenas; cicloadiciones; fosfinas.

Organic compounds with accumulated double bonds are important in synthesis due to the rich reactivity that can show. In particular, allenes are interesting substrates in phosphine-catalyzed cycloaddition reactions. In this degree thesis, a family of allenic esters and amides with substituents at the α and γ positions have been prepared via Wittig reactions from phosphorous ylides and ketenes, generated *in situ* from acid chlorides. In addition, the reactivity of these substrates has been studied in higher-order cycloadditions with an azaheptafulvene as 8π -component and a phosphine as catalyst. A tricyclic cycloadduct with one 5- and two 7-membered rings fused has been isolated and characterized.

Keywords: allenes; phosphorous ylides; ketenes; cycloadditions; phosphines.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

3 Å MS	Tamiz molecular de 3 Å
AcOEt	Acetato de etilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
Cat.	Catalizador
COSY	Espectroscopía de correlación
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
EDG	Grupo donador de carga
Equiv.	Equivalente
Et	Etilo
EWG	Grupo extractor de carga
Hal.	Haluro
HSQC	Espectroscopía de coherencia cuántica simple heteronuclear
Me	Metilo
NMR	Resonancia magnética nuclear
Nu	Nucleófilo
o.n.	Toda la noche
Ph	Fenilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
S _N 2	Sustitución nucleófila bimolecular
t.a.	Temperatura ambiente
TBSO	Éter de sililo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Tosilo

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos con más de una insaturación pueden clasificarse en conjugados y no conjugados. Un sistema conjugado se define, según la IUPAC, como una molécula cuya estructura puede representarse como un sistema de enlaces sencillos y dobles alternados. En otras palabras, una molécula poliinsaturada presenta conjugación si sus dobles enlaces se encuentran separados por un solo enlace sencillo C-C. Por tanto, si en una molécula se encuentran dos dobles enlaces separados por más de un enlace sencillo o se encuentran de manera consecutiva, se dice que la molécula no está conjugada. A este tipo de compuestos pertenecen los *alenos*, que son compuestos con dos dobles enlaces consecutivos ($R_2C=CH-CH=CR_2$), y los *cumulenos*, que presentan tres o más dobles enlaces acumulados (p.ej.: $R_2C=C=C=CR_2$).¹⁻³

Los alenos han sido considerados durante un largo tiempo como «curiosidades químicas» debido a su laboriosa preparación y alta inestabilidad. Estos compuestos fueron descritos por primera vez por J. H. Van't Hoff⁴, quien pudo predecir su estructura, su estereoquímica y su quiralidad axial.^{4,5}

El propadieno es el aleno de estructura más sencilla y se sabe que los planos que forman sus dos grupos CH_2 son perpendiculares entre sí (**figura 1**). Para justificar esta estructura se puede asumir que el carbono central del aleno presenta una hibridación sp para formar enlaces sigma con los carbonos terminales, que presentan a su vez una hibridación sp^2 . De esta forma, los dos enlaces π , formados por solapamiento lateral entre orbitales p , son perpendiculares entre sí al encontrarse los dos orbitales p del carbono central también perpendiculares entre sí (**figura 1**). Mediante este modelo se destaca que los dos dobles enlaces del aleno no comparten densidad electrónica por encontrarse en planos perpendiculares. Es por eso que se dice que los enlaces dobles del aleno no son conjugados, sino acumulados.^{1-3,6}

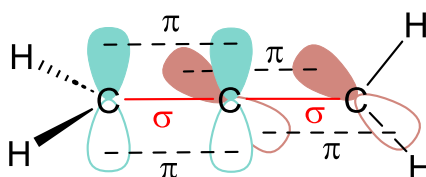


Figura 1: Estructura del propadieno.

Una característica interesante de los alenos es que pueden presentar un tipo de quiralidad conocida como quiralidad axial. Se dice que un compuesto orgánico es quiral cuando su estructura no es superponible con su imagen especular, y ambas estructuras se denominan enantiómeros. El tipo de quiralidad más frecuente en muchos compuestos orgánicos es la quiralidad central, que deriva de la presencia de uno o varios estereocentros, es decir, átomos de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. Sin embargo, otro tipo de quiralidad

es la llamada quiralidad axial que está presente en compuestos con un eje de quiralidad. que tienen cuatro grupos con una disposición no plana. Debido a la disposición espacial de los sustituyentes y su perpendicularidad de planos, los alenos pueden presentar quiralidad axial y, por tanto, actividad óptica. En estos casos, el eje de quiralidad se encuentra a lo largo de los enlaces entre los tres carbonos de la estructura alénica. En concreto, los alenos son compuestos quirales cuando los dos sustituyentes de ambos carbonos terminales son diferentes entre sí (**figura 2**, $A \neq H$ y $B \neq H$), de forma que sus imágenes especulares no son superponibles entre sí.⁷ Este tipo de quiralidad también está presente en cumulenos con un número par de dobles enlaces $C=C$.

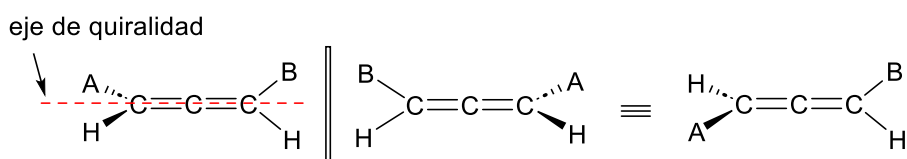


Figura 2: Representación de la quiralidad axial en alenos.

Por último, es importante destacar también que, a diferencia de la inestabilidad esperada inicialmente para estos compuestos, los alenos pueden encontrarse en productos farmacéuticos y en productos naturales,⁸ como por ejemplo la micomicina, el ácido lamenalénico o la fucoxantina.

1.1 Síntesis de alenos

Se han descrito numerosos métodos para la preparación de alenos. A continuación, se presentarán solo algunos de los más generales.

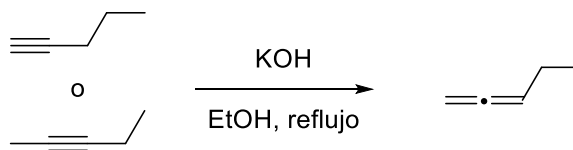
1.1.1 Isomerización de alquinos

Las reacciones de isomerización son un método de síntesis de alenos a partir de un cambio en la conectividad de los átomos de la molécula. Al darse estas reacciones de manera intramolecular, y teniendo en cuenta el concepto clave de isomerización, la fórmula empírica de la molécula se ve inalterada.

En este tipo de reacciones se emplean habitualmente cantidades catalíticas de una base para promover la isomerización, aunque también se puede utilizar calor o irradiación, dependiendo de la naturaleza del isómero de partida. A continuación, se presentan algunas de las situaciones más frecuentes en las que tiene lugar la isomerización de alquinos.^{5,9,10}

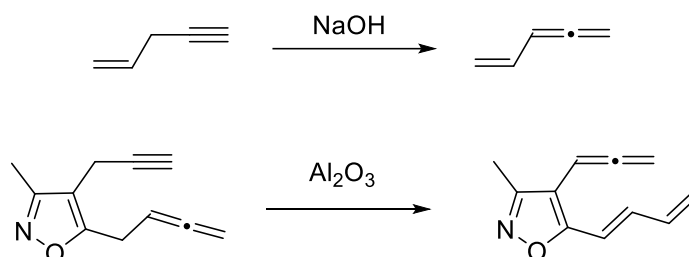
Un tipo de reacciones de isomerización donde se mueve un átomo de hidrógeno a la vez que se organizan enlaces sencillos y dobles se llaman *reordenamientos prototrópicos*. Este tipo de reacciones se ha empleado para isomerizar alquinos terminales e internos a los correspondientes alenos. Estas reacciones se suelen llevar a cabo en presencia de base y aplicando calor, pero también se ha estudiado esto mediante irradiación.⁵ En general, se

observa habitualmente bajos rendimientos, dejando altos porcentajes de alquino sin reaccionar.



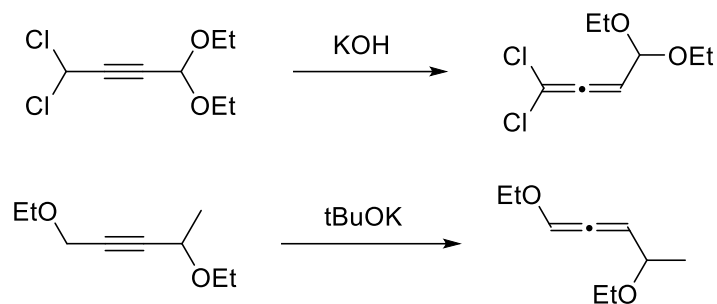
Esquema 1: Isomerización de alquinos para dar alenos.

Se puede favorecer la reacción de isomerización mediante un sustituyente alquenilo o arilo en la posición propargílica de un alquino, ya que se favorece la migración de un enlace π hacia un carbono que permita la conjugación con el grupo arilo o alquenilo (**esquema 2**). Esto puede tener sus ventajas a la hora de predecir y controlar dónde se formará el aleno en caso de tener un alquino disustituido. Sin embargo, un aleno también puede sufrir una reacción de isomerización para favorecer la conjugación de uno de sus dobles enlaces, obteniendo como resultado un dieno conjugado, como se muestra en el **esquema 2**.⁵



Esquema 2: Isomerización de un alquino a un aleno (arriba). Isomerización de un alquino a un aleno y de un aleno a un dieno conjugado (abajo).

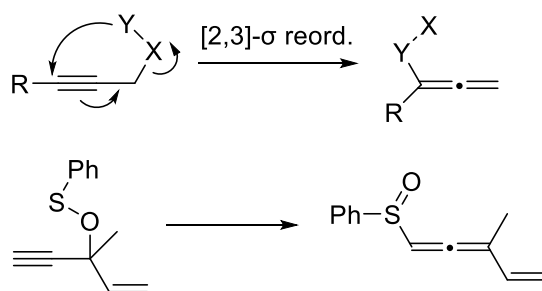
De manera análoga, se pueden emplear alquinos sustituidos con un heteroátomo ($X = \text{Hal.}, \text{O}, \text{N}, \text{S}$) en la posición adyacente al triple enlace para la obtención de alenos. Se ha observado que las reacciones con haluros de propargilo pequeños transcurren vía sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$. Sin embargo, las reacciones con derivados propargílicos de mayor tamaño transcurren mediante reordenamiento prototrópico, al igual que los casos anteriormente comentados. Además, este tipo de reordenamiento también se observa en alquinos con un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre en la posición propargílica, aunque en estos casos se deben emplear bases fuertes para iniciar la isomerización, como NaOMe o tBuOK.⁵



Esquema 3: Isomerización de alquinos sustituidos con halógenos (arriba) y con grupos etoxi (derecha) en la posición propargílica para dar alenos.

1.1.2 Reordenamiento sigmatrópico [2,3]

Según la IUPAC, un reordenamiento sigmatrópico es un tipo de reordenamiento que conlleva la ruptura de un enlace σ para dar lugar a la creación de otro entre átomos que no estaban unidos anteriormente. Estos procesos también conllevan un reordenamiento de los enlaces π en la molécula, sin embargo, una vez finalizado, el número total de enlaces σ y π permanece inalterado.¹¹ Este tipo de reacciones también se ha utilizado para obtener alenos a partir de alquinos convenientemente sustituidos. Siguiendo el mecanismo general representado en el **esquema 4**, tiene lugar la ruptura de un enlace $\sigma(\text{C-X})$, la formación de un nuevo enlace $\sigma(\text{C-Y})$ en el otro carbono del alquino, reordenándose los enlaces π para formar el aleno. Este tipo de reacciones se suele dar en alquinos con azufre o fósforo como sustituyente en la posición propargílica ($\text{X} = \text{S}$ o P). También se han descrito otros procesos de reordenamiento sigmatrópico para la síntesis de alenos como, por ejemplo, las de tipo [3,3].^{5,10}

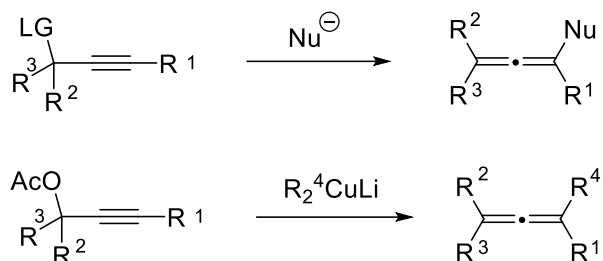


Esquema 4: Mecanismo y ejemplo de reordenamiento sigmatrópico [2,3] de un alquino a un aleno.

1.1.3 Reacciones de sustitución

Las reacciones de sustitución sobre compuestos propargílicos con un buen grupo saliente en la posición propargílica son también métodos muy eficaces para la síntesis de alenos. Esta sustitución se puede realizar con reactivos nucleofílicos o bien con organocupratos

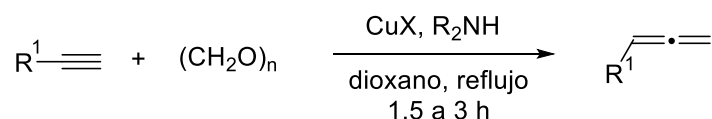
(reactivos de Gilman). Para el caso de agentes nucleófilos, se ha observado esta reacción con grupos salientes de tipo haluro o, incluso, grupos hidroxilo (LG = Hal., OH), mientras que las reacciones con organocupratos toleran grupos salientes más variados, como grupos acetato.



Esquema 5: Reacciones de sustitución sobre alquinos con nucleófilos (arriba) y organocupratos de litio (abajo).

1.1.4 Reacción de Crabbé

La reacción de Crabbé, también denominada *homologación de Crabbé*, permite preparar alenos a partir de alquinos terminales. Para ello, se hace reaccionar el alquino con formaldehído, que funciona como la fuente de carbono, una sal de cobre, como ácido de Lewis, y una amina secundaria. Se ha estudiado el efecto de los distintos reactivos, del haluro que acompaña al cobre, así como los sustituyentes de la amina sobre el rendimiento de esta reacción.¹⁰

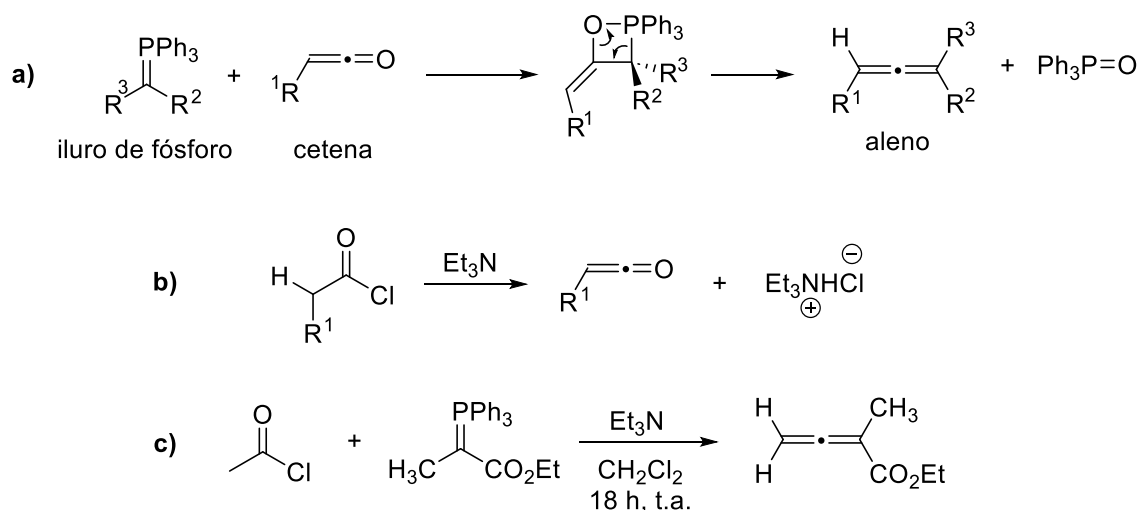


Esquema 6: Reacción de Crabbé.

