



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

USO DE CARBONATOS DE CIANOHI DRINAS EN REACCIONES CONSECUTIVAS PARA
FORMAR ÉSTERES DE ÁCIDOS β -CETO- β' -CICLOALCANO CARBOXÍLICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL

DIRECTOR : JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, 19 AGOSTO del 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**USO DE CARBONATOS DE CIANOHI DRINAS EN REACCIONES CONSECUTIVAS PARA
FORMAR ÉSTERES DE ÁCIDOS β -CETO- β' -CICLOALCANO CARBOXÍLICOS**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL

JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, 19 AGOSTO del 2022

Este trabajo se realizó en el laboratorio 201-B de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Alfredo Vázquez Martínez, a quien agradezco sus enseñanzas y el apoyo incondicional para el desarrollo de este trabajo.

Los resultados del presente trabajo se publicaron en la revista RSC Advances 2021, 11, 33235. DOI: 10.1039/d1ra05187c

Jurado asignado

Presidente	Dr. Roberto Martínez
Vocal	Dr. Moisés Romero Ortega
Vocal	Dr. Rene Miranda Ruvalcaba
Vocal	Dr. Fernando León Cedeño
Secretario	Dr. Luis Ángel Polindara García

M. en C. Diego Fernando Madroñero Carvajal
Sustentante

Dr. Alfredo Vázquez Martínez
Asesor

A mis Padres
Isaias Madroñero y Elsa Carvajal
A mi prometida
Nicole Flórez

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de desarrollar mis estudios de posgrado.

A mi asesor Dr. Alfredo Vázquez Martínez, por el apoyo y motivación durante toda mi formación tanto académica como profesional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAYT) por la beca de doctorado No de CVU 770958.

A los miembros de mi comité tutor Dr. Luis Polindara y Dr. Joaquín Tamariz por sus aportaciones durante la realización del proyecto de investigación.

A los miembros del jurado, por sus observaciones y contribuciones para enriquecer el presente trabajo.

Al personal de la USAII por la realización de los experimentos de espectroscopía y espectrometría.

A mi padre Isaias Madroñero y a mi madre Elsa Carvajal por su apoyo incondicional, porque sin ellos no lo habría logrado.

A mi querida Nicole Flórez por todo su amor, cariño y todo el apoyo recibido a lo largo de estos 4 años.

A todos mis amigos que formaron parte en esta etapa de mi vida, por su apoyo y sus consejos.

Tabla de contenido

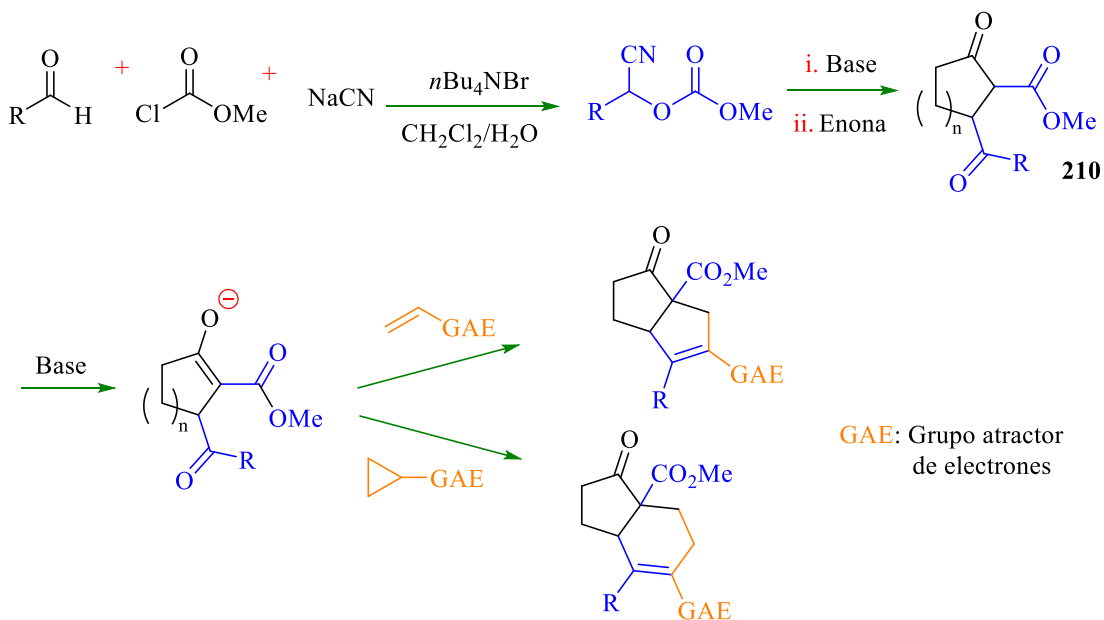
ABREVIATURAS	7
1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	10
3. ANTECEDENTES	12
3.1. Cianohidrinas	12
3.2. Cianohidrinas quirales	18
3.3. Cianohidrinas en síntesis total	20
3.4. Cianohidrinas como equivalentes sintéticos de carbaniones acilo.	28
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
5. HIPÓTESIS	43
6. OBJETIVO	44
6.1. Objetivo general	44
6.2. Objetivos específicos	44
7. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS	45
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
9. PERSPECTIVAS	66
10. CONCLUSIONES	67
10.1. Conclusión general	67
10.2. Conclusiones particulares	67
11. SECCIÓN EXPERIMENTAL	69
11.1. Información general	69
11.2. Preparación de los cianocarbonatos	70
11.2.1 Método A	70
11.2.2 Método B	70
11.3. Procedimiento general para las adiciones conjugadas	78
12. BIBLIOGRAFÍA	159
13. PUBLICACIÓN	163

ABREVIATURAS

CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
HMPA	Hexametilfosforamida
KHMDS	Hexametildisililamida de potasio
LDA	Diisopropilamido de litio
LiHMDS	Hexametildisililamida de litio
RCM	Metatesis de cierre de anillo
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrogeno
TBDMSCN	Cianuro de <i>t</i> -Butildimetilsilano
TBDPSCN	Cianuro de <i>t</i> -Butildifenilsilano
TBS	Cloruro de <i>t</i> -Butildimetilsilano
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
TESCN	Cianuro de trietilsilano
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSCN	Cianuro de tetrametilsilano
UGI-4CR	Reacción de Ugi de 4 componentes

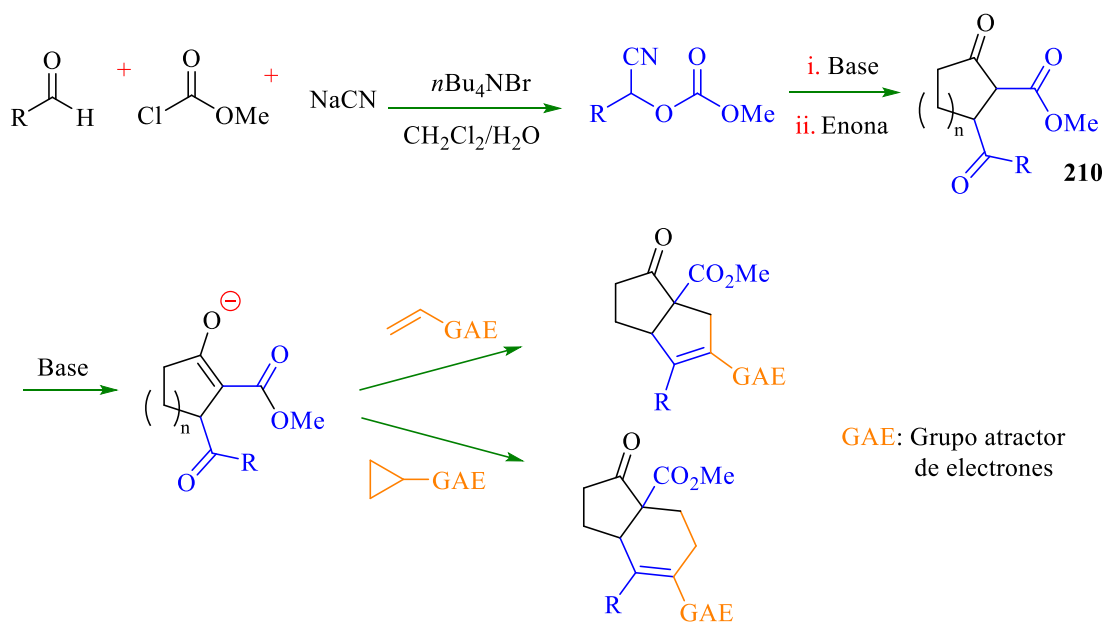
1. RESUMEN

A continuación, se presenta una metodología para la construcción de compuestos cíclicos, la cual consiste en llevar a cabo dos adiciones nucleofílicas consecutivas. La primera etapa consiste en la adición conjugada de aniones de litio derivados de cianohidrinan *O*-protegidas (cianocarbonatos) sobre cicloalquenonas, con la transferencia concomitante del grupo alcóxicarbonilo para producir compuestos tricarbónicos. Durante la segunda adición, el enolato resultante de la adición de Michael interacciona con un electrófilo adecuado para llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular. En total se sintetizaron 23 cianocarbonatos, 25 compuestos tricarbónicos y 7 compuestos cíclicos.



ABSTRACT

A synthetic methodology for constructing cyclic compounds consisting of two consecutive nucleophilic additions is presented. During the first step, lithium anions derived from O-protected cyanohydrins (cyanocarboxylates) were added onto cycloalkenones, with a concomitant transfer of the alkoxy-carbonyl group to produce tricarbonyl compounds. The enolate resulting from the previous step reacts with a suitable electrophile to undergo the intramolecular cyclization reaction in the second addition. In total, 23 cyanocarboxylates, 25 tricarbonyl compounds and 7 cyclic compounds were prepared.



2. INTRODUCCIÓN

La innumerable cantidad de compuestos orgánicos que existen en nuestro planeta “representa un universo maduro para explorarse”.^[1] Una herramienta fundamental en esta empresa de vastas dimensiones es la síntesis orgánica, disciplina de la química orgánica que ha experimentado un crecimiento impresionante en los últimos años, sobre todo en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que han permitido la obtención de moléculas de gran complejidad estructural de manera eficiente. Dentro de las metodologías que permiten formar enlaces C-C podemos encontrar las reacciones tándem, también conocidas como reacciones en cascada o dominó, las cuales son una estrategia práctica para lograr la formación de múltiples enlaces secuencialmente, simplificando la construcción estructural de las moléculas orgánicas.^[2]

Una de las estrategias empleadas para mejorar la eficiencia de los procesos orgánicos, consiste en llevar a cabo la formación de dos o más enlaces C-C en el mismo matraz de reacción (proceso “*one-pot*” en inglés).^[3] Las transformaciones de este tipo permiten la conversión rápida y eficiente de compuestos simples en moléculas estructuralmente más complejas. Ejemplos de tales operaciones se pueden encontrar en la reacción de Diels-Alder^[4] y la anillación de Robinson entre muchas más.^[5] En ambas reacciones, por medio de la formación de varios enlaces C-C se construyen unidades de ciclohexeno a partir de dos componentes simples. La construcción de compuestos cíclicos tiene mucha importancia dentro del campo de la síntesis orgánica, debido a que estos sistemas se encuentran presentes con frecuencia en el esqueleto de muchos compuestos, sobre todo en productos de origen natural.

Por otra parte, la formación de ciclos es otra de las estrategias importantes para construir moléculas orgánicas complejas,^[6] debido a que muchos compuestos naturales presentan este tipo de estructuras^[7] y se puede lograr mediante procesos iónicos,^[8] radicalarios,^[9] pericíclicos,^[10] y por metátesis de cierre de anillo.^[11] En ocasiones, estas

ingeniosas técnicas son necesarias para la síntesis total de productos naturales tanto simples como complejos.

A continuación, se presenta un modelo para la construcción de compuestos cíclicos, el cual consiste en llevar a cabo dos adiciones nucleofílicas consecutivas. La primera consiste en la adición conjugada de un anión derivado de un cianocarbonato sobre una enona. Durante la segunda adición, el enolato resultante de la reacción de Michael interacciona con un electrófilo adecuado para llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular. Estas operaciones se pueden llevar a cabo en el mismo matraz de reacción (proceso *one-pot*), o llevando a cabo las adiciones de manera separada.

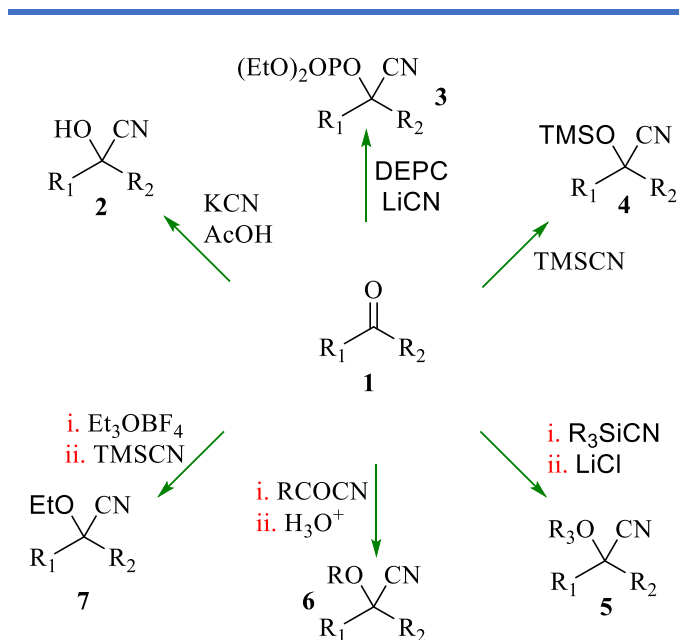
3. ANTECEDENTES

3.1. Cianohidrininas

Una cianohidrina es un compuesto orgánico que contiene un grupo ciano y un grupo hidroxilo, unidos al mismo átomo de carbono, es decir son α -hidroxinitrilos producto de la adición de HCN al carbonilo de aldehídos y cetonas. La propiedad química sobresaliente de las cianohidrininas es su fácil conversión a α -hidroxiácidos y derivados,^[12] β -aminoalcoholes^[13] y α -hidroxialdehídos.^[14] Las cianohidrininas tienen un considerable potencial sintético como bloques de construcción en síntesis orgánica; sin embargo, su uso está disminuyendo a medida que se desarrollan nuevas rutas de síntesis.

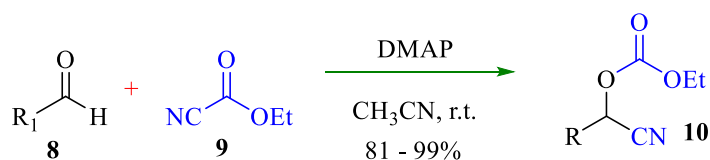
En cuanto a la síntesis de cianohidrininas, la adición directa de cianuro de hidrógeno se usa comúnmente en la industria; no obstante, existen otros métodos que se emplean particularmente en un entorno de laboratorio, los cuales se muestran en el Esquema 1.^[15] El ácido cianhídrico (HCN) es la fuente de cianuro más simple para la adición a compuestos carbonílicos. Sin embargo, este reactivo es extremadamente tóxico y difícil de manejar. Por tal razón, a lo largo del tiempo se han desarrollado diferentes tipos de reactivos, los cuales son más seguros de manipular, y de menor toxicidad, como por ejemplo cianuros de acilo,^[16] cianoformiatos de alquilo^[17] o cianuros de silicio.^[18] Debido a que la formación de las cianohidrininas es fácilmente reversible, incluso en condiciones ligeramente básicas y con el fin de favorecer la formación de estos compuestos se han desarrollado métodos que atrapan el alcóxido de cianohidrininas formando derivados *O*-protegidos.

La adición nucleofílica de cianuro a compuestos carbonílicos es un método poderoso para la construcción de enlaces C-C y representa una herramienta invaluable en la síntesis orgánica. Aunque el cianuro de hidrógeno (HCN) es la fuente de cianuro más simple para la cianación de compuestos de carbonilo, es muy tóxico y difícil de manejar.



Esquema 1. Métodos de síntesis de cianohidrinas.

Para dar solución a este problema, Kotani reportó la síntesis de cianocarbonatos usando cianoformiato de etilo como fuente de cianuro, y como grupo protector del hidroxilo, en presencia de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Este sistema proporciona un método conveniente para la adición de cianuro a compuestos carbonílicos sin usar catalizadores metálicos (Esquema 2).^[19]

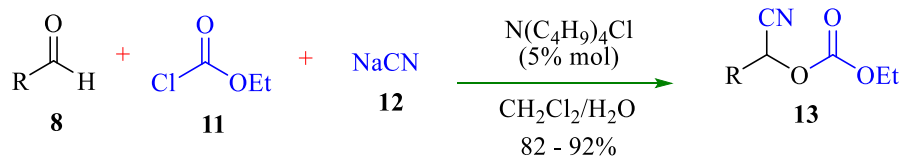


Aldehídos : PhCH₂CH₂CHO, *i*PrCHO, *t*BuCHO, PhCHO, 4-MeOC₆H₄CHO
4-BrC₆H₄CHO, 2-Furfural, 1-Naftaldehído

Esquema 2. Cianación de aldehídos con cianoformiato de etilo catalizada por DMAP.

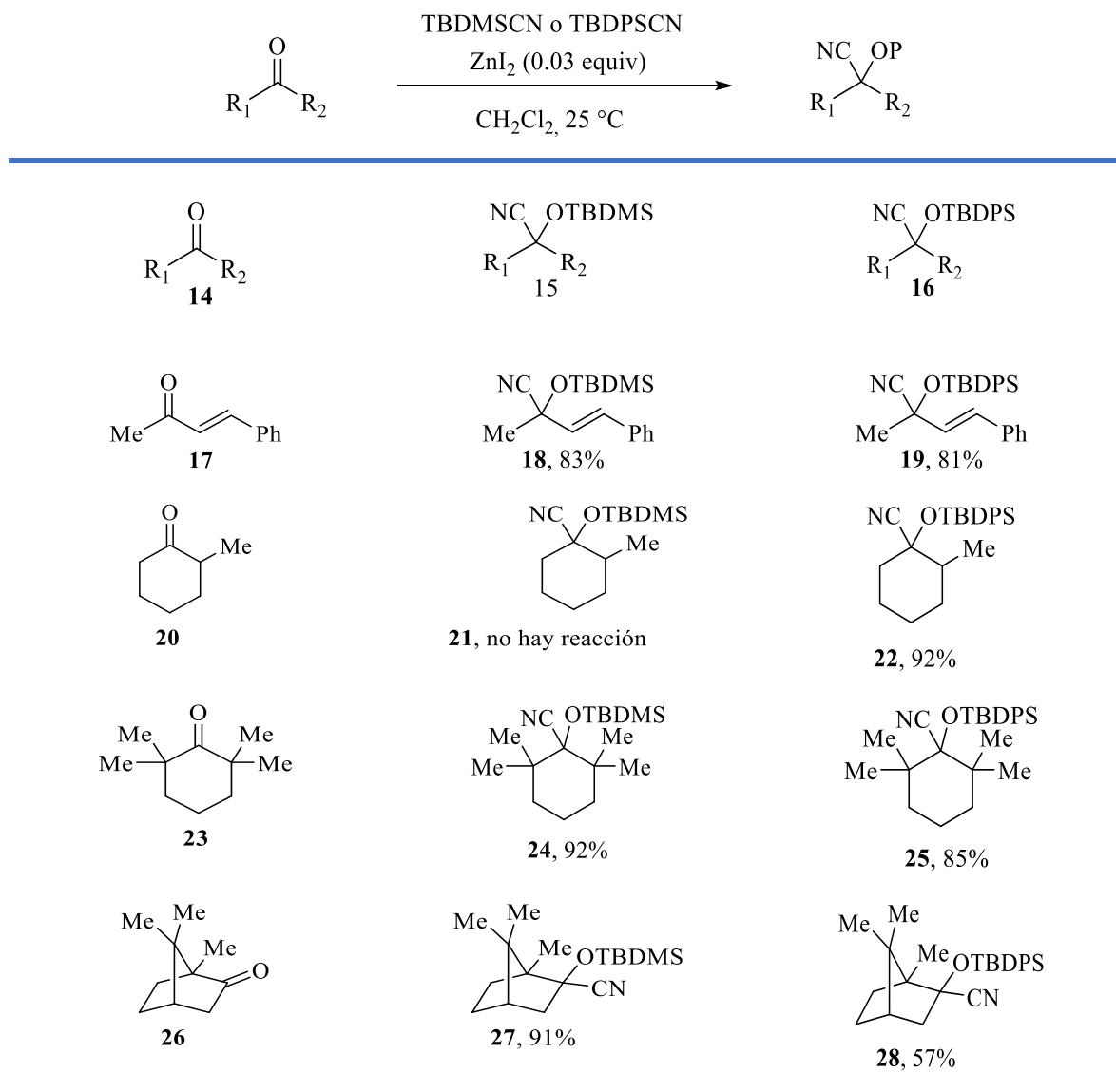
De igual manera, se han desarrollado métodos de síntesis que se llevan a cabo en medios bifásicos con catalizadores de transferencia de fase como cloruro o bromuro de tetra-*n*-butilamonio con el objeto de hacer soluble en la fase orgánica al ion cianuro. La combinación del aldehído, cloroformiato de etilo, cianuro de sodio o potasio y *n*Bu₄NCl en

diclorometano/agua, permite obtener las cianohidrinas protegidas **13** en buenos rendimientos (Esquema 3).^[20]



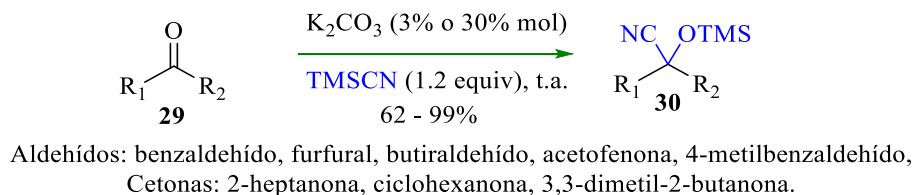
Esquema 3. Síntesis de cianocarbonatos en medio bifásico $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$.

La adición catalizada de cianuro de trimetilsilano (TMSCN) a aldehídos y cetonas por un ácido de Lewis, es un proceso conocido. La adición de cianuros de trialquilsilano voluminosos como el de trietilsilano (TESCN), triisopropilsilano o el de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCN), está restringido en gran medida a aldehídos y cetonas estéricamente no comprometidas.^[21] En 1993, Golinsky realizó la adición de TBDMSCN y cianuro de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCN) a cetonas con impedimento estérico. Los productos se obtuvieron con buenos rendimientos bajo la catálisis por ácido de Lewis (ZnI_2 , CH_2Cl_2 , 25 °C) o base (KCN, éter 18-corona-6, CH_2Cl_2 , 25 °C) como se puede ver en la Tabla 1.^[21]

Tabla 1. Adición de TBDMSCN y TBDPSCN a cetonas.

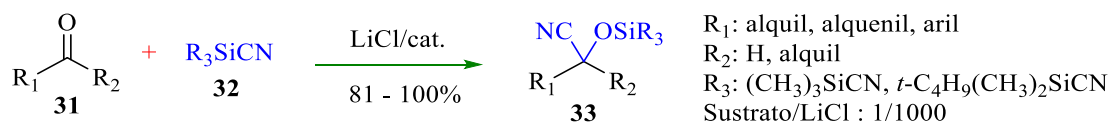
El uso de catalizadores heterogéneos permite la simplificación de la etapa de purificación a una filtración simple, separando el catalizador del medio de reacción. La catálisis básica heterogénea que incluye sales inorgánicas y orgánicas es un área de creciente interés. La adición de TMSCN a compuestos carbonílicos usando K_2CO_3 como catalizador heterogéneo, dio como resultado las correspondientes cianohidrin *O*-protegidas en un intervalo de tiempo que va de 20 minutos a 24 horas con rendimientos que van del 62 al 99% (Esquema 4). La reacción fue llevada a cabo sin solvente a temperatura ambiente. Además, se encontró que era posible usar sales orgánicas quirales como catalizadores para llevar a

cabo la versión asimétrica y proporcionar los productos correspondientes con hasta un 99% de rendimiento químico y un 12.4% de ee.^[22]



Esquema 4. Cianosililación de compuestos carbonílicos catalizada por K_2CO_3 .

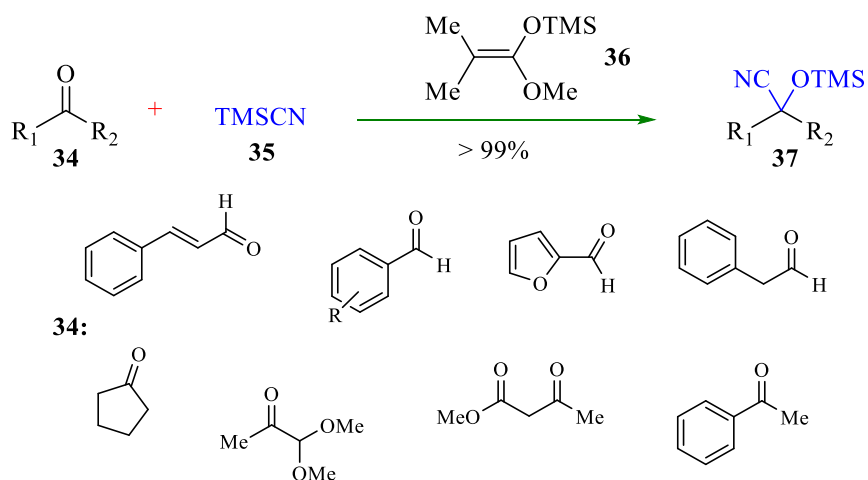
La cianosililación de compuestos carbonílicos es un procedimiento eficiente para la síntesis de cianohidrinan sililadas, que se convierten fácilmente en compuestos funcionalizados útiles. Ohkuma reportó otro método para la obtención de cianohidrinan *O*-sililadas, el cual usa cloruro de litio como catalizador altamente efectivo para la cianosililación de diferentes aldehídos y cetonas. La reacción transcurre suavemente con una relación molar sustrato/catalizador de 1000-1, a temperatura ambiente (20-25 °C) y bajo condiciones libres de solventes (Esquema 5). Los mejores resultados se obtienen cuando se usan aldehídos insaturados como sustratos, los cuales dan porcentajes de rendimiento cuantitativos. Los productos de cianación **33** pueden aislarse por destilación directa de la mezcla de reacción.^[23]



Esquema 5. Síntesis de cianohidrinan *O*-sililadas.

Los agentes nucleofílicos neutros (no aniónicos) presentan nucleofilicidad hacia muchos sustratos electrofílicos en diversas reacciones de formación de enlaces C-C.^[24] Sin embargo, no se han explorado las posibilidades de usar nucleófilos neutros como organocatalizadores para promover reacciones químicas. Con estas consideraciones, Tian^[24] investigó sobre el potencial de los nucleófilos neutros para actuar como organocatalizadores de reacciones nucleofílicas o electrófilas. Como ejemplo de reacción, usó la cianosililación de

aldehídos y cetonas, ya que los productos de la síntesis de cianohidrinas provenientes de aldehídos o cetonas sensibles a ácido o base son difíciles de obtener, o se forman con bajos rendimientos. Tian encontró una solución a este problema al obtener cianohidrinas en medio neutro usando 1-metoxi-2-metil-1-(trimetilsiloxi)propeno (**36**) como nucleófilo, ya que este es capaz de catalizar eficientemente la cianación (cianosililación y cianocarbonatación) de varios aldehídos y cetonas (Esquema 6). Cabe señalar que este método fue el primero que utilizó la organocatálisis como método para la cianosililación.



Esquema 6. Síntesis de cianohidrinas en medio neutro.

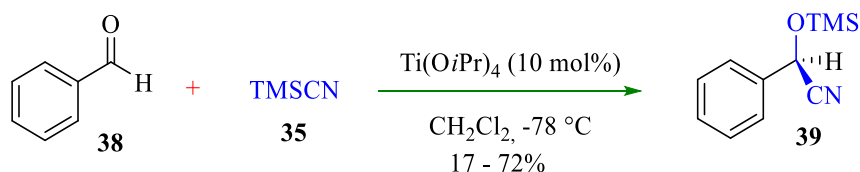
Las cianohidrinas quirales son bifuncionales y pueden transformarse de manera conveniente para producir una serie de compuestos biológicamente importantes. Impulsados por la potencial aplicación de las cianohidrinas quirales, en las últimas décadas se han producido excelentes informes sobre la cianación enantioselectiva.^[25] Para este tipo de reacciones se han usado como catalizadores: enzimas, péptidos y complejos de V, Mn, Ti, Al, o iones metálicos lantánidos, los cuales se han utilizado en condiciones homogéneas y heterogéneas.^[26]

Cabe resaltar que el desarrollo del presente trabajo se basa en la adición conjugada tipo Michael de carbaniones de cianohidrinas estabilizados y debido a que la configuración inicial del carbono α al grupo ciano se pierde al formar el correspondiente anión, no es necesario realizar una síntesis enantioselectiva. Sin embargo, se considera de gran

importancia los métodos que permiten obtener cianohidrinan enantioméricamente puras; por lo tanto, a continuación, se presentan algunas metodologías para la obtención de cianohidrinan quirales.

3.2. Cianohidrinan quirales

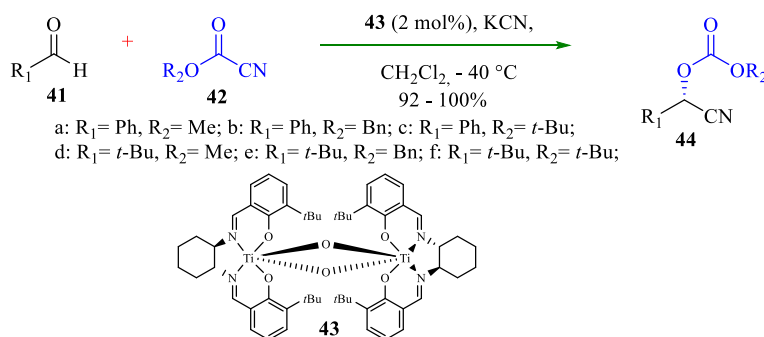
Las cianohidrinan ópticamente activas son sintones muy útiles en la síntesis orgánica. Este proceso de formación de enlaces carbono-carbono asimétricos encuentra una amplia aplicación sintética en la industria farmacéutica y agroquímica.^[27] Por ello, con el fin de desarrollar una metodología que permite obtener *O*-silil cianohidrinan quirales, se probó una serie de bases de Schiff quirales derivadas de β -aminoalcoholes (*L*-valinol *L*-*tert*-leucinol) como ligantes quirales, en presencia de isopropóxido de titanio. Se investigó la cianación de una gama de aldehídos con el catalizador de titanio para demostrar su aplicabilidad general (Esquema 7).^[27]



Esquema 7. Trimetilsililcianación de aldehídos catalizados por complejos de titanio y bases de Schiff.

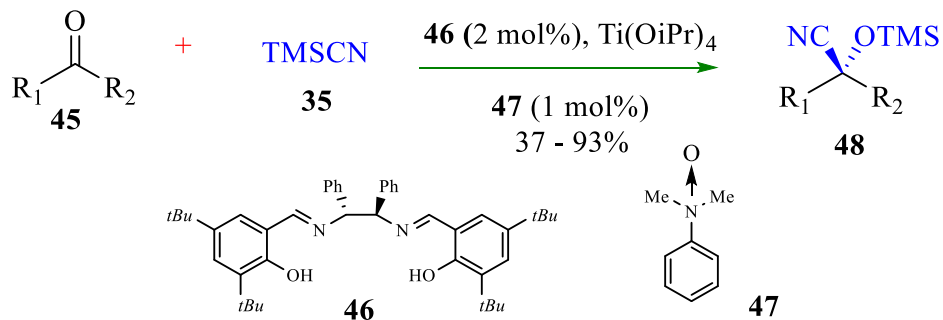
Una de las historias de éxito en la catálisis asimétrica en la primera década del siglo XXI, ha sido el desarrollo de catalizadores efectivos para la adición asimétrica de cianuro a aldehídos y cetonas. Si bien la naturaleza ha proporcionado una familia de enzimas para lograr la misma transformación, éstas requieren el uso de cianuro de hidrógeno, son difíciles de aislar y además tienen un rango de sustrato bastante limitado, especialmente con respecto al uso de cetonas como sustratos. En el 2007, Belokon presentó una solución a este problema; diseñó una síntesis general para la obtención de cianoformiatos quirales a partir del alcohol quiral y cloruro de oxalilo. Haciendo uso de estos, logró desarrollar condiciones óptimas para la adición de dichos cianoformiatos quirales a derivados de aldehídos catalizados por un

complejo de titanio enantioméricamente puro **43** en presencia de cianuro de potasio como co-catalizador (Esquema 8). La estereoquímica de este proceso está determinada predominantemente por la estereoquímica del catalizador de titanio, la cual se confirmó por difracción de rayos X.^[28]



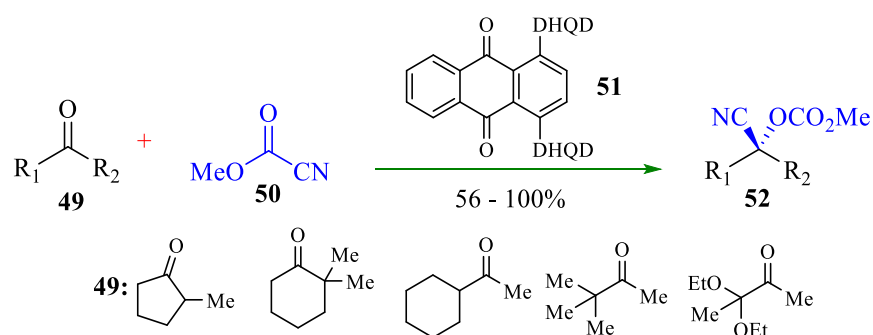
Esquema 8. Síntesis de cianocarbonatos quirales.

La demanda cada vez mayor de intermediarios ópticamente puros, ha llevado a un gran esfuerzo para desarrollar y mejorar los sistemas catalíticos quirales. Mientras tanto, también se han avanzado enfoques alternativos, que incluyen la activación asimétrica, el uso combinado de aditivos quirales y otras técnicas. De este modo, Chen^[29] ha investigado sistemas de aminas quirales que en conjunto de complejos de titanio catalizan la formación de cianohidrinas quirales *O*-sililadas. Este método es uno de los primeros ejemplos donde se usa un ácido y una base de Lewis en conjunto como catalizadores (Esquema 9).



Esquema 9. Cianosililación asimétrica de cetonas catalizadas por Ti(OiPr)₄.

El control de la configuración absoluta de los estereocentros cuaternarios representa un gran desafío en la catálisis asimétrica. Un enfoque conceptualmente directo y atractivo es transformar las cetonas proquirales en bloques de construcción quirales. Teniendo en cuenta esto, la investigación no se ha limitado a los sistemas de ácido de Lewis para la adición de cianuro al grupo carbonilo; como se observó en el anterior ejemplo, existe también la catálisis por bases de Lewis. Deng y Tian^[30] investigaron sistemas de aminas terciarias quirales que dan resultados sobresalientes en la síntesis de cianohidrin. Las aminas terciarias que se usaron fueron alcaloides de cinchona modificados como catalizadores y condujeron a valores de *ee* para **52** de hasta 97% para la adición de cianoformiato de etilo a un rango estructuralmente diverso de cetonas (Esquema 10).

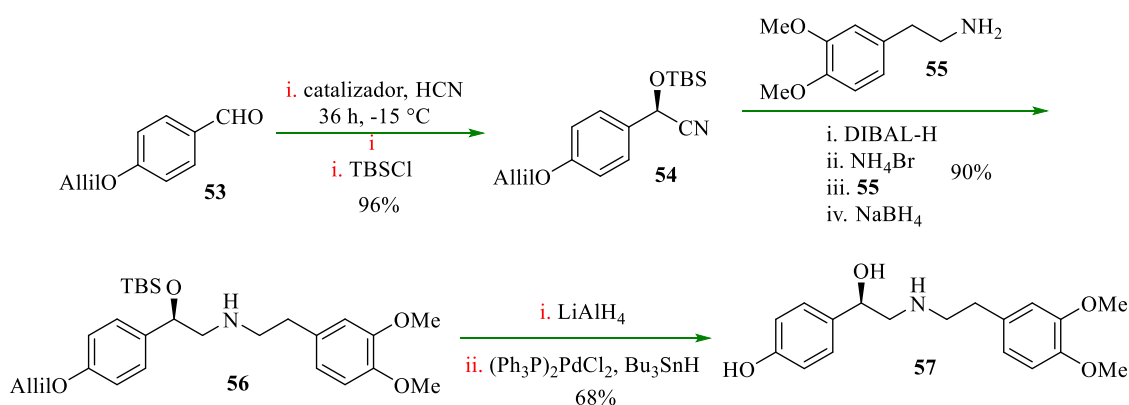


Esquema 10. Cianación asimétrica catalítica de cetonas no conjugadas catalizadas con alcaloides de cinchona modificados.

3.3. Cianohidrinas en síntesis total

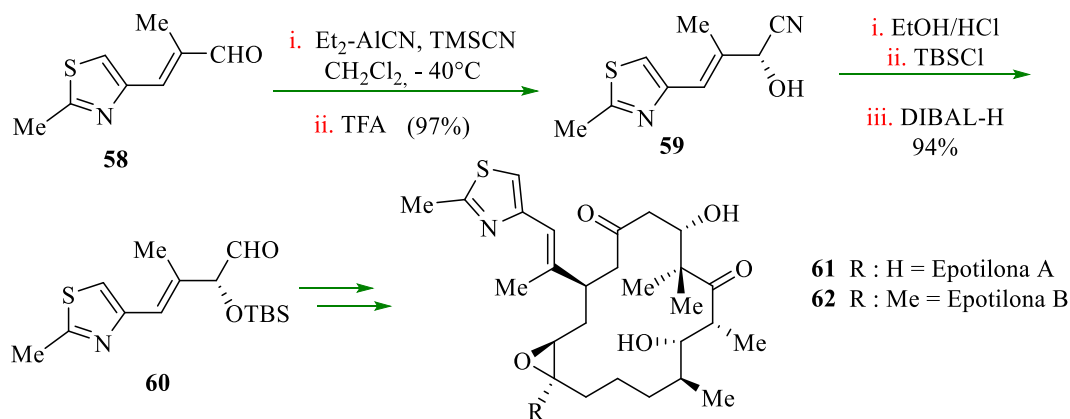
La síntesis de cianohidrinas ha llamado mucho la atención debido a su importancia como bloque de construcción sintético de una variedad de compuestos valiosos para la industria farmacéutica. De hecho, estos compuestos tienen una alta funcionalidad, cuyas transformaciones proporcionan un fácil acceso a muchos otros grupos funcionales valiosos. Por lo tanto, se ha ideado una gran cantidad de métodos para la síntesis de estos objetivos de manera racémica y enantioselectiva. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, a continuación, se muestran algunos de los ejemplos de la utilidad de las cianohidrinas en la síntesis de algunos compuestos con actividad biológica interesante.

En 1993, McCarthy y sus colaboradores^[31] reportaron la primera síntesis asimétrica de (*R*)-Denopamina (**57**) a partir de *p*-aliloxibenzaldehído (**53**) (Esquema 11). La molécula **57** es un agonista del β -receptor que es efectivo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva al aumentar la tasa de bombeo cardíaco. Una ventaja de denopamina sobre otros fármacos que poseen actividad inotrópica positiva, es que puede administrarse por vía oral y tiene una toxicidad reducida. El paso clave en la síntesis de **57** es la formación de la cianohidrina **54** con un 98% de exceso enantiomérico. La cianohidrina **54** obtenida se convirtió en el intermediario **56**; su posterior desprotección de los dos alcoholes dio paso a la síntesis total de (*R*)-denopamina.



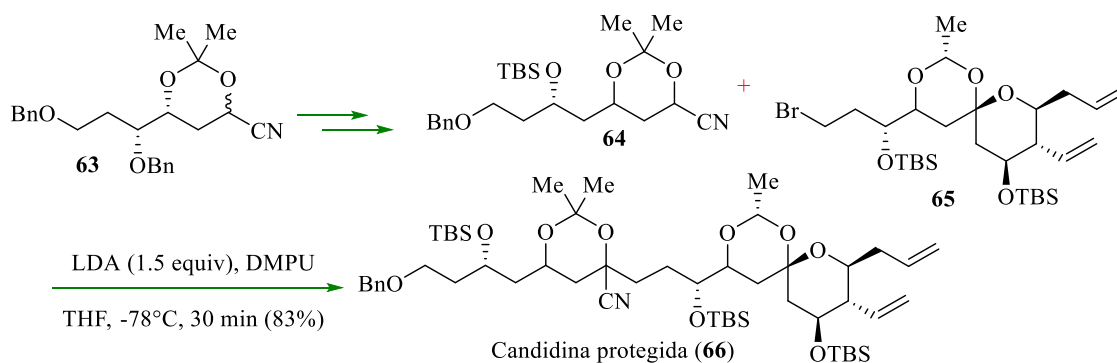
Esquema 11. Síntesis total de (*R*)-denopamina.

En el 2000, Shibasaki reportó la síntesis total enantioselectiva de epotilonas A (**61**) y B (**62**) (Esquema 12).^[32] En esta reacción, los pasos claves que se llevaron a cabo fueron: una cianosililación asimétrica de un aldehído, un acoplamiento cruzado de Suzuki y la reacción de lactonización de Yamaguchi. Las epotilonas A y B se aislaron de las mixobacterias del género *Sorangium*, y muestran una potente actividad antitumoral al unir y estabilizar los microtúbulos de la misma manera que el Taxol. Estos compuestos son candidatos prometedores para llegar a ser medicamentos como anticancerígenos.



Esquema 12. Síntesis enantioselectiva de epotilonas A y B.

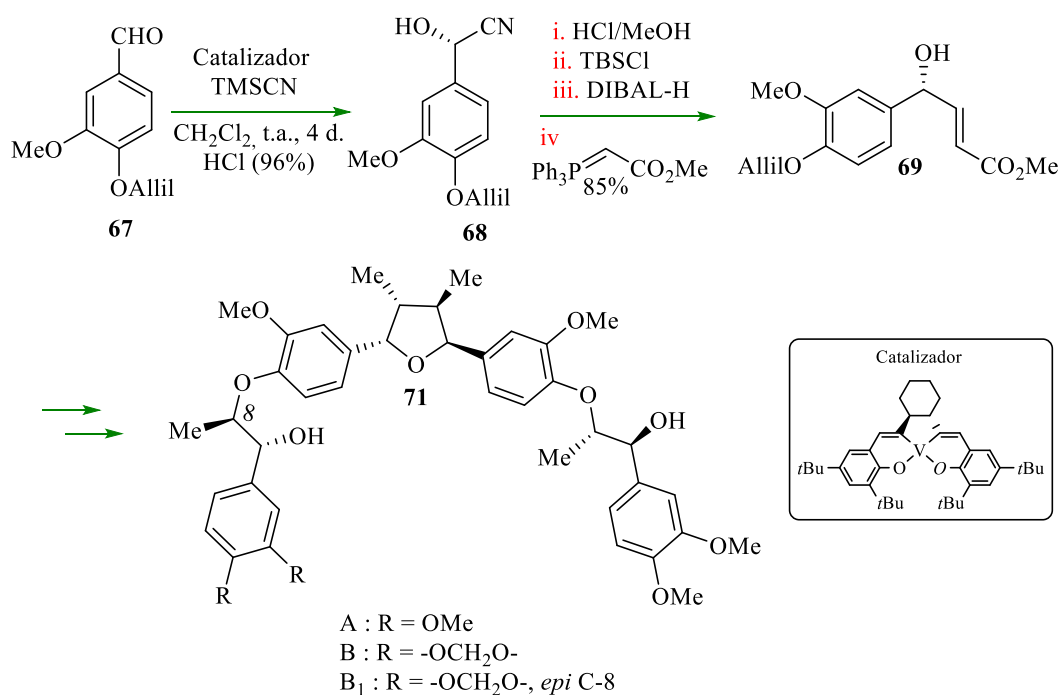
En el 2004, Kadota^[33] presentó una estrategia sintética general para preparar cadenas de polirol asociadas con los macrólidos de polieno. Los antibióticos macrólidos de polieno son agentes antifúngicos naturales que incluyen la anfotericina B, que se ha utilizado ampliamente para tratar infecciones fúngicas sistémicas. En la síntesis se usaron alquilaciones de acetónido de cianohidrina **63** para ensamblar el esqueleto de carbono, y una simple modificación de la estrategia permitió que un intermedio avanzado se convirtiera en candidina o nistatina. El candidin polirol se elaboró adicionalmente a una candidina aglicona protegida. Esta estrategia se pudo aplicar en la síntesis a otros miembros de los productos naturales de macrólidos de polieno (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis del segmento hemiacetal de la candidina.

Estudios medicinales han revelado que las manassantinas A y B exhiben una amplia gama de actividades contra el cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado que inhiben el

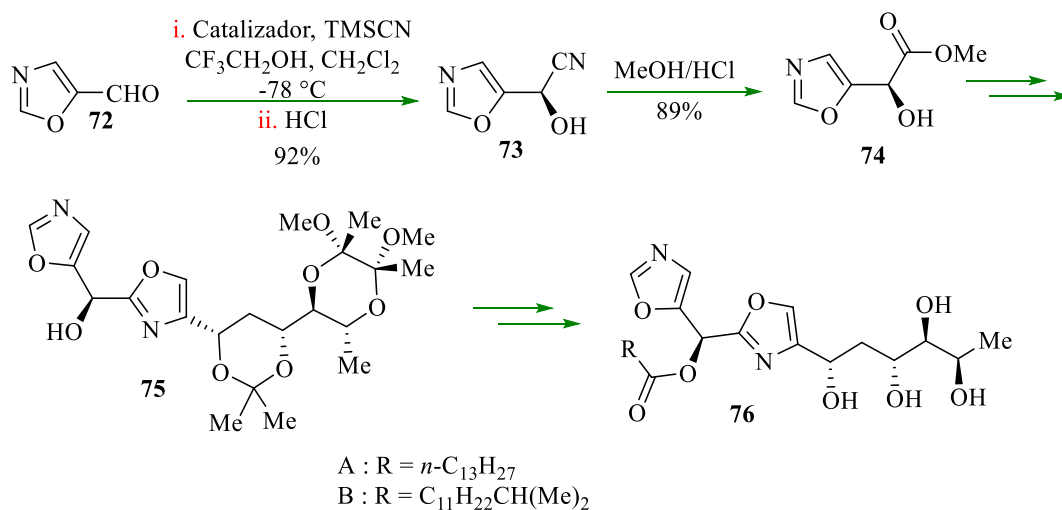
crecimiento celular de cáncer de próstata PC-3 y otras líneas celulares. En un esfuerzo por llevar a cabo la síntesis total de las manasantinas A, B y B₁, Hanessian *et al.*^[34] utilizaron una reacción de cianosililación altamente enantioselectiva para introducir quiralidad en la estructura central de tetrahidrofurano (THF) (Esquema 14). Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de la cianohidrina **68** enantioméricamente enriquecida. Esta, fue convertida al alcohol alílico **69** con un rendimiento global del 73% en 4 pasos. De esta manera, se pudo acceder a las manasantinas A, B y B₁ a través de una unidad central del tetrahidrofurano **71** enantioméricamente puro.



Esquema 14. Síntesis total de manasantinas A, B, and B₁.

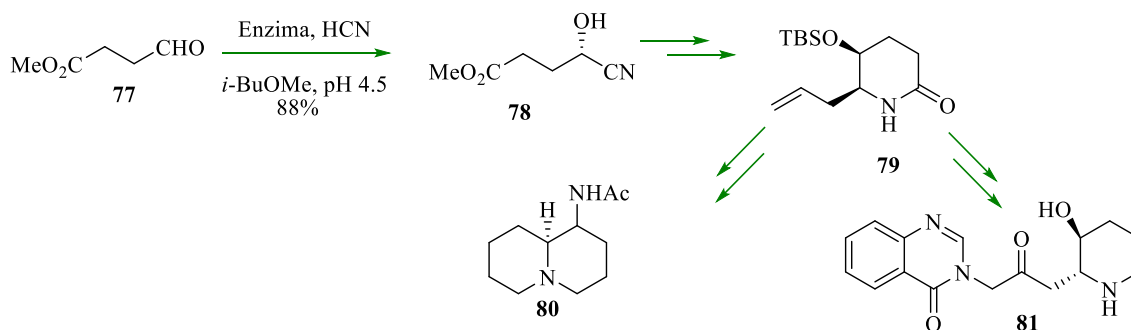
Los bengazoles son una familia de productos naturales marinos que muestran una potente actividad antifúngica y una estructura única, los cuales contienen dos anillos de oxazol que flanquean un solo átomo de carbono. La síntesis de anillos de oxazol en estructuras complejas es un desafío, en particular su construcción adyacente a centros estereogénicos, que son propensos a la racemización. El grupo de Ley propuso la síntesis total de los bengazoles A y B en 2007, para lo cual utilizó una reacción de cianación asimétrica como el paso clave para construir el centro quiral (Esquema 15).^[35] La

cianohidrina **73** enantioméricamente enriquecida se sometió primero a metanólisis para formar el éster **74** con una racemización mínima, y luego se convirtió en el intermediario **75**, el cual después de varios pasos de reacción fue transformado en los bengazoles A y B. Esta metodología tiene un alto rendimiento y proporciona acceso rápido a estereoisómeros individuales de los productos naturales y además permitió la síntesis de análogos para evaluación biológica.



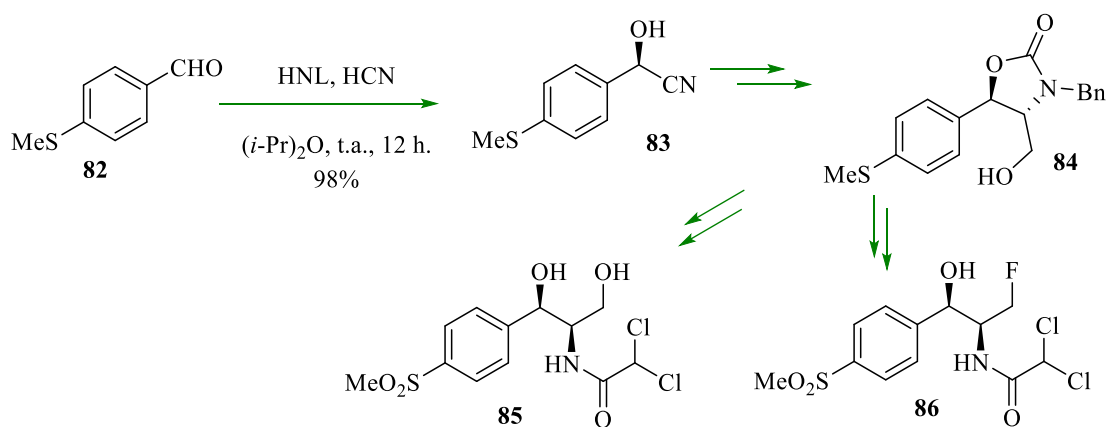
Esquema 15. Síntesis total de bengazol A y B.

Los iones de *N*-aciliminio son intermediarios versátiles para la síntesis de estructuras heterocíclicas y productos naturales. Un ejemplo se ve evidenciado en la síntesis estereoselectiva de (+)-epiquinamida (**80**) y (+)-febrifugina (**81**), los cuales son alcaloides que presentan actividad biológica interesante.^[36] Por su parte, el biciclo **80** actúa como agonista de los receptores nicotínicos, mientras que **81** muestra una potente actividad antipalúdica, aunque los efectos secundarios graves no han permitido el uso clínico hasta el momento. Los pasos clave en la secuencia de reacción incluyeron la formación quimioenzimática de una cianohidrina enantioméricamente pura **78**, la ciclación reductora al *N,N*-acetal cíclico correspondiente, y la posterior conversión en un precursor de iones *N*-aciliminio adecuado para permitir la construcción del anillo (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis estereoselectiva de (+)-epiquinamida y (+)-febrifugina.

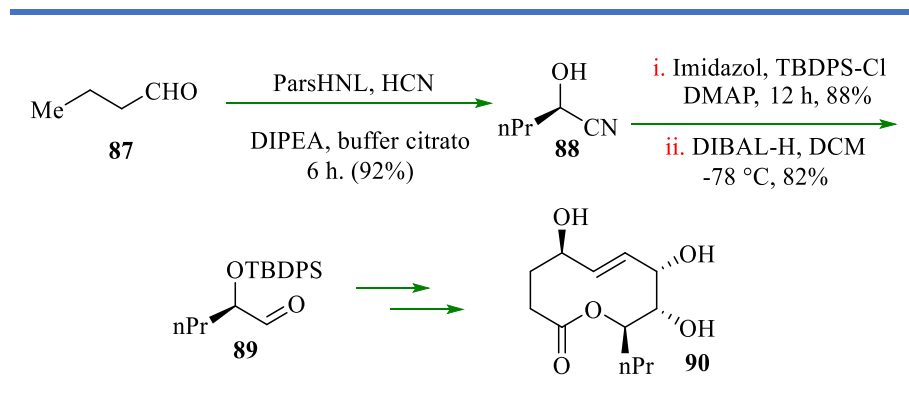
El tianfenicol es un miembro de la familia de cloranfenicol, el cual es un antibiótico de amplio espectro usado contra muchos microorganismos Gram negativos y Gram positivos. En el 2008, se reportó la síntesis estereoselectiva del tiamfenicol (**85**) y el Fluorfenicol (**86**) a partir de la cianohidrina **83** enantioméricamente pura, que se obtuvo por reacción de hidrocianación de 4-(metiltio)benzaldehído (**82**), la cual fue catalizada por la enzima (*R*)-hidroxinitriloliasa (HNL).^[37]



Esquema 17. Síntesis del tianfenicol y el fluorfenicol.

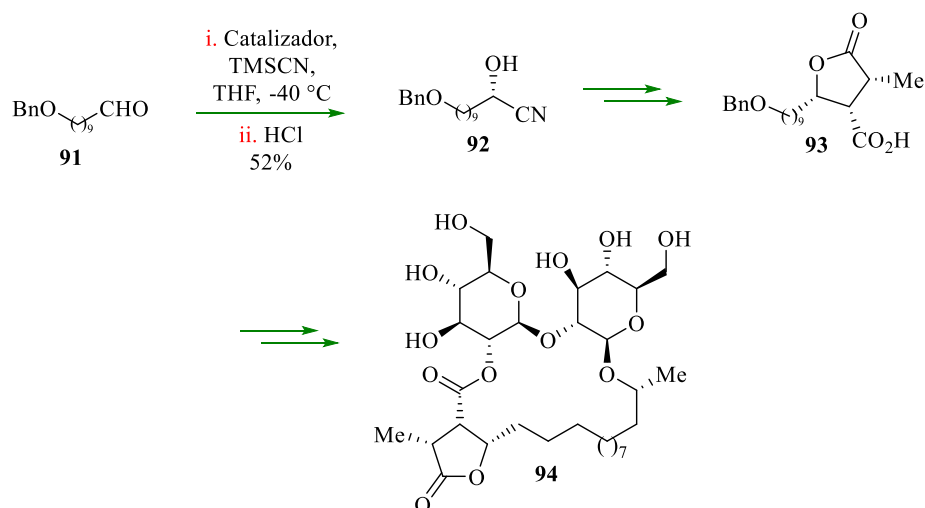
Los estagonólidos son una clase de no enólidos de origen natural aislados del patógeno fúngico *Stagonospora cirsii*. Estos macrólidos de anillo pequeño poseen actividades biológicas interesantes (principalmente fitotóxicas). Nanda y sus colaboradores lograron una síntesis total de estagonolido B (**90**). La principal característica de su metodología fue la síntesis asimétrica de una cianohidrina **88** catalizada por la enzima

hidroxinitriloliasa (HNL); asimismo, como pasos claves de la metodología se llevaron a cabo las reacciones de dihidroxilación asimétrica de Sharpless, metátesis de alquenos cruzada, reacción de alilación de Keck estereoselectiva, y macrolactonización de Yamaguchi, mismas que permitieron lograr la síntesis de la molécula objetivo de una manera eficiente (Esquema 18).^[38]



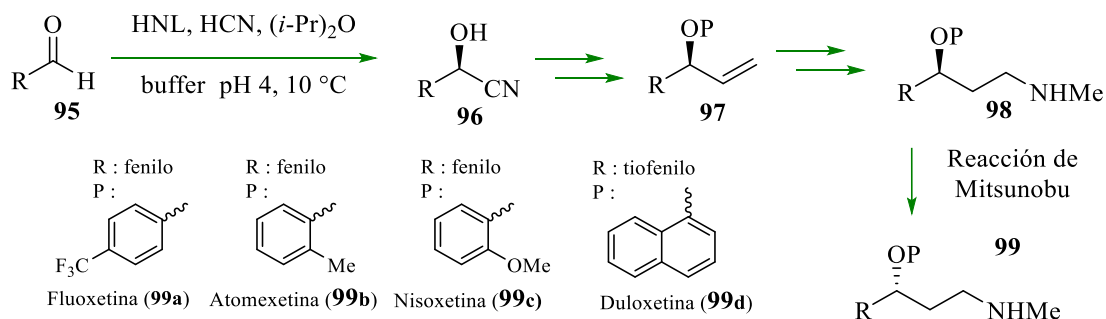
Esquema 18. Síntesis asimétrica de estagonólido B.

La gobienina A (**94**) es estructuralmente más compleja que la mayoría de los glicolípidos aislados de plantas, ya que cuenta con una subestructura de γ -lactona dentro de la estructura de su marco macrocíclico. En vista de las diversas actividades biológicas y farmacológicas de los ácidos paracónicos y los glicolípidos macrocíclicos derivados de plantas superiores, la síntesis total de estas moléculas ha atraído mucho interés de la comunidad sintética. En el 2013, se reportó la síntesis de **94** mediante la formación enantioselectiva de una cianohidrina, una reacción de Blaise intramolecular, una alcoxicarbonilación catalizada por paladio y una hidrogenación diastereoselectiva. Esta estrategia, en combinación con la metátesis de olefinas de cierre de anillo para la formación del macrociclo, lo que permitió que la estructura propuesta **94** se formara con un alto rendimiento general (Esquema 19).^[39]



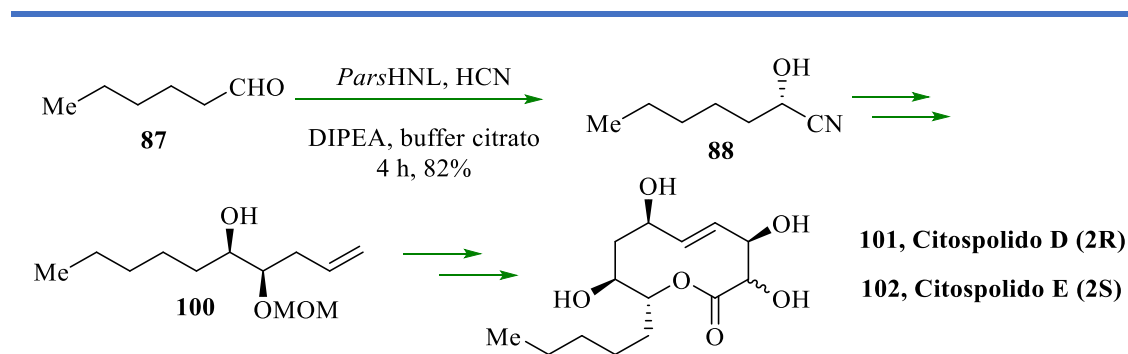
Esquema 19. Síntesis de la gobienina A.

La fluoxetina, la duloxetina y la nisoxetina son tres fármacos antidepresivos bien conocidos que pertenecen a las clases de inhibidor de la recaptación de serotonina e inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, respectivamente. Por otra parte, la atomoxetina es un análogo estructural de la nisoxetina; sin embargo, este es un medicamento que ha sido aprobado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.^[40] Nanda y colaboradores reportaron la síntesis de los fármacos fluoxetina (**99a**), atomoxetina (**99b**), nisoxetina (**99c**) y duloxetina (**99d**).^[40] Lo más destacado de la síntesis es la formación enantioselectiva de una cianohidrina por la enzima hidroxinitriloliasa (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis quimioenzimática de fluoxetina, duloxetina, atomoxetina y nisoxetina.

Con base en la síntesis de productos naturales que contienen dentro de su estructura anillos de tamaño pequeño,^[40] Nanda y colaboradores reportaron un año más tarde, una ruta alterna para las síntesis enantioselectiva de los citospolidos D y E.^[41] Los citospolidos (conocidos como decanólidos) son metabolitos secundarios biológicamente activos que contienen un núcleo macrólido de diez miembros. Las reacciones claves en esta metodología fueron la catálisis por medio de una lipasa para la obtención enantioselectiva de una cianohidrina, la metátesis de cierre de anillo (RCM) y un acoplamiento de Yamaguchi. El alcohol intermedio **100**, clave para las síntesis de ambos citospolidos D y E, se obtuvo en 3 pasos a partir de la cianohidrina **88** (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis asimétrica de los citospolidos D y E.

