



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Reacciones de adición de Michael de aniones de carbonatos mixtos de cianohidrinatos de aldehídos insaturados. Aplicaciones sintéticas.

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**  
**(QUÍMICA ORGÁNICA)**

PRESENTA

M. en C. HÉCTOR MANUEL TORRES DOMÍNGUEZ

Tutor: Dr. RONAN LE LAGADEC

Instituto de Química

Ciudad de México, Septiembre 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

### **Jurado Asignado**

Presidente	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Larissa Alexandrova	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Vocal	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán, UNAM
Secretario	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM

### **Sitio donde se desarrolló el tema**

Laboratorio Inorgánica 2  
Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

### **Nombre del tutor**

Dr. Ronan Le Lagadec

### **Sustentante**

M. en C. Héctor Manuel Torres Domínguez

## **Agradecimientos**

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (proyecto PAPIIT IN-207316) por el financiamiento de esta investigación.

A

Dr. Ronan Le Lagadec, tutor de esta investigación.

Dr. Luis A. Maldonado Graniel.

A los miembros del jurado:

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora.

Dra. Larissa Alexandrova.

Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón.

Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Dr. José Gustavo Ávila Zárraga.

A

Dr. Carlos A. Rius Alonso

Maestro Mauro Cruz Morales

Maestro José María García Saiz

A los técnicos del Instituto de Química por hacer el registro de las muestras en espectrometría de masa Dra. Carmen García, Dr. Javier Pérez e Ing. Luis Velasco.

Parte de este trabajo se publicó en *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1250-1255.

MATTOR

## Glosario

AcOEt	Acetato de etilo
Ac <sub>2</sub> O	Anhidrido acético
AcOH	Ácido acético
Cp	Ciclopentadienil
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
Et	Etil
EtOCOCN	Cianoformiato de etilo
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>i</i> -Prop	Isopropil
IR	Espectroscopía de infrarrojo
LDA	Diisopropilamido de litio
Me	Metil
MOM	Metoximetil
MVE	Metil vinil cetona
OEE	Etoxietyl
omim	1-metil-3-octilimidazolío
TBSO	ter-Butildimetilsiloxi
<i>t</i> -Bu	ter-butil
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilil
TMSCN	Cianuro de trimetilsilicio
(TMS) <sub>2</sub> NLi	<i>bis</i> -(trimetilsilil)amido de litio
(TMS) <sub>2</sub> NK	<i>bis</i> -(trimetilsilil)amido de potasio
Tos	4-metilbencensulfonil
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

## Resumen

Los carbonatos mixtos de cianohidrinas de aldehídos insaturados se prepararon por técnicas de transferencia de fase. Los carbonatos de las cianohidrinas de benzaldehídos sustituidos con grupos electroattractores, de aldehídos heterocíclicos, del 2-butenal y del 2-pental se obtuvieron a temperatura ambiente con rendimientos mayores a 90%. En contraste, benzaldehídos con grupos electrodonadores requirieron temperatura de reacción más alta (70 °C) para obtener rendimientos similares.

Los aniones de los carbonatos de las cianohidrinas, preparados con LDA o LiHMDS a -78 °C, reaccionaron con 2-cicloalquenonas de 5 y 6 miembros y los intermediarios así formados, al reaccionar con anhídrido acético produjeron los acetatos de enol de cicloalcanonas disustituidas en posiciones 2 y 3 con rendimientos de 60-70%. Estos resultados demuestran la utilidad de los carbonatos de cianohidrinas de estos aldehídos en reacciones tándem de adición de Michael-condensación tipo Claisen. Las funcionalidades introducidas en una sola etapa por medio de esta reacción, hacen de estos compuestos precursores potencialmente útiles en la síntesis de moléculas más complejas como prostaglandinas ó 9,10- antraquinonas.

## **Abstract**

Mixed carbonates of unsaturated aldehyde cyanohydrins were prepared by phase transfer techniques. Substituted benzaldehydes with electrowithdrawing groups, heterocyclic aldehydes, 2-butenal and 2-pentenal afforded the cyanohydrin carbonates with higher yields than 90 % at room temperature. In contrast, when electrodonating groups were present, higher reaction temperature (70 °C) was needed to obtain similar yields.

The anions of these cyanohydrin carbonates, prepared by reaction with LDA or LiHMDS at -78 °C, reacted with 5 and 6 membered-ring 2-cycloalkenones and further reaction at 0 °C with acetic anhydride of the previously formed intermediates, 2-3 disubstituted cycloalkanones enol acetates were obtained in 60-70 % yield. Those results demonstrate the utility of these aldehydes cyanohydrin carbonates in tandem reactions of Michael addition Claisen type condensation. The functionalities introduced in one step by this reaction make these compounds potentially useful precursors for the synthesis of more complex molecules such as prostaglandins or 9,10-anthraquinones.

## Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Cianohidrinas	4
2.2 Reacciones tándem	23
2.3 Cianohidrinas como equivalentes de acil aniones	28
3. Hipótesis	32
4. Objetivos	33
5. Material y Métodos	34
6. Resultados y Discusión	43
7. Conclusiones	59
8. Parte Experimental	60
9. Referencias	69

## Índice de tablas

Tabla 2.1.	Preparación de cianohidrinas de aldehídos aromáticos utilizando la resina intercambiadora de cationes DOWEX(R)50WX4	6
Tabla 2.2.	Cianosililación de varios aldehídos utilizando [omim][PF <sub>6</sub> ]	7
Tabla 2.3.	Preparación de cianohidrinas de aldehídos aromáticos empleando TMSCN y P(MENMCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N 10 % mol.	8
Tabla 2.4.	Cianosililación de aldehídos aromáticos catalizada por [Fe(Cp) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .	9
Tabla 2.5.	Preparación de cianohidrinas <i>O</i> -trimetilsililadas empleando K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .	9
Tabla 2.6.	Preparación de cianohidrinas <i>O</i> -trimetilsililadas empleando LiCl	10
Tabla 2.7.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de Ti.	12
Tabla 2.8.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub> .	13
Tabla 2.9.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos salen de vanadio(V) y 2,6-lutidina	14
Tabla 2.10.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de vanadio(V) e imidazol.	16
Tabla 2.11.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de ( <i>S</i> )-BINOL-Al-Li.	17
Tabla 2.12.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos en presencia de DMAP.	18
Tabla 2.13.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos en condiciones neutras.	19

Tabla 2.14.	Preparación de carbonatos de cianohidrininas de aldehídos $\alpha$ - $\beta$ insaturados.	20
Tabla 2.15.	Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos empleando EtOCOCN y Et <sub>3</sub> N.	21
Tabla 2.16.	Preparación de cianocarbonatos de benzaldehídos sustituidos por transferencia de fase utilizando bromuro de <i>n</i> -tetrabutilamonio	22
Tabla 2.17.	Preparación de cianocarbonatos de benzaldehídos sustituidos por transferencia de fase utilizando cloruro de <i>n</i> -tetrabutilamonio.	22
Tabla 5.1.	Preparación de los carbonatos de etilo de las cianohidrininas <b>2a</b> , <b>2b</b> , <b>2c</b> , <b>2d</b> , <b>2e</b> , <b>2g</b> , <b>2k</b> y <b>2m</b>	39
Tabla 5.2.	Resultados obtenidos con el método B. (Preparación de los carbonatos de cianohidrina <b>6f</b> , <b>6g</b> , <b>6h</b> , <b>6i</b> y <b>6j</b> ).	41
Tabla 6.1.	Condiciones de reacción entre <b>2a</b> y ciclohex-2-en-1-ona y Ac <sub>2</sub> O.	47
Tabla 6.2.	Reacción entre <b>2a-d</b> , <b>2f</b> y <b>5</b> .	49
Tabla 6.3.	Reacción entre <b>2a</b> y varias cicloalquenas.	51

## Índice de figuras

Figura 1.1.	Carbonato de cianohidrina con R = arilo o doble enlace	3
Figura 2.1.	Hexafluorofosfato de 1-metil-3-octilimidazolio, líquido iónico activador de TMSCN en la reacción de cianosililación de aldehídos.	7
Figura 2.2.	Activante de TMSCN en la reacción de cianosililación de aldehídos	8
Figura 2.3.	Catalizador de Ti <b>IX</b> con éter 18-corona 6 <b>X</b>	11
Figura 2.4.	Ligantes quirales utilizados con Ti(O- <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> en la preparación de carbonatos de cianohidrinas.	12
Figura 2.5.	Complejo salen de vanadio(V), catalizador en la síntesis de carbonatos de cianohidrinas.	14
Figura 2.6.	Complejo salen de vanadio(V), catalizador en la síntesis de carbonatos de cianohidrinas.	15
Figura 2.7.	Ligantes quirales catalizadores en la síntesis de carbonatos de cianohidrinas	16
Figura 5.1.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>2a</b>	35
Figura 5.2.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>2a</b>	35
Figura 5.3.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>3</b>	36
Figura 5.4.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>3</b>	37
Figura 5.5.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>4</b>	38
Figura 5.6.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>4</b> .	38
Figura 6.1.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6a</b>	44
Figura 6.2.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6a</b>	45
Figura 6.3.	Cicloalquenonas conjugadas utilizadas en la reacción tándem	50
Figura 6.4.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>16</b>	52
Figura 6.5.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>16</b> .	53
Figura 6.6.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6k</b>	55
Figura 6.7.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6k</b>	55
Figura 6.8.	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6l</b>	56

Figura 6.9.	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) de <b>6l</b>	57
Figura 6.10.	Carbonato de cianohidrina de 2-pentenal ( <b>2p</b> )	57

## Índice de esquemas

Esquema 1.1	Reacción tandem: adición nucleofílica/atrapamiento electrofílico. Síntesis de cicloalcanonas disustituidas en posiciones 2 y 3	2
Esquema 1.2	Reacción tándem del carbonato de cianohidrina <b>IV</b> para generar la cicloalquenona disustituida <b>VIII</b>	3
Esquema 2.1.	Adición de HCN a carbonilo	4
Esquema 2.2	Formación de cianohidrininas a partir de HCN	4
Esquema 2.3	Transformación de cianohidrininas derivadas de aldehídos.	5
Esquema 2.4	Síntesis de tropinona <b>XVII</b> mediante transformación tándem.	23
Esquema 2.5	Síntesis de PGE <sub>1</sub> mediante reacción tandem: adición de Michael/alquilación del enolato.	24
Esquema 2.6	Reacción tándem para sintetizar el intermediario <b>XXV</b> en la síntesis del ácido aureólico.	25
Esquema 2.7.	Reacción tándem para la síntesis del intermediario <b>XXVIII</b> en la preparación de (±)-Napyradiomycin <b>XXIX</b>	26
Esquema 2.8	Preparación de <b>XXXI</b> mediante la reacción tándem adición de Michael/condensación de Dieckman	27
Esquema 2.9	Síntesis de S-88921 <b>XXXII</b> .	28
Esquema 2.10	Adición 1-2 del dianión de <b>XXXIII</b> a la cetona <b>XXXIV</b> en la síntesis de <i>dl</i> -16-metoxitabersonina.	29
Esquema 2.11	Síntesis de vomifolio <b>XLIV</b>	29
Esquema 2.12	Adición a β-nitro estireno <b>XLVI</b> del anión de <b>XLV</b> en la síntesis de la α-metilencetona <b>XLIX</b>	30
Esquema 2.13	Apertura del epóxido <b>L</b> con el anión de la cianohidrina <b>XLV</b> . Síntesis de la α-hidroxi-γ-lactona <b>D</b> .	30
Esquema 2.14.	Síntesis de prostaglandina PGF <sub>2α</sub>	31
Esquema 5.1	Preparación de <b>2a</b> , <b>3</b> y <b>4</b> por transferencia de fase	34
Esquema 5.2	Preparación de carbonatos de cianohidrininas del but-2-enal y pent-2-enal	42

Esquema 6.1	Formación del anión <b>2a</b>	43
Esquema 6.2.	Síntesis de <b>6a</b> a partir del carbonato de cianohidrina <b>2a</b>	44
Esquema 6.3	Mecanismo de reacción de la conversión tándem: adición de Michael-condensación tipo Claisen y reacción con Ac <sub>2</sub> O	46
Esquema 6.4	Reacción de <b>2a</b> con la ciclohexanona <b>7</b>	48
Esquema 6.5	Mecanismo propuesto para la reacción entre <b>2a'</b> y la ciclohexanona <b>7</b> .	48
Esquema 6.6	Adición de Michael-condensación tipo Claisen de <b>2a</b> con <b>13</b> , <b>15</b> , y <b>17</b> .	50
Esquema 6.7	Reacción de <b>2k</b> y <b>2l</b> con <b>5</b> .	54
Esquema 6.8	Reacción de <b>2o</b> y <b>2p</b> con <b>5</b>	58

## 1. Introducción

Las reacciones de formación de enlaces C-C se encuentran presentes en todas las síntesis de moléculas orgánicas complejas y por lo tanto poseen una importancia indiscutible dentro de cualquier plan sintético. Mediante la secuencia acertada de estas reacciones se resuelve el problema principal de toda síntesis: la construcción del esqueleto carbonado del compuesto objetivo.<sup>1</sup> En la actualidad, se dispone de muchas reacciones eficientes en la formación del enlace C-C a partir de casi cualquier grupo funcional que se encuentre en el compuesto de partida.<sup>2</sup>

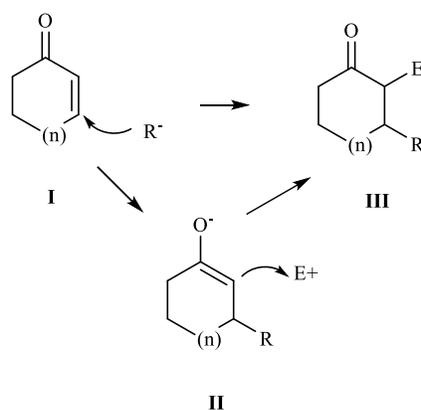
El plan de síntesis convencional consiste en efectuar paso a paso cada transformación requerida. Esta aproximación no es eficiente en la construcción de grandes moléculas debido entre otros aspectos, a que el rendimiento global de la síntesis disminuye por cada transformación realizada.

Una estrategia más eficiente involucra diseñar reacciones en donde dos o más enlaces se formen bajo las mismas condiciones de reacción y en las que las últimas transformaciones ocurran con las funcionalidades obtenidas en las transformaciones anteriores.<sup>3</sup> En este proceso pueden incluirse uno o dos o más sustratos.

Este tipo de reacciones permite incrementar la complejidad y la diversidad del producto final comparado con el compuesto de partida.<sup>4</sup>

Las reacciones donde varios enlaces se forman sucesivamente sin aislar intermediarios, cambiar las condiciones de reacción o agregar reactivos reciben el nombre de reacciones *tándem* (o reacciones *dominó*).

Dentro de esta clase de reacciones, el proceso mediante el cual se puedan formar en un solo paso enlaces C-C en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  a una cicloalquenoona (Esquema 1.1) tiene gran interés debido a que los compuestos formados por este método son intermediarios útiles en la síntesis de varios productos naturales importantes, como prostaglandinas, 9,10-antraquinonas y alcaloides entre otros.

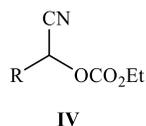


**Esquema 1.1.** Reacción tandem: adición nucleofílica/atrapamiento electrofílico. Síntesis de cicloalcanonas disustituidas en posiciones 2 y 3.

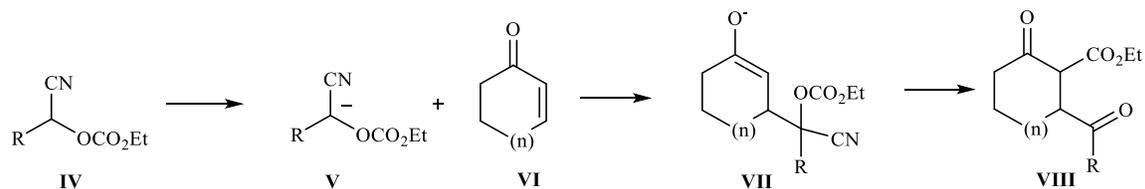
La reacción tandem del esquema 1.1 involucra como primer paso la adición tipo Michael de un nucleófilo  $R^-$  a la 2-cicloalquenona **I** para formar un enlace C-C  $\beta$  a la cetona y generar el enolato **II**, el cual en la siguiente transformación reacciona con un grupo electrofílico  $E^+$  para formar un segundo enlace C-C  $\alpha$  al grupo carbonilo de **III**. Este segundo paso se puede realizar con diferentes tipos de reacción como la reacción aldólica, la condensación de Claisen, la reacción de Manich, etc. El grupo electrofílico puede provenir de otro reactivo diferente del que actúa como nucleófilo en el primer paso de la reacción, constituyendo una reacción intermolecular o puede formar parte de un compuesto que contenga ambas reactividades: nucleofílica y electrofílica, en este caso la transformación tandem será intramolecular.

El presente trabajo se basa en considerar a los carbonatos de las cianohidrininas de aldehídos insaturados (**IV**), (Figura 1.1) como reactivos que pueden presentar una transformación tandem intramolecular que combina la adición de Michael con la condensación tipo Claisen en reacciones con cicloalquenonas (**VI**) (Esquema 1.2). El compuesto **IV** posee un hidrógeno  $\alpha$  al grupo ciano y puede ser removido por una base fuerte para generar el anión **V**, el cual puede adicionarse a la cicloalquenona **VI** para formar el enolato **VII**. En este paso se ha efectuado la adición de Michael del anión de una cianohidrina protegida. Existen evidencias en la literatura de que las cianohidrininas protegidas de aldehídos insaturados presentan adición de Michael con cetonas  $\alpha$ - $\beta$  insaturadas.<sup>6</sup> El siguiente paso constituiría una condensación intramolecular tipo Claisen entre el enolato formado por la reacción anterior y el carbonato

mixto que forma el grupo protector de la cianohidrina. El estudio de esta transformación tándem con los carbonatos de cianohidrinas de aldehídos insaturados es el tema de este trabajo. Los compuestos obtenidos mediante esta reacción presentan funcionalidades susceptibles de posteriores transformaciones en la síntesis de moléculas más complejas.



**Figura 1.1** Carbonato de cianohidrina con R = arilo o alquenido.



**Esquema 1.2.** Reacción tándem del carbonato de cianohidrina **IV** para generar la cicloalquenona disustituida **VIII**.

## 2. Antecedentes

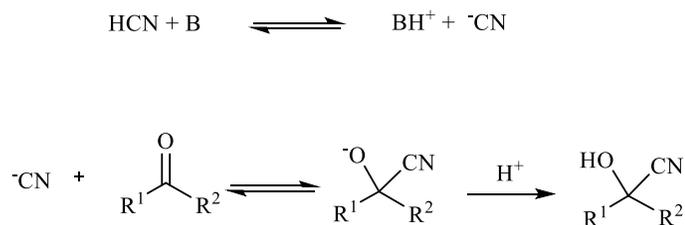
### 2.1 Cianohidrinas

Las cianohidrinas son  $\alpha$ -hidroxinitrilos y formalmente se pueden considerar como los productos de adición de HCN a aldehídos y cetonas (esquema 2.1). Esta reacción ha sido informada desde 1832.<sup>1</sup>



**Esquema 2.1.** Adición de HCN a carbonilo.

El estudio de esta reacción constituye una de las primeras investigaciones de los mecanismos de reacción en química orgánica y ha sido incluido como ejemplo en libros clásicos de fisicoquímica orgánica.<sup>2</sup> Se estableció que la formación de cianohidrinas es reversible y catalizada por bases para generar el nucleófilo  $\text{CN}^-$  que inicia la reacción al adicionarse al grupo carbonilo. Este paso constituye el paso lento de la reacción.<sup>3</sup> La posterior protonación del aducto genera la cianohidrina. (esquema 2.2). Esta transformación también presenta catálisis general por ácidos que funcionan como activadores del grupo carbonilo.<sup>4</sup>

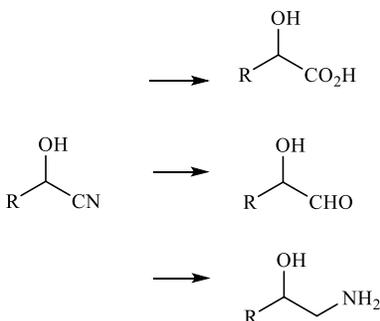


**Esquema 2.2.** Formación de cianohidrinas a partir de HCN

La facilidad de formación de las cianohidrinas depende de factores estéricos y de factores electrónicos.<sup>5</sup> Generalmente procede favorablemente con aldehídos que no están impedidos estéricamente o desactivados por grupos electrodonadores. Con cetonas, el equilibrio de la reacción generalmente se encuentra desplazado hacia los reactivos.

La presencia geminal del grupo OH y del grupo CN en las cianohidrinas derivadas de aldehídos hace de estos compuestos intermediarios útiles en la síntesis de varios productos

de interés como  $\alpha$ -hidroxi ácidos,<sup>6</sup>  $\alpha$ -hidroxi aldehídos<sup>7</sup> y  $\beta$ -amino alcoholes<sup>8</sup> por citar algunos ejemplos (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3** Transformación de cianohidrinas derivadas de aldehídos.

Con excepción de las cianohidrinas derivadas del formaldehído y de cetonas simétricas, las cianohidrinas presentan un centro quiral y desde hace algunas décadas se han desarrollado exitosamente protocolos para la síntesis enantioselectiva de cianohidrinas, utilizando diversas fuentes de ion <sup>-</sup>CN incluyendo tanto procesos químicos como enzimáticos.<sup>9</sup> En este trabajo se estudia la formación de los aniones de las cianohidrinas protegidas, razón por la cual no es de interés preparar cianohidrinas quirales, ya que la configuración inicial del carbono  $\alpha$  al grupo ciano de la cianohidrina protegida se pierde al formar su base conjugada. A continuación, se presentan algunos métodos de preparación de cianohidrinas y cianohidrinas protegidas de aldehídos aromáticos. Los métodos seleccionados de la literatura fueron aquéllos que tienen altos rendimientos. Las protecciones seleccionadas son los éteres de trimetilsilicio, y carbonatos de cianohidrinas por ser las que más frecuentemente se encuentran en la literatura.

Los métodos tradicionales para preparar cianohidrinas que incluyen adición de HCN al aldehído o formación inicial del derivado de bisulfito de sodio del aldehído para posteriormente agregar NaCN proporcionan resultados variables.<sup>10</sup>

Un ejemplo reciente lo constituye el uso de NaCN con la resina intercambiadora de cationes DOWEX(R)50WX4 como catalizador fuertemente ácido en la preparación de varias cianohidrinas de aldehídos aromáticos.<sup>11</sup> Los resultados se presentan en la tabla 2.1

Los rendimientos obtenidos de la cianohidrina son altos independientemente de la presencia de sustituyentes desactivadores para la adición de nucleófilos al aldehído (entradas b, c y e,). Además, con este método la separación de los productos se facilita ya que la resina se elimina por filtración.

**Tabla 2.1** Preparación de cianohidrinas de aldehídos aromáticos utilizando la resina intercambiadora de cationes DOWEX(R)50WX4<sup>11</sup>

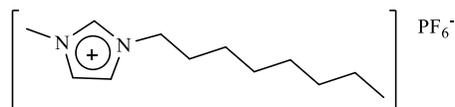


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%
a	H	H	95
b	H	CH <sub>3</sub> O	90
c	CH <sub>3</sub> O	H	90
d	Br	H	88
e	CH <sub>3</sub>	H	95
f	H	CH <sub>3</sub>	91

Uno de los reactivos más utilizados en la protección de cianohidrinas es el cianuro de trimetilsilano (TMSCN) para formar *O*-silil cianohidrinas y cianohidrinas, ya que el éter de trimetilsililo de la cianohidrina es fácilmente hidrolizable. En ausencia de catalizadores, la reacción entre el TMSCN y los compuestos carbonílicos no ocurre, por lo que varios ácidos de Lewis han sido empleados tanto en cantidades estequiométricas como en cantidades catalíticas. A continuación, se presentan algunos ejemplos seleccionados con diferentes aldehídos aromáticos para mostrar la generalidad de esta reacción.

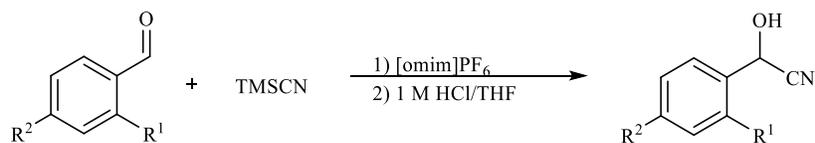
Líquidos iónicos han sido utilizados como disolventes en la preparación de cianohidrinas empleando TMSCN como fuente del grupo ciano.<sup>12</sup> Dado el carácter polar de los líquidos iónicos, no fue necesario emplear ácidos o bases de Lewis para activar el TMSCN. Cuando se emplearon líquidos iónicos con largas cadenas de carbono se obtuvieron mayores

rendimientos de las cianohidrina. En la tabla 2.2 se muestran algunos de los resultados obtenidos con varios aldehídos aromáticos como sustratos en presencia de [omim][PF<sub>6</sub>] (Figura 2.1) como líquido iónico. En este caso el producto resultó ser la *O*-trimetilsililcianohidrina, la cual pierde el grupo protector con el tratamiento ácido.