1.1.5 Reacciones de tipo Wittig

La reacción de Wittig es una reacción bien establecida para la preparación de alquenos que puede aplicarse a la síntesis de alenos. En el caso de los alenos, se debe formar un nuevo enlace C=C que esté yuxtapuesto a otro enlace C=C preexistente. Por ello, se requiere hacer reaccionar un iluro de fósforo con una *cetena*, es decir, un compuesto con un grupo carbonilo conectado a un grupo alquilideno mediante un doble enlace C=C (**esquema 7a**). Como se muestra en el **esquema 7a**, la reacción para formar el aleno transcurre por el mismo tipo de intermedio cíclico de cuatro miembros que en una reacción de Wittig tradicional. Sin embargo, debido a la inestabilidad de las cetenas, es necesario que se sinteticen *in situ* para hacerlas reaccionar con el iluro y así evitar la formación de subproductos indeseados. Por

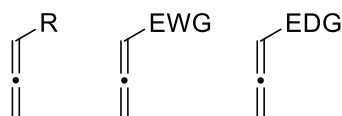
tanto, en vez de aislar la cetena, se hace reaccionar un cloruro de ácido con trietilamina, lo que genera la cetena en el medio de reacción (**esquema 7b**). Este modo de trabajo tiene la ventaja de poder sintetizar una gran variedad de cetenas, ya que sus correspondientes cloruros de ácidos son más estables (otros también han de prepararse previo a la reacción a partir de sus ácidos carboxílicos correspondientes). Esto permite, a su vez, sintetizar una gran variedad de alenos mono- y di- sustituidos, como el éster alénico indicado en el **esquema 7c**.^{10,12}



Esquema 7: a) Mecanismo de la reacción de Wittig para la formación de alenos. **b)** Formación de cetenas. **c)** Reacción de Wittig para formar un éster alénico.

1.2 Reacciones con alenos

Los alenos son compuestos cuya reactividad puede ser alterada según los sustituyentes que posean en su estructura e, incluso, según la naturaleza del catalizador empleado en su transformación. En general, el carbono central del aleno (β), debido a su posición respecto a los carbonos sp^2 adyacentes puede contar una densidad electrónica alta o baja en función del carácter electrónico dador o aceptor del sustituyente unido al sistema alénico (**Figura 3**). Para sustituyentes que aporten densidad electrónica, ya sea por efecto inductivo o mesómero, el carbono central tendrá una mayor densidad electrónica, volviéndose susceptible a la reacción con electrófilos. Por el contrario, la presencia de grupos electroattractores como sustituyentes implican una disminución de la densidad electrónica del carbono central volviéndolo más susceptible a un ataque nucleofílico.^{4,5}



R = alquilo, alqueno, arilo, alquino

EWG = CO₂R, CN, SO₂R, ...

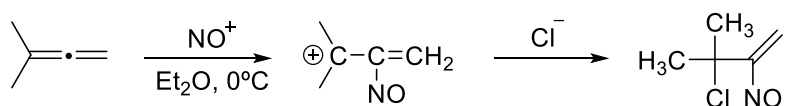
EDG = OR, SR, NR₂, Hal., ...

Esquema 8: Reactividad de alenos según sus sustituyentes.

A continuación, se presentarán algunas de las reacciones de alenos con electrófilos, con nucleófilos y reacciones de cicloadición.

1.2.1 Adición electrófila sobre alenos

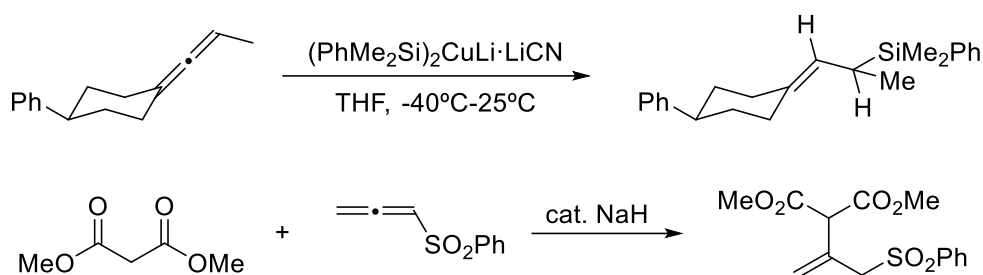
De forma análoga a las reacciones con alquenos, se han descrito numerosos tipos de adición electrofílica sobre alenos, cuyo resultado depende de la estructura y de los electrófilos que empleados. En el ejemplo indicado en el **esquema 9** se demuestra que un aleno sustituido con 2 grupos alquilo (rico en electrones por efecto inductivo) reacciona con cloruro de nitrosilo (NOCl) mediante una adición electrofílica. El electrófilo reacciona en este caso a través del carbono central, que presenta una mayor densidad electrónica debido a los sustituyentes alquilo, y el carbocatión resultante es atrapado por el anión cloruro para dar el producto final. En otros casos, por ejemplo, con grupos aceptores de densidad electrónica, la reacción con electrófilos puede tener lugar en otras posiciones del aleno.^{5,13}



Esquema 9: Reacciones de adición electrofílica sobre alenos con un grupo alquilo.

1.2.2 Adición nucleofílica sobre alenos

De manera análoga a como ocurre en las adiciones electrofílicas, la posición del aleno donde tiene lugar la adición nucleofílica depende del sustituyente con el que cuente el aleno (**esquema 10**). Por ejemplo, en alenos sustituidos con grupos dadores de densidad electrónica, el ataque nucleofílico tiene lugar sobre el carbono terminal (**esquema 10 arriba**). Por el contrario, en alenos con grupos electroattractores se observan ataques nucleofílicos en el carbono central (**esquema 10 abajo**).^{5,13}

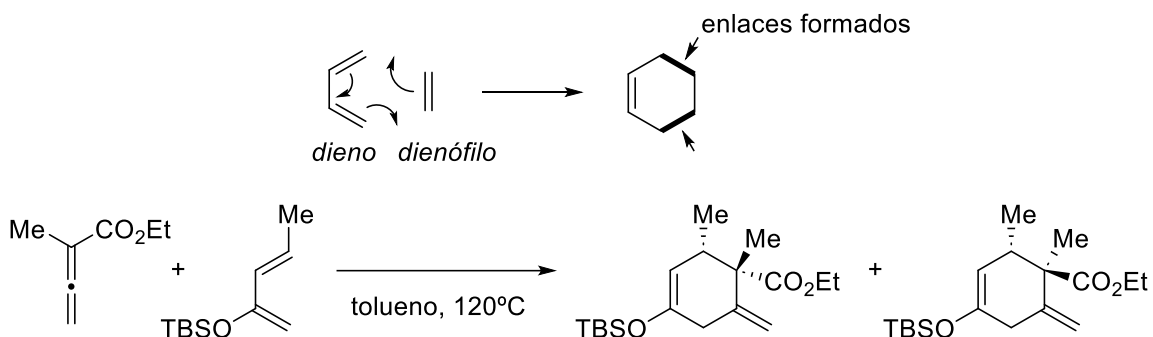


Esquema 10: Reacciones de adición nucleofílica sobre alenos sustituidos con grupos alquilo (arriba) y con grupos electroattractores (abajo).

1.2.3 Reacciones de cicloadición

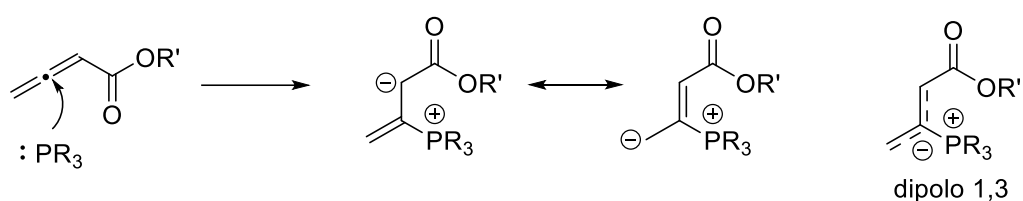
Los alenos también pueden dar reacciones de cicloadición a través de diversos mecanismos, según las condiciones de reacción y los reactivos. Uno de los primeros casos de cicloadiciones con alenos fue descrito en 1913 por Levedeb.⁵ Allí se observó que el propadieno era capaz de dimerizar a través de una reacción [2+2] con un tratamiento térmico para dar 1,2-dimetilenciclobutano. Se observó también que esta reacción ocurre por vía diradicalaria, en vez de un mecanismo concertado. Mediante este mismo mecanismo radicalario, Kikuchi et al. observaron en 1989 que el aleno era capaz también de dar cicloadiciones [2+2] con enonas en condiciones fotoquímicas (mediante irradiación).^{5,14}

Otro tipo de cicloadiciones descritas con alenos son las cicloadiciones [4+2]. Un ejemplo de este tipo de reacciones es la de Diels-Alder entre un dieno conjugado y el aleno que actúa *dienófilo*. La reacción de Diels-Alder se produce mediante interacciones orbitálicas entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, que pueden ser alteradas cambiando la naturaleza electrónica de los reactivos. En muchos casos la regioselectividad de la reacción viene determinada por la densidad electrónica presente en el dieno y en el dienófilo. En condiciones normales, se busca tener una alta densidad electrónica en el dieno y grupos electroattractores en el dienófilo, que será el aleno.¹⁵



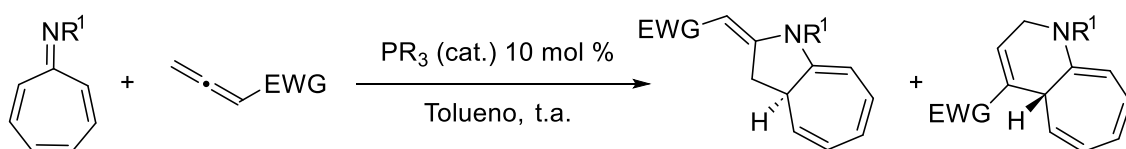
Esquema 11: Reacción de Diels-Alder (arriba) y reacción de Diels-Alder entre un dieno y un aleno (abajo).

Otras reacciones de cicloadición en las que también participan 6 electrones π y se han empleado alenos como sustratos son las de tipo 1,3-dipolar. Se han descrito reacciones entre un aleno y dipolos 1,3 como azidas o diazoalcanos, pero estas cicloadiciones suelen llevar asociados posteriores reordenamientos para terminar generando compuestos aromáticos.⁵ Sin embargo, un tipo de cicloadición 1,3-dipolar muy utilizada para la preparación de carbo- y heterociclos de 5 eslabones es la conocida como reacción de Lu.¹⁴ En esta reacción se utiliza una fosfina como organocatalizador que lleva a cabo un ataque nucleofílico al carbono central de un aleno deficiente en electrones. El intermedio zwitteriónico reacciona con un alqueno o imina y genera otro intermedio que evoluciona hacia la formación del ciclo de 5 eslabones y la liberación del catalizador.^{14,16}



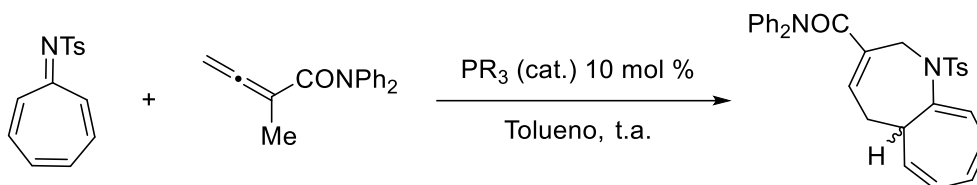
Esquema 12: Formación del intermedio zwitteriónico entre un aleno deficiente en electrones y una fosfina.

Las reacciones de cicloadición con alenos no están limitadas solo a [4+2] y a [2+2], sino que también se describen en la literatura cicloadiciones de alto orden, en las que intervienen más de 6 electrones π . En concreto, se ha descrito una cicloadición [8+2] entre un aleno con un grupo extractor y un azaheptafulveno empleando una fosfina como catalizador. En este caso, la reacción se da entre un aleno con un grupo extractor y un azaheptafulveno que cuenta con 8 pares de electrones π y es catalizada por una fosfina quiral mediante formación de un intermedio zwitteriónico como el indicado en el **esquema 12**.¹⁷ De esta forma, se han podido obtener de manera altamente selectiva biciclos nitrogenados quirales constituidos por anillos de 7 y 5 miembros o de 7 y 6 miembros en función del grupo aceptor de densidad electrónica unido al aleno (éster o amida).^{17,18}



Esquema 13: Cicloadición de alto orden [8+2].

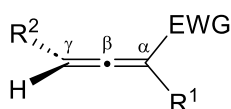
En un intento de expandir esta metodología a otros sistemas bicíclicos nitrogenados, en nuestro grupo de investigación se está estudiando el empleo de alenos deficientes en electrones α -alquil sustituidos en reacciones de este tipo. Se ha podido comprobar que amidas alénicas α -metil sustituidas (**esquema 14**) conducen a biciclos con dos anillos de 7 eslabones fusionados.¹²



Esquema 14: Cicloadición de alto orden con amidas alénicas α -sustituidas.

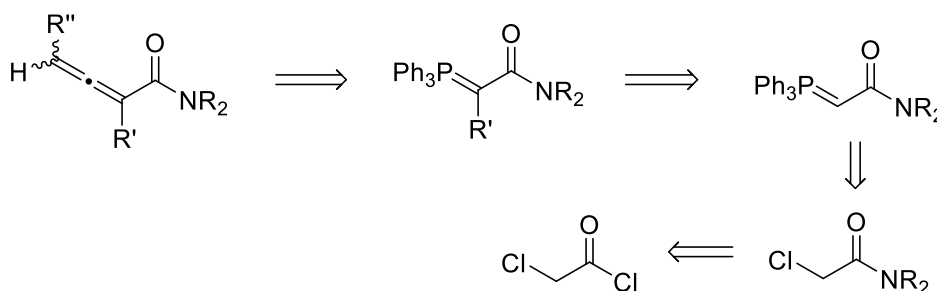
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

La finalidad de este trabajo es la preparación de varios alenos deficientes en electrones y el estudio de su reactividad en cicloadiciones de alto orden con una tosilimina derivada de la tropona (azaheptafulveno) para la obtención de compuestos bicíclicos con 2 anillos de 7 eslabones fusionados, como el representado en el **esquema 14**. Se buscarán diferencias de reactividad de los alenos según diferentes modificaciones estructurales como, por ejemplo, distintos grupos electroattractores (amidas y ésteres) y el efecto de los sustituyentes en la posición α y γ del aleno (**Figura 3**).



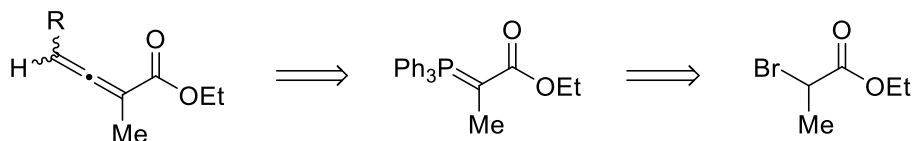
En concreto, los objetivos específicos de este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

1. Preparación de amidas alénicas con sustituyentes en posición α y γ . Se plantea su síntesis a partir de cloruro de cloroacetilo según el siguiente análisis retrosintético.