3.4. Cianohidrinias como equivalentes sintéticos de carbaniones acilo.

En comparación con las reacciones catalíticas que involucran enolatos, la investigación que aborda la química catalítica análoga de los equivalentes de aniones de acilo ha recibido considerablemente menos atención. Los químicos orgánicos generalmente encuentran un recurso en la conversión de aldehídos en reactivos “umpolung” (vide infra) reactividad tales como ditianos y derivados de cianohidrinias protegidas, que pueden convertirse en las especies carbaniónicas correspondientes con una base fuerte.

Las cianohidrinias protegidas **103** pueden proporcionar aniones **105** que muestran una reactividad “umpolung”,^[42] es decir, son equivalentes sintéticos del anión acilo **104** que

pueden ser convertidos fácilmente en moléculas de mayor complejidad estructural. Algunos ejemplos del uso de esta reactividad invertida en síntesis orgánica confirman su potencial en las estrategias de reacción que forman enlaces C-C.^[42] Específicamente, los *O*-alquil carbonatos (Figura 1) tienen un átomo de hidrógeno ácido α al grupo CN, el cual es susceptible de generar un centro nucleofílico. Adicionalmente, poseen un carbono electrofílico en el carbonilo del carbonato. La presencia de ambos tipos de reactividad hace que estos compuestos sean intermedios interesantes para reacciones consecutivas.

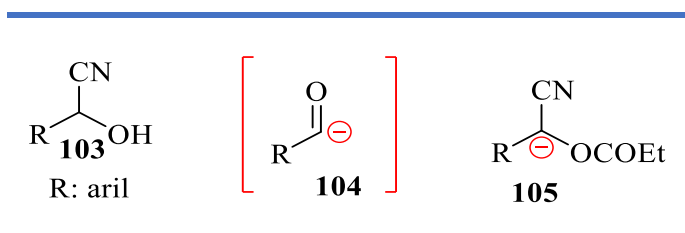
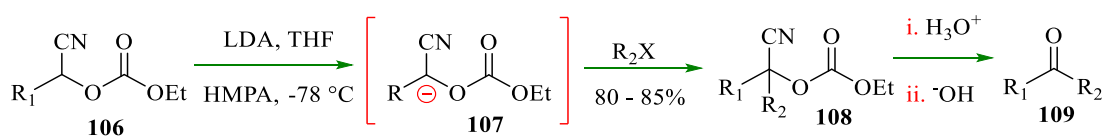


Figura 1. Estructuras generales de cianohidrina, cianocarbonato y carbanión acilo.

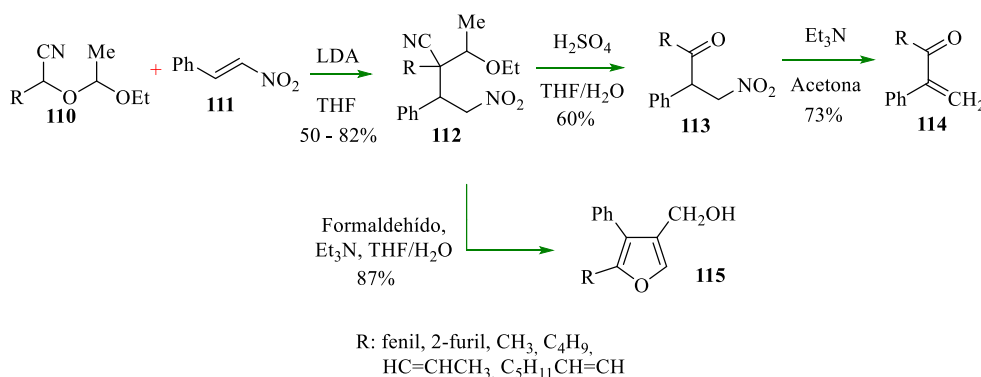
El término “umpolung” fue introducido en 1969 por Seebach,^[43] para la “inversión dipolar”. Este término se usó para describir la inversión de la reactividad que tiene lugar cuando un centro electrofílico se transforma en un centro nucleofílico.^[44] Desde entonces, se viene realizando un esfuerzo por parte de los químicos orgánicos para llevar a cabo transformaciones sintéticas que inviertan la reactividad de algunos grupos funcionales.^[45–48]

En una publicación seminal, Stork y Maldonado describieron por primera vez el uso de aniones de cianocarbonatos **107** como equivalentes sintéticos de acilcarbaniones para obtener cetonas.^[49] En este trabajo las cianohidrinias protegidas como carbonatos, se desprotonaron con LDA, para generar un anión estabilizado, el cual reacciona con un halogenuro de alquilo. El tratamiento del producto de sustitución nucleofílica con ácido diluido y posteriormente con una base regenera el grupo carbonilo (Esquema 22).



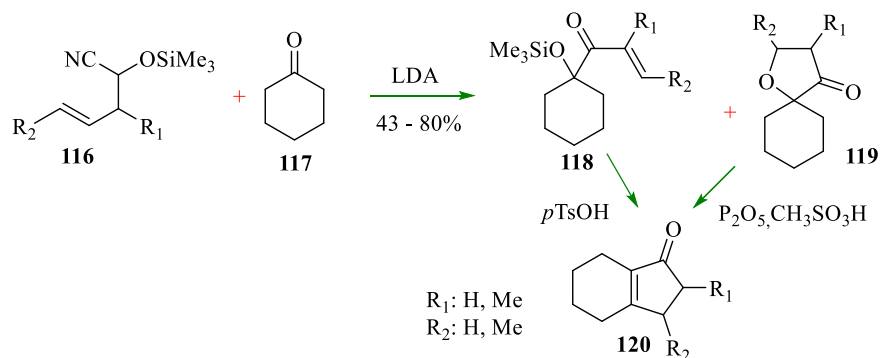
Esquema 22. Esquema general de la síntesis de cetonas a partir de cianocarbonatos.

Al investigar el alcance de la metodología descrita arriba, Maldonado estudio la reacción del anión de la cianohidrina protegida **110** con β -nitroestireno (**111**).^[50] La adición conjugada de los aniones de cianohidrininas a **111** proporcionaron los aductos **112** con rendimientos del 55 al 85% (Esquema 23). Por otro lado, Maldonado reporto una nueva síntesis de furanos **115** a partir del aducto **112** cuando es tratado con un exceso de formaldehído y Et₃N.



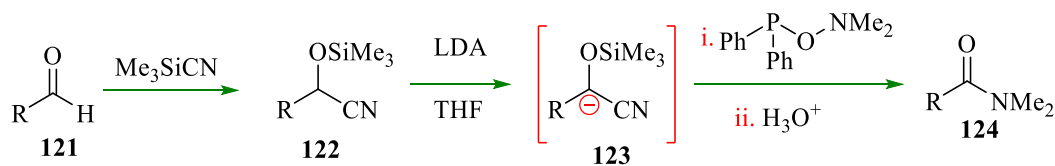
Esquema 23. Aplicaciones sintéticas de aniones de cianohidrininas protegidas.

Teniendo en cuenta que los sistemas de anillos de 5 miembros se encuentran en una amplia variedad de productos naturales y además, los métodos que permiten su construcción hasta el año de 1980 no eran muy comunes; Jacobson se dio a la tarea de estructurar una metodología que permitiera su obtención de manera sencilla haciendo uso de las cianohidrininas como equivalentes de aniones acilo.^[51] A bajas temperaturas (-78 °C), la reacción entre **116** y **117** genera el producto cinético **118** en mayor proporción (4:1), mientras que a temperaturas más altas (0 °C) solo se obtiene el producto termodinámico **119** (Esquema 24). Finalmente, con el fin de obtener anillos de ciclopentanona **120**, es necesario un tratamiento ácido de cualquiera de los dos productos **118** o **120**.



Esquema 24. Uso de cianohidrinas para la obtención de anillos fusionados.

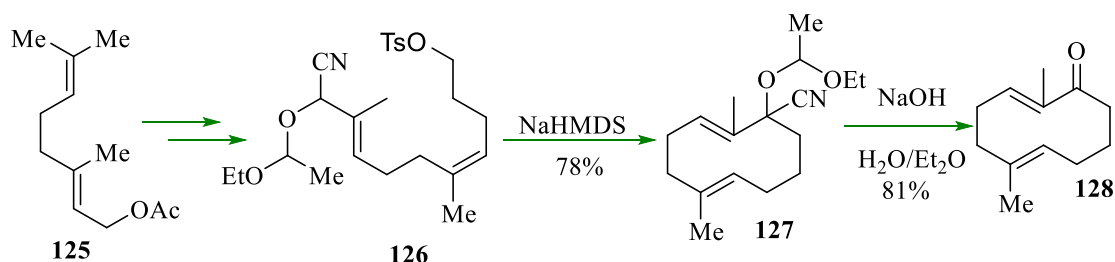
Al explorar la aplicación de los acil carbaniones, el grupo de Boche expuso en 1982 un nuevo método para síntesis de amidas **124** a partir de aldehídos **121**.^[52] La aminación electrofílica de los aniones de *O*-trimetilsilil cianohidrina constituye un método oxidativo suave para la conversión de aldehídos en carboxamidas (Esquema 25).



R: fenil, 2-furil, 2-tienil, piridin, 2-Clorobenceno, toluil

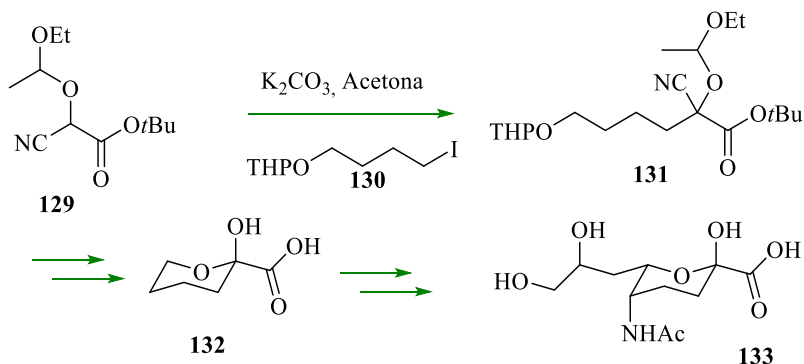
Esquema 25. Síntesis de amidas a partir de aldehídos.

La síntesis de anillos medianos y grandes por la metodología de ciclación directa sigue siendo un gran desafío. Los germacranos son sesquiterpenos típicos de diez miembros. La mayoría de los germacranos tienen el sistema (*E,E*)-1,5-ciclododecadieno química y térmicamente lábil, el cual posee carbonos oxidados en varias posiciones. Por lo tanto, una síntesis estereoselectiva del anillo **128** es necesaria para la síntesis de sesquiterpenos de diez miembros. En 1983, Takahashi y colaboradores informaron un método sintético general para (*E,E*)-2,6-ciclododecadienonas por alquilación intramolecular de éteres de cianohidrina (Esquema 26).^[53] Esta ciclación tiene los siguientes rasgos característicos: (1) Altos rendimientos de ciclación sin sufrir alquilación intermolecular, (2) El carbanión actúa solo como equivalente de anión acilo sin la isomerización de los dobles enlaces, y (3) es posible introducir el grupo carbonilo en varias posiciones seleccionando las posiciones de ciclación.



Esquema 26. Síntesis de (*E,E*)-2,6-ciclodecadienonas.

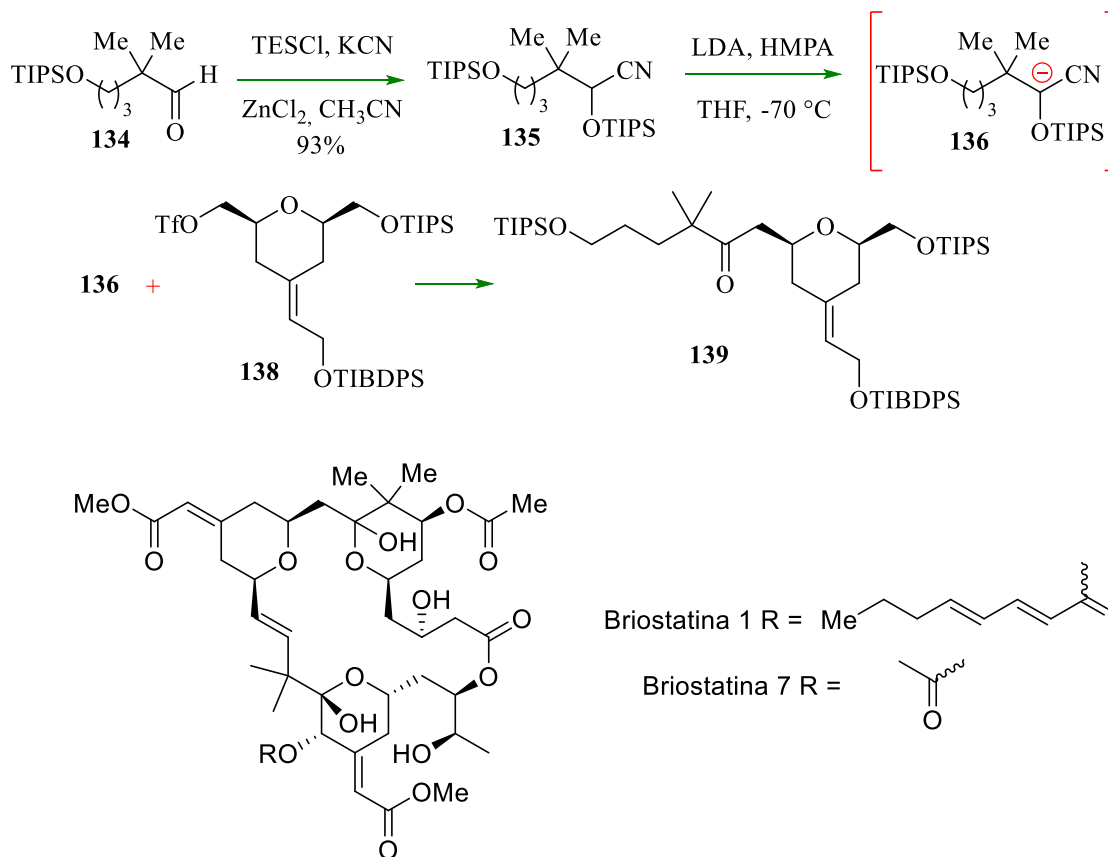
Los derivados de α -cetoácidos desempeñan papeles importantes, no solo en síntesis orgánicas, sino también en compuestos naturales biológicamente activos. Por ejemplo, el esqueleto del α -cetoácidos existe en forma de acetal cíclico de 6 miembros en el ácido *N*-acetilneuramínico (**133**). Uno de los problemas que se ha encontrado cuando se llevan a cabo los estudios sintéticos de **133** es la introducción del α -cetoácido. Takahashi y colaboradores presentaron una metodología fácil para la obtención del **132** (Esquema 27),^[54] que involucra la adición de un equivalente de anión acilo proveniente de una cianohidrina **129** a un halogenuro de alquilo **130** para obtener el éster **131**. A partir de **131**, en 4 pasos adicionales se llega al esqueleto cíclico de **133**.



Esquema 27. Metodología para la obtención de α -cetoácidos.

Las briostatinas 1 y 7 son una clase de productos naturales marinos altamente oxigenados con un esqueleto derivado de poliacetato. Estos compuestos exhiben actividades terapéuticas prometedoras y presentan una variedad de desafíos tanto estructurales y estereoquímicos para llevar a cabo su síntesis. Hasta 1996 solo se había reportado una síntesis total de la briostatina 7,^[55] dejando la necesidad de una síntesis de briostatina 1 y de análogos

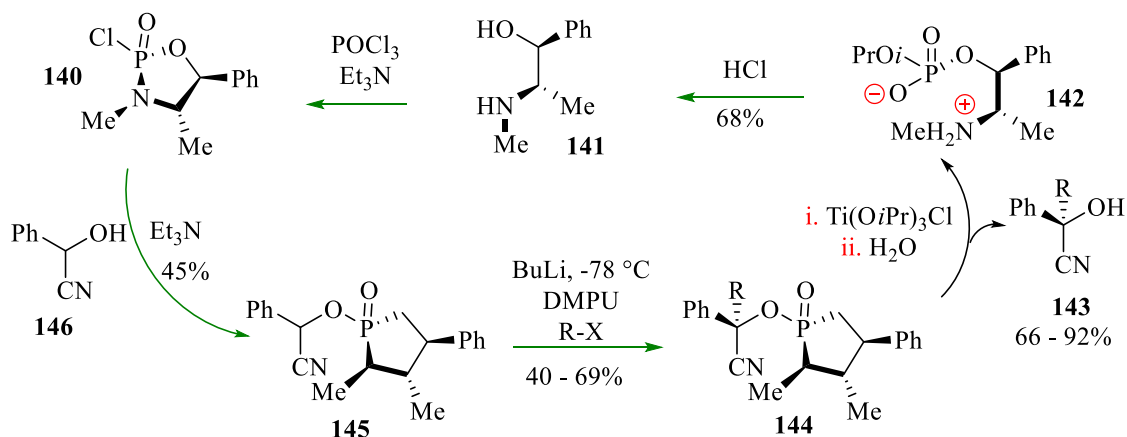
biológicamente activos. Hoffmann y su grupo de trabajo lograron obtener el fragmento C(10)-C(16) partiendo del aldehído **134**. Con este fragmento se podrían llevar a cabo la construcción total de la briostatina 1, además de la obtención de algunos derivados.^[56] Uno de los pasos claves en la metodología fue lograr llevar a cabo la adición de un anión de cianohidrina protegida **136** al compuesto **138** (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis del fragmento C(10)-C(16) de la briostatina.

Como lo demostraron Stork y Maldonado, las cianohidrinias protegidas son equivalentes sintéticos del anión acilo; el estereocontrol efectivo de esta reacción “umpolung” abre el camino para obtener una amplia variedad de compuestos ópticamente activos. Fue hasta el año de 1997 que se reportó la primera versión estereoselectiva de esta importante reacción de formación de enlaces C-C.^[57] Para dicha reacción se usó un catalizador asimétrico de fósforo **140**, el cual se une directamente al átomo de oxígeno de la cianohidrina **146**. De esta manera, una de las caras diastereotópicas está estéricamente

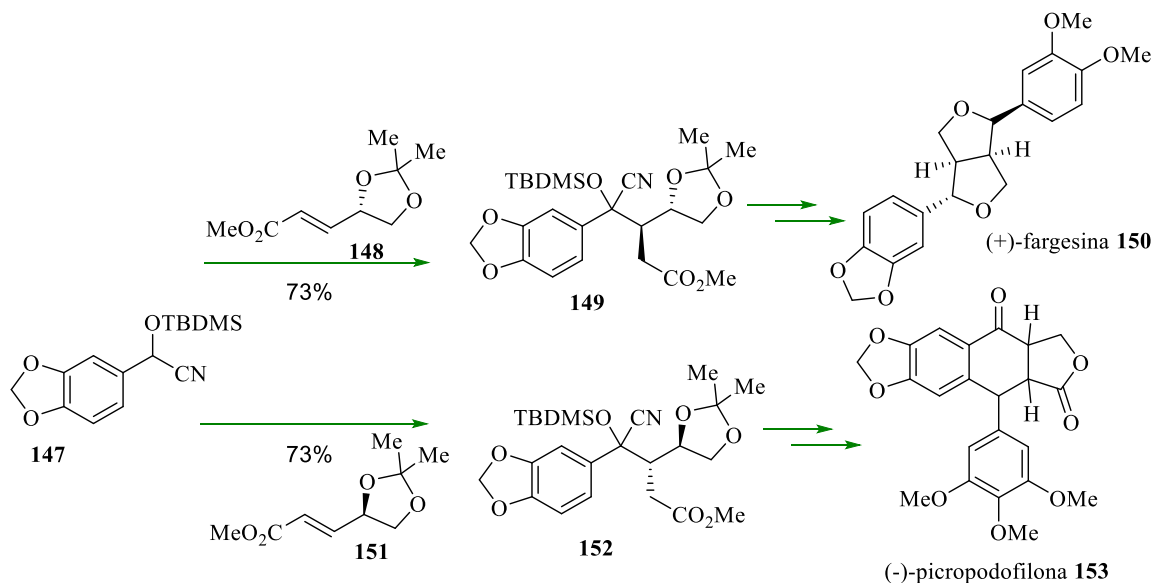
protegida. Después de llevarse a cabo la adición, el auxiliar quiral se elimina hidrolíticamente mediante la ruptura selectiva del enlace P-O (Esquema 29).



Esquema 29. Primera aplicación estereoselectiva de aniones de cianohidrinas.

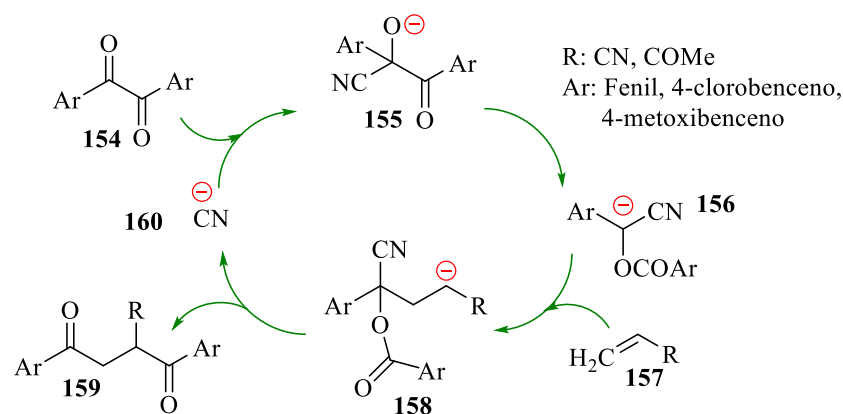
Los lignanos son compuestos de creciente interés, ya que algunas de ellas presentan actividades biológicas excepcionales. Se ha dedicado mucho esfuerzo al desarrollo de metodologías eficientes para la síntesis de este tipo de compuestos.^[58] Aunque algunos de estos métodos son muy ingeniosos, la accesibilidad bastante difícil del sustrato quiral utilizado en esos métodos podría ser la limitante. El grupo de investigación de Ohmizu desarrolló una nueva ruta sintética estereoselectiva de lignanos que utiliza aniones de cianohidrinas.^[59] En esta síntesis, el intermediario clave se sintetizó con base en las reacciones de adición de Michael y la condensación aldólica. Además de llevar a cabo la síntesis de los lignanos (+)-fargesina (**150**) y (-)-picropodofilona (**153**), Ohmizu presentó una novedosa adición de Michael altamente enantioselectiva del anión de una cianohidrina *O*-silylada (Esquema 30).

En el Esquema 31 se muestra una vía de reacción plausible entre el ion cianuro **160** y el compuesto dicarbonílico **154**; posteriormente, se produce el rearrreglo del grupo aroilo dando como resultado la formación del equivalente del acil carbanión **156**. La adición de Michael continúa entre el anión **156** y el aceptor **157** para dar el intermediario **158**. El reordenamiento intramolecular del grupo aroilo proporciona la 1,4-dicetona **159**.^[60]



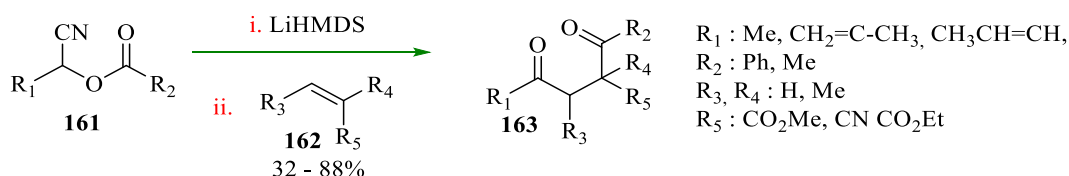
Esquema 30. Síntesis de (+)-fargesina **150** y (-)-picropodofilona **153**.

En esta metodología, el ion cianuro actúa como un catalizador. El grupo ciano introducido estabiliza el carbanión y proporciona un buen grupo saliente para promover esta reacción. Este es otro claro ejemplo de la utilidad de las cianohidrinas en la construcción de intermediarios sintéticos (compuestos 1,4-dicarbonilos) necesarios para la formación de heterociclos como pirroles, furanos o tiofenos.



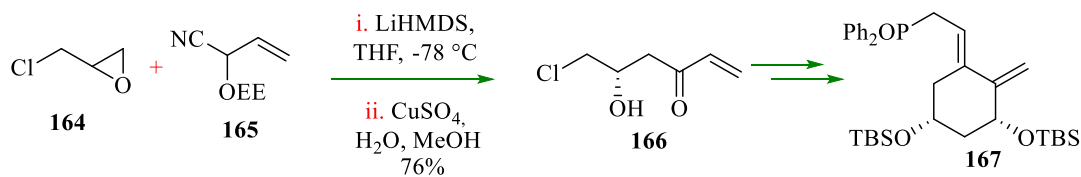
Esquema 31. Síntesis de 1,4-dicetonas.

En el 2000, el grupo de Kraus propuso la síntesis de **163** por medio de la adición de equivalentes acilo (aniones de cianocarbonatos) sobre aceptores de Michael como acrilatos, acrilonitrilo y metil vinil cetona (Esquema 32).^[61] Los resultados de las reacciones de adición descritas anteriormente demuestran cierta utilidad sintética de los carbaniones de nitrilo-aciloxi. La facilidad de preparación de los aciloxi-nitrilos, su desprotonación selectiva y sus reacciones bajo condiciones suaves se combinan para hacerlos bloques de construcción sintéticos útiles. Los productos de la novedosa reacción de adición de Michael se generan con buenos rendimientos.



Esquema 32. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

La vitamina D₃ es una hormona natural, la cual exhibe una variedad de actividades fisiológicas, como la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo, la diferenciación y proliferación celular y el sistema inmune.^[62] Recientemente, para separar estas actividades, especialmente la actividad de diferenciación y proliferación celular de la actividad calcémica, y para mejorar las actividades específicas, muchos laboratorios han sintetizado varios análogos de la vitamina D₃. Un ejemplo de esto lo presentó Takahashi,^[62] quien reportó una síntesis altamente eficiente del sistema de la vitamina D₃. Entre los pasos claves de reacción en la síntesis de uno de los intermediarios **167** para la obtención de la vitamina D₃, está la alquilación quimioselectiva de **164** con el anión la cianohidrina protegida **165** (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis del intermediario para la obtención de la vitamina D₃.

En la actualidad existe un interés considerable en la síntesis del biciclo [3.3.0] octano ópticamente activo que contiene uno o más grupos funcionales en posiciones adecuadas para fines sintéticos. Estos compuestos han sido ampliamente reconocidos como un bloque de construcción quiral eficiente, o intermediario para preparar compuestos biológicamente activos tanto naturales como no naturales.^[63] Algunos ejemplos conocidos de productos naturales terpenoides basados en este sistema de anillo (Figura 2) se encuentran el kelsoeno (**168**), la sulcatina G (**169**) y el poduran (**170**). Existen tres síntesis reportadas para **168**, **169** y **170**.^[64-66] Todas las estrategias de síntesis descritas hasta el año 2004 para el kelsoleno y el poduran emplean el precursor común **171** en su forma racémica o enantiopura al inicio de la síntesis.

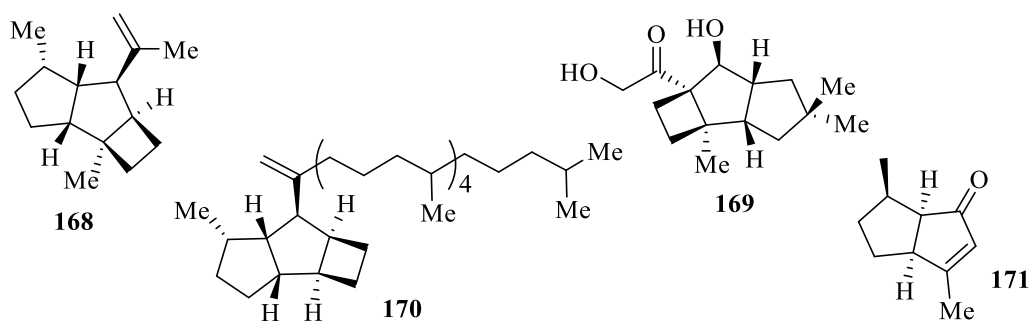
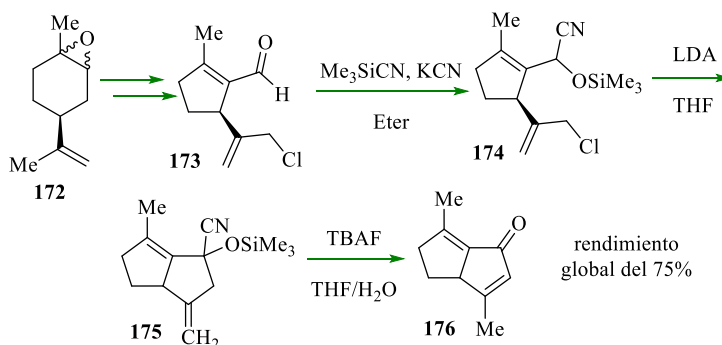


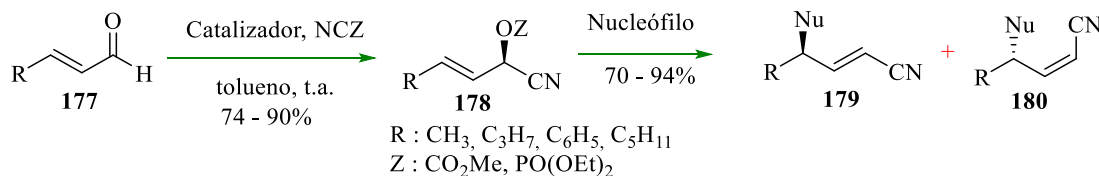
Figura 2. Estructuras del kelsoeno (**168**), sulcatina G (**169**), poduran (**170**) y su precursor común (**171**).

Ceschi y su grupo de trabajo lograron llevar a cabo la síntesis enantioespecífica de la enona bicíclica α,β -insaturada **176** a partir de óxido de (-)-limoneno (**172**) (Esquema 34).^[67] La síntesis de **176** comenzó con la preparación del aldehído enantioméricamente puro **173** a partir de **172**; posteriormente, fue convertido en la cianohidrina *O*-sililada **174**, la cual fue tratada con LDA para dar paso a la ciclación y obtención del compuesto **175**. Este último se hizo reaccionar con fluoruro de tetra *n*-butilamonio con el fin de llevar a cabo la regeneración del grupo ceto, dando como resultado la enona **176**.



Esquema 34. Síntesis de la enona bicíclica **176**.

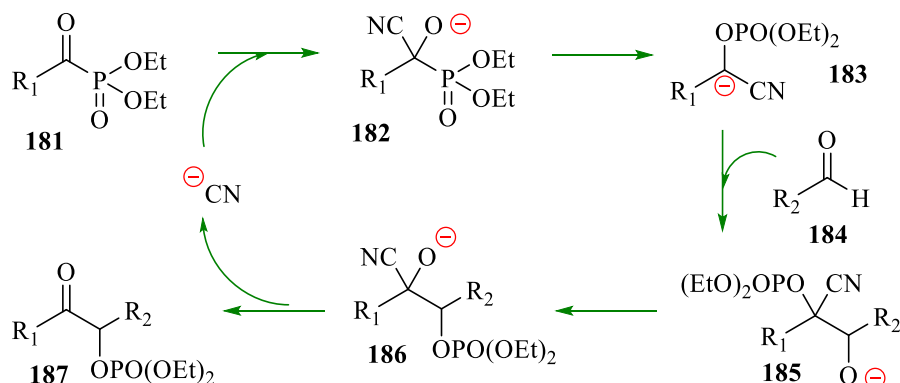
Los nitrilos α,β -insaturados γ -funcionalizados **179** y **180** son bloques de construcción quirales muy importantes en la síntesis total de productos naturales.^[68] Estas moléculas son propensas a sufrir transformaciones de grupos funcionales tanto en el sustituyente de nitrilo como en la posición γ , además de las reacciones clásicas de doble enlace carbono-carbono que incluyen reordenamientos y adiciones de tipo Michael. Los nitrilos **179** y **180** se prepararon diastereoselectivamente y enantioespecíficamente a partir de los fosfatos y carbonatos de cianohidrinas enantioenriquecidos derivados de aldehídos α,β -insaturados (Esquema 35).^[68] Aunado a esto, se presentaron las condiciones de reacción apropiadas para la adición de nucleófilos a base de: nitrógeno (bencilamina, azida de sodio, acetato de tetrabutilamonio), oxígeno (acetato de sodio y sales de fenol) y carbono (dimetil malonato de sodio).



Esquema 35. Síntesis de nitrilos γ -funcionalizados.

La viabilidad de un enfoque basado en el uso de aniones de acilo obviamente depende de la disponibilidad de intermediarios reactivos. Los aniones de acilo están disponibles a través de la inversión de polaridad (umpolung) de los compuestos de carbonilo. Como se ha mostrado, los equivalentes de aniones de acilo se obtuvieron tradicionalmente mediante la

manipulación de grupos funcionales y la desprotonación de las cianohidrinas protegidas correspondientes con bases fuertes. Recientemente, se han realizado progresos impresionantes en los métodos catalíticos para la generación de estos sintones. El grupo de Demir propuso los acilfosfonatos **181** como precursores de aniones de acilo basados en un reordenamiento, promovido por nucleófilos (Esquema 36).^[69] En esta transformación, la adición de anión cianuro a los acil fosfonatos **181** forma el intermediario **182**, que se reordena en el equivalente de anión acilo **183**. Este intermediario reacciona con un electrófilo (aldehído) **184** para formar el producto **187** de manera similar a la conocida reacción benzoínica.



Esquema 36. Mecanismo para la obtención de aniones acilo.

La mitomicina C (**186**) y el FR900482 (**187**) son conocidos por su actividad anticancerígena (Figura 3).^[70] Se ha planteado la hipótesis de que estos heterociclos estructuralmente distintos no solo comparten la funcionalidad clave y vía de activación reductora a través de aziridino-mitosenos que entrecruzan el ADN, sino que también tienen rutas biosintéticas parcialmente superpuestas.^[70] Los primeros intermediarios biosintéticos comunes se han identificado mediante estudios de marcado isotópico, pero aún se desconoce el punto donde divergen las vías biosintéticas. El punto de divergencia se puede investigar utilizando **188**;^[71] sin embargo, el acceso sintético a derivados de **188** es desafiante debido a la facilidad con la cual el indol se puede aromatizar.

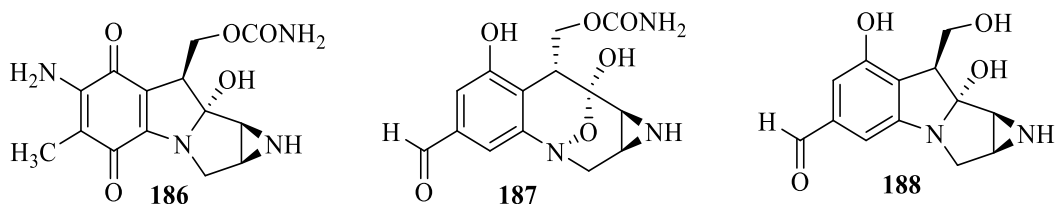
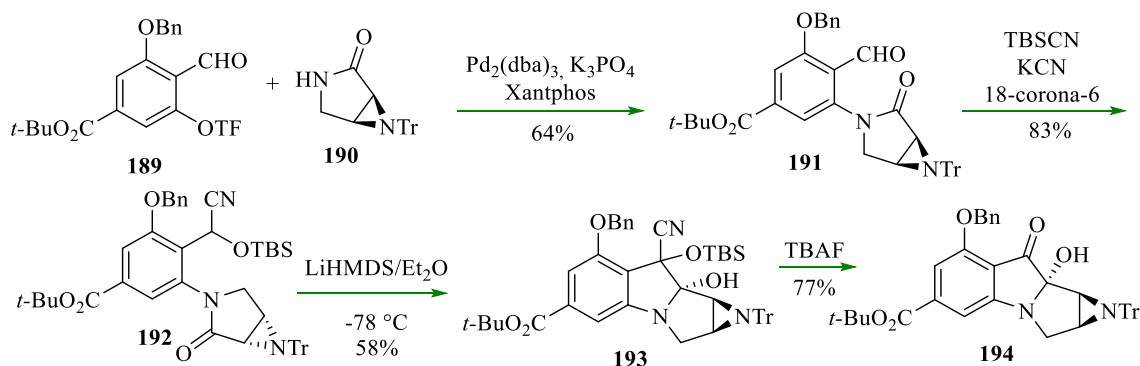


Figura 3. Estructuras de la mitomicina C, FR900482 y su precursor común.

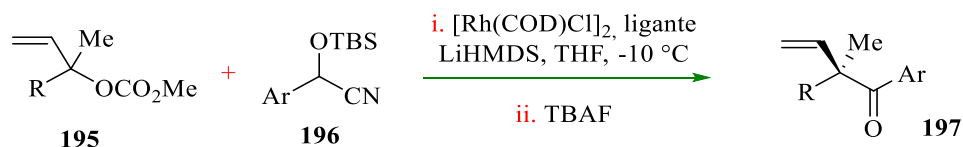
Con el objetivo final de sintetizar análogos de **186** y **187**, Vedejs y Wiedner desarrollaron una ruta enantiocontrolada hacia **188**.^[72] Esta nueva ruta también permite el acceso al sistema cíclico de FR900482 por expansión oxidativa del anillo. El aldehído **189**, se obtuvo en 5 etapas a partir de materias disponibles en el mercado. El aldehído **189** reaccionó con **190** bajo las condiciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig para producir la aziridina **191**, la cual se convirtió en la cianohidrina protegida **192**. El paso clave para llevar a cabo la formación del triciclo fusionado **193** fue la adición intramolecular del equivalente del anión acilo. Finalmente, en dos pasos de reacción se obtuvo **194**, el cual es el intermediario para llevar a cabo la síntesis de derivados de **186** y **187** (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis del intermediario **194**.

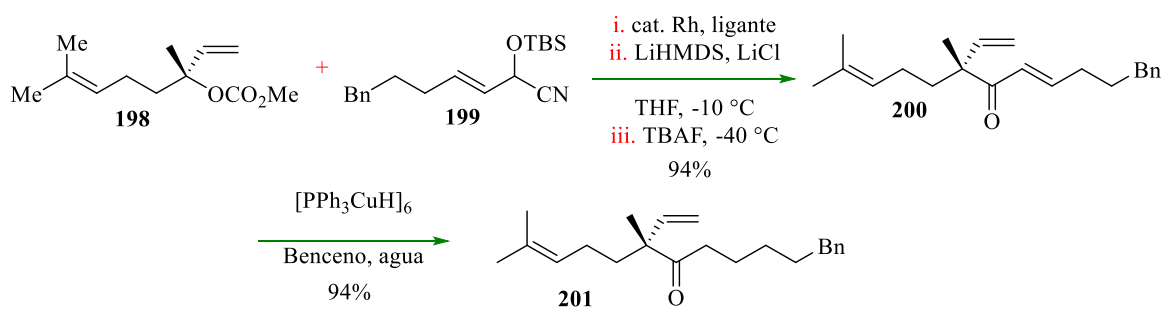
La reacción de sustitución alílica catalizada por metales de transición es un método particularmente versátil para la construcción de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.^[73] En este sentido, la variante catalizada con rodio se ha convertido en un método poderoso para la sustitución alílica regioselectiva. En 2012, Evans presentó la primera reacción de sustitución alílica catalizada con rodio altamente regioselectiva y

estereoespecífica de carbonatos alílicos terciarios **197** utilizando una arilcianohidrina **196** protegida con *t*-butildimetilsilano (TBS), el cual es el equivalente de un acil carbanión (Esquema 38).^[73] Este protocolo directo y operacionalmente simple proporciona un enfoque fundamentalmente novedoso hacia la síntesis de cetonas sustituidas. La variante estereoespecífica de esta reacción proporciona la cetona disustituida **197** enantioméricamente enriquecida.



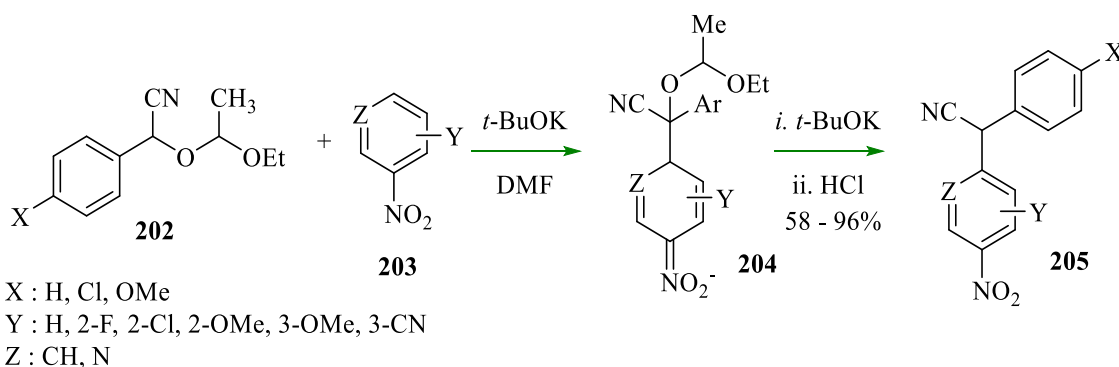
Esquema 38. Sustitución alílica catalizada con rodio.

Años más tarde, Evans describió una extensión de este enfoque para preparar cetonas α,β -insaturadas **200**,^[74] que son intermedios sintéticos más versátiles en comparación con los derivados de arilo correspondientes (Esquema 39). En este caso, Evans propuso la sustitución alílica altamente regioselectiva y estereoespecífica catalizada con rodio de carbonatos alílicos secundarios **198** con un equivalente del anión acilo **199**. Una característica particularmente atractiva de este proceso es la capacidad de acoplar directamente pronucleófilos de alquencil cianohidrina di, tri y tetrasustituidos para preparar los derivados de cetona α,β -insaturados correspondientes de una manera altamente selectiva. Además, la reducción 1,4 quimioselectiva de los productos **200** proporciona un acceso rápido a las cetonas α,α' -dialquil sustituidas **201** enantioméricamente enriquecidas, que son objetivos desafiantes de sintetizar utilizando la alquilación de enolato convencional.



Esquema 39. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas sustituidas.

La introducción de sustituyentes funcionalizados en anillos aromáticos es uno de los procesos más importantes de síntesis orgánica. Entre las diversas formas de introducir estos grupos se encuentran las sustituciones electrofílicas (*e.g.* reacción de Friedel-Crafts). Recientemente, numerosas transformaciones catalizadas por metales de transición como la reacción de Heck, la sustitución de halógenos en haloarenos con reactivos de Grignard y compuestos organolíticos, la reacción de Sonogashira y la reacción de Suzuki para la síntesis de diarenos han encontrado amplias aplicaciones.^[42] Los procesos catalizados por metales de transición son versátiles y de alcance general, pero los productos pueden contener trazas del catalizador metálico y, por lo tanto, pueden usarse con fines farmacológicos o electrónicos solo después de laboriosos procedimientos de purificación. Una opción para llevar a cabo una sustitución nucleofílica del átomo de hidrógeno de compuestos nitro aromáticos y heteroaromáticos para formar diarilacetoneitrilos *p*-nitrosustituidos, son los carbaniones de los acetales de las cianohidrinas de los aldehídos aromáticos (Esquema 40).^[42]



Esquema 40. Acoplamiento de nitroarenos con carbaniones de cianoacetales.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad uno de los retos de la química orgánica ha sido el desarrollo de metodologías novedosas y eficientes, las cuales estén orientadas a la diversidad estructural. De igual manera la construcción de compuestos cíclicos tiene mucha importancia dentro del campo de la síntesis orgánica, debido a que estos sistemas se encuentran con frecuencia presentes en la estructura de muchos compuestos, sobre todo en productos de origen natural.

Una de las estrategias empleadas en los últimos años, consiste en llevar a cabo la formación de dos o más enlaces C-C en el mismo matraz de reacción (proceso “one-pot”). Las transformaciones de este tipo permiten la conversión rápida y eficiente de compuestos simples en moléculas estructuralmente más complejas. En este contexto es altamente deseable una metodología que permita obtener ciclos fusionados de manera rápida y eficiente.

5. HIPÓTESIS

Es posible llevar a cabo la adición consecutiva de aniones de cianocarbonatos a cicloalquenos para obtener compuestos tricarbónicos.

6. OBJETIVO

6.1. Objetivo general

- Construir sistemas cíclicos mediante adiciones consecutivas tipo Michael de aniones de cianocarbonatos sobre aceptores adecuados en una sola operación sintética (*one-pot*).

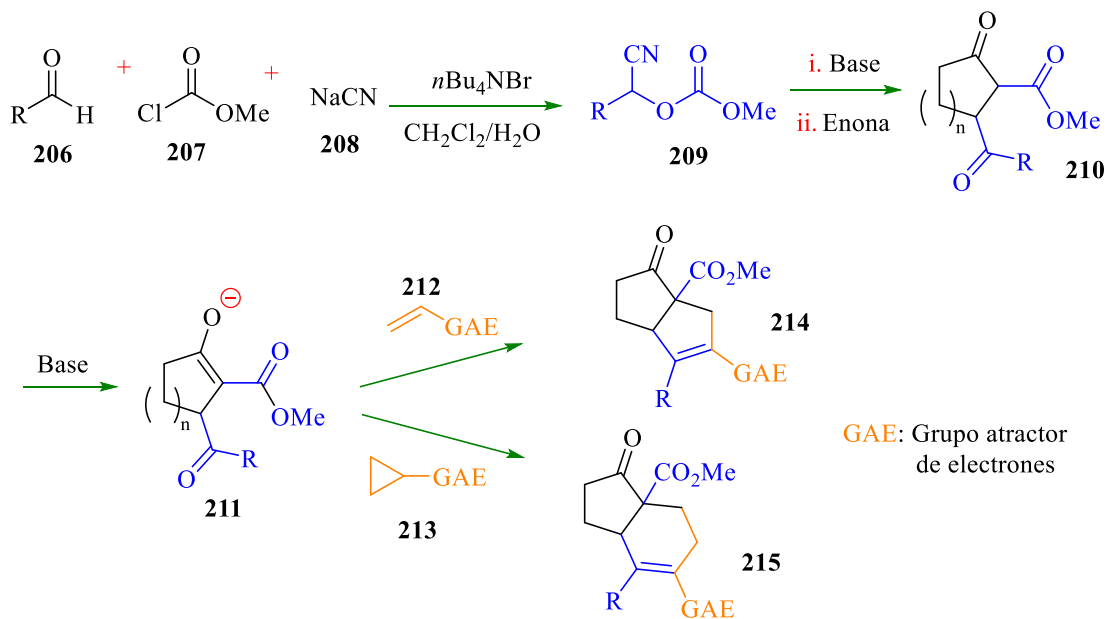
6.2. Objetivos específicos

- Sintetizar cianocarbonatos derivados de aldehídos aromáticos.
- Estandarizar las condiciones de adición tipo Michael de aniones de cianocarbonatos sobre enonas cíclicas.
- Explorar el alcance de la reacción de adición.
- Caracterizar mediante diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas de los compuestos obtenidos

7. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

La estrategia de síntesis se plantea en el Esquema 41. Los aldehídos seleccionados **206** serán transformados en los cianocarbonatos **209** usando un sistema bifásico ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$). Una vez obtenidas las cianohidrinan protegidas **209**, se harán reaccionar con una base adecuada y en seguida se llevará a cabo la adición sobre una enona. En los experimentos exploratorios, y con propósitos de caracterización, los productos de adición **210** serán aislados. Una vez que se encuentren las condiciones de reacción óptimas, la conversión de **209** en **214** o **215** se llevará a cabo en el mismo matraz de reacción.

La desprotonación de **210**, seguida de la reacción con el alqueno activado **212** o con el ciclopropilo **213** deberá conducir a la formación de carbocílicos de 5 y 6 átomos de carbono **214** y **215**, respectivamente.

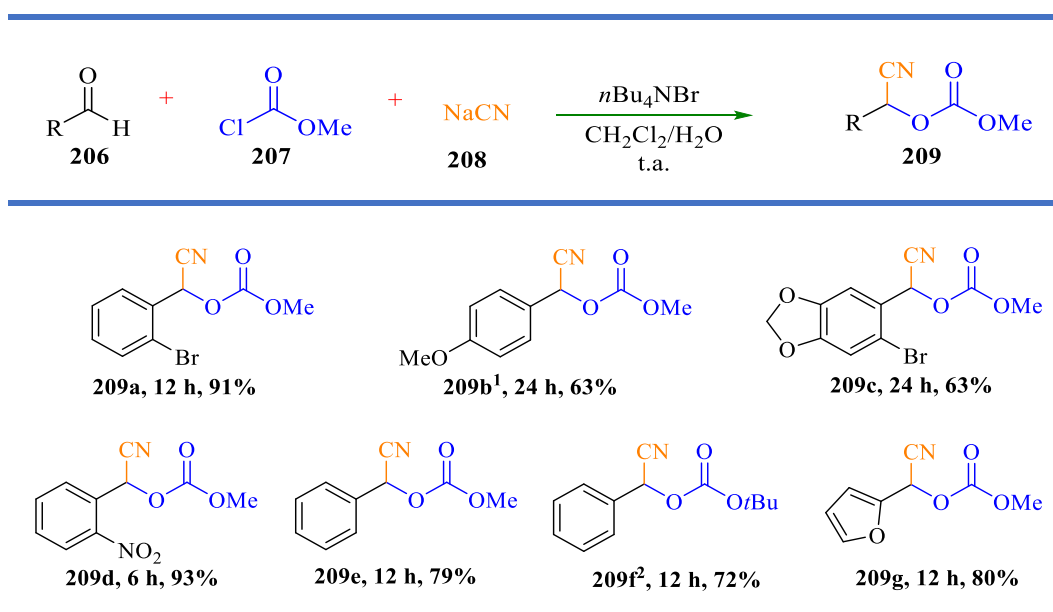


Esquema 41. Estrategia de síntesis para la construcción de sistemas cíclicos.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la estrategia descrita en el Esquema 41, la investigación comenzó con la síntesis de las cianohidrinias protegidas **209** siguiendo la metodología reportada por Kolis en el 2003,^[20] la cual emplea cloroformiato de etilo (**207**) y cianuro de sodio (**208**), en presencia de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador. Se prepararon un total de 7 cianocarbonatos bajo esta técnica, y los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntesis de metilcianocarbonatos.

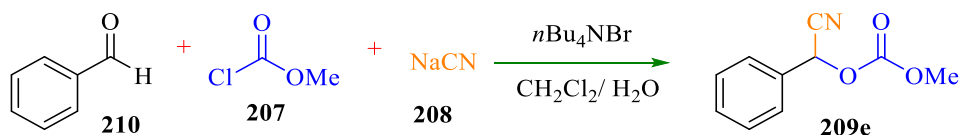


¹Se calentó a 40 °C, ²se cambió el cloroformiato de metilo por Boc_2O

Debido a que los cianocarbonatos **209**, serían el material de partida en la investigación, se buscó la forma de obtener grandes cantidades de estos compuestos con rendimientos altos. Para alcanzar este objetivo, se usó un equipo de flujo continuo ASIA de la empresa Syrris. Algunos de los beneficios comúnmente reportados al usar esta técnica son los siguientes: una mejor mezcla de los componentes, una transferencia de calor más eficiente y un fácil escalamiento. La química de flujo continuo ha impactado a muchos campos en los últimos años, y el rápido aumento en el número de publicaciones que usan esta tecnología ha generado una colección de vastos ejemplos.^[75] Teniendo en cuenta las ventajas que ofrece este tipo de química, se decidió realizar ensayos para optimizar y escalar la reacción presentada en la Tabla

2. A fin de estandarizar las condiciones para esta metodología, se usó benzaldehído (**210**) como modelo. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción en flujo continuo.



<i>Ensayo</i>	Presión (bar)	T (°C)	Flujo 1 (μL/min)	Flujo 2 (μL/min)	Volumen colectado (μL)	
1	---	25	30	30	100	MP
2	---	25	60	30	100	MP
3	---	25	60	60	100	MP
4	---	25	120	60	100	MP
5	---	25	90	30	100	MP
6	1	30	30	30	100	MP
7	1	30	60	30	100	Producto
8	1	30	60	60	100	MP
9	1	30	120	60	100	MP
10	1	30	90	30	100	Producto
11	2	35	30	30	100	MP
12	2	35	60	30	100	Producto
13	2	35	60	60	100	MP
14	2	35	120	60	100	MP
15	2	35	90	30	100	Producto
16	3	40	30	30	100	MP
17	3	40	60	30	100	Producto
18	3	40	60	60	100	MP
19	3	40	120	60	100	Producto
20	3	40	90	30	100	Producto
21	2	35	60	30	1500	63 %
22	3	40	60	30	1500	79 %

Loop 1: solución de 0.5 mmol NaCN en 5 mL H₂O.

Loop 2: 0.5 mmol benzaldehído, 0.6 mmol cloroformiato de metilo, 0.25 μmol $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ en 5 mL CH₂Cl₂.

Volumen del reactor: 250 μL.

Solventes de arrastre: Bomba 1 agua y bomba 2 CH₂Cl₂.

Para los 20 primeros ensayos no se llevó a cabo la purificación de los productos, el curso de las reacciones se monitoreó solo por cromatografía en capa fina (CCF) comparando con un patrón del cianocarbonato **209e**. Cómo se puede observar en los primeros cinco experimentos a temperatura ambiente, solo se está recuperando la materia prima incluso cuando se varían los equivalentes de los reactivos.

Los experimentos 6-10 mostraron qué se necesita al menos dos equivalentes de cianuro de sodio en comparación con el aldehído, no obstante, a velocidades altas de reacción no se logra obtener el producto (ensayo 4), debido a que no fue suficiente el tiempo de reacción. Finalmente, al observar los experimentos del 11 al 20 se puede concluir que a altas temperaturas se puede incrementar la velocidad de flujo (ensayo 19). Además, se comprueba que la reacción solo se lleva a cabo cuando hay exceso de NaCN, ya que en los ensayos 8, 11, 13, 16 y 18 no hay aparición de producto.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se realizaron dos ensayos más: 21 y 22, con el fin de cuantificar la cantidad de cianocarbonato obtenido. Los experimentos se llevaron a cabo bajo las condiciones 12 y 17. Después del trabajo de reacción y el proceso de purificación (cromatografía en columna) se obtuvieron porcentajes de rendimiento de 63 y 75% respectivamente.

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, ya que el rendimiento obtenido en batch no varía mucho con relación al que se tuvo en flujo continuo. La ventaja más grande aquí es el tiempo de reacción: se logra bajar de 12 horas a tan solo 25 minutos. Dos desventajas que se encontraron en este tipo de metodología son: a) no se puede usar una cantidad catalítica de $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, dado que, conforme avanza la reacción el catalizador va saliendo del reactor junto con los productos obtenidos y b) la temperatura y la presión son altas en comparación con los experimentos realizados en batch.

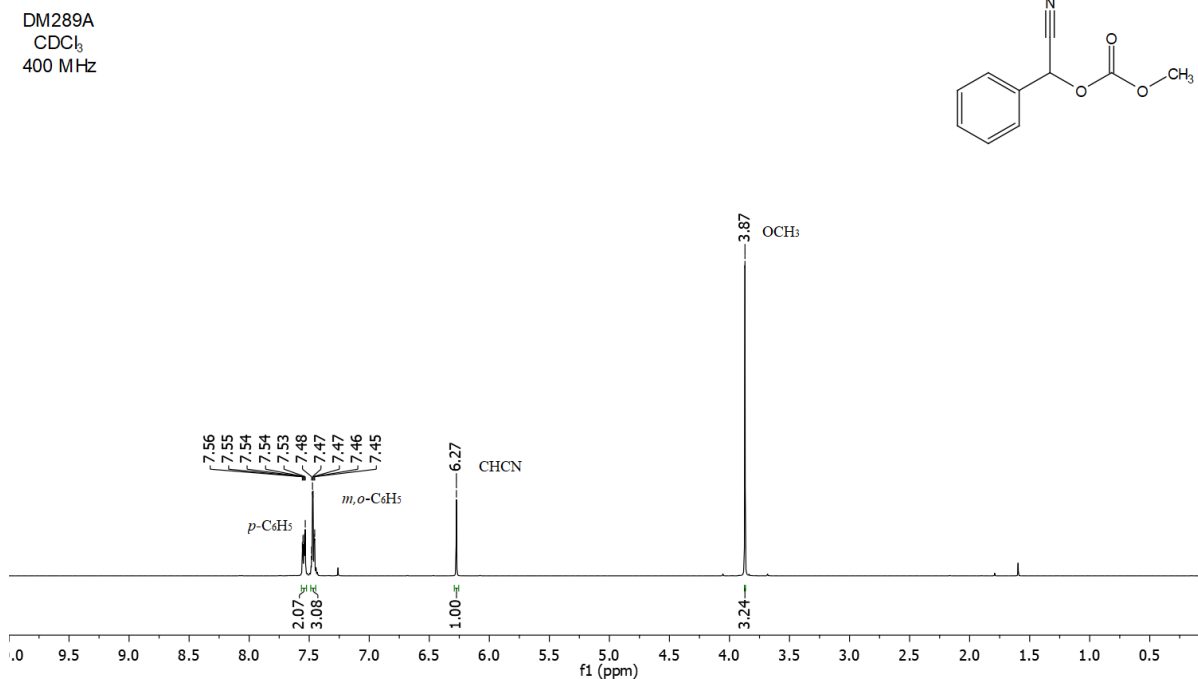
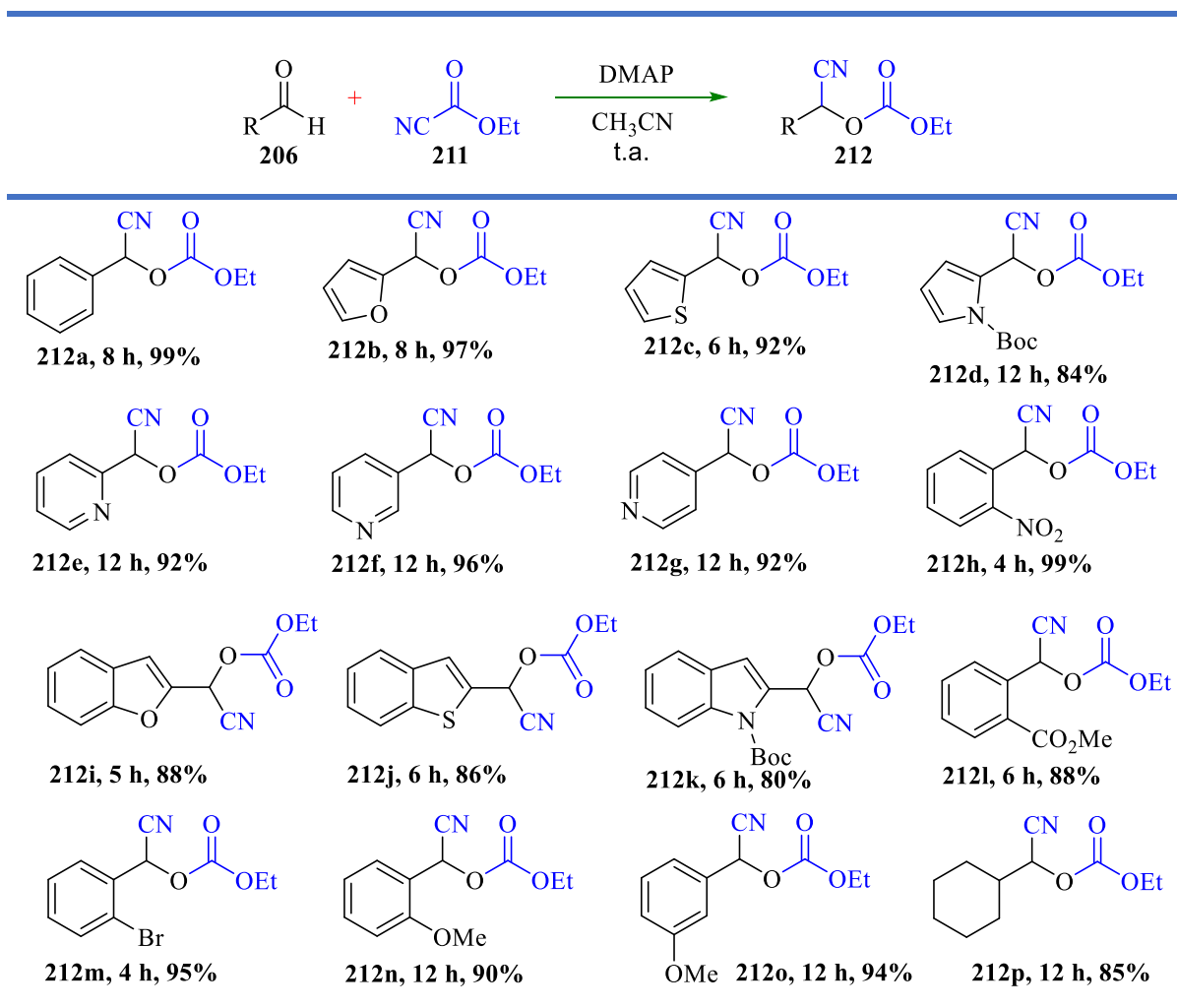


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) del compuesto **209e**.