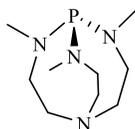
**Figura 2.1.** Hexafluorofosfato de 1-metil-3-octilimidazolio, líquido iónico activador de TMSCN en la reacción de cianosililación de aldehídos.

**Tabla 2.2** Cianosililación de varios aldehídos utilizando [omim][PF<sub>6</sub>]<sup>12</sup>



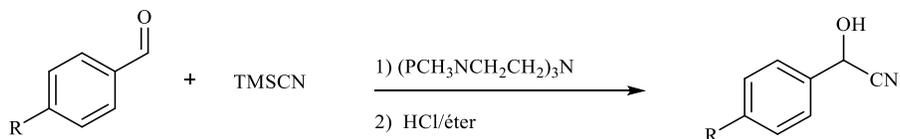
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%
A	NO <sub>2</sub>	H	83
B	H	Cl	82
C	H	H	99
D	H	CH <sub>3</sub>	92
E	H	OCH <sub>3</sub>	87

Otro activante en las reacciones que utilizan TMSCN lo constituye la base no iónica 2,8,9-trimethyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phospha-bicyclo[3.3.3]undecane, (P(MeNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), (Figura 2.2) perteneciente al grupo de fosfanas. La *O*-silil cianohidrina formada pierde el grupo protector por tratamiento ácido. Los resultados con algunos de los aldehídos aromáticos empleados se muestran en la tabla 2.3.<sup>13</sup>



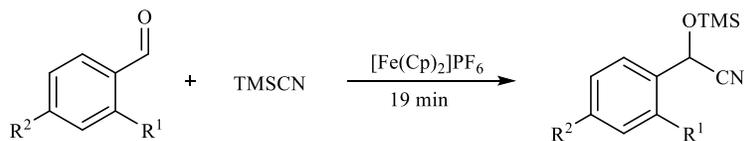
**Figura 2.2.** Activante de TMSCN en la reacción de cianosililación de aldehídos.

**Tabla 2.3** Preparación de cianohidrinas de aldehídos aromáticos empleando TMSCN y P(MENMCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N 10 % mol.<sup>13</sup>



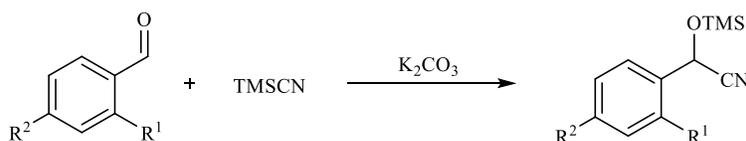
Entrada	R	T (°C)	%
A	H	0	92
B	Cl	0	94
C	CH <sub>3</sub> O	25	68
D	CN	25	59

El uso de [Fe(Cp)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> como catalizador en la reacción de cianosililación con TMSCN en condiciones libre de disolvente proporciona los éteres sililados de las cianohidrinas con alto rendimiento. Algunos ejemplos se encuentran en la tabla 2.4.<sup>14</sup>

**Tabla 2.4** Cianosililación de aldehídos aromáticos catalizada por  $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]\text{PF}_6$ <sup>13</sup>

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%
A	H	CH <sub>3</sub> O	91
B	CH <sub>3</sub> O	H	90
C	H	F	74
D	F	H	94
E	H	CH <sub>3</sub>	92
F	CH <sub>3</sub>	H	92

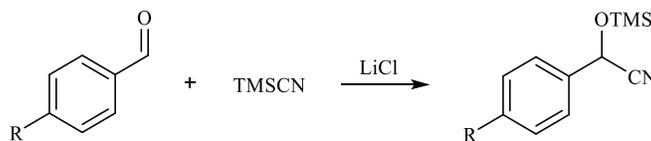
La adición de TMSCN a carbonilos catalizada por  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sin usar disolvente proporciona las cianohidrinas *O*-trimetilsililadas con altos rendimientos.<sup>15</sup> Este sistema heterogéneo proporciona mayor reactividad y selectividad debido a la acción específica de la superficie del sólido en donde se ha adsorbido el sustrato. Además, las condiciones heterogéneas facilitan la purificación de los productos. La tabla 2.5 muestra los resultados con algunos aldehídos aromáticos.

**Tabla 2.5** Preparación de cianohidrinas *O*-trimetilsililadas empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .<sup>15</sup>

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%
a	H	H	99
B	Cl	H	99
c	H	CH <sub>3</sub>	91
d	CH <sub>3</sub> O	H	93
e	2-furfuraldehído		96

Otro sistema heterogéneo para preparar cianohidrinan *O*-trimetilsililadas emplea LiCl sin disolvente.<sup>16</sup> Los rendimientos obtenidos son cuantitativos. (Tabla 2.6)

**Tabla 2.6** Preparación de cianohidrinan *O*-trimetilsililadas empleando LiCl.<sup>16</sup>



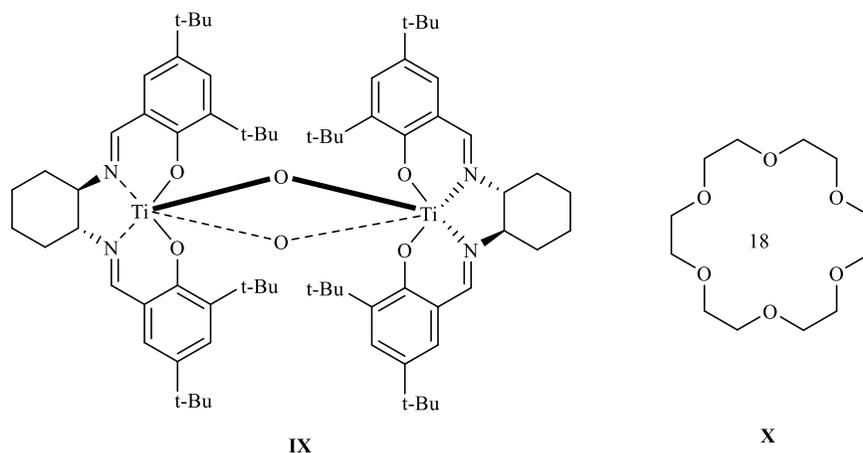
Entrada	R	S/C <sup>a</sup>	%
a	H	10000	100
B	CH <sub>3</sub>	5000	100
c	CH <sub>3</sub> O	5000	100
d	CF <sub>3</sub>	10000	100

<sup>a</sup> Relación molar sustrato/catalizador

Con respecto a la obtención de carbonatos mixtos de cianohidrinan de aldehídos insaturados, existen varios procedimientos descritos en la literatura que utilizan diferentes agentes activadores para iniciar la reacción, y a continuación se presentará una selección de ellos teniendo en cuenta aquéllos que proporcionan la cianohidrina protegida con alto rendimiento. La mayoría de estos métodos sintéticos están orientados a obtener los carbonatos de las cianohidrinan ópticamente activos. Como anteriormente se mencionó, debido al interés en este estudio de formar los aniones de estos compuestos, no es importante la configuración de la cianohidrina protegida, ya que ésta se pierde al generarse la base conjugada, por lo que no se atenderá especialmente a la estereoselectividad del método empleado. Dependiendo de la fuente de iones cianuro los métodos de preparación se pueden clasificar en dos grupos. Uno de ellos utiliza cianoformiatos de alquilo como precursores de ion cianuro y el segundo grupo utiliza cianuros de sodio o potasio con cloroformiatos de alquilo. A continuación, se muestran algunos de estos métodos enfocados a la preparación de carbonatos de cianohidrinan provenientes de aldehídos aromáticos y aldehídos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados, por ser los compuestos utilizados en este trabajo.

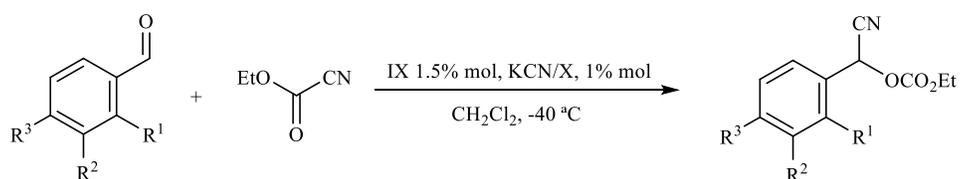
Dentro del grupo de métodos que utilizan cianoforniatos de alquilo los más utilizados son los que emplean cianoforniato de etilo o de metilo. Estos procedimientos requieren además de una especie generadora de iones cianuro para que éstos inicien la reacción al adicionarse al aldehído. Una diferencia importante entre estos métodos es precisamente este agente utilizado.

Algunos complejos de metales de transición han sido empleados para este fin. Así, complejos tipo “salen” [(*bis*(saliciliden)etilendiimino)] de titanio(IV) (**IX**) han sido utilizados como agentes activadores del cianoforniato de etilo en combinación con KCN como cocatalizador y “éter-18-corona-6” (**X**) para asegurar condiciones homogéneas de reacción.<sup>17</sup> La configuración del ligante quiral determina la configuración del carbonato de cianohidrina. Los rendimientos de los carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos obtenidos con este método son cuantitativos (Tabla 2.7).



**Figura 2.3** Catalizador de Ti **IX** con éter 18-corona 6 **X**.

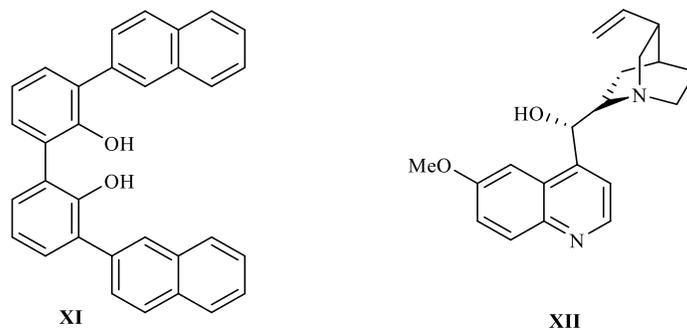
**Tabla 2.7.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de Ti.<sup>17</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
A	H	H	H	100
B	CH <sub>3</sub>	H	H	100
C	CH <sub>3</sub> O	H	H	100
D	H	CH <sub>3</sub>	H	100
E	H	H	CH <sub>3</sub>	100
F	H	H	CH <sub>3</sub> O	100

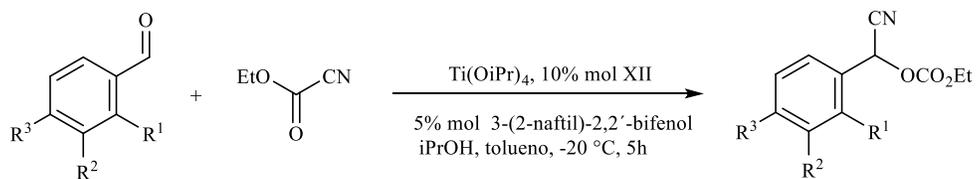
De los datos de la tabla 2.7 se deduce que en estas condiciones la posición de los grupos metilo y metoxi en el anillo bencénico no afectan el rendimiento.

Otro compuesto de Ti(IV), Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> con 3-(2-naftil)-2,2'-bifenol (**XI**) en presencia de quinidina (**XII**) también se ha utilizado como catalizador en este tipo de reacción.<sup>18</sup> La tabla 2.8 muestra los resultados.



**Figura 2.4** Ligantes quirales utilizados con Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> en la preparación de carbonatos de cianohidrinadas.

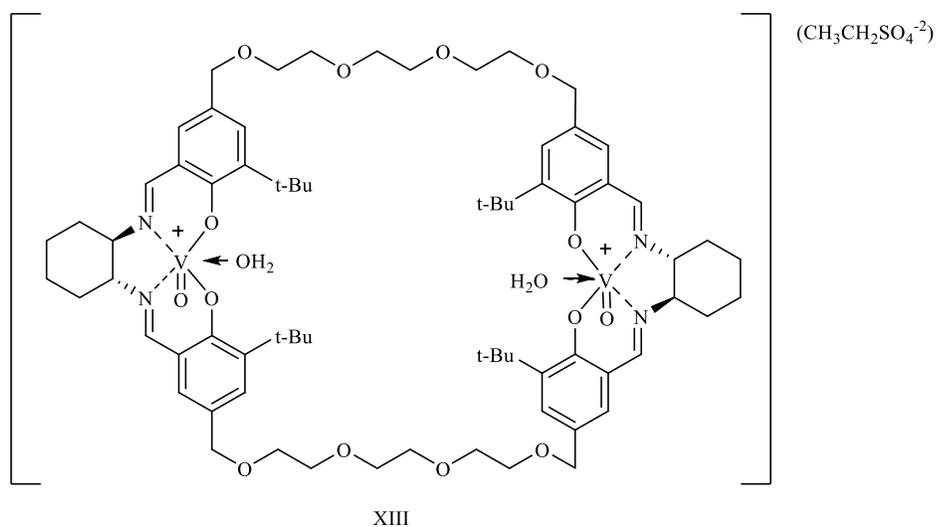
**Tabla 2.8.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ .<sup>18</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
A	H	H	H	98
B	F	H	H	95
C	H	CH <sub>3</sub>	H	99
D	H	CH <sub>3</sub> O	H	99
E	H	H	CH <sub>3</sub>	97
F	H	H	CH <sub>3</sub> O	99

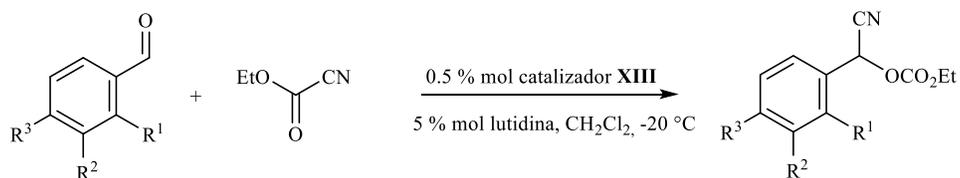
Los rendimientos tanto para grupos electrodonadores (entradas c, d, e y f) como para grupos electroattractores (entrada b) son bastante altos.

Complejos bimetalicos de vanadio(V) con ligantes macrocíclicos tipo salen (**XIII**) han demostrado ser catalizadores eficientes en la reacción de cianocarbonilación de aldehídos. El procedimiento incluye 2,6-lutidina que al reaccionar con el cianoformiato de etilo se forman iones cianuro.<sup>19</sup> Los resultados se muestran en la tabla 2.9



**Figura 2.5.** Complejo salen de vanadio(V), catalizador en la síntesis de carbonatos de cianohidrinas.

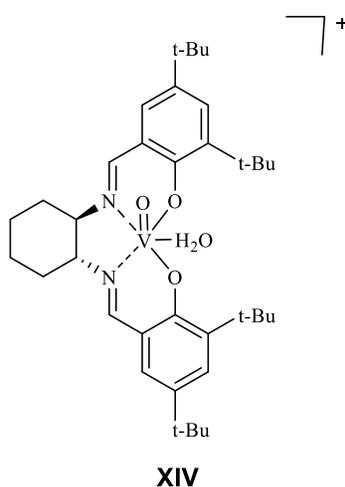
**Tabla 2.9.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos salen de vanadio(V) y 2,6-lutidina.<sup>19</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
A	H	H	H	96
B	CH <sub>3</sub>	H	H	97
C	CH <sub>3</sub> O	H	H	96
D	H	CH <sub>3</sub>	H	94
E	H	CH <sub>3</sub> O	H	90
F	H	H	CH <sub>3</sub>	97
G	H	H	CH <sub>3</sub> O	96
H	H	H	F	95

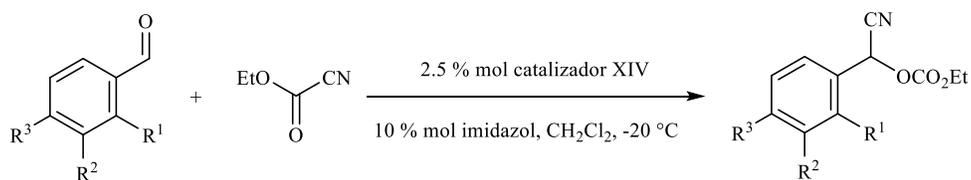
Como lo muestran los datos de la tabla 2.9, con este método los rendimientos son mayores o iguales a 90%. Es de hacer notar que cuando el sustituyente metoxi se encuentra en posición 3 (entrada e), el producto se forma con un rendimiento menor que cuando se encuentra en posición 4 (entrada g). Además, en estas condiciones los sustituyentes en posición 2 no afectan el rendimiento (entradas b y c).

En lugar de la 2,6-lutidina, el imidazol también se ha utilizado como cocatalizador con complejos salen de vanadio(V) (**XIV**) con resultados mostrados en la tabla 2.10.<sup>20</sup>



**Figura 2.6.** Complejo salen de vanadio(V), catalizador en la síntesis de carbonatos de cianohidrinas.

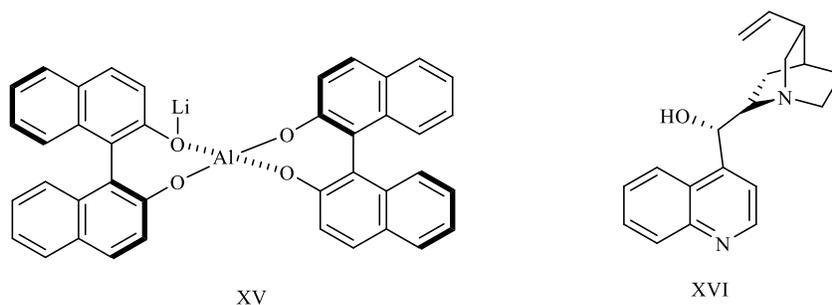
**Tabla 2.10.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de vanadio(V) e imidazol.<sup>20</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	H	H	H	95
b	CH <sub>3</sub>	H	H	96
c	H	CH <sub>3</sub>	H	97
d	H	CH <sub>3</sub> O	H	89
e	H	H	CH <sub>3</sub>	91
f	H	H	CH <sub>3</sub> O	90
g	H	H	F	95

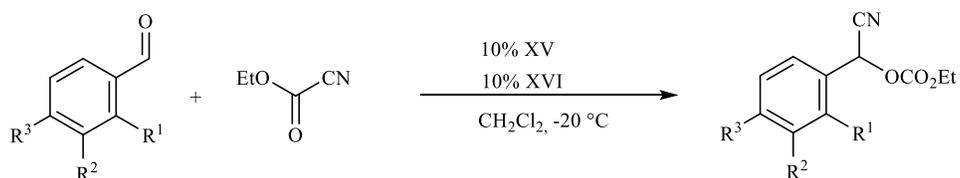
En este caso los rendimientos son ligeramente menores comparados con los obtenidos con 2,6-lutidina. En particular con el grupo metoxi en posición 3 el rendimiento es menor a 90%.

Otra combinación de complejos metálicos la constituye el complejo bimetálico entre las sales de (*S*)-*bis*(naftóxido) de litio y aluminio (**XV**) y cinconina (**XVI**) como cocatalizador de inducción asimétrica.<sup>21</sup> La tabla 2.4 muestra los resultados de este procedimiento.



**Figura 2.7** Ligantes quirales catalizadores en la síntesis de carbonatos de cianohidrinás.

**Tabla 2.11.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos catalizada por complejos de (*S*)-BINOL-Al-Li.<sup>21</sup>

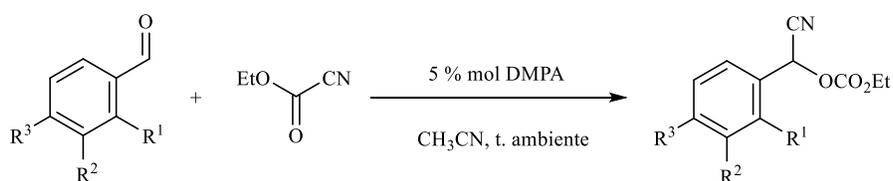


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
A	H	H	H	99
B	CH <sub>3</sub>	H	H	98
C	CH <sub>3</sub> O	H	H	96
D	H	CH <sub>3</sub>	H	97
E	H	CH <sub>3</sub> O	H	97
F	H	H	CH <sub>3</sub>	89
G	H	H	CH <sub>3</sub> O	88

Este método es sensible a los sustituyentes del anillo aromático y grupos electrodonadores en posición 4 como el metilo y el metóxi (entradas f y g) reducen el rendimiento del carbonato de cianohidrina. En estos casos, es plausible pensar que los grupos electrodonadores disminuyen la electrofilicidad del aldehído y dificultan la adición del cianuro.

Otro procedimiento utiliza 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador activante del cianoformiato de etilo generando el ion cianuro.<sup>22</sup> En este caso no se utilizó catalizador quiral y los carbonatos de cianohidrina se obtuvieron como mezclas racémicas. Los resultados se muestran en la tabla 2.12.

**Tabla 2.12.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos en presencia de DMAP (4-dimetilaminopiridina).<sup>22</sup>

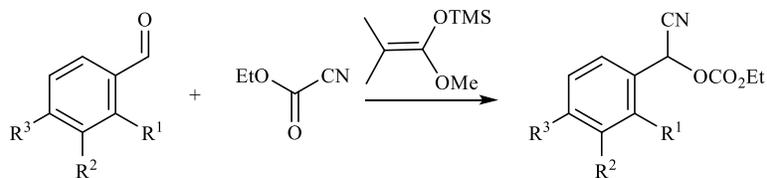


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	H	H	H	99
b	H	H	CH <sub>3</sub> O	81
c	H	H	Br	98
d	2-furaldehído			97
e	1-naftaldehído			97

Este método también resultó sensible a los grupos electrodonantes en posición 4 del anillo aromático (entrada b).

Condiciones neutras y sin usar disolvente emplean como catalizador el 1-metoxi-2-metil-1-(trimetilsililoxi)propeno. Los rendimientos son prácticamente cuantitativos para todos los aldehídos empleados (tabla 2.13).<sup>23</sup>

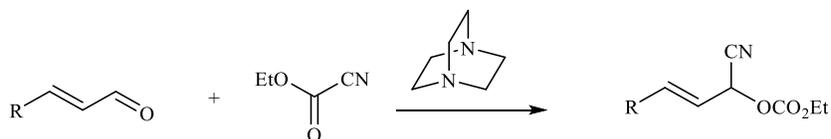
**Tabla 2.13.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos en condiciones neutras.<sup>23</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	H	H	H	99
b	H	H	CH <sub>3</sub> O	99
c	H	H	Cl	99
d	H	H	NO <sub>2</sub>	99
e	2-furaldehído			99

El cianoformiato de etilo también ha sido utilizado para preparar carbonatos de cianohidrininas de aldehídos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados. En el método descrito se emplea el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como catalizador.<sup>24</sup> (Tabla 2.14)

**Tabla 2.14.** Preparación de carbonatos de cianohidrininas de aldehídos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados.<sup>24</sup>

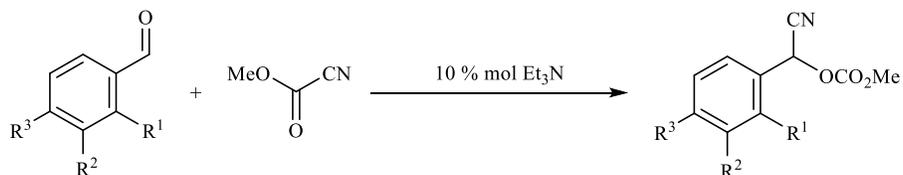


Entrada	R	%
A	H	96
B	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	97
C	CH <sub>3</sub> CH=CH	95
D	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	93
E	t-Bu(Me) <sub>2</sub> SiOCH <sub>2</sub>	91

En este procedimiento no se emplean catalizadores quirales y los carbonatos de cianohidrina se obtienen como mezclas racémicas. Los rendimientos son altos y no se observa isomerización en la doble ligadura.

También el cianoformiato de metilo ha sido empleado en la obtención de carbonatos de cianohidrininas. Un procedimiento que destaca por llevarse a cabo en ausencia de disolvente lo constituye la combinación del cianoformiato de metilo y trietilamina como catalizador.<sup>25</sup> La tabla 2.5 muestra los resultados.