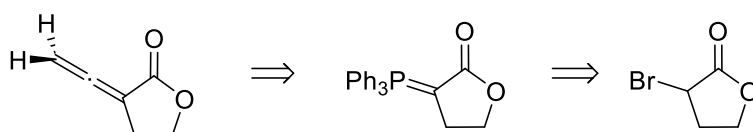
Esquema 15: Análisis retrosintético de amidas alénicas.

2. Preparación de ésteres alénicos con sustituyentes en posición α y γ . Se plantea su síntesis a partir de bromopropionato de etilo según el análisis retrosintético indicado en el **esquema 16**.



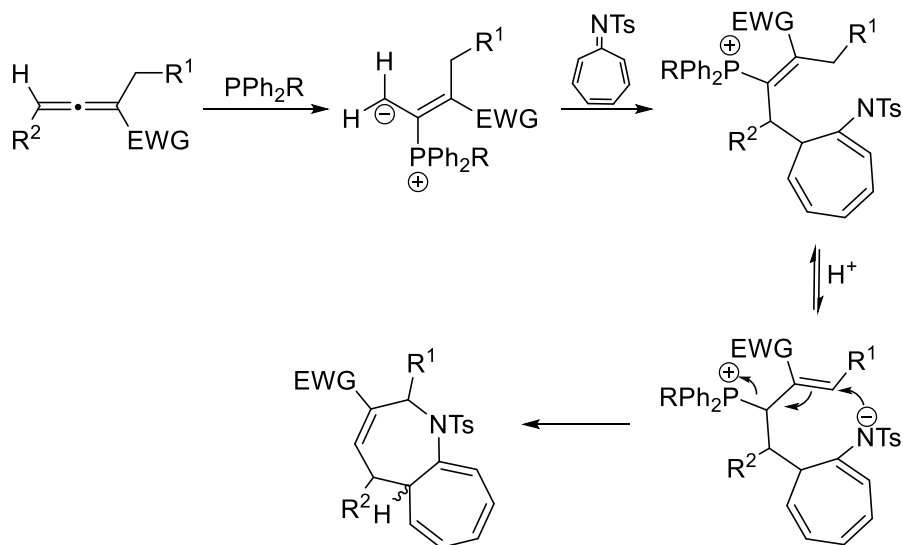
Esquema 16: Análisis retrosintético de ésteres alénicos.

3. Preparación de una γ -butirolactona alénica, en la cual la posición α ya se encuentra ocupada por el ciclo de la lactona.



Esquema 17: Análisis retrosintético de una γ -butirolactona alénica

4. Estudio y comparación de reacciones de cicloadición de alto orden con las amidas y ésteres alénicos. Para ello se empleará un azaheptafulveno derivado de tropona y una amidofosfina aquiral derivada del ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico. Debido al sustituyente alquílico presente en la posición α de todos los alenos, se espera conseguir cicloaductos bicíclicos 7,7, aunque también es posible la obtención de cicloaductos 5,7 según está descrito en la bibliografía para alenos referibles. Realización de reacciones de cicloadición de alto orden con los alenos sintetizados y el azaheptafulveno tosilado, y análisis de resultados para conocer los cicloaductos a los que se ha llegado. En este caso, se esperará conseguir cicloaductos bicíclicos 5,7 y/o 7,7 según está descrito en la bibliografía para alenos referibles.¹⁷

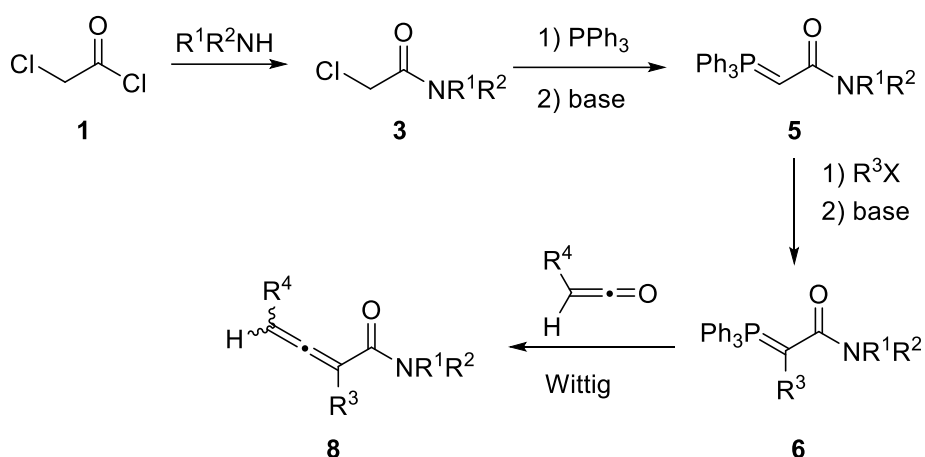


Esquema 18: Cicloadición de alto orden catalizada por fosfina.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de amidas alénicas

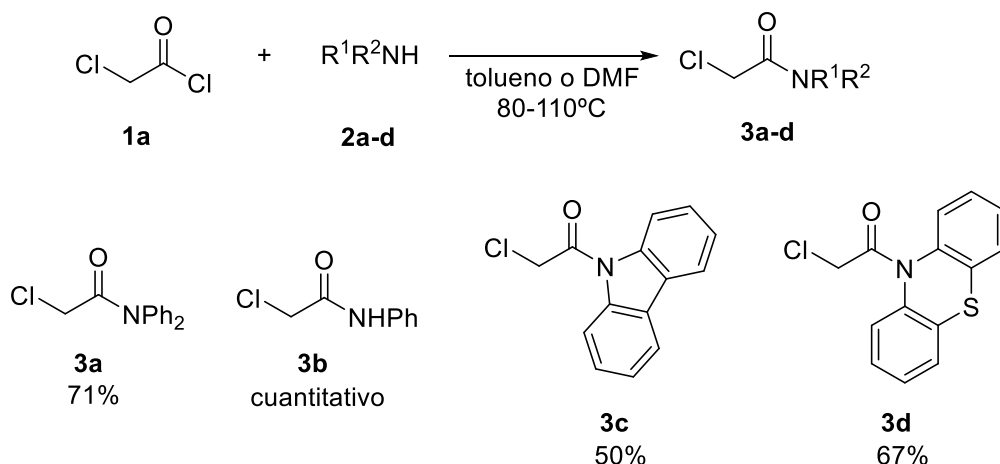
Para la preparación de las amidas alénicas se siguió el procedimiento presentado en el **esquema 19**. La ruta sintética implica los siguientes pasos: a) formación de diferentes amidas alénicas a partir de cloruro de cloroacetilo; b) formación de un iluro de fósforo por reacción de sustitución con trifenilfosfina seguido de tratamiento básico; c) formación de un iluro de fósforo con sustituyente en posición α mediante alquilación y deprotonación; d) reacción de Wittig con la cetena correspondiente para la formación del aleno. El grupo en α del aleno se incorpora mediante la sal de fosfonio y el grupo en γ se incorpora en la reacción de tipo Wittig.



Esquema 19: Resumen de síntesis de amidas alénicas

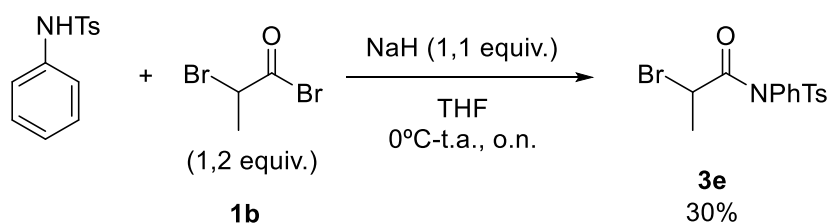
3.1.1. Preparación de α -haloamidas

Las α -cloroamidas **3a-d** se prepararon mediante reacción de sustitución nucleófila entre distintas aminas (difenilamina, anilina, carbazol y fenotiazina) con cloruro de cloroacetilo en tolueno o en DMF a alta temperatura. Se emplearon condiciones de reacción ligeramente diferentes según el tipo de amina con la que se hizo reaccionar el cloruro de ácido. En todos los casos, se pudieron aislar las α -cloroamidas **3a-d** con rendimiento moderado o excelente (**esquema 20**).



Esquema 20: Síntesis de α -cloroamidas **3a-d**.

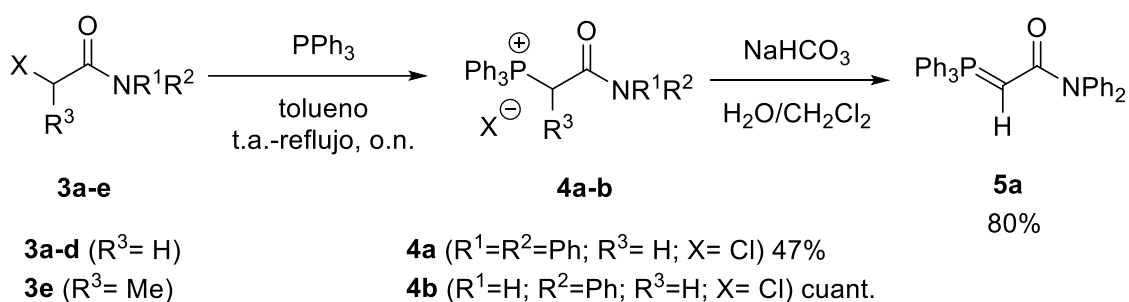
Por otro lado, se preparó la amida **3e** derivada de N-tosilanilina, preparada previamente mediante reacción con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de Et₃N. En este caso, debido a la baja nucleofilia del nitrógeno de la amina a causa del grupo tosil, se utilizó hidruro sódico para deprotonar la amina y aumentar su nucleofilia, y bromuro de 2-bromopropanoilo facilitando así la sustitución gracias a un mejor grupo saliente. Mediante este reactivo se evita la posterior metilación en alfa, pero se dificulta luego la sustitución por fosfina debido al impedimento estérico de un carbono secundario. Mediante este procedimiento se consiguió aislar la α -bromoamida **3e**, aunque con un rendimiento bajo.



Esquema 21: Síntesis de la α -bromoamida **3e**.

3.1.2. Preparación de iluros de fósforo

Una vez obtenidas las haloamidas **3**, el siguiente paso consiste en la sustitución nucleófila de tipo S_N2 del haluro en la posición α por trifenilfosfina, seguida de tratamiento básico de la sal de fosfonio resultante para formar el iluro de fósforo correspondiente **5**.

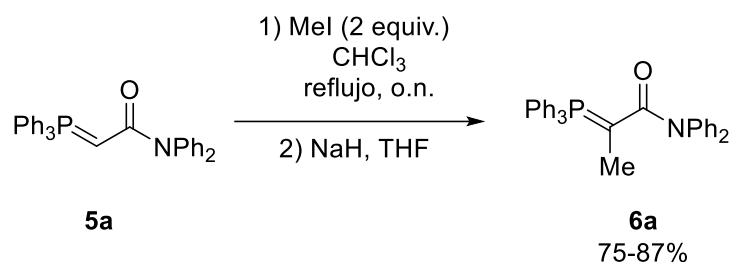


Esquema 22: Síntesis del iluro de fósforo **5a**.

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para compuestos similares¹⁸, se hizo reaccionar **3a** con trifenilfosfina en tolueno a reflujo durante 14 h, y se pudo aislar la sal de fosfonio **4a**, mediante filtración, ya que es insoluble en tolueno. Se confirmó la formación de la sal de fosfonio **4a** por ³¹P RMN ($\delta \sim 22$ ppm). Procediendo de la misma manera con la amida **3b** se logró obtener la sal de fosfonio **4b**, lo cual fue confirmado, asimismo, por ³¹P RMN ($\delta = 22.5$ ppm). Sin embargo, al hacerse reaccionar las amidas **3c-e** con trifenilfosfina, se observó por ¹H y ³¹P RMN que se había obtenido una mezcla compleja de compuestos entre los que se identificó óxido de trifenilfosfina, pero no se encontraron las señales correspondientes a las sales de fosfonio.

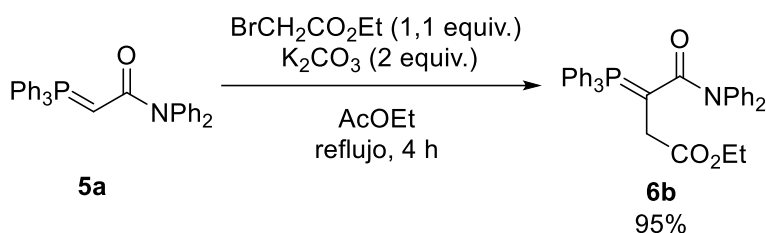
Una vez obtenidas las sales de fosfonio **4a** y **4b**, estas se trataron con NaHCO₃ en un medio bifásico H₂O/CH₂Cl₂ para deprotonar la sal y obtener el iluro correspondiente, según el procedimiento descrito para otros compuestos.¹⁸ Este tratamiento funcionó con **4a**, confirmándose la formación del iluro de fósforo por ³¹P RMN ($\delta = 17.5$ ppm), pero no así con la sal **4b**. En su lugar, se obtuvo óxido de trifenilfosfina y acetanilida, lo cual fue observado por ¹H y ³¹P RMN. Es posible que el iluro de fósforo derivado de anilina no esté suficientemente estabilizado y reaccione con agua dando los productos mencionados. Por ello, se procedió a realizar la deprotonación en medio anhidro con 1 equiv. de NaH en THF. En este caso, tampoco se observó la formación del iluro, por lo que se concluyó que este iluro de fósforo es demasiado inestable para ser aislado.

La introducción del sustituyente en posición α del iluro de fósforo se lleva a cabo mediante alquilación del iluro de fósforo sin sustituir seguido de deprotonación. Para ello, se hizo reaccionar al iluro de fósforo con yoduro de metilo en cloroformo a reflujo durante toda la noche, formándose la sal de fosfonio de forma cuantitativa. Esto se comprobó por ¹H y ³¹P RMN ($\delta = 23.3$ ppm). Posteriormente, mediante tratamiento con NaH en medio orgánico se obtuvo el iluro de fósforo (³¹P $\delta = 21.5$ ppm).



Esquema 23: Síntesis del iluro de fósforo **6a**.

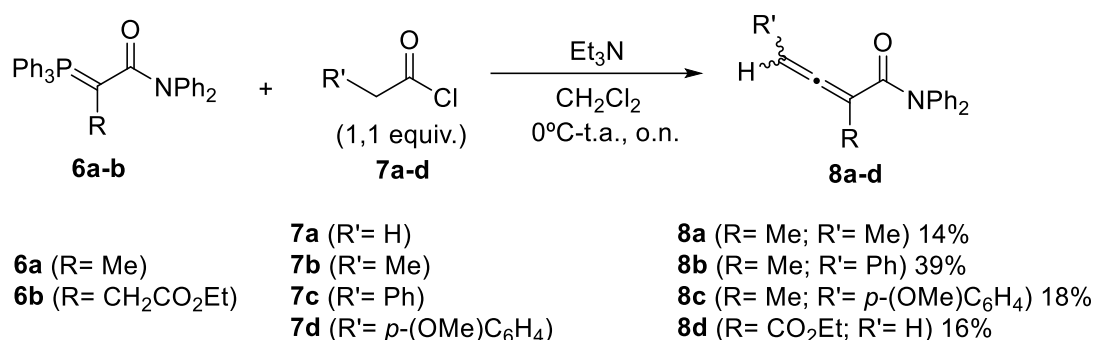
A partir del iluro **5a**, también se preparó otro iluro con un grupo extractor de carga unido al carbono de la posición α de la amida, lo que aumentará significativamente la acidez de los hidrógenos adyacentes. Para ello, se hizo reaccionar el iluro de fósforo **5a** con 2-bromoacetato de etilo en medio básico, según un procedimiento descrito para otro compuesto similar.^{18,19} Este procedimiento permitió obtener directamente el iluro de fósforo en una reacción *one pot*, con un rendimiento excelente. Su formación se comprobó por ^1H y ^{31}P RMN (^{31}P δ = 21.3 ppm).