Como evidencia de la síntesis de los ciano carbonatos, se muestra el espectro de RMN de ^1H **209e** (Figura 4), el cual presenta las siguientes señales características en 3.87 ppm un singulete que corresponde al grupo metoxilo, en 6.27 ppm un singulete para el hidrogeno α al grupo ciano, finalmente en 7.45-7.48 y 7.53-7.56 ppm se encuentran los hidrógenos del anillo aromático.

Con la idea de mejorar el proceso de obtención de los cianocarbonatos, se buscó una nueva metodología. Como se mencionó en la sección 3.1, Kotani presentó un nuevo método para la síntesis de cianocarbonatos catalizado por DMAP.^[19] Siguiendo esta metodología, se sintetizaron 16 nuevos cianocarbonatos (Tabla 4).

Tabla 4. Síntesis de etilcianocarbonatos.



Todos los cianocarbonatos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C y su masa fue comprobada por espectrometría de masas de alta resolución (EMHR); además, se logró determinar la estructura de **209c**, **212d** y **212k** mediante difracción de rayos X (Figura 4).

Si bien, el uso de LDA para desprotonar cianocarbonatos está ampliamente documentado en la literatura química, decidimos determinar los valores pK_a de los cianocarbonatos preparados usando métodos computacionales,^[76] esto, para correlacionar la facilidad de desprotonación del enlace NC-C-H con la estructura del sustrato utilizando un enfoque directo.^[77] Las energías libres se calcularon directamente en solución en THF a -78 °C. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el funcional híbrido ωB97XD DFT,^[78] el

conjunto de base 6-311++G(d,p) y la corrección de dispersión D2 Grimme,^[79] tal como se implementó en la suite Gaussian 16. El solvente se describió implícitamente utilizando el método SMD.^[80] Esta metodología se ha utilizado antes para determinar pK_a en varios sistemas.^[76,77,81]

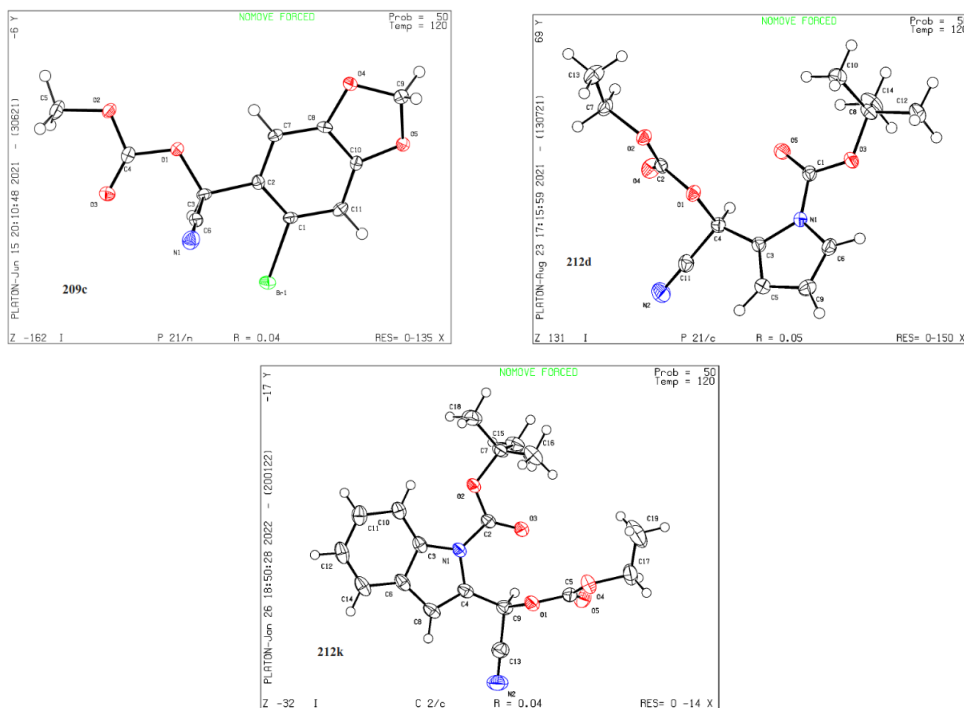


Figura 5. Estructuras de rayos X de los cianocarboxilatos **209c**, **212d** y **212k**.

La Figura 4 muestra que los pK_a 's obtenidos se correlacionan altamente con las constantes de Hammett^[82] (σ) del sustituyente fenilo para los compuestos **209a**, **209b**, **209d** y **209e**, para los cuales se obtuvo $pK_a = 37.503 - 11.527 \sigma$ y $R^2 = 0.931$. Por lo tanto, la facilidad de desprotonación de estos compuestos aumenta conforme aumenta la propiedad electroattractora de los sustituyentes, esto debido a la estabilización del carbanión correspondiente. Los valores relativamente grandes de pK_a indicaron que se requeriría el uso de una base fuerte para obtener el carbanión correspondiente de manera eficiente (Figura 6).

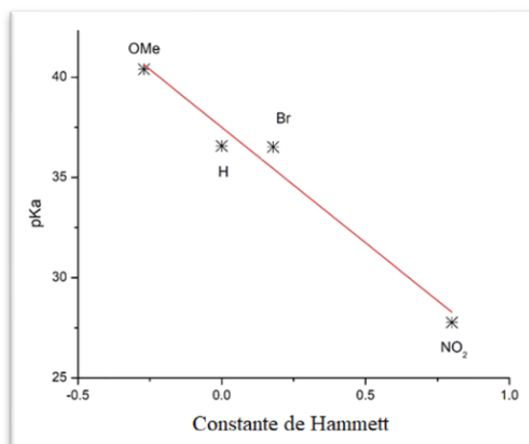


Figura 6. Correlación de pKa con la constante de Hammett del sustituyente fenilo.

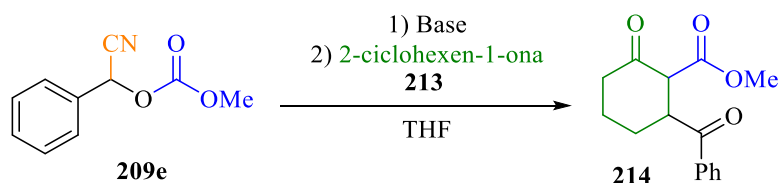
En los experimentos exploratorios se usó el cianocarbonato **209e** (0.5 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (**213**) (0.75 mmol) como aceptor de Michael. Si bien LDA es un reactivo comercial, uno de los inconvenientes del uso de este producto es su alta sensibilidad a la humedad, por lo que su concentración cambia a medida que transcurre el tiempo desde que se abre el envase.

Dos reactivos comerciales cuya creación pretendió solucionar este problema, son el Hexametildisililamida de litio (LiHMDS), de sodio (NaHMDS) y de potasio (KHMDS). Para llevar a cabo los experimentos se usó las bases LiHMDS y KHMDS ya que eran las que se tenían disponibles en el laboratorio. La base fue adicionada lentamente a una solución de **209e** en THF bajo atmósfera de nitrógeno a diferentes temperaturas (Tabla 5). Pasados 15 minutos de agitación, se añadió la enona y el curso de la reacción se siguió mediante CCF.

Cuando la reacción se agitó por 2 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabla 5, Entradas 1, 2 y 3), los resultados obtenidos con LDA, LiHMDS y KHMDS fueron similares, puesto que se obtuvo el producto **214a** en un 48, 45 y 40% de rendimiento, respectivamente. Dado que LDA se tiene que preparar antes de su uso, y LiHMDS está disponible comercialmente, se seleccionó la última base para experimentos futuros. Por otra parte, cuando la mezcla se dejó alcanzar t.a. y se continuó la agitación por 2 h, el rendimiento subió hasta un 79% (Tabla 5, Entrada 4). No obstante, cuando se calentó la reacción a reflujo, el rendimiento disminuye drásticamente hasta

un 52% (Tabla 5, Entrada 8). Cabe señalar que el incremento en el tiempo de reacción no contribuye con un aumento en el rendimiento (Tabla 5. Entrada 4 y 10); incluso, cuando se sobrepasan las 6 horas de agitación, el rendimiento empieza a disminuir considerablemente (Tabla 5. Entrada 7).

Tabla 5. Estandarización de la reacción de adición de Michael.



Entrada	Base	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	LDA	2	-78	48
2	LiHMDS	3	-78	45
3	KHMDS	3	-78	40
4	LiHMDS	4	-78 a t.a.	79
5	LiHMDS	6	-78 a t.a.	78
6	LiHMDS	12	-78 a t.a.	60
7	LiHMDS	2	-78 a reflujo	52

Para demostrar el potencial de los aniones provenientes de los cianocarbonatos en los procesos en cascada, exploramos la generalidad de la adición **209a-g** y **212a-p** sobre 2-ciclohexen-1-ona (**213**), bajo las condiciones optimizadas anteriormente. Como se observa en la Tabla 6, se logró demostrar que la reacción en cascada tipo Michael tolera diversos grupos funcionales. Se obtuvieron un total de 19 compuestos con buenos rendimientos que van desde 60 hasta 89%, y 4 compuestos (**214l**, **214m**, **214n** y **214s**) con un rendimiento moderado del 46% a 58%, presumiblemente debido a la inestabilidad del anión correspondiente.

El alcance de la metodología se demostró mediante la síntesis exitosa de diversos sistemas tricarbónicos derivados de cianocarbonatos aromáticos con grupos electroattractores como bromo, nitro y carboxilato (**214d**, **214e**, **214i**, **214n**), y grupos electrodonadores como metoxi (**214l**, **214m**, **214s**). De igual manera, la metodología permite usar heterociclos como furano (**214f**), pirrol (**214g**), tiofeno (**214h**), benzofurano (**214o**), indol (**214p**), benzotiofeno (**214q**) y piridinas (**214j** y **214k**). Estos resultados experimentales comprueban los datos teóricos de pK_a obtenidos, ya que los compuestos **214** provenientes de aniones de cianocarbonatos ricos en electrones (fenilos con grupos donadores de electrones) fueron los que menor porcentaje de rendimiento químico.

Algunos de los compuestos **214** son intermediarios en la síntesis de productos naturales, o sirven como bloques de construcción para la obtención de moléculas con actividad biológica. Por ejemplo, **214p** podría ser un intermediario en la síntesis de la Yuehchukena y sus análogos.^[83,84] Los compuestos **214j** y **214k** podrían ser intermediarios en la síntesis de licopladina A y carinatina A;^[85-87] del mismo modo, **214r** es otro ejemplo de material de partida en la síntesis de gracilamina.^[88] Adicionalmente, los aductos **214** son ejemplos de compuestos 1,4-dicarbonílicos que son precursores útiles para la construcción de cetonas cíclicas, cuyos arreglos estructurales son típicos de muchos productos naturales.^[89]

Alentados por estos excelentes resultados en el proceso de reacción en cascada, se amplió el alcance de la reacción para enonas de 5 y 7 miembros como la 2-ciclopenten-1-ona (**215**) y 2-ciclohepten-1-ona (**216**). Asimismo, se probaron dos enonas de 6 miembros que muestran impedimento estérico: 3- metilciclohex-2-en-1-ona (**217**) y 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (**218**). En el caso de 3-metilciclohex-2-en-1-ona, se obtuvo el producto de adición **219a** con un rendimiento del 38%. La disminución en el rendimiento se atribuyó al impedimento estérico causado por la presencia del grupo metilo en C-3 de la cicloalquenona, aunque no se descarta el efecto electrónico.

Tabla 6. Alcance de las reacciones en cascada entre los cianocarbonatos **209a-g** y **212a-p** con 2-ciclohexen-1-ona.

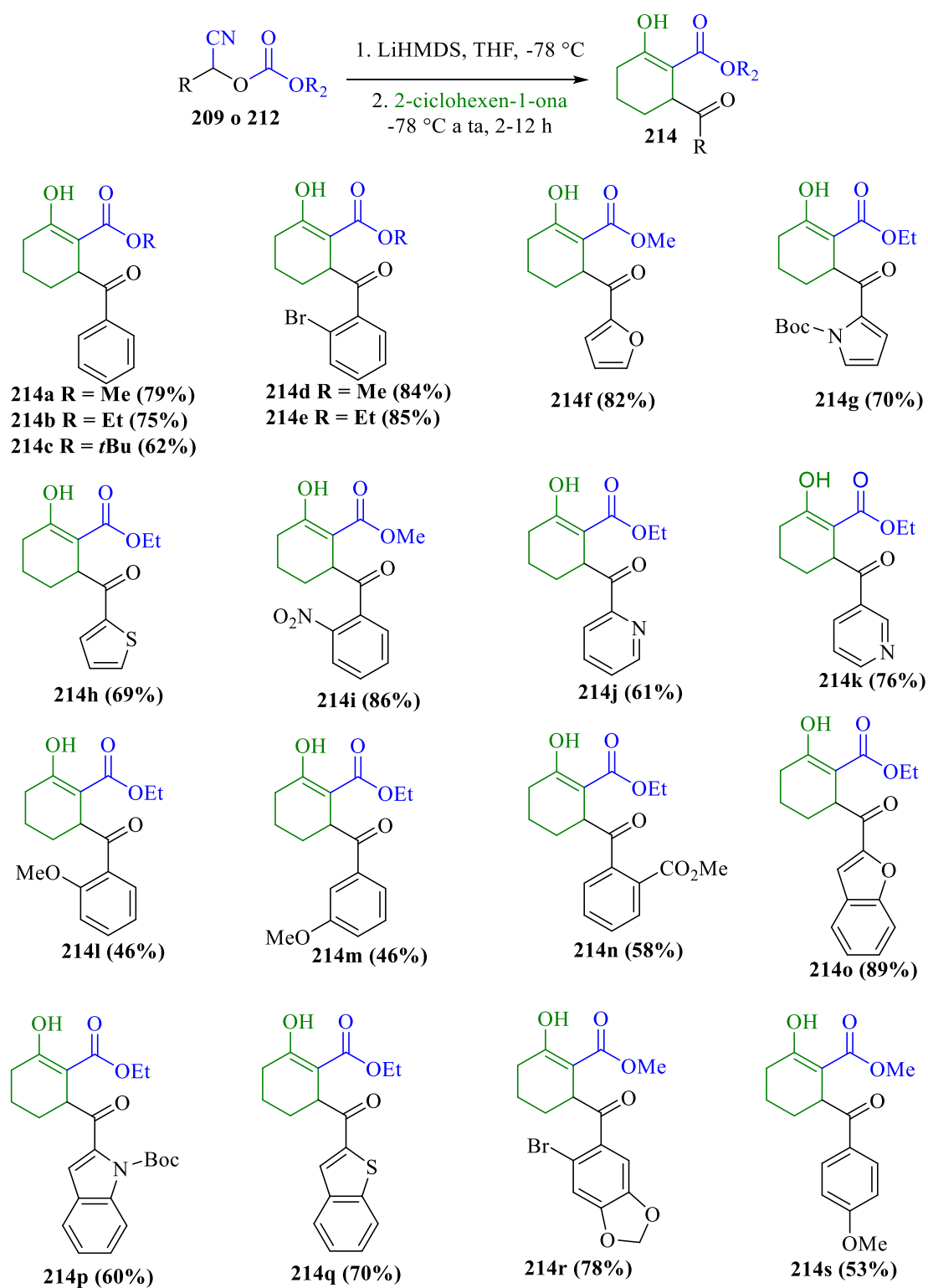
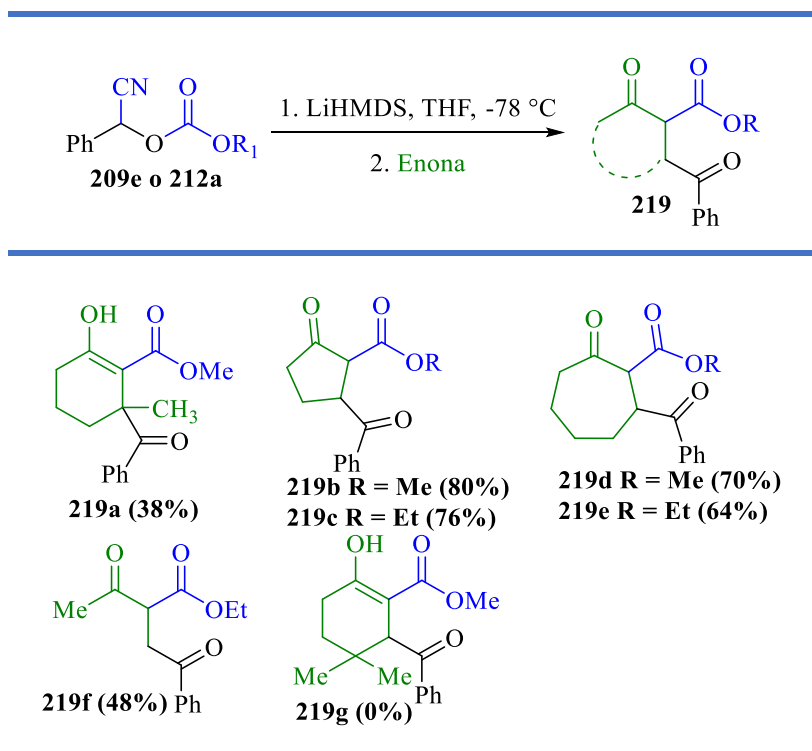


Tabla 7. Alcance de la reacción con diferentes enonas.

Esta suposición está respaldada por la dificultad para obtener el producto **219g** mediante el proceso en cascada cuando se usó como sustrato la cicloalquenona estéricamente impedida 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona. Para la 2-ciclopenten-1-ona, los compuestos tricarbónicos **219b** y **219c** se obtuvieron con un 80 y 76% de rendimiento, respectivamente, mientras que para la 2-ciclohepten-1-ona se sintetizaron los productos deseados **219d** y **219e** con un rendimiento del 70 y 64%. Finalmente, se probó la adición sobre una enona alifática (metil vinil cetona) obteniéndose el aducto **219f** con un 48% de rendimiento.

Los espectros de RMN de ¹H para todos los productos en cascada obtenidos a partir de 2-ciclohexen-1-ona y 3-metil-2-ciclohexen-1-ona muestran la presencia de una mezcla de tautómeros ceto-enol. Como se puede observar en la Figura 7, el tautómero mayoritario es el enol, ya que se puede observar claramente el hidrógeno del hidroxilo a 12.34 ppm como un

singlete ancho. Los tautómeros están en una proporción de 1:2. Esto se evidencia en las integrales para los hidrógenos del grupo metoxi las cuales son de 3 a 3.55 ppm y 1.5 a 3.67.

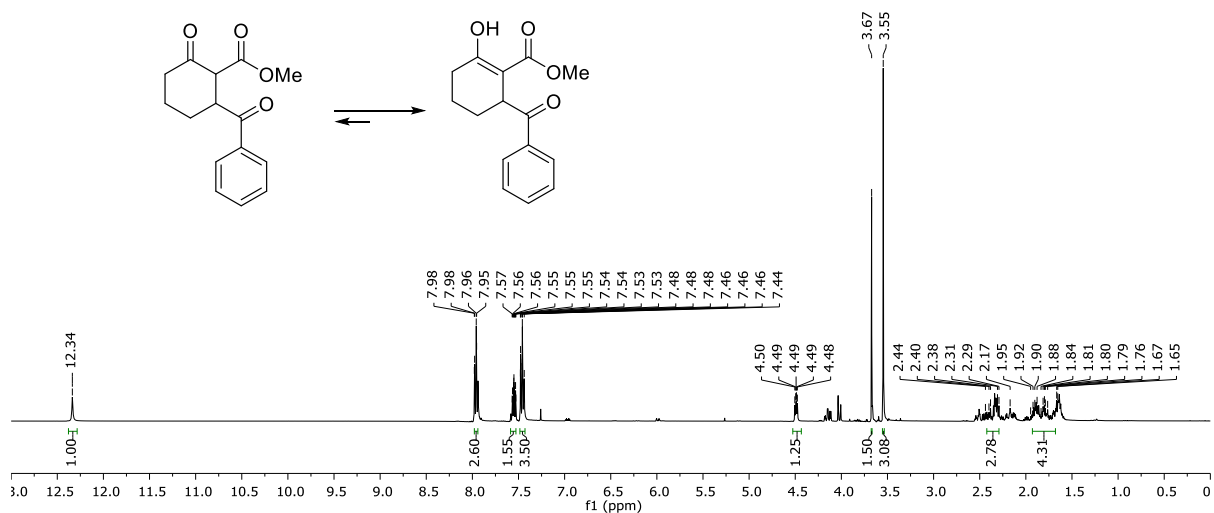


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **214a**.

En contraste, solo se observó el tautómero ceto por medio de RMN de ^1H para los aductos derivados de 2-ciclopenten-1-ona, 2-ciclohepten-1-ona y metil vinil cetona. Como ejemplo en la Figura 8 se muestra el espectro **219c**. En el cual no se observa la señal del hidroxilo y además solo se observa un singlete para el grupo metoxilo.

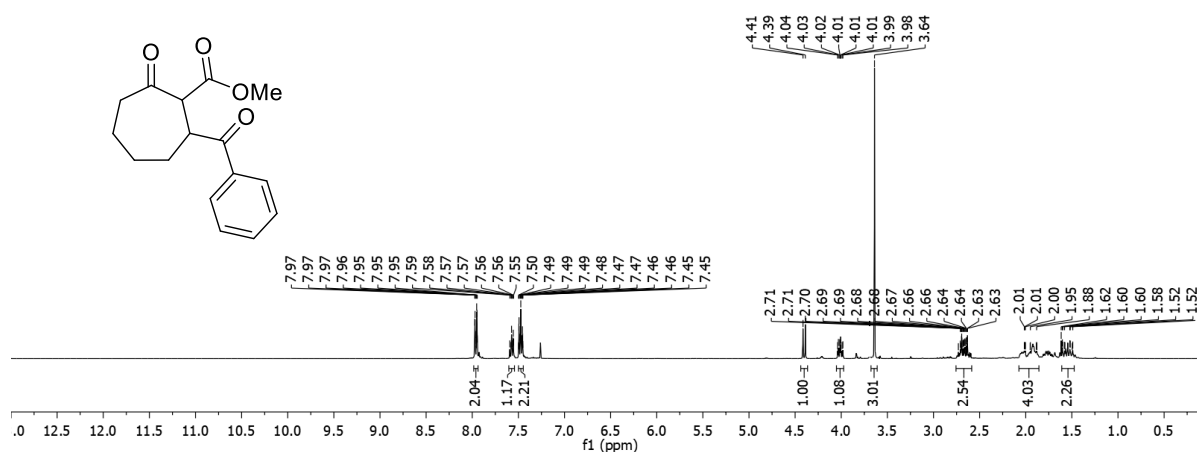


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **219c**.

Con el fin de proporcionar una posible explicación a estos resultados, se realizaron cálculos computacionales, los cuales indican que el tautómero ceto de los compuestos **219d** y **219e** es 1,365 y 1,366 kcal mol⁻¹, respectivamente, más estable que el correspondiente tautómero enol. Por el contrario, para el compuesto **214a**, el tautómero enol es solo 0,274 kcal mol⁻¹ más estable que el tautómero ceto correspondiente. Esta pequeña diferencia de energía podría explicar la razón para observar este producto como una mezcla de tautómeros.

De igual manera que para los cianocarbonatos, se lograron obtener cristales para los compuestos **214b**, **214e**, **214h** y **214r** los cuales permitieron corroborar las estructuras mediante difracción de rayos X (Figur 9). De los resultados obtenidos por esta técnica, podemos concluir que, aunque en solución el tautómero enol es más estable, en estado sólido no es en todos los casos, como lo podemos evidenciar en las estructuras de la Figura 6. Para los compuestos **214b** y **214h** el tautómero más estable en su forma cristalina es el ceto, mientras que **214e** y **214r** si cristalizan en su forma enólica. Para los productos de adición derivados de la 2-ciclopenten-1-ona y 2-ciclohepten-1-ona **219c** y **219e**, las estructuras cristalinas más estables fueron los tautómeros ceto.

Después de probar la eficiencia del proceso en cascada, investigamos la posibilidad de realizar anillaciones mediante reacciones de condensación intramolecular. Por tanto, cuando se trató **214b** con NaH en THF a temperatura ambiente, seguido de la adición de bromuro de trifenilvinilfosfonio^[90] (reactivo de Schweizer), no se observó reacción. Cuando la mezcla de reacción anterior se calentó a reflujo, se observaron varias manchas en CCF. Sin embargo, cuando se usó DBU como base, y CH₃CN como solvente a temperatura ambiente por 6 horas, en la reacción de Wittig intramolecular, se obtuvieron los productos **220a-d** en 58, 42, 48 y 42% de rendimiento, junto con material de partida sin reaccionar.

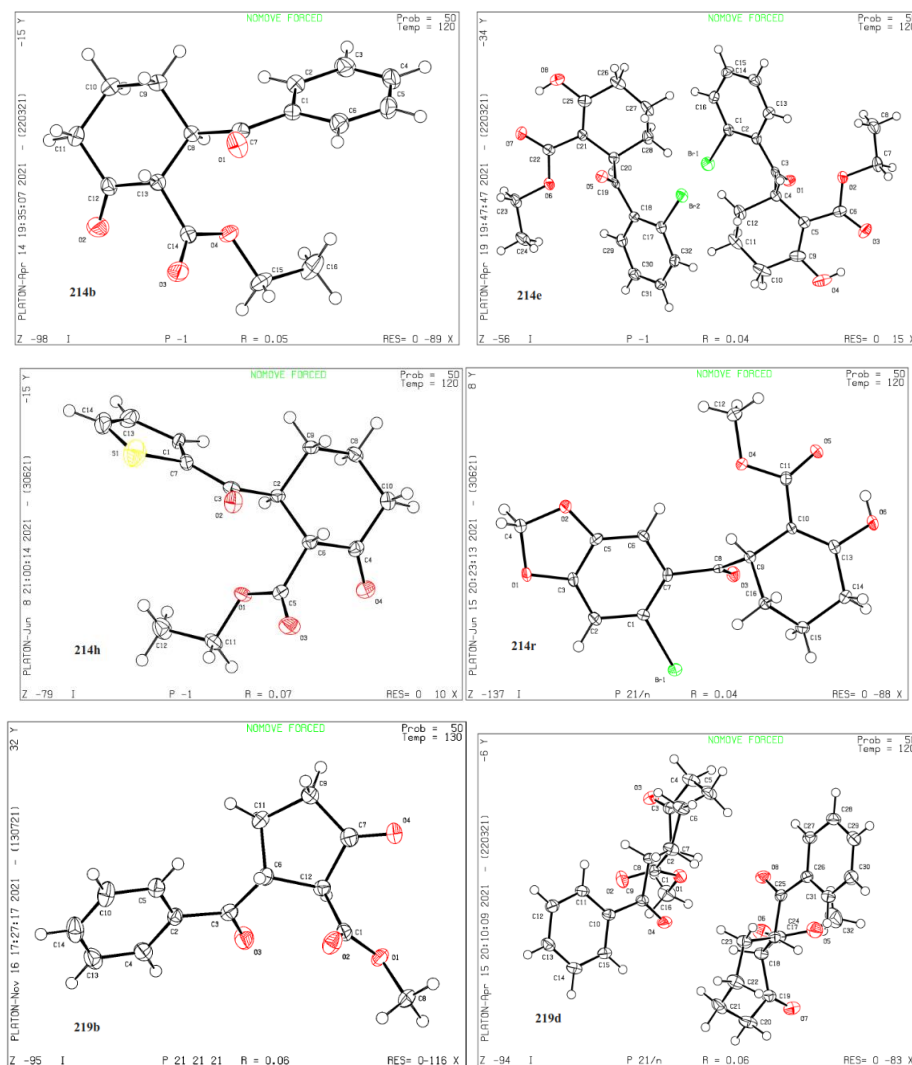
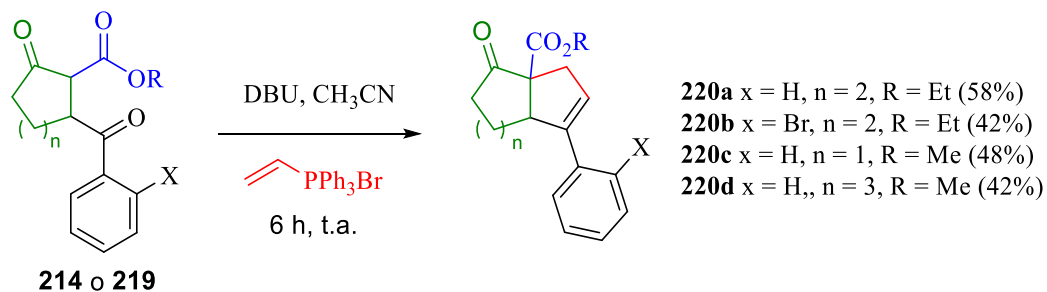


Figura 9. Difracción de rayos X de los compuestos 214b, 214e, 214h, 214r, 219b y 219d.



Esquema 42. Anillación mediante la reacción de Wittig intramolecular.

Los biciclos fusionados fueron totalmente caracterizados, un ejemplo representativo se presenta con el espectro de RMN de ^1H del compuesto **220b**. En el espectro se observan los 4 hidrógenos del anillo aromático, un cuarteto en 5.78 ppm para el hidrógeno vinílico, dos multipletes en la región de 2.93 a 3.29 correspondientes al metileno CCH_2C y finalmente un triplete en 1.27 ppm equivalente a los hidrógenos del metilo del grupo etoxi (Figura 10).

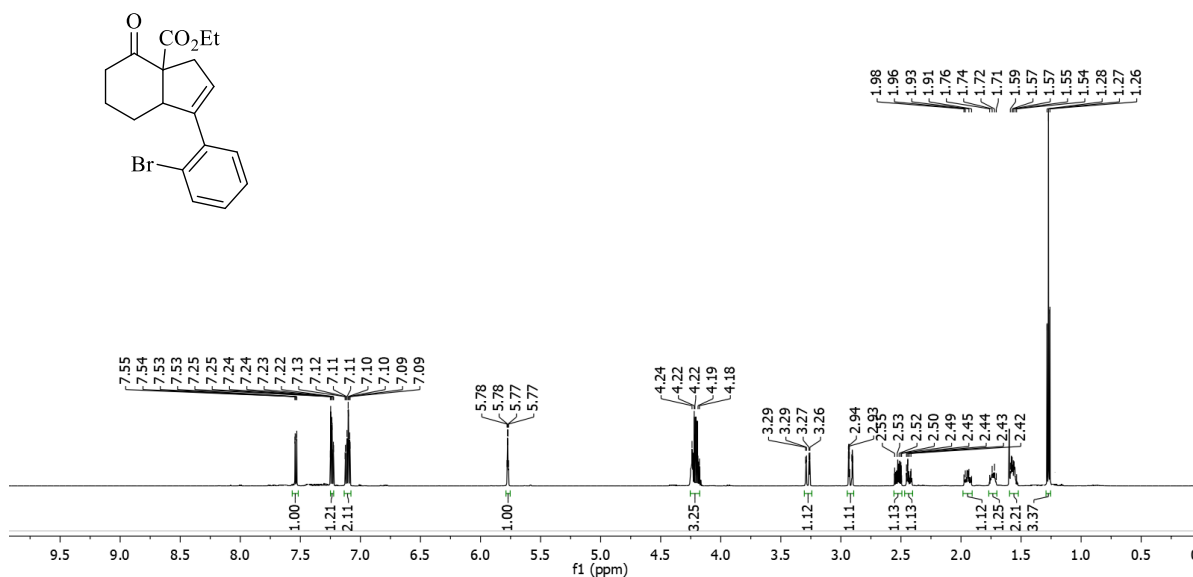


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **220b**.

Tras comprobar la eficacia del proceso de obtención de biciclos fusionados, se decidió ampliar el estudio de la reacción con otros electrófilos como metil vinilcetona (**221**) y 2-ciclopenten-1-ona (**215**); ésta última con el fin de formar un triciclo fusionado. Como se observa en la Tabla 8, se logró comprobar el objetivo satisfactoriamente, ya que se obtuvieron los compuestos **223** y **224** con rendimientos del 88 y 78%, esto, después de 12 h en agitación a temperatura de reflujo de acetonitrilo.

Tabla 8. Formación de biciclos y triciclos.

Entrada	Electrófilo	Producto	Rendimiento (%)
1			88
2			29

Para el caso del producto **223**, al seguir el curso de la reacción por CCF a las 3 horas de reacción se observó un producto **A**, más materia prima (**MP**). Conforme avanzó el tiempo, a las 6 h se observó la formación de un tercer producto (**B**), desaparición de **MP** y disminución de **A**. Finalmente a las 12 horas de reacción solo estaba el producto **B**, el cual se identificó como **223** mediante RMN de ^1H y ^{13}C .

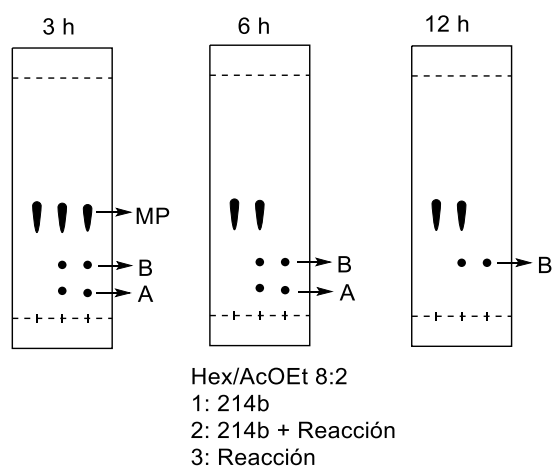


Figura 11. Dibujo de placas cromatográficas de la reacción de ciclación.

Con el fin de identificar el producto **A** se detuvo la reacción cuando ya habían transcurrido 6 h, y se aisló el producto de adición **227** con 6% de rendimiento. Con el objetivo de determinar si se podía aislar selectivamente los productos de adición en mayor rendimiento que los de ciclación, se cambió a una base más débil 1,4-diazabicyclo 2.2.2 octano (DABCO). Efectivamente, se logró obtener e identificar los productos de adición **225** y **226** con rendimientos del 88% y 63%; sin embargo, no se logró aislar el producto **227** (Tabla 9). A su vez, se realizó un ensayo con bromuro de alilo **229** como electrófilo, donde se obtuvo el producto de alquilación **230** con rendimiento del 72%.

Además de los datos espectroscópicos que confirmaban las estructuras de los compuestos obtenidos de la Tabla 9, se obtuvieron cristales del compuesto **225**, los cuales mediante difracción de rayos X corroboraron la formación del carbono cuaternario (Figura 8).

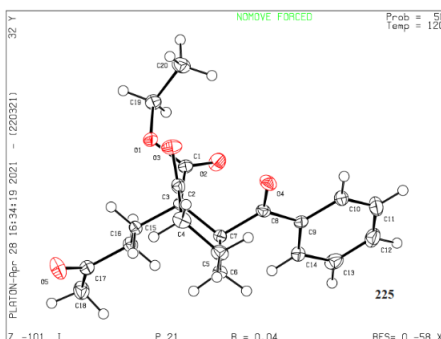


Figura 12. Difracción de rayos X del compuesto **225**.

Tabla 9. Obtención de los compuestos de adición.

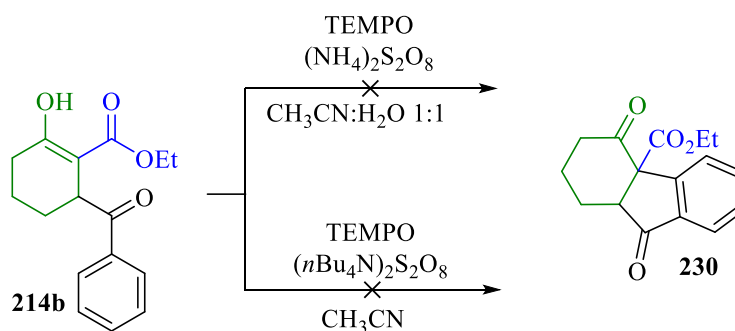
1. DABCO, CH₃CN
2. Electrófilo
12 h, ta

214b o 214e → 225 - 228

Entrada	Electrófilo	Producto	Rendimiento (%)
1			88
2			63
3			0
4			72

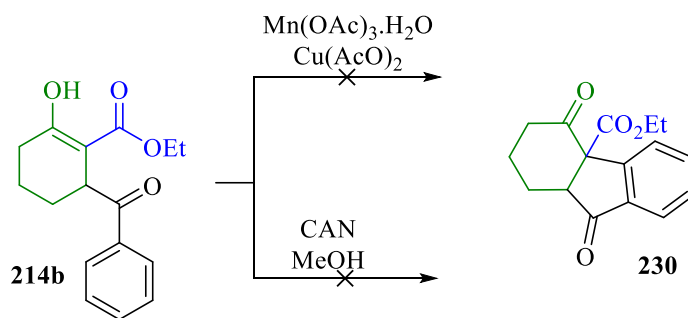
Con el fin de explorar nuevas aplicaciones para los compuestos **214**, se intentaron llevar a cabo reacciones de ciclación mediante procesos radicalarios. En el 2019, Polindara y colaboradores publicaron la síntesis de γ -lactamas mediante un proceso de ciclación-oxiaminación radical promovido por persulfato de amonio y TEMPO.^[91] Mas tarde, en el 2021, describieron el desarrollo de un método para la síntesis de isoindolinonas polisustituidas a

partir de aductos de 1,3-dicarbonilo Ugi-4CR, empleando un proceso de ciclación de radicales aromáticos promovido por persulfato de tetrabutilamonio y TEMPO.^[92] Teniendo en cuenta estos antecedentes, se probaron las dos metodologías sobre el sustrato **214b** con el fin de llevar a cabo la ciclación radicalaria; sin embargo, esto no fue posible (Esquema 43) y se optó por buscar otras metodologías para formar radicales α -carbonilo.



Esquema 43. Intento de ciclación mediante radicales libres.

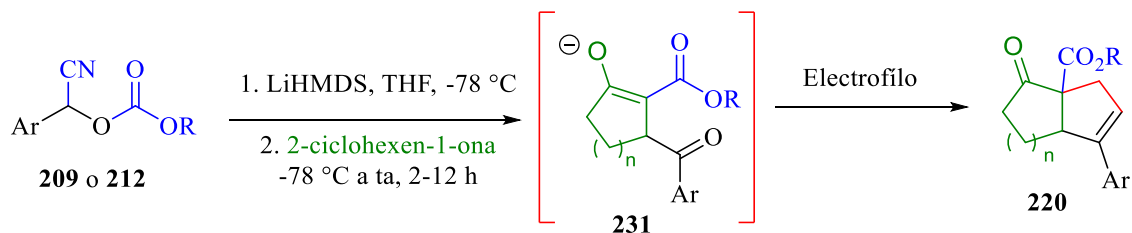
Una búsqueda en la literatura mostró que existen diferentes maneras de formar radicales 1,3-dicarbonílicos. En una de ellas, se hace uso de nitrato de cerio amoniacal (CAN), el cual es un reactivo oxidante, económico y no tóxico de uso común en síntesis orgánica. Por ejemplo, Flowers reportó una metodología donde logra ciclar sustratos de δ -aril- β -dicarbonilos usando CAN para sintetizar tetralonas.^[93] Por otra parte, Snider y colaboradores publicaron procedimientos para formar radicales en compuestos 1,3-dicarbonílicos y su posterior ciclación.^[94,95] Teniendo como antecedente estas publicaciones, decidimos probar la reacción para generar radicales con una mezcla de acetato de manganeso y acetato de cobre en presencia de CAN. Aunque se probaron diferentes condiciones de reacción, como variar la temperatura o el solvente (Esquema 44), no se logró obtener el compuesto deseado **230**.



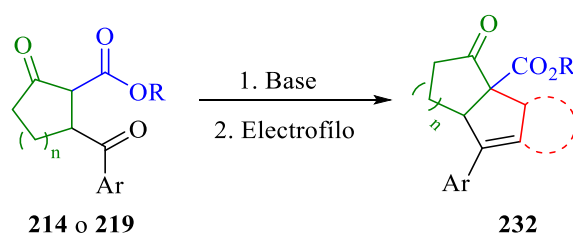
Esquema 44. Intentos de ciclación por medio de radicales libres generados con CAN y $\text{Mn(OAc)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{Cu(AcO)}_2$.

9. PERSPECTIVAS

Se podrían explorar las condiciones de reacción para hacer toda la metodología “*one-Pot*”, es decir en un solo matraz de reacción obtener el biciclo fusionado **220** a partir del cianocarbonato **209** o **212**, sin el aislamiento de los compuestos de adición **231**.



Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, se considera que se pueden explorar las condiciones de reacción para ampliar la metodología de obtención de biciclos y triciclos fusionados.



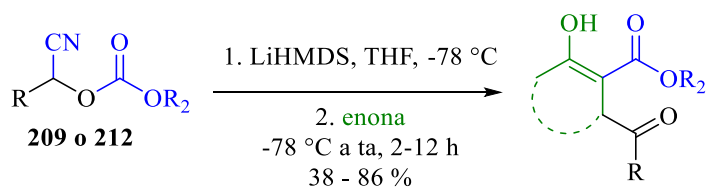
10. CONCLUSIONES

10.1. Conclusión general

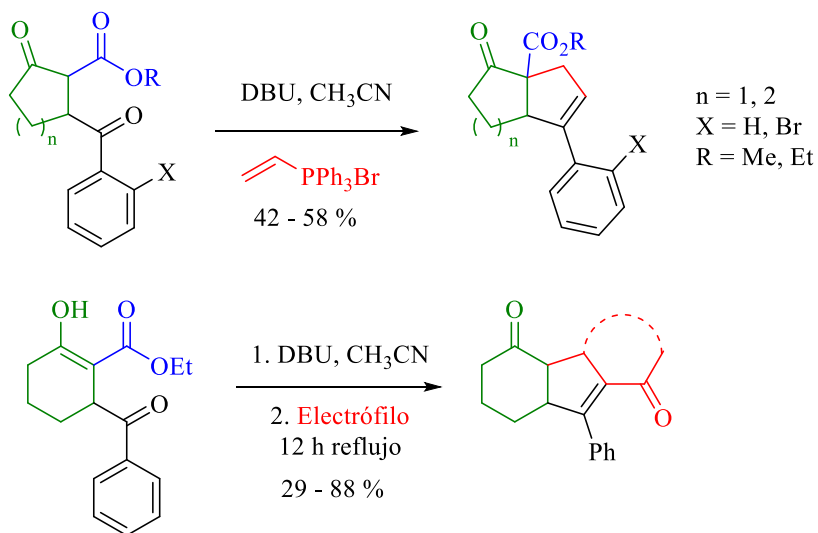
Con los resultados mostrados en este trabajo de tesis, se demostró que el uso de aniones de cianocarbonatos en adiciones consecutivas tipo Michael permiten obtener una gran variedad de compuestos tricarbónicos, los cuales a su vez son material de partida para la síntesis de compuestos cíclicos.

10.2. Conclusiones particulares

Se desarrollo un método para acceder a una biblioteca de compuestos tricarbónicos por medio de una reacción de adición tipo Michael con rendimientos de 38 – 86 %.



Se estandarizó la metodología para obtener compuestos bicíclicos y tricíclicos fusionados con rendimientos del 29 – 88%, a partir de los compuestos tricarbónicos.



Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , su peso fue corroborado por espectrometría de masas de alta resolución. Además, Se logro confirmar mediante estudios de difracción de rayos X la identidad inequívoca de los compuestos **209c**, **212d**, **212k**, **214b**, **214e**, **214h**, **214r**, **219b**, **219d** y **225**.

11. SECCIÓN EXPERIMENTAL

11.1. Información general

Todos los reactivos y solventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación. Los solventes utilizados se destilaron antes de usarse. Los solventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno de la siguiente manera: tetrahidrofurano (THF) y éter etílico sobre sodio metálico en presencia de benzofenona; metanol (MeOH) sobre magnesio activado con un 5% de yodo; trietilamina (Et₃N), acetonitrilo (MeCN), dicloroetano (DCE) y dimetil formamida (DMF) fueron destilados sobre CaH₂. Todos los experimentos que involucran compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en estufa y bajo atmósfera de nitrógeno. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron hielo-agua (0° C), CO_{2(s)}/acetona (-78° C).

El análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se realizó en placas de vidrio (2 x 5 cm) recubiertas con sílica gel SIL G-50 UV₂₅₄ (0.25 mm). Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254 nm) o mediante inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Para la cromatografía en columna (CC) se usó sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de solventes usados como eluyentes se reportan como disoluciones v/v. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron usando los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMRS-400 y están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano (TMS). Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 400 FTIR/FIR con ATR. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol SX-102a. La difracción de rayos X se realizó en un equipo Oxford Diffraction Gemini "A" con detector de área CCD, utilizando una fuente de radiación de rayos X de tubo sellado con $\lambda\text{MoK}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ y $\lambda\text{CuK}\alpha = 1.54184 \text{ \AA}$ con un monocromador de grafito a 130 K.

11.2. Preparación de los cianocarbonatos

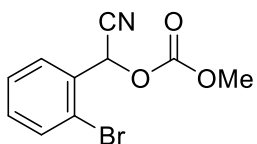
11.2.1 Método A

A una solución del aldehído (5 mmol), cloroformiato de metilo (0.43 mL, 5.5 mmol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (16 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (6.25 mL) a temperatura ambiente, se adicionó lentamente cianuro de sodio acuoso 2M (4.8 mL). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio; el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel.

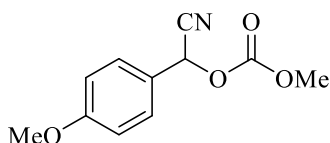
11.2.2 Método B

A una solución del aldehído (1 mmol) y DMAP (6 mg, 0.05 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se adicionó cianoformiato de etilo (0.108 mL, 1.1 mmol) bajo atmosfera de N₂. El curso de la reacción se sigue por CCF hasta observar desaparición de materia prima. La mezcla se vertió sobre solución saturada de NaCl (5 mL), el producto se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel.

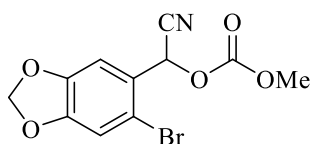
(2-Bromofenil)(ciano)metil carbonato de metilo (209a)



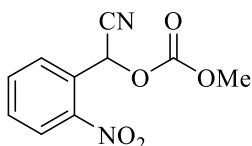
Acorde a la metodología A. El residuo se purificó por cromatografía en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 1.23 g de un aceite translúcido con un rendimiento del 91%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.89 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.15 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.4, 63.0, 114.7, 126.0, 126.9, 129.3, 131.6, 134.9, 146.9, 153.6. **EMAR-ESI⁺ m/z** (1 eV): teórico: 269.9766, experimental: 269.9775, para C₁₀H₉BrNO₃ [M+H]⁺.

Ciano(4-metoxibenzo-2-il)metil carbonato de metilo (209b)

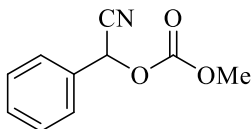
Acorde a la metodología A (la reacción se calentó a 40 °C por 12 horas). El residuo se purificó por cromatografía en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 0.99 g de un aceite amarillo claro con un rendimiento del 63%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.46 (m, 2H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55.5, 55.9, 66.5, 114.7, 116.0, 123.4, 129.9, 154.2, 161.5. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 222.0766, experimental: 222.0769, para C₁₁H₁₂NO₄ [M+H]⁺.

Ciano(6-bromobenzo [d][1,3]dioxo-5-il)metil carbonato de metilo (209c)

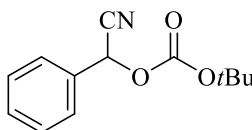
Acorde a la metodología A (la reacción se calentó a 40 °C por 12 horas, y se recuperaron 259 mg del aldehído). El residuo se purificó por cromatografía en columna, se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 0.99 g de un sólido amarillo claro con un rendimiento del 84%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.2, 66.2, 102.8, 109.3, 113.3, 114.9, 115.3, 123.8, 148.3, 150.5, 153.9. **EMAR-ESI⁺** *m/z* (1 eV): teórico: 313.9664, experimental: 313.9658, para C₁₁H₉BrNO₅ [M+H]⁺.

Ciano(2-nitrobenzo-2-il)metil carbonato de metilo (209d)

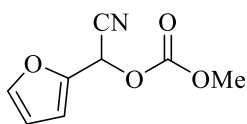
Acorde a la metodología A. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 1.1 g de un aceite translucido con un rendimiento del 93%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.89 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.22 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.4, 63.0, 114.7, 126.0, 127.0, 129.3, 131.7, 134.9, 146.9, 153.6. **EMAR-ESI⁺** *m/z* (1 eV): teórico: 237.0511, experimental: 237.0510, para C₁₀H₉N₂O₅ [M+H]⁺.

Ciano(fenil)metil carbonato de metilo (209e)

Acorde a la metodología A. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se usó Hex/AcOEt 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 1.03 g de un aceite amarillo translucido con un rendimiento del 79%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.86 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.0, 66.7, 115.8, 128.8, 129.4, 130.8, 131.3, 154.2. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico:192.0661, experimental: 192.0703, para C₁₀H₁₀NO₃ [M+H]⁺.

Ciano(fenil)metil carbonato de *t*-butilo (209f)

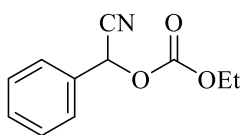
A una solución del aldehído (5 mmol), Boc₂O (1.2 g, 5.5 mmol) y bromuro de tetra *n*-butilamonio (16 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (6.25 mL), se adicionó lentamente cianuro de sodio acuoso 2M (4.8mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó toda la noche. Se separó la fase orgánica y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo se purificó por cromatografía en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 0.85 g de un aceite translúcido con un rendimiento del 72%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 6.14 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.46 (m, 2H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.7, 65.8, 85.0, 116.2, 128.0, 129.3, 130.6, 131.7, 151.7ppm. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 234.1130, experimental: 234.1124, para C₁₃H₁₆NO₃ [M+H]⁺.

Ciano(furan-2-il)metil carbonato de metilo (209g)

Acorde a la metodología A. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se usó Hex/AcOEt 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 1 g de un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.86 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 1.8, 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56.1, 59.5, 111.3, 113.3,

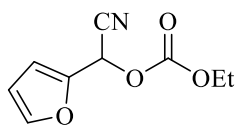
113.8, 143.6, 145.4, 154.0. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 182.0453, experimental: 182.0502, para $C_8H_8NO_4$ $[M+H]^+$.

Ciano(fenil)metil carbonato de etilo (212a)



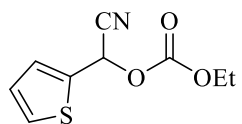
Acorde a la metodología B (8 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 203 mg de un aceite translúcido con un rendimiento del 99%. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 4.21-4.33 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.44-7.45 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.2, 65.7, 66.5, 115.9, 128.0, 129.4, 130.7, 131.4, 153.5. **EMAR-APCI**: m/z teórico: 206.0817, experimental: 206.0849, para $C_{11}H_{12}NO_3$ $[M+H]^+$.

Ciano(furan-2-il)metil carbonato de etilo (212b)

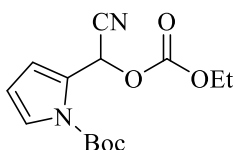


Acorde a la metodología B (8 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 190 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 97%. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.22-4.33 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.43 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.2$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.5 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz). **RMN ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.2, 59.3, 65.9, 111.3, 113.1, 113.9, 143.8, 145.4, 153.3. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 196.0610, experimental: 196.0626, para $C_9H_{10}NO_4$ $[M+H]^+$.

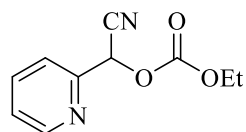
Ciano(tien-2-il)metil carbonato de etilo (212c)



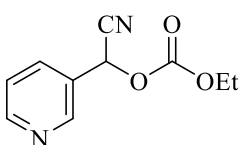
Acorde a la metodología B (6 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 195 mg de un aceite café con un rendimiento del 92%. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.33 (t, 3H, $J = 7.16$ Hz), 4.25-4.32 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.1, 61.5, 65.8, 115.0, 127.3, 129.4, 130.0, 132.7, 153.2. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 212.0381, experimental: 212.0395, para $C_9H_{10}NO_3S$ $[M+H]^+$.

Ciano(*t*-butil 1H-pirrol-1-carboxilato)-2-il)metil carbonato de etilo (212d)

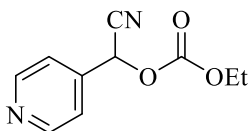
Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 7:3 como eluyente. Se obtuvieron 248 mg de un aceite naranja translúcido con un rendimiento del 84%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.58 (s, 9H), 4.22-4.33 (m, 2H), 6.18-6.20 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz), 6.70-6.71 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.3, 28.0, 60.3, 65.5, 85.7, 110.7, 115.4, 117.6, 123.5, 124.7, 148.4, 153.5. **EMAR-APCI *m/z*** (17 eV): teórico: 295.1294, experimental: 295.1214, para C₁₄H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺.

Ciano(piridin-2-il)metil carbonato de etilo (212e)

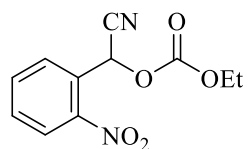
Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 190 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 92%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, 3H, *J* = 7.15 Hz), 4.21-4.33 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.44-7.45 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 66.0, 67.2, 115.3, 121.9, 125.0, 137.8, 150.3, 150.7, 153.4. **EMAR-APCI *m/z*** (17 eV): teórico: 207.0770, experimental: 207.0797, para C₁₀H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺.

Ciano(piridin-3-il)metil carbonato de etilo (212f)

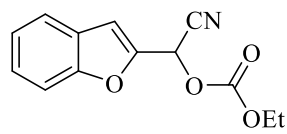
Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 197 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 96%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz), 4.23-4.33 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 64.3, 66.1, 115.1, 124.1, 127.7, 135.6, 149.2, 152.0, 153.3. **EMAR-APCI *m/z*** (17 eV): teórico: 207.0770, experimental: 207.0797, para C₁₀H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺.

Ciano(piridin-4-il)metil carbonato de etilo (212g)

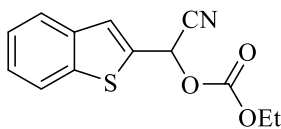
Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 190 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 92%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (t, 3H, *J*=7.14 Hz), 4.22-4.29 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, *J* = 6.19), 8.68 (d, 2H, *J* = 6.19). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 64.8, 66.2, 114.8, 121.6, 139.8, 150.9, 153.3. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 207.0770, experimental: 207.0809, para C₁₀H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺.

Ciano(2-nitrofenil)metil carbonato de etilo (212h)

Acorde a la metodología B (2 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 245 mg (98%) de un aceite incoloro. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (t, 3H, *J* = 7.15 Hz, OCH₂CH₃), 4.26-4.34 (m, 2H, OCH₂CH₃), 7.00 (s, 1H, CHCN), 7.67-7.70 (m, 1H, *m*-C₆H₄NO₂), 7.79-7.83 (m, 1H, *m*-C₆H₄NO₂), 7.94-7.96 (m, 1H, *p*-C₆H₄NO₂), 8.21-8.23 (m, 1H, *o*-C₆H₄NO₂). **¹³C NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 62.8, 66.2, 114.8, 126.0, 127.1, 129.3, 131.6, 134.9, 146.9, 153.0. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 251.0668, experimental: 251.0599, para C₁₁H₁₁N₂O₅ [M+H]⁺.

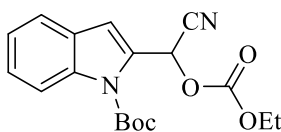
Ciano(benzofuran-2-il)metil carbonato de etilo (212i)

Acorde a la metodología B (5 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 8:2 como eluyente. Se obtuvieron 240 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 88%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, 3H, *J* = 7.15 Hz), 4.29-4.37 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 59.9, 66.1, 109.5, 112.0, 113.7, 122.2, 123.9, 126.6, 127.0, 145.8, 153.3, 155.9. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 246.0766, experimental: 246.0770, para C₁₃H₁₂NO₄ [M+H]⁺.

Ciano(benzotiofen-2-il)metil carbonato de etilo (212j)

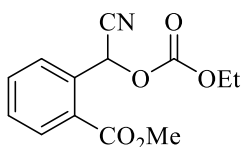
Acorde a la metodología B (6 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 226 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 86%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz), 4.28-4.36 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.62-7.63 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 62.4, 66.0, 114.8, 122.7, 124.8, 125.2, 126.2, 126.8, 133.3, 138.4, 140.9, 153.3. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 216.0119, experimental: 216.0106, para C₁₃H₁₂NO₃S [M-OEt]⁺.

Ciano(*t*butil 1H-indol-1-carboxilato)metil carbonato de etilo (212k)

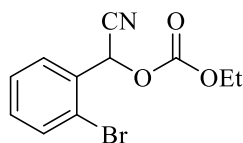
Acorde a la metodología B (6 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 7:3 como eluyente. Se obtuvieron 275 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, 3H, *J* = 7.10 Hz), 1.70 (s, 9H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.3, 28.2, 61.6, 65.7, 86.1, 112.6, 115.3, 116.0, 121.7, 123.6, 126.2, 127.8, 129.3, 137.0, 149.8, 153.4. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 345.1450, experimental: 245.1482, para C₁₈H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺.

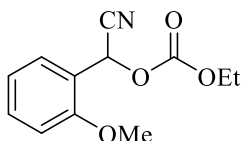
2-(Etoxicarbonil-oxo-(ciano)metil)benzoato de metilo (212l)

Acorde a la metodología B (6 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 232 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 88%.

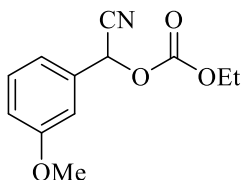
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (t, *J* = 7.11, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.25-4.33 (m, 2H), 7.28 (s, 3H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 52.7, 63.6, 65.6, 115.9, 128.1, 128.2, 130.2, 131.5, 132.8, 133.4, 153.2, 166.2. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 264.0872, experimental: 264.0841, para C₁₃H₁₄NO₅ [M+H]⁺.

(2-Bromofenil)(ciano)metil carbonato de etilo (212m)

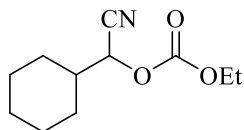
Acorde a la metodología B (4 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 270 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 95%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 4.30 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.32 (td, J₁ = 1.71 Hz, J₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (td, J₁ = 1.30 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J₁ = 1.28 Hz, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 1.71 Hz, J₂ = 7.8 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 65.8, 65.9, 115.1, 123.1, 128.3, 129.6, 130.7, 132.0, 133.5, 153.1. **EMAR-ESI⁺** m/z (1 eV): teórico: 283.9922, experimental: 283.9927, para C₁₁H₁₁BrNO₃ [M+H]⁺.

Ciano(2-metoxifenil)metil carbonato de etilo (212n)

Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 212 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 90%. 1.33 (t, J = 7.12, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 55.7, 61.7, 65.4, 111.1, 115.9, 119.5, 120.9, 128.9, 132.0, 153.5, 156.7. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 236.0923, experimental: 236.0930, para C₁₂H₁₄NO₄ [M+H]⁺.

Ciano(3-metoxibenzo-2-il)metil carbonato de etilo (212o)

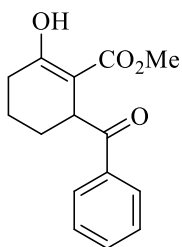
Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 222 mg de un aceite amarillo translúcido con un rendimiento del 94%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (t, J = 7.12, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 55.4, 65.6, 66.2, 113.0, 116.4, 116.5, 120.0, 130.4, 132.5, 153.4, 160.1. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 236.0923, experimental: 236.0955, para C₁₂H₁₄NO₄ [M+H]⁺.

Ciano(2-metoxiciclohexil)metil carbonato de etilo (212p)

Acorde a la metodología B (12 horas de reacción). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. Se obtuvieron 180 mg de un aceite translucido con un rendimiento del 85%. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15-1.29 (m, 5H), 1.33 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz), 1.68-1.93 (m, 6H), 4.21-4.31 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 5.88, 1H). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 25.3, 25.4, 25.8, 27.9, 28.1, 40.3, 65.5, 69.4, 116.0, 153.9. **EMAR-APCI *m/z*** (17 eV): teórico: 212.1287, experimental: 212.1255, para C₁₁H₁₈NO₃ [M+H]⁺.