**Tabla 2.15.** Preparación de carbonatos de cianohidrina de aldehídos aromáticos sustituidos empleando EtOCOCN y Et<sub>3</sub>N.<sup>25</sup>



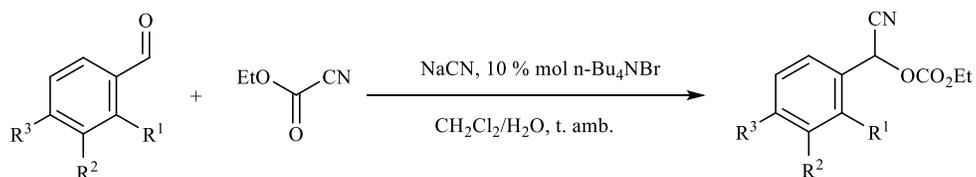
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	H	H	H	99
b	CH <sub>3</sub>	H	H	99
c	Cl	H	H	99
d	H	H	Cl	99
e	H	H	CH <sub>3</sub> O	99
f	2-furaldehído			99

Con esta técnica los rendimientos son casi cuantitativos independientemente de los sustituyentes y sus posiciones en el anillo bencénico, así como en el caso en donde se utilizó el 2-furaldehído. Además, presenta ventajas al no utilizar disolvente previniendo deshechos y reduciendo la toxicidad relacionada al disolvente, y la reacción ocurre en tiempos cortos.

Dentro del segundo grupo que emplea la combinación de cloroformiato de etilo y cianuro de potasio o de sodio se han utilizado técnicas de transferencia de fase, con el objeto de hacer soluble en la fase orgánica al ion cianuro. Los catalizadores de transferencia de fase generalmente son sales de amonio cuaternarias. En seguida se mencionan dos preparaciones de carbonatos de cianohidrina que utilizan esta técnica. (tabla 2.16<sup>26</sup> y tabla 2.17<sup>27</sup>).

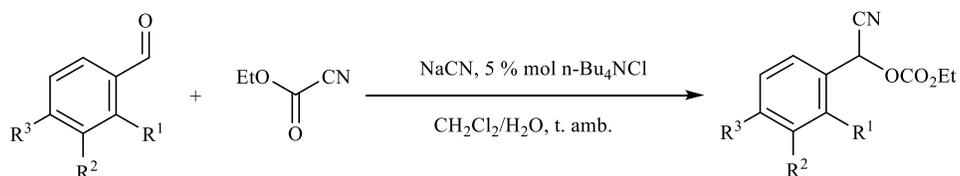
La diferencia entre estas preparaciones se encuentra en el agente de transferencia de fase así como de su concentración.

**Tabla 2.16.** Preparación de cianocarbonatos de benzaldehídos sustituidos por transferencia de fase utilizando bromuro de *n*-tetrabutilamonio.<sup>26</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	H	H	H	92
b	Cl	H	Cl	92
c	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	91
d	2-furaldehído			100
e	5-fenoxi-2-piridinacarboxaldehído			92

**Tabla 2.17.** Preparación de cianocarbonatos de benzaldehídos sustituidos por transferencia de fase utilizando cloruro de *n*-tetrabutilamonio.<sup>27</sup>



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%
a	F	H	H	85
b	CH <sub>3</sub> O	H	H	95
d	2-naftaldehído			57

Con los métodos presentados hasta ahora se puede concluir que existen procedimientos confiables y de alto rendimiento en la preparación de cianohidrinás, éteres trimetilsililados

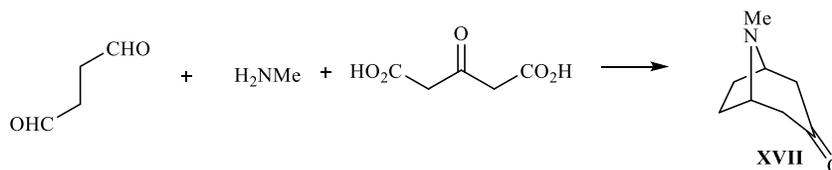
de cianohidrinas y carbonatos de cianohidrinas de aldehídos insaturados. Para el presente trabajo, estos últimos derivados son los que se van a sintetizar.

## 2.2 Reacciones tándem.

Una reacción tándem es aquella en la que se forman sucesivamente varios enlaces sin incluir el aislamiento de intermediarios, cambio en las condiciones de reacción o adición de reactivos.<sup>28</sup>

Con el objeto de ilustrar la utilidad de este tipo de transformaciones se presenta algunos ejemplos de síntesis de productos naturales.

La síntesis de tropinona **XVII** (esquema 2.4), un componente estructural de varios alcaloides incluyendo la atropina, es una de las primeras transformaciones tándem reportadas en la literatura.<sup>29</sup>



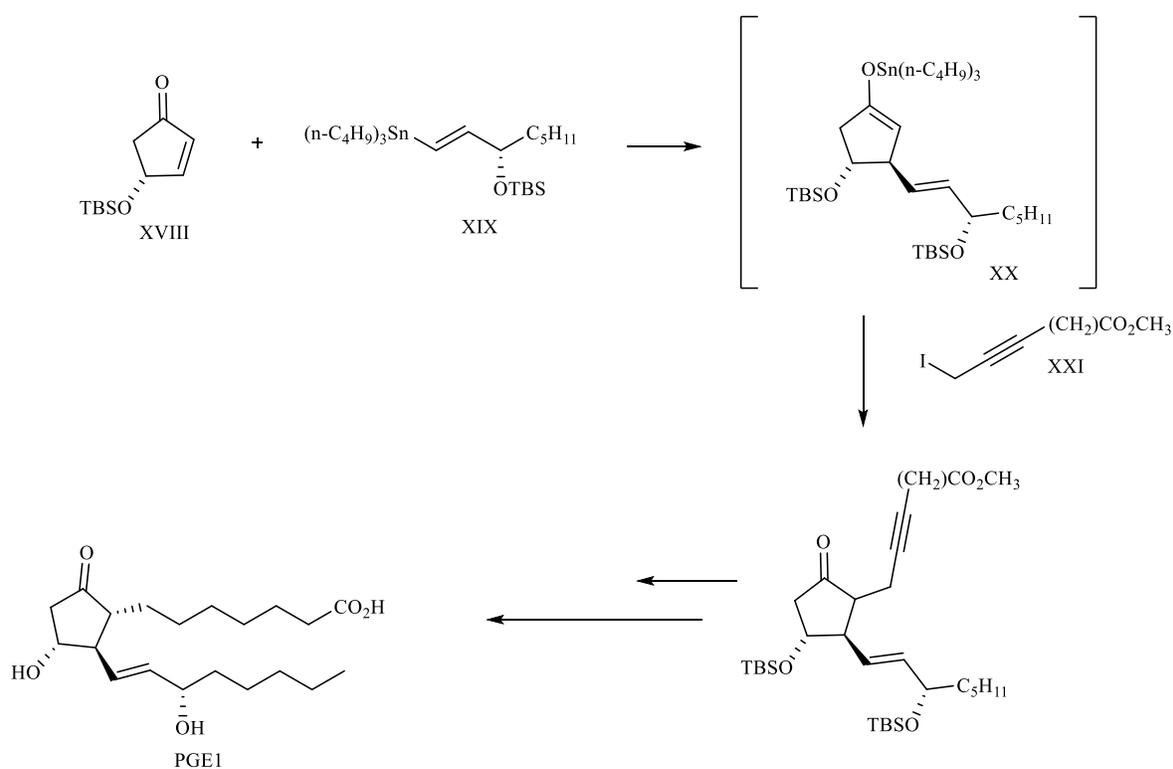
### Esquema 2.4. Síntesis de tropinona **XVII** mediante transformación tándem.<sup>29</sup>

Esta síntesis de la tropinona se basa en un doble proceso de Mannich con un compuesto iminio como intermediario.

La reacción de Michael<sup>30</sup> o en general adiciones nucleofílicas 1,4 a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$  insaturados es una transformación de las más importantes en síntesis orgánica y combinando esta reacción con otras reacciones, es una estrategia de transformación tándem muy conveniente en síntesis orgánica. En seguida se presentan algunos ejemplos seleccionados de síntesis que involucran la adición de Michael como primera etapa en una transformación tándem.

Los prostanooides son compuestos de especial interés debido a su estructura compleja y a su intervención en varios procesos fisiológicos en los mamíferos y otros animales.<sup>31</sup> Estructuralmente poseen dos cadenas de siete y ocho carbonos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  de la

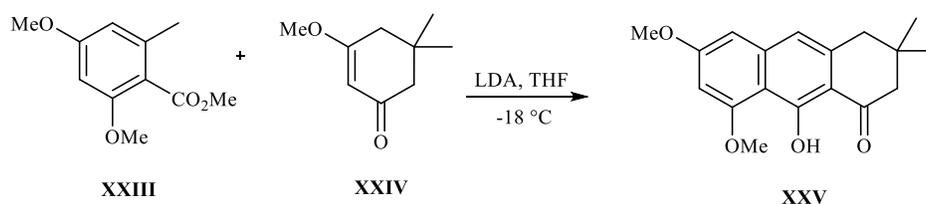
ciclopentanona y esta característica los convierte en moléculas adecuadas para ser sintetizadas mediante este tipo de reacciones tandem. Varias síntesis de estos compuestos se han reportado en la literatura. En este caso, si bien la adición de Michael de organocupratos procede eficientemente con 2-ciclopentenonas, el enolato producido no reacciona adecuadamente debido a la equilibración de los enolatos.<sup>32</sup> Sin embargo, la transmetalación del Li/Cu enolato con reactivos de Sn proporcionó un enolato altamente nucleofílico (**XX**) y la síntesis de la prostaglandina PGE<sub>1</sub> se logró eficientemente (Esquema 2.5).<sup>33</sup>



**Esquema 2.5.** Síntesis de PGE<sub>1</sub> mediante reacción tandem: adición de Michael/alquilación del enolato.

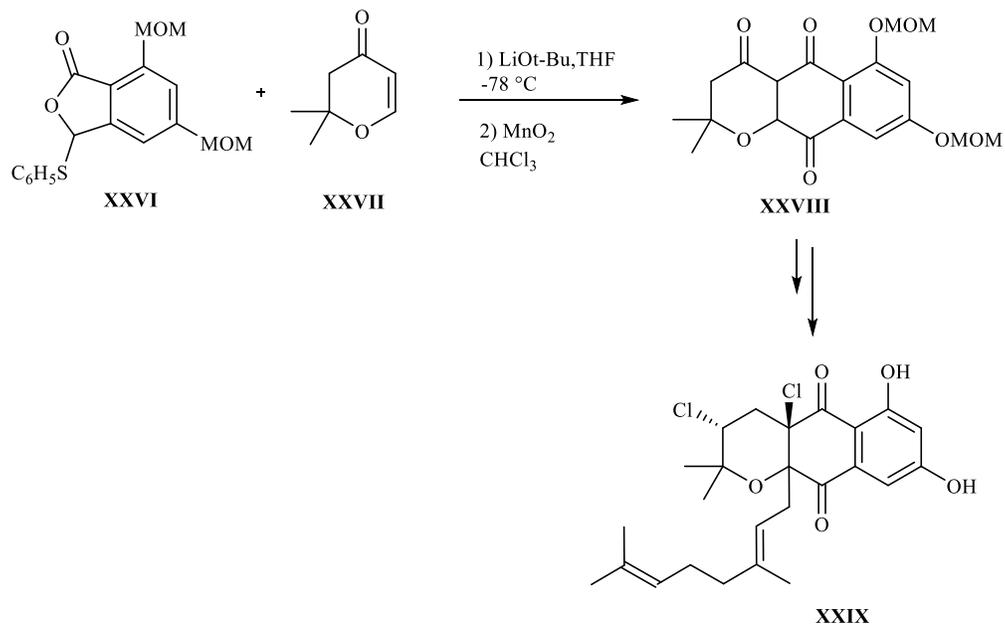
En la síntesis del ácido aureólico, un producto natural con propiedades antitumorales, el paso clave en la construcción de la estructura tricíclica **XXV** se realizó mediante una reacción tandem: adición de Michael del anión de **XXIII** formado con LDA a la ciclohexenona **XXIV**.

(Esquema 2.6). El intermediario de reacción a su vez reacciona con el carbonilo del éster para formar el anillo B de la 9,10- antraquinona con un rendimiento del 64%.<sup>34</sup>



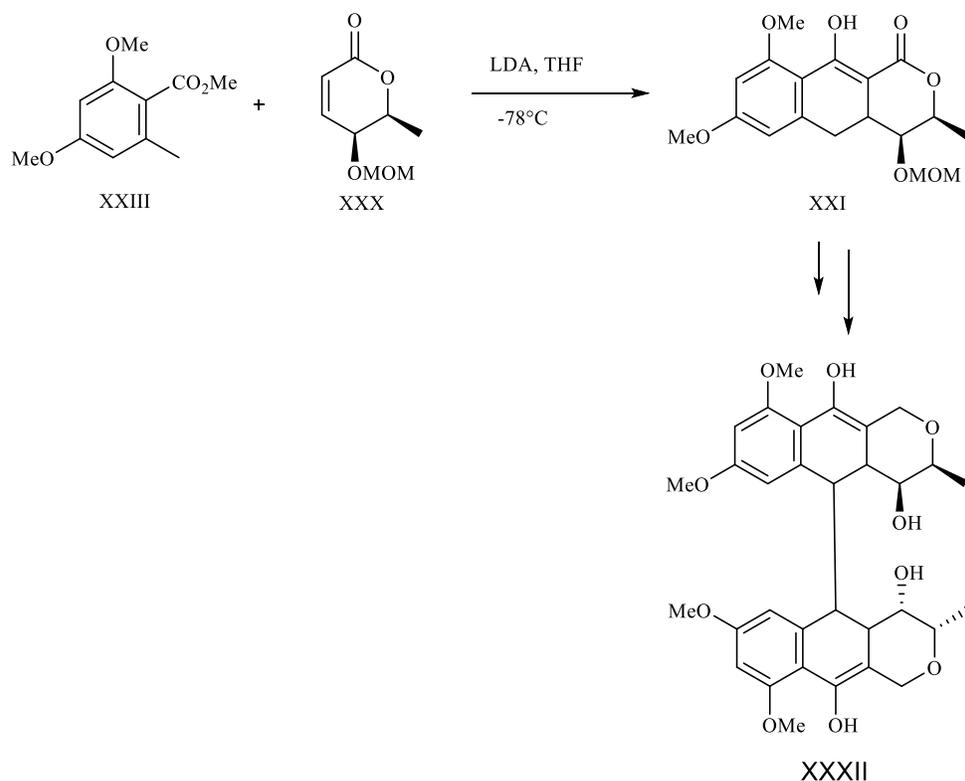
**Esquema 2.6.** Reacción tándem para sintetizar el intermediario **XXV** en la síntesis del ácido aureólico.<sup>34</sup>

En la síntesis racémica de napyradiomycin **XXIX**, un potente antibiótico natural, el intermediario **XXVIII** se sintetiza mediante la adición conjugada del anión de **XXVI** a la cetona insaturada **XXVII**. El enolato formado reacciona a su vez atacando a la lactona y formando el anillo central de **XXVIII**.<sup>35</sup> (Esquema 2.7).



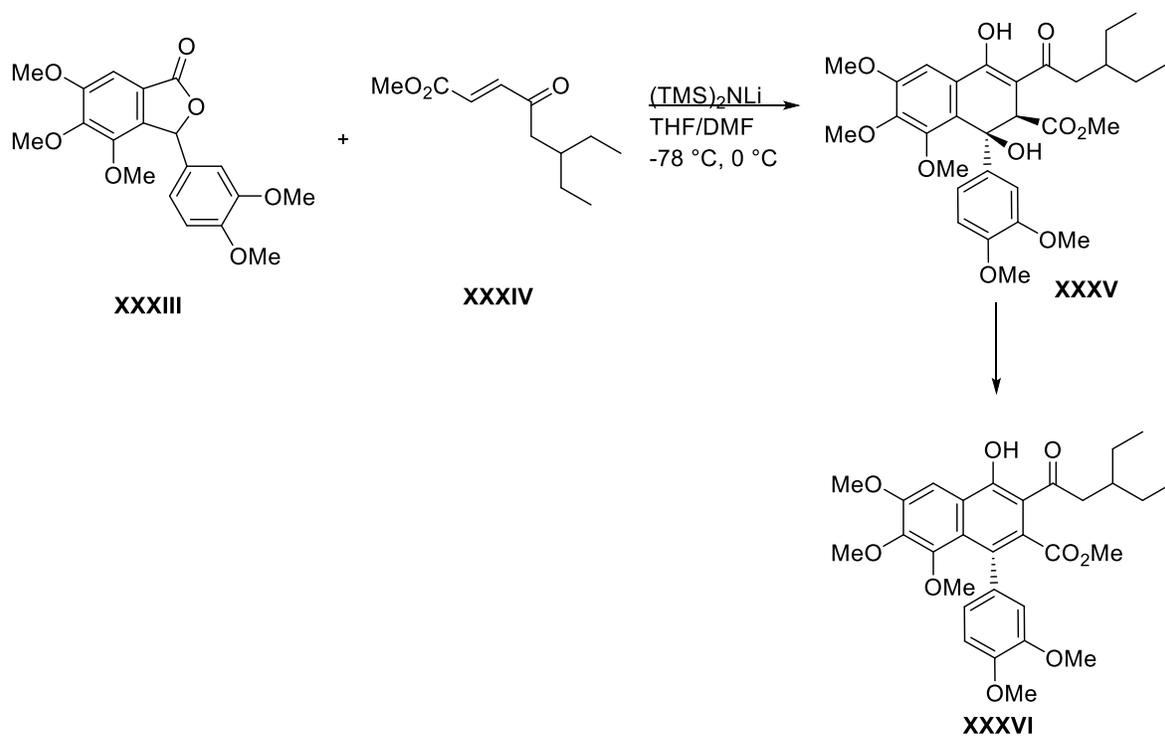
**Esquema 2.7.** Reacción tándem para la síntesis del intermediario **XXVIII** en la preparación de ( $\pm$ )-Napyradiomycin **XXIX**.<sup>35</sup>

Otra reacción tipo tándem similar a las anteriores se inicia con la adición de Michael del anión de **XXIII** (Esquema 2.8) a la lactona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada **XXX**, el siguiente paso consiste en el ataque nucleofílico del intermediario formado en la reacción anterior al éster aromático para generar el anillo central de **XXXI**.<sup>36</sup> Este ataque nucleofílico entre el enolato de una lactona (éster cíclico) y el éster aromático constituye una reacción de Dieckman que mecanísticamente es similar a una condensación tipo Claisen. El interés en la síntesis de la lactona **XXXI** se debe a que representa un intermediario adecuado para estudiar la dimerización de estos triciclos para obtener **XXXII**.



**Esquema 2.8.** Preparación de **XXXI** mediante la reacción tándem adición de Michael/condensación de Dieckman.<sup>36</sup>

El siguiente ejemplo corresponde a una secuencia: adición de Michael/ condensación tipo Claisen entre el anión de **XXXIII** y la cetona insaturada **XXXIV**. El enolato formado ataca al éster aromático para formar el dihidronaftaleno sustituido **XXXV** intermediario clave para la preparación de S-88921 (**XXXVI**), un análogo de lignano con actividad hipercolesterolemica (Esquema 2.9).<sup>37</sup>

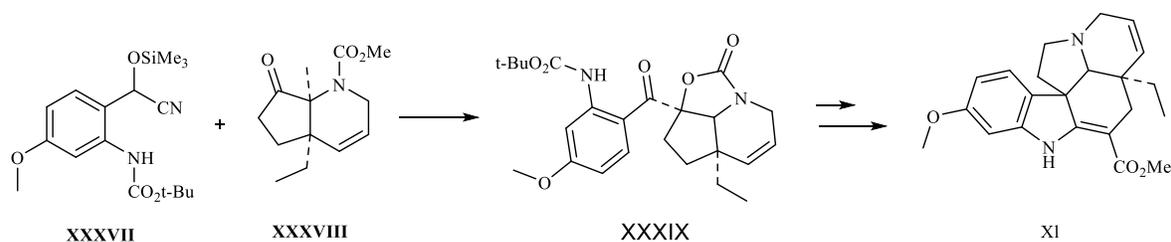


**Esquema 2.9.** Síntesis de S-88921 (XXXVI).<sup>37</sup>

### 2.3. Cianohidrinas como Equivalentes de acil aniones.

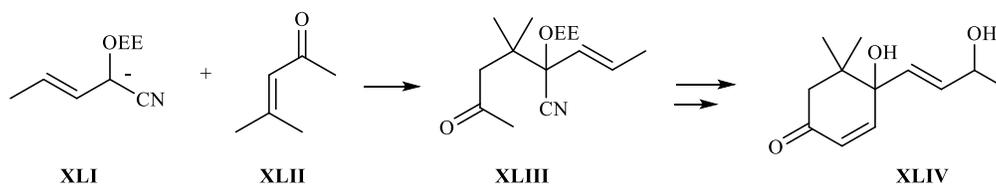
Los aniones de las cianohidrinas protegidas funcionan como equivalentes sintéticos del sintón de acil carbanión.<sup>38</sup> Varios ejemplos de su utilización con esta reactividad invertida en síntesis orgánica confirman su potencialidad en las estrategias de reacción que forman enlaces C-C.

En la síntesis de *dl*-16-metoxitabersonina (esquema 2.10),<sup>39</sup> el acoplamiento entre la cianohidrina *O*-silil protegida XXXVII y la hidropiridinona XXXVIII se llevó a cabo en excelente rendimiento mediante la adición del dianión de XXXVII a la cetona XXXVIII. El intermediario XXXIX es clave para la síntesis del alcaloide XL. Este es un ejemplo de reacción tándem en donde una vez adicionada la cianohidrina al carbonilo, el alcóxido formado reacciona a su vez con el carbonilo del carbamato en XXXVIII.



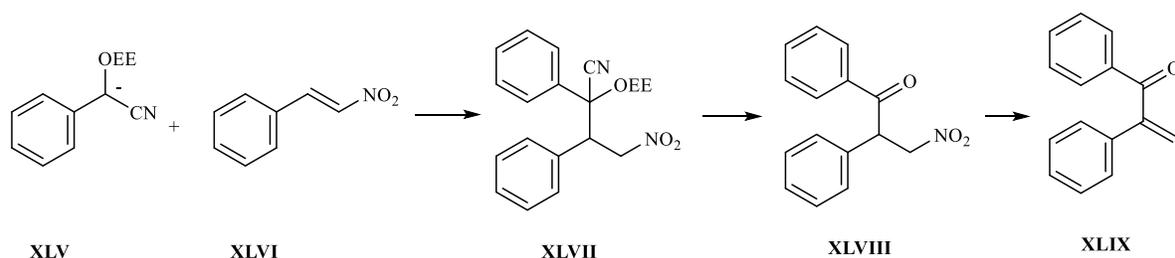
**Esquema 2.10** Adición 1-2 del dianión de **XXXVII** a la cetona **XXXVIII** en la síntesis de dl-16-metoxitabersonina **XI**.<sup>39</sup>

En la síntesis del terpenoide Vomifolio (**XLIV**),<sup>40</sup> el anión de la cianohidrina *O*-etoxietil protegida del crotonaldehído (**XLI**), formado por reacción con LDA a -78 °C en una mezcla de THF/HMPA, presentó adición conjugada al óxido de mesitilo (**XLII**) para producir el intermediario **XLIII**, el cual fue transformado en **XLIV** en etapas posteriores. (Esquema 2.11)



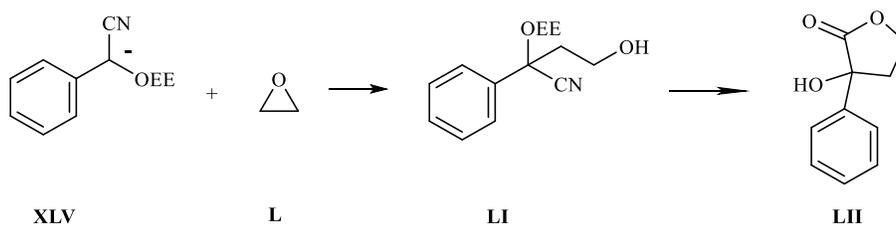
**Esquema 2.11.** Síntesis de vomifolio **XLIV**.

Las *O*-etoxietil cianohidrinan han sido utilizadas como equivalentes sintéticos de acil carbaniones en la adición conjugada a  $\alpha$ -nitroalquenos (Esquema 2.12).<sup>41</sup> Los aductos obtenidos sirvieron como materia prima en la síntesis de  $\alpha$  metilen cetonas con buenos rendimientos (55-85 %). En el esquema 2.12 el anión de la cianohidrina protegida **XLV** se adiciona 1-4 al nitroestireno (**XLVI**) para formar **XLVII**. Con la subsecuente hidrólisis del cetal de la cianohidrina y la liberación de la cetona correspondiente se forma la  $\beta$ -nitro cetona **XLVIII** la cual, por eliminación del grupo nitro en condiciones básicas produce la  $\alpha$  metilen cetona **XLIX**.