Esquema 24: Síntesis del iluro de fósforo **6b**.

3.1.3. Preparación de alenos

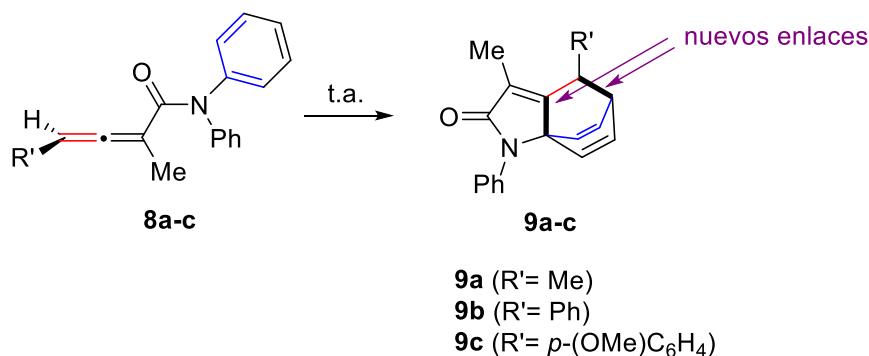
La formación de alenos se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig mediante la aproximación explicada en el apartado 2.1.5 de la introducción (**esquema 7**). Para ello, se utilizaron los iluros de fósforo **6a-b** y una cetena (generada *in situ* por tratamiento de un cloruro de ácido con Et_3N), obteniéndose así el aleno correspondiente y óxido de trifenilfosfina como subproducto. Mediante la elección de cloruro de ácido adecuado, es posible la incorporación del sustituyente deseado en la posición γ del aleno. Se utilizaron cloruro de acetilo (**7a**) y cloruro de propionilo (**7b**) comerciales, previamente destilados para eliminar trazas de HCl que se pudieron haber formado durante el almacenamiento. El cloruro de fenilacetilo (**7c**) y el cloruro de *p*-metoxifenilacetilo (**7d**) fueron preparados a partir de sus respectivos ácidos carboxílicos con cloruro de oxalilo y DMF como catalizador.



Esquema 25: Síntesis de los alenos **8a-d** mediante la reacción de Wittig.

En todos los casos se pudieron aislar los alenos deseados (**8a-d**) después de una purificación cromatográfica. La estructura de estos compuestos se confirmó mediante ¹H RMN, en donde resulta muy llamativo que se observan los acoplamientos H-H a cinco enlaces de distancia (⁵J_{H-H}~3,0 Hz) entre el protón del carbono y los protones del metilo en α. Este tipo de acoplamientos a larga distancia es característico en sistemas acumulados, por eso es posible observarlos.

Las reacciones de formación de alenos derivados de difenilamida **8a-c** han proporcionado bajos rendimientos, incluso considerando que los rendimientos recogidos para otros alenos similares en la literatura están entre el 40-50%.¹⁷ En parte, esto es debido a una reacción competitiva, que no se había observado anteriormente en nuestro grupo de investigación, que tiene lugar en la que se produce una cicloadición intramolecular de tipo Diels-Alder formándose un compuesto tricíclico (**esquema 26**). Este producto no deseado puede ser observado mediante TLC al presentar bajo luz UV, frecuentemente, manchas de un tono azulado y con un R_F bastante próximo al aleno lo que dificulta su purificación.^{8,20} Esta impureza se ha identificado mediante ¹H RMN y presenta 4 hidrógenos en el rango olefínico.



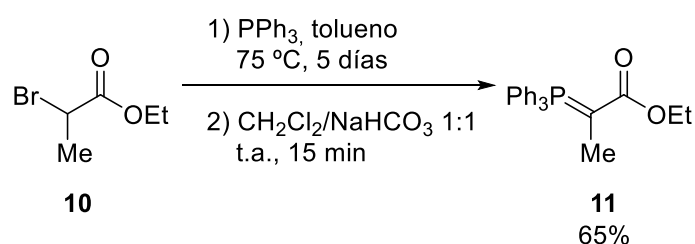
Esquema 26: Subproducto formado a partir de alenos **8a-c** mediante Diels-Alder intramolecular.

Según la bibliografía, se ha descrito que en sistemas alénicos similares se puede producir una reacción de Diels-Alder intramolecular en la que el doble enlace entre el carbono β y γ actúa como dienófilo y uno de los fenilos de la amida actúa como dieno, dando compuestos como el que se muestra en el **esquema 26**. Algunas razones que se exponen para explicar la capacidad de estos compuestos de dar este tipo de reacción son: la facilidad con la que se producen lactamas de cinco miembros, la activación parcial del anillo bencénico por el grupo amino, la mayor energía en los sistemas π de los alenos, y la alta rigidez en el grupo alénico y en el grupo carboxiamida.^{20,22} Lo que ha resultado llamativo es que las condiciones en las que ocurre esta transformación para amidas alénicas sin sustituyentes en γ implican reflujo de xileno (alrededor de 130°C). Sin embargo, para los alenos **8b** y **8c**, con un grupo arilo en γ , esta reacción ocurre en disolución a temperatura ambiente de manera rápida, e incluso es capaz de progresar lentamente a -18°C. En el caso de **8a**, con un grupo metilo en γ , la progresión hacia la formación de la especie tricíclica resultó ser bastante más lenta. Esto parece apuntar a una influencia de los efectos electrónicos del sustituyente en γ para propiciar la cicloadición, sin embargo, es necesario profundizar más para poder extender una conclusión.

Como consecuencia de esta reacción indeseada, la amida alénica **8c** no se pudo aislar con la pureza adecuada a pesar de haber sido purificado por columna, ya que el producto de cicloadición intramolecular se formaba muy rápidamente. En el caso de **8b**, si bien el producto de cicloadición intramolecular se daba de manera rápida, se logró aislar el compuesto con pureza adecuada como para utilizarlo en reacciones posteriores. Por todo ello, de las cuatro amidas alénicas sintetizadas (**8a-d**), se utilizaron **8a**, **8b** y **8d** en las reacciones de cicloadición de alto orden.

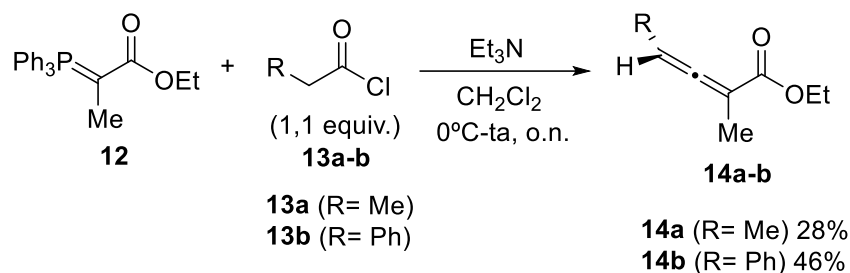
3.2. Síntesis de ésteres alénicos

Para llevar a cabo la síntesis de ésteres alénicos se siguió una ruta de síntesis similar a la empleada para las amidas alénicas (**esquemas 27 y 28**). En primer lugar, el iluro **11** se obtuvo por reacción entre 2-bromopropionato de etilo con trifenilfosfina en tolueno durante varios días, y posterior deprotonación con bicarbonato sódico de la sal de fosfonio obtenida.



Esquema 27: Síntesis del iluro de fósforo **12**.

De manera análoga a los compuestos con amidas, se llevó a cabo la reacción de Wittig sobre el iluro formado utilizando cloruro de propionilo y cloruro de fenilacetilo, para obtener así los ésteres alénicos correspondientes con un sustituyente en la posición γ .

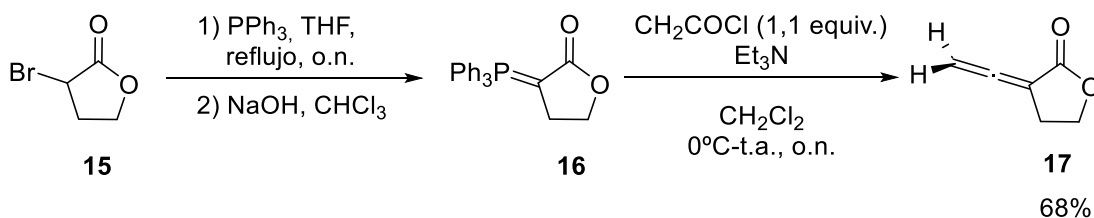


Esquema 28: Síntesis de los alenos **14a-b** a partir de los iluros de fósforo correspondientes mediante reacción de Wittig.

A diferencia de las N,N-difenilamidas alénicas, **8a-c**, los ésteres alénicos **14a-b** no tienen grupos fenilo con los que dar una reacción de ciclación de Diels-Alder intramolecular, por lo que no solo son más estables, sino también se pueden purificar sin mayores inconvenientes. La estructura de los alenos ha sido comprobada mediante ^1H RMN, comprobando la constante de acoplamiento a cinco enlaces entre el protón en γ y los protones del metilo en α ($^5J_{\text{H-H}} \sim 3\text{Hz}$).

3.3. Síntesis de la γ -butirolactona alénica

Para realizar esta síntesis, se partió de la γ -bromobutirolactona comercial y se la trató con trifenilfosfina para obtener la sal de fosfonio que, con tratamiento básico, permitió obtener el iluro **16** correspondiente. Este, a su vez, fue tratado con cloruro de cloroacetilo para formar la cetena *in situ* que reaccionó con el iluro para dar el aleno **17** mediante el mecanismo de tipo Wittig con un rendimiento del 68% después de su purificación cromatográfica en columna.^{23,24}



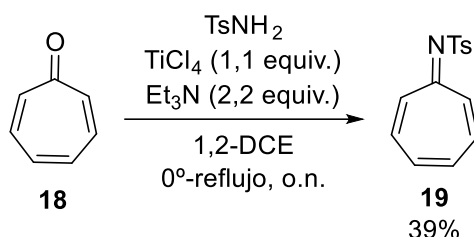
Esquema 29: Síntesis de la γ -butirolactona alénica a partir del iluro correspondiente mediante reacción de Wittig.

Siguiendo el procedimiento de formación de alenos ya utilizado con los ésteres y amidas alénicas, se logró obtener el compuesto **17** con un rendimiento adecuado. La formación del iluro de fósforo se comprobó mediante ^{31}P y ^1H RMN y la formación del aleno se comprobó

mediante ^1H RMN, observado un triplete a 5,37 ppm con una constante de acoplamiento a cinco enlaces entre los protones en γ del aleno y los protones del $-\text{CH}_2-$ de la posición β de la butirolactona ($^5J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz).

3.4. Preparación del azaheptafulveno

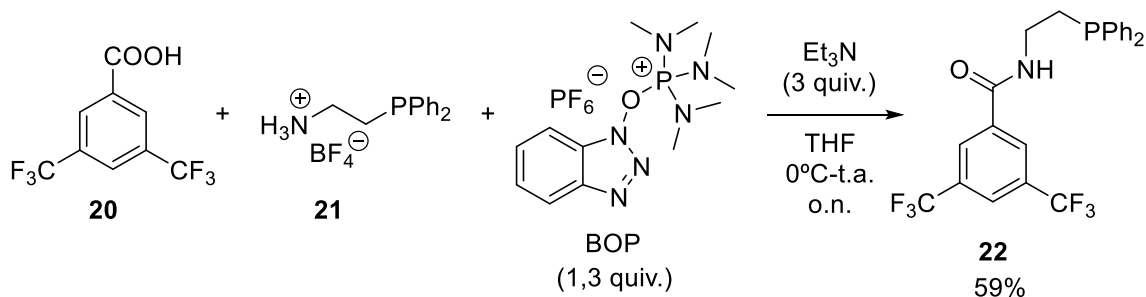
Para el estudio de la reactividad de los alenos sintetizados en reacciones de cicloadición de alto orden, se eligió como sustrato modelo el azaheptafulveno **19**, cuya síntesis se llevó a cabo haciendo reaccionar tropona con *p*-toluenosulfonamida mediante una reacción de condensación. Se utilizó tetracloruro de titanio como ácido de Lewis y trietilamina para capturar el cloruro de hidrógeno que se puede desprender.¹⁸



Esquema 30: Síntesis del azaheptafulveno **19**.

3.5. Preparación del catalizador de tipo fosfina

Para llevar a cabo las reacciones de cicloadición entre los sustratos alénicos y el azaheptafulveno **19**, se preparó un catalizador de tipo fosfina que tiene la posibilidad de establecer enlaces de hidrógeno. El catalizador de tipo fosfina se sintetizó en un solo paso, como se muestra en el **esquema 31**. Se partió del ácido carboxílico **20**, y se lo hizo reaccionar en medio básico el tetrafluoroborato de amonio **21** en presencia de BOP como agente activante del grupo carboxilo. Se decidió utilizar la sal de amonio en vez de la amina libre, también comercial, porque es más fácil de manipular y es más barata. De esta manera se logró sintetizar el catalizador con rendimiento y pureza adecuados, mejorando resultados anteriores obtenidos en el grupo de investigación con la amina libre.

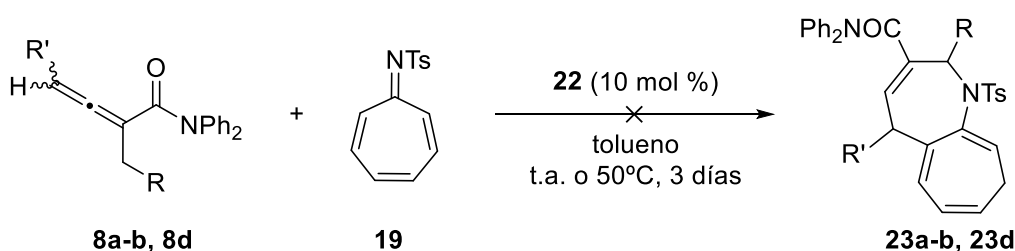


Esquema 31: Síntesis del catalizador de tipo fosfina **22**.

3.6. Reacciones de cicloadición de alto orden

3.6.1 Cicloadiciones con amidas alénicas

Las reacciones de cicloadición de alto orden con amidas alénicas se llevaron a cabo con **8a**, **8b** y **8d**, utilizando el azaheptafulveno **19** como componente 8π , en presencia de 10 mol % de catalizador de tipo fosfina **22** en tolueno a temperatura ambiente o a 50°C. Debido a la inestabilidad observada durante la síntesis de algunas amidas alénicas se decidió emplear 2 equivalentes de aleno en las reacciones de cicloadición para compensar la pérdida de reactivo por reacción competitiva. La reacción se siguió mediante TLC, y en ninguno de los tres casos se observó conversión completa de los reactivos.

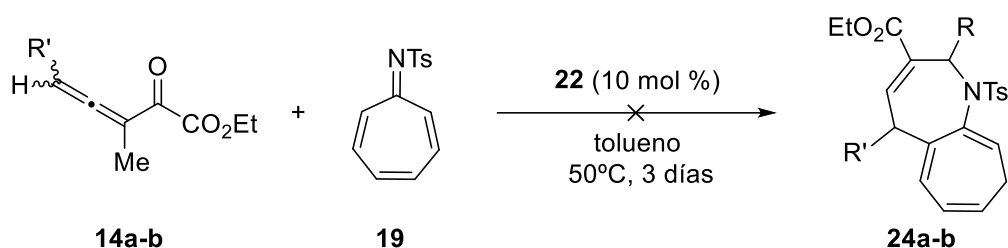


Esquema 32: Reacción de cicloadición con amidas alénicas.