11.3. Procedimiento general para las adiciones conjugadas

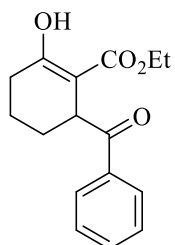
A una solución del cianocarbonato (0.5 mmol) en THF (2.5 mL) at -78 °C bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionó gota a gota 1M LiHMDS/THF (750 μL, 0.75 mmol). La mezcla se agitó por 30 min y se adicionó la enona (0.75 mmol). Se agitó por 3 horas y posteriormente la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Cuando la materia prima se consumió por completo (CCF), la reacción terminó por la adición de una solución saturada de NH₄Cl (5 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂).

6-Benzoil-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214a)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 2 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 103 mg (79%) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.65-1.95 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.17-2.44 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.55 (s, 3H, OMe), 4.48-4.50 (m, 1H, CH), 7.44-7.46 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.47-7.48 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.95-7.98 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 12.34 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5, 26.1, 28.9, 41.0, 51.5, 97.2, 128.3, 128.7, 132.9, 133.7,

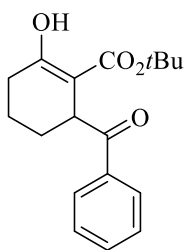
172.0, 174.5, 201.7. **IR** (cm^{-1}): 3334, 1738, 1714, 1673, 1333. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 261.1127, experimental: 261.1064, para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Benzoil-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214b)

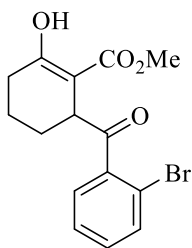


Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 2 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 95:5) se obtuvieron 103 mg (75%) de un aceite translúcido. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.97 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, OCH_2CH_3), 1.67-1.94 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.32-2.39 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 4.01-4.06 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.50-4.53 (m, 1H, CH), 7.46-7.49 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.55-7.57 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.96-8.01 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 12.37 (bs, 1H, OH). **RMN** ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.9, 18.8, 26.3, 29.0, 41.0, 60.5, 97.6, 128.4, 128.7, 132.9, 136.6, 171.7, 174.5, 202.1. **IR** (cm^{-1}): 3448, 1740, 1682, 1651, 1334. **APCI** m/z (17 eV): teórico: 275.1283, experimental: 275.1242, para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

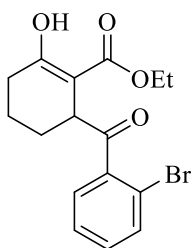
6-Benzoil-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de *t*butilo (214c)



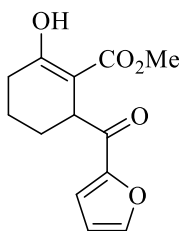
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 94 mg (62%) de un aceite translúcido. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (s, 9H, $O\text{t-Bu}$), 1.63-1.74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.30-2.34 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 4.43-4.47 (m, 1H, CH), 7.43-7.53 (m, 2H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.49-7.55 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.94-8.01 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 12.55 (bs, 1H, OH). **RMN** ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.0, 26.3, 28.1, 29.1, 41.3, 81.9, 98.8, 128.4, 128.7, 132.9, 133.6, 168.4, 173.8, 202.0. **IR** (cm^{-1}): 3061, 1716, 1683, 1648, 1317. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 303.1596, experimental: 303.1594, para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(2-Bromobenzoil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214d)

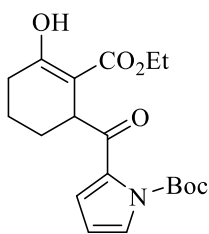
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 1 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 8:2) se obtuvieron 143 mg (84%) de un aceite translucido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.68-1.77 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.31-2.45 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.22-4.24 (m, 1H, CH), 7.26-7.31 (m, 1H, *m*-C₆H₄Br), 7.36-7.40 (m, 1H, *m*-C₆H₄Br), 7.52-7.54 (m, 1H, *p*-C₆H₄Br), 7.60-7.64 (m, 1H, *o*-C₆H₄Br), 12.36 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5, 24.4, 29.0, 45.3, 51.7, 96.6, 119.9, 127.3, 128.5, 131.6, 134.1, 141.2, 172.1, 174.9, 203.6. **IR** (cm⁻¹): 3440, 1742, 1702, 1655, 1333, 1087. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 339.0232, experimental: 239.0232, para C₁₅H₁₆BrO₄ [M+H]⁺.

6-(2-Bromobenzoil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214e)

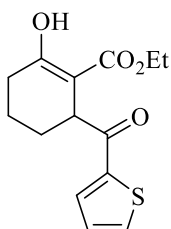
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 153 mg (85%) de un aceite translucido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (t, 3H, *J* = 7.17 Hz OCH₂CH₃), 1.63-1.81 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH) 2.32-2.44 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 4.13-4.19 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.22-4.24 (m, 1H, CH), 7.25-7.31 (m, 1H, *m*-C₆H₄Br), 7.34-7.38 (m, 1H, *m*-C₆H₄Br), 7.54-7.56 (m, 1H, *p*-C₆H₄Br), 7.59-7.76 (m, 1H, *o*-C₆H₄Br), 12.46 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 18.3, 24.1, 28.9, 45.2, 60.6, 96.5, 119.8, 127.1, 128.3, 131.5, 133.9, 141.1, 169.4, 174.8, 203.4. **IR** (cm⁻¹): 3064, 1703, 1651, 1617, 1304, 1086. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 353.0388, experimental: 353.0352, para C₁₆H₁₈BrO₄ [M+H]⁺.

6-(Furan-2-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214f)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 2 h). El residuo se purificó en columna; se usó Hex/AcOEt 9:1 como eluyente. se obtuvieron 102 mg (82%) de un aceite café claro. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.60-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.83-1.92 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.27-2.32 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.55 (s, 3H, OMe), 4.22-4.23 (m, 1H, CH), 6.51-6.53 (m, 1H, 4-C₄H₃O), 7.19-7.20 (m, 1H, 3-C₄H₃O), 7.57-7.59 (m, 1H, 5-C₄H₃O), 12.33 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.6, 26.4, 28.9, 41.8, 51.6, 96.5, 112.3, 117.3, 146.4, 147.1, 172.0, 174.9, 190.8. **IR** (cm⁻¹): 3321, 1732, 1715, 1666, 1328. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 251.0919; experimental: 251.0824, para C₁₃H₁₅O₅ [M+H]⁺.

2-(3-Hidroxi-2-(metoxicarbonil)ciclohex-2-en-1-carbonil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *t*butilo (214g)

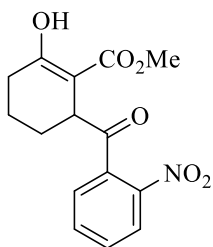
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 12 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 128 mg (70%) de un aceite café claro. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 1.56 (s, 9H, *Ot*-Bu), 1.80-1.93 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.32-2.37 (m, 3H, COHCH₂CH₂), 3.93-4.15 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH), 6.16-6.20 (m, 1H, 4-C₄H₃N), 6.98-6.99 (m, 1H, 3-C₄H₃N), 7.37-7.38 (m, 1H, 5-C₄H₃N), 12.42 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.0, 18.8, 26.0, 27.7, 29.1, 50.8, 60.6, 84.9, 97.1, 109.7, 121.4, 128.7, 133.3, 149.2, 169.2, 174.7, 192.0. **IR** (cm⁻¹): 3476, 1744, 1717, 1673, 1619, 1310. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 364.1760, experimental: 364.1737, para C₁₉H₂₆NO₆ [M+H]⁺.

6-(Tien-2-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214h)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 2 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 95:5) se obtuvieron 97 mg (69%) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (t, 3H, *J* = 7.15 Hz, OCH₂CH₃), 1.84-1.9 (m, 4H,

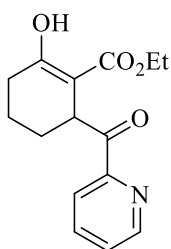
CH₂CH₂CH₂CH), 2.30-2.34 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.96-4.02 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.24-4.27 (m, 1H, CH), 7.10-7.12 (m, 1H, 4-C₄H₃S), 7.59-7.61 (m, 1H, 3-C₄H₃S), 7.62-7.77 (m, 1H, 5-C₄H₃S), 12.36 (bs, 1H, OH). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.7, 19.0, 26.9, 29.0, 43.0, 60.5, 97.4, 128.1, 131.7, 133.4, 143.3, 171.6, 174.7, 195.0. **IR** (cm⁻¹): 3091, 1737, 1715, 1652, 1333, 1216. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 281.0848, experimental: 281.0838, para C₁₄H₁₇O₄S [M+H]⁺.

2-Hidroxi-6-(2-nitrobenzoyl)ciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214i)



Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 30 min). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 9:1) se obtuvieron 132 mg (86%) de un aceite amarillo claro. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.61-1.71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.26-2.30 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.63 (s, 3H, OMe), 4.16-4.17 (m, 1H, CH), 7.20-7.24 (m, 1H, *m*-C₆H₄NO₂), 7.30-7.33 (m, 1H *m*-C₆H₄NO₂), 7.46-7.48 (m, 1H, *p*-C₆H₄NO₂), 7.55-7.57 (m, 1H, *o*-C₆H₄NO₂), 12.30 (bs, 1H, OH). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5, 24.3, 28.9, 45.3, 51.6, 96.6, 119.8, 127.3, 128.4, 131.6, 134.0, 141.1, 172.0, 174.9, 203.6. **IR** (cm⁻¹): 3001, 1742, 1702, 1657, 1440. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 247.0845, experimental: 247.0862, para C₁₅H₁₆NO₆ [M-CO₂Me]⁺.

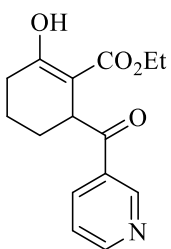
2-Hidroxi-6-picolinoilciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214j)



Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 10 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 7:3) se obtuvieron 84 mg (61%) de un aceite café. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, *J* = 7.17 Hz, OCH₂CH₃), 1.68-1.77 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.33-2.36 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.96-4.01 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5.12-5.15 (m, 1H, CH), 7.47-7.49 (m, 1H, 5-C₅H₄N), 7.82-7.84 (m, 1H, 3-C₅H₄N), 8.05-8.06 (m, 1H, 4-C₅H₄N), 8.69-8.71 (m, 1H, 6-C₅H₄N), 12.35 (bs, 1H, OH). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.6, 19.0, 25.9, 29.0, 39.2, 60.2, 97.7, 122.3, 126.9, 136.9, 148.8,

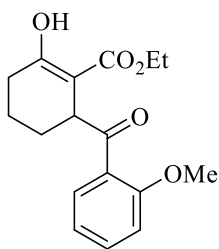
152.7, 169.2, 174.2, 202.8. **IR** (cm^{-1}): 3054.9, 1739, 1695, 1652, 1583, 1347. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 276.1236, experimental: 276.1200, para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Hidroxi-6-nicotinoilciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214k)

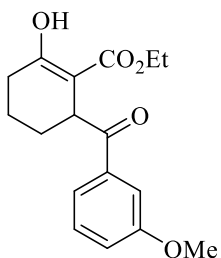


Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 1.5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt :3) se obtuvieron 105 mg (66%) de un aceite amarillo claro. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 0.91 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, OCH_2CH_3), 1.55-1.72 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.25-2.43 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.97-4.13 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.41-4.43 (m, 1H, CH), 7.22-7.39 (m, 1H, 5- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.19-8.21 (m, 1H, 4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.72-8.73 (m, 1H, 6- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 9.12-9.16 (m, 1H, 2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 12.29 (bs, 1H, OH). **RMN ^{13}C** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 14.0, 18.7, 25.9, 28.8, 48.4, 60.7, 97.6, 124.5, 131.5, 136.2, 149.7, 153.9, 171.5, 174.5, 201.7. **IR** (cm^{-1}): 3048, 1737, 1716, 1784, 1584, 1331. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 276.1236, experimental: 276.1204, para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

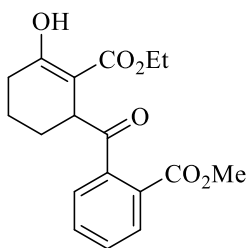
2-Hidroxi-6-(2-metoxibenzoil)ciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214l)



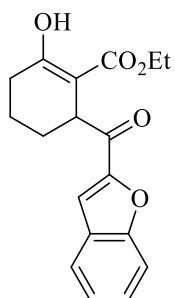
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 12 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 70 mg (46%) de un sólido blanco. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz, OCH_2CH_3), 1.77-1.88 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.21-2.37 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.04-4.10 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.44-4.47 (m, 1H, CH), 6.95-7.02 (m, 2H, *o,p*- C_6H_4), 7.41-7.49 (m, 1H, *m*- C_6H_4), 7.62-7.64 (m, 1H, *m*- C_6H_4), 12.42, (bs, 1H, OH). **RMN ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.9, 18.5, 25.9, 29.0, 45.1, 52.8, 59.0, 97.8, 111.7, 120.9, 130.5, 131.1, 134.1, 158.5, 169.6, 173.9, 200.9. **IR** (cm^{-1}): 3466, 1739, 173, 1370. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 305.1389, experimental: 305.1378, para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Hidroxi-6-(3-metoxibenzoil)ciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214m)

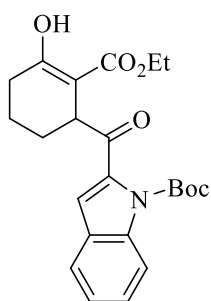
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 6 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 77 mg (46%) de un sólido blanco. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.98 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 1.62-1.79 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.31-2.37 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.01-4.02 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.46-4.48 (m, 1H, CH), 7.08-7.11 (m, 1H, *o*-C₆H₄), 7.35-7.39 (m, 1H, *o*-C₆H₄), 7.49-7.50 (m, 1H, *m*-C₆H₄), 7.56-7.58 (m, 1H, *p*-C₆H₄), 12.42 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.8, 18.6, 26.1, 28.8, 41.0, 55.4, 60.4, 97.5, 112.9, 119.0, 120.7, 129.5, 137.8, 159.8, 171.6, 174.3, 201.8. **IR** (cm⁻¹): 3074, 1738, 1716, 1682, 1329. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 305.1389, experimental: 305.1392, para C₁₇H₂₁O₅ [M+H]⁺.

2-(2-(Etoxicarbonil)-3-hidroxiciclohex-2-en-1-carbonil)benzoato de etilo (214n)

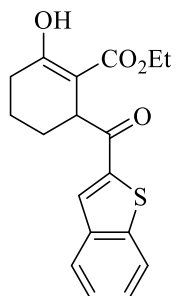
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 4 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 96 mg (58%) de un aceite café. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz, OCH₂CH₃), 1.60-1.86 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.30-2.38 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.01-4.18 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.31-4.34 (m, 1H, CH), 7.51-7.54 (m, 2H, *m,p*-C₆H₅), 7.71-7.76 (m, 2H, *m,o*-C₆H₅), 12.43 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.0, 18.1, 24.6, 28.9, 43.4, 52.5, 60.5, 96.7, 127.4, 129.6, 130.0, 130.6, 140.2, 168.4, 171.6, 174.9, 203.5. **IR** (cm⁻¹): 3068, 1729, 1695, 1647, 1619, 1333. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 333.1338, experimental: 333.1344, para C₁₈H₂₁O₆ [M+H]⁺.

6-(Benzofuran-2-carbonil)-2-hidroxiclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214o)

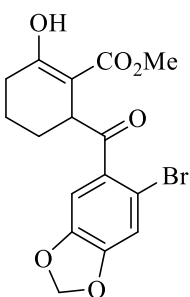
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 4 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 140 mg (89%) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃), 1.67-1.80 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.91-2.06 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.34-2.41 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 4.03-4.07 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.41-4.45 (m, 1H, CH), 7.31-7.35 (m, 1H, 5-C₈H₅N), 7.47-7.51 (m, 1H, 6-C₈H₅N), 7.56-7.57 (m, 1H, 3-C₈H₅O), 7.59-7.62 (m, 1H, 7-C₈H₅N), 7.71-7.74 (m, 1H, 4-C₈H₅N), 12.41 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.9, 18.9, 26.4, 29.0, 42.1, 60.6, 96.9, 112.6, 112.8, 123.3, 124.0, 127.2, 128.2, 152.2, 155.7, 171.6, 174.9, 193.0. **IR** (cm⁻¹): 3065, 1737, 1716, 1677, 1334. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 315.1232, experimental: 315.1234, para C₁₈H₁₉O₅ [M+H]⁺.

2-(3-Hidroxi-2-(metoxicarbonil)ciclohex-2-en-1-carbonil)-1H-indol-1-carboxilato de *t*butil (214p)

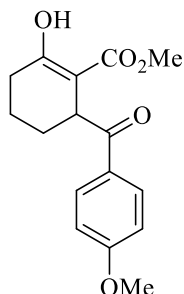
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 6 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 123 mg (60%) de un aceite café. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 1.60 (s, 9H, *Ot*-Bu), 1.89-1.99 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.34-2.37 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.99-4.14 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.28-4.30 (m, 1H, CH), 7.23-7.27 (m, 1H, 5-C₈H₅N), 7.30 (s, 1H, 3-C₈H₅N), 7.37-7.44 (m, 1H, 6-C₈H₅N), 7.62-7.65 (m, 1H, 4-C₈H₅N), 7.98-8.01 (m, 1H, 7-C₈H₅N), 12.45 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.0, 18.7, 25.8, 27.9, 29.0, 43.4, 60.5, 84.5, 96.7, 114.5, 115.7, 117.0, 122.5, 123.1, 127.3, 137.5, 138.9, 149.6, 169.2, 174.8, 193.5. **IR** (cm⁻¹): 3053, 1736, 1679, 1652, 1613, 1321. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): *m/z* teórico: 414.1917, experimental: 414.1865, para C₂₃H₂₈NO₆ [M+H]⁺.

6-(Benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo (214q)

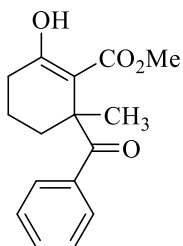
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 6 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 115 mg (70%) de un aceite translúcido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz, OCH₂CH₃), 1.69-1.85 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.99-2.05 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.35-2.42 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 4.00-4.11 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.40-4.43 (m, 1H, CH), 7.40-7.50 (m, 2H, 5,6-C₈H₅N), 7.86-7.92 (m, 2H, 4,7-C₈H₅N), 8.05-8.08 (m, 1H, 3-C₈H₅N), 12.42 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.9, 19.0, 27.0, 29.0, 42.9, 60.6, 97.3, 123.1, 125.1, 126.0, 127.4, 128.6, 139.3, 142.6, 143.0, 171.6, 174.8, 196.4. **IR** (cm⁻¹): 3058, 1741, 1716, 1658, 1334, 1221. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 331.1004, experimental: 331.0968, para C₁₈H₁₉O₄S [M+H]⁺.

6-(6-Bromobenzo[*d*][1,3]dioxo-5-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214r)

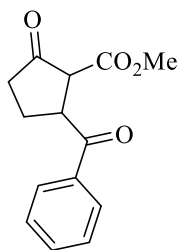
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 3 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/EtOAc 8:2) se obtuvieron 150 mg (78%) de un sólido blanco (Mp = 92-94 °C). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.66-1.76 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.02-2.35 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.69 (s, 3H, OMe), 4.15-4.17 (m, 1H, CH), 6.03 (s, 2H, OCH₂O), 7.03 (s, 1H, *m*-C₆H₂Br), 7.05 (s, 1H, *o*-C₆H₂Br), 12.32 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5, 24.6, 29.0, 45.0, 51.7, 96.7, 102.5, 108.5, 112.0, 114.2, 134.0, 147.3, 150.0, 172.0, 174.9, 202.5. **IR** (cm⁻¹): 3384, 1716, 1699, 1662, 1328, 1037. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 383.0130, experimental: 383.0155, para C₁₆H₁₆BrO₆ [M+H]⁺.

2-Hidroxi-6-(4-metoxibenzoil)ciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (214s)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 12 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 77 mg (53%) de un sólido blanco. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.61-1.93 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.28-2.40 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.57 (s, 3H, CO₂Me), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.45-4.48 (m, 1H, CH), 6.93-6.98 (m, 2H, *m*-C₆H₄OMe), 7.94-8.00 (m, 2H, *o*-C₆H₄OMe), 12.35 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.7, 26.6, 29.0, 40.7, 48.3, 58.7, 97.5, 113.9, 130.8, 163.5, 170.0, 174.6, 198.3. **IR** (cm⁻¹): 3328, 1742, 1714, 1662, 1334. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 291.1232, experimental: 291.1251, para C₁₆H₁₉NO₅ [M+H]⁺.

6-Benzoil-2-hidroxi-6-metilciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (219a)

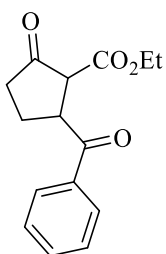
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 24 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 52 mg (38%) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.51 (s, 3H, OCH₃), 1.70-1.74 (m, 1H, CH₂CH₂C), 1.90-1.94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.12-2.18 (m, 1H, CH₂CH₂C), 2.48-2.54 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.39 (s, 3H, OMe), 7.32- 7.36 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.40-7.45 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.81-7.83 (m, 2H, *o*-C₆H₅), 12.61 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.1, 24.9, 29.6, 34.8, 48.2, 51.1, 104.7, 128.3 (x2), 131.7, 136.7, 172.1, 172.8, 203.9. 3056, 1717, 1678, 1650, 1308. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 275.1283, experimental: 275.1240, para C₁₆H₁₉O₄ [M+H]⁺.

2-Benzoil-5-oxociclopentan-1-carboxilato de metilo (219b)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 99 mg (80%) de un aceite amarillo translúcido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.94-1.99 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.44-2.58 (m, 3H, COCH₂CH₂CH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.89-3.92 (d, 1H, *J* = 9.39 Hz,

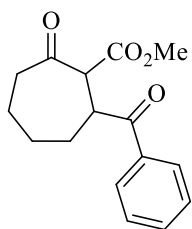
COCHCO), 4.50-5.57 (m, 1H, CH₂CHCO), 7.49-7.60 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.61-7.62 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 8.02-8.05 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.9, 37.9, 47.2, 53.0, 57.1, 128.8, 129.1, 134.0, 135.4, 168.6, 199.0, 209.1. **IR** (cm⁻¹): 3053, 1748, 1724, 1678, 1321. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 247.0970, experimental: 247.1008, para C₁₄H₁₅O₄ [M+H]⁺.

2-Benzoil-5-oxociclopentan-1-carboxilato de etilo (219c)

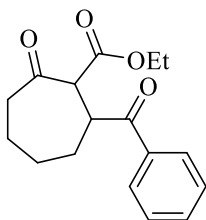


Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 100 mg (76%) de un aceite translucido. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz, OCH₂CH₃), 1.94-1.99 (m, 1H, CH₂CH₂CH), , 2.40-2.57 (m, 3H, COCH₂CH₂CH), 3.83-3.85 (d, *J* = 8.65 Hz, 1H, CH), 4.14-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.48-4.55 (m, 1H, CH₂CHCH), 7.47-7.51 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.56-7.63 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 8.01-8.04 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 25.6, 37.7, 47.0, 57.1, 61.8, 128.6, 128.9, 133.8, 135.3, 168.1, 199.0, 208.9. **IR** (cm⁻¹): 2981, 1754, 1720, 1678, 1319. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 261.112, experimental: 261.1184, para C₁₅H₁₇O₄ [M+H]⁺.

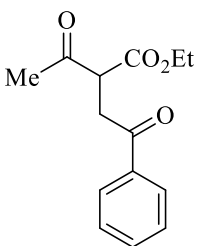
2-Benzoil-7-oxocicloheptan-1-carboxilato de metilo (219d)



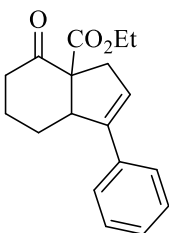
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvieron 68 mg (50%) de un aceite amarillo claro. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.95-2.70 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.63-2.73 (m, 2H, COCH₂CH₂), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.01-4.03 (m, 1H, COCHCO), 4.39-4.41 (d, 1H, *J* = 10.18 Hz, CH₂CHCO), 7.45-7.49 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.56-7.57 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.95-7.97 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.1, 26.9, 31.7, 43.2, 45.5, 52.6, 59.9, 128.6, 128.9, 133.5, 135.5, 170.0, 201.1, 207.6. **IR** (cm⁻¹): 3061, 1742, 1702, 1679, 1322. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 275.1283; experimental: 275.1294, para C₁₆H₁₉O₄ [M+H]⁺.

2-Benzoil-7-oxocicloheptan-1-carboxilato de etilo (219e)

Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 100 mg (64%) de un aceite translucido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz, OCH₂CH₃), 1.94-1.99 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.40-2.57 (m, 3H, COCH₂CH₂CH), 3.83-3.85 (d, *J* = 8.65 Hz, 1H, CH), 4.14-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.48-4.55 (m, 1H, CH₂CHCH), 7.47-7.51 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.56-7.63 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 8.01-8.04 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.0, 24.0, 26.9, 31.7, 43.2, 45.5, 60.1, 61.6, 128.6, 128.9, 133.4, 135.6, 169.5, 201.2, 207.7. **IR** (cm⁻¹): 2980, 1737, 1702, 1679, 1319. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 243.1021, experimental: 243.0953, para C₁₇H₂₀O₄ [M-OEt]⁺.

2-Aceil-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (219f)

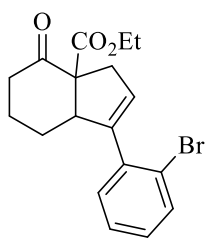
Preparado siguiendo el procedimiento general (tiempo de reacción 5 h). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1) se obtuvieron 59 mg (48%) de un aceite translúcido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, *J* = 7.15 Hz, OCH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, COCH₃), 3.47-3.52 (m, 1H, CHCH₂CO) 3.53-3.74 (m, 1H, CHCH₂CO), 4.18-4.23 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH), 7.42-7.47 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.54-7.58 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.95-7.97 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 30.4, 37.5, 54.0, 61.9, 128.2, 128.8, 133.6, 136.1, 169.0, 197.3, 202.6. **IR** (cm⁻¹): 1682, 1714, 1738, 2982. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 249.1127, experimental: 249.1102, para C₁₄H₁₇O₄ [M+H]⁺.

4-Oxo-1-fenil-3,4,5,6,7,7a-hexahidro-3aH-inden-3a-carboxilato de etilo (220a)

DBU (109 μL, 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214b** (100 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (3.7 mL) at 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., se adicionó bromuro de trifetilvinilfosfonio (202 mg, 0.546 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución

saturada de NH_4Cl (10 mL); la mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2) (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 59 mg (58%) de un aceite amarillo translúcido. **RMN ^1H** 400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (t, 3H, $J = 3.17$ Hz, OCH_2CH_3), 1.56-1.78 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.11-2.14 (m, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 2.46-2.50 (m, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 2.52-2.54 (m, 1H, CCH_2CH), 3.06-3.07 (m, 1H, CCH_2CH), 3.984.00 (m, 1H, CH), 4.02-4.22 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.93-5.95 (m, 1H, CCHCH_2), 7.31-7.35 (m, 5H, C_6H_5). **RMN ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.1, 21.5, 26.3, 38.3, 39.3, 51.5, 61.7, 65.8, 125.0, 126.3, 127.4, 128.4, 135.3, 144.4, 172.1, 208.7. **IR** (cm^{-1}): 2945, 1709, 1676, 1315. **EMAR-APCI m/z** (17 eV): teórico: 285.1491; experimental: 285.1467, para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

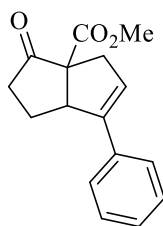
1-(2-Bromofenil)-4-oxo-3,4,5,6,7,7a-hexahidro-3aH-inden-3a-carboxilato de etilo (220b)



DBU (109 μL , 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214e** (130 mg, 0.37 mmol en acetonitrilo (3.7 mL) at 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., se adicionó bromuro de trifenilvinilfosfonio (202 mg, 0.546 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH_4Cl (5 mL); la mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2) (Hex/EtOAc 9:1) para obtener 55 mg (42%) de un aceite translúcido. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, $J = 3.17$ Hz, OCH_2CH_3), 1.54-1.59 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH), 1.71-1.76 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.91-1.98 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.42-2.45 (m, 1H, COCH_2CH_2), 2.49-2.55 (m, 1H, COCH_2CH_2), 2.90-2.94 (m, 1H, CCH_2CH), 3.26-3.29 (m, 1H, CCH_2CH), 4.18-4.24 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.77-5.78 (m, 1H, CCHCH_2), 7.09-7.13 (m, 2H, *o,p*- C_6H_5), 7.22-7.25 (m, 1H, *m*- C_6H_5), 7.53-7.55 (m, 1H, *m*- C_6H_5). **RMN ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.2, 22.0, 24.9, 38.1, 40.0, 52.8, 61.8, 65.9, 122.3, 127.3, 128.9, 130.3,

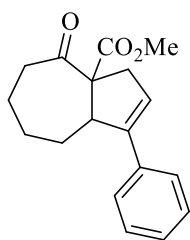
130.9, 133.1, 137.7, 144.2, 171.7, 208.1. **IR** (cm^{-1}): 293, 1735, 1707, 1301, 1025. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 289.0228, experimental: 289.0233, para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrO}_3$ $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$.

3-Oxo-6-fenil-2,3,4,6a-tetrahidropentalen-3a(1H)-carboxilato de metilo (220c)



DBU (109 μL , 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214a** (95 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (3.7 mL) at 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., se adicionó bromuro de trifenilvinilfosfonio (202 mg, 0.546 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH_4Cl (10 mL); la mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2) (Hex/AcOEt 7:3) se obtuvieron 47 mg (48%) de un aceite amarillo translúcido. **RMN** ^1H 400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.07-2.20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.33-2.48 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.85-2.89 (m, 1H, CCH_2CH), 3.21-3.25 (m, 1H, CCH_2CH), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.21-4.22 (m, 1H, CH_2CHC), 5.94-5.95 (m, 1H, C_6H_5), 7.25-7.28 (m, 4H, C_6H_5). **RMN** ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.1, 36.6, 40.0, 52.9, 53.3, 65.3, 125.6, 126.3, 127.7, 128.7, 134.9, 143.1, 171.1, 216.8. **IR** (cm^{-1}): 2952, 1749, 1728, 1326. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 197.0966; experimental: 197.0935, para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$.

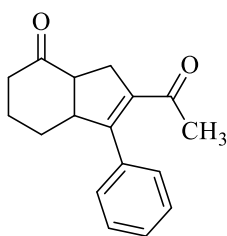
4-Oxo-1-fenil-4,5,6,7,8,8a-hexahidroazulen-3a(3H)-carboxilato de metilo (220d)



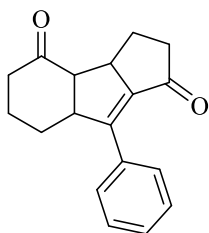
DBU (109 μL , 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214a** (105 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (3.7 mL) at 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., se adicionó bromuro de trifenilvinilfosfonio (202 mg, 0.546 mmol). La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH_4Cl (10 mL); la mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna

(SiO₂) (Hex/AcOEt 7:3), obteniendo 47 mg (48%) de un aceite amarillo translúcido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.52-1.55 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3, OMe), 5.67-5.68 (m, 1H, CH₂CHC), 7.19-7.22 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.24-7.25 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.30-7.32 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.8, 27.0, 28.7, 38.8, 43.5, 51.5, 52.2, 68.6, 124.8, 127.1, 127.2, 128.0, 128.3, 137.0, 144.4, 172.3, 206.9. **IR** (cm⁻¹): 2947, 1725, 1698, 1318. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 285.1491; experimental: 285.1454, para C₁₈H₂₀O₃ [M+H]⁺.

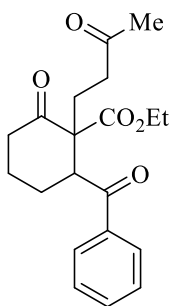
2-Acetil-1-fenil-3,3a,5,6,7,7a-hexahidro-4H-inden-4-ona (223a)



DBU (109 μL, 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214b** (100 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (1.2 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., se adicionó lentamente metil vinil cetona (36 μL, 0.437 mmol). Después de terminada la adición, la mezcla se agitó por 12 h at 80 °C. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH₄Cl (5 mL). La mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂) (Hex/AcOEt 8:2) para obtener 82 mg (88%) de un aceite translúcido. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.44 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.62-1.74 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.75-1.77 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.81 (s, 3H, COCH₃), 2.36-2.39 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.84-2.85 (m, 1H, CHCH₂C), 2.97-2.99 (m, 1H, CHCH₂C), 3.12-3.15 (m, 1H, CH), 3.48-3.50 (m, 1H, CH), 7.12-7.15 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.32-7.37 (m, 3H, *o,p*-C₆H₅). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.4, 26.2, 29.8, 35.3, 39.4, 48.7, 53.7, 127.8, 128.4, 128.6, 136.2, 138.4, 155.1, 198.8, 212.4. **IR** (cm⁻¹): 1348, 1682, 1704, 1720, 2939. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 255.1385; experimental: 255.1379, para C₁₇H₁₉O₂ [M+H]⁺.

8-Fenil-2,3,3a,3b,5,6,7,7a-octahidrociclopenta[a]inden-1,4-diona (223b)

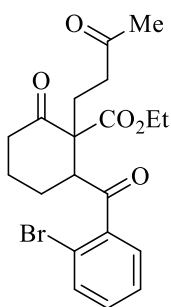
DBU (108 μL , 0.73 mmol) fue adicionado a una solución de **214b** (100 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (1.2 mL) a 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., 2-ciclopenten-1-ona (37 μL , 0.437 mmol) fue adicionada lentamente. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó por 12 h a 80 °C. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH_4Cl (5 mL). La mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre (anh. Na_2SO_4) y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2) (Hex/AcOEt 8:2). Se obtuvieron 31 mg (32%) de un aceite translúcido. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.51-1.61 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H, CH), 3.88-3.94 (m, 1H, CH), 7.39-7.43 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.99-8.02 (m, 3H, *o,p*- C_6H_5). **RMN ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.0, 27.8, 28.9, 39.1, 44.7, 53.3, 54.9, 59.3, 128.5, 129.5, 130.5, 132.1, 137.6, 151.2, 200.5, 212.3. **IR** (cm^{-1}): 1335, 1590, 1686, 2951. **EMAR-APCI** m/z (17 eV): teórico: 267.1385; experimental: 267.1349, para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Benzoil-6-oxo-1-(3-oxobutil)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (225)

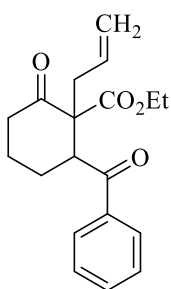
DABCO (61 mg, 0.55 mmol) fue adicionado a una solución de **214b** (50 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (0.6 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., metilvinil cetona (18 μL , 0.219 mmol) fue adicionada lentamente. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó por 24 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH_4Cl (5 mL). La mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2) (Hex/AcOEt 8:2). Se obtuvieron 43 mg (88%) de un sólido blanco. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, $J = 7.11$ Hz,

OCH₂CH₃), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.41-2.65 (m, 4H), 4.05-4.07 (m, 1H, CCHCO), 4.13-4.16 (m, 2H, OCH₂CH₃), 7.44-7.48 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.54-7.58 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.90-7.92 (m, 1H, *o*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.9, 22.2, 23.4, 27.2, 30.0, 37.9, 38.9, 49.8, 61.1, 61.5, 128.2, 128.8, 133.3, 135.7, 170.4, 199.9, 205.1, 207.4. **IR** (cm⁻¹): 1580, 1595, 1673, 1705, 2953. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 345.1702; experimental: 345.1705, para C₂₀H₂₅O₅ [M+H]⁺.

2-Acetil-1-(2-bromofenil)-4-oxo-3,4,5,6,7,7a-hexahidro-3aH-inden-3a-carboxilato de etilo (226)



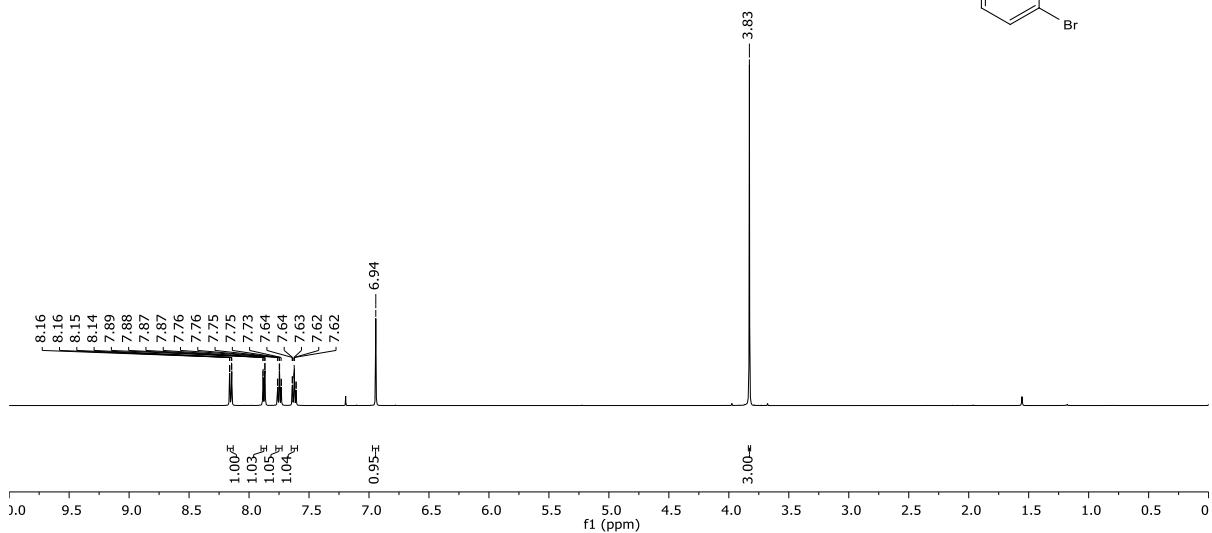
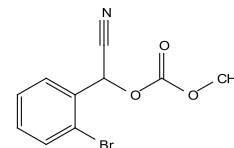
DABCO (61 mg, 0.55 mmol) fue adicionado a una solución de **214e** (65 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (0.6 mL) a 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min., metilvinil cetona (18 mg, 0.219 mmol) fue adicionada lentamente. Después de terminada la adición, la mezcla se agitó por 24 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH₄Cl (5 mL). La mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂) (Hex/AcOEt 9:1). Se obtuvieron 40 mg (63%) de un aceite translúcido. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, *J* = 3.17 Hz, OCH₂CH₃), 1.74-1.78 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.39-2.41 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H, OCH₂CH₃), 7.27-7.37 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.36-7.39 (m, 1H, *o*-C₆H₅), 7.56-7.59 (m, 2H, *m*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 22.8, 23.5, 27.0, 30.0, 38.6, 39.2, 53.9, 61.8, 61.9, 119.3, 127.6, 129.5, 131.9, 133.9, 140.7, 170.5, 202.4, 205.2, 207.6. **IR** (cm⁻¹): 2957, 1708, 1319, 1097. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 405.0701; experimental: 404.0718, para C₂₀H₂₂BrO₄ [M+H]⁺.

1-Allil-2-benzoil-6-oxociclohexan-1-carboxilato de etilo (228)

DABCO (120 mg, 1.1 mmol) fue adicionado a una solución de **214b** (150 mg, 0.55 mmol) en CH₃CN (2.7 mL) a temperatura ambiente bajo atmosfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura por 15 min, 3-bromoprop-1-eno (71 μL, 820 mmol) fue adicionado lentamente. La mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se terminó adicionando una solución saturada de NH₄Cl (5 mL). La mezcla fue diluida con agua y extraída con AcOEt (3 x 20 mL); las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y el solvente se eliminó por evaporación al vacío (rotavapor). El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO₂) (Hex/EtOAc 7:3). Se obtuvieron 124 mg (72%) de un sólido blanco. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.24 (t, 3H, *J* = 7.14 Hz, CH₂CH₃), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 1H), 4.05-4.07 (dd, 1H, *J*₁ = 4.46, *J*₂ = 8.05 Hz, CH₂CHCO), 4.16-4.25 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.99-5.03 (m, 1H, CHCH₂), 5.07-5.09 (m, 1H, CHCH₂), 5.60-5.67 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 7.43-7.46 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.53-7.56 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 7.87-7.88 (m, 2H, *o*-C₆H₅). **RMN** ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 23.2, 24.2, 37.4, 38.2, 49.5, 61.7, 62.0, 119.8, 128.4, 128.8, 133.2, 133.4, 136.1, 170.5, 200.0, 205.5. **IR** (cm⁻¹): 1637, 1676, 1701, 2957. **EMAR-APCI** *m/z* (17 eV): teórico: 315.1596; experimental: 315.1560, para C₁₉H₂₃O₄ [M+H]⁺.

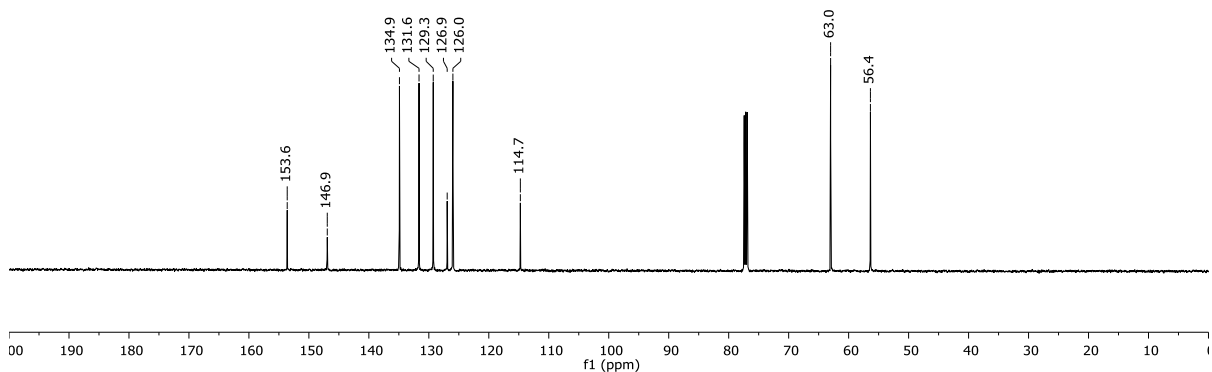
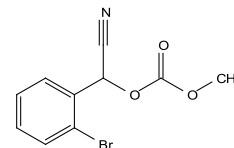
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209a**

DM2173B
 CDCl_3
 400 MHz



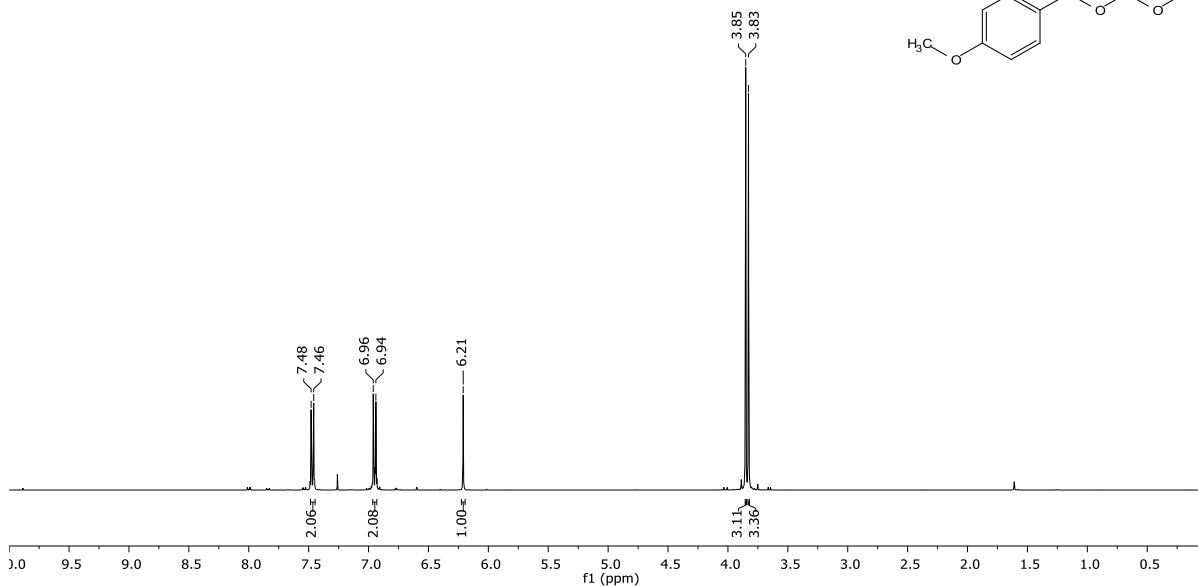
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209a**

DM2173B
 CDCl_3
 100 MHz



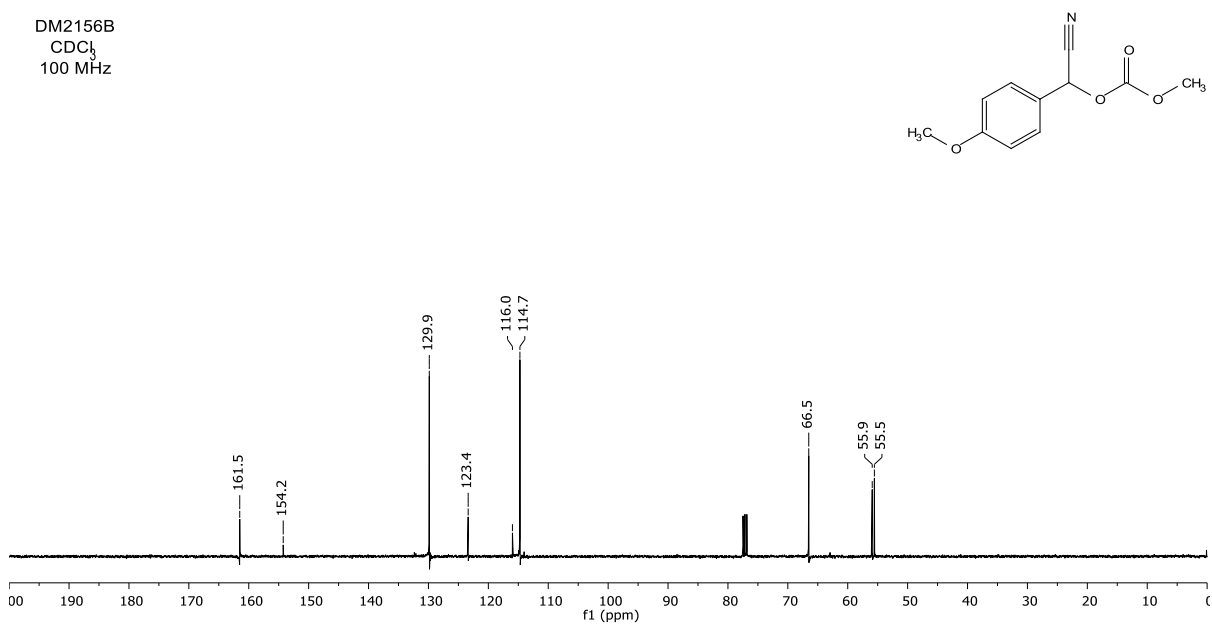
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209b**

DM2156B
 CDCl_3
 400 MHz



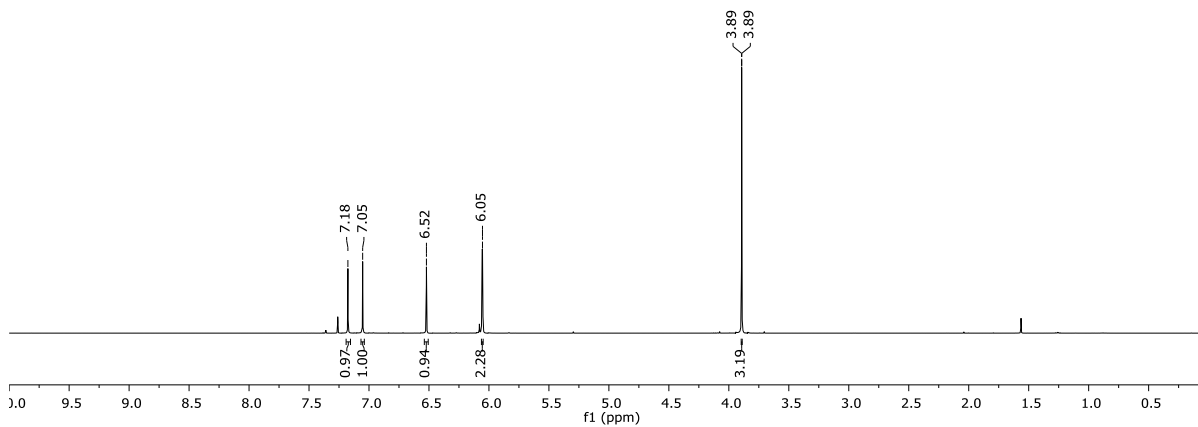
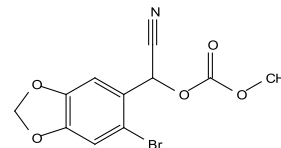
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209b**

DM2156B
 CDCl_3
 100 MHz



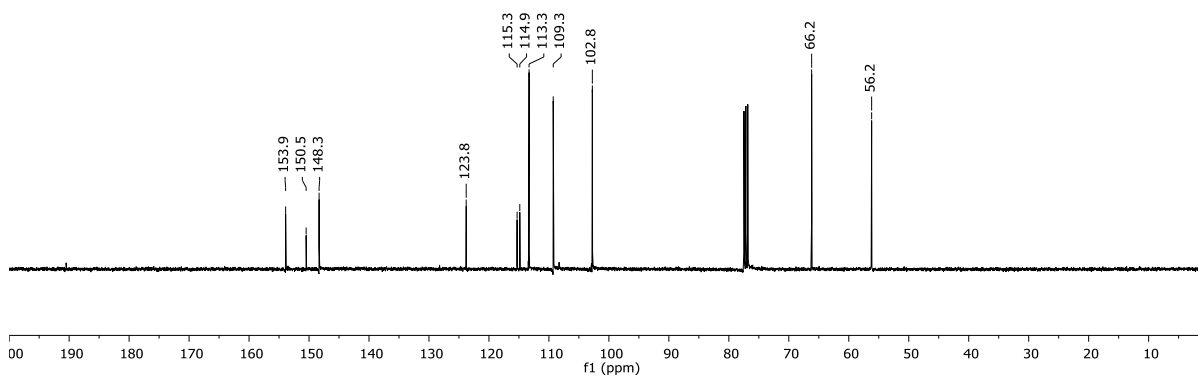
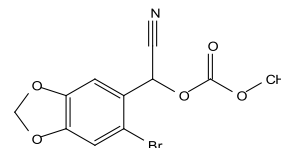
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209c**

DM2164B
 CDCl_3
 400 MHz

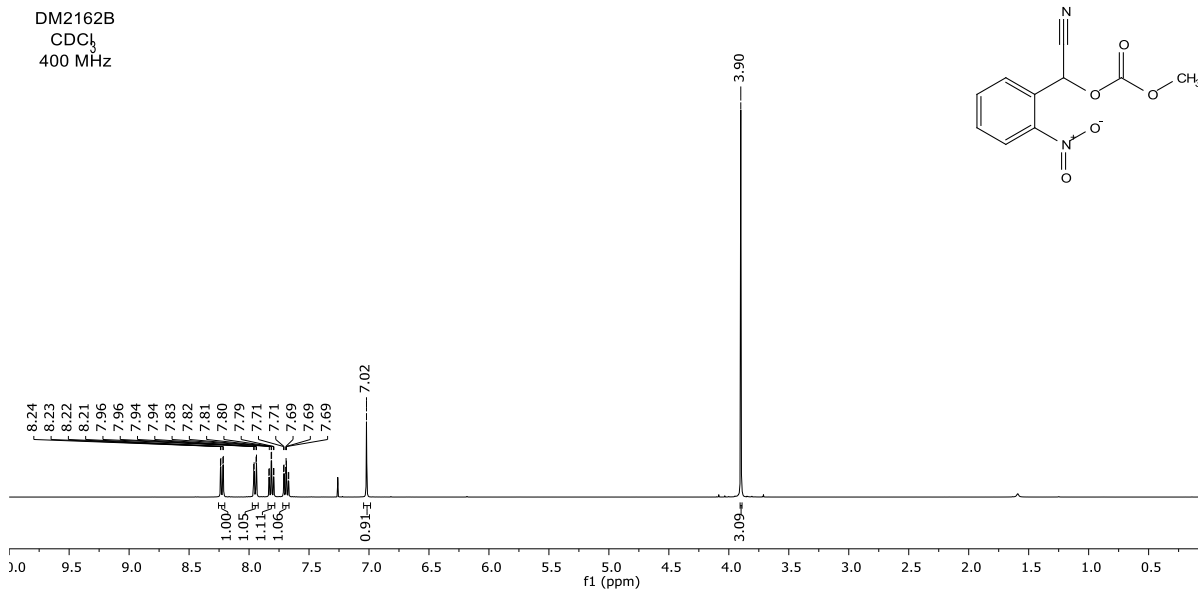


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209c**

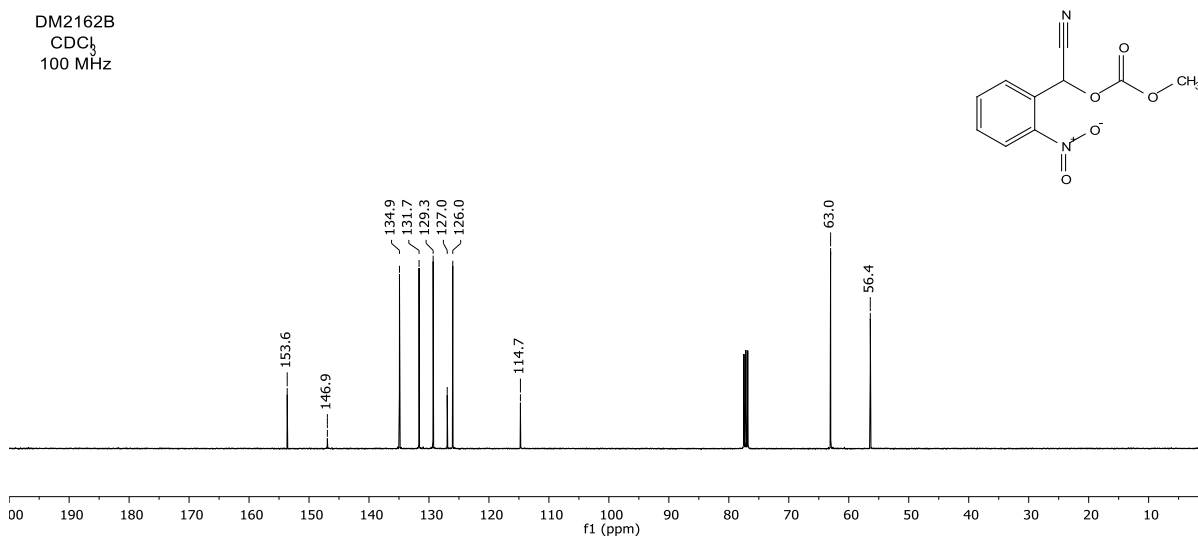
DM2164B
 CDCl_3
 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209d**

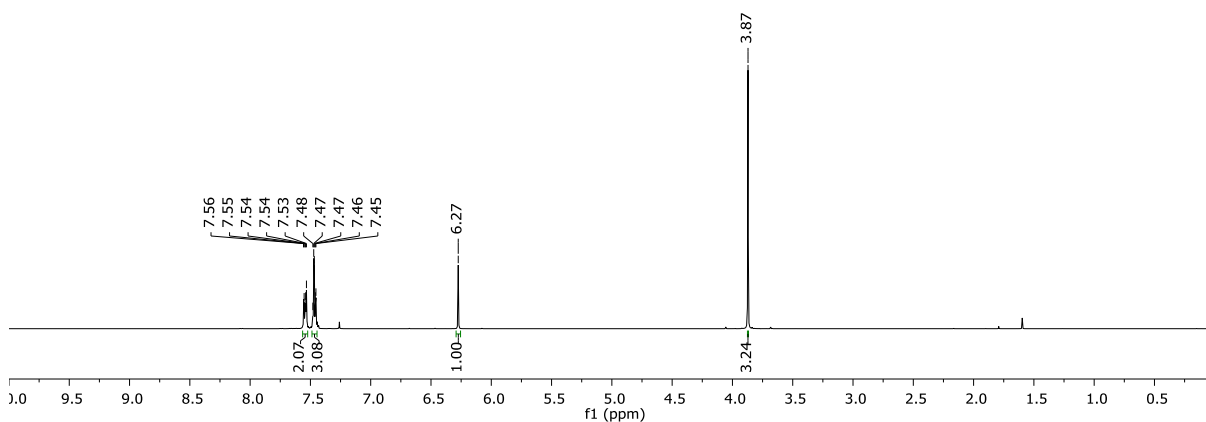
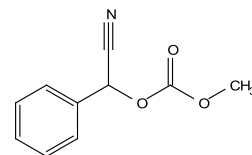


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209d**



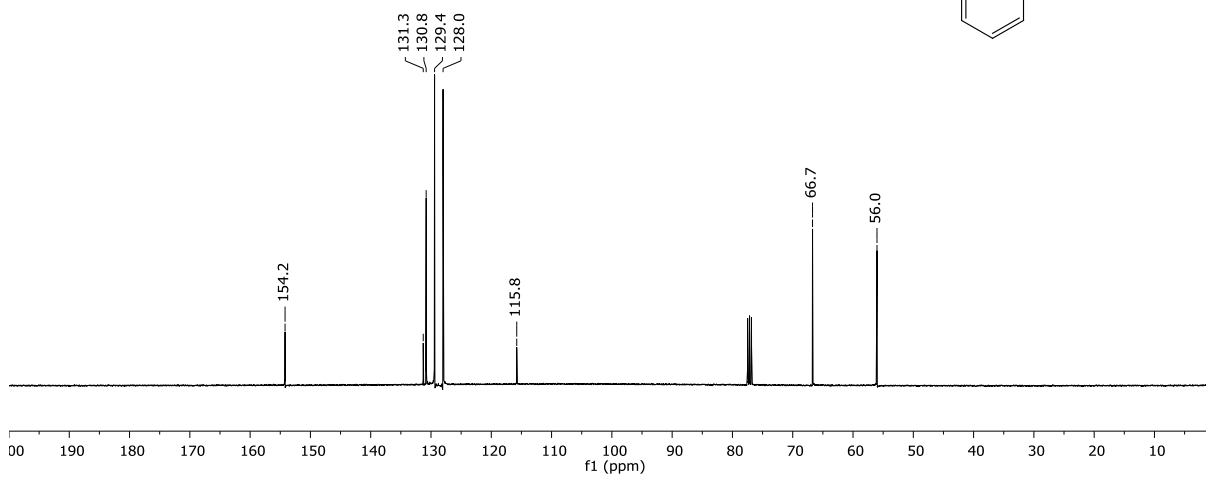
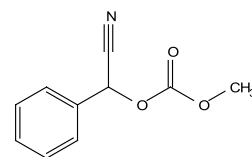
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209e**

DM289A
 CDCl_3
 400 MHz



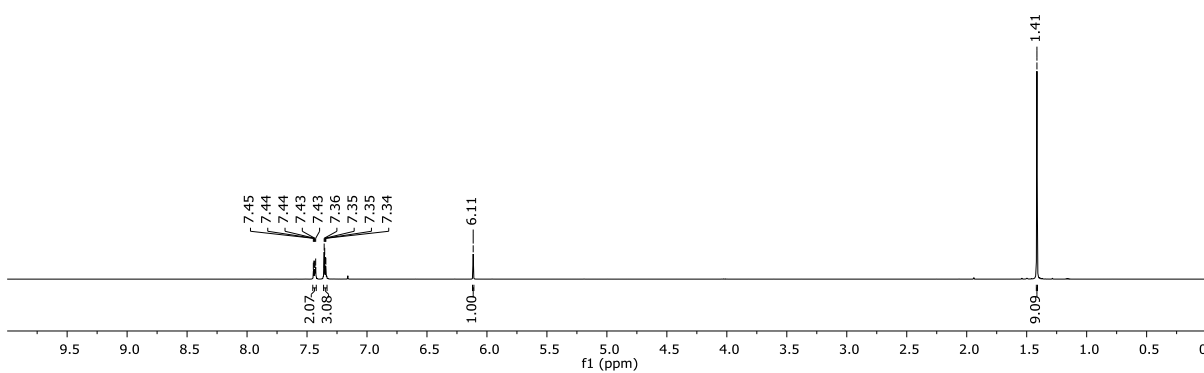
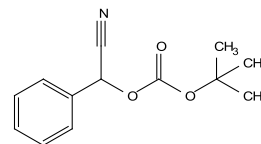
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209e**