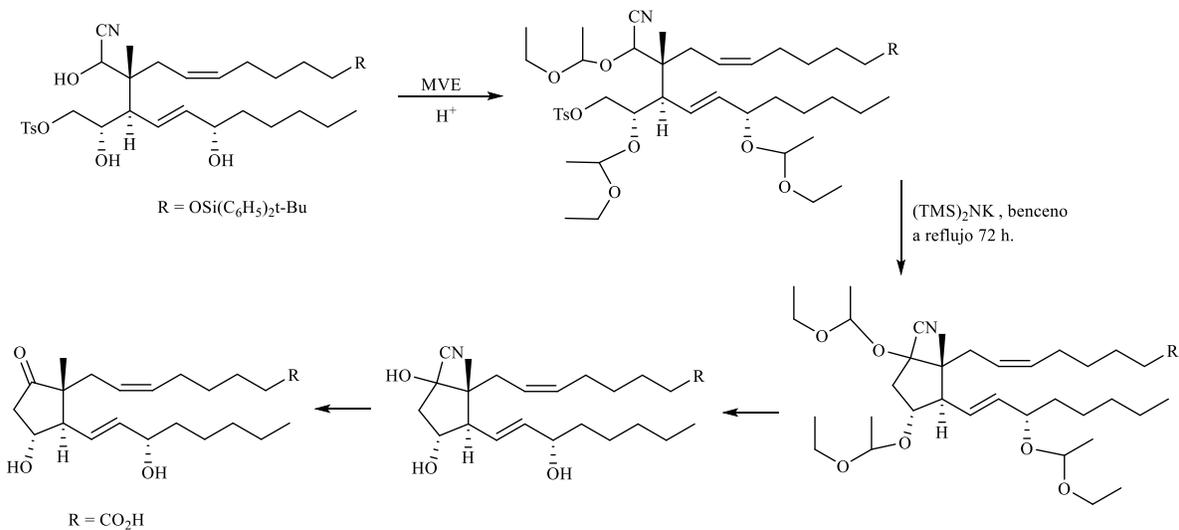
**Esquema 2.12.** Adición a  $\beta$ -nitro estireno (**XLVI**) del anión de **XLV** en la síntesis de la  $\alpha$ -metilacetona **XLIX**.<sup>41</sup>

Los aniones de las *O*-etoxielil cianohidrinan abren epóxidos por sustitución nucleofílica y esta reacción ha sido empleada en la síntesis de  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonas (Esquema 2.13).<sup>42</sup> El anión **XLV** abre el epóxido **L** para formar la cianohidrina alquilada **LI**. La adición intramolecular del alcohol al grupo ciano y posterior hidrólisis origina el compuesto **LII** en 79 % de rendimiento.



**Esquema 2.13.** Apertura del epóxido **L** con el anión de la cianohidrina **XLV**. Síntesis de la  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactona **LII**.<sup>42</sup>

En la construcción del anillo de cinco miembros de las prostaglandinas se usó el anión de la cianohidrina protegida proveniente de la D-glucosa (esquema 2.14).<sup>43</sup>



**Esquema 2.14.** Síntesis de prostaglandina  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .<sup>43</sup>

Con los antecedentes mencionados es plausible considerar que los aniones de los carbonatos de las cianohidrinas de aldehídos insaturados puedan sufrir reacciones de adición de Michael-condensación tipo Claisen.

### **3 Hipótesis.**

Los aniones de los carbonatos de cianohidrinas insaturados se adicionan 1,4 a 2-cicloalquenonas y el enolato resultante de esta adición reacciona con el carbonato de la cianohidrina para formar un segundo enlace C-C  $\alpha$  a la cetona de la cicloalquenona original.

#### **4. Objetivo General**

Desarrollar un método sintético que consiste en utilizar carbonatos de cianohdrinas de aldehídos insaturados en reacciones tándem de adición de Michael-condensación tipo Claisen con 2-cicloalquenonas para formar derivados de cicloalcanonas con sustituyentes en posiciones 2 y 3.

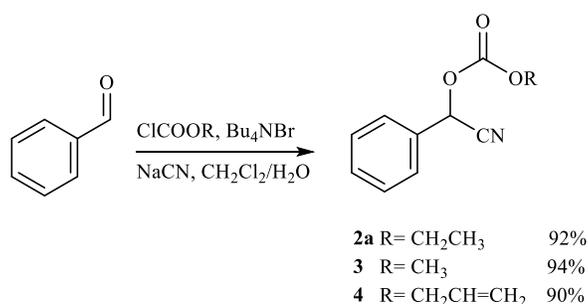
##### **4.1 Objetivos particulares**

- Preparar carbonatos de cianohidrinados de aldehídos insaturados.
- Establecer las condiciones de reacción para la formación de los aniones de los carbonatos de cianohidrinados de aldehídos insaturados.
- Establecer las condiciones de reacción para la adición de Michael y posterior condensación tipo de Claisen de los carbonatos de cianohidrinados con 2-cicloalquenonas.
- Emplear los carbonatos de cianohidrinados en la reacción tándem arriba mencionada para obtener derivados de cicloalquenonas 2,3 sustituidas.

## 5. Material y Métodos.

Con el objetivo de estudiar la secuencia de reacciones adición de Michael de los aniones de carbonatos de cianohidrin a 2 cicloalquenas, el primer paso en el presente estudio consistió en preparar los carbonatos mixtos de las cianohidrin de aldehídos aromáticos.

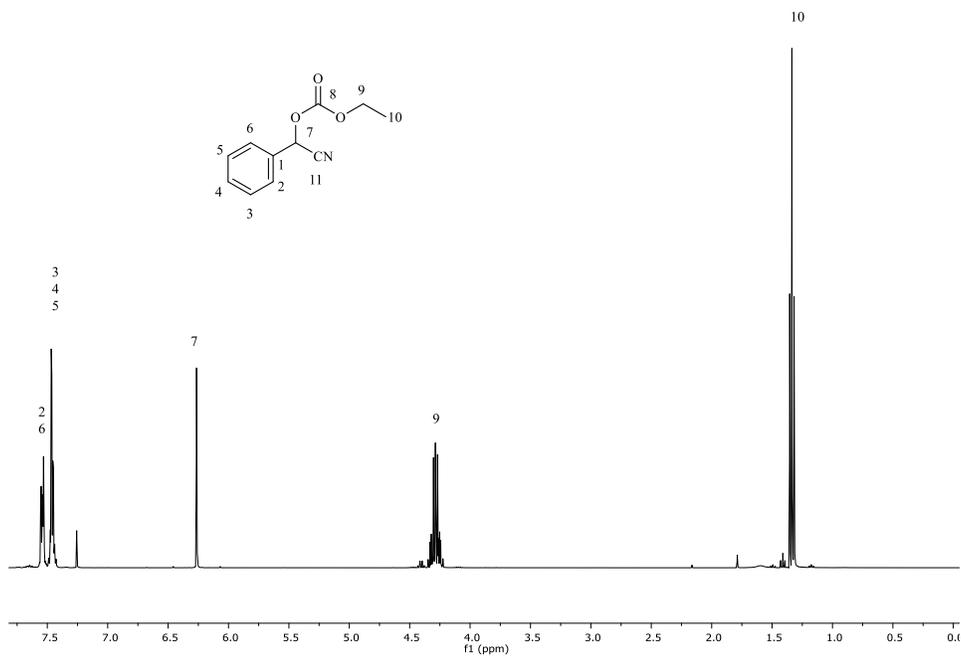
Por la facilidad en el procedimiento y la disponibilidad de los reactivos, se seleccionó el método que utiliza técnicas de transferencia de fase y emplea clorocarbonato de alquilo y cianuro de potasio o sodio. Con este método se prepararon los carbonatos de las cianohidrin **2a**, **3** y **4** (Esquema 5.1).



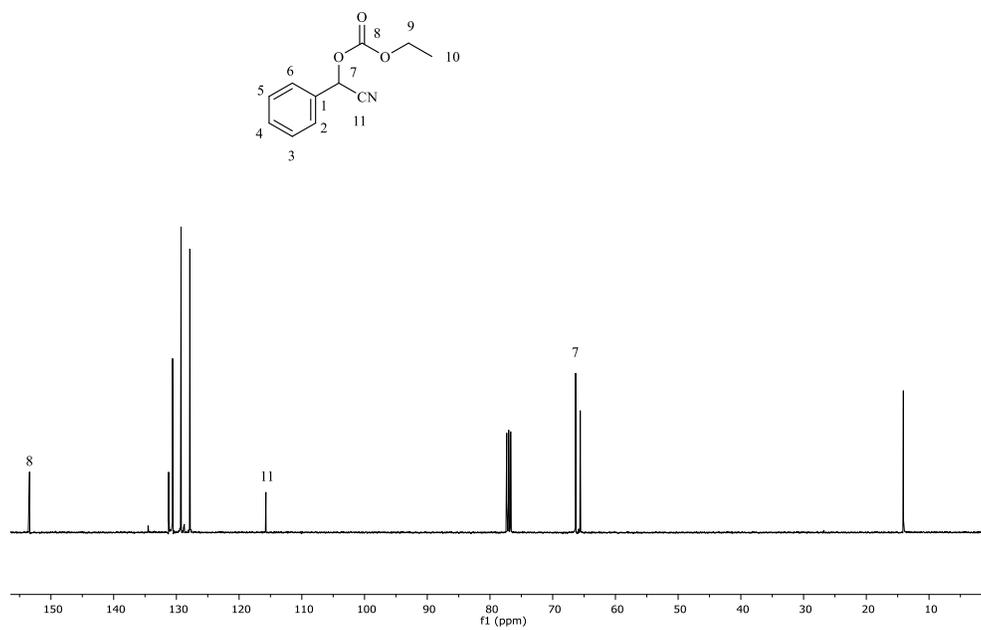
### Esquema 5.1. Preparación de **2a**, **3** y **4** por transferencia de fase.

La técnica experimental (método A) consistió en agregar gota a gota a 0°C una solución de NaCN (1.3 mmol) en agua (5 mL) a una mezcla del aldehído aromático (1 mmol), cloroformiato de alquilo (1.2 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (10 % mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. En seguida la fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x5 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se obtuvo por cromatografía en placa fina utilizando una mezcla de *n*-hexano, AcOEt, 90:10, como eluyente.

El compuesto **2a** presenta en su espectro de infrarrojo la banda característica del grupo carbonato en 1751 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (figura 5.1) se encuentra la señal en 6.3 ppm perteneciente al hidrógeno α al nitrilo. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (figura 5.2) la señal a 153.4 ppm corresponde al carbono del carbonilo y la de 115.7 ppm al carbono del grupo ciano, el carbono α al nitrilo da una señal en 66.7 ppm.

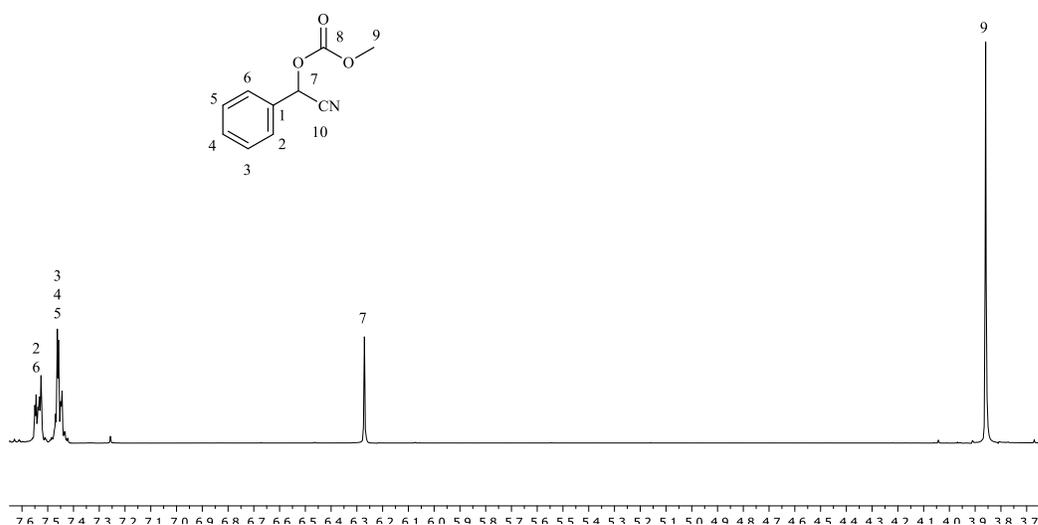


**Figura 5.1.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) de **2a**.

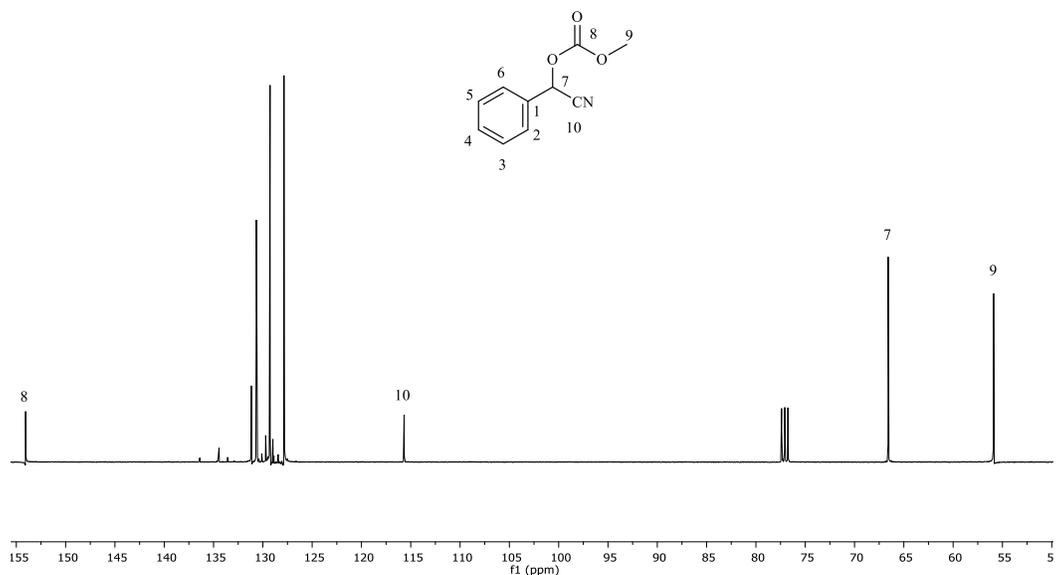


**Figura 5.2.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) de **2a**.

El compuesto **3** se obtuvo con un rendimiento de 94% y las señales simples en 3.86 ppm y 6.27 ppm en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H asignados a los hidrógenos del metilo del carbonato y al hidrógeno α al grupo ciano, corresponden a la fórmula de **3**. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C corrobora esta conclusión con la señal en 55.9 ppm correspondiente al carbono del metilo, la señal en 66.6 ppm del carbono α al grupo ciano, la señal en 115.7 ppm del carbono del ciano y la señal en 154.0 ppm del carbono del carbonato.

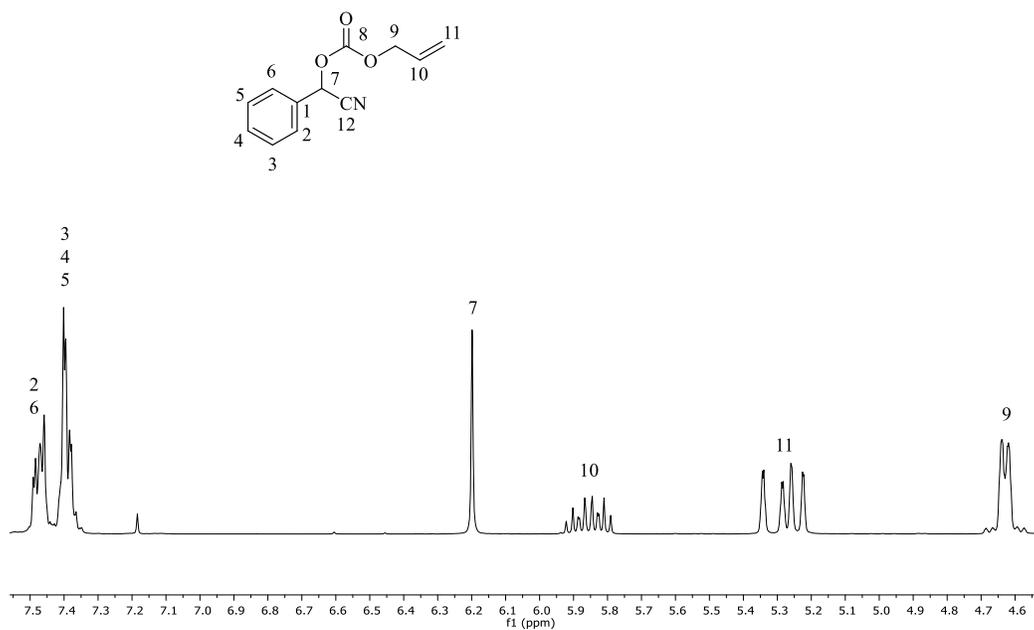


**Figura 5.3.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) de **3**.

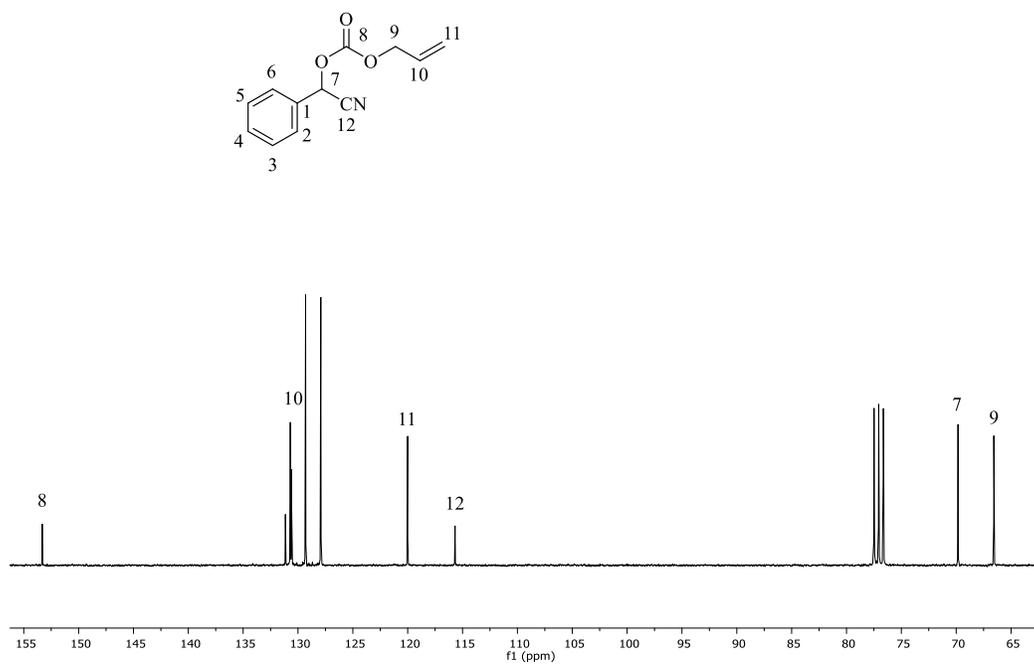


**Figura 5.4.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **3**.

Con un rendimiento de 90% se obtuvo el compuesto **4**. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (figura 5.5) se observa una señal simple a 6.2 ppm correspondiente al hidrógeno  $\alpha$  al grupo ciano, las señales en 5.8 ppm (ddt,  $^3J_{trans} = 17.4$ ,  $^3J_{cis} = 10.5$ ,  $^3J_{alilica} = 6$  Hz), 5.3 ppm (dd,  $^3J_{trans} = 17.4$ ,  $^2J_{gem} = 1.2$  Hz) y 5.2 ppm (dd,  $^3J_{cis} = 10.5$ ,  $^4J_{alilica} = 1.2$  Hz) son debido a los hidrógenos del alqueno y la señal en 4.6 ppm (bd,  $^3J_{alilica} = 6$  Hz) corresponde a los hidrógenos del metileno. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura 5.6) las señales en 153.3 ppm y 115.7 ppm se deben a los carbonos del carbonato y del grupo ciano, respectivamente. Las señales en 130.7 ppm y 120.0 ppm corresponden a los carbonos de la doble ligadura y la señal en 69.8 ppm al carbono  $\alpha$  del grupo ciano. El carbono del metileno aparece en 66.6 ppm.



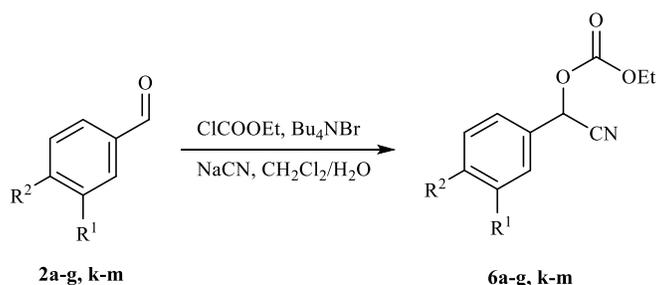
**Figura 5.5.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>) de **4**.



**Figura 5.6.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>) de **4**.

Dados los buenos resultados obtenidos con este método en la preparación de los carbonatos de cianohidrina del benzaldehído, se decidió emplear esta técnica para preparar los compuestos requeridos en este estudio. Se escogió al clorocarbonato de etilo para formar el grupo protector de las cianohidrinas. Las cianohidrinas y los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 5.1. (Se incluyó al **2a** para comparación)

**Tabla 5.1.** Preparación de los carbonatos de etilo de las cianohidrinas **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g**, **2k** y **2m**



Entrada	<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>6%</b> <sup>a</sup>
a	a	H	H	92
b	b	CH <sub>3</sub>	H	91
c	c	CH <sub>3</sub> O	H	91
d	d	H	F	96
e	e	H	Br	94
f	f	H	CH <sub>3</sub>	45
g	g	H	CH <sub>3</sub> O	42
h	k	2-furaldehído		98
i	l	2-tiofenocarboxaldehído		90
j	m	2-piridinacarboxaldehído		94

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado.

El método de preparación se extendió a los heterociclos **2k**, **2l** y **2m** con buenos resultados (entradas h, i y j) Los rendimientos obtenidos son en general altos a excepción de **2f** y **2g**. Ya que aun y cuando se prolongó el tiempo de reacción a 48 h, el rendimiento no varió.

Incrementando la relación molar de aldehído/cloroformiato de etilo/NaCN a 1/2/2.2/ los rendimientos en ambos casos apenas aumentaron a 49 y 45%.

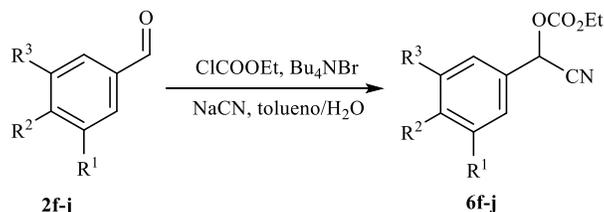
La racionalización de estos resultados es que estos compuestos (**6f** y **6g**) provienen del 4-metilbenzaldehído (**2f**) y del 4-metoxibenzaldehído (**2g**), los cuales son aldehídos que poseen grupos electrodonadores en la posición 4 lo cual inhibe parcialmente la adición del ion cianuro a los carbonilos correspondientes, dificultándose el inicio de la reacción y lo anterior se manifiesta en los rendimientos bajos en la reacción. Es conveniente mencionar que en la referencia en la que se basó este procedimiento no se incluyen estos compuestos como ejemplos.<sup>10</sup>

Mecanicamente es plausible considerar condiciones de reacción más drásticas que puedan favorecer la adición del ion cianuro a aldehídos desactivados. A pesar de que la reacción de adición es lenta y reversible, una vez que ocurre, el alcoholato intermediario puede ser atrapado irreversiblemente por el cloroformiato de etilo y de esta manera desplazar el equilibrio hacia los productos. Por lo tanto, se decidió llevar a cabo la reacción a temperatura más alta (70 °C) y se aumentó la relación de aldehído/cloroformiato de etilo a 1/1.5. El disolvente empleado fue el tolueno (Método B).

Método B. Se disolvieron el aldehído correspondiente (1 mmol), cloroformiato de etilo (1.5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (10 % mol) en tolueno (10 mL) y la disolución se calentó a 70°C. En seguida se agregó gota a gota durante 1 hora NaCN (1.3 mmol) disuelto en 5 mL de agua. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó por otra hora adicional a la misma temperatura y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó AcOEt (20 mL) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y lavó con H<sub>2</sub>O (3x20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de *n*-hexano/AcOEt, 90:10, como eluyente.

Este procedimiento se aplicó a aldehídos aromáticos con sustituyentes desactivadores. Los resultados se muestran en la tabla 5.2.