Mediante análisis por ^1H RMN de la mezcla de reacción, al cabo de 3 días se comprobó que en ninguno de los tres casos hubo reacción de cicloadición debido a la ausencia de señales características en el rango olefínico. Para **8a** y **8b**, las condiciones de reacción propiciaron que la mayor parte del aleno se transformó, mediante reacción de Diels-Alder intramolecular, en **9a** y **9b**, respectivamente (**esquema 26**). Para el caso de **8d**, después de 3 días de reacción a 50°C, tampoco se observó producto de cicloadición, y el aleno permaneció intransformado. Al no tener sustituyentes en γ , este aleno no se puede transformar en su respectivo triciclo por Diels-Alder intramolecular.

3.6.2 Cicloadiciones con ésteres alénicos

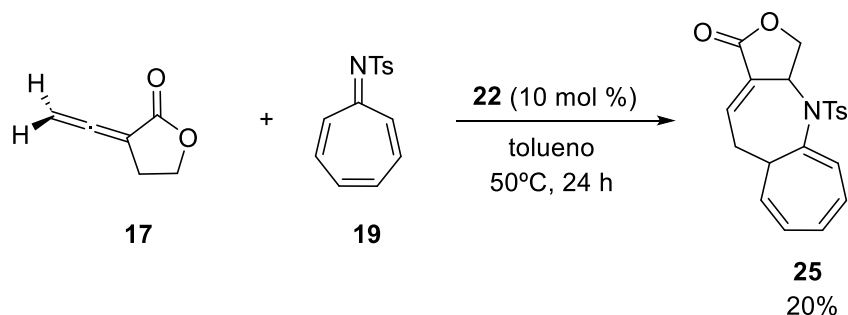
Los ésteres alénicos **14a** y **14b** preparados con anterioridad se sometieron a condiciones de cicloadición de alto orden, de modo análogo a las amidas alénicas (**esquema 33**). Para ello se hicieron reaccionar con el azaheptafulveno tosilado en presencia de 10 mol % de catalizador de tipo fosfina **22** en tolueno a 50°C. Teniendo en cuenta los resultados descritos en la literatura y otros experimentos llevados a cabo en el grupo de investigación con otros ésteres alénicos sin sustitución en posición γ , se esperaba una mayor reactividad en comparación con las amidas.¹² Sin embargo, a pesar de haberlos dejado reaccionar 3 días, cuando los ésteres alénicos deberían reaccionar de manera más rápida que sus amidas análogas, se observó, mediante ^1H RMN de la mezcla de reacción, pequeñas cantidades de lo que se sospechaba producto de cicloadición para **14a**, pero no pudo ser aislado.



Esquema 33: Reacción de cicloadición con ésteres alénicos.

3.6.3 Cicloadiciones con γ -butirolactona alénica

La γ -butirolactona alénica **17** se hizo reaccionar con el azaheptafulveno **19** en presencia de 10 mol % de catalizador de tipo fosfina **22** en tolueno a 50°C. Sorprendentemente, en este caso, se comprobó por TLC que tras 24 h de reacción ya había prácticamente desaparecido todo el aleno y se habían formado dos compuestos bien diferenciados. Estas dos especies formadas se separaron mediante cromatografía en columna. El análisis por ^1H RMN de la primera fracción demostró que se trataba de una mezcla de varios productos de cicloadición sin identificar. Sin embargo, mediante análisis por ^1H RMN, se comprobó que la segunda fracción era un cicloaducto puro (**25**), cuya estructura se determinó mediante RMN, incluyendo ^1H , ^{13}C y experimentos bidimensionales (COSY y HSQC).



Esquema 34: Reacción de cicloadición con la γ -butirolactona alénica.

Se trata de un compuesto tricíclico con 2 estereocentros de elevado interés. Mediante HSQC se comprobó la presencia de 2 grupos metileno y, con ayuda del experimento COSY, se pudieron asignar todas las señales de ^1H y ^{13}C .

4. CONCLUSIONES

A partir de los objetivos propuestos y luego de llevar a cabo el trabajo experimental se ha podido llegar a las siguientes conclusiones:

1. Se han preparado diferentes amidas alénicas con sustituyentes en las posiciones α y γ mediante reacción de Wittig a partir de iluros de fósforo y diversas cetenas generadas a partir de cloruros de ácido y trietilamina. Estos se han obtenido con rendimientos bajos en comparación con lo descrito en la literatura y además fueron

de difícil purificación debido a la formación de especies tricíclicas debidas a cicloadición intramolecular de tipo Diels-Alder.

2. Se han preparado ésteres alénicos con diferentes sustituyentes en la posición γ y con rendimientos moderados y con buena pureza.
3. Se ha sintetizado una γ -butirolactona alénica con éxito mediante reacción de Wittig, con un rendimiento superior a los alcanzados con los ésteres alénicos y las amidas alénicas.
4. Se han estudiado reacciones de cicloadición de alto orden con los diferentes alenos preparados. Las amidas y ésteres alénicos **8** y **14** no proporcionaron ningún producto de cicloadición, y aquellos susceptibles de dar la reacción de Diels-Alder intramolecular condujeron al subproducto tricíclico como único producto nuevo. Sin embargo, la γ -butirolactona alénica **17** proporcionó un cicloaducto tricíclico por reacción con el azaheptafulveno **19** cuyo estudio se continuará en trabajos posteriores.

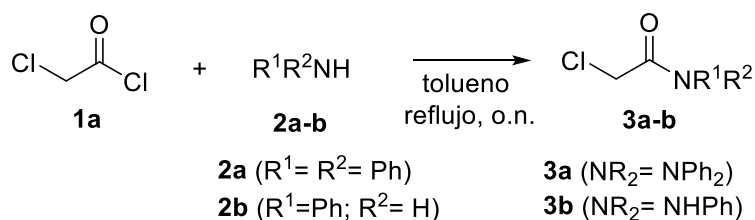
5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

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. 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.

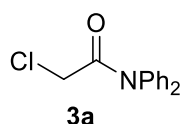
5.1. Síntesis de amidas alénicas

Procedimiento General A



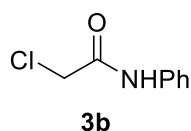
A una disolución de la amida **2a-b** (1 equiv) en tolueno seco (6 ml/mmol) bajo atmósfera inerte se añade el cloruro de cloroacetilo (1 equiv) gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. Pasado este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida para aislar las cloroamidas **3a-b**, que se purificaron mediante cromatografía por columna (CH₂Cl₂/MeOH 100:1).¹⁸

2-cloro-N,N-difenilacetamida



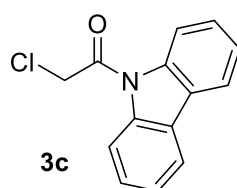
Siguiendo el procedimiento general A, se aisló **3a** (6,011 g, 0,021 mmol, 71%). Sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **3a** coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁵ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.47 (m, 10H), 4.29 (s, 2H, CH₂).

2-cloro-N-fenilacetamida



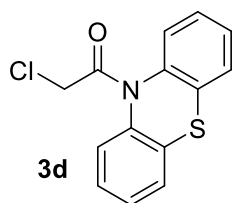
Siguiendo el procedimiento general A, se aisló **3b** (4,23 g, cuantitativo). Sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **2b** coinciden con los descritos la bibliografía.²⁶ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H, NH), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 4.21 (s, 2H, CH₂).

N-(cloroacetilo)carbazol



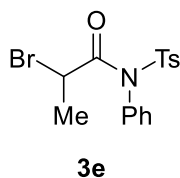
Siguiendo el procedimiento general A, se aisló **3c** (0,763 g, 3,01 mmol, 50%) a partir de carbazol (6 mmol, 1,00 g) en DMF a 80°C durante 3 días y se aisló después de purificación por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 20:1) como un sólido amarillo.²⁷ Los datos espectroscópicos de **2c** coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁵ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 8.13 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 4.82 (s, 2H, CH₂).

N-(cloroacetil)fenotiazina



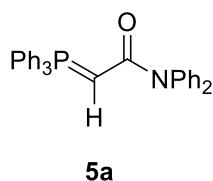
Seguendo el procedimiento general A, se aisló **3d** (2,338 g, 8,07 mmol, 67%) a partir de fenotiazina (12 mmol, 2,39 g) en tolueno de 0°C a 80°C durante 12 horas.²⁸ Al crudo de reacción se le añadió H₂O (25 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x25ml) y se secó sobre MgSO₄. Se aisló después de purificación por recristalización en Et₂O como un sólido verde. Los datos espectroscópicos de **2c** coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁵ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.20 (s, 2H, CH₂).

2-bromo-N-fenil-N-tosilpropanamida



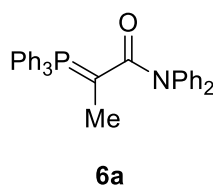
Sobre una disolución de tosilanilina (2,54 g, 10,7 mmol) en THF seco (4 ml/mmol) bajo atmósfera inerte y a 0°C, se añadió NaH (0,47 g, 1,1 equiv) en porciones. Luego de 4 h con agitación a 0°C se añade gota a gota el bromuro de ácido **1b** con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche. Al día siguiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió CH₂Cl₂ (40 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml) y se secó con MgSO₄. Después de filtrar, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante columna cromatográfica (CH₂Cl₂) y posterior recristalización en una mezcla Hex/AcOEt 2:5 para aislar **3e** como un sólido blanco (2,085 g, 5,66 mmol, 53%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 3.98 (q, J = 6.7, 1H, CHCH₃), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 6.7, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (C), 145.3 (C), 135.3 (C), 135.1 (C), 130.5 (CH), 130.3 (2×CH), 129.8(2×CH), 129.5 (2×CH), 129.2 (2×CH), 39.5 (CHBr), 21.7 (CH₃), 20.9 (CH₃).

N,N-difenil-2-(trifenilfosfaniliden)acetamida



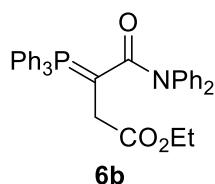
Una disolución de la cloroamida **3a** (3,84 g, 15,6 mmol) con trifenilfosfina (4,1 g, 15,6, 1 equiv) en tolueno (1 ml/mmol) bajo atmósfera inerte se llevó a reflujo y se dejó reaccionando con agitación durante toda la noche. Al día siguiente, se filtró el precipitado obtenido y se lavó con tolueno (2x2 ml). La sal de fosfonio resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x 25 ml). La fase orgánica luego se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida formándose una espuma color ocre, que es el iluro de fósforo **5a** (2,77 g, 5,86 mmol, 38%).¹⁸ Los datos espectroscópicos de **5a** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁸ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 6.85 (m, 25H), 2.34 (br s, 1H, CHC=P). ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 17.8.

N,N-difenil-2-(trifenilfosfaniliden)propanamida



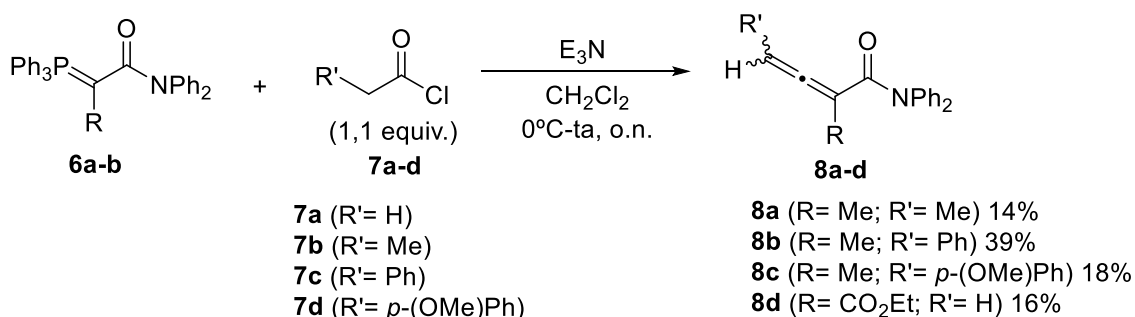
Sobre una disolución del iluro de fósforo **5a** (1 equiv) en CHCl₃ seco (3 ml/mmol) bajo atmósfera inerte, se añade MeI (2 equiv). La reacción se calentó a reflujo toda la noche. Al día siguiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. La sal de fosfonio obtenida se disolvió en THF seco (10 ml/mmol) bajo atmósfera inerte, se enfrió a 0°C, y se añadió NaH (1,1 equiv) en porciones con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió CHCl₃ a la suspensión resultante y se filtró a través de celita. Se evaporó la disolución resultante y se obtuvo **6a** (75-87%) como sólido amarillo. Los datos espectroscópicos de **6a** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁷ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.58 (m, 4H), 7.55 – 7.37 (m, 7H), 7.31 – 7.10 (m, 6H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 1.24 (d, J = 15.7 Hz, 3H, CH₃C=P). ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 21.95.

4-(difenilamino)-4-oxo-3-(trifenilfosfaneiliden)butanoato de etilo



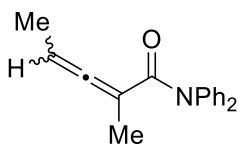
A una disolución del iluro de fósforo **5a** (4,72 g, 10 mmol) en EtOAc (5 ml/mmol) bajo atmósfera inerte, se le añadió K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol, 2 equiv) seguido de bromoacetato de etilo (1,22 ml, 11 mmol, 1,1 equiv). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se filtró el precipitado formado y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo el iluro de fósforo **7a** (5,31 g, 9,51 mmol, 95%) como un sólido amarillo.¹⁹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.72 (m, 6H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 8H), 7.26 – 7.19 (m, 5H), 7.19 – 7.07 (m, 4H), 3.86 – 3.79 (m, 2H, OCH₂), 2.62 (d, 2H, CH₂C=P), 1.06 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (C), 174.3 (C), 173.8 (C), 173.7, 146.2, 133.9, 133.9, 131.64, 131.6, 131.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 127.7, 126.8, 125.1, 122.9, 120.7 (C), 117.7(C), 60.0, 49.4, 48.1, 32.8, 32.7, 14.2, 14.1, 14.1. ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 21.6.

Procedimiento General B



Sobre una disolución de iluro de fósforo (2 mmol) correspondiente en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C y luego se añadió Et₃N (0,56 ml, 2 mmol, 1 equiv.) seguido de cloruro de ácido **7a-d** (2,2 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota (5-10 min) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se enfrió la mezcla a 0°C y se adicionó Et₃N (50 mol %) seguido del cloruro de ácido **7a-d** (50 mol %). Se dejó reaccionar 2 h más y se eliminó el disolvente a presión reducida. Al crudo de reacción se le añadió AcOEt (40 ml) y gel de sílice (10 ml). La suspensión resultante se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt 2:1) y se obtuvieron los alenos **8a-d**.

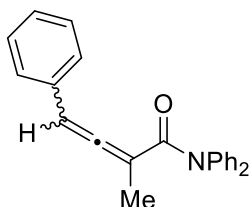
2-metil-N,N-difenilpenta-2,3-dienamida



8a

Seguendo el *procedimiento general B*, se aisló **8a** (0,157 g, 14%). Sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.09 (m, 6H), 4.86 – 4.75 (m, 1H, CH_3CH), 1.90 (d, $^5J_{\text{H-H}} = 2.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.2 ($\text{CH}=\text{C}=\text{C}$), 169.5 (CO), 144.2 (2 $\times$ C), 128.9 (4 $\times$ CH), 127.3 (4 $\times$ CH), 126.1 (2 $\times$ CH), 96.9 ($\text{CH}=\text{C}=\text{C}$), 88.3 ($\text{CH}=\text{C}=\text{C}$), 16.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 12.6 (CH_3CH).