DM289A
 CDCl_3
 100 MHz



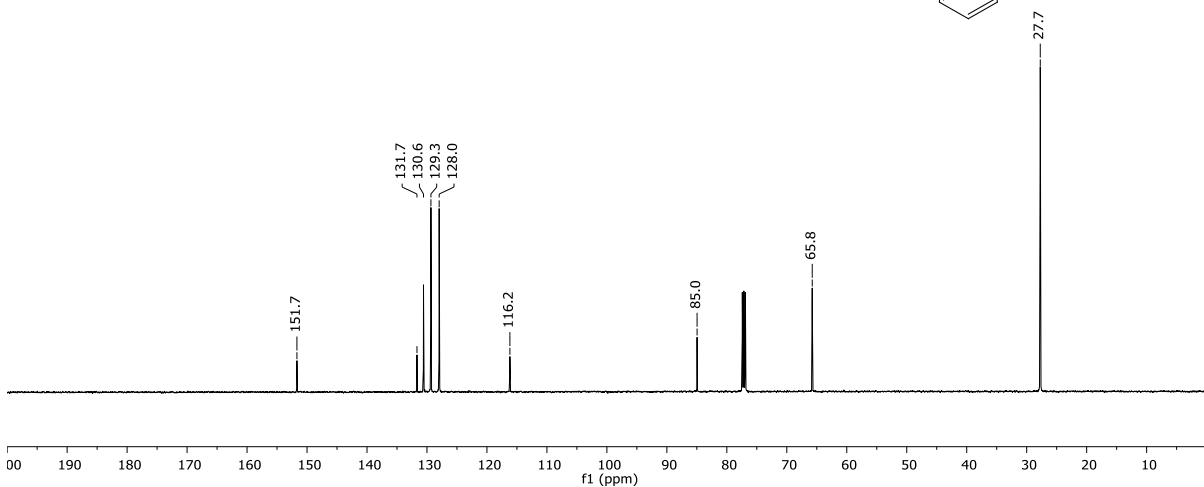
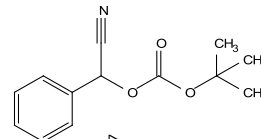
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209f**

DM2157B
 CDCl_3
 400 MHz



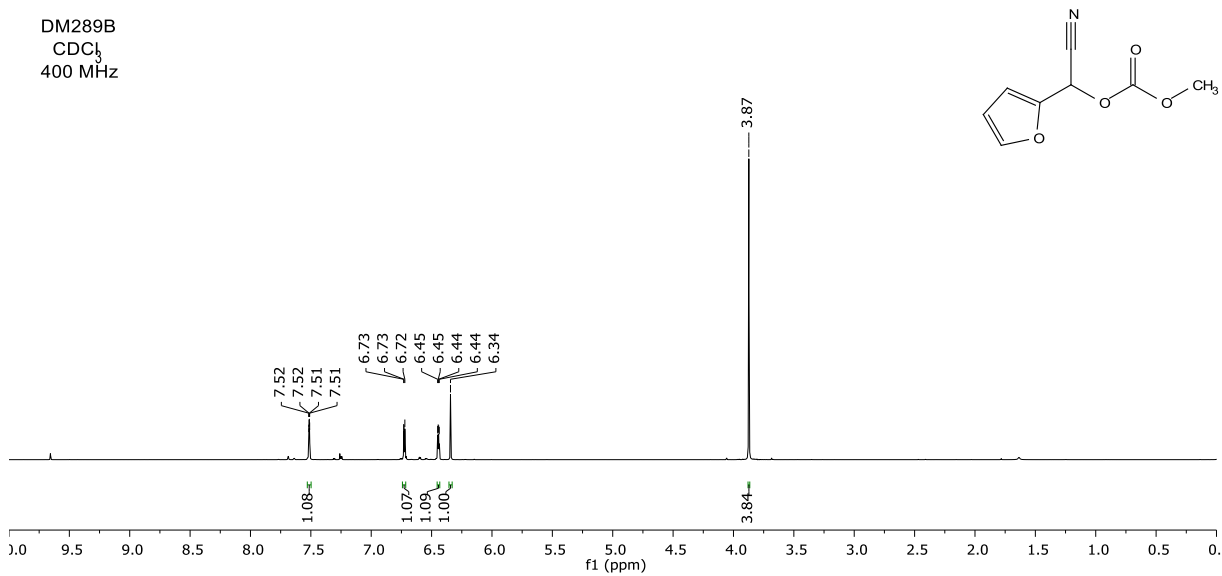
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209f**

DM2157B
 CDCl_3
 100 MHz



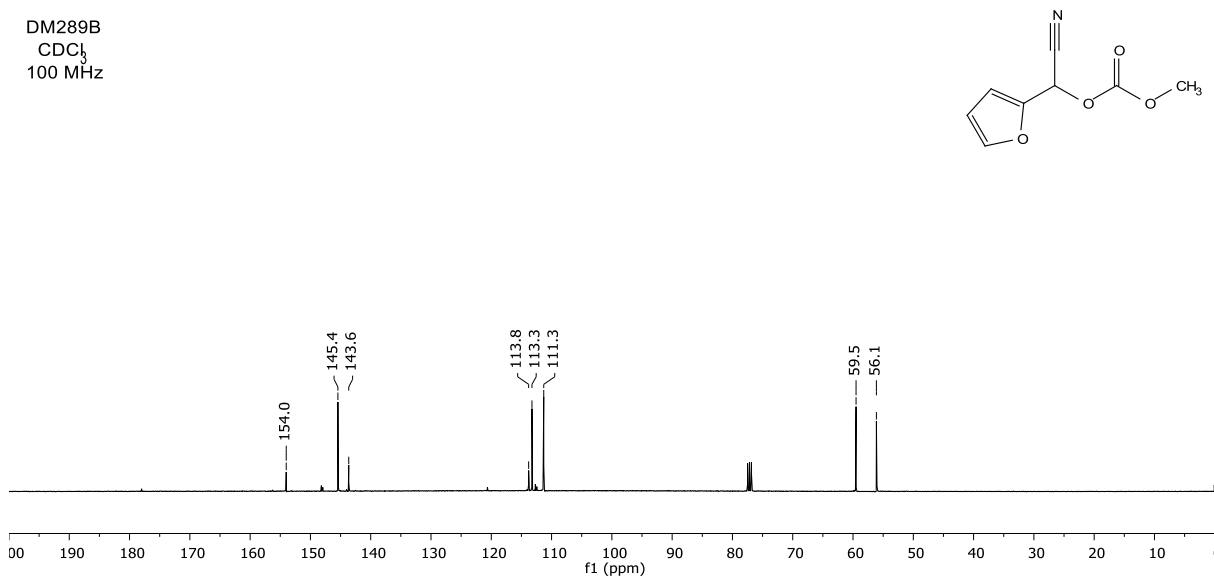
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **209g**

DM289B
 CDCl_3
 400 MHz



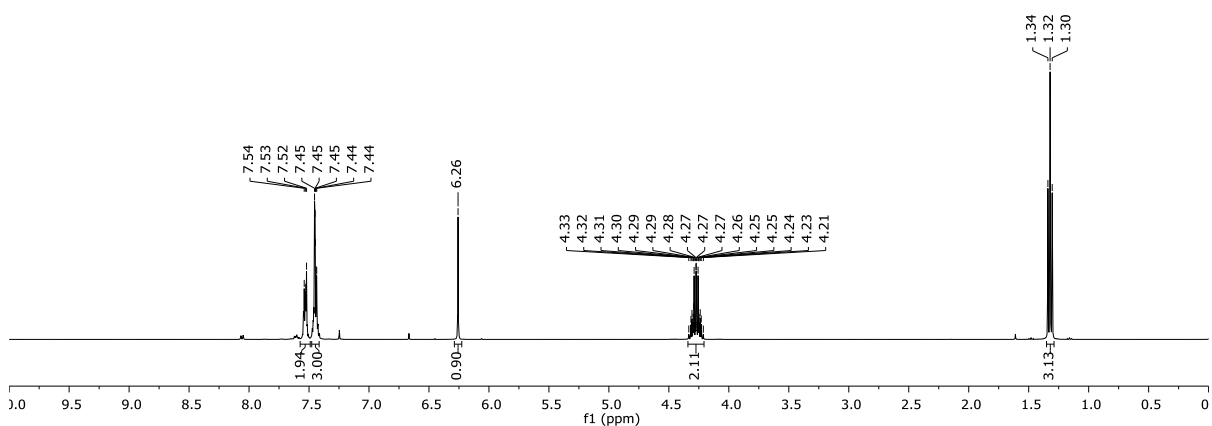
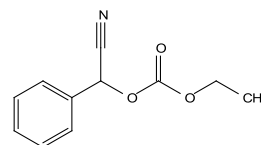
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **209g**

DM289B
 CDCl_3
 100 MHz



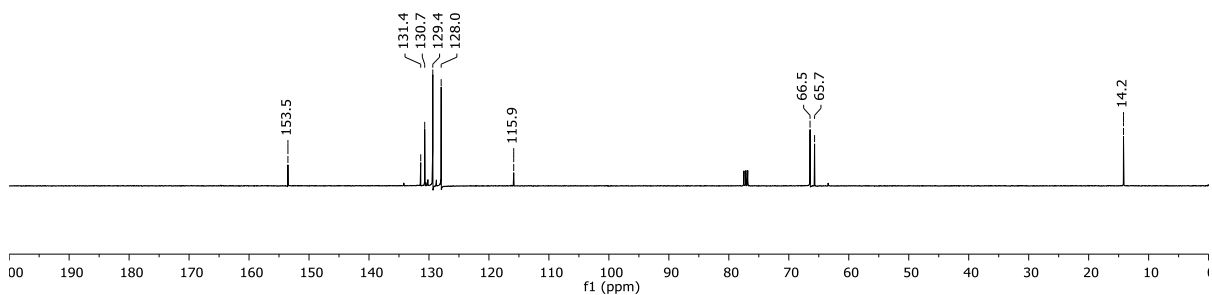
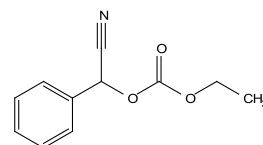
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212a**

DM2166A
 CDCl_3
 400 MHz



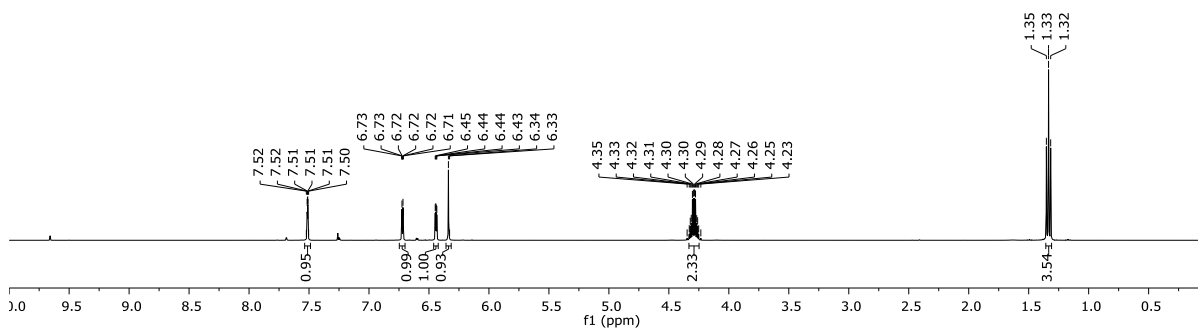
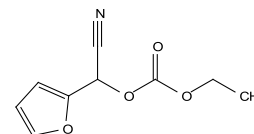
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212a**

DM2166A
 CDCl_3
 100 MHz



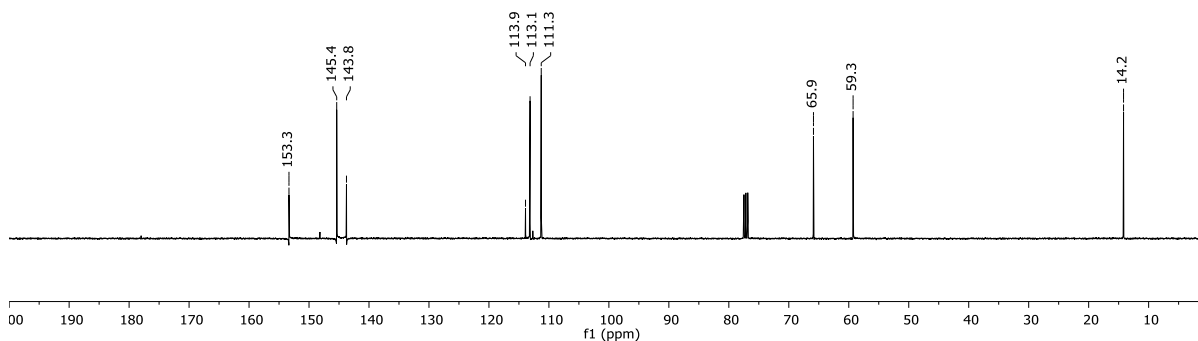
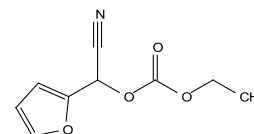
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212b**

DM2167B
 CDCl_3
 400 MHz



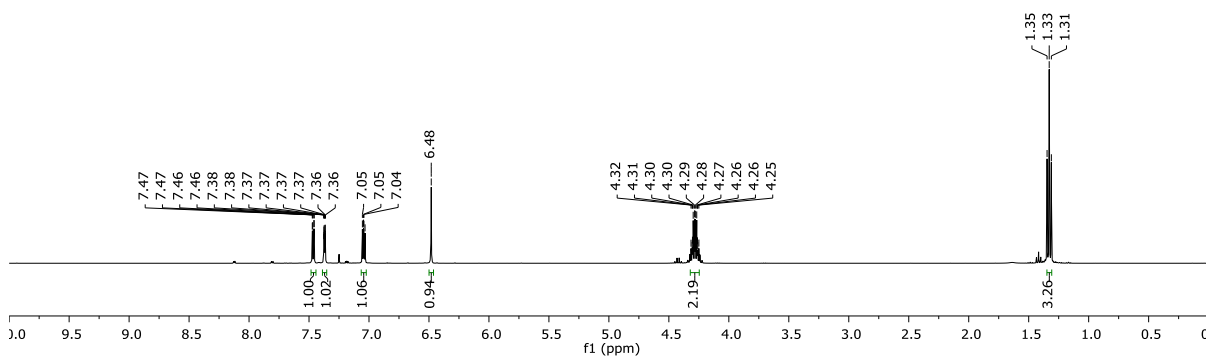
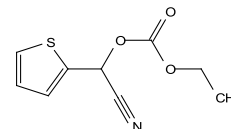
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212b**

DM2167B
 CDCl_3
 100 MHz



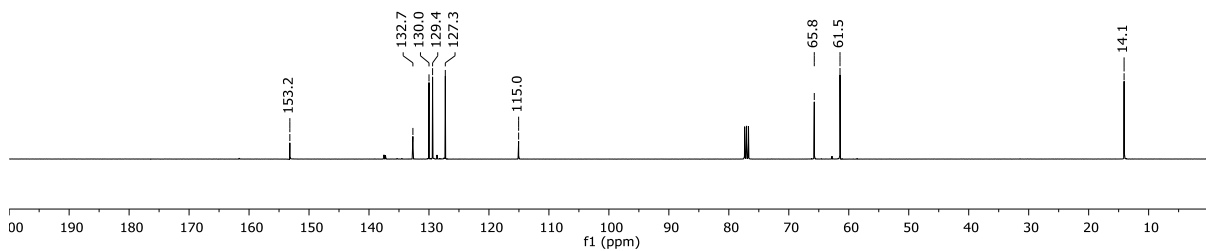
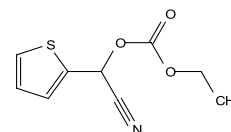
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212c**

DM2200A
 CDCl_3
 400 MHz



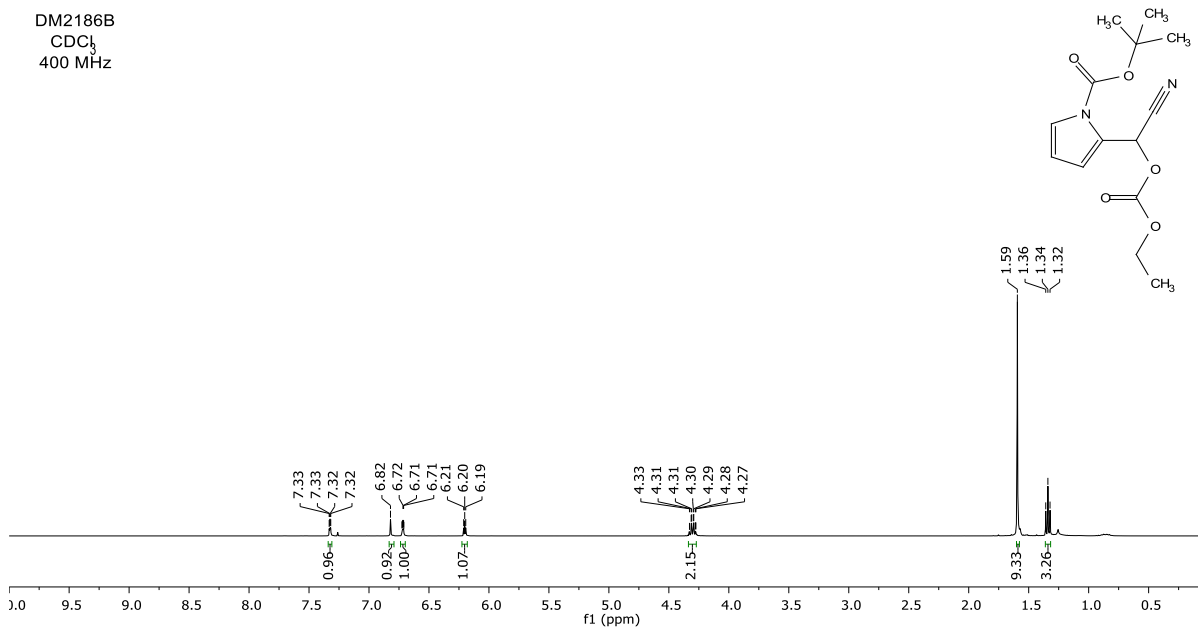
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212c**

DM2200A
 CDCl_3
 100 MHz



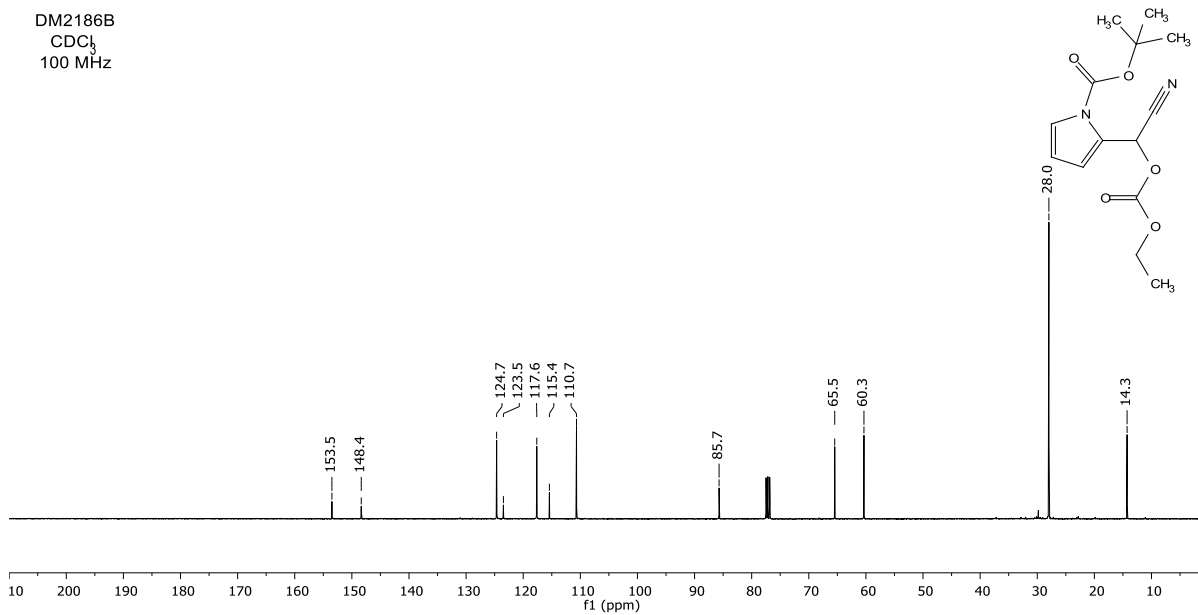
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212d**

DM2186B
 CDCl_3
 400 MHz



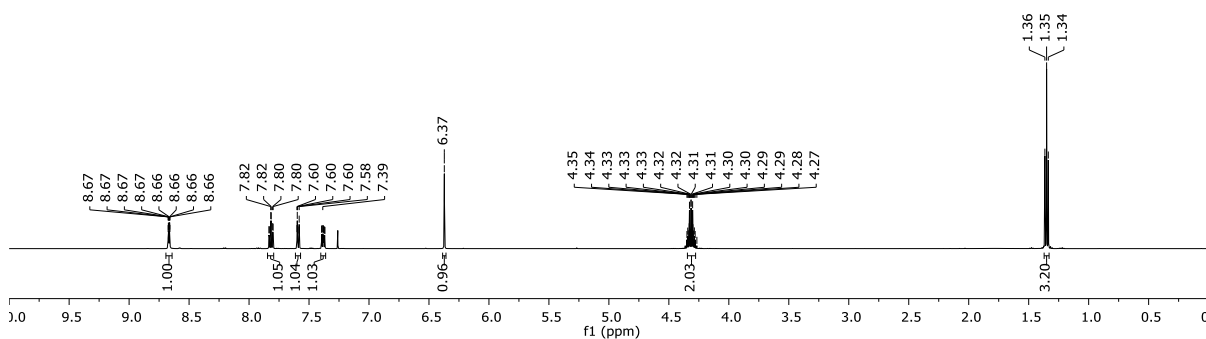
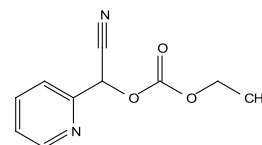
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212d**

DM2186B
 CDCl_3
 100 MHz



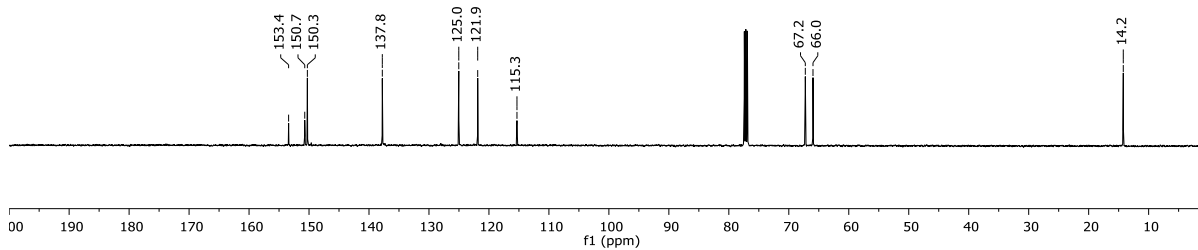
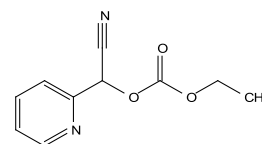
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212e**

DM2167B
 CDCl_3
 400 MHz



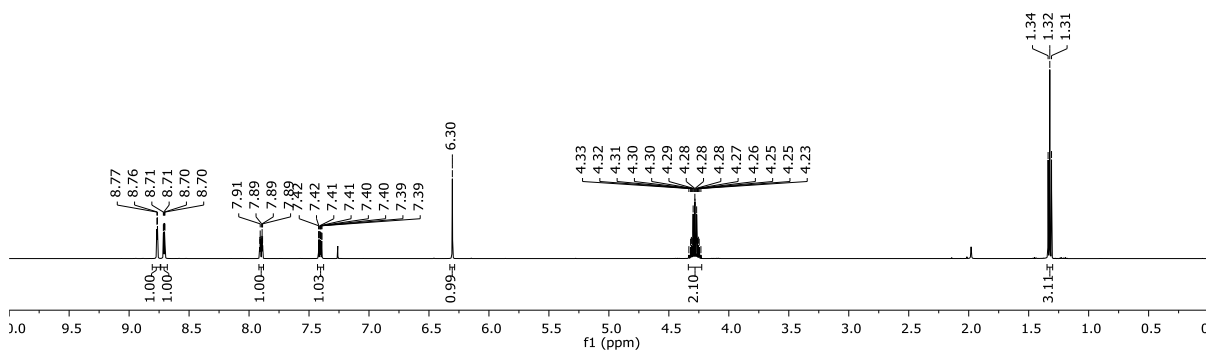
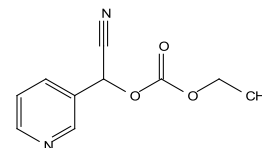
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212e**

DM2167B
 CDCl_3
 100 MHz



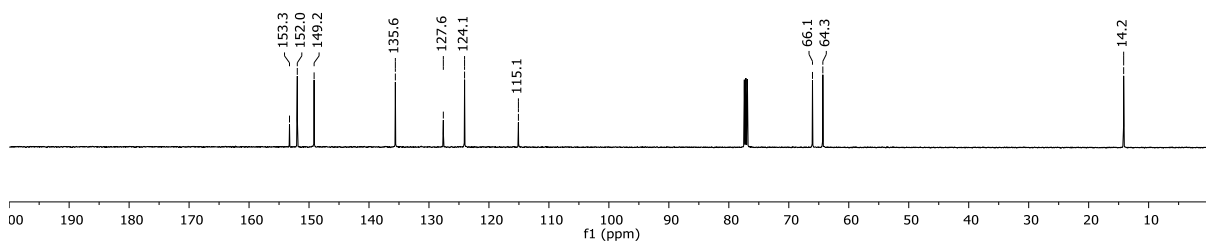
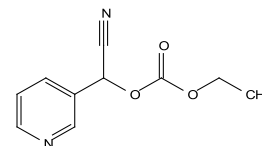
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212f**

DM2168A
 CDC $_3$
 400 MHz



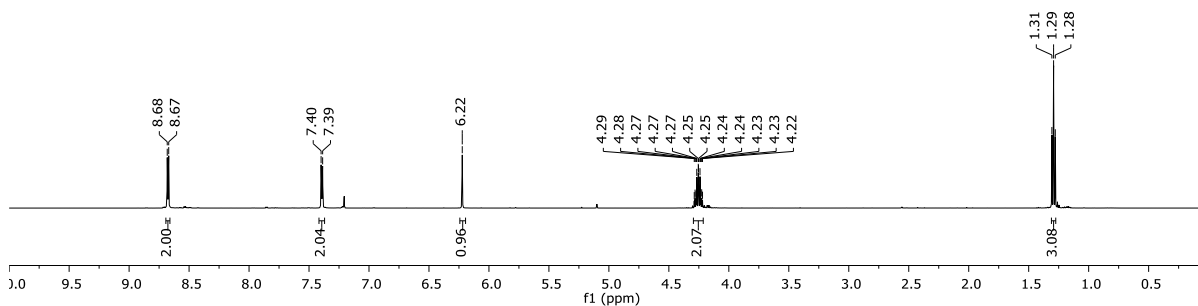
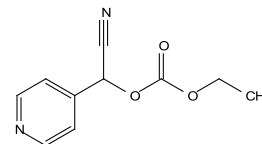
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212f**

DM2168A
 CDC $_3$
 100 MHz



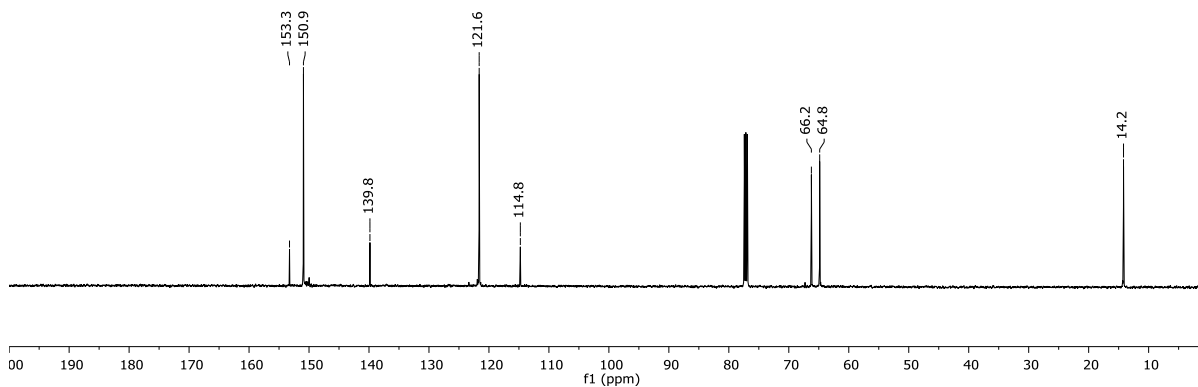
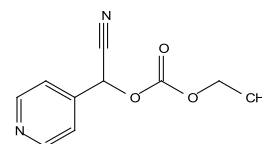
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212g**

DM2168B
 CDCl_3
 400 MHz



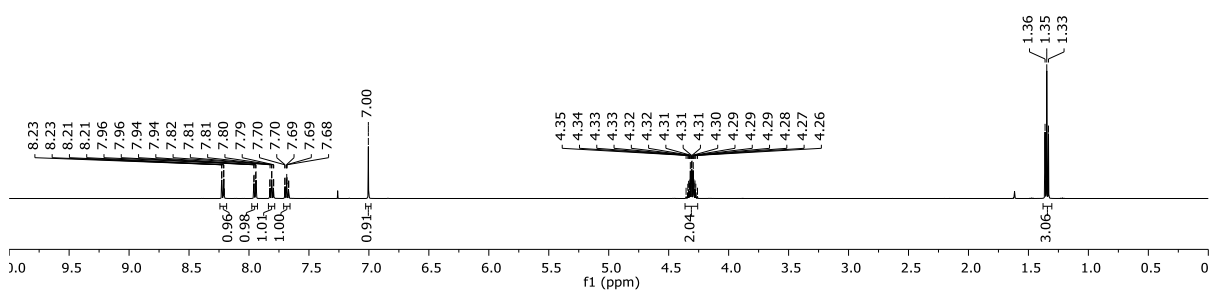
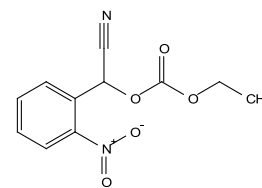
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212g**

DM2168B
 CDCl_3
 100 MHz



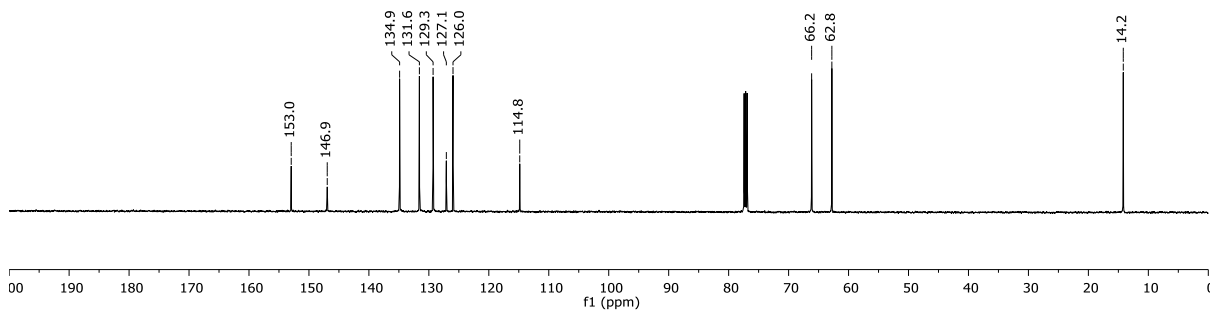
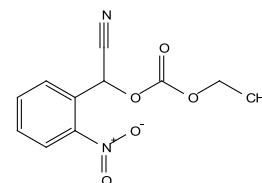
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212h**

DM2173A
 CDC $_3$
 400 MHz



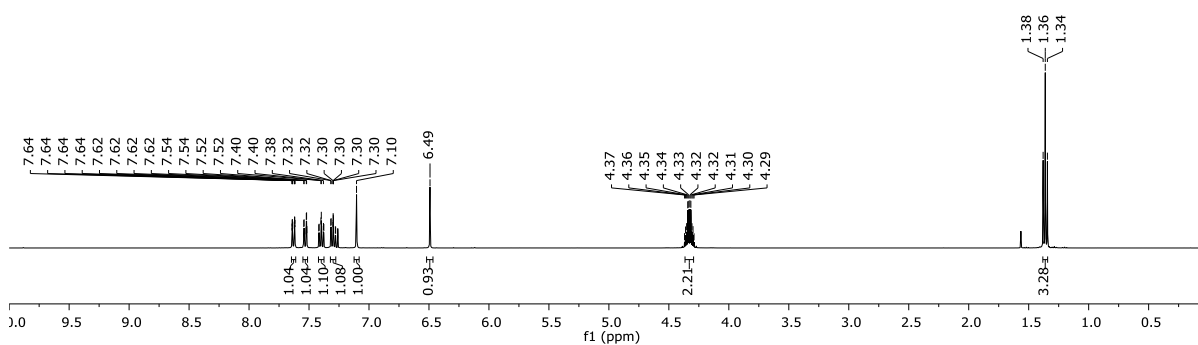
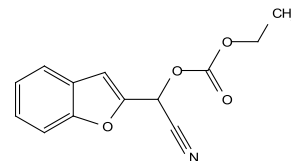
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212h**

DM2173A
 CDC $_3$
 100 MHz



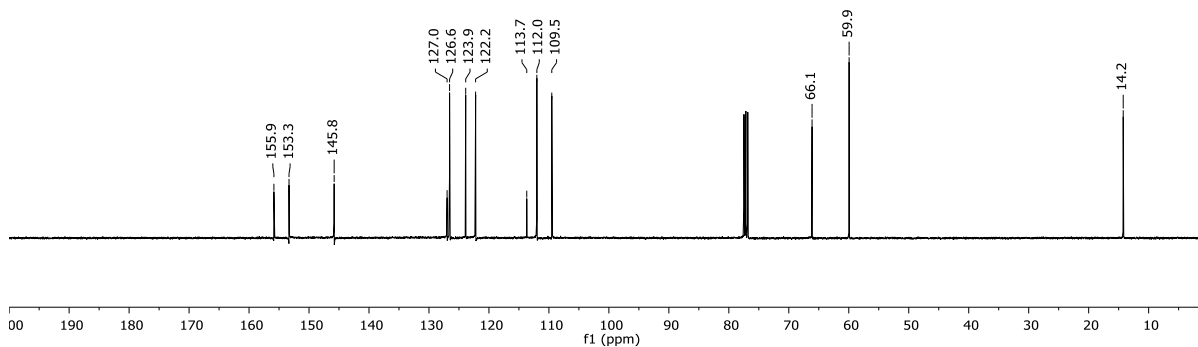
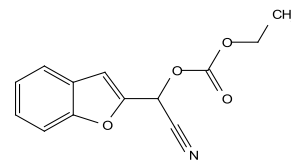
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212i**

DM2169A
 CDCl_3
 400 MHz



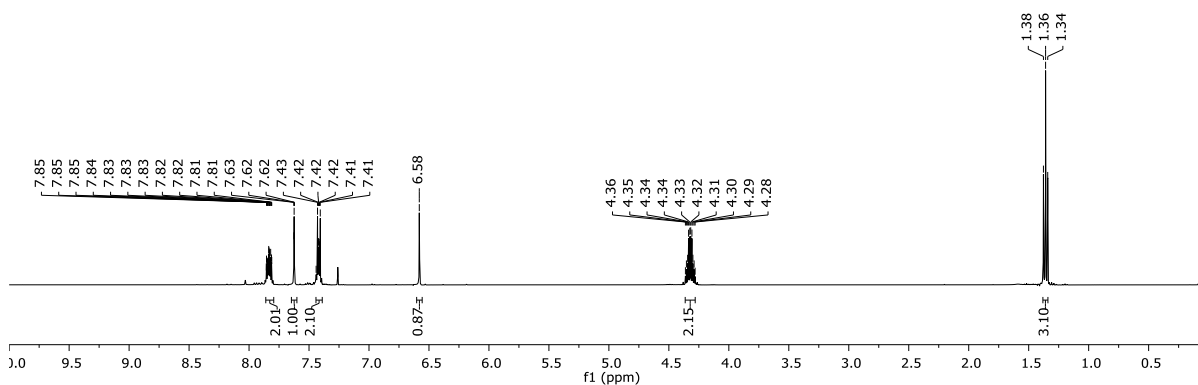
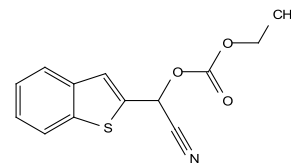
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212i**

DM2169A
 CDCl_3
 100 MHz



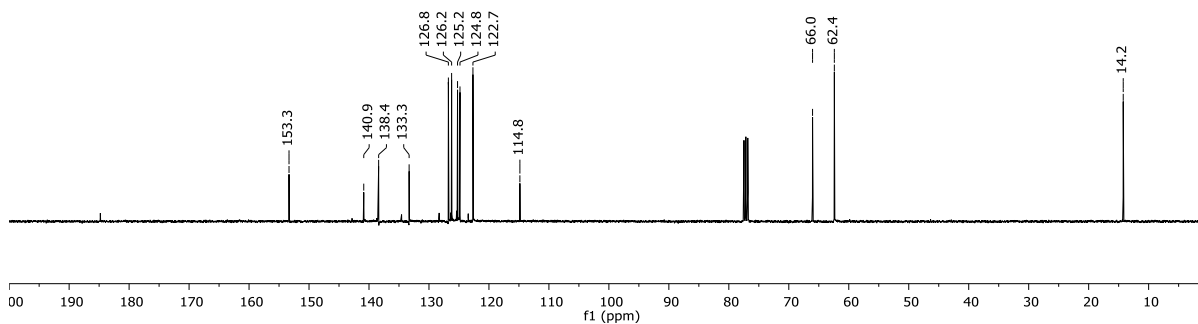
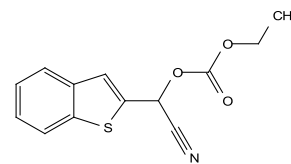
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212j**

DM2170A
 CDCl_3
 400 MHz



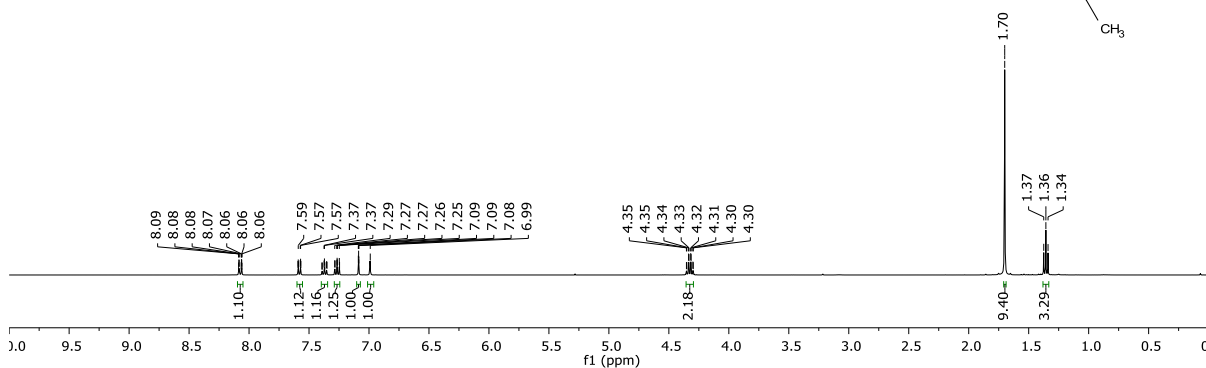
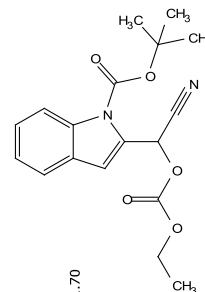
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212j**

DM2170A
 CDCl_3
 100 MHz



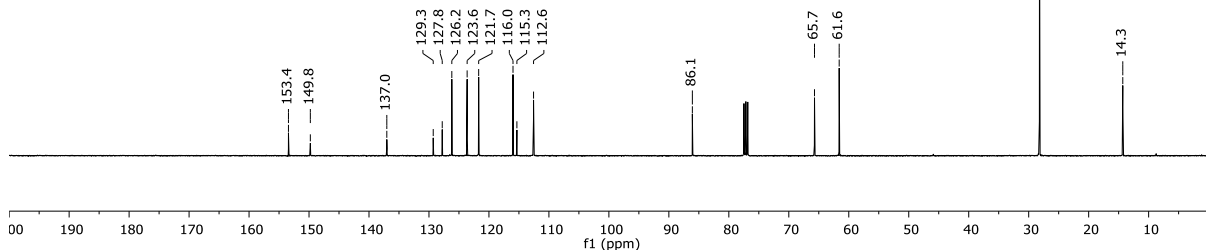
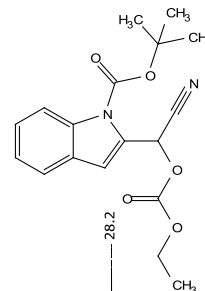
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212k**

DM2187A
 CDCl_3
 400 MHz



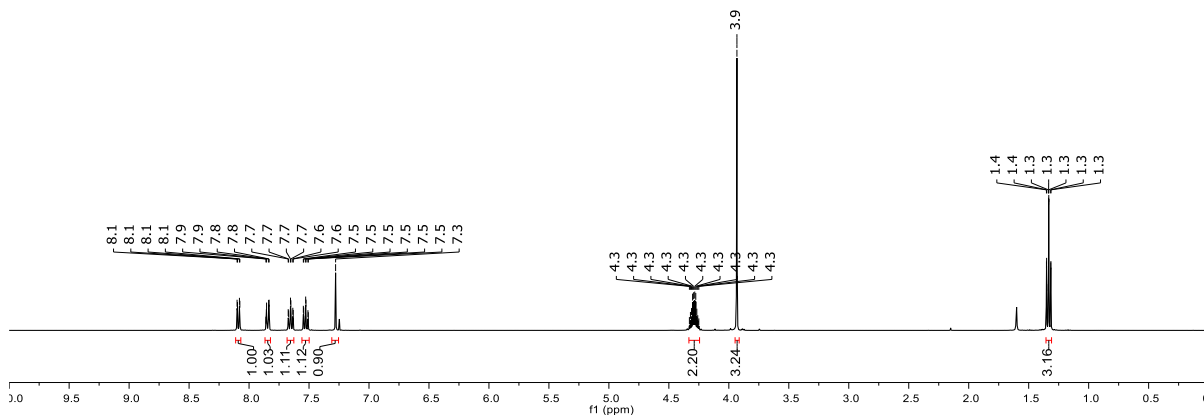
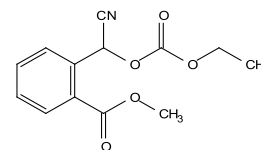
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212k**

DM2187A
 CDCl_3
 100 MHz



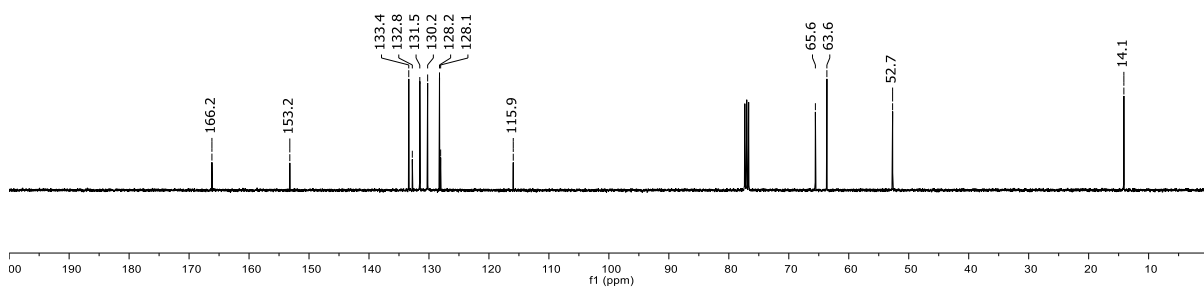
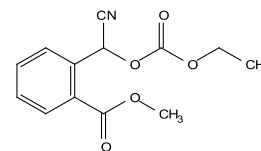
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212I**

CNoCOOMe
 CDCl_3
 400 MHz



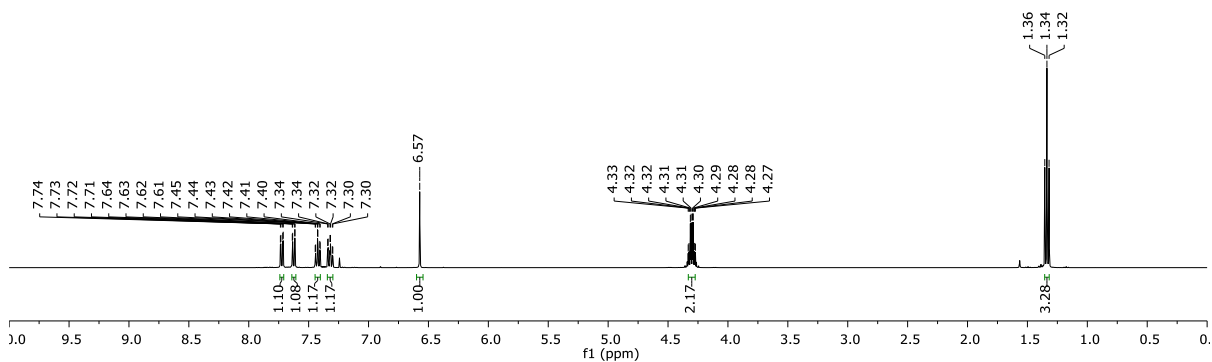
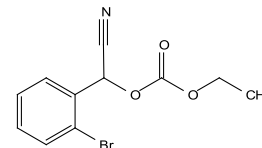
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212I**

CNoCOOMe
 CDCl_3
 100 MHz



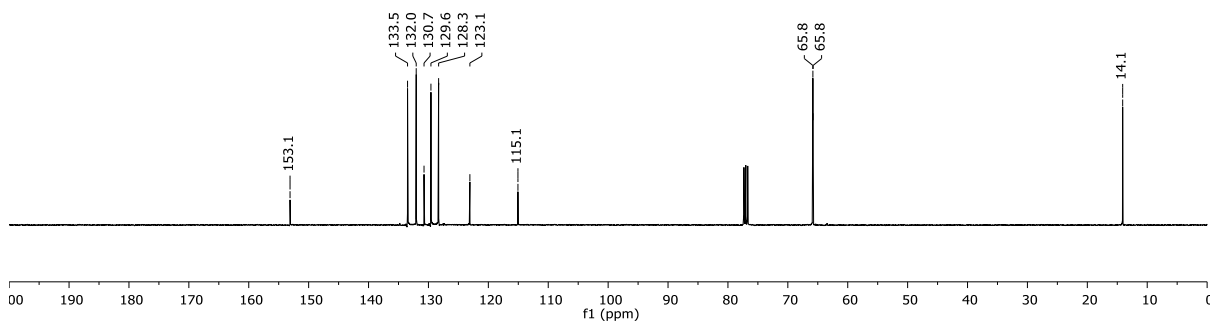
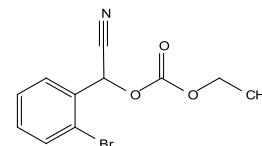
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212m**

DM327B
 CDCl_3
 400 MHz



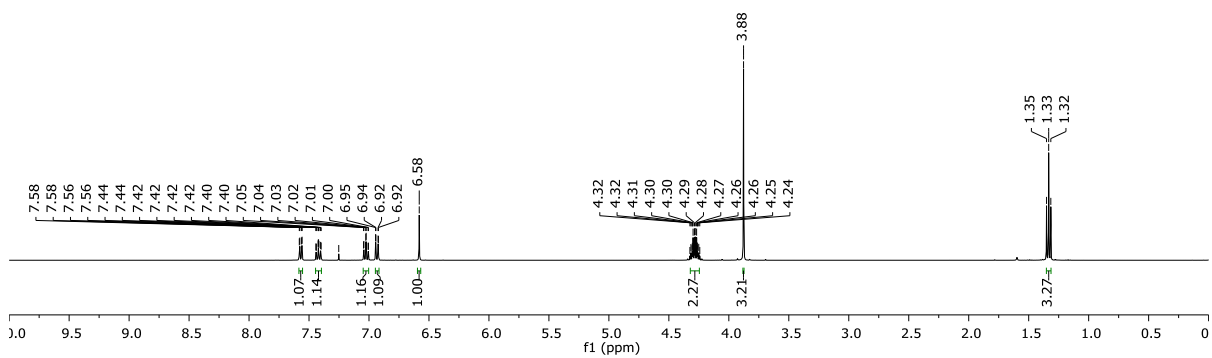
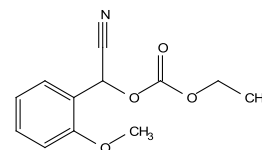
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212m**

DM327B
 CDCl_3
 100 MHz



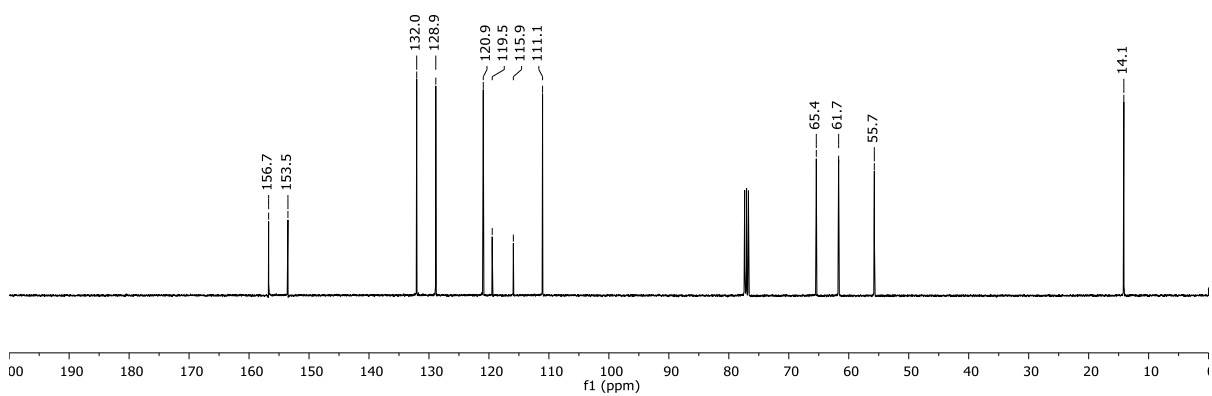
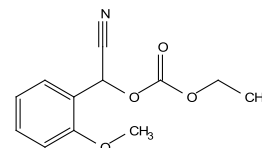
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212n**

DMoOMe
 CDCl_3
 400 MHz



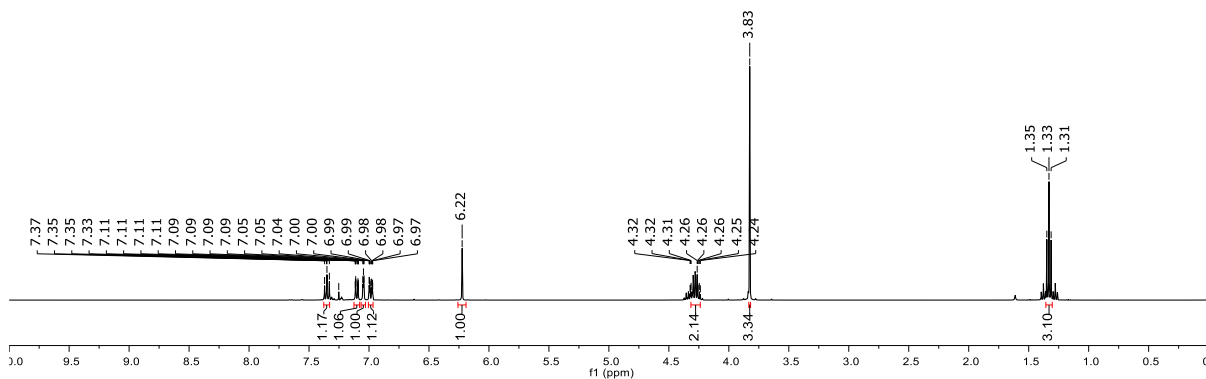
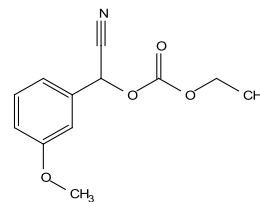
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212n**

DMoOMe
 CDCl_3
 100 MHz



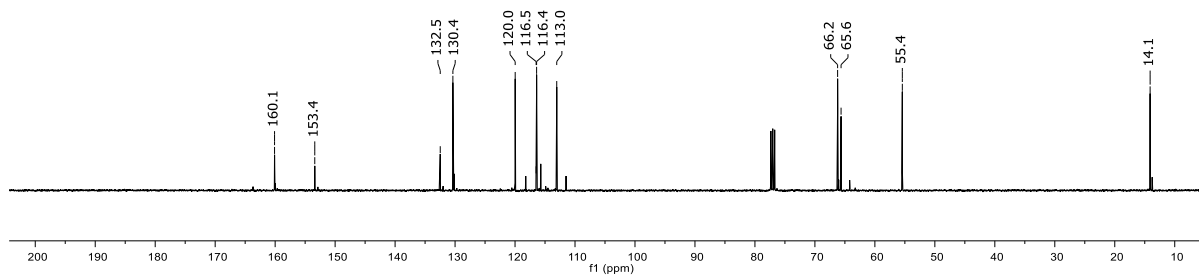
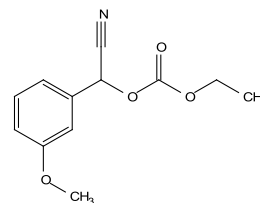
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212o**

DMoOMe
 CDCl_3
 400 MHz



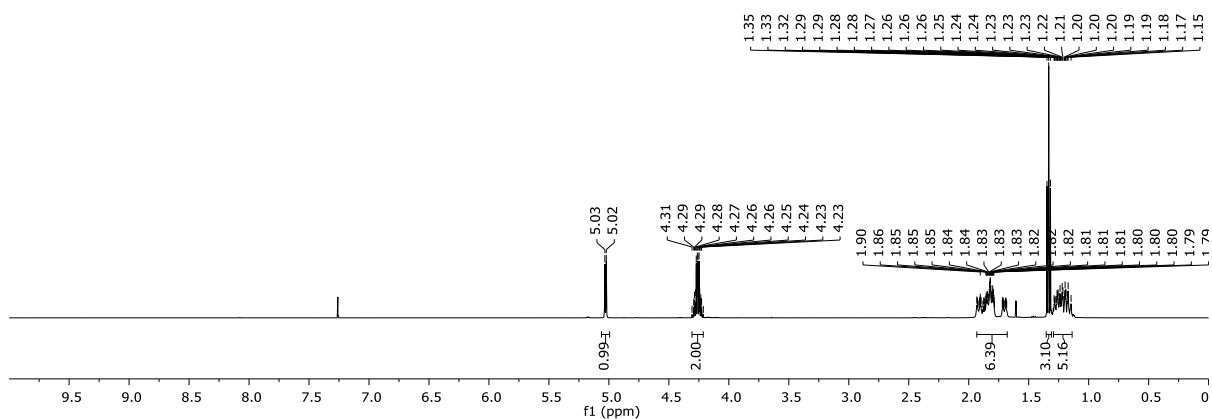
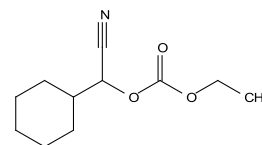
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212o**

DMoOMe
 CDCl_3
 100 MHz



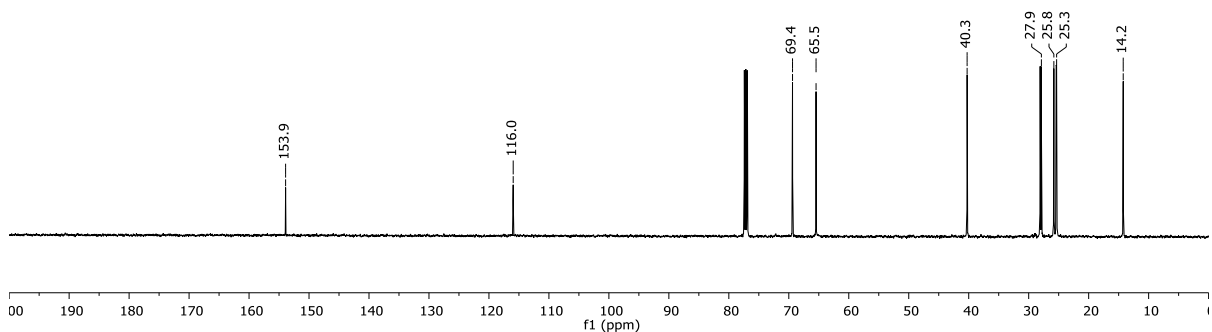
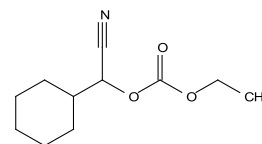
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212p**

DM2162B
 CDCl_3
 400 MHz



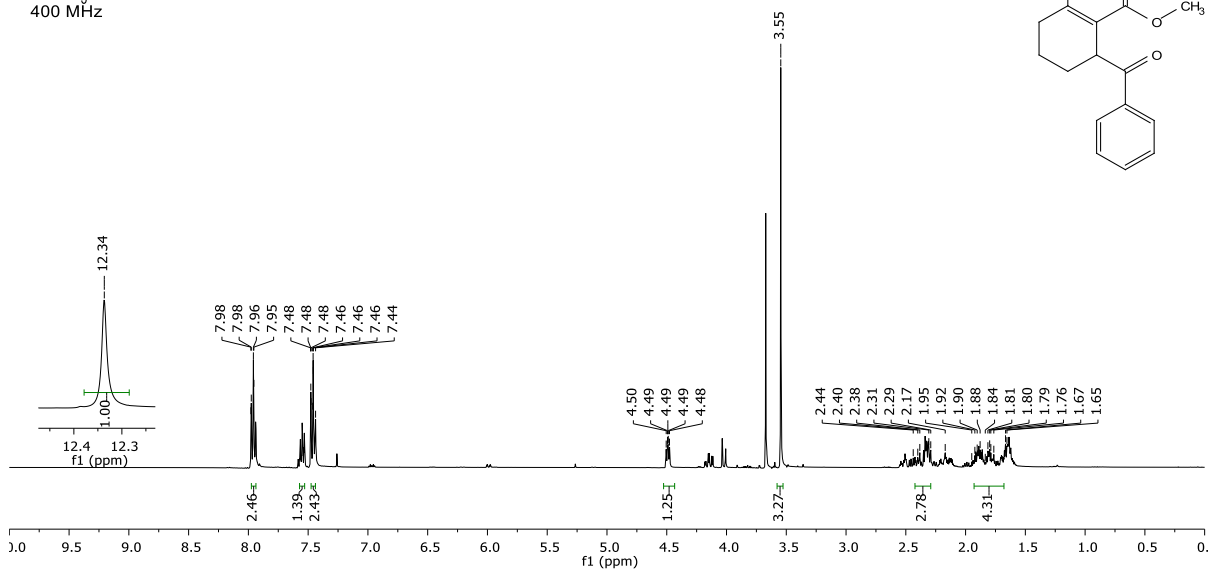
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212p**