**Tabla 5.2.** Resultados obtenidos con el método B. (Preparación de los carbonatos de cianohidrina **6f**, **6g**, **6h**, **6i** y **6j**).

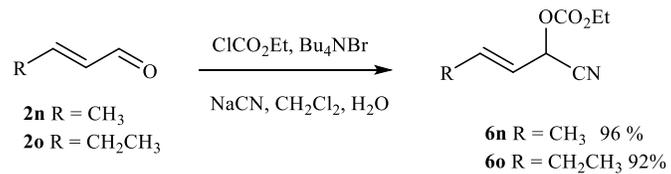


Entrada	<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	% <sup>a</sup>
a	f	H	CH <sub>3</sub>	H	96
b	g	H	CH <sub>3</sub> O	H	92
c	h	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	97
d	i	3,4-metilendioxi-benzaldehído			90
e	j	1-naftalenocarboxaldehído			98

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado.

Como se puede observar de los datos de la tabla 5.2, la modificación efectuada funcionó muy bien. Las cianohidrininas **6f** y **6g** se obtuvieron con rendimientos de 96 y 92% respectivamente. A partir del 3,4-metilendioxi-benzaldehído (**2i**) se obtuvo el compuesto **6i** con alto rendimiento del 90% y en el caso del 1-naftalenocarboxaldehído (**2j**) el rendimiento fue casi cuantitativo.

También se prepararon los carbonatos de las cianohidrininas del (*E*)-2-butanal (**2n**) y del (*E*)-2-pentenal (**2o**). Para estos aldehídos se utilizó el método A ya que no presentan problemas de reactividad y los resultados se muestran en el esquema 5.2. En ninguno de los dos casos se observó isomerización de la doble ligadura y los productos deseados se obtuvieron con altos rendimientos.



**Esquema 5.2.** Preparación de carbonatos de cianohidrinas del but-2-enal y pent-2-enal.

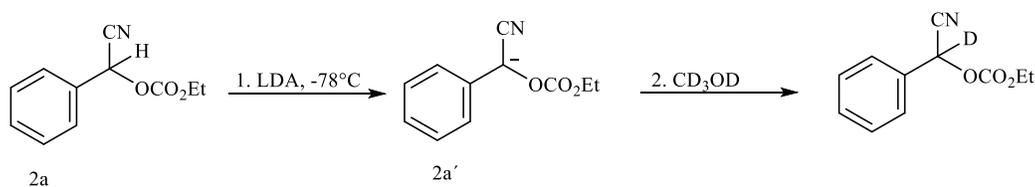
Con los carbonatos de las cianohidrinas así preparados se procedió a estudiar su reactividad en la reacción de Michael con la 2-ciclohexenona.

## 6. Resultados y Discusión

Una vez que se prepararon los carbonatos de las cianohidrininas **2** se procedió a estudiar las condiciones de reacción para generar los aniones correspondientes **2'**. Existe una gran cantidad de información acerca de las condiciones para formar aniones de nitrilos. De acuerdo a lo registrado en la literatura, para generar las bases conjugadas de nitrilos es conveniente usar bases fuertes como LDA o  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$  en condiciones anhidras y bajas temperaturas.<sup>1</sup>

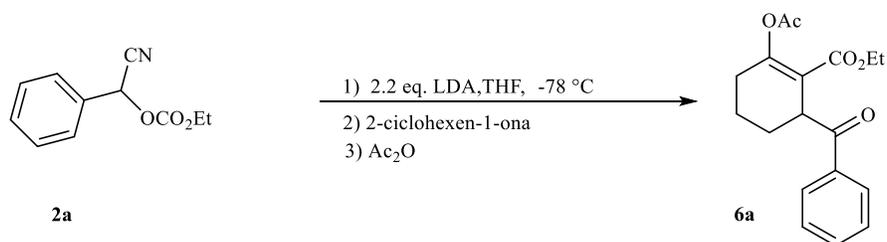
Se seleccionó el compuesto **2a** para realizar los experimentos preliminares debido a que no presenta sustituyentes que pudieran influenciar la reacción. Al hacerlo reaccionar con 1 equivalente de LDA a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en THF, dejar la mezcla de reacción agitando a esta temperatura durante 5 minutos y finalmente adicionar 10 equivalentes de metanol- $\text{d}_4$ , el producto obtenido no muestra señal en 6.26 ppm correspondiente al H  $\alpha$  al nitrilo. Este resultado muestra que todo el H  $\alpha$  al nitrilo de **2a** ha sido intercambiado por deuterio. (Esquema 6.1)

Por lo tanto, con las condiciones anteriores la formación del anión **2a'** es rápida y completa.



### Esquema 6.1. Desprotonación de **2a**.

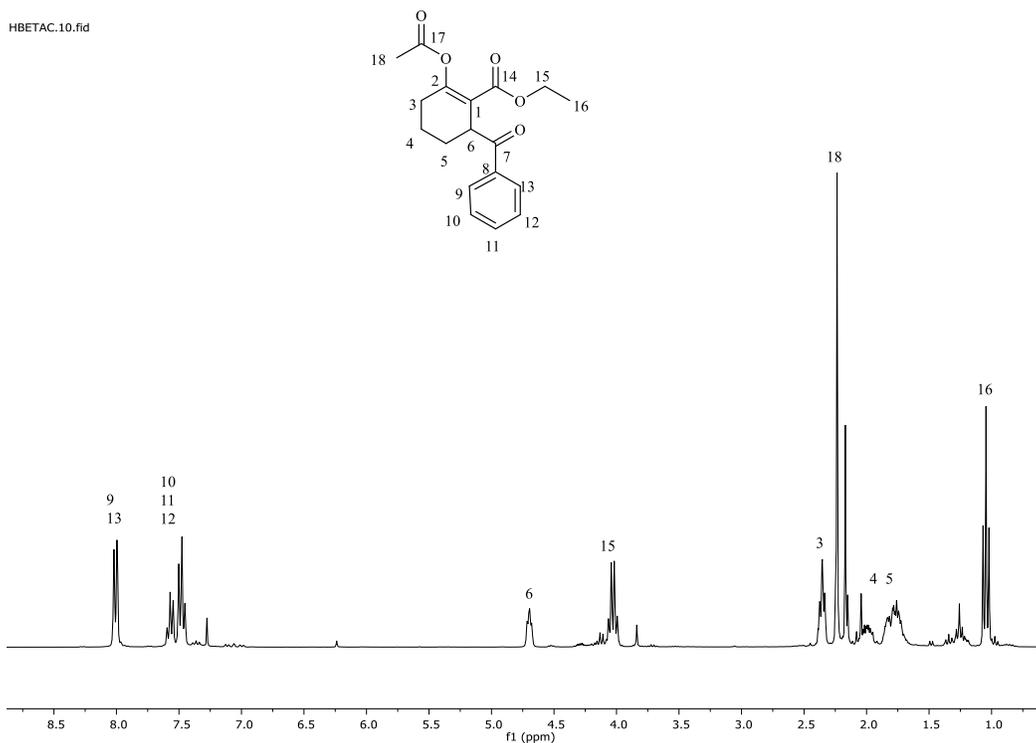
Enseguida se procedió a estudiar la reacción de adición de Michael de **2a** con la 2-ciclohexen-1-ona. El primer experimento consistió en formar el anión **2a'** en las condiciones arriba mencionadas, pero utilizando 2.2 equivalentes de LDA. A una solución de LDA en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se agregó **2a** y después de 5 minutos se adicionó la 2-ciclohexen-1-ona, se agitó la mezcla de reacción 15 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y otros 15 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . En seguida se adicionó anhídrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) y después de 3 horas se detuvo la reacción. El producto **6a** se obtuvo con 75% de rendimiento (Esquema 6.2)



**Esquema 6.2.** Síntesis de **6a** a partir del carbonato de cianohidrina **2a**.

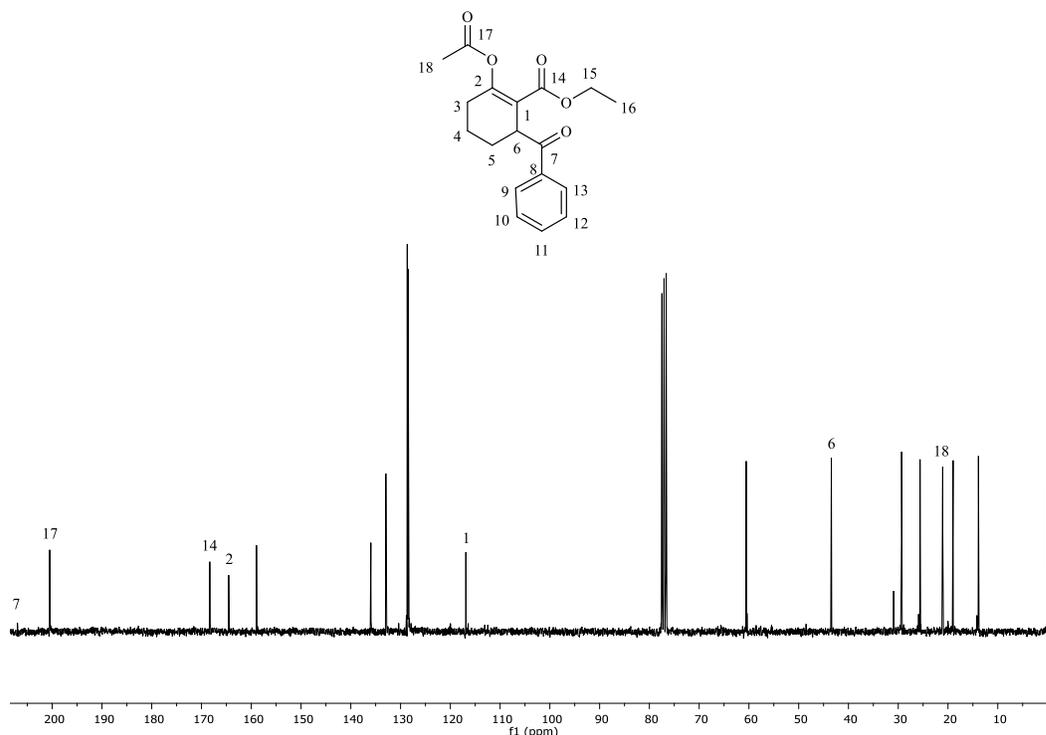
En el espectro de IR de **6a** se encuentran las bandas de carbonilo a 1761, 1720 y 1683  $\text{cm}^{-1}$  características del acetato de enol, éster insaturado y cetona aromática respectivamente.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura .6.1) de **6a**, las señales en  $\delta$  8.0, 7.5 y 7.4 ppm son características del grupo benzoilo. La señal múltiple en 4.7 ppm corresponde al hidrógeno  $\alpha$  a la cetona aromática y a la vez alílico a la doble ligadura del ciclohexeno. El cuarteto en 4.0 ppm ( $^3J = 7.1$  Hz, 2H) y la señal triple en 1.0 ppm ( $^3J = 7.1$  Hz, 3H) corresponden al grupo etilo del éster y el grupo metilo del acetato de enol se encuentra en 2.2 ppm.



**Figura 6.1.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **6a**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 6.2) presenta señales en  $\delta$  206.9, 203.2 y 168.3 ppm correspondientes al carbono de los carbonilos del benzoilo, del acetato de enol y del éster etílico, respectivamente. Las señales en  $\delta$  164.8 y 116.8 ppm a los carbonos del doble enlace del ciclohexeno. El carbono del ciclohexeno  $\alpha$  al benzoílo da una señal en  $\delta$  43.4 ppm. La señal debida al grupo metilo del acetato de enol aparece en  $\delta$  21.0 ppm.

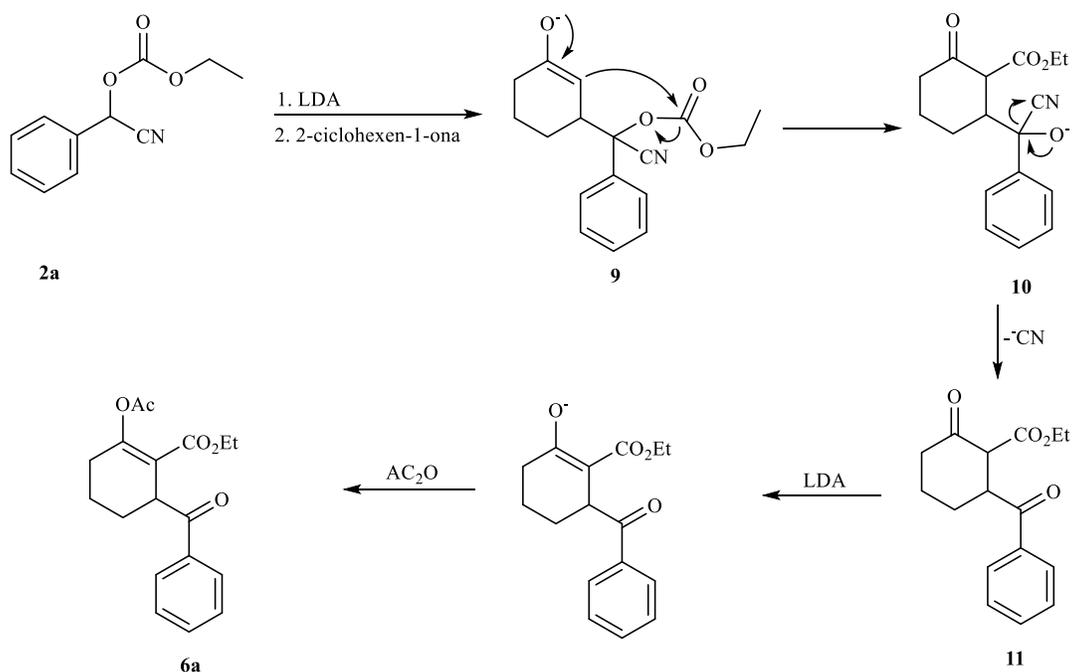


**Figura 6.2.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **6a**.

En el espectro de masas (HR-DART+) de **6a** se observó la presencia de un pico  $m/z$  en 317.13838 correspondiente al ion  $[\text{M}+1]^+$  que correlacionándolo con el valor teórico de 317.13890 con un error de -1.65 ppm es congruente para una composición elemental  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5$ . Estos datos están en concordancia con la masa molecular correspondiente a **6a**.

La formación de **6a** se explica considerando la siguiente serie de transformaciones: primero la adición de Michael del anión **2a'** a la 2-ciclohexen-1-ona (**5**) para generar el enolato **9** y enseguida la migración del grupo protector de la cianohidrina al carbono  $\alpha$  de la ciclohexanona **10** por ataque del enolato formado (**9**) al carbono del grupo carbonilo del carbonato. Esta ciclohexanona **10** pierde inmediatamente el grupo ciano y regenera el carbonilo en **11** del cual provino la cianohidrina. El segundo equivalente de LDA sirve para

producir el enolato **12** el cual es atrapado mediante reacción con anhídrido acético) para finalmente formar el acetato de enol **6a**. (Esquema 6.3). Es conveniente hacer notar que **11** posee un hidrógeno  $\alpha$  a dos carbonilos y, por lo tanto, sin el segundo equivalente de LDA puede ser desprotonado por el anión **2a'** y como consecuencia reducir el rendimiento de la reacción.



**Esquema 6.3.** Mecanismo de reacción de la conversión tándem: adición de Michael-condensación tipo Claisen y reacción con Ac<sub>2</sub>O.

Una vez comprobada la idea original acerca del tipo de productos que podían originar los aniones de los carbonatos de las cianohidrininas al adicionarlos a cicloalquenas conjugadas, se procedió a variar las condiciones de reacción con el fin de optimizarla. Se modificó la base, el disolvente y los tiempos de reacción. Las condiciones y el tiempo de reacción (3 h) con Ac<sub>2</sub>O se mantuvieron constantes y en la tabla 6.1 se muestran los resultados.

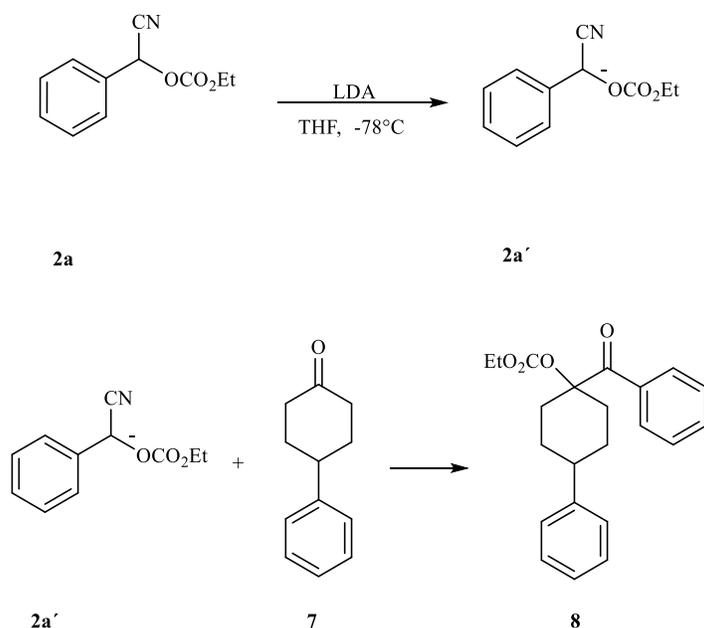
**Tabla 6.1.** Condiciones de reacción entre **2a** 2-ciclohexen-1-ona y Ac<sub>2</sub>O.

Entrada	Base	Disolvente	Condiciones de reacción <sup>a</sup> t, T	6a% <sup>b</sup>
a	(TMS) <sub>2</sub> NLi	THF	15min a -78 °C	12
b	(TMS) <sub>2</sub> NLi	THF	15 min a -78 °C seguido de 15 min a 0 °C	77
c	(TMS) <sub>2</sub> NLi	THF/HMPA	15 min a -78 °C seguido de 15 min a 0 °C	78
d	LDA	THF	15 min a -78 °C seguido de 15 min a 0 °C	76
e	NaH	DMF	30 min a 0 °C	5

<sup>a</sup> En todos los experimentos, el tiempo de reacción con Ac<sub>2</sub>O fue de 3h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado.

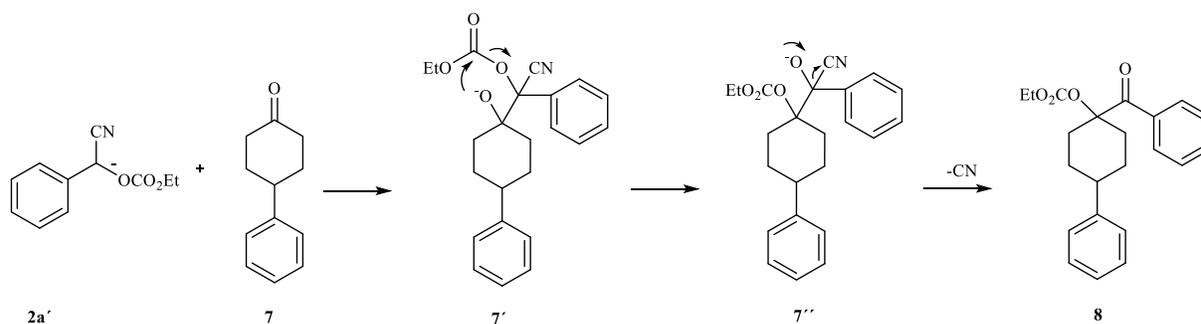
Los datos de la tabla 6.1 muestran que la base LDA funciona igual que la base (TMS)<sub>2</sub>NLi (entradas b y d). La adición de 2 equivalentes de HMPA (entrada c) prácticamente produce el mismo resultado. Además, para que la secuencia de pasos proceda completamente son necesarios los 15 minutos a 0°C, ya que manteniendo la temperatura a -78 °C se forma el producto con bajo rendimiento (entrada a). Cuando se usó hidruro de sodio en DMF (entrada e) el compuesto **6a** se obtuvo con muy bajo rendimiento; estas condiciones de reacción no funcionaron para esta transformación. En otro experimento se mantuvieron las condiciones de la entrada b y se aumentó el tiempo de reacción con Ac<sub>2</sub>O a 6 horas pero no se logró mejoría en el rendimiento.

Con el objeto de obtener información adicional acerca de la reactividad del carbonato **2a** se consideró hacer reaccionar su anión con una cetona saturada. Para ello se seleccionó la 4-fenilciclohexanona (**7**) y la reacción se muestra en el esquema 6.4.



**Esquema 6.4.** Reacción de **2a** con la ciclohexanona **7**.

Para este experimento se utilizó solamente 1 equivalente de LDA, ya que no es necesario, en este caso, otro equivalente adicional, puesto que no se espera se forme un intermediario con hidrógenos ácidos que pueda consumir parte de LDA. El producto **8** se obtuvo con un rendimiento de 76% y corresponde al compuesto formado por un ataque al carbonilo de la cetona **7** por el anión **2a'** para formar el intermediario **7'** que a su vez atrapa intramolecularmente al grupo etoxicarbonilo y de esta manera se produce el intermediario **7''** que pierde inmediatamente el ciano para formar **8** (Esquema 6.5).

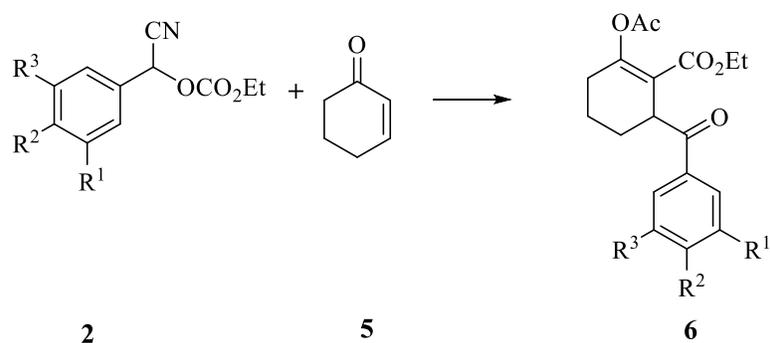


**Esquema 6.5.** Mecanismo propuesto para la reacción entre **2a'** y la ciclohexanona **7**.

El siguiente paso consistió en utilizar los carbonatos de cianohidrinas provenientes de benzaldehídos sustituidos y la 2-ciclohexen-1-ona (**5**). Con los carbonatos de las

cianohidrinas **2b**, **2c**, **2d** y **2f** ya preparadas, se procedió a probar las mismas condiciones de reacción de la entrada b de la tabla 6.1, (2.2 equivalentes de  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ , 15 min a  $-78^\circ\text{C}$  y 15 min a  $0^\circ\text{C}$ , 1.5 equivalentes de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 3 hs de agitación a  $0^\circ\text{C}$ ). La tabla 6.2 muestra los resultados.

**Tabla 6.2** Reacción entre **2a-d**, **2f** con **5**



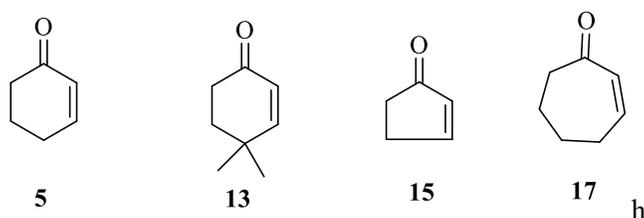
Entrada	<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	6% <sup>a</sup>
a	a	H	H	H	77
b	b	CH <sub>3</sub>	H	H	75
c	c	CH <sub>3</sub> O	H	H	69
d	d	H	F	H	70
e	f	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	72
f	g		1-naftaldehído		74

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado.