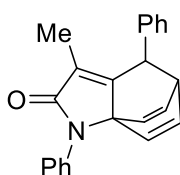
2-metil-N,N,4-trifenilbuta-2,3-dienamida



8b

Seguendo el *procedimiento general B*, se aisló **8b** (0,95 g, 39%). Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.10 (m, 13H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 5.64 (q, $^5J_{\text{H-H}} = 2.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 2.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CH_3). No se pudieron registrar los espectros de ^{13}C RMN debido a la inestabilidad del compuesto en disolución a temperatura ambiente.

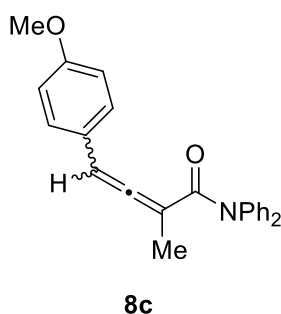
3-metil-1,4-difenil-4,5-dihidro-5,7a-etenoindol-2(1H)-ona



9b

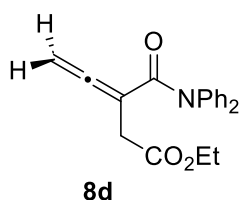
Se aisló **9b** a partir de la reacción de ciclación intramolecular de Diels-Alder de **8a** a temperatura ambiente. Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 7.17 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H, CHCHPh), 3.83 (br s, 1H, CHPh), 1.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (CO), 153.4 (C), 140.1 (C), 138.7 (C), 133.7 (CH), 133.0 (CH), 131.5 (CH), 131.4 (CH), 129.2 (2 $\times$ CH), 128.4 (4 $\times$ CH), 127.1 (CH), 125.3 (C), 123.5 (CH), 117.8 (2 $\times$ CH), 72.8 (C-N), 48.1 (CH), 47.2 (CH), 9.9 (CH_3).

4-(4-metoxifenil)-2-metil-N,N-difenilbuta-2,3-dienamida



Siguiendo el *procedimiento general B*, se aisló **8c** (0,134 g, 18%). Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.22 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 5H), 6.81 – 6.69 (m, 5H), 5.61 (q, $^5J_{\text{H-H}} = 2.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$). No se pudieron registrar los espectros de ^{13}C RMN debido a la inestabilidad del compuesto en disolución a temperatura ambiente.

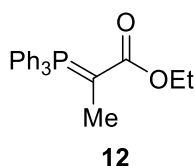
3-(difenilcarbamoyl)penta-3,4-dienoato de etilo



Siguiendo el *procedimiento general B*, se aisló **8d** (0,116 g, 16%). Sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.17 (m, 10H), 4.30 (t, $^5J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 3.38 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 211.5 ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}$), 170.9 (C), 166.7 (C), 144.0 ($2\times\text{C}$), 128.9 ($4\times\text{CH}$), 127.7 ($2\times\text{CH}$), 126.3 ($2\times\text{CH}$), 95.5 ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}$), 77.6 ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}$), 60.9 (CH_2O), 36.2 (CH_2CO), 14.2 (CH_2CH_3).

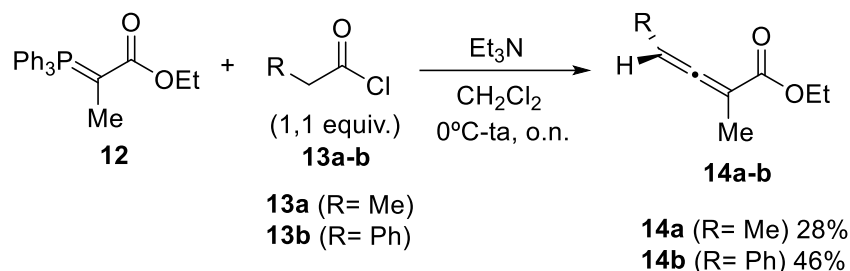
5.2. Síntesis de ésteres alénicos

2-oxo-3-(trifenilfosfaneiliden)butanoato de etilo

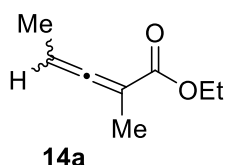


Sobre una disolución de trifenilfosfina (7,87 g, 30 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió 2-bromopropionato de etilo (3,9 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 5 días, tiempo durante el cual se observó la formación de un sólido. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró la sal de fosfonio, se lavó con tolueno (5 ml) y se secó a vacío. La sal de fosfonio resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 (60 ml) y se

trató con NaHCO₃ (ac., sat.) (4x30ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el iluro de fósforo **12** (7,12 g, 19,6 mmol, 66%) como un sólido naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.40 (m, 15H), 3.71 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.65-1.58 (m, 3H, CH₃C=P), 0.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂)

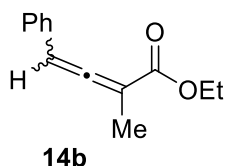


2-metilpenta-2,3-dienoato de etilo



Siguiendo el *procedimiento general B*, se aisló **14a** (0,157 g, 28%) tras purificación mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt 98:2). Líquido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (qq, J = 7.2, 2.9 Hz, 1H, CH=C), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.83 (d, ⁵J_{H-H} = 3.0 Hz, 3H, CH₃C=C), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.5 (CH₃CH=C=C), 168.0 (CH₃CCO), 95.1 (CH₃CH=C=C), 88.5 (CH₃CH=C=C), 60.75 (CH₂O), 15.2 (CH₃CCO), 14.2 (CH₃CH=C=C), 13.2 (CH₂CH₃).

2-metil-4-fenilbuta-2,3-dienoato de etilo

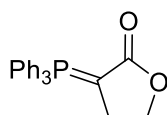


Siguiendo el *procedimiento general B*, se aisló **14b** (0,38 g, 46%) tras purificación mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt 98:2). Aceite amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.19 (m, 5H), 6.45 (q, ⁵J_{H-H} = 2.9 Hz, 1H, CH=C), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.98 (d, J = 3.0 Hz, 3H, CH₃C=C), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 212.3 (PhCH=C=C), 167.0 (CH₃CCO), 132.6 (C), 128.8, 128.7, 127.6, 127.3, 127.3, 99.4 (PhCH=C=C), 97.2 (PhCH=C=C), 61.1 (CH₂O), 15.1 (CH₃CCO), 14.3 (CH₂CH₃).

5.3. Síntesis de la γ -butirolactona alénica

A una disolución de γ -bromobutirolactona **15** (1,43 ml, 15 mmol) en THF seco (0,41 ml/mmol) bajo atmósfera inerte, se le añadió PPh_3 (3,93 g, 15 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se dejó agitando toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución al 10% de NaOH (135 ml) y se agregó CHCl_3 hasta completa disolución del sólido se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (4x50 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con una disolución de NaCl saturada (100 ml). La fase orgánica luego se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo así el iluro de fósforo **16** (5,11 g, 14,76 mmol, 98%) como sólido amarillo.

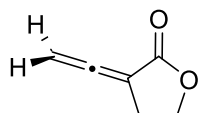
α -(trifenilfosforaniliden)- γ -butirolactona



16

Los datos espectroscópicos de **16** coinciden con los de la bibliografía.^{23,29} ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.45 (m, 9H), 7.45-7.35 (m, 6H), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H, OCH_2), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{P}$).

3-etenilidendiidro-2(3H)-furanona



17

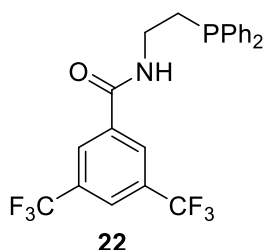
Siguiendo el procedimiento general B a partir de 4 mmol del iluro **16**, se aisló **17** (0,297 g, 2,70 mmol, 68%) después de purificación por cromatografía en columna (Hex/ AcOEt 2:1) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **17** corresponden con los de la bibliografía.^{24,21} ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (t, J = 5.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.40 (dd, J = 7.7, 7.2 Hz, 2H, OCH_2), 3.08 (ddt, J = 7.8, 7.3, 5.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

4.4. Preparación del catalizador de tipo fosfina

Sobre una disolución del ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico (0,516 g, 2 mmol) en THF seco y desgasificado (40 ml) bajo atmósfera inerte a 0°C se añadió sucesivamente Et_3N (0,84 ml, 6 mmol, 3 equiv), la sal de amonio **21** (0,632 g, 2 mmol, 1 equiv) y el BOP (1,150 g, 2,6 mmol, 1,3 equiv). Se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche. Al día siguiente, se

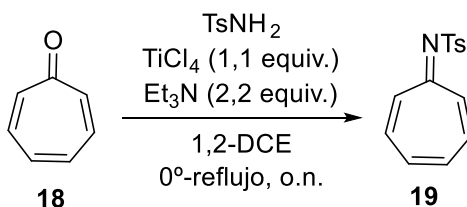
añade CH_2Cl_2 desgasificado (60 ml) y una disolución de NaHCO_3 saturada desgasificada (20 ml). La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 desgasificado (3x20 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl (0,1 M, 20 ml) y con una disolución de NaCl saturada desgasificada (20 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante columna cromatográfica (H/AcOEt 90:10), obteniéndose la fosfina **22** (0,696 g, 1,18 mmol, 59%) como un sólido blanco.

N-[2-(difenilfosfino)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



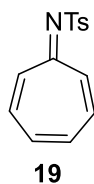
Los datos espectroscópicos se corresponden con los de la bibliografía.¹⁸ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H, NH) 7,96 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7,32 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 6,42 (s, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 2,46 (t, J = 6.7 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -20.35.

5.5. Preparación del azaheptafulveno



A una disolución de *p*-toluenosulfonamida (6 mmol, 1 equiv) en 1,2-DCE (4 ml/mmol) bajo atmósfera inerte se le añadió tropona **18** (0,58 ml, 6 mmol). La disolución se enfrió a 0°C se añadió TiCl_4 (0,72 ml, 6,6 mmol, 1,1 equiv) y Et_3N (1,84 ml, 13,2 mmol, 2,2 equiv) gota a gota con agitación vigorosa. A continuación, la reacción se llevó a reflujo y se dejó reaccionar toda la noche. Al día siguiente, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con MgSO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante columna cromatográfica (H/AcOEt 40:60) para aislar el azaheptafulveno **19** (0,61 g, 2,34 mmol, 39%) como un sólido amarillo.

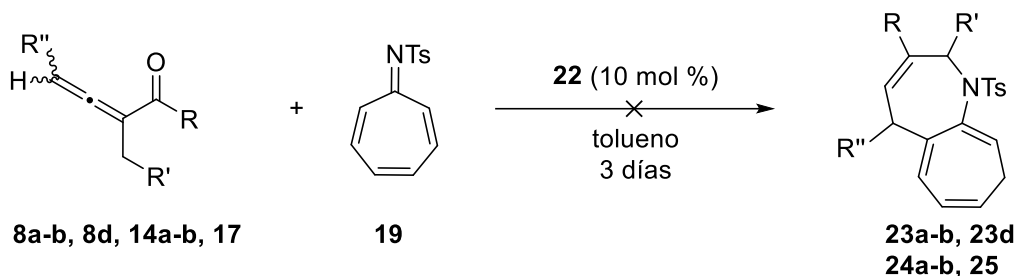
N-(ciclohepta-2,4,6-trien-1-iliden)-4-metilbencenosulfonamida



Los datos espectroscópicos se corresponden con los de la bibliografía.¹⁸ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (br s, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 2.40 (s, 3H, Ar-CH₃).

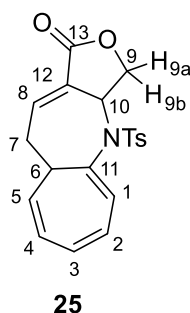
5.6. Reacción de cicloadición de alto orden

Procedimiento general C



En un tubo de reacción se añadió el aleno correspondiente (2 equiv) junto con el azaheptafulveno **19** (1 equiv) y el disolvente correspondiente (0,2 ml/mmol) bajo atmosfera inerte. A continuación, se añadió el catalizador **22** (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.

2-tosil-3a,4,9a,10-tetrahidrociclohepta[b]furo[3,4-f]azepin-1(3H)-ona



Seguendo el *procedimiento general C*, se aisló **25** (0,015 g, 20%). Sólido marrón rojizo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.05 (td, J = 7.7, 3.4 Hz, 1H, H₈), 6.71 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H, H₃), 6.55 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H, H₂), 6.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H₁), 6.13 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H, H₄), 5.67 – 5.59 (m, 1H, H₁₀), 4.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H_{9a}), 4.49 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H, H₅), 4.19 (dd, J = 9.1, 8.1 Hz, 1H, H_{9b}), 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.36 (td, J = 6.9, 2.1 Hz, 2H, H₇), 1.47 – 1.36 (m, 1H, H₆). ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃ δ 167.4 (C), 144.4 (C), 140.7 (C₈), 135.3 (C), 131.4 (C₃), 129.5, 128.3 (C₁), 128.1, 127.7 (C₂), 126.4, 125.23 (C₄), 124.4 (C₅), 121.5 (C), 96.4 (C), 70.6 (C₉), 57.1 (C₁₀), 42.9 (C₆), 27.2 (C₇), 21.6 (C₇).

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Vollhardt, P.; Schore, N. *Organic Chemistry*. W.H. Freeman and Company, 2010
- (2) Carey, F. A. *Organic Chemistry*; McGraw-Hill, 2000.
- (3) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford University Press (2nd edition), 2012.
- (4) Taylor, D. R. The Chemistry of Allenes. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 317-359
- (5) Krause, N.; Hashmi, S. *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH, 2004.
- (6) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; Springer (5th edition), 2008.
- (7) Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*; Pearson (5th edition), 2007.
- (8) Himbert, G.; Fink, D.; Stürm, M. Cycloadditionen, XXI [1]. 2-Methyl-2,3-Butadiensäure-Arylester; Synthese Und Thermische Reaktivität; *Z. Naturforsch B* **1994**; 49, 63-75.
- (9) Hassan, H. H. A. M. *Recent Progress in the Chemistry of Allenes*; **2007**; 4. 413-439
- (10) Yu, S.; Ma, S. How Easy Are the Syntheses of Allenes? *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5384–5418. <https://doi.org/10.1039/c0cc05640e>.
- (11) Sigmatropic Rearrangement. In *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2014. <https://doi.org/10.1351/goldbook.S05660>.
- (12) Trabajo de Fin de Grado de Nerea Medrano. Universidad de Valladolid, 2023.
- (13) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. Synthesis of Allenes with Organometallic Reagents. *Tetrahedron*, **2004**. 60, 11671–11694. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.094>.
- (14) Ma, S. Some Typical Advances in the Synthetic Applications of Allenes. *Chemical Reviews*. **2005**, 105, 2829–2871. <https://doi.org/10.1021/cr020024j>.
- (15) Pasto, D. J. Recent Developments in Allene Chemistry. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2805–2827.
- (16) Yu, S.; Ma, S. Allenes in Catalytic Asymmetric Synthesis and Natural Product Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3074–3112. <https://doi.org/10.1002/anie.201101460>.
- (17) 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/10.1021/acs.orglett.0c01523>.
- (19) Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Lugtenburg, J. Preparation and Characterization of [5- ^{13}C]- (2S, 4 R)-Leucine and [4- ^{13}C]- (2S, 3 S)-Valine – Establishing Synthetic Schemes to Prepare Any Site-Directed Isotopomer of L-Leucine, L-Isoleucine and L-