DM2162B
 CDCl_3
 100 MHz



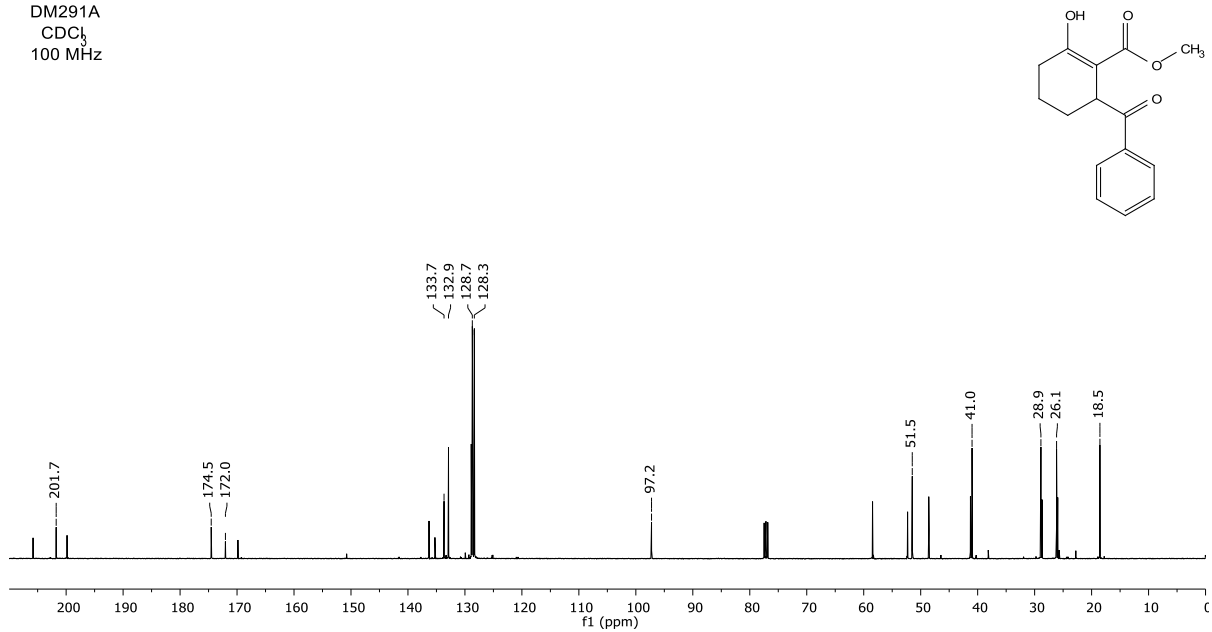
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212a**

DM291A
 CDCl_3
 400 MHz

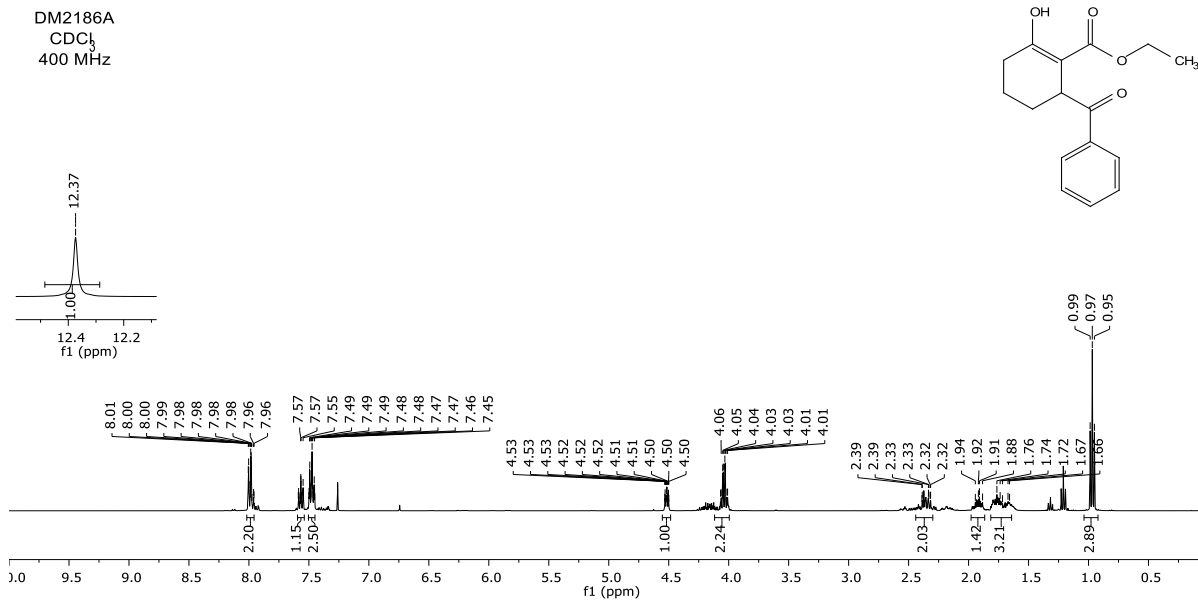


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212a**

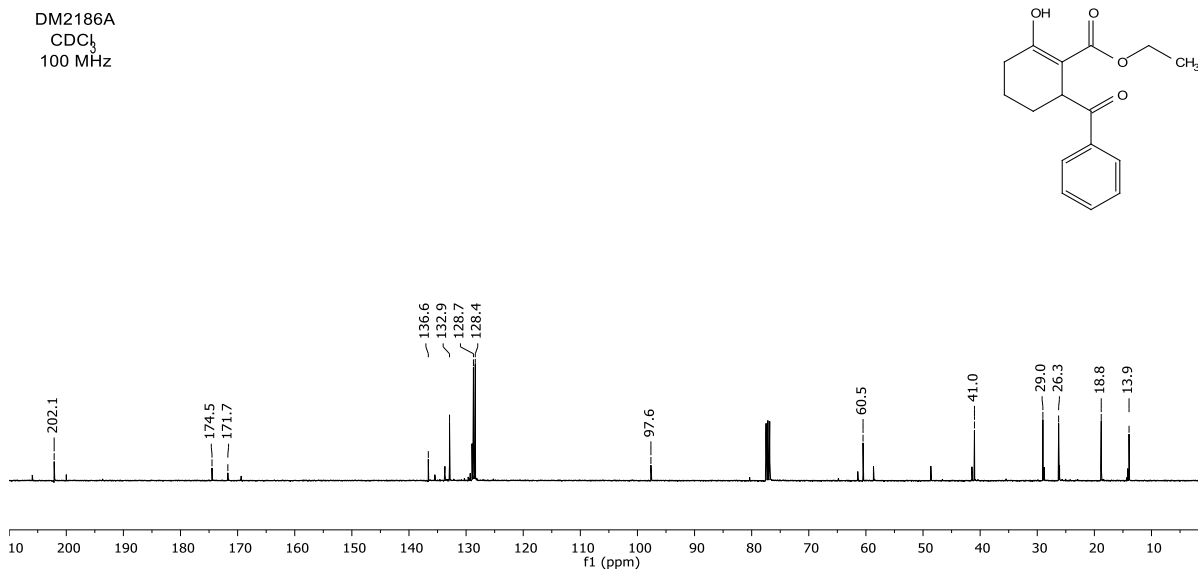
DM291A
 CDCl_3
 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212b**

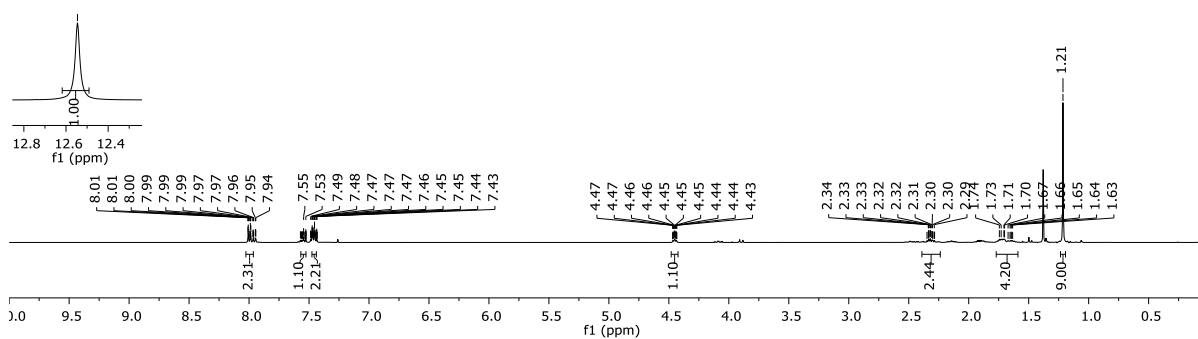
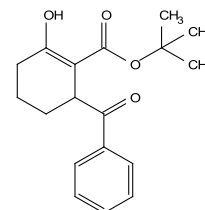


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212b**



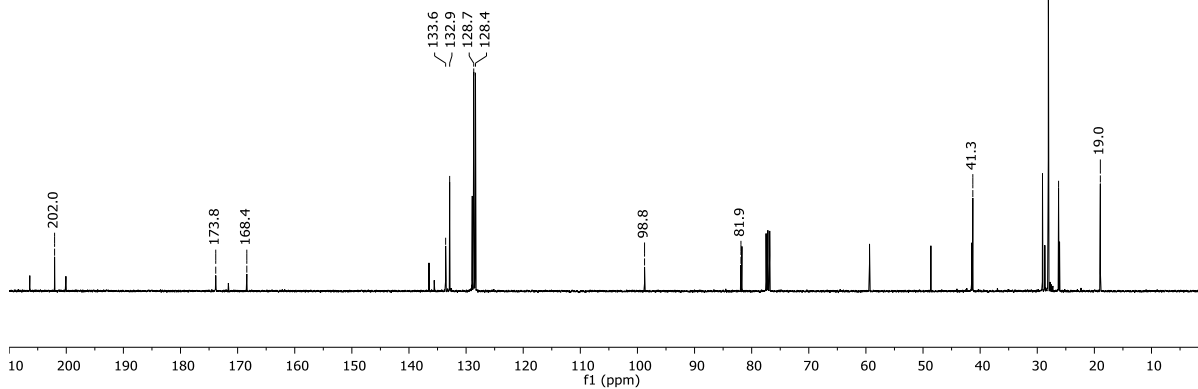
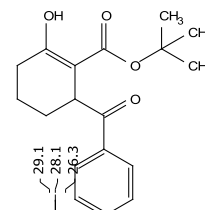
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212c**

DM2175A
 CDCl_3
 400 MHz

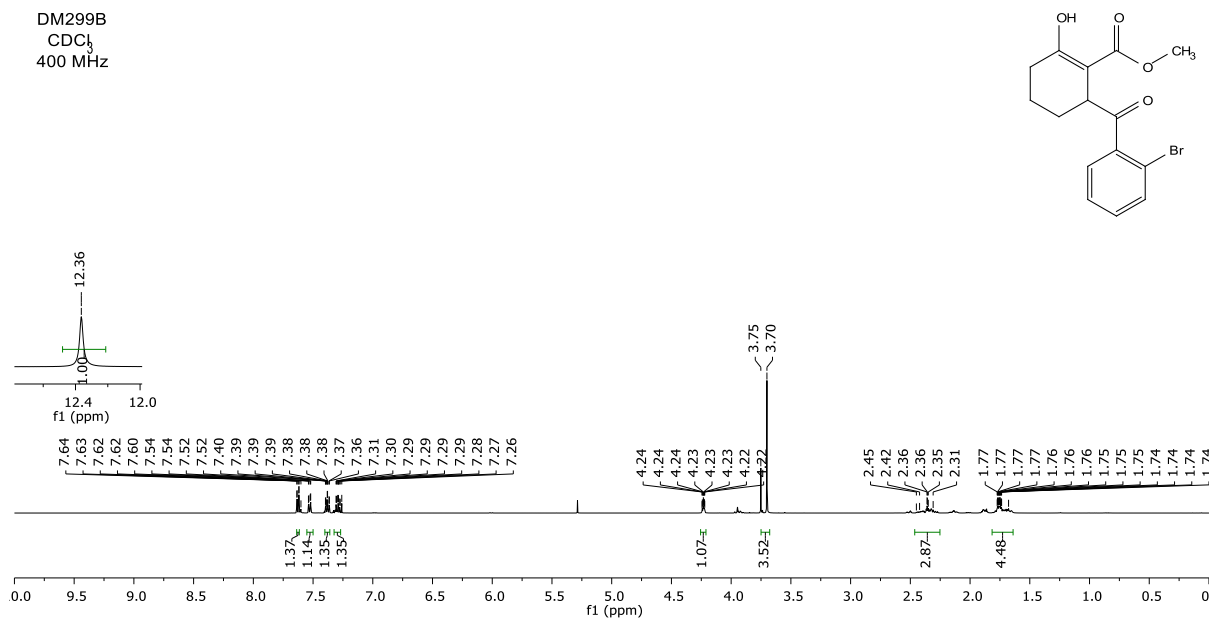


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212c**

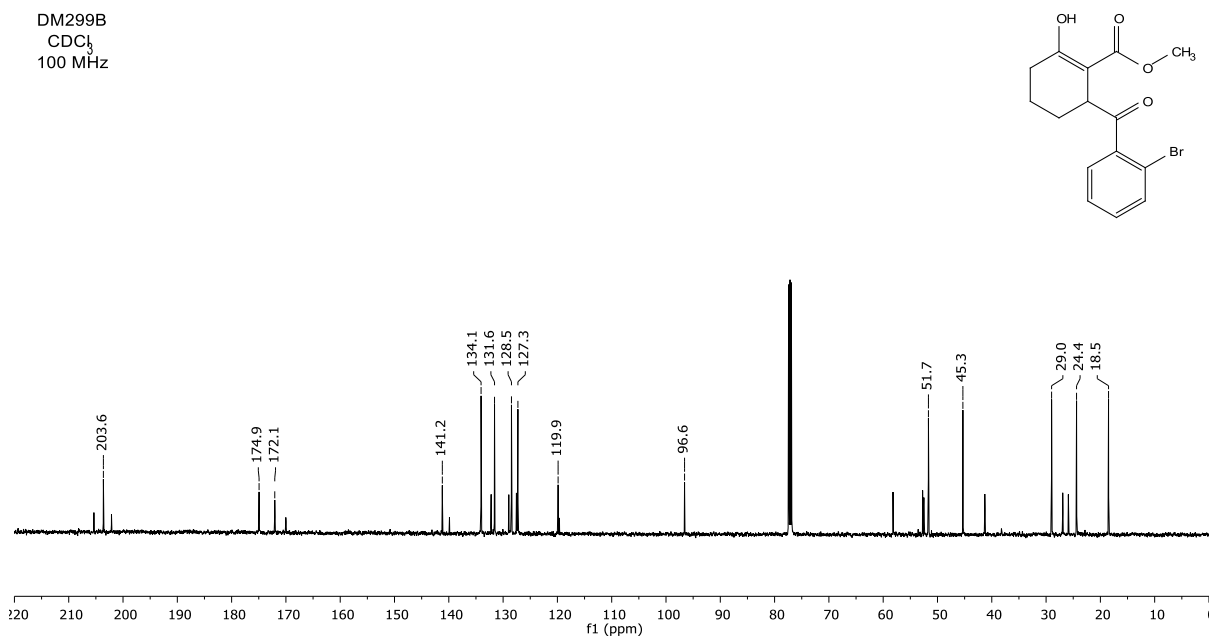
DM2175A
 CDCl_3
 100 MHz



spectro de RMN de ^1H del compuesto **212d**

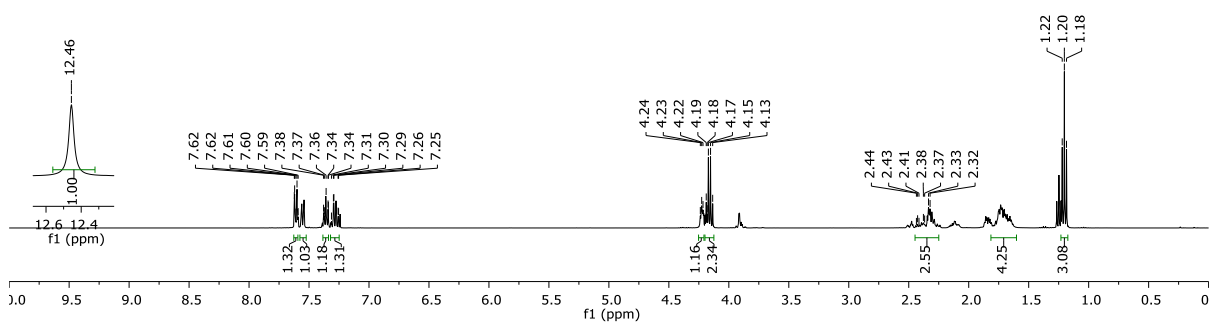
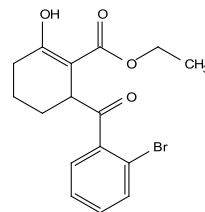


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212d**



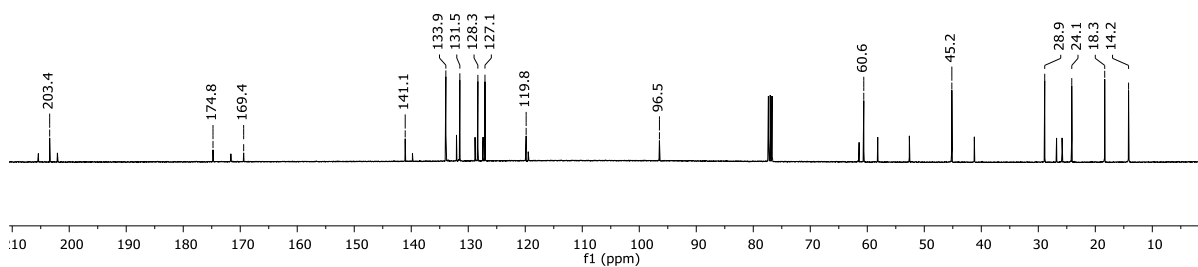
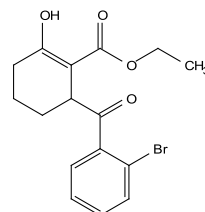
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212e**

DM328A
 CDCl_3
 400 MHz

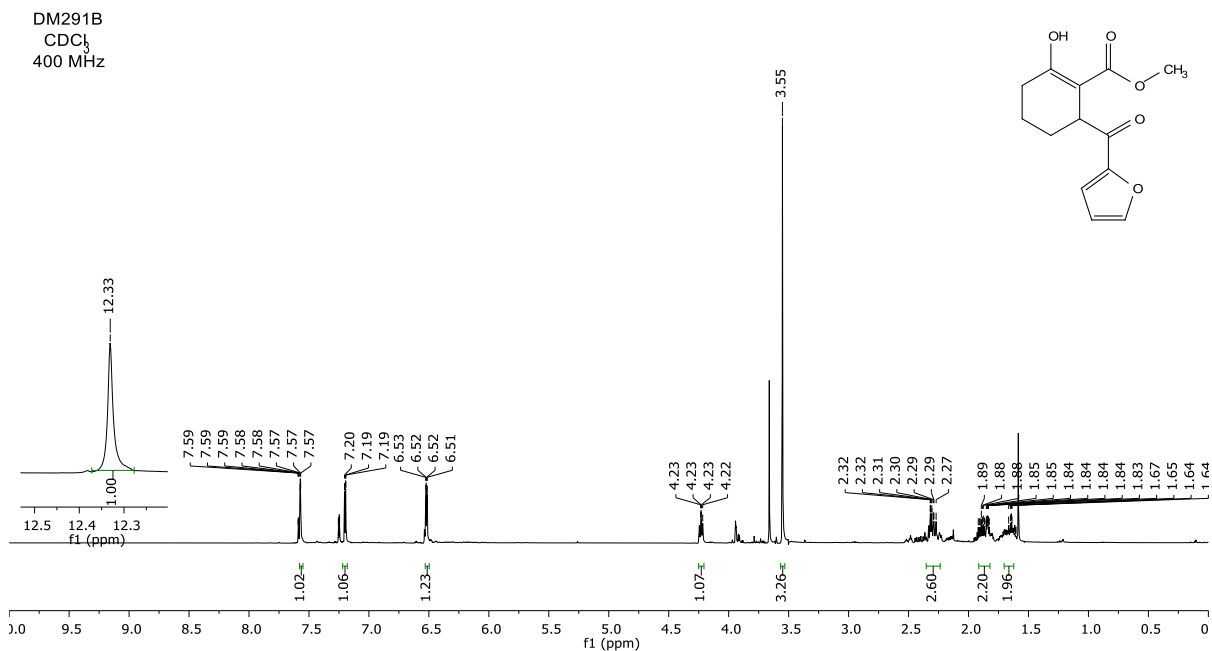


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212e**

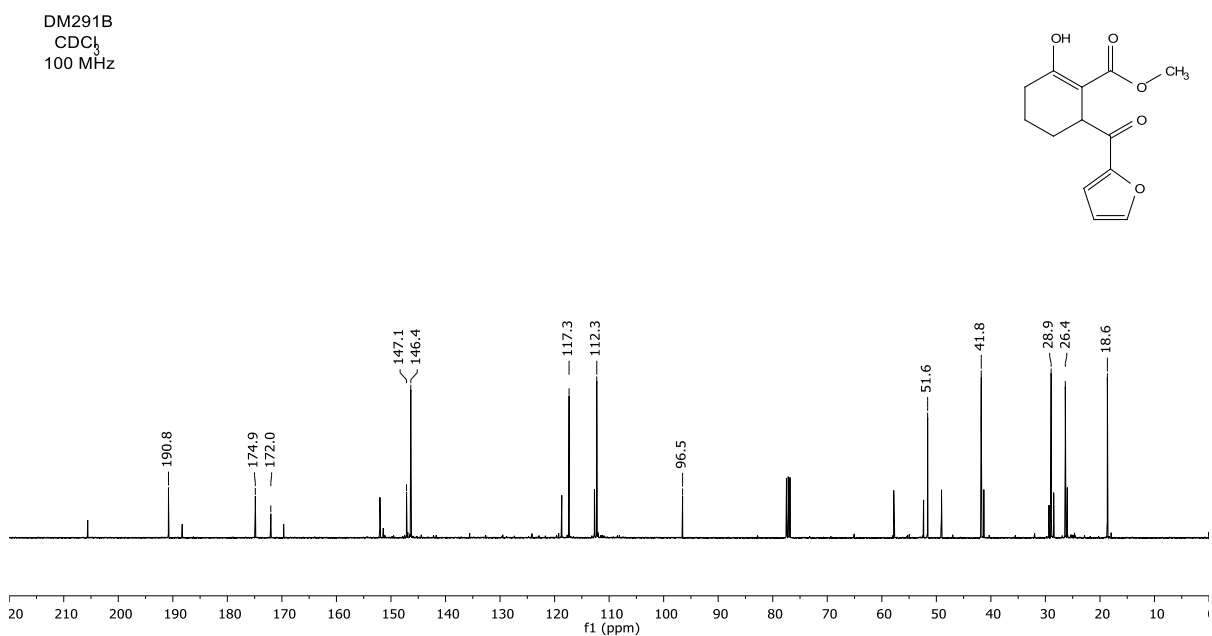
DM328A
 CDCl_3
 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212f**

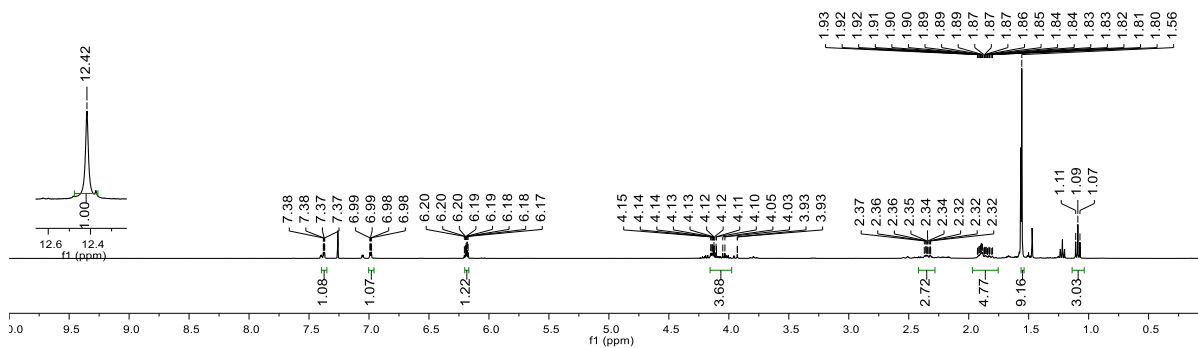
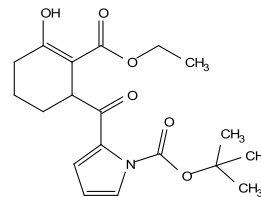


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212f**



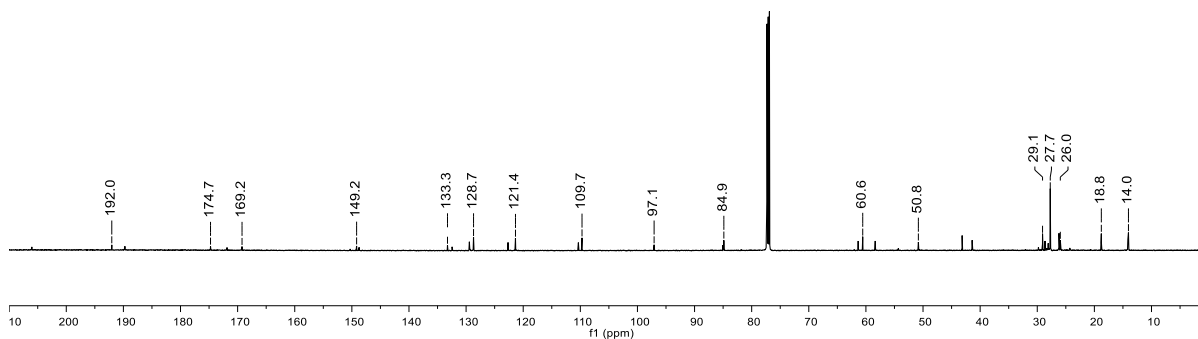
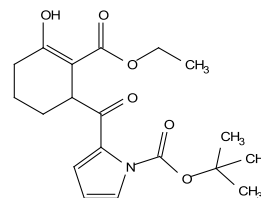
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212g**

DM2189B
 CDCl_3
 400 MHz



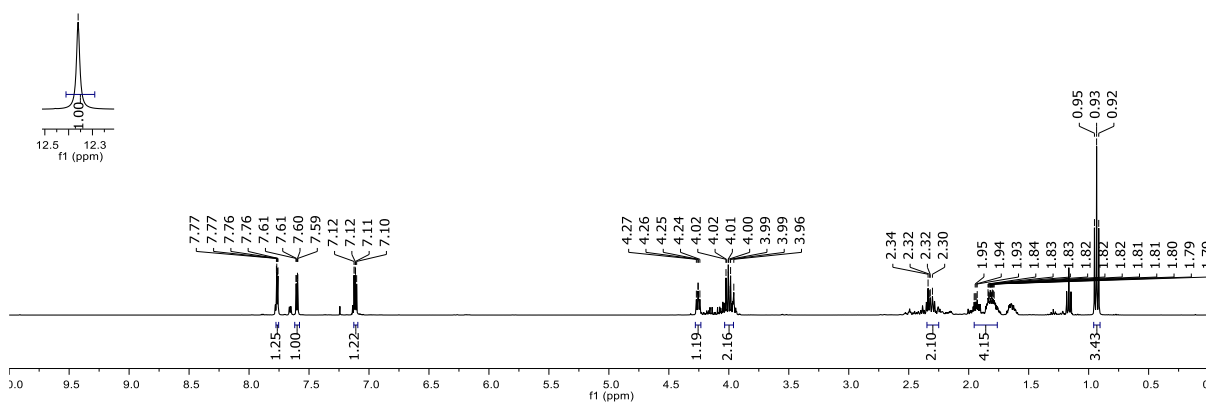
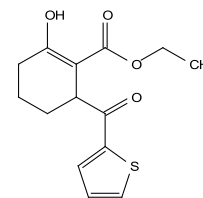
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212g**

DM2189B
 CDCl_3
 100 MHz



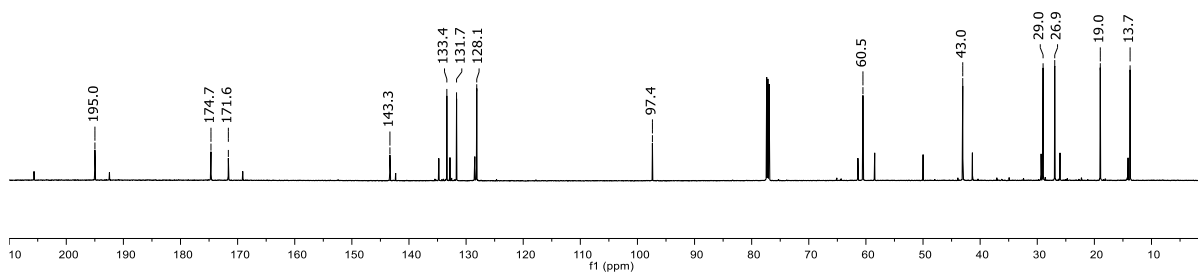
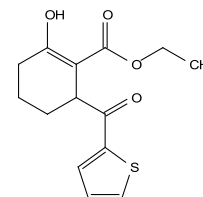
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212h**

DM317B
 CDCl_3
 400 MHz

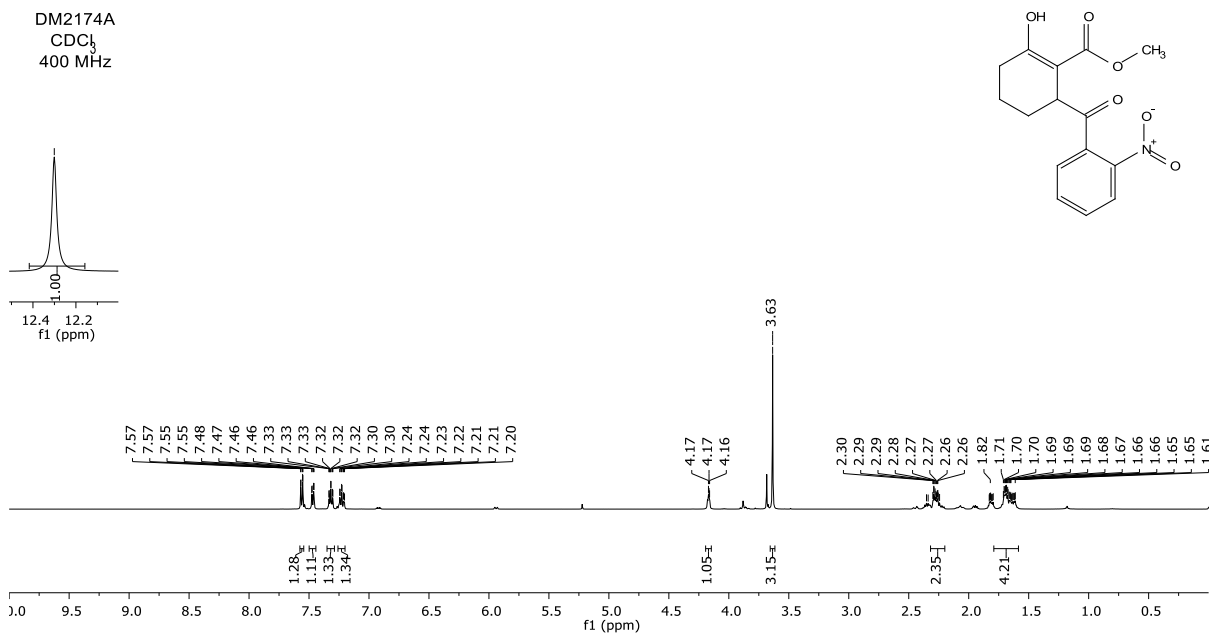


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212h**

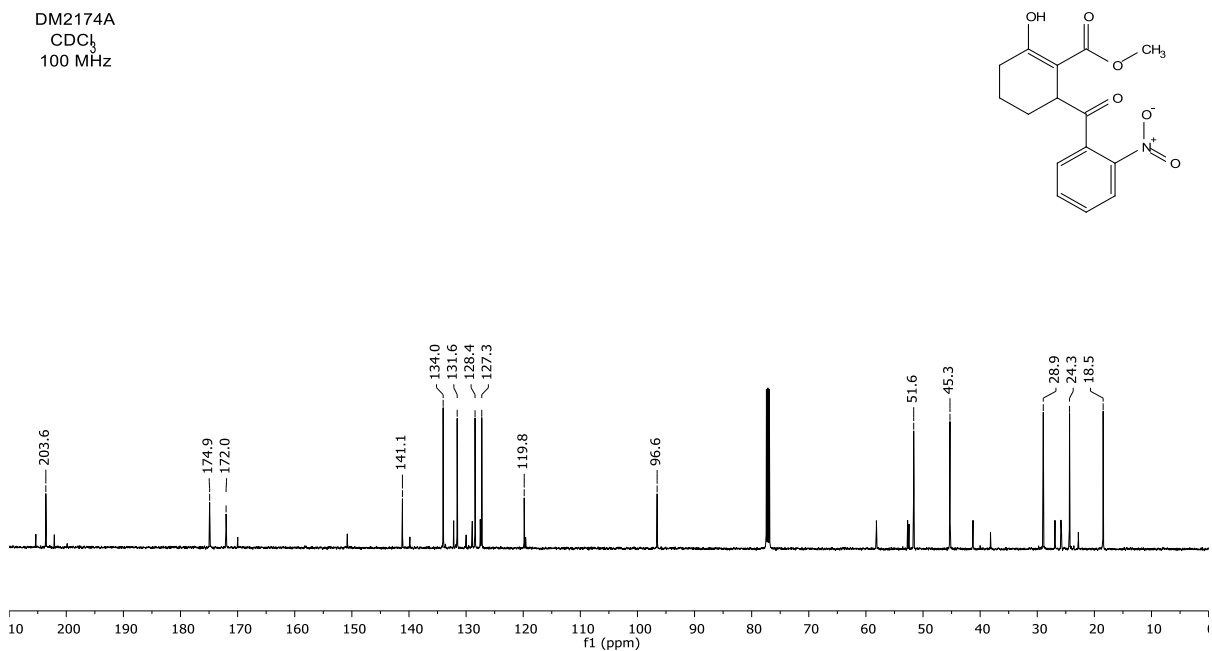
DM317B
 CDCl_3
 400 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212i**

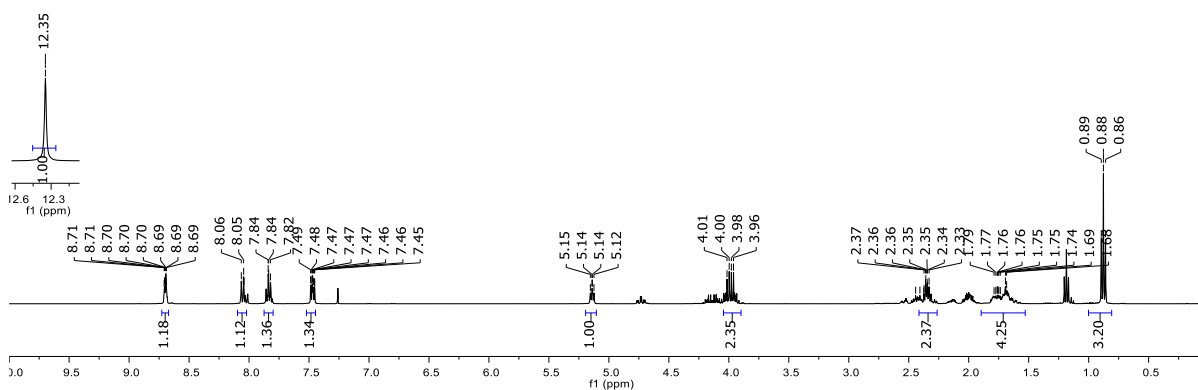
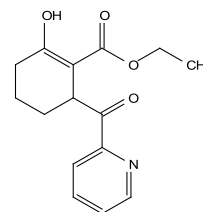


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212i**



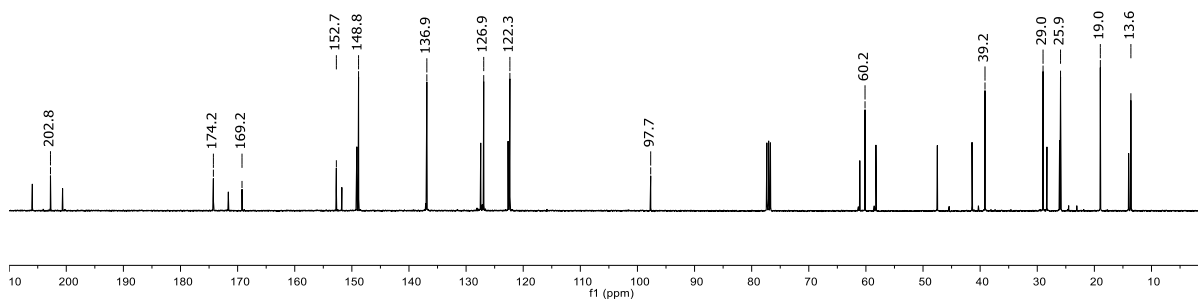
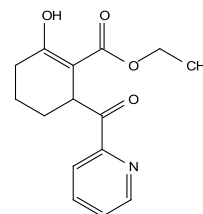
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212j**

DM2188B
 CDCl_3
 400 MHz



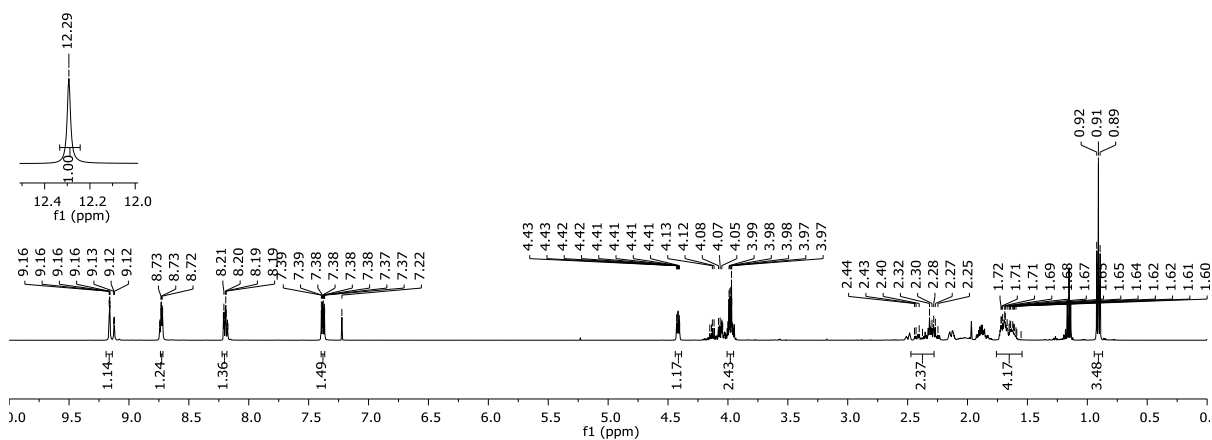
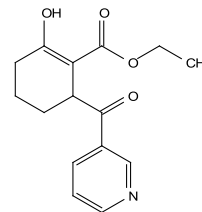
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212j**

DM2188B
 CDCl_3
 400 MHz



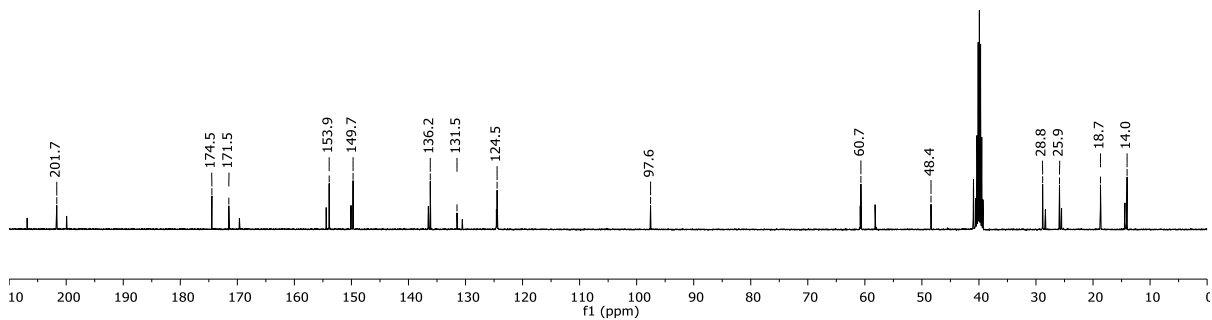
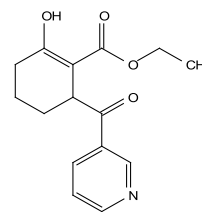
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212k**

DM2175B
DMSO
400 MHz



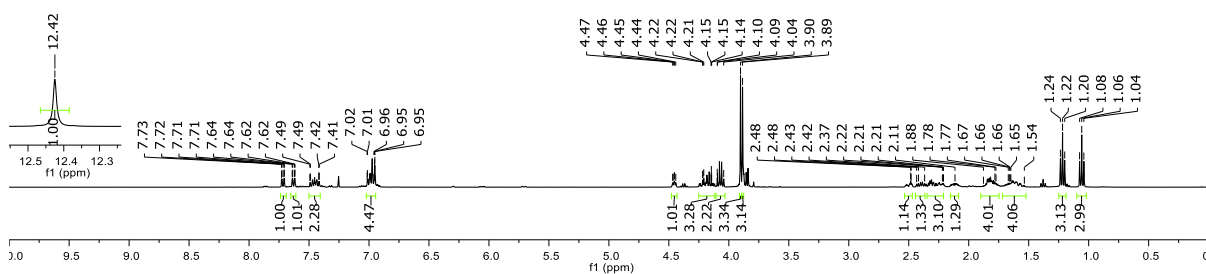
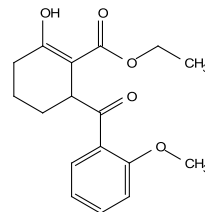
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212k**

DM2175B
DMSO
100 MHz



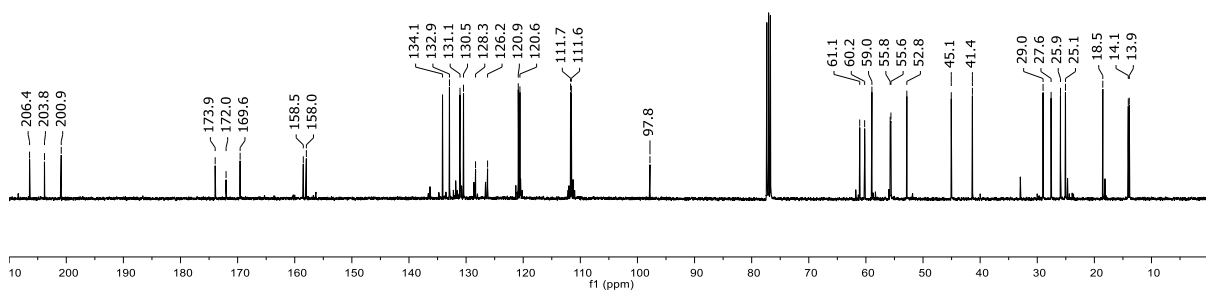
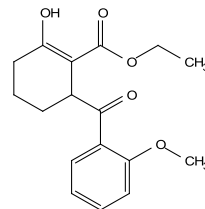
Espectro de RMN de ^1H del compuesto 212I

DM2197B
 CDCl_3
 400 MHz



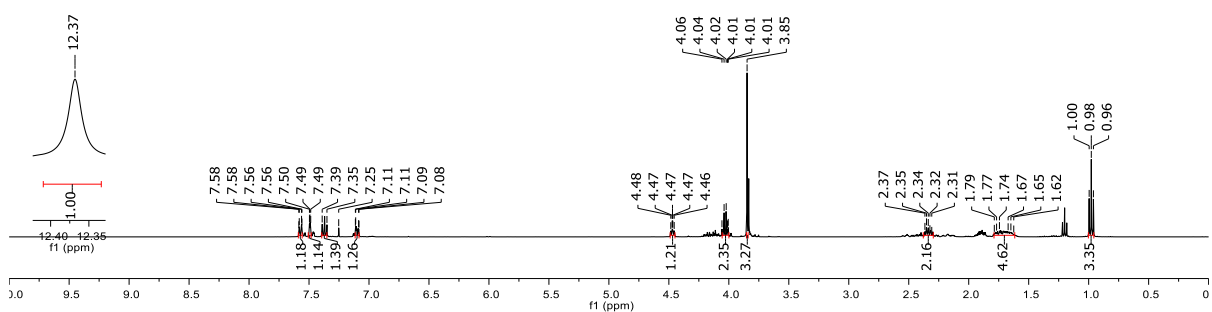
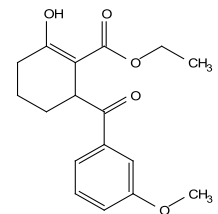
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 212I

DM2197B
 CDCl_3
 100 MHz



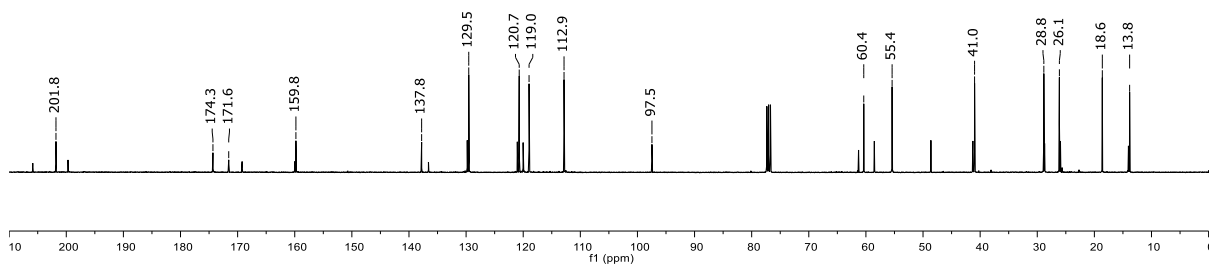
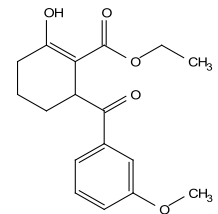
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212m**

DM2198A
 CDCl_3
 400 MHz

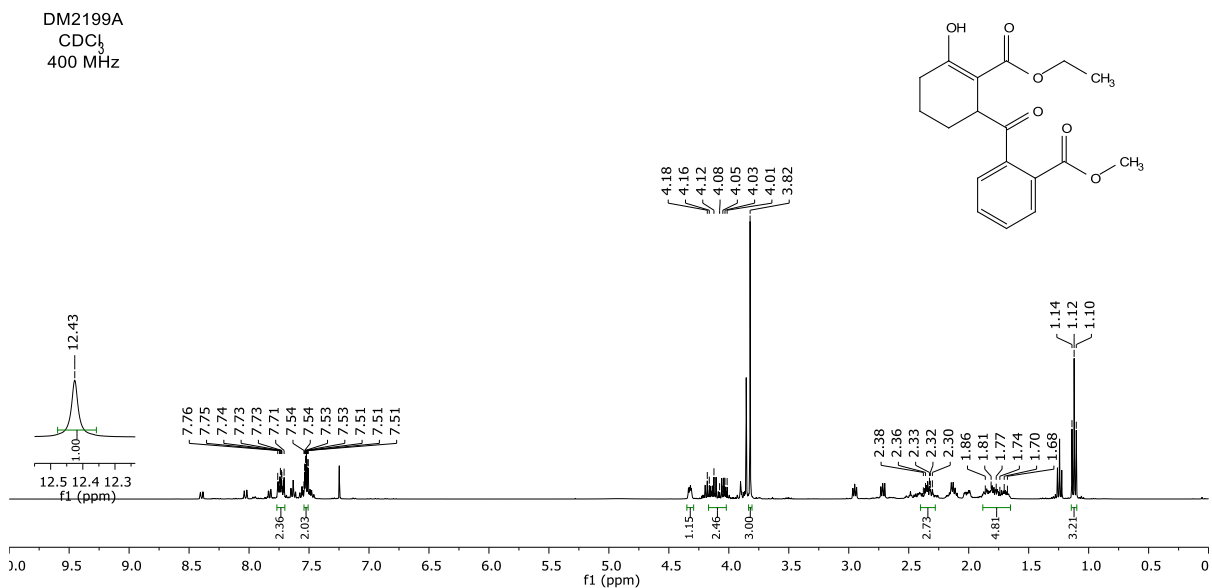


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212m**

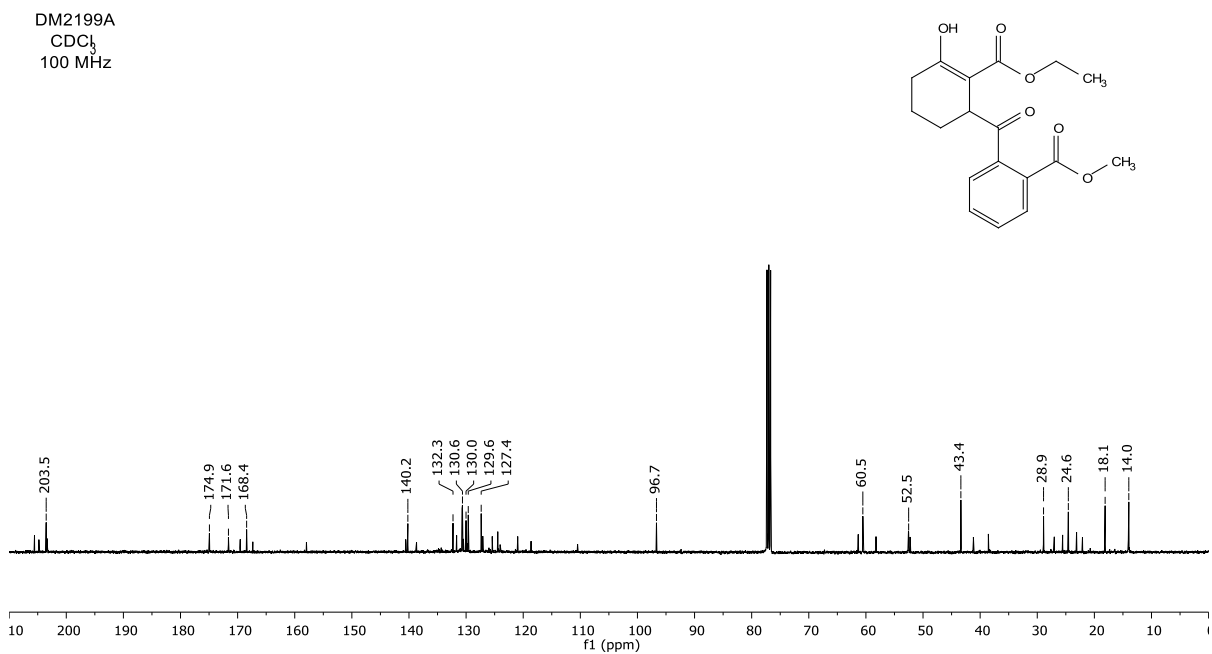
DM2198A
 CDCl_3
 100 MHz



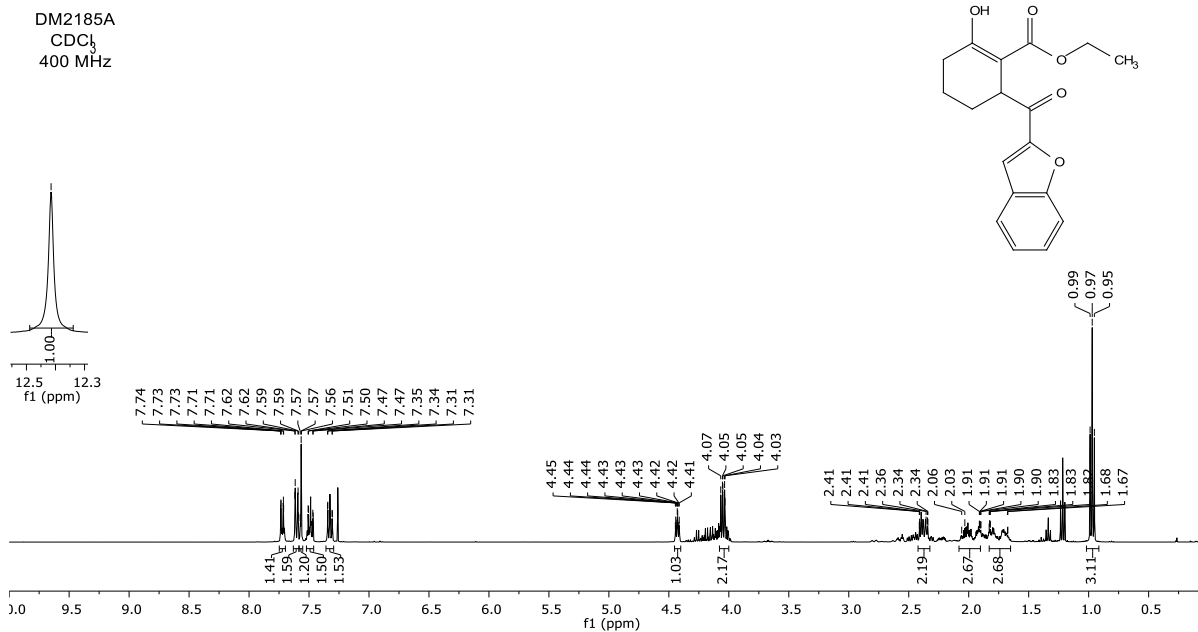
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212n**



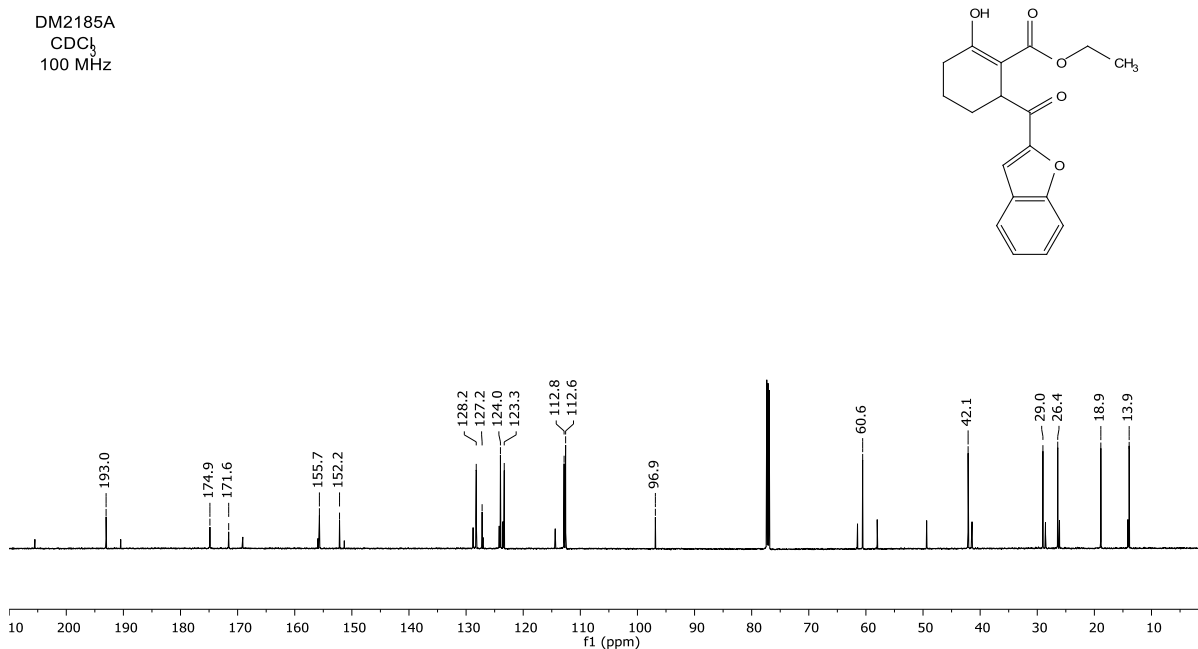
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212n**



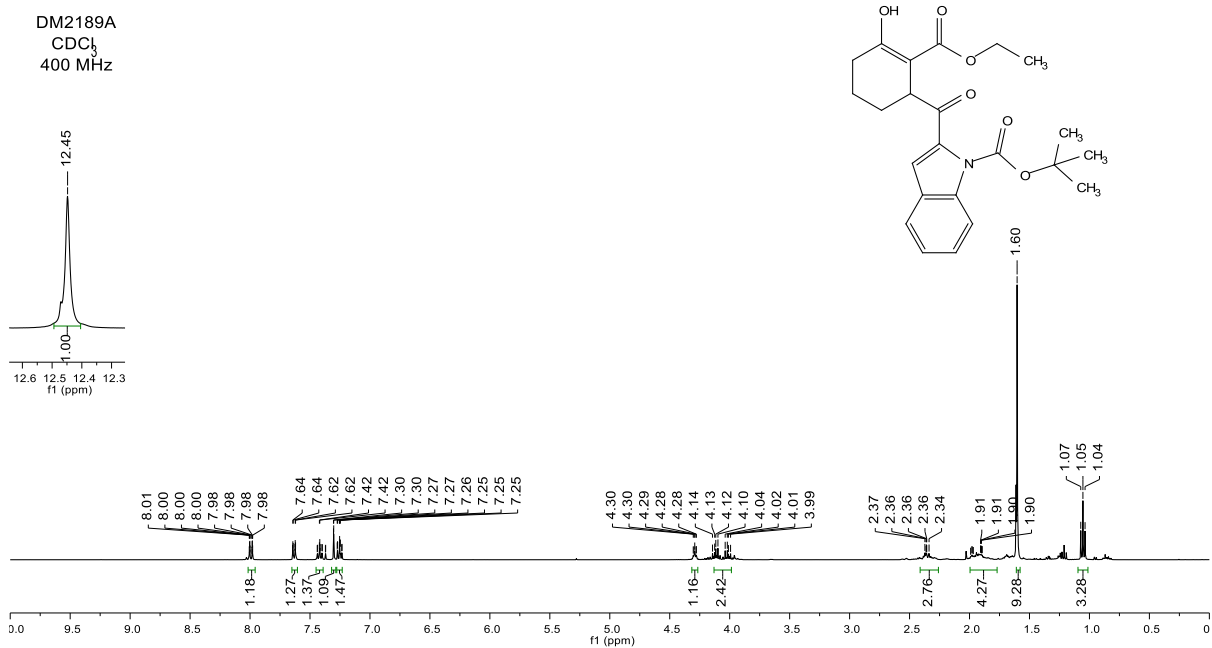
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212o**



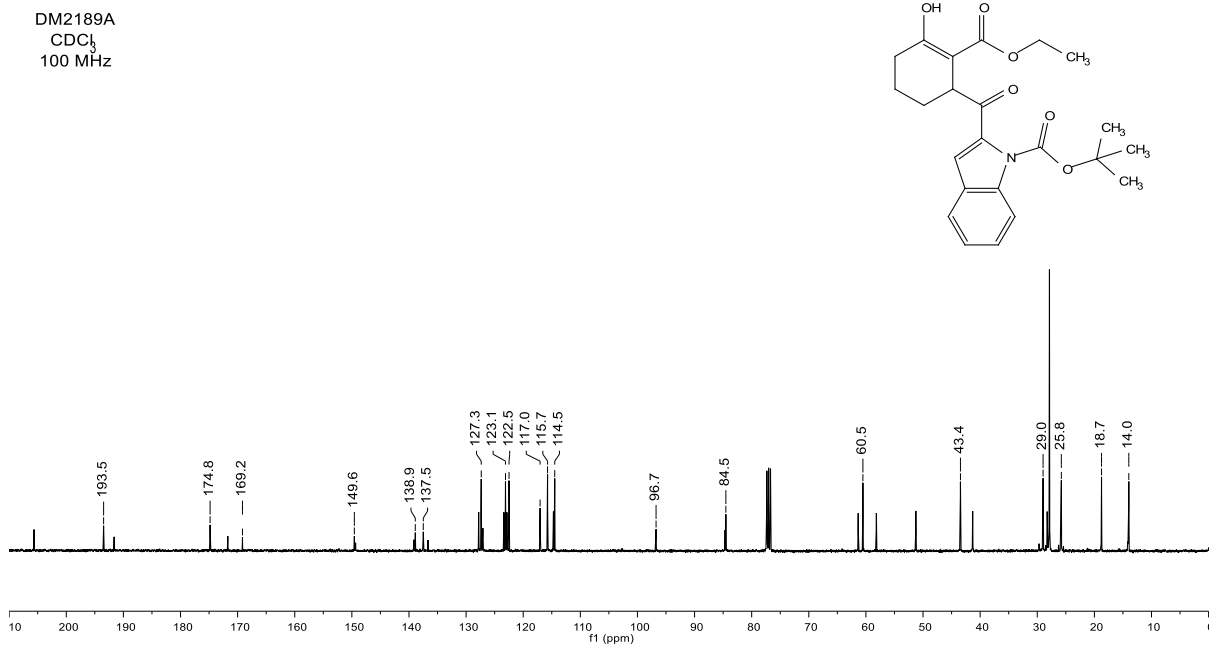
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212o**