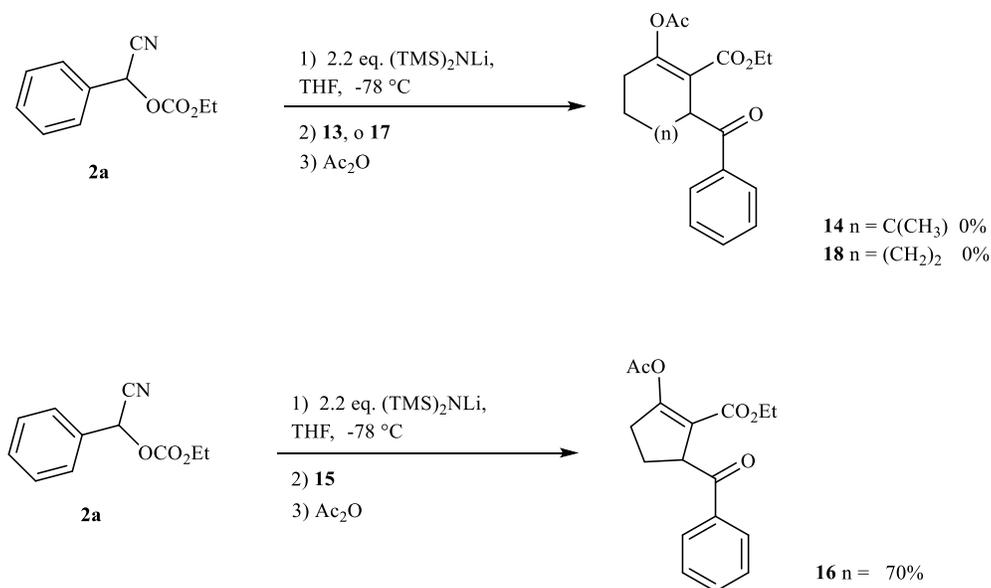
De los datos mostrados en la tabla 6.3 se puede concluir que los sustituyentes en el anillo bencénico de los carbonatos de cianohidrinas **2** no ejercen un efecto significativo en esta transformación. La influencia que se esperaría tuvieran estos sustituyentes, consistiría en la facilidad para la formación del nucleófilo en los compuestos **2d** y **2f** así como en su reactividad. En el caso del grupo  $\text{CH}_3\text{O}$  en los carbonatos **2c** y **2f**, aunque se encuentran en posición meta, su presencia desfavorecería la formación de las bases conjugadas de estos carbonatos debido a su efecto electrodonador al anillo bencénico. Por otra parte, una vez formado el anión correspondiente, éste sería más reactivo. El mismo efecto, pero en menor grado, se esperaría para el grupo  $\text{CH}_3$  en el compuesto **2b**. En el caso del compuesto **2d**, la

presencia de F en la posición para del anillo bencénico, dado su efecto electrotractor, favorecería la formación del anión, pero lo haría menos reactivo a la adición nucleofílica con la 2-ciclohexen-1-ona. Sin embargo, estos efectos no han influido significativamente en el rendimiento con el que se han obtenido los compuestos **6b**, **6c**, **6d** y **6f** si los comparamos con el rendimiento de **6a**.

Con estos resultados favorables, se procedió a utilizar otras cicloalquenonas conjugadas para estudiar la generalidad de esta reacción tándem. Para ello se seleccionaron la 4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona **13**, la 2-ciclopenten-1-ona (**15**) y la 2-ciclohepten-1-ona (**17**). (Figura 6.3). Las condiciones de reacción utilizadas corresponden a la entrada c de la tabla anterior.



**Figura 6.3.** Cicloalquenonas conjugadas utilizadas en la reacción tándem.



**Esquema 6.6.** Adición de Michael-condensación tipo Claisen de **2a** con **13**, **15**, y **17**.

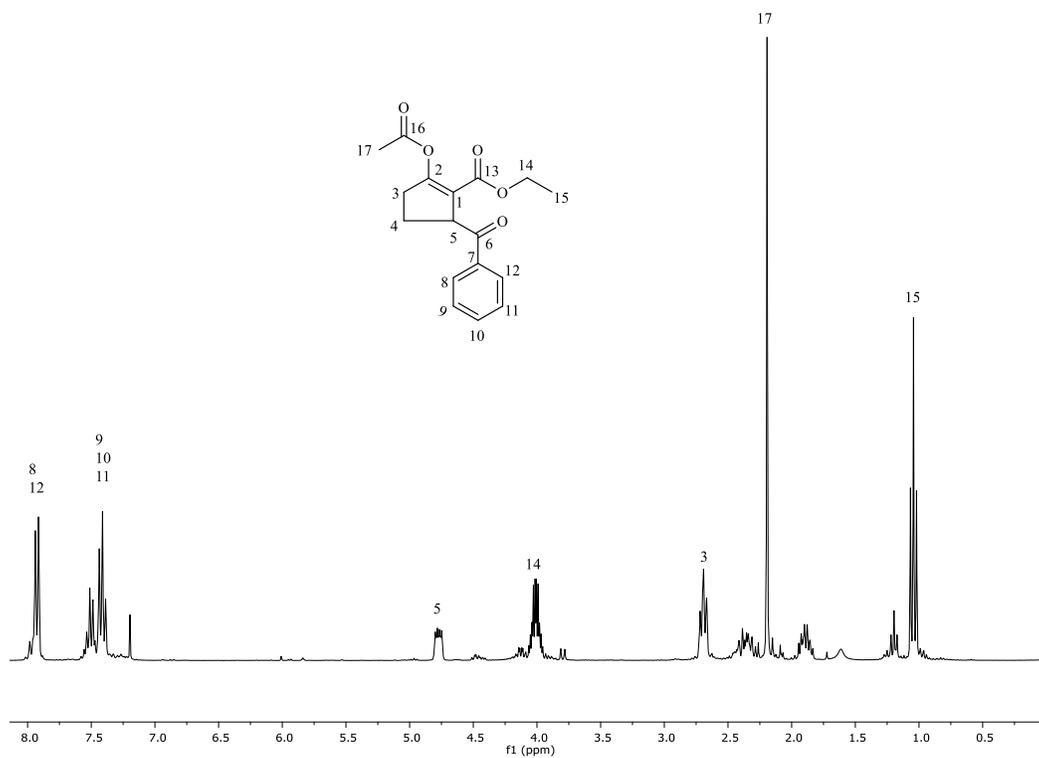
Los resultados se muestran en la tabla 6.3

**Tabla 6.3** Reacción entre **2a** y varias cicloalquenonas.

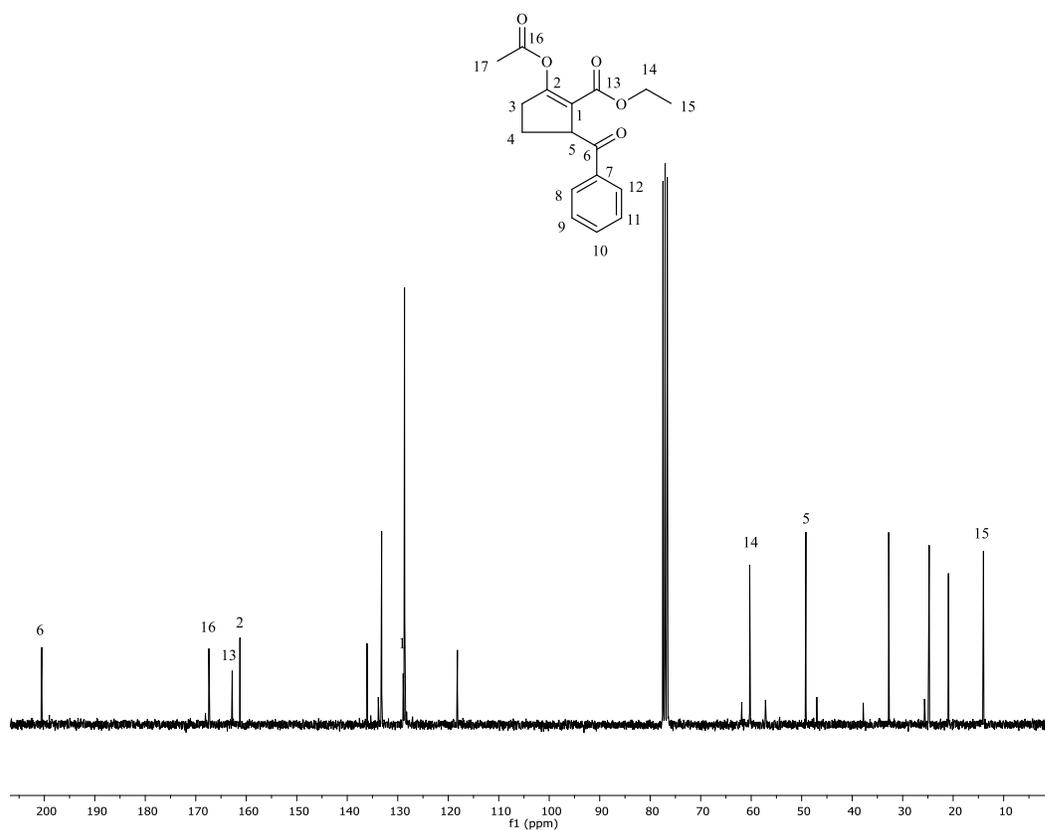
Entrada	Cicloalquenona	Producto	% <sup>a</sup>
a	<b>13</b>	<b>14</b>	0
b	<b>15</b>	<b>16</b>	70
c	<b>17</b>	<b>18</b>	0

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado.

De los datos de la tabla se concluye que con la 2-ciclopenten-1-ona **15** (entrada b) el rendimiento resultó ligeramente inferior que con **5** siendo del 70%. En esta ocasión, se observó la formación de material polimérico que no se caracterizó. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 6.4) muestra una señal múltiple entre 4.83 y 4.70 ppm característico del hidrógeno  $\alpha$  al grupo benzoílo, la señal simple en 2.19 ppm correspondiente al metilo del acetato de enol y la señal triple en 1.00 ppm ( $^3J = 7.1$  Hz) característica del metilo del etilo. El espectro de RMN <sup>13</sup>C (figura 6.5) muestra en  $\delta$  200.5 ppm una señal correspondiente al carbono de la cetona aromática, en 167.4 ppm la señal del carbonilo del acetato de enol y en 162.8 ppm la correspondiente al carbonilo del éster. Las señales en 161.3 y 128.9 ppm se deben a los carbonos de la doble ligadura del ciclopenteno. La señal en 49.1 ppm corresponde al carbono del ciclopenteno  $\alpha$  al grupo benzoílo. En 60.1 y 13.8 ppm se encuentran las señales correspondientes al etilo del éster.



**Figura 6.4** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) de **16**.

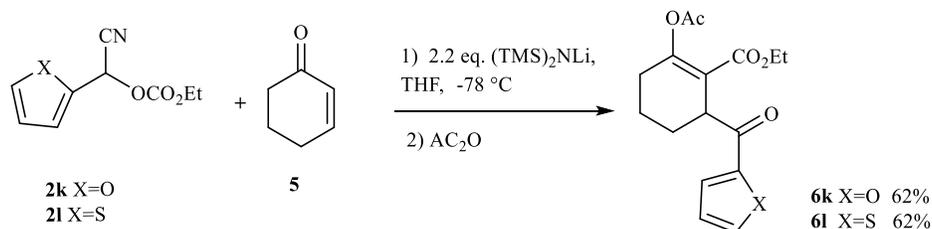


**Figura 6.5** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **16**.

En el espectro de masas (HR-DART+) de **16** se observó la presencia de un pico  $m/z$  en 303.12381 correspondiente al ion  $[\text{M}+1]^+$  que correlacionándolo con el valor teórico de 303.12325 con un error de 1.87 ppm es congruente para una composición elemental  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ . Estos datos están en concordancia con la masa molecular correspondiente a **16**.

En el caso de la ciclohexenona **13** con dos metilos en la posición 4 y vecinos al carbono de la doble ligadura sujeto al ataque del nucleófilo **2a'**, no se produce el compuesto **14**. Probablemente la presencia de los metilos ejerce impedimento estérico desfavoreciendo el ataque nucleofílico al carbono 3 de **13**. Con la 2-ciclohepten-1-ona **17** tampoco se obtuvo el producto **18**, aunque en este caso no se dispone de una explicación satisfactoria del porqué de su falta de reactividad, se puede considerar que los efectos conformacionales del anillo de siete miembros desfavorecen que la reacción se lleve a cabo.

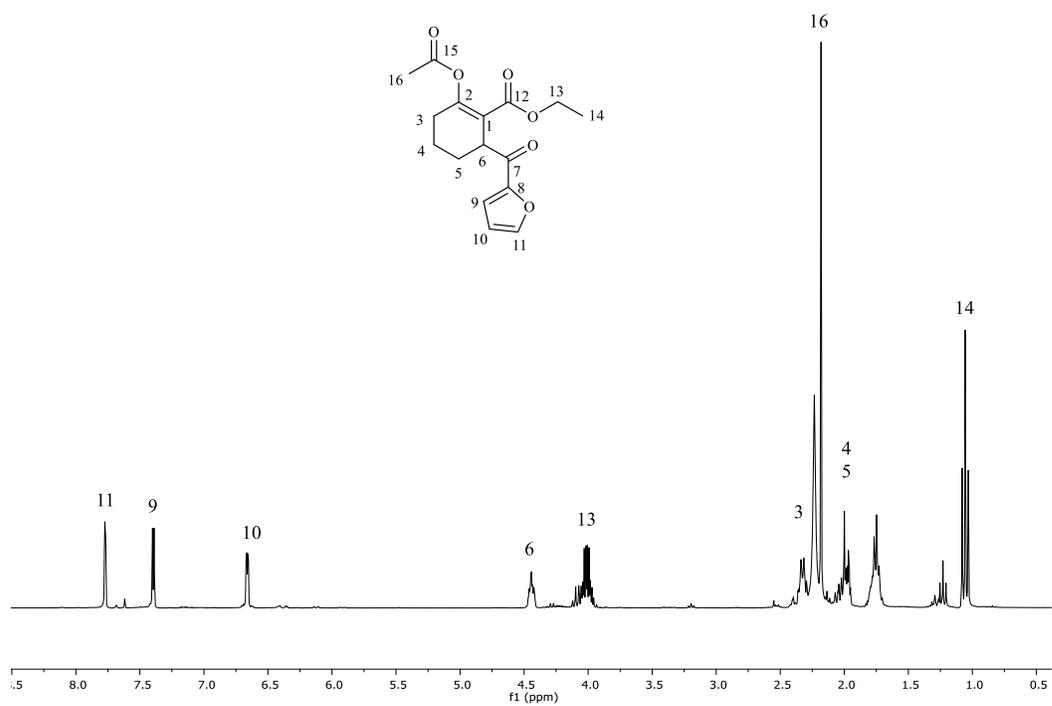
Enseguida se procedió a utilizar los carbonatos de las cianohidrinas del furan-2-carbaldehído (**2k**) y el tien-2-carbaldehído (**2l**) en la reacción que se está estudiando y los resultados se muestran en el esquema 6.7.



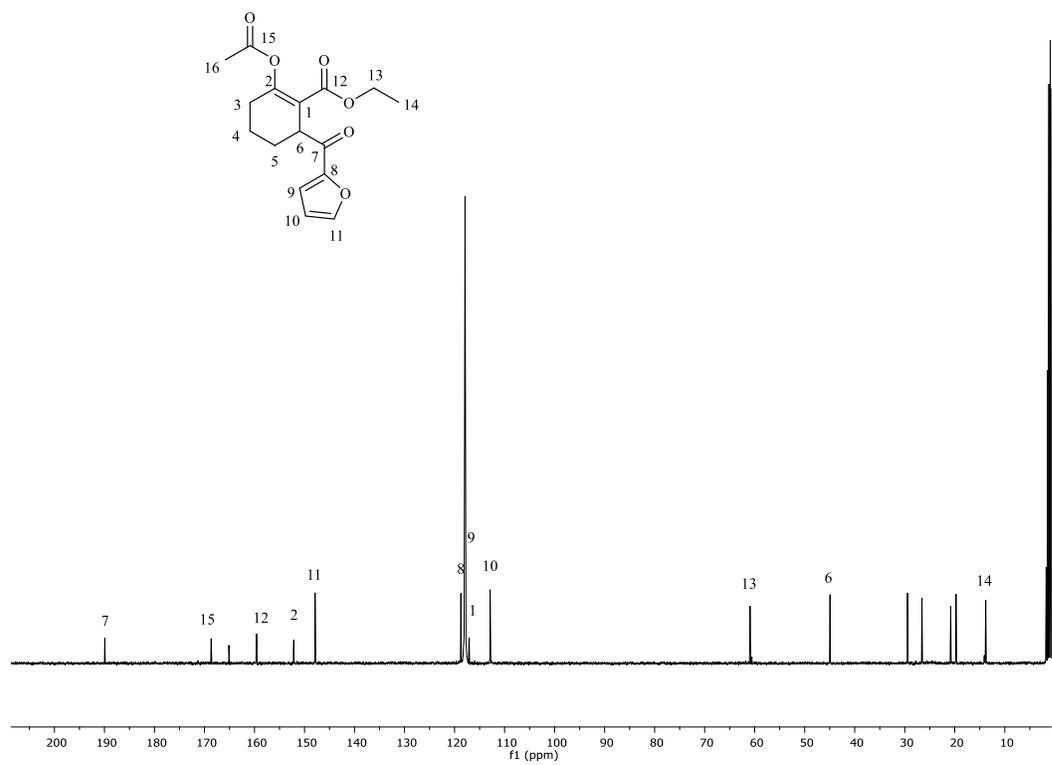
### Esquema 6.7. Reacción de **2k** y **2l** con **5**.

Con los heterociclos aromáticos de furano y tiofeno se muestra una disminución de aproximadamente 10% en el rendimiento. Se observó que los aniones de estos carbonatos de cianohidrinas de aldehídos heterocíclicos tienden a descomponerse más fácilmente que los aniones provenientes de benzaldehídos sustituidos, lo que explica los rendimientos menores.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **6k** (Figura 6.6) muestra señales características del grupo furilo a  $\delta$  7.77 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, **CH**), 7.39 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, **CH**) y 6.66 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1H, **CH**), la señal en 4.44 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, **CH**) corresponde al protón  $\alpha$  al grupo carbonilo, los protones del grupo metilo del acetato de enol aparecen como una señal simple en 2.18 ppm y las señales en 4.01 ppm (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>) y 1.05 ppm (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>), corresponden al grupo etilo. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 6.7) las señales en 189.9, 168.7 y 159.6 ppm corresponden a los carbonos de la cetona, del acetato de enol y del éster, respectivamente. Las señales en 147.9, 118.7, 117.9 y 112.7 ppm son características del grupo furilo. Los carbonos de la doble ligadura en el ciclohexeno dan señales en 152.2 y 117.8 ppm. En el espectro de masas (HR-DART+) de **6k** se observó la presencia de un pico *m/z* en 307.11885 correspondiente al ion [M+1]<sup>+</sup> que correlacionándolo con el valor teórico de 307.11816 con un error de 2.23 ppm es congruente para una composición elemental C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>. Estos datos están en concordancia con la masa molecular correspondiente a **6k**.

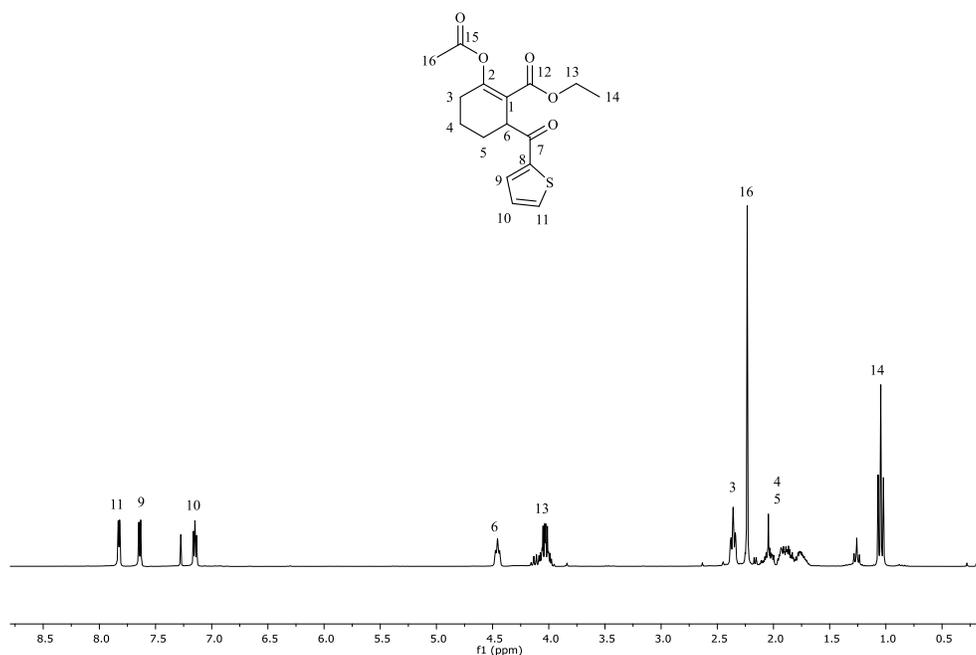


**Figura 6.6.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) de **6k**.

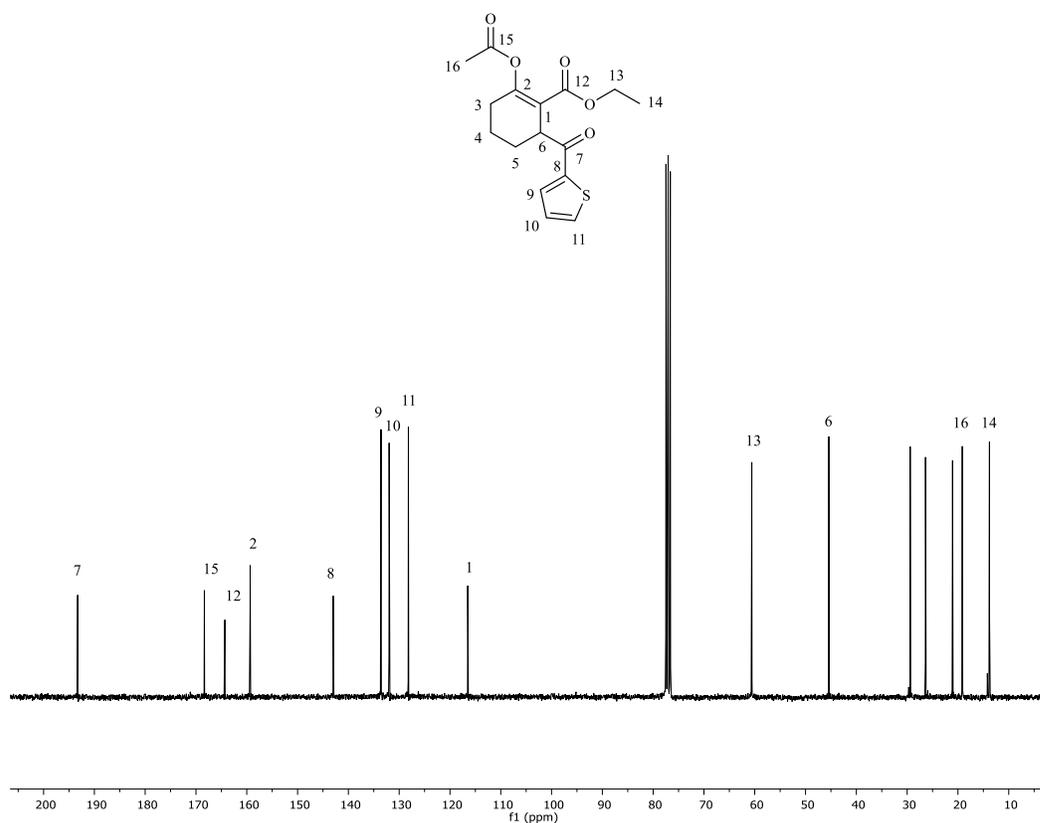


**Figura 6.7.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) de **6k**.

En el caso del compuesto **6l**, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra señales en 7.82 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, **CH**), 7.64 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, **CH**), y 7.15 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1H, **CH**), correspondientes a los protones del anillo de tiofeno, el protón α a la cetona y alílico aparece en 4.45 ppm (dd, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, **CH**), los protones del metilo del acetato de enol originan una señal simple en 2.23 ppm, las señales en 4.03 ppm (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>) y 1.04 ppm (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>) corresponden al grupo etilo del éster. En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C las señales en 193.3, 168.4 y 164.3 ppm corresponden a los carbonilos de la cetona, del acetato de enol y del éster, respectivamente. Las señales en 142.9, 133.5, 131.9 y 128.2 ppm son debidos a los carbonos del anillo de tienilo. Los carbonos del doble enlace del ciclohexeno aparecen en 159.3 y 116.5 ppm, el carbono α a la cetona y alílico origina una señal en 45.4 ppm, el carbono del metilo del acetato de enol da una señal en 19.1 ppm y las señales en 60.6 y 13.8 ppm corresponden a los carbonos del grupo etilo. En el espectro de masas (HR-DART+) de **6l** se observó la presencia de un pico *m/z* en 323.09463 correspondiente al ion [M+1]<sup>+</sup> que correlacionándolo con el valor teórico de 323.09532 con un error de -2.12 ppm es congruente para una composición elemental C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>. Estos datos están en concordancia con la masa molecular correspondiente a **6l**.

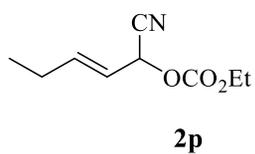


**Figura 6.8.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) de **6l**.



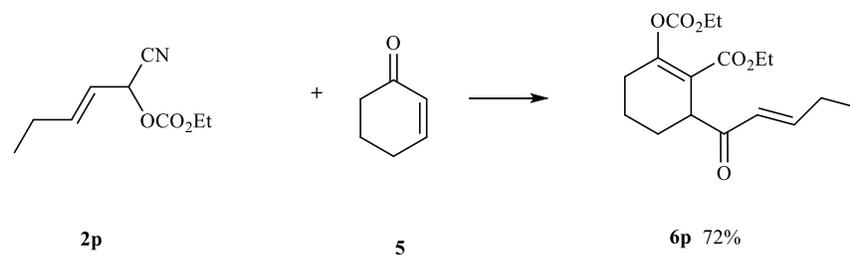
**Figura 6.9.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **6l**.