- Valine. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4664–4678. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300410>.
- (20) Diehl, K.; Himbert, G. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion Bei Allencarboxaniliden ; Inkorporierung Des Amid-Stickstoffatoms in Benzo-Und Dibenzo-Kondensierten Fiinf-, Sechs-Und Siebenringen. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2874-2888.
- (21) Panchal, H.; Clarke, C.; Bell, C.; Karad, S. N.; Lewis, W.; Lam, H. W. Nickel-Catalyzed, Ligand-Free, Diastereoselective Synthesis of 3-Methyleneindan-1-Ols. *Chem. Commun.* **2018**, 54 , 12389–12392. <https://doi.org/10.1039/C8CC06388E>.
- (22) Himbert, G.; Henn, L. Intramolecular Diels-Alder Reaction of Allenecarboxanilides. *Angew. Chem. In. Ed. in Engl.* **1982**, 21, 620–620. <https://doi.org/10.1002/anie.198206201>.
- (23) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. A Modular and Scalable One-Pot Synthesis of Polysubstituted Furans. *Angew. Chem. In. Ed.* **2012**, 51, 7562–7566. <https://doi.org/10.1002/anie.201202486>.
- (24) Fotiadu, F.; Archavlis, A.; Buono, G. Diels-Alder Reactions of α -Vinylidene- γ -Butyrolactones. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4859–4862. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97752-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97752-9).
- (25) Marcu, A.; Schurigt, U.; Müller, K.; Moll, H.; Krauth-Siegel, R. L.; Prinz, H. Inhibitory Effect of Phenothiazine- and Phenoxazine-Derived Chloroacetamides on Leishmania Major Growth and Trypanosoma Brucei Trypanothione Reductase. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 108, 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.023>.
- (26) Baraldi, P. G.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Fruttarolo, F.; Saponaro, G.; Baraldi, S.; Romagnoli, R.; Moorman, A. R.; Gessi, S.; Varani, K.; Borea, P. A. N6-[(Hetero)Aryl/(Cyclo)Alkyl-Carbamoyl-Methoxy-Phenyl]-(2-Chloro)-5'-N-Ethylcarboxamido-Adenosines: The First Example of Adenosine-Related Structures with Potent Agonist Activity at the Human A2B Adenosine Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15 , 2514–2527. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.055>.
- (27) Sarmiento, G. P.; Vitale, R. G.; Afeltra, J.; Moltrasio, G. Y.; Moglioni, A. G. Synthesis and Antifungal Activity of Some Substituted Phenothiazines and Related Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.019>.
- (28) Ramprasad, J.; Nayak, N.; Dalimba, U. Design of New Phenothiazine-Thiadiazole Hybrids via Molecular Hybridization Approach for the Development of Potent Antitubercular Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 106, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.035>.
- (29) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. A Modular and Scalable One-Pot Synthesis of Polysubstituted Furans. *Angew. Chem. In. Ed.* **2012**, 51, 7562–7566. <https://doi.org/10.1002/anie.201202486>.

ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

Introducción

Figura 1: Estructura del propadieno.

Figura 2: Representación de la quiralidad en alenos.

Síntesis de alenos

Esquema 1: Isomerización de alquinos para dar alenos.

Esquema 2: Isomerización de un alquino a un aleno (arriba). Isomerización de un alquino a un aleno y de un aleno a un dieno conjugado (abajo).

Esquema 3: Isomerización de alquinos sustituidos con halógenos (arriba) y con grupos etoxi (derecha) en la posición propargílica para dar alenos.

Esquema 4: Mecanismo y ejemplo de reordenamiento sigmatrópico [2,3] de un alquino a un aleno.

Esquema 5: Reacciones de sustitución sobre alquinos con nucleófilos (arriba) y organocupratos de litio (abajo).

Esquema 6: Reacción de Crabbé.

Esquema 7: a) Mecanismo de la reacción de Wittig para la formación de alenos. b) Formación de cetenas. c) Reacción de Wittig para formar un éster alénico.

Reactividad de alenos

Esquema 8: Reactividad de alenos según sus sustituyentes.

Esquema 9: Reacciones de adición electrófila sobre alenos con un grupo alquilo.

Esquema 10: Reacciones de adición nucleofílica sobre alenos sustituidos con grupos alquilo (arriba) y con grupos electroattractores (abajo).

Esquema 11: Reacción de Diels-Alder (arriba) y reacción de Diels-Alder entre un dieno y un aleno (abajo).

Esquema 12: Formación del intermedio zwitteriónico entre un aleno deficiente en electrones y una fosfina.

Esquema 13: Cicloadición de alto orden [8+2].

Objetivos y plan de trabajo

Figura 3: Estructura de los alenos con un grupo electroattractor.

Esquema 14: Cicloadición de alto orden [8+2] con amidas alénicas.

Esquema 15: Análisis retrosintético de amidas alénicas.

Esquema 16: Análisis retrosintético de ésteres alénicos.

Esquema 17: Análisis retrosintético de una γ -butirolactona alénica

Esquema 18: Cicloadición de alto orden catalizada por fosfina.

Resultados y discusión

Esquema 19: Resumen de síntesis de amidas alénicas

Esquema 20: Síntesis de α -cloroamidas **3a-d**.

Esquema 21: Síntesis de la α -bromoamida **3e**.

Esquema 22: Síntesis del iluro de fósforo **5a**.

Esquema 23: Síntesis del iluro de fósforo **6a**.

Esquema 24: Síntesis del iluro de fósforo **6b**.

Esquema 25: Síntesis de los alenos **8a-d** mediante la reacción de Wittig.

Esquema 26: Subproducto formado a partir de alenos **8a-c** mediante Diels-Alder intramolecular.

Esquema 27: Síntesis del iluro de fósforo **12**.

Esquema 28: Síntesis de los alenos **14a-b** a partir de los iluros de fósforo correspondientes mediante reacción de Wittig.

Esquema 29: Síntesis de la γ -butirolactona alénica a partir del iluro correspondiente mediante reacción de Wittig.

Esquema 30: Síntesis del azaheptafulveno **19**.

Esquema 31: Síntesis del catalizador de tipo fosfina **22**.

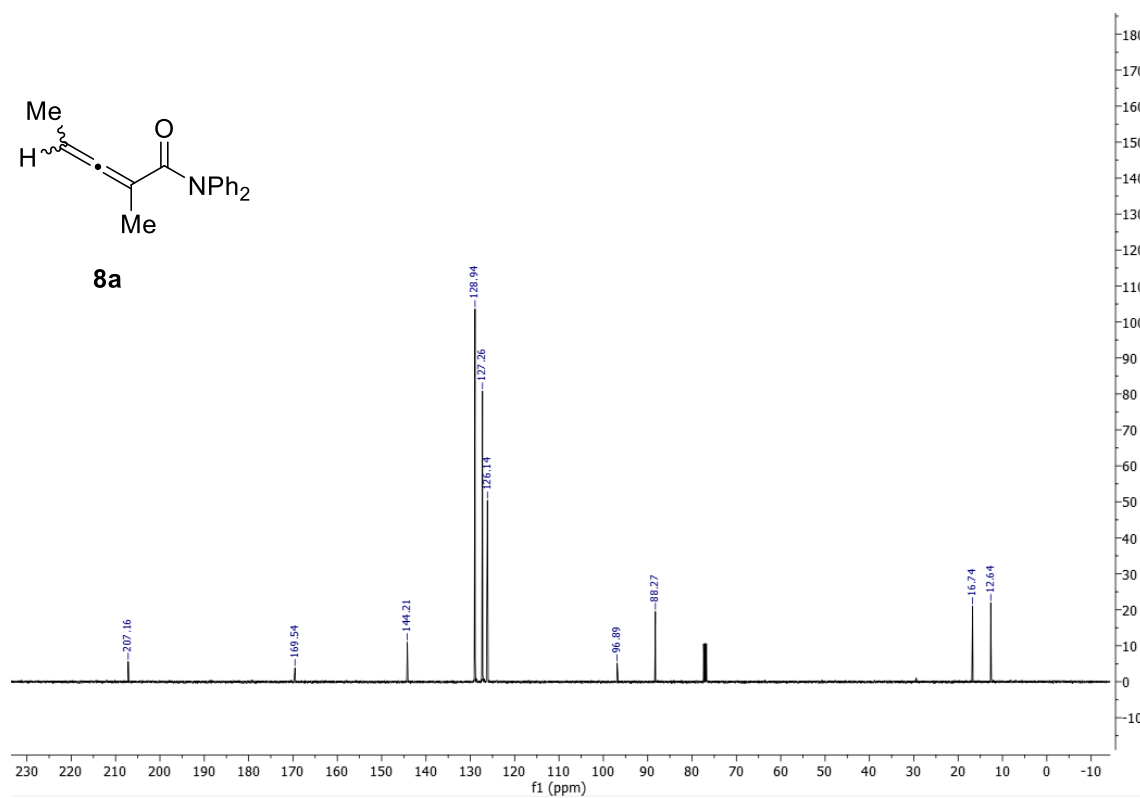
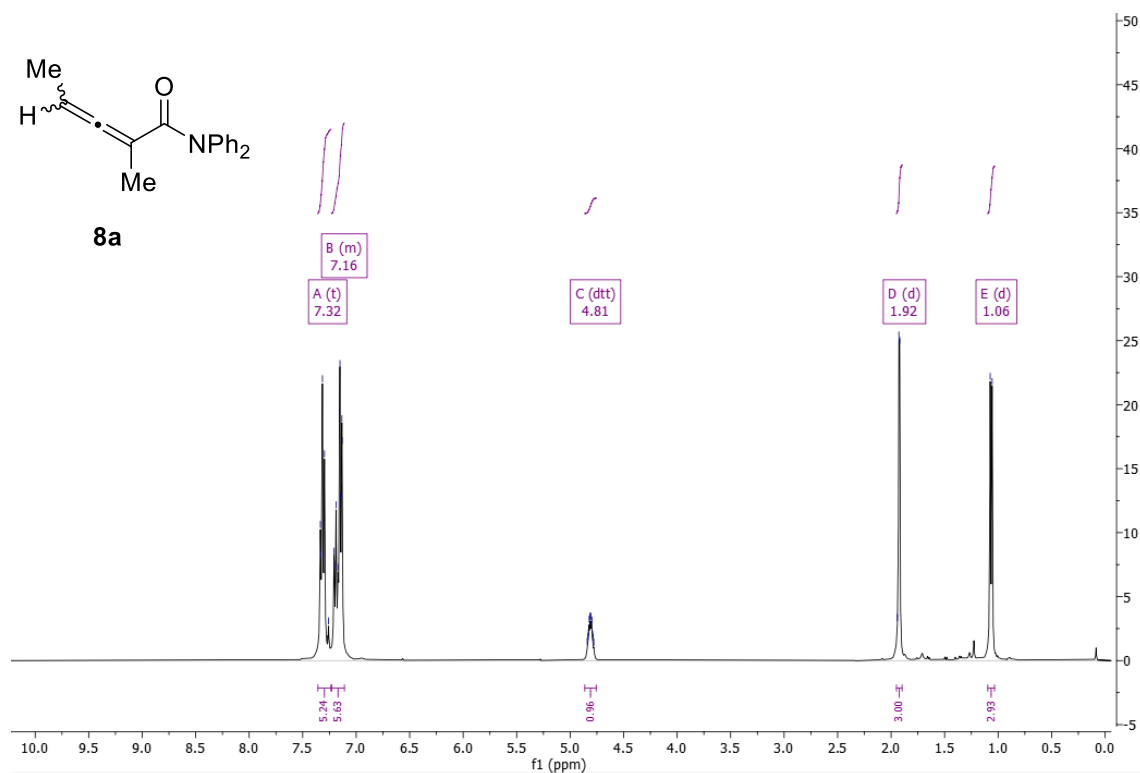
Esquema 32: Reacción de cicloadición con amidas alénicas.

Esquema 33: Reacción de cicloadición con ésteres alénicos.

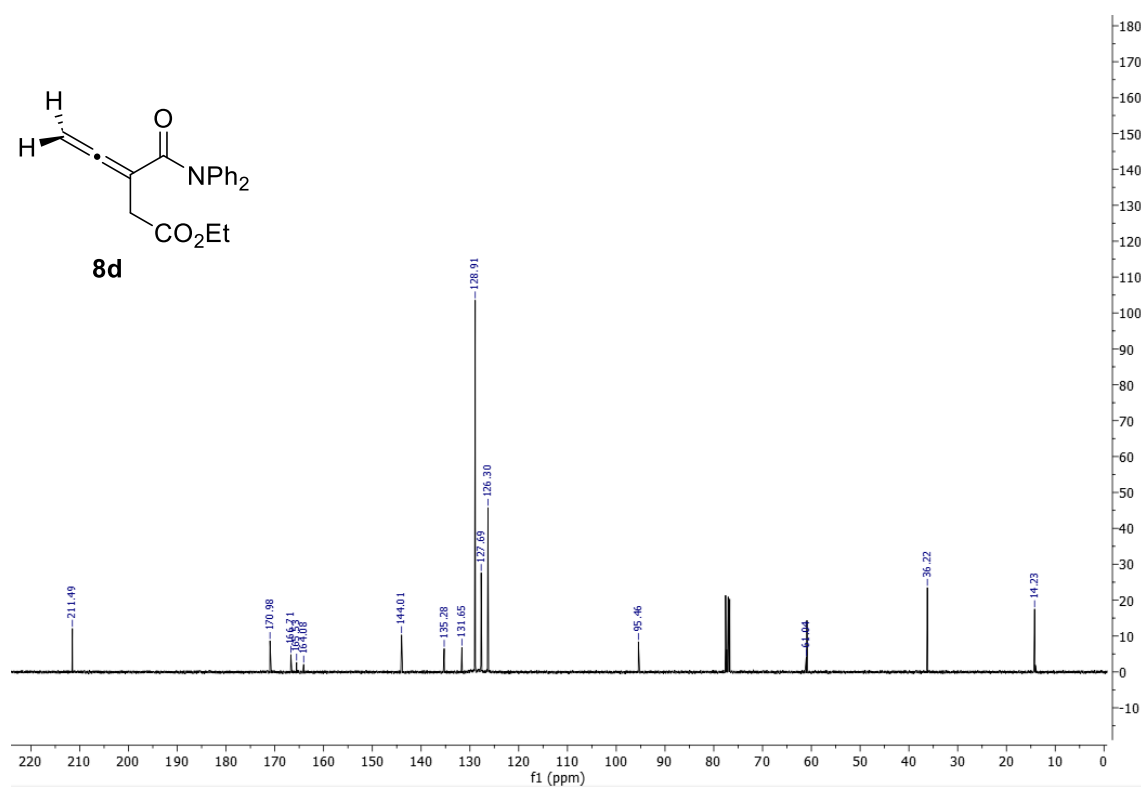
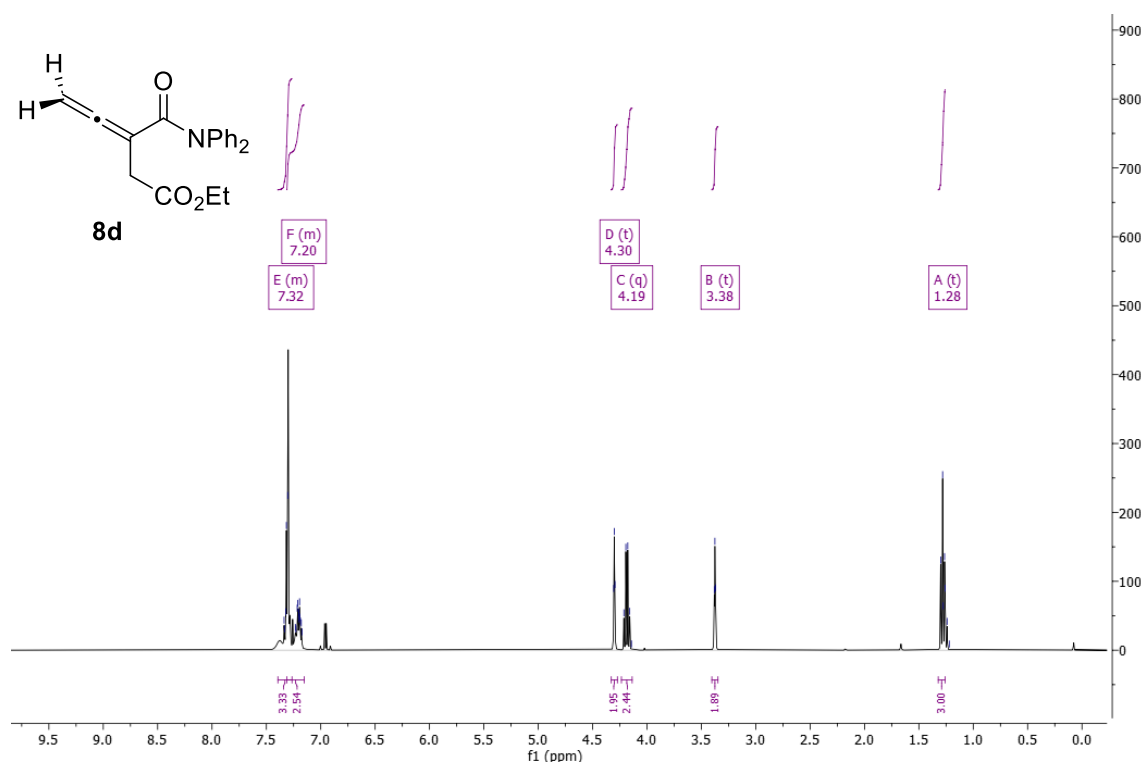
Esquema 34: Reacción de cicloadición con la γ -butirolactona alénica.