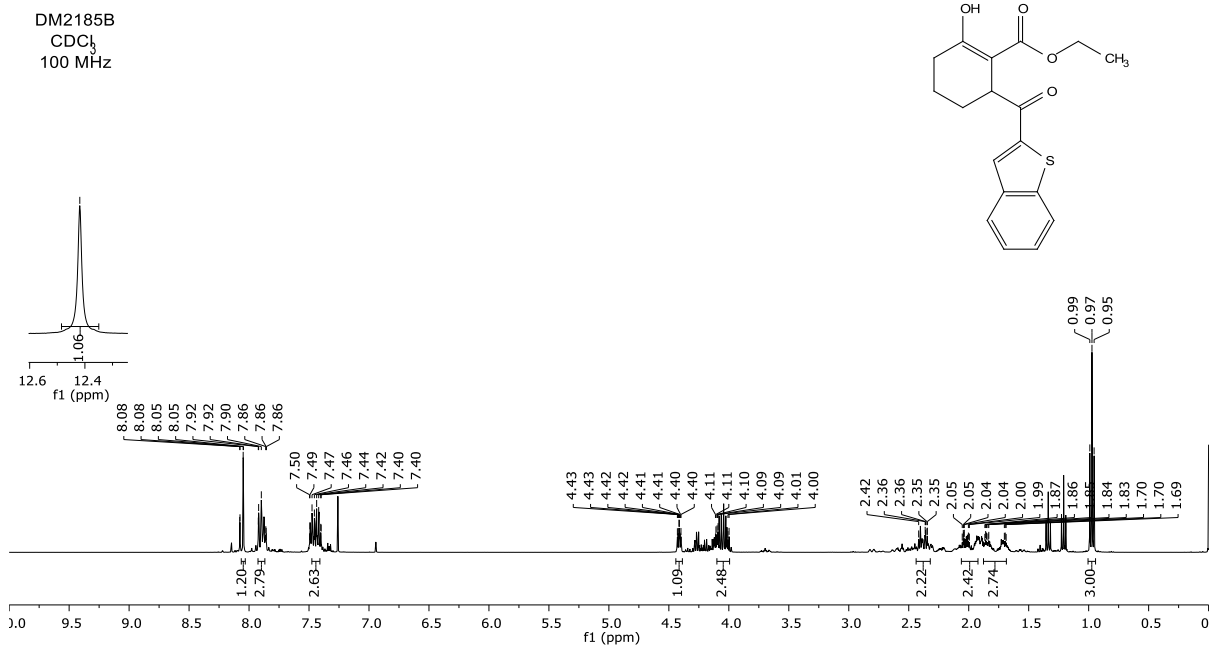
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212p**



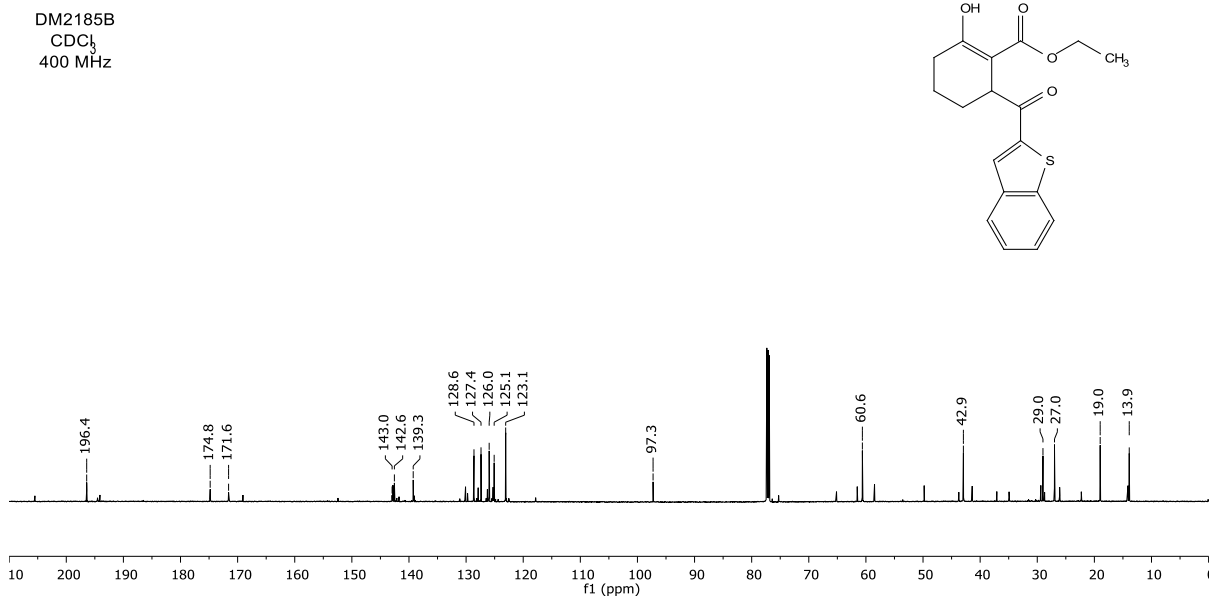
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212p**



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212q**

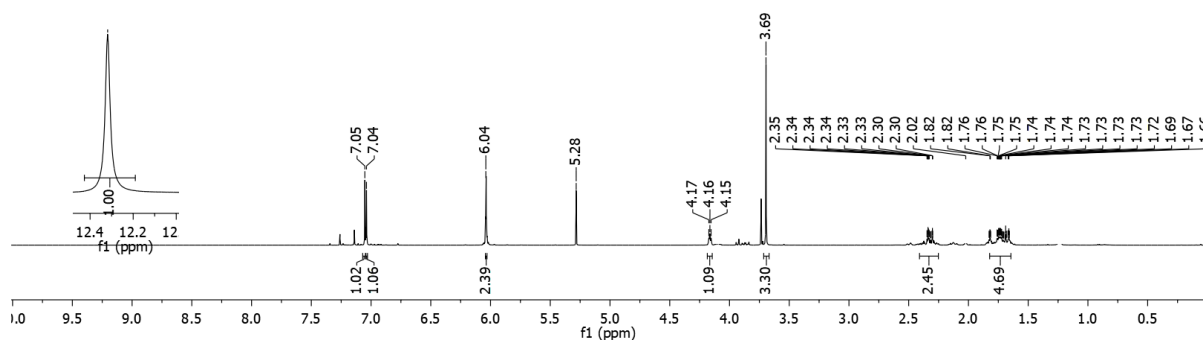
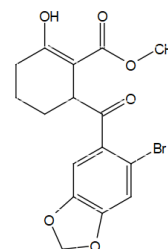


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212q**



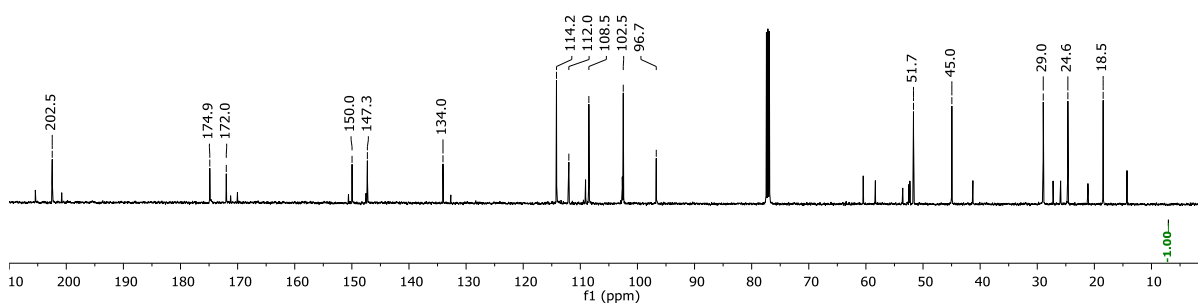
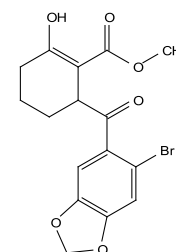
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212r**

DM2174B
 CDCl_3
 400 MHz

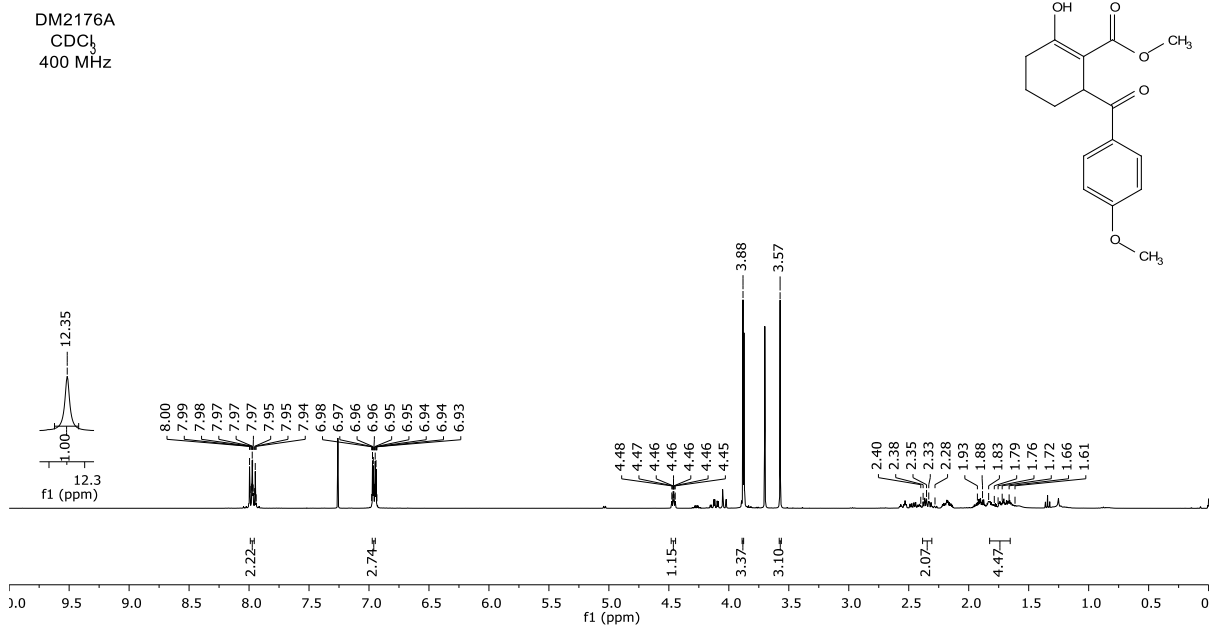


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212r**

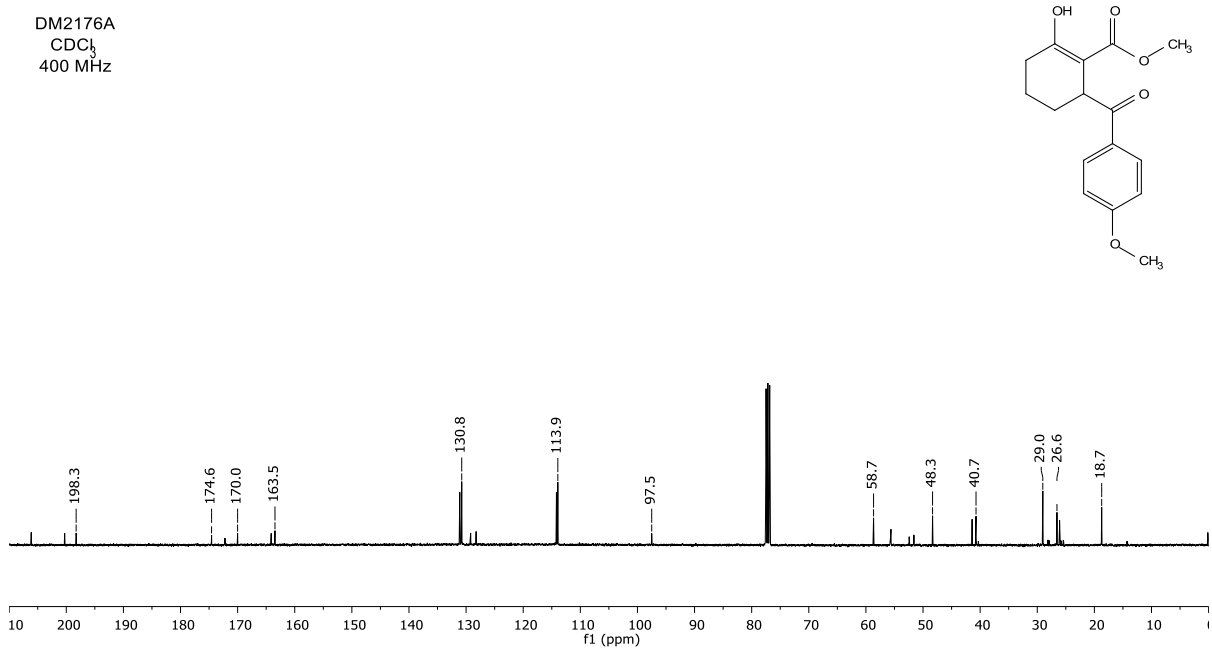
DM2174B
 CDCl_3
 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **212s**

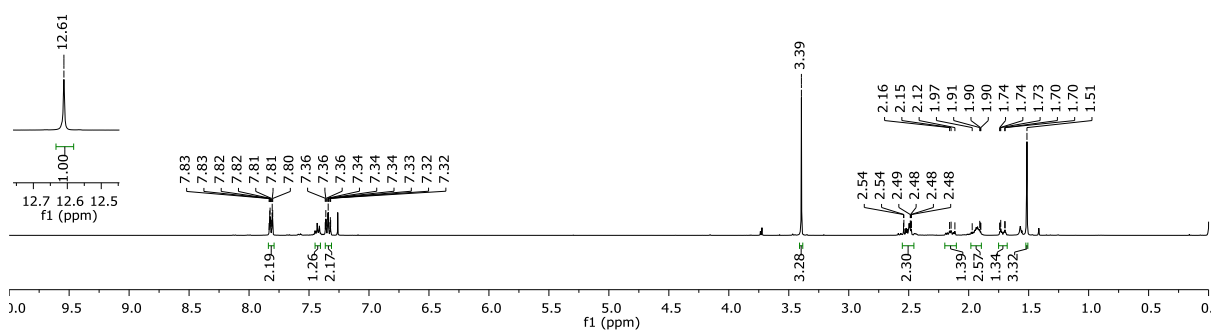
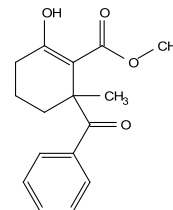


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **212s**



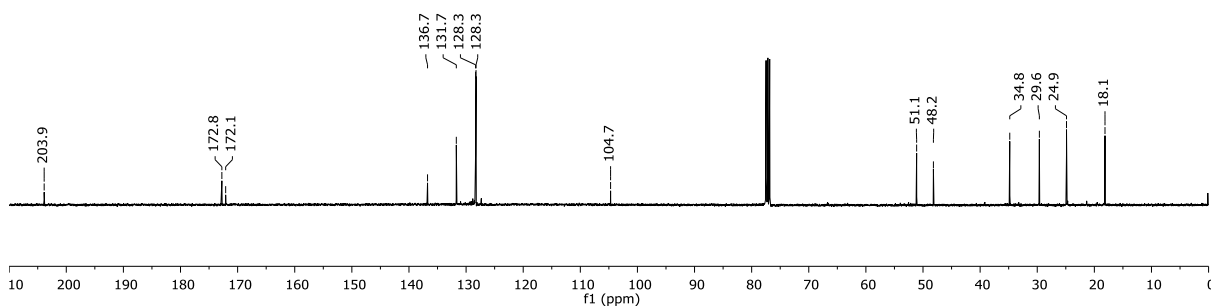
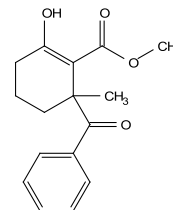
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **219a**

DM2181A
 CDCl_3
 400 MHz



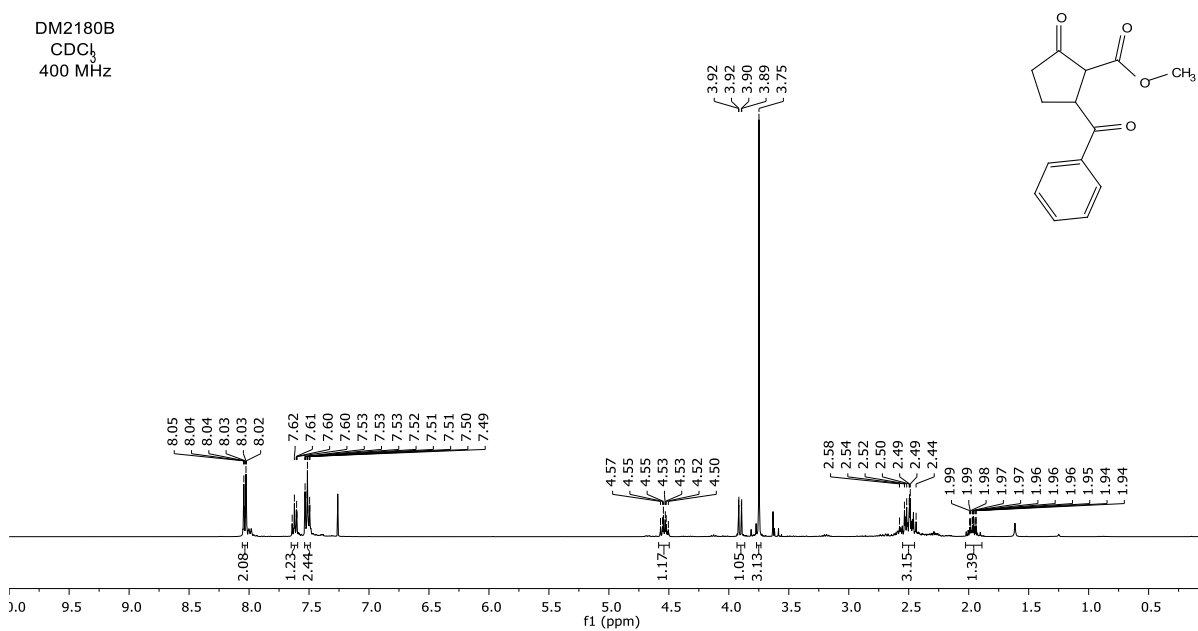
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219a**

DM2181A
 CDCl_3
 100 MHz



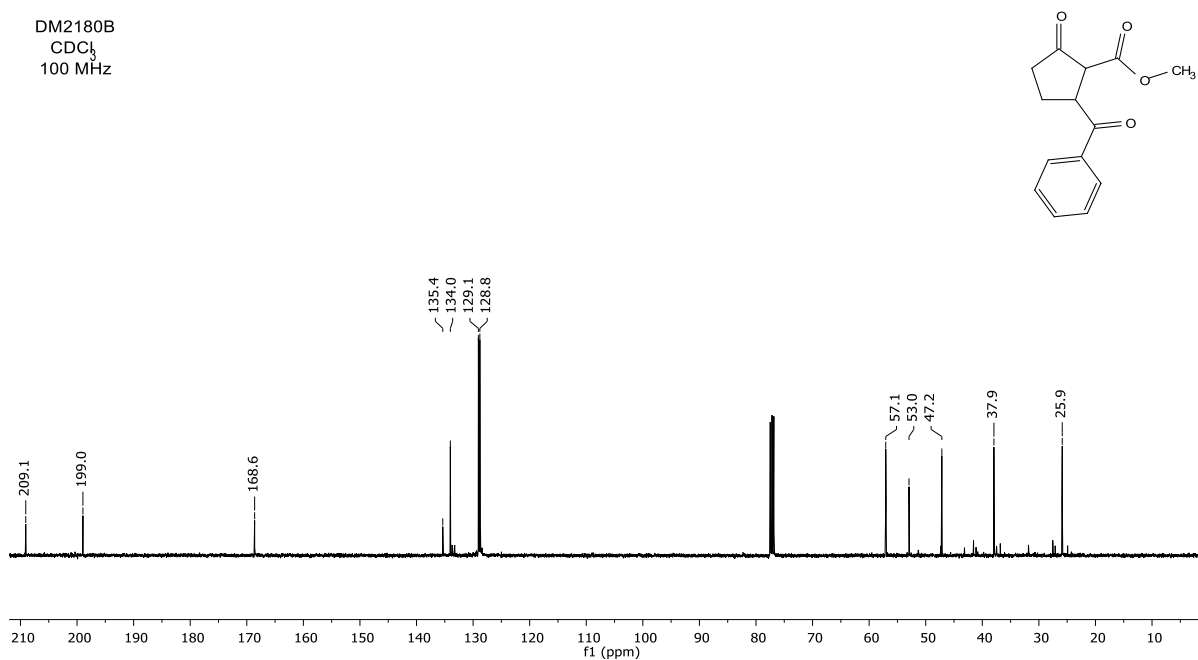
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **219b**

DM2180B
 CDCl_3
 400 MHz



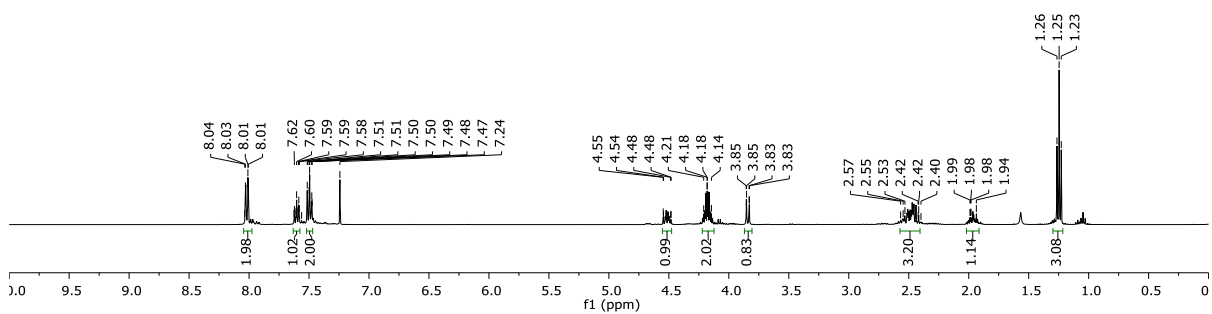
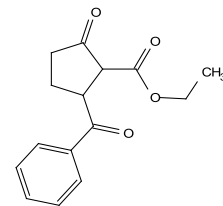
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219b**

DM2180B
 CDCl_3
 100 MHz



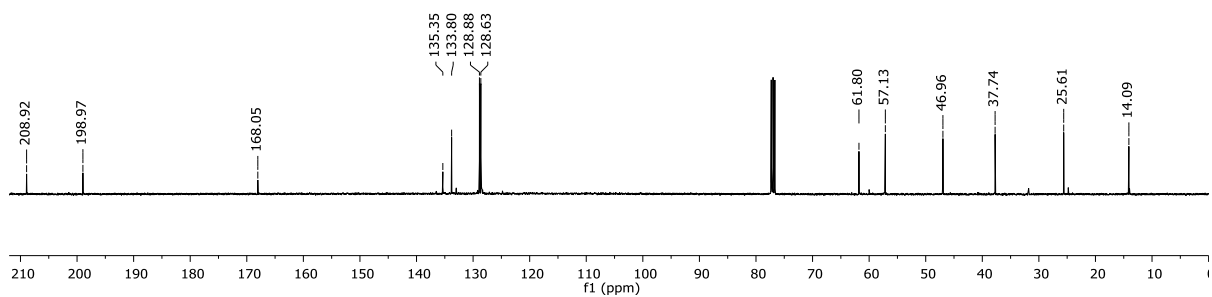
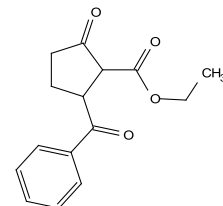
spectro de RMN de ^1H del compuesto **219c**

DM2162B
 CDCl_3
 400 MHz

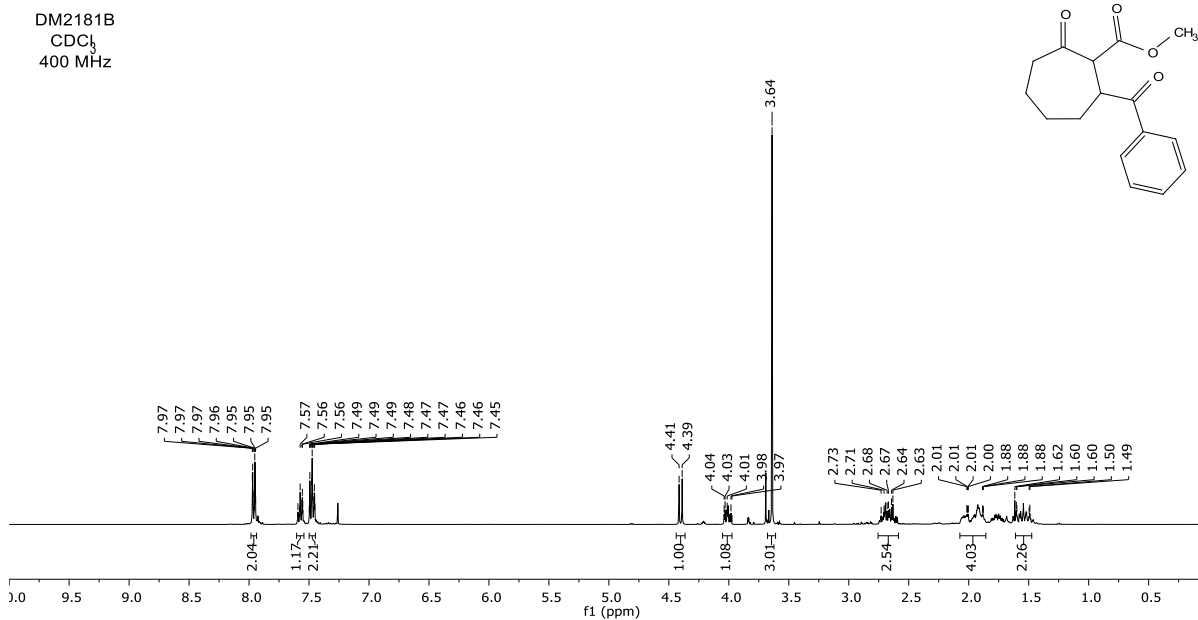


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219c**

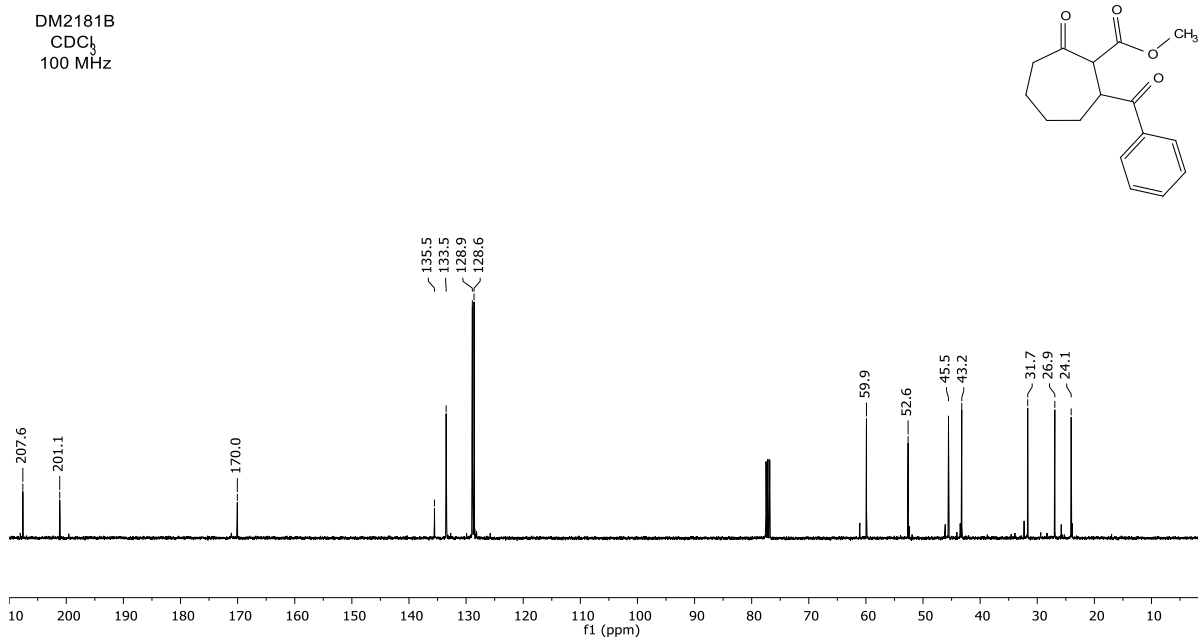
DM2162B
 CDCl_3
 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **219d**

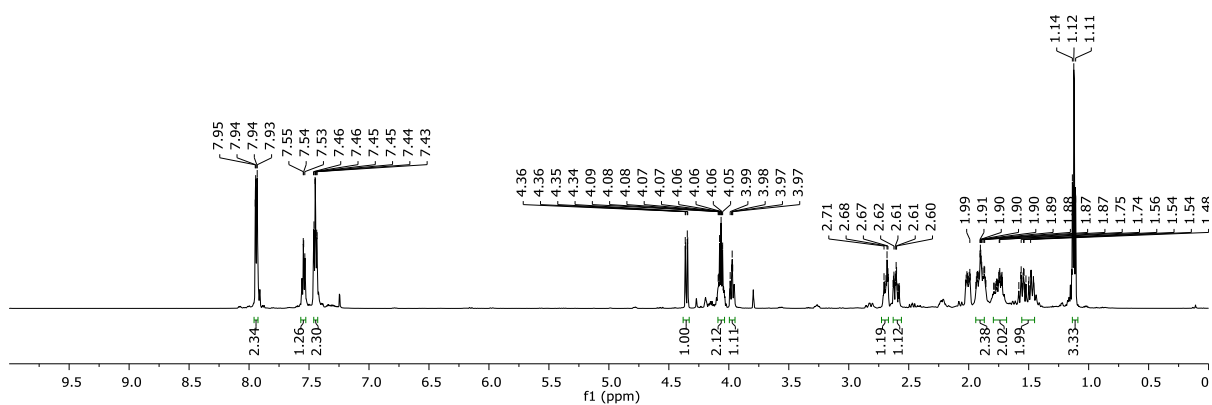
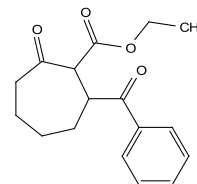


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219d**



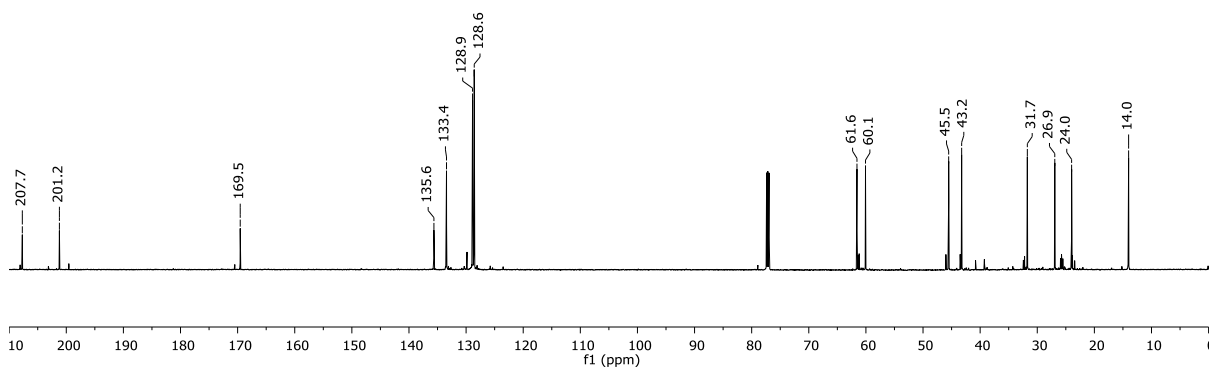
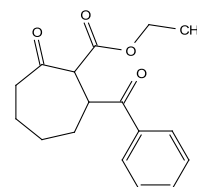
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **219e**

DM390A
 CDCl_3
 400 MHz



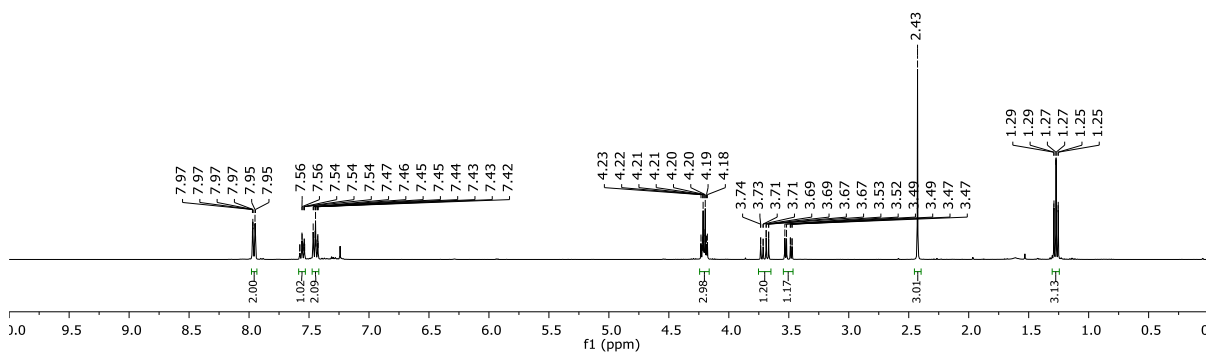
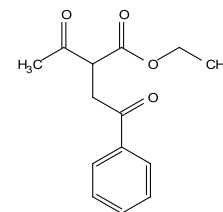
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219e**

DM390A
 CDCl_3
 400 MHz



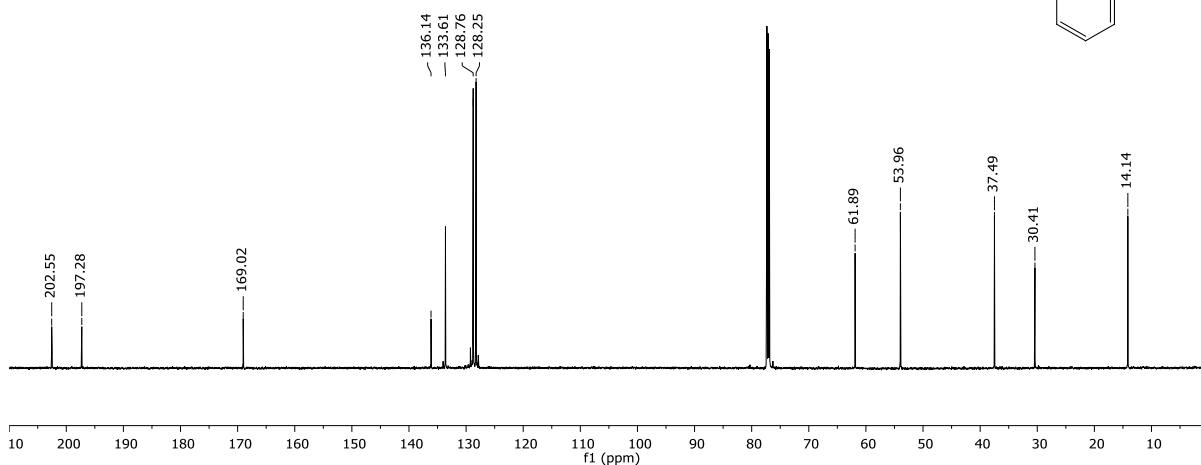
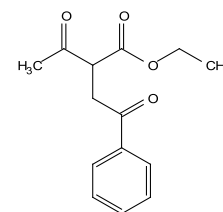
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **219f**

DM330A
 CDCl_3
 400 MHz



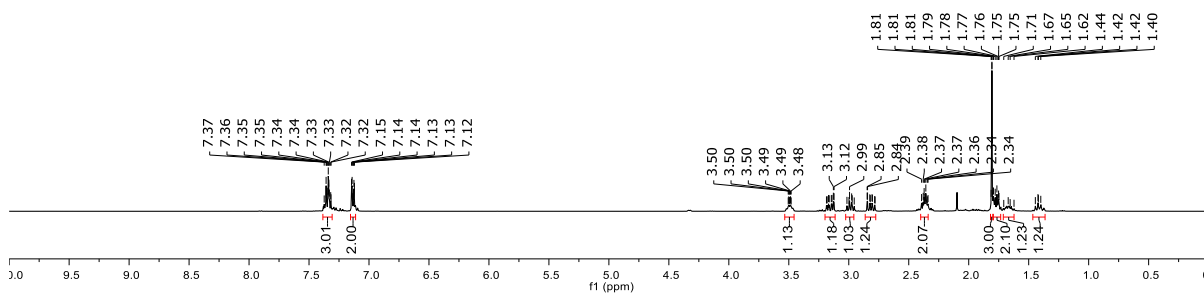
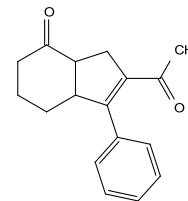
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **219f**

DM330A
 CDCl_3
 100 MHz



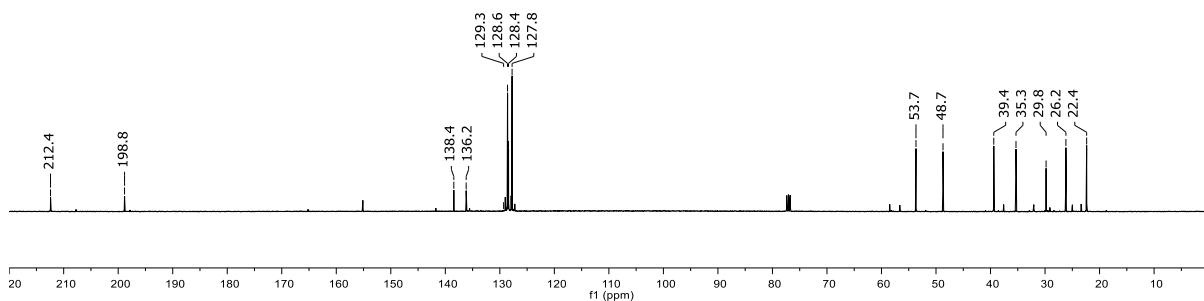
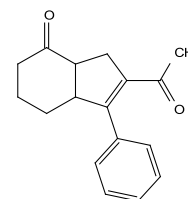
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **223**

DM329A
 CDCl_3
 400 MHz



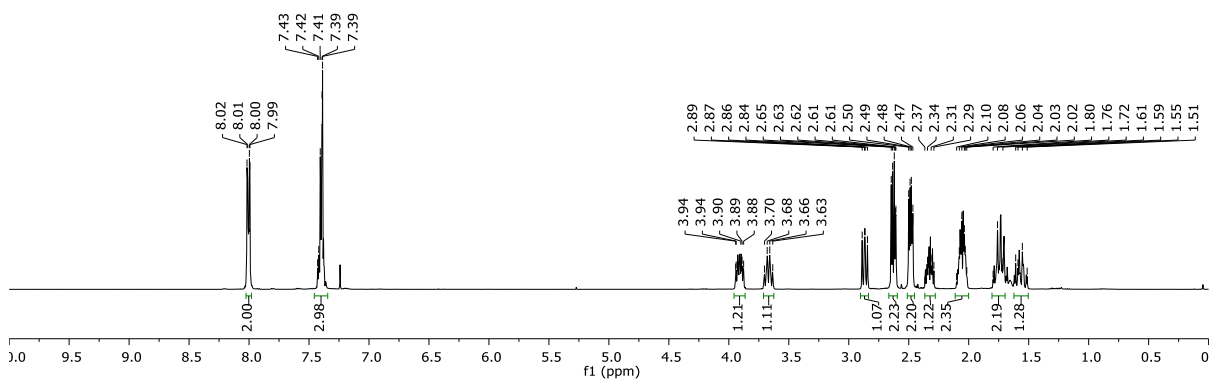
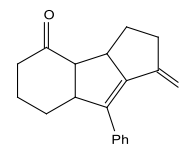
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **223**

DM329A
 CDCl_3
 100 MHz



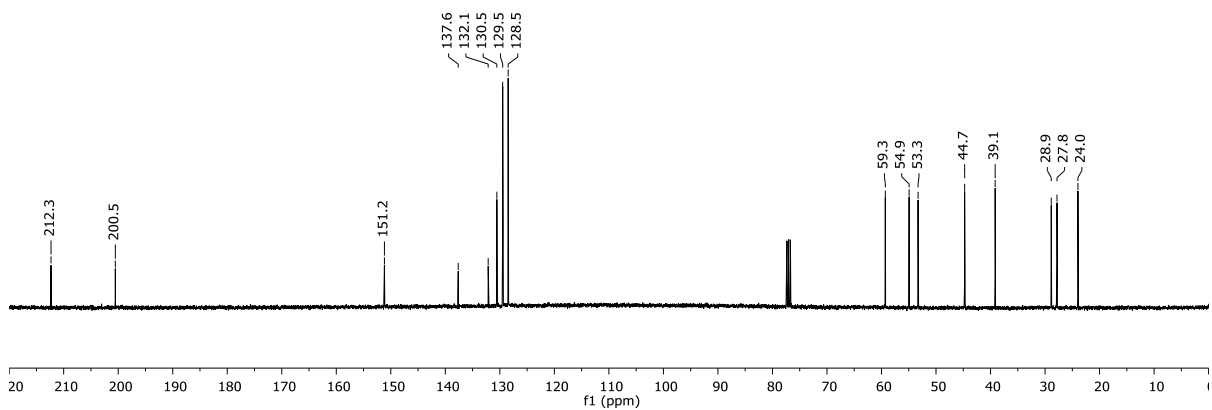
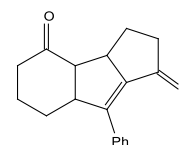
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **224**

DM331B
 CDCl_3
 400 MHz



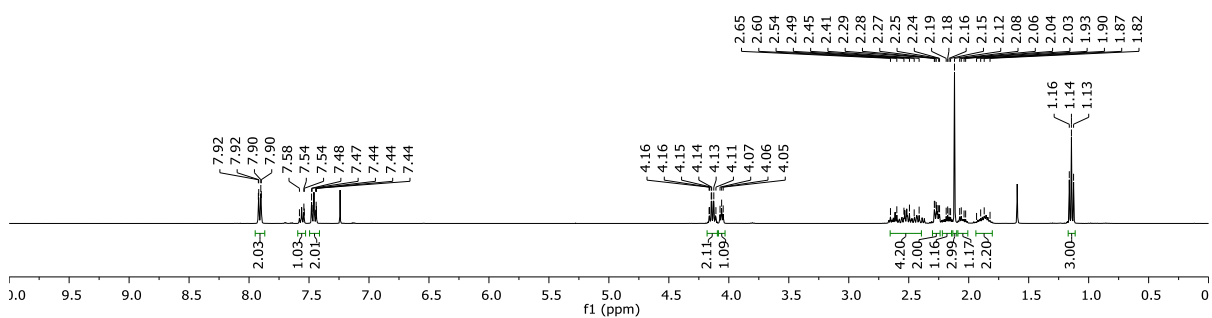
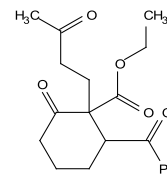
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **224**

DM331B
 CDCl_3
 100 MHz



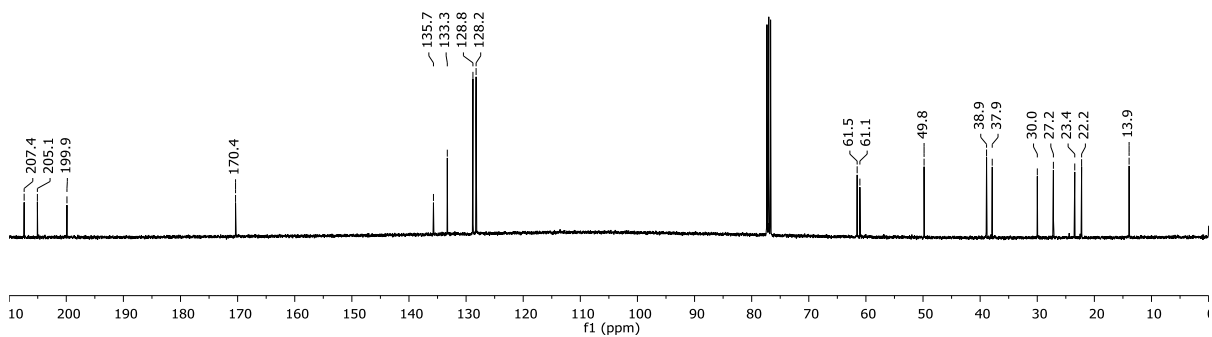
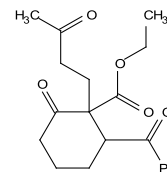
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **225**

DM356B
 CDCl_3
 400 MHz



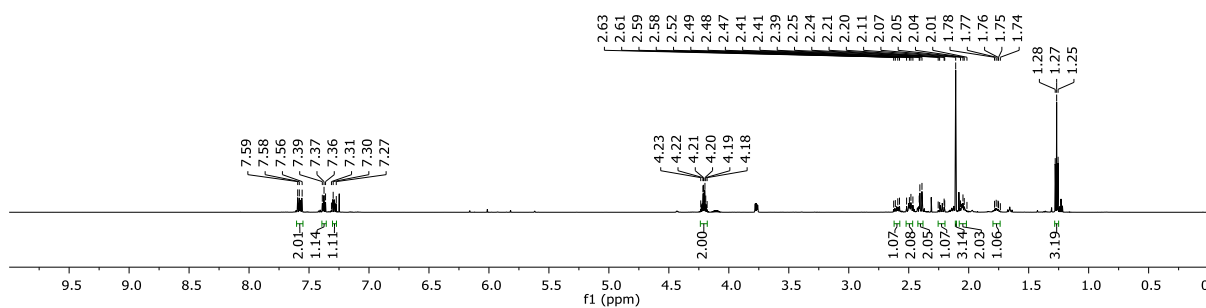
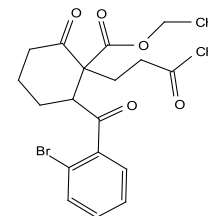
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **225**

DM356B
 CDCl_3
 100 MHz



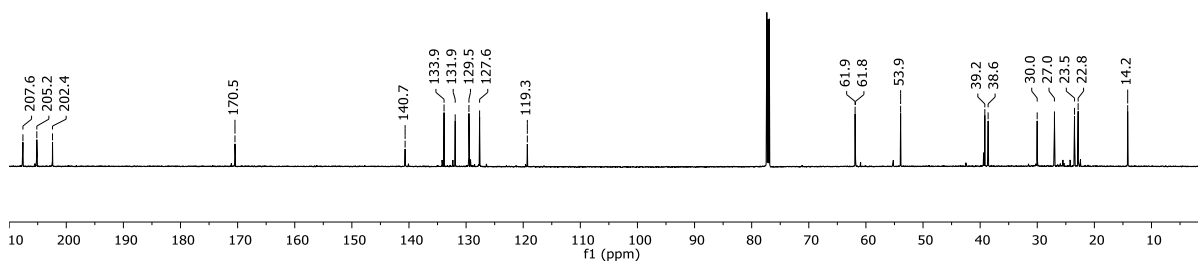
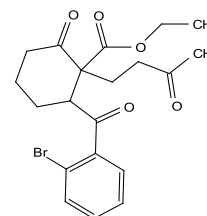
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **226**

DM358A
 CDCl_3
 400 MHz



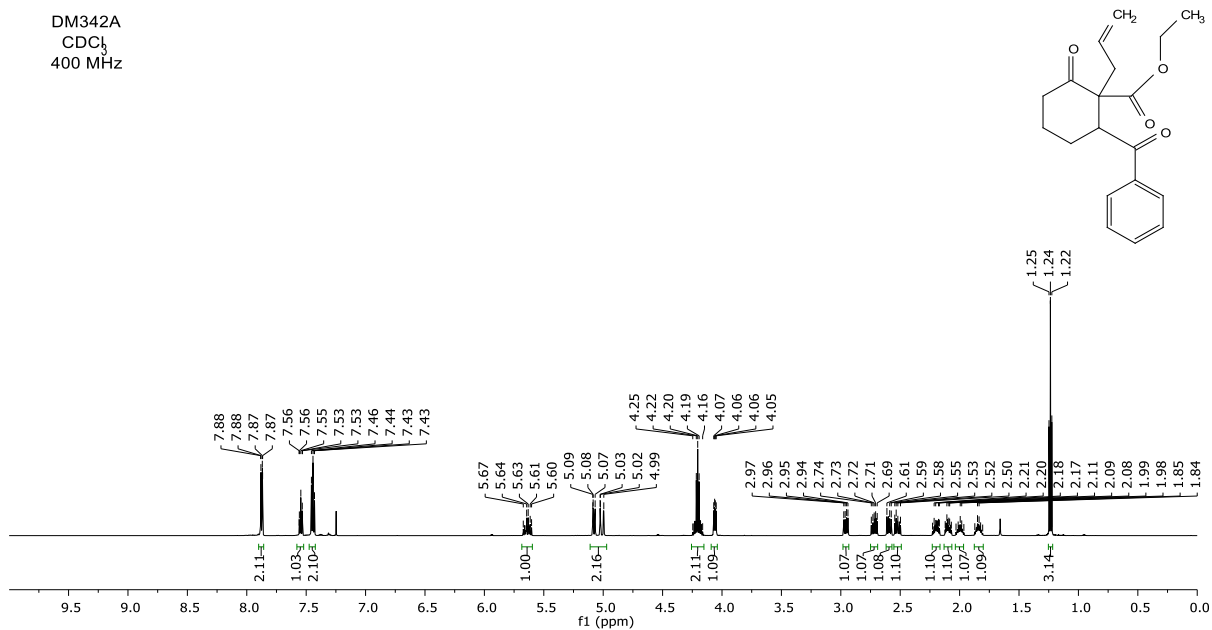
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **226**

DM358A
 CDCl_3
 100 MHz



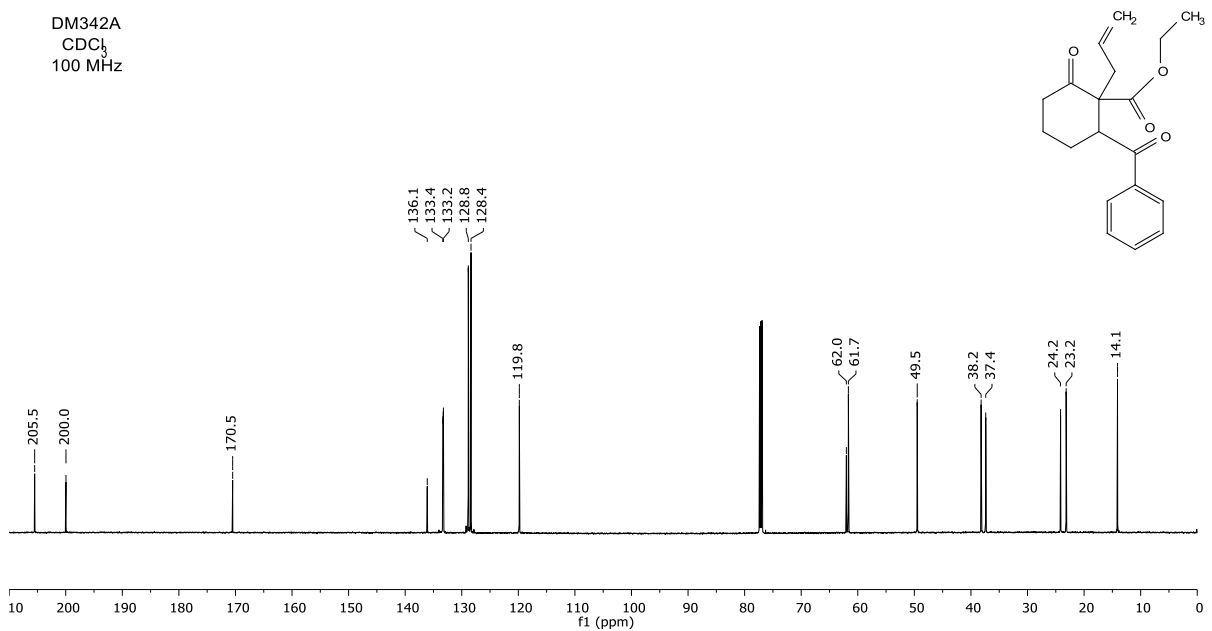
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **228**

DM342A
 CDCl_3
 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **228**

DM342A
 CDCl_3
 100 MHz



Datos cristalográficos del compuesto **209c**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2164B
Compuesto	Ciano(6-bromobenzo [d][1,3]dioxol-5-il)metil carbonato de metilo
Formula química	C ₁₁ H ₈ BrNO ₅
Peso molecular	314.09
Temperatura	120 K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensiones de celda	a = 11.6911(10) Å, b = 6.8316(5) Å, c = 14.6925(12) Å
Volumen	1149.35(16) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	3.589 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.470 x 0.350 x 0.040 mm ³
Número de reflexiones	6620
R_{int}	0.0406
Número de parámetros	164
Δp_{max}, Δp_{min}	0.437 and -0.556 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **212d**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2186B
Compuesto	2-(3-hidroxi-2-(methoxycarbonil)ciclohex-2-en-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de <i>t</i> butilo
Formula química	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅
Peso molecular	294.30
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
Dimensiones de celda	a = 8.9002(10) Å, b = 21.497(2) Å, c = 8.5572(8) Å
Volumen	1502.6(3) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.100 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.580 x 0.500 x 0.360 mm ³
Número de reflexiones	6544
R_{int}	0.0275
Número de parámetros	194
Δp_{max}, Δp_{min}	0.293 and -0.232 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **212k**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2187A
Compuesto	2-(3-hidroxi-2-(methoxycarbonil)ciclohex-2-en-1-carbonil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>t</i> butil
Formula química	C ₃₆ H ₄₀ N ₄ O ₁₀
Peso molecular	688.72
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	1.54184 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de celda	a = 14.0632(7) Å, b = 18.8730(7) Å, c = 14.2814(7) Å
Volumen	3482.3(3) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.803 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.490 x 0.230 x 0.060 mm ³
Número de reflexiones	6526
R_{int}	0.0270
Número de parámetros	230
Δp_{max}, Δp_{min}	0.215 and -0.261 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **214b**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2186A
Compuesto	6-benzoil-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo
Formula química	C ₁₆ H ₁₈ O ₄
Peso molecular	274.30
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de celda	a = 8.2925(5) Å, b = 9.4967(6) Å, c = 9.8923(6) Å
Volumen	701.02(8) Å ³
Z	2
Coefficiente de absorción	0.093 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.430 x 0.300 x 0.060 mm ³
Número de reflexiones	9345
R_{int}	0.0251
Número de parámetros	182
Δp_{max}, Δp_{min}	0.330 and -0.210 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **214e**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM328A
Compuesto	6-(2-bromobenzoil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo
Formula química	C ₁₆ H ₁₇ BrO ₄
Peso molecular	353.20
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de celda	a = 9.9799(5) Å, a = 9.9799(5) Å, c = 15.1379(8) Å
Volumen	1519.09(14) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	2.719 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.570 x 0.460 x 0.034 mm ³
Número de reflexiones	165553
R_{int}	0.0540
Número de parámetros	381
Δp_{max}, Δp_{min}	0.516 and -0.799 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **214h**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM317B
Compuesto	6-(tiofen -2-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo
Formula química	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ S
Peso molecular	280.33
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de celda	a = 8.2896(11) Å, b = 8.9451(10) Å, c = 9.5882(9) Å
Volumen	661.00(14) Å ³
Z	2
Coefficiente de absorción	0.252 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.480 x 0.420 x 0.070 mm ³
Número de reflexiones	6582
R_{int}	0.028
Número de parámetros	173
Δp_{max}, Δp_{min}	0.615 and -0.808 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **214r**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2174B
Compuesto	6-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-2-hidroxiciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo
Formula química	C ₁₆ H ₁₅ BrO ₆
Peso molecular	383.19
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	P 21/n
Grupo espacial	Monoclínico
Dimensiones de celda	a = 10.0247(8) Å, b = 7.2740(9) Å, c = 20.7468(17) Å
Volumen	1509.6(3) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	2.753 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.490 x 0.360 x 0.080 mm ³
Número de reflexiones	7617
R_{int}	0.0407
Número de parámetros	209
Δp_{max}, Δp_{min}	0.428 and -0.530 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **219c**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2180B
Compuesto	2-benzoil-5-oxociclopentan-1-carboxilato de metilo
Formula química	C ₁₄ H ₁₄ O ₄
Peso molecular	246.25
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 21 21 21
Dimensiones de celda	a = 6.3330(10) Å, b = 6.8859(11) Å, c = 27.270(5) Å
Volumen	1189.2(3) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.101 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.510 x 0.100 x 0.040 mm ³
Número de reflexiones	3990
R_{int}	0.0386
Número de parámetros	164
Δp_{max}, Δp_{min}	0.229 and -0.268 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **219e**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM2181B
Compuesto	2-benzoil-7-oxocicloheptan-1-carboxilato de metilo
Formula química	C ₁₆ H ₁₈ O ₄
Peso molecular	274.30
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensiones de celda	a = 12.9177(9) Å, b = 16.4144(10) Å, c = 13.3030(9) Å
Volumen	2743.5(3) Å ³
Z	8
Coefficiente de absorción	0.095 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.450 x 0.410 x 0.290 mm ³
Número de reflexiones	14715
R_{int}	0.0276
Número de parámetros	363
Δp_{max}, Δp_{min}	1.117 and -0.426 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos del compuesto **225**

Datos cristalográficos	
Clave de identificación	DM356B
Compuesto	2-benzoil-6-oxo-1-(3-oxobutil)cyclohexan-1-carboxilato de etilo
Formula química	C ₂₀ H ₂₄ O ₅
Peso molecular	344.39
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21
Dimensiones de celda	a = 6.5503(8) Å, b = 15.419(2) Å, c = 8.7462(11) Å
Volumen	882.0(2) Å ³
Z	2
Coefficiente de absorción	0.092 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.560 x 0.440 x 0.230 mm ³
Número de reflexiones	5129
R_{int}	0.0248
Número de parámetros	228
Δp_{max}, Δp_{min}	0.229 and -0.219 e.Å ⁻³

12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201.
- [2] T. J. J. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2977–2978.
- [3] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880.
- [4] M. C. Kloetzel, *Organic Reactions* **1948**, *4*, 1–59.
- [5] E. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Organic Reactions* **1959**, *10*, 182–270.
- [6] J. K. Sutherland, *Org. Synth* **1991**, *3*, 341–375.
- [7] M. C. Tang, Y. Zou, K. Watanabe, C. T. Walsh, Y. Tang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5226–5333.
- [8] A. V. Dobrydnev, M. V. Popova, N. Saffon-Merceron, D. Listunov, Y. M. Volovenko, *Synthesis* **2015**, *47*, 2523–2528.
- [9] B. B. Snider, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738–10744.
- [10] L. J. Goossen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631–8634.
- [11] S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816.
- [12] M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. Van De Vusse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564–9568.
- [13] F. Effenberger, J. Eichhorn, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469–476.
- [14] C. Pirrung, S. W. Shuey, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890–3897.
- [15] R. J. H. Gregory, *chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649–3682.
- [16] T. Watahiki, S. Ohba, T. Oriyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2679–2681.
- [17] D. R. Deardorff, C. M. Taniguchi, S. A. Tafti, H. Y. Kim, So Young Choi, K. J. Downey, T. V. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7191–7194.
- [18] K. Shen, X. Liu, Q. Li, X. Feng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 147–153.
- [19] S. Aoki, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3547–3549.
- [20] S. P. Kolis, M. T. Clayton, J. L. Grutsch, M. M. Faul, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5707–5710.
- [21] M. Golinski, C. P. Brock, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 159–164.
- [22] B. He, Y. Li, X. Feng, G. Zhang, *Synlett* **2004**, *10*, 1776–1778.
- [23] N. Kurono, M. Yamaguchi, K. Suzuki, T. Ohkuma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6530–6532.
- [24] X. Wang, S. K. Tian, *Synlett* **2007**, *9*, 1416–1420.
- [25] M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146–5226.
- [26] J. M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752–2778.
- [27] A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 149–154.

- [28] Y. N. Belokon, W. Clegg, R. W. Harrington, E. Ishibashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724–9740.
- [29] F. Chen, X. Feng, B. Qin, G. Zhang, Y. Jiang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949–952.
- [30] S. K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195–6196.
- [31] R. F. C. Brown, W. R. Jackott, T. D. McCarthy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2149–2150.
- [32] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521–10532.
- [33] I. Kadota, Y. Hu, G. K. Packard, S. D. Rychnovsky, *PNAS* **2004**, *101*, 28–31.
- [34] S. Hanessian, G. J. Reddy, N. Chahal, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5477–5480.
- [35] J. A. Bull, E. P. Balskus, R. A. J. Horan, M. Langner, S. V. Ley, *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 5515–5538.
- [36] M. A. Wijdeven, R. Wijtmans, R. J. F. Van Den Berg, W. Noorduyn, H. E. Schoemaker, T. Sonke, F. L. Van Delft, R. H. Blaauw, R. W. Fitch, T. F. Spande, J. W. Daly, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4001–4003.
- [37] W. Lu, P. Chen, G. Lin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7822–7827.
- [38] T. Das, T. Mahapatra, S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1186–1189.
- [39] A. Kondoh, A. Arlt, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 7731–7738.
- [40] R. K. Rej, T. Das, S. Hazra, S. Nanda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 913–918.
- [41] R. Kalyan, S. Nanda, *Eur. J. Chem.* **2014**, 860–871.
- [42] N. Rad, M. Makosza, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *3*, 376–380.
- [43] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649.
- [44] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 639–649.
- [45] J. A. Bull, E. P. Balskus, R. A. J. Horan, M. Langner, S. v. Ley, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5515–5538.
- [46] M. A. Wijdeven, R. Wijtmans, R. J. F. van den Berg, W. Noorduyn, H. E. Schoemaker, T. Sonke, F. L. van Delft, R. H. Blaauw, R. W. Fitch, T. F. Spande, J. W. Daly, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4001–4003.
- [47] W. Lu, P. Chen, G. Lin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7822–7827.
- [48] T. Das, T. Mahapatra, S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1186–1189.
- [49] G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286–5287.
- [50] S. A. Ferriño, L. A. Maldonado, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 717–723.
- [51] R. M. Jacobson, G. P. Lahm, J. W. Clader, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 395–405.
- [52] G. Boche-julio, F. Bosold-KAKA, M. Niebner, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3255–3256.
- [53] T. Takahashi, H. Nemoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2005–2008.
- [54] T. Takahashi, T. Okano, T. Harada, K. Imamura, H. Yamada, *Synlett* **1994**, 121–122.
- [55] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.