Finalmente se procedió a estudiar el comportamiento del carbonato **2p**.



**Figura 6.10.** Carbonato de cianohidrina de 2-pental (2p)

En este compuesto el hidrógeno  $\alpha$  al nitrilo ocupa una posición alílica y es susceptible de ser removido con bases fuertes. Al someterlo a las condiciones de reacción que se están estudiando, excepto que en esta ocasión en lugar de usar anhídrido acético se agregó clorofomato de etilo, se obtuvo el compuesto **6p** con rendimiento de 72% (Esquema 6.8).



**Esquema 6.8.** Reacción de **2o** y **2p** con **5**.

## 7. Conclusiones.

- La preparación de carbonatos de etilo de cianohidrininas de aldehídos aromáticos desactivados, a partir de cloroformiato de etilo y cianuro de sodio utilizando técnicas de transferencia de fase, requiere de temperaturas altas (70 °C). En estas condiciones los carbonatos **2h**, **2f**, **2g**, **2i**, **2k**, **2l** y **2m** se obtuvieron con rendimientos mayores al 90%.
- La combinación de reacciones tándem de la adición de Michael de los aniones de los carbonatos de cianohidrininas de los aldehídos insaturados con 2-cicloalquenonas y la condensación tipo Claisen de los intermediarios formados permite, con buenos rendimientos ( $\approx 70\%$ ), la formación en una sola etapa de enlaces C-C en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  de la 2-cicloalquenona original.
- Los aniones de los carbonatos de cianohidrina de aldehídos insaturados presentan únicamente adición 1,4 a 2-cicloalquenonas y no compite con la adición 1,2.
- Resultó conveniente formar el acetato de enol de los intermediarios formados en la reacción tándem.
- Los productos obtenidos mediante esta metodología (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6h**, **6j**, **6k**, **6l**, **6o** y **16**) presentan funcionalidades adecuadamente posicionadas susceptibles a transformaciones químicas posteriores. De ahí que estos compuestos sean intermediarios útiles en la síntesis de moléculas complejas.

## 8. Parte Experimental

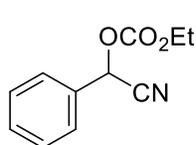
Los reactivos y materias primas se adquirieron de Sigma Aldich y se usaron sin purificación previa con excepción de la 2-ciclohexen-1-ona y la 2-ciclopenten-1-ona que se destilaron a presión atmosférica antes de usarse. El tetrahidrofurano se secó sobre sodio/benzofenona, el diclorometano se secó con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se destilaron antes de usarse. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (SiO<sub>2</sub> Machereil-Nagel, Ref 816400.5). Los espectros de RMN fueron obtenidos en un equipo Bruker GX300. Todas las muestras fueron disueltas en CDCl<sub>3</sub> para la obtención de su espectro. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se registraron a 300 MHz. Los espectros de <sup>13</sup>C se registraron a 75 MHz. Los espectros de <sup>19</sup>F se registraron a 282 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en ppm y Hz respectivamente. Multiplicidad: s = señal simple, d =señal doble, t =señal triple, q = cuarteto, dd = señal doble de doble, bd = señal doble ancha, ddt = señal doble de doble de triple, m = señal múltiple. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un equipo Alpha AR de Bruker Optic y las absorciones se informan en cm<sup>-1</sup>. La espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS) utilizó un equipo Jeol JMS-T100LC.

### **Método general para la preparación de los *O*-etil carbonatos de cianohidrinas de aldehídos insaturados. Método A.**

En un matraz redondo de 250 mL se disolvieron el aldehído correspondiente (30 mmol), cloroformiato de etilo (4.9 g, 45 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1 g, 10 % mol) en 20 mL de diclorometano y la disolución se enfrió a 0°C. Con agitación mecánica, se agregó gota a gota durante 1 hora NaCN (1.9 g, 39 mmol) disuelto en 15 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó ocho horas a temperatura ambiente, se agregó AcOEt (20 mL) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y se lavó con H<sub>2</sub>O (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de *n*-hexano, AcOEt, 90:10, como eluyente.

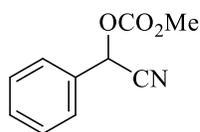
## Método general para la preparación de los *O*-etil carbonatos de cianohidrinas de aldehídos insaturados desactivados. Método B.

En un matraz redondo de 250 mL se disolvieron el aldehído correspondiente (30 mmol), el cloroformiato de etilo (4.9 g, 45 mmol) y el bromuro de tetrabutilamonio (1 g, 10 % mol) en 20 mL de tolueno y la disolución se calentó a 70°C. Con agitación mecánica, se agregó gota a gota durante 1 hora NaCN (1.9 g, 39 mmol) disuelto en 15 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó por otra hora adicional a la misma temperatura y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó AcOEt (20 mL) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y lavó con H<sub>2</sub>O (3x20 mL). Se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de *n*-hexano, AcOEt, 90:10, como eluyente.



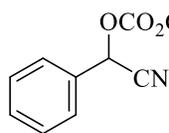
### Carbonato de ciano(fenil)metil etilo (2a)

Método A. Rendimiento: 5.66 g (92%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1751, 1238; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.59-7.51 (m, 2H, **CH**), 7.46 (m, 3H, **CH**), 6.26 (s, 1H, **CH**), 4.36-4.21 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 153.4, 131.2, 130.6, 129.3, 127.9, 115.7, 66.7, 65.5, 14.0.



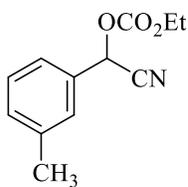
### Carbonato de ciano(fenil)metil metilo (3)

Método A. Rendimiento: 5.4 g (94%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1755; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.53 (m, 2H, **CH**), 7.46 (m, 3H, **CH**), 6.30 (s, 1H, **CH**), 3.60 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 154.1, 131.2, 130.7, 129.0, 128.0, 115.7, 66.6, 55.9.



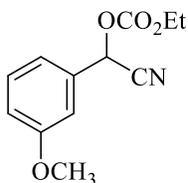
### Carbonato de ciano(fenil)metil alilo (4)

Método A. Rendimiento: 5.8 g (90%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1752; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.54-7.34 (m, 5H **CH**), 6.20 (s, 1H, **CH**), 5.86 (ddt, *J* = 17.4, 10.5, 6 Hz, 1H **CH**), 5.31 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H, **CH**), 5.20 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H **CH**), 4.6 (bd, *J* = 6 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 153.3, 131.2, 130.7, 129.3, 129.3, 127.9, 120.0, 115.7, 69.8, 66.6.



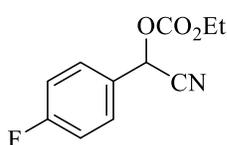
**Carbonato de ciano(3-metilfenil)metil etilo (2b)**

Método A. Rendimiento: 5.7 g (91%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1753; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 7.47-7.30 (m, 4H, **CH**), 6.32 (s, 1H, **CH**), 4.28 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.4 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.8, 140.0, 132.3, 131.7, 129.7, 128.7, 125.3, 117.9, 66.8, 66.0, 20.9, 13.8.



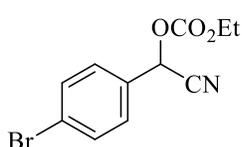
**Carbonato de ciano(3-metoxifenil)metil etilo (2c)**

Método A. Rendimiento: 6.0 g (91%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1753; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 7.42-7.30 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 7.16-6.90 (m, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 6.24 (s, 1H, **CH**), 4.30 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 159.8, 153.2, 132.4, 130.38, 119.8, 116.5, 115.5, 112.9, 66.4, 65.6, 55.5, 13.2.



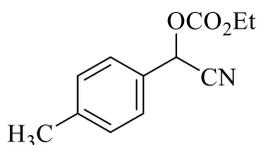
**Carbonato de ciano(4-fluorofenil)metil etilo (2d)**

Método A. Rendimiento: 6.4 g (96%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1752; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, **CH**), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, **CH**), 6.15 (s, 1H, **CH**), 4.23 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) 165.6, 162.3, 153.3, 130.7, 116.7, 116.2, 115.3, 99.8, 65.6, 14.1.



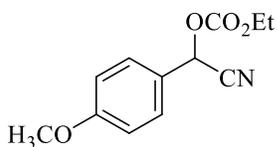
**Carbonato de ciano(4-bromofenil)metil etilo (2e)**

Método A. Rendimiento: 8.0 g (94%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1752; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 7.60 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, **CH**), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **CH**), 6.22 (s, 1H, **CH**), 4.30 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.2, 132.5, 130.3, 129.1, 127.3, 124.9, 115.5, 65.7, 13.8.



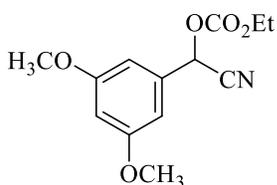
**Carbonato de ciano(4-metilfenil)metil etilo (2f)**

Método B. Rendimiento: 6.3 g (96%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1753; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 2.4 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 4.27 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 6.32 (s, 1H, **CH**), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 7.50 (d,  $J = 8.2$ , 2H, **CH**); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 151.3, 141.5, 130.4, 129.4, 128.1, 117.9, 66.7, 65.9, 20.8, 13.9.



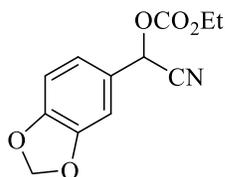
**Carbonato de ciano(4-metoxifenil)metil etilo (2g)**

Método B. Rendimiento: 4.6 g (92%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1750; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.27 (s, 1H, CH), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 161.8, 153.8, 130.2, 124.2, 117.9, 115.1, 66.6, 65.8, 55.7, 13.9.



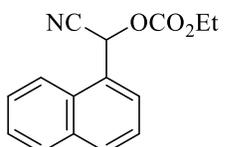
**Carbonato de ciano(3,5-dimetoxifenil)metil etilo (2h)**

Método B. Rendimiento: 7.7 g (97%); IR(cm<sup>-1</sup>): 1753; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH), 6.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 6.22 (s, 1H, CH), 4.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ (ppm): 161.3, 153.4, 132.8, 115.8, 105.1, 102.0, 66.4, 65.5, 55.8, 14.1.



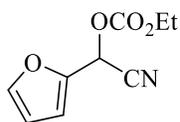
**Carbonato de ciano(3,4-metilendioxifenil)metil etilo (2i)**

Método B. Rendimiento: 6.7 g (90%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1750; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH), 6.16 (s, 1H, CH), 6.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 153.4, 149.6, 148.5, 124.9, 122.6, 115.8, 108.7, 108.2, 101.9, 66.2, 65.6, 14.1



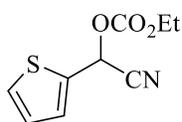
**Carbonato de ciano(1-naftalenil)metil etilo (2j)**

Método B. Rendimiento: 7.5 g (98%); IR(cm<sup>-1</sup>): 1745; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 8.00-7.70 (m, 4H, CH), 7.56-7.40 (m, 3H, CH), 6.80 (s, 1H, CH), 4.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 153.3, 133.9, 131.7, 130.0, 129.2, 127.8, 126.6, 126.5, 125.1, 122.6, 115.8, 65.7, 64.9, 14.1.



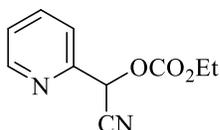
**Carbonato de ciano(2-furanil)metil etilo (2k)**

Método A. Rendimiento: 5.7 g (98%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1753; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.45 (m, 2H, CH), 6.65 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H, CH), 6.38 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H, CH), 4.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 153.2, 145.3, 143.6, 113.8, 113.0, 111.2, 65.8, 59.2, 14.0.



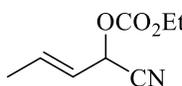
**Carbonato de ciano(2-tienil)metil etilo (2l).**

Método A. Rendimiento: 5.7 g (90%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 7.48 (dd,  $J = 4.8, 0.4$  Hz, 1H, **CH**), 6.99-7.38 (dd,  $J = 4.0, 0.4$  Hz, 1H, **CH**), 7.05 (dd,  $J = 4.8, 4.0$  Hz, 1H, **CH**), 4.30-4.21 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.2, 132.8, 130.0, 129.4, 127.3, 115.1, 65.8, 61.5, 14.1.



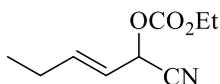
**Carbonato de ciano(2-piridinil)metil etilo (2m).**

Rendimiento: 5.8 g (94%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1752; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 8.70 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 1H, **CH**), 7.80 (dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H, **CH**), 7.60 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H, **CH**), 7.40 (ddd,  $J = 8.0, 4.5, 1.6$  Hz, 1H, **CH**), 6.40 (s, 1H, **CH**), 4.4 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.3, 150.6, 150.2, 137.7, 124.9, 121.7, 115.2, 67.1, 65.8, 14.1.



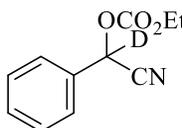
**Carbonato de (E)-1-ciano-2-buten-1-il etilo (2n).**

Rendimiento: 4.8 g (96%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1751; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 6.27-6.14 (m, 1H, **CH**), 5.66-5.64 (m, 2H, **CH**), 4.27 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.4, 136.4, 120.9, 115.3, 65.4, 64.8, 17.7, 14.1.



**Carbonato de (E)-1-ciano-2-pentenil etilo (2o).**

Rendimiento: 5.0 g (92%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1752; RMN- $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 6.24 (ddt,  $J = 12.5, 4.8, 0.6$  Hz, 1H, **CH**), 5.68 (m, 1H, **CH**), 5.53 (m, 1H, **CH**), 4.27 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.17 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.34 (t,  $J = 5.1$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.05 (t,  $J = 5.4$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 153.4, 142.7, 118.8, 115.4, 65.4, 64.9, 25.1, 14.1, 12.4.

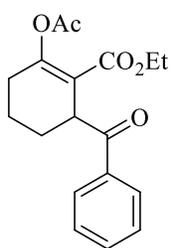


**Carbonato de ciano(fenil)metil-*d* etilo (2a'').**

El *O*-etil carbonato de ciano(fenil)metilo (**2a**) (1.0 mmol) se disolvió en 1 mL de THF seco y se agregó gota a gota y con agitación magnética a una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.2 mL, 2.2 mmol) en THF seco a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Se agitó 5 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionó metanol tetradeuterado (360 mg, 10 mmol) disuelto en 1 mL de THF seco. Se agitó 5 minutos a la misma temperatura y se agregó 1 mL de AcOH disuelto en 5 mL de THF seco. La mezcla de reacción se removió

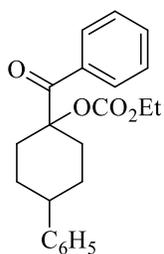
del baño de hielo seco/acetona y se dejó llegar a la temperatura del ambiente. Se agregó acetato de etilo (20 mL) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3x15mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina utilizando una mezcla de *n*-hexano, AcOEt 90:10, como eluyente. Rendimiento: 202 mg (98%); IR (cm<sup>-1</sup>): 1751; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm) 7.59-7.51 (m, 2H, **CH**), 7.46 (m, 3H, **CH**), 4.36-4.21 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

**Método General para la preparación de 2-acetoxi-6-aroíl-1-ciclohexen-1-carboxilatos de etilo.** El *O*-etil carbonato de la cianohidrina del aldehído (1.0 mmol) se disolvió en 1 mL de THF seco y se agregó gota a gota a una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amido de litio (2.2 mL, 2.2 mmol) en THF seco a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, la mezcla se agitó 5 minutos a -78 °C y en seguida se adicionó gota a gota 2-ciclohexen-1-ona (96 mg, 1.0 mmol) disuelta en 1 mL de THF seco. La reacción se agitó por 15 minutos a esta temperatura y luego por 15 minutos adicionales a 0 °C. En seguida se adicionó anhídrido acético (133 mg, 1.3 mmol) disuelto en 1 mL de HMPA seca y se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Después se agregó una solución acuosa de HCl (10 mL, 10 %) y acetato de etilo (20 mL) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3x15mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina utilizando una mezcla de *n*-hexano, AcOEt 80:20, como eluyente.



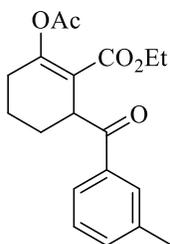
**2-Acetoxy-6-benzoíl-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6a)**

Rendimiento: 243 mg (77%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1761, 1720, 1683, 1597; RMN-<sup>1</sup>H: δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 7.57 (t, *J* = 6.7 Hz 1H, **CH**), 7.48 (dd, *J* = 7.6 Hz, 6.7, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 4.70 (m, 1H, **CH**), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.35-1.78 (m, 6H), 2.24 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 206.9, 203.2, 168.3, 164.5, 158.9, 135.9, 132.9, 128.6, 116.8, 60.5, 43.4, 29.3, 25.6, 21.0, 18.9, 13.9; HR-DART+: *m/z* calculado 317.13890 / observado 317.13838, error -1.65 ppm, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>, asignado a [M+H]<sup>+</sup>.



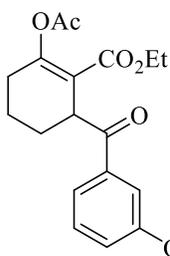
**Carbonato de 1-benzoil-4-fenilciclohexil etilo (8)**

Rendimiento: 268 mg (76%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1733, 1679; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 8.10 (m, 2H, **CH**), 7.47-7.33 (m, 3H, **CH**), 7.28-7.13 (m, 5H, **CH**), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.64-2.51 (m, 3H, **CH**, **CH<sub>2</sub>**), 2.09-1.83, (m, 6H, **CH<sub>2</sub>**), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**).



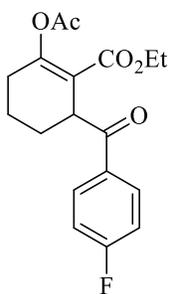
**2-Acetoxy-6-(3-metilbenzoil)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6b)**

Rendimiento: 247 mg (75%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1754, 1726, 1678, 1664; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.70-7.61 (m, 2H, **CH**), 7.40-7.23 (m, 2H, **CH**), 4.61 (m, 1H, **CH**), 3.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.41-1.81 (m, 6H, **CH<sub>2</sub>**), 2.16 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.70 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 200.8, 168.4, 164.6, 158.8, 138.4, 136.0, 133.7, 129.0, 128.5, 125.6, 116.9, 60.5, 43.5, 29.3, 25.6, 21.4, 21.0, 18.7, 13.7; HR-DART+: *m/z* calculado 331.15455 / observado 331.15494, error 1.19 ppm, C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>, asignado a [M+H]<sup>+</sup>.



**2-Acetoxy-6-(3-metoxibenzoil)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6c)**

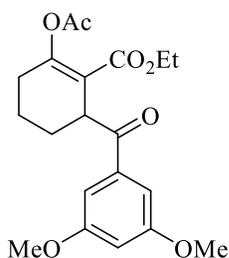
Rendimiento: 238 mg (69%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1762, 1722, 1686, 1591; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.58-7.38 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 7.32 (t, *J* = 8.0 HZ, 1H, **CH**), 7.15-6.81 (m, 1H, **CH**), 4.65-4.54 (m, 1H, **CH**), 4.19-3.88 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.79 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 2.28-1.10 (m, 6H, **CH<sub>2</sub>**), 2.13 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 0.99 (t, *J* = 7.1 HZ, 3H, **CH<sub>3</sub>**); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 200.3, 168.4, 164.5, 159.8, 158.9, 137.3, 129.64, 120.9, 119.4, 116.8, 112.8, 60.2, 55.2, 43.9, 29.3, 25.4, 21.0, 18.8, 14.2; HR-DART+: *m/z* calculado 347.14946 / observado 347.14981, error 0.99 ppm, C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>, asignado a [M+H]<sup>+</sup>.



**2-Acetoxy-6-(4-fluorobenzoyl)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6d)**

Rendimiento: 223 mg (70%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1762, 1720, 1683, 1663; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 8.09-7.95 (m, 2H, **CH**), 7.26-6.97 (m, 2H, **CH**), 4.69-4.56 (m, 1H, **CH**), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.4-1.87 (m, 6H, **CH**<sub>2</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 200.1, 168.7, 167.8, 165.2, 164.5, 133.2, 131.9, 131.7, 117.9, 116.4, 116.1, 60.9, 44.2, 29.5, 26.2, 19.7, 13.8; RMN-

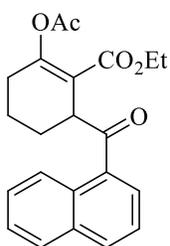
<sup>19</sup>F: δ -105.51; HR-DART+: *m/z* calculado 335.12948 / observado 335.12887, error -1.80 ppm, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>1</sub>O<sub>5</sub>, asignado a [M+H]<sup>+</sup>.



**2-Acetoxy-6-(3,5-dimetoxibenzoil)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6h)**

Rendimiento 271 mg (72%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1762, 1722, 1686, 1591; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, **CH**), 6.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, **CH**), 6.18 (s, 1H, **CH**), 4.29 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 3.81 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>), 1.54 (t, *J* = 7.1,

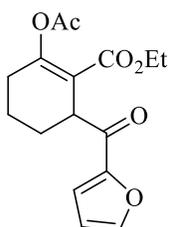
3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 200.2, 168.3, 164.5, 160.9, 159.0, 137.9, 116.9, 106.3, 105.1, 60.6, 55.6, 43.6, 29.3, 25.7, 21.1, 19.0, 14.0.



**2-Acetoxy-6-(1-naftoíl)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6j).**

Rendimiento 271 mg (74%). IR (cm<sup>-1</sup>): 1761, 1719, 1687; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 8.38-8.24 (m, 1H, **CH**), 7.95-7.89 (m, 2H, **CH**), 7.81-7.78 (m, 1H, **CH**), 7.49-7.42 (m, 3H, **CH**), 4.61 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, **CH**), 4.07-4.00 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.33-2.16 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.83-1.62 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>), 1.07 (t,

*J* = 7.3, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 204.1, 168.4, 164.9, 158.8, 135.9, 133.9, 132.2, 130.7, 128.4, 127.8, 126.9, 126.4, 125.5, 124.5, 116.8, 60.7, 47.6, 29.4, 24.9, 21.1, 19.1, 14.1.

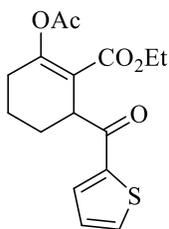


**2-Acetoxy-6-(2-furanilcarbonil)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6k)**

Rendimiento: 189 mg 62%. IR (cm<sup>-1</sup>): 1761, 1720, 1698, 1673; RMN-<sup>1</sup>H δ (ppm): 7.77 (dd, *J* = 1.7 Hz, 0.8 Hz, 1H, **CH**), 7.39 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, **CH**), 6.66 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, **CH**), 4.44 (dd, *J* = 6.2 Hz, 4.9 Hz, 1H,

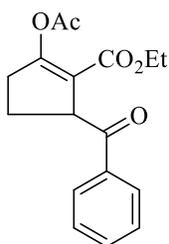
**CH**), 4.01 (q *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 2.46-1.76 (m, 6H, **CH**<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C δ (ppm): 189.9, 168.7, 159.6, 152.2, 147.9, 118.7, 117.9, 117.8,

112.7, 60.5, 45.3, 29.5, 26.6, 20.7, 19.8, 14.0; HR-DART+:  $m/z$  calculado 307.11816 / observado 307.11885, error 2.23 ppm,  $C_{16}H_{19}O_6$ , asignado a  $[M+H]^+$ .



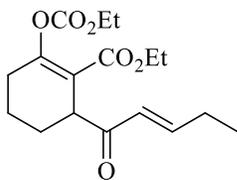
**2-Acetoxy-6-(2-tienilcarbonyl)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6l)**

Rendimiento 209 mg (62%). IR ( $cm^{-1}$ ): 1761, 1719, 1697, 720; RMN- $^1H$   $\delta$  (ppm): 7.82 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 1.1 Hz, 1H, **CH**), 7.64 (dd,  $J = 4.9$  Hz, 1.1 Hz, 1H, **CH**), 7.15 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H, **CH**), 4.45 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 4.9 Hz, 1H, **CH**), 4.03 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.35-1.87 (m, 6H, **CH<sub>2</sub>**), 2.23 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**); RMN- $^{13}C$   $\delta$  (ppm): 193.3, 168.4, 164.3, 159.3, 142.9, 133.5, 131.9, 128.2, 116.5, 60.6, 45.4, 29.4, 26.4, 21.1, 19.1, 13.8; HR-DART+:  $m/z$  calculado 323.09532 / observado 323.09463, error -2.12 ppm,  $C_{16}H_{19}O_5S_1$ , asignado a  $[M+H]^+$ .