ANEXOS

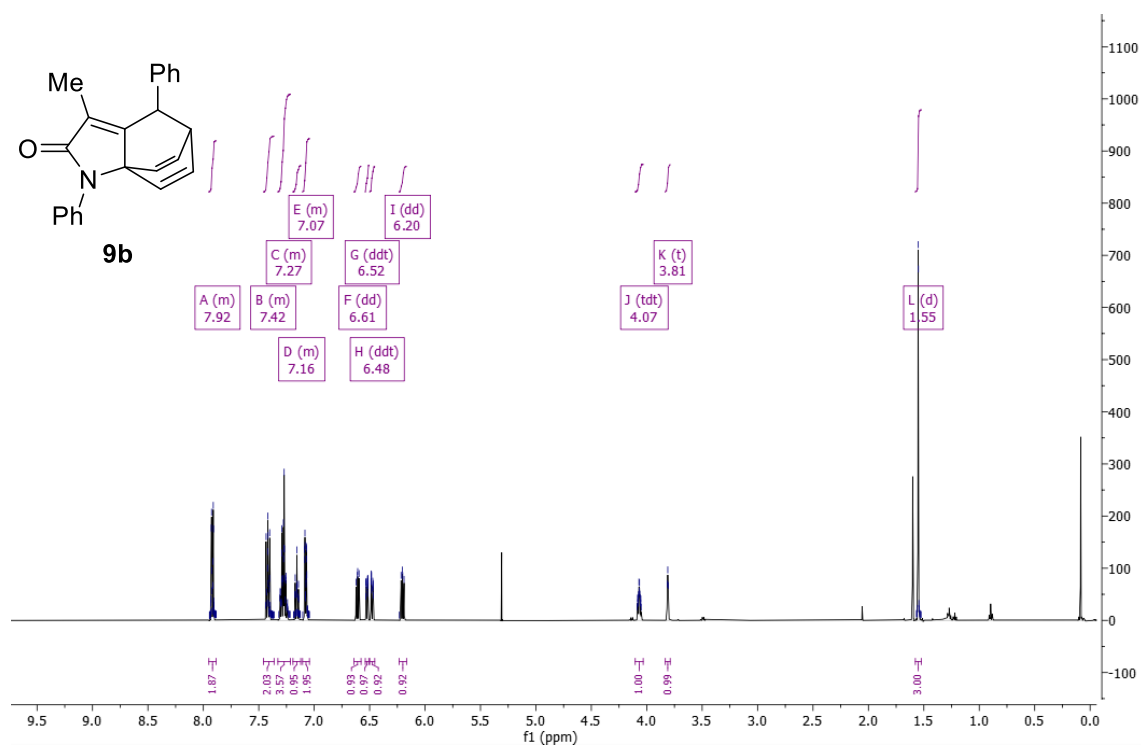
Aleno 8a



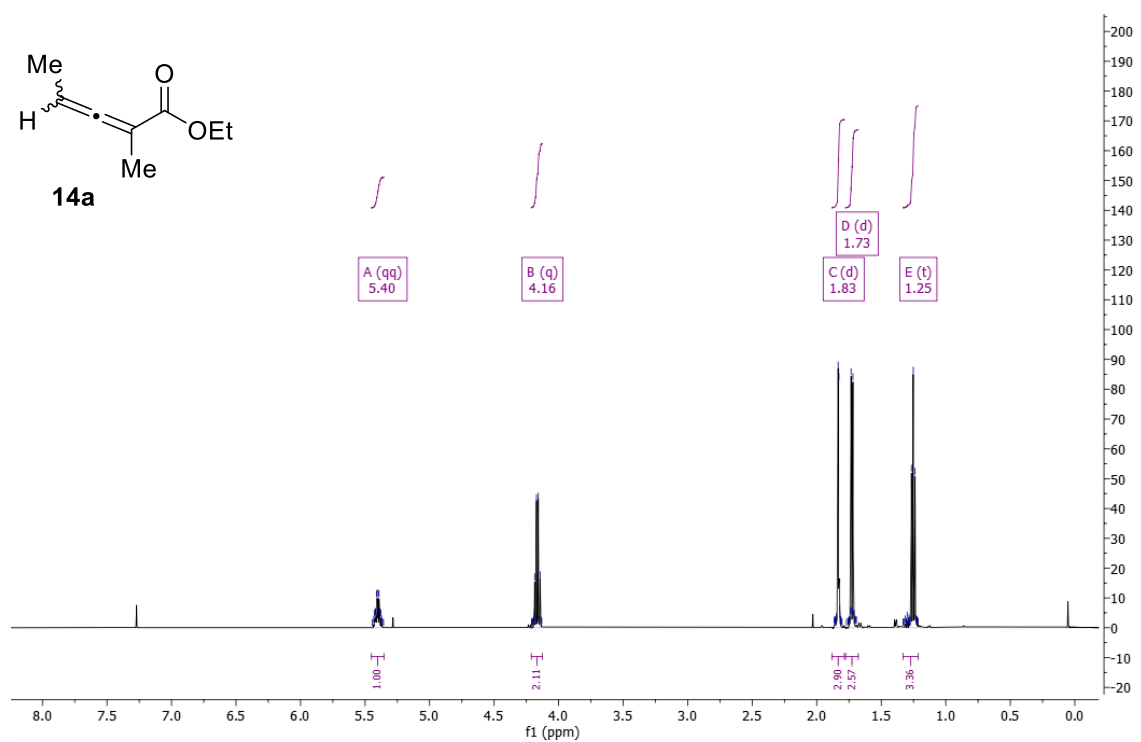
Aleno 8d



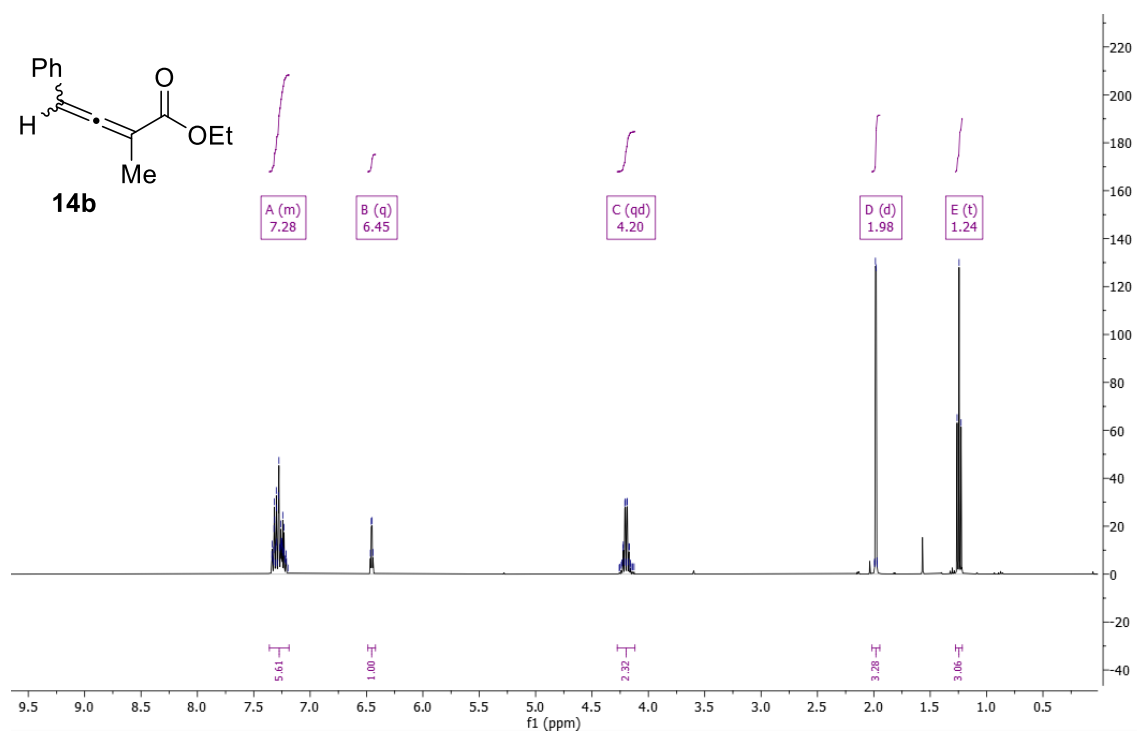
Subproducto 9b



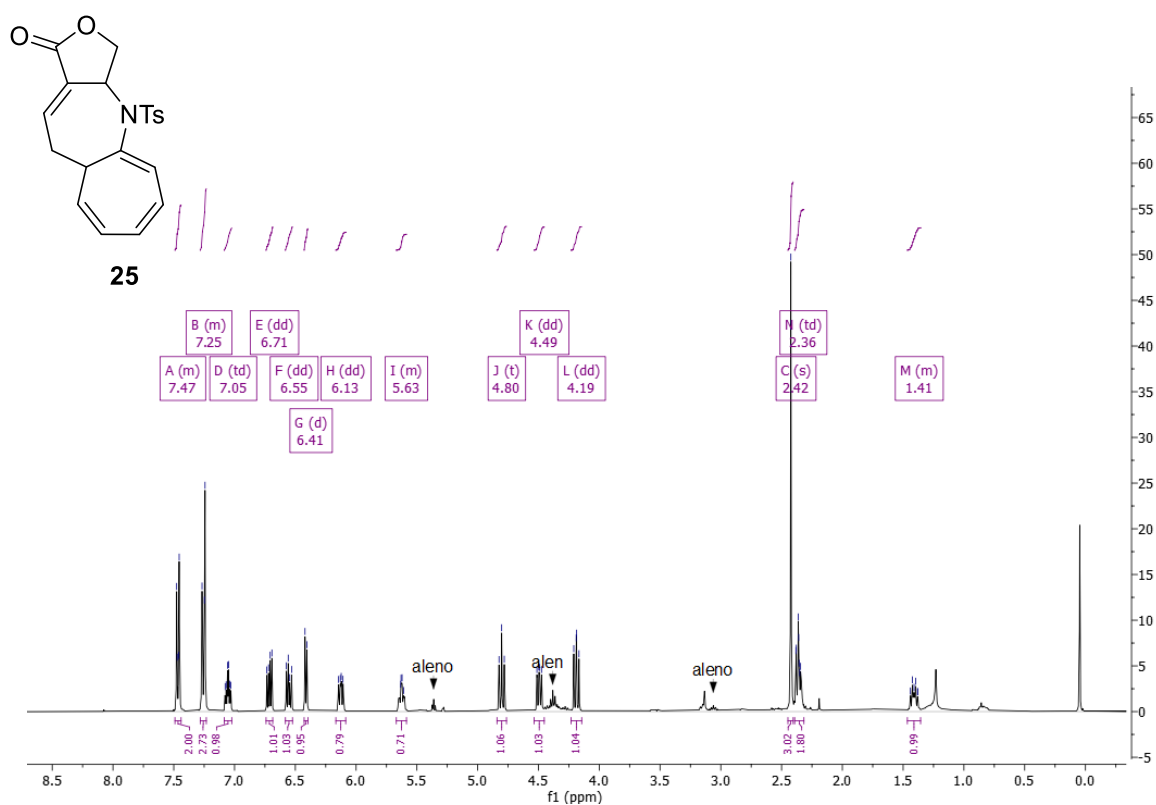
Aleno 14a

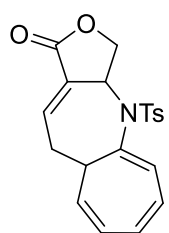


Aleno 14b

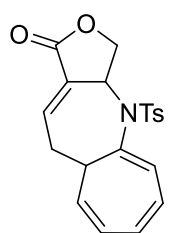
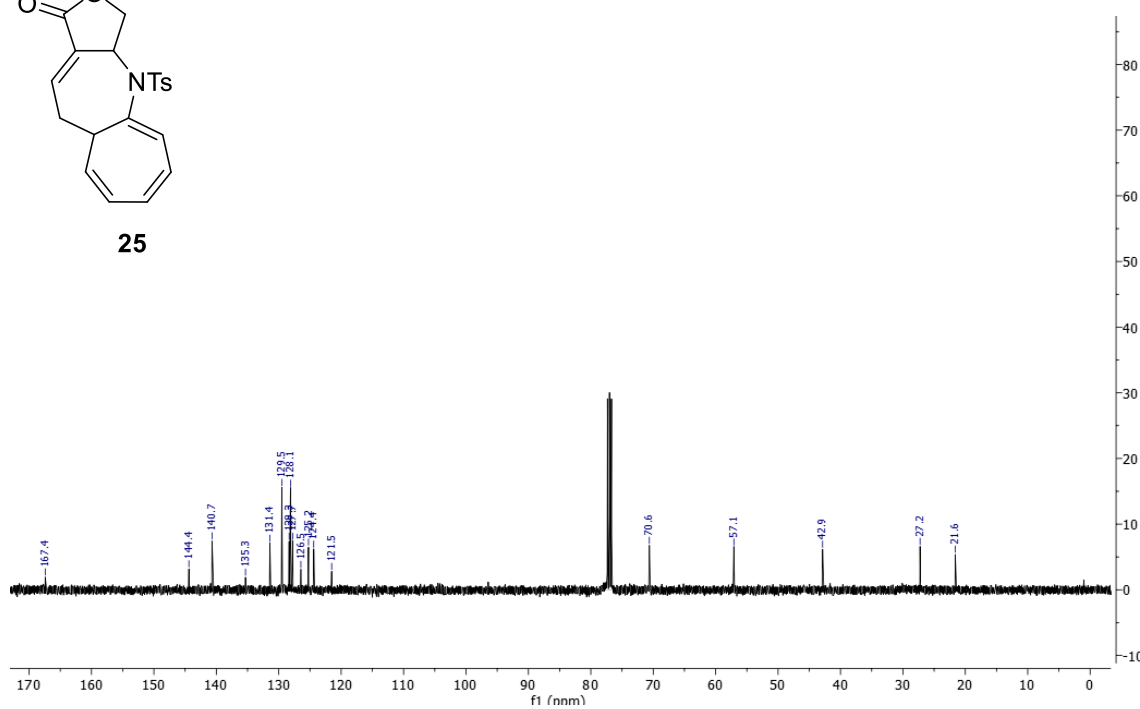


Cicloaducto 25





25



25