- [56] T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695–7698.
- [57] T. Schrader, *Chem.-Eur. J.* **1997**, *3*, 1273–1282.
- [58] R. Ward, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029–5041.
- [59] S. I. Yoshida, T. Yamanaka, T. Miyake, Y. Moritani, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9585–9598.
- [60] A. Miyashita, A. Numata, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Lett.* **1997**, 697–698.
- [61] G. A. Kraus, E. Dneprovskaja, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 21–24.
- [62] I. Hijikuro, T. Doi, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3716–3722.
- [63] D. S. Pisoni, D. B. Silva, R. A. Schenato, M. A. Ceschi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 652–657.
- [64] K. Nabeta, M. Yamamoto, H. Koshino, H. Fukui, Y. Fukushi, S. Tahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1772–1776.
- [65] G. Mehta, K. Sreenivas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *43*, 3319–3321.
- [66] S. Fietz-Razavian, S. Schulz, I. Dixa, P. G. Jones, *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 2154–2155.
- [67] D. S. Pisoni, D. B. Silva, R. A. Schenato, M. A. Ceschi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 652–657.
- [68] A. Baeza, C. Na, M. Sansano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3837–3848.
- [69] A. S. Demir, B. Reis, Ö. Reis, S. Eymür, M. Göllü, S. Tural, G. Saglam, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7439–7442.
- [70] S. Chamberland, S. Grüşchow, D. H. Sherman, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 791–794.
- [71] S. D. Wiedner, E. Vedejs, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4030–4033.
- [72] S. D. Wiedner, E. Vedejs, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4030–4033.
- [73] P. A. Evans, S. Oliver, J. Chae, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19314–19317.
- [74] B. W. H. Turnbull, S. Oliver, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15374–15377.
- [75] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [76] M. A. Rosero-Mafla, J. I. Castro, N. E. Sánchez, C. A. Mujica-Martinez, M. N. Chaur, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7685–7694.
- [77] B. Thapa, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 5726–5735.
- [78] J. da Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.
- [79] S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [80] A. v. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [81] S. Dhers, A. Mondal, D. Aguilà, J. Ramírez, S. Vela, P. Dechambenoit, M. Rouzières, J. R. Nitschke, R. Clérac, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8218–8227.
- [82] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.

-
- [83] M. L. Bannasar, T. Roca, R. Griera, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7547–7551.
- [84] M. Ishikura, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1385–1388.
- [85] L. Meng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7784–7789.
- [86] F. W. W. Hartrampf, D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8206–8212.
- [87] J. E. Delorbe, M. D. Lotz, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1576–1579.
- [88] S. Bose, J. Yang, Z. X. Yu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6757–6765.
- [89] D. Enders, J. Kirchhoff, D. Mannes, G. Raabe, *Synthesis (Stuttg)* **1995**, 659–666.
- [90] A. Kuźnik, R. Mazurkiewicz, B. Fryczkowska, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2710–2738.
- [91] A. Borja-Miranda, A. C. Sánchez-Chávez, L. A. Polindara-García, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2453–2471.
- [92] A. Borja-Miranda, F. Valencia-Villegas, J. A. Lujan-Montelongo, L. A. Polindara-García, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 929–946.
- [93] B. M. Casey, D. v. Sadasivam, R. A. Flowers, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1472–1479.
- [94] B. B. Snider, B. A. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6217–6223.
- [95] B. B. Snider, J. E. Merritt, M. A. Dombroski, B. O. Buckman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6.

13. PUBLICACIÓN





 Cite this: *RSC Adv.*, 2021, 11, 33235

 Received 5th July 2021
 Accepted 28th September 2021

DOI: 10.1039/d1ra05187c

rsc.li/rsc-advances

Consecutive reactions to construct tricarbonyl compounds and synthetic applications thereof†

 Diego Madroño, ^a Cesar A. Mujica-Martinez ^b and Alfredo Vázquez ^{*a}

Lithium anions derived from O-carbonate-protected cyanohydrins undergo conjugate addition to cycloalkenones with the concomitant transfer of the alkoxy-carbonyl group to produce tricarbonyl compounds. These products offer numerous possibilities for further elaboration. The synthetic potential of the cascade products was demonstrated by forming bicyclic and tricyclic systems through intramolecular condensation reactions.

Introduction

Since the pioneering work by Stork *et al.*,¹ O-protected cyanohydrins have become recognized as valuable acyl anion synthons.^{2,3} Over the years, this approach has been widely used^{4a-k} to achieve the chemical synthesis of organic molecules with diverse architectures (Scheme 1).

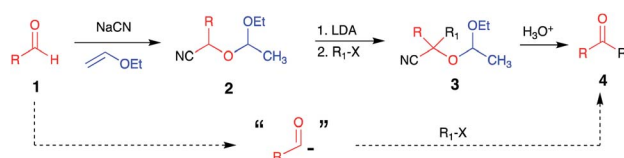
Among the different groups used to protect the hydroxyl group in cyanohydrins, carbonates^{5a-c} display a moderately electrophilic carbon atom. This reactivity can be exploited to perform subsequent transformations to the anions' reaction with electrophiles (*i.e.*, transfer of an acyl group), thus enabling consecutive reactions. Consecutive reactions, also known as cascade or domino reactions,⁶ are a practical strategy to form multiple bonds sequentially, simplifying the construction of organic molecules.

A recent paper⁷ demonstrated that anions derived from O-carbonate-protected cyanohydrins undergo conjugate addition to cyclohexenone with concomitant transfer of the alkoxy-carbonyl group to produce β -keto- β' -acylcycloalkanecarboxylic acid esters; however, these were isolated as the enol acetate derivatives.

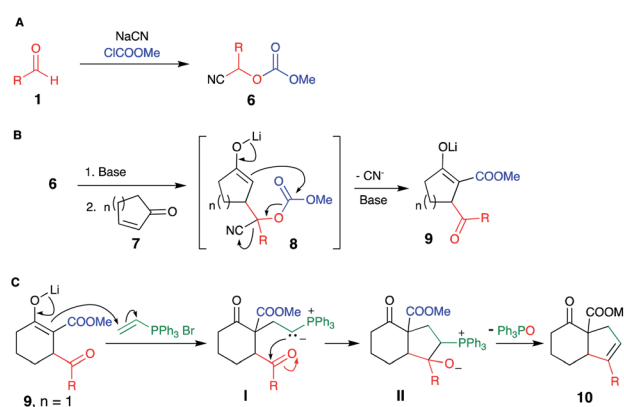
Tricarbonyl compounds have been used for the synthesis of functionalized biphenyls *via* an oxidative aromatization with iodine^{8a} and for the formal synthesis of (\pm)-cochlearol A.^{8b} The oxidation of tricarbonyl compounds has been used for the preparation of propellanes, compounds showing a broad spectra of biological and pharmacological activities,^{8c} as well as for the synthesis of heterocycles.^{8d}

Considering the tremendous synthetic utility of the functionalities present in the putative intermediate products namely β -keto ester,^{9a-f} gamma-keto ester,^{9g} and 1,4-dione,¹⁰ we attempted to directly obtain these intermediates by modifying Le Lagadec's procedure.⁷

Herein, we present a procedure to construct synthetically valuable tricarbonyl cyclic compounds featuring consecutive Michael–Claisen reactions of lithium anions derived from O-



Scheme 1 Pioneering work of Stork and Maldonado to use protected cyanohydrins as acyl anion equivalents.



Scheme 2 (A and B) Synthetic strategy for the construction of tricarbonyl compounds using consecutive reactions. (B and C) Plausible mechanism for the consecutive reactions illustrated for the formation of 10.

^aDepartamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 04510, Mexico. E-mail: joseavm@unam.mx

^bGIFBA, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Centro de Investigación en Materiales CIMA, Universidad de Nariño, San Juan de Pasto, 520002, Colombia

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d1ra05187c



carbonate-protected cyanohydrins with 5, 6, and 7-membered cycloalkenones. The functionalities introduced into the cycloalkenones was exploited by annulation of a five-membered ring onto the olefin of the original cycloalkenone.

Results and discussion

Our strategy is shown in Scheme 2, consisting of the preparation of cyanocarboxylates **6** from aldehydes **1** according to literature procedures (Scheme 2A). Deprotonation with a suitable base (2 equiv.), followed by conjugate addition of the corresponding anions onto cyclic enones **7** (Scheme 2B) and subsequent reaction of the tricarbonyl product **9** (as an enolate) with electrophiles would afford highly functionalized products **10** (Scheme 2C).

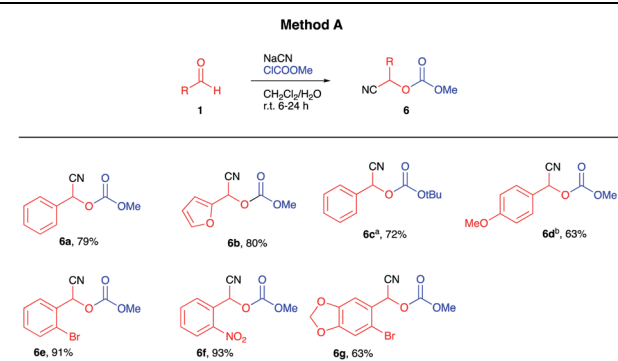
The preparation of some cyanocarboxylates **6** was achieved using the two-phase reaction system procedure reported by Kolis *et al.*¹¹ (Table 1, Method A). In other cases, higher yields were obtained using ethyl carbonocyanidate (CNCOOEt) in the

presence of DMAP and CH₃CN as the solvent (Table 1, Method B).^{5c} A total of 23 cyanocarboxylates were prepared and satisfactorily characterized.

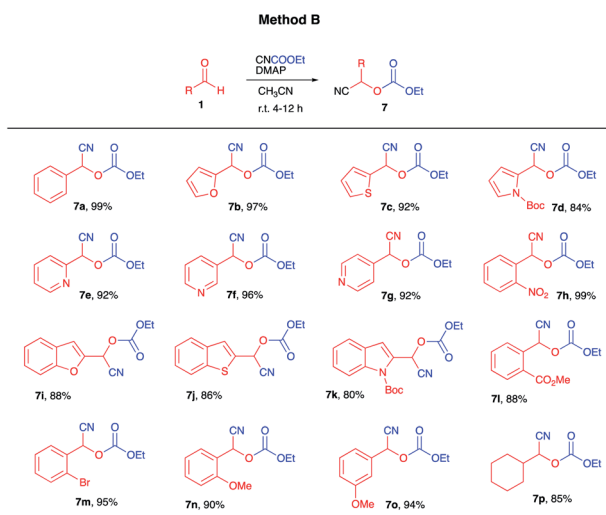
To evaluate the deprotonation ease of the NC-C-H bond, its pK_a was determined using a direct approach,¹² in which free energies are calculated directly in THF solution at -78 °C (Table 2). Calculations were carried out using the ω B97XD DFT hybrid functional,¹³ the 6-311++G(d,p) basis set, and the D2 Grimme dispersion correction¹⁴ as implemented in the Gaussian 16 suite.¹⁵ The solvent was described implicitly using the SMD method.¹⁶ This methodology has been used before to determine pK_a in several systems.^{12,17} Fig. 1 shows that the obtained pK_a values highly correlate with the Hammett constants¹⁸ (σ) of the phenyl substituent for compounds **6a**, **6d**, **6e**, and **6f**, for which it was obtained $pK_a = 37.503 - 11.527\sigma$ and $R^2 = 0.931$. Therefore, the deprotonation ease of these compounds increases with the electron-withdrawing properties of the substituents, which results in the stabilization of the corresponding carbanion. Similar correlations are observed with other molecular parameters and also for compounds **7**. The relatively large pK_a values indicated the use of a strong base would be required to obtain the corresponding carbanion efficiently.

To test our hypothesis and standardize the reaction conditions, we selected cyanocarboxylate **6a** as the carbanion source and commercially available LiHMDS as the base. The base was added dropwise to a solution of **6a** in THF at -78 °C. After 15 min, cyclohex-2-en-1-one was added, and the course of the reaction was monitored by TLC.

Table 1 Preparation of cyanocarboxylates

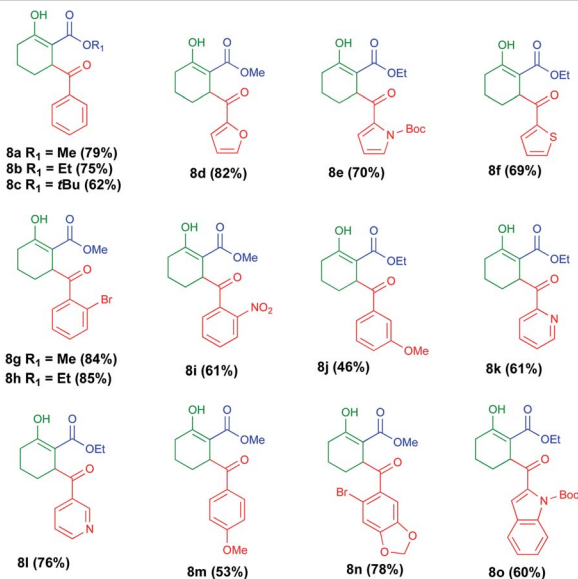
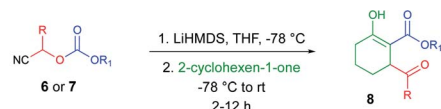


^a (Boc)₂O was used instead of ClCOOMe, ^b The reaction was heated at 40 °C.



^a (Boc)₂O was used instead of ClCOOMe. ^b The reaction was heated at 40 °C.

Table 2 Scope of the cascade reactions between cyanocarboxylates **6** and **7** with 2-cyclohexen-1-one



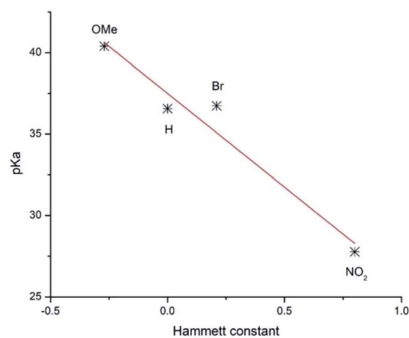


Fig. 1 Correlation of pK_a with the Hammett constant of the phenyl substituent for compounds **6a**, **6d**, **6e**, **6f**.

To investigate the scope of the cascade process under the optimized conditions described above, the anions of cyanocarboxylates **6** and **7** were added to cyclohexanone. The results of those experiments are summarized in Table 2. A total 15 of tricarbonyl compounds (**8a–o** and **9a–c**) were obtained in moderate yields. All the products were successfully characterized.

Next, we investigated the use of 2-cyclopenten-1-one, 2-cyclohepten-1-one, and 3-methyl-2-cyclohexen-1-one as the enone component for the cascade process to further explore the scope of the methodology. The results are presented in Table 3. For 2-cyclopenten-1-one, the tricarbonyl compound **9a** was obtained in 80% yield, whereas for 2-cyclohepten-1-one the desired product **9b** was obtained in 50% yield. In the case of 3-methyl-2-cyclohexen-1-one, **9c** was obtained in 38% yield. This lower yield was attributed to the steric hindrance caused by the methyl group at C-3 of the cycloalkenone. This assumption is supported by the failure to obtain the cascade product when the more sterically hindered 4,4-dimethyl-2-cyclohexen-1-one was used as the substrate.

Interestingly, ^1H NMR spectra for all the cascade products obtained from 2-cyclohexen-1-one and 3-methyl-2-cyclohexen-1-one were isolated as a mixture of keto and enol tautomers. In contrast only a single keto tautomer or the keto diastereomers

were observed by ^1H NMR for the adducts derived from 2-cyclopenten-1-one and 2-cyclohepten-1-one (*i.e.*, **9a** and **9b**). Computational results indicate that the keto-tautomer of compounds **9a** and **9b** is 1.365 and 1.366 kcal mol $^{-1}$, respectively, more stable than the corresponding enol-tautomer. On the contrary, for compound **8a**, the enol-tautomer is only 0.274 kcal mol $^{-1}$ more stable than the corresponding keto-tautomer. This small energy difference could explain the reason to observe this product as a mixture of tautomers. Further investigation on the tautomeric behavior of these systems is currently underway. Clearly, the cascade process can occur for 5, 6, and 7-membered cycloalkenones, even enones showing moderate steric hindrance.

After proving the efficiency of the cascade process, we investigated the possibility of performing annulations *via* intramolecular condensation reactions. Thus, when **14b** was treated with NaH in THF at rt, followed by the addition of triphenylvinylphosphonium bromide (Schweizer's reagent)¹⁹ no reaction was observed. If the reaction mixture was heated under reflux, several spots are observed on TLC. However, when DBU was used as the base (in CH₃CN), 39% of intramolecular Wittig product **10** was obtained after purification, along with unreacted starting material and traces of two unknown compounds. Treatment of **8b** with methylvinyl ketone and cyclopentenone as the Michael acceptors in the presence of DBU (in CH₃CN at room temperature), afforded cyclic products **11** and **12** in 88 and 32% yield, respectively (Table 4). It is noteworthy that decarboxylation occurred during the formation of **11** and **12**.

The preparation of annulated products **10**, **11**, and **12** nicely exemplifies the synthetic potential of β -keto- β' -acylcycloalkancarboxylic acid esters **8** as scaffolds to obtain products with increased structural complexity. With some adjustments, we believe that compounds **8** can be used to obtain diverse molecules such as the core of pacifigorgianes²⁰ **13**, the

Table 3 Use of different cycloalkenones to explore the scope of the process

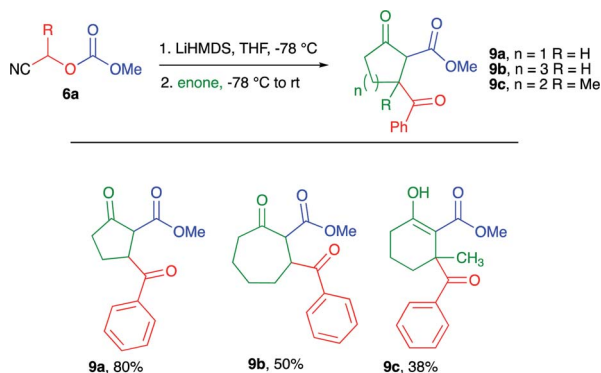
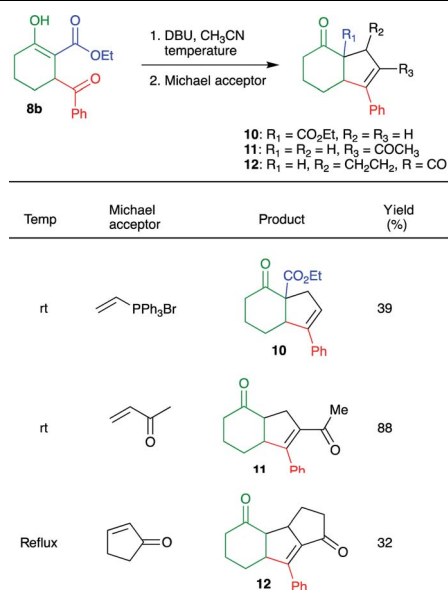


Table 4 Further transformations of cascade product **8b**



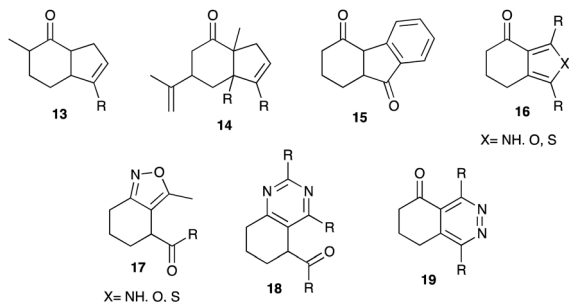


Fig. 2 Potential use of tricarbonyl compounds **8** to generate structural diversity.

sesquiterpenoid cyperolone²¹ **14**, indanones²² **15**, furans²³ pyrroles and thiophenes **16**, 1,2-azoles **17**, pyrimidines **18** and 1,2-diazines **19** (Fig. 2).

Experimental

General information

All experiments involving air and/or moisture-sensitive compounds were conducted in an oven dried round-bottom flask capped with a rubber septum under a positive pressure of nitrogen. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred *via* syringe or stainless-steel cannula. Low temperature baths were ice/water (0 °C), CO₂(s)/acetone (−78 °C). Unless otherwise noted, reaction temperatures refer to that of the bath. Concentration refers to removal of volatiles on a rotary evaporator below 35 °C. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using glass plates pre-coated with silica gel (0.25 mm, 60 Å pore size, 230–400 mesh, Merck) impregnated with a fluorescent indicator (254 nm). Materials on TLC plates were visualized under an ultraviolet lamp (254 nm) and/or by submersion of the plate in a solution of phosphomolybdic acid (5%) containing a trace of ceric sulfate in aqueous sulfuric acid (5% v/v) followed by charring on a hot plate. Flash column chromatography (FCC) was performed according to Still *et al.* with silica gel 60 (40–63 μm). All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Unless otherwise noted, all reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR.

Materials and methods

All the reagents were purchased from Sigma-Aldrich and were used as received unless other thing stated. Solvents were distilled prior to use. Anhydrous solvents were distilled under nitrogen atmosphere. THF and diethyl ether were distilled on sodium benzophenone ketyl; MeOH on magnesium activated with 5% iodine. Et₃N, CH₃CN dichloroethane and DMF were distilled on CaH₂.

Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra and carbon nuclear magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were recorded on Agilent-Inova-300 and Varian VNMRs-400 NMR spectrometers. Proton chemical shifts are expressed in parts per million (ppm, δ scale) and are referenced to tetramethylsilane

(TMS: 0.0). Carbon chemical shifts are expressed in parts per million (ppm, δ scale) and are referenced to tetramethylsilane (TMS: 0.0). For compounds **6e**, **7e**, **7f**, **7h**, **7p**, **8g**, and **8n**, CDCl₃ was used as a standard. This information is included in the ESI.† Data are represented as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, ddt = doublet of doublets of triplets, dqd = doublet of quartets of doublets, m = multiplet, br = broad, app = apparent), integration, and coupling constant (*J*) in Hertz (Hz).

IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 400 FT-IR/FIR spectrometer with ATR. Mass spectra were carried out on a JEOL SMX-102a spectrometer.

Method A

A 2 M aqueous solution of NaCN (4.8 mL) was added dropwise to a mixture of the aldehyde (5 mmol), ClCOOMe (0.43 mL, 5.5 mmol) and (*n*Bu)₄NBr (160 mg, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (6.25 mL) at ambient temperature. The resultant mixture was vigorously stirred overnight, the two phases were separated, and the organic layer was washed with sat. NaCl dried on anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂).

Method B

CNCOOEt (0.108 mL, 1.1 mmol) was slowly added to a mixture of aldehyde (1 mmol) and DMAP (6 mg, 0.05 mmol) in CH₃CN (2 mL) under nitrogen atmosphere at ambient temperature. When all the starting material has been consumed (TLC) the reaction mixture is poured on sat NaCl (5 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The organic extracts were combined and dried on anhydrous Na₂SO₄, the solvent evaporated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography.

Cyano(phenyl)methyl methyl carbonate (6a). Prepared following Method A. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 755 mg (79%) of a translucent yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.27 (s, 1H, CHCN), 7.47–7.48 (m, 3H, *m,p*-C₆H₅), 7.53–7.56 (m, 2H, *o*-C₆H₅) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 56.0, 66.7, 115.8, 128.0, 129.4, 130.8, 131.3, 154.2 ppm. APCI: *m/z* calculated for C₈H₈NO₄ [M + H]⁺ = 192.0661; found: 192.0703.

Cyano(furan-2-yl)methyl methyl carbonate (6b). Prepared following Method A. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 729 mg (80%) of a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.34 (s, 1H, CHCN), 6.44–6.45 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3.2 Hz, 3-C₄H₃O), 6.72–6.73 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, 4-C₄H₃O), 7.51–7.52 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 5-C₄H₃O). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 56.1, 59.5, 111.3, 113.3, 113.8, 143.6, 145.4, 154.0 ppm. APCI: *m/z* calculated for C₈H₈NO₄ [M + H]⁺ = 182.0453; found: 182.0502.

tert-Butyl (cyano(phenyl)methyl)carbonate (6c). A 2 M aqueous solution of NaCN (4.8 mL) was added dropwise to a mixture of benzaldehyde (5 mmol), Boc₂O (1.2 g, 5.5 mmol) and (*n*Bu)₄NBr (16 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (6.25 mL) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred



overnight, the two phases were separated, and the organic layer was washed with sat NaCl, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 845 mg (72%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H, *Ot*-Bu), 6.14 (s, 1H, CHCN), 7.34–7.36 (m, 3H, *m,p*- C_6H_5), 7.43–7.45 (m, 2H, *o*- C_6H_5) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 27.7, 65.8, 85.0, 116.2, 128.0, 129.3, 130.6, 131.7, 151.7 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 234.1130; found: 234.1124.

Cyano(4-methoxyphenyl)methyl methyl carbonate (6d). Prepared according to Method A with the following modification: the reaction mixture was stirred at 40 °C for 12 h. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 700 mg (63%) of a pale-yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H, COOCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.20 (s, 1H, CHCN), 6.95 (m, 2H *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.47 (m, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 55.5, 55.9, 66.5, 114.7, 116.0, 123.4, 129.9, 154.2, 161.5 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 222.0766; found: 222.0769.

(2-Bromophenyl)(cyano)methyl methyl carbonate (6e). Prepared following Method A. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 1.23 g (91%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.57 (s, 1H, CHCN), 7.61–7.64 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.73–7.76 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.87–7.89 (m, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 8.14–7.16 (m, 1H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 56.4, 63.0, 114.7, 126.0, 126.9, 129.3, 131.6, 134.9, 146.9, 153.6 ppm. ESI^+ : m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 269.9766; found: 269.9775.

Cyano(2-nitrophenyl)methyl methyl carbonate (6f). Prepared following Method A. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 1.16 g (93%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (s, 1H, CHCN), 7.67–7.71 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.79–7.83 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.94–7.96 (m, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.21–8.24 (m, 1H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 56.4, 63.0, 114.7, 126.0, 127.0, 129.3, 131.7, 134.9, 146.9, 153.6 ppm. ESI^+ : m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 237.0511; found: 237.0510.

(6-Bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(cyano)methyl methyl carbonate (6g). Prepared according to Method A with the following modification: the reaction mixture was stirred at 40 °C for 12 h. The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 1.32 g (84%) of a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.04 (s, 2H, OCH_2O), 6.51 (s, 1H, CHCN), 7.04 (s, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}$), 7.16 (s, 1H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 56.2, 66.2, 102.8, 109.3, 113.3, 114.9, 115.3, 123.8, 148.3, 150.5, 153.9 ppm. ESI^+ : m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 313.9664; found: 313.9658.

Cyano(phenyl)methyl ethyl carbonate (7a). Prepared according to Method B (reaction time 8 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 203 mg (99%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.21–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.26 (s, 1H, CHCN), 7.44–7.45 (m, 3H, *m,p*- C_6H_5),

7.52–7.54 (m, 2H, *o*- C_6H_5) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 65.7, 66.5, 115.9, 128.0, 129.4, 130.7, 131.4, 153.5 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 206.0817; found: 206.0849.

Cyano(furan-2-yl)methyl ethyl carbonate (7b). Prepared according to Method B (reaction time 8 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 190 mg (97%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.22–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.32 (s, 1H, CHCN), 6.43 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.2$ Hz, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 6.71 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.5 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 59.3, 65.9, 111.3, 113.1, 113.9, 143.8, 145.4, 153.3 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 196.0610; found: 196.0626.

Cyano(thiophen-2-yl)methyl ethyl carbonate (7c). Prepared according to Method B (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 195 mg (92%) of a brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J = 7.16$ Hz, OCH_2CH_3), 4.25–4.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.48 (s, 1H, CHCN), 7.04–7.05 (m, 1H, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.36–7.38 (m, 1H, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.46–7.47 (m, 1H, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 61.5, 65.8, 115.0, 127.3, 129.4, 130.0, 132.7, 153.2 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 212.0381; found: 212.0395.

tert-Butyl 2-(cyano((ethoxycarbonyloxy)methyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (7d). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 248 mg (84%) of a translucent orange oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz, OCH_2CH_3), 1.58 (s, 9H, *Ot*-Bu), 4.22–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.18–6.20 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 6.70–6.71 (m, 1H, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 6.81 (s, 1H, CHCN), 7.31–7.32 (m, 1H, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 28.0, 60.3, 65.5, 85.7, 110.7, 115.4, 117.6, 123.5, 124.7, 148.4, 153.5 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 295.1294; found: 295.1214.

Cyano(pyridin-2-yl)methyl ethyl carbonate (7e). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 190 mg (92%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 4.27–4.35 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.37 (s, 1H, CHCN), 7.37–7.39 (m, 1H, 5- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.58–7.60 (m, 1H, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.80–7.83 (m, 1H, 4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.66–8.67 (m, 1H, 6- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 66.0, 67.2, 115.3, 121.9, 125.0, 137.8, 150.3, 150.7, 153.4 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 207.0770; found: 207.0797.

Cyano(pyridin-3-yl)methyl ethyl carbonate (7f). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 197 mg (96%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz, OCH_2CH_3), 4.23–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.30 (s, 1H, CHCN), 7.40–7.42 (m, 1H, 5- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.89–7.91 (m, 1H, 4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.70–8.71 (m, 1H, 6- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.76–8.77 (m, 1H, 2- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 64.3, 66.1, 115.1, 124.1, 127.6, 135.6, 149.2, 152.0, 153.3 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 207.0770; found: 207.0797.



Cyano(pyridin-4-yl)methyl ethyl carbonate (7g). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 190 mg (92%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, 3H, $J = 7.14$ Hz, OCH_2CH_3), 4.22–4.29 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.22 (s, 1H, CHCN), 7.40 (d, 2H, $J = 6.19$ Hz, 3,5- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.68 (d, 2H, $J = 6.19$ Hz, 2,6- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 64.8, 66.2, 114.8, 121.6, 139.8, 150.9, 153.3 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 207.0770, found: 207.0809.

Cyano(2-nitrophenyl)methyl ethyl carbonate (7h). Prepared according to Method B (reaction time 2 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 245 mg (98%) of colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 4.26–4.34 (m, 2H, OCH_2CH_3), 7.00 (s, 1H, CHCN), 7.67–7.70 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.79–7.83 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.94–7.96 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.21–8.23 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 62.8, 66.2, 114.8, 126.0, 127.1, 129.3, 131.6, 134.9, 146.9, 153.0 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 251.0668; found: 251.0599.

Benzofuran-2-yl(cyano)methyl ethyl carbonate (7i). Prepared according to Method B (reaction time 5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 216 mg (88%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 4.29–4.37 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.49 (s, 1H, CHCN), 7.10 (s, 1H, 3- $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$), 7.28–7.32 (m, 1H, 6- $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$), 7.38–7.42 (m, 1H, 5- $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$), 7.52–7.54 (m, 1H, 7- $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$), 7.62–7.64 (m, 1H, 4- $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 59.9, 66.1, 109.5, 112.0, 113.7, 122.2, 123.9, 126.6, 127.0, 145.8, 153.3, 155.9 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 246.0766, found: 246.0770.

Benzo[*b*]thiophen-2-yl(cyano)methyl ethyl carbonate (7j). Prepared according to Method B (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 226 mg (86%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, $J = 7.14$ Hz, OCH_2CH_3), 4.28–4.36 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.58 (s, 1H, CHCN), 7.41–7.44 (m, 2H, 5,6- $\text{C}_8\text{H}_5\text{S}$), 7.62–7.63 (m, 1H, 3- $\text{C}_8\text{H}_5\text{S}$), 7.81–7.86 (m, 2H, 4,7- $\text{C}_8\text{H}_5\text{S}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 62.4, 66.0, 114.8, 122.7, 124.8, 125.2, 126.2, 126.8, 133.3, 138.4, 140.9, 153.3 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ = 216.0119, found: 216.0106.

***tert*-Butyl 2-(cyano((ethoxycarbonyl)oxy)methyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (7k).** Prepared according to Method B (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 275 mg (80%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, $J = 7.10$ Hz, OCH_2CH_3), 1.70 (s, 9H, *Ot*-Bu), 4.30–4.35 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.99 (s, 1H, CHCN), 7.08–7.09 (m, 1H, 3- $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 7.25–7.29 (m, 1H, 5- $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 7.35–7.39 (m, 1H, 6- $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 7.57–7.59 (m, 1H, 4- $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 8.06–8.09 (m, 1H, 7- $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 28.2, 61.6, 65.7, 86.1, 112.6, 115.3, 116.0, 121.7, 123.6, 126.2, 127.8, 129.3, 137.0, 149.8, 153.4 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 345.1450, found: 245.1482.

Methyl 2-(cyano((ethoxycarbonyl)oxy)methyl)benzoate (7l). Prepared according to Method B (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 232 mg (88%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J = 7.11$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.25–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 7.28 (s, 1H, CHCN), 7.51–7.55 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$), 7.63–7.67 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$), 7.83–7.86 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$), 8.05–8.10 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 52.7, 63.6, 65.6, 115.9, 128.1, 128.2, 130.2, 131.5, 132.8, 133.4, 153.2, 166.2 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 264.0872, found: 264.0841.

(2-Bromophenyl)(cyano)methyl ethyl carbonate (7m). Prepared according to Method B (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 270 mg (95%) of translucent oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 4.27–4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.57 (s, 1H, CHCN), 7.30–7.34 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.40–7.45 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.61–7.64 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.71–7.74 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 65.8 ($\times 2$), 115.1, 123.1, 128.3, 129.6, 130.7, 132.0, 133.5, 153.1 ppm. ESI $^+$: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 283.9922, found: 283.9927.

Cyano(2-methoxyphenyl)methyl ethyl carbonate (7n). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 212 mg (90%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.24–4.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.58 (s, 1H, CHCN), 6.92–6.95 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.00–7.05 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.40–7.44 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.56–7.58 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 55.7, 61.7, 65.4, 111.1, 115.9, 119.5, 120.9, 128.9, 132.0, 153.5, 156.7 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 236.0923, found: 236.0930.

Cyano(3-methoxyphenyl)methyl ethyl carbonate (7o). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 222 mg (94%) of a translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.24–4.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.22 (s, 1H, CHCN), 6.97–7.00 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.04–7.05 (m, 1H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.09–7.11 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.33–7.37 (m, 1H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 55.4, 65.6, 66.2, 113.0, 116.4, 116.5, 120.0, 130.4, 132.5, 153.4, 160.1 ppm. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 236.0923, found: 236.0955.

Cyano(cyclohexyl)methyl ethyl carbonate (7p). Prepared according to Method B (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 180 mg (85%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15–1.29 (m, 5H), 1.33 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz, OCH_2CH_3), 1.68–1.93 (m, 6H), 4.21–4.31 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.03 (d, $J = 5.88$ Hz, 1H, CHCN) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 25.3, 25.8, 28.1, 40.3, 65.5, 69.4. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 212.1287, found: 212.1255.



General procedure for conjugate additions

1 M LiHMDS (THF) (750 μ L, 0.75 mmol) was slowly added to a solution of cyanocarbonate (0.5 mmol) in THF (2.5 mL) at -78 °C under nitrogen atmosphere, and the resultant mixture stirred at this temperature for 15 min. Then, the enone (0.75 mmol) was added dropwise, and after the addition was completed, the mixture was allowed to reach ambient temperature. When the starting material has been consumed (TLC), the reaction was quenched by the slow addition of sat NH_4Cl (5 mL). The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3×20 mL); the organics were combined, dried (anh Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2).

Methyl 6-benzoyl-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8a). Prepared following the general procedure (reaction time 2 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 103 mg (79%) of a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65–1.95 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.17–2.44 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.55 (s, 3H, OMe), 4.48–4.50 (m, 1H, CH), 7.44–7.46 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.47–7.48 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 7.95–7.98 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 12.34 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 18.5, 26.1, 28.9, 41.0, 51.5, 97.2, 128.3, 128.7, 132.9, 133.7, 172.0, 174.5, 201.7 ppm. IR (cm^{-1}): 3334, 1738, 1714, 1673, 1333. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 261.1127, found: 261.1064.

Ethyl 6-benzoyl-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8b). Prepared following the general procedure (reaction time 2 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 103 mg (75%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, OCH_2CH_3), 1.67–1.94 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.32–2.39 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 4.01–4.06 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.50–4.53 (m, 1H, CH), 7.46–7.49 (m, 2H, *m*- C_6H_5), 7.55–7.57 (m, 1H, *p*- C_6H_5), 7.96–8.01 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 12.37 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 18.8, 26.3, 29.0, 41.0, 60.5, 97.6, 128.4, 128.7, 132.9, 136.6, 171.7, 174.5, 202.1 ppm. IR (cm^{-1}): 3448, 1740, 1682, 1651, 1334. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 275.1283; found: 275.1242.

tert-Butyl 6-benzoyl-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8c). Prepared following the general procedure (reaction time 5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 94 mg (62%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (s, 9H, *Ot*-Bu), 1.63–1.74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.30–2.34 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 4.43–4.47 (m, 1H, CH), 7.43–7.53 (m, 2H, *p*- C_6H_5), 7.49–7.55 (m, 1H, *m*- C_6H_5), 7.94–8.01 (m, 2H, *o*- C_6H_5), 12.55 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 19.0, 26.3, 28.1, 29.1, 41.3, 81.9, 98.8, 128.4, 128.7, 132.9, 133.6, 168.4, 173.8, 202.0 ppm. IR (cm^{-1}): 3061, 1716, 1683, 1648, 1317. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 303.1596; found: 303.1594.

Methyl 6-(furan-2-carbonyl)-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8d). Prepared following the general procedure (reaction time 2 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 102 mg (82%) of a light brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60–1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.83–1.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.27–2.32 (m, 2H,

$\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.55 (s, 3H, OMe), 4.22–4.23 (m, 1H, CH), 6.51–6.53 (m, 1H, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.19–7.20 (m, 1H, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.57–7.59 (m, 1H, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 12.33 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 18.6, 26.4, 28.9, 41.8, 51.6, 96.5, 112.3, 117.3, 146.4, 147.1, 172.0, 174.9, 190.8 ppm. IR (cm^{-1}): 3321, 1732, 1715, 1666, 1328. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 251.0919; found: 251.0824.

tert-Butyl 2-(3-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-ene-1-carbonyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (8e). Prepared following the general procedure (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 128 mg (70%) of a light brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz, OCH_2CH_3), 1.56 (s, 9H, *Ot*-Bu), 1.80–1.93 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.32–2.37 (m, 3H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.93–4.15 (m, 3H, OCH_2CH_3 , CH), 6.16–6.20 (m, 1H, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 6.98–6.99 (m, 1H, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 7.37–7.38 (m, 1H, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 12.42 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 18.8, 26.0, 27.7, 29.1, 50.8, 60.6, 84.9, 97.1, 109.7, 121.4, 128.7, 133.3, 149.2, 169.2, 174.7, 192.0 ppm. IR (cm^{-1}): 3476, 1744, 1717, 1673, 1619, 1310. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 364.1760; found: 364.1737.

Methyl 6-(thiophen-2-carbonyl)-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8f). Prepared following the general procedure (reaction time 2 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 95 : 5) to obtain 97 mg (69%) of a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 1.84–1.9 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.30–2.34 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.96–4.02 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.24–4.27 (m, 1H, CH), 7.10–7.12 (m, 1H, 4- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.59–7.61 (m, 1H, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.62–7.77 (m, 1H, 5- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 12.36 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 19.0, 26.9, 29.0, 43.0, 60.5, 97.4, 128.1, 131.7, 133.4, 143.3, 171.6, 174.7, 195.0 ppm. IR (cm^{-1}): 3091, 1737, 1715, 1652, 1333, 1216. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 281.0848; found: 281.0838.

Methyl 6-(2-bromobenzoyl)-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8g). Prepared following the general procedure (reaction time 1 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 143 mg (84%) of a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68–1.77 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.31–2.45 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.22–4.24 (m, 1H, CH), 7.26–7.31 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.36–7.40 (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.52–7.54 (m, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.60–7.64 (m, 1H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 12.36 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 18.5, 24.4, 29.0, 45.3, 51.7, 96.6, 119.9, 127.3, 128.5, 131.6, 134.1, 141.2, 172.1, 174.9, 203.6 ppm. IR (cm^{-1}): 3440, 1742, 1702, 1655, 1333, 1087. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 339.0232; found: 239.0232.

Ethyl 6-(2-bromobenzoyl)-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8h). Prepared following the general procedure (reaction time 5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 153 mg (87%) of a colorless oil (mp = 92–94 °C, EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (t, 3H, $J = 7.17$ Hz OCH_2CH_3), 1.63–1.81 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$) 2.32–2.44 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 4.13–4.19 (m, 2H, 7.38) (m, 1H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.54–7.56 (m, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.59–7.76 (m, 1H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 12.46 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 18.3, 24.1, 28.9, 45.2, 60.6, 96.5, 119.8,



127.1, 128.3, 131.5, 133.9, 141.1, 169.4, 174.8, 203.4 ppm. IR (cm⁻¹): 3064, 1703, 1651, 1617, 1304, 1086. APCI: *m/z* calculated for C₁₆H₁₈BrO₃ [M + H]⁺ = 353.0388; found: 353.0352.

Methyl 2-hydroxy-6-(2-nitrobenzoyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (8i). Prepared following the general procedure (reaction time 30 min). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 132 mg (86%) of a light-yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.61–1.71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.26–2.30 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.63 (s, 3H, OMe), 4.16–4.17 (m, 1H, CH), 7.20–7.24 (m, 1H, *m*-C₆H₄NO₂), 7.30–7.33 (m, 1H *m*-C₆H₄NO₂), 7.46–7.48 (m, 1H, *p*-C₆H₄NO₂), 7.55–7.57 (m, 1H, *o*-C₆H₄NO₂), 12.30 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 18.5, 24.3, 28.9, 45.3, 51.6, 96.6, 119.8, 127.3, 128.4, 131.6, 134.0, 141.1, 172.0, 174.9, 203.6 ppm. IR (cm⁻¹): 3001, 1742, 1702, 1657, 1440. APCI: *m/z* calculated for C₁₅H₁₆NO₆ [M – CO₂Me]⁺ = 247.0845; found: 247.0862.

Methyl 2-hydroxy-6-(3-methoxybenzoyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (8j). Prepared following the general procedure (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 77 mg (50%) of a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 1.62–1.79 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.31–2.37 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.01–4.02 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.46–4.48 (m, 1H, CH), 7.08–7.11 (m, 1H, *o*-C₆H₄), 7.35–7.39 (m, 1H, *o*-C₆H₄), 7.49–7.50 (m, 1H, *m*-C₆H₄), 7.56–7.58 (m, 1H, *p*-C₆H₄), 12.42 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 13.8, 18.6, 26.1, 28.8, 41.0, 55.4, 60.4, 97.5, 112.9, 119.0, 120.7, 129.5, 137.8, 159.8, 171.6, 174.3, 201.8 ppm. IR (cm⁻¹): 3074, 1738, 1716, 1682, 1329. APCI: *m/z* calculated for C₁₇H₂₁O₅ [M + H]⁺ = 305.1389; found: 305.1392.

Ethyl 2-hydroxy-6-picolinoylcyclohex-1-ene-1-carboxylate (8k). Prepared following the general procedure (reaction time 10 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 84 mg (61%) of a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 3H, *J* = 7.17 Hz, OCH₂CH₃), 1.68–1.77 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.33–2.36 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.96–4.01 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5.12–5.15 (m, 1H, CH), 7.47–7.49 (m, 1H, 5-C₅H₄N), 7.82–7.84 (m, 1H, 3-C₅H₄N), 8.05–8.06 (m, 1H, 4-C₅H₄N), 8.69–8.71 (m, 1H, 6-C₅H₄N), 12.35 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 19.0, 25.9, 29.0, 39.2, 60.2, 97.7, 122.3, 126.9, 136.9, 148.8, 152.7, 169.2, 174.2, 202.8 ppm. IR (cm⁻¹): 3054.9, 1739, 1695, 1652, 1583, 1347. APCI: *m/z* calculated for C₁₅H₁₈NO₄ [M + H]⁺ = 276.1236, found: 276.1200.

Ethyl 2-hydroxy-6-nicotinoylcyclohex-1-ene-1-carboxylate (8l). Prepared following the general procedure (reaction time 1.5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 105 mg (76%) of a light-yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 0.91 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃), 1.55–1.72 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.25–2.43 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.97–4.13 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.41–4.43 (m, 1H, CH), 7.22–7.39 (m, 1H, 5-C₅H₄N), 8.19–8.21 (m, 1H, 4-C₅H₄N), 8.72–8.73 (m, 1H, 6-C₅H₄N), 9.12–9.16 (m, 1H, 2-C₅H₄N), 12.29 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO) δ: 14.0, 18.7, 25.9, 28.8, 48.4, 60.7, 97.6, 124.5, 131.5, 136.2, 149.7, 153.9, 171.5, 174.5, 201.7 ppm. IR (cm⁻¹): 3048, 1737, 1716,

1784, 1584, 1331. APCI: *m/z* calculated for C₁₅H₁₈NO₄ [M + H]⁺ = 276.1236; found: 276.1204.

Methyl 2-hydroxy-6-(4-methoxybenzoyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (8m). Prepared following the general procedure (reaction time 12 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 90 : 10) to obtain 77 mg (53%) of a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.61–1.93 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.28–2.40 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.57 (s, 3H, CO₂Me), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.45–4.48 (m, 1H, CH), 6.93–6.98 (m, 2H, *m*-C₆H₄OMe), 7.94–8.00 (m, 2H, *o*-C₆H₄OMe), 12.35 (bs, 1H, OH) ppm. RMN ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 18.7, 26.6, 29.0, 40.7, 48.3, 58.7, 97.5, 113.9, 130.8, 163.5, 170.0, 174.6, 198.3 ppm. IR (cm⁻¹): 3328, 1742, 1714, 1662, 1334. APCI: *m/z* calculated for C₁₆H₁₉NO₅ [M + H]⁺ = 291.1232; found: 291.1251.

Methyl 6-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl)-2-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (8n). Prepared following the general procedure (reaction time 3 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 150 mg (78%) of a white solid (mp = 92–94 °C AcOEt) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.66–1.76 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.02–2.35 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.69 (s, 3H, OMe), 4.15–4.17 (m, 1H, CH), 6.03 (s, 2H, OCH₂O), 7.03 (s, 1H, *m*-C₆H₂Br), 7.05 (s, 1H, *o*-C₆H₂Br), 12.32 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 18.5, 24.6, 29.0, 45.0, 51.7, 96.7, 102.5, 108.5, 112.0, 114.2, 134.0, 147.3, 150.0, 172.0, 174.9, 202.5 ppm. IR (cm⁻¹): 3384, 1716, 1699, 1662, 1328, 1037. APCI: *m/z* calculated for C₁₆H₁₆BrO₆ [M + H]⁺ = 383.0130; found: 383.0155.

tert-Butyl 2-(3-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-ene-1-carbonyl)-1H-indole-1-carboxylate (8o). Prepared following the general procedure (reaction time 6 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 123 mg (60%) of a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 1.60 (s, 9H, *tert*-Bu), 1.89–1.99 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.34–2.37 (m, 2H, COHCH₂CH₂), 3.99–4.14 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.28–4.30 (m, 1H, CH), 7.23–7.27 (m, 1H, 5-C₈H₅N), 7.30 (s, 1H, 3-C₈H₅N), 7.37–7.44 (m, 1H, 6-C₈H₅N), 7.62–7.65 (m, 1H, 4-C₈H₅N), 7.98–8.01 (m, 1H, 7-C₈H₅N), 12.45 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 14.0, 18.7, 25.8, 27.9, 29.0, 43.4, 60.5, 84.5, 96.7, 114.5, 115.7, 117.0, 122.5, 123.1, 127.3, 137.5, 138.9, 149.6, 169.2, 174.8, 193.5 ppm. IR (cm⁻¹): 3053, 1736, 1679, 1652, 1613, 1321. APCI: *m/z* calculated for C₁₅H₁₈NO₄ [M + H]⁺ = 414.1917; found: 414.1865.

Methyl 2-benzoyl-5-oxocyclopentane-1-carboxylate (9a). Prepared following the general procedure (reaction time 5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 99 mg (80%) of a translucent yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.94–1.99 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.44–2.58 (m, 3H, COCH₂CH₂CH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.89–3.92 (d, 1H, *J* = 9.39 Hz, COCHCO), 4.50–5.57 (m, 1H, CH₂CHCO), 7.49–7.60 (m, 2H, *m*-C₆H₅), 7.61–7.62 (m, 1H, *p*-C₆H₅), 8.02–8.05 (m, 2H, *o*-C₆H₅) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 37.9, 47.2, 53.0, 57.1, 128.8, 129.1, 134.0, 135.4, 168.6, 199.0, 209.1 ppm. IR (cm⁻¹): 3053, 1748, 1724, 1678, 1321. APCI: *m/z* calculated for C₁₃H₁₁O₃ [M + H]⁺ = 247.0970; found: 247.1008.

Methyl 2-benzoyl-7-oxocycloheptane-1-carboxylate (9b). Prepared following the general procedure (reaction time 5 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/



EtOAc 80 : 20) to obtain 68 mg (50%) of a pale-yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49–1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.95–2.70 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.63–2.73 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{-CH}_2$), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.01–4.03 (m, 1H, COCHCO), 4.39–4.41 (d, 1H, $J = 10.18$ Hz, CH_2CHCO), 7.45–7.49 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.56–7.57 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.95–7.97 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 24.1, 26.9, 31.7, 43.2, 45.5, 52.6, 59.9, 128.6, 128.9, 133.5, 135.5, 170.0, 201.1, 207.6 ppm. IR (cm^{-1}): 3061, 1742, 1702, 1679, 1322. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 275.1283$; found: 275.1294.

Methyl 6-benzoyl-2-hydroxy-6-methylcyclohex-1-ene-1-carboxylate (9c). Prepared following the general procedure (reaction time 24 h). The residue was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 52 mg (38%) of a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (s, 3H, OCH_3), 1.70–1.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.90–1.94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.12–2.18 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.48–2.54 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 3.39 (s, 3H, OMe), 7.32–7.36 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.40–7.45 (m, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.81–7.83 (m, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 12.61 (bs, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 18.1, 24.9, 29.6, 34.8, 48.2, 51.1, 104.7, 128.3 ($\times 2$), 131.7, 136.7, 172.1, 172.8, 203.9 ppm. 3056, 1717, 1678, 1650, 1308. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 275.1283$; found: 275.1240.

Ethyl 4-oxo-1-phenyl-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-indene-3a-carboxylate (10). DBU (109 μL , 0.73 mmol) was added to a solution of **30** (100 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (3.7 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere. After stirring the mixture at this temperature for 15 min, triphenylvinylphosphonium bromide (202 mg, 546 μmol) was added portion wise. After the addition was completed, the mixture was stirring for 12 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (3×20 mL); the organics were combined, dried (anh Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2) (hexanes/EtOAc 70 : 30) to obtain 40 mg (39%) of translucent yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H, $J = 3.17$ Hz, OCH_2CH_3), 1.56–1.78 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.11–2.14 (m, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 2.46–2.50 (m, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$), 2.52–2.54 (m, 1H, CCH_2CH), 3.06–3.07 (m, 1H, CCH_2CH), 3.984.00 (m, 1H, CH), 4.02–4.22 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.93–5.95 (m, 1H, CCHCH_2), 7.31–7.35 (m, 5H, C_6H_5) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 21.5, 26.3, 38.3, 39.3, 51.5, 61.7, 65.8, 125.0, 126.3, 127.4, 128.4, 135.3, 144.4, 172.1, 208.7. IR (cm^{-1}): 2945, 1709, 1676, 1315. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 285.1491$; found: 285.1467.

2-Acetyl-1-phenyl-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-4H-inden-4-one (11). DBU (82 μL , 0.55 mmol) was added to a solution of **30** (100 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (1.2 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere. After stirring the mixture at this temperature for 15 min, methyl vinyl ketone (35 μL , 401 μmol) was added dropwise. After the addition was completed, the mixture was stirring for 12 h at 80 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by the addition of H_2O (5 mL). The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3×20 mL); the organics were combined, dried (anh Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2) (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 82 mg (88%) of

translucent oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.44 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.62–1.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75–1.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (s, 3H, COCH_3), 2.36–2.39 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.84–2.85 (m, 1H, CHCH_2C), 2.97–2.99 (m, 1H, CHCH_2C), 3.12–3.15 (m, 1H, CH), 3.48–3.50 (m, 1H, CH), 7.12–7.15 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.32–7.37 (m, 3H, $o,p\text{-C}_6\text{H}_5$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 22.4, 26.2, 29.8, 35.3, 39.4, 48.7, 53.7, 127.8, 128.4, 128.6, 136.2, 138.4, 155.1, 198.8, 212.4 ppm. IR (cm^{-1}): 1348, 1682, 1704, 1720, 2939. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 255.1385$; found: 255.1379.

8-Phenyl-2,3,3a,3b,5,6,7,7a-octahydrocyclopenta[a]indene-1,4-dione (12). DBU (82 μL , 0.55 mmol) was added to a solution of **30** (100 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (1.2 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere. After stirring the mixture at this temperature for 15 min, 2-cyclopenten-1-one (34 μL , 401 μmol) was added dropwise. After the addition was completed, the mixture was stirring for 24 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of H_2O (5 mL). The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3×20 mL); the organics were combined, dried (anh Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO_2) (hexanes/EtOAc 80 : 20) to obtain 31 mg (32%) of translucent oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51–1.61 (m, 1H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.02–2.10 (m, 2H), 2.24–2.37 (m, 1H), 2.47–2.50 (m, 2H), 2.61–2.65 (m, 2H), 2.84–2.89 (m, 1H), 3.63–3.70 (m, 1H, CH), 3.88–3.94 (m, 1H, CH), 7.39–7.43 (m, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.99–8.02 (m, 3H, $o,p\text{-C}_6\text{H}_5$) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 24.0, 27.8, 28.9, 39.1, 44.7, 53.3, 54.9, 59.3, 128.5, 129.5, 130.5, 132.1, 137.6, 151.2, 200.5, 212.3 ppm. IR (cm^{-1}): 1335, 1590, 1686, 2951. APCI: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 267.1385$; found: 267.1349.

Conclusions

We utilized a cascade process to obtain tricarbonyl compounds by adding anions of cyanocarboxylates derived from aromatic aldehydes onto 5, 6, and 7-membered cycloalkenones. During the process, we exploited the dual role of cyanocarboxylates: as “latent” acylcarbanions and as acylating reagents. The synthetic potential of the cascade products obtained was successfully demonstrated by forming bicyclic and tricyclic systems through intramolecular condensation reactions. These results suggest that tricarbonyl compounds can be used as scaffolds to generate structural diversity. The investigation of further transformations is currently underway and will be published in due course.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

The authors thank Facultad de Química, UNAM for financial support (Grant PAIP 50009062). We thank Professor D. E. Ward for revising the manuscript, and for helpful suggestions. We also thank Rosa Isela del Villar, Nayeli López, Georgina Duarte,



and Marisela Gutierrez for recording NMR, MS, and IR spectra. DM thanks CONACYT for Graduate Scholarship.

Notes and references

- G. Stork and L. A. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 5286–5287.
- R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 3649–3682.
- J. D. Albright, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 3207–3233.
- (a) G. Stork and L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 5273–5274; (b) G. Stork, J. C. Depezay and J. D'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 389–392; (c) J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 5259–5266; (d) G. Stork and T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 1275–1276; (e) G. Stork, T. Takahashi, I. Kawamoto and T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 8272–8273; (f) T. Takahashi, K. Kitamura, H. Nemoto, J. Tsuji and I. Miura, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3489–3492; (g) T. Takahashi, H. Iwamoto, K. Nagashima, T. Okabe and T. Doi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1997, **36**, 1319–1321; (h) O. S. Park, H. J. Hwang and W. Y. Lee, *Arch. Pharmacol. Res.*, 1993, **16**, 205–208; (i) A. Kende, K. Liu, I. Kaldor, G. Dorey and K. Koch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 8258–8270; (j) I. Kadota, Y. Hu, G. K. Packard and S. D. Rychnovsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**(33), 11992–11995; (k) E. H. Granados-Covarrubias and L. A. Maldonado, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 5097–5099.
- (a) A. T. Au, *Synth. Commun.*, 1984, **14**, 743–748, For recent methodologies, see: (b) H. M. Torres-Domínguez, L. A. Maldonado and R. Le Lagadec, *Tetrahedron Lett.*, 2020, **61**, 151414–151417; (c) S. Aoki, S. Kotani, M. Sugiura and M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3547–3549.
- (a) L. F. Tietze and A. Modi, *Med. Res. Rev.*, 2000, **20**(4), 304–322; (b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds and P. G. Bulger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7134–7186; (c) K. C. Nicolaou and J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2993–3009; (d) J. Poulin, C. M. Grisé-Bard and L. Barriault, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3092–3101; (e) C. Grondal, M. Jeanty and D. Enders, *Nat. Chem.*, 2010, **2**, 167–178; (f) H. Pellissier, *Chem. Rev.*, 2013, **113**(1), 442–524; (g) S. Zhi, S. Sanjun, X. Ma and W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 7632–7650.
- H. M. Torres-Domínguez, L. A. Maldonado and R. Le Lagadec, *Synth. Commun.*, 2017, **47**, 1250–1255.
- (a) A. Sharma, J. Pandey and R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 1812–1816; (b) T. Venkatesh, P. S. Mainkar and S. Chandrasekhar, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 5412–5416; (c) K. Asahi and H. Nishino, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1620–1634; (d) S. R. Lima and F. Coelho, *ACS Omega*, 2020, **5**, 8032–8045, and references therein.
- (a) F. W. Sum and L. Weiler, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 303–317; (b) B. Lygo, N. Oconnor and P. R. Wilson, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 688–6888; (c) S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto and V. Zanirato, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 1065–1114; (d) C. Simon, C. Thierry and J. Jean Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4957–4980; (e) D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux and J. Rodriguez, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 1085–1109; (f) T. Govender, P. I. Arvidsson, G. E. M. Maguire, H. G. Kruger and T. Naicker, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9375–9437; (g) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, 1976, **76**, 625–694.
- (a) V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman and P. Sharma, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 15233–15266; (b) S. Khaghaninejad and M. M. Heravi, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2014, **111**, 95–146; (c) T. J. Donohoe and R. D. C. Pullin, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 11924–11938; (d) C. Schmuck and D. Rupprecht, *Synthesis*, 2007, 3095–3110.
- S. P. Kolis, M. T. Clayton, J. L. Grutsch and M. M. Faul, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5707–5710.
- B. Thapa and H. Schlegel, *J. Phys. Chem. A*, 2016, **120**, 5726–5735.
- J. D. Chai and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615–6620.
- S. J. Grimme, *Comput. Chem.*, 2006, **27**, 1787–1799.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman and D. J. Fox, *Gaussian 16*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378–6396.
- (a) S. Dhers, A. Mondal, D. Aguilà, J. Ramírez, S. Vela, P. Dechambenoit, M. Rouzières, J. R. Nitschke, R. Clérac and J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 8218–8227; (b) M. A. Rosero-Mafla, J. I. Castro, N. E. Sánchez, C. A. Mujica-Martinez and M. N. Chaur, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 7685–7694.
- (a) C. D. Johnson, *The Hammett Equation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1973; (b) C. Hansch, A. Leo and R. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165–195.
- A. Kuźnik, R. Mazurkiewicz and B. Fryczkowska, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, **13**, 2710–2738.
- A. Srikrishn and D. H. Dethe, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 2012, **51**(2), 345–355.
- P. Klahn, A. Duschek, C. Liébert and S. F. Kirsch, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1250–1253.
- A. E. Cotman, B. Modéc and B. Mohar, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 2921–2924.
- C. Zhang, H. Jiang and S. Zhu, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 2677–2680.