**2-Acetoxy-5-benzoil-1-ciclopenten-1-carboxilato de etilo (16)**

Rendimiento: 211 mg (70%). IR ( $cm^{-1}$ ): 1757, 1712, 1683, 1176, 699; RMN- $^1H$   $\delta$  (ppm): 7.90-7.80 (m, 2H, **CH**), 7.60-7.50 (m, 1H, **CH**), 7.40 (m, 2H, **CH**), 4.80-4.70 (m, 1H, **CH**), 4.0 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.70 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.50-2.20 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.10 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**); RMN- $^{13}C$   $\delta$  (ppm): 200.5, 17.4, 162.8, 161.3, 136.1, 133.9, 133.2, 128.9, 118.2, 60.3, 49.2, 32.8, 24.8, 20.9, 14.0; HR-DART+:  $m/z$  calculado 303.12325 / observado 303.12381, error 1.87 ppm,  $C_{17}H_{18}O_5$ , asignado a  $[M+H]^+$ .



**(E)-2-((Etoxicarbonil)oxi)-6-(2-pentenoil)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (6o)**

Rendimiento: 233 mg (72 %) RMN- $^1H$   $\delta$  (ppm): 7.00 (dt,  $J = 15.6$ , 6.4 Hz, 1H, **CH**), 6.20 (dt,  $J = 15.6$ , 1.6 Hz, 1H, **CH**), 4.30 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 4.20-4.00 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.90 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, **CH**), 2.40-2.30 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 2.30-2.20 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.90-1.80 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**); RMN- $^{13}C$   $\delta$  (ppm): 199.7, 164.7, 158.0, 151.9, 149.5, 126.9, 117.3, 64.8, 60.7, 46.6, 28.9, 25.6, 25.3, 19.2, 14.2, 13.9, 12.2.

## 9. Referencias

### Introducción

1. Hoffman, R. W. *Elements of Synthetic Planning*, Springer-Verlag, Berlín, **2009**, p. 1.
2. Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*. Cambridge University Press, New York, **2004**, 4<sup>th</sup> Ed.
3. Tietze, L. F.; Beifuss, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105*, 137.
4. Tietze, L. F. (ed) *Domino Reactions* Wiley-VCH, Singapore, **2014**.
5. a) Vane, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 741. b) Samuelsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 805. c) Bergström, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 858.
6. Stork, G.; Maldonado, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5272

### Antecedentes

1. Winkler, F. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, *4*, 242.
2. Hine, J. *Physical Organic Chemistry*, 2 ed.; McGraw Hill Book Company, New York, 1962, p 258.
3. a) Lapworth, A. J. *Chem. Soc.* **1903**, 995. b) Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1904**, 1206. c) Lapworth, A.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2533. d) Lapworth, A.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1976.
4. Svirbely, W. J.; Roth, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3106.
5. Ching, W.-M.; Kallen, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6119.
6. Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, L. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; Van de Vusse, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564.
7. Pirrung, M. C.; Shuey, S. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890.
8. Effenberger, F.; Eichhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469.
9. a) North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146. b) Sukumaran, J.; Hanefeld, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 530. c) Gröger, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343. d) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313. Breuer, M.;

- Ditrich, Habicher, K. T.; Hauer, B.; Kebeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.
10. Mowry, D. T. *Chem. Rev.* **1948**, *49*, 189.
  11. Sofighaderi, S.; Setamdideh, D. *Orient. J. Chem.* **2013**, *29*, 1135.
  12. Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 3137.
  13. Wang, Z.; Fetterly, B.; Verkade, J. G. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 161.
  14. Khoa, N.-u., H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Sayed, H. R.; Abdi, S. H. R.; Singh, S.; Jasra, V. R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4361.
  15. He, B.; Li, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Synlett.* **2004**, 1776.
  16. Kurono, N.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Ohkuma, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6530.
  17. Belokon, Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W. Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724.
  18. Wang, J.; Wentoo, W.; Li, W.; Hu, X.; Shen, K.; Tan, Ch.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642.
  19. Khan, N. H.; Sadhikhon, A.; Maity, N. C.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H.; Sarovanan, S.; Bajaj, H.C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7073.
  20. Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R. Prathap, K. S.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *26*, 4511.
  21. Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343 – 349.
  22. Aoki, S.; Kotani, S.; Sugura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3547.
  23. Wang, X.; Tiang, S. K. *Synlett.* **2007**, *9*, 1416
  24. Deardorff, D. R.; Taniguchi, C. M.; Tafti, S. A.; King, Y.; Choi, S. Y.; Downey, K. J.; Nguyen, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7191.
  25. Baeza, A.; Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2005**, *37*, 2787.
  26. Au, T. A. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 743.
  27. Kolis, S. P.; Clayton, M. T.; Grutsch, J. L.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5707.
  28. a) Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*, **1992**, Wiley, New York. b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131. c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

29. a) Robinson, J. J. *Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762. b) Robinson, J. J. *Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876. c) Schöpf, C. Lehmann, G. Arnold, W. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779.
30. a) Michael, A. *J. Prak. Chem.* **1887**, *35*, 349. b). Michael, A. *J. Prak. Chem.* **1894**, *49*, 20. c) Bergmann, G. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, *10*, 179.
31. Bergström, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 858.
32. Patterson, J. W.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2506.
33. Morita, Y.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1785.
34. Dodd, J. H.; Gargipati, R. S.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4045
35. Tatsuta, K.; Tanaka, Y.; Kojima, M.; Ikeyami, H. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 14
36. Drochner, D.; Müller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 211.
37. Mori, S.; Takechi, S.; Shimizu, S.; Kida, S.; Iwakura, H.; Hajima, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1165.
38. Albright, J. D. *Tetrahedron*, **1984**, *39*, 3207.
39. Overman, L. E.; Sworin, M.; Burk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2685.
40. Park, O. S.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 81.
41. Ferrino, S. A.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 717
42. García, G. A.; Muñoz, H.; Tamariz, J. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 569.
43. Stork, G.; Takahoshi, T.; Kawamoto, I.; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272.

## Material y Métodos

1. Belokon, Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W. Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724.
2. Wang, J.; Wentoo, W.; Li, W.; Hu, X.; Shen, K.; Tan, Ch.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642.
3. Khan, N. H.; Sadhikhon, A.; Maity, N. C.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H.; Sarovanan, S.; Bajaj, H.C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7073.
4. Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R. Prathap, K. S.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *26*, 4511.
5. Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343 – 349.
6. Aoki, S.; Kotani, S.; Sugura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3547.
7. Wang, X.; Tiang, S. K. *Synlett.* **2007**, *9*, 1416

8. Deardorff, D. R.; Taniguchi, C. M.; Tafti, S. A.; King, Y.; Choi, S. Y.; Downey, K. J.; Nguyen, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7191.
9. Baeza, A.; Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M.; *Synthesis* **2005**, *37*, 2787.
10. Au, T. A. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 743.
11. Kolis, S. P.; Clayton, M. T.; Grutsch, J. L.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5707.

## **Resultados y Discusión**

1. Stork, G.; Maldonado, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5272.



## Tandem Michael addition–Claisen-type condensation of anions of O-ethyl carbonates of cyanohydrins to cyclohex-2-en-1-one

Héctor M. Torres Domínguez, Luis A. Maldonado & Ronan Le Lagadec

To cite this article: Héctor M. Torres Domínguez, Luis A. Maldonado & Ronan Le Lagadec (2017): Tandem Michael addition–Claisen-type condensation of anions of O-ethyl carbonates of cyanohydrins to cyclohex-2-en-1-one, Synthetic Communications, DOI: [10.1080/00397911.2017.1322106](https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1322106)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2017.1322106>

View supplementary material [↗](#)

Accepted author version posted online: 27 Apr 2017.  
Published online: 27 Apr 2017.

Submit your article to this journal [↗](#)

Article views: 10

View related articles [↗](#)

View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=lcyc20>

## Tandem Michael addition–Claisen-type condensation of anions of *O*-ethyl carbonates of cyanohydrins to cyclohex-2-en-1-one

Héctor M. Torres Domínguez, Luis A. Maldonado, and Ronan Le Lagadec

Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, México D.F., Mexico

### ABSTRACT

A one pot method for the synthesis of ethyl 2-acetoxy-6-arylcyclohex-1-ene-1-carboxylates and ethyl 2-acetoxy-6-heterocarbonylcyclohex-1-ene-1-carboxylates through Michael addition of the anions of ethyl carbonates of cyanohydrins to cyclohex-2-en-1-one and subsequent reaction with acetic anhydride is described. These compounds are potential intermediates for the synthesis of 9,10-antraquinone and heterofused 1,4-naphthoquinone derivatives.

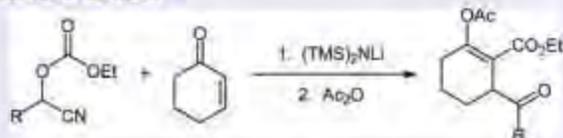
### ARTICLE HISTORY

Received 13 December 2016

### KEYWORDS

Cyanohydrins; cyclohexene carboxylates; tandem Michael addition–Claisen condensation

### GRAPHICAL ABSTRACT



## Introduction

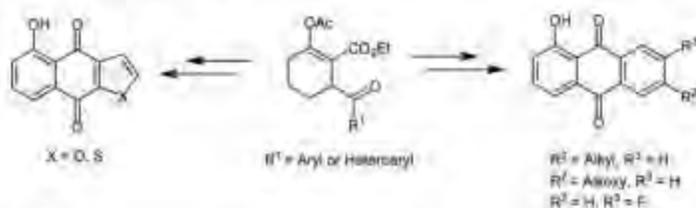
Ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate has been used for the preparation of diverse compounds and two very recent examples include the synthesis of coumarin derivatives<sup>[1]</sup> and the synthesis of tricyclic indoles for affinity against translocator protein 18 kDa.<sup>[2]</sup> In particular, substituted ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate such as ethyl 2-acetoxy-6-arylcyclohex-1-ene-1-carboxylates and ethyl 2-acetoxy-6-heterocarbonylcyclohex-1-ene-1-carboxylates have the appropriate functionality to be used as intermediates for the synthesis of 9,10-antraquinones and heterofused 1,4-naphthoquinones. For example, aromatization of the cyclohexene ring affords compounds<sup>[3]</sup> which in principle could suffer acid-promoted cyclization to the tricyclic derivatives (Scheme 1).

Within this context, tandem reactions (also called domino reactions) are an important and useful class of processes that allow sequential single bond forming that can lead to the construction of complex structures with multifunctional groups in “one pot” conditions.<sup>[4,5]</sup> Among several types, this kind of chemical transformation is the sequence

**CONTACT** Ronan Le Lagadec [ronan@unam.mx](mailto:ronan@unam.mx) Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico.

Supplemental data (full experimental detail, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra, IR, and MS data) can be accessed on the publisher's website.

© 2017 Taylor & Francis



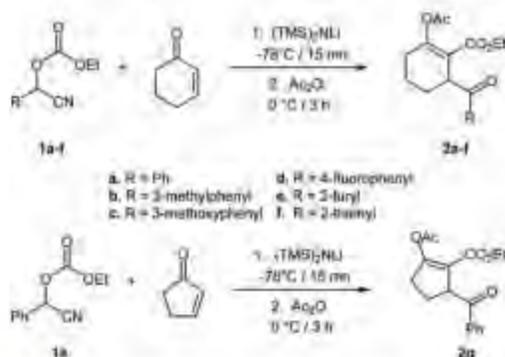
Scheme 1. Potential applications of substituted ethyl 2-acetoxycyclohexen-1-carboxylates in the synthesis of 9,10-anthraquinones and heterofused-1,4-naphthoquinones.

of Michael addition–Claisen-type condensation. Examples of the applications of this combination of reactions include the synthesis of tricyclic compounds in which the central cycle is formed by a Michael addition of the anion of ethyl 2-methylbenzoate derivative to a cyclohex-2-en-1-one followed by a Claisen-type condensation, as in the synthesis of antitumor antibiotic aureoic acid.<sup>[6]</sup> In a more recent example, the Michael addition of these anions to pyranones followed by a Claisen condensation leads to the preparation of (R)- and (S)-semi-vioxanthin.<sup>[7]</sup> An annulation reaction using 3-(phenylthio)-1-(trimethylsilyloxy)-1-methoxy-1,3-butadiene as a nucleophile in the Michael addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds gave an adduct which produced through a Claisen condensation an annulated compound used in the synthesis of sesquiterpenes ( $\pm$ )-aristolone and ( $\pm$ )-fukinone.<sup>[8]</sup>

On the other hand, protected cyanohydrins are useful synthetic equivalents of acyl anion synthons.<sup>[9]</sup> This reactivity has also been exploited in cyclization reactions, for instance, in the synthesis of prostaglandin (+)-PGF<sub>2a</sub> by an intramolecular nucleophilic substitution of the *O*-ethoxyethyl cyanohydrin anion with a tosylate to generate the five-membered ring of the prostaglandin.<sup>[10]</sup> In a related tandem Michael addition–aldol reaction, the anion of a *O*-silyl cyanohydrin was used in a conjugate addition to 2-butenolide, followed by a reaction with substituted benzaldehyde to prepare biologically active diequatorial furofuran lignin methyl piperitol.<sup>[11]</sup>

*O*-Ethyl carbonates of cyanohydrins have, in addition to the acidic  $\alpha$ -hydrogen of the CN group which can be removed with a strong base to generate a nucleophilic center, an electrophilic carbon in the carbonyl of the carbonate. The presence of both kinds of reactivity makes these compounds interesting intermediates for tandem-type reactions.

We hypothesized that the anion of a *O*-ethyl carbonate of a cyanohydrin would suffer Michael addition with cyclohex-2-en-1-one to generate an enolate. This enolate could subsequently react with the carbonyl of the carbonate group by a Claisen-type condensation to produce an  $\alpha$ -acylated ketone which could be susceptible of further transformations. As a part of our research program toward the synthetic exploitation of anions of *O*-ethyl carbonates of cyanohydrins of unsaturated aldehydes in Michael addition reactions to cycloalk-2-en-1-ones, we wish to report the straightforward preparation of ethyl 2-acetoxy-6-arylcyclohex-1-ene-1-carboxylates and ethyl 2-acetoxy-6-heterocarbonylcyclohex-1-ene-1-carboxylates (Scheme 2) using Michael addition–Claisen-type condensation strategy, followed by a reaction with acetic anhydride.



Scheme 2. One-step synthesis of **2a–g** from cyanohydrin carbonates **1a–f**.

## Results and discussion

First, we investigated the reaction conditions between the *O*-ethyl carbonate of the cyanohydrin of benzaldehyde **1a** and cyclohex-2-en-1-one. The anion of **1a** formed in the presence of two equivalents of a base, reacted with cyclohex-2-en-1-one and after addition of 1.3 equivalent of acetic anhydride, the expected product **2a** was isolated. When  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$  was used as a base and the reaction time was 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Table 1, entry 1), compound **2a** was obtained in low yield (12%). However, an increase in the reaction time for an additional 15 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Table 1, entry 2) leads to a much higher yield of 77%. Addition of 2 equivalents of HMPA barely modified the yield (Table 1, entry 3). With the replacement of  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$  by LDA (Table 1, entry 4), almost no changes were observed, while the use of NaH in DMF at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Table 1, entry 5) produced **2a** in only 5% yield with 45% of recovered **1a**, along with uncharacterized products. Finally, the use of conditions of entry 2 followed by stirring the reaction mixture with acetic anhydride for up to 5 h did not allow any substantial modification of the yield. So, based on those observations, the conditions of entry 2, with  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$  as the base, were used for all reactions described in this work.

The extension of the reaction conditions to other aromatic protected cyanohydrins gave the corresponding products (**2b–2f**) in good yields (Table 2). It is worth noting that substitution of the cyclohexene ring affected the reaction. When 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one was reacted with cyanohydrin **1a** under the same reaction conditions, a mixture of unreacted **1a**, 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one and decomposition products is

Table 1. Optimization of reaction conditions for the synthesis of **2a**.

Entry	Base	Solvent	Reaction condition <sup>a</sup>	Yield (%)
1	$(\text{TMS})_2\text{NLi}$	THF	15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$	12
2	$(\text{TMS})_2\text{NLi}$	THF	15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 15 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$	77
3	$(\text{TMS})_2\text{NLi}$	THF/HMPA	15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 15 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$	78
4	LDA	THF	15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ followed by 15 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$	76
5	NaH	DMF	30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$	5

<sup>a</sup>Reactions were conducted with 1.0 mmol of **1a** with 2.2 eq. of base and 1 eq. of cyclohex-2-en-1-one, followed by stirring at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 3 h with 1.3 eq. of acetic anhydride.

Table 2. Synthesized compounds 2a–g.<sup>a</sup>

Entry	Cyanohydrin	R	Product	Yield (%)
1	1a	Phenyl	2a	77
2	1b	3-Methylphenyl	2b	75
3	1c	3-Methoxyphenyl	2c	69
4	1d	4-Fluorophenyl	2d	70
5	1e	2-Furyl	2e	62
6	1f	2-Thienyl	2f	65
7 <sup>b</sup>	1a	Phenyl	—	0
8 <sup>c</sup>	1a	Phenyl	2g	70

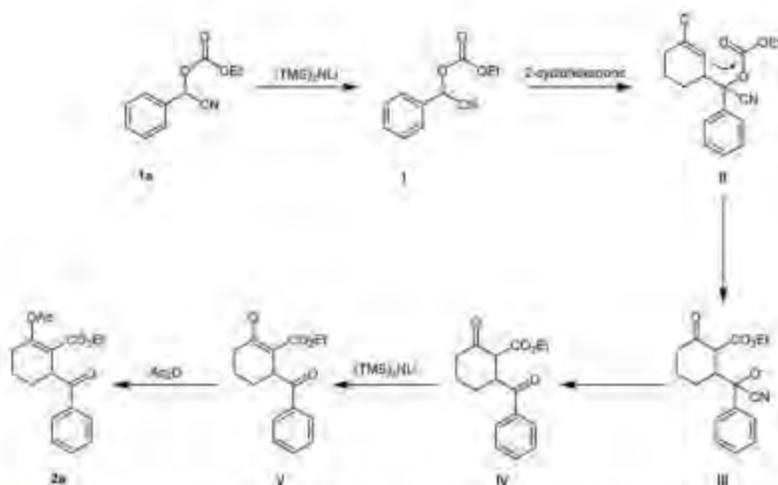
<sup>a</sup>Reaction conditions: 1.0 mmol of 1a–f, 2.2 mmol of (TMS)<sub>2</sub>NLi, and 1.0 mmol of cycloalk-2-en-1-one were stirred in THF for 15 min at –78 °C and 15 min at 0 °C, followed by addition of 1.3 mmol of acetic anhydride and stirring at 0 °C for 3 h.

<sup>b</sup>4,4-Dimethylcyclohex-2-en-1-one was used.

<sup>c</sup>Cyclopent-2-en-1-one was used.

obtained. It is known that Michael addition of nucleophiles such as anions of malonates to 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one is precluded, probably due to steric effects.<sup>[12a]</sup> Recently, this transformation has been achieved in good yields using organocatalysis methods.<sup>[12b]</sup> However, we did not study further this reaction as we considered it out of the scope of the present work. To expand the reach of the reaction, cyclopent-2-en-1-one was reacted with 1a, and the expected compound 2g was isolated in 70%.

A plausible reaction mechanism for this conversion, exemplified by the *O*-ethyl carbonate of the cyanohydrin of benzaldehyde is presented in Scheme 3. It involves the Michael addition of the anion I to cyclohex-2-en-1-one to afford enolate II followed by *C*-ethoxycarbonyl migration and cyanide expulsion to give diketo ester IV. The second equivalent of lithium bis(trimethylsilyl)amide is used to form enolate V which is trapped by acetic anhydride leading to the formation of ethyl 2-acetoxy-6-benzoylcyclohex-1-en-1-carboxylate 2a.



Scheme 3. Proposed mechanism for the tandem Michael addition–Claisen-type condensation reactions.

## Conclusion

In summary, we developed a facile method to prepare in good yields the potentially useful ethyl 2-acetoxy-6-arylcyclohex-1-ene-1-carboxylates and ethyl 2-acetoxy-6-heterocarbonylcyclohex-1-ene-1-carboxylates for the synthesis of tricyclic compounds. A possible mechanism has been proposed to explain the transformations from cyanohydrin carbonates to compounds **2a-g**.

## Experimental section

All reagents were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. All reactions were performed under an inert atmosphere of dry N<sub>2</sub>. Compounds **1a**,<sup>[13]</sup> **1b**,<sup>[14]</sup> **1c**,<sup>[15]</sup> **1d**,<sup>[16]</sup> **1e**,<sup>[13]</sup> and **1f**<sup>[17]</sup> were prepared according to the procedures reported in the literature. Tetrahydrofuran was dried over Na/benzophenone and distilled prior to use. Preparative chromatography plates (20 × 20 cm) of silica gel (P7UV254 Macherey-Nagel) were used for isolation and purification of reaction products. NMR spectra were obtained on a Bruker GX300 spectrometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 300.53 MHz. <sup>13</sup>C spectra were recorded at 75.56 MHz. <sup>19</sup>F spectra were recorded at 282.23 MHz. Chemical shifts ( $\delta$ ) and coupling constants ( $f$ ) are expressed in ppm and Hz, respectively. Multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet. The infrared spectra were recorded on an Alpha ATR spectrometer from Bruker optic. High-resolution mass spectrometry spectra (HR-MS) were recorded on a Jeol IMS-T100LC apparatus.

### Standard reaction procedure for the synthesis of ethyl 2-acetoxy-6-arylcycloalk-1-en-1-carboxylates

The *O*-ethyl carbonate of the cyanohydrin of the aldehyde (**1a-f**, 1.0 mmol) was dissolved in 1.0 mL of dry THF and added dropwise to a 1.0 M solution of lithium bis(trimethylsilyl) amide (2.2 mL, 2.2 mmol) in THF at -78 °C. After stirring the reaction mixture for 5 min at -78 °C, cycloalk-2-en-1-one (1.0 mmol) dissolved in 1 mL of dry THF was added and the reaction mixture was stirred for 15 min and then for an additional 15 min at 0 °C. Acetic anhydride (133 mg, 1.3 mmol) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Dilute (10%) hydrochloric acid (11 mL, 3.0 mmol) and ethyl acetate (20 mL) were added to the reaction mixture and the organic phase was washed with H<sub>2</sub>O (3 × 15 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (hexane: AcOEt, 80:20).

## Acknowledgments

Financial support from DGAPA-UNAM (PAPIIT Project IN-207316) is acknowledged. We thank C. García, I. Pérez and L. Velasco for assistance in obtaining mass spectrometry data.

## Funding

Financial support from DGAPA-UNAM (PAPIIT Project IN-207316) is acknowledged.

## References

- [1] (a) Zhang, R.; Liu, J.; Zhang, Y.; Hou, M.; Zhang, M.; Zhou, F.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 76–83; (b) Samadzadeh, M.; Nouri, S.; Moghadam, F. K. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6089–6103.
- [2] Wadsworth, H.; Jones, P. A.; Chau, W.; Durrant, C.; Foulade, N.; Passmore, J.; O'Shea, D.; Wynn, D.; Morisson-Iveson, V.; Ewan, A.; Thaning, M.; Mantzilas, D.; Gausemel, I.; Khan, I.; Black, A.; Ivory, M.; Trigg, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1308–1313.
- [3] For a recent reference on aromatization see Mal, D.; Pahari, P.; De, S. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11781–11792.
- [4] (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; (b) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; (c) Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York, NY, 1992.
- [5] For applications in natural products synthesis, see Turč, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
- [6] Dodd, J. H.; Garigipati, R. S.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4045–4049.
- [7] Drochner, D.; Müller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 211–215.
- [8] Prasad, C. V. C.; Chan, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 120–124.
- [9] (a) Stork, G.; Maldonado, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286–5287; (b) Au, A. T. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 749–754.
- [10] Stork, G.; Takahashi, T.; Kawamoto, I.; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272–8273.
- [11] Ogiku, T.; Yoshida, S.; Takahashi, M.; Kuroda, T.; Ohmizu, H.; Iwasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4473–4476.
- [12] (a) Barbee, T. R.; Guy, H.; Heeg, M. J.; Alhizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6773–6781; (b) Li, P.; Wen, S.; Yu, F.; Liu, Q.; Li, W.; Wang, Y.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 753–756.
- [13] Au, A. T. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 743–748.
- [14] Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Bera, P. K.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 907–912.
- [15] Kashdan, D. S.; Schwartz, J. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2638–2643.
- [16] Thasana, N.; Prachyawarakorn, V.; Tontoolarug, S.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1019–1021.
- [17] Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Bera, P. K.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 255–260.